

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Kongressbericht: Top
Cardiologist's Meeting zum Thema
"Herz und Niere" - Wien, 29.4.2009**

Säly CH

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 0; 1

(Online-Supplementum), 12

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pacherneegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Kongressbericht: Top Cardiologists' Meeting zum Thema „Herz und Niere“

Wien, 29. 4. 2009

C. H. Säly

Rahmenthema des diesjährigen **Top Cardiologists' Meetings** der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (Organisation Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber) waren die Interaktionen von kardialen und renalen Störungen. **Prof. Michael Böhm**, Direktor der Klinik für Kardiologie, Angiologie, und Internistische Intensivmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg, und neuer Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, sprach über Niere und Herz aus Sicht des Kardiologen; **Prof. Walter Hörl**, Vorstand der Klinischen Abteilung für Nephrologie und Dialyse an der Universitätsklinik für Innere Medizin III in Wien zum selben Thema aus nephrologischer Sicht.

Todesfälle durch kardiovaskuläre Erkrankungen sind der letzte Schritt in einer Abfolge von pathophysiologischen Ereignissen, welche als kardiovaskuläres Kontinuum bezeichnet werden [1]. Am Beginn dieses Kontinuums stehen kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Adipositas, arterielle Hypertonie, und Diabetes mellitus. Diese führen zu Atherosklerose, in der Folge zu vaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkten und Schlaganfällen. Die Folge dieser Ereignisse wiederum sind Herzinsuffizienz bzw. kognitive Störungen und letztendlich Todesfälle. Gleichzeitig mit diesen Vorgängen erfolgen Veränderungen in der Niere: Risikofaktoren wie Hypertonie oder Diabetes führen in den Nierengefäßen zu endothelialer Dysfunktion. Es folgt ein Verlust von Nierenfunktion, letzten Endes das terminale Nierenversagen. Man kann in Erweiterung des Konzeptes des kardiovaskulären Kontinuums also von einem kardioresnalen Kontinuum sprechen.

Die im Bogen des kardioresnalen Kontinuums früh auftretende endotheliale Dysfunktion manifestiert sich in der Niere zunächst als Mikroalbuminurie. Diese ist ein starker Marker für ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse. Dazu führt **Prof. Böhm** mehrere Beispiele an:

Daten der HOPE-Studie zeigen einen signifikanten Anstieg des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse mit zunehmendem Ausmaß der Mikroalbuminurie sowohl bei Patienten mit Diabetes als auch bei Patienten ohne Diabetes [2]. In einer weiteren Studie war sogar eine gering ausgeprägte Albuminurie im Normbereich mit der kardiovaskulären Mortalität und mit der Gesamtsterblichkeit assoziiert [3]. Dies galt für Patienten mit erhaltener glomerulärer Filtrationsrate (GFR) ebenso wie für Patienten mit reduzierter GFR. Daten aus der niederländischen PREVEND-Studie zeigen, dass eine Mikroalbuminurie das mit ST-T-Segment-Veränderungen im EKG assoziierte Risiko für die Gesamtsterblichkeit und im Besonderen für die kardiovaskuläre Sterblichkeit modifiziert: Patienten mit ST-T-Veränderungen, bei denen gleichzeitig eine Mikroalbuminurie vorliegt, haben eine wesentlich schlechtere Prognose als jene, die keine Mikroalbuminurie haben [4]. Eine

Mikroalbuminurie in der ersten Woche nach einem akuten Myokardinfarkt zeigte sich als ein ganz herausragend starker Prädiktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse [5]. Während die Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten mit einer Albumin-/Kreatinin-Ratio im Harn < 30 mg/g unter 10 % lag, verstarben von den Patienten mit Albumin-/Kreatinin-Ratio ≥ 30 mg/g über 50 % im ersten Jahr nach dem Infarkt.

Die Prävalenz von Mikroalbuminurie ist bei Patienten mit Hypertonie hoch [6]. Daten der LIFE-Studie zeigen, dass eine Reduktion der Albuminurie unter einer Behandlung mit Losartan bei hypertensiven Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos einhergeht [7]. Generell kann eine Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems die Progression auf dem gesamten Spektrum des kardioresnalen Kontinuums hemmen, sowohl vor einem klinisch manifesten Ereignis (also in der Primärprävention) als auch nach einem solchen Ereignis (in der Sekundärprävention).

In der PEACE-Studie wurden Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung und erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion zum ACE-Hemmer Trandolapril oder zu Placebo randomisiert [3]. Während die ACE-Hemmer-Therapie die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit $GFR > 60$ ml/min/1,73 m² (und in der Gesamtkohorte) nicht senken konnte, wurde die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit $GFR < 60$ ml/min/1,73 m² signifikant gesenkt. Die Interaktion zwischen Nierenfunktion und Effizienz von Trandolapril war statistisch signifikant. Die Patienten mit schlechterer Nierenfunktion profitierten also stärker von der ACE-Hemmer-Therapie.

Die arterielle Hypertonie ist ein fest etablierter kardiovaskulärer Risikofaktor. In den vergangenen Jahren hat vermehrt auch die Assoziation zwischen der Herzfrequenz und dem kardiovaskulären Risiko Interesse auf sich gezogen. Bei Hypertoniepatienten zum Beispiel korreliert die Herzfrequenz mit der koronaren Sterblichkeit, der kardiovaskulären Sterblichkeit und der Gesamtsterblichkeit [8]. Die Pulsfrequenz verschiedener Tierarten korreliert invers mit ihrer mittleren Lebenserwartung: Die Maus mit einer Pulsfrequenz von über 400/min hat etwa eine viel kürzere Lebenserwartung als der Wal, dessen Pulsfrequenz um 20/min liegt [9].

Prof. Böhm schließt von hier den Bogen zur Mikroalbuminurie: Die I-SEARCH-Studie, eine internationale Beobachtungsstudie die konsekutiv über 21.000 ambulante Patienten mit arterieller Hypertonie einschloss, zeigt eine klare Assoziation der Herzfrequenz mit der Prävalenz von Mikroalbuminurie [10]. Diese lag bei Patienten mit einer Herzfrequenz < 60 /min bei gut 50 %, bei jenen mit einer Herzfrequenz von 100–120/min bei fast 70 %. Diese Assoziation zwischen

Mikroalbuminurie und Herzfrequenz war aber unabhängig von einer Therapie mit Betablockern und von der körperlichen Aktivität. Eine ganz rezente Publikation aus I-SEARCH zeigt, dass die Assoziation von Mikroalbuminurie und Herzfrequenz sowohl bei Patienten im Sinusrhythmus als auch bei Patienten mit Vorhofflimmern besteht [11]. Insgesamt ist die Prävalenz von Mikroalbuminurie aber bei Patienten mit Vorhofflimmern signifikant höher. Mikroalbuminurie ist Zeichen einer gestörten Endothelfunktion. Diese ist nicht nur ein Problem der Niere, sondern auch des Herzens: Im Tierversuch zeigt sich eine stark gesteigerte Permeabilität der Kapillaren für Albumin im Herz von Ratten mit Diabetes als im Herz von Ratten ohne Diabetes [12]. Dieser Mechanismus könnte für die Entstehung der diabetischen Kardiomyopathie von Bedeutung, aber auch bei anderen kardialen Störungen wie Vorhofflimmern beteiligt sein [12].

Pathogenetisch folgt im kardiorenenalen Kontinuum die Erniedrigung der GFR der Albuminurie. Dementsprechend überrascht es nicht, dass auch eine erniedrigte GFR ein starker Prädiktor für die Gesamtmortalität und für kardiovaskuläre Ereignisse ist, wie das zum Beispiel Daten der VALIANT-Studie für Patienten nach Myokardinfarkt zeigen [13]. Auch nach koronarer Bypassoperation ist die Mortalität stark mit der GFR assoziiert [14].

Nicht nur das kardiovaskuläre Risiko ist nach Bypassoperationen hoch. Kardiale Operationen bedingen ein Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, welche bis hin zur Dialysepflichtigkeit führen kann. Das Risiko für eine postoperative Dialysepflichtigkeit ist umso höher, je niedriger die präoperative GFR war [15].

Besonders wichtig sind die Interaktionen von Niere und Herz bei der Herzinsuffizienz. Eine Nierenfunktionsstörung ist eine klinisch hochrelevante und sehr häufige Komplikation der Herzinsuffizienz. In der CHARM-Studie lag zum Beispiel die GFR bei ca. 40 % der untersuchten Herzinsuffizienzpatienten < 60 ml/min/1,73 m² [16]. Daten der SOLVD- [17], der CHARM- [16] und der DIG-Studie [18] zeigen eine starke Assoziation zwischen erniedrigter GFR und erhöhter Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Die Niere ist zentraler Angriffspunkt der Herzinsuffizienztherapie. Diuretika etwa werden in der allgemeinmedizinischen Praxis sehr häufig verschrieben, vor allem bei älteren Patienten. Besonders bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz kommen oft hohe Diuretikadosen zum Einsatz. Eine retrospektive Analyse von Daten der PRAISE-Studie zeigt, dass die Mortalität bei Patienten mit hohen Diuretikadosen am höchsten ist [19]. Auch Daten der ESCAPE-Studie zeigen eine Assoziation zwischen höherer Diuretika-Dosierung und Mortalität [20]. Zu diesen Beobachtungen mag beitragen, dass die von vornherein kränkeren Patienten höhere Diuretikadosen bekamen. Steigerungen der Diuretikadosen bei Diuretikaresistenz sind aber auch pathophysiologisch nicht unproblematisch. Auf eine gesteigerte Diuretikatherapie folgt eine gesteigerte neurohumorale Aktivierung, ein reduzierter Blutfluss in der Niere, und damit eine eingeschränkte Nierenfunktion und eine Verstärkung der Diuretikaresistenz.

Eine wichtige Rolle in diesem Szenario spielt das tubuloglomeruläre Feedback. Darunter versteht man einen Mechanismus, mit dem die Filtration eines einzelnen Nephrons in der Niere reguliert wird. Ein Anstieg der NaCl-Konzentration im Tubulus wird von der Sensorfunktion der Macula densa, ein Teil des juxtaglomerulären Apparates, registriert. Es kommt in der Folge zu einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate desselben Nephrons. So erniedrigen Diuretika (die ja die NaCl-Ausscheidung fördern) die GFR.

Die beschriebene Reduktion der GFR im Rahmen des tubuloglomerulären Feedbacks wird durch Adenosin, das zur Kontraktion der glatten Muskulatur im Vas afferens führt, vermittelt. Hier setzt eine neue Klasse von Medikamenten an: Selektive Blocker des A1-Adenosinrezeptors wie die Substanz KW-3902 (Rolophyllin) blockieren das Adenosin-medierte tubuloglomeruläre Feedback, die GFR bleibt erhalten. Darüber hinaus hemmen diese Substanzen die Reabsorption von Natrium im proximalen Tubulus und fördern somit die Diurese.

In einer Studie bei Herzinsuffizienzpatienten erhöhte der selektive Adenosin-A1-Blocker BG9719 die Harnausscheidung ohne Beeinträchtigung der GFR [21]. Bei denselben Patienten erhöhte Furosemid die Harnausscheidung auf Kosten einer erniedrigten GFR. Wurde BG9719 zusätzlich zu Furosemid gegeben, so wurde das Urinvolumen zusätzlich erhöht, die GFR wurde nicht verschlechtert. Die günstige Wirkung des selektiven Angiotensin-A1-Antagonisten KW-3902 auf den Kreatininspiegel bei Herzinsuffizienzpatienten unter Diuretikatherapie wurde durch die PROTECT-1-Studie gezeigt [22]. Der A1-Adenosin-Antagonismus scheint also unter gleichzeitiger Steigerung der Natriurese die Nierenfunktion zu erhalten.

Vasopressin mediert die Flüssigkeitsretention bei Herzinsuffizienz. Eine Studie mit dem Vasopressin-V2-Blocker Tolvaptan erzielte aber keine überzeugenden Ergebnisse: Tolvaptan konnte zwar mehrere Symptome der Herzinsuffizienz signifikant verbessern [23], es wurden aber die Endpunkte Gesamtmortalität und die Kombination von kardiovaskulärer Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz durch die Substanz nicht signifikant beeinflusst [24].

Prof. Hörl diskutierte in seinem Vortrag einige besonders aktuelle Themen der kardiorenenalen Medizin: Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, die Antikoagulation mit Marcoumar als potenziellen kardiovaskulären Risikofaktor bei chronischer Niereninsuffizienz, die Hyperurikämie als kardiovaskulären und renalen Risikofaktor, die Bedeutung von Vitamin D bei kardiovaskulären Erkrankungen und die Klassifikation kardiorenenaler und renokardialer Syndrome.

Iodhaltige Röntgenkontrastmittel können durch verschiedene Mechanismen (unter anderem durch eine direkte Toxizität der Kontrastmittelmoleküle) zu einer Tubuluszellschädigung und damit zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zu einem akuten Nierenversagen führen [25].

Haupttrisikofaktoren dafür sind Hypotonie und Dehydratation. Eine entscheidende Maßnahme zur Prävention der kontrast-

mittelinduzierten Nephropathie ist deshalb eine adäquate Flüssigkeitszufuhr. Diese führt zu einer Reduktion vaso-konstriktorischer Hormone (z. B. Angiotensin II, Aldosteron, Endothelin), zu einer Reduktion des die GFR erniedrigenden tubuloglomerulären Feedbacks, zu einer Verhinderung tubulärer Obstruktion sowie zu einer Verdünnung der Kontrastmittelkonzentration und damit zu einer Reduktion von dessen tubulotoxischer Wirkung.

Die tatsächlich verabreichte Flüssigkeitsmenge ist bei intravenöser Gabe besser zu kontrollieren, es ist aber unklar, ob eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr einer oralen im Hinblick auf klinische Endpunkte überlegen ist. Auch zur optimalen Flüssigkeitsmenge, zum optimalen Zeitpunkt der Flüssigkeitsgabe und zur optimalen Zusammensetzung der zugeführten Flüssigkeit ist die Datenlage nicht eindeutig.

Eine rezente Metaanalyse, die 1854 Patienten aus 12 Studien einschloss [26], zeigte den Vorteil einer Hydratation mit Natriumbikarbonat gegenüber einer Hydratation mit Kochsalzlösung in Bezug auf die Inzidenz einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie, allerdings ohne signifikanten Effekt auf die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder auf die Spitalsmortalität. Bemerkenswert ist in dieser Metaanalyse aber die ausgeprägte Heterogenität der untersuchten Studien. In der Subgruppe von nicht publizierten Studien wurde kein Vorteil einer Natriumbikarbonatinfusion über eine Natriumchloridinfusion gefunden. Eine rezente prospektive randomisierte Studie mit 502 Patienten mit berechneter Kreatinin-Clearance < 60 ml/min fand keinen Vorteil einer Natriumbikarbonatinfusion gegenüber einer isotonen NaCl-Lösung hinsichtlich des Auftretens einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie [27]. Weitere randomisierte Studien sind deshalb notwendig, bevor die Frage nach der optimalen Hydratationsmodalität vor Kontrastmittelgabe definitiv beantwortet werden kann.

Als medikamentöse Option zur Verhinderung einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie wurden unter anderem Acetylcystein und Theophyllin vorgeschlagen. Ein Vergleich der Effizienz dieser beiden Wirkstoffe und ihrer Kombination in einer kleinen Studie mit 91 Patienten, die auf die Intensivstation aufgenommen wurden, zumindest einen Risikofaktor für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie hatten und zumindest 100 ml iodiertes Kontrastmittel erhielten, beschrieb eine Überlegenheit des Theophyllins gegenüber dem Acetylcystein [28].

Die Rolle der Osmolalität des Kontrastmittels auf die Inzidenz einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie wurde wiederholt untersucht. Die RECOVER-Studie [29] sowie eine Metaanalyse mit 2727 Patienten aus 16 randomisierten Studien [30] zeigten, dass bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ein iso-osmolares Kontrastmittel mit geringeren Raten von kontrastmittelinduzierter Nephropathie assoziiert ist als niedrig-osmolare Kontrastmittel. Demgegenüber fand die CARE-Studie [31], die bei Patienten mit einer GFR von 20–59 ml/min/1.73 m², welche einer Koronarangiographie oder PTCA unterzogen wurden, doppelblind das hypo-osmolare Iopamidol und das iso-osmolare Iodixanol verglich, keinen signifikanten Unter-

schied in der Rate von kontrastmittelinduzierter Nephropathie zwischen den beiden Studienarmen. Die Autoren schlossen, dass ein Unterschied zwischen diesen Kontrastmitteln, wenn überhaupt vorhanden, klein und klinisch nicht signifikant sein dürfte. Eine rezente Metaanalyse [32] fand, dass das iso-osmolare Iodixanol nicht mit einer signifikanten Reduktion von kontrastmittelinduzierter Nephropathie assoziiert war, wenn es mit der Gesamtheit aller niedrig-osmolaren Kontrastmittel verglichen wurde, sehr wohl allerdings, wenn es mit dem hypo-osmolaren Iohexol verglichen wurde.

Ein unzweifelhafter Risikofaktor für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie ist die Menge des applizierten Kontrastmittels [33]. Es gibt keinen klaren Grenzwert für eine sichere Kontrastmittelmenge. Eine Arbeit schloss, dass das Kontrastmittel einen signifikanten Risikofaktor darstelle, wenn das Kontrastmittelvolumen das 3,7-Fache der Kreatinin-Clearance übersteigt [34]. Eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie durch 30 ml Kontrastmittel ist aber bei Hochrisikopatienten nicht ausgeschlossen. Die Empfehlung für die Praxis ist, die Kontrastmittelmenge bei Risikopatienten möglichst niedrig zu halten (für die Diagnostik < 30 ml, für Interventionen < 100 ml Kontrastmittel).

Verschiedene Studien verglichen das Risiko bei intraarterieller Kontrastmittelapplikation mit dem Risiko bei intravenöser Applikation; die Ergebnisse sind widersprüchlich [35]. Es muss berücksichtigt werden, dass hier 2 sehr verschiedene Szenarien verglichen werden. Klinisch stumme Cholesterin-embolien sind bei Angiographien nicht selten und können bei intraarteriellen Kontrastmittelapplikationen zu einer Nierenschädigung beitragen.

Kontrovers ist die Datenlage auch hinsichtlich der Frage, ob eine Kontrastmittelelimination durch Hämodialyse bzw. Hämofiltration das Risiko einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie verhindern kann. Diese Maßnahme wird aktuell nur bei Patienten mit einer GFR < 15 ml/min/1.73 m² ohne bisherige Dialysebehandlung empfohlen [36].

Wenn bei Risikopatienten Kontrastmittel gegeben werden muss, ist es naheliegend, nephrotoxische Medikamente abzusetzen. Dazu zählen zum Beispiel Kalzineurinhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus), Aminoglykoside und vor allem die nicht-steroidalen Antirheumatika. In den aktuellen Leitlinien wird ferner ein Absetzen von Metformin empfohlen [37]. Dies beruht allerdings nicht auf einer Nephrotoxizität des Metformins, sondern auf der Überlegung, dass durch die Kontrastmittelgabe ein akutes Nierenversagen ausgelöst werden könnte, in dessen Rahmen das Metformin dann zur Laktatazidose führen könnte. Laktatazidosen bei Metformin sind allerdings extrem selten, und ein drohendes akutes Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe ließe sich problemlos durch eine Kontrolle des Serumkreatinins erkennen. Es gibt keinerlei Daten, die einen klinischen Vorteil durch das Absetzen von Metformin vor Kontrastmittelgabe zeigen würden. In Hinblick auf die Frage, ob ACE-Hemmer und AT-II-Rezeptorantagonisten vor Kontrastmittelgabe abgesetzt werden sollen, ist die Datenlage kontrovers. Es wird empfohlen, die bestehende Therapie zu belassen.

Eine rezente Studie untersuchte, welche präventiven Maßnahmen zur Vermeidung einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie in der klinischen Routine tatsächlich ergriffen werden [38]. Es wurden 660 Patienten mit einer GFR < 60 ml/min/1,73 m² untersucht, die intravaskulär Röntgenkontrastmittel bekamen. Jeweils etwa 40 % der Patienten erhielten prä- bzw. postprozedurale Flüssigkeitsgaben oder N-Acetylcystein. Nur bei weniger als 7 % der Patienten, die nicht-steroidale Antirheumatika einnahmen, wurden diese pausiert.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Verwendung von möglichst wenig Kontrastmittel, eine adäquate Hydrierung, ein Absetzen von nephrotoxischen Medikamenten vor Kontrastmittelgaben und die Vermeidung von wiederholten Kontrastmittelapplikation innerhalb von 48 Stunden die effizientesten Maßnahmen zur Vermeidung einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie sind. Wichtig ist es auch, Risikopatienten für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie überhaupt zu erkennen. Dafür haben Mehran und Nikolsky einen Risikoscore vorgeschlagen [39].

Ein Algorithmus zur Vermeidung einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie wurde von Prof. Hörl wie folgt vorgeschlagen [40]:

Zuerst sollte die GFR bestimmt werden. Bei einer GFR > 60 ml/min/1,73 m² soll Metformin pausiert werden, im Übrigen brauchen keine besonderen Maßnahmen zu erfolgen. Bei einer GFR von 30–60 ml/min/1,73 m² sollen nicht-steroidale Antirheumatika und andere nephrotoxische Medikamente sowie Metformin abgesetzt, eine Statintherapie soll beibehalten werden. Eine intravenöse Hydrierung mit isotoner Natriumchlorid, Ringerlaktat, oder Natriumbikarbonatlösung soll erfolgen (2,0–1,5 ml/kg/h 3–12 Stunden vor und 6–24 Stunden nach der Kontrastmittelgabe). Die Kontrastmittelmenge soll beschränkt (< 30 ml diagnostisch, < 100 ml interventionell), potenziell nephroprotektive Medikamente sollen erwogen werden, z. B. dann, wenn eine Hydrierung nicht möglich ist (etwa N-Acetylcystein 2 × 1200 mg vor und nach Kontrastmittelgabe oder Theophyllin 200–300 mg, 30–60 min vor Kontrastmittelgabe). Bei einer GFR < 30 ml/min/1,73 m² wird eine Krankenhausaufnahme zusätzlich zu den oben beschriebenen Maßnahmen sowie ein nephrologisches Konsilium empfohlen; bei einer GFR < 15 ml/min soll zusätzlich die periprozedurale Hämodialyse/Hämodifiltration erwogen werden. Eine Kontrolle des Serum-Kreatinins vor Entlassung und/oder nach 24–96 Stunden wird bei allen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

Prof. Hörl ging im zweiten Abschnitt seines Vortrages der Frage nach, ob eine Antikoagulation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt. Die Prävalenz von Vorhofflimmern ist bei Dialysepatienten hoch, die 3-Jahres-Sterblichkeit ist bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern auf fast das Doppelte erhöht (50 % vs. 29 % bei Patienten ohne Vorhofflimmern) [41]. Die optimale Vorgehensweise hinsichtlich einer Antikoagulation bei Dialysepatienten mit Vorhofflimmern ist aber gegenwärtig unklar. Warfarin hat in diesem Patientenkollektiv wenig nachgewiesenen Nutzen [42]. Das Risiko für Blutungskomplikationen ist bei Dialysepatienten bereits ohne

orale Antikoagulation erhöht, Notfalloperationen (z. B. die Implantation einer Spenderniere) werden durch eine orale Antikoagulation kompliziert.

Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten die Gewebekalzifizierung fördert, welche bei Dialysepatienten ohnehin ein Problem darstellt. Eine Studie verglich Aortenklappen von Patienten, die keine Vitamin-K-Antagonisten erhielten und von Patienten, denen Marcoumar verabreicht wurde [43]. Die Kalzifizierung war bei den mit Marcoumar behandelten Patienten etwa doppelt so stark als bei den Patienten, welche kein Marcoumar erhielten. Auch auf pathophysiologischer Ebene erscheint die Assoziation von Vitamin-K-Antagonisten mit Kalzifizierungen plausibel [44]: Die Aktivierung des die Kalzifikation hemmenden Matrix-Gla-Proteins (MGP) erfolgt Vitamin-K-abhängig. Gefäßverkalkungen durch Marcoumar lassen sich im Tierexperiment durch Vitamin K1 verhindern.

Eine differenzierte Indikationsstellung zur Antikoagulation auch in der Dialysepopulation unter Berücksichtigung des Blutungs- und des Embolierisikos erscheint am sinnvollsten. Kontrollierte, prospektive Multicenter-Studien sind aber notwendig, bevor definitive Empfehlungen gegeben werden können.

Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (wie Prähypertonie und Hypertonie, das Metabolische Syndrom oder der westliche Lebensstil insgesamt) sind assoziiert mit erhöhten Harnsäurewerten im Serum [45]. Dabei könnte es sich um mehr als eine bloße Assoziation handeln: Eine erhöhte Harnsäure dürfte im Besonderen ein kausaler Risikofaktor für arterielle Hypertonie sein.

Eine Hyperurikämie liegt bei 25–60 % der Patienten mit essenzieller Hypertonie und bei 90 % der Adoleszenten mit De-novo-Hypertonie vor. Tierexperimentelle Modelle zeigen zum Beispiel eine erhöhte Reninaktivität und eine verminderte NO-Synthese durch eine Erhöhung der Harnsäurewerte. Harnsäure könnte auch beim Menschen zu einer Arteriopathia der Vasa afferentia der Niere sowie zu einer Endothelschädigung und Proliferation glatter Muskelzellen peripherer Gefäße führen. So könnte eine frühe Harnsäure-induzierte Hypertonie entstehen, die letztlich irreversibel Schäden an den Gefäßen setzt, und dann in das fortgeschrittenere Stadium der salzsensitiven arteriellen Hypertonie übergeht.

Eine randomisierte, plazebokontrollierte doppelblinde Studie, die 30 Jugendliche mit neu diagnostizierter Hypertonie und Hyperurikämie untersuchte, zeigte eine signifikante Reduktion des Blutdrucks innerhalb von 4 Wochen unter Allopurinol, die ähnlich stark ausgeprägt war wie eine durch ein klassisches Antihypertensivum bewirkte Blutdrucksenkung [46].

Erhöhte Harnsäurewerte zeigen darüber hinaus prospektiv ein erhöhtes Risiko für eine Nierenerkrankung an, unabhängig von anderen Risikofaktoren [47]. Dennoch kann eine generelle Senkung erhöhter Harnsäurewerte nicht empfohlen wer-

den. Hauptproblem ist, dass es noch keine nebenwirkungsarmen Harnsäuresenker gibt.

Niedrige Vitamin-D-Spiegel sind mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert [48]. Verglichen mit Personen mit 25-OH-Vitamin D ≥ 15 ng/ml ist das kardiovaskuläre Risiko zum Beispiel bei Personen mit 25-OH-Vitamin D < 10 ng/ml um den Faktor 1,8 erhöht. Die Bildung des aktiven Metaboliten Vitamin D3 findet in der Niere statt und bereits geringe Einschränkungen der Nierenfunktion führen zu erniedrigten Serumkonzentrationen von Vitamin D3. Eine rezente Studie zeigt eine starke Assoziation des zirkulierenden Vitamins D3 mit der Gesamtmortalität in einem gemischten Kollektiv kardiologischer Patienten [49].

Verschiedene Mechanismen können die negativen Auswirkungen von niedrigem Vitamin D auf das kardiovaskuläre Risiko erklären [48]. Eine wesentliche Rolle dürfte die Hochregulierung von Parathormon bei Vitamin-D-Mangel spielen. Parathormon verschlechtert die Insulinsensitivität und beeinträchtigt die Funktionalität der pankreatischen Betazellen, fördert entzündliche Reaktionen in der Gefäßwand und stimuliert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Alle diese Mechanismen wirken proatherogen.

Professor Hörl schloss seinen Vortrag mit Überlegungen zur Klassifikation kardiorenenaler und renokardialer Syndrome. Die Funktionen von Niere und Herz sind eng miteinander verknüpft. Das kardiorenale Syndrom kann allgemein definiert werden als eine pathophysiologische Störung, bei welcher die akute oder chronische Dysfunktion von einem Organ zu akuter oder chronischer Dysfunktion des anderen Organs führt. Um die breite Palette von miteinander assoziierten Störungen zu beschreiben und um die bidirektionale Natur dieser Störungen zu betonen, schlugen C. Ronco und Koautoren eine Klassifikation vor, welche die Pathophysiologie, den zeitlichen Ablauf und die Natur der zugrundeliegenden Herz- bzw. Nierenerkrankungen berücksichtigt [50]:

Das kardiorenale Syndrom Typ 1 beschreibt eine abrupte Verschlechterung der kardialen Funktion (z. B. ein akuter kardiogener Schock oder eine dekomensierte Herzinsuffizienz), welche zu einer akuten Nierenschädigung führt. Typ 2 beschreibt eine chronische Störung der Herzfunktion (z. B. eine chronische Herzinsuffizienz), welche eine progressive chronische Nierenerkrankung verursacht. Typ 3 besteht in einer abrupten Verschlechterung der Nierenfunktion (z. B. durch eine akute Nierenischämie oder eine Glomerulonephritis), die eine akute kardiale Dysfunktion verursacht (z. B. Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Ischämie). Typ 4 beschreibt eine chronische Nierenerkrankung (z. B. chronische glomeruläre Nierenerkrankung), welche zu einer verschlechterten kardialen Funktion, einer kardialen Hypertrophie und/oder zu einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse führt. Typ 5 steht für eine systemische Störung (z. B. eine Sepsis), die sowohl eine kardiale als auch eine renale Funktionsstörung bewirkt.

In jedem Fall ist das kardiorenale Syndrom eine Multiorganerkrankung, die neben Herz und Nieren auch andere Organsysteme, wie zum Beispiel das Knochenmark, mit einschließt: Über eine vermehrte Produktion von TNF- α , durch Mal-

nutrition, durch verminderte Knochenmarkspersonfusion und durch verminderte Erythropoetinproduktion kann es etwa im Rahmen des kardiorenenalen Syndroms zur Anämie kommen, welche wiederum Herz- und Nierenfunktion nachteilig beeinflusst.

Literatur:

1. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121: 1244–63.
2. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–6.
3. Solomon SD, Rice MM, Jablonski A, Jose P, Domanski M, Sabatine M et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 2006; 114: 26–31.
4. Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Kors JA, Crjins HJ, Grobbee DE, et al. Microalbuminuria modifies the mortality risk associated with electrocardiographic ST-T segment changes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1401.
5. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Cucchini F, De Toni R, Palatini P. Microalbuminuria during acute myocardial infarction; a strong predictor for 1-year mortality. *Eur Heart J* 2001; 22: 1466–75.
6. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 223–8.
7. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 198–202.
8. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148–54.
9. Levine HJ: Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1104–6.
10. Böhm M, Reil JC, Danchin N, Thoenes M, Bramlage P, Volpe M. Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH. *J Hypertens* 2008; 26: 18–25.
11. Böhm M, Thoenes M, Neuberger HR, Graber S, Reil JC, Bramlage P, Volpe M. Atrial fibrillation and heart rate independently correlate to microalbuminuria in hypertensive patients. *Eur Heart J* 2009; 30: 1364–71.
12. Yamaji T, Fukuhara T, Kinoshita M. Increased capillary permeability to albumin in diabetic rat myocardium. *Circ Res* 1993; 72: 947–57.
13. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285–95.
14. Hillis GS, Croal BL, Buchan KG, El Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, et al. Renal function and outcome from coronary artery bypass grafting: impact on mortality after a 2.3-year follow-up. *Circulation* 2006; 113: 1056–62.
15. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2006; 114: 2208–16.
16. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671–8.
17. Al Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 955–62.
18. Shlipak MG, Smith GL, Rathore SS, Massie BM, Krumholz HM. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention group trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2195–203.
19. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002; 144: 31–3.
20. Hasselblad V, Gattis SW, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1064–9.
21. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, Havanek E, Bourge R, Goldman S, et al. B69719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002; 105: 1348–53.
22. Cotter G, Dittrich HC, Weatherley BD, Bloomfield DM, O'Connor CM, Metra M, et al. The PROTECT pilot study: a randomized, placebo-controlled, dose-finding study of the adenosine A1 receptor antagonist rolipynil in patients with acute heart failure and renal impairment. *J Card Fail* 2008; 14: 631–40.
23. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007; 297: 1332–43.
24. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319–31.
25. Katzberg RW. Contrast medium-induced nephrotoxicity: which pathway? *Radiology* 2005; 235: 752–5.
26. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, Wing RE, Sehgal AR. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 617–27.
27. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, et al. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 599–604.
28. Huber W, Eckel F, Hennig M, Rosenbrock H, Wacker A, Saur D, et al. Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study. *Thrombosis* 2006; 239: 793–804.
29. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol)

- and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 924–30.
30. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 692–99.
31. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007; 115: 3189–96.
32. Heinrich MC, Haberle L, Muller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009; 250: 68–86.
33. Kane GC, Doyle BJ, Lerman A, Barsness GW, Best PJ, Rihal CS. Ultra-low contrast volumes reduce rates of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 89–90.
34. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 584–90.
35. Katzberg RW, Barrett BJ. Risk of iodinated contrast material – induced nephropathy with intravenous administration. *Radiology* 2007; 243: 622–8.
36. Tepel M. Does prophylactic haemodialysis protect kidney function after angiography? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1473–5.
37. [Diabetes mellitus – guidelines for general practice. Revised and expanded 2007 edition]. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 5–64.
38. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Sonel AF, Fine MJ, et al. Prevention, incidence, and outcomes of contrast-induced acute kidney injury. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1325–32.
39. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int* 2006; (Suppl): S11–S15.
40. Horl WH. [Contrast induced nephropathy]. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 15–32.
41. Genovesi S, Vincenti A, Rossi E, Pogliani D, Acquistapace I, Stella A, et al. Atrial fibrillation and morbidity and mortality in a cohort of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 255–62.
42. Bennett WM. Should dialysis patients ever receive warfarin and for what reasons? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1357–9.
43. Schurgers LJ, Aebert H, Vermeer C, Bultmann B, Janzen J. Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? *Blood* 2004; 104: 3231–32.
44. Krueger T, Westenfeld R, Ketteler M, Schurgers LJ, Floege J. Vitamin K deficiency in CKD patients: a modifiable risk factor for vascular calcification? *Kidney Int* 2009; 76: 18–22.
45. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811–21.
46. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 924–32.
47. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klausner-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2407–13.
48. Lee JH, O’Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949–56.
49. Zittermann A, Schleithoff SS, Frisch S, Gotting C, Kuhn J, Koertke H et al. Circulating calcitriol concentrations and total mortality. *Clin Chem* 2009; 55: 1163–70.
50. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527–39.

Korrespondenzadresse:

Doz. Dr. Christoph Säly

Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch

und VIVIT Institut

A-6800 Feldkirch

Carinagasse 47

E-Mail: christoph.saely@lkhf.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

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](#)