# Mit einer Hand reanimieren und mit der anderen telefonieren?

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

▶ Wer von Ihnen hat schon einmal ***ohne jede Hilfe allein reanimiert***?

Bei jeder Verzögerung wiederbelebender Maßnahmen geht bekanntlich wichtige Zeit verloren, die u.U. über das Überleben der Opfer entscheiden kann. Daher die Frage:

- ▷ Haben Sie vor Beginn zuerst den Notarzt (in anderen Ländern ein speziell ausgebildetes Sanitäter-Team) gerufen
- ▷ oder die Reanimation für diesen Zweck unterbrochen?

Es gäbe da noch eine weitere Option: ***Mit einer Hand reanimieren und mit der anderen das Telefon bedienen***. Geht nicht, werden Sie vielleicht sagen. Doch, geht wahrscheinlich schon… Koreanische Autoren haben im *Emergency Medical Journal* eine Simulationsstudie vorgestellt, in der sie ein solches Szenario mit 108 Studieren- den der Kyungbok University durchführten.

- Alle Studierenden hatten erfolgreich einen eintägigen *konventionellen* Wiederbelebungskurs absolviert. Konventionell (c-BLS) heißt: Telefonat vor Rea-Beginn, danach Herzmassage und Beatmung im 30:2-Rhythmus).
- Im Anschluss an den Kurs wurde ihnen - nach Zusage einer Studienteilnahme - dann die *modifizierte* Reanimationstechnik (m-BLS) demonstriert: Beginn der Herzmassage mit der dominanten Hand und gleichzeitige telefonische Aktivierung mit der anderen Hand; anschließend Herzmassage und Beatmung im 30:2-Rhythmus). Diese Technik wurde eine Stunde lang mit einer Reanimationspuppe (*Manikin)* geübt.
- Die Grafik zeigt den Unterschied der beiden Vorgehensweisen.

Eine Woche später erschienen die Studierenden erneut. Je 54 wurden per Zufall auf die zwei Gruppen c-BLS bzw. m-BLS verteilt und wechselten dann *nach drei Minuten* zur jeweils anderen Gruppe. Zwischen dem Wechsel konnten sich die Teilnehmenden eine Stunde ausruhen.

**Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP**
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Die Autoren definierten nicht weniger als ***zehn Endpunkte***, u.a. Zeit vom Anruf bis zum Beginn der beidhändigen Reanimation, Zahl und Tiefe der Massagestöße, Handposition auf dem Sternum, Unterbrechungszeit durch bzw. Tiefe und Dauer der Beatmung. Die Resultate sehen Sie in der folgenden Tabelle:

**Table 3** Estimated paired difference in outcomes between the modified BLS (m-BLS; check, then start chest compression while calling simultaneously) and the conventional BLS sequences (c-BLS; check and calling, then start chest compression)

| | m-BLS, mean (SD) | c-BLS, mean (SD) | Paired difference of mean (SD)* | 95% CI of the difference* Lower | Upper | P value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Compression fraction within 3 min | | | | | | |
| Lag time before initiation of chest compression (s) | 16.6 (3.0) | 51.6 (5.1) | −35.0 (4.6) | −35.8 | −34.0 | <0.001 |
| Compression fraction within 3 min (%) | 64.1 (5.9) | 47.9 (4.5) | 16.2 (5.9) | 15.0 | 17.3 | <0.001 |
| Time of interruption for ventilation (s) | 8.0 (1.3) | 8.0 (1.6) | 0.0 (1.0) | −0.2 | 0.2 | 0.762 |
| Compression quality | | | | | | |
| Compression depth (mm) | 56.7 (4.4) | 60.0 (0.3) | −3.3 (4.2) | −4.1 | −2.5 | <0.001 |
| Numbers of chest compressions delivered | 217.7 (1.5) | 163.0 (1.5) | 54.7 (17.9) | 51.3 | 58.2 | <0.001 |
| Numbers of chest compression depth >50 mm | 185.1 (31.9) | 158.2 (30.0) | 26.9 (34.6) | 20.3 | 33.5 | <0.001 |
| Numbers of chest compressions with complete chest release | 186.9 (38.6) | 135.7 (38.8) | 51.2 (47.8) | 42.1 | 60.3 | <0.001 |
| Percentage of correct hand positions | 100.0 (0.2) | 100.0 (0.0) | 0.0 (0.2) | −0.1 | 0.0 | 0.320 |
| Compression rate per min | 113.6 (5.2) | 113.2 (5.3) | 0.4 (6.5) | −0.8 | 1.7 | 0.482 |
| Ventilation quality | | | | | | |
| Tidal volume (mL) | 548.3 (98.3) | 542.9 (92.7) | 5.4 (98.6) | −13.4 | 24.2 | 0.569 |
| Amount of delivered ventilation | 11.6 (1.3) | 9.6 (1.4) | 2.0 (1.5) | 1.7 | 2.3 | <0.001 |
| Number of breaths with correct tidal volume | 9.1 (2.9) | 7.8 (2.5) | 1.3 (3.5) | 0.6 | 2.0 | <0.001 |

*Outcome variables analysed using bootstrapped paired t-test with 1000 resample.

***Die modifizierte war der (herkömmlichen) konventionellen Technik in allen relevanten Kriterien überlegen:*** Insbesondere war die Zeit bis zum Beginn der Herzmassage um 35 Sekunden verkürzt, die Zahl und Tiefe der Massagestöße war signifikant besser, ebenso die Parameter der Beatmung.

Zugegeben, die Studie hat neben den vielversprechenden Resultaten natürlich auch ihre Grenzen, z.B.:

- Die Herausforderung durch eine Simulation ist nicht mit dem Stress der „freien Wildbahn" zu vergleichen.

  *Man muss selbstredend immer sein Handy dabei und die Notfallnummer (bzw. die entsprechende App) parat haben; eine einhändige Bedienung will beherrscht werden.*

  *Man* möchte sich *auch nicht vorstellen, dass am anderen Ende eine untrainierte Urlaubsvertretung am Apparat ist und sagt „Sprechen Sie bitte lauter und stellen Sie die Nebengeräusche ab. Buchstabieren Sie nochmals Ihren Namen" … Spaß beiseite.*

- Drei Minuten Reanimationsdauer entspricht nicht der Realität.

- Die Teilnehmer konnten nicht verblindet werden und deren Alter (und Tremor-Neigung…?) wurde nicht in den Vergleich der Resultate einbezogen.

Die Arbeit ist nicht frei verfügbar.

*Park SO, Shin DH, Kim C, Lee YH. Commencing one-handed chest compressions while activating emergency medical system using a handheld mobile device in lone-rescuer basic life support: a randomised cross-over simulation study. Emerg Med J 2022; 39: 357–362*

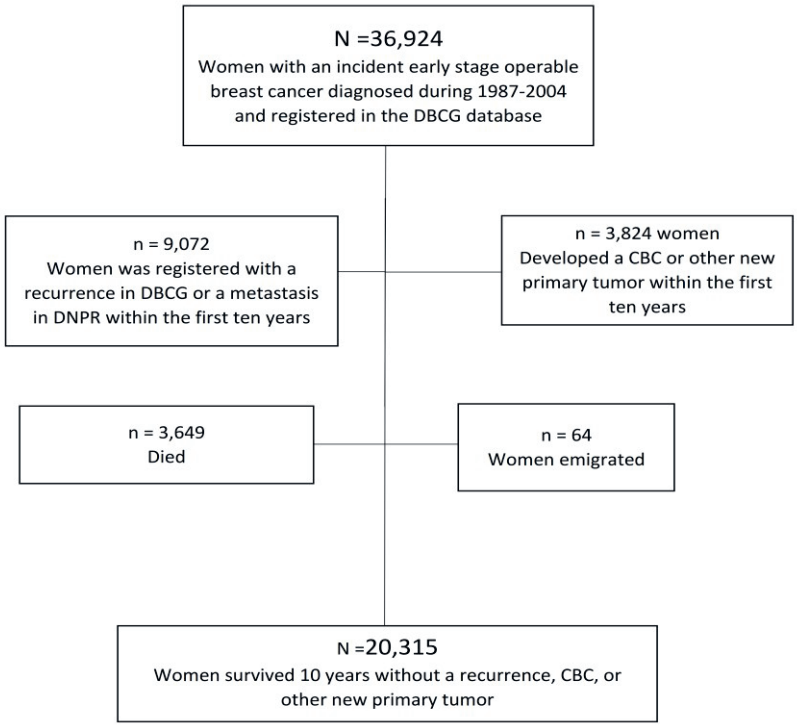
**Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP**
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

## ▶ *„Wie lange habe ich noch zu leben?"*

Viele HausärztInnen dürften eine solche Frage von ihren meist tumorkranken Patienten schon gehört haben. Man tut bekanntlich gut daran, hier keine exakten Prognosen zu wagen – sie gehen oft genug schief.

Auch die früher populäre Aussage *„Wenn Sie fünf Jahre ohne Rückfall überleben, haben Sie das Ganze hinter sich"* ist ziemlich riskant. Das zeigt nicht zuletzt eine Studie, die vor wenigen Tagen im *Journal of the National Cancer Institute* publiziert wurde.

- AutorInnen aus Dänemark und den USA identifizierten in der *Danish Breast Cancer Group clinical database* alle ***36.924 Frauen, bei denen in den Jahren 1987 – 2004 ein Mamma-Karzinom im Frühstadium diagnostiziert worden war***.
- Innerhalb dieser Gruppe hatten 20.315 Patientinnen zehn Jahre ohne Rezidiv oder (Mamma-) Zweittumor überlebt.




- Ein Blick auf die Altersstruktur der 20.315 Frauen zeigt, dass fast 70% bei der Primärdiagnose zwischen 50 und >70 Jahren alt (und damit postmenopausal) waren.
- Diese Langzeitüberlebenden wurden bis zum Auftreten eines Spät-rezidivs bzw. Zweittumors (oder bis zum Tod, der Emigration oder dem Auswertungs-Enddatum 31. Dezember 2018) nachverfolgt.
- ***Nachdem die 20.315 Patientinnen 10 Jahre nach der Erstdiagnose tumorfrei waren, entwickelten 2.595 Frauen ein Spätrezidiv, immerhin knapp 13%*** - die genauen Zahlen und den Zeitverlauf sehen Sie in der folgenden Tabelle:

**Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP**
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

**Table 2.** Incidence rates of late breast cancer recurrence stratified by follow-up time among 20 315 women diagnosed with early-stage breast cancer in Denmark, 1987-2004, alive and without a recurrence or second cancer 10 years after primary diagnosis[a]

| Years since breast cancer diagnosis | No. of recurrences | Person-years | Crude incidence rates per 1000 person-years (95% CI) |
|---|---|---|---|
| Overall | 2595 | 167 091 | 15.53 (14.94 to 16.14) |
| 10-12 | 1234 | 55 841 | 22.10 (20.89 to 23.36) |
| 13-15 | 646 | 45 541 | 14.18 (13.13 to 15.32) |
| 16-18 | 353 | 30 035 | 11.75 (10.59 to 13.04) |
| 19-21 | 210 | 18 328 | 11.46 (10.00 to 13.12) |
| 22-25 | 105 | 10 376 | 10.12 (8.36 to 12.25) |
| >25 | 47 | 6969 | 6.74 (5.07 to 8.98) |

[a]CI = confidence interval.

- Wie zu erwarten, wurde die Spätprognose durch bestimmte Faktoren bei der Erstdiagnose verschlechtert (Alter < 40, Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Brustrekonstruktion).
- Protektiv hingegen wirkten ein negativer Östrogenrezeptorstatus und eine adjuvante Chemotherapie (Abbildung nächste Seite).

**Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP**
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

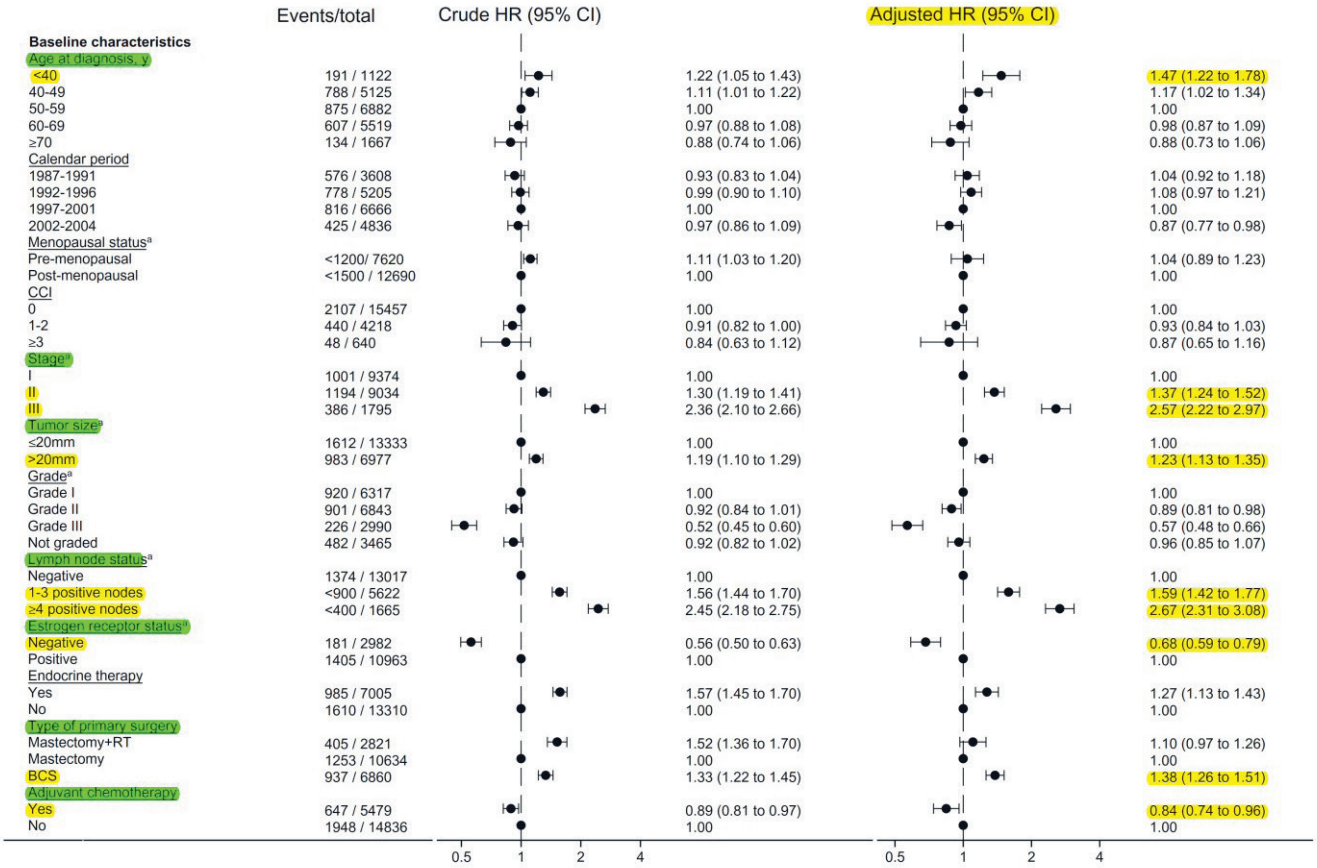



**Figure 3.** Hazard ratios (HRs) for late breast cancer recurrence, according to clinico-pathological factors at baseline, among 20 315 women diagnosed with early-stage breast cancer in Denmark, 1987-2004, alive and without a recurrence or second cancer 10 years after primary diagnosis. Adjusted for age, calendar period for primary tumor, menopausal status, Charlson Comorbidity Index (CCI; 10 years after primary diagnosis), stage, grade, estrogen receptor status, endocrine therapy, type of primary surgery, and chemotherapy except for the one actually examined. When we examined lymph node status, we did not adjust for stage but adjusted for tumor size; when we examined tumor size, we did not adjust for stage but lymph node status; and when we examined stage, we did not adjust for lymph node status and tumor size. **Error bars** represent the 95% confidence intervals (CI). [a]The unknown category is not shown. BCS = breast-conserving surgery; RT = radiation therapy.

**Quintessenz**: Zwar bleiben rund 50% der Frauen nach der Diagnose eines Mammakarzinoms im Frühstadium für mindestens 10 Jahre krankheitsfrei – Spätrezidive *nach Ablauf einer Dekade* sind allerdings keine Rarität.

Die Studie im *JNCI* ist frei verfügbar unter https://t1p.de/34rd7.

## ▶ *„The last word hasn´t been said yet"* ...

...lautet der letzte Satz eines lesenswerten Artikels in der neuen Ausgabe des ***Arzneimittelbriefs*** über die bislang noch nicht endgültig zu entscheidende Frage: ***„Asymptomatische Hyperurikämie: medikamentös behandeln oder nicht?"***.

Im Text wird darauf eingegangen, dass es bis heute keine allgemein gültige Definition einer Hyperurikämie gibt („üblicherweise" werden bei Männern Serumwerte >7 mg/l und bei Frauen > 6 mg/l angenommen) und dass internationale Guidelines eine harnsäuresenkende Therapie zur Verhinderung einer Gicht nicht empfehlen – eine Ausnahme ist die japanische Leitlinie.

**Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP**
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Eine Tabelle stellt die diesbezüglichen Argumente pro und contra zusammen.

Das pdf der Arbeit ist mit freundlicher Genehmigung der Herausgeber als Anlage beigelegt.

▶ „***Medikamentenmangel - Profitgier mit Todesfolge***" lautet der Titel eines spannenden Dokumentationsfilms, der am 26.4. auf ARTE TV gezeigt wurde (verfügbar bis 23.8.2022).

Im Text heißt es u.a. *„Die Ursache für die weltweite Medikamenten- knappheit findet sich im Rentabilitätsdenken der großen Pharmakonzerne. Ihr Profitstreben spielt mit dem Leben der Patienten und stellt eine Bedrohung für die Sozialversicherungssysteme dar*".

Auch für „Eingeweihte" lohnen sich die 90 Minuten allemal. https://t1p.de/o5w7.

▶ Der ***„Umgang" von autokratischen bzw. diktatorischen Regimes mit WissenschaftlerInnen*** unterscheidet sich nicht von anderen Opfern brutaler Menschenrechtsverletzungen. Im Laufe der Existenz der Benefits war immer wieder die Rede davon – heute geht es einmal nicht um eine Ärztin/einen Arzt, sondern um einen Umweltschützer.

*Morad Tahbaz* stammt aus einer iranischen Familie, ist aber selbst in London geboren und besitzt die iranische, britische und amerikanische Staatsbürgerschaft. Als Mitgründer der *Persian Wildlife Heritage Foundation* wurde er im Januar 2018 im Iran festgenommen und im November 2019 zu zehn Jahren Gefängnis verurteilt. Tahbaz wurde am 16. März 2022 „auf Bewährung" freigelassen, um zwei Tage später erneut ins Gefängnis eingeliefert zu werden.

Der andere Mitgründer, der Soziologe *Kavous Seyed Emami*, starb wenige Wochen nach seiner Festnahme in Haft.

Das „Verbrechen" der insgesamt sieben eingesperrten WissenschaftlerInnen: Sie hatten den vom Aussterben bedrohten Asiatischen Gepard, den es nur noch im Iran gibt, mit Kamerafallen beobachtet. Für die iranische Regierung war das „Spionage für den Feind USA". [Eine umfangreiche Liste von ausländischen Gefangenen in iranischer Haft kann man unter https://t1p.de/s5uzb einsehen].

Gefangene werden in den Haftanstalten des Iran, z.B. im berüchtigten Evin-Gefängnis, nicht selten gefoltert. Besonders Frauen sind sexueller und mentaler Gewalt ausgesetzt. Eine angemessene medizinische Betreuung fehlt; Besuche von Anwälten oder Botschaftsangehörigen sind untersagt.

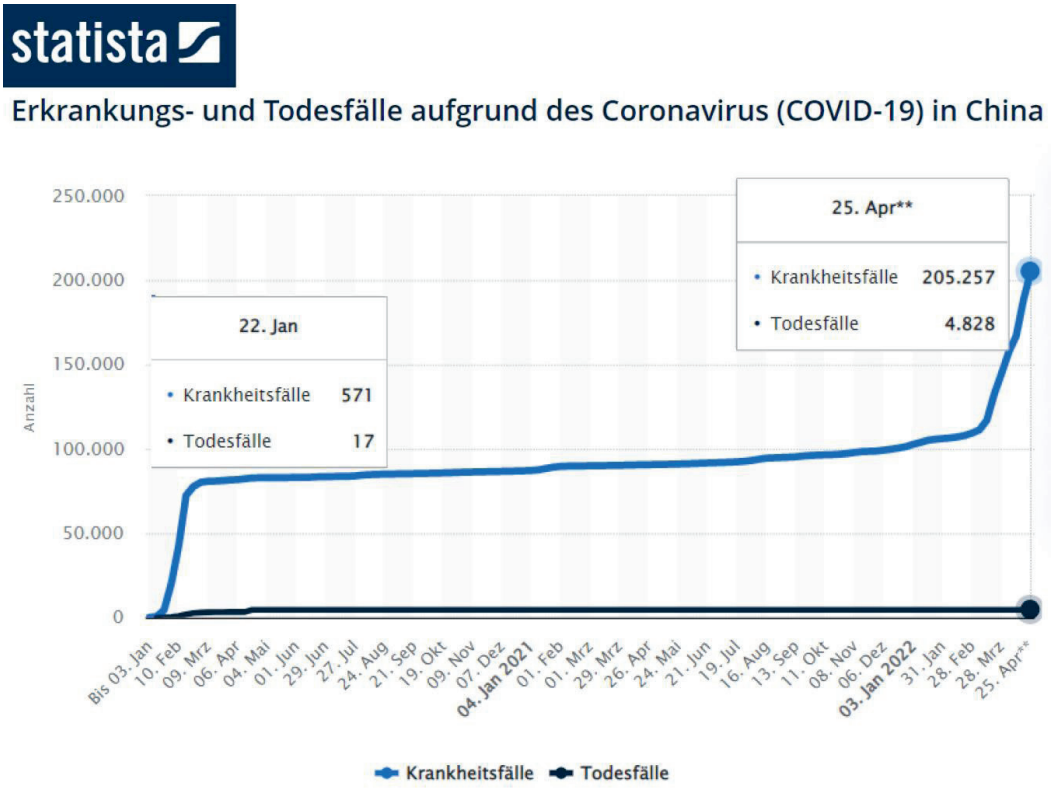
Nur internationaler Druck und konstante öffentliche Informationen können dazu beitragen, dass die willkürlich inhaftierten Menschen freikommen … bevor sie in den Kerkern solcher Unrechtsstaaten vergessen werden.

NB: Einen Teil der Informationen für diesen Text habe ich einem lesenswerten Editorial in der Zeitschrift *Nature* vom 14. April 2022 entnommen (*„Gobal science must stand up for Iran´s imprisoned scholars*" https://t1p.de/rve3f).

**Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP**
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

- In Bezug auf ***Corona*** gibt es unverändert eine Flut an neuen Publikationen,
  - z.B. Daten zur ***Effektivität einer zweiten Boosterimpfung*** aus Israel https://t1p.de/nozzt und https://t1p.de/waf6r
  - oder eine *methodisch fragliche und von den Interessenkonflikten eher suspekte*, nichtsdestotrotz aber prominent publizierte Studie zur ***prophylaktischen Wirksamkeit des monoklonalen Antikörperpräparates AZD7442*** (Tixagevimab–Cilgavimab – Han- delsname Evusheld®) https://t1p.de/in6nk.
  - Die Relevanz manch anderer Veröffentlichungen erscheint mir in vielen Fällen dürftig – ich verzichte daher (erneut) darauf, sie hier zu referieren.

- ***Das drängendste Problem in der aktuellen Corona-Situation liegt*** (trotz ausreichend vieler Probleme hierzulande) ***einige tausend Kilometer von uns entfernt – in China.***
  - Das Land, das über mehr als zwei Jahre mit der Null-Covid-Politik erfolgreich die Fall- und Todeszahlen auf extrem niedrigem Stand halten konnte, sieht sich mit dem schlimmsten Corona-Ausbruch seit der ersten Welle konfrontiert. Die hochansteckende Omikron-BA.2-Variante trifft auf ungeimpfte Alte oder Menschen, die nach Impfung mit einer der chinesischen Vakzine weitgehend ungeschützt sind (der Kauf von m-RNA-Impfstoffen wird bis heute aus ideologischen Gründen abgelehnt).
  - Die Folgen dieser Situation zeigt das Statistische Bundesamt auf seiner Internetseite – *diese offiziellen Zahlen dürften weit untertrieben sein*. Ich habe in die Grafik zwei Zeitpunkte eingeblendet:



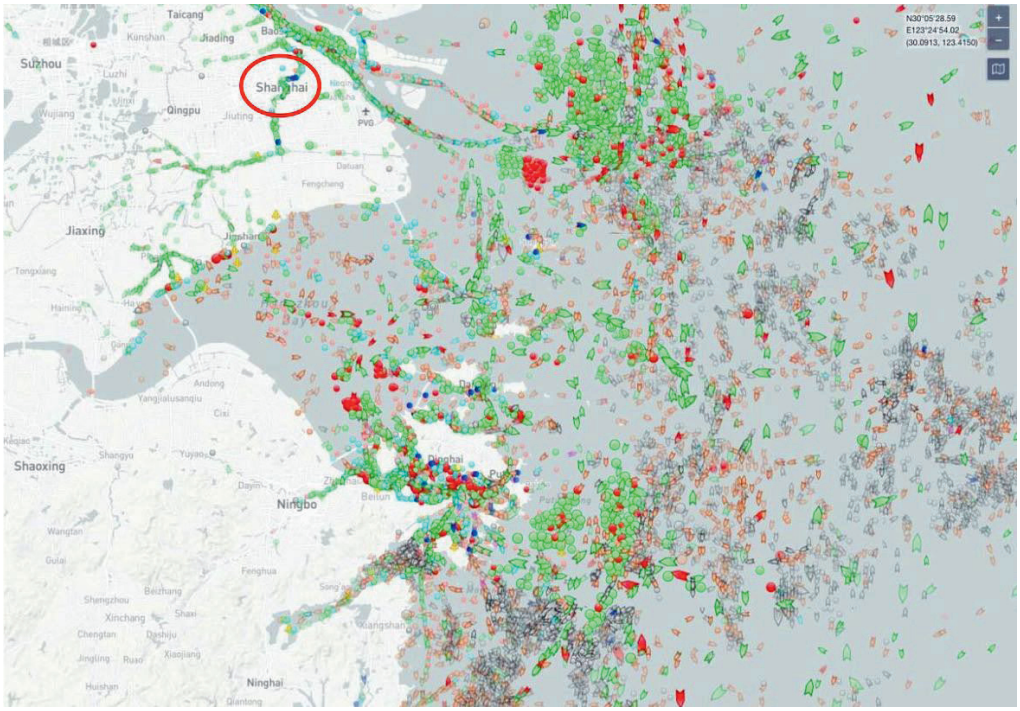

**Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP**
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

- Pro Tag infizieren sich allein in der 26-Millionen-Stadt Shanghai über 20.000 Menschen. Dort und in weiteren Riesenstädten wie Peking oder Guangzhou werden ganze Wohnblocks mit tausenden Familien (u.U. die ganze Stadt) einem strikten Lockdown unterzogen und dürfen ihre z.T. mit hohen Drahtzäunen abgeriegelten Wohnungen nicht mehr verlassen (auch das Einkaufen von Lebensmitteln oder das Aufsuchen einer medizinischen Versorgungseinrichtung ist nicht erlaubt). Mit jedem weiteren Fall im Haus verlängert sich die Abriegelung für die Bewohner um 14 Tage.
- Wird z.B. in einem Einkaufszentrum auch nur eine Person positiv getestet, droht allen Besuchern der Transport in eine Corona-Isoliereinrichtung – Massenunterkünfte, in denen (im besten Fall) Feldbetten dicht an dicht stehen.
- Zumindest in Shanghai war die Lebensmittelversorgung so unzureichend, dass die Menschen teilweise hungerten und ihrem Unmut mit lautem Schreien sowie Trommeln auf Kochtöpfen und Pfannen lautstark Ausdruck gaben. Die Parteiführung betrachtet ein solches Verhalten als schweres Vergehen und droht den Protestierenden mit Haft.

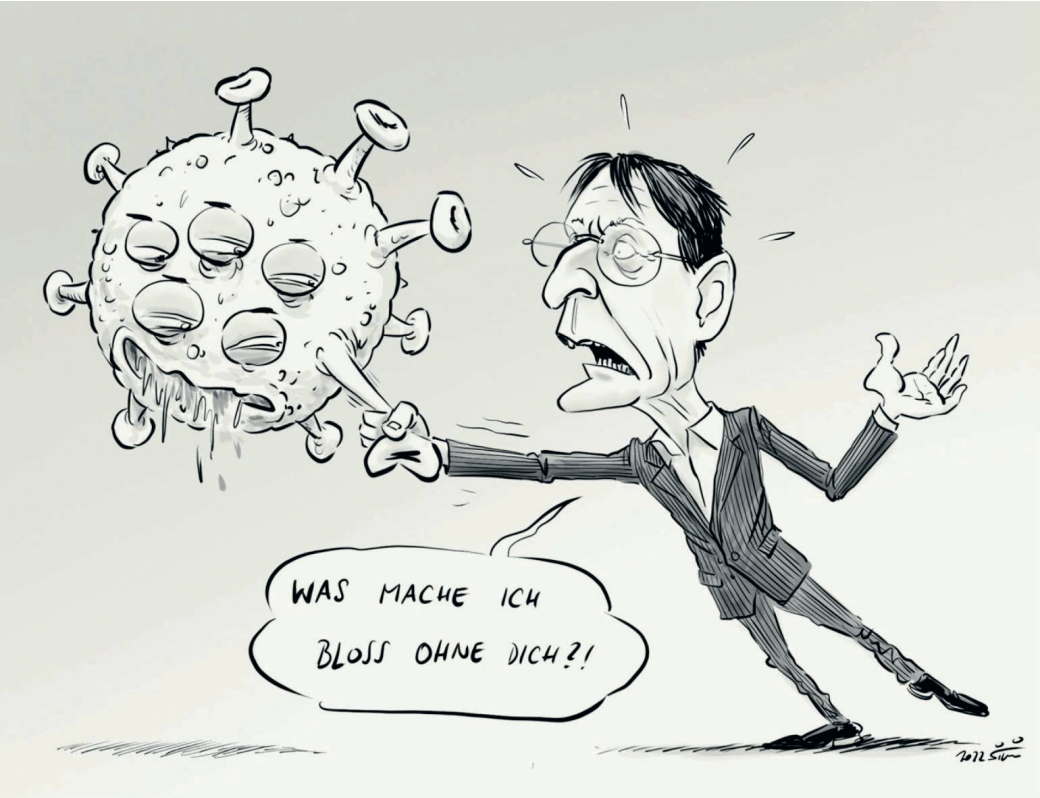
Der Chef der Anti-Corona-Taskforce, *Wannian Liang*, Professor an der *Vanke School of Public Health* der Pekinger Tsinghua Universität, sagte im Fernsehen, der Kampf gegen Corona sei ein Krieg, der unter allen Umständen gewonnen werden müsse.

- Die weltweiten Auswirkungen dieser Situation sind gewaltig.
  - Hunderte Flüge werden gestrichen, z.T. sind die Flughäfen der betroffenen Städte ganz geschlossen.
  - Shanghai ist mit deutlichem Abstand vor Singapur der größte Containerhafen der Welt (43.5 Millionen TEU = Fuß-Standardcontainer/Jahr). Nur, um einmal die Größenverhältnisse aufzuzeigen: Rotterdam, der größte europäische Containerhafen schlägt jährlich 14.4 und Hamburg 8.7 Millionen TEU um.
  - Die See-Exporte aus Shanghai sind bislang um mehr als 30% gefallen, was erhebliche Auswirkungen auf die wirtschaftliche Lage (und das Bruttoinlandsprodukt) Chinas, aber auch der Welt hat.
  - Vor dem Hafen warten hunderte Schiffe auf Be- bzw. Entladung. In der folgenden Grafik (*mainetraffic.live*) sind Frachtschiffe grün und Tanker rot gekennzeichnet.

**Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP**
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany




Zum Schluss wollte ich Ihnen noch eine schöne Karikatur aus der Süddeutschen Zeitung zeigen, deren Interpretation ich Ihrem persönlichen Urteil überlasse.




SZ-ZEICHNUNG: SINISA PISMESTROVIC

**Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP**
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Der Karikaturist ***Sinisa Pismestrovic*** zeichnet seit Jahren für die SZ, aber auch für andere Zeitungen und Portale, z.B. für die österreichische Kleine Zeitung.

Der begabte Künstler, der sich selbst *Sini* nennt, wurde 1980 in Zagreb geboren, machte sein Abitur 1999 in Klagenfurt und studierte anschließend Publizistik und Kommunikationswissenschaften. Seine Internetpräsenz erreichen Sie unter https://www.sinipismestrovic.com/

Sein Vater Petar ist ebenfalls Karikaturist - das folgende Bild zeigt die beiden in ihrer Ausstellung *„Politik der Gefühle – und die Bedeutung der Karikatur"* im Kulturstadel Grünspan in Feffernitz (einer Ortschaft im österreichischen Kärnten).

https://t1p.de/75yam

Herzliche Grüße

Michael M. Kochen

**Alle MMK-Benefits sind „vogelfrei"**…, jede/r kann sich selbst in den Verteiler ein- oder austragen:

- **Anmelden** im Benefit-Verteiler: mmk-benefits-subscribe@gwdg.de
- **Abmelden** im Benefit-Verteiler: mmk-benefits-unsubscribe@gwdg.de

**Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP**
Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

AMB 2022, **56**, 25

# Asymptomatische Hyperurikämie: medikamentös behandeln oder nicht?

**Zusammenfassung: Chronisch erhöhte Harnsäurewerte im Serum verursachen häufig keine Symptome, führen aber bekanntermaßen – abhängig von der Höhe der Werte – in hohem Prozentsatz im Laufe der Zeit zur Gicht. Bevor Gicht-Symptome auftreten, sind aber bereits bei 30-40% dieser Personen Harnsäureablagerungen im Bereich der Knie- und Fußgelenke sonographisch und mittels Dual-Energy-CT nachzuweisen, sodass bereits eine neue Stadienklassifikation der Gicht vorgeschlagen wurde. Dennoch wird bei asymptomatischer Hyperurikämie (aHU) eine prophylaktische Therapie mit harnsäuresenkenden Medikamenten nicht generell empfohlen, weil viele Personen lebenslang keine Gicht bekommen und es keine verlässlichen Kriterien zur Indikation einer solchen Therapie gibt. Zudem ist das Verhältnis von Nutzen und potenziellen Schäden durch Arzneimittel-Nebenwirkungen unklar. Die aHU ist mit vielen anderen Erkrankungen assoziiert. Als Risikofaktor, teils sogar als kausaler Faktor, wird sie für die Progression einer Niereninsuffizienz bei chronischen Nierenkrankheiten und für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gesehen. Die Ergebnisse von Interventionsstudien, beispielsweise mit Allopurinol oder Febuxostat sind jedoch widersprüchlich. Deshalb können derzeit keine evidenzbasierten Empfehlungen zu einer harnsäuresenkenden Therapie bei diesen Erkrankungen gegeben werden.**

**Definition:** Eine allgemein gültige Definition der Hyperurikämie gibt es nicht, doch werden Harnsäurewerte im Serum von ≥ 7 mg/l (416 µmol/l) bei Männern und > 6 mg/dl (> 360 µmol/l) bei Frauen – gemessen mit der Uricase-Methode – in den meisten Publikationen als Referenzwerte akzeptiert (1). Diese Grenzen orientieren sich nicht primär an epidemiologisch gewonnenen Serumwerten (sie folgen keiner Normalverteilung in der Bevölkerung), sondern physikalisch an der Löslichkeitsgrenze von Mononatriumurat-Monohydrat in Wasser (2, 3). In Körperflüssigkeiten kann der Sättigungspunkt allerdings niedriger sein, vor allem bei niedrigeren Temperaturen in Körperregionen, wie z.B. 35°C in der Großzehe (4, 16).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Andere Autoren schlagen vor, die Grenze generell schon bei > 6 mg/dl anzusetzen, weil damit das lebenslange Risiko für Gicht und außerdem das empfohlene Ziel im Falle einer Behandlung mit harnsäuresenkenden Medikamenten miterfasst würde (5).

Die Diagnose asymptomatische Hyperurikämie (aHU) soll beschreiben, dass klinisch (noch) keine typischen Zeichen oder Auswirkungen der Hyperurikämie bestehen, wie Gicht, Harnsäure-Nephropathie, Harnsäure-Nephrolithiasis bzw. Harnsäure-Verstopfungsniere. Die Bezeichnung „asymptomatisch“ wird jedoch von einigen Autoren relativiert, weil sich Harnsäure auch ohne Gicht-Symptome ablagern kann, beispielsweise subkutan, periartikulär und renal, wie sonographische und Dual-Energy-CT-Befunde zeigen (Übersicht bei 18). Dadurch könnten auch die mit aHU assoziierten Erkrankungen schon früh ungünstig beeinflusst werden (6). Anhand dieser Untersuchungsbefunde wird vorgeschlagen, die Gicht hinsichtlich ihrer Stadien neu zu klassifizieren (vgl. 18, 19).

**Prävalenz:** Die Prävalenz der aHU nimmt bereits ab der Pubertät ständig zu. Sie ist bei Männern sehr viel häufiger als bei Frauen vor der Menopause und in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen. In den USA betrug sie im Jahr 2011: 21,2% bei Männern (Gicht 5,9%) bzw. 21,6% bei Frauen (Gicht 2,0%; 7) und in Taiwan im Jahr 2000: 25,8% (Gicht 11,5%) bzw. 15,0% (Gicht 3%; 8). Es ist zu bedenken, dass Hyperurikämie und die Manifestation einer Gicht auch durch Arzneimittel ausgelöst werden kann (vgl. Tab. 1)

**Assoziation mit anderen Krankheiten:** Die aHU ist mit einer Reihe von Erkrankungen assoziiert (u.a. Gicht, Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Krankheiten/Hypertonie, Adipositas, metabolisches Syndrom, Schlafapnoe) von denen zwei, Gicht und chronische Nierenerkrankungen mit Niereninsuffizienz, im Folgenden besprochen werden sollen. Fast unüberschaubar ist die Zahl klinischer Studien, Reviews und Metaanalysen besonders der letzten 10 Jahre, in denen versucht wurde, aus solchen Assoziationen eine kausale Rolle der aHU bei der Entstehung oder Verschlechterung von Grunderkrankungen abzuleiten und mit einer (zusätzlichen) harnsäuresenkenden Behandlung ihren Verlauf günstig zu beeinflussen. Das Zeitintervall zwischen Beginn der aHU und der Manifestation assoziierter Erkrankungen erschwert allerdings den Nachweis, ob die aHU nur ein

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Marker oder ein kausaler Faktor ist. Die Ergebnisse von Interventionsstudien sind widersprüchlich und Empfehlungen deshalb schwierig.

*Gicht:* Der kausale Zusammenhang zwischen aHU und Gicht – sei es ein Gichtanfall oder die tophöse Form – ist evident. Seit langem ist aber auch bekannt, dass ein großer Anteil der Personen mit aHU oft lebenslang asymptomatisch (s.o.) bleibt. Allerdings steigt die Wahrscheinlichkeit für Gicht mit steigenden Harnsäure-Werten. Bei Werten von 6,0-6,9 mg/dl (360-414 µmol/l) manifestierte sich bei 0,6% in 5 Jahren eine Gicht, bei Werten > 9 mg/dl (> 535 µmol/l) bei ca. 22% (9, vgl. 3, 10). Eine prophylaktische medikamentöse Behandlung mit harnsäuresenkenden Medikamenten wird heftig diskutiert (s. Tab. 2); ein genereller Nutzen oder das Verhältnis von klinischem Nutzen und medikamentösen Risiken ist aber nicht evidenzbasiert belegt (3, 16). Aus einem systematischen Review und einer Fall-Kontroll-Studie, gibt es sogar statistische Hinweise, dass die prophylaktische Behandlung mit Allopurinol bei unselektierten Personen mit aHU die Häufigkeit erster Gichtanfälle nicht vermindern kann (11, 12). Wer also von einer solchen medikamentösen Prophylaxe profitiert, ist unklar. Zu bedenken ist zudem, dass bei einer generellen prophylaktischen Behandlung, auch von Personen mit deutlich erhöhten Harnsäurewerten, viele unnötig den potenziellen, durchaus bedeutsamen Neben- und Wechselwirkungen von beispielsweise Allopurinol oder Febuxostat ausgesetzt würden (13-15). Insgesamt wird in internationalen Leitlinien eine generelle harnsäuresenkende Behandlung bei aHU nicht empfohlen, außer in der japanischen (zit. nach16). Zudem wird argumentiert, dass es erprobte, gut wirksame und sichere Behandlungsmöglichkeiten gibt, falls ein erster Gichtanfall auftritt (vgl. 3).

*Chronische Nierenkrankheiten bzw. chronische Niereninsuffizienz:* Die Assoziation von chronischer Niereninsuffizienz und Hyperurikämie ist lange bekannt und evident, auch vice versa. Durch die abnehmende Kapazität der Uratausscheidung bei abnehmender Nierenfunktion stellt sich ein neues Gleichgewicht durch erhöhte Harnsäure-Serumwerte ein. Es besteht erhebliche Uneinigkeit, ob die aHU bei chronischen Nierenkrankheiten am Fortschreiten der Niereninsuffizienz kausal beteiligt ist, z.B. durch Uratablagerungen im Niereninterstitium mit reaktiver Entzündung, und falls ja, ob das Ausmaß der Hyperurikämie dabei eine Rolle spielt, wie eine alte epidemiologische Studie suggeriert (17). Einige Autoren sehen in der

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

aHU einen wichtigen Marker (1), andere schätzen anhand ihrer Ergebnisse von Interventionsstudien die Hyperurikämie als unabhängigen und somit wahrscheinlich auch kausalen Faktor für eine Verschlechterung der Nierenfunktion ein. Sie befürworten deshalb eine Behandlung, u.a. auch wegen der J-förmigen Kurve in der Beziehung zwischen Serum-Harnstoffwerten und Mortalität (20). Die zahlreichen Interventionsstudien, die zu dieser Frage vorliegen, sind jedoch sehr heterogen, u.a. hinsichtlich der Begleiterkrankungen und Stadien der Niereninsuffizienz. Deshalb verwundert es nicht, dass die Ergebnisse widersprüchlich sind, d.h. in einigen Studien konnte durch harnsäuresenkende Therapie die Progression der Niereninsuffizienz verlangsamt werden in anderen nicht. Da hier nicht alle Aspekte der Studien besprochen werden können und wir einige dieser Studien bereits besprochen haben, seien die Ergebnisse wichtiger Studien zumindest nach ihren positiven bzw. negativen Ergebnissen der jeweiligen harnsäuresenkenden Therapie im Literaturverzeichnis geordnet:

*Allopurinol-Therapie positiv:* (Lit. 21-24);

*Allopurinol-Therapie negativ:* (Lit. 25, 26);

*Febuxostat-Therapie positiv:* (Lit. 27, im kombinierten primären Endpunkt, 28);

*Febuxostat-Therapie negativ:* (Lit. 29, 30).

Ein systematisches Review mit Metaanalyse (31) schloss 29 randomisierte, kontrollierte, prospektive, jedoch sehr heterogene Studien ein mit insgesamt 6.458 Teilnehmern, die eine harnsäuresenkende Therapie erhielten: Allopurinol/Oxypurinol = 16 Studien, Febuxostat = 9 Studien, Topioxostat = eine Studie, Lesinurat oder Pegloticase (zwei Nicht-Xanthinoxydase-Hemmer) = 3 Studien. Davon waren 19 plazebokontrolliert und 10 hatten keine Medikation in der Vergleichsgruppe. Die mediane Beobachtungszeit betrug 48 Wochen (6-84 Monate), die mediane Senkung der Harnsäure 38%, absolut 2,53 mg/dl. Hinsichtlich „renaler Ereignisse“ ergaben die Analysen keine Vorteile der harnsäuresenkenden Interventionen insgesamt (Relatives Risiko: 0,97; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,61-1,54; Heterogenität $I^2 = 52\%$). Die Interventionen verringerten jedoch etwas die Abnahme der Nierenfunktion: mittlere Differenz der GFR: 1,18 ml/min/1,73 $m^2$ pro Jahr; CI: 0,44-1,91; $I^2 = 69\%$. Es fanden sich keine Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen. Auch hinsichtlich bedeutsamer kardialer Ereignisse („major adverse cardiovascular events“) und der Mortalität wurden keine Unterschiede zwischen Verum und Kontrolle errechnet. Es ist jedoch diskussionswürdig, ob aus

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

einer Metaanalyse so heterogener Studien die endgültig klingende Schlussfolgerung der Autoren gezogen werden kann: „Thus, there is insufficient evidence to support urate lowering in patients to improve kidney and cardiovascular outcomes“. Vorsichtiger formuliert wird in einem sorgfältigen Review zum Wert der harnsäuresenkenden Therapie hinsichtlich günstiger Einflüsse auf die Nierenfunktion und auf kardiovaskuläre Endpunkte: „The last word hasn’t been said yet“ (32).

**Literatur**


1. Johnson, R.J., et al.: Am. J. Kidney Dis. 2018, **71**, 851.
2. Loeb, J.N.: Arthritis Rheum. 1972, **15**, 189.
3. Mount, D.B.: Asymptomatic hyperuricemia. UpToDate. https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate
4. Bardin, T.: Joint Bone Spine 2015, **82**, 141.
5. Richette, P., et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017, **76**, 29.
6. Yip, K., et al.: Cur. Opin. Rheumatol. 2020, **32**, 71.
7. Zhu, Y., et al.: Arthritis Rheum. 2011, **63**, 3136.
8. Lin, K.C., et al.: J. Rheumatol. 2000, **27**, 1045.
9. Campion, E.W., et al. (NAS = **N**ormative **A**ging **S**tudy): Am. J. Med. 1987, **82**, 421.
10. Langford, H.G., et al.: Arch. Intern. Med. 1987, **147**, 645.
11. Hazard, A., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 2020, **76**, 897.
12. Lai, S.-W., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 2020, **76**, 145.
13. AMB 2018, **52**, 28. AMB 2014, **48**, 46. AMB 2011, **45**, 16. AMB 2007, **41**, 17. AMB 2002, **36**, 49.
14. https://www.abz.de/assets/products/de/label/Allopurinol%20AbZ%20100%20mg300%20mg%20Tabletten%20-%203.pdf?pzn=1014636
15. https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Febuxostat-ratiopharm%20120%20mg%20Filmtabletten%20-%202.pdf?pzn=14168571
16. Chalès, G.: Joint Bone Spine 2019, **86**, 437.
17. Fessel, W.J.: Am. J. Med. 1979, **67**, 74.
18. Perez-Ruiz, F., et al.: Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2015, **7**, 225.
19. Dalbeth, N., und Stamp, L.: Ann. Rheum. Dis. 2014, **73**, 1598.
20. Srivastava, A., et al.: Am. J. Kidney Dis. 2018, **71**, 362.
21. Siu, Y.-P., et al.: Am. J. Kidney Dis. 2006, **47**, 51.
22. Goicoechea, M., et al.: Am. J. Kidney Dis. 2015, **65**, 543.
23. Levy, G., et al.: Perm. J. 2018, **22**, 17.
24. Liu, P., et al.: Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2014, **83**, 475.
25. Doria, A., et al. (PERL = **P**reventing **E**arly **R**enal **L**oss in diabetes): N. Engl. J. Med. 2020, **382**, 2493.
26. Badve, S.V., et al. (CKD-FIX = **C**ontrolled trial of slowing of **K**idney **D**isease progression **F**rom the **I**nhibition of **X**anthine oxidase): N. Engl. J. Med. 2020, **382**, 2504. Vgl. AMB 2020, **54**, 97.
27. Kojima, S., et al. (FREED = **F**ebuxostat for cerebral and ca**R**diorenovascular **E**vents pr**E**vention stu**D**y): Eur. Heart J. 2019, **40**, 1778.
28. Sircar, D., et al.: Am. J. Kidney Dis. 2015, **66**, 945.
29. Kimura, K., et al. (FEATHER = **FE**buxostat versus placebo r**A**ndomized controlled **T**rial regarding reduced renal function in patients with **H**yperuric**E**mia complicated

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

by ch**R**onic kidney disease stage 3): Am. J. Kidney Dis. 2018, **72**, 798. Vgl. AMB 2020, **54**, 97.

30. Oh, T.R., et al. (KNOW-CKD = **K**orea**N** cohort study for **O**utcomes in patients **W**ith **C**hronic **K**idney **D**isease): Sci. Rep. 2019, **9**, 6681.
31. Chen, Q., et al.: Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2020, **15**, 1576.
32. Russo, E., et al.: J. Clin. Med. 2021, **10**, 819.

## Tabelle 1
## Arzneimittelinduzierte Hyperurikämie (Auswahl nach 3)

| |
|---|
| 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Amilorid, Amphotericin B, Anthrazyklin, Aripiprazol, Candesartan, Carvedilol, Chlortalidon, Cilostazol, Ciprofloxacin, Cisplatin, Clopidogrel, Clozapin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Darunavir, Dasatinib, Didanosin, Diltiazem, Doxazosin, Doxorubicin, Eplerenon, Esomeprazol, Ethacrynsäure, Everolimus, Fenofibrat, Fludarabin, Furosemid, Goserelin, Hydrochlorothiazid, Hydromorphon, Hydroxyurea, Idarubicin, Indapamid, Irbesartan, Isosorbid-5-Mononitrat, Ivabradin, Losartan, Melphalan, Memantin, Methotrexat, Moxifloxacin, Mycophenolat mofetil, Naproxen, Nelfinavir, Niacin, Olanzapin, Olmesartan, Omeprazol, Pantoprazol, Pramipexol, Rapamycin, Reboxetin, Retinoinsäure, Ribavirin, Sibutramin, Sildenafil, Sunitinib, Tacrolimus, Telmisartan, Thalidomid, Theophyllin, Thiazide, Ticagrelor, Tolvaptan, Torasemid, Tramadol, Trospiumchlorid, Valdecoxib, Vincristin, Voriconazol, Zalcitabin |

## Tabelle 2
## Medikamentöse Therapie bei asymptomatischer Hyperurikämie mit dem Ziel, Gicht zu verhindern. Argumente pro und contra (modifiziert nach 16)

| Pro | Contra |
|---|---|
| Eine harnsäuresenkende Therapie könnte das Fortschreiten zur Gicht verhindern.<br>Eine harnsäuresenkende Therapie könnte Gewebeläsionen (Erosionen) verhindern.<br>Harnsäure-Ablagerungen induzieren niedriggradige Entzündungen.<br>Gicht könnte, auch ohne dass Symptome bestehen, durch den Nachweis von Harnsäure-Ablagerungen neu definiert werden.<br>Harnsäure ist involviert in die Pathogenese kardiovaskulärer, metabolischer und renaler Krankheiten.<br>Allopurinol-Therapie ist mit verminderter Mortalität assoziiert. | Nur ca. 50% der Patienten entwickeln im Laufe der Zeit eine Gicht.<br>Sonographisch sind keine strukturellen Veränderungen oder Entzündungszeichen am Großzehen-Grundgelenk nachgewiesen.<br>Mendelsche Randomisierung bestätigt nicht, dass Harnsäure-Spiegel mit Komorbiditäten kausal verbunden sind.<br>Allopurinol-Therapie ist mit erhöhter Mortalität assoziiert.<br>Das Nutzen/Schaden-Verhältnis der harnsäuresenkenden Therapie ist unklar. Allopurinol kann erhebliche Nebenwirkungen an der Haut und Febuxostat kardiovaskuläre Nebenwirkungen verursachen.<br>Es gibt keine Interventionsstudien, die Besserungen von Komorbiditäten bestätigen.<br>Eine Therapie wird nicht empfohlen, außer in Japan. |