

Hyperurikämie – behandeln bei Niereninsuffizienz?



Jan T. Kielstein

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Medizinische Hochschule Hannover

Conflict of interest

Berlin Chemie

Vortragshonorare

Unrestricted grant für GCKD-Substudie

Hyperurikämie – behandeln bei Niereninsuffizienz?

- 1) Hyperurikämie und CKD**
- 2) Effekt der Harnsäuresenkung bei CKD**
- 3) Harnsäuresenkung bei CKD**
- 4) Zusammenfassung und Ausblick**

Hyperurikämie – behandeln bei Niereninsuffizienz?

1) Hyperurikämie und CKD

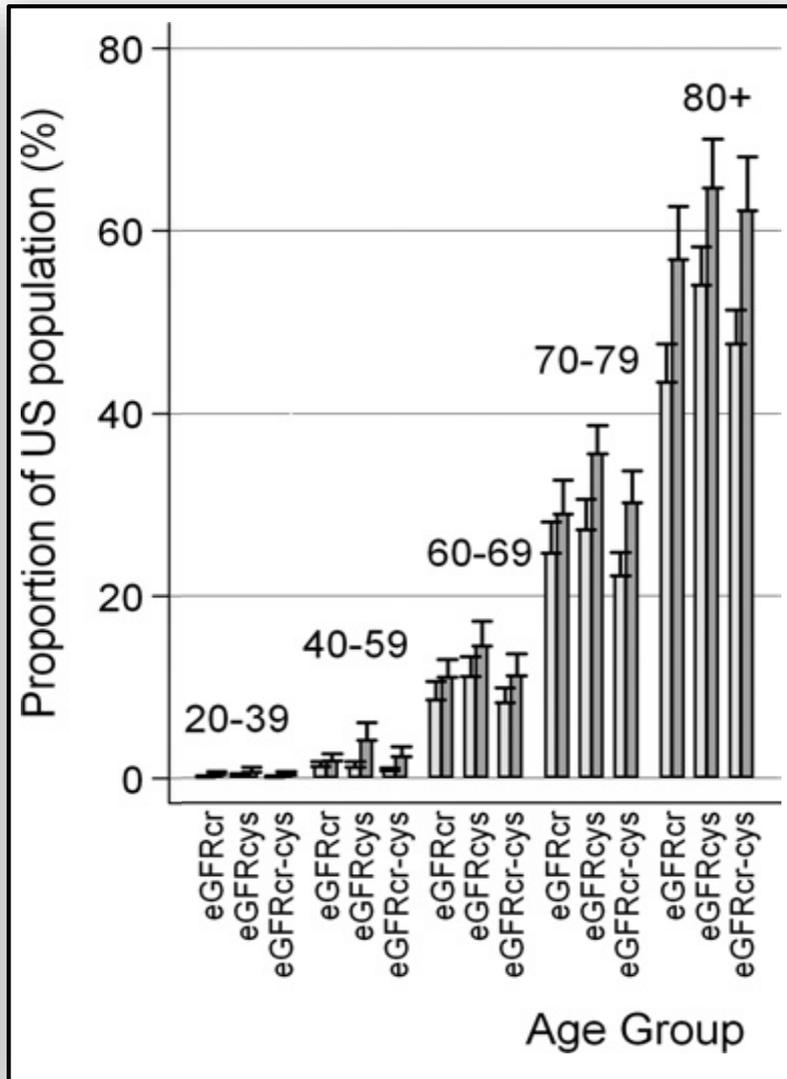
2) Effekt der Harnsäuresenkung bei CKD

3) Harnsäuresenkung bei CKD

4) Zusammenfassung und Ausblick

Zahl der Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung steigt mit dem Alter

GRAMS et al. *Am J Kidney Dis* 62(2):253-260, 2013



**2/3 der Patienten > 80 Jahre
haben eine GFR < 60 ml/min**

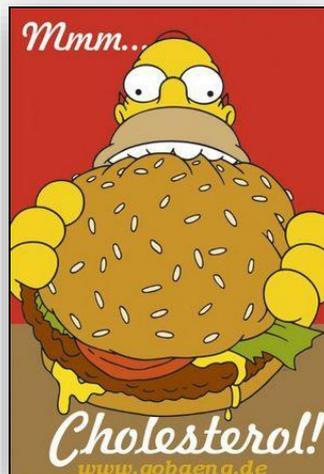
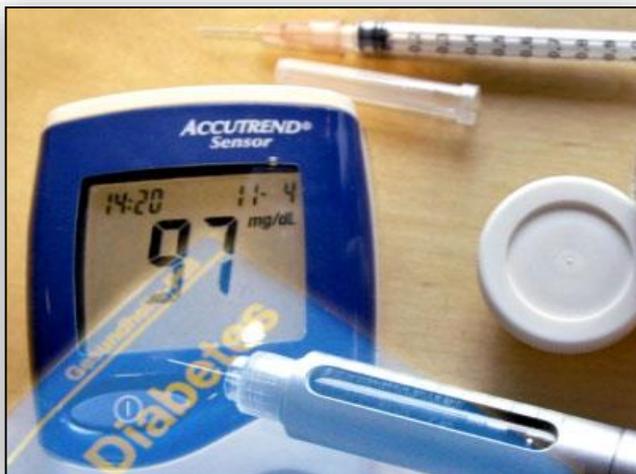
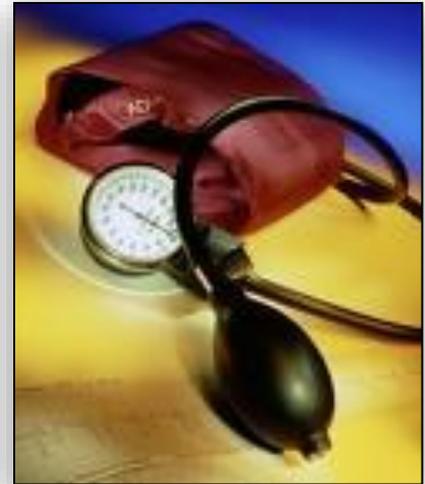
Kidney disease as a risk factor for the development of cardiovascular disease

SARNAK et al. *Circulation* 108: 2154-2169, 2003

AHA Scientific Statement

Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease

A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention



Clinical Practice Guideline

for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

Kidney International Supplements 3, 15–18, 2013

Persistent albuminuria categories Description and range		
A1	A2	A3
Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol

GFR categories (ml/min/ 1.73m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90
	G2	Mildly decreased	60-89
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44
	G4	Severely decreased	15-29
	G5	Kidney failure	<15

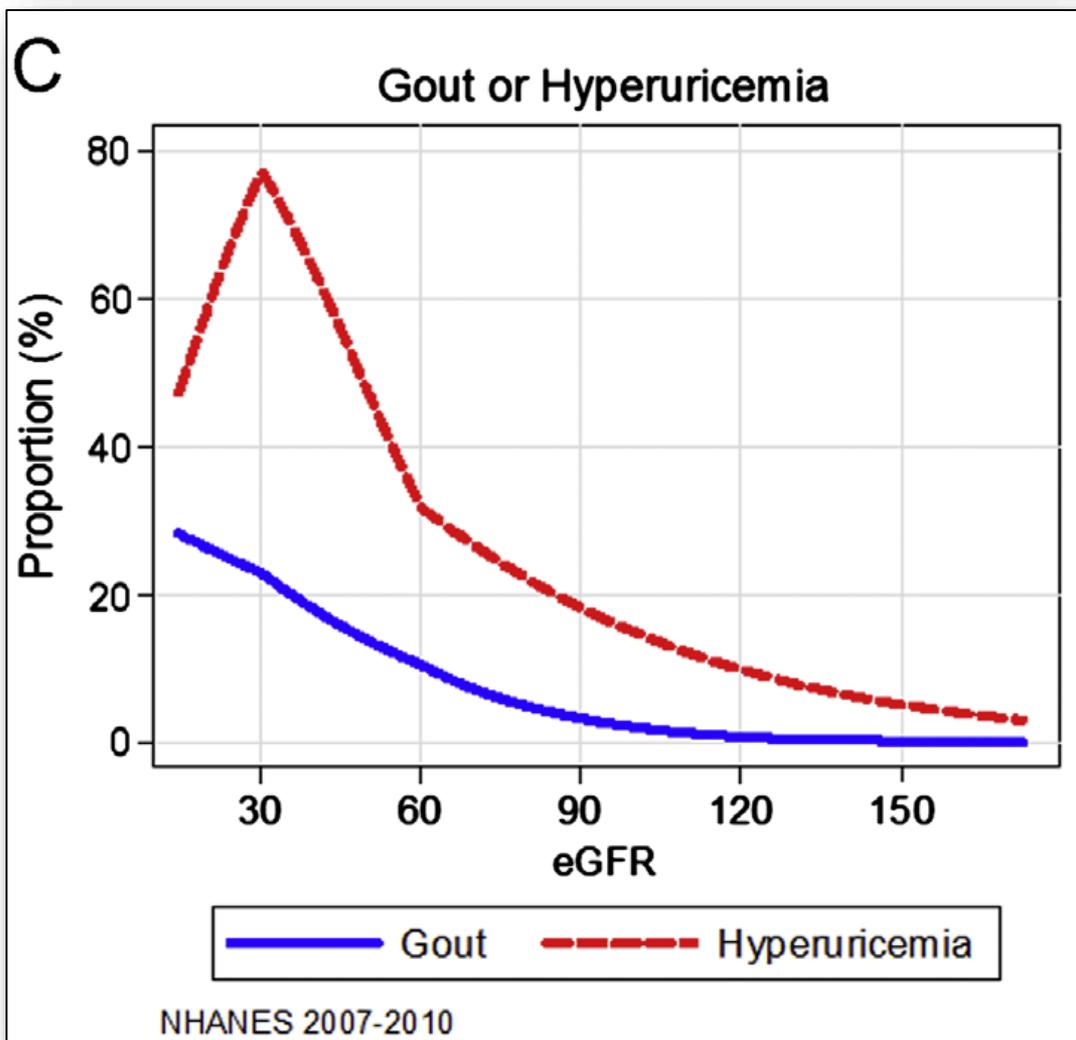
Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

Kidney International Supplements 3, 15–18, 2013

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

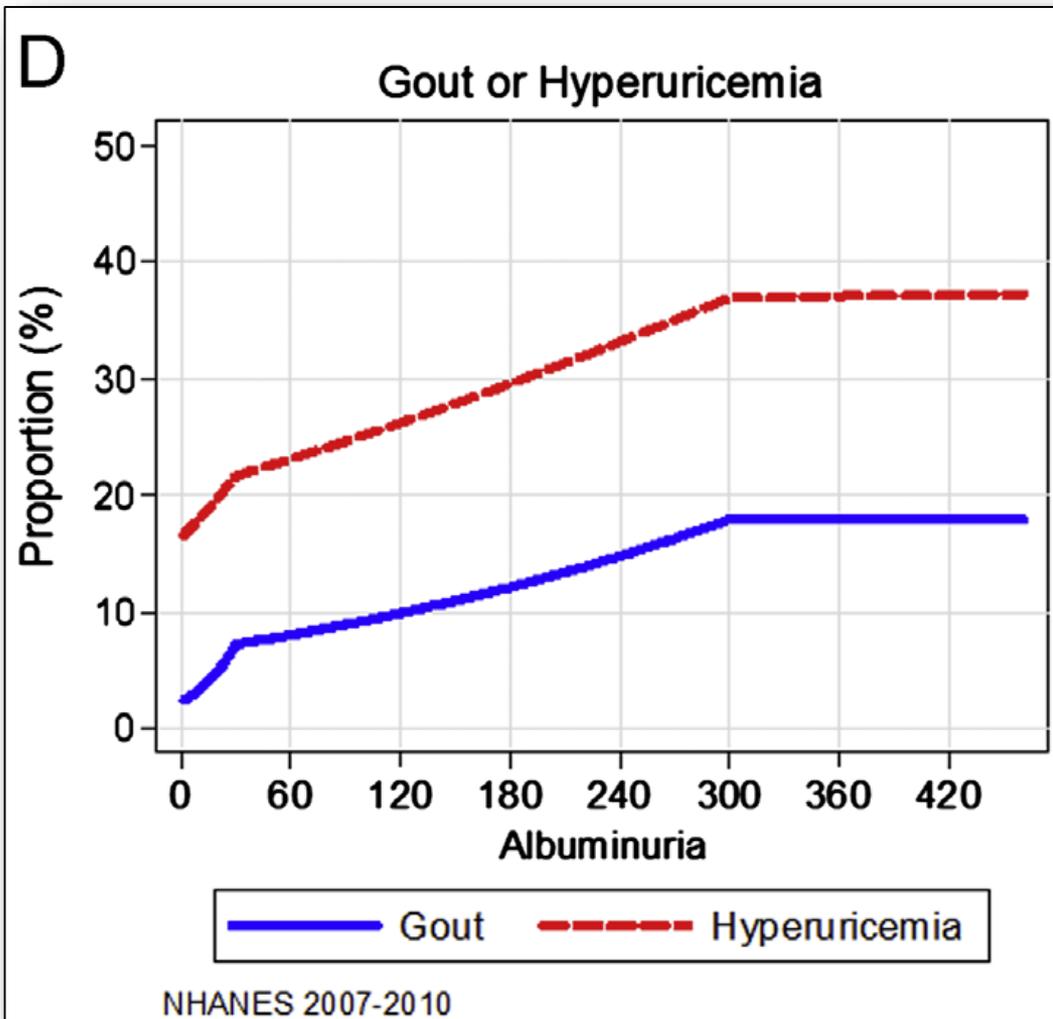
Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010

JURASCHEK et al. *Semin Arthritis Rheum* 42:551–561, 2013



Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010

JURASCHEK et al. *Semin Arthritis Rheum* 42:551–561, 2013



Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which?

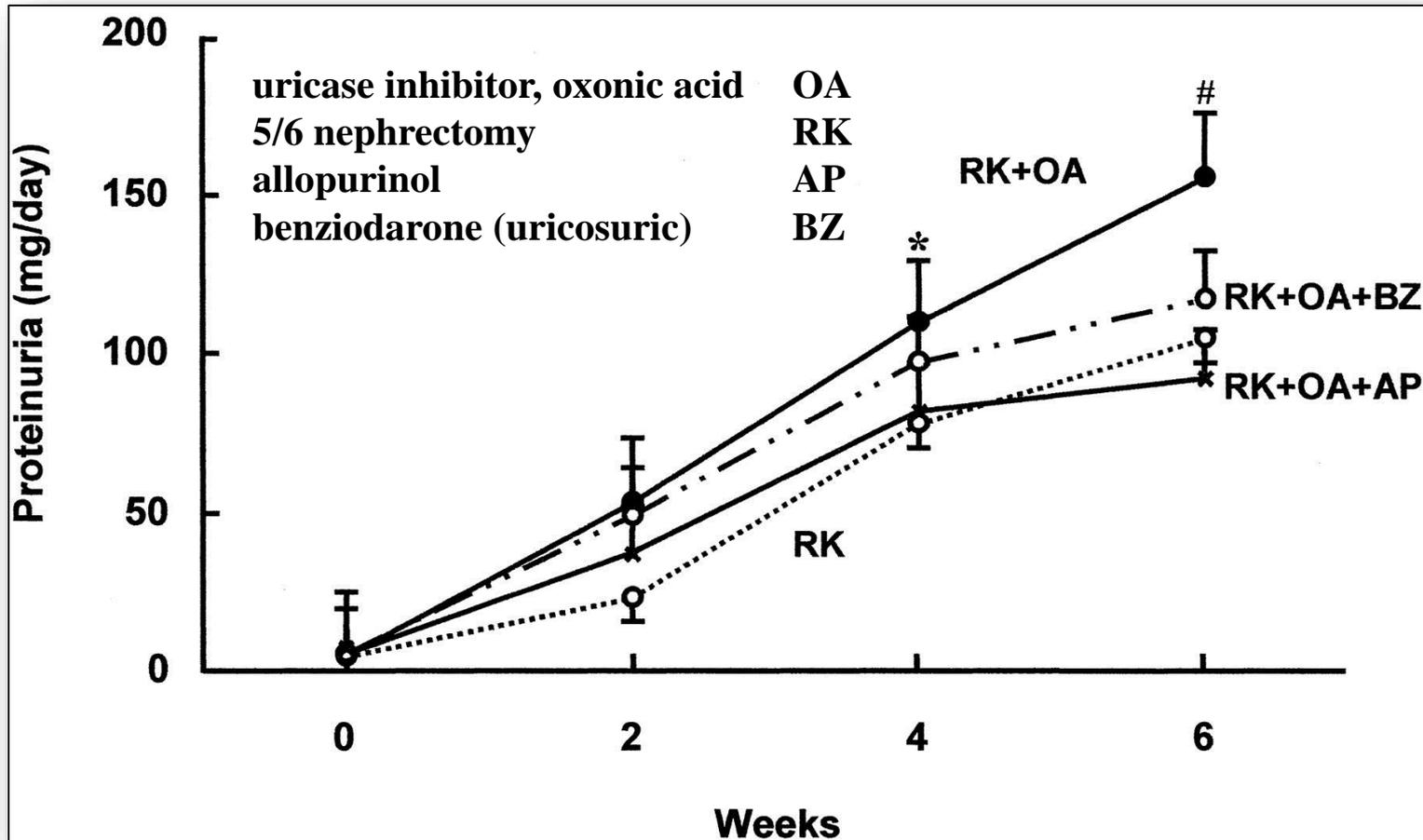
JOHNSON et al. *Nephrol Dial Transpl* 28:2221-2228, 2013

Location	Population	Follow-up (years)	Type
Japan	6403 adults	2	CKD
Japan	48 177 adults	10	ESRD
Thailand	3499 adults	12	CKD
USA	5808 adults	5	CKD
Austria	21 457 adults	7	CKD
USA	13 338 adults	8.5	CKD
Austria	17 375 adults	7	CKD
USA	177 500 adults	25	ESRD
USA	355 type 1 diabetes ^a	6	CKD
Italy	900 adults	5	CKD
Japan	7078 adults	5	CKD
Taiwan	94 422 adults	3.5	CKD
Israel	2449 adults	26	ESRD
Japan	14 399 adults	5	CKD
USA	488 renal transplants	1	Graft Loss
China	1410 adults	4	CKD
Korea	14 939 adults	10.2	CKD
Italy	1449 type 2 diabetics	5	CKD

431.000 Patienten

A Role for Uric Acid in the Progression of Renal Disease

KANG et al. *JASN* 13: 2888-2897, 2002



Hyperurikämie – behandeln bei Niereninsuffizienz?

1) Hyperurikämie und CKD

2) Effekt der Harnsäuresenkung bei CKD

3) Harnsäuresenkung bei CKD

4) Zusammenfassung und Ausblick

Effekt von Allopurinol auf die Progression der chronischen Niereninsuffizienz

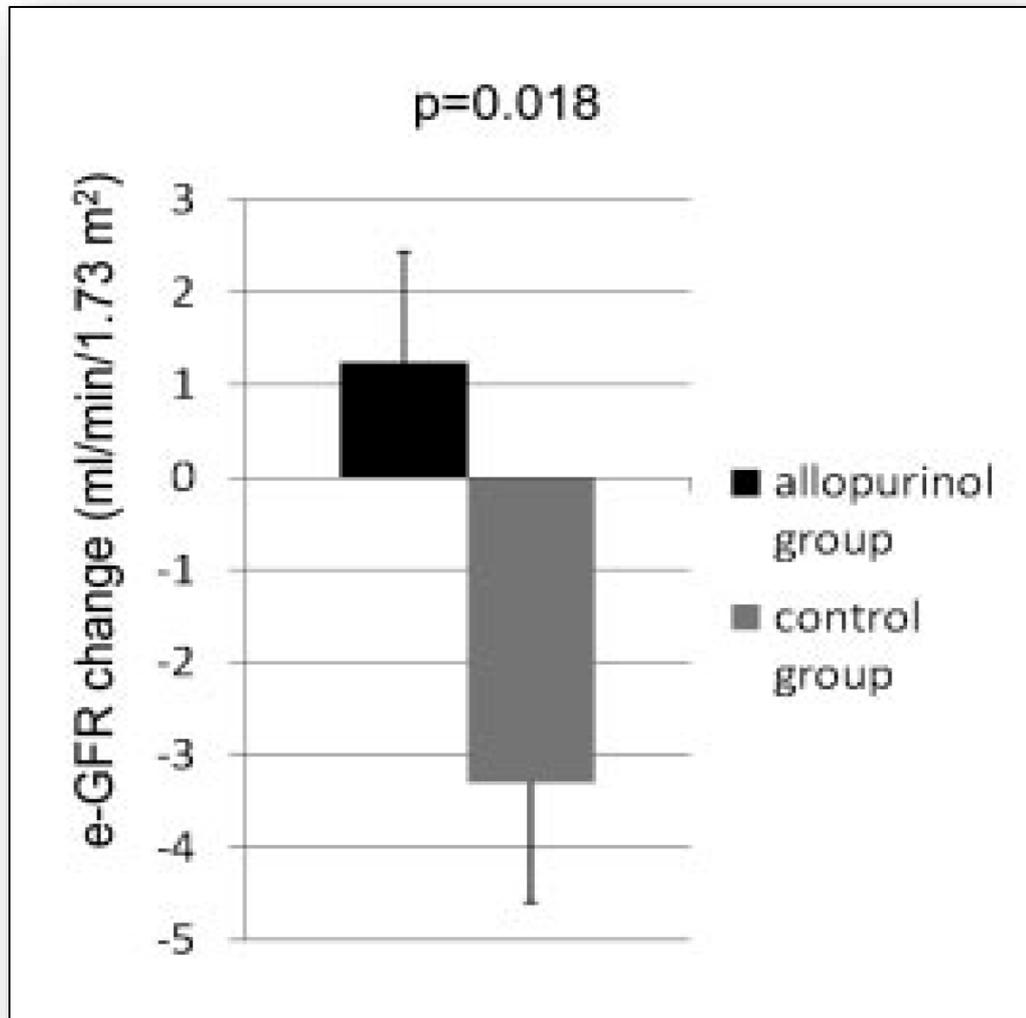
GOICOECHEA et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1388-9, 2010

	Control Group (n = 56)	Allopurinol Group (n = 57)
Age (years)	71.4 ± 9.5	72.1 ± 7.9
C cystatine (mg/L)	1.9 ± 0,7	1.9 ± 0.5
Serum creatinine (mg/dl)	1.8 ± 0.6	1.7 ± 0.4
eGFR (ml/min per 1.73 m ²)	39.5 ± 12.4	40.6 ± 11.3
Uric acid (mg/dl)	7.3 ± 1.6	7.9 ± 2.1
hsCRP (mg/L)	3.4 (4.7)	4.4 (4.5)
Serum fibrinogen (mg/dl)	374 ± 78	381 ± 79
ESR (mm/h)	15 (21)	17 (23)
Hemoglobin (g/dl)	14.5 ± 4.6	13.6 ± 1.7
Serum albumin (g/dl)	4.4 ± 0.3	4.3 ± 0.3
Albuminuria (mg/d)	35 (47)	36 (343)

Prospective, randomized open label study of allopurinol 100mg vs. placebo, mean follow up 23.4 months

Effekt von Allopurinol auf die Progression der chronischen Niereninsuffizienz

GOICOECHEA et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1388-9, 2010



Effekt einer Harnsäure senkenden Therapie auf die CKD Progression von hyperurikämien Patienten (n=16740)

LEVY et al. *Journal of Rheumatology*, April 1, 2014, doi: 10.3899/jrheum.131159

The Journal of Rheumatology

Patient Outcomes	Never Taking Therapy, n = 11,192
sUA level, mg/dl, at baseline	8.1 (1.02)
sUA level, mg/dl, mean (SD) last value	7.2 (1.58)
Net decrease in sUA	0.9 (1.59)

Effekt einer Harnsäure senkenden Therapie auf die CKD

Progression von hyperurikämien Patienten (n=16740)

LEVY et al. *Journal of Rheumatology*, April 1, 2014, doi: 10.3899/jrheum.131159

The Journal of
Rheumatology

**Senkung der Harnsäure < 6mg/dl reduziert in
einem Zeitraum von 36 Monaten:**

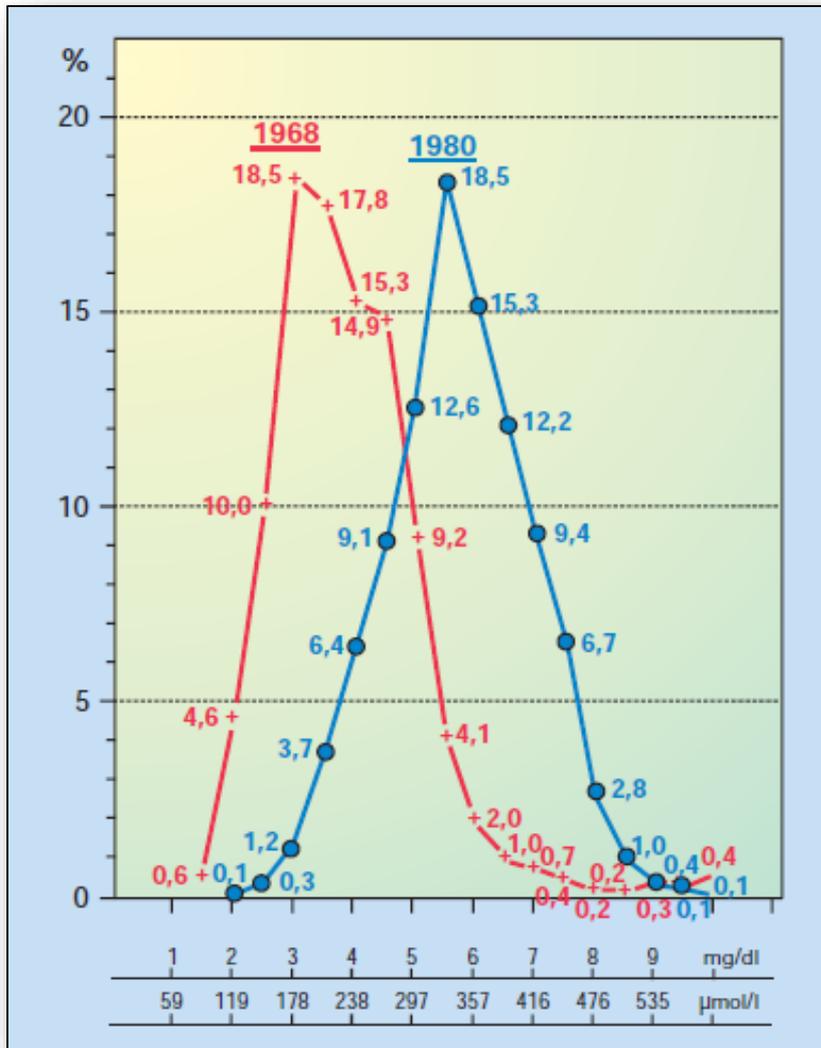
- drastischen GFR Abfall (> 30%)**
- Dialysepflichtigkeit**
- schwerstgradige Nierenfunktion-
seinschränkung (GFR < 15 ml/min)**
um 37 %



für 
über 7,5t

Häufigkeitsverteilung der Harnsäurewerte in der DDR 1968 und 1980

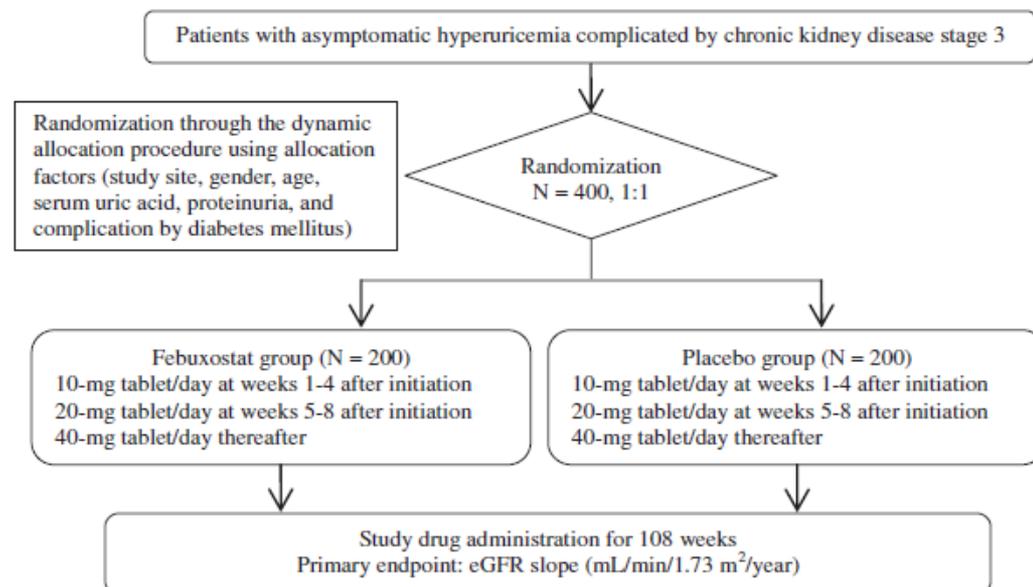
THIELE Epidemiologie und Pathogenese der Störungen des Purinstoffwechsels.
Thiele, Heidelmann, Schröder: Hyperurikämie und Gicht. Fischer, Jena 1986



STUDY PROTOCOL

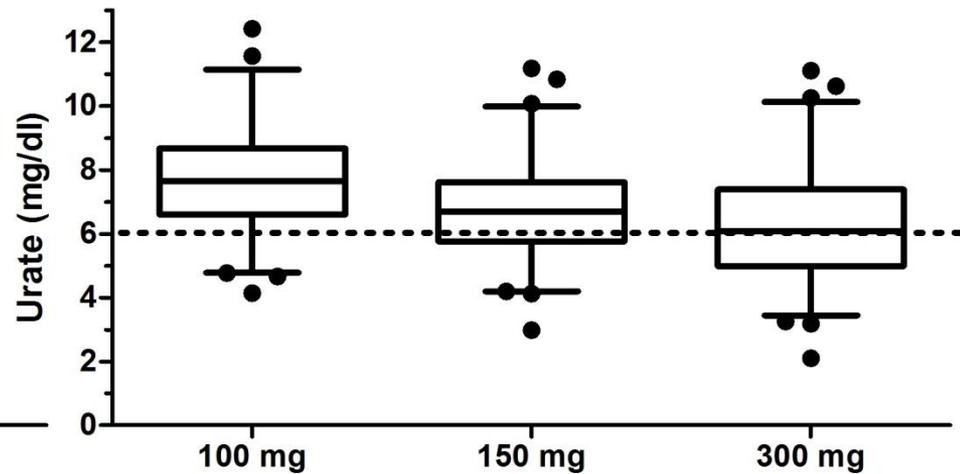
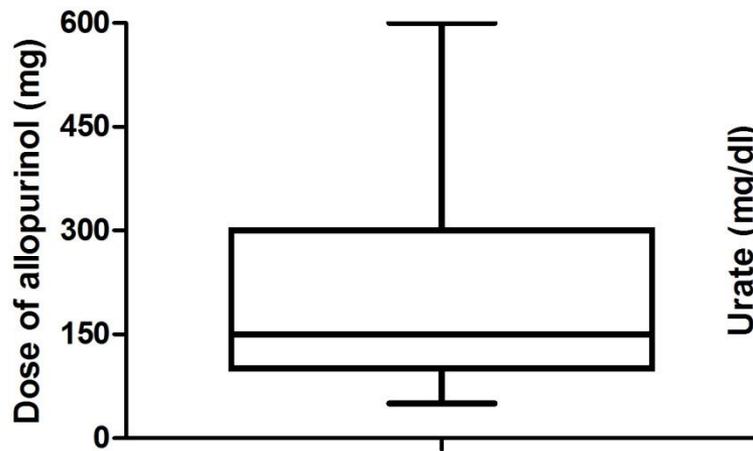
Open Access

The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3: study protocol for a multicenter randomized controlled study



Harnsäurespiegel bei CKD 3 Patienten unter Therapie mit Allopurinol (n=523)

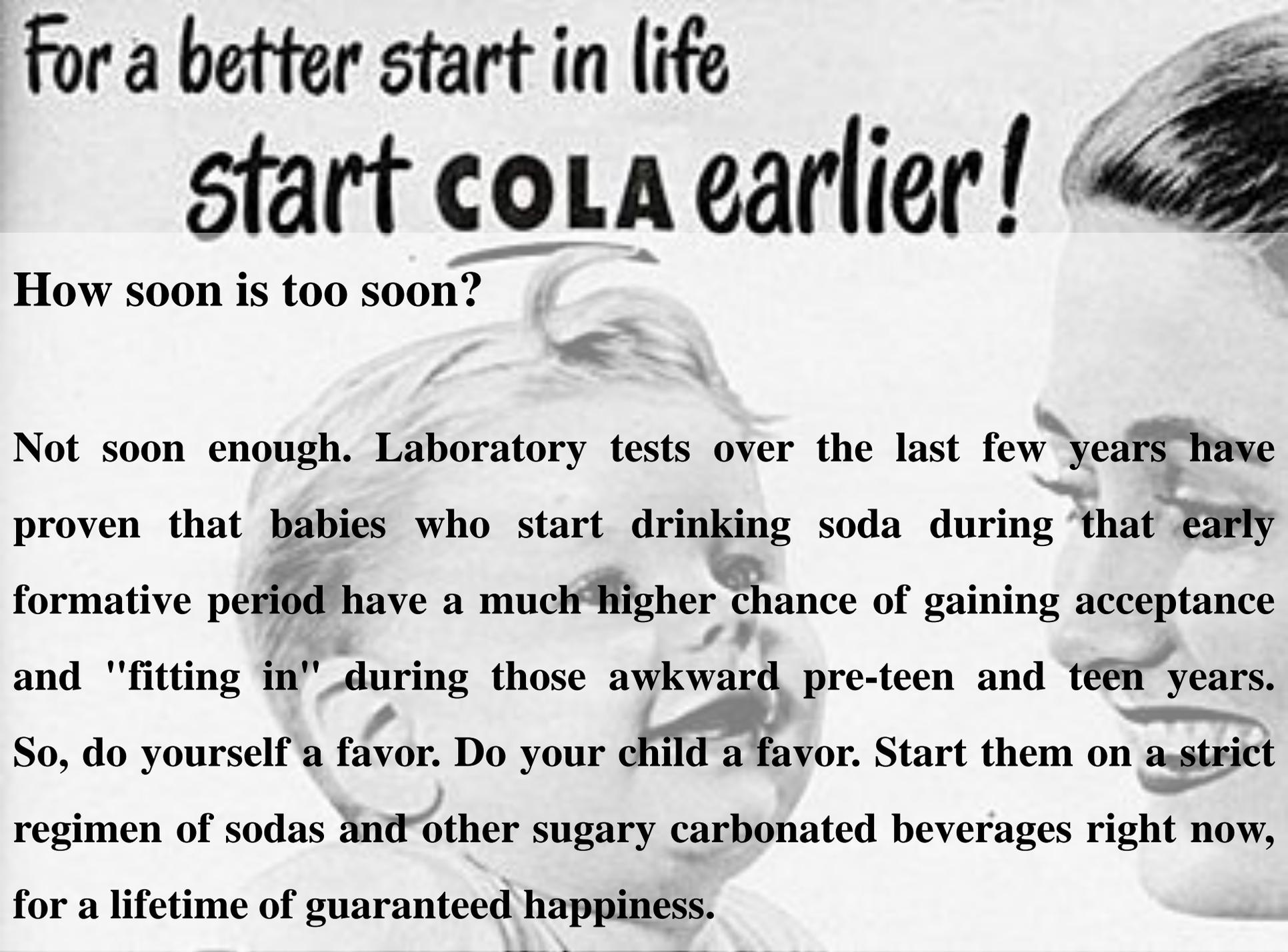
KIELSTEIN et al *EDTA Abstract 2014*



Hyperurikämie – behandeln bei Niereninsuffizienz?

- 1) Hyperurikämie und CKD
- 2) Effekt der Harnsäuresenkung bei CKD
- 3) Harnsäuresenkung bei CKD**
- 4) Zusammenfassung und Ausblick





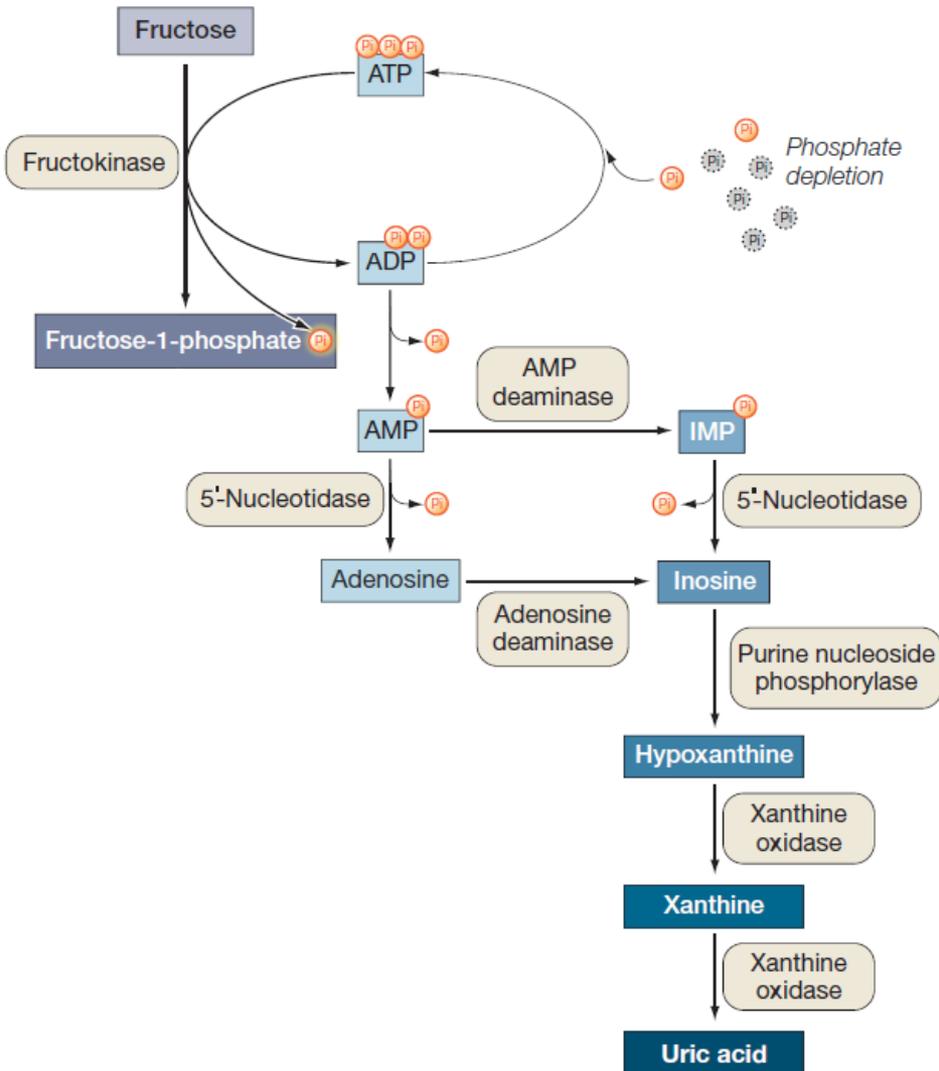
**For a better start in life
start COLA earlier!**

How soon is too soon?

Not soon enough. Laboratory tests over the last few years have proven that babies who start drinking soda during that early formative period have a much higher chance of gaining acceptance and "fitting in" during those awkward pre-teen and teen years. So, do yourself a favor. Do your child a favor. Start them on a strict regimen of sodas and other sugary carbonated beverages right now, for a lifetime of guaranteed happiness.

Erhöhte Harnsäure durch Fructose in den Softdrinks

CHOI et al. *JAMA* 304(20):2270-2278, 2010



For a better start in life
start **COLA** earlier!

How soon is too soon?

- Promotes Active Lifestyle!
- Boosts Personality!
- Gives body essential sugars!

Not soon enough. Laboratory tests over the last few years have proven that babies who start drinking soda during that early formative period have a much higher chance of gaining acceptance and "fitting in" during those awkward pre-teen and teen years. So, do yourself a favor. Do your child a favor. Start them on a strict regimen of sodas and other sugary carbonated beverages right now, for a lifetime of guaranteed happiness.

The Soda Pop Board of America
1515 W. Hart Ave. • Chicago, ILL.

Erhöhte Harnsäure durch Fructose in den Softdrinks

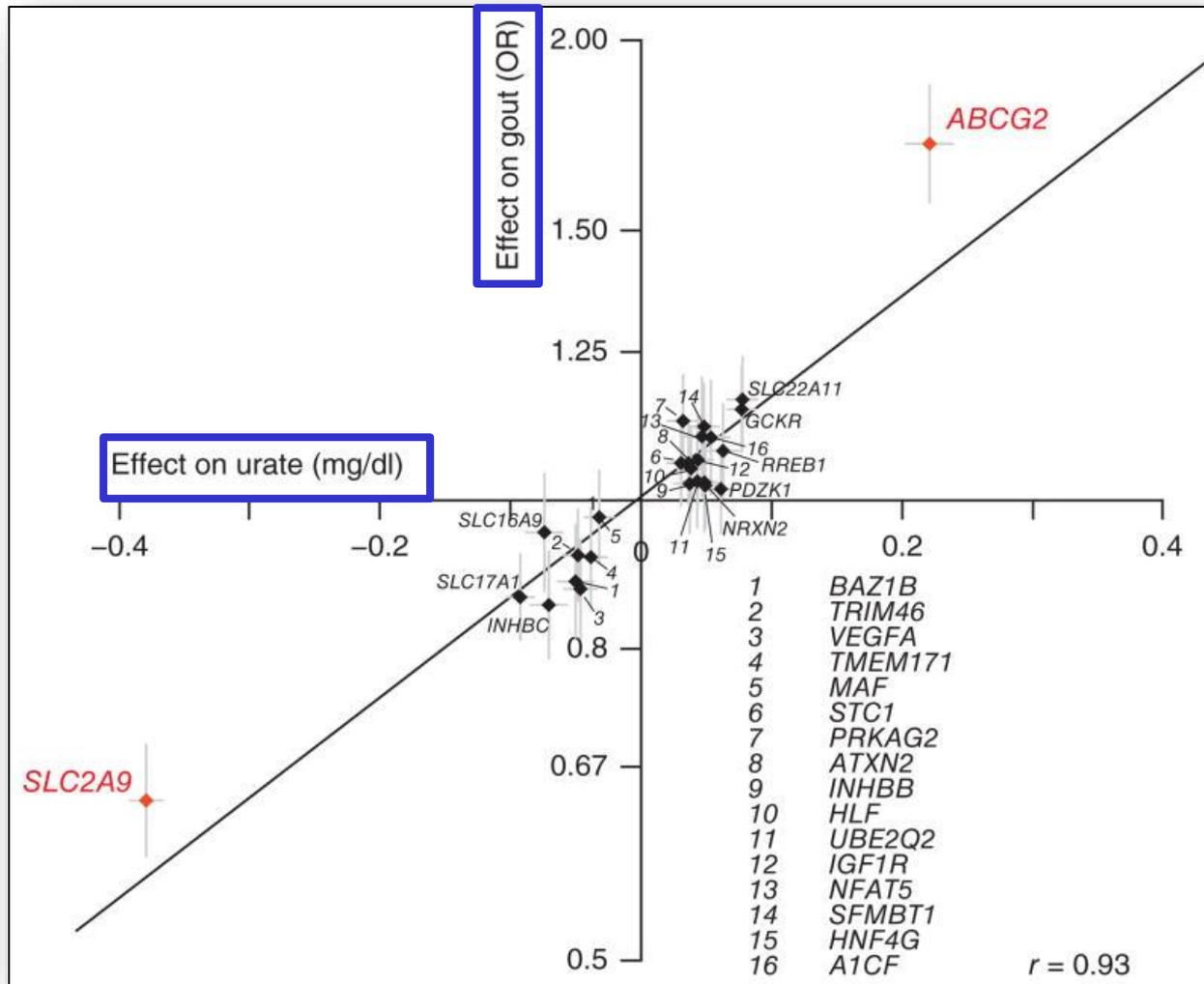
NHANES Daten (n=14.761)

CHOI et al. *Arthritis & Rheumatism* 59: 109–116, 2008



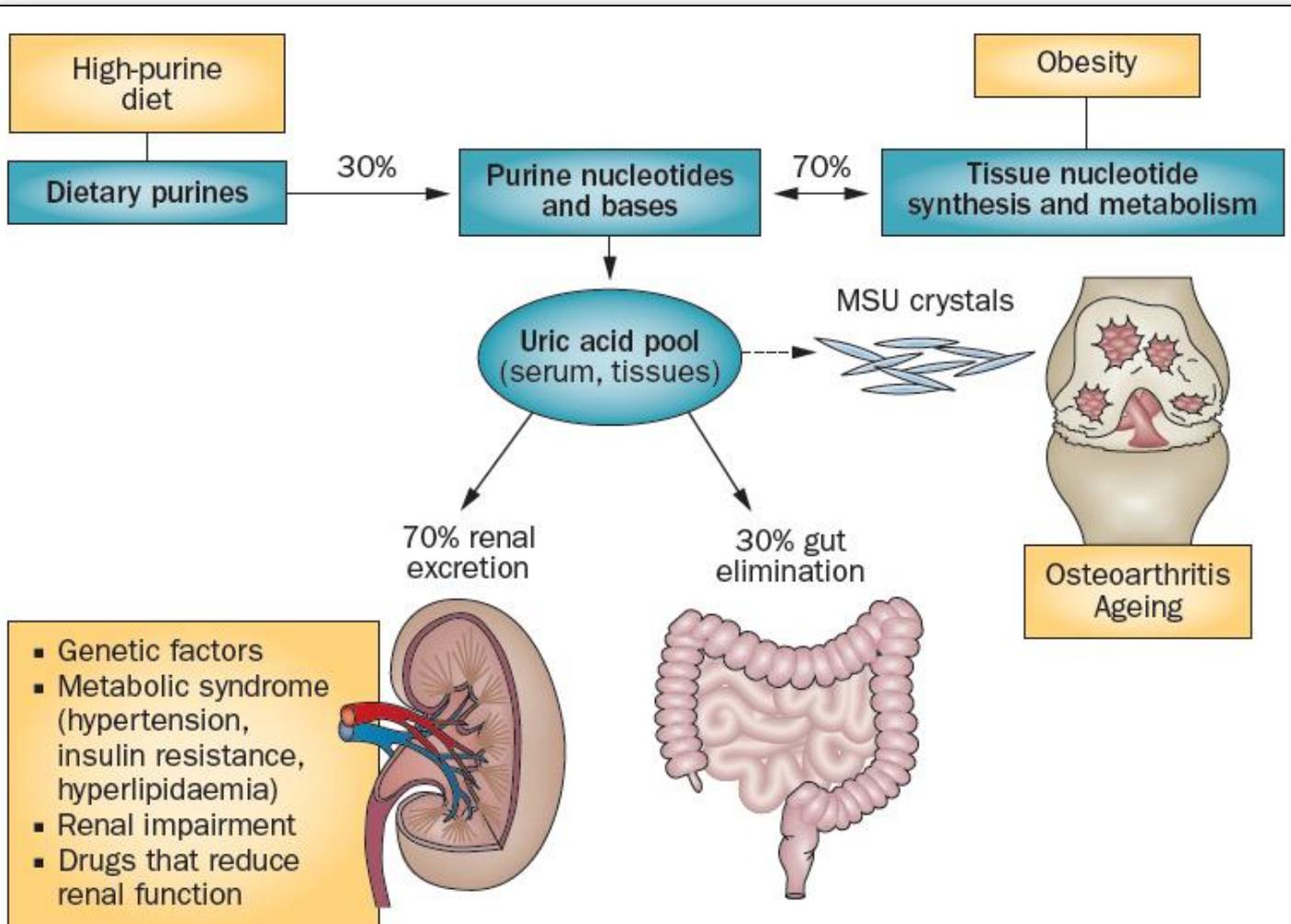
Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations

KOETTGEN *Nat Genet* 45(2):145-54, 2013



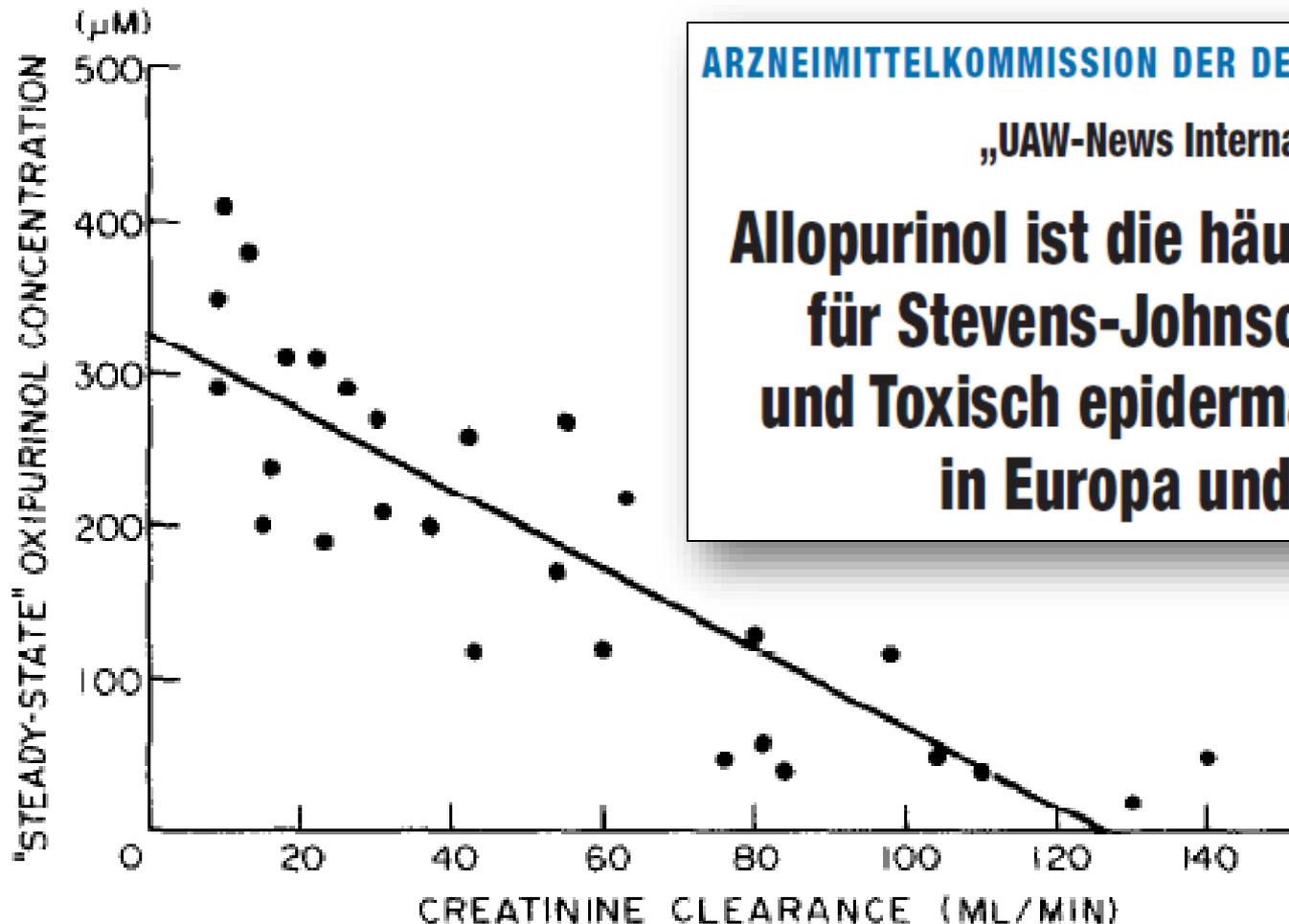
Erhöhte Harnsäure – nur ein Problem der Ernährung?

REES et al. *Nat Rev Rheumatol*, 2014 Mar 11



Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency.

HANDE et al. *Am J Med* 76:47-56, 1984



ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„UAW-News International“

Allopurinol ist die häufigste Ursache für Stevens-Johnson-Syndrom und Toxisch epidermale Nekrolyse in Europa und Israel

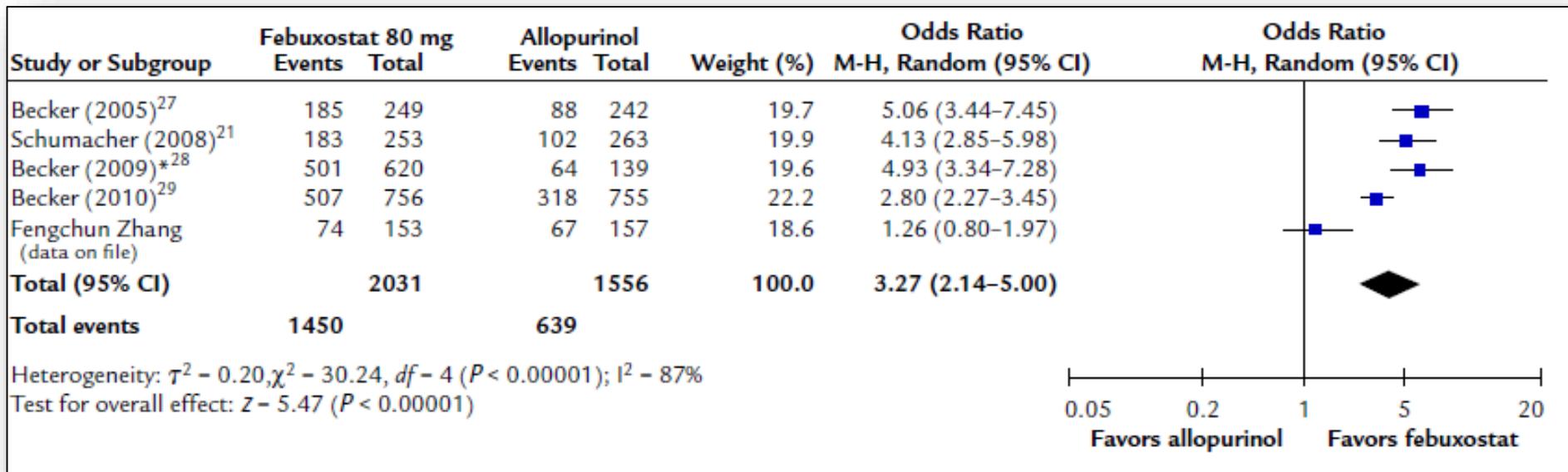
Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency.

HANDE et al. *Am J Med* 76:47-56, 1984

Creatinine Clearance (ml per minute)	Maintenance Dose of Allopurinol
0	100 mg every three days
10	100 mg every two days
20	100 mg daily
40	150 mg daily
60	200 mg daily
80	250 mg daily
100	300 mg daily

Effektivität verschiedener Febuxostat Dosierungen gegenüber Allopurinol einen Harnsäure-Zielwert von < 6 mg/dl zu erreichen (Meta-Analyse)

YE et al *Clinical Therapeutics* 35:180-189, 2013



**300 mg
Allopurinol**

**80 mg
Adenuric**

Orale Medikamente zur Therapie der Hyperurikämie

Dosierung in Abhängigkeit von der GFR

KIELSTEIN *Nephro-News* 4: 10-13, 2013

Wirkstoff	MW/ Proteinbindung	Besonderheit	GFR >90 ml/min	GFR 60-89 ml/min	GFR 30-59 ml/min	GFR <30 ml/min
Xanthinoxidasehemmer Allopurinol	136 D / < 5%	80% renal eliminiert (10% als Allopurinol, 80% als Oxipurinol)	100-600 mg/d	200-300 mg/d	150-200 mg/d	50-100 mg/d
Febuxostat	316 D / 99%	50% renal eliminiert (3% als Muttersubstanz) 45% über Fäces eliminiert	(40)* 80-120 mg * nicht in D	80-120	80-120	?
Urikosurika Benzbromaron	424 D / 99%	bei CKD sollte ≥ 3 vermieden werden	50-300 mg	50-300 mg	?	Keine Wirkung
Probenecid	285 D / 90%	Wechselwirkungen mit zahlreichen Arzneimitteln	2 x 250 mg / d initial - 2 x 500 mg / d nach 1 Woche	wie bei GFR >90	50% Dosisreduktion	Keine Wirkung

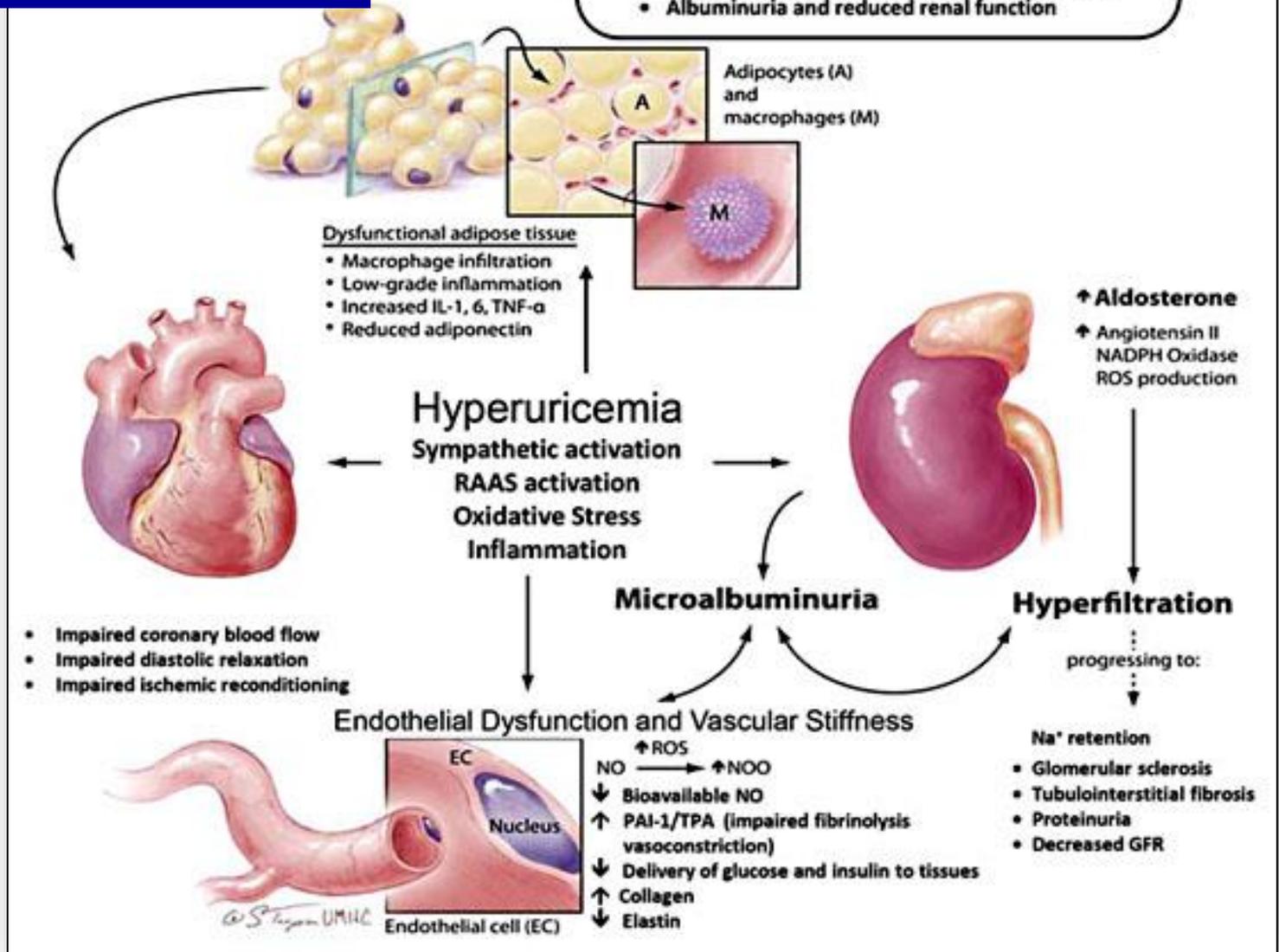
Hyperurikämie – behandeln bei Niereninsuffizienz?

- 1) Hyperurikämie und CKD
- 2) Effekt der Harnsäuresenkung bei CKD
- 3) Harnsäuresenkung bei CKD
- 4) Zusammenfassung und Ausblick**

Harnsäure und kardiovaskuläres Risiko

CHAUDHARY et al *Heart*
Cardiorenal Med 3:208–220, 2013

- ### Cardiorenal Metabolic Syndrome
- Central obesity
 - Insulin resistance
 - Hypertension
 - Cardiac fibrosis and diastolic dysfunction
 - Vascular stiffness and endothelial dysfunction
 - Albuminuria and reduced renal function



Zusammenfassung

- **Hohe Harnsäurespiegel sind mit einer schnellen Entwicklung und Progression von CKD assoziiert.**
- **Eine Senkung der Harnsäure verlangsamt die Progression der CKD und reduziert die Proteinurie.**
- **Dosierung bzw. Differentialtherapie mit Xanthinoxidaseinhibitoren sollte bei Patienten mit CKD zwingend beachtet werden.**

1 2 3 4 5 6 7 8 9
6.0 6.0 6.0 6.0 6.0 6.0 6.0 6.0 6.0





km/h

8.5°C

Ab Start:

40km

McLaren