

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie
Campus Benjamin Franklin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Therapie der asymptomatischen Hyperurikämie nach
Nierentransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Samad Kor

aus Iran

Datum der Promotion: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
1. Einleitung	4
1.1 Nierentransplantation	4
1.1.1 Geschichte der Nierentransplantation und aktuelle Erfolgsraten	4
1.1.2 Entwicklung der Nierentransplantation in Deutschland	4
1.1.3 Komplikationen und Mortalität nach Nierentransplantation	7
1.2 Chronische Niereninsuffizienz	8
1.2.1 Pathophysiologie	8
1.2.2 Ursachen und Folgen der Niereninsuffizienz	9
1.2.3 Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz	11
1.3. Harnsäure	14
1.3.1 Physiologie des Harnsäurestoffwechsels	14
1.3.2 Hyperurikämie	15
1.3.3 Manifestation der Hyperurikämie	16
1.3.4 Hyperurikämie und Nierentransplantation	17
1.3.5 Ursachen für die hohe Prävalenz der Hyperurikämie nach Nierentransplantation ...	18
1.3.6 Therapie der Hyperurikämie	19
1.3.7 Asymptomatische Hyperurikämie nach Nierentransplantation	22
1.3.8 Pathophysiologische Bedeutung der Hyperurikämie für kardiovaskuläre und renale Erkrankungen	23
2. Fragestellung dieser Arbeit	26
3. Methoden und Material	27

3.1 Patientenrekrutierung	27
3.2 Erhobene Parameter	28
3.3 Statistik	29
4. Ergebnisse	31
4.1 Charakteristika der Studienpopulation	31
4.2 Die Serumharnsäurekonzentration und der eGFR-Verlauf über die Beobachtungszeit	35
4.3 Transplantatüberleben und Mortalität	38
4.4 Assoziation von Serumharnsäurekonzentration und eGFR	42
5. Diskussion	44
5.1 Die Serumharnsäure und das Transplantatüberleben	44
5.2 Die Serumharnsäure und die Mortalität	51
5.3 Die Serumharnsäure und die eGFR	54
5.4 Die Serumharnsäure und der Blutdruck	60
5.5 Aktuelle Klinische Richtlinien	62
5.6 Limitationen der Studie	63
5.7 Fazit	64
6. Appendix	65
6.1 Literaturverzeichnis	65
6.2 Abbildungsverzeichnis	76
6.3 Tabellenverzeichnis	77
6.4 Abkürzungsverzeichnis	78
6.5 Danksagung	79
6.6 Lebenslauf	80

6.7 Eidesstattliche Versicherung83

Zusammenfassung

Die Hyperurikämie stellt ein häufiges Problem nach Nierentransplantation dar und tritt bei der Mehrzahl aller transplantierten Patienten auf. Sie ist statistisch mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und ein Transplantatversagen assoziiert. Aktuelle Leitlinien empfehlen weder für die Normalbevölkerung noch für transplantierte Patienten eine medikamentöse Therapie der asymptomatischen Hyperurikämie. Die vorliegende Arbeit untersucht erstmalig die Auswirkungen einer medikamentösen harnsäuresenkenden Therapie auf das Patienten- und Transplantatüberleben bei asymptomatischer Hyperurikämie nach Nierentransplantation. 503 Patienten, die im Zeitraum von 1996 bis 2012 an der Charité-Universitätsmedizin Berlin nierentransplantiert wurden, wurden in die vorliegende retrospektive Analyse eingeschlossen. Es wurde die Mortalität, das Transplantatüberleben, die Transplantatfunktion und die Serumharnsäurekonzentration über eine mittlere Beobachtungsdauer von 81,2 Monate \pm 35,6 Monaten analysiert. 12 Monate nach Transplantation hatten 288 Patienten eine Harnsäure $>$ 7mg/dl. 225 dieser Patienten waren bis zu diesem Zeitpunkt nicht mit einer harnsäuresenkenden Medikation behandelt worden. Von diesen 225 Patienten wurden im weiteren Verlauf 52 Patienten mit Allopurinol behandelt, 37 mit Benzbromaron (Behandlungsgruppe, n=89), und 136 Patienten erhielten keine Medikamente gegen die Hyperurikämie (Kontrollgruppe). Zum Zeitpunkt 12 Monate nach Nierentransplantation war die eGFR in der Kontroll- und Behandlungsgruppe nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,15$). Die Serumharnsäurekonzentration war in der Gruppe mit harnsäuresenkender Therapie höher als in der Kontrollgruppe ($p<0,001$). Im Verlauf war eine harnsäuresenkende Therapie mit einer signifikant geringeren Gesamtmortalität (HR (95% KI) = 0,47 (0,26 – 0,85), $p= 0,013$) und einem signifikant geringeren Risiko für einen Transplantatverlust (HR (95% KI) = 0,43 (0,22 – 0,84), $p= 0,014$) assoziiert. Diese Ergebnisse aus der Kaplan Meier Analyse blieben in einer Cox Regression mit Adjustierung für Alter, Geschlecht und GFR signifikant. Die Differenz im durchschnittlichen Patientenüberleben lag bei 31 Monaten, die des Transplantatüberlebens bei 39 Monaten. Zehn Jahre nach der Transplantation hatten die Patienten in der Behandlungsgruppe eine niedrigere Serumharnsäurekonzentration ($p=0,001$) und eine höhere GFR ($p<0,001$) als die Patienten der Kontrollgruppe. Diese positive Assoziation von harnsäuresenkender Therapie und einem Benefit für das Patienten- und Transplantatüberleben war unabhängig davon, ob Allopurinol oder Benzbromaron zur Anwendung kamen. In Zusammenschau der Befunde kann festgehalten werden, dass die Behandlung einer asymptomatischen Therapie im vorliegenden Kollektiv nierentransplantierte Patienten mit einer signifikant geringeren Mortalität und einer geringeren Transplantatverlustrate assoziiert war. Da

es sich um eine retrospektive Analyse handelt, sind diese Ergebnisse als hypothesenbildend und nicht als beweisend für einen kausalen Zusammenhang anzusehen. Eine prospektive randomisierte Studie zur Behandlung der asymptomatischen Hyperurikämie nach Nierentransplantation erscheint auf dem Hintergrund dieser Befunde wünschenswert.

Abstract

Hyperuricemia is a common problem after kidney transplantation and occurs in the majority of transplanted patients. It is associated with an increased risk of cardiovascular events and graft failure. Current guidelines do not recommend treatment of asymptomatic hyperuricemia neither for the general population nor for transplanted patients. We investigated for the first time the effects of a urate lowering therapy on patient- and graft survival in asymptomatic hyperuricemia after kidney transplantation.

503 patients who underwent a kidney transplantation at the Charité Berlin from 1996 to 2012 were included in this retrospective analysis.

Mortality, graft survival, graft function and serum uric acid concentration were analyzed over a mean follow-up of $81,2 \pm 35,6$ months. 12 months after transplantation, 288 patients had serum uric acid concentrations $> 7\text{mg/dl}$. 225 of these patients had not been treated at this time point with a uric acid-lowering medication. Among these, 52 were treated with allopurinol, 37 with benzbromarone (treatment group, $n = 89$), and 136 received no medication against hyperuricemia (control group) during follow-up. At 12 months following kidney transplantation, the eGFR did not differ between the groups ($p = 0,15$). At baseline, serum uric acid was higher in the treatment group compared to controls ($p < 0,001$). In the course of the study a serum uric acid lowering therapy was associated with a significantly lower overall mortality (HR (95% CI) = 0,47 (0,26 to 0,85), $p = 0,013$) and lower risk of graft loss (HR (95% CI) = 0,43 (0,22 to 0,84), $p = 0,014$). These survival benefits remained significant in the Cox regression analysis after adjustment for age, gender and GFR. The difference of patient survival was 31 months and for graft survival 39 months. Ten years after transplantation, patients in the treatment group had lower serum uric acid concentrations ($p = 0,001$) and a higher GFR ($p < 0,001$) than control patients. The positive correlation of treatment and survival was independent of whether allopurinol or benzbromarone were used. In summary, treatment of asymptomatic therapy was associated with a significantly lower mortality and less graft loss rate in the present population of kidney transplant recipients. Since this is a retrospective analysis, these associative results do not finally prove a causal relationship. A prospective randomized trial for the treatment of asymptomatic hyperuricemia after kidney transplantation is desirable in the light of these findings.

1. Einleitung

1.1 Nierentransplantation

1.1.1 Geschichte der Nierentransplantation und aktuelle Erfolgsraten

Der Wunsch, kranke Organe durch gesunde zu ersetzen, war ein langgehegtes Ziel der Menschheit. Doch viele Jahre mussten vergehen, bis die Bestrebungen ein prognostisch akzeptables Resultat hervorbrachten. Zu Beginn des letzten Jahrhunderts ist der erste Versuch eine Nierentransplantation durchzuführen historisch dokumentiert. So führte 1902 der Österreicher Emerich Ullmann das erste Mal weltweit eine experimentelle Nierentransplantation (NTX) bei einem Hund in Wien durch.¹ Seit den 1960er Jahren entwickelte sich die Nierentransplantation zu einer Standardtherapie der chronischen terminalen Niereninsuffizienz. Ausschlaggebend hierfür war die Verwendung von Azathioprin und Prednisolon als Immunsuppressiva. Zu diesem Zeitpunkt lag die Einjahres-Überlebensrate bei gut kompatibler Verwandtentransplantation bei 75-90%. Die postmortale Einjahres-Überlebensrate betrug 50-60%. Im Laufe der Zeit verbesserte sich jedoch ihre Prognose, sodass sie derzeit bei Organen von verstorbenen Spendern bei 89% und bei Lebendspenden bei 95% liegt.² Die Langzeitüberlebensrate hingegen hat nicht in gleichem Maße zunehmen können wie die Kurzzeitüberlebensrate. In Deutschland liegt die 5-Jahres-Transplantatfunktionsrate nach Lebendspende bei 87,2%; nach Transplantation von Organen verstorbener Spender beträgt sie 71,1%.²

Momentan liegt die durchschnittliche Lebenserwartung nach Transplantation einer Niere von einem Lebendspender bei etwa 20 Jahren und nach einem postmortalen Transplantat bei etwa 10 Jahren.³ Die Nierentransplantation stellt den Goldstandard unter den Nierenersatzverfahren für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz dar. Nicht nur die betroffenen Patienten profitieren von der besseren Lebensqualität gegenüber einer Dialysetherapie, sondern auch transplantierte Patienten, die ebenfalls eine geringere Morbidität und Mortalität im Vergleich zu dialysepflichtigen Patienten zeigen.⁴

1.1.2 Entwicklung der Nierentransplantation in Deutschland

In Deutschland wurden von 1963 bis 2012 112 598 Organe transplantiert, davon über 73 000 Nieren (etwa 65% aller Transplantationen).⁵ Derzeit kann jedoch der Bedarf an Organen durch die Verfügbarkeit von Spendernieren nicht ausreichend gedeckt werden. Im Jahre 2012 wurden 2586 Patienten in Deutschland transplantiert und am Ende des Jahres standen 7645 Dialyse Patienten

auf der Warteliste für eine Nierentransplantation.⁶ Abbildung 1 zeigt die Entwicklung der Anmeldungen und Nierentransplantation von 2005 bis 2014 in Deutschland dar.

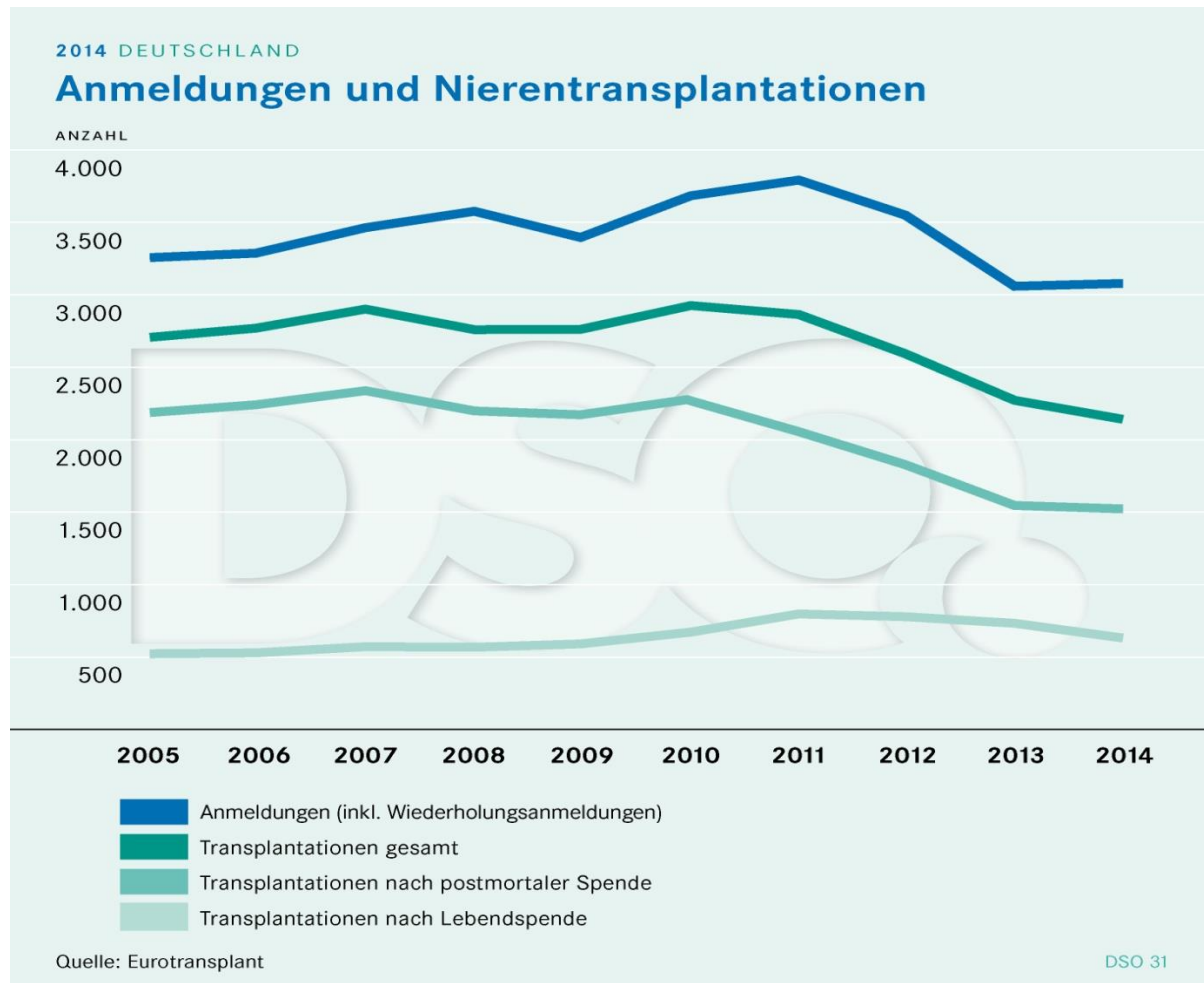


Abbildung 1: Anzahl der Anmeldungen und durchgeführten Nierentransplantationen nach Lebendspende, nach postmortaler Spende zwischen 2005–2014 (Quelle: Deutsche Stiftung Organtransplantation; entnommen aus den bundesweiten Grafiken zur Transplantation 2014; www.dso.de)

Es ist auch zu erkennen, dass seit vier Jahren die Zahl der Nierentransplantationen in Deutschland rückläufig im Vergleich zu den Vorjahren ist. Im Jahre 2010 wurde noch ein Höchstwert von 2937 Nierentransplantationen verzeichnet, wohingegen im Jahr 2012 die Anzahl bei 2586 lag. Im Jahr 2013 ging die Anzahl der postmortalen Spenden um 27% gegenüber dem Vergleichszeitraum 2004 bis 2012 zurück. Im Sommer 2012 wurde über Unregelmäßigkeiten bei der Organvergabe im Transplantationszentrum Göttingen berichtet. Diese und nachfolgende Schlagzeilen aus anderen Transplantationszentren gingen als sogenannter „Transplantationsskandal“ durch die Presse. Es ist zum heutigen Zeitpunkt zu konstatieren, dass dieser Transplantationsskandal die Spendenbereitschaft in der Bevölkerung nachhaltig beeinträchtigt hat. Dies ist umso dramatischer, als dass bereits vor den Geschehnissen 2012 die Anzahl der Spenden pro Einwohner in Deutschland weit hinter der Anzahl anderer europäischer Länder wie Spanien oder Österreich lag.

2014 wurde mit 2128 erfolgten Nierentransplantationen ein neuer Tiefstand erreicht. Derzeit warten in Deutschland rund 8000 Menschen auf ein Nierentransplantat und die durchschnittliche Wartezeit für eine Nierentransplantation nach postmortalen Spende, die bei etwa 6 Jahren liegt, verlängern sich somit vermutlich weiter. Abbildung 2 zeigt im Vergleich die Anzahl der postmortalen Organspender zwischen Deutschland und anderen Ländern im Jahr 2013.

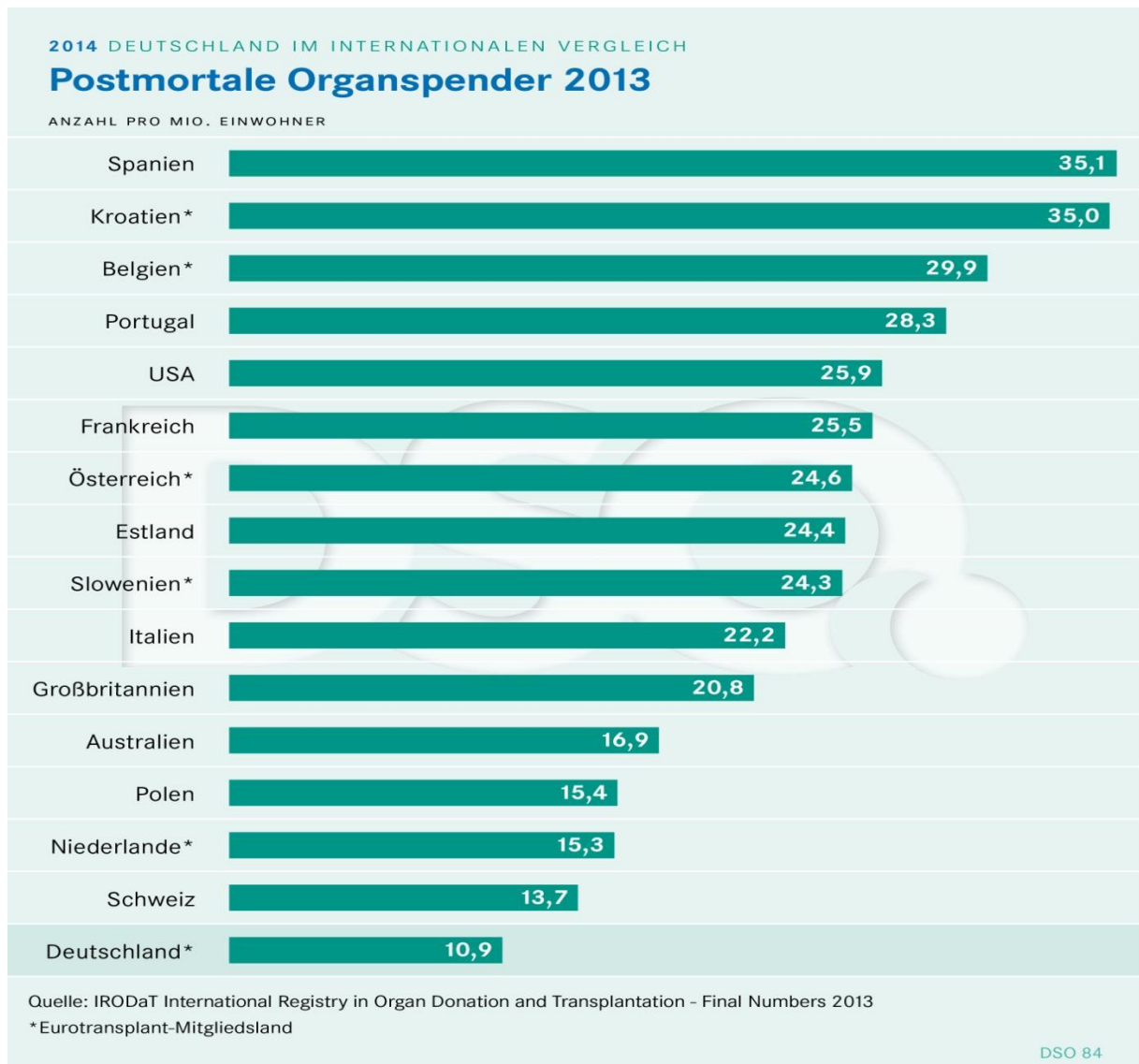


Abbildung 2: Anzahl der postmortalen Organspender 2013, Deutschland im internationalen Vergleich (Quelle: Deutsche Stiftung Organtransplantation; entnommen aus dem Jahresbericht der DSO 2014; www.dso.de)

1.1.3 Komplikationen und Mortalität nach Nierentransplantation

Die Nierentransplantation ist der Goldstandard zur Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz (NI). Transplantierte Patienten leben länger als Dialysepatienten mit vergleichbarem Alter auf der Warteliste.⁴

Begleiterkrankungen, systemischer oder vaskulärer Art wie z.B. Hypertonie oder Diabetes mellitus, erhöhen das Mortalitätsrisiko.⁷⁻⁹ Es konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen vor der Transplantation großen Einfluss auf einen vorzeitigen Tod nach Transplantation darstellt.¹⁰ Klassische Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Übergewicht treten häufiger in der Population der transplantierten Patienten als in der Normalbevölkerung auf.^{11,12} Etwa 60-80% entwickeln eine Hypertonie. Immunsuppressiva, insbesondere Ciclosporin, tragen zu einer weiteren Blutdrucksteigerung bei Post-Transplantationen bei.^{13,14} Zusammenfassend lässt sich das kardiovaskuläre Risiko nach Nierentransplantation durch klassische und nicht-klassische Risikofaktoren erklären. Neben den oben genannten klassischen Risikofaktoren gibt es auch spezifische sogenannte nicht-klassische Risikofaktoren. Darunter versteht man eingeschränkte Transplantatfunktionen, Nebenwirkungen der Immunsuppressiva, hohes Spenderalter und Virusinfektionen. Von besonderer Bedeutung sind hier die indirekten und direkten proarteriosklerotischen Eigenschaften von Calcineurin-Inhibitoren (CNI) und Steroiden zu nennen. Kardiovaskuläre Ereignisse stellen die häufigste Todesursache nach einer Nierentransplantation dar.

Auch der Skelettsystem der Transplantierten ist von Komplikationen betroffen. Das beruht teilweise auf bereits vorbestehenden Erkrankungen, wie einer renalen Osteopathie im Rahmen des sekundären Hyperparathyreoidismus, und teilweise ebenfalls auf Nebenwirkungen der Steroidtherapie, die zu Osteoporose und aseptischer Knochennekrose führen.^{15,16}

Ein häufiges metabolisches Problem nach einer Nierentransplantation stellt die Hyperurikämie dar. Sie ist vor allem bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, vorzutreffen, da das Medikament die renale Harnsäureausscheidung senkt. Nur gelegentlich manifestiert sich hingegen eine symptomatische Hyperurikämie in Form eines Gichtanfalls.¹⁷ Einzelheiten zu symptomatischer und asymptomatischer Hyperurikämie nach Nierentransplantation werden in den Kapitel „1.1.3 Manifestation der Hyperurikämie“ und „1.3.7 Asymptomatische Hyperurikämie nach Nierentransplantation“ noch weiter erläutert.

Die Inzidenz von Tumorleiden liegt bei immunsupprimierten Patienten bei 5-6% und ist damit gegenüber der normalen Population etwa 100-fach erhöht. Tumoren der Haut und Lymphome

stellen die häufigsten Entitäten nach einer Transplantation dar. Das Risiko der Erkrankung steigt proportional zur verabreichten Immunsuppressionskumulativdosis und der Zeit nach der Transplantation an.³

Für die Phasen nach der Transplantation kommt es im Laufe der Zeit zu einer progressiven Verschlechterung der Nierenfunktion. Dies wird häufig durch eine arterielle Hypertonie, eine Ciclosporin- oder Tacrolimus-Nephrotoxizität oder einer immunologischen Abstoßung verursacht.¹⁰ Eine weitere Ursache kann eine Rekurrenz der Grunderkrankung sein. Die Häufigkeit von Rekurrenz-Erkrankungen liegt bei ungefähr 10-20%.¹⁰

Die Immunsuppression geht ferner mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. In den 1960er Jahren waren Infektionserkrankungen mit einer Mortalitätsrate von 40% die am häufigsten diagnostizierte Todesursache nach einer Transplantation.¹⁰ Diese hat durch die Verwendung moderner Immunsuppressiva stetig abgenommen und liegt nun als Todesursache an zweiter Stelle deutlich hinter den kardiovaskulären Ereignissen.¹⁸ Weiterhin spielen verschiedene Risikofaktoren eine wichtige Rolle für das Patientenüberleben nach einer Nierentransplantation. Es ist bekannt, dass Verwandtenlebendspenden prognostisch besser sind als Spenden Nichtverwandter, wobei Letztere immer noch eine höhere Überlebensrate als die der Transplantation nach postmortalen Spende verzeichnet.

Das Alter des Patienten zur Nierentransplantation ist ein wichtiger Faktor für das Überleben. Studien haben gezeigt, dass insbesondere ältere Empfänger eine höhere Mortalität haben.¹⁹ Kardiovaskuläre Ereignisse stellen hier die Haupttodesursache der Organtransplantierten dar. Sie nehmen einen Anteil von mehr als die Hälfte ein.²⁰

1.2 Chronische Niereninsuffizienz

1.2.1 Pathophysiologie

Die chronische NI ist Folge eines anhaltenden Nierenfunktionsverlusts. Dabei nimmt die Nephronzahl irreversibel ab, sodass im Verlauf die Toxine und die harnpflichtigen Substanzen, die üblicherweise von der Niere ausgeschieden werden, akkumulieren. Das durch die akkumulierten nierenpflichtigen Substanzen hervorgerufene Krankheitsbild wird als „Urämie“ bezeichnet.

Eine fortgeschrittene Einschränkung der Nierenfunktion führt zu Veränderungen im Immunsystem des Betroffenen. Ein konsekutiv erhöhtes Mikroinflammationsniveau begünstigt im Zusammenspiel mit Veränderungen im Calciumphosphathaushalt, einem erhöhten Sauerstoffradikalniveau, einem Mangel an antiarteriosklerotischen Proteinen sowie dem Matrix Gla Protein die Entwicklung der Arteriosklerose.²¹ Früher glaubte man hinsichtlich der niereninsuffizienzassoziierten akzellerierten Arteriosklerose primär an einen passiven Prozess mit einer „Verkalkung“ der Gefäße durch Calcium und Phosphatablagerungen im Rahmen des erhöhten Calciumphosphatprodukts. Heute weiß man, dass es sich um einen aktiven, dynamischen Prozess handelt, in dem die Umwandlung von glatten Gefäßmuskelzellen in der Tunica media der Gefäße in osteoblasten-ähnliche Zellen eine zentrale Rolle spielt.

Die einer NI zugrunde liegenden Schädigungsprozesse können unterschiedlicher Natur sein. Mögliche auslösende Faktoren sind unter anderem metabolische Erkrankungen (z.B. im Rahmen eines Diabetes mellitus), genetisch festgelegte Anomalien der Nierenentwicklung, Immunkomplexablagerungen, Entzündungsmediatoren bei bestimmten Typen der Glomerulonephritis oder Toxinexpositionen bei Erkrankungen der renalen Tubuli und des Interstitiums. Ein weiterer Mechanismus, der weitgehend unabhängig von der bestehenden Grunderkrankung zu einer allmählichen Verschlechterung der Nierenfunktion führt, stellt die Hyperfiltration der noch vorhandenen funktionsfähigen Nephrone dar.

Die Antwort der Glomeruli auf das Überangebot des zu filtrierenden Plasmavolumens führt neben der mechanisch bedingten Hyperfiltration zu einer Ausschüttung von vasoaktiven Hormonen, proinflammatorischen Zytokinen und Wachstumsfaktoren. Wenn diese Anpassungsvorgänge nicht mehr genügen, entwickeln sich sklerosierende Prozesse glomerulärer Strukturen, die dazu führen, dass weitere Nephrone ausfallen.³

1.2.2 Ursachen und Folgen der Niereninsuffizienz

Die häufigsten Ursachen, die zu einer chronischen Niereninsuffizienz führen, sind folgende (geordnet von häufig nach selten):

- Diabetes mellitus
- Arterielle Hypertension
- Glomerulonephritis
- Zystennieren

Der Diabetes mellitus ist aktuell die häufigste Ursache einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz in Industrieländern.²² Verschiedene Mechanismen, die durch metabolische und hämodynamische Veränderungen gekennzeichnet sind, führen beim Diabetes mellitus zur Nephropathie. Die Schädigungen der glomerulären Basalmembran durch sogenannte „Advance glycation endproducts“ führen zu einer abnehmenden Permselectivität und schließlich zu einem Auftreten einer Mikroalbuminurie als erstes Zeichen einer klinisch manifesten diabetisch bedingten Nierenschädigung. Ferner kommt es zu einer Proliferation mesangialer Zellen mit einer histologisch erkennbaren mesangialen Expansion. Eine häufig parallel bestehende Hypertonie verstärkt diese Prozesse, z. B. die entstehende Hyperfiltration sowie – vornehmlich Angiotensin II vermittelt – die mesangiale Proliferation. Neben diesen direkten glomerulären Schäden führt Diabetes zu einer Mikroangiopathie, die in Nierenbiopsien diabetischer Patienten sichtbar wird.

Die zweithäufigste Ursache einer chronischen NI stellt die arterielle Hypertonie dar. Diese kann einerseits Ursache als auch Folge der NI sein.

Patienten mit chronischer NI weisen eine höhere Morbidität und Mortalität im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen auf.²³ Analog zu den oben beschriebenen Situationen nach einer Nierentransplantation stellen auch bei Dialysepatienten kardiovaskuläre Ereignisse die häufigste Todesursache dar – hier mit einem Anteil von mehr als 50% aller Todesfälle. Abbildung 3 zeigt die prozentuale Verteilung der Todesursachen der im Jahr 2006 verstorbenen Patienten mit Nierenersatztherapie.

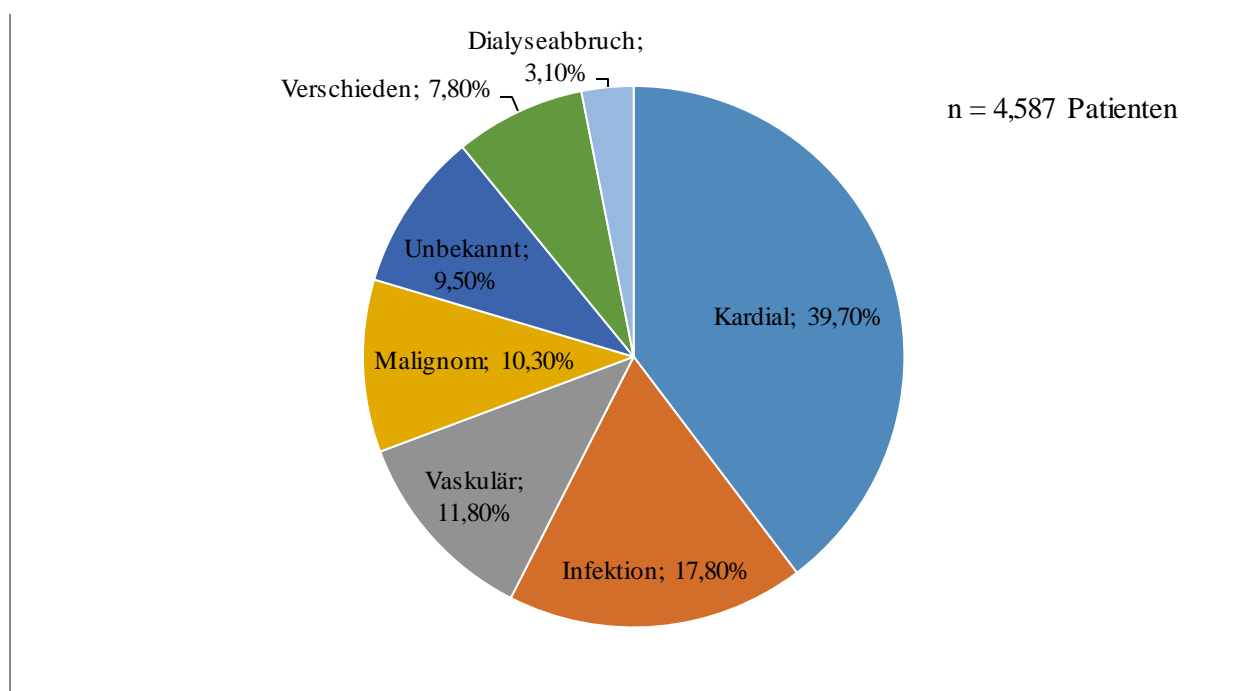


Abbildung 3: Todursachen (%) der im Jahr 2006 verstorbenen Patienten mit Nierenersatztherapie (Dialyse und Nierentransplantation); (Quelle: nach QUASI Niere Jahresbericht 2006/2007, Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie, Seite 38, Abbildung 35)

Diverse Mechanismen haben Einfluss auf die Entwicklung einer Hypertonie bei beeinträchtigter Nierenfunktion (renoparenchymatöse Hypertonie).²⁴ Es wurde wiederholt gezeigt, dass eine verminderte Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mit einem erhöhten Vorkommen einer Hypertonie assoziiert ist.^{25,26} Eine zentrale Rolle nimmt in diesem Zusammenhang die Stimulation der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) ein. Angiotensin II ist ein hochpotenter Vasokonstriktor; die erhöhte Aldosteronausschüttung führt zu einer Natrium- und Volumenretention. Auch zu beobachten ist die vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen im Sinne eines sog. „verstärkten Radikalstress“ im Vergleich zur Normalbevölkerung.²⁷ Die zentrale Rolle des Sympathikus bei der Entstehung der Hypertonie ist im Rahmen der Entwicklung der sogenannten „renalen Denervation“ in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Bei diesem Eingriff erfolgt eine Ablation der Nervenfasern, welche die A.renalis umgeben.

Die arterielle Hypertonie stellt einen wichtigen Risikofaktor für das Entstehen kardiovaskulärer Erkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit, der chronischen Herzinsuffizienz oder eines Apoplexes dar.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion geht jedoch nicht nur über die höhere Prävalenz einer Hypertonie mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher.²⁸ Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Patienten mit einer Niereninsuffizienz, die eine interventionelle Therapie einer koronaren Herzkrankheit (KHK) erhielten, eine dreimal höhere 5-Jahres Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne NI mit derselben Intervention hatten.²⁹

Im Gegensatz zu Urämiesymptomen, zu der Entstehung einer metabolischen Azidose oder im Gegensatz zu einer renalen Anämie, besteht das erhöhte kardiovaskuläre Risiko schon in den Frühphasen einer chronischen NI. Unter den Patienten mit chronischer NI leiden 14% an KHK, 31% an chronischer Herzinsuffizienz, 7% an Arrhythmien und 8% haben eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. Bei 74% der Patienten kann eine linksventrikuläre Hypertrophie festgestellt werden.^{30,31}

1.2.3 Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz

Um das Stadium der chronischen NI korrekt zu erfassen, ist es notwendig, die Nierenfunktion abzuschätzen. Die KDIGO-Guidelines (Kidney Disease Improving Global Outcomes) empfehlen

hierfür die GFR nach der CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)-Formel zu berechnen.³²

Die MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) stellt eine in der Klinik häufig verwendete Alternative dar. Es gibt verschiedene Varianten der MDRD-Formel; als Standard hatte sich die Vier-Variablen-MDRD-Formel durchgesetzt. Die Variablen sind Alter, Geschlecht, Serumkreatinin (Scr) und die Hautfarbe. Die Einbeziehung der Hautfarbe berücksichtigt die erhöhte Muskelmasse von Menschen schwarzafrikanischer Herkunft. Die MDRD-Formel benötigt keine Angabe des Körpergewichts, da sie die GFR für eine standardisierte Körperoberfläche von 1,73m² berechnet. Sie ist bei Menschen mit moderater bis schwerer chronischer Einschränkung der Nierenfunktion präziser als z. B. die Cockcroft-Gault-Formel.

Eine Forschergruppe des NIDDKD (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease), die Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), hat an einem großen Probandenkollektiv (8254 Teilnehmer) eine neue CKD-EPI genannte Formel entwickelt und diese an einem weiteren Kollektiv von 3896 Teilnehmern validiert. Die neue Formel schätzt die GFR präziser als die MDRD-Formel ein. Insbesondere in den Stadien I und II sind die Werte genauer.³²

Im Gegensatz zur MDRD-Formel wird bei der CKD-EPI-Formel zusätzlich abhängig vom Scr weiter differenziert.

MDRD-Formel:

$GFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (Scr)^{-1,154} \times (Alter)^{-0,203} \times (0,724 \text{ falls weiblich}) \times (1,210 \text{ falls schwarze Hautfarbe})$

CKD-EPI-Formel:

Frauen:

$$GFR = 144 \times \frac{(Scr)^{-1,209}}{0,7} \times 0,993^{Alter} \text{ [Kreatinin} \geq 0,7\text{mg/dL]}$$

$$GFR = 144 \times \frac{(Scr)^{-0,329}}{0,7} \times 0,993^{Alter} \text{ [Kreatinin} \leq 0,7\text{mg/dL]}$$

Männer:

$$GFR = 144 \times \frac{(Scr)^{-1,209}}{0,7} \times 0,993^{Alter} \text{ [Kreatinin} \geq 0,9\text{mg/dL]}$$

$$GFR = 144 \times \frac{(Scr)^{-0,411}}{0,7} \times 0,993^{Alter} \text{ [Kreatinin } \leq 0,9\text{mg/dL)]}$$

GFR in (ml/min/1,73m²)

Die Stadieneinteilung der NI erfolgt nach der GFR und der Albuminurie. Die Berücksichtigung der Albuminurie stellt eine Neuerung gegenüber den bisherigen Einteilungen dar und fußt auf dem hohen prognostischen Wert des Ausmaßes der Albuminurie für die Progression der Niereninsuffizienz und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Auf Tabelle 1 sind die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach KDIGO-Guidelines dargestellt.

Stadien der chronischen Niereninsuffizienz:

				Persistierende Albuminurie, Kategorien		
				A1	A2	A3
				Normal bis mild erhöht	Moderat erhöht	Stark erhöht
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30mg/mmol	>300mg/g >30mg/mmol
GFR-Kategorien (ml/min/1,73m ²)	G1	Normal oder hoch	≥90			
	G2	Mild verringert	60-89			
	G3a	Mild bis moderat eingeschränkt	45-59			
	G3b	Mild bis erheblich eingeschränkt	30-44			
	G4	Erheblich eingeschränkt	15-29			
	G5	Nierenversagen	<15			

Tabelle 1: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach KDIGO-Guidelines; Risikobewertung eine chronische NI zu erleiden nach Farben: Grün: sehr geringes Risiko, Gelb: moderat erhöhtes Risiko, Orange: hohes Risiko, Rot: sehr hohes Risiko (nach Levin A und Stevens PE: *Kidney International* (2013) 85, 49–61; doi:10.1038/ki.2013.444; published online 27 November 2013)

Dialyse:

Die Anzahl der niereninsuffizienten Patienten nimmt weiter zu. Im Jahr 2006 sind 66508 Patienten in Deutschland dialysepflichtig. Die Prävalenz der Dialysepatienten beträgt 808 pro eine Million Einwohner. Verglichen mit dem 1995 muss festgehalten werden, dass diese gestiegen ist. 1995 lag die Prävalenz noch bei 511 pro eine Million Einwohner mit insgesamt 41350 Dialysepatienten.

Abbildung 4 zeigt die Entwicklung der Anzahl von chronischer Nierenerersatztherapie zwischen 1995 bis 2006.

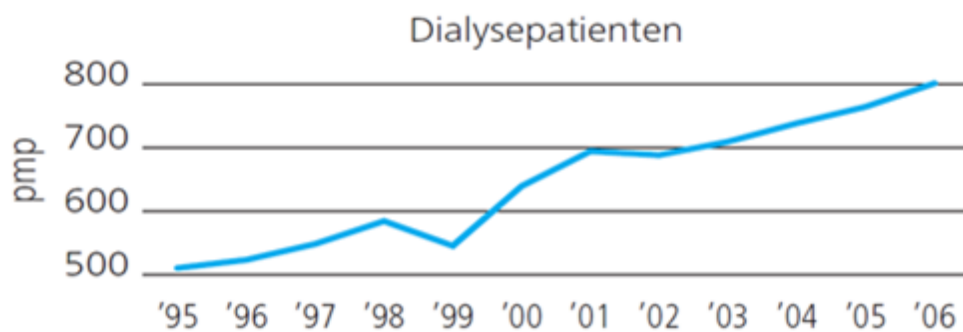


Abbildung 4: Jahresvergleich: chronische Nierenerersatztherapie 1995 – 2006 pro eine Million Einwohner (pmp); (Quelle: Jahresbericht 2006/2007 QUASI Niere, Qualitätssicherung in der Nierenerersatztherapie, Seite 6, Abbildung 2)

Es gibt verschiedene Dialyseverfahren. Im Quasi-Nierenbericht-2006 sah die prozentuale Verteilung in Deutschland folgendermaßen aus: Der überwiegende Teil der Patienten, 87,5%, wurde mit Hämodialyse versorgt; bei 7,3% erfolgte eine Hämodialfiltration, bei 0,4% eine Hämofiltration und bei 4,8% stellte die Peritonealdialyse das ausgewählte Verfahren dar.

1.3. Harnsäure

1.3.1 Physiologie des Harnsäurestoffwechsels

Außer den Menschen, Primaten und Vögeln ist ein Großteil der Tierwelt in der Lage Harnsäure in das gut wasserlösliche Allantoin umzuwandeln. Ihnen steht dafür das Enzym Urikase zur Verfügung. Diese Tatsache lässt sich durch unterschiedliche evolutionsbiologische Vorteile erklären. Man vermutet einen Selektionsvorteil, der antioxidativen oder wassersparenden Wirkung, die der Harnsäure zugeschrieben wird.³³

Harnsäure ist ein Endprodukt des Purinstoffwechsels. Zu den Purinbasen gehören Adenin, Guanin, Hypoxanthin und Xanthin. Die Purinnukleotidsynthese findet in allen Geweben statt, wohingegen der Abbau über die Xanthinoxidase nur in der Leber und zu einem geringen Teil im Dünndarm erfolgt. Der Großteil des Urats, mehr als 2/3 wird renal ausgeschieden; der Rest wird neben der Speichel- und Schweißsekretion überwiegend enteral ausgeschieden.³

Es handelt sich bei der Harnsäure um eine schwache Säure (pks-Werte von 5,75 und 10,3), die bei einem pH von 7,4 zu 98% als Mononatriumurat vorliegt. Im Plasma, in der extrazellulären

Flüssigkeit und in der Synovia überwiegen die Urate, die Salze der Harnsäure. Lediglich bis zu maximal 5% des Urats sind an Plasmakomponenten gebunden.¹⁰

Die Löslichkeit von Harnsäure ist stark abhängig vom pH-Wert des Urins. Bei einem pH von 5,0 ist der Urin bei Harnsäurekonzentrationen von 360-900 $\mu\text{mol/l}$ gesättigt. Eine Sättigung wird bei einem pH von 7,0 erst bei Konzentrationen von 94800-12000 μmol erreicht. Die tägliche Harnsäureausscheidung im Urin beträgt weniger als 800mg.³

Die Harnsäure erreicht den Endharn auf unterschiedliche Weise. In der Niere wird die Harnsäure filtriert, proximal sezerniert (v.a. im proximalen Tubulus) und zum Teil wieder rückresorbiert. Daher erreichen nur etwa 10% der Harnsäure des Primärharns den Endharn.¹⁰

1.3.2 Hyperurikämie

Die normalen Serumharnsäurewerte liegen bei Männern bei 200-400 $\mu\text{mol/l}$ (\cong 3,36-6,73mg/dl) und bei Frauen bei etwa 140-340 $\mu\text{mol/l}$ (\cong 2,35-5,72mg/dl). Werden diese Werte überschritten, liegt eine Hyperurikämie vor. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Bei letzteren nimmt die Prävalenz nach der Menopause deutlich zu, da Östrogene eine urikosurische (harnsäuresenkende) Wirkung haben.³³

Eine Hyperurikämie entsteht entweder durch eine gesteigerte Produktion oder verminderte Ausscheidung der Harnsäure. Gesteigerte Harnsäureproduktion:

Die Nahrung trägt über ihren Puringehalt zur jeweiligen Höhe der Harnsäureserumkonzentration bei. Durch purinfreie Kost kann die Harnsäureausscheidung bei Männern um etwa 200mg auf weniger als 600mg reduziert werden. Zu den Nahrungsmitteln mit hohem Puringehalt zählen z.B. Leber, Bries, Nieren und Sardellen.

Ein erhöhter Abbau der Purin-Nukleotide kann ebenfalls zu einer Hyperurikämie führen. Das kann unter anderem bei neoplastischen Prozessen, Chemotherapie, Hämolyse oder Rhabdomyolyse hervorgerufen werden.³

Ein beschleunigter Abbau von ATP kann im Rahmen von Glykogenspeicherkrankheiten, epileptischen Anfällen, körperlichen Anstrengungen im Allgemeinen oder während eines Myokardinfarktes verursacht sein.

Verminderte Harnsäureausscheidung:

Mehr als 90% der Patienten mit chronischer Hyperurikämie zeigen eine verringerte renale Ausscheidung von Harnsäure.

Veränderungen der Harnsäureausscheidung können auf eine eingeschränkte glomeruläre Filtration, eine verringerte Sekretion oder auf eine verstärkte tubuläre Rückresorption zurückgeführt werden. Man kann generell festhalten, dass die Harnsäureausscheidung gemäß dem Ausmaß der Nierenschädigung steigt, was bei der chronischen NI zu beobachten ist.³

Der Konsum von Alkohol führt sowohl zu einer erhöhten Uratproduktion als auch zu einer verminderten Harnsäureausscheidung. Die gesteigerte Uratproduktion lässt sich durch den beschleunigten ATP-Abbau in der Leber erklären. Zusätzlich führt Alkohol zu einer Ansäuerung der extrazellulären Flüssigkeit, welche die Harnsäuresekretion stört, was bei der Laktatazidose zu beobachten ist. Einen weiteren Auslöser in diesem Zusammenhang stellt der hohe Puringehalt in einigen alkoholischen Getränken, wie z.B. Bier dar.

Einen Einfluss auf die verminderte Harnsäureausscheidung haben auch Medikamente wie Diuretika, Ciclosporin und Ethambutol.³³

In der Praxis liegen oft beide Mechanismen als Ursache der Hyperurikämie zeitgleich vor.

1.3.3 Manifestation der Hyperurikämie

Nicht jede Hyperurikämie muss zwangsläufig Symptome verursachen. Eine symptomatische Hyperurikämie ist bei etwa 15% aller Erwachsenen nachweisbar, von denen etwa 20% im Laufe der Zeit eine Gicht entwickeln.¹⁰ Die häufigsten Krankheitsbilder der Hyperurikämie sind Gichtarthritis, Nephrolithiasis, die Uratnephropathie und die Harnsäurenephropathie.

Man unterscheidet den akuten Gichtanfall, von dem überwiegend Männer betroffen sind, von der chronischen Gicht. Beim ersten Anfall ist häufig das Großzehengrundgelenk im Sinne einer sogenannten „Podagra“ betroffen. Auslösende Ereignisse sind häufig Anlässe wie Alkoholexzesse und „Festessen“, die zu einer vermehrten Purin-Zufuhr führen.³⁴ Der akute Gichtanfall äußert sich klinisch als sehr schmerzhaft. Prinzipiell können alle Gelenke betroffen sein. Die schmerzhafteste Arthritis wird durch Ausfällung des Urats verursacht, das von Granulozyten phagozytiert wird und infolgedessen wiederum eine inflammatorische Reaktionen hervorruft.³⁵ Unbehandelt kommt es erst nach etwa sieben bis zehn Tagen spontan zur Beschwerdefreiheit.

Das nach symptomfreien Intervallen rezidivierende Auftreten der akuten Gichtanfälle kann in die chronische Gicht übergehen. Diese äußert sich durch chronische Gelenkveränderungen als Folge der Degeneration des Gelenkknorpels durch die abgelagerten Natriumuratkristalle. Sekundär

können arthrotische Veränderungen auftreten, die durch gelenknahe Weichteiltophi noch markanter erscheinen.

Zu den renalen Krankheitsbildern der Hyperurikämie zählt die Nephrolithiasis, die häufig, jedoch nicht zwangsläufig, mit Gicht assoziiert ist. Dabei weisen etwa 20% der Betroffenen, bei denen Harnsäuresteine ohne Arthritis entstehen, eine Hyperurikämie auf.³ Die Harnsäuresteine tragen über Obstruktion und Pyelonephritis zu interstitiellen renalen Entzündungs- und Vernarbungsprozessen bei.

Die Uratnephropathie stellt eine Spätkomplikation der Gicht dar. Sie kann klinisch stumm oder von der folgenden renalen Symptomatik gekennzeichnet sein: Proteinurie, Hämaturie, Abnahme der GFR im Rahmen der langsam fortschreitenden NI und Blutdruckerhöhung.³⁴ Die chronische Uratnephropathie bzw. Gichtnephropathie kann als chronisch interstitielle Nephritis aufgefasst werden, welche durch Uratkristallablagerungen mit konsekutiver chronischer Entzündungsreaktion im Interstitium des Nierenmarks und der Pyramiden bedingt ist.

In ihrer akuten Form kann die Uratnephropathie eine potentiell reversible Ursache eines akuten Nierenversagens sein. Sie wird durch eine Ausfällung großer Mengen von Harnsäurekristallen in den Nierentubuli und Sammelrohren hervorgerufen, die wiederum eine Störung des Harnabflusses zur Folge hat. Die Harnsäurepräzipitate führen zu einer Dilatation der Tubuli und einer Obstruktion der Sammelrohre. Die akute Harnsäurenephropathie ist die Folge einer plötzlichen Urat-Überproduktion, die mit einer Hyperurikosurie einhergeht. Die Uratkristallbildung wird dabei von einer Azidose und Dehydrierung begünstigt. Dieses Krankheitsbild ereignet sich oft im Rahmen einer medikamentösen zytostatischen Behandlung oder einer Bestrahlungstherapie von Neoplasien. Beispielhaft sei hier die Lymphomtherapie aufgeführt.

1.3.4 Hyperurikämie und Nierentransplantation

Die Hyperurikämie stellt eines der häufigsten metabolischen Probleme nach Nierentransplantation dar und tritt bei der Mehrzahl aller transplantierten Patienten auf. Untersuchungen haben zeigen können, dass insbesondere bei Patienten, welche mit Ciclosporin behandelt wurden, die Prävalenz der Hyperurikämie mit 84% äußerst hoch lag.¹⁷ In der Normalbevölkerung sind die Werte mit 5-25% deutlich geringer. Die 2008 erfolgte NHANES-Erhebung ergab eine Prävalenz von 21,4% in der US-amerikanischen Bevölkerung.³⁶ Nichtsdestotrotz bleibt der größte Teil der Patienten mit Hyperurikämie nach Nierentransplantation asymptomatisch. In der oben genannten Untersuchung

haben ausschließlich 7,6% aller nierentransplantierten Patienten mit Hyperurikämie im weiteren Verlauf Symptome der Gicht gezeigt.¹⁷ Abbildung 5 gibt eine Übersicht über die Prävalenz der symptomatischen und asymptomatischen Hyperurikämie nach Nierentransplantation.

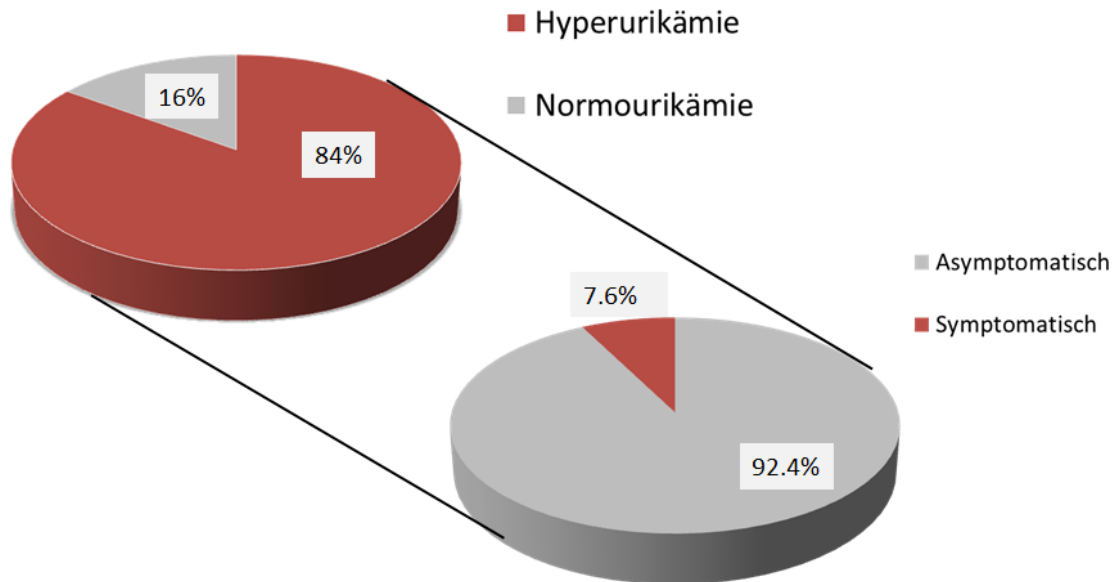


Abbildung 5: Prävalenz der symptomatischen und asymptomatischen Hyperurikämie nach Nierentransplantation (Nach Lin HY, New England Journal of Medicine, 321:287-292, 1989)

Das geringe Risiko der Entwicklung von Symptomen trotz bestehender Hyperurikämie ist vor allem durch die antiinflammatorische Wirkung der Immunsuppression zu erklären. Auch viele nichttransplantierte niereninsuffiziente Patienten entwickeln eine Hyperurikämie, da bei Niereninsuffizienz die Harnsäureausscheidung reduziert wird. Dennoch wurde beobachtet, dass bei dialysepflichtigen Patienten die Gichtanfälligkeit eine Rarität ist.³⁷ Als vermeintliche Erklärung dafür könnte eine mögliche antiinflammatorische Wirkung der Urämie selbst dienen.^{37,38}

1.3.5 Ursachen für die hohe Prävalenz der Hyperurikämie nach Nierentransplantation

Für das vermehrte Vorkommen einer Hyperurikämie nach Nierentransplantation gibt es unterschiedliche Gründe. Mit Einschränkung der Nierenfunktion nimmt die Elimination der Harnsäure, die als Endprodukt des Purinstoffwechsels zu mehr als 2/3 renal eliminiert wird, ab. Dies begründet, weshalb es nach einer Nierentransplantation öfter zu einer Entwicklung der

Hyperurikämie kommt als z.B. nach einer Lebertransplantation. Abgesehen davon spielt die Immunsuppression eine wichtige Rolle.

Den größten Einfluss auf die Harnsäurekonzentration haben unter den verschiedenen Immunsuppressiva die Calcineurininhibitoren (CNI). Es konnte gezeigt werden, dass bei einer CNI-freien Immunsuppression die Hyperurikämieprävalenz deutlich geringer ausfällt.¹⁷ Bei calcineurininhibitorfreien, Azathioprin basierten Regimen lag sie bei lediglich 30%.¹⁷ Der unterschiedliche Einfluss der Immunsuppression lässt u. a. durch folgende Mechanismen erklären: CNI führen zum einen zu einer verstärkten Rückresorption von Harnsäure im proximalen Tubulus. Zum anderen kommt es zu einer Reduktion des intraglomerulären Filtrationsdruckes und damit zur reduzierten Harnsäurefiltration aufgrund der intrarenalen Vasokonstriktion, insbesondere im Bereich des Vas afferens.¹⁷

Bemerkenswert hierbei ist, dass sich Ciclosporin und Tacrolimus in ihrer harnsäuresteigernden Wirkung unterscheiden. Dieser Effekt ist unter Ciclosporin deutlicher ausgeprägt als unter Tacrolimus: In einer US-amerikanischen Registerdatenanalyse (United States Renal Data System) wurde nach Risikofaktoren für die Entwicklung einer symptomatischen Hyperurikämie nach Nierentransplantation gesucht. Neben den Risikofaktoren, die auch aus der nichttransplantierten Bevölkerung bekannt sind, wie ein hoher Body-Mass-Index (BMI), hohes Alter und männliches Geschlecht, konnte auch ein erhöhtes Risiko unter der Verwendung von Ciclosporin bestätigt werden.³⁹ Bei Kindern ist nach einer Lebertransplantation die Entwicklung einer Hyperurikämie sehr wahrscheinlich. In einem pädiatrischen Kollektiv hatten im Verlauf eines Jahres nach der Lebertransplantation 72% der Patienten unter Ciclosporin eine Hyperurikämie; bei Tacrolimus behandelten Patienten trat diese hingegen nur in 18% der Fälle auf.⁴⁰ Ein erwähnenswerter Nebentbefund dieser Untersuchung ist, dass die Entwicklung einer asymptomatischen Hyperurikämie ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität und das Transplantatüberleben war.

1.3.6 Therapie der Hyperurikämie

Eine symptomatische Hyperurikämie (Gichtanfälle, Gichtarthritis, Uratlithiasis oder Uratnephropathie) gilt als klare Indikation für eine harnsäuresenkende Therapie. Die nichtmedikamentösen Veränderungen der Ernährung und der Lebensführung stimmen mit denen der Normalbevölkerung überein. Dazu zählen eine purinarne Kost, ein geringer Alkoholkonsum und die Reduktion des Körpergewichts.

Die medikamentöse Behandlung zur Senkung der Harnsäurekonzentration wird entweder durch die Reduktion der Synthese der Harnsäure (Xanthinoxidasehemmer) oder durch eine Steigerung der renalen Elimination (Urikosurika) erzielt.

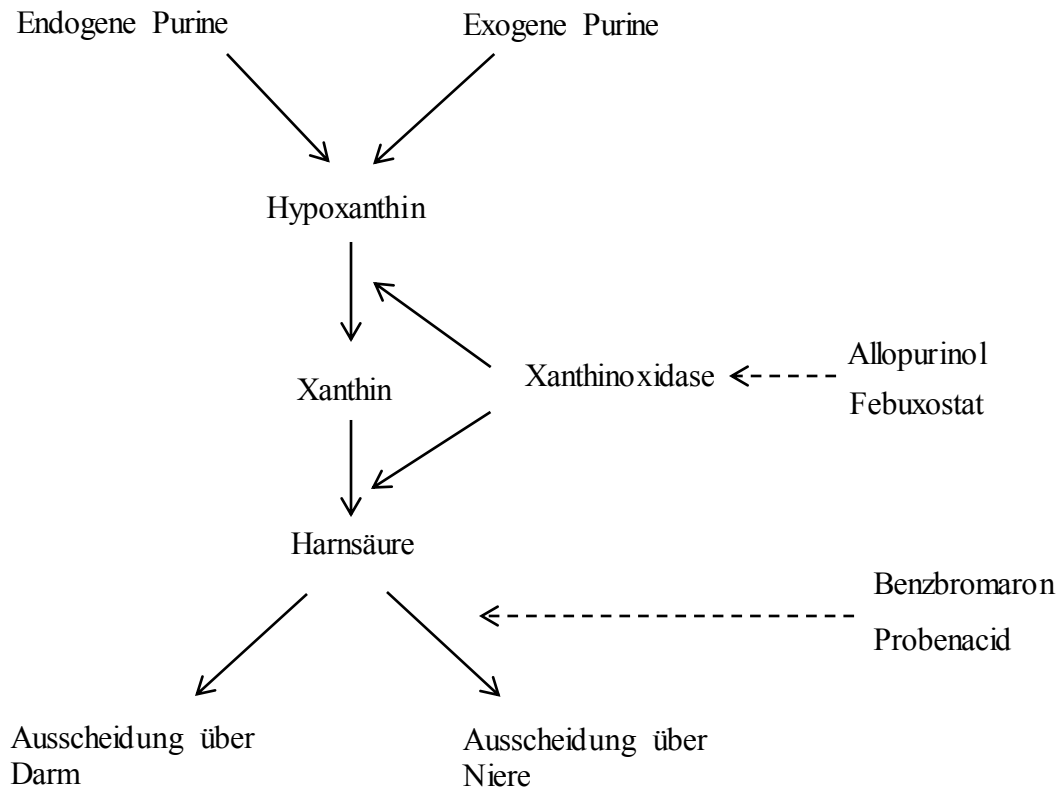


Abbildung 6: Pharmakologische Ansatzpunkte zur Senkung der Harnsäure

Abbildung 6 gibt eine Übersicht über die auf dem Markt befindlichen medikamentösen Optionen. Die zur Verfügung stehenden Urikosurika sind Benzbromaron und Probenecid. Diese senken die Harnsäure bei normaler Nierenfunktion effektiv. Mit sich verschlechternder Nierenfunktion nimmt allerdings die Wirkung der Urikosurika ab.⁴¹ In einer prospektiven Studien von Zürcher et al. konnte die vorteilhafte Behandlung von Benzbromaron im Vergleich zu dem wesentlich nebenwirkungsreicheren Allopurinol bei allen Patienten mit einer höheren GFR als 25ml/min dargelegt werden. Die Therapie mit Benzbromaron verringerte die Harnsäurekonzentration um durchschnittlich 45,9%. Es konnte ein annähernd linearer Zusammenhang zwischen GFR und Harnsäurereduktion gezeigt werden. Bei Patienten, die vor der Therapie eine GFR von mehr als 25ml/min hatten, konnte die Harnsäure in den Normalbereich gesenkt werden. Dies war bei der Mehrzahl der Patienten mit einer GFR < 25ml/min nicht der Fall.⁴²

In unserem Zentrum an der Charité - Campus Benjamin Franklin werden daher bei berechneten GFR-Werten ≤ 30 ml/min keine Urikosurika verwendet. Als Xanthinoxidaseinhibitor steht

Allopurinol den Urikosurika gegenüber. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist zu beachten, dass eine Allopurinol-Dosisreduktion erforderlich ist. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass bei einer zeitgleichen Einnahme von Allopurinol und Azathioprin Vorsicht geboten ist. Dies hat den Hintergrund, dass der Abbau von 6-Mercaptopurin, der aktive Metabolit von Azathioprin, abhängig von der Xanthinoxidase ist, wodurch aufgrund des gestörten Abbaus Azathioprin kumuliert. Wenn auf einen Einsatz von Allopurinol nicht verzichtet werden kann, muss zum einen die Allopurinol-Dosis reduziert werden und zum anderen muss eine Kontrolle des Blutbilds in geringen Abständen gewährleistet sein. Über Jahrzehnte hinweg wurden Nebenwirkungen unter einer Dosis von 100mg Azathioprin und 100mg Allopurinol bei Nierentransplantierten mit einer GFR von mehr als 30ml/min äußerst selten beobachtet.⁴³ Eine ernstzunehmende Nebenwirkung des Allopurinols ist das sehr selten auftretende Hypersensitivitätssyndrom, welches zu verschiedenen Krankheitsbildern führen kann. Dazu zählt die Allopurinol-induzierte Hypersensitivitäts-vaskulitis, welche eine schwere Dermatitis (Maximalvariante Steven-Johnson-Syndrom) einschließt. Eine NI wiederum erhöht das Risiko für das Auftreten eines Hypersensitivitätssyndroms.^{44,45}

Seit 2010 ist mit Febuxostat ein neues Medikament zur Behandlung der Hyperurikämie zugelassen. Bei Febuxostat handelt es sich wie auch bei Allopurinol um einen Hemmer der Xanthinoxidase, der als Alternative für die Behandlung der Hyperurikämie und Gicht eingesetzt wird. Mit der Einführung von Febuxostat steht erstmals seit 40 Jahren ein neues Medikament zur Behandlung der Hyperurikämie zur Verfügung. Ein signifikanter Unterschied ist, dass Febuxostat größtenteils hepatisch und nicht lediglich renal eliminiert wird. Demzufolge ist bei Patienten mit leichter und mittelmäßig eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich. Bei schweren Nierenfunktionseinschränkungen (GFR weniger als 30ml/min) steht, um mit Sicherheit die Wirksamkeit zu bestätigen, eine ausreichende Untersuchung aus. Die Phase III Studien von FACT (12 Monate) und APEX (6 Monate) konnten sogar zeigen, dass Febuxostat die Harnsäure stärker senkt als Allopurinol.⁴⁶ Allerdings konnte keine nennenswerte Vermeidung von Gichtanfällen nachgewiesen werden.

Mit etwa 1,40 Euro liegen die Kosten für die Tagetherapie für Febuxostat zehnfach höher als bei einer Allopurinol-Behandlung. In dem vom Hersteller erschienenen roten Handbrief wird vor dem Hypersensitivitätssyndrom (u.a. auch das Stevens-Johnson-Syndrom) gewarnt. Einige Patienten, die eine Hypersensitivitätsreaktion entwickelten, hatten bereits früher eine solche Reaktion auch unter Allopurinol-Einnahme und/oder eine NI erfahren.⁴⁷

Ebenso wie bei Allopurinol liegt eine Wechselwirkung mit Azathioprin vor. Der Einsatz bei Organtransplantierten wird derzeit aus Mangel an Erfahrung vom Hersteller noch nicht angeraten. Interessanterweise zeigt der Einsatz von Losartan (Angiotensin-II-Antagonist) eine harnsäuresenkende Wirkung durch Uratrückresorption im proximalen Tubulus. Dieser urikosurische Effekt konnte auch bei Patienten nach einer Nierentransplantation erbracht werden.⁴⁸

In der nächsten Tabelle (Tabelle 2) sind die Merkmale der beiden harnsäuresenkenden Medikamente Allopurinol und Febuxostat aufgelistet.

Tabelle 2: Vergleich der Xanthinoxidase-Hemmer Allopurinol und Febuxostat

	Allopurinol	Febuxostat
Eliminierung	renal	hepatisch
Zulassung bei eGFR < 30ml/min	Ja, reduziert	Nicht vollständig untersucht. Aufgrund fehlender Daten noch nicht empfohlen
Mechanismus	Xanthinoxidase Inhibition	Xanthinoxidase Inhibition
Harnsäuresenkung	Ca.30%	> 30%

1.3.7 Asymptomatische Hyperurikämie nach Nierentransplantation

Für die nicht transplantierte Bevölkerung wird die harnsäuresenkende Medikation bei einer asymptomatischen Hyperurikämie von den Leitlinien nicht empfohlen (EULAR und andere zitieren). Es existiert jedoch eine zunehmend kontrovers geführte Diskussion zu diesem Thema. Die Mehrheit der Autoren lehnt die medikamentöse Behandlung unabhängig von der Ausprägung der Hyperurikämie ab. Andere empfehlen eine Behandlung ab einer bestimmten Konzentration (Männer: 13mg/dl, Frauen: 10mg/dl) einzuleiten.⁴³ Trotz der Unstimmigkeiten ist man sich darüber einig, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Hyperurikämie und dem durch die Ablagerung von Harnsäurekristallen entstehenden Krankheitsbildern wie Gicht, Urolithiasis und Uratneuropathie existiert. Darüber hinaus gibt es immer mehr Daten, die implizieren, dass eine pathologisch erhöhte Harnsäurekonzentration auch mit anderen Erkrankungen assoziiert sein kann, die nicht durch Kristallablagerungen zustande kommen, wie z.B. Hypertonie, NI, Insulinresistenz und kardiovaskuläre Erkrankungen.

Unstimmigkeit herrscht darüber, ob tatsächlich ein kausaler oder lediglich ein assoziativer Zusammenhang zwischen der Harnsäurekonzentration und den genannten Erkrankungen existiert. Wenn ein kausaler Zusammenhang bestünde, müsste man zukünftig in Erwägung ziehen, auch asymptomatische Hyperurikämien zu behandeln.

Da Patienten nach einer Nierentransplantation deutlich häufiger eine gesteigerte Harnsäurekonzentrationen entwickeln und ein höheres kardiovaskuläres Risiko haben als die Normalbevölkerung, ist es insbesondere für dieses Patientenkollektiv bedeutsam, die Beziehung zwischen Harnsäure und kardiovaskulärem Risiko zu klären. In transplantationsmedizinischen Leitlinien wird dieses Problem nicht adressiert (KDIGO 2009).⁴⁹ Somit gilt in Analogie zur Normalbevölkerung die Regel, eine medikamentöse Behandlung erst bei symptomatischer Hyperurikämie einzuleiten. Inwieweit diese Herangehensweise nach aktuellem Forschungsstand gerechtfertigt ist, wird im Folgenden erörtert.

1.3.8 Pathophysiologische Bedeutung der Hyperurikämie für kardiovaskuläre und renale Erkrankungen

Es wird vermutet, dass die Erhöhung der Harnsäure eine kausale Rolle in der Entstehung des Bluthochdrucks spielt. Schon seit längerem gibt es in einem experimentellen Tiermodell Hinweise, die die Hypothese einer kausalen Bedeutung einer Erhöhung der Harnsäure mit der Entstehung des Bluthochdrucks unterstützen. Man induzierte in Ratten durch einen Urikase-Inhibitor eine Hyperurikämie. Diese Ratten entwickelten in den nachfolgenden drei Wochen eine Hypertonie, wohingegen die Ratten der Kontrollgruppe normotensiv blieben.⁵⁰ In den darauffolgenden Jahren sind neben dem experimentellen Tiermodell weitere bekräftigende Untersuchungen in humanen Kollektiven hinzugekommen. Es wurden beispielsweise Kinder im Alter von 6 bis 18 Jahren untersucht, die zur Abklärung einer Hypertonie zugewiesen wurden. Die Höhe der Harnsäurekonzentration korrelierte sowohl mit dem systolischen als auch mit dem diastolischen Blutdruck⁵¹. Dieses Resultat ist insofern von Bedeutung, als der Blutdruck dieser Patienten im Gegensatz zu älteren Patienten nicht maßgeblich durch vaskuläre Veränderungen beeinflusst wird. Ferner lag bei diesem jungen Kollektiv keine Einschränkung der Nierenfunktion vor. Dennoch beweisen diese Ergebnisse zwar eine Assoziation, jedoch noch keine Kausalität. So wäre es beispielsweise möglich, dass Kinder mit höherem BMI sowohl zu höherem Blutdruck als auch zu höherer Harnsäurekonzentration tendieren.

Dieselbe Arbeitsgruppe unternahm eine dreijährige prospektive randomisierte doppelblind geführte Studie, die 2008 veröffentlicht wurde. Diese Studie bot nun klare Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Harnsäure und Bluthochdruck.⁵² In dieser Studie wurde die adoleszenten Probanden mit erhöhter Serumharnsäurekonzentration, bei denen sich eine essentielle Hypertonie entwickelte, entweder mit Allopurinol oder mit einem Placebo behandelt. Bei den adoleszenten Hypotonikern, die mit Allopurinol behandelt wurden, sanken die Blutdruckwerte um 6,3mmHg systolisch und 4,6mmHg diastolisch innerhalb von 24 Stunden.

Bei der Placebo-Gruppe wurden keine bedeutenden Blutdruckänderungen registriert. Dennoch bietet der Zusammenhang zwischen Harnsäure und Bluthochdruck keine ausreichenden Beweggründe für eine Therapieindikation asymptomatischer Hyperurikämie nach einer Nierentransplantation.

Ein stärkeres Argument könnte ein Zusammenhang zwischen Harnsäure und der Transplantatfunktion darstellen. Die Hyperurikämie kann auf drei Arten die Nierenfunktion stören: durch Entstehung einer Urolithiasis, über eine intrarenale Vaskokonstriktion oder durch die inflammatorische Wirkung der Harnsäure mit konsekutiver Uratnephropathie.

2010 publizierte eine spanische Arbeitsgruppe eine prospektive randomisierte Studie, die den Effekt einer harnsäuresenkenden Therapie auf die Nierenfunktion nichttransplantierter Patienten untersuchte.⁵³ Die Untersuchung umfasste ein Patientenkollektiv von 113 niereninsuffizienten Patienten. Die Patienten erhielten entweder ein Placebo oder Allopurinol. Wie erwartet, nahm die GFR innerhalb von zwei Jahren in der Placebo-Gruppe ab. In diesem Beobachtungszeitraum stieg hingegen die GFR der Allopurinol-behandelten Patienten sogar leicht an. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen lag bei 6ml/min. Darüber hinaus sanken auch Entzündungsparameter wie das c-reaktive Protein (CRP) im Beobachtungszeitraum. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, dass bedeutend mehr Patienten aus der Placebo-Gruppe nach Ablauf des Beobachtungszeitraums kardiovaskuläre Ereignisse erlitten als in der Allopurinol-Gruppe.

Der Zusammenhang zwischen Harnsäure und kardiovaskulären Ereignissen war bereits in vorherigen Studien nachweisbar. In der NHANES I⁵⁴ wie auch in der Framingham-Studie bestanden Zusammenhänge.⁵⁵

Es werden unterschiedliche Mechanismen als mögliche Gründe für einen Zusammenhang zwischen Harnsäure und kardiovaskulären Ereignissen diskutiert: Hierzu zählen die Xanthinoxidase-abhängige Bildung von Sauerstoffradikalen, chronische Mikroinflammation,

endotheliale Dysfunktion, Stimulationen im Rahmen des RAAS sowie eine verstärkte Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen.

Es gibt wenige Daten, die sich auf die besondere Situation nach Transplantation beziehen. Der überwiegende Teil, der dargestellten Daten, bezieht sich auf die Normalbevölkerung. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass erhöhte Harnsäurewerte die bioptisch nachweisbare CNI-Toxizität steigern ließ.⁵⁶ Mit Ciclosporin behandelte Ratten mit Hyperurikämie zeigten eine ausgeprägtere arterioläre Hyalinose und interstielle Fibrose als die Ciclosporin behandelte normourikämische Ratten. In einer retrospektiven Analyse, bei der Lebertransplantierte Patienten unter einer CNI-basierten Immunsuppression standen, sank das Serumkreatinin von Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin und Hyperurikämie von $177,1 \pm 15,6 \mu\text{mol/l}$ auf $160,4 \pm 13,2 \mu\text{mol/l}$, signifikant ($p=0,01$) unter einer Allopurinol-Behandlung.⁵⁷

Eine 2008 publizierte Arbeit aus den USA zeigte weitere Anhaltspunkte für einen negativen Effekt der erhöhten Harnsäure auf die Funktion des Nierentransplantats und der kardiovaskulären Ereignisse. In der retrospektiven Untersuchung, die 307 nierentransplantierte Patienten umfasste, erreichten die mit Hyperurikämie nach sechs Monaten wesentlich häufiger ein kombiniertes Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses und einer bioptisch gesicherten chronischen Transplantatnephropathie.⁵⁸ Um auszuschließen, dass dieses zusammenhängende Phänomen nur auf Grund der Hyperurikämie und der schlechteren Niere erfolgte, wurden einzelne Analysegruppen für GFR, Alter, Ciclosporineinsatz und Leichen- und Lebendspende adjustiert. Darüber hinaus wurden Patienten mit und ohne Nierenfunktionseinschränkungen getrennt analysiert. Unabhängig voneinander war bei allen Analysegruppen das Ergebnis signifikant.

Alle hier aufgeführten Daten deuten auf einen möglichen Vorteil einer medikamentösen Therapie der asymptomatischen Hyperurikämie hin. Keine dieser Arbeiten kann jedoch zum derzeitigen Zeitpunkt als überzeugender Beweis gesehen werden. Folgende Punkte sollen die möglichen Benefits bzw. Effekte veranschaulichen:

- Prävention von Gichtanfällen
- Senkung des Blutdrucks
- Positiver Einfluss auf die Nierenfunktion und das kardiovaskuläre Risiko

Die drei angeführten möglichen Effekte müssen jedoch mit dem Risiko von Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie abgewogen werden.

