

Behandlung bei chronischem Nierenversagen

Vincent Bourquin^a, Pierre-Yves Martin^b

Hôpitaux Universitaires de Genève

^a Service de Médecine interne générale, ^b Service de Néphrologie



Quintessenz

- Chronisches Nierenversagen (CNV) stellt ein schwerwiegendes Problem für die öffentliche Gesundheit dar, da es als Vorstufe eines terminalen Nierenversagens (TNV) gilt, das eine Dialyse oder Transplantation erforderlich macht. Ein frühzeitiges Erkennen eines chronischen Nierenversagens ist wichtig, um das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen und die Krankheitsfolgen zu verringern.
- Ein Fortschreiten der Krankheit lässt sich durch eine optimale Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren verlangsamen. Hierbei ist vor allem eine Blutdrucksenkung auf Zielwerte von <130/80 mm Hg von entscheidender Bedeutung. Als Behandlung der ersten Wahl sollten hierfür zunächst Blutdrucksenker mit Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems gegeben werden.
- Wichtig ist auch die Kenntnis der Folgen eines CNV (z.B. Anämie, Hyperkaliämie, Ödeme, Störungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels, Fehlernährung, metabolische Azidose), da eine geeignete Behandlung die entsprechende Morbidität verringern kann.
- Patienten mit CNV sollten frühzeitig an einen Nephrologen überwiesen werden. Bei nur mässig ausgeprägtem CNV sollte ein Nephrologe für die Diagnostik zuständig sein, die anschliessende Therapie kann aber nach entsprechenden Anweisungen dem Hausarzt überlassen werden. Bei fortgeschrittenem CNV ($Cl_{Krea} < 30$ ml/min) nimmt der Nephrologe eine wichtigere Rolle bei der Behandlung des Patienten ein, da er ihn informieren und auf eine Nierenersatztherapie (Hämo- oder Peritonealdialyse oder Transplantation) vorbereiten muss.

Summary

Chronic kidney disease: therapy and care

- *Chronic kidney disease (CKD) leading to kidney failure necessitating renal replacement therapy is a major public health problem. It is therefore important to identify CKD early in order to slow its progression toward kidney failure and to decrease its morbidities.*
- *CKD progression can be delayed by optimal clinical action on cardiovascular risk factors, with emphasis on hypertension treatment (target: <130/80 mm Hg). A treatment blocking the renin-angiotensin-aldosterone system is the first choice.*
- *The metabolic consequences of CKD have to be evaluated since their appropriate treatment decrease the associated morbidities: anemia, hyperkalemia, fluid overload, abnormal bone metabolism, malnutrition, metabolic acidosis.*
- *An early referral to the nephrologist is necessary. When chronic kidney failure is moderate, the nephrologist can provide a set of recommended interventions to the primary care physician. When the kidney failure is severe ($CrCl < 30$ ml/min), the nephrologist assume a more important responsibility to prepare the patient for renal replacement therapy.*

Einleitung

Chronisches Nierenversagen (CNV) stellt ein schwerwiegendes Problem für die öffentliche Gesundheit dar, da es als Vorstufe eines terminalen Nierenversagens (TNV) gilt, das eine Dialyse oder Transplantation erforderlich macht. Im Jahr 2004 wurden in der Schweiz etwa 3000 Dialysepatienten registriert, 256 Patienten mit CNV erhielten eine Nierentransplantation. Diese Massnahmen gehen mit Behandlungskosten von ungefähr 180 Millionen Franken einher. Bei der Behandlung eines Patienten mit Nierenversagen muss der praktische Arzt zunächst feststellen, ob es sich um ein akutes oder ein chronisches Nierenversagen handelt. Anschliessend ist zu prüfen, ob eine glomeruläre, interstitielle oder vaskuläre Nierenerkrankung vorliegt (Tab. 1 ). Hierzu werden eine zielgerichtete Anamnese erhoben und der Urin mit einem Streifentest auf das Vorliegen einer Proteinurie untersucht. Für eine endgültige Diagnose sind häufig immunologische und/oder serologische Untersuchungen, Nierenbiopsien und/oder bildgebende Verfahren zur Darstellung des Harntrakts erforderlich.

Tabelle 1. Häufigkeit der verschiedenen Ätiologien des CNV laut qualitativer Evaluierung der Dialysezentren der Romandie im März 2001 [1].

Primäre Glomerulonephritis (15%)
Fokal-segmentale Glomerulonephritis
Membranöse Glomerulonephritis
Membranoproliferative Glomerulonephritis
Diabetische Nephropathie (15%)
Hypertone Nephroangiosklerose (31%)
Interstitielle Nephritis (14%)
Polyzystische Erkrankungen (11%)
Sonstige Ätiologien (16%)
Obstruktive Nephropathie
Vaskulitis
Lupusnephritis
Renale Amyloidose
Ischämische Nephropathie
Sonstige erbliche Krankheiten (Alport-Syndrom usw.)
Unbekannte Ätiologien

Die Therapie beginnt in der Regel mit der Feststellung und Behandlung der reversiblen Ursachen des Nierenversagens. In verschiedenen sehr aussagekräftigen Studien wurde nachgewiesen, dass das Fortschreiten eines Nierenversagens durch eine wirksame Blutdrucksenkung, insbesondere mit Medikamenten, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hemmen, verlangsamt werden kann. Auch eine Verringerung der Proteinaufnahme und eine Verbesserung der Blutzuckereinstellung bei Diabetikern haben sich als wirksam erwiesen, wenn auch in einem geringeren Mass als die Behandlung mit Blutdrucksenkern. Nach der Einleitung dieser Massnahmen müssen die Folgen eines fortschreitenden CNV, zum Beispiel Ödeme, Hyperkaliämie, metabolische Azidose, Störungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels, Fehlernährung oder Anämie, vorhergesehen und behandelt werden.

Der vorliegende Artikel erläutert die wichtigsten Schritte einer optimalen Behandlung bei chronischem Nierenversagen. Die Empfehlungen stützen sich vor allem auf die «Europäischen Best-Practice-Leitlinien» («European Best Practice Guidelines», EBPG), die im Internet unter <http://oxfordjournals.org/supplements.dtl> eingesehen werden können, sowie auf die Empfehlungen der K/DOKI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), abzurufen unter www.kdoqi.org.

Definition


Die chronische Nierenerkrankung, die im allgemeinen als chronisches Nierenversagen oder chronische Niereninsuffizienz bezeichnet wird, weist in der Regel eines der folgenden Merkmale auf:

- ein pathologischer Nierenbefund (Histologie, Urinsediment, Bildgebung);
- eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ während mindestens drei Monaten [2].

Dies bedeutet, dass bei einer GFR von $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in jedem Fall eine chronische Nierenerkrankung vorliegt, unabhängig davon, ob

ein pathologischer Nierenbefund erhoben werden kann. Eine GFR von $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ entspricht einem Verlust der ursprünglichen Nierenfunktion um mindestens 50% und kann mit weiteren Komplikationen einhergehen, zum Beispiel mit renaler Anämie, Fehlernährung, Störungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels, Bluthochdruck, Linksherzhypertrophie oder Dyslipidämie.

Auf der anderen Seite ist aber auch bei allen pathologischen Befunden des Nierengewebes unabhängig von der GFR eine chronische Nierenkrankheit festzustellen, da hier ein erhöhtes Risiko für ein chronisches Nierenversagen vorliegt.

Patienten, bei denen ein Nierenversagen festgestellt wird, werden gemäss ihrer GFR eingestuft und behandelt. Ziele der Therapie sind eine möglichst optimale Verringerung der Komplikationen des chronischen Nierenversagens und eine Verlangsamung des weiteren Fortschreitens der Krankheit (Tab. 2 .

Bei einer GFR von $<15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ muss ein terminales Nierenversagen festgestellt und der Patient auf eine Nierenersatztherapie vorbereitet werden.

Untersuchung der Nierenfunktion

Das exakteste Verfahren (Goldstandard) für die Bestimmung der Nierenfunktion ist die Berechnung der GFR durch eine Messung der Clearance einer exogenen Substanz, zum Beispiel von Inulin oder einer isotopen Markersubstanz ($^{51}\text{Cr-EDTA}$, Iohexol, ^{125}I -Iothalamat). Diese Methode eignet sich jedoch nicht für die klinische Praxis und wird in der Regel nur im Rahmen von klinischen Studien und bei besonders komplizierten Fällen durchgeführt (Unterernährung, Transplantation bei Zirrhose usw.).

Aus diesem Grund wird die GFR in den meisten Fällen anhand der Ausscheidung der endogenen Substanz Kreatinin berechnet, die im Glomerulus gefiltert und nur zu einem geringen Anteil (7–10%) von den Nierenkanälchen ausgeschie-

Tabelle 2. Klassifizierung des chronischen Nierenversagens [2].

Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Massnahme
–	Erhöhtes Risiko	≥ 60	Früherkennung: Senkung des Risikos für chronische Nierenerkrankung
I	Nierenerkrankung mit normaler GFR	≥ 90	Diagnostik und Therapie: Behandlung von Begleiterkrankungen, Aufhalten des Fortschreitens, Verringerung kardiovaskulärer Risikofaktoren
II	Nierenerkrankung mit leicht verringerter GFR	60–89	Beurteilung des Fortschreitens
III	Mässig beeinträchtigte GFR	30–59	Identifizierung und Behandlung von Komplikationen
IV	Stark erniedrigte GFR	15–29	Vorbereitung auf Nierenersatztherapie
V	Terminales Nierenversagen	<15 oder Dialyse	Nierenersatztherapie bei Anzeichen von Urämie

den wird. Die Kreatininclearance (Messwert für das innerhalb eines bestimmten Zeitraums von Kreatinin gereinigten Plasmavolumens im Blut und im 24-Stunden-Urin) ist somit ein geeigneter Messparameter für die glomeruläre Filtrationsrate. Hierbei ist jedoch einiges zu bedenken: Erstens wird die GFR bei normalen Werten regelmässig um 7–10% zu hoch eingeschätzt. Bei besonders niedrigen Werten (höchstens 20 ml/min) liegt diese Zahl sogar bei 100%. Dies ist auf eine entsprechende Zunahme der tubulären Sekretion zurückzuführen. Zweitens muss der Kreatininspiegel immer im Verhältnis zum Lebensalter und zur Muskelmasse berechnet werden, da beim Muskelstoffwechsel Kreatinin in Kreatinin umgewandelt wird. So kann ein Kreatininwert von 100 µmol/L bei einem 20jährigen Patienten normal sein, bei einem 80jährigen hingegen eine Verringerung der GFR um 50% anzeigen. Drittens hat auch das Verteilungsvolumen einen Einfluss auf den Kreatininspiegel. So weisen beispielsweise Patienten mit erhöhtem Volumen, etwa durch eine Bauchwassersucht oder ein Ödem, tendenziell niedrigere Kreatininwerte auf. Einige Medikamente wie Cimetidin oder Trimethoprim schliesslich führen zu einer Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin, wodurch sich die Kreatininkonzentration im Blut erhöht, ohne dass sich die GFR verändert. Sie werden in manchen Fällen für eine genauere Bestimmung der Kreatininclearance bei Verdacht auf eine erhöhte Sekretion verwendet.

Die GFR lässt sich anhand der folgenden beiden Formeln unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, ethnischer Abstammung und Gewicht aus dem Serumkreatininwert errechnen:

1. Cockcroft-Gault-Formel:

$$\text{Kreatininclearance [ml/min]} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht [kg]} \times 1,03 \text{ [für Frauen] bzw. } 1,23 \text{ [für Männer]}}{\text{Serumkreatinin [µmol/L]}}$$

2. Verkürzte Formel aus der MDRD-Studie:

$$\text{GFR [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = 186,3 \times \text{Serumkreatinin}^{-1,154} \text{ [mg/dl]} \times \text{Alter}^{-0,203} \times 0,742 \text{ [für Frauen] bzw. } 1,21 \text{ [für Afroamerikaner]}$$

Beide Formeln finden sich im Internet unter www.kdoqi.org (GFR-Rechner).

Die Cockcroft-Gault-Formel eignet sich für die GFR-Berechnung bei Patienten ohne Niereninsuffizienz oder mit nur mässig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR >30 ml/1,73 m²). Sie erfüllt also ihren Zweck im Frühstadium der Diagnostik, sollte aber bei einer GFR von <30 ml/1,73 m² oder der Prüfung einer Indikation für eine Dialyse nicht mehr verwendet werden.

Die Formel aus der MDRD-Studie besitzt einige Vorteile: Sie ist exakter und spezifischer bei einer GFR von <90 ml/min/1,73 m² und ergibt dieselben Werte wie das anerkannte Verfahren der

Messung der Ausscheidung von ¹²⁵I-Iothalamat im Urin. Sie wurde auf der Grundlage einer grossen Kohorte von über 1000 Patienten mit verschiedenen Nierenkrankheiten entwickelt und an einer anderen Kohorte von über 500 Patienten geprüft.

Tabelle 3  zeigt einen Vergleich der Kreatininwerte bei einer GFR von 60 ml/min/1,73 m², einmal mit der Cockcroft-Gault- und einmal mit der vereinfachten MDRD-Formel berechnet, jeweils mit Aufschlüsselung nach Alter und Geschlecht. Trotz allem ergeben die Formeln aber immer nur Schätzwerte, da sie lediglich an relativ begrenzten Kohorten überprüft wurden und sich nicht auf alle Patientengruppen übertragen lassen. In besonderen Fällen, zum Beispiel bei hohem Alter, erheblicher Fehlernährung, Übergewicht, Muskelerkrankungen, Para- oder Tetraplegie ergibt die Berechnung der GFR mit einer dieser Formeln falsche Werte. In einer solchen Situation muss die Kreatininclearance anhand des 24-Stunden-Urins bzw. einer exogenen Substanz wie Inulin oder einem Radioisotop gemessen werden.

Bei einer GFR von <30 ml/min/1,73 m² ist die MDRD-Formel zu verwenden oder der Mittelwert aus Harnstoffclearance und Kreatininclearance zu bilden, da die GFR im ersten Fall in der Regel aufgrund der proximalen tubulären Reabsorption unterschätzt und im zweiten Fall überschätzt wird.

Nephrologische Therapie

Studien, in denen der langfristige Verlauf in Beziehung zum nephrologischen Behandlungsbeginn gesetzt wurde, ergaben, dass der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bei CNV von entscheidender Bedeutung ist.

Der Behandlungsbeginn gilt als verspätet, wenn weniger als ein bis sechs Monate (je nach Studie) nach dem ersten Termin eine Dialyse begonnen werden muss. Ein verspäteter Behandlungsbe-

Tabelle 3. Kreatininwert in Abhängigkeit vom Alter bei geschätzter GFR von 60 ml/min/1,73 m².

Alter	Serumkreatininwert (mmol/L)			
	Vereinfachte MDRD-Formel		Cockcroft-Gault-Formel	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30	130	100	162	138
40	123	95	148	126
50	118	91	133	113
60	115	88	118	100
70	111	86	103	88
80	109	84	88	75

Die Berechnungen in dieser Tabelle gelten für ein Körpergewicht von 72 kg und eine Körperoberfläche von 1,73 m².

ginn geht in der Regel mit einer Erhöhung der kurz- und langfristigen Mortalität, mit höheren Kosten der stationären Erstbehandlung, Notfalldialysen mit problematischem Venenzugang, verlängerten Krankschreibungszeiten sowie einer Tendenz zur Hämodialyse statt zur Peritonealdialyse und Transplantation einher. Bei 30–64% der Patienten, die mit einer Dialyse beginnen, wurde zu spät mit der Behandlung des CNV begonnen. Diese Zahlen haben sich seit 20 Jahren nicht verändert.

Aus diesem Grund wird eine nephrologische Untersuchung zur Beurteilung eines CNV in folgenden Situationen empfohlen:

1. Diagnose eines CNV bei Verdacht auf eine Nierenerkrankung und Behandlungsentscheidung;
2. einmal jährlich nach Diagnose eines CNV ohne Fortschreiten zu TNV;
3. bei Rückgang der GFR um >20%, Identifikation weiterer Ursachen und Anpassung der Behandlung;
4. in jedem Fall bei einem Absinken der GFR auf <20–25 ml/min/1,73 m², Aufklärung hinsichtlich der verschiedenen Formen der Nierenersatztherapie, Vorbereitung eines Zugangs für die Dialyse, Planung des Beginns der Dialyse, Untersuchungen im Vorfeld einer Nierentransplantation. Bei einem derart schwerwiegenden Nierenversagen schreitet der Funktionsverlust in der Regel unterschiedlich schnell voran; von langsam (1–3 ml/min pro Jahr) bis sehr schnell (mind. 10 ml/min pro Jahr). Eine Nierenersatztherapie ist standardmässig bei einer GFR zwischen 10 und 12 ml/min/1,73 m² einzuleiten.


Das Anlegen eines geeigneten arteriovenösen Shunts gestaltet sich nicht immer einfach. Zwischen der Entscheidung für einen Shunt und der ersten Nutzung vergehen oft mehrere Monate. Die Durchführung einer Peritonealdialyse im häuslichen Umfeld kann monatelange Vorbereitungen der Wohnung, Schulungen usw. erfordern. Auch Untersuchungen im Vorfeld einer Nierentransplantation dauern häufig mehrere Monate. Patienten, welche die Kriterien für die Aufnahme in die Warteliste erfüllen, sollten jedoch so früh als möglich auf die Liste gesetzt werden (spätestens bei einer Clearance von <15 ml/min/1,73 m² bzw. einer geplanten Dialyse in den nächsten 18 Monaten). Behandelnde Ärzte sollten wissen, dass eine Dialysepflicht keine Voraussetzung für die Aufnahme in eine Transplantationsliste ist. Auch über die Möglichkeit einer Nierentransplantation von einem Lebendspender (Verwandte oder dem Patienten nahestehende Personen) sollte nachgedacht werden. Fragen dieser Art erfordern häufig lange Bedenkzeiten. Bei einer Lebendtransplantation wiederum ist die präemptive Transplantation die beste und erfolversprechendste Lösung.

Für eine mögliche Entscheidung gegen eine Nierenersatztherapie gilt derselbe Zeitraum. Insbesondere bei sehr betagten Patienten (in der Regel >80 Jahre) kann eine solche Behandlung in einigen Fällen fragwürdig erscheinen. Patienten, Ärzte und Angehörige sollten sich ausführlich über die entsprechende Behandlung bzw. den Verzicht darauf informieren und die erforderlichen Massnahmen für eine angemessene Versorgung einleiten. Auch bei einem Verzicht auf eine Dialyse ist der Rat eines Nephrologen unbedingt erforderlich.

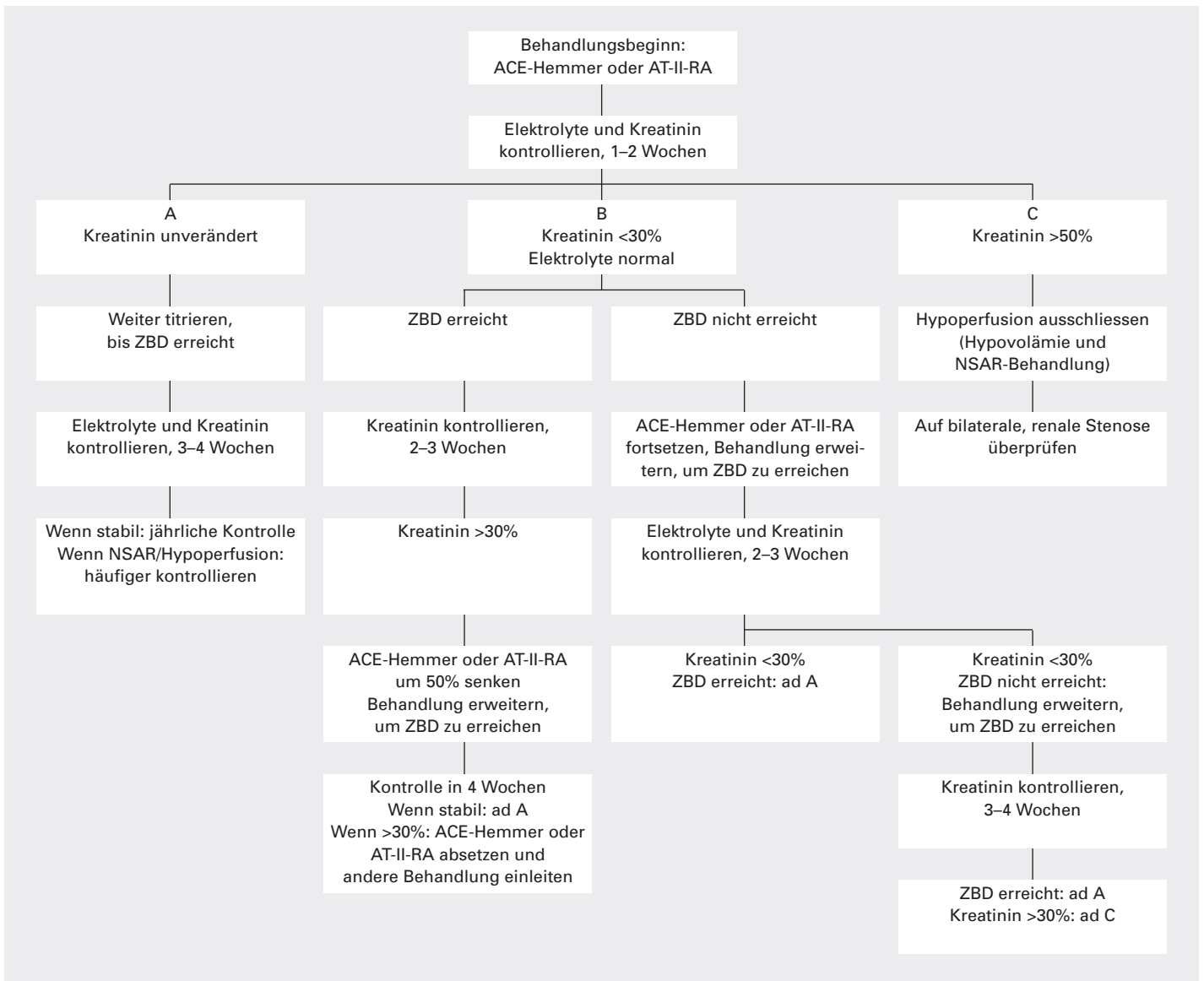
Bluthochdruck

Die Weltgesundheitsorganisation WHO geht davon aus, dass Hypertonie die Ursache für jeden achten Todesfall und damit die weltweit dritthäufigste Todesursache darstellt. Eine blutdrucksenkende Behandlung verringert nicht nur das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, sondern ist auch die wichtigste Massnahme zur Verhinderung des Fortschreitens eines CNV. Eine essentielle Hypertonie kann aber auch eine Ursache für ein CNV sein (Nephrosklerose infolge von Hypertonie), obwohl der Ausschluss einer sekundären Hypertonie nach unerkannter Nierenerkrankung meistens schwierig ist.

Alle aktuellen Empfehlungen nennen als Ziel für die Blutdrucksenkung einen Wert von <130/80 mm Hg. Um diesen Zielwert zu erreichen, müssen Patienten mit CNV aggressiv und meist mit mehreren verschiedenen Blutdrucksenkern behandelt werden [4, 5].

ACE-Hemmer (Angiotensin-convertin-Enzym) und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten haben sich als Wirkstoffe der Wahl zur Verhinderung eines Fortschreitens von diabetischen oder anderen Nephropathien erwiesen. Ein moderater Anstieg der Kreatininwerte bis auf 30% des Ausgangswertes ist bei beiden Arzneimitteln akzeptabel und stellt keinen Grund zum Absetzen des jeweiligen Medikamentes dar, es sei denn, es tritt gleichzeitig eine Hyperkaliämie von >5,6 mmol/L auf [6] (Abb. 1 ). Ansonsten kann die Dosis bedenkenlos bis zur maximalen Verträglichkeit gesteigert werden. Die ideale einleitende Behandlung bei Bluthochdruck besteht aus einer Kombination aus einem ACE-Hemmer und einem Diuretikum, da eine mit CNV assoziierte Hypertonie volumenabhängig ist und sich mit einem Fortschreiten des CNV verstärkt. Bei einer GFR von >30 ml/min/1,73 m² sollte ein Thiazid-diuretikum und bei einer GFR von <30 ml/min/1,73 m² ein Schleifendiuretikum gewählt werden (z.B. zweimal täglich 10–20 mg Torasemid).

In einem zweiten Schritt wird die Behandlung durch einen lang wirksamen Kalziumantagonisten ergänzt. Um die Therapietreue des Patienten zu gewährleisten, sollten Präparate mit

**Abbildung 1**

Systematische Vorgehensweise bei Einleitung einer Behandlung mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei CNV (nach Bakris et al. [6])

Abkürzungen: ACE-Hemmer: Hemmer des Angiotensin-converting-Enzyms; AT-II-RA: Angiotensin-II-Rezeptorantagonist; ZBD: Zielblutdruck; NSAR: non-steroidal anti-inflammatory drugs/nichtsteroidale Entzündungshemmer.

fester Wirkstoffkombination verwendet werden (z.B. ACE-Hemmer plus Kalziumantagonist bzw. ACE-Hemmer plus Diuretikum).

In dritter Linie wird zusätzlich ein Betablocker gegeben, insbesondere bei einer hohen Herzfrequenz in Ruhe. Alternativ kann ein zentral wirksames Alpha-2-Mimetikum, zum Beispiel Clonidin (Catapresan®) oder Moxonidin (Physiotens®) verwendet werden, da bei CNV eine Hyperaktivität des vegetativen Nervensystems vorliegt.

Liegt der Blutdruck trotz dieser Behandlung noch bei Werten von >130/80 mm Hg, sollte die zusätzliche Gabe eines peripheren Vasodilators wie Minoxidil (Loniten®) oder eine Kombinationsbehandlung aus einem ACE-Hemmer, einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder

Betablocker und einem zentral wirksamen Alpha-2-Mimetikum erwogen werden.


Bei schwierig zu behandelndem Bluthochdruck muss stets auch der Verdacht einer Hypervolämie bestehen. In diesem Fall sollte die Diuretikadosis je nach Schweregrad des CNV angepasst werden (möglich sind bis zu 200 mg Torasemid [Torem®] oder 500 mg Furosemid [Lasix®] pro Tag). Bei einer schwierig zu behandelnden Hypertonie, die sich gegenüber dem Diuretikum als resistent erweist, sowie einem CNV im Stadium V besteht in jedem Fall eine Indikation für eine Dialyse, auch wenn die anderen Symptome hierfür noch nicht ausreichen.

Tabelle 4. Massnahmen bei CNV und Anämie (EBPG).

1. Anämie bei Hb <115 G/L bei Frauen und <135 G/L bei Männern (<120 G/L bei Männern >70 Jahren)
2. Anfangsuntersuchung: Hämoglobin, Index HKK/KHK, absolute Anzahl Proerythrozyten, Ferritin, Eisensättigungsgrad des Transferrins (Serumeisen/Transferrin) und C-reaktives Protein
3. Ergänzende Untersuchungen (je nach Ergebnissen der Anfangsuntersuchung): gastrointestinaler Blutverlust, Vitamin B ₁₂ und Folsäuren, Leukozyten mit Untergruppen und Thrombozyten, Hämolyse (Haptoglobin, LDH, Bilirubin, Coombs-Test), Elektrophorese und/oder Immunelektrophorese für Proteinurie bzw. Proteinämie, Aluminium, Elektrophorese für Hämoglobin, in ausgewählten Fällen Myelogramm
4. Routineuntersuchungen, Substitution EPO s.c. und Eisen i.v.
5. Ziel: Ferritin 200–500 mg/L; TSAT 30–40%
1. Zyklus: Venofer [®] , 3× 100 mg i.v. in Woche 1, dann wöchentlich:
100 mg/Woche i.v. bei Ferritin <200 µg/L
50 mg/Woche i.v. bei Ferritin >200 µg/L
Abbruch der Behandlung bei Ferritin >600 µg/L
Ziel: Hb >110 G/L
a) EPO-r-Hu (Recormon [®] oder Eprex ^{®1}); Initialdosis 50–150 IE/kg/Woche, 3× wöchentlich s.c. in der Korrekturphase, dann 1× wöchentlich in der Erhaltungsphase:
a) wenn Hb-Anstieg nach 2 Wochen <10 G/L, Dosis um 25% erhöhen
b) wenn Hb-Anstieg nach 2 Wochen >20 G/L, Dosis um 25–50% senken
b) Darbepoetin alfa (Aranesp [®]); Initialdosis 0,75 µg/kg 1× alle 2 Wochen oder 0,45 µg/kg 1× wöchentlich s.c. in der Korrekturphase, dann 1× monatlich in der Erhaltungsphase:
a) wenn Hb-Anstieg nach 4 Wochen <10 G/L, Dosis um 25% erhöhen
b) wenn Hb-Anstieg nach 4 Wochen >25 G/L, Dosis um 25–50% senken
7. In der Korrekturphase: Hb-Kontrolle alle 2–4 Wochen, Eisenbilanz (Messung 1 Woche nach Eisengabe i.v.) alle 1–3 Monate
8. In der Erhaltungsphase: Hb-Kontrolle alle 1–2 Monate, Eisenbilanz (Messung 1 Woche nach Eisengabe i.v.) alle 1–3 Monate

Anämie

Bei chronischer Anämie in Verbindung mit chronischem Nierenversagen muss grundsätzlich die Möglichkeit einer Behandlung der Anämie geprüft werden. Eine unbehandelte Anämie kann schwerwiegende Folgen für die Lebensqualität und kardiologische Komplikationen wie Linksherzhypertrophie und Fibrose haben.

Die Diagnose einer Anämie wird bei Hämoglobinwerten von <115 G/L bei Frauen und <135 G/L bei Männern (<120 G/L bei Männern >70 Jahren) gestellt (Tab. 4 ). Anämien bei CNV sind in der Regel normochrom, normozytär, hyporegenerativ und multifaktoriellen Ursprungs (verminderte EPO-Synthese, urämische Erythropoiesehemmung, funktioneller oder absoluter Eisenmangel, verkürzte Halbwertszeit der zirkulierenden Erythrozyten und Blutverlust). Die Diagnose erfolgt per Ausschluss.

Bei Eisenmangel (Serumferritin <100 µg/ml und Eisensättigungsgrad des Transferrins [TSAT] <20%, wobei die Rolle des löslichen Transferrinrezeptors noch nicht geklärt ist) wird mit einer intravenösen Eisensubstitution begonnen. Als Zielwerte gelten ein Ferritinspiegel von 200–500 µg/ml und ein TSAT von 30–40%. Eine orale Eisengabe ist wegen der verringerten Eisenresorption im Verdauungstrakt bei Urämie zu vermeiden. Bei Diagnose einer renalen Anämie muss innerhalb von vier Monaten nach Einleitung der

Behandlung mit Erythropoietin (EPO) ein Hämoglobinwert von >110 G/L erreicht und langfristig stabilisiert werden (Hämatokrit >33%). Drei Medikamente stehen zur Verfügung: zwei rekombinante humane EPO-Präparate (Recormon[®] und Eprex^{®1}) sowie Darbepoetin alpha (Aranesp[®]) (Tab. 4). EPO wird vorzugsweise subkutan verabreicht. In den meisten Fällen reicht eine Dosierung einmal pro Woche aus. Bei einer Erhaltungstherapie können die Abstände zwischen den Dosierungen weiter vergrössert werden. Da Synergieeffekte zwischen EPO und der Eisensubstitution möglich sind, ist der Blutdruck zu Beginn der Behandlung engmaschig zu überwachen, da die Gefahr einer Verstärkung einer eventuell vorliegenden Hypertonie besteht.

Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel

Während des Verlaufs der chronischen Nierenerkrankung werden erhebliche Veränderungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels festgestellt, die zu Knochenveränderungen wie Osteodystrophia fibrosa, adynamer Osteopathie oder

1 Die Indikation für Eprex[®] SC wurde vorübergehend ausgesetzt, da das Lösungsmittel zu Erythroblastopenie führte. Das Problem wird derzeit behoben, und das Medikament wird bald wieder für diese Indikation zur Verfügung stehen.

Osteomalazie führen können [7]. Fehlregulationen dieser Art verursachen ihrerseits ossäre Komplikationen wie Knochen- und Gelenkschmerzen und -frakturen sowie kardiovaskuläre Komplikationen. Epidemiologische Untersuchungen haben ergeben, dass die Erhöhung des Kalzium-Phosphat-Produkts mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht.

Im Hinblick auf den Kalzium-Phosphat-Haushalt werden folgende therapeutische Ziele verfolgt: Aufrechterhaltung normaler Spiegel von Kalzium (Ca-) und Phosphat (PO₄), Behebung der Überproduktion von Parathormon (PTH).

Der Phosphatspiegel muss bei <1,5 mmol/L und der Kalziumspiegel bei zwischen 2,2 und 2,4 mmol/L stabilisiert werden. Das Kalzium-Phosphat-Produkt (Ca×PO₄) muss bei <4,4 mmol²/L² liegen. Um diese Ziele zu erreichen, wird zunächst der Phosphorgehalt der Ernährung auf 800 mg pro Tag gesenkt. Begleitend wird die Proteinzufuhr verringert. Sollte sich diese Massnahme als wirkungslos oder nicht durchführbar erweisen, wird ein Chelatbildner verordnet. Im ersten Schritt ist Calciumcarbonat oder -acetat in einer Dosierung von 2–3× 500 mg pro Tag zu den Mahlzeiten das Mittel der Wahl. Die Dosis muss anschliessend gesteigert werden, um eine Wirkung auf die Phosphatämie zu erzielen. Hierdurch steigt das Risiko einer Erhöhung der Kalziumlast und einer Förderung der Arterienverkalkung (bei Kalziumäquivalent >1,5 g/d). Wenn bereits ein Säurehemmer verschrieben wurde, wird Calciumacetat gegeben. Wenn durch die Ernährungsumstellung plus der Gabe kalziumbasierter Chelatbildner keine ausreichende Kontrolle der Hyperphosphatämie erzielt werden kann und gleichzeitig eine Hyperkalzämie vorliegt, kann alternativ auch Sevelamerhydrochlorid (Renagel[®]) gegeben werden. Es handelt sich weder um einen kalzium- noch aluminium- oder magnesiumhaltigen Komplexbildner, der Anionen wie Phosphat oder Gallensäuren bindet. Dieses Therapieschema gilt derzeit als Zweitlinienoption bei begleitender Hyperkalzämie (Indikationen und Kostenübernahme siehe «Arzneimittel-Kompodium der Schweiz»[®]).

Als weitere vielversprechende Möglichkeit erscheint schliesslich der kalzium- und aluminiumfreie Chelatbildner Lanthancarboxylat. Er ist anderen Chelatbildnern mindestens gleichwertig, wenn nicht überlegen und verfügt über ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Es bestehen jedoch noch Vorbehalte hinsichtlich der langfristigen Akkumulation von Lanthan in Knochen und Leber. Die Posologie ist vorteilhaft (geringe Anzahl Tabletten). Das Präparat kommt noch 2006 auf den Schweizer Markt [9]. Chelatbildner auf Aluminiumbasis sind wirksam, aber aufgrund einer Aluminiumintoxikation mit Osteomalazie, mikrozytärer Anämie, Arthropathien und Enzephalopathien assoziiert und sollten deshalb nur

unter besonderen Umständen und für kurze Zeit verwendet werden.

Der PTH-Serumspiegel steigt sehr früh im Verlauf eines CNV an, nämlich sobald die GFR auf 60–80 ml/min/1,73 m² sinkt [10]. Überschüssiges PTH oder ein sekundärer Hyperparathyroidismus sind die Ursache einer der häufigsten Formen der renal bedingten Osteodystrophie, der fibrösen Ostitis. Sie wirken sich aber auch auf das Herz-Kreislauf-System und die Nierenfunktion aus. Bei einer GFR über 30 ml/min/1,73 m² ist das Behandlungsziel eine Normalisierung des PTH (1,2–6 pmol/L). Unterhalb dieser Grenze wird ein Wert zwischen 14 und 21 pmol/L angestrebt (also das Zwei- bis Dreifache der Obergrenze des Normalbereichs), um das Risiko einer adynamen Osteopathie zu senken. Begonnen wird die Behandlung mit oralem Calcitriol (Rocaltrol[®]) in einer Anfangsdosierung von 3× 0,25 µg pro Woche. Hierbei ist wegen der beträchtlichen Gefahr einer Hyperkalzämie der Kalziumspiegel regelmässig zu überwachen. Es liegt auch eine intravenöse Darreichungsform von Calcitriol vor, die Hämodialysepatienten vorbehalten ist und seit kurzem in der Schweiz in Form von Paricalcitol (Zemplar[®]) erhältlich ist. Das Präparat, das in den USA sehr verbreitet ist, scheint weniger hyperkalzämisch und stärker PTH-senkend zu wirken [11].

Kalzimimetika wie zum Beispiel Cinacalcet (Mimpara[®]) senken die Aktivierungsschwelle der Kalziumrezeptoren der Nebenschilddrüsen. Dadurch vermindern sie die PTH-Sekretion bei Hämodialysepatienten und senken gleichzeitig die Kalzium- und Phosphatspiegel. Aktuelle Studien belegen die Wirksamkeit von Cinacalcet für die PTH-Einstellung. Das Medikament kommt bereits regelmässig bei Dialysepatienten mit sekundärer Nebenschilddrüsenüberfunktion, die durch Chelatbildner und Ernährungsumstellung nicht behoben werden kann, zum Einsatz (von den Kassen anerkannte Indikation). Derzeit liegen noch keine prospektiven Studien vor, welche die Überlegenheit dieser Therapieoption hinsichtlich Mortalität und ossärer und kardiovaskulärer Morbidität belegen. Eine Metaanalyse der drei grössten Studien zu Cinacalcet berichtet jedoch von Vorteilen im Hinblick auf das Frakturrisiko und die kardiovaskulären Nebenwirkungen [12].

Ernährung

Eine mangelnde Protein- und Kalorienzufuhr im Rahmen eines fortgeschrittenen CNV wird mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität in Zusammenhang gebracht. Das Problem der Mangelernährung beschränkt sich jedoch nicht auf ein bestimmtes Stadium des CNV. Es ist hinreichend erwiesen, dass der Ernährungszustand der Patienten schon vor der Dialysepflicht ihre

langfristigen Überlebensaussichten nach Beginn der Blutwäsche beeinflusst. Tiefe Serumalbuminwerte, eine abnehmende Muskelmasse, niedrige Transferrin- und Cholesterinwerte zum Zeitpunkt des Dialysebeginns sind aussagekräftige Prognosefaktoren für eine erhöhte Mortalität. Verschiedene Faktoren tragen zu einer Nährstoffunterversorgung bei, etwa eine CNV-bedingte Anorexie, eine metabolische Azidose (Hyperkatabolismus der Muskeln), eine Insulinresistenz, ein Hyperparathyroidismus und eine Resistenz gegenüber der anabolen Wirkung von Wachstumshormonen. Insbesondere bei Diabetes ist auch die begleitende Komorbidität zu berücksichtigen.

Andererseits wird durch eine Beschränkung der Proteinzufuhr auf 0,4–0,6 g/kg pro Tag das Fortschreiten des CNV verlangsamt und der Beginn der Nierenersatztherapie hinausgezögert, worauf mehrere Studien und Metaanalysen hingewiesen haben [13]. Eine solche Wirkung der Proteinreduktion wurde allerdings bei Studienpopulationen unter intensiver ernährungswissenschaftlicher Überwachung beobachtet, die unter normalen Umständen nicht machbar wäre. Aus diesem Grund schlagen aktuelle Empfehlungen einen Kompromiss in Form einer Proteinzufuhr von 0,8 g/kg und einer Kalorienzufuhr von 30–35 kcal/kg pro Tag vor.

Eine verminderte Proteinzufuhr schützt vor der Bildung glomerulärer Läsionen, der sogenannten Glomerulosklerose. Diese Wirkung ist zum Teil auf einen veränderten Widerstand der glomerulären Arteriolen zurückzuführen, der zur Senkung des intraglomerulären Drucks und zu einer Abschwächung der glomerulären Hypertrophie führt. Vermutlich liegen auch nichthämodynamische Effekte vor, die auf der Ausschüttung bestimmter Zytokine (TGF- β und PDGF) sowie auf Genen basieren, welche die Synthese der extrazellulären Matrix der Glomeruli regulieren, deren Überschuss zu den sklerotischen Läsionen beiträgt.

Die Umsetzung dieser Empfehlungen erfordert in vielen Fällen die Unterstützung durch eine Ernährungsberatung. Bei CNV werden die Kosten für zwei Beratungstermine pro Jahr von den Kassen übernommen. Auch im Internet sind nützliche Informationen zu finden, zum Beispiel auf folgender französischsprachiger Seite: www.soc-nephrologie.org/epublic/dietetique/index.htm.

Blutfettsenkung und Kardioprotektion

Herz-Kreislauf-Krankheiten (HKK) spielen als Komplikation eines chronischen Nierenversagens eine besonders wichtige Rolle. Bei CNV treten häufiger kardiovaskuläre Komplikationen als eine Entwicklung eines terminalen Nierenversagens auf. Aus diesem Grund stellen chronische

Nierenerkrankungen einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor dar. HKK in Verbindung mit CNV können jedoch behandelt werden. Auch eine Prävention ist potentiell möglich. CNV-Patienten gelten als Hochrisikopatienten für eine HKK und sind als solche zu behandeln.

Herz-Kreislauf-Risikofaktoren wie Rauchen, Hyperglykämie, Dyslipidämie und Bluthochdruck müssen identifiziert und behandelt werden. Bei Diabetikern wird ein Gehalt an glykiertem Hämoglobin von <7% angestrebt [14]. Eine Raucherentwöhnung ist zwingend erforderlich. Bluthochdruck wird aggressiv behandelt (siehe oben). Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien zum CNV vor, in denen die Auswirkung einer blutfettsenkenden Therapie auf den Verlauf einer Nephropathie untersucht wurde. Experimentelle und epidemiologische Studien sowie Subgruppenanalysen im Rahmen von Bevölkerungsstudien haben Hinweise auf eine kardiovaskuläre Schutzwirkung von Statinen bei CNV-Patienten ergeben. Diese Daten wurden nun teilweise durch die Ergebnisse der ALERT-Studie [15] an Patienten nach einer Nierentransplantation bestätigt. Weitere Interventionsstudien zu Statinen bei CNV-Patienten sind noch nicht abgeschlossen (AURORA [Rosuvastatin] und SHARP [Simvastatin/Ezetimib]). Die Studie 4D scheint als Ergebnis keinen Vorteil für Statine bei Hämodialysepatienten zu ergeben [16]. Die Behandlungsziele einer blutfettsenkenden Therapie sind ein LDL-Cholesterinwert von <2,6 mmol/L und ein Triglyzeridwert von <2 mmol/L. Zunächst wird eine Ernährungsberatung eingeleitet. Sollte diese erfolgreich bleiben, wird mit einer Statintherapie begonnen. Für Aspirin® ist in der Primärprävention kein Nutzen belegt, als Sekundärprävention ist es jedoch angezeigt. Die Wirksamkeit weiterer Massnahmen zur Behandlung anderer in dieser Population sehr verbreiteter kardiovaskulärer Risikofaktoren (z.B. Hyperhomocysteinämie und oxidativer Stress) ist nicht belegt.


Metabolische Azidose

Der Bicarbonatspiegel muss bei >22 mmol/L stabilisiert werden. Eine chronische metabolische Azidose schädigt die Knochen, indem sie die Knochenresorption anregt und eine unmittelbare chemisch-physikalische Auflösung von Kalzium bewirkt. Darüber hinaus fördert eine Azidose den katabolen Stoffwechsel der Skelettmuskulatur, was zum Abbau von Muskelgewebe und zur Schwächung der Muskelkraft führt. Ausserdem wirkt sie appetithemmend und verschlechtert somit die Nährstoffversorgung des Patienten zusätzlich. Ein unmittelbarer Zusammenhang mit der Progression des CNV ist ebenfalls anzunehmen.

Durch den Einsatz von Calciumcarbonat oder

-acetat als Chelatbildner wird der Patient mit Bicarbonat versorgt. Falls hierdurch nur eine unzureichende Korrektur erzielt wird, kann eine Behandlung mit Natriumbicarbonat (Nephrotrans[®]), 3× 500 mg pro Tag oral (max. 4 g/d) in Betracht gezogen werden. Hierbei ist allerdings der Blutdruck zu überwachen. Ausserdem ist aