

NEPHRO

Script



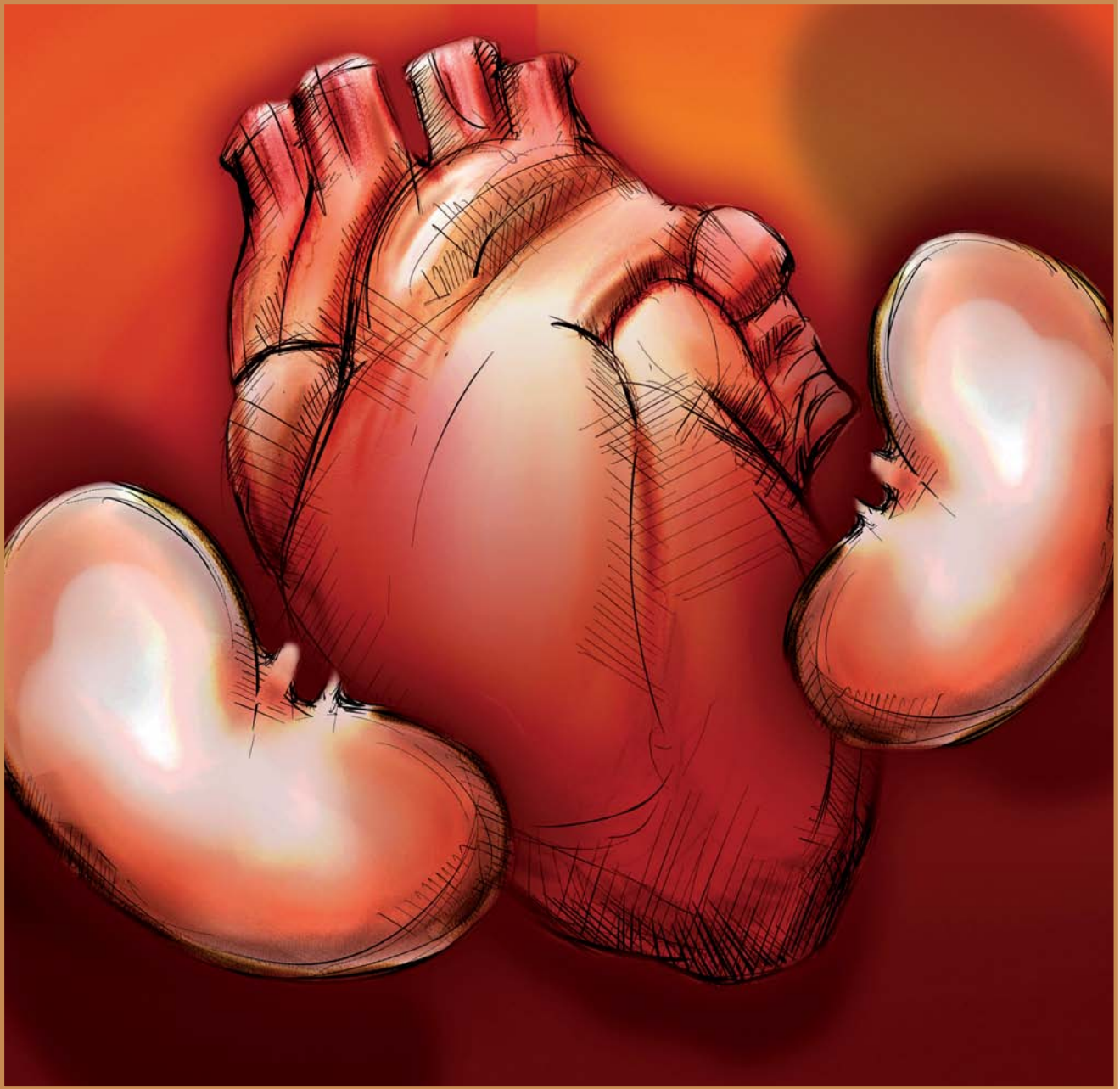
ÖGN

Interdisziplinäre Fortbildungsreihe der
Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

11. Jahrgang / Nr. 3 / 2008

Falls unzustellbar, bitte retour an: MEDMEDIA Verlag, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien

P.ö.b. GZ 022031654 M, Benachrichtigungsamt 1070 Wien



Herz und Niere

- Kardi-renales vs. renokardiales Syndrom
- RAS-Hemmung: gut für Herz und Niere
- Statin-Therapie bei Nephropathie



MedMedia
Verlags Ges.m.b.H.

EDITORIAL

Herz und Niere

Prim. Univ.-Doz. Dr.
Otto Traindl

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind nach wie vor die häufigste Ursache für chronische Krankheit und Tod. Trotz aufwändiger Aufklärung, Diagnostik und Therapie stagniert die Inzidenz dieser Erkrankungen derzeit. Chronische Nierenerkrankungen nehmen dagegen in den letzten Jahren weiter konstant zu. Die härtesten Daten sind aus der Dialyseinzidenz und Prävalenz abzulesen. In Österreich wächst die Zahl der Patienten, die das terminale Stadium der Niereninsuffizienz erreichen, jährlich um 6–7 %.

Einfache diagnostische Techniken wie die Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate mit der MDRD-Formel und die Erfassung der renalen Albumin-/Eiweißausscheidung im Spontanharn ermöglichen heute die Früherkennung renaler Erkrankungen bereits in einem frühen Stadium, in dem sie therapeutischen Interventionen gut zugänglich sind.

Der überwiegende Teil der chronischen Nierenerkrankungen wird durch die klassischen Herz-Kreislauf-Risikofaktoren, angeführt von Diabetes und Hypertonie, verursacht. Aber auch die Hyperlipidämie, der Nikotinabusus und die chronische Inflammation beeinflussen die renalen Erkrankungen negativ. In der Pathogenese und Progression chronischer Nieren- und Herzerkrankungen spielt die Überaktivierung des RAAS eine entscheidende Rolle.

Es wundert daher nicht, dass Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen in vielen Fällen auch oft schwerwiegende kardiovaskuläre Begleiterkrankungen haben. Große epidemio-

logische Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten ab den initialen Stadien einer chronischen Nierenerkrankung ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben, das mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz progressiv zunimmt. Aus diesen Gründen werden heute Patienten in allen Stadien der chronischen Nephropathie zur Gruppe der KHK-Äquivalente gezählt und ein entsprechend aggressives Management der Risikofaktoren gefordert. Studienergebnisse belegen die Effektivität dieser Maßnahmen mit einer Verbesserung der kardialen und renalen Prognose. Auch der Einsatz spezieller Substanzen, wie der RAAS-Hemmer, ist an Nieren, Herz und Gefäßen ähnlich organoprotektiv.

Die vorliegende Nummer von *NephroScript* widmet sich den Zusammenhängen zwischen Nieren- und Herzerkrankungen und deren Therapie. Die Beiträge behandeln neue pathophysiologische Erkenntnisse von Herz- und Nierenerkrankungen. Dazu beinhaltet das vorliegende Heft Aktuelles zu den Themen KHK, Statintherapie und RAAS-Hemmung bei Nierenpatienten sowie eine Übersicht zur Diagnose und Therapie der sekundären Hypertonie.

Ihr

Prim. Univ.-Doz. Dr. Otto Traindl

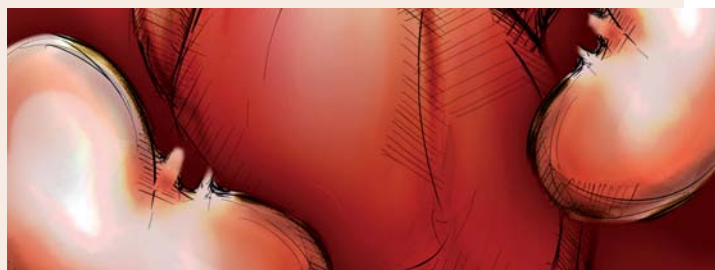
IMPRESSUM

Verlag: MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H. **Herausgeber:** Österreichische Gesellschaft für Nephrologie, Prim. MR Dr. Reinhard Kramar, 3. Interne Abteilung, Klinikum Kreuzschwestern Wels, und ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander R. Rosenkranz, Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck. **Chefredakteur:** Prim. Univ.-Doz. Dr. Otto Traindl, Leiter der 1. Medizinischen Abteilung für Kardiologie und Nephrologie sowie Ärztlicher Direktor im Landeskrankenhaus Weinviertel Mistelbach. **Anzeigen/Organisation:** MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, Tel.: 01/407 31 11. **Projektleitung:** Friederike Maierhofer. **Produktion:** Alexandra Kogler. **Redaktion und Lektorat:** Peter Lex. **Layout/DTP:** Gerald Mollay. **Coverillustration:** Martin Lachmair, creativedirector.cc. **Druck:** Bauer Druck, Wien. **Druckauflage:** 8.000 Stück im 1. Halbjahr 2008, geprüft von der Österreichischen Auflagenkontrolle. **Bezugsbedingungen:** Die Zeitschrift ist zum Einzelpreis von Euro 9,50 plus MwSt. zu beziehen. **Grundsätze und Ziele von NephroScript:** Information für nephrologisch interessierte Krankenhaus- und niedergelassene Ärzte. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Herausgeber und Medieninhaber übernehmen dafür keine Gewähr. Literatur zu den Fachbeiträgen bei den jeweiligen Autoren. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Mit „Freies Thema“ gekennzeichnete Beiträge sind entgeltliche Einschaltungen gem. § 26 Mediengesetz und fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Ausgewählte Artikel dieser Ausgabe finden Sie auch unter www.medmedia.at zum Download.



INHALT

- 03** Editorial
- 03** Impressum
- 06** Kardioresnales vs. renokardiales Syndrom
Dr. Michael Rudnicki
- 12** Koronare Herzkrankheit bei chronischer Niereninsuffizienz
Dr. Manfred Wallner
- 18** Statin-Therapie bei Nephropathie
Prim. Univ.-Doz. Dr. Otto Traindl
- 22** RAS-Hemmung: gut für Herz und Niere?
Prim. Univ.-Doz. Dr. René R. Wenzel
- 29** Arterielle Gefäßsteifigkeit und Nierenerkrankung
Dr. Emanuel Zitt
- 35** Sekundäre Hypertonie
Univ.-Prof. Dr. Anton Luger



FREIE THEMEN

(entgeltliche Einschaltungen)

- 41** Cinacalcet (Mimpara®) – Therapeutischer Lückenschluss bei pHPT-Hyperkalzämie
- 42** Sevelamer (Renage!®) – Hohes Kalzifizierungsrisiko bei adynamem Knochen
- 44** Enalapril/Nitrendipin (Cenipres®) – Dual und stoffwechselneutral gegen Hypertonie
- 47** Pharma-News

Ankündigung

11. Zentraleuropäisches Seminar der European School of Oncology – deutschsprachiges Programm (ESO-d)

„Methodik klinischer Prüfung in der Onkologie“

- Datum:** 27.–29. November 2008
- Ort:** Hotel Schloss Wilhelminenberg Wien
- Veranstalter:** ESO-d/ACR-ITR VIENNA/LBI-ACR VIENNA – CTO
- Seminarleiter:** Univ.-Prof. Dr. Christian Dittrich (Wien, A)
- Approbation:** 21 DFP-Punkte für das Fach Innere Medizin (Hämatologie-Onkologie)
- Auskunft:** Angewandte Krebsforschung – Institution für Translationale Forschung Wien (ACR-ITR VIENNA), c/o Bernardgasse 24/2, A-1070 Wien, Tel.: 0043 1 523 35 94, Fax: 0043 1 523 35 944, E-Mail: ch.dittrich@chello.at

PATHOPHYSIOLOGISCHE BETRACHTUNGEN

Kardiorenales vs. renokardiales Syndrom

Dr. Michael Rudnicki

Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Nephrologie und Hypertensiologie

Herzinsuffizienz und eingeschränkte Nierenfunktion korrelieren eng miteinander. Patienten mit Herzinsuffizienz, deren Serum-Kreatinin nur gering (0,3 mg/dl) erhöht ist, zeigen bereits eine signifikant höhere kardiovaskuläre Mortalität. Auf der anderen Seite sind Erkrankungen der Niere per se ebenso mit einem Anstieg der kardiovaskulären Mortalität assoziiert, denn 90 % der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion versterben an kardiovaskulären Erkrankungen, bevor sie das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz erreichen.

Dieser Artikel soll einen Überblick über die Zusammenhänge zwischen Herz und Niere geben, die in der rezenten Literatur auch als „kardiorenales“ und „renokardiales“ Syndrom bezeichnet werden.

Die kardiorenale Hypothese

Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen Herz- und Niereninsuffizienz wurde schon früh im 20. Jahrhundert als „kardiorenale Hypothese“ beschrieben. Betrachtet man diese Hypothese von der „kardiologischen“ Seite aus, so steht im Mittelpunkt der Pathophysiologie der sich entwickelnden Herzinsuffizienz der Abfall der renalen Perfusion und somit eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Durch Angiotensin II und Aldosteron kommt es zu einer renalen und systemischen Vasokonstriktion, Salzretention und Hypervolämie, was längerfristig zu Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels mit konsekutiver Erhöhung des Sauerstoffbedarfs führt. Angiotensin II und Aldosteron verstärken diesen Prozess noch zusätzlich durch profibrotische und wachstumsfördernde Eigenschaften (kardiales Remodeling). Weiters wird eine Unterfüllung des arteriellen Systems durch Barorezeptoren im linken Ventrikel, Aortenbogen oder Karotissinus registriert, was zu einer Aktivierung des sympathoadrenergen Systems (SAS) führt. Das SAS führt wiederum zu einer vermehrten Renin-Ausschüttung in der Niere und zu einer nicht-osmotischen Sekretion von Vasopressin im Hypothala-



Dr. Michael Rudnicki

mus – der *Circulus vitiosus* bleibt aufrecht (Abb. 1).

Die kardiorenale Hypothese kann man aber auch von der „nephrologischen“ Seite aus betrachten, da in Studien gezeigt werden konnte, dass schon eine milde Einschränkung der Nierenfunktion mit oder ohne Diabetes mit einem signifikant erhöhten Risiko einer Herzinsuffizienz assoziiert ist. Ab Stadium 3 der Niereninsuffizienz

kommt es zu einer signifikanten Zunahme der Koronarverkalkung, unterstützt durch Retention von Phosphat und sekundären Hyperparathyreoidismus. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz nicht nur eine wesentlich fortgeschrittene Verkalkung der Intima aufweisen, sondern auch Kalzifizierungen in der Media, und zwar sowohl in den Koronargefäßen als auch in der Aorta. Die erhöhte Gefäßsteifigkeit vor allem in den großen Gefäßen führt – ähnlich wie beim nierengesunden alten Patienten – zu einer Beschleunigung der Pulswellenlaufzeit. Konsekutiv kommt es dadurch einerseits zu einer Erhöhung des enddiastolischen Drucks und der Nachlast, zu einer Verstärkung der Linksventrikelhypertrophie und zu einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoff-

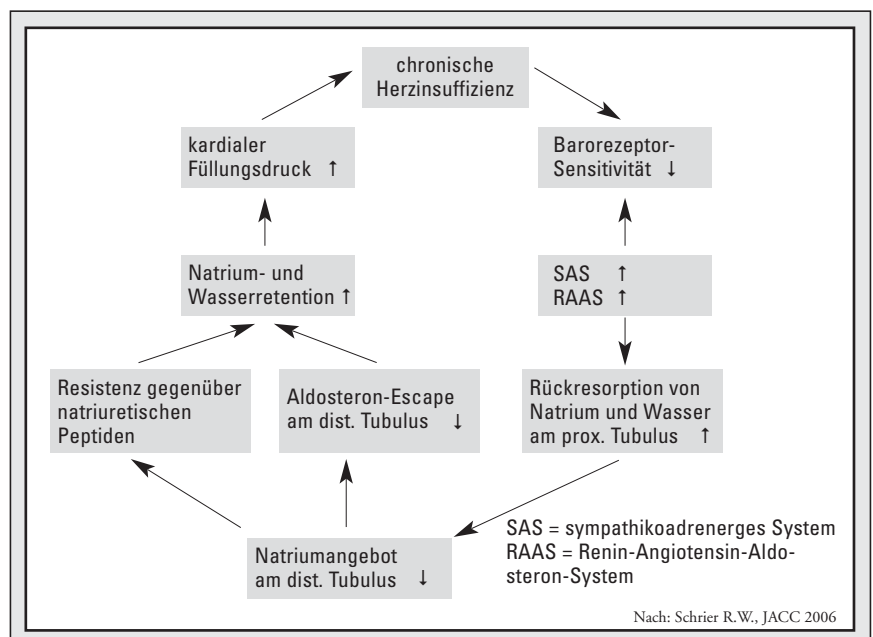


Abb. 1: Circulus vitiosus zur Herzinsuffizienz: SAS und RAAS im Zentrum

bedarfs; und andererseits zu einem Absinken des frühdiastolischen Drucks, was mit einer Verringerung der myokardialen Sauerstoffversorgung assoziiert ist. Bei Patienten im Stadium 3–5 der chronischen Niereninsuffizienz kommt es zusätzlich zum Auftreten einer renalen Anämie, welche mit einer schlechteren Prognose der Herzinsuffizienz assoziiert ist (Abb. 2).

Die Prävalenz der Niereninsuffizienz bei Patienten mit Herzinsuffizienz beträgt ca. 50 %, während die Prävalenz in der Normalbevölkerung mit ca. 10 % deutlich niedriger ausfällt. Erstmals konnten Hillege und Kollegen im Jahr 2000 zeigen, dass das Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung einen prognostischen Marker für die Mortalität darstellt. Das Risiko zu versterben stieg mit abfallender GFR signifikanter an als mit Abnahme der linksventrikulären Auswurfleistung (Abb. 3).

Während eine Abnahme der Auswurfleistung von > 30 % auf < 21 % mit einer relativen Erhöhung des Mortalitätsrisikos um 50 % assoziiert war, führte eine Abnahme der GFR auf < 44 ml/min zu einer Verdreifachung des Risikos zu versterben – und zwar unabhängig von der Linksventrikelfunktion! Ist also die Abnahme der GFR schlicht ein Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, oder stellt die Niereninsuffizienz einen ursächlichen Faktor für kardiovaskuläre Veränderungen dar?

Wali und Kollegen konnten 2005 zeigen, dass es offenbar

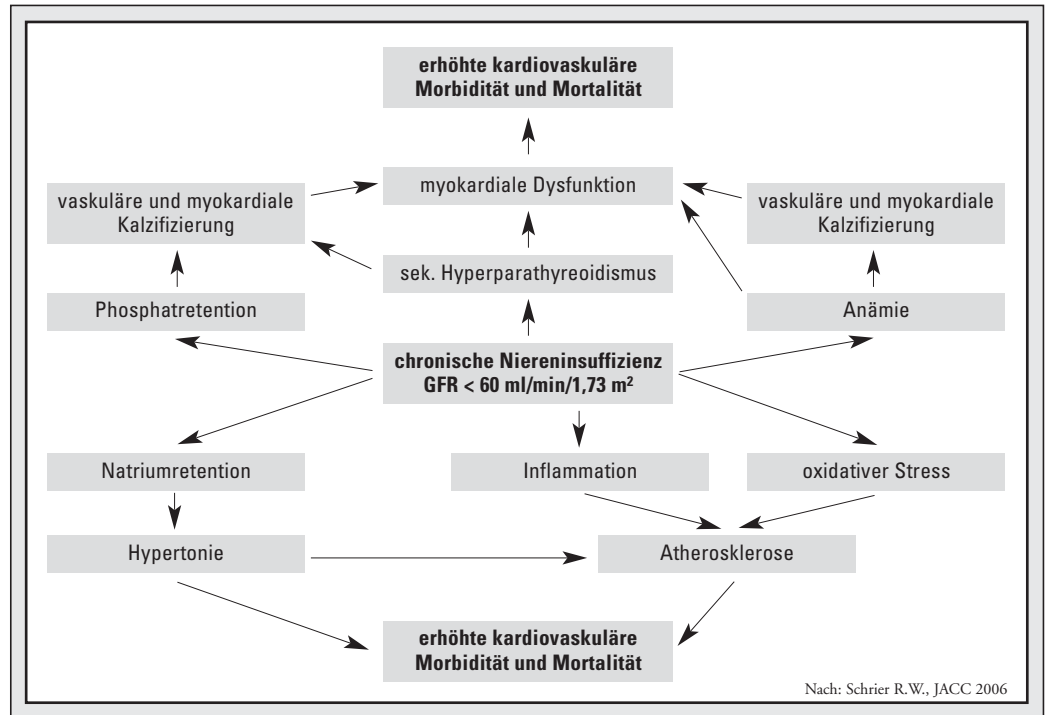


Abb. 2: Chronische Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre Folgen

einen direkten kausalen Zusammenhang zwischen Nieren- und Herzinsuffizienz zu geben scheint (Abb. 4). Bei Patienten mit einem kombinierten Organversagen mit einer terminalen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz und einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz führte die Nierentransplantation bei 86 % der Patienten zu einer Verbesserung des NYHA-Stadiums und sogar zu einer Steigerung der LVEF, und zwar unabhängig von „klassischen“ Risikofaktoren wie Diabetes, KHK oder Z. n. Bypass-Operation. Interessanterweise stellt die Dauer der Dialyse einen wichtigen Prädiktor dar: Patienten, die länger als 3 Jahre dialysiert wurden, profitierten nicht mehr von der Nierentransplantation hinsichtlich einer Verbesserung der Herzinsuffizienz. Insgesamt zeigen diese Daten jedoch eindrucksvoll, dass die Niereninsuffizienz kausal an der Entstehung einer Herzinsuffizienz beteiligt sein kann.

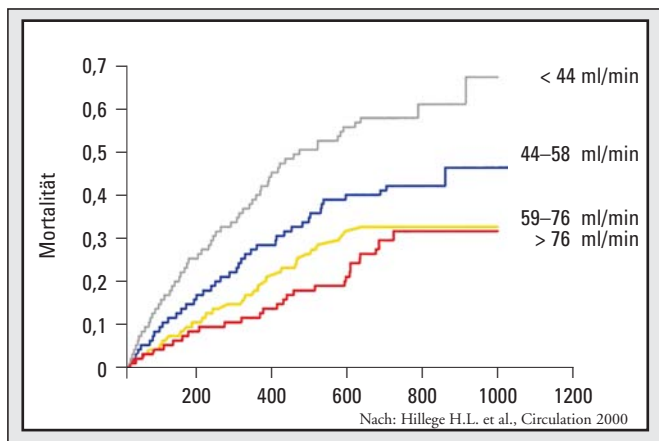


Abb. 3: Nierenfunktionseinschränkung (GFR) als prognostischer Marker für die Mortalität

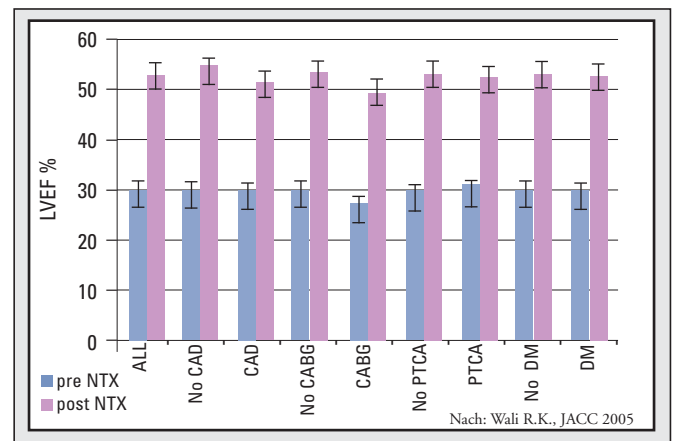


Abb. 4: Nierentransplantation führt risikofaktorunabhängig zur Steigerung der LVEF

Tabelle: Differenzierte Sichtweise des kardiorenenalen Syndroms nach Ronco et al. (2008)

Allgemeine Definition des kardiorenenalen Syndroms: „Eine Pathophysiologie von Herz oder Niere, bei der eine akut oder chronisch auftretende Dysfunktion des einen Organsystems zu einer akuten oder chronischen Erkrankung des anderen Organsystems führt“				
<small>Nach: Ronco et al., Intensive Care Med 2008</small>				
Typ	Bezeichnung	Definition	Beispiel: Ursache	Beispiel: Folge
I	akut kardiorenal	akute Verschlechterung der Herzfunktion führt zu akutem Nierenversagen	kardiogener Schock	akutes Nierenversagen
II	chronisch kardiorenal	chronische Herzinsuffizienz führt zu chronischer (und pot. irreversibler) Niereninsuffizienz)	ischämische und nicht-ischämische Kardiomyopathie	chronische Niereninsuffizienz
III	akut renokardial	akute Niereninsuffizienz führt zu akuter kardialer Dysfunktion	Glomerulonephritis	Arrhythmien, Herzinsuffizienz, Ischämie
IV	chronisch renokardial	chronische Verschlechterung der Nierenfunktion führt zu kardiovaskulären Ereignissen	chronische Niereninsuffizienz	Linksventrikelhypertrophie, Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Ereignisse
V	sekundär kardiorenal	sekundäre Ursachen, die zu Dysfunktion von Niere und Herz führen	Sepsis, Diabetes mellitus, gen. Vasosklerose	Herz- und Niereninsuffizienz

Differenzierung nach ursächlichem Organ

Wie im ersten Absatz schon erwähnt, führt chronische Niereninsuffizienz zu akzelerierter Atherosklerose, Linksventrikelhypertrophie, kardialem Remodeling und myokardialer Mikroangiopathie, während Herzinsuffizienz durch eine exzessive Aktivierung des SAS und des RAAS zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führt. Zusätzlich werden beide Organsysteme durch dieselben „klassischen“ kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie, Dyslipidämie, Alter und Diabetes ungünstig beeinflusst. Das US National Heart, Lung and Blood Institute definierte 2004 das kardiorenale Syndrom als „einen Zustand, bei dem eine Therapie, die die Symptome der Herzinsuffizienz lindert, durch eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion limitiert ist“. Es ist offensichtlich, dass bei dieser Definition die Herzinsuffizienz als primäre Ursache für akute und chronische Veränderungen der Nierenfunktion angesehen wurde, was dem bidirektionalen Zusammenhang zwischen Herz und Niere nicht Rechnung trägt.

Claudio Ronco stellte auf dem World Congress of Nephrology 2007 eine differenzierte Sichtweise des kardiorenenalen Syndroms vor, in dem diese Erkrankung je nach ursächlichem Organ und je nach dem Zeitverlauf in 4 Kategorien eingeteilt wird. Die fünfte Kategorie wurde definiert als sekundäres kardiorenale Syndrom, in dem primäre Erkrankungen wie Sepsis oder generalisierte Vasosklerose sekundär zu Herz- und Niereninsuffizienz führen (**Tab.**).

Typ I – akutes kardiorenale Syndrom: Eine akute Verschlechterung der Herzfunktion (dekompensierte Herzinsuffizienz, Arrhythmien, akute Ischämie) führt zu einer akuten

renalen Minderperfusion. Die oben beschriebenen Mechanismen (RAAS, SAS) werden aktiviert, um durch Natrium- und Wasserretention die Nierenperfusion aufrechtzuerhalten und über ein Anheben der Vorlast (Frank-Starling-Mechanismus) und über eine Steigerung des peripheren Gefäßwiderstandes die Kreislaufrfunktion zu stabilisieren. Zusätzlich aktiviert Angiotensin II die renale Expression von Endothelin-1 (ET-1). ET-1 hat außerordentlich potente pro-fibrotische, pro-inflammatorische und vasokonstriktive Eigenschaften und wird zumindest teilweise für die pathologischen Veränderungen während einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion bei Herzinsuffizienz verantwortlich gemacht. Des Weiteren kommt es beim akuten kardiorenenalen Syndrom häufig zu einer Zunahme des extrazellulären Volumens, während der Patient intravasal hypovoläm ist. Dieser Zustand wird noch durch die Anwendung von Diuretika verstärkt. Schließlich müssen bei diesen kritisch kranken Patienten oft bildgebende Verfahren (Kontrastmittel) oder chirurgische Interventionen durchgeführt oder Medikamente (Antibiotika, ACE-Hemmer) verabreicht werden, was zusätzlich zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion beitragen kann.

Typ II – chronisches kardiorenale Syndrom: Während die Aktivierung des Sympathikus und des RAAS bei einer akuten Herzinsuffizienz kurzfristig effektiv ist, zieht eine längerfristige Aktivierung ungünstige Folgeeffekte mit Endorganschädigung nach sich. Diese Folgeeffekte führen zu einer progressiven und unter Umständen permanenten Schädigung der Nierenfunktion. Erhöhte Spiegel von Aldosteron und Angiotensin II führen zu verstärktem oxidativen Stress, einer Verminderung der Aktivität von NO, Aktivierung von TGF-β, Überexpression von Fibronectin und in weiterer Folge zu in- ▶

terstitieller Fibrose und Glomerulosklerose. Es konnte gezeigt werden, dass auch ET-1 für zumindest einen Teil der TGF- β -Wirkung verantwortlich ist. Als proinflammatorisches Zytokin aktiviert ET-1 die NF-kappaB-Signalkaskade, was wiederum zu einer Perpetuierung der inflammatorischen und pro-fibrotischen Signale führt. Weitere inflammatorische Zytokine, die in der chronischen Herzinsuffizienz eine entscheidende Rolle spielen und zu einer progressiven Schädigung der renalen Zellen führen, sind Interleukin 6 (IL-6) und TNF-alpha. Chronische Kardiomyopathie verursacht häufig Anämie, die wiederum assoziiert ist mit einer Zunahme der Linksventrikelhypertrophie und Abnahme der Auswurfraction, einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Wedge-Druckes und einer Zunahme der natriuretischen Peptide (ANP, BNP). Pathophysiologisch führt eine vermehrte Ausschüttung der natriuretischen Peptide zu einer Verstärkung der Diurese und zu Vasodilatation, stellt also sozusagen einen kardioresalen Reflexmechanismus als Gegengewicht zur Aktivierung des RAAS dar. Mit zunehmender Schwere und Dauer der Herzinsuffizienz entwickelt sich jedoch eine wachsende Resistenz der Niere gegenüber diesem Mechanismus. Obwohl die Serum-Spiegel der natriuretischen Peptide bei chronischer Niereninsuffizienz per se erhöht sind, was die Interpretation von individuellen Werten schwierig gestaltet, konnte gezeigt werden, dass die BNP-Konzentration (bzw. von NT-proBNP) im Serum klinisch mit dem Mortalitätsrisiko von Patienten mit Herzinsuffizienz und auch mit dem Risiko der Progression zur terminalen Niereninsuffizienz korreliert.

Typ III – akutes renokardiales Syndrom: Eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion als primäres Ereignis hat zur Folge, dass die Herzfunktion auf zwei unterschiedliche Weisen empfindlich gestört werden kann. Auf der einen Seite kommt es zu den altbekannten Komplikationen, wie z. B. Störungen des Natrium- und Wasserhaushalts mit Expansion des Extrazellulärtraumes, proarrhythmogene Elektrolytstörungen und Störungen des Säure-Basen-Haushalts. Daneben konnte jedoch im Tiermodell auch gezeigt werden, dass beim akuten Nierenversagen neutrophile Granulozyten, Monozyten/Makrophagen und Lymphozyten ins Nierengewebe infiltrieren. Diese lokale Akkumulation von Leukozyten in der Niere ist assoziiert mit einem systemischen Anstieg von proinflammatorischen Zytokinen, wie z. B. TNF-alpha, IL-1, IL-6 und IL-8. Dieser Zytokinboost beim akuten Nierenversagen tritt häufig noch vor einer Aktivierung des RAAS auf und hat deletäre Auswirkungen auf die kardialen Myozyten mit Hemmung der Kontraktilität und Verstärkung der Apoptose, was wiederum mit der exzessiv hohen kardiovaskulären Mortalität dieser Patienten vergesellschaftet ist.

Typ IV – chronisches renokardiales Syndrom: Es ist mittlerweile unbestritten, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko

haben. Die komplexen Zusammenhänge zwischen eingeschränkter Nierenfunktion und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität sind in **Abb. 2** anschaulich dargestellt. Vermutlich ab einer GFR < 60 ml/min kommt es durch Reduktion der fraktionellen Exkretion von Phosphat und dem damit verbundenen sekundären Hyperparathyreoidismus zu einer verstärkten vaskulären und myokardialen Kalzifizierung. Eine renale Anämie, die in diesem Stadium der Niereninsuffizienz häufig auftritt, scheint die myokardiale Funktion zusätzlich zu beeinträchtigen und die Ausbildung einer Linksventrikelhypertrophie zu fördern. Natriumretention und arterielle Hypertonie stellen weitere Faktoren dar, die die Linksventrikelfunktion und -hypertrophie negativ beeinflussen. Schließlich und endlich führen beim chronischen renokardialen Syndrom die Akkumulation von bekannten und unbekanntem Urämietoxinen, proinflammatorischen Zytokinen und/oder AGEs (Advanced Glycation End-products), erhöhter oxidativer Stress und Dyslipidämien zu erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität.

Typ V – sekundäres kardioresales Syndrom: Wenn eine primär nicht-renale oder nicht-kardiale Erkrankung eines oder beide Organsysteme beeinflusst, dann spricht man von einem sekundären kardioresalen Syndrom. Beispiele hierfür sind Diabetes mellitus, Sepsis, Amyloidose, systemischer Lupus erythematosus oder pulmonale Hypertonie. ■

Literatur beim Verfasser

NEPHRO Spot

Zusammenfassend stellen Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz einen komplexen bidirektionalen Pathomechanismus dar, bei dem akute und/oder chronische Einschränkungen eines Organsystems das jeweils andere unweigerlich ungünstig beeinflussen. Diese Interaktionen spielen sich auf mehreren pathophysiologischen Ebenen ab, nämlich auf einer physikalisch-mechanischen (Volumen, Druck), auf einer chemischen (neurohumoral, v. a. RAAS, SAS und natriuretische Peptide) und auf einer zellulär-biologischen (Inflammation, Urämietoxine, AGEs), die alle Teil eines deletären *Circulus vitiosus* sind. Als klinisches Korrelat stellt die glomeruläre Filtrationsrate einen unabhängigen und verlässlichen Prädiktor für die Prognose bei chronischer Herzinsuffizienz dar, während umgekehrt auch die chronische Funktionseinschränkung der Niere per se das Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz erhöht. Die von Ronco und Kollegen vorgeschlagene differenzierte Unterteilung des kardioresalen Syndroms je nach Zeitverlauf und primär betroffenem Organsystem ist sicherlich sinnvoll und führt zu einer – klinisch notwendigen und oft bewährten – interdisziplinären Herangehensweise.

DIAGNOSTIK UND THERAPIE

Koronare Herzkrankheit bei chronischer Niereninsuffizienz

Dr. Manfred Wallner

3. Interne Abteilung, Schwerpunkt Nephrologie und Dialyse, Klinikum Wels-Grieskirchen GmbH

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (KDOQI-Stadium 3–5) repräsentieren das Kollektiv mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko. Von den meisten kardiologischen Therapie- und Interventionsstudien sind sie a priori ausgeschlossen, daher gibt es nur wenige gesicherte Daten für eine adäquate Behandlung. Sowohl Diagnostik wie auch Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK) unterscheiden sich vom Vorgehen bei nierengesunden Koronarpatienten.

Epidemiologie der KHK bei chronischer Niereninsuffizienz: Die Verwendung der eGFR (= die anhand der vereinfachten MDRD-Formel geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) zur Beurteilung der Nierenfunktion anstelle des Serum-Kreatinins hat dazu geführt, dass in mit Österreich vergleichbaren europäischen Ländern rund 10 % der Bevölkerung als „nierenkrank“ identifiziert werden. Auch wenn diese Zahl, verglichen mit den tatsächlichen Verhältnissen, wahrscheinlich zu hoch greift, so scheint es doch viel mehr chronisch Nierenkranke zu geben, als lange Zeit angenommen wurde. Nur ein verschwindend geringer Prozentsatz von ihnen erreicht die terminale Niereninsuffizienz und somit die Dialysepflichtigkeit. Ein großer Teil dieser Patienten verstirbt vorzeitig an kardiovaskulären Erkrankungen. Das kardiovaskuläre Risiko steigt progressiv mit dem Ausmaß der Niereninsuffizienz und erreicht im Dialysestadium das 20- bis 30-Fache der nierengesunden Population. Dieser fast unvorstellbar hohe Risikozuwachs kann durch die klassischen Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen und Alter, allein nicht erklärt werden. In den letzten Jahren wurde daher eine Reihe von so genannten nicht-klassischen Risikofaktoren identifiziert, die charakteristisch für nierenkranke Patienten sind und in der nierengesunden Bevölkerung eine deutlich geringere Rolle spielen, z. B. CRP, Mikroalbuminurie, Homozystein, PTH, Kalzium, Phosphor und die Gefäßwandsteifigkeit (Pulswellengeschwindigkeit, Augmentationsindex). Daneben wurde die Niereninsuffizienz per se als einer der stärksten unabhängigen Risikofaktoren für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen erkannt.

Auch das Spektrum der kardiovaskulären Erkrankungen bei Nierenpatienten unterscheidet sich wesentlich von der Nor-



Dr.
Manfred Wallner

malbevölkerung. So ist etwa der plötzliche Herztod, wahrscheinlich hervorgerufen durch maligne Rhythmusstörungen, für rund 50 % der kardiovaskulären Todesfälle bei terminal nierensuffizienten Patienten verantwortlich. Strukturelle und funktionelle Veränderungen des Herzmuskels im Rahmen der linksventrikulären Hypertrophie und der systolischen und diastolischen Dysfunktion (zusammenge-

fasst unter dem Begriff der urämischen Kardiomyopathie) in Verbindung mit schwerwiegenden Elektrolytstörungen (Hyperkaliämie) werden dafür verantwortlich gemacht. Ein nicht näher bestimmbarer Anteil der plötzlichen Todesfälle dürfte auch auf eine bis dahin klinisch stumme KHK zurückzuführen sein.

Akuter Myokardinfarkt bei fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz

Diagnostik: Der akute Myokardinfarkt wird bei Patienten mit weit fortgeschrittener Niereninsuffizienz häufig verspätet diagnostiziert, da er entweder klinisch stumm verlaufen kann oder die von den Patienten geschilderten Beschwerden und Schmerzen fehlinterpretiert werden, etwa als Folge einer renalen Osteopathie oder einer unspezifischen Schmerzsymptomatik. Bereits im Ruhe-EKG finden sich bei Nierenpatienten häufig auffällige Veränderungen als Zeichen der Linksherzhypertrophie und der linksventrikulären Belastung. Lagetyp-Änderungen und Veränderungen der T-Wellen können fälschlich als Ischämiezeichen gewertet werden. Ebenso sind die serologischen Untersuchungen nicht immer zuverlässig, da CK-Erhöhungen und positives Troponin bei der chronischen Niereninsuffizienz auch ohne akute Ischämie auftreten können. Es verwundert daher nicht, dass es wenige Untersuchungen und noch weniger Interventionsstudien zu diesem Thema gibt.

Epidemiologie: Trotz dieser diagnostischen Schwierigkeiten ist der akute Myokardinfarkt bei Nierenpatienten kein seltenes Ereignis. In einer 10 Jahre alten Studie mit Daten aus dem amerikanischen Dialyseregister wurde gezeigt, dass 30 %

der inzidenten Dialysepatienten bereits im ersten Jahr an der Dialyse einen akuten Myokardinfarkt erleiden. Bis zum Ende des zweiten Jahres sind es 52 %. In der Postinfarktphase tritt ein akuter Herzstillstand bei ihnen doppelt so häufig auf wie bei nierengesunden Patienten, und die Krankenhausmortalität ist dreimal so hoch (21 % verglichen mit 6–8 %). Auch die Langzeitprognose dieser Patienten ist deutlich schlechter als in der nierengesunden Bevölkerung: die Einjahresmortalität liegt bei 59 %, die Zweijahresmortalität sogar bei 73 %. In einer kürzlich publizierten Folgestudie konnte dieselbe Autorengruppe nachweisen, dass bei Dialysepatienten mit akutem Myokardinfarkt nur rund halb so oft eine Reperfusionstherapie durchgeführt wird wie bei nicht nierenkranken Patienten. Auch die sekundärpräventiven Maßnahmen werden deutlich seltener eingesetzt, so dass die Autoren in Bezug auf Dialysepatienten von einem „therapeutischen Nihilismus“ sprechen.

Therapie: Es gibt zwar für chronisch nierenkranke Patienten keine prospektiven randomisierten Therapiestudien für die Behandlung des akuten Myokardinfarkts, allerdings wurde in mehreren Beobachtungsstudien nachgewiesen, dass sowohl die Thrombolyse wie auch der Einsatz von Plättchenhemmern, Betablockern und ACE-Hemmern zu einer deutlichen Risikoreduktion bei der 30-Tages-Mortalität und auch bei der 2-Jahres-Gesamtmortalität im Ausmaß von 30–50 % führen. Auch die akut durchgeführte perkutane Koronarintervention (PCI) mit Ballondilatation und Stentimplantation erbrachte eine signifikante Verbesserung der Langzeitmortalität, wie in einer groß angelegten prospektiven Beobachtungsstudie nachgewiesen wurde. Bei den Patienten, die nur eine medikamentöse Therapie erhielten, lag die Mortalitäts-

rate um 50 % höher. Bemerkenswerterweise wiesen Patienten, bei denen akut eine aortokoronare Bypassoperation durchgeführt wurde, ein schlechteres Ergebnis auf als Patienten mit PCI.

Der zurückhaltende Einsatz von Akutangiographie und PCI wird oft mit dem Hinweis auf das erhöhte Blutungsrisiko bei Nierenpatienten, insbesondere bei Dialysepatienten, begründet. Für den Einsatz von Aspirin und Clopidogrel trifft dies nicht zu, allerdings muss die Dosis von niedermolekularen Heparinen reduziert werden, da deren Wirkdauer um mehr als 30 % verlängert sein kann. Bei Einsatz von unfractioniertem Heparin sollte die Dosis mittels ACT (Activated Clotting Time) überwacht werden. Der Einsatz von Gp-IIb/IIIa-Inhibitoren ist nicht kontraindiziert, allerdings ist eine entsprechende Dosisanpassung anhand der Kreatininclearance notwendig. Möglicherweise wird hier der direkte Thrombin-Inhibitor Bivalirudin in Zukunft die Kombination aus Heparin und Gp-IIb/IIIa-Inhibitor ersetzen, da er bei gleicher Wirksamkeit eine geringere Rate an Blutungskomplikationen aufweist. Nach entsprechender Dosisreduktion ist er auch bei der chronischen Niereninsuffizienz einsetzbar.

Abklärung der symptomatischen KHK bei chronischer Niereninsuffizienz

Wird bei einem chronisch nierenkranken Patienten das Vorliegen einer KHK vermutet, so unterscheidet sich das diagnostische Vorgehen deutlich gegenüber dem nicht nierenkranken Patienten.

Die Aussagekraft der *Belastungsergometrie* ist gering, da weniger als 50 % der Patienten frequenzmäßig ausbelastet werden können. Bei rund 80 % der Patienten liegt eine linksventrikuläre Hypertrophie vor, und viele von ihnen weisen bereits im Ruhe-EKG deutliche Veränderungen auf. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegt die Sensitivität der Ergometrie bei 30 %. Daher ist diese Untersuchung nicht zielführend.

Die *Thallium-Myokardszintigraphie* mit pharmakologischer Belastung weist zwar eine etwas höhere Sensitivität auf, hat aber aufgrund vieler falsch-positiver Ergebnisse nur eine Spezifität von rund 70 %. Der negative Vorhersagewert dieser Methode liegt jedoch mit rund 90 % relativ hoch, d. h. eine negative Thallium-Untersuchung schließt eine KHK zu 90 % aus.

In geübten Händen lässt sich mittels *Stress-Echokardiographie mit Dobutamin* eine signifikante KHK, definiert als Stenose mit > 70 % Lumeneinengung, mit einer Sensitivität von bis zu 95 % und einer Spezifität von 86 % vorhersagen. Die Methode ist allerdings sehr untersucherabhängig. In anderen Studien wurde eine weit niedrigere Sensitivität und Spezifität erzielt.

Die kardiovaskuläre *Magnetresonananz-Bildgebung* (CMR) kann bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min aufgrund der Möglichkeit einer Auslösung einer nephrogenen systemischen Fibrose durch Gadolinium nicht eingesetzt werden. Außerdem ist die Wertigkeit dieser Methode noch nicht geklärt. ▶

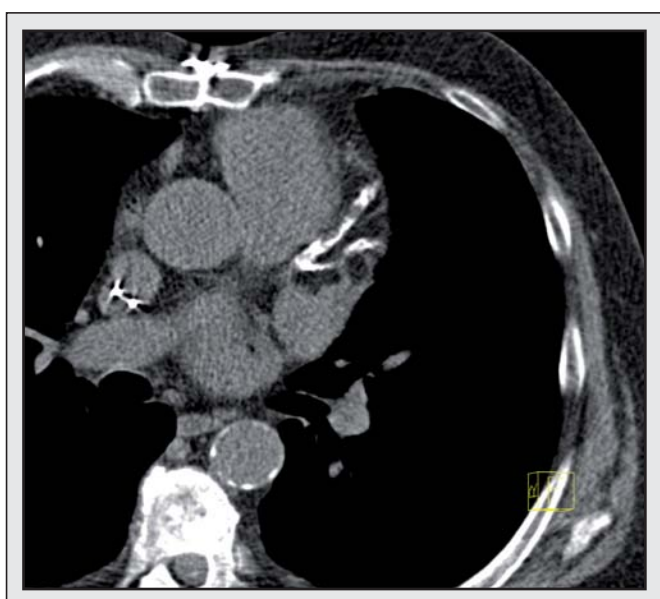


Abb. 1: 63-jähriger CAPD-Patient, Calciumscore 3105 nach Agatston. Gut erkennbar die fast knöchern anmutenden deutlichen Verkalkungen in der LAD und in einem diagonalen Ast. Über den Stenosegrad kann keine Aussage getroffen werden. (Institut für digitale Schnittbildtechnik, Vorstand: Prim. Dr. W. Artmann, Klinikum Wels)

Als nicht-invasive Alternative zur Koronarangiographie steht seit einigen Jahren in manchen Zentren die *CT-Koronarangiographie* zur Verfügung. Ihr Einsatz bei chronisch nierenkranken Patienten zur Abklärung einer obstruierenden KHK ist nicht nur durch die notwendige Gabe eines Röntgenkontrastmittels limitiert, sondern auch durch verringerte Spezifität bei Vorliegen stark verkalkter Plaques, wie sie bei Nierenpatienten nicht selten angetroffen werden. In Vergleichsstudien von CT-Koronarangiographie und konventioneller Koronarangiographie werden Patienten mit einem Kalzifikationscore (Agatston-Score) > 600 zumeist ausgeschlossen (ein Wert > 400 gilt bereits als extrem hoch in der Allgemeinbevölkerung), während der durchschnittliche Agatston-Score eines Dialysepatienten bei über 2000 liegt (s. **Abb. 1**). Der Kalzifikationscore bei Dialysepatienten korreliert nicht mit dem Vorhandensein einer obliterierenden KHK oder mit der Prognose. Bei sehr niedrigen Werten des Kalzifikationscores kann eine obliterierende KHK weitgehend ausgeschlossen werden. Da für diese Untersuchung kein Kontrastmittel benötigt wird, kann sie zum Ausschluss einer KHK verwendet werden (s. **Tab. 1**).

Als Goldstandard für das Vorhandensein und das Ausmaß einer KHK gilt auch bei Nierenpatienten die *konventionelle Koronarangiographie*. Allerdings ist sie mit dem Risiko der Kontrastmittelbelastung und eines dadurch ausgelösten akut-auf-chronischen Nierenversagens behaftet. Beim Prädialysepatienten kann dies das Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz und damit der Dialysepflichtigkeit bedeuten. Nach entsprechender Risikoabwägung und unter Berücksichtigung von Vorsichtsmaßnahmen (ausreichende Hydrierung, Vermeiden von Diuretika, Verzicht auf Ventrikulogramm)



Abb. 2: 51-jährige Hämodialysepatientin (22 Jahre Nierenersatztherapie), schwere koronare Mehrgefäßerkrankung mit Verschluss der kleinen A. circumflexa; wirksame längerstreckige Abgangsstenose des ersten diagonalen Astes; LAD mit Wandunregelmäßigkeiten und peripherer 75%iger Kalibereinengung. (Katheterlabor der 2. Internen Abteilung, Vorstand: Prof. Dr. B. Eber, Klinikum Wels)

wird in vielen Fällen – bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit – eine konventionelle Koronarangiographie nicht zu umgehen sein (s. **Abb. 2**).

Behandlung der KHK bei chronischer Niereninsuffizienz

Medikamente: Aufgrund der hohen Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen bei chronisch nierenkranken Patienten ist neben der Primärprävention auf eine Reduktion der traditionellen Risikofaktoren zu achten. Dabei steht eine *rigorose antihypertensive Therapie*, vorzugsweise mit ACE-Hemmern, im Vordergrund. Häufig ist eine Kombination mit Betablockern und/oder Kalziumantagonisten notwendig. Obwohl rund 80 % der Dialysepatienten eine arterielle Hypertonie aufweisen, sind nur 30 % adäquat kontrolliert.

Die bislang vorliegenden Studien haben keinen eindeutigen Benefit einer *aggressiven lipidsenkenden Therapie mit Statinen* bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz der KDOQI-Stadien 3–5 erbracht. Derzeit läuft eine groß angelegte kontrollierte Studie mit Simvastatin/Ezetimib bei chronisch nierenkranken Patienten mit der Frage, ob diese Medikamente die kardiovaskuläre Mortalität senken können. In der 4D-Studie, die mit 10 mg Atorvastatin bei Dialysepatienten mit Diabetes durchgeführt worden war, konnte keine Senkung der kardiovaskulären Mortalität, des nicht-tödlichen Herzinfarkts oder des Schlaganfalls erreicht werden. Die Empfehlung für den Einsatz von Statinen bei chronisch nierenkranken Patienten mit KHK beruht daher auf einer Extrapolation der Daten der großen Statin-Studien, bei denen die chronische Niereninsuffizienz ein Ausschlusskriterium war.

Auch für den *Einsatz von Aspirin* gibt es keine gesicherten Daten. In retrospektiven Untersuchungen wurden zum Teil widersprüchliche Ergebnisse publiziert. So etwa zeigte eine Subgruppenanalyse der HOT-Studie bei Patienten mit einem Serum-Kreatinin > 1,3 mg/dl eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und des akuten Myokardinfarkts mit niedrig dosiertem Aspirin (75 mg), ohne dass das Blutungsrisiko erhöht war. In einer retrospektiven Analyse der DOPPS-Daten fand sich zwar ein vermindertes Schlaganfallrisiko bei Dialysepatienten unter Aspirin, allerdings war das Risiko für Myokardinfarkt und kardiales Ereignis gering bis deutlich erhöht. Ein erhöhtes Blutungsrisiko bestand nicht. Die Indikation für eine niedrig dosierte Aspirin-Gabe sollte daher individuell gestellt werden.

Revaskularisation: Aufgrund von Beobachtungsstudien und Registerdaten wurde über Jahre hinweg der aortokoronaren Bypassoperation (ACBG) gegenüber der perkutanen koronaren Intervention (PCI) bei Patienten mit weit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (KDOQI 4–5) der Vorzug gegeben. Allerdings beruhen diese Empfehlungen auf Beobachtungsstudien, die einem Selektions- und Überlebensbias unterliegen könnten: Für die Bypassoperation werden nur jene Patienten ausgewählt, die gut anschließbare distale Gefäße ►

Tabelle 1: Nicht-invasive Bildgebung zur Diagnostik der KHK bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz der KDOQI-Stadien 4 und 5

Bildgebung	Sensitivität	Spezifität	Prognostische Daten	Positiv	Negativ
Ergometrie	50–65 %	30 %	ja	ubiquitär verfügbar, keine Strahlung	mangelnde Ausbelastung; oft abnormales Ausgangs-EKG; unspezifische Symptome
Dobutamin-Stress-Echo	75–85 %	76–93 %	ja	zusätzliche Aussage über LV-Funktion und -Struktur	untersucherabhängig; technische Probleme; hypertensive Reaktion auf Dobutamin
Thallium-Myokard-Szintigraphie	70–85 %	75–80 %	ja	meist verfügbar	falsch positiv durch Linksventrikelhypertrophie; Strahlung
Kardio-MR	k.A.	k.A.	nein	hohe räumliche Auflösung, keine Strahlung	Gadolinium wegen NSF nicht verwendbar
CT-Koronar-Angio	k.A.	k.A.	nein	niedriger Ca-Score korreliert mit nicht-obstruktiver KHK/normalen Koronarien	Kontrastmittelnephropathie; fehlende Spezifität bei hohem Ca-Score; Strahlung

Adaptiert nach: Johnston N. et al., Heart 2008; 94:1080-1088

aufweisen und somit per definitionem an ihren Gefäßen weniger schwer erkrankt sind. Außerdem haben Patienten, die für eine Bypassoperation in Frage kommen, in der Regel weniger Komorbiditäten und somit per se einen Überlebensvorteil. Möglicherweise beruht das bessere Abschneiden der operierten Patienten auch auf einer Revaskularisation der LAD mit der A. mammaria. Somit könnte argumentiert werden, dass nur Patienten mit einer erkrankten LAD bzw. einer schweren Mehrgefäßerkrankung operiert werden sollen, bei den übrigen wäre die PCI mit Stentimplantation eine vernünftige Alternative. Die Bypassoperation könnte dann für einen späteren Zeitpunkt (Rezidiv, Restenose) aufgespart werden. Bei der Stentimplantation ist zu berücksichtigen, ob der Patient auf der Transplantationswarteliste steht. In diesem Fall ist den Bare-Metal-Stents (BMS) wegen der kürzeren Dauer der Clopidogrel-Gabe der Vorzug vor Drug-eluting-Stents zu geben.

KHK und Nierentransplantation

Da kardiovaskuläre Erkrankungen auch bei Nierentransplantierten die häufigste Todesursache darstellen, ist es nahe liegend, bereits präoperativ nach dem Vorliegen einer KHK zu fänden und gegebenenfalls zu therapieren. Die Prävalenz einer wirksamen KHK bei Transplantationskandidaten beträgt zwar rund 35 %, allerdings fehlen bisher harte Daten, die ein verbessertes perioperatives oder Langzeitüberleben bei entsprechend „vorbehandelten“ Patienten nachgewiesen hätten. Gar nicht so selten ist man mit dem Dilemma eines völlig asymptomatischen Patienten bei gleichzeitig bestehender schwerer Mehrgefäßerkrankung konfrontiert. In den Richtlinien des American College of Cardiology in

Bezug auf koronare Revaskularisation vor nicht-kardiologischen Eingriffen wird nur im Fall einer Hauptstammerkrankung oder einer proximalen LAD-Erkrankung mit gestörter systolischer Linksventrikelfunktion zur präoperativen Revaskularisation geraten. Für die übrigen Patienten gilt die Etablierung einer optimalen medikamentösen Therapie als Mittel der Wahl.

In Ermangelung besserer Daten empfiehlt sich ein ähnliches Vorgehen auch bei chronisch nierenkranken Patienten. ■

Literatur beim Verfasser

NEPHRO Spot

Chronisch nierenkranke Patienten weisen zwar ein exzessiv hohes kardiovaskuläres Risiko auf, sind aber von den meisten kardiovaskulären Therapie- und Interventionsstudien eo ipso ausgeschlossen. Es gibt daher auch nur wenige evidenzgestützte Empfehlungen („therapeutischer Nihilismus“). Neben den traditionellen tragen so genannte nicht-traditionelle Risikofaktoren wesentlich zu den ausgeprägten Verkalkungen der chronisch nierenkranken Patienten bei. Bereits die Diagnostik der KHK unterscheidet sich deutlich von der nierengesunden Population. Während über der konventionellen Koronarangiographie stets das Damoklesschwert der kontrastmittelinduzierten Verschlechterung der Nierenfunktion schwebt, sind nicht-invasive Untersuchungen bei Nierenkranken entweder wenig aussagekräftig, ebenfalls mit dem Risiko einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion behaftet oder sogar kontraindiziert. Möglicherweise könnte allerdings durch ein aktiveres, frühzeitiges diagnostisches und therapeutisches Vorgehen die erschreckend hohe kardiovaskuläre Mortalität der Nierenpatienten gesenkt werden.

DATENEVIDENZ ZUM KARDIOVASKULÄREN OUTCOME

Statin-Therapie bei Nephropathie

Prim. Univ.-Doz. Dr. Otto Traindl

Leiter der 1. Medizinischen Abteilung für Kardiologie und Nephrologie sowie Ärztlicher Direktor im Landeskrankenhaus Wienviertel Mistelbach

Eine eingeschränkte Nierenfunktion erhöht das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung dramatisch. Bereits im Stadium 3 der chronischen Niereninsuffizienz (GFR 30 bis 60 ml/min) ist das Herz-Kreislauf-Risiko gegenüber Nierengesunden um ca. 40 %, im Stadium 4 (GFR 15 bis 60 ml/min) um 300–400 % und an der Dialyse bis auf 1.000 % erhöht.

Eingeschränkte Nierenfunktion – ein KHK-Äquivalent:

Die Ursachen dafür sind zum Teil die klassischen Herz-Kreislauf-Risikofaktoren, die bei eingeschränkter Nierenfunktion häufig erhöht sind. Zusätzlich ist der Verlust an Nierenfunktion mit additiven Risikofaktoren wie gestörtem Kalzium- und Phosphatstoffwechsel, Inflammation, oxidativem Stress, erhöhten Homocystein-Spiegeln, Anämie und anderen verbunden. Die amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften ACC und AHA haben gemeinsam mit der nephrologischen Fachgesellschaft NKF empfohlen, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in die Gruppe der Hochrisikopatienten für ein Herz-Kreislauf-Ereignis aufzunehmen und eine eingeschränkte Nierenfunktion entsprechend den NCEP-III-Lipidempfehlungen als KHK-Äquivalent einzustufen (**Tab. 1**). Diese empfehlen als therapeutischen Leit- und Zielparameter ein LDL-Cholesterin, das bei Hochrisikopatienten unter 100 mg/dl und bei Patienten mit höchstem Risiko sogar unter 70 mg/dl liegen soll (**Tab. 2**). Zusätzlich sollte das Gesamtcholesterin unter 200 mg/dl betragen, das HDL-Cholesterin bei Männern über 40 mg/dl und bei Frauen über 50 mg/dl. Für die Triglyzeride wird ein optimaler Wert von unter 150 mg/dl empfohlen.

Tabelle 1: Hochrisikopatienten: KHK und KHK-Äquivalente

- KHK
- pAVK
- Karotisstenose
- Z. n. ischämischem Insult
- abdominelles Aortenaneurysma
- Diabetes mellitus
- familiäre Hypercholesterinämie
- Nephropathie
- Patienten mit einem errechneten hohen Herz-Kreislauf Risiko



Prim. Univ.-Doz. Dr. Otto Traindl

Eine lipidsenkende Therapie mit Statinen bei Nierengesunden mit hohem kardiovaskulären Risiko gilt heute als gesicherte und etablierte Therapie zur Reduktion der Morbidität und Mortalität. Die klinischen Ergebnisse sind eindrucksvoll und die Zahl der zu behandelnden Patienten, um ein Herz-Kreislauf-Ereignis zu verhindern (NNT), liegt in den Studien zwischen 10 und 30 Patienten

in 5 Jahren. Nationale und internationale Empfehlungen raten bei diesen Patienten zu einer Senkung des LDL-Cholesterins zumindest unter 100 mg/dl und bei speziellen Patienten unter 70 mg/dl (**Tab. 2**).

Erste bildgebende Studien zeigen, dass bei aggressiver LDL-Senkung deutlich unter 100 mg/dl nicht nur das Gesamtrisiko sinkt, sondern auch die atherosklerotischen Plaques eine geringe, aber signifikante Regression zeigen.

Statin-Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion

Praktisch alle zur Verfügung stehenden Studienergebnisse sind Subanalysen großer klinischer Statin-Endpunktstudien, bei denen Patienten auch mit geringer oder mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktionseinschränkung (bis einschließlich Stadium 3) inkludiert und Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz ausgeschlossen waren. Daher stehen für Patienten im Stadium 4 und im Prädialysestadium 5 derzeit noch keine robusten Studiendaten zur Verfügung.

Daten zu Patienten mit milder oder mittlerer Nierenfunktionseinschränkung:

Die derzeit vorliegenden Daten zeigen auch bei nephrologischen Patienten einheitlich einen günstigen Effekt der Lipidsenkung auf das kardiovaskuläre Risiko. So waren in einer Subgruppe der CARE-Studie (Patienten nach Myokardinfarkt) von den 4.159 Patienten 1.711 mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 75 ml/min eingeschlossen. Nach 5 Jahren zeigte sich unter Statin-Therapie eine hoch signifikante Reduktion der koronaren Ereignisse bzw. Schlaganfälle. Der günstige Effekt war bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion gleich. Ähnliches wurde auch beim PPP-Projekt gezeigt (Pravastatin bei 19.700 Patienten mit

Tabelle 2: LDL-Zielerte bei hohem und sehr hohem Risiko

Patienten mit hohem Risiko: LDL-C-Zielwert < 100 mg/dl	Patienten mit sehr hohem Risiko: LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl
<ul style="list-style-type: none"> - KHK - extrakoronare Atherosklerose - Typ-2-Diabetes - Nephropathie - Hochrisiko in Risikotabelle 	<ul style="list-style-type: none"> - akutes Koronarsyndrom (ACS) - KHK + Diabetes/metabolisches Syndrom + extrakoronare Atherosklerose - Erkrankungsprogression/Rezidiv

hohem kardiovaskulärem Risiko). Rund ein Viertel der Patienten hatte eine glomeruläre Filtrationsrate zwischen 30 und 60 ml/min. Die gesamte kardiovaskuläre Ereignisrate sank in beiden Gruppen um 23 % und die Gesamtmortalität um 24 %. In einer Studie mit Fluvastatin bei KHK-Patienten nach Stentimplantation (LIPS) wurden ebenfalls Patienten mit normaler und eingeschränkter Funktion getrennt ausgewertet. In dieser Untersuchung profitierten alle Patienten signifikant von der Statin-Therapie, unabhängig von der Nierenfunktion.

Rezente wurde die Subanalyse der TNT-Studie publiziert, die bei 10.001 kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit KHK eine Hochdosis-Atorvastatin-Therapie mit 80 mg (LDL-Zielwerte unter 80 mg/dl) mit einer niedrig dosierten 10-mg-Atorvastatin-Therapie (LDL-Zielwerte 100 mg/dl) verglich. Bei den 3.100 Patienten mit milder oder mittlerer Nierenfunktionseinschränkung (GFR 30–60 ml/min) zeigte sich eine relative kardiovaskuläre Risikominderung in der 80-mg-Hochdosisgruppe gegenüber der 10-mg-Gruppe von 32 %. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion betrug diese relative Risikoreduktion hingegen nur 15 %.

In beiden TNT-Therapiearmen fand sich über den Verlauf der Studie eine geringe Verbesserung der mittleren Nierenfunktion, wobei der Effekt in der Hochdosistherapiegruppe stärker ausgeprägt war (mittlerer GFR-Anstieg 5,2 ml/min versus 3,5 ml/min). Diese klinischen Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Untersuchungen, wobei in vielen (jedoch nicht allen) Studien ein günstiger Effekt einer Statin-Therapie sowohl auf das Neuauftreten wie auch die Progression einer Nephropathie gezeigt wurde. Auch ein günstiger Effekt auf die renale Eiweißausscheidung wird positiv diskutiert. Die zugrunde liegenden Mechanismen könnten neben der LDL-Senkung die pleiotropen Effekte der Statine sein, die auch am Glomerulum vasoprotektiv wirksam sind.

Statin-Therapie in Stadium 4 und Prädialyse: Über das Stadium 4 bzw. Prädialysestadium 5 und den Effekt einer Statin-Therapie sind derzeit keine umfassenden Studiendaten vorhanden. Die bei nur 864 mikroalbuminurischen Patienten im Stadium 4 der chronischen Niereninsuffizienz (GFR 15–30 ml/min) durchgeführte PREVEND-IT-Studie zeigte unter Pravastatin im Vergleich zu Placebo einen Trend zu weniger kardiovaskulären Ereignissen, war aber nicht statistisch signifikant. Die SHARP-Studie untersucht derzeit den Effekt einer Simvastatin/Ezetimib-Therapie bei 5.000 Prädialysepatienten (Stadium 4 und 5). Die Resultate werden jedoch erst 2010 vor-

liegen. Es kann daher derzeit die Statin-Therapie bei diesen Patienten noch nicht mit Datenmaterial aus Endpunktstudien begründet werden. Trotzdem scheint eine Statin-Therapie bei LDL-Werten über 100 mg/dl auch bei dieser Patientengruppe indiziert. Im Rahmen der NHANES-III-Untersuchung in den USA wurde gezeigt, dass Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 bereits zu 53 % eine KHK oder ein KHK-Äquivalent hatten. Weitere 27 % hatten ein hohes kardiovaskuläres Risiko, gemessen mit einem Risikoerfassungsprogramm. Wie bereits eingangs erwähnt, haben Patienten im Stadium 4 und 5 auch ein um 300–400 % erhöhtes statistisches Risiko für ein Herz-Kreislauf-Ereignis. Aus diesen Gründen und mit Hinsicht auf die beschriebenen möglichen nephroprotektiven Effekte begründet sich die Indikation einer lipid-senkenden Therapie auch bei diesen Patienten.

Bei Patienten an der Dialyse liegt derzeit nur eine Outcome-Studie vor. In der deutschen 4D-Studie wurde die Effektivität von Atorvastatin gegen Placebo bei 1.155 Dialysepatienten mit Typ-2-Diabetes und erhöhten LDL-Werten über 4 Jahre untersucht. Die mit 20 mg Atorvastatin behandelten Patienten hatten eine LDL-Senkung von 121 auf 72 mg/dl versus 125 zu 120 mg/dl in der Placebogruppe. Das Ergebnis brachte überraschenderweise keinen Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen und wird vielfach diskutiert. Eine zu kurze Laufzeit der Studie wird genauso diskutiert wie eine zu geringe Statin-Dosierung, eine bei Dialysepatienten etwas andere Zusammensetzung der atherosklerotischen Plaques oder schon weit fortgeschrittene Gefäßläsionen.

Bei Dialysepatienten werden derzeit zwei große Statin-Studien bei jeweils 3.000 Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse der AURORA-Studie (Rosuvastatin) werden Ende 2008 und der SHARP-Studie (Simvastatin/Ezetimib) im Jahr 2010 erwartet. Bis zur endgültigen Klärung in diesen laufenden Studien erfolgt die Indikation zur Statin-Therapie individuell durch den behandelnden Dialysearzt.

Statin-Therapie nach Nierentransplantation

Hyperlipidämie nach Nierentransplantation Patienten nach erfolgreicher Nierentransplantation haben auch bei guter Transplantatfunktion ein deutlich erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Ursachen dafür sind die langjährige Urämie, bereits manifeste Endorganschäden, eine ▶

eingeschränkte Transplantatfunktion sowie persistierende, klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes und Hyperlipidämie. Rund 90 % aller Patienten nach erfolgreicher Transplantation haben ein Gesamtcholesterin von über 200 mg/dl beziehungsweise ein LDL-Cholesterin über 100 mg/dl. Die Ursachen des gestörten Lipidstoffwechsels liegen in der immunsuppressiven Therapie (Glukokortikoide, Cyclosporin A, Tacrolimus, Rapamycin) und den Begleiterkrankungen wie Diabetes und nephrotisches Syndrom.

Hohes Risiko: Aufgrund des hohen kardiovaskulären Risikos dieser Patienten werden sie entsprechend den NKF/KDOQI-Guidelines zur Hochrisikopopulation gezählt und das LDL-Cholesterin sollte unter 100 mg/dl bzw. 70 mg/dl liegen. Als einzige Endpunktstudie mit einer größeren Studienpopulation ist die ALERT-Studie zu zitieren. Bei über 2.100 Patienten nach erfolgreicher Nierentransplantation wurde mit Fluvastatin eine Senkung des LDL-Cholesterins um 33 % gezeigt. Der primäre kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt war zwar nicht signifikant unterschiedlich, bei einem sekundären Endpunkt konnten jedoch im Vergleich zu Placebo signifikant weniger Herz-Kreislauf-Todesfälle oder nicht-fatale Myokardinfarkte unter Statin-Therapie gezeigt werden. Die Therapie wurde gut vertragen.

In mehreren Untersuchungen mit kleineren Patientenkollektiven wurde die Wirkung von Statinen nach Transplantation auf Surrogatparameter wie die endotheliale Dysfunktion beziehungsweise die Intima-Media-Dicke untersucht und dabei günstige Effekte nachgewiesen. Zusätzlich wird immer wieder ein günstiger Einfluss der Statin-Therapie auf klinische Abstoßungsreaktionen beziehungsweise den chronischen Verlust der Transplantatfunktion beschrieben.

In der oben beschriebenen ALERT-Studie konnte dies jedoch nicht gezeigt werden.

Hinsichtlich der Sicherheit der Statin-Therapie nach Nierentransplantation muss daran gedacht werden, dass Cyclosporin die Serumspiegel praktisch aller Statine (trotz teilweise unterschiedlicher Metabolisierung) erhöht. Derzeitige Studiendaten zeigen jedoch, dass Statine bei diesen Patienten als sicher eingestuft werden können, wenn die initiale Statin-Dosis niedrig gewählt wird und die Verwendung anderer interagierender Medikamente (Makrolidantibiotika, Ketokonazole, Fibrate, Nikotinsäure) vermieden wird. Bei der Auswahl des Statins ist die lipidsenkende Wirksamkeit der Substanz zu beachten, um damit auch den Zielwert von unter 100 mg/dl beziehungsweise 70 mg/dl LDL-Cholesterin zu erreichen. Ist dies mit einem Statin allein nicht möglich, so ist Ezetimib ein Kombinationspartner. Diesbezüglich liegen jedoch noch wenige Daten hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit dieses Präparats bei transplantierten Patienten vor. Da Cyclosporin zu einem Anstieg des Serumspiegels dieser Substanz führt, darf mit maximal 5 mg täglich begonnen werden und Patienten müssen besonders engmaschig monitiert sein.

Statin-Therapie bei Patienten mit nephrotischem Syndrom

Das nephrotische Syndrom geht neben dem hohen renalen Eiweißverlust mit einer Hypercholesterinämie und erhöhten Triglyzeriden einher. Nicht selten haben Patienten Gesamtcholesterin-Werte über 300 mg/dl und ein LDL-Cholesterin von mehr als 130 mg/dl. Das HDL-Cholesterin ist häufig vermindert, wobei vor allem die HDL₂-Subfraktion, die als besonders kardioprotektiv gilt, absinkt. Die Ursachen sind der Abfall des onkotischen Plasmadrucks durch den Eiweißmangel mit einer vermehrten hepatischen Synthese von Lipoproteinen, aber auch deren reduzierter Abbau. Es liegen zwar keine Endpunktstudien vor, die Lipidkonstellation erhöht jedoch zweifelsohne das kardiovaskuläre Risiko und eine entsprechende Therapie wird empfohlen.

Statine sind daher auch bei diesen Patienten die Behandlung der Wahl (Zielwert 100 mg/dl). Wichtig sind auch die Behandlung der renalen Grundkrankheit und die Beeinflussung der Proteinurie mit ACE-Hemmern oder AT₁-Blockern. Die Reduktion der Proteinurie mit diesen Medikamenten kann bis zu einer 20%igen Reduktion des LDL-Cholesterins führen. ■

NEPHRO Spot

Statine senken bei Patienten mit Nierenerkrankung effektiv das Gesamt- und LDL-Cholesterin sowie die Triglyzeride und führen zu einem geringen Anstieg des HDL-Cholesterins. Es gelingt in den meisten Fällen, die als Leit- und Zielparameter empfohlenen LDL-Zielwerte zu erreichen.

Umfassende klinische Endpunktstudien liegen derzeit nur für Patienten bis einschließlich Stadium 3 der chronischen Niereninsuffizienz (entspricht einer GFR > 30 ml/min) vor. Bei schlechterer Nierenfunktion stehen keine ausreichend robusten Daten aus Endpunktstudien zur Verfügung. Das epidemiologisch jedoch besonders hohe Herz-Kreislauf-Risiko dieser Patienten und die vermutlich nephropotektiven Zusatzeffekte der Statine rechtfertigen deren Einsatz auch bei diesen Patienten.

Bei Dialysepatienten konnte bei der vorliegenden Endpunktstudie kein günstiger kardiovaskulärer Effekt gezeigt werden, obwohl diese Patienten ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko haben. Bis zum Vorliegen der derzeit laufenden Studien obliegt die Therapieentscheidung individuell dem behandelnden Arzt.

Bei Patienten nach Transplantation reduziert die Statin-Therapie das Risiko. Die Therapie ist auch bei diesen Patienten als sicher einzustufen, wenn die Startdosis niedrig gewählt und interagierende Medikamente vermieden werden. Obwohl für das nephrotische Syndrom keine Endpunktdaten vorliegen, müssen diese Patienten zur Hochrisikogruppe gezählt und entsprechend behandelt werden.

RENIN-ANGIOTENSIN-SYSTEM ALS ANGRIFFSPUNKT VON ANTIHYPERTENSIVA

RAS-Hemmung: gut für Herz und Niere?

Prim. Univ.-Doz. Dr. René R. Wenzel

Primarius der Abteilung für Innere Medizin, Kardiologie – Nephrologie – Dialyse – Zentrallabor, Allgemeines öffentliches Krankenhaus Zell am See, Akademisches Lehrkrankenhaus der Paracelsus Universitätsklinik Salzburg

Herz und Niere spielen im kardiovaskulären Kontinuum eine wichtige Rolle (Abb. 1). Schon früh finden sich bei Prähypertonie und Hypertonie Veränderungen in der Endothel-Funktion, die durch Stoffwechselveränderungen (z. B. Glukosetoleranzstörung, Dyslipidämie) und hypertensive Blutdruckwerte entstehen. Im weiteren Verlauf können kardiale und renale Veränderungen eintreten, die letztlich zu kardiovaskulären Ereignissen und dem Tod führen.

RAS als Ausgangspunkt kardirenaler Bedrohung

Bei all den eingangs beschriebenen Veränderungen spielen wichtige Mediatoren, insbesondere das sympathische Nervensystem sowie das Renin-Angiotensin-System, eine wichtige Rolle (Abb. 2). Diese Systeme regulieren ganz wesentlich die kardiovaskuläre Homöostase, aber auch die Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur sowie des Myokards. Außerdem werden zentralnervöse und wesentliche renale Mechanismen über diese humoralen Systeme gesteuert. Ein Ungleichgewicht im komplexen Zusammenspiel dieser Systeme führt zu erhöhter Gefäßkontraktion, gesteigerter Proliferation bzw. Remodelling, Hyperfiltration in der Niere und langfristig dann zu irreversibler renaler und myokardialer Schädigung (Abb. 2; R. R. Wenzel, Curr Drug Ther 2006).

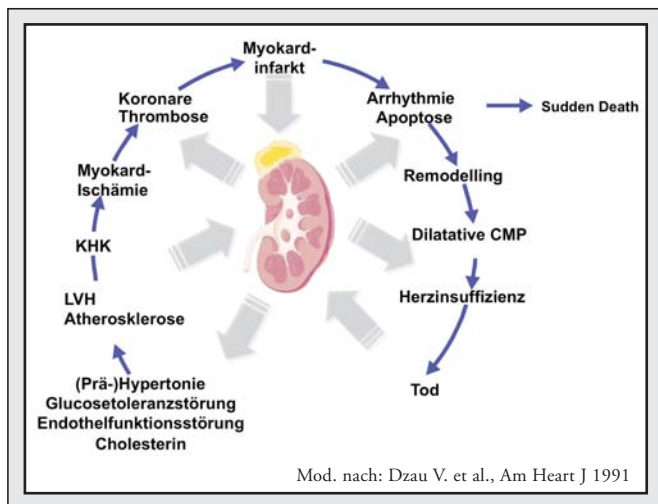


Abb. 1: Das „kardiovaskuläre Kontinuum“



Prim. Univ.-Doz. Dr. René R. Wenzel

Medikamentenklassen mit RAS-Hemmung: Es stehen seit Jahren zahlreiche Substanzen zur Verfügung, die das Renin-Angiotensin-System hemmen. Klassisch ist der Einsatz von Betablockern, welche über eine Hemmung von Beta-1-Rezeptoren in der Niere die Renin-Freisetzung hemmen (Abb. 2). Am besten etabliert sind die ACE-Hemmer (Tab. 1) und die AT₁-Rezeptor-Antagonisten (Tab. 2), welche an unterschiedlichen Bereichen zu einer Hemmung der Wirkung von Angiotensin II führen. Neuerdings sind auch Renin-Antagonisten (z. B. Aliskiren) im Einsatz.

Neuerdings sind auch Renin-Antagonisten (z. B. Aliskiren) im Einsatz.

Antihypertensive Therapie im kardiovaskulären Kontinuum

In der Prähypertonie gibt es bisher wenige Daten zu medikamentösen Maßnahmen. Die bisherigen Empfehlungen sind die Änderung des Lebensstils, insbesondere körperliche Aktivität, Kochsalzrestriktion, Gewichtsreduktion und Meidung toxischer Faktoren. Eine Studie (TROPHY, S. Julius et al., NEJM 2006) zeigt, dass mit einem AT₁-Rezeptor-Antagonisten (Candesartan) durch Behandlung von Patienten mit noch nicht manifester Hypertonie (Prähypertonie) langfristig das Risiko für die Entstehung einer Hypertonie günstig beeinflusst werden kann.

Bei behandlungsbedürftiger arterieller Hypertonie sind nach den derzeitigen europäischen Empfehlungen neben ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptor-Antagonisten auch Kalziumantagonisten und Thiaziddiuretika in der First-Line-Therapie und insbesondere auch in der Kombinationstherapie, gegebenenfalls auch zusammen mit Betablockern, empfohlen (ESH/ESC-Guidelines, J Hypertension 2007, Leitlinien Österr. Gesellschaft für Hypertensiologie, J für Hypertonie 2007). Mit allen antihypertensiven Substanzen kann aus heutiger Sicht eine deutliche Risikoreduktion, insbesondere von kardiovaskulären Ereignissen erreicht werden, speziell die Reduktion des Schlaganfalles ist hier erwähnenswert. Auch die koronare Herzkrankheit und

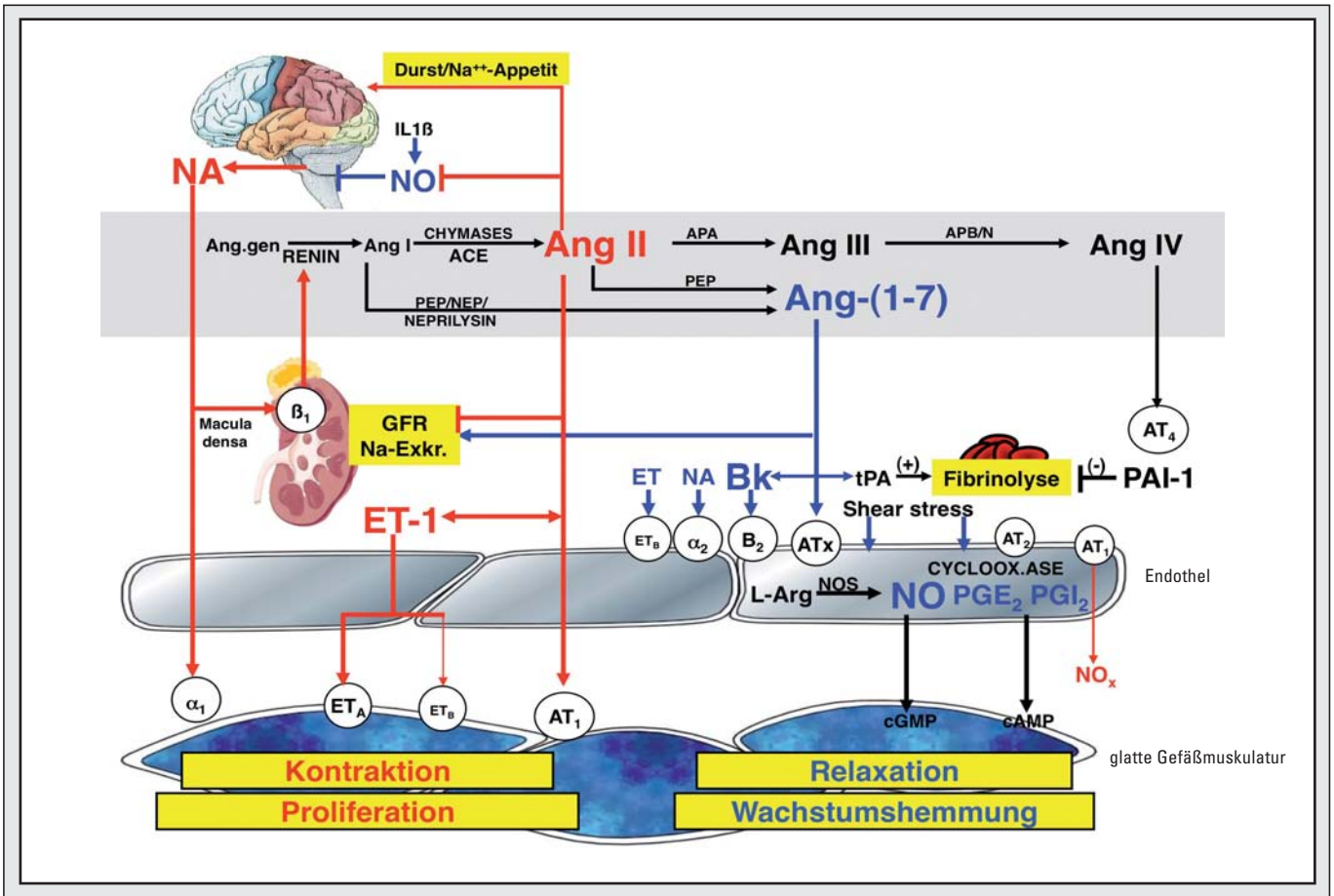


Abb. 2: Komplexes Zusammenspiel unterschiedlicher Regulationssysteme zur vaskulären Schädigung

das Risiko einer Herzinsuffizienz kann bei Hypertonikern durch Einsatz von Betablockern, Diuretika, ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten günstig beeinflusst werden (JNC IV, 1997, BP Lowering Treatment Trialists Collab, Lancet 2000). Neuere Studien und Metaanalysen zeigen außerdem, dass die AT₁-Rezeptor-Antagonisten (Sartane) zu einer mindestens gleichwertigen, wenn nicht sogar etwas besseren Risikoreduktion führen (BPLTT, Lancet 2003, Arch Int Med 2005). Die kürzlich publizierte ONTAR-

GET-Studie zeigte außerdem erstmals kontrolliert und randomisiert bei einem großen Patientenkollektiv, dass ein moderner AT₁-Rezeptor-Blocker dem bestetablierten und modernsten ACE-Hemmer (Ramipril) gleichwertig ist, jedoch noch besser vertragen wird (ONTARGET Investigators, NEJM 2008).

Nephroprotektives Potenzial der RAS-Hemmung

Die Nephroprotektion hat einen immer größeren Stellenwert. Wir wissen heute, dass auch eine leichtgradige Nierensuffizienz bereits ein massiv erhöhtes kardiovaskuläres Risiko darstellt (Go A. S. et al., NEJM 2007). Ein nicht unwesentlicher Marker für das kardiovaskuläre Risiko bei Nierensuffizienz stellt die Albuminurie dar (Gerstein H. C. et al., JAMA 2001). So ist heute erwiesen, dass auch geringe Grade einer Proteinurie zu einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko führen, welches mit Zunahme der Albuminurie exponentiell steigt.

Daten zur Nephroprotektion: Es ist zwar bekannt, dass jedes Antihypertensivum nephroprotektive Eigenschaften hat. Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems scheinen jedoch hier einen besonders schnellen und über die Blutdrucksenkung hinaus starken nephroprotektiven Effekt zu haben.

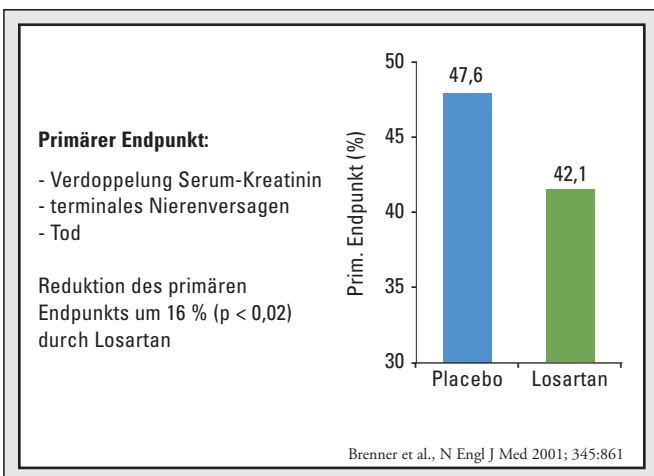


Abb. 3: Hemmung des Renin-Angiotensin-System (RAS) bei Diabetes mellitus Typ 2 – RENAAL-Studie

Tabelle 1: ACE-Hemmer

Name	Prodrug	Bioverf.	Elimination	Dosisanpassung	Wirkbeginn	Wirkdauer
Captopril	–	70	N	< 60	15 min	8 h
Enalapril	+	40	N	< 60	2 h	18 h
Benazepril	+	40	N, H	< 30	1 h	24 h
Cilazapril	+	70	N	< 60	2 h	24 h
Fosinopril	+	35	N, H	–	1 h	24 h
Lisinopril	–	25	N	< 60	1 h	24 h
Perindopril	+	30	N	< 60	2 h	24 h
Quinapril	+	60	N	< 60	2 h	24 h
Ramipril	+	70	N	< 60	2 h	48 h

Tabelle 2: AT₁-Rezeptor-Antagonisten

Name	Bioverfügbarkeit	Aktive Metaboliten	HWZ (h)	Elimination	Wirkungsbeginn, max. Wirkung
Losartan	25–33	E3174	1,5–2 h (6–9 h)	14 % H, 86 % R	6 h 1 h (3–4 h)
Valsartan	25	nein	6	70 % H, 30 % R	2 Wochen 2–4 h
Candesartan	42	ja	5–11	40 % H, 60 % R	2–3 h 6–8 h
Eprosartan	15	nein	6	90 % H, 10 % R	1–2 h
Olmesartan	26	ja	13	60 % H, 40 % R	1–2 h
Telmisartan	45	nein	20–24	98 % H	1–2 h 0,5–1 h

Dies wurde erstmals bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und diabetischer Nephropathie für Captopril gezeigt (Lewis et al., NEJM 1993). Heute wissen wir auch, dass bei Typ-2-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie AT₁-Rezeptor-

Antagonisten hier einen enormen nephroprotektiven Effekt haben (*Abb. 3*; Brenner et al., NEJM 2001; Lewis et al., NEJM 2001). Weitere Studien zeigen auch bei nicht-diabetischer Nephropathie einen klinisch relevanten nephroprotektiven Effekt von ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptor-Antagonisten sowie in der Monotherapie wie auch in der Kombination. Daher ist heute bei bekannter Niereninsuffizienz eine Therapie mit einem ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptor-Antagonisten bei 100 % der Patienten indiziert (*Tab. 3*, K/DOQI-Guidelines 2007).

Da jedoch die Blutdruckzielwerte bei diesem Patientenkollektiv besonders streng sind (mindestens < 130/80 mmHg, in Einzelfällen, insbesondere bei Proteinurie, so niedrig wie möglich), ist meistens eine Mehrfachkombinationstherapie mit allen zur Verfügung stehenden Antihypertensiva notwendig.

Gibt es Vorteile im Vergleich mit anderen Antihypertensiva?

Trotz aus heutiger Sicht fehlender Unterschiede bezüglich harter Endpunkte zwischen den Antihypertensiva bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie gibt es jedoch Unter- ▶

Tabelle 3: Zielwerte bei Niereninsuffizienz

- < 130/80 mmHg
- ggf. niedrigere SBP-Zielwerte bei stärkerer Proteinurie
- ACE-Hemmer und AT₁-RA bevorzugt (nephroprotektiv)
- Kombination ACE-Hemmer/AT₁-RA mit zusätzlichem Benefit
- stärkere Reduktion der Proteinurie (diabetische & nicht-diabetische Nephropathie)
- sehr hohe Dosen von AT₁-RA möglicherweise gleich gut wirksam (Proteinurie)
- blutdruckunabhängige Effekte schwierig zu unterscheiden

K/DOQI Guidelines 2007; MacKinnon et al., Am J Kidney Dis 2006; Rossing K. et al., Kidney Int 2005; Schmieder R.E. et al., JASN 2005; ESH & ESC Guidelines, J Hypertension 2007; 25:1105-1187

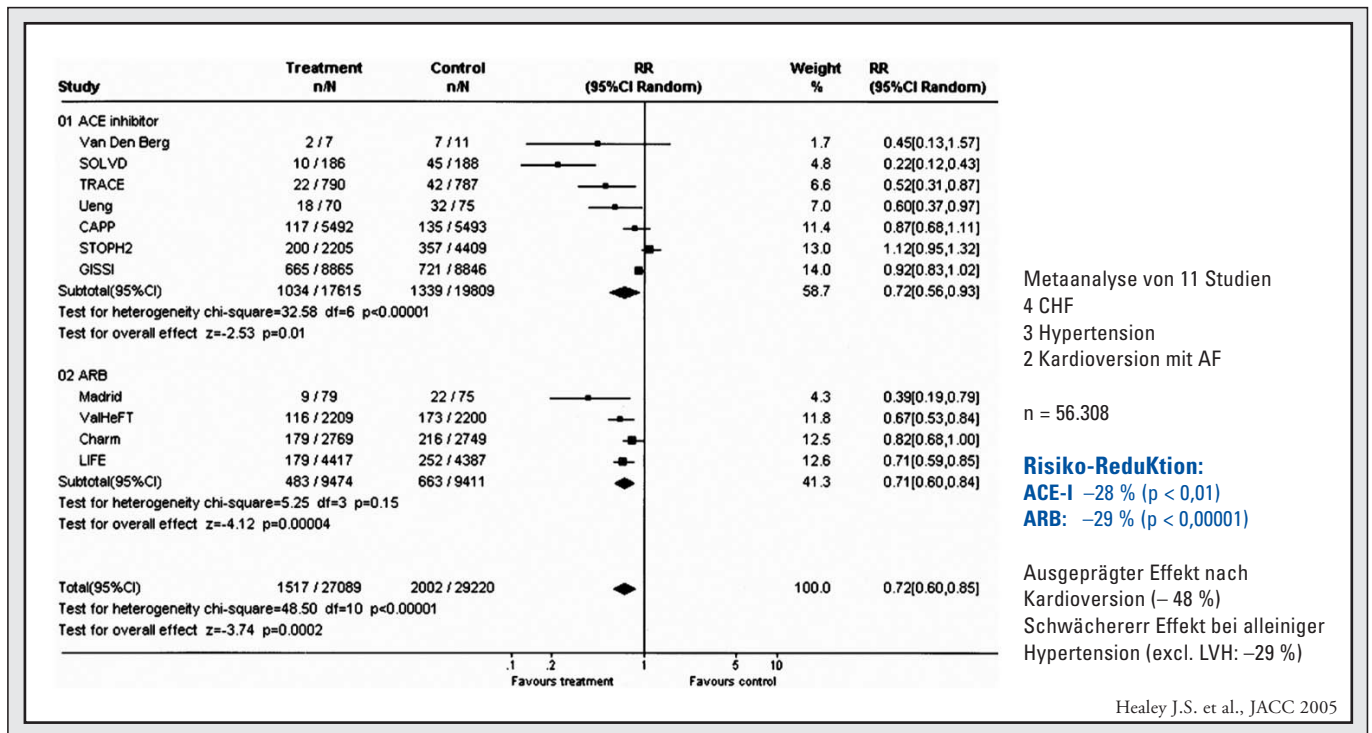


Abb. 4: Neues Auftreten von Vorhofflimmern: ACE-Hemmer & AT₁-Rezeptor-Antagonisten

schiede bei wichtigen und vermutlich für Morbidität und Mortalität wichtigen Surrogat-Endpunkten.

Linksventrikuläre Hypertrophie: So hat sich in mehreren Studien gezeigt, dass die Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie, die einen ausgeprägten Risikofaktor darstellt, mit ACE-Hemmern und mehr noch mit AT₁-Rezeptor-Antagonisten unübertroffen ist (Klingbell A. U. et al., Am J Med 2003). Keine andere Substanzklasse kann schneller und potenter die linksventrikuläre Hypertrophie reduzieren. Jedoch ist bis heute nicht klar, ob diese besonders potente Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität hat.

Diastolische und systolische Herzinsuffizienz: Auch bei Fortschreiten der Myokardschädigung und Nachweis einer diastolischen oder systolischen Herzinsuffizienz haben ebenfalls ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptor-Antagonisten, mit oder ohne Kombination mit einem Beta-blocker, einen hohen Stellenwert. Sie stellen heute – gemeinsam mit Beta-Blockern und Aldosteron-Antagonisten – die Basistherapie bei der systolischen Herzinsuffizienz dar. Die diastolische Herzinsuffizienz ist weniger gut untersucht. In einer Studie (CHARM-Preserved) konnte nachgewiesen werden, dass die Hospitalisierung durch den AT₁-Rezeptor-Antagonisten Candesartan verbessert werden konnte (Yusuf S. et al., NEJM 2003). In jedem Fall ist bei diastolischer Herzinsuffizienz aufgrund der experimentell nachgewiesenen positiven Einflüsse auf das Remodelling

eine antihypertensive Kombinationstherapie, die einen ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptor-Antagonisten enthält, aus heutiger Sicht empfehlenswert.

Risikosenkung für Vorhofflimmern: Ein weiterer Aspekt ist die Tatsache, dass das neue Auftreten von Vorhofflimmern sowohl durch ACE-Hemmer wie auch durch AT₁-Rezeptor-Antagonisten dramatisch (das heißt um über 30 %) reduziert werden kann (Abb. 4; Healey J. S. et al., JACC 2005). Der Stellenwert dieser Therapie bei Patienten mit Risiko für Vorhofflimmern, insbesondere bei Hypertonie, ist gar nicht hoch genug einzustufen. Verglichen mit konventionellen Beta- ▶

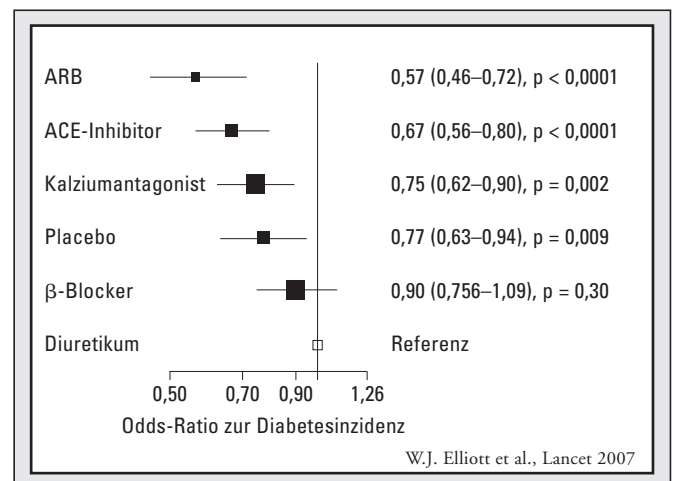


Abb. 5: Neuaufreten von Diabetes mellitus unter antihypertensiven Therapien

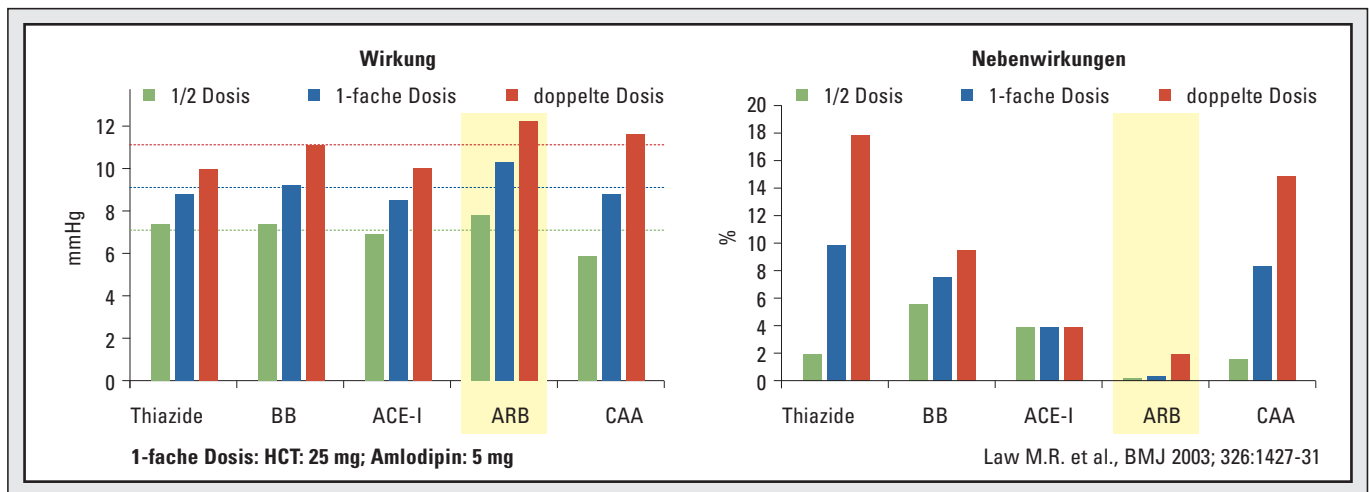


Abb. 6: Wirkung vs. Nebenwirkungen von Antihypertensiva (Metaanalyse von 354 Studien)

blockern scheint hier die Wirkung der RAS-Blockade, insbesondere hoch dosiert, deutlich überlegen zu sein und trägt möglicherweise auch zur Reduktion des kardioembolischen Schlaganfalls bei. Dies ist auch dadurch gut erklärbar, dass die Dunkelziffer an intermittierendem Vorhofflimmern mit möglicherweise auch unerkannten zerebralen Mikroinsulten wahrscheinlich höher ist als erwartet.

Beeinflussung des Diabetes-Risikos: Schließlich gibt es Unterschiede zwischen den Substanzklassen bezüglich des Neuauftretens eines Diabetes mellitus. So konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass das Risiko für das Neuauftreten eines Diabetes mellitus mit AT₁-Rezeptor-Antagonisten und auch mit ACE-Hemmern am niedrigsten ist, Kalziumantagonisten bewegen sich etwa auf Placeboniveau. Bei Beta-blockern, zumindest älteren Betablocker (wie Atenolol), und ganz besonders bei Diuretika steigt das Risiko für das Neuauftreten eines Diabetes gegenüber Placebo an (Abb. 5; Elliott W. J. et al., Lancet 2007). Die Bedeutung des Neuauftretens von Diabetes wird in den meisten Studien aufgrund der zu kurzen Dauer nicht erfasst. Diabetische Komplikationen treten in der Regel frühestens 4 Jahre nach Beginn des Diabetes auf (Retinopathie, KHK, diabetische Nephropathie). Daher ist eine Verdoppelung des Risikos des Neuauftretens von Diabetes zwischen einem RAS-Hemmer und einem Diuretikum sicherlich langfristig für die Patienten von hoher Relevanz.

Niedrigste Nebenwirkungsrate: Neben der antihypertensiven Wirksamkeit ist die Nebenwirkungsrate für die Compliance der Patienten und die langfristige Wirkung einer Substanz wesentlich. In einer Metaanalyse von über 350 Studien konnte gezeigt werden, dass die potentesten antihypertensiven Substanzen AT₁-Rezeptor-Antagonisten und Kalziumantagonisten darstellen, gefolgt von ACE-Hemmern und Be-

tablockern (Abb. 6; Law M. R. et al., BMJ 2003). Die Nebenwirkungsrate ist jedoch bei AT₁-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmern am niedrigsten. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass Thiaziddiuretika in niedriger Dosis (12,5 mg HCT) gut verträglich sind. Bei Steigerung der Dosis auf 25 mg HCT ist die Zunahme der Wirksamkeit schwach, hingegen steigt die Nebenwirkungsrate exponentiell. Daher ist aus heutiger Sicht eine Kombinationstherapie beim reinen, nicht herzinsuffizienten Hypertoniker mit einem niedrig dosierten Thiazid gerechtfertigt. Höhere Dosen (25 mg HCT oder mehr) sind bestenfalls bei dekompensierter Herzinsuffizienz indiziert. ■

NEPHRO
Spot

Die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems mit ACE-Hemmern und/oder AT₁-Rezeptor-Antagonisten ist eine wesentliche Therapieform bei kardiovaskulären Erkrankungen. Die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems kann im gesamten kardiovaskulären Kontinuum, das heißt von der Prähypertonie bis zur Herzinsuffizienz, mit hoher Sicherheit und hervorragender Evidenz bezüglich der positiven Beeinflussung kardiovaskulärer Ereignisse durchgeführt werden. Die AT₁-Rezeptor-Antagonisten sind in ihrer antihypertensiven Potenz hervorragend und gelten nach wie vor als die Substanzklasse mit der niedrigsten Nebenwirkungsrate. Die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems reduziert das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Schlaganfall, Herzinfarkt und reduziert die Progression einer Niereninsuffizienz. Gerade die nephroprotektiven Eigenschaften einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems sind im Hinblick auf die immer häufiger werdenden renokardialen und kardierenalen Syndrome von großer Bedeutung.

DIE BEDEUTUNG DER PULSWELLENGESCHWINDIGKEIT BEIM NEPHROLOGISCHEN PATIENTEN

Arterielle Gefäßsteifigkeit und Nierenerkrankung

Dr. Emanuel Zitt

Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Landeskrankenhaus Feldkirch, Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Innsbruck

Arteriosklerose beruht auf einem diffusen Prozess, der mit strukturellen und funktionellen Veränderungen der Tunica media einhergeht und zu einer verminderten Gefäßelastizität führt, vereinfacht als arterielle Gefäßsteifigkeit („arterial stiffness“) bezeichnet. Davon abzugrenzen ist der fokale, hauptsächlich auf die Intima der Gefäßwand beschränkte Prozess der *Atherosklerose*.

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die Haupttodesursache bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung dar. Insbesondere im Endstadium, der terminalen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, findet sich im Vergleich zu Nierengesunden alters- und geschlechtsstratifiziert eine exzessiv erhöhte kardiovaskuläre Mortalität (10- bis 30-fach erhöht). Neben den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Alter, Geschlecht und Rauchen zeichnen sich niereninsuffiziente Patienten durch eine Zahl weiterer, z. T. urämiespezifischer potenzieller Risikofaktoren aus: dazu zählen eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems, die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), eine chronische Volumenüberladung, eine endotheliale Dysfunktion, eine chronische Inflammation sowie Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels mit daraus resultierender Gefäßverkalkung. Letztgenannte Faktoren sind allesamt ursächlich am Prozess der *Arteriosklerose* beteiligt.

Quantifizierung der Gefäßsteifigkeit

Messung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV): Von den derzeit zur Verfügung stehenden Möglichkeiten der Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit wird vom „Europäischen Netzwerk für die nicht-invasive Untersuchung großer Arterien“ der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie in ihrem Expertenkonsensusbericht die Messung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit als methodischer Goldstandard angeführt. Verschiedene Geräte mit spezifischen methodikabhängigen Vor- und Nachteilen sind zu diesem Zweck kommerziell erhältlich, wir benutzen das in der Literatur (vor allem in Outcome-Stu-



Dr.
Emanuel Zitt

dien) am häufigsten verwendete und am besten evaluierte SphygmoCor® System (AtCor Medical, Australien).

Zur Bestimmung der PWV werden dabei unter gleichzeitiger EKG-Ableitung mittels sog. Applanationstonometrie sequenziell Messungen zur Pulswellenaufzeichnung an jeweils zwei Messpunkten (z. B. A. carotis und A. femoralis) durchgeführt (*Abb.*). Der Systolenbeginn in der to-

nometrisch aufgezeichneten peripheren Pulskurve (Pulswellenfuß) wird mit dem Zeitpunkt der entsprechenden R-Zacke der vorausgehenden Kammererregung in Beziehung gesetzt, die jeweilige Zeitverzögerung berechnet und die PWV dann als Verhältnis zwischen zurückgelegter Distanz (zwischen beiden Messpunkten) und der Fuß-zu-Fuß-Verzögerung zwischen den zwei Pulswellen ausgedrückt (m/s). Messungen an der A. carotis und A. femoralis erlauben die Bestimmung der aortalen oder zentralen PWV, die periphere PWV kann z. B. aus Messungen an der A. carotis und A. brachialis oder A. femoralis und A. dorsalis pedis abgeleitet werden. Im Alter nimmt vor allem die aortale PWV zu, der Anstieg der peripheren PWV ist geringer ausgeprägt; vor dem 50. Lebensjahr ist die aortale PWV niedriger als die periphere, danach aber höher. Es wird argumentiert, dass damit die Transmission des Druckes von zentral nach peripher erleichtert wird, was die verstärkte Endorganschädigung bei älteren Menschen durch eine Hypertonie erklären könnte. Die applanationstonometrische Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit zeigt bei niereninsuffizienten Patienten eine sehr gute Reproduzierbarkeit mit einer Inter- und Intraobserver-Variabilität unter 5 %.

Pathomechanismen der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Mit dem Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung findet sich stadienabhängig eine Erhöhung der PWV als Ausdruck einer zunehmenden Gefäßsteifigkeit bei abnehmender ▶

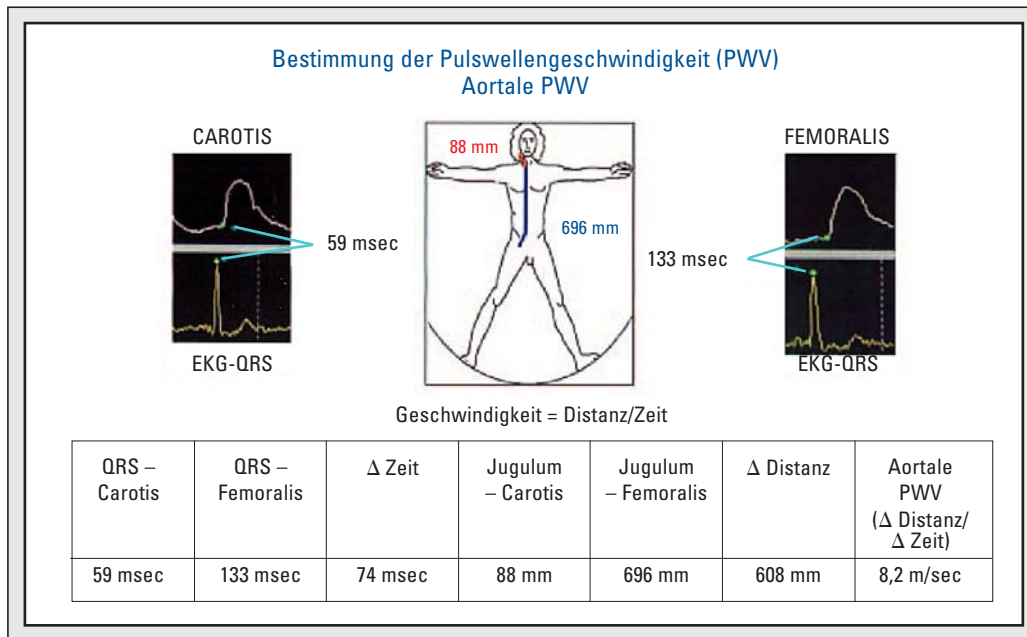


Abb. : Messung der Pulswellengeschwindigkeit

Nierenfunktion. Die glomeruläre Filtrationsrate erweist sich neben dem systolischen Blutdruck auch im multivariaten Modell als entscheidende Einflussgröße.

Veränderungen der Kollagen/Elastin-Ratio: Komplexe Interaktionen zwischen strukturellen und funktionellen Veränderungen der Gefäßwand insbesondere der großen Arterien vom elastischen Typ resultieren in einer erhöhten Gefäßsteifigkeit. Die relative Zusammensetzung der für Wandaufbau und Dehnbarkeit hauptverantwortlichen Matrixproteine Elastin und Kollagen bestimmt wesentlich die arterielle Gefäßsteifigkeit und wird normalerweise durch einen dynamischen Prozess des Auf- und Abbaus in einem stabilen Gleichgewicht gehalten. Dafür hauptverantwortlich sind katabole Matrixmetalloproteinasen (MMPs), die als Kollagenasen und Elastasen von Gefäßzellen wie auch Entzündungszellen (Makrophagen, neutrophile Granulozyten) gebildet und sezerniert werden. Ihre Enzymaktivität wird durch die Variabilität ihrer genetischen Expression/genetische Polymorphismen, von Plasmin, Thrombin und reaktiven Sauerstoffspezies gesteigert, andererseits durch spezifische Gewebsinhibitoren gehemmt. Die Kollagen/Elastin-Ratio steigt in der Peripherie des arteriellen Gefäßbaums an und verschiebt sich auch mit zunehmendem Lebensalter und damit einhergehender Fragmentation der elastischen Fasern zugunsten einer Kollagenvermehrung. Hoher Blutdruck, erhöhter intraluminaler Druck (wie bei atherosklerotischer Stenose oder chronischer Volumenüberladung) und ein mikroinflammatorisches Milieu (eine typische Risikokonstellation beim niereninsuffizienten Patienten) führen zur gesteigerten Bildung abnormen Kollagens und zur verminderten Elastin-Synthese. Daraus resultieren strukturell eine Zunahme der Intima-Media-Dicke sowie eine Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen. Eine weitere wichtige strukturelle Alteration, die zur Gefäßstei-

figkeit beiträgt, stellt die Bildung sog. „advanced glycation endproducts“ (AGEs) durch eine nicht-enzymatische Glykosylierung der Kollagenproteine dar. Die auf diese Weise veränderten Kollagenfasern bilden irreversible Cross-Links aus, wodurch strukturell veränderte, langlebige, dem hydrolytischen Umbau weniger zugängliche Kollagenmoleküle entstehen, die zu einer erhöhten Gefäßsteifigkeit führen.

Rolle der AGEs: Patienten mit chronischer Nierenin-

suffizienz und vor allem Dialysepatienten zeichnen sich durch die signifikant erhöhte Akkumulation von AGEs und deren Rezeptoren (RAGEs) aus. Vermittelt über diese Rezeptoren fördern AGEs auch die Bildung freier Sauerstoffradikale, proinflammatorischer Zytokine, Wachstumsfaktoren und Adhäsionsmoleküle und tragen auf diese Weise zur endothelialen Dysfunktion, gestörten endothelvermittelten Vasodilatation, Angiogenese und einem Phänotypen-Switch der glatten Gefäßmuskelzellen bei.

Neuroendokriner und parakriner Beitrag: Weitere wichtige zur Gefäßsteifigkeit beitragende Faktoren bei chronisch Nierenkranken sind neuroendokrine und parakrine Mechanismen, wie erhöhte Endothelin-Konzentrationen, eine verminderte NO-Bildung und erhöhte Spiegel endogener NO-Synthase-Hemmer (z. B. asymmetrisches Dimethylarginin), vor allem aber die Aktivierung des RAAS. Angiotensin II vermindert die Elastinsynthese, fördert die Kollagenbildung und vaskuläre Hypertrophie, beeinflusst die Matrixumbauvorgänge in der Gefäßwand und stellt einen potenten proinflammatorischen Mediator dar. Aldosteron stimuliert die Hypertrophie der glatten Gefäßmuskelzellen, induziert lokal eine Fibrosierung der Gefäßwand und trägt somit wie Angiotensin II unabhängig vom blutdrucksteigernden Effekt über strukturelle Gefäßwandveränderungen zur Gefäßsteifigkeit bei. Ebenfalls blutdruckunabhängig verstärkt eine erhöhte Kochsalzzufuhr die Gefäßsteifigkeit.

Gefäßverkalkung und Gefäßsteifigkeit

Gefäßverkalkung – ein feinregulierter, zellvermittelter Prozess: Eine zentrale Rolle in den mit erhöhter Gefäßsteifigkeit

einhergehenden strukturellen Gefäßveränderungen spielt die Gefäßverkalkung (insbesondere der Media), ein bei niereninsuffizienten Patienten sehr häufig anzutreffender Befund. Störungen im Knochen- und Mineralstoffwechsel sowie der Hyperparathyreoidismus per se, aber auch die Therapie (Vitamin D, kalziumhaltige Phosphatbinder) derselben tragen zur vaskulären Kalzifikation bei. Hierbei handelt es sich nicht nur um eine passive Kalzium-Phosphat-Ablagerung, sondern vielmehr um einen feinregulierten, zellvermittelten Prozess ähnlich der Knochenbildung. Nach zellulärer Schädigung transdifferenzieren die glatten Gefäßmuskelzellen in einen osteo- bzw. chondrozytenähnlichen Zelltyp, über die Aktivierung osteoblastärer Transkriptionsfaktoren (z. B. Cbfa-1) kommt es zur Expression typischer Knochenmatrixproteine wie etwa Osteocalcin, Osteonectin, BMP-2 (Bone Morphogenetic Protein 2). Bei gleichzeitig verminderter Konzentration aktiver gefäßwandassoziiierter oder systemisch zirkulierender Inhibitoren der ektopen Kalzifizierung (z. B. Matrix-Gla-Protein, Fetuin-A, Osteopontin, anorganisches Pyrophosphat) kommt es schließlich zur Ablagerung von Kalzium-Phosphat-Salzen (v. a. Hydroxylapatit) in der aus Knochenproteinen, apoptotischen Zellkörperchen und Kalzium-Phosphat-haltigen Matrixvesikeln bestehenden Matrix und somit zur ektopen Verkalkung. In Anwesenheit hoher Kalzium- und Phosphat-Spiegel (wie es bei niereninsuffizienten Patienten häufig der Fall ist) wird dieser zellabhängige Kalzifizierungsvorgang beschleunigt, erhöhte intrazelluläre Phosphat-Konzentrationen induzieren die osteoblastenähnliche Differenzierung der Gefäßmuskelzelle. Inflammation, mechanischer Scherstress, oxidativer Stress, Hyperphosphatämie und Elastinolyse fördern ihrerseits den osteogenen Matrixumbau und beeinträchti-

gen die vaskulären Regulationsmechanismen zur Limitierung der Kalziumablagerung.

Der Zusammenhang bei Niereninsuffizienten zwischen Mineral- und Knochenstoffwechselstörungen, Gefäßverkalkung und arterieller Gefäßsteifigkeit wurde zuletzt intensiv erforscht. Die Arbeitsgruppe um Gérard London fand in einer crosssektionellen Beobachtungsstudie eine alters- und blutdruckunabhängige negative Korrelation zwischen aortaler Gefäßsteifig- ►

keit, gemessen anhand der aortalen PWV, und den Serumkonzentrationen von 25-OH-Vitamin D₃ (Calcidiol) sowie 1,25-OH₂-Vitamin D₃ (Calcitriol). Da aber die Vitamin-D-Spiegel keine altersunabhängige Assoziation mit dem Ausmaß der arteriellen Verkalkung zeigten, wurden kalziumunabhängige Mechanismen wie etwa eine calcitriolvermittelte Hemmung des RAAS oder eine Vitamin-D-vermittelte Immunmodulation mit der Stimulation eines antiinflammatorischen Zytokinmusters (IL-10/IL-12 Ratio) als mögliche Erklärung diskutiert.

Darüber hinaus existieren aber auch Hinweise für eine direkte Interaktion zwischen Knochenstoffwechsel, Gefäßverkalkung und arterieller Gefäßsteifigkeit. So ließ sich bei Dialysepatienten mit mittels quantitativer Computertomographie gemessener abnehmender vertebraler Knochendichte (BMD, T-Score) ein Anstieg der aortalen PWV bestimmen. In einer sehr rezent publizierten Arbeit konnte auch ein positiver Zusammenhang zwischen oralem Kalzium-Load in Form kalziumhaltiger Phosphatbinder und aortaler Gefäßverkalkung (nativradiologischer semiquantitativer Aortenalk-Score) sowie arterieller Gefäßsteifigkeit (aortale PWV) nachgewiesen werden. Interessanterweise fand sich diese klare und hochsignifikante Assoziation nur bei Patienten mit knochenbiologisch nachgewiesener adynamer Knochenkrankung, während bei Patienten mit aktivem Knochenumbau keine derartige Relation bestand. Möglicherweise sind auch genetische Faktoren hierbei von Bedeutung.

In einer eigenen Querschnittsuntersuchung konnten wir bei Dialysepatienten mit dem heterozygoten Polymorphismus 121KQ des ENPP1-(Ektonukleotid-Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1)-Gens, welcher sich durch eine verminderte enzymatische Aktivität des Enzyms ENPP1 mit daraus resultierender geringerer Bildung des physiologischen Kalzifizierungsinhibitors Pyrophosphat auszeichnet, eine signifikant stärkere Koronarverkalkung und deutlich höhere aortale PWV als bei Patienten mit der Wildtyp-Variante nachweisen. Bei 131 Dialysepatienten fanden Raggi et al. eine auch nach vollständiger Adjustierung im multivariaten Modell unabhängige Assoziation zwischen nativradiologisch nachgewiesener Verkalkung der abdominalen Aorta und der aortalen PWV. Möglicherweise erlaubt die Kombination einfacher bildgebender Verfahren zur Abschätzung der aortalen Gefäßverkalkung in Kombination mit einer „funktionellen“ Messung im Sinne der PWV-Bestimmung eine noch bessere Risikostratifizierung und Indikationsstellung zur Therapieintensivierung.

Hämodynamische Folgen der erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit

Mit jedem Auswurf des Bluts aus dem linken Ventrikel entsteht eine Druckwelle, die sich mit der entsprechenden PWV entlang der Aorta in die Peripherie ausbreitet. An den peri-

pheren Gefäßverzweigungen wird diese Druckwelle reflektiert, sodass sich die resultierende summative zentrale Puls-welle aus der sich vorwärts ausbreitenden und der reflektierten Puls-welle zusammensetzt. Je steifer die Gefäße und somit je höherer die PWV, desto rascher läuft die Primärwelle in die Peripherie, desto mehr verlagert sich aber auch die reflektierte Welle in die späte Systole, der systolische aortale Blutdruck steigt an und die ventrikuläre Nachlast nimmt zu. Gleichzeitig sinkt der diastolische Druck, wodurch die während der Diastole stattfindende Koronardurchblutung beeinträchtigt wird, der Pulsdruck (i. e. die Blutdruckamplitude) steigt.

Zusammengefasst führt also eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit über zu früh einfallende reflektierte Pulswellen zu einer Zunahme der kardialen Nachlast, es entwickelt sich eine Linksherzhypertrophie, der myokardiale Sauerstoffbedarf steigt, obwohl gleichzeitig durch die Reduktion der Koronarperfusion das Sauerstoffangebot sinkt, eine koronare Ischämie wird aggraviert. Myokardiale Hypertrophie und Fibrose prädisponieren zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz und malignen Arrhythmie mit konsekutivem plötzlichen Herztod, den zwei häufigsten kardiovaskulären Todesursachen bei Dialysepatienten.

Arterielle Gefäßsteifigkeit und kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität

Die Pulswellengeschwindigkeit als Marker der arteriellen Gefäßsteifigkeit stellt einen wesentlichen prognostischen Marker für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und der Gesamtmortalität dar. Bei terminal niereninsuffizienten Patienten ist nach multivariater Adjustierung ein Anstieg der PWV um 1 m/s mit einem um 14 % erhöhten Gesamtmortalitätsrisiko sowie einem im gleichen Ausmaß erhöhten Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis verbunden. Dabei ist der prädiktive Wert der PWV signifikant besser als jener des peripheren Pulsdrucks oder der linksventrikulären Masse. In einer weiteren Untersuchung von Blacher et al. hatten Patienten in der höchsten PWV-Terzile (PWV >12 m/s) verglichen mit Patienten in der untersten Terzile (PWV < 9,4 m/s) eine um das 6-Fache erhöhte adjustierte kardiovaskuläre Mortalität. Die herausragende Bedeutung der arteriellen Gefäßsteifigkeit als unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse konnte neben der Population der niereninsuffizienten Patienten auch bei Patienten mit unkomplizierter essenzieller Hypertonie, bei Typ-2-Diabetikern, bei älteren Personen (> 70 Jahre) und in der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen werden.

PWV als unabhängiger prädiktiver Wert: Die arterielle Gefäßsteifigkeit sollte nicht nur als ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, sondern vielmehr bereits als „intermediärer Endpunkt“ betrachtet werden. Denn auch nach vollstän- ▶

diger Adjustierung für alle traditionellen Risikofaktoren stellt die arterielle Gefäßsteifigkeit einen unabhängigen prädiktiven Wert dar, der auch einer Kombination von klassischen Risikofaktoren (wie etwa im Framingham Risk Score) überlegen ist. Während die einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren aber bei ihrer Bestimmung nur einen temporären Einblick in die wahre Risikosituation gewähren und über die Zeit fluktuieren, gibt die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit Auskunft über den kumulativen Effekt und die Interaktionen der einzelnen Risikofaktoren auf ein intermediäres Zielorgan mit direkten pathophysiologischen Konsequenzen für kardiovaskuläre Endpunkte: die Aorta.

Gesamtüberleben nur bei PWV-Reduktion verbessert: Auch im Langzeitverlauf durch Therapiemaßnahmen erzielte Änderungen der aortalen PWV sind von prognostischer Bedeutung. In der bahnbrechenden Arbeit von Guerin et al., in der erstmals auch gezeigt werden konnte, dass eine Reduktion der arteriellen Gefäßsteifigkeit unabhängig von einer Besserung klassischer Risikofaktoren das Gesamtüberleben erhöht, wurden 150 hypertensive Dialysepatienten mittels ACE-Hemmer oder Kalziumkanalblocker behandelt und über 4 Jahre beobachtet. Die kardiovaskuläre Prognose und das Gesamtüberleben der Patienten verbesserten sich dabei dann, wenn unter der antihypertensiven Therapie die aortale PWV abnahm. War dies nicht der Fall, so war die Mortalität trotz identer peripherer Blutdrucksenkung 2,6-fach erhöht.

Therapeutische Beeinflussung der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Derzeit liegen leider keine randomisierten Studien mit ausreichender Fallzahl vor, die den Einfluss verschiedener therapeutischer Strategien auf die arterielle Gefäßsteifigkeit untersuchen. Ebenso fehlen kardiovaskuläre Endpunktstudien, die sich an der arteriellen Gefäßsteifigkeit (aortalen PWV) als therapeutischem Endpunkt orientieren. Die zuvor erwähnte Untersuchung von Guerin bietet aber einen ersten Anhaltspunkt einer PWV-gesteuerten medikamentösen kardiovaskulären Risikoreduktion.

Blutdruck- und Lipidsenkung: Da der intramurale Druck in einem Gefäß per se die PWV mitbestimmt, ist es nicht verwunderlich, dass jede medikamentöse oder auch nicht-pharmakologische Blutdrucksenkung diesen Parameter verändert. Nachgewiesenermaßen vermindern insbesondere ins RAAS eingreifende Substanzen (ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker und Aldosteronantagonisten) über funktionelle und strukturelle Mechanismen die Gefäßsteifigkeit. Auch pleiotrope Effekte von Statinen versprechen eine Therapiemöglichkeit, wie bei diabetischen Hämodialysepatienten gezeigt werden konnte.

Reduktion der Gefäßverkalkung: Aufgrund der starken Assoziation zwischen Gefäßverkalkung und Gefäßsteifigkeit stellen alle pharmakologischen Interventionen zur Reduktion oder Progressionsverzögerung der Gefäßverkalkung einen möglichen Ansatzpunkt zur Verminderung der Gefäßsteifigkeit dar. In Bezug auf die Wahl des Phosphatbinders (kalziumhaltig vs. Sevelamer) deutet nur eine kleine Studie auf einen möglichen Vorteil von Sevelamer mit vermindertem Kalzium-Load und gleichzeitig signifikant reduzierter arterieller Gefäßsteifigkeit hin. Die Ergebnisse der im vergangenen Jahr publizierten DCOR-Studie sowie der rezent veröffentlichten DCOR-Subanalysen zum Einfluss von Sevelamer und kalziumhaltigem Phosphatbinder auf die kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtsterblichkeit haben aufgrund fehlender Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen diese Idee zwar relativiert, aber aufgrund fehlender Daten zur PWV und mit ihr assoziierten „harten“ klinischen Endpunkten nicht ausgeschlossen.

Inhibition der AGE-Bildung: Eine weitere Therapiemöglichkeit der arteriellen Gefäßsteifigkeit mit strukturellem Ansatz ohne Beeinflussung systemischer hämodynamischer Parameter besteht einerseits in der Hemmung der AGE-Bildung durch Substanzen wie Pyridoxamin, ALT-946 und OPB-9195, andererseits in der pharmakologischen Auflösung bereits bestehender AGE-Cross-Links. Erste hoffnungsvolle Ergebnisse liegen hierbei für Alagebrium (ALT-711) vor. Ob eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch eine therapeutische Modifikation der arteriellen Gefäßsteifigkeit bei niereninsuffizienten Patienten erzielt werden kann, bleibt abzuwarten. ■

Literatur beim Verfasser

NEPHRO Spot

Die arterielle Gefäßsteifigkeit stellt einen starken und unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor bei niereninsuffizienten Patienten dar. Strukturelle und funktionelle Mechanismen auf dem Boden traditioneller, aber auch zusätzlicher, teils urämiespezifischer arteriosklerosefördernder Faktoren sind dafür verantwortlich. Die klinischen Konsequenzen einer erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit sind isolierte systolische Hypertonie, Linksventrikelhypertrophie und verminderte Koronarperfusion. Dadurch erklärt sich möglicherweise die exzessiv erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität dieser Patientenpopulation. Therapeutische Strategien zur Prävention und/oder Reduktion funktioneller und struktureller mit erhöhter Gefäßsteifigkeit einhergehender Gefäßwandalterationen verbessern möglicherweise das kardiovaskuläre Überleben niereninsuffizienter Patienten.

DIAGNOSTIK UND THERAPIE

Sekundäre Hypertonie

Univ.-Prof. Dr. Anton Luger

Leiter der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Wenngleich die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit erhöhtem Blutdruck eine primäre Hypertonie aufweist, ist es erforderlich, aufgrund der klinischen Symptomatik jene 10–20 % zu erfassen, bei denen eine sekundäre Hypertonie vorliegt. Dies einerseits, weil die sekundäre Hypertonie häufig mit einer überaus schlechten Prognose und signifikant erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden ist, andererseits die Hypertonie das erste Symptom einer Erkrankung mit vielen anderen Auswirkungen auf den Organismus darstellen kann und schließlich die Behandlung der zugrunde liegenden Ursache in vielen Fällen mit einer Normalisierung des Blutdrucks verbunden ist.

Die möglichen Ursachen für eine sekundäre Hypertonie sind überaus vielfältig (*Tab. 1*) und dementsprechend schwierig gestaltet sich auch die Diagnose einer sekundären Hypertonie. An das Vorliegen einer sekundären Hypertonie sollte insbesondere bei einem plötzlichen Auftreten einer Hypertonie, einer therapierefraktären Hypertonie (durch 3 oder mehr Antihypertensiva nicht suffizient behandelbar) und der Manifestation vor dem 30. Lebensjahr gedacht werden.

Renovaskuläre Hypertonie

Die renovaskuläre Hypertonie ist die häufigste Form der sekundären Hypertonie und wird durch eine Stenose einer oder beider Nierenarterien verursacht. Je nachdem ob die Nierenarterienstenose durch atherosklerotische Veränderungen oder fibromuskuläre Dysplasie bedingt ist, ist die Manifestation im höheren bzw. jüngeren Lebensalter zu erwarten.

Diagnose: Als erste diagnostische Maßnahme kann die Duplexsonographie bei günstigen Bedingungen (schlanker Patient, geübter Untersucher) angesehen werden, in weiterer Folge die MR- oder CT-Angiographie.

Therapie: Ist der erhöhte Blutdruck medikamentös nicht zufrieden stellend behandelbar, ist die Indikation für eine perkutane Intervention – Dilatation bzw. Stentimplantation – gegeben. Bei der medikamentösen Therapie ist zu bedenken, dass es durch Therapie mit ACE-Hemmern bzw.



Univ.-Prof. Dr.
Anton Luger

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten aufgrund einer stärkeren Dilatation des Vas efferens und damit Abfall des glomerulären Filtrationsdrucks zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen kann. Allerdings kann bei bereits fixierter Hypertonie eine interventionelle Beseitigung einer Nierenarterienstenose die zuvor durch die Stenose geschützte Niere schädigen.

Renoparenchymatöse Hypertonie

Diagnose: Zahlreiche in *Tab. 1* angeführte Nierenerkrankungen können zu einer Hypertonie führen, wobei neben der Harn- und Blut-Analyse die Sonographie der Nieren den ersten diagnostischen Schritt darstellt. Im Harn sollte neben Harnstreifen und Sediment sowie Quantifizierung einer etwaigen Proteinurie bei Vorliegen einer Hämaturie die Erythrozytenmorphologie untersucht werden. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Glomerulonephritis sollten weitere Blutuntersuchungen hinsichtlich einer immunologischen Erkrankung veranlasst werden. Häufig führt aber erst die Nierenbiopsie zur Diagnose der Erkrankung.

Therapie: ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten stellen die Basis der antihypertensiven Therapie der renoparenchymatösen Hypertonie dar. Meist ist jedoch eine Kombinationstherapie mit mehreren Präparaten erforderlich.

Endokrine Hypertonie (*Tabelle 2*)

Primärer Hyperaldosteronismus (Morbus Conn)

Der primäre Hyperaldosteronismus ist die häufigste endokrine Ursache einer sekundären Hypertonie. Neueren Untersuchungen zufolge liegt ein primärer Hyperaldosteronismus bei 5–7 % aller Patienten mit Bluthochdruck vor. Im Gegensatz zur Nierenarterienstenose, wo es infolge einer Minderperfusion der betroffenen Niere zu einem Anstieg der Renin- und Aldosteron-Sekretion kommt, wird beim primären Hyperaldosteronismus die Renin-Sekretion durch ▶

Tabelle 1: Ursachen einer sekundären Hypertonie

1. **renovaskulär**
Nierenarterienstenose durch Atherosklerose oder fibromuskuläre Dysplasie
2. **renoparenchymatös**
 - a) Glomerulonephritis
 - b) chronische Pyelonephritis
 - c) Zystennieren
 - d) diabetische Nephropathie
 - e) Nephrosklerose
3. **endokrine Ursachen**
 - a) primärer Hyperaldosteronismus (Morbus Conn)
 - b) Phäochromozytom
 - c) Cushing-Syndrom
 - d) Hyperthyreose, aber auch Hypothyreose
 - e) Akromegalie
 - f) primärer Hyperparathyreoidismus
 - g) adrenogenitales Syndrom
 - h) reninproduzierender Tumor
4. **Medikamente**
 - a) Glukokortikoide
 - b) Östrogene
 - c) nicht-steroidale Antirheumatika
 - d) Cyclosporin A
 - e) Tacrolimus
 - f) Erythropoetin
 - g) Psychopharmaka
 - h) Sibutramin
 - i) Sympathikomimetika
5. **kardiovaskuläre Ursachen**
 - a) Aortenisthmusstenose
 - b) Aorteninsuffizienz
 - c) Aortenbogenanomalien
 - d) Bradykardie
6. **andere Formen**
 - a) Schwangerschaftshypertonie
 - b) Schlafapnoe
 - c) neurogen

die erhöhte Serum-Aldosteron-Konzentration unterdrückt. Als Ursache für den primären Hyperaldosteronismus kommen in erster Linie Adenome der Nebennierenrinde in Frage, seltener mikro- und makronoduläre Hyperplasie und Karzinome. Häufig fehlt die in Lehrbüchern angeführte Hypokaliämie, die Serum-Kalium-Konzentration liegt aber bei etwa der Hälfte aller Patienten im unteren Referenzbereich. Auch die aufgrund der Natrium-Retention zu erwartenden Ödeme sind selten zu beobachten und dann meist nicht stark ausgeprägt.

Die Diagnose des primären Hyperaldosteronismus gestaltet sich oft sehr schwierig, da nahezu alle Antihypertensiva das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen. Dies gilt für ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker, Aldo-

steron-Antagonisten, Beta-Blocker und Diuretika, Spironolacton interferiert darüber hinaus auch mit der Laborbestimmung von Aldosteron. Für die Diagnostikphase sind am besten Kalzium-Antagonisten geeignet.

Als Suchtest hat sich in den letzten Jahren die Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten etabliert. Beträgt der Quotient mehr als 50, muss der Verdacht auf das Vorliegen eines Morbus Conn durch einen weiteren Test bestätigt werden, was meist durch eine Salzbelastung erfolgt. Diese kann einerseits in der oralen Gabe von 3 x täglich 1 g Kochsalz über 2 Tage oder der Infusion von 2 Litern NaCl 0,9 % über 4 Stunden bestehen, alternativ kann auch das Mineralokortikoid Fludrokortison oral verabreicht werden. Da hierzu, wie oben angeführt, die meisten Antihypertensiva abgesetzt werden müssen und es durch die Kochsalz-Belastung zu einem weiteren Blutdruckanstieg kommen kann, werden diese Tests meist stationär durchgeführt. Führt die Kochsalz-Belastung zu keinem Absinken der Serum-Aldosteron-Konzentration, kann ein primärer Hyperaldosteronismus angenommen werden.

Kann durch bildgebende Verfahren – MRT oder CT, beide Verfahren verfügen über das gleiche Auflösungsvermögen und sind daher in der Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus als gleichwertig anzusehen – eine Raumforderung im Bereich der Nebennierenrinden dargestellt werden, kann bei jüngeren Patienten von einem Nebennierenrinden-Adenom ausgegangen werden.

Therapie: Da bei älteren Patienten häufig eine mikro- oder makronoduläre Hyperplasie vorliegt, sollte ein Venensampling durchgeführt werden, falls ein operatives Vorgehen in Erwägung gezogen wird. Alternativ eignet sich zur Therapie des primären Hyperaldosteronismus der Aldosteron-Antagonist Spironolacton sehr gut, ist allerdings häufig mit Libidoverlust, Impotenz, Gynäkomastie und Mastodynie verbunden. Eplerenon ist in Österreich nicht zur Therapie des primären Hyperaldosteronismus zugelassen.

Phäochromozytom

Die für das Phäochromozytom typische paroxysmale Hypertonie liegt nicht immer vor, sodass auch bei einer konstanten Hypertonie mit Palpitationen, Schwitzen und Kopfschmerzen an das mögliche Vorliegen eines Phäochromozytoms gedacht werden sollte.

Die Diagnose des Phäochromozytoms besteht im Nachweis erhöhter Plasma-Konzentrationen von Metanephrin und/oder Normetanephrin bzw. deren Ausscheidung im 24-Stunden-Harn. Die Bestimmung der Ausscheidung von Adrenalin, Nor-

Tabelle 2: Diagnostische Schritte bei Verdacht auf das Vorliegen einer endokrinen Hypertonie

	Suchtest	Bestätigungstest*
Primärer Hyperaldosteronismus	Plasma-Renin-Aktivität und Serum-Aldosteron-Konzentration, ev. Aldosteron-Ausscheidung im 24-h-Harn	Salz-Belastung (oral oder i. v.) ev. Venen-Sampling
Phäochromozytom	Plasma-Konzentration von Metanephrin und Normetanephrin oder deren Ausscheidung im 24-h-Harn	selten Clonidin-Test erforderlich
Cushing-Syndrom	Dexamethason-Hemmtest (Kurztest), Kortisol-Ausscheidung im 24-h-Harn	Differenzierung zentral/adrenal/ektop: CRH-Test Dexamethason-Hemmtest (2 Stufen) ev. Sinus-petrosus-Sampling
Hyperthyreose, Hypothyreose	TSH, fT ₄	_____
Akromegalie	Plasma-/Serum-Konzentration von GH und IGF-1	GH-Suppressionstest mit 75 g Glukose
Primärer Hyperparathyreoidismus	Serum-Konzentration von Kalzium und Parathormon	_____
Seltene Formen des adrenogenitalen Syndroms	Serum-Konzentration von Corticosteron, Desoxycorticosteron, 11-Desoxycortisol	Steroidsekretionsmuster
Reninproduzierender Tumor	Plasma-Renin-Konzentration Serum-Aldosteron-Konzentration	_____

* Bestätigungstests sollten in aller Regel in einer Spezialabteilung durchgeführt werden.

CRH: Corticotropin Releasing Hormon
 GH: Somatotropin
 IGF-1: Insulin-like Growth Factor
 TSH: thyreoideastimulierendes Hormon
 fT₄: freies Tetrajodthyronin = freies Thyroxin

adrenalin und Dopamin im 24-Stunden-Harn weist eine geringere Sensitivität und Spezifität auf. In beiden Fällen muss jedoch berücksichtigt werden, dass zahlreiche Medikamente – wie Labetolol und Bisoprolol, L-Dopa, Acetaminophen und trizyklische Antidepressiva – ebenso wie Koffein und Alkohol erhöhte Werte verursachen können. Gering erhöhte Werte für Plasma- oder Harn-Metanephrin/Normetanephrin können nicht als Beweis für das Vorliegen eines Phäochromozytoms gewertet werden, dies gilt erst für Werte, die über dem 4-Fachen des oberen Referenzbereiches liegen.

Als bildgebendes Verfahren ist beim Phäochromozytom der MRT der Vorzug zu geben, da nach Verabreichung von jodhaltigen Kontrastmitteln im Rahmen einer CT krisenhafte Blutdruckanstiege beschrieben sind. Zum Nachweis/Aus-

schluss extraadrenal gelegener katecholaminproduzierender Tumoren sollte die Meta-Jod-Benzyl-Guanidin-(MIBG)-Szintigraphie eingesetzt werden, die eine sehr hohe Spezifität aufweist, oder aber auch die Positronenemissionstomographie mit Fluorodopa (F-Dopa-PET).

Therapie: Die unilaterale Adrenalektomie ist die Therapie der Wahl des Phäochromozytoms. Im Rahmen der Operationsvorbereitung und auch zur Vermeidung intraoperativer Blutdruckkrisen sollten jedenfalls Alpha-Blocker (Phenoxybenzamin oder Doxazosin) eingesetzt werden. Bei Inoperabilität ist häufig die Kombination mit anderen Antihypertensiva erforderlich. Die Gabe von Beta-Blockern vor Alpha-Blockern sollte jedenfalls vermieden ▶

werden, da sie zu einem weiteren Blutdruckanstieg führen kann.

Cushing-Syndrom

Wenngleich die somatischen Veränderungen des Cushing-Syndroms häufig sehr eindrucksvoll sind, kann gelegentlich auch die Hypertonie jenes Symptom sein, das den Patienten zum Arzt und zur Diagnose führt. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (> 80 %) ist ein Cushing-Syndrom durch ein ACTH-produzierendes Hypophysen-Adenom (Morbus Cushing) verursacht, seltener durch ein Adenom der Nebennierenrinde, durch ein Karzinom der Nebennierenrinde oder als Paraneoplasie im Rahmen eines ektopen ACTH-produzierenden Tumors.

Diagnose: Als Suchtest zum Nachweis eines Hyperkortizismus sind der Dexamethason-Hemmtest und die Bestimmung der Kortisol-Ausscheidung im 24-Stunden-Harn geeignet. An manchen Stellen ist auch die Bestimmung der Speichel- bzw. Serum-Kortisol-Konzentration um 23.00 Uhr bzw. 24.00 Uhr etabliert, da es beim Cushing-Syndrom zu einer Aufhebung der normalen zirkadianen Tagesrhythmik von Kortisol kommt. Beim Dexamethason-Hemmtest wird um 23.00 Uhr 1 mg Dexamethason oral verabreicht und am nächsten Tag um 08.00 Uhr die Serum-Konzentration von Kortisol bestimmt. Diese sollte zum Ausschluss eines Cushing-Syndroms < 1,8 µg/dl liegen. Ist die Ausscheidung von Kortisol erhöht und kann die Serum-Kortisol-Konzentration durch Dexamethason nicht unterdrückt werden, ist in weiterer Folge die Unterscheidung zwischen ACTH-abhängigen und ACTH-unabhängigen Formen des Cushing-Syndroms erforderlich. Dies erfolgt primär durch den CRH-Test (intravenöse Verabreichung von 100 µg CRH). Beim zentralen Cushing kommt es dabei zu einer gesteigerten Stimulation der basal schon erhöhten Plasma-ACTH-Konzentrationen bei gleichzeitig erhöhten Serum-Kortisol-Konzentrationen. Bei adrenalen Ursachen ist Kortisol erhöht, ACTH basal unterdrückt und durch CRH nicht stimulierbar. Bei der ektopen ACTH-Produktion sind die basalen Werte von ACTH mäßig bis stark erhöht, das Ansprechen auf CRH meist nicht stark ausgeprägt. Der nächste diagnostische Schritt ist der so genannte Liddle-Test, wobei jeweils über 2 Tage im Abstand von jeweils 6 Stunden 0,5 mg bzw. 2 mg Dexamethason oral verabreicht werden und die Serum-Kortisol-Konzentration am Tag 3 und 5 gemessen wird. Beim zentralen Cushing kommt es zu einem Abfall der Serum-Kortisol-Konzentration, beim adrenal bzw. paraneoplastisch verursachten bleibt die Suppression aus. Da die angeführten Tests nicht immer eine genaue Unterscheidung zwischen hypophysä-

rer oder ektoper ACTH-Produktion erlauben, ist gelegentlich ein Sinus-petrosus-Sampling erforderlich.

Als bildgebende Verfahren für die Hypophyse sollte aufgrund des höheren Auflösungsvermögens lediglich die MRT Anwendung finden. Für die Nebennieren können wahlweise MRT und CT eingesetzt werden. Die Lokalisationsdiagnostik beim Cushing-Syndrom wird auch dadurch erschwert, dass im Bereich der Hypophyse Inzidentalome eine Prävalenz von 10 % und im Bereich der Nebennieren von 2 % aufweisen. Der Nachweis einer Kortisol-Überproduktion und einer Raumforderung im Bereich der Hypophyse oder Nebenniere lässt somit noch keine sichere Diagnose zu, sondern erfordert die beschriebene, oft schwierige Differenzialdiagnostik, die Spezialabteilungen vorbehalten bleiben sollte.

Therapie: Die Therapie der ersten Wahl bei Cushing-Syndrom jeder Art stellt die operative Entfernung des Adenoms aus der Hypophyse oder Nebennierenrinde (meist durch unilaterale Adrenalectomie) bzw. des Karzinoms dar. Aufgrund der deletären Wirkungen einer Kortisol-Überproduktion muss diese jedenfalls beseitigt werden. Wenn dies durch die angeführten Operationen nicht gelingt, ist eine bilaterale Adrenalectomie oder medikamentöse Blockierung der Kortisol-Synthese durch Ketoconazol, Fluconazol oder Mitotan indiziert.

Hyper- und Hypothyreose

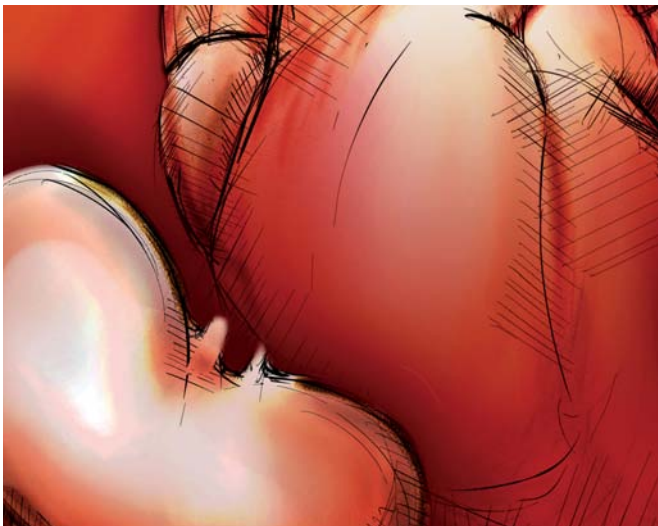
Meist wird die Hyperthyreose mit Hypertonie in Verbindung gebracht, weniger bekannt ist, dass auch die Hypothyreose durch periphere Vasokonstriktion zu Hypertonie führen kann.

Diagnose: Die Diagnostik der Hyper- und Hypothyreose besteht in einer Bestimmung von TSH sowie fT₄ und/oder fT₃ gemeinsam mit Palpation und Sonographie der Schilddrüse. Bei Vorliegen von Knoten sollte jedenfalls auch eine Szintigraphie zum Nachweis etwaiger heißer Knoten durchgeführt werden, bei Verdacht auf Morbus Basedow die Bestimmung der TSH-Rezeptor-Antikörper, bei Verdacht auf Morbus Hashimoto der Schilddrüsen-Peroxidase-Antikörper.

Therapie: Die Hyperthyreose kann durch Thyreostatika, Operation oder Radiojod-Therapie behandelt werden, bei der Hypothyreose ist die Indikation für eine Substitutionstherapie mit L-Thyroxin gegeben.

Akromegalie

Die Hypertonie ist ein häufiges Symptom der Akromegalie. Im Vordergrund stehen jedoch die somatischen Veränderungen. ►



Diagnose: Auch bei sehr stark erhöhten Werten von Somatotropin und IGF-1 (Insulin-like Growth Factor, dessen Produktion in der Leber durch GH stimuliert wird) sollte die Diagnose durch einen Suppressionstest mit oraler Verabreichung von 75 g Glukose bestätigt werden, wobei die Somatotropin-Serum-Konzentration nicht auf < 1 ng/ml unterdrückt werden kann.

Therapie: Aufgrund der massiv erhöhten Morbidität und Mortalität bei Somatotropin-Überproduktion ist eine Normalisierung der gesteigerten Somatotropin-Sekretion jedenfalls erforderlich. Auch hier stellt in erster Linie das operative Vorgehen, meist durch transsphenoidale Entfernung des Hypophysen-Adenoms, die Therapie der ersten Wahl dar. Da jedoch in Abhängigkeit von Lage und Größe des Hypophysen-Adenoms die GH-Überproduktion in bis zu 50 % der Fälle nicht normalisiert werden kann, ist oft in zweiter Linie eine medikamentöse Behandlung erforderlich. Dazu stehen Somatostatin-Analoga (Octreotid und Lanreotid), Bromocriptin und der GH-Antagonist Pegvisomant zur Verfügung. Auch radiochirurgische Verfahren bilden einen wesentlichen Bestandteil der Therapie der Akromegalie, wenn diese durch einen primären operativen Eingriff nicht saniert werden konnte.

Primärer Hyperparathyreoidismus

Müdigkeit, depressive Verstimmung und Verlust von Knochenmineraldichte stehen beim primären Hyperparathyreoidismus im Vordergrund, die Hypertonie ist meist nicht stark ausgeprägt.

Diagnose: Die charakteristische Befundkonstellation besteht in der gleichzeitigen Erhöhung der Serum-Konzentrationen von Kalzium und Parathormon, die Serum-Konzentration von Phosphat ist häufig vermindert. Nach Sicherung der Labordiagnose erfolgt die Lokalisationsdiagnostik mittels der Sonographie des Halses und der Methoxy-Isobutyl-Isonitril-Scintigraphie (MIBI-Scan).

Therapie: Auch beim primären Hyperparathyreoidismus stellt die operative Entfernung des Adenoms die Therapie der ersten Wahl dar. Selten sind eine 4-Körperchen-Hyperplasie bzw. ein ektopes Adenom oder ein Karzinom die Ursache. Präoperativ kann bei stark ausgeprägter Hyperkalzämie bzw. Ablehnung der Operation durch den Patienten die Serum-Kalzium-Konzentration durch intravenöse Verabreichung von Bisphosphonaten normalisiert werden.

Adrenogenitales Syndrom

Diagnose: Sehr seltene Enzymdefekte der Steroid-Synthese (17 α -Hydroxylase-Mangel und 11 β -Hydroxylase-Mangel) können mit einer massiven Hypertonie einhergehen. Dies ist auf die überschießende Produktion von Steroiden (Cortico-steron, 11-Desoxycorticosteron und 11-Desoxycortisol) mit starker Mineralokortikoid-Wirkung zurückzuführen. Bei klinischem Verdacht (Hypertonie mit Virilisierung bzw. fehlender Entwicklung von sekundären Geschlechtsmerkmalen bei Mädchen bzw. Feminisierung bei Knaben) wird die Diagnose durch Bestimmung der Serum-Konzentration der oben angeführten Hormone bestätigt.

Therapie: Die orale Verabreichung von Glukokortikoiden stellt die Therapie dar, wodurch die aufgrund der fehlenden Feedback-Inhibierung vermehrte Sekretion von ACTH und der vor dem Enzymmangel liegenden Hormone reduziert wird.

Reninproduzierender Tumor

Als paraneoplastisches Syndrom kommt es äußerst selten zu einer überschießenden Produktion von Renin und damit auch zu einer gesteigerten Produktion von Aldosteron. ■

Literatur beim Verfasser

NEPHRO Spot

Bei etwa 10–20 % aller Patienten mit Hypertonie liegt eine sekundäre Verursachung vor. Bei jeder plötzlich auftretenden schweren bzw. therapierefraktären Hypertonie sollte, insbesondere bei jungen Personen (unter 30 Jahren) ohne Risikofaktoren, an das Vorliegen einer sekundären Hypertonie gedacht und entsprechende diagnostische Schritte veranlasst werden. In vielen Fällen resultiert die Therapie der einer Hypertonie zugrunde liegenden Ursache in einer Normalisierung des Blutdrucks.