2. Fragestellung dieser Arbeit

Die Hyperurikämie ist eine häufige Erscheinung nach einer Nierentransplantation. Während in der allgemeinen Bevölkerung die Hyperurikämie eine Prävalenz von 10-15% vorweist, kann diese bei Patienten mit Nierentransplantation bis auf 80% steigen.¹⁷

Allerdings entwickelt nur eine Minderheit von weniger als 10% der Patienten trotz der bestehenden Hyperurikämie eine Symptomatik.

Im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen der pharmakologischen Therapie empfehlen die Leitlinien in der Allgemeinbevölkerung derzeit keine Behandlung der asymptomatischen Hyperurikämie.⁵⁹

Da es für nierentransplantierte Patienten diesbezüglich keine separaten Empfehlungen gibt, gilt diese Empfehlung auch für dieses Kollektiv.

Wie in der Einleitung beschrieben mehrten sich Hinweise, dass in der Normalbevölkerung die Therapie der asymptomatischen Therapie benefizielle Effekte auf Blutdruck, kardiovaskuläres Risiko und Nierenfunktion haben könnte.⁵⁸

Die vorliegende Arbeit untersucht, welchen Effekt eine medikamentöse harnsäuresenkende Therapie auf das Transplantat- und Patientenüberleben an zwei Transplantationszentren der Charité – Universitätsmedizin Berlin bei nierentransplantierten Patienten mit asymptomatischer Hyperurikämie hatte. Die nierentransplantierten Patienten wurden zu diesem Zweck in zwei Gruppen eingeteilt (Behandlung der asymptomatischen Hyperurikämie, keine Behandlung der asymptomatischen Therapie) und bezüglich folgender Parameter analysiert:

1. Serumharnsäurekonzentration
2. Patientenüberleben
3. Transplantatüberleben
4. Transplantatfunktion (GFR)
5. Blutdruck.

Falls sich ein Nutzen durch die Behandlung bestätigt, wäre dies ein Argument, die aktuellen Empfehlungen in Frage zu stellen und eine prospektive randomisierte Studie zur Behandlung der asymptomatischen Hyperurikämie nach Nierentransplantation durchzuführen.

3. Methoden und Material

3.1 Patientenrekrutierung

Zur Durchführung der retrospektiven Untersuchung wurden insgesamt 503 nierentransplantierte Patienten aus zwei Transplantationszentren eingeschlossen. Die Patienten waren in regelmäßiger Nachsorge in der Transplantationsambulanz der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin und Campus Virchow Klinikum.

Patienten, die nach Einführung einer Ciclosporin basierten Immunsuppression am jeweiligen Zentrum transplantiert wurden (jenseits von 1996), wurden auf einen Einschluss in die Analyse gescreent.

Im Transplantationszentrum Benjamin Franklin wurden vom 01.06.1970 bis zum 30.09.2012 mehr als 2190 Nierentransplantationen durchgeführt, von denen 925 im Zeitraum vom 01.01.1996 bis 30.09.2012 erfolgten. Im Virchow Klinikum wurden im Zeitraum vom 01.01.1996 bis 17.12.2012 2149 Nierentransplantationen durchgeführt.

Die Patientendaten stammen aus den Patientenakten der jeweiligen Zentren. In den Akten lagen Angaben zur Transplantation, Dialyse, Transplantatfunktion, Medikation, Blutdruck, etwaigen Rejektionen, Infektionen, etc. vor.

Die Aktenführung erfolgt am Campus Benjamin Franklin händisch, am Campus Virchow Klinikum in Form einer elektronischen Datenbank (TBase).⁶⁰

Die Patienten sind nach der durchgeführten Transplantation in regelmäßigen Abständen zur Verlaufskontrollen einbestellt worden. Diese fanden in den ersten beiden Monaten nach der Transplantation zweimal wöchentlich, ab dem dritten Monat zweimal im Monat, ab dem vierten Monat einmal im Monat und nach einem Jahr in jedem Quartal jeweils einmalig statt. Bei jeder Verlaufskontrolle wurden der Blutdruck gemessen, das Gewicht ermittelt und die aktuelle Medikation überprüft (Antihypertensiva, Immunsuppression, harnsäuresenkende Medikamente etc.). Es wurde ferner eine Blutprobe zur Bestimmung des Serumkreatinins entnommen.

In der retrospektiven Datenanalyse wurden Parameter folgender Zeitpunkte berücksichtigt:

1 Monat, 3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr, 3 Jahre, 5 Jahre, 7 Jahre, 10 Jahre nach Nierentransplantation.

Einschlusskriterium war eine erfolgreich (definiert als Dialysefreiheit vier Wochen nach Transplantation) durchgeführte Nierentransplantation zwischen 1996 und 2011 an den genannten

zwei Transplantationszentren und eine Dokumentation der oben aufgeführter Parameter über > 12 Monate in der jeweiligen Transplantationsambulanz.

Ausschlusskriterien waren eine kombinierte Pankreas-Nierentransplantation sowie die Notwendigkeit einer Dialysetherapie oder die Einleitung einer harnsäuresenkenden Therapie binnen der ersten vier Wochen nach Transplantation. Die Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und es wurde der Einschluss von 500 Probanden angestrebt. Tatsächlich wurden 503 Patienten eingeschlossen, welche die oben genannten Kriterien erfüllten. Patienten die 12 Monate nach der Transplantation ein Harnsäurespiegel < 7mg/dl hatten wurden in der weiteren Analyse als „normurikäm“ angesehen. Wir haben den Zeitpunkt 12 Monate nach der Transplantation ausgewählt, da bis zu diesem Zeitpunkt bei der Mehrzahl der Patienten eine stabile Nierenfunktion sowie eine stabile Immunsuppression vorlagen. Patienten mit einer Harnsäure > 7 mg/dl galten als „hyperurikäm“. Patienten, die auf dem Hintergrund eines durchgemachten Gichtanfalles mit einer harnsäuresenkenden Therapie behandelt wurden, wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Patienten mit einer Serumharnsäurekonzentration > 7 mg/dl wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit harnsäuresenkender Therapie im weiteren Verlauf (Behandlungsgruppe) und Patienten ohne harnsäuresenkende Therapie im weiteren Verlauf (Kontrollgruppe).

Der Beobachtungszeitraum begann mit dem Zeitpunkt der Transplantation bis Dezember 2012. Auf Abbildung 7 ist das Studiendesign unserer Studie aufgeführt.

3.2 Erhobene Parameter

Zusätzlich zu den Grunddaten der Patienten wie Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und dem errechneten BMI, haben wir die transplantationsrelevanten Daten (Primärfunktion, Spenderdaten: Lebensspende/Leichennierenspende, Geschlecht, Alter etc.) aus den Patientenakten erhoben.

Die Grunderkrankungen wurden gemäß EDTA-Codes für „Primary Renal Disease“ in unterschiedlichen Gruppen eingeordnet.⁶¹ Unbekannt, Glomerulonephritis, Interstitielle Nephritis, Analgetika-induzierte Nephropathie, Zystennieren, hereditäre Nierenerkrankungen, Nephrosklerose, Diabetes mellitus, Amyloidose, sonstige (Tabelle 3)

Die Nierenfunktion wurde anhand der Kreatinin-Konzentration über die MDRD-Formel berechnet:

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2) = 186 \times (\text{Scr})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,724 \text{ falls weiblich}) \times (1,210 \text{ falls schwarze Hautfarbe})$$

Die Harnsäure- und Kreatinin-Konzentration wurde in mg/dl angegeben. Zum Zeitpunkt der Erfassung des Kreatinins wurde auch der Harnsäurespiegel dokumentiert und analysiert.

Als kardiovaskuläre Ereignisse wurden Myokardinfarkt, Apoplex, eine Hospitalisation wegen dekompensierter Herzinsuffizienz und der kardiovaskuläre Tod gezählt.

Zu jedem Beobachtungszeitpunkt wurde die antihypertensive, immunsuppressive und etwaige harnsäuresenkende Medikation erfasst.

3.3 Statistik

Die Verteilung der numerischen Daten wurde durch den Kolmogorov-Smirnov-Test analysiert. Im Falle einer Normalverteilung wurden die Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, andernfalls als Median und Interquartilbereich (IR). Der Vergleich von normalverteilten numerische Parametern erfolgte über einen zweiseitigen T-Test. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney U-Test) als nichtparametrischer Test verwendet. Der Vergleich von kategorischen Parametern wurde für dichotome Daten über den Fisher-Exact-Test (z.B. An- /Abwesenheit von Begleiterkrankungen, Geschlecht) bei Polychotomie mittels Pearson- χ^2 Test (z.B. Anzahl der Antihypertensiva).

Die Kaplan-Meier-Analyse wurde für die Überlebensergebnisse durchgeführt. Cox Regressionen wurden genutzt, um als uni- und multivariate Analysen die jeweiligen Hazard Ratios der Endpunkte zu bestimmen. .

Das multivariaten Modell wurde bei der Transplantation für Alter, Geschlecht und Baseline-eGFR adjustiert. Eine Regressionsanalyse wurde für die Zusammenhänge von der Serumharnsäurekonzentration und eGFR im Laufe der Zeit verwendet. Die Korrelation zweier Parameter mittels Pearsonscher Korrelationsanalyse untersucht.

Basierend auf ähnlichen Analysen in der Literatur haben wir für Patienten, die wieder dialysepflichtig wurden, eine GFR von 10ml/min/1,73m² angenommen.⁶² Die Patienten, die im

Beobachtungszeitraum verstarben, wurde nach dem Tod eine GFR von 0ml/min/1,73m² angenommen.⁶³

Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung von IBM SPSS Statistics, Version 20.0 (IBM Corp., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Studienpopulation

503 Patienten wurden in der Studie gemäß den oben genannten Kriterien (Abbildung 7) eingeschlossen. Die Patienten wurden bis zu 120 Monate über eine mittlere Beobachtungsdauer von $81,2 \pm 35,6$ (12-120 Monate) untersucht.

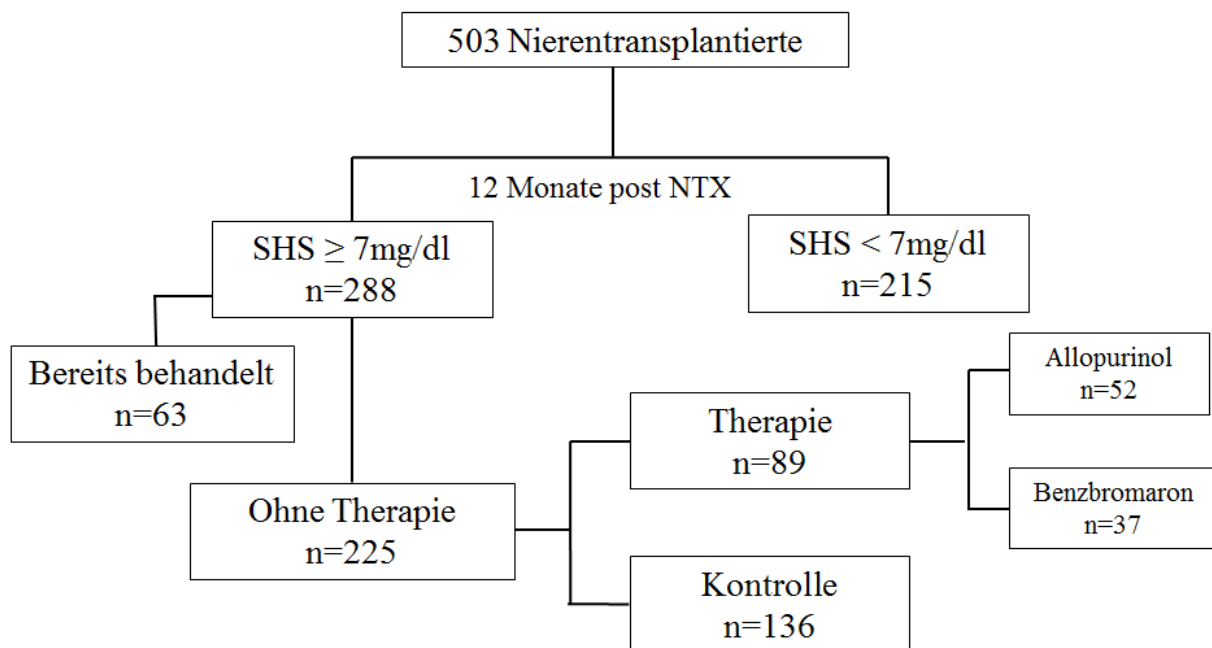


Abbildung 7: Studiendesign

Um den Effekt der Serumharnsäurekonzentration auf die Mortalität zu erschließen, teilten wir die Patienten abhängig vom Serumharnsäurespiegel 12 Monate nach Transplantation in zwei Gruppen: Serumharnsäurekonzentration $> 7\text{mg/dl}$ (n=136) und Serumharnsäurekonzentration $< 7\text{mg/dl}$ (n=79).

Während des Beobachtungszeitraums wurden 256 Patienten (50,9%) der gesamten Population mit Allopurinol (n=128) oder Benzbromaron (n=128) behandelt, beginnend $27,0 \pm 29,9$ Monate nach der Transplantation (0-119 Monate).

Der Zeitpunkt ein Jahr nach der Transplantation wurde als stabiler Zeitpunkt für die Erfassung der Nierenfunktion und Immunsuppression angesehen. 288 (57,3%) Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt eine Serumharnsäurekonzentration $> 7\text{mg/dl}$.

Unter diesen Patienten erhielten insgesamt 63 (21,8%) bereits harnsäuresenkende Medikamente innerhalb der ersten 12 Monate nach der Transplantation und wurden von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen.

Die übrigen 225 Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, abhängig davon, ob eine Einnahme von harnsäuresenkenden Medikamenten zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Follow-ups von 120 Monaten erfolgte oder nicht.

In der ersten Gruppe wurden 89 Patienten entweder mit Allopurinol (n=52) oder Benzbromaron (n=37) behandelt.

136 Patienten wurden nicht behandelt und dienten als Kontrollgruppe (Abbildung 7).

In Tabelle 3 sind epidemiologische Informationen, Transplantationsdaten, Ursachen der chronischen NI, Begleiterkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren dargestellt.

Tabelle 3: Studienpopulation

	Total (n=503)	SHS \geq 7mg/dl (n=225)		p
		Keine Therapie (n=136)	Allopurinol oder Benzbromaron (n=89)	
Frauen	188 (37,4%)	47 (34,6%)	29 (32,6%)	0,77
Männer	315 (62,6%)	89 (65,4%)	60 (67,4%)	
Alter (Jahre)	48,9 \pm 12,8	48,4 \pm 14,2	49,4 \pm 13,2	0,60
BMI (kg/m ²)	25,0 \pm 4,1	24,7 \pm 3,9	24,8 \pm 3,7	0,82
Lebendorganspende	61 (12,5%)	12 (9,1%)	7 (8,0%)	0,81
Dialysezeit (Monate, min - max)	59,8 \pm 42,6	61,4 \pm 45,9	60,1 \pm 36,3	0,81
Spendergeschlecht - männlich	246 (58,2%)	63 (56,8%)	52 (65%)	0,29

Spenderalter (Jahre)	47,8 ± 15,3	52,4 ± 14,9	49,0 ± 13,8	0,09
Primärfunktion	194 (67,4%)	99 (73,9%)	58 (68,2%)	0,44
Spender GFR (ml/min/1,73m ²)	68,5 ± 36,7	70,5 ± 37,1	67,6 ± 34,5	0,68
Primäre Nierenerkrankung				
Unbekannt	95 (19,3%)	29 (21,5%)	24 (27,3%)	0,34
Glomerulonephritis	181 (36,0%)	51 (37,8%)	33 (37,5%)	1,0
Interstitielle nephritis	42 (8,5%)	6 (4,4%)	10 (11,4%)	0,06
Analgetika-induzierte Nephropathie	22 (4,5%)	8 (5,9%)	3 (3,4%)	0,53
Zystenniere	66 (13,1%)	10 (7,4%)	7 (8,0%)	1,0
Andere hereditäre Nierenerkrankungen	17 (3,4%)	6 (4,4%)	0 (0%)	0,08
Nephrosklerose	24 (4,9%)	13 (9,6%)	2 (2,3%)	0,05
Diabetes mellitus	13 (2,6%)	4 (3,0%)	2 (2,3%)	1,0
Amyloidose	5 (1,0%)	0 (0,0%)	2 (2,3%)	0,16
Andere	12 (2,4%)	5 (3,7%)	2 (2,3%)	0,71
Begleiterkrankungen				
Hypertonie	482 (95,8%)	125 (91,9%)	86 (96,6%)	0,17
Diabetes mellitus	148 (29,4%)	45 (33,1%)	24 (27,0%)	0,38
KHK	98 (19,6%)	21 (15,6%)	24 (27,05)	0,04
Hyperlipidämie	180 (35,9%)	35 (25,9%)	32 (36%)	0,14

Epidemiologische Informationen, Transplantationsdaten, Ursachen der chronischen NI, Begleiterkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren der Studienpopulation. Die numerischen Daten wurden als Mittelwert dargestellt. Unterschiede in numerischen Daten wurden mittels zweiseitigem T-Test, Unterschiede kategorischer Daten (Geschlecht, Lebendspende) mittels Fisher-Exact-Test verglichen. $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet; Die Summe der aufgeführten primären Nierenerkrankung weicht von denen der Totalwerte ($n = 503$ Patienten) ab, da Patienten bei denen keine Angaben bezüglich der primären Nierenerkrankung vorlagen, keine Zuordnung erfolgte. Die Angabe „Unbekannt“ weist daraufhin, dass trotz Biopsie keine definitive primäre Nierenerkrankung diagnostiziert werden konnte. Bei einigen Patienten liegt die Information, ob überhaupt eine Biopsie zur Feststellung der primären Nierenerkrankung unternommen wurde und welche Ergebnisse diese ggf. brachte, nicht vor und aus diesem Grund wurden diese Patienten hier nicht weiterzugeordnet, was die Diskrepanz zwischen der Summe der aufgeführten Werte und der Totalwerte erklärt.

Mit Ausnahme einer erhöhten Inzidenz einer koronaren Herzkrankheit in der behandelten Gruppe ($p=0,04$) gab es keine signifikanten Unterschiede der Patienten-Baseline-Charakteristika in den jeweiligen Gruppen. 32,6% der Patienten der Therapiegruppe waren Frauen; in der Kontrollgruppe waren es 34,6%. In der Therapiegruppe lag das Alter der Patienten bei $49,4 \pm 13,2$ Jahren; in der Kontrollgruppe bei $48,4 \pm 14,2$ Jahren.

In Tabelle 4 sind die immunsuppressiven Medikamente der Studienpopulation dargestellt.

Tabelle 4: Immunsuppressive Medikation der Studienpopulation bei Entlassung nach Transplantation; durchschnittliche Anzahl der Antihypertensiva bei Entlassung nach Transplantation; Immunsuppressive Medikation der Studienpopulation 12 Monate nach der Transplantation

	Total (n=503)	Analysenpopulation		p
		Keine Therapie (n=136)	Allopurinol oder Benzbromaron (n=89)	
Immunsuppression (IS) bei Entlassung nach NTX				
Triple IS	368 (73,7%)	118 (86,8%)	71 (80,7%)	0,26
Mono/Duale IS	131 (26,3%)	18 (13,2%)	17 (19,3%)	
CNI	412(82,2%)	122 (90,4%)	79 (88,8%)	0,82
mTOR Inhibitoren	15 (3,0%)	4 (3,0%)	3 (3,4%)	1,0
Mycophenolsäure	372 (74,3%)	116 (85,9%)	65 (73%)	0,02
Azathioprin	40 (8,0%)	10 (7,4%)	10 (11,2%)	0,35
Steroide	489 (97,6%)	134 (99,3%)	87 (97,8%)	0,56
Anzahl der Antihypertensiva bei Entlassung nach NTX	$2,35 \pm 1,4$	$2,5 \pm 1,4$	$2,2 \pm 1,3$	0,16
IS nach 12 Monaten				
Triple IS nach 12 Monaten	231 (81,1%)	114 (85,1%)	68 (77,3%)	0,16
Mono/Duale IS nach 12 Monaten	54 (18,9%)	20 (14,9%)	20 (22,7%)	

Anzahl der Antihypertensiva nach 12 Monaten	2,7 ± 1,4	2,6 ± 1,3	2,8 ± 1,4	0,53
---	-----------	-----------	-----------	------

Die immunsuppressive Standardkombination bestand aus einem CNI (Cyclosporin oder Tacrolimus), Mycophenolsäure, Prednisolon und Basiliximab.

Die Anzahl der eingenommenen Immunsuppressiva war nach 12 Monaten ähnlich wie bei der Entlassung nach der Transplantation nicht signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen. Auch hinsichtlich der Anzahl der Antihypertensiva zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe.

4.2 Die Serumharnsäurekonzentration und der eGFR-Verlauf über die Beobachtungszeit

Serumharnsäurekonzentration und Nierenfunktion (eGFR) waren zum Beginn des Beobachtungszeitraums 4 Wochen nach Transplantation nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$).

Nach 10 Jahren hatten die Patienten der Therapiegruppe eine höhere eGFR im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe (27ml/min/1,73m², Interquartilenabstand (IQR) = 10 – 44 ml/min/1,73m² und 10ml/min/1,73m², IQR= 0-10 ml/min/1,73m², $p < 0,001$; Abbildung 8). Der jährliche an Nierenfunktion, gemessen als Δ GFR, war signifikant höher ($p = 0,0015$) in der Kontrollgruppe (-1,24 ml/min/1,73m²/Jahr, IQR-3,0 ml/min/1,73m²; -0,2 ml/min/1,73m²) im Vergleich zu behandelten Patienten (-0,35ml/min/ 1,73m²/Jahr, IQR-1,4 ml/min/1,73m²; +1,3 ml/min/1,73m²). Nach zehn Jahren hatten die Patienten in der Therapiegruppe eine niedrigere Serumharnsäurekonzentration (6,7 ± 2,4mg/dl) als Patienten der Kontrollgruppe (8,1 ± 1,2mg/dl; $p = 0,01$; Abbildung 8).

Abbildung 8

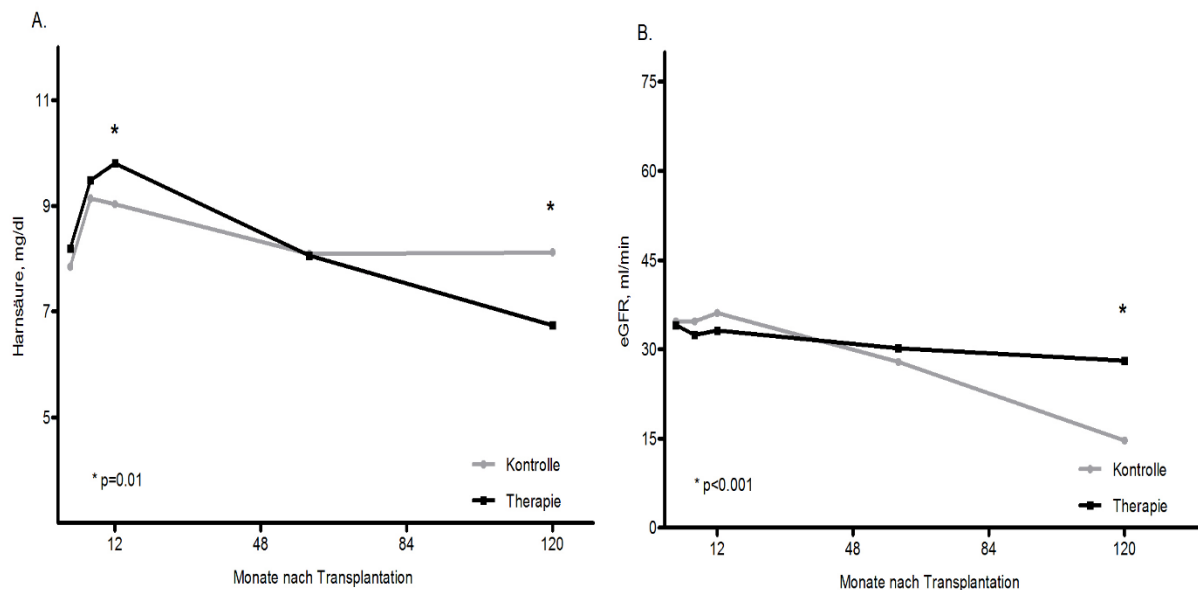


Abbildung 8: A: Entwicklung der Serumharnsäure. **B:** Entwicklung der eGFR

A: Patienten der Kontrollgruppe hatten nach 12 Monaten eine signifikant niedrigere SHS, nach 120 Monaten eine höhere SHS gegenüber der Therapiegruppe ($p=0,01$)

B: Änderungen der eGFR über die Beobachtungszeit. Kein Unterschied zwischen den Gruppen zu Studienbeginn. Zum Zeitpunkt 120 Monate nach der Transplantation ist die eGFR in der Therapiegruppe signifikant höher ($p < 0,001$)

Zu Beginn der Beobachtung hatten die Patienten in der Therapiegruppe – im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe – eine signifikant höhere Serumharnsäurekonzentration. Unter der medikamentösen Therapie zeigte sich nach 10 Jahren ein entgegengesetztes Verhältnis. Die Patienten der Therapiegruppe hatten eine signifikant niedrigere Serumharnsäurekonzentration ($p=0,01$) und eine signifikant höhere eGFR ($p < 0,001$; Abbildung 8, Tabelle 5). Über die gesamte Beobachtungszeit unterscheiden sich zu keinem Zeitpunkt der Blutdruck und die Anzahl der Bluthochdruckmedikamente zwischen den Gruppen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Harnsäure-Verlauf, Transplantatfunktion, Blutdruck und antihypertensive Medikation während der Beobachtungszeit

	4 Wochen nach NTX (keine Therapie)			1 Jahr nach NTX (Beginn der Therapie)			5 Jahre nach NTX			10 Jahre nach NTX		
	Kontrolle	Therapie	P	Kontrolle	Therapie	P	Kontrolle	Therapie	P	Kontrolle	Therapie	P
SHS (mg/dl)	7,5 ± 2,4	8,4 ± 2,2	0,034	8,6 ± 1,3	9,9 ± 1,9	<0,001	8,1 ± 1,7	8,0 ± 2,2	0,88	8,1 ± 1,2	6,7 ± 2,4	0,01
eGFR (ml/min)	32 (20-48)	30 (20-41)	0,33	37 (21-47)	31 (23-40)	0,15	26 (10-47)	29 (22-41)	0,27	10 (0-10)	27 (10-44)	<0,001
Systolischer BD (mmHg)	140 (130-150)	140 (130-150)	0,72	130 (124-140)	131 (122-140)	0,40	130 (120-136)	130 (120-140)	0,35	120 (116-145)	130 (120-138)	0,67
Diastolischer BD (mmHg)	82 (78-90)	80 (70-90)	0,08	80 (74-86)	80 (70-85)	0,48	80 (72-85)	80 (70-82)	0,19	79 (70-81)	80 (70-86)	0,74
Anzahl der Antihypertensiva	2 (0-5)	2 (0-5)	0,69	3 (0-6)	3 (0-6)	0,50	2 (0-6)	3 (0-5)	0,08	3 (0-4)	3 (0-5)	0,94

Tabelle 5: Die Serumharnsäurekonzentration ist als Mittelwert ± Standardabweichung (normalverteilt) dargestellt. eGFR und Blutdruckwerte werden als Median präsentiert und Interquartilenbereich dargestellt (nicht normalverteilt sind). Die durchschnittliche Anzahl der Medikamente ist als Medianwert und der Bereich (in Klammern) dargestellt. Die Statistische statistischen Tests für die einzelnen Parameter werden im Statistikabschnitt dargestellt. P < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. eGFR—estimated glomerula filtration rate; BD-Blutdruck

4.3 Transplantatüberleben und Mortalität

Wie in Abbildung 9 dargestellt, zeigten Patienten mit einer Serumharnsäurekonzentration ≤ 7 mg/dl (n=215) eine höhere Überlebensrate ($p < 0,001$) im Vergleich zu denen mit einer Serumharnsäurekonzentration ≥ 7 mg/dl (n=288) mit oder ohne Behandlung.

In allen weiteren statistischen Analysen mittels Kaplan Meier oder Cox Regression haben wir nur die Patienten betrachtet, die 12 Monate nach Transplantation eine Serumharnsäurekonzentration ≥ 7 mg/dl hatten.

Die Patienten der Therapiegruppe hatten eine Überlebenszeit von $94,2 \pm 27,4$ Monaten im Gegensatz zu den Patienten der unbehandelten Kontrollgruppe, deren Überlebenszeit $63,2 \pm 34,8$ Monaten betrug. Somit lebten die Patienten, die eine harnsäuresenkende Therapie bekamen, im Durchschnitt 31 Monaten länger ($p > 0,001$).

Die Patienten der Therapiegruppe hatten eine Transplantatüberlebenszeit von $107,1 \pm 45,3$ Monaten. Patienten der Kontrollgruppe hatten hingegen nur eine Transplantatüberlebenszeit von $68,2 \pm 45,8$ Monaten. Somit hatten die Patienten, die eine harnsäuresenkende Therapie bekamen, ein 39 Monate längeres Transplantatüberleben ($p > 0,001$).

In Abbildung 9 sind die Überlebenskurve und die Transplantatüberlebenskurve dargestellt.

Abbildung 9

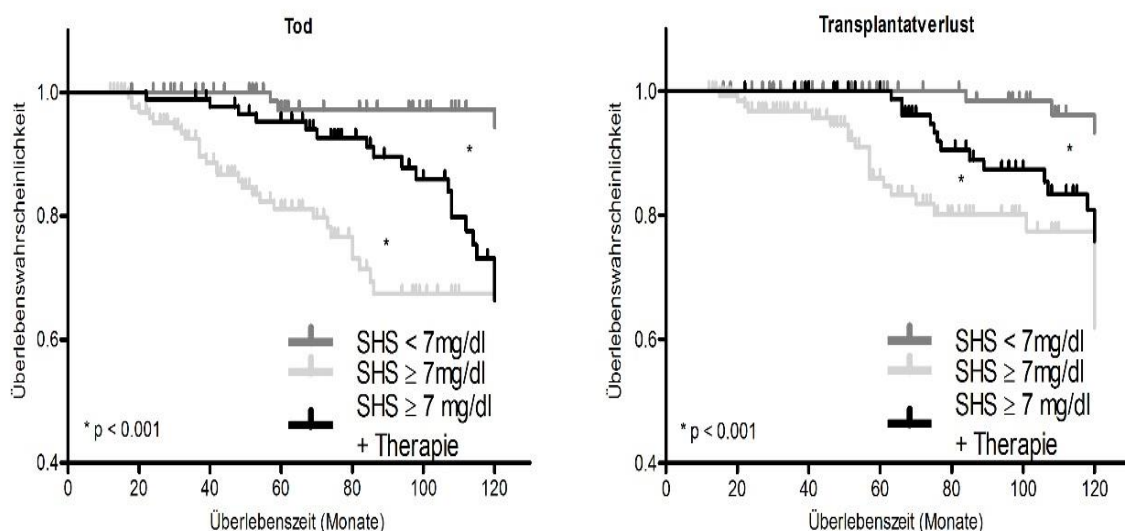


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit Serumharnsäure (SHS) Konzentrationen von Patienten, die Serumharnsäurekonzentration-senkende Medikamente für ihre Hyperurikämie erhielten und

von denen, die keine erhielten. Patienten mit niedriger Serumharnsäurekonzentration (< 7mg/dl) zeigten eine geringere Mortalität und Transplantatverlustrate (p<0,001)

Über die gesamte Beobachtungszeit von 10 Jahren nach Transplantation zeigten Patienten in der Therapiegruppe ein besseres Transplantatüberleben im Vergleich zu der Kontrollgruppe (p=0,04).

Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht sowie eGFR ein Jahr nach Transplantation, fiel die Gesamtsterblichkeit unter der Therapiegruppe ebenso signifikant geringer aus (Hazard-Ratio (HR)=2,13; 95% Konfidenzintervall (CI): 1,17-3,87, p=0,013). Der Unterschied beim Transplantatverlust war bereits in einer univariaten Analyse signifikant (p=0,04) zu Ungunsten der Kontrollgruppe und nahm nach Adjustierung nochmalig zu (p=0,014).

Sowohl die einzelnen Endpunkte „Tod“ oder „Transplantatverlust“ als auch der kombinierte Endpunkt „Tod oder Verlust des Transplantats“ blieben in der univariaten Analyse (Tabelle 6) in der Therapiegruppe signifikant niedriger (p<0,05). Dieser Trend nahm in der multivariaten Analyse zu. Das Risiko für den gemeinsamen Endpunkt „Transplantatverlust oder Tod“ war in der Kontrollgruppe 1,82-fach größer und stieg nach Adjustierung auf 2,15 an.

Tabelle 6: Cox-Regressions-Analyse der Studienpopulation

	Therapiegruppe n=89	Kontrollgruppe n=136	P Wert
Ergebnisse			
Gesamtsterblichkeit			
Anzahl der Ereignisse	19 (21,3%)	28 (20,6%)	
Univariate HR (95% KI)		1,71 (0,95–3,08)	0,07
Multivariate HR (95% KI)		2,13 (1,17–3,87)	0,013
Transplantatverlust			
Anzahl der Ereignisse	14 (15,7%)	25 (18,4%)	
Univariate HR (95% KI)		2,22 (1,15–4,30)	0,04
Multivariate HR (95% KI)		2,32 (1,19–4,51)	0,014
Transplantatverlust oder Tod			
Anzahl der Ereignisse	33 (37,1%)	50 (36,8%)	
Univariate HR (95% KI)		1,82 (1,17–2,84)	0,007
Multivariate HR (95% KI)		2,15 (1,38–3,37)	0,001
Kardiovaskulärer Tod			
Anzahl der Ereignisse	8 (8,9%)	5 (3,7%)	
Univariate HR (95% KI)		0,77 (0,25–2,37)	0,65
Multivariate HR (95% KI)		1,0 (0,32–3,13)	1,0

Kardiovaskuläre Ereignisse			
Anzahl der Ereignisse	12 (13,5%)	12 (8,8%)	
Univariate HR (95% KI)		1,41 (0,63–3,16)	0,4
Multivariate HR (95% KI)		1,46 (0,65–3,29)	0,36

Tabelle 6: Anzahl der Ereignisse (in Prozent der Gesamtzahl angegeben) in jeder Gruppe einem mittleren Beobachtungszeitraum von 75,5 Monate (6,3 Jahre). Univariate und multivariate Hazard Ratios mit 95% Konfidenzintervall (HR, 95% KI) für die Studienendpunkte in Kontroll- und Therapiegruppe (Referenz in Cox-Analyse). Im multivariaten Modell wurden für Alter, Geschlecht und eGFR (12 Monate nach der Transplantation) adjustiert. Die kardiovaskulären Ereignisse enthalten: Myokardinfarkt, akute kardiale Dekompensation oder Schlaganfall HR – Risikoverhältnis (Hazard ratio); KI-95% Konfidenzintervall

Nach Adjustierung der Baseline-Faktoren in der Cox-Analyse wurde die Überlebensdauer zwischen den Gruppen (KHK und Therapie mit Mycophenolsäure) nicht beeinflusst. Der Überlebensvorteil der Patienten hing dabei nicht von der Art der harnsäuresenkenden Therapie (Allopurinol oder Benzbromaron), sondern nur davon ab, ob eine harnsäuresenkende Therapie bestand oder nicht. Abbildung 10 zeigt die entsprechenden Cox-Regressions-Überlebenskurven.

Abbildung 10

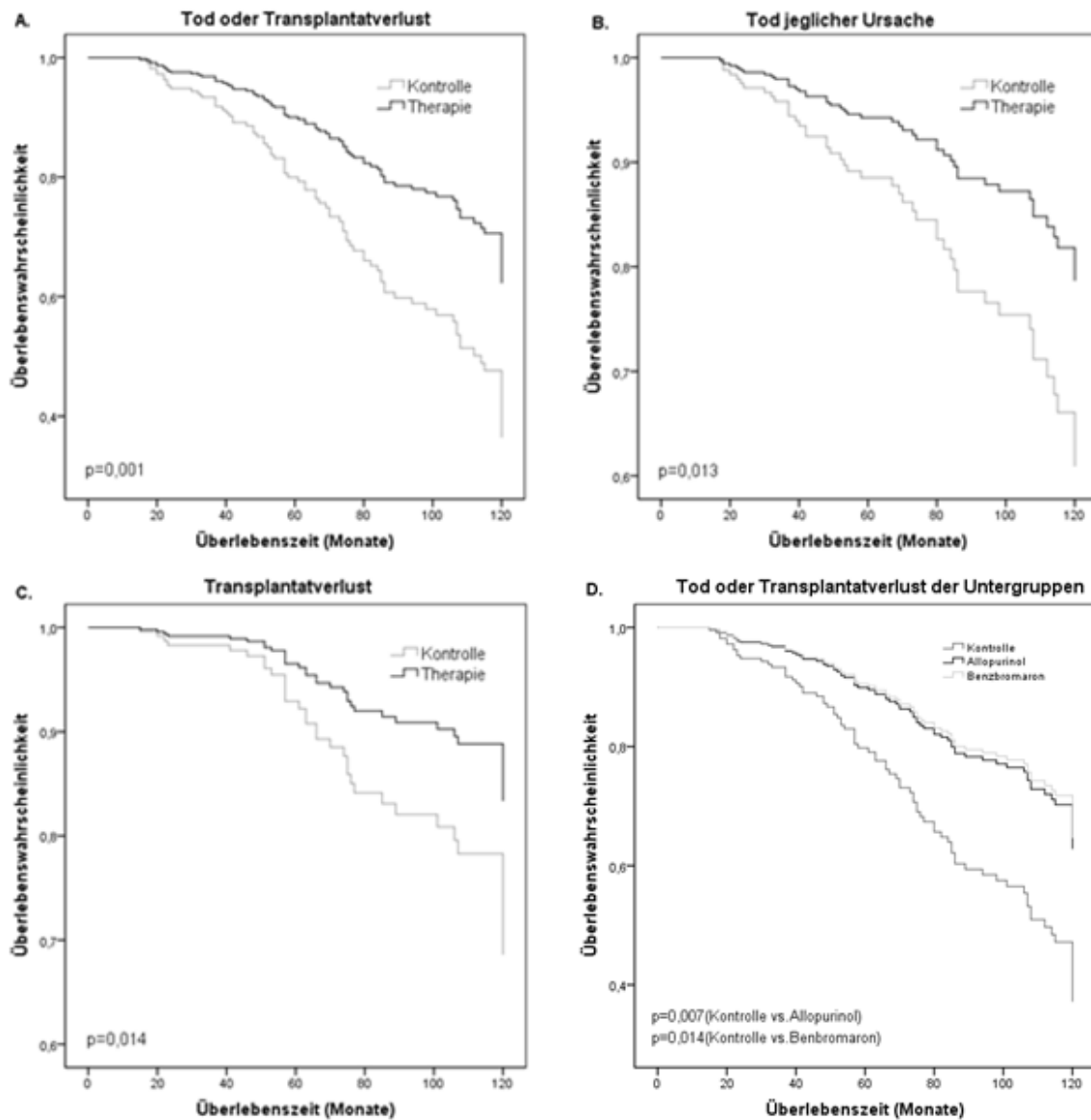


Abbildung 10: Cox Regressionsanalyse adjustiert für Alter, Geschlecht und eGFR (12 Monate nach Transplantation) (A) für den kombinierten Endpunkt: Tod oder Transplantatverlust, (B) für Tod jeglicher Ursache, (C) für Transplantatverlust und (D) den kombinierten Endpunkt für die Untergruppen Allopurinol oder Benzbromaron

4.4 Assoziation von Serumharnsäurekonzentration und eGFR

Um mögliche Wechselwirkungen zwischen Veränderungen der Serumharnsäurekonzentration und der eGFR bewerten zu können, führten wir Regressionsanalysen zu verschiedenen Zeitpunkten durch.

Wie in Abbildung 11 dargestellt, wurde eine inverse Korrelation der eGFR und Serumharnsäurekonzentration für Patienten beider Gruppen sowohl nach 12 als auch nach 60 Monaten festgestellt.

Abbildung 11

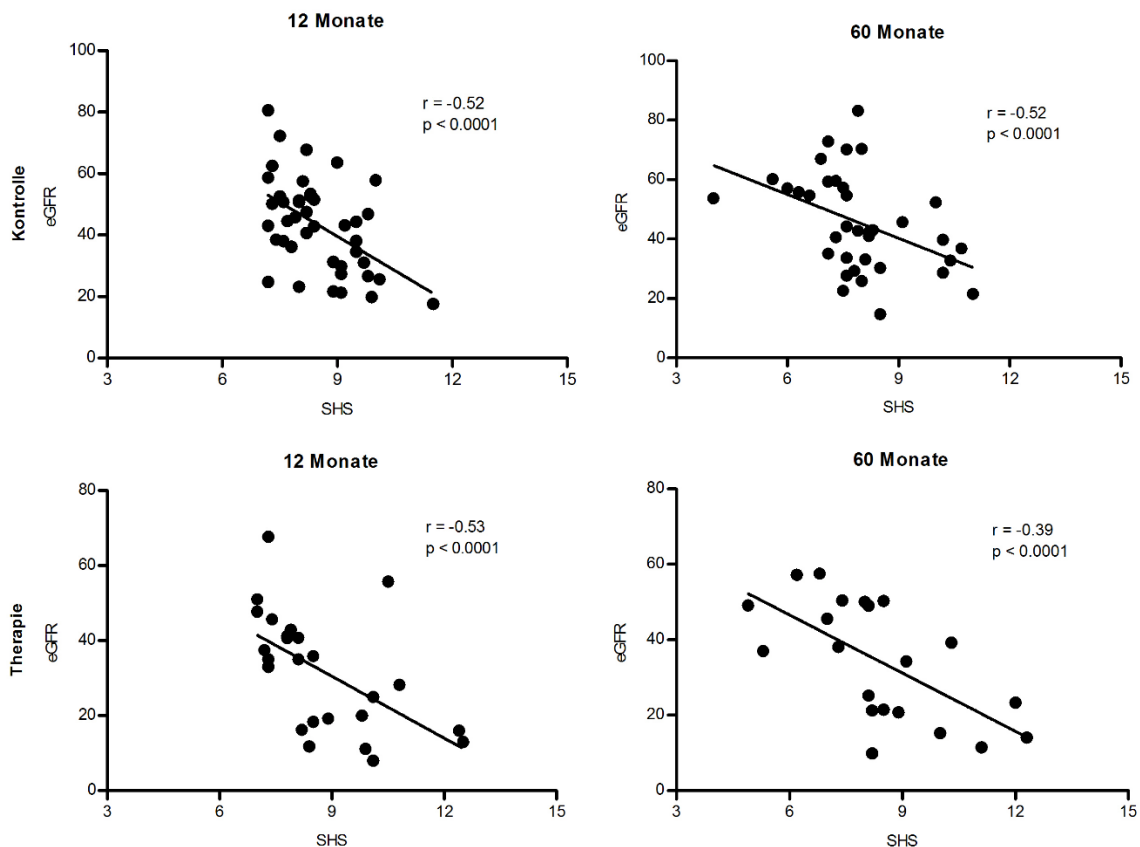


Abbildung 11: Die Beziehungen zwischen eGFR und Serumharnsäure (SHS) nach 12 und 60 Monaten in beiden Gruppen. Eine signifikante inverse Korrelation von eGFR (in ml/min/1,73m²) und SHS (mg/dl) war zu jedem Zeitpunkt vorhanden. Nur die Patienten, die nach 60 Monaten mit funktionierendem Nierentransplantat noch am Leben waren, wurden für die Analyse berücksichtigt. In der Therapiegruppe war die Steigung der Regressionsgraden nach 60 Monaten geringer als zum Zeitpunkt nach 12 Monate, eine Signifikanz wurde jedoch verfehlt (p=0,09)

Sowohl nach 12 und 60 Monaten waren die Korrelationskoeffizienten in beiden Gruppen bei Frauen größer als bei Männern. Die Steigung fällt nach 60 Monaten in der Therapiegruppe – im

Vergleich zu 12 Monaten –tendenziell flacher aus ($eGFR = -3,85 \times SHS + 71,0$ gegenüber $eGFR = -2,24 \times SHS + 49,1$; $p=0,09$).

In der Untergruppe der Frauen, die eine harnsäuresenkende Therapie erhielten, war die Steigung nach 60 Monaten – im Vergleich zu 12 Monaten – signifikant flacher ($eGFR = -5,22 \times SHS + 78,9$ gegenüber $eGFR = -2,42 \times SHS + 43,5$; $p=0,04$; Abbildung 12).

Abbildung 12

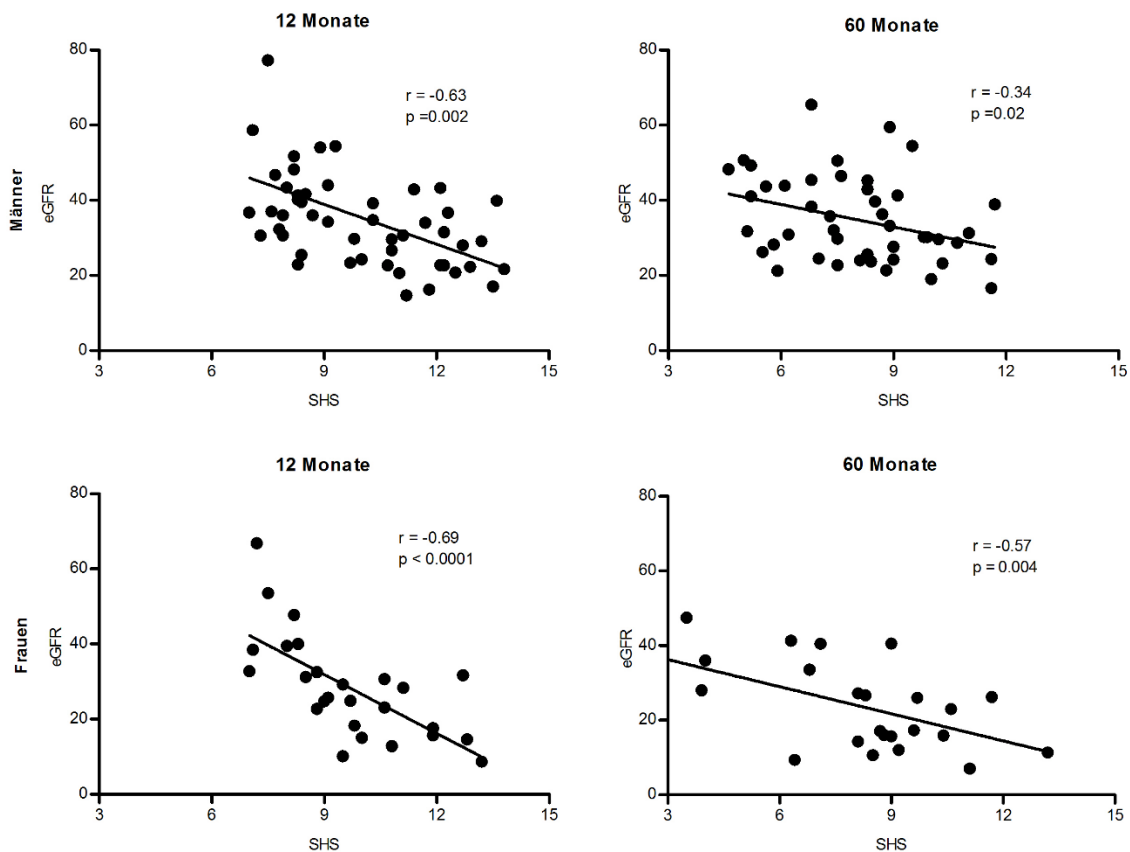


Abbildung 12: Die Beziehungen zwischen eGFR und der SHS nach 12 und 60 Monaten für Männer und Frauen der Therapiegruppe. Alle Patienten hatten ein funktionierendes Nierentransplantat nach 60 Monaten. Die Steigung der Geraden bei den Frauen ist nach 60 Monaten flacher, was auf einen möglichen „eGFR- sparenden Effekt“ durch die Reduzierung der SHS ($eGFR = -5,22 \times SHS + 78,9$ nach 12 Monaten im Vergleich $eGFR = -2,42 \times SHS + 43,5$ nach 60 Monaten; $p=0,04$) anzeigt. Bei den Männern wurde keine signifikante Veränderung der Neigung zwischen den beiden Zeitpunkten gesehen ($p=ns$). Regressionsgeraden für signifikante Zusammenhänge werden in den Diagrammen gezeigt

5. Diskussion

5.1 Die Serumharnsäure und das Transplantatüberleben

Die aktuelle retrospektive Analyse präsentiert Daten über die Auswirkungen der Behandlung einer asymptomatischer Hyperurikämie auf die Organfunktion und das Überleben von Patienten nach Nierentransplantation an zwei Transplantationszentren der Charité – Universitätsmedizin Berlin über einen medianen Beobachtungszeitraum von 6,7 Jahren \pm 2,9 Jahren. Diese Fragestellung ist für nierentransplantierte Patienten bisher weder in prospektiver noch in der in dieser Arbeit vorliegenden retrospektiven Form untersucht worden

Die Hyperurikämie ist eines der häufigsten Probleme nach Nierentransplantation. Die Immunsuppressiva spielen für die Entstehung eine entscheidende Rolle. Ferner ist vielfach belegt, dass die Transplantatfunktion und die Harnsäurekonzentration miteinander korrelieren. Die zentrale Frage ist, ob dieser Zusammenhang lediglich widerspiegelt, dass bei schlechter werdender Nierenfunktion die Harnsäure schlechter eliminiert wird oder ob die erhöhten Harnsäurewerte ihrerseits die Transplantatfunktion negativ beeinflussen. In Frage kommende Mechanismen für die letztere Theorie wären die intrarenalen vasokonstriktorisches, die proinflammatorischen und die prolithogenen Effekte der Harnsäure. Zur abschließenden Beantwortung dieser Frage ist eine prospektive randomisierte Studie notwendig. Für die nichttransplantierte Bevölkerung werden aktuell unter dem Namen „PERL“ und „CKD-FIX“ gleich zwei solcher Studien durchgeführt. Die Teilnehmer werden in beiden Studien in eine Placebo- und eine Allopurinol-Gruppe randomisiert. Es darf bezweifelt werden, dass angesichts der um ein Vielfaches geringeren Zahl nierentransplantierte Patienten eine solche Studie jemals auch für dieses Kollektiv durchgeführt werden wird. Zur Beantwortung der Frage „To treat or not to treat“ wird für transplantierte Patienten daher allenfalls ein Analogieschluss nach Beendigung der PERL- und CKD-FIX-Studien sowie das Heranziehen retrospektiver Daten wie die unserer Arbeit genügen müssen.

In unserer Studie führte die Behandlung der asymptomatischen Hyperurikämie zu einem verbesserten Patienten- und Nierentransplantatüberleben. Sie zeigte außerdem einen Benefit der eGFR während einer 10-jährigen Beobachtung. Diese Ergebnisse können mit den jüngsten Berichten, die darauf hindeuten, dass Hyperurikämie bei Patienten mit Nierentransplantation ein unabhängiger Risikofaktor für eine Transplantatdysfunktion darstellt, in Einklang gebracht werden.^{64,65}

Bislang gibt es nur sehr wenige Daten über die Auswirkungen der Behandlung einer Hyperurikämie bei nierentransplantierten Patienten. Die Wirkung von Allopurinol bei nierentransplantierten Patienten mit symptomatischer Hyperurikämie (Gicht) wurde vor kurzem bei 56 Patienten untersucht. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen zeigten Patienten, die mit Allopurinol behandelt wurden, während einer kurzen Beobachtung von drei Jahren einen Benefit der eGFR.⁶⁶

Der Mechanismus, mit dem die Behandlung der Hyperurikämie die Nierenfunktion verbessert, ist zurzeit nicht vollständig verstanden. Bekannt ist jedoch, dass eine erhöhte Serumharnsäurekonzentration eine endotheliale Dysfunktion⁶⁷, eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität⁶⁸ und mikrovaskuläre Nierenschäden⁶⁹ bedingt. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass eine Senkung der Serumharnsäurekonzentration die Progression von Erkrankungen, wie dem metabolischen Syndrom oder der chronischen Niereninsuffizienz, aufhält.⁷⁰ Im Gegensatz zu unserer Studie kommt die Osadchuk-Studie, in der Nierentransplantierte mit symptomatischer Hyperurikämie behandelt wurden, zum Ergebnis, dass kein signifikanter Vorteil des Transplantatüberlebens gegeben sei.⁶⁶ Da die Auswirkungen der Hyperurikämie bei Transplantatdysfunktion von der Dauer der Exposition abhängt, kann geschlussfolgert werden, dass die Nachbeobachtung von drei Jahren möglicherweise zu kurz gewesen ist und die Patientenzahl der Studie zu niedrig ausfiel, um einen signifikanten Unterschied in den Überlebensraten nachweisen zu können.⁷¹

Weiterhin wurden in der Studie die Patienten in der Behandlungsgruppe nach Beginn der Symptomatik im Rahmen einer Gicht-Symptomatik mit Allopurinol therapiert und rekrutiert. Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die für eGFR und der Zeit seit der Transplantation gematcht wurden. Dementsprechend hatten die Patienten der Kontrollgruppe zwar die gleiche Baseline-eGFR wie die Patienten, die Allopurinol erhielten, dafür unterschied sich jedoch die Serumharnsäurekonzentration. Die Allopurinol-Gruppe hatte einen signifikant höheren Serumharnsäurespiegel im Vergleich zu den Kontrollpatienten. Dies kann zu einem Selektionbias geführt haben. Im Hinblick auf die Auswirkungen der Behandlung auf die Transplantatfunktion und auf das Transplantatüberleben der Patienten sollte eine adäquate Kontrollgruppe vergleichbar hohe Harnsäurekonzentrationen haben wie die Behandlungsgruppe. Nur dann wäre eine korrekte Vergleichbarkeit Risikofaktoren und Konsequenzen einer Hyperurikämie gegeben.

Ein weiterer Unterschied zu unserer Studie ist, dass die Behandlungsgruppe wegen einer Symptomatik in Form eines durchgemachten Gichtanfalles ausgewählt wurde. Ein solcher Anfall

kann eine Folge einer akuten Erhöhung der Harnsäure sein und muss somit nicht zwingend Ausdruck einer chronischen Hyperurikämie sein. Anders als in dieser Studie untersuchten wir Patienten ohne Symptomatik (Tabelle 5). In unserer Analyse war die verbesserte Überlebensrate in der Therapiegruppe nach der Adjustierung für eGFR bei 12 Monaten, Geschlecht und Alter ($p=0,013$) für die Gesamtmortalität signifikant. Das Transplantatüberleben war auch nach der Adjustierung für Alter, Geschlecht und eGFR vor Beginn der Medikation signifikant besser. Leider sind in der zitierten Studie die Daten der Cox Hazard Ratio nach Adjustierung für die eGFR nicht dargestellt.⁶⁶

In einer weiteren Studie zeigten 46 Patienten mit Hyperurikämie, die mit Allopurinol behandelt wurden, keinen Nutzen des Transplantatüberlebens im Vergleich zu Patienten ohne Hyperurikämie.⁷² Doch selbst unter Allopurinol-Behandlung waren die Harnsäurewerte höher als in der Gruppe ohne Hyperurikämie, was möglicherweise auf eine unzureichende Dosierung zurückzuführen ist. In unserer Studie führten die Medikamente zu einer deutlichen Reduzierung der Serumharnsäurekonzentration in der Therapiegruppe, während in der Kontrollgruppe die Serumharnsäurekonzentration in der gleichen Zeit anstieg.

In einer kürzlich durchgeführten prospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden 124 Nierentransplantierte auf die Beziehung zwischen Serumharnsäurekonzentration und Transplantatfunktion untersucht. Es wurden Transplantatbiopsien entnommen, um dadurch klären zu können, ob eine Hyperurikämie zum Fortschreiten der Nierenerkrankung beiträgt oder nicht. In dieser Studie kommen Weng et al. zum Ergebnis, dass ein anhaltend hoher Serumharnsäurespiegel zur Progression von Nierenerkrankungen führt.⁷³ Über eine mittlere Beobachtungszeit von 14,27 Monaten erreichte die Hyperurikämie-Gruppe häufiger die kombinierten Endpunkte ($p=0,025$) mit einer hohen kumulativen Inzidenz im ersten Jahr für die Verdopplung des Serumkreatinins oder eines Transplantatversagen (kombinierte Endpunkte). Im ersten Jahr betrug die Inzidenz 29,84% und im darauf folgenden Jahr 35,09%. Im Vergleich lag diese in der normourikämischen Gruppe bei 14,93% und 19,40%. Die Baseline-Charakteristika bezüglich Nierenfunktion und Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, KHK oder etwa Dialysezeit unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht relevant.

Die Arbeitsgruppe führte die Beobachtungen auf verschiedene Ursachen zurück.

In experimentellen Modellen aktivierte Harnsäure die glatten Gefäßmuskelzellen der Gefäße durch Stimulierung der Zellproliferation und Steigerung der Expression von inflammatorischen Mediatoren, einschließlich CRP und Chemoattractant Protein-1 der Monozyten.⁶⁴

In hyperurikämischen Ratten entwickelte sich innerhalb von sieben Wochen eine arterioläre Hyalinose und Tubulusschäden. Eine dauerhafte Hyperurikämie führte zu Glomerulosklerose und tubulointerstitieller Fibrose.^{64,74} Viele nierentransplantierte Patienten entfalten einen langsamen aber stetigen Verlust der Nierenfunktion, welcher durch zunehmende Ansammlung von Kollagen im Niereninterstitium und in der Atrophie der Tubuli gekennzeichnet ist (sog. „IF/TA“, interstitial fibrosis/ tubular atrophy).

Haririan et al. führten eine retrospektive Analyse durch, in der sie nur Nierentransplantierte nach erfolgter Lebensspende einschlossen. Sie untersuchten die Auswirkungen von Harnsäure auf die Nierentransplantatfunktion und das Transplantatüberleben. Sie teilten ihre Patientenkohorte, die aus 212 Transplantierten bestand, in eine hyperurikämische Gruppe (n=45) und eine normourikämische Gruppe (n=167). Dabei wurde der Mittelwert der Serumharnsäurekonzentration innerhalb der ersten sechs Monate nach Transplantation definiert. Nach Adjustierung für Alter, Diabetes, Induktionstherapie und Retransplantation hatte die Hyperurikämie-Gruppe ein 1,26-fach höheres Risiko ein Transplantatversagen zu entwickeln.

Zusätzlich ging während der Beobachtungszeit von durchschnittlich 68,3 Monaten die Erhöhung der Harnsäurewerte pro 1mg/dl mit einer 20 prozentigen Steigerung ein Transplantatversagen zu erleiden einher.⁷⁵

Die zwei zuvor präsentierten Studien stimmen mit den Ergebnissen unserer Analyse in einigen Punkten überein. Während unserer Beobachtungszeit von 75,5 Monaten sahen wir eine deutlich höhere Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit der normourikämischen Gruppe (Serumharnsäurekonzentration < 7mg/dl) im Vergleich zu den hyperurikämischen Patienten (Serumharnsäurekonzentration > 7mg/dl) (Abbildung 9). Weiterhin kam es in der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger häufig zum Transplantatversagen. In unserer Analyse zeigte die Kontrollgruppe nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und eGFR ein 2,32-fach höheres Risiko ein Transplantatverlust zu entwickeln. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden in den genannten Studien jedoch nicht die Auswirkungen einer harnsäuresenkenden Therapie untersucht. Insofern bleibt der von den Autoren beschriebene Zusammenhang assoziativ. Eine Kausalität konnte nicht bewiesen werden.

Eine weitere kürzlich erschienene großangelegte retrospektive Studie bestätigte an 990 Patienten diese Assoziation erneut.⁶⁵

Einige Studien kommen hingegen zu anderen Ergebnissen. Darunter auch die Analyse von Akgul et al.⁷⁶ Sie untersuchten in einer retrospektiven Studie die Auswirkungen einer Hyperurikämie auf

die Transplantatfunktion. In dieser Studie wurden 133 Patienten zwischen 1998 und 2000 Nieren transplantiert; sie wurden anschließend bis zu drei Jahren nach Transplantation beobachtet. Sie kamen zum Ergebnis, dass die Prävalenz der Hyperurikämie im Laufe der Zeit deutlich höher ist als im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die Harnsäure, so ihr Ergebnis, übt keinen Einfluss auf die Entwicklung von chronischer Transplantatnephropathie aus. Im ersten Jahr nach Transplantation wurde bei 55,3% der Patienten, im zweiten Jahr bei 75,2% eine Hyperurikämie beobachtet; im dritten Jahr lag die Häufigkeit dann bei 84,6%.⁷⁶

Eine chronische Transplantatnephropathie wurde bei 31,5% durch Biopsie diagnostiziert. Wenn, wie klinisch üblich, eine deutliche Erhöhung des Serumkreatinins vorlag, war die Indikation zu einer Biopsie gegeben. 52% der Patientenpopulation erlitten ein Transplantatversagen. Es zeigte sich kein Unterschied in der Entwicklungsrate einer chronischen Transplantatnephropathie zwischen hyper- und normourikämischen Patienten.

Die Autoren der zuvor genannten Studie – Hairian et al. – kritisieren diesbezüglich, dass nur für die Fälle mit dem Endpunkt „chronische Transplantatnephropathie“ Biopsien entnommen wurden, die zuvor einen Anstieg des Serumkreatinins vorwiesen. Die nicht Berücksichtigung einer erheblichen Anzahl mit subklinischen Verläufen sei daher sehr wahrscheinlich. Des Weiteren bemängeln sie, dass die Häufigkeit des Transplantatverlusts in der Beobachtungszeit sehr hoch liege. Aufgrund dieser Umstände und der sowohl zeitlich kurzen Beobachtungsdauer sowie geringen Anzahl an Patienten der Kohorte, sei diese Studie nur begrenzt aussagekräftig.⁷⁵

Interessant ist, welche Ergebnisse andere Studien im Hinblick auf die Frage, wie sich die harnsäuresenkende Therapie in Bezug auf das Transplantatüberleben auswirkt, liefern. Leider steht nur eine geringe Anzahl von Studien, die dies untersuchten, zur Verfügung.

Bemerkenswert sind die Ergebnisse einer Analyse von Lebertransplantierten. In dieser Kohorte von 143 Patienten hatten 47% der Transplantierten eine Hyperurikämie. Das Serumkreatinin war in der hyperurikämischen Gruppe höher als in der normourikämischen. Weiterhin korrelierten die maximalen Harnsäurewerte mit dem Serumkreatinin signifikant.⁵⁷ Neal et al. berichten, dass von den 8 Patienten mit Gicht alle ein erhöhtes Serumkreatinin hatten und 10 Patienten mit asymptomatischer Hyperurikämie, die auch ein erhöhtes Serumkreatinin vorwiesen, mit Allopurinol behandelt wurden. Während der ersten drei Monate nach Beginn der Behandlung nahm das Serumkreatinin in dieser Periode bei 15 Patienten signifikant ab. Sie kommen somit zur Schlussfolgerung, dass Hyperurikämie zur Erhöhung des Serumkreatinins beiträgt, weshalb von ihnen postuliert wird, eine Allopurinol-Behandlung nicht auf Patienten mit Gicht zu beschränken.

Es sollte vielmehr darum gehen, auch asymptomatische hyperurikämische Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion davon profitieren zu lassen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit Hyperurikämie und harnsäuresenkender Medikation einen Benefit bezüglich des Patientenüberlebens, der Nierenfunktion und des Transplantatüberlebens haben. Dieser Nutzen war unabhängig davon, ob mit Allopurinol oder Benzbromaron (Abbildung 10) behandelt wurde. Dies bedeutet, dass der beobachtete Benefit nicht als Ausdruck einer pleiotropen Wirkung eines der beiden Medikamente ist sondern in der Senkung der Harnsäure selbst begründet ist. Ein solcher pleiotroper Mechanismus hätte für das Allopurinol z. B. durch die Verringerung der Xanthinoxidase abhängigen reaktiven Sauerstoffradikale postuliert werden können. Eine Verringerung des Radikalstresses hätte ebenfalls zu einer Protektion der Transplantatfunktion beitragen können. Tatsächlich sind die Überlebenskurven für den gemeinsamen Endpunkt „Graft- und Patientenüberleben“ für beide Substanzen in der Cox-Regression nahezu identisch. Weiterhin konnten wir aufzeigen, dass die Transplantierten mit normalen Harnsäurewerten (Serumharnsäurekonzentration $< 7\text{mg/dl}$) im Vergleich zu Patienten mit Hyperurikämie ($> 7\text{mg/dl}$), sowohl therapierte und auch nicht therapierte, deutlich bessere Verläufe bezüglich der zuvor genannten Aspekte haben (Abbildung 9).

Eine zentrale Frage in diesem Zusammenhang ist, inwieweit ein erhöhter Harnsäurewert Ursache oder nur Folge einer Transplantatdysfunktion ist. An dieser Stelle ist eine Differenzierung zwischen einer frühen und einer sich im späteren Verlauf manifestierenden Hyperurikämie von Bedeutung. Sehr interessante Erkenntnisse hierzu liefert eine Studie von Sand Il Min et al., in der 281 Nierentransplantierte über eine mittlere Beobachtungszeit von mehr als 4,8 Jahre verfolgt wurden.⁷¹

Da festgestellt werden konnte, dass eine spät auftretende Hyperurikämie (Manifestation zu einem beliebigen Zeitpunkt nach dem ersten Jahr post transplantationem) durch eine fortschreitende Abnahme der Nierenfunktion induziert wurde, berücksichtigte man für die Evaluation nur die Verläufe von Patienten mit früher Hyperurikämie (innerhalb der ersten Jahre nach der Transplantation). Es konnte festgestellt werden, dass eine moderate bis schwere Form der frühen Hyperurikämie (Harnsäure $> 8\text{ mg/dl}$) ein signifikantes Risiko für chronische Transplantatnephropathie ($p=0,035$) und ein schlechteres Transplantatüberleben ($p=0,026$) darstellt. Die Auswirkung der Hyperurikämie auf das Transplantatüberleben war abhängig von der Dauer der Exposition. Für die Transplantatfunktion war sowohl die Expositionsdauer als auch die Höhe des Harnsäurespiegels entscheidend.

Die Beobachtung der Abhängigkeit der Transplantatfunktion von der Expositionsdauer der Serumharnsäurekonzentration könnte erklären, weshalb in unserer Studie eine signifikante Verbesserung der Transplantatfunktion im Verlauf deutlicher wird. In der Therapiegruppe ist der eGFR zum Zeitpunkt „10 Jahren nach NTX“ signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Dies ist jedoch nach 5 Jahren post transplantationem noch nicht evident. Allerdings ist zu diesem Zeitpunkt auch die mittlere Serumharnsäurekonzentration der Kontroll- und Therapiegruppe sehr ähnlich ($8,1 \pm 1,1$ mg/dl zu $8,0 \pm 2,2$ mg/dl). Nach 10 Jahren unterscheiden sich diese Werte hingegen signifikant: Serumharnsäurekonzentration $8,1 \pm 1,2$ mg/dl in der Kontrollgruppe zu $6,7 \pm 2,4$ mg/dl in der Therapiegruppe (Tabelle 5). Ob eine höher dosierte harnsäuresenkende Medikation die Serumharnsäurekonzentration frühzeitig verringert hätte und sich somit infolgedessen ein Nutzen der Transplantatfunktion noch früher zeigen würde, sollte in zukünftigen prospektiven Studien geprüft werden. Zusätzlich könnte dies positiv das Transplantatüberleben und die Mortalität beeinflussen.

Weiter berichten Sand Il Min et al., dass die Patienten mit früher Hyperurikämie eine stabile Transplantatfunktion im Gegensatz zu Patienten mit später Hyperurikämie zum Zeitpunkt des Ausbruchs – 6 Monate und 12 Monate nach Feststellung der Hyperurikämie – zeigten (eGFR von Patienten der frühen Hyperurikämie der genannten Zeitpunkte: $58,7 \pm 10,8$ mg/dl; $58,9 \pm 11,5$ mg/dl; $58,8 \pm 10,7$ mg/dl, eGFR der Patienten der späten Hyperurikämie: $60,3 \pm 13,6$ mg/dl; $53,9 \pm 11,7$ mg/dl; $49,4 \pm 12,4$ mg/dl).⁷¹ Diese Ergebnisse untermauern unseren Schritt, die Festsetzung der Baseline auf den Zeitpunkt „12 Monate nach Transplantation“ zu setzen, um dadurch die Auswirkung einer harnsäuresenkenden Behandlung einer frühen Hyperurikämie zu beurteilen.

Sand Il Min et al. bezeichnen als ihre wichtigste Beobachtung, dass eine moderate bis schwere Form der frühen Hyperurikämie (Harnsäure $> 8,0$ mg/dl) nicht bloß eine Konsequenz einer Transplantatdysfunktion ist, sondern vielmehr ein Risikofaktor einer chronischen Transplantatnephropathie, eines Transplantatverlusts und einer eGFR-Verschlechterung über die Zeit darstellt. In der Studie war eine Dauer von mehr als 3 Jahren notwendig, bevor der nachteilige Effekt der Hyperurikämie auf die Transplantatfunktion offensichtlich wurde, und mehr als 5 Jahre bis die Auswirkung auf das Transplantatüberleben ersichtlich war. Dies spricht dafür, dass sie von der Expositionszeit abhängig ist. In unserer Studie wurde nicht weiter zwischen milder und moderater bis schwerer Hyperurikämie differenziert. Allerdings sind die Beobachtungen in diesem Hinblick tendenziell vergleichbar, da in unserer Kohorte sowohl die Patienten der Kontrollgruppe als auch die der Therapiegruppe im Mittel eine Hyperurikämie größer als 8,0mg/dl ein Jahr nach

Transplantation hatten (Tabelle 5). Unsere Beobachtungen untermauern demnach die Ergebnisse, dass im Laufe der Zeit die negativen Auswirkungen der Hyperurikämie auf die Transplantatfunktion und das Transplantatüberleben deutlicher hervortreten und dass dies von der Dauer der Exposition abhängen könnte.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Nierentransplantierte, die im ersten Jahr nach Transplantation eine asymptomatische Hyperurikämie entwickeln und diese mit harnsäuresenkender Medikation behandelt wird, einen erheblichen Nutzen – der jedoch erst in einer zeitlich variierenden Weise zum Vorschein kommt – bezüglich der Transplantatfunktion und des Transplantatüberlebens haben. In unserer Studie hatten die Patienten der Therapiegruppe eine Transplantatüberlebenszeit von $107,1 \pm 45,3$ Monaten im Gegensatz zu den Patienten der unbehandelten Kontrollgruppe, deren Transplantatüberlebenszeit $68,2 \pm 45,8$ Monate beträgt. Somit hatten die Patienten, die eine harnsäuresenkende Therapie bekamen, ein verlängertes Transplantatüberleben von über 3 Jahren (38,9 Monate). Über den zugrunde liegenden Mechanismus kann unsere retrospektive Analyse keine Aussage machen.

5.2 Die Serumharnsäure und die Mortalität

Die Nierentransplantation stellt den Goldstandard für die Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz dar. Das Verfahren birgt nicht nur Vorteile für die Lebensqualität sondern auch die „Quantität“ der Lebenserwartung.⁴

Auch wenn die Lebenserwartung nierentransplanteder Patienten besser ist als die altersgemachter Dialysepatienten auf der Warteliste, ist sie dennoch erheblich geringer als in der Normalbevölkerung.⁷⁷

Kardiovaskuläre Ereignisse stellen die häufigste Todesursache nach Nierentransplantation dar, an zweiter Stelle finden sich maligne Erkrankungen.⁷⁸ 40%-55% der Nierentransplantierten sterben in Folge einer Herzkreislauferkrankung. Eine Analyse zeigte, dass die Sterblichkeitsrate von ischämischen Herzerkrankungen bei Nierentransplantierten fünfmal höher als in der Normalbevölkerung ist.⁷⁹

Die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse stellt daher ein zentrales Ziel in der Nachbetreuung nierentransplanteder Patienten dar. Unter diesem Aspekt gilt es, den Einfluss der Harnsäure als möglichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse zu untersuchen bzw. den Nutzen einer harnsäuresenkenden Therapie auf das Überleben zu erörtern.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Behandlung der asymptomatischen Hyperurikämie in unserer Analyse nicht nur mit einem geringen Transplantatverlust sondern auch mit einer geringeren Mortalität assoziiert war. Die Patienten der Therapiegruppe hatten eine Überlebenszeit von $94,2 \pm 27,4$ Monaten im Gegensatz zu den Patienten der unbehandelten Kontrollgruppe, deren Überlebenszeit $63,2 \pm 34,8$ Monate betrug. Somit lebten die Patienten, die eine harnsäuresenkende Therapie bekamen, durchschnittlich zweieinhalb Jahre (31 Monate) länger.

Analoge Ergebnisse wurden auch in der nichttransplantierten Bevölkerung berichtet: 113 hyperurikämische Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ($eGFR < 60\text{ml/min}$) wurden in einer prospektiven Studie, deren durchschnittlicher Beobachtungszeitraum bei $23,4 \pm 7,8$ Monaten lag, zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt. 57 Patienten erhielten eine Therapie ihrer asymptomatischen Hyperurikämie mit 100mg Allopurinol. Patienten, die kardiovaskulären Ereignisse in den vergangenen 3 Monaten erlitten hatten oder eine vorherige Allopurinol-Behandlung erhielten, wurden zuvor ausgeschlossen.

Die Behandlung mit Allopurinol zeigte nicht nur eine GFR-erhaltende Wirkung, sondern auch eine Reduktion des Risikos von kardiovaskulären Ereignissen um 71%.⁶³ Insgesamt erlitten 22 Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis. Darunter waren jedoch nur 5 Patienten in der Allopurinol-Gruppe. Die Baseline-Charakteristika der beiden Gruppen waren ähnlich.

In einer kürzlich veröffentlichten Analyse von Langzeitdaten aus derselben Studie war der Effekt der Allopurinol-Therapie nach sieben Jahren nach wie vor erhalten. Über einen Zeitraum von sieben Jahren reduzierte die Allopurinol-Behandlung das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses um 57%.

Analog zeigt eine Studie mit 1423 skandinavischen nichttransplantierten Männern mit Hyperurikämie eine höhere kardiovaskuläre Mortalität auch nach Anpassung der individuellen Risikofaktoren.⁸⁰ Im Laufe der Beobachtungsdauer, die im Durchschnitt 11,9 Jahre betrug, gab es 157 Todesfälle, von denen 55 eine kardiovaskuläre Ursache hatten. In der nach Alter adjustierten Analyse zeigte die Gruppe mit Harnsäurewerten im oberen Drittel ($5,89\text{-}9,58\text{mg/dl}$) ein 2,5-faches höheres Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben als die Patienten mit Harnsäurewerten im unteren Drittel ($>5,04\text{mg/dl}$). Weitere Adjustierungen für Komponenten des metabolischen Syndroms erhöhten das Risiko auf das 4,77-fache. Auch ohne Berücksichtigung der 53 Patienten, die Diuretika erhielten, veränderte sich das Ergebnis nicht relevant.

Die Autoren schlussfolgerten, dass der Harnsäurespiegel einen starken Prädiktor für ein kardiovaskuläres Ereignisses mit Todesfolge bei gesunden Männern mittleren Alters darstellt.

In unserer Analyse hatten die Patienten der Kontrollgruppe, also die Patienten mit Hyperurikämie (Serumharnsäurekonzentration $> 7\text{mg/dl}$) ohne harnsäuresenkende Medikation, ein 1,71-fach höheres Risiko im Laufe der Beobachtungszeit zu versterben. Dieses Risiko erhöhte sich nach weiterer Adjustierung für Alter, Geschlecht und eGFR, sogar auf das 2,13-fache (Tabelle 6). Unsere Arbeit ist nicht in der Lage, den zugrunde liegenden Mechanismus zu definieren. Im Folgenden sollen daher Erkenntnisse aus der Literatur dargestellt werden:

Es wurde beobachtet, dass die Serumharnsäurekonzentration unabhängig mit erhöhtem linksventrikulären Massen Index bei Patienten mit Bluthochdruck assoziiert ist.⁸¹ Die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ist einerseits Folge einer kardiovaskulären Erkrankung und trägt andererseits mit zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei.⁸²

Caliskan et al. haben in ihrer Untersuchung erstmals gezeigt, dass eine Assoziation zwischen Hyperurikämie und LVH auch bei Nierentransplantierten vorzufinden ist. Ihre Studie umfasste 141 Nierentransplantierte, von denen 54 eine LVH vorwiesen. Die Serumharnsäurekonzentration war bei den Patienten mit LVH signifikant höher als bei den Patienten ohne Hypertrophie.⁸³ Weiterhin korrelierten die Harnsäurewerte signifikant mit der Septumwanddicke und der Dicke der Hinterwand, dem linksventrikulären Mass Index und dem pulmonalen arteriellen Mitteldruck. Andere Risikofaktoren einer LVH wie Hypertonie, Übergewicht, Anämie oder auch erhöhte Kreatinin-Werte waren innerhalb ihres Patientenkollektivs, unabhängig ob eine LVH vorhanden ist oder nicht, ähnlich.

Ob die Harnsäure-Erhöhung Ursache oder Folge der LVH ist, bleibt auch diesbezüglich weiter offen. Es gibt lediglich einige Erklärungsversuche, durch welche pathologische Mechanismen erhöhte Harnsäurewerte zu einer LVH führen könnten: Höhere Konzentrationen von Serumharnsäurekonzentration spiegeln eine höhere Xanthinoxidase-Aktivität und dadurch eine vermehrte Produktion von Sauerstoffradikalen wider.^{67,84} Weiterhin könnte ein erhöhter Harnsäurespiegel eine LVH verursachen, indem es zumindest teilweise Endotheldysfunktion und die Proliferation glatter Muskelzellen stimuliert.^{85,86} Darüber hinaus ist die Serumharnsäurekonzentration in der Lage, die Ausschüttung von Entzündungsparametern wie Tumor Necrosis Factor Alpha und Mitogen-Activated Protein Kinase hervorzurufen, die dafür bekannt sind, Myokardhypertrophie zu induzieren.⁸⁷

Eine weitere – wenn auch kontrovers geführte - These ist, dass die Hyperurikämie eine endotheliale Dysfunktion hervorrufen kann.^{88,89} Die Endotheldysfunktion wird als eine frühe Phase der Arteriosklerose-Entwicklung gesehen.⁹⁰ Die Endotheldysfunktion führt zu einer reduzierten Bioverfügbarkeit des endothelialen Stickstoffmonoxids, wodurch die Gefäßdilatation beeinträchtigt wird.⁹¹ Physiologisch werden die Endothelzellen durch den sog. „Shear stress“ des Blutstroms stimuliert und setzen daraufhin Stickstoffmonoxid frei, was wiederum die umgebene glatte Gefäßmuskulatur der Arterien erweitern und entspannen lässt. Harnsäure wird in humanem Plasma eine antioxidative Wirkung zugeschrieben und verbessert, wenn infundiert, die Endothelfunktion.⁹²

5.3 Die Serumharnsäure und die eGFR

Es mehren sich die Hinweise darauf, dass die Höhe der Harnsäurekonzentration nicht nur eine Folge der Nierenfunktion ist, sondern auch Einfluss auf diese nimmt. Sowohl in tierexperimentellen als auch in klinischen Studien zeigt sich, dass eine erhöhte Harnsäurekonzentration eine schädigende Wirkung auf das Nierenparenchym und das Gefäßsystem ausüben kann– auch ohne Ablagerung von Harnsäure-Kristallen.^{50,89}

Experimentelle Studien an Ratten zeigten, dass erhöhte Harnsäurewerte eine Abnahme der Nierenfunktion verursachen oder eine bereits vorhandene Funktionsstörung verschlechtern.⁸⁹ In epidemiologischen Studien wurde berichtet, dass ein erhöhter Harnsäurespiegel Nierenerkrankungen verursacht. Es wurde beobachtet, dass eine Hyperurikämie ein unabhängiger Prädiktor für die Entstehung einer Mikroalbuminurie und einer Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit zuvor normwertiger Nierenfunktion ist.

Bellomo et al. stellten in ihrer Studie, die 900 Patienten über einem Zeitraum von 5 Jahren beobachteten, dar, dass selbst bei gesunden normotensiven Patienten ein erhöhter Harnsäurespiegel ein unabhängiger Risikofaktor für den Rückgang der eGFR darstellt – über den gesamten Zeitraum, wohl gemerkt.⁹³

Weiterhin gilt es zu klären, inwieweit sich eine harnsäuresenkende Therapie auf die Nierenfunktion auswirkt.

In unserer Studie führte die Behandlung der asymptomatischen Hyperurikämie zu einer reduzierten jährlichen eGFR (Δ GFR) Abnahme, und zwar über die zehnjährige Beobachtungsdauer. Die unbehandelten Patienten hatten im Gegensatz zu den Patienten der

Therapiegruppe (-0,35ml/min pro Jahr) einen Verlust der GFR von 1,24ml/min pro Jahr. Somit war die jährliche Abnahme der Kontrollgruppe signifikant größer ($p=0,0015$). Die GFR-erhaltende Wirkung der harnsäuresenkenden Therapie wurde auch bei nicht Transplantierten beobachtet.

In einer randomisierten prospektiven Placebo Kontroll-Studie wurde die Auswirkung von Allopurinol bei Patienten mit chronischer NI (GFR < 60ml/min) untersucht. Es wurde beobachtet, dass Allopurinol das Fortschreiten der Nierenfunktionsstörung verlangsamt.⁶³ Der eGFR nahm in der Behandlungsgruppe nach 24 Monaten um 1,3ml/min zu, während in der Kontrollgruppe eine Abnahme von 3,3ml/min festgestellt wurde.

Kürzlich stellten Levy et al. in einer retrospektiven Studie, die 16186 hyperurikämische Patienten (Harnsäure > 7mg/dl) umfasste und eine Beobachtungszeit von 3 Jahren hatte, dar, dass eine Reduzierung der Serumharnsäurekonzentration auf < 6 mg/dl die Anzahl verschiedener renaler Endpunkte (Endpunkte waren Abnahme der GFR>30% oder Abnahme bis zu ≤ 15 ml/min, Beginn der Dialyse) um 37% verminderte.⁹⁴ In der Studie gab es Patienten, die nie harnsäuresenkend therapiert wurden und solche, die eine Medikation erhielten. Die Letzteren wurden weiter in Gruppen je nach Dauer der Behandlung (kürzer oder länger als 80% der Zeit behandelt) aufgeteilt. Interessant ist, dass ein diesbezüglicher Benefit unabhängig davon war, wie lange oder wie therapiert wurde (Allopurinol, Febuxostat, Probenicid). Entscheidend war die Reduzierung auf Serumharnsäurekonzentration < 6mg/dl. Die Unabhängigkeit vom eingesetzten Medikament findet sich analog in unseren Befunden und kann wie erwähnt als ein Hinweis dafür dienen, dass eine effektive Harnsäuresenkung zu einem Benefit führt, der nicht allein durch den pleiotropen Effekt der Xanthinoxidase-Inhibition erklärt werden kann.

Ähnlich den benefiziellen Effekten auf kardiovaskuläre Endpunkte sind auch die der Nephroprotektion zugrunde liegenden Mechanismen noch unzureichend geklärt. Unstrittig ist jedoch, dass Harnsäure neben einer lithogenen Wirkung zu einer intrarenalen Vasokonstriktion⁸⁹ und einer tubulointerstitiellen Inflammation⁹⁵ führen kann.

Harnsäure besitzt darüber hinaus eine Reihe von schädlichen Wirkungen. Es kann unter anderem Endothelfunktionsstörungen verursachen, die mit Allopurinol verbessert werden können.⁹⁶ Weiterhin kann es zirkulierende Thrombozyten aktivieren und die endotheliale NO-Produktion beeinträchtigen.^{96,97}

Weiterhin wurde gezeigt, dass Hyperurikämie eine Erhöhung des glomerulären Hydrostatischen Drucks erzeugt. Die erhöhte Serumharnsäurekonzentration führt zu einer Stimulation der Proliferation der vaskulären glatten Muskelzellen in den afferenten Arteriolen, wodurch eine starre

Gefäßwand und der Verlust von Autoregulation und Schutzmechanismen induziert werden. Der erhöhte arterielle Druck wird somit auf die Glomeruli übertragen, welche wiederum die glomeruläre Hypertonie, die Entwicklung einer glomerulären Hypertrophie und die einer Sklerose einleitet.⁸⁹ Allopurinol kann daher durch Verringerung der Serumharnsäurekonzentration als Mittel dienen, um den hydrostatischen Druck zu senken und auf diese Weise den Nierenschaden abzuschwächen.⁹⁸ Wie oben beschrieben kann Harnsäure proinflammatorische Effekte haben. Sie kann die Synthese vom Chemoattractant Protein-1⁹⁹, Interleukin 1 Beta, Interleukin 6 und Tumor Necrosis Factor Alpha stimulieren; Faktoren die zur Entwicklung von Gefäßerkrankungen und Arteriosklerose beitragen können.¹⁰⁰ Eine Korrelation von CRP als subklinischem Entzündungsmarker im Zusammenhang mit Arteriosklerose und der Serumharnsäurekonzentration konnte bereits häufiger beschrieben werden.¹⁰¹

In der bereits oben genannten Studie von Goichoecha et al., in der 113 hyperurikämische Patienten mit chronischer NI (eGFR < 60ml/min) zufällig auf Allopurinol oder Placebo eingestellt wurden, konnte zusätzlich gezeigt werden, dass Allopurinol zu einem verringerten hs-CRP-Spiegel nach zwölf Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe führte.

Goichoecha et al. haben kürzlich eine nachträgliche Analyse, in der sie die Patienten nach der vorherigen Beobachtungsdauer von 2 Jahren, 5 Jahre später, also insgesamt 7 Jahre nach Beginn der Behandlung untersuchten, präsentiert. Sie stellten fest, dass die eGFR seit dem Zeitpunkt der Baseline-Bestimmung in der Kontrollgruppe um $13,3 \pm 5$ ml/dl und in der Behandlungsgruppe um $6,5 \pm 1,6$ ml/min abnahm. Das Risiko, einen renalen Endpunkt (Dialyse, Verdopplung des Serumkreatinins und Abnahme der eGFR um mehr als 50%) zu erreichen, war um zwei Drittel reduziert.¹⁰²

Obwohl zahlreiche epidemiologische Studien eine Assoziation zwischen Hyperurikämie und dem Verlust der Nierenfunktion bestätigen, gibt es auch Untersuchungen die zu anderen Ergebnisse kommen. Eine Analyse, in der 840 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht wurden, stellt fest, dass über eine mittlere Beobachtungsdauer von 10 Jahren kein unabhängiges Risiko der Hyperurikämie bezüglich eines Fortschreitens einer chronischen NI bis zum Nierenversagen gibt. In dieser Analyse wurden die Patienten abhängig von der Höhe des Harnsäurespiegels in drei Gruppen geteilt.¹⁰³ 17% der Patienten waren zu Beginn bereits mit Allopurinol therapiert. Des Weiteren ist der Großteil von den mit Allopurinol behandelten Patienten in der unteren Terzile vorzufinden, was einen erheblichen Störfaktor darstellt. Es werden keine Angaben dazu gemacht, wie lange eine Therapie bestand. Ebenso wie auch an anderen

Stellen kritisiert wurde, ist ein Vergleich zwischen mit Allopurinol behandelten mit Hyperurikämie und nicht behandelten Patienten ohne Hyperurikämie ein limitierender Faktor. Es bleibt weiterhin unklar, wie groß der Anteil der behandelten Patienten in den Gruppen ausfällt, wie lange und ab welchen Werten diese behandelt wurden.

Einen bemerkenswerte Herangehensweise präsentierte Talaat et al., die in einer Studie 50 niereninsuffiziente Patienten ($eGFR < 60\text{ml/min}$) mit asymptomatischer Hyperurikämie untersuchten, die nach einer einjährigen Allopurinol-Behandlung diese absetzten. In den darauffolgenden zwölf Monaten wurden die weitere Entwicklung des Blutdrucks und die Progression des Nierenfunktionsverlusts beobachtet. Dazu wurden die Patienten abhängig von Art der antihypertensiven Therapie in weitere Gruppe aufgeteilt.

Es wurde festgestellt, dass die Patienten ohne pharmakologische Blockade des RAAS die größte Erhöhung des Blutdrucks erfuhren und dass eine Aufhebung der Allopurinol-Medikation einen beschleunigten Verlust der Nierenfunktion bei allen Patienten mitverursachte. Sowohl die Serumkreatinin Zunahme wie auch die GFR war in allen Gruppen nach zwölf Monaten signifikant verändert.¹⁰⁴

Diese Ergebnisse geben Hinweise dazu, dass ein entscheidender Anteil der Aktivität des RAAS durch Hyperurikämie induziert wird. Da der Bluthochdruck bei allen Patienten der untersuchten Kohorte die Hauptursache der Nierenerkrankung darstellte, kann es durchaus sein, dass durch die Vorauswahl der Patienten nur eine der möglichen Auswirkungen einer Hyperurikämie deutlich zum Vorschein trat und erfasst wurde.

Sehr interessante Ergebnisse haben Kanbay et al. in einer prospektiven Studie über die Wirkung von Allopurinol auf die Endothelfunktion und die eGFR in Patienten mit normaler Nierenfunktion präsentiert.¹⁰⁵ Sie ist eine der wenigen prospektiven Untersuchungen bei der asymptotische Patienten mit Hyperurikämie mit Allopurinol behandelt wurden. Im Gegensatz zu unserer Arbeit hatte die Studie nur eine kurze Beobachtungszeit von vier Monaten. Dennoch sind die Beobachtungen bemerkenswert und stimmen mit unseren in großen Teilen überein. Die Patienten dieser Studien waren bis auf die asymptomatische Hyperurikämie gesund. Als Exklusionskriterium galten in der Anamnese Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus oder erhöhte Nüchtern-Blutglukose-Werte, Hypertonie, kardiovaskuläre Ereignisse und Gicht. Des Weiteren wurden Patienten mit Nikotinabusus, Patienten die ergänzende Vitamintabletten konsumierten oder Medikamente wie ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten und Statine einnahmen, ausgeschlossen.

Im Gegensatz zu unserer Arbeit konnten die Patienten von Beginn an mit einer höheren Allopurinol-Dosis (300mg/Tag) therapiert werden. Unsere Patienten erhielten aufgrund ihrer beeinträchtigten Nierenfunktion zunächst eine Dosis von 100 mg/Tag, die nur bei nicht ausreichender Harnsäuresenkung erhöht wurde.

In der Analyse wurden 3 Gruppen definiert: 30 hyperurikämische Patienten, die mit Allopurinol behandelt wurden; 37 unbehandelte hyperurikämische Patienten und 30 normurikämische Patienten. Die hyperurikämischen Patienten hatten im Vergleich zu den normurikämischen Patienten vor Behandlung eine geringere Endothel abhängige Vasodilatation und geringere eGFR Werte. Nach 16 Wochen nahm die Serumharnsäurekonzentration in der Behandlungsgruppe von 8,3mg/dl auf 5,8mg/dl ab. Reziprok dazu nahm sowohl die eGFR von 86,3mg/dl auf 89,6mg/dl als auch die NO-abhängige Vasodilatation signifikant zu. Allopurinol verbesserte somit neben der Senkung der Serumharnsäurekonzentration die Nierenfunktion wie auch die Endothelfunktion erheblich. In unserer Arbeit ist in diesem Zusammenhang eine Betrachtung der eGFR zu den Zeitpunkten 1, 5 und 10 Jahre nach Transplantation interessant. Der durchschnittliche Abfall des eGFR zwischen dem ersten und fünften Jahr nach Nierentransplantation beträgt in der Therapiegruppe lediglich 2ml/min, der sich in der unbehandelten Kontrollgruppe innerhalb dieser vier Jahre eGFR um 11ml/min verringerte. Im weiteren Verlauf nimmt diese Differenz stetig zu, sodass der Abfall zwischen 5 und 10 Jahren nach Transplantation bei der Kontrollgruppe um 16ml/min liegt und in der Therapiegruppe erneut nur um 2ml/min (eGFR in ml/min zu den Zeitpunkten: 1 Jahr, 5 Jahre und 10 Jahre in der Kontrollgruppe: 37; 26 und 10; in der Therapiegruppe: 31; 29 und 27).

In Übereinstimmung mit früheren Studien^{106,107} fanden auch wir eine reziproke Korrelation zwischen Serumharnsäurekonzentration und eGFR, die von der Regressionsgeraden in Abbildung 11 dargestellt wird. In der Therapiegruppe wird die negative Steigung Regressionsgeraden mit der Zeit geringer, während sie in der Kontrollgruppe konstant bleibt. Dies indiziert einen GFR-sparenden Effekt der medikamentösen Therapie. Wenn die Serumharnsäurekonzentration nur das Ergebnis eines niedrigeren GFR wäre, würde die Steigung der Regressionslinie zwischen den zwei Zeitpunkten konstant bleiben.

Akasaka et al. zeigten in einem nichttransplantierten Kollektiv, dass die Steigung der Regressionsgeraden deutlich steiler nach einem Zeitraum von fünf Jahren bei Patienten ohne Nieren- oder Herz-Kreislaufkrankungen ist.¹⁰⁷ Die Autoren schlussfolgerten, dass die Serumharnsäurekonzentration eine kausale Rolle bei der Abnahme der eGFR spielt.

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen zeigen wir, dass eine medikamenteninduzierte Reduktion der Serumharnsäurekonzentration zu einer Abflachung der Steigung der Regressionsgeraden nach 60 Monaten (Abbildung 11; $p=0,09$) führt. Dieses Ergebnis liefert einen weiteren Beweis für den GFR erhaltenden Effekt durch die Senkung der Serumharnsäurekonzentration.

Während dieser Trend in der gesamten Therapiegruppe zu sehen, wird dieses Phänomen ist bei Frauen signifikant ($p=0,04$; Abbildung 12). Jüngste Berichte untermauern, dass Frauen anfälliger für eine Hyperurikämie-induzierte Reduktion von GFR sind: Niedrigere Harnsäurewerte führten im Vergleich zu Männern zu einer erhöhten Beeinträchtigung der Nierenfunktionsstörung¹⁰⁶, zu Mikoralbuminurie¹⁰⁸ und zu einem erhöhten Gichtisiko.¹⁰⁹

In der Studie von Akasaka et al. wurde ein analoger Effekt in der weiblichen Gruppe entdeckt, wobei die Serumharnsäurekonzentration mit einem stärkeren Rückgang der eGFR assoziiert war.¹⁰⁷

Die Gründe für die unterschiedlichen Reaktionen der Niere durch die Serumharnsäurekonzentration-Veränderungen sind bisher nicht vollständig klar geworden. Es gibt einige Berichte über die Anpassungsmechanismen und Veränderungen der Niere sowie auch Berichte über durch Geschlechtshormone verursachten Schäden.^{110,111} Bemerkenswert ist, dass die Nieren die größte Anzahl von östrogenregulierten Genen nach der Gebärmutter und der Hypophyse haben.¹¹²

Neben weiteren prospektiven Fall-Kontroll Studien, die benötigt werden, um unsere Ergebnisse zu unterstreichen und weitere Beweise dafür zu liefern, dass eine Hyperurikämie einen kausalen Einfluss auf den Nierenfunktionsverlust hat, gilt ebenso zu erschließen, welche weiteren Behandlungsmöglichkeiten neben Allopurinol und Benzbromaron sinnvoll sind. Eine Alternative zu Allopurinol – das am häufigsten in den aufgeführten Studien verwendete Medikament– könnte in Zukunft die Verwendung von Febuxostat sein. Febuxostat entfaltet seinen Effekt ebenso wie Allopurinol durch Inhibition der Xanthinoxidase. Ein großer Vorteil ist jedoch, dass es im Gegensatz zu Allopurinol nicht bloß in der Niere metabolisiert wird, sondern auch eine hepatische Elimination erfolgt. Dies ist bedeutend, da dadurch die Dosis bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion nicht verringert werden muss.¹¹³ Sakai et al. haben kürzlich berichtet, dass Febuxostat eine effektive Alternative für chronisch niereninsuffiziente Patienten darstellt, deren Hyperurikämie gegen Allopurinol resistent ist.¹¹⁴

Kürzlich wurde auch berichtet, dass eine Febuxostat-Therapie den Harnsäurespiegel signifikanter senkt und das Fortschreiten des Nierenfunktionsverlust effektiver verlangsamt als eine Allopurinol-Behandlung. Tsuruta et al. beobachteten in ihrer retrospektiven Analyse, die 84 chronisch niereninsuffiziente Patienten (eGFR < 45ml/min) mit Hyperurikämie – zuvor mit Allopurinol behandelt – umfasste, dass nach Therapie-Umstellung der Harnsäurespiegel nach einem Jahr von $6,1 \pm 1,0$ mg/dl auf $5,7 \pm 1,2$ mg/dl sank und die eGFR sich in gleicher Zeit von 27,3ml/min auf 25,7ml/min verringerte. Im Gegensatz dazu stieg der Harnsäurespiegel in der Allopurinol-Gruppe sogar von $6,2 \pm 1,1$ mg/dl auf $6,6 \pm 1,1$ mg/dl und der eGFR reduzierte sich von 26,1ml/min auf 19ml/min.¹¹⁵

5.4 Die Serumharnsäure und der Blutdruck

Bereits frühe Forschungsarbeiten, die Ende des 19.Jahrhunderts ihre Untersuchungen durchführten, berichten über eine Assoziation zwischen einer erhöhten Serumharnsäurekonzentration und dem Bluthochdruck.¹¹⁶ Trotz zahlreicher Studien ist die Beziehung zwischen Harnsäure und dem Bluthochdruck noch nicht vollständig verstanden worden. Ebenso ist es nach wie vor umstritten, ob die Hyperurikämie eine kausale Rolle bei der Entstehung des Blutdrucks innehat oder ob lediglich eine assoziative Beziehung besteht. Die Tatsache, dass bei Patienten in Gegenwart einer Hyperurikämie häufig etablierte traditionelle Risikofaktoren wie die Komponente des metabolischen Syndroms vorliegen, erschwert eine klare Zuordnung.

Verschiedene Studien der letzten Jahre haben sich dieser Fragestellung gewidmet. Es wurde zahlreich berichtet, dass Hyperurikämie die Entwicklung von Bluthochdruck prognostiziert,¹¹⁷ auch bei Patienten ohne metabolisches Syndroms.¹¹⁸ Wenn die Hyperurikämie der Entwicklung von Bluthochdruck voranschreitet, kann sie nicht bloß ein Ergebnis eines erhöhten Blutdrucks sein.

Weiterhin wurde berichtet, dass erhöhte Harnsäurewerte bei fast 90% der Jugendlichen vorkommt, die von einer essentiellen Hypertonie betroffen sind.⁵¹ Hinweise für einen kausalen Einfluss der Harnsäure in der Entwicklung von Bluthochdruck stammen aus experimentellen Untersuchungen an Tieren. Viele Säugetiere sind mit dem Enzym „Urikase“, das Harnsäure abbaut, ausgestattet. Den Ratten wurde ein Urikase-Inhibitor verabreicht, um die Wirkung von Harnsäure auf den Bluthochdruck zu untersuchen.⁵⁰ Ähnlich wie bei der Arteriosklerose-Entwicklung führte die

Erhöhung des Harnsäurespiegels zu einer Erhöhung des Blutdrucks und zu mikrovaskulären Schäden in der Niere.^{50,69}

Zwei Mechanismen, durch die Harnsäure die Entstehung eines Bluthochdrucks induziert, konnten in experimentellen Untersuchungen gefunden werden: Zum einen führt die Harnsäure zu einer Reduktion des endothelialen Stickstoffmonoxids^{119,120} und zum anderen wird die Renin-Expression stimuliert.⁶⁹ Beide Mechanismen begünstigen die Entstehung einer Hypertonie. Damit einhergehend konnte beim Menschen gezeigt werden, dass Harnsäure sowohl mit endothelialer Dysfunktion¹²¹ als auch mit erhöhter Renin-Plasma-Aktivität korreliert.¹²² Außerdem haben mehrere klinische Studien berichtet, dass die Senkung der Harnsäure durch Hemmung der Xanthinoxidase die Endothelfunktion verbesserte.^{67,96}

Eine prospektive Placebo-kontrollierte Studie, die kürzlich veröffentlicht wurde, ergab, dass bei Jugendlichen mit neu diagnostizierter Hypertonie (Stadium 1) Allopurinol eine signifikante Senkung des Blutdrucks bewirkt.⁵² Einschlusskriterium für die Studie war, dass die heranwachsenden Jugendlichen (11-17 Jahre) zuvor nie mit Antihypertensiva behandelt wurden.

Der mittlere systolische Blutdruck, der zu Beginn bei 139mmHg lag, reduzierte sich um etwa 7mmHg nach einer vierwöchigen Behandlung mit Allopurinol.⁵² Die signifikante Abnahme des Blutdrucks war dabei unabhängig davon, ob zuerst mit der Behandlungsphase oder erst nach erfolgter Placebo-Phase mit der Allopurinol-Einnahme begonnen wurde. Zwar scheint die beobachtete Blutdrucksenkung nur mäßig zu sein, doch gilt es diese nicht zu unterschätzen. Es wurde gezeigt, dass eine Reduktion des systolischen Blutdrucks von 5–7mmHg die kardiovaskuläre Mortalität um 25% verringert. Einen Hinweis auf den möglichen Mechanismus mit dem Allopurinol den Blutdruck senkt, war die Beobachtung in der beschriebenen Studie an Jugendlichen von Feig et al., und zwar, dass der systemische Gefäßwiderstand und die Plasma-Renin-Aktivität sich unter Behandlung deutlich verringerte. Bei Versuchstieren konnte eine harnsäureinduzierte intrarenale Renin Expression gezeigt werden.⁵⁰ Toma et al. haben berichtet, dass Harnsäure die Freisetzung von Renin über einen Makula Densa abhängigen Mechanismus vermittelt.¹²³ Diese Studien sprechen dafür, dass zumindest teilweise eine Verringerung der Plasma-Renin-Aktivität durch eine Harnsäuresenkung bewirkt wird.

In der vorliegenden Studie haben wir im Gegensatz zu der Studie von Feig keinen Einfluss einer harnsäuresenkenden Therapie auf den Blutdruck gefunden; weder bei den Patienten, die mit Allopurinol, noch bei denen, die mit Benzbromaron behandelt wurden. Zu ähnlichen Ergebnissen sind Siu et al. in ihrer Studie, welche die Hypothese überprüfte, dass die Harnsäurereduktion durch

Allopurinol den Blutdruck senkt und das Fortschreiten der NI verlangsamt, gekommen.⁹⁸ Trotz Abnahme des systolischen Blutdrucks nach Allopurinol-Behandlung war dieser nicht signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Als möglichen Grund dafür haben die Autoren die Vorauswahl der Probanden genannt. Alle ihre Patienten litten an Nierenerkrankungen mit eingeschränkter Nierenfunktion und die meisten von ihnen hatten bereits langjährigen Bluthochdruck bei der Rekrutierung. Somit war die Hypertonie zu diesem Zeitpunkt der Behandlung höchstwahrscheinlich irreversibel, obwohl der Harnsäurespiegel sich normalisierte. Dies legt nahe, dass die blutdrucksenkende Wirkung der Behandlung von Hyperurikämie durch Allopurinol in einem frühen Stadium der Entstehung des Bluthochdrucks notwendig ist, um einen Effekt zu erzielen. Sobald sich die Hypertonie manifestiert und sich über längere Zeit etabliert hat, ist die Wirkung einer harnsäuresenkenden Therapie limitiert.⁹⁸

Eine ähnliche Studienpopulation weisen auch wir auf. Beinahe alle unsere Patienten (95,8%) weisen eine Hypertonie auf (in der Therapiegruppe 96,6%). Außerdem sind alle Patienten nierentransplantiert, sodass obiger Erklärungsansatz auch auf unsere Patientenkohorte zutrifft. Des Weiteren bleibt es in unserer Studie offen, ob eine mögliche Wirkung auf den Blutdruck durch Änderungen der antihypertensiven Behandlung maskiert wurde oder ob die prohypertensive Wirkung von Immunsuppressiva weniger empfänglich auf eine harnsäuresenkende Therapie war.

Abschließend kann festgehalten werden, dass eine Allopurinol-Behandlung früh nach Manifestation einer Hypertonie den Blutdruck signifikant senken kann, wohingegen ein langjähriger Hypertonus mit vaskulärer Fixierung weniger stark beeinflusst wird. Es werden weitere prospektive Studien, die mehr Klarheit zum Einfluss von Harnsäure auf den Blutdruck liefern, benötigt.

5.5 Aktuelle Klinische Richtlinien

Die Hyperurikämie selbst wird bisher nicht als behandlungsbedürftig betrachtet. Aktuelle amerikanische⁵⁹ und europäische¹²⁴ Richtlinien empfehlen keine Behandlung einer asymptomatischen Hyperurikämie. Da es keine gesonderten Richtlinien für nierentransplantierte Patienten gibt, werden diese Empfehlungen in der Regel für diese Patienten in der täglichen klinischen Praxis übernommen. Nierentransplantierte Patienten haben jedoch ein außerordentlich hohes kardiovaskuläres Risiko. Darüber hinaus hat die Erhaltung der Restnierenfunktion eine entscheidende Bedeutung für diese Patienten. Jede Maßnahme, die die Progression der Transplantatdysfunktion verlangsamen kann, ist von klinischem Interesse. Diese Maßnahmen

umfassen eine Optimierung der Immunsuppression, des Blutdrucks und der Stoffwechsellage einschließlich der Glukose, der Lipide und des Säure-Basen-Gleichgewichts.

Die vorliegende Studie spricht für die Behandlung von asymptomatischer Hyperurikämie für den Erhalt der Transplantatfunktion und der Reduktion des kardiovaskulären Risikos.

Zurzeit laufen einige Studien verschiedener Studienpopulationen, (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Patienten an Hämodialyse und Patienten mit normal Nierenfunktion etc.) deren zukünftigen Ergebnisse und Erkenntnisse weitere Klarheit in diesem Zusammenhang bringen werden.

Interessanterweise stellen die japanischen Leitlinien für die Behandlung der Hyperurikämie und der Gicht eine Ausnahme unter den aktuellen Richtlinien dar. Sie empfehlen schon aktuell eine Behandlung der asymptomatischen Hyperurikämie bei Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen.¹²⁵

5.6 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie hat einige Einschränkungen. Zunächst wurden die Patienten retrospektiv rekrutiert. Eine wichtige Limitation retrospektiver Analysen ist ein Selektionsbias. Es ist auch in unserer Arbeit unmöglich, die betrachteten Patientengruppen bezüglich sämtlicher klinischer Parameter homogen zu halten. Eine weitere systemimmanente Schwäche retrospektiver Untersuchungen ist die fehlende Randomisierung und somit die fehlende Einengung der Betrachtung auf einen einzelnen Interventionsfaktor. Dies kann auch durch die hohe Zahl der in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten nicht kompensiert werden. Ein weiterer Nachteil einer retrospektiven Betrachtung ist, dass die Datenerfassung im Follow-up häufig nicht denselben Umfang erreicht wie bei einer mit definierten Visiten konzipierte prospektive Studie. Auch in unserer Studie existieren daher Patienten, die einen begrenzten Beobachtungszeitraum im Sinne eines „Lost to follow-up“ aufweisen.

Zweitens lag in unserer Studie die Entscheidung zur medikamentösen Behandlung einer asymptomatischen Hyperurikämie beim behandelnden Arzt in der Transplantationsambulanz. Einige Kollegen haben diese regelmäßig behandelt, andere nicht. Die Entscheidungen des behandelnden Arztes können jedoch auch andere Aspekte der Behandlung betroffen haben. Die dargestellte Charakterisierung der Studienpopulation zeigt jedoch, dass ein recht hohes Maß an Homogenität zum Einschlusszeitpunkt erzielt wurde. Neben den Kernanalysen (z.B. Kaplan

Meier) haben wir ferner Analysen mit Adjustierungen für verschiedene Faktoren wie Alter, Geschlecht und eGFR durchgeführt, die die Aussage der vorgestellten Arbeit nicht verändert haben.

5.7 Fazit

Im dargestellten Kollektiv nierentransplantierte Patienten war die Behandlung einer asymptomatischen Hyperurikämie durch Allopurinol oder Benzbromaron gegenüber unbehandelten Patienten mit einer Verbesserung des Patienten- und Transplantatüberlebens assoziiert. Ferner war in der Gruppe der behandelten Patienten ein geringerer GFR-Verlust zu beobachten. Der Vergleich der Steigungen der Regressionsgeraden zwischen GFR und Harnsäure zu verschiedenen Zeitpunkten liefert zusätzliche Hinweise darauf, dass die Senkung der Harnsäure kausal mit dem geringeren GFR-Verlust assoziiert war. Dieser Effekt war in Übereinstimmung mit der Literatur bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern. Die beschriebenen Effekte traten unter Therapie mit Allopurinol ebenso wie unter Benzbromaron auf. Prospektive Studien zu den Auswirkungen einer pharmakologischen Therapie einer asymptomatischen Hyperurikämie nach Nierentransplantation existieren nicht und sind vorerst auch nicht zu erwarten. Die vorgestellte Analyse liefert Argumente für die Durchführung einer solchen Studie und lässt einen positiven Effekt erwarten. Prospektive Studien bei einem nichttransplantierten Kollektiv sind mit PERL und FIX-CKD unterwegs.

6. Appendix

6.1 Literaturverzeichnis

1. Druml W, Druml C. Emerich Ullmann (1861-1937): not only a pioneer of kidney transplantation. *J Nephrol* 2004;17:461-6.
2. Opelz G, Dohler B, Ruhstroth A, et al. The collaborative transplant study registry. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27:43-5.
3. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. *Harrisons Innere Medizin*. 18 ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2012.
4. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
5. Dunkel A, Waage P. *Organspende und Transplantation Jahresbericht 2012*. Frankfurt/Main: Deutsche Stiftung Organtransplantation; 2013.
6. Eurotransplant. *Eurotransplant Statistics - 2012*. Online Data: Eurotransplant; 2013.
7. Gray JR, Kasiske BL. Patient and renal allograft survival in the late posttransplant period. *Semin Nephrol* 1992;12:343-52.
8. Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 1988;84:985-92.
9. Rao KV, Andersen RC. The impact of diabetes on vascular complications following cadaver renal transplantation. *Transplantation* 1987;43:193-7.
10. Koch K-M. *Klinische Nephrologie*. München Jena: Urban & Fischer; 2000.
11. Kasiske BL, Umen AJ. Persistent hyperlipidemia in renal transplant patients. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:309-16.
12. Kasiske BL. Possible causes and consequences of hypertension in stable renal transplant patients. *Transplantation* 1987;44:639-43.
13. Schorn T, Frei U, Brackmann H, et al. Cyclosporine-associated posttransplant hypertension incidence and effect on renal transplant function. *Transplant Proc* 1988;20:610-4.

14. Isoniemi H, Tikkanen M, Hayry P, et al. Lipid profiles with triple drug immunosuppressive therapy and with double drug combinations after renal transplantation and stable graft function. *Transplant Proc* 1991;23:1029-31.
15. Boot AM, Nauta J, Hokken-Koelega AC, Pols HA, de Ridder MA, de Muinck Keizer-Schrama SM. Renal transplantation and osteoporosis. *Arch Dis Child* 1995;72:502-6.
16. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner VM, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation* 1995;59:982-6.
17. Lin HY, Rocher LL, McQuillan MA, Schmaltz S, Palella TD, Fox IH. Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 1989;321:287-92.
18. Vogelzang JL, van Stralen KJ, Noordzij M, et al. Mortality from infections and malignancies in patients treated with renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1028-37.
19. Yoo KD, An JN, Kim CT, et al. Clinical outcomes in asian elderly kidney transplant recipients: a multicenter cohort study. *Transplant Proc* 2015;47:600-7.
20. Greenberg A. *Primer on Kidney Diseases*. 4 ed. China: Elsevier Saunders; 2005.
21. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 2001;59:407-14.
22. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999;34:795-808.
23. Mann J. [Cardiovascular risk and renal failure]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:2479-81.
24. Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S120-41.
25. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003;63:1121-9.
26. Buckalew VM, Jr., Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease

study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996;28:811-21.

27. Tepel M, Echelmeyer M, Orie NN, Zidek W. Increased intracellular reactive oxygen species in patients with end-stage renal failure: effect of hemodialysis. *Kidney Int* 2000;58:867-72.

28. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;79:1341-52.

29. Garg P, Charytan DM, Novack L, et al. Impact of moderate renal insufficiency on restenosis and adverse clinical events after sirolimus-eluting and bare metal stent implantation (from the SIRIUS trials). *Am J Cardiol* 2010;106:1436-42.

30. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.

31. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347-54.

32. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine* 2015;150:604-12.

33. Renz-Polster H, Krautzig S. *Basis Lehrbuch Innere Medizin*. München: Elsevier Urban & Fischer; 2008.

34. Gerock W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H. *Die Innere Medizin Referenz für den Facharzt*. 11 ed. Stuttgart: Schattauer; 2007.

35. Terkeltaub RA, Ginsberg MH. The inflammatory reaction to crystals. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:353-64.

36. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med* 2012;125:679-87.e1.

37. Ifudu O, Tan CC, Dulin AL, Delano BG, Friedman EA. Gouty arthritis in end-stage renal disease: clinical course and rarity of new cases. *Am J Kidney Dis* 1994;23:347-51.

38. Schmidt S, Westhoff TH, Krauser P, et al. The uraemic toxin phenylacetic acid impairs macrophage function. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3485-93.
39. Abbott KC, Kimmel PL, Dharnidharka V, Oglesby RJ, Agodoa LY, Caillard S. New-onset gout after kidney transplantation: incidence, risk factors and implications. *Transplantation* 2005;80:1383-91.
40. Tunggor G, Arikian C, Kilic M, Aydogdu S. Frequency of hyperuricemia and effect of calcineurin inhibitors on serum uric acid levels in liver transplanted children. *Pediatr Transplant* 2006;10:665-8.
41. Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL, et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis* 2009;68:51-6.
42. Zürcher RM, Bock HA, Thiel G. Excellent uricosuric efficacy of benzbromarone in cyclosporin-A-treated renal transplant patients: a prospective study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1994;548-51.
43. Westhoff T. Hyperurikämie nach Nierentransplantation: to treat or not to treat? *Medicom* 2012;5-9.
44. Chen IH, Kuo MC, Hwang SJ, Chang JM, Chen HC. Allopurinol-induced severe hypersensitivity with acute renal failure. *Kaohsiung J Med Sci* 2005;21:228-32.
45. Kinyo A, Lakatos A, Varga A, et al. [Allopurinol-induced hypersensitivity syndrome]. *Orv Hetil* 2012;153:586-91.
46. Becker MA, Schumacher HR, Jr., Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450-61.
47. Kern R, Zegenhagen-Phiong B. *Rotes-Handbrief*. Berlin: Berlin-Chemie AG; 2012.
48. Kamper AL, Nielsen AH. Uricosuric effect of losartan in patients with renal transplants. *Transplantation* 2001;72:671-4.
49. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int* 2014;85:49-61.
50. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38:1101-6.

51. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247-52.
52. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *Jama* 2008;300:924-32.
53. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1388-93.
54. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama* 2000;283:2404-10.
55. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
56. Mazzali M, Kim YG, Suga S, et al. Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* 2001;71:900-5.
57. Neal DA, Tom BD, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ. Hyperuricemia, gout, and renal function after liver transplantation. *Transplantation* 2001;72:1689-91.
58. Akalin E, Ganeshan SV, Winston J, Muntner P. Hyperuricemia is associated with the development of the composite outcomes of new cardiovascular events and chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2008;86:652-8.
59. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1431-46.
60. Niemann M, Schmidt D, Lindemann G, Trzebiatowski, Hinrichs C. First Steps towards a Frequent Pattern Mining with Nephrology Data in the Medical Domain. Berlin: Tbase; 2000.
61. Postorino M, Limido A, Teatini U, et al. [In Process Citation]. *G Ital Nefrol* 2013;30.
62. Marcen R, Morales JM, Fernandez-Rodriguez A, et al. Long-term graft function changes in kidney transplant recipients. *NDT Plus* 2010;3:ii2-ii8.

63. Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant* 2012;12:630-9.
64. Huang Y, Li YL, Huang H, Wang L, Yuan WM, Li J. Effects of hyperuricemia on renal function of renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One* 2012;7:e39457.
65. Weng SC, Shu KH, Tarng DC, et al. Uric acid is highly associated with kidney allograft survival in a time-varying analysis. *Transplant Proc* 2014;46:505-10.
66. Osadchuk L, Bashir MH, Tangirala B, et al. Effect of allopurinol on slowing allograft functional decline in kidney transplant recipients. *Exp Clin Transplant* 2014;12:190-4.
67. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002;105:2619-24.
68. Saito I, Saruta T, Kondo K, et al. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1978;26:241-7.
69. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:F991-7.
70. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-21.
71. Min SI, Yun IJ, Kang JM, et al. Moderate-to-severe early-onset hyperuricaemia: a prognostic marker of long-term kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2584-90.
72. Numakura K, Satoh S, Tsuchiya N, et al. Hyperuricemia at 1 year after renal transplantation, its prevalence, associated factors, and graft survival. *Transplantation* 2012;94:145-51.
73. Weng SC, Shu KH, Wu MJ, et al. Hyperuricemia predicts kidney disease progression after acute allograft dysfunction. *Transplant Proc* 2014;46:499-504.

74. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, Sanchez-Lozada LG, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Uric acid--a uremic toxin? *Blood Purif* 2006;24:67-70.
75. Haririan A, Nogueira JM, Zandi-Nejad K, et al. The independent association between serum uric acid and graft outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89:573-9.
76. Akgul A, Bilgic A, Ibis A, Ozdemir FN, Arat Z, Haberal M. Is uric acid a predictive factor for graft dysfunction in renal transplant recipients? *Transplant Proc* 2007;39:1023-6.
77. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000;57:307-13.
78. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1672-9.
79. Kasiske BL, Gujjarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:158-65.
80. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyysönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004;164:1546-51.
81. Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension* 2006;47:195-202.
82. Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986;105:173-8.
83. Caliskan Y, Gorgulu N, Yelken B, et al. Serum uric acid level is associated with cardiac hypertrophy in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2011;25:368-74.
84. Leyva F, Anker S, Swan JW, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:858-65.
85. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005;67:1739-42.

86. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem* 1991;266:8604-8.
87. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40:355-60.
88. Sanchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F1134-41.
89. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005;67:237-47.
90. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
91. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation* 2012;126:753-67.
92. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers. *Diabetes* 2006;55:3127-32.
93. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2010;56:264-72.
94. Levy GD, Rashid N, Niu F, Cheetham TC. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol* 2014;41:955-62.
95. Krishnan E. Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1229-38.
96. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002;106:221-6.
97. Mustard JF, Murphy EA, Ogryzlo MA, Smythe HA. BLOOD COAGULATION AND PLATELET ECONOMY IN SUBJECTS WITH PRIMARY GOUT. *Can Med Assoc J* 1963;89:1207-11.
98. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51-9.

99. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003;41:1287-93.
100. Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998;2:275-81.
101. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006;27:1174-81.
102. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. Allopurinol and Progression of CKD and Cardiovascular Events: Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 2015.
103. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009;53:796-803.
104. Talaat KM, el-Sheikh AR. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007;27:435-40.
105. Kanbay M, Huddam B, Azak A, et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1887-94.
106. Kamei K, Konta T, Hirayama A, et al. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population. *Nephrol Dial Transplant* 2014.
107. Akasaka H, Yoshida H, Takizawa H, et al. The impact of elevation of serum uric acid level on the natural history of glomerular filtration rate (GFR) and its sex difference. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1932-9.
108. Lee JE, Kim YG, Choi YH, Huh W, Kim DJ, Oh HY. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006;47:962-7.
109. Chen JH, Yeh WT, Chuang SY, Wu YY, Pan WH. Gender-specific risk factors for incident gout: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol* 2012;31:239-45.
110. Baylis C. Sexual dimorphism in the aging kidney: differences in the nitric oxide system. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:384-96.

111. Gades MD, Stern JS, van Goor H, Nguyen D, Johnson PR, Kaysen GA. Estrogen accelerates the development of renal disease in female obese Zucker rats. *Kidney Int* 1998;53:130-5.
112. Jelinsky SA, Harris HA, Brown EL, et al. Global transcription profiling of estrogen activity: estrogen receptor alpha regulates gene expression in the kidney. *Endocrinology* 2003;144:701-10.
113. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R63.
114. Sakai Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Sato N, Tsuruoka S. Febuxostat for treating allopurinol-resistant hyperuricemia in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2014;36:225-31.
115. Tsuruta Y, Mochizuki T, Moriyama T, et al. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Rheumatol* 2014;33:1643-8.
116. Haig A. On Uric Acid and Arterial Tension. *Br Med J* 1889;1:288-91.
117. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension* 2006;48:1031-6.
118. Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007;49:298-303.
119. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1909-19.
120. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Lopez-Molina R, et al. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F1238-44.
121. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract* 2005;59:1276-82.
122. Gruskin AB. The adolescent with essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1985;6:86-90.

123. Toma I KJ, Meer E, Pet-Peterdi J. Uric acid triggers renin release via a macula densa-dependent

pathway. American Society of Nephrology Annual Meeting November 2007.

124. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006;65:1312-24.

125. Yamanaka H. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2011;30:1018-29.

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Anmeldungen und durchgeführten Nierentransplantationen nach Lebend-spende, nach postmortalen Spende zwischen 2005–2014 (Quelle: Deutsche Stiftung Organtransplantation; entnommen aus den bundesweiten Grafiken zur Transplantation 2014; www.dso.de).....	5
Abbildung 2: Anzahl der postmortalen Organspender 2013, Deutschland im internationalen Vergleich (Quelle: Deutsche Stiftung Organtransplantation; entnommen aus dem Jahresbericht der DSO 2014; www.dso.de)	6
Abbildung 3: Anteil (%) der Todesursache der im Jahr 2006 verstorbenen Patienten mit Nierenersatztherapie (Dialyse und Nierentransplantation); (Quelle: nach QUASI Niere Jahresbericht 2006/2007, Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie, Seite 38, Abbildung 35)	10
Abbildung 4: Jahresvergleich: chronische Nierenersatztherapie 1995 – 2006 pro Millionen Einwohner (pmp); (Quelle: Jahresbericht 2006/2007 QUASI Niere, Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie, Seite 6, Abbildung 2)	144
Abbildung 5: Prävalenz der symptomatischen und asymptomatischen Hyperurikämie nach Nieren-transplantation (Lin HY, New England Journal of Medicine, 321:287-292, 1989)	188
Abbildung 6: Pharmakologische Ansatzpunkte zur Senkung der Harnsäure	20
Abbildung 7: Studiendesign.....	31
Abbildung 8: A. Entwicklung der Serumharnsäure und B. Entwicklung der eGFR	366
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit Serumharnsäure (SHS) Konzentrationen von Patienten.	388
Abbildung 10: Überlebenskurven adjustiert für Alter, Geschlecht und eGFR der Cox-Regression-Analyse nach 12 Monaten für (A) den kombinierten Endpunkt: Tod oder Transplantatverlust (B) Tod jeglicher Ursache, (C) Transplantatverlust, und (D) den kombinierten Endpunkt für Untergruppen (Allopurinol oder Benzbromaron).	411
Abbildung 11: Die Beziehungen zwischen eGFR und Serumharnsäure (SHS) nach 12 und 60 Monaten in beiden Gruppen.	422
Abbildung 12: Die Beziehungen zwischen eGFR und der SHS nach 12 und 60 Monaten für Männer und Frauen der Therapiegruppe..	43

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach KDIGO-Guidelines; Risikobewertung eine chronische NI zu erleiden nach Farben: Grün: sehr geringes Risiko, Gelb: moderat erhöhtes Risiko, Orange: hohes Risiko, Rot: sehr hohes Risiko (nach Levin A und Stevens PE: <i>Kidney International</i> (2013) 85, 49–61; doi:10.1038/ki.2013.444; published online 27 November 2013)	133
Tabelle 2: Vergleich der Xanthinoxidase-Hemmer Allopurinol und Febuxostat	22
Tabelle 3: Studienpopulation.....	322
Tabelle 4: Immunsuppressive Medikation der Studienpopulation bei Entlassung nach Transplantation; durchschnittliche Anzahl der Antihypertensiva bei Entlassung nach Transplantation; Immunsuppressive Medikation der Studienpopulation 12 Monate nach der Transplantation.....	344
Tabelle 5: Harnsäure-Verlauf, Transplantatfunktion, Blutdruck und antihypertensive Medikation während der Beobachtungszeit.....	377
Tabelle 6: Cox-Regressions-Analyse der Studienpopulation.....	39

6.4 Abkürzungsverzeichnis

Angiotensin-Converting-Enzyme – Hemmer (ACE-Hemmer)

Blutdruck (BD)

Body-Mass-Index (BMI)

Calcineurin-Inhibitoren (CNI)

c-reaktives Protein (CRP)

Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)

ermittelte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

FMD (Flow-mediated-dilatation)

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Hazard ratio (HR)

Immunsuppression (IS)

Interquartilenabstand (IQR)

Konfidenzintervall (CI)

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH)

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

Niereninsuffizienz (NI)

Nierentransplantation (NTX)

Renin-Angiotensin-System (RAAS)

Serumharnsäure (SHS)

Serumkreatinin (Scr)

6.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Timm Westhoff danken, der mir dieses Thema zur Verfügung stellte, wodurch mein Interesse für die klinische

Forschung geweckt wurde und mir die Möglichkeit gab dieser nachzugehen.

Ich danke dem Betreuer meiner Doktorarbeit, Dr.med. Nikolaos Pagonas, der

viel Zeit in meine Arbeit investierte, auch zu späten Uhrzeiten noch ansprechbar war und dabei stets sachdienliche Kritik und Vorschläge äußerte.

Weiterer Dank gebührt den Mitarbeitern des Transplantationsbüros und der Transplantationsambulanz, die mir gegenüber allzeit freundlich und hilfsbereit waren.

Am Ende möchte ich mich vom Herzen bei meinen Eltern bedanken, die mich in jeder Lebenslage unterstützt haben und somit wesentlich zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

6.6 Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

6.7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Samad Kor, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Therapie der asymptomatischen Hyperurikämie nach Nierentransplantation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift