

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

WALLNER M

*Arterielle Hypertonie und chronische Niereninsuffizienz - ein
Aufruf zum Handeln!*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2006;
10 (4), 13-18*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Arterielle Hypertonie und chronische Niereninsuffizienz – ein Aufruf zum Handeln!

M. Wallner

Die arterielle Hypertonie ist einerseits häufig Ursache, andererseits aber auch typische und fast immer anzutreffende Folge einer chronischen Niereninsuffizienz. Sie ist – neben einer Reihe anderer Faktoren – wesentlich für die Progression der Niereninsuffizienz verantwortlich und erhöht damit auf doppelte Weise das kardiovaskuläre Risiko der Nierenpatienten. Trotz der zur Verfügung stehenden breiten Palette unterschiedlicher Blutdruckmedikamente sind die meisten Nierenpatienten nicht ausreichend antihypertensiv behandelt.

Die Hypervolämie, hervorgerufen durch eine vermehrte Natriumretention einerseits und eine meist übermäßige Kochsalzzufuhr andererseits, und eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) sind hauptverantwortlich für die Entstehung und Aufrechterhaltung der arteriellen Hypertonie bei der chronischen Niereninsuffizienz. Daraus ergibt sich, daß der Beschränkung der Kochsalzzufuhr bzw. dem Einsatz von Diuretika und Medikamenten, die das RAAS blockieren, eine besondere Rolle bei der Behandlung der Hypertonie zukommen. Der Zielblutdruck wird unterschiedlich definiert, erstrebenswert ist ein Blutdruck von 130/80 mmHg. Um dieses Ziel zu erreichen, ist neben der Kombination verschiedener Klassen von Antihypertensiva auch der Einsatz nichtmedikamentöser Maßnahmen erforderlich (Kochsalzbeschränkung, Gewichtsreduktion, Mäßigung des Alkoholkonsums, Einstellung eines Nikotinabusus).

Arterial hypertension is a frequent cause and an almost ubiquitous consequence of chronic kidney disease. Although there are a couple of other factors operating, arterial hypertension is fundamentally responsible for the progression of chronic renal insufficiency and is therefore increasing the cardiovascular risk of renal patients in a double manner. In spite of the large armamentarium of antihypertensive agents available, the majority of our kidney patients are inadequately treated as to arterial hypertension.

The main factors for causation and maintenance of arterial hypertension in chronic kidney disease are hypervolemia (due to increased sodium retention in the kidney and poorly restricted sodium intake), and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. Hence, reduction of sodium intake, use of diuretics and agents that block the renin-angiotensin-aldosterone system play a pivotal role in treating arterial hypertension. Although there is no uniformly accepted target blood pressure level, aiming at a pressure of 130/80 mmHg seems to be a reasonable approach. To achieve this goal, a combination of various antihypertensive agents and implementation of non-pharmaceutical measures (such as reduction of sodium intake, weight control, moderation of alcohol consumption, cessation of smoking) is often mandatory. *J Hypertonie* 2006; 10 (4): 13–18.

Chronische Niereninsuffizienz – ein unterschätztes Krankheitsbild

Lange Zeit wurde die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz in der Bevölkerung der westlichen Welt falsch eingeschätzt [1]. Verantwortlich war dafür in erster Linie das mangelhafte Bewußtsein über den nichtlinearen Zusammenhang zwischen glomerulärer Filtrationsrate und Serumkreatinin (Abb. 1) und – damit einhergehend – das Fehlen einer exakten Definition der chronischen Niereninsuffizienz. Erst mit der Entdeckung des Serumkreatinins als wichtiger unabhängiger Progressionsfaktor bei kardiovaskulären Erkrankungen rückte die Niereninsuffizienz zunehmend auch in das Blickfeld der Nichtnephrologen. Die weite Verbreitung der modifizierten MDRD-Formel (Abb. 2) zur einfachen Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (trotz aller Caveats, die dieser Formel anhaften!) erlaubt nun eine exakte Einteilung der Niereninsuffizienz in klar definierte Stadien (Tab. 1). Damit wächst auch außerhalb der nephrologischen Welt das Interesse an der Progressionsverzögerung der chronischen Niereninsuffizienz.

Wie hoch ist die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz nun tatsächlich? Die chronische Nierenersatztherapie mit Hämodialyse, Peritonealdialyse und Nierentransplantation, auf die manchmal die Nephrologie gerne reduziert wird, stellt nämlich nur den Endpunkt einer chronischen Erkrankung oder – bildhaft ausgedrückt – die Spitze eines Eisbergs dar, dessen Basis in der westlichen Welt etwa 6–10 % der Bevölkerung mit eingeschränkter Nierenfunktion umfaßt [2]. Bereits eine geringfügige Einschränkung der Nierenfunktion erhöht das kardiovaskuläre Risiko beträchtlich [3].

Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und chronischer Niereninsuffizienz

Seit vielen Jahrzehnten ist „the progressive nature of chronic kidney disease“, um den Titel einer berühmten Arbeit von Barry Brenner et al. [4] zu paraphrasieren, bekannt. Trotz aller Bemühungen ist es den Nephrologen bisher noch nicht gelungen, „the vicious cycle in chronic Bright's disease“ [5] (so der Titel einer anderen weitsichtigen Arbeit) zu durchbrechen oder gar rückgängig zu machen, obwohl hierzu in den letzten Jahren vielversprechende Ansätze gefunden wurden.

Zu den wesentlichen, bereits seit langem beeinflussbaren Faktoren, die für das Fortschreiten der Niereninsuffizienz verantwortlich sind, zählt in besonderem Maße die arterielle Hypertonie. Sie kann einerseits gar nicht so selten Ursache einer chronischen Niereninsuffizienz sein [6, 7] (Abb. 3), andererseits ist sie Begleiterscheinung fast aller chronischen Nierenerkrankungen und beschleunigt die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz. Abhängig von der renalen Grunderkrankung, vom Alter, vom Schweregrad der Niereninsuffizienz und vom Ausmaß der Proteinurie findet sich bei 50 bis 90 % der Nierenpatienten eine arterielle Hypertonie [8]. Die Prävalenz der Hypertonie steigt linear mit dem Abfall der GFR.

Dem gegenüber steht uns ein gewaltiges Armamentarium an unterschiedlichen antihypertensiv wirksamen Medikamenten zur Verfügung, mit denen *prima vista* jegliche Form der arteriellen Hypertonie beherrschbar sein sollte. Von den verschiedenen Fachgesellschaften werden auch in regelmäßigen Abständen apodiktisch strenge Richtlinien erlassen, wie und womit der hohe Blutdruck zu kontrollieren sei, welche Normwerte zu erreichen unbedingt angestrebt werden müsse und welche absolute oder relative Risikoreduktion damit erzielt werden könne.

Diese Richtlinien kontrastieren auffallend mit der klinischen Alltagswirklichkeit. In einer kürzlich publizierten Arbeit aus Italien wurde gezeigt, daß von Patienten mit

Aus der 3. Internen Abteilung, Klinikum Wels

Korrespondenzadresse: Dr. Manfred Wallner, 3. Interne Abteilung mit Nephrologie, Dialyse und Hämato-Onkologie, Klinikum Kreuzschwestern Wels, A-4600 Wels, Grieskirchner Straße 42, E-mail: manfred.wallner@klinikum-wels.at

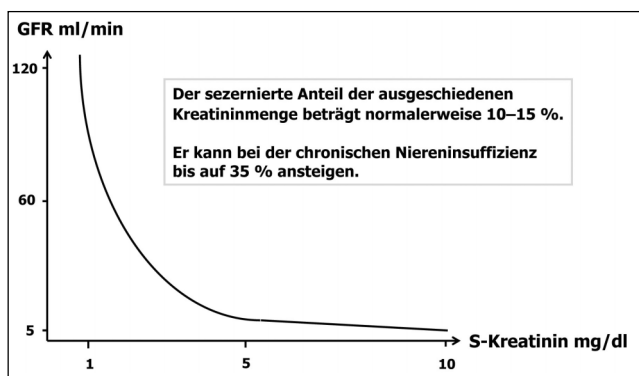


Abbildung 1: Idealisierte Kurve der Beziehung zwischen glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und S-Kreatinin (die „wichtigste“ Kurve in der Nephrologie)

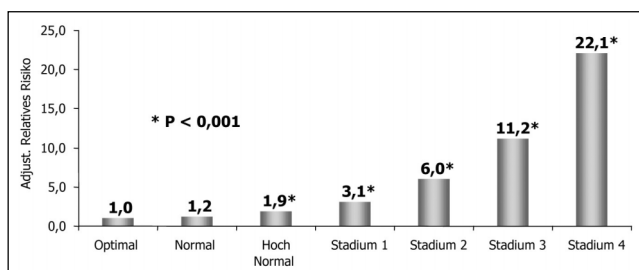


Abbildung 3: Relatives Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz in Abhängigkeit vom Blutdruck (mod. nach [6])

chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 3 und 4 (entsprechend einer glomerulären Filtrationsrate zwischen 60 und 15 ml/min) lediglich ein Bruchteil (6 bis 22 %) den von den Leitlinien geforderten Zielblutdruck erreicht [9]. Selbst in nephrologischen Spezialambulanzen überschreiten mehr als 75 % dieser Patienten die empfohlenen Blutdruckgrenzwerte.

Gleichzeitig wissen wir aus epidemiologischen Studien, daß chronisch nierenkranke Patienten eine exzessiv hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität aufweisen, denn sowohl die arterielle Hypertonie als auch die chronische Niereninsuffizienz *per se* zählen zu den stärksten kardiovaskulären Risikofaktoren [10–12]. Da kardiovaskuläre Endpunkte bei Nierenpatienten rascher erreicht werden als renale Endpunkte (z. B. Verdoppelung des Serum-Kreatinins, Erreichen der Dialysepflichtigkeit), erklärt sich damit zwanglos, warum die überwiegende Mehrheit der nierenkranken Personen gar nicht in das Dialysestadium gelangt; denn die meisten von ihnen versterben vorzeitig an kardiovaskulären Ereignissen (man nennt dies das „Paradoxon der fehlenden Dialysepatienten“) [13, 14].

$$\text{Geschätzte GFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{S-Crea})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ wenn weiblich}) \times (1,210 \text{ wenn African American})$$

Abbildung 2: Modifizierte MDRD-Formel zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

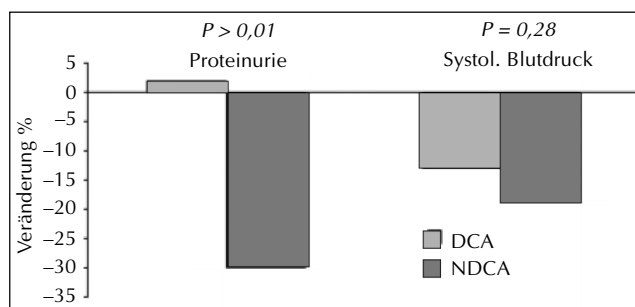


Abbildung 4: Unterschiedliche Effekte von Kalziumantagonisten auf Progressionsmarker (mod. nach [33]; DCA – Dihydropyridin-Kalziumantagonisten, NDCA – Nichtdihydropyridin-Kalziumantagonisten)

Wie hoch dieses kardiovaskuläre Risiko in der Tat ist, zeigt sich am eindrucklichsten bei Dialysepatienten: Bei ihnen liegt, abhängig von der Altersstufe, die Mortalität um das Zehn- bis Hundertfache höher als in der Normalbevölkerung [15]. Die unkontrollierte Hypertonie im Stadium der chronischen Niereninsuffizienz beeinflusst später auch die Mortalität an der Dialyse: Schlecht kontrollierte Hypertoniker in den Stadien 3 und 4 weisen eine deutlich höhere Sterberate an der Dialyse auf als gut kontrollierte Hypertoniker oder normotensive Patienten [16].

Entstehung und Aufrechterhaltung des hohen Blutdrucks bei der chronischen Niereninsuffizienz

Die Ursachen der arteriellen Hypertonie bei der chronischen Niereninsuffizienz sind vielfältig und eng miteinander verknüpft [17]. Auch ohne Auftreten von Ödemen führt die vermehrte Natriumretention zur Hypervolämie und bewirkt dadurch einen volumsabhängigen Hochdruck. Verstärkt wird dies häufig durch eine in unseren Breiten übliche übermäßig hohe diätetische Natriumzufuhr (> 10 g/Tag), die ihrerseits *per se* bereits eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes hervorruft. Möglicherweise ausgelöst durch regionale Ischämien in den geschädigten Nieren kommt es zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems. Angiotensin II steigert den systemischen Gefäßwiderstand durch Aktivierung von Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptoren auf den glatten Gefäßmuskeln. Gleichzeitig bewirkt Angiotensin II eine vermehrte

Tabelle 1: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz entsprechend der GFR (nach [24])

Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Handlung
1	Erhöhtes Risiko	≥ 90 + Risikofaktoren	Screening, Risikoreduktion
	Nierenschaden mit normaler oder ↑ GFR	≥ 90	Dg und Th (inkl. Komorbidität), Progressionsverzögerung, CV-Risikoreduktion
2	Nierenschaden mit leicht ↓ GFR	60–89	Einschätzung der Progression
3	Mäßige ↓ GFR	30–59	Erkennen und Behandeln von Komplikationen
4	Schwere ↓ GFR	15–29	Vorbereitung für NET
5	Nierenversagen	< 15 (oder Dialyse)	NET (bei Urämie)

GFR – glomeruläre Filtrationsrate; Dg – Diagnostik; Th – Therapie; CV – kardiovaskulär; NET – Nierenersatztherapie

Freisetzung von Aldosteron, wodurch die Natriumrückresorption gefördert wird. Angiotensin II induziert auch oxidativen Streß, der wiederum kausal an der Entstehung der renoparenchymatösen Hypertonie beteiligt ist (Abb. 4). Therapeutisch noch wenig beeinflußbar sind die verminderte Aktivität von Stickoxid (NO) und das Vorhandensein zirkulierender Inhibitoren der NO-Synthase (asymmetrisches Dimethyl-Arginin, ADMA). Eine erhöhte sympathische Aktivität, die bei der chronischen Niereninsuffizienz aus verschiedenen Gründen vorliegt, ist ebenfalls ursächlich an der Entstehung und Aufrechterhaltung der arteriellen Hypertonie bei Nierenkranken beteiligt [18]. Zusätzlich ist die Auswirkung verschiedener anderer Hormone auf den Blutdruck zu berücksichtigen, wie z. B. Endothelin, Parathormon und exogen zugeführtes Erythropoetin. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus etwa bewirkt über einen erhöhten intrazellulären Kalziumgehalt eine verstärkte Vasokonstriktion und damit eine Erhöhung des Blutdrucks.

Im Unterschied zu anderen Hypertonikern finden wir bei Nierenkranken häufig einen erhöhten Pulsdruck und eine isolierte systolische Hypertonie, wahrscheinlich aufgrund einer stärkeren Abnahme der Gefäßwandelastizität. Durch die einfache, nichtinvasive Messung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit läßt sich die Steifigkeit der Aorta feststellen, die einen unabhängigen Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität chronisch nierenkranker Patienten darstellt [19].

Ein typisches Phänomen bei nierenkranken Patienten ist das fehlende Absinken des Blutdrucks während der Nachtstunden („non-dipping“), das auf verschiedene Ursachen zurückgeführt wird: extrazelluläre Volumenexpansion, urämische Neuropathie, Syndrom der unruhigen Beine (restless legs) und Schlafstörungen (Schlafapnoe) [20, 21].

Welcher Blutdruck ist maßgeblich?

In den meisten Studien wird der in der Ambulanz (Ordination) gemessene Blutdruck zur Beurteilung herangezogen. Auf ihn beziehen sich daher auch die Richtlinien für die antihypertensive Therapie. Im Routinebetrieb werden allerdings kaum die zur exakten Blutdruckmessung vorgeschriebenen Kautelen eingehalten, so daß die gemessenen Werte günstigstenfalls Annäherungen an den tatsächlichen Blutdruck darstellen. Die 24-h-Blutdruckmessung (ABP) wäre zwar die am besten geeignete Methode, sie ist jedoch nicht kosteneffektiv und bleibt daher auf wenige Patienten beschränkt. In einer rezenten Studie wurde gezeigt, daß der zu Hause von zuverlässigen Patienten selbst gemessene Blutdruck am besten mit der Progression der Niereninsuffizienz korreliert [22]. Im übrigen sei daran erinnert, daß die Gummiblasen der Blutdruckmanschetten mindestens 80 % des Armumfanges umfassen sollten, um falsch hohe Blutdruckmessungen zu vermeiden.

In der täglichen Routine wird man wohl eine Kombination aus Blutdruckselbstmessung und den in der Ambulanz (Ordination) gemessenen Blutdruckwerten heranziehen, um die Therapie festzulegen und ihren Erfolg zu überprüfen. In zweifelhaften Fällen wird man sich einer 24-h-Blutdruckmessung bedienen.

Überlegungen vor Beginn einer antihypertensiven Therapie

Wie bei jeder therapeutischen Intervention ist es auch bei der antihypertensiven Behandlung chronisch nierenkranker Patienten wichtig, sich klare Ziele zu setzen:

1. Senkung der exzessiv hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität
2. Verhinderung oder zumindest Verzögerung der Progression der chronischen Niereninsuffizienz
3. Verbesserung der Lebensqualität chronisch nierenkranker Patienten

Dabei erheben sich einige Fragen, die in der Folge behandelt werden sollen:

- Welchen Zielblutdruckwert sollen wir bei Nierenpatienten anstreben?
- Gibt es antihypertensiv wirksame Medikamente, die bei Nierenpatienten zu bevorzugen sind?
- Sind nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen sinnvoll?
- Warum erreicht der Großteil der Nierenpatienten nicht den in den Leitlinien geforderten Zielblutdruck?
- Was sollen wir tun, wenn der Zielblutdruck nicht erreicht wird?

Welcher Blutdruckwert soll angestrebt werden?

Im Zeitalter der alles dominierenden Richtlinien („guidelines“ genannt) kommt man nicht umhin, einen Blick auf JNC VII oder K/DOQI zu werfen: Für Nierenpatienten wird dort ein Zielwert kleiner gleich 130/80 mmHg vorgeschrieben [23, 24]. In der letzten Version der europäischen Richtlinien wird empfohlen, den Blutdruck auf den niedrigsten vom Patienten noch tolerierten Wert zu senken [25].

Der optimale Blutdruckwert für die Progressionsverzögerung der Niereninsuffizienz ist allerdings nicht bekannt. In drei rezenten Studien – zwei davon wurden 2005 publiziert – wurde versucht, diese Frage zu beantworten – mit durchaus widersprüchlichen Ergebnissen. Im März 2005 erschienen die Follow-up-Daten der MDRD- (Modification of Diet in Renal Disease) Studie [26]. In der Originalpublikation von 1994 wurden unter anderem zwei Gruppen von Patienten, die einen mit einem Zielblutdruckwert < 125/75 mmHg und die anderen mit einem Zielblutdruckwert < 140/90 mmHg, hinsichtlich der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate miteinander verglichen. Der maximale Beobachtungszeitraum betrug 4 Jahre, der durchschnittliche lag bei 2,2 Jahren. Damals fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Rund 10 Jahre danach wurden die Daten aktualisiert und die beiden Gruppen neuerlich in bezug auf Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz (Dialyse oder Transplantation) und einen zusammengesetzten Endpunkt aus Nierenversagen und Gesamtmortalität miteinander verglichen. Überraschenderweise zeigte sich nun eine Hazard Ratio von 0,68 (95 % CI, 0,57–0,82) für das Erreichen des primären Endpunktes bei der Gruppe mit dem niedrigeren Zielblutdruckwert. Anders ausgedrückt wurde in der Gruppe mit dem niedrigeren Blutdruckwert das Risiko, das Endstadium der Niereninsuffizienz zu erreichen, um 32 % gesenkt. Dieses Ergebnis ist umso erstaunlicher, als es im Nachbeobachtungszeitraum bloß ei-

nen gemessenen Blutdruckwert neun Monate nach Beendigung der ursprünglichen Studie (für eine Untergruppe der Patienten) gab und im übrigen keine speziellen Therapieempfehlungen für die Studienteilnehmer ausgesprochen wurden.

Die Resultate dieser Studie stehen im Widerspruch zu zwei anderen Studien, eine davon in Amerika ausschließlich mit African Americans durchgeführt (AASK) und 2002 publiziert [27], die andere als REIN-2-Studie in Italien konzipiert und im März 2005 veröffentlicht [28]. In der amerikanischen Studie fand sich nach einem Beobachtungszeitraum von 3 bis 6,4 Jahren kein Unterschied in der Progression der Niereninsuffizienz zwischen der Gruppe mit dem niedrigen Blutdruck ($128/78 \pm 12/8$ mmHg) und der „gewöhnlich“ behandelten Gruppe ($141/85 \pm 12/7$ mmHg). In der REIN-2-Studie wurden 338 Patienten mit Ramipril 2,5–5 mg täglich behandelt und in eine Gruppe mit niedrigem Zielblutdruck ($< 130/80$) und in eine mit gewöhnlichem Zielblutdruck (diastolisch < 90 mmHg) randomisiert. Die Niedrig-Blutdruck-Gruppe erhielt zusätzlich Felodipin 5–10 mg pro Tag. Als primärer Endpunkt galt das Erreichen der ersatzpflichtigen Niereninsuffizienz (Dialyse oder Transplantation). Die Studie wurde nach 19 Monaten vorzeitig beendet, da in einer Interimsanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erkennen war. Neben der kleinen Fallzahl und dem sehr kurzen Beobachtungszeitraum könnte auch der geringe Blutdruckunterschied zwischen den Gruppen ($130/80$ zu $134/82$) für das negative Ergebnis der REIN-2 Studie verantwortlich sein.

Medikamentöse Therapie

Zahlreiche Studien bei diabetischen und nicht-diabetischen chronisch nierenkranken Patienten haben gezeigt, daß eine Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nicht nur den Blutdruck senken, sondern darüber hinaus auch das Fortschreiten der Niereninsuffizienz verzögern kann [29–32]. Die Progressionshemmung ist umso wirksamer, je mehr die Proteinurie gesenkt werden kann. ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker stellen daher das Rückgrat der antihypertensiven Therapie bei Nierenpatienten dar, weil sie zusätzlich zur Blutdrucksenkung auch die Proteinurie reduzieren können. Dies wird in erster Linie durch eine Senkung des intraglomerulären Drucks bewirkt; ACE-Hemmer scheinen aber auch die Permeabilität der Basalmembran günstig zu beeinflussen. Ein geringfügiger Anstieg des Serum-Kreatinins im Ausmaß von etwa 10 bis 15 % ist dabei durchaus in Kauf zu nehmen, vielfach weist er darauf hin, daß dieser Patient von dem ACE-Hemmer oder dem AT-II-Rezeptor-Antagonisten besonders profitieren wird. Langfristig gesehen wird dadurch die Progression der Niereninsuffizienz deutlich verzögert. Tritt ein Kreatininanstieg > 15 % auf, ist an die Möglichkeit von beidseitigen Nierenarterienstenosen zu denken.

Wird mit ACE-Hemmer oder AT-II-Rezeptorantagonist der Zielblutdruck nicht erreicht (was in der Regel der Fall ist), müssen ein oder mehrere Antihypertensiva hinzugefügt werden. Bis zu einer GFR > 30 ml/min eignet sich aufgrund der zumeist vorliegenden Hypervolämie eine Kombination mit einem Thiaziddiuretikum; bei einer GFR $= 30$ ml/min ist statt des Thiazid- ein Schleifendiuretikum einzusetzen. Auf eine ausreichende Dosierung ist zu achten.

Sowohl Betablocker als auch Kalziumantagonisten und zentral wirksame Antihypertensiva können bei Nierenpatienten verwendet werden. Aufgrund der ausschließlich hepatalen Metabolisierung bietet sich als Betablocker Metoprolol an, weil bei der Dosierung keine Rücksicht auf die Nierenfunktion genommen werden muß. Bei den Kalziumantagonisten sind solche vom Nicht-Dihydropyridintyp (z. B. Verapamil oder Diltiazem) zu bevorzugen, da Dihydropyridine (z. B. Nifedipin oder Amlodipin) keinen oder einen negativen Effekt auf die Proteinurie aufweisen (Abb. 4) [33]. Als zentral wirksame Antihypertensiva kommen Moxonidin und Rilmenidin in Frage. In Kombination sind auch Alphablocker möglich und häufig auch notwendig. Die gleichzeitige Verwendung von ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Antagonist bringt keine weitere Blutdrucksenkung, kann aber im Hinblick auf eine weitere Reduktion der Proteinurie und damit Verminderung der Progression sinnvoll sein (COOPERATE-Studie) [34]. Da es sich bei der Kombination eines ACE-Hemmers mit einem AT-II-Rezeptor-Antagonisten um einen sogenannten „off-label use“ handelt, muß in Österreich im Einzelfall die Genehmigung des Chefarztes eingeholt werden.

Nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Blutdrucksenkung

Eine auch von Nephrologen oft vernachlässigte Seite bei der Behandlung der Hypertonie stellen die nichtmedikamentösen Therapiemaßnahmen dar, obwohl sie in ihrer Effektivität den blutdrucksenkenden Medikamenten häufig ebenbürtig, wenn nicht gar manchmal überlegen sind (Tab. 2).

Zu diesen „Geheimwaffen“ zählen etwa die Kochsalzbeschränkung bei der Diät (≤ 5 g/Tag), regelmäßige körperliche Aktivität im Sinne von Ausdauersportarten (Gehen, Laufen, Radfahren etc.), Gewichtsreduktion (Diät mit niedrigem glykämischen Index bzw. mit niedriger glykämischer Last), Einschränkung des Alkoholkonsums und Beendigung des Nikotinabusus. In vielen Fällen läßt sich damit nicht nur eine Verbesserung der Blutdruckeinstellung erzielen, sondern auch eine direkte Progressionsverzögerung der Niereninsuffizienz. So wurde etwa nachgewiesen, daß das metabolische Syndrom einen wichtigen Risikofaktor bei der Entstehung der chronischen Niereninsuffizienz darstellt [35]. Rauchen ist ein weiterer modifizierbarer Risikofaktor für die Progression der chronischen Niereninsuffizienz hypertensiver Patienten [36]. Ebenso ist übermäßiger Alkoholkonsum (mehr als zwei Drinks pro Tag) mit arterieller Hypertonie und chronischer Niereninsuffizienz assoziiert [37]. Ein zu hoher Salzkonsum beeinflusst sowohl den systemischen Blutdruck als auch die renale Mikrozirkulation und könnte auf diese Weise zur Progression der Niereninsuffizienz beitragen. Abgesehen davon schwächt ein zu hoher Salzkonsum die blutdrucksenkende Wirkung der meisten Antihypertensiva ab.

Tabelle 2: Nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen

- Kochsalzrestriktion (5 g/d)
- Intensivierte körperliche Aktivität
- Eventuell Ausdauersportarten
- Gewichtsreduktion
- Beendigung des Nikotinabusus
- Einschränkung des Alkoholkonsums

Mögliche Gründe für die mangelhafte Blutdruckkontrolle bei nierenkranken Patienten

Es verwundert wohl niemanden, daß die multifaktoriell bedingte arterielle Hypertonie des chronisch nierenkranken Patienten nicht einfach zu behandeln ist. In den meisten Fällen ist eine Kombination verschiedener Antihypertensiva erforderlich, um eine suffiziente Blutdrucksenkung zu erzielen. Von ärztlicher Seite wird dabei oft vergessen, die Dosis bei Bedarf entsprechend anzuheben, wobei vielfach auch die Furcht vor Nebenwirkungen dafür verantwortlich ist.

Da Nierenpatienten häufig zusätzlich eine Reihe anderer Medikamente einzunehmen haben (Phosphatbinder, alkalisierende Substanzen, Vitamin-D-Präparate, Ionenaustauscher, Eisentabletten etc), stellt die Kombination aus drei oder vier verschiedenen Antihypertensiva eine harte Probe für die Compliance des Patienten dar. Auch die Salzrestriktion wird von vielen Patienten nicht einmal *grosso modo* eingehalten. Aus diesem Grund sind retardiert wirksame Medikamente, die eine einmal tägliche Einnahme erlauben, und Kombinationspräparate zu begrüßen.

Eine praktikable Überprüfung des Salzkonsums stellt die Bestimmung des Natriumgehalts des 24-h-Sammelharns dar: Dividiert man die Gesamtmenge an Natrium in mmol durch 17 (dieser Wert ergibt sich aus dem Molekulargewicht von NaCl und der Umrechnung der verschiedenen Dimensionen), so erhält man die Kochsalzmenge in Gramm, die während der Sammelzeit ausgeschieden und – einen *steady state* vorausgesetzt – auch aufgenommen wurde. Meist ist das Ergebnis für Arzt und Patient überraschend, denn die durchschnittliche tägliche Kochsalzzufuhr liegt in unseren Breiten häufig zwischen 10 und 20 Gramm.

In einigen Fällen mag es auch an uns Ärzten liegen, daß wir uns, aus welchen Gründen auch immer, mit einer „suboptimalen“ Blutdruckeinstellung zufrieden geben. Dabei dürfen wir nicht vergessen, daß wir damit mittel- und langfristig das Leben unserer Patienten aufs Spiel setzen.

Die therapierefraktäre arterielle Hypertonie bei der chronischen Niereninsuffizienz

Gelingt es trotz aller Anstrengungen nicht, den Blutdruck des chronisch nierenkranken Patienten in den Zielbereich zu senken, sollte auch an andere Ursachen der Hypertonie gedacht werden, z. B. Nierenarterienstenose, die verschiedenen Formen des Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom, „glucocorticoid-remediable aldosteronism“, „apparent mineralocorticoid excess“), Phäochromozytom usw.

Als typisches Reserve-Antihypertensivum ist der Vasodilatator Minoxidil anzusehen. Bei seinem Einsatz ist die vermehrte Flüssigkeitsretention bis hin zum lebensbedrohlichen Perikarderguß zu berücksichtigen, so daß es immer in Kombination mit einem Diuretikum verabreicht werden soll. Wegen der Gefahr der Reflextachykardie ist eine vorhergehende Betablockade erforderlich. Die subjektiv oft störende Hypertrichose ist in der Regel nach Absetzen reversibel.

Bei weit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und therapieresistenter arterieller Hypertonie ist meist die Indikation

zum Dialysebeginn gegeben. Durch eine intensive Dialysebehandlung (lange Dialysedauer, tägliche Kurzzeitdialyse, lange nächtliche Hämodialyse) und Reduktion des sogenannten Trockengewichts läßt sich der Blutdruck in den meisten Fällen normalisieren. In Ausnahmesituationen kommt als *ultima ratio* die beidseitige Nephrektomie in Frage.

Literatur:

1. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, Klag MJ. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 2001; 161: 1207–16.
2. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1–12.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–305.
4. Brenner BM, Meyer TV, Hostetter TH. Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652–9.
5. Wilson C, Byrom FB. The vicious cycle in chronic Bright's disease: experimental evidence from the hypertensive rat. *Q J Med* 1941; 34: 65–93.
6. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13–8.
7. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 2003; 41: 1341–5.
8. Ridao N, Luno J, Garcia de Vinuesa S, Gomez F, Tejedor A, Valderrabano F. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 1): 70–3.
9. De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Cestaro R, Marzano L, Giannattasio P, Cristofano C, Chimienti S, Savica V, Bellinghieri G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Conte G. Italian audit on therapy of hypertension in chronic kidney disease: the TABLE-CKD study. *Semin Nephrol* 2005; 25: 425–30.
10. Sarnak MJ, Levey AS, Schollwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention: Kidney disease as a risk factor for the 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. *Circulation* 2003; 108: 2154–69.
11. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214–9.
12. Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Lüscher T. Renal function: The cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1782–7.
13. Keith D, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow up and outcome among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659–63.
14. Herzog CA. How to manage the renal patient with coronary heart disease. The agony and the ecstasy of opinion-based medicine. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2556–72.
15. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3): S112–9.
16. Lucas MF, Quereda C, Teruel JL, Orte L, Marcen R, Ortuno J. Effect of hypertension before beginning dialysis on survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 814–21.
17. Andersen MJ, Agarwal R. Etiology and management of hypertension in chronic kidney disease. *Med Clin N Am* 2005; 89: 525–7.
18. Kotanko P. Cause and consequences of sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2006; 24: 95–9.
19. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005; 45: 592–6.

20. Farmer CK, Goldsmith DJ, Cox J, Dallyn P, Kingswood JC, Sharpstone P. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2301–7.
21. Amar J, Vernier I, Rossignol E, Bongard V, Arnaud C, Conte JJ, Salvador M, Chamontin B. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 2485–91.
22. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of clinic and home blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69: 406–11.
23. Chobanian A, Bakris GL, Black HR, Cushman W, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella E. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
24. Guideline 1: Goals of antihypertensive therapy in CKD. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (Suppl 1): S65–S73.
25. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
26. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142: 342–51.
27. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glasscock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–31.
28. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Perticucci E, Chakarski IN, Leonardi D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939–46.
29. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P, Becker G, Himmelmann A, Bannister K, Landais P, Shahinfar S, de Jong PE, de Zeeuw D, Lau J, Levey AS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73–87.
30. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
31. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
32. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 939–45.
33. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65: 1991–2002.
34. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–24.
35. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167–74.
36. Regalado M, Yang S, Wesson DE. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 687–94.
37. Parekh RS, Klag MJ. Alcohol: role in the development of hypertension and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 385–90.



OA Dr. Manfred Wallner

Geboren 1959 in Wien, aufgewachsen in Kleinneusiedl (Niederösterreich). Medizinstudium in Wien 1978–1983. Institut für Blutgruppenserologie AKH Wien 1984–1985. Beginn mit Turnus und Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin in Wels 1986–1991 bei Prim. Dr. R. Kramar, Prim. Dr. U. Holter und Univ.-Prof. Dr. O. Pachinger. Ausbildung für das Zusatzfach Nephrologie in Wels bei Prim. Dr. R. Kramar 1992–1993. Seit 1994 Oberarzt an der 3. Internen Abteilung (Prim. Dr. R. Kramar).

Schwerpunkte: Klinische Nephrologie, Hämodialyse, Knochenstoffwechsel, Arterielle Hypertonie, Evidence-Based Medicine.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung