

# Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

## **"Update Hypertonie": Neue Guidelines und renale Aspekte**

Watschinger B

*Journal für Hypertonie - Austrian*

*Journal of Hypertension 2008; 12*

*(4), 21-27*

Homepage:

**[www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für  
Hypertensiologie  
[www.hochdruckliga.at](http://www.hochdruckliga.at)

Indexed in EMBASE/Scopus

### **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.

# „Update Hypertonie“: Neue Guidelines und renale Aspekte

B. Watschinger

## ■ Einleitung

Die arterielle Hypertonie stellt für kardiovaskuläre und besonders auch für renale Erkrankungen einen der wichtigsten Risikofaktoren dar. Weiters ist anerkannt, dass Bluthochdruck weltweit zu den häufigsten Todesursachen zählt [1]. Deshalb widmen sich nationale und internationale Fachgesellschaften der Entwicklung von Richtlinien für die Diagnostik und Therapie der Hypertonie. Ziel dieser Empfehlungen ist es, praktisch tätigen Ärzten und auch Patienten Unterstützung für die Behandlung dieser Erkrankung zu geben.

Da Prävalenz, Risiko und Therapie der Hypertonie in unterschiedlichen Teilen der Welt divergieren, wurden von der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie 2003 erstmalig eigenständige europäische Leitlinien vorgestellt. Die vielen neuen Erkenntnisse, die in den folgenden Jahren aus prospektiven kontrollierten Studien gewonnen wurden, führten zu einer Adaptierung und Aktualisierung dieser Empfehlungen. Die Änderungen wurden in die 2007 präsentierten Guidelines aufgenommen [2]. Auch die Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie hat 2007 ihre ursprünglichen Richtlinien an die neue Wissenslage angepasst [3].

Gerade das kardiovaskuläre Risiko rückt bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie heute in den Vordergrund. In den letzten Jahren hat sich auch herausgestellt, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion einen der wesentlichsten kardiovaskulären Risikofaktoren darstellt. Deshalb sollen in diesem Artikel neben den in den neuen Richtlinien durchgeführten Änderungen auch Therapieaspekte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen besondere Berücksichtigung finden.

## ■ Klassifikation der Hypertonie

Die von der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie in Übereinstimmung mit anderen Richtliniengruppen empfohlenen Richtwerte sind in Tabelle 1 angeführt [3]. Sie weichen von der ESH-Klassifikation nur dahingehend ab, dass hypertensive Werte in 2 statt in 3 Stadien eingeteilt wer-

**Tabelle 1:** Einteilung des Blutdrucks [3]

Klassifikation	Wert
Ideal	< 120/80 mmHg
Normal	120–129/80–84 mmHg
Noch normal	130–139/85–89 mmHg
Hypertonie-Stadium 1	140–179/90–109 mmHg
Hypertonie-Stadium 2	≥ 180/110 mmHg
Isolierte systolische Hypertonie	> 140/< 90 mmHg

Grundlage für die Zuordnung zu einer Gruppe ist das Vorhandensein erhöhter Werte in mindestens einem der beiden Bereiche (systolisch oder diastolisch).

den. Blutdruckwerte < 130/85 mmHg werden als normoton, Werte > 140/90 mmHg als hyperten angesehen. Unverändert bleibt die Festlegung eines Bereiches zwischen diesen Werten, der als „noch normal“ bezeichnet wird, und die Definition von Idealwerten. In den ESH-Guidelines werden Druckwerte von 120–139/80–89 mmHg gemäß den JNC-7-Empfehlungen auch als Prähypertonie definiert [4]. Dieser Begriff soll (Erkenntnissen aus der Framingham-Studie folgend) verdeutlichen, dass das Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie bei Personen mit noch normalem Blutdruck deutlich höher ist als bei Patienten mit normalem Blutdruck. Für die Praxis bedeutet dies, dass dieser „Patientengruppe“ im Hinblick auf den Blutdruck laufend eine erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden muss.

## ■ Bedeutung des gesamten kardiovaskulären Risikos

In den aktualisierten Richtlinien wird dem gesamten kardiovaskulären Risiko besonderes Augenmerk geschenkt. So wird beispielsweise von der ESH das metabolische Syndrom erstmals für die Klassifikation des Gesamtrisikos von Hypertonikern mitberücksichtigt. Auch renale Veränderungen haben den Stellenwert gefunden, der ihnen für die Beurteilung des gesamten kardiovaskulären Risikos zusteht. Es werden nicht mehr alleine das Serum-Kreatinin sondern auch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und die Eiweißausscheidung im Harn als wichtiger Befund und als Hinweis auf einen Organschaden gewertet und als Indikator für eine kardiovaskuläre Risikoerhöhung anerkannt. So gilt, ähnlich einem Diabetiker, auch ein Patient mit einem Blutdruck > 130/80 mmHg und gleichzeitig bestehender Albuminurie und/oder eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate als Patient mit einem zusätzlichen hohen Risiko. Das Erkennen des hohen Risikos bedingt, dass diese Patienten frühzeitig kardio-, vaskulo- und renoprotektiv behandelt werden müssen (Abb. 1).

## ■ Früherkennung hypertensiver Endorganschäden

Besondere Bedeutung für den individuellen Patienten kommt der frühen Diagnostik und Therapie von hypertensiven Endorganschäden zu. Die Liste der frühen Endorganschädigungen wurde in den neuen europäischen Richtlinien überarbeitet und in subklinische bzw. manifeste Organschäden unterteilt (Tab. 2). Neben der bereits früher empfohlenen Intima-Media-Dicke der Karotiden bzw. dem Plaque-Nachweis in den Karotiden werden die Pulswellengeschwindigkeit (Carotis-Femoralis) und der Knöchel-Arm-Index als neue Diagnosemöglichkeiten vorgeschlagen.

Gesamt Kardiovaskuläres Risiko / Hypertonie						
Blutdruck (mmHg)						
Zusätzliches Risiko, OS oder Krankheit	Andere Risikofaktoren, OS oder Krankheit	Normal RR syst 120-129 oder RR diast 80-84	Hoch Normal RR syst 130-139 oder RR diast 85-89	Grad 1 HT RR syst 140-159 oder RR diast 90-99	Grad 2 HT RR syst 160-179 oder RR diast 100-109	Grad 3 HT RR syst >179 oder RR diast >109
	Keine anderen Risikofaktoren	Durchschnittliches Risiko	Durchschnittliches Risiko	Leicht erhöhtes Risiko	Moderat Erhöhtes Risiko	Hohes Risiko
	1-2 Risikofaktoren	Leicht erhöhtes Risiko	Leicht erhöhtes Risiko	Moderat erhöhtes Risiko	Moderat erhöhtes Risiko	Sehr hohes Risiko
	3 oder mehr Risikofaktoren MS, OS oder Diabetes	Moderat erhöhtes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
	Begleitkrankheit Nierenschaden	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko

ESH/ESC Guidelines. J Hypertension 2007, 25: 1105-1187

**Abbildung 1:** Risikoabschätzung anhand von Blutdruckwert und zusätzlichen Risikofaktoren [2]. Hypertensive Organschäden (OS): Linksherzhypertrophie, Plaque oder Intima-Media-Verdickung der A. carotis, erhöhte Pulswellengeschwindigkeit, Knöchel/Brachialis-Blutdruckverhältnis < 0,9, Kreatinin-erhöhung oder Verminderung der glomerulären Filtrationsrate, Mikroalbuminurie. Begleitkrankheit: zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, TIA), kardiale Ereignisse (Myokardinfarkt, Angina, Revaskularisierung, Herzinsuffizienz), Nierenerkrankungen (diabetische Nephropathie, Niereninsuffizienz, Proteinurie), pAVK, fortgeschrittene Retinopathie.

MS: metabolisches Syndrom; HT: arterielle Hypertonie. Die gestrichelte Kurve zeigt, dass der Blutdruck im Zusammenhang mit weiteren Risikofaktoren trotz eigentlich „noch normaler“ Werte als erhöht betrachtet werden muss.

Mod. nach [2].

**Tabelle 2:** Definition unterschiedlicher Organschäden. Nach [2].

**Subklinischer Organschaden**

- Linksentrikuläre Hypertrophie (LVH)
- Elektrokardiographische LVH: Sokolow-Lyon > 38 mm; Cornell > 2440 mm x ms) oder
- Echokardiographische LVH: linksventrikuläre Masse > 125 g/m<sup>2</sup> (Männer) bzw. > 110 g/m<sup>2</sup> (Frauen)
- Verdickung der Karotis-Wand (Intima-Media-Dicke > 0,9 mm) oder Nachweis von Plaques
- Erhöhte Carotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit > 12 m/s
- Knöchel/Brachialis-Blutdruckverhältnis < 0,9
- Bereits geringe Erhöhungen des Plasma-Kreatinins: Männer 1,3–1,5 mg/dl; Frauen 1,2–1,4 mg/dl
- Herabgesetzte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder Kreatinin-Clearance < 60 ml/min
- Mikroalbuminurie 30–300 mg/24 h oder Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Spontanharn > 22 mg/g (Männer) oder > 31 mg/g Kreatinin (Frauen)

**Manifester Organschaden**

- Zerebrovaskuläre Erkrankung: ischämischer Insult, zerebrale Blutung, transiente ischämische Attacke
- Herzerkrankung: Myokardinfarkt, Angina pectoris, koronare Intervention, Herzinsuffizienz
- Nierenerkrankung:
  - renale Funktionseinschränkung (Serum-Kreatinin Männer >1,5 mg/dl; Frauen >1,4 mg/dl)
  - Proteinurie > 300 mg/24 h
  - diabetische Nephropathie
  - Periphere Verschlusskrankheit
- Fortgeschrittene Retinopathie: Blutungen, Exsudate, Papillen-ödem

**Tabelle 3:** Zielblutdruckwerte in Abhängigkeit von Begleit-erkrankung [3]

Zielwert	Begleiterkrankung
< 140/90 mmHg	Bei Hypertonikern jeden Alters
< 130/80 mmHg	Diabetiker Nierenpatienten (mit/ohne Proteinurie < 1 g/die) Koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz Nach Schlaganfall
< 125/75 mmHg	bei Proteinurie > 1 g/die

- Bei Patienten mit Hypertonie Grad 1, mit einem niedrigen oder mäßigen kardiovaskulären Risiko und einem Blutdruckziel < 140/90 mmHg kann primär mit einer Monotherapie begonnen werden.
- Bei Patienten mit Hypertonie Grad 2, hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko und einem Blutdruckziel < 130/80 mmHg ist bereits zu Therapiebeginn eine Kombinationstherapie sinnvoll.

Die Empfehlungen zur Blutdrucksenkung über den üblichen Blutdruckzielwert < 140/90 mmHg hinaus wurden in den neuen europäischen Richtlinien erweitert. Ein Blutdruckwert < 130/80 mmHg gilt nicht nur bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, Proteinurie und Diabetes, sondern nun auch bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und bei Patienten nach Schlaganfall als Therapieziel (Tab. 3) [7–13].

Bei der Frage nach möglichen Medikamenten für den Primäreinsatz unterscheiden sich die österreichischen von den europäischen Empfehlungen dahingehend, dass Betablocker von der Europäischen Gesellschaft weiterhin als „First-line“-Medikament empfohlen werden, allerdings bei sehr streng gewählter Indikationsstellung (Tab. 4). Beide Gesellschaften verweisen aber darauf, dass bei den meisten Patienten die Blutdruckzielwerte nur mit einer antihypertensiven Kombina-

■ **Medikamenteneinsatz bei Patienten mit arterieller Hypertonie**

Die neue Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie gibt Kriterien an, wann eine Kombinationstherapie einer Monotherapie vorzuziehen ist:

**Tabelle 4:** Stufenplan der antihypertensiven Therapie [3]

Startmedikamente	Reservemedikamente
<ul style="list-style-type: none"> <li>● ACE-Hemmer</li> <li>● Angiotensin-Rezeptorblocker</li> <li>● Diuretika</li> <li>● Kalziumantagonisten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hydralazin</li> <li>● Minoxidil</li> <li>● Alpha-Methyldopa</li> </ul>
Ergänzungsmedikamente	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Alphablocker</li> <li>● Betablocker</li> <li>● Zentrale Sympathikolytika</li> </ul>	

**Tabelle 5:** Antihypertensive Therapie bei subklinischem Organ-schaden und speziellen Indikationen. Nach [2]

Subklinischer Organschaden	
Linkshypertrophie	ACEI, CA, ARB
Asymptomatische Atherosklerose	CA, ACEI
Mikroalbuminurie	ACEI, ARB
Renale Dysfunktion	ACEI, ARB
Spezielle Indikationen	
ISH (ältere Patienten)	Diuretikum, CA
Metabolisches Syndrom	ACEI, ARB, CA
Diabetes mellitus	ACEI, ARB
Schwangerschaft	CA, Methyldopa, BB
Farbige Glaukom	Diuretikum, CA BB

ACEI: ACE-Hemmer; CA: Kalzium-Antagonist; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; BB: Betablocker

tionstherapie erreicht werden können und hier selbstverständlich alle Antihypertensiva ihre Verwendung finden.

In Abhängigkeit von bestehenden Begleiterkrankungen wird aufgrund der Studienlage einzelnen Substanzgruppen der Vorzug gegeben (Tab. 5). Als neue differenzialtherapeutische Kriterien haben das metabolische Syndrom/Diabetes und die Prophylaxe des Vorhofflimmerns Berücksichtigung gefunden. Bei den einzelnen Begleiterkrankungen sind vermehrt Angiotensin-Rezeptorblocker als zu bevorzugende Substanzen aufgenommen worden, da für diese in den letzten Jahren viele prospektive Studien veröffentlicht und jeweils ihre klinische Wirksamkeit nachgewiesen wurden (Tab. 6).

Die Bedeutung einer konsequenten Hypertoniebehandlung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird in den neuen Guidelines im Speziellen hervorgehoben. Deshalb wird im Folgenden auf diese Patientengruppe gesondert eingegangen.

### ■ Hypertoniebehandlung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen ist eine optimale Kontrolle des Blutdrucks die wichtigste therapeutische Maßnahme, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern [14]. Als zweites wichtiges Therapieziel gilt die Senkung der Proteinurie [15]. Bei Nierenpatienten werden besonders strenge Zielwerte (Blutdruckwerte < 130/80 mmHg) angestrebt [2]. Für Patienten mit Proteinurie gelten Blutdruckwerte < 125/75 mmHg als am günstigsten.

**Tabelle 6:** Antihypertensive Therapie bei manifestem Organ-schaden. Nach [2].

Klinisches Ereignis	Substanzklasse
Vorausgegangener Schlaganfall	jedes Antihypertensivum
Vorausgegangener Myokardinfarkt	BB, ACEI, ARB
Angina pectoris	BB, CA
Herzinsuffizienz	Diuretikum, BB, ACEI, ARB, Aldosteron-Antagonist
Vorhofflimmern	
rezidivierend	ARB, ACEI
permanent	BB, CA (Nicht-Dihydropyridin)
Chronisch renale Insuffizienz/Proteinurie	ACEI, ARB, Schleifen-Diuretikum
Periphere Verschlusskrankheit	CA

LVH: Linksventrikel-Hypertrophie; ISH: isolierte systolische Hypertonie; ACEI: ACE-Hemmer; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; CA: Kalzium-Antagonist; BB: Betablocker

Wie oben angeführt, entscheidet eine eingeschränkte Nierenfunktion auch über das gesamt-kardiovaskuläre Risiko des Hypertonikers [2]. Das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko ist bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz 15–30-fach, bei jungen Dialysepatienten bis zu 200-fach gesteigert [16–18]. Auch bei Patienten mit erhöhter Albuminexkretion oder Proteinurie wurden erhöhte kardiovaskuläre Ereignisraten und eine gesteigerte, vorwiegend kardiovaskuläre Mortalität beobachtet [19]. Das hohe kardiovaskuläre Risiko bei Nierenpatienten ist daher Grundlage für die Dringlichkeit einer antihypertensiven Therapie bereits bei normalen oder noch-normalen Blutdruckwerten.

In diesem Zusammenhang sei nochmals darauf hingewiesen, dass nicht nur aus renalen, sondern auch aus kardialen Überlegungen der exakten Feststellung der Nierenfunktion eine entscheidende Bedeutung zukommt und diese nicht nur die Prognose, sondern auch die Therapie des Patienten mitbestimmt.

### Renale Funktionsparameter

Als renale Funktionsparameter müssen neben dem Serum-Kreatinin die errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) oder Kreatinin-Clearance (CrCl) und die Albumin/Eiweiß-Ausscheidung im Harn herangezogen werden. Während die abgekürzte Modification of Diet in Renal Disease- (MDRD-) Formel, die lediglich Alter, Geschlecht, Rasse und Serum-Kreatinin benötigt, für GFR-Werte < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> verwendet werden kann, zeigt die Cockcroft-Gault-Formel, die neben Alter, Geschlecht, Serum-Kreatinin und Rasse auch das Körpergewicht benötigt, im Kreatinin-blinden Bereich GFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Vorteile. Beide Formeln sind hilfreich, eine Nierenerkrankung rechtzeitig nachzuweisen und auch eine nur leicht eingeschränkte Nierenfunktion zu erkennen.

Der Stellenwert der Mikroalbuminurie wird in den europäischen Richtlinien besonders betont. Es wird angeführt, dass die Mikroalbuminurie in der Hypertoniediagnostik routinemäßig durchgeführt werden sollte. Es wird darauf hingewiesen, dass die derzeit gültigen Kriterien für eine Mikroalbuminurie (30–300 mg/24 h) oder Albumin-Kreatinin-Ratio > 22 (Männer) und > 31 (Frauen) mg/g Kreatinin wahrscheinlich zu hoch sind. Denn mehrere prospektive Studien haben gezeigt, dass bereits eine geringe Albuminausscheidung im



Low-Grade-Albuminurie-Bereich (> 3,9 mg/g für Männer und 7,5 mg/g Kreatinin für Frauen) kardiovaskuläre Ereignisse vorhersagen kann [20, 21]. Zur einfacheren Bestimmung der Albuminausscheidung kann der Quotient Harn-Albumin-Konzentration/Harn-Kreatinin-Konzentration (mg/g Kreatinin) herangezogen werden, der für die Praxis einen guten Test zur Erfassung der Albuminausscheidung darstellt. Alternativ ist natürlich auch die Bestimmung aus dem 24-h-Harn möglich.

#### MDRD-Formel

$$\text{GFR, in mL/min per } 1,73 \text{ m}^2 = 186,3 \times \text{SCR} (\text{exp}[-1,154]) \times \text{Alter} (\text{exp}[-0,203]) \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \times (1,21 \text{ bei Farbigen})$$

#### Cockroft-Gault-Formel

$$\text{CCr (mL/min)} = \frac{(140 \text{ minus Alter}) \times \text{Körpergewicht [kg]}}{\text{SCR [mg/dL]} \times 72} \times 0,85 \text{ (bei Frauen)}$$

#### Eiweißausscheidung

Harn-Albumin (Protein)/Kreatinin-Ratio im Spontanharn (entspricht Gramm-Albumin- [Protein-] Ausscheidung pro Tag pro 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche)

Harn-Albumin-Konzentration/Harn-Kreatinin-Konzentration = Albuminausscheidung (g)/24 h

(Albumin-Ratio < 0,2 ist Normalwert; Protein-Ratio > 3,5 entspricht Proteinurie im nephrotischen Bereich)

### Bedeutung von Hypertonie und Proteinurie bei Nierenerkrankungen

#### Blutdruck

Hypertone Blutdruckwerte sind nicht nur für die Progression einer Nierenerkrankung, sondern auch im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse ein bedeutender unabhängiger Risikofaktor [22]. Sie können schon früh im Rahmen einer Nierenerkrankung auftreten.

In Abhängigkeit vom Grad der Hypertonie und unabhängig von anderen Risikofaktoren konnte bei 330.000 Männern im Multiple Risk Factor Intervention- (MRFIT-) Trial [22] ein Risikoanstieg für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz gezeigt werden. Patienten mit sehr hohen Blutdruckwerten (> 210 mmHg systolisch oder > 120 mmHg diastolisch) wiesen im Vergleich zu Patienten mit optimalen Blutdruckwerten ein 20-fach höheres Risiko auf, dialysepflichtig zu werden. Ähnliches wurde in einer großen japanischen Studie nachgewiesen, die neben fast 50.000 Männern auch über 50.000 Frauen untersuchte [23].

Bei hypertensiven Patienten ist der Verlust der Nierenfunktion mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Die „Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group“ untersuchte 10.940 Hypertoniker: Patienten mit einem Serum-Kreatinin > 1,7 mg/dl hatten eine 3-fach höhere 8-Jahres-Mortalität als Nierengesunde [24]. Im Hypertension Optimal Treatment Trial (HOT) hatten Patienten mit einer

GFR < 60 ml/min (vs. > 60 ml/min gemessen mit der Cockroft-Gault-Formel) ein höheres relatives Risiko für die Gesamtmortalität (RR = 1,65) und für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) (RR = 1,58) [25]. In der Heart Outcomes and Prevention Evaluation- (HOPE-) Studie wiesen Patienten mit einem Serum-Kreatinin von 1,4–2,3 mg/dl ein signifikant höheres Risiko für den primären gemeinsamen Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) auf als Nierengesunde [26]. Das gesteigerte Risiko für Nierenpatienten wurde seither in vielen Studien bestätigt [16, 18, 27, 28]. Auch in der Normalbevölkerung besteht laut Framingham-Studie (besonders für Männer und unabhängig von anderen traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren) ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und eine vermehrte kardiovaskuläre Ereignisrate bereits bei gering eingeschränkter Nierenfunktion [29].

#### Proteinurie

Weniger bekannt ist, dass auch die Proteinurie als unabhängiger Risikofaktor für das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz gilt und dass der Grad der Proteinurie auch von der Blutdruckeinstellung abhängig ist [15, 30–32]. Die Proteinurie ist bei Patienten mit primärer Hypertonie und einer bereits reduzierten GFR ein direkter Prädiktor eines weiteren GFR-Verlustes. Das Ausmaß der Proteinurie beeinflusst das Risiko der renalen Funktionsverschlechterung. Patienten mit primärer Hypertonie und einer Makroalbuminurie (Albumin/Kreatinin-Ratio > 200) haben bei gleicher Blutdruckeinstellung eine schlechtere renale Prognose als Patienten mit einer Ratio < 200. Dieser negative Effekt wird durch Zigarettenrauchen zusätzlich verstärkt.

Im Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) waren nach 3 Jahren Beobachtungsdauer 64,9 % der Patienten, die initial mehr als 8 g Proteinurie aufwiesen, niereninsuffizient, während der Prozentsatz bei Patienten mit einer Eiweißausscheidung < 1 g nur 7,7 % betrug [33]. In der Ramipril Efficacy In Nephropathy- (REIN-) Studie war ein höheres Maß an Proteinurie zu Studienbeginn mit einem größeren Verlust an GFR verbunden und führte in mehr Fällen zur Verdoppelung des Serum-Kreatinins oder zu einer Dialysepflichtigkeit [34]. Im Modification of Diet in Renal Disease- (MDRD-) Trial wurde bei nicht-diabetischen Patienten gezeigt, dass die Progression der Nierenerkrankung verlangsamt werden kann (Verminderung des jährlichen GFR-Verlustes um etwa 0,9–1,3 ml/min), wenn in den ersten 4 Monaten die Proteinurie um 1 g/die reduziert wird [35]. Viele weitere Untersuchungen haben seither die Proteinurie als therapeutisch relevanten Befund bestätigt und den Erfolg antiproteinurischer Therapiestrategien nachgewiesen [15].

### Nicht-medikamentöse Behandlungsstrategien der Hypertonie bei Nierenpatienten

Nicht-medikamentöse Maßnahmen sollten bei Nierenpatienten eine blutdrucksenkende Therapie unbedingt begleiten. Die Beschränkung der Kochsalzzufuhr ist besonders wichtig. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reagieren auf eine zu hohe NaCl-Zufuhr mit Natriumretention, Volumenexpansion, einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks und einem

verminderten Ansprechen auf einzelne antihypertensive Medikamente (z. B. Hemmer des RAAS, Diuretika).

### Auswahl antihypertensiver Medikamente bei Nierenpatienten

Als wichtigste Erkenntnis einer vor kurzem erschienenen Metaanalyse fand sich, dass bei Nierenpatienten die Senkung des systolischen Druckes in einen Bereich zwischen 110 und 129 mmHg die beste Renoprotektion bietet [31]. Werte über, aber auch unter dem Zielbereich erhöhen das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Auch das Bestehen einer Proteinurie > 2 g/die ist mit einer Risikoerhöhung für renalen Funktionsverlust assoziiert. Eine ACE-Hemmertherapie bewirkte eine 30–40%ige Reduktion des relativen Risikos, das Serum-Kreatinin zu verdoppeln oder dialysepflichtig zu werden. Ähnliche Analysen, die bei Typ-I- und Typ-II-Diabetikern durchgeführt wurden, zeigen auch für diese Patientengruppen die Vorteile einer strikten antihypertensiven Einstellung [36]. Große kontrollierte Studien wie z. B. REIN, IDNT oder RENAAL haben Vorteile von ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern in der Verhinderung renaler Endpunkte gezeigt [34, 37–41]. Deshalb wird der Blockade dieses pathophysiologischen Regelkreises bei diabetischen und/oder proteinurischen Patienten üblicherweise der Vorzug gegeben. Es soll aber erwähnt werden, dass es bei Erreichen des Blutdruckzielbereichs unerheblich zu sein scheint, mit welchem Antihypertensivum die Druckkontrolle erreicht wird [42, 43]. Zudem zeigt die Praxis, dass bei fast allen Patienten mit Nierenerkrankungen eine antihypertensive Mehrfachtherapie erforderlich ist, um die Blutdruckzielwerte zu erreichen.

#### Diuretika

Die blutdrucksenkende Wirkweise der Diuretika beruht auf einer Verminderung des Plasma- und extrazellulären Volumens. Zumindest bei Thiaziden dürfte die Blutdrucksenkung aber auch durch eine periphere Vasodilatation unterstützt werden. Die Volumenreduktion wird durch Blockierung der Natriumrückresorption entlang einzelner Tubulusabschnitte und eine dadurch gesteigerte Natriurese erzielt. Wegen ihres Einflusses auf den Elektrolythaushalt (Natrium, Kalium etc.) sollte eine Diuretikatherapie von laborchemischen Kontrollen begleitet sein. Diuretika sind sehr gute Kombinationspartner in der antihypertensiven Therapie bei Patienten mit Nierenerkrankungen.

Thiazide hemmen die Natrium- und Chlorid-Rückresorption im distalen Tubulus, in dem 5–8 % des filtrierte Natriums resorbiert werden. Sie senken primär den Cardiac Output, bei Langzeitanwendung vermindern sie den peripheren Widerstand. Durch die heute üblichen niedrigen Dosierungen der Thiazide ist die Rate an Nebenwirkungen, wie Hypokaliämien, Hyperurikämien oder Cholesterin- bzw. Glukoseerhöhungen, deutlich reduziert. Thiaziddiuretika sollten nur bei einer Kreatinin-Clearance > 30 ml/min eingesetzt werden. Bei schlechterer Nierenfunktion ist der Gebrauch von Schleifendiuretika sinnvoll. Zu den Vertretern der Thiazide gehören Hydrochlorothiazid, Xipamid, Indapamid und Chlorthalidon.

Schleifendiuretika sind bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz sinnvoll. Durch Blockade der Natrium-

und Chlorid-Rückresorption im dicken aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife (hier werden 25–40 % des filtrierte Natriums reabsorbiert) bewirken Schleifendiuretika eine ausgeprägte Natriurese. Bei Schleifendiuretika sollte auf die Halbwertszeit der jeweiligen Substanz geachtet werden, um eine dauerhafte Harn-Natrium-Ausscheidung zu gewährleisten und keine gegenregulatorische Natriumretention durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zuzulassen. Während z. B. Torasemid nur einmal täglich verabreicht werden kann, ist eine Furosemid-Gabe mehrmals täglich erforderlich. Schleifendiuretika eignen sich nicht zur Monotherapie der Hypertonie, können aber mit anderen Substanzen kombiniert werden.

Kaliumsparende Diuretika werden bei Patienten mit renalen Erkrankungen, die oft eine gestörte Kaliumausscheidung haben und ohnehin zur Hyperkaliämie neigen, nur sehr selten eingesetzt, obwohl eine Aldosteron-Blockade eigentlich positiv bewertet wird, da sie die profibrotische Aktivität von Aldosteron vermindert und so möglicherweise eine Verzögerung der Progression der Niereninsuffizienz unterstützt.

#### Beta-Rezeptorblocker

Da bei Patienten mit renalen Erkrankungen auch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems vorliegt, ist der Einsatz von Betablockern bei dieser Patientengruppe sinnvoll. Ein großzügiger Einsatz bei Nierenpatienten ist auch aufgrund des hohen kardiovaskulären Risikos dieser Patientengruppe gerechtfertigt. Neben der Reduktion der Herzfrequenz und des Cardiac Outputs senken Betablocker den arteriellen Blutdruck wahrscheinlich auch über eine Hemmung der intrarenalen Renin-Ausschüttung aus iuxtaglomerulären Zellen der Macula densa. Typischerweise werden Betablocker bei Nierenpatienten nicht als Monosubstanz, sondern als Teil einer Kombinationstherapie gegeben. Beim Einsatz von Betablockern ist auf die Art der Elimination zu achten. Atenolol beispielsweise wird renal ausgeschieden und muss daher an die Nierenfunktion angepasst werden.

#### Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten eignen sich sehr gut zur Behandlung der Hypertonie bei Nierenpatienten. Die direkten renalen Effekte der beiden Kalziumantagonistengruppen sind unterschiedlich. Nicht-Dihydropyridine führen aufgrund von Veränderungen der intraglomerulären Hämodynamik (geringere Vasodilatation des Vas afferens) zu einer Reduktion der Eiweißausscheidung. Bei Dihydropyridinen, die eine stärkere Dilatation des Vas afferens bewirken, ist ein antiproteinurischer Effekt nicht oder nur in geringerem Ausmaß nachzuweisen. Unter einer Therapie mit Substanzen, welche zu einer Vasokonstriktion des Vas afferens führen (z. B. Cyclosporin A bei Patienten nach Organtransplantation), kann der Einsatz von Dihydropyridinen vorteilhaft sein.

#### Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker und Renin-Hemmer blockieren die Wirkung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und von Angiotensin-II, welches als starker Vasokonstriktor den peripheren Gefäßwiderstand erhöht. Gemeinsam mit Aldosteron hemmt Angiotensin-II die Salz- und Wasserexkretion und bewirkt auch über eine Erhö-

hung des intravasalen Volumens einen Anstieg des Blutdrucks.

ACE-Hemmer sind Mittel der ersten Wahl für die Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bzw. Proteinurie, bei chronischer Herzinsuffizienz, bei eingeschränkter Ventrikelfunktion nach Myokardinfarkt und bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko. Das Neuauftreten von Diabetes mellitus und Vorhofflimmern ist unter ACE-Hemmertherapie deutlich reduziert. ACE-Hemmer haben synergistische Effekte mit Thiaziden, da sie der Diuretika-induzierten Renin-Ausschüttung entgegenwirken. Sie werden auch erfolgreich mit Kalziumantagonisten kombiniert. Aus nephrologischer Sicht sind ACE-Hemmer bei allen Graden der Nierenfunktionseinschränkung einsetzbar. Die gleichzeitige Gabe eines Diuretikums und die damit verbundene Kaliurese erlauben ihren Einsatz in den meisten Fällen. Ihre Verwendung bei fortgeschrittener Funktionseinschränkung erfordert ein engmaschiges Monitoring der Serum-Elektrolyte und der renalen Parameter. Die Kenntnis der Laborwerte vor Therapiebeginn ist bei renalen Patienten eine Voraussetzung für den sicheren Einsatz und für die Überprüfung des erhofften Therapieerfolgs (z. B. Reduktion einer Proteinurie). Je höher das Serum-Kreatinin vor Therapiestart, umso niedriger sollte die Anfangsdosis des gewählten ACE-Hemmers bzw. der Abstand zur ersten Laborkontrolle nach Therapiebeginn sein. Das Bestehen oder das Auftreten einer Hyperkaliämie kann den Einsatz eines ACE-Hemmers verbieten. Kontraindikationen stellen eine beidseitige Nierenarterienstenose oder eine Schwangerschaft dar.

Angiotensin-Rezeptorblocker haben wie ACE-Hemmer blutdrucksenkende und antiproteinurische Wirksamkeit und wirken renoprotektiv (IDNT oder RENAAL). Ihre Einsatzgebiete und Kontraindikationen entsprechen jenen der ACE-Hemmer. Diuretika und Kalziumantagonisten sind gute Kombinationspartner von Angiotensin-Rezeptorblockern.

Eine Kombination mit ACE-Hemmern kann sowohl eine verbesserte Blutdrucksenkung als auch additive Effekte auf die Senkung einer Proteinurie bewirken [32]. Die Kombinationstherapie (aus nicht-renaler Indikation) zeigte in der ONTARGET-Studie allerdings keine Vorteile und war sogar mit einer erhöhten Inzidenz renaler Nebenwirkungen verbunden [44]. Welchen Einfluss der in vielen Studien gezeigte additive, antiproteinurische Effekt einer Kombinationstherapie (ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker) auf die Verhinderung von renalen Endpunkten wie Nierenersatztherapiepflichtigkeit hat, muss in prospektiven Studien geprüft werden.

#### Renin-Hemmer

Seit kurzem steht auch ein oraler Renin-Hemmer zur Behandlung der arteriellen Hypertonie zur Verfügung. Neben der blutdrucksenkenden wurde auch eine antiproteinurische Wirkung der Substanz nachgewiesen. Bei Diabetikern führt bei bestehender Angiotensin-Rezeptorblockertherapie die ergänzende Gabe eines Renin-Hemmers zu einer weiteren Reduktion der Proteinurie [45]. Aus diesem Ergebnis wird auch für Renin-Hemmer ein renoprotektiver Effekt abgeleitet. Zur Beurteilung des Stellenwerts der Renin-Hemmer in der Verhin-

derung „harter“ renaler und kardiovaskulärer Endpunkte (Nierenersatztherapiepflichtigkeit, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bzw. Gesamtmortalität) müssen Ergebnisse großer randomisierter Studien (die derzeit laufen) abgewartet werden.

#### Zentral wirksame Sympathikolytika

Die periphere Aktivität des Sympathikus kann auch durch zentral wirksame Sympathikolytika verringert werden. Sie können neben einer Senkung der Katecholamin-Ausschüttung auch eine verminderte Renin-Freisetzung bewirken. Im klinischen Einsatz befinden sich vorwiegend selektive II-Imidazolin-Rezeptoragonisten. Diese weisen auch eine antiproteinurische Wirkung auf. Sie eignen sich bei renalen Patienten aufgrund ihrer guten Verträglichkeit als sinnvolle Kombinationspartner.

#### Alpha-1-Rezeptorblocker und periphere Vasodilatoren

Alpha-1-Rezeptorblocker sind als Kombinationspartner in der Therapie schwerer Hypertonieformen, wie sie bei renalen Patienten auftreten, sehr gut geeignet. Periphere Vasodilatoren führen zu einer sehr effektiven Blutdrucksenkung, die aber durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und des Sympathikus von einer Flüssigkeits- und Salzretention bzw. einer Reflextachykardie begleitet sein kann. Vasodilatoren sollten daher nicht in Monotherapie eingesetzt werden, sondern immer mit einem Diuretikum und einem Sympathikolytikum kombiniert werden.

## ■ Zusammenfassung

Hypertonie und Proteinurie sind bekannte Risikofaktoren für das Fortschreiten einer renalen Insuffizienz und für die dramatisch erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit renaler Funktionseinschränkung mitverantwortlich. Eine konsequente antihypertensive und antiproteinurische Therapie kann wesentlich zur Prognoseverbesserung von Patienten mit Nierenerkrankungen beitragen und stellt daher eines der wichtigsten Therapieziele bei dieser Patientengruppe dar.

#### Literatur:

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371: 1513–8.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
3. Magometchnigg G, Mayer G, Slany J, Pichler M, Pilz H, Rieder A, Schermthaler G, Skrabal F, Silberbauer K, Stoschitzky K, Watschinger B, Zweiker R. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Hypertonie 2007 – Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. *J Hypertens* 2007; 11: 7–11.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. 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.
5. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPH). The IPPPH Collaborative Group. *J Hypertens* 1985; 3: 379–92.



6. Kew CE 2<sup>nd</sup>, Curtis JJ. The best way to manage hypertension after renal transplantation. *J Ren Nutr* 2000; 10: 3–6.

7. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1201–8.

8. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058–68.

9. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.

10. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005; 23: 641–8.

11. Messerli FH, Mancina G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144: 884–93.

12. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–25.

13. Zanchetti A, Hansson L, Menard J, Leonetti G, Rahn KH, Warnold I, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; 19: 819–25.

14. Ravera M, Re M, Deferrari L, Vettoretti S, Deferrari G. Importance of blood pressure control in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S98–S103.

15. Palmer BF. Proteinuria as a therapeutic target in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27: 287–93.

16. 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.

17. Ritz E. Heart and kidney: fatal twins? *Am J Med* 2006; 119: S31–S39.

18. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116: 85–97.

19. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309–20.

20. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325–33.

21. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777–82.

22. 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.

23. 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.

24. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989; 13: 180–193.

25. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218–25.

26. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629–36.

27. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: S1–S290.

28. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCulloch PA, Kasike BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050–65.

29. 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.

30. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 12–26.

31. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244–52.

32. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 8–20.

33. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281–7.

34. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857–63.

35. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifert JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754–62.

36. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Schernthaner G, Spitalowitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3027–37.

37. 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.

38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.

39. 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.

40. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, Scolarici F, Schena FP, Remuzzi G. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359–64.

41. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, Jiang JP, Liang M, Wang GB, Liu ZR, Geng RW. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131–40.

42. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026–33.

43. Griffin KA, Bidani AK. Progression of renal disease: renoprotective specificity of renin-angiotensin system blockade. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1054–65.

44. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.

45. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–46.

**A.o. Univ.-Prof. Dr. med. Bruno Watschinger**

Geboren 1959 in Wien. Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien, 1984 Promotion zum Dr. med. univ., 1984–1986 Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin, 1986–1991 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der II. Medizinischen Universitätsklinik Wien. Forschungsaufenthalte in New York (Downstate Medical Center, Brooklyn, 1986) und Boston (Harvard Medical School, Brigham Women's Hospital, Renal Division, 1992–1994); 1994 Instructor of Medicine, Harvard University, Boston. Seit 1995 Oberarzt, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, als Leiter der Bettenstation, Ambulanz, Tagesstation, Hämodialyse und Peritonealdialyse sowie als Konsiliararzt tätig. 1994 Habilitation für Innere Medizin, seit 1996 Additiv-Facharzt für Nephrologie.



**Korrespondenzadresse:**

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Bruno Watschinger  
 Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse  
 Universitätsklinik für Innere Medizin III  
 Medizinische Universität Wien  
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20  
 E-Mail: bruno.watschinger@meduniwien.ac.at

# 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](#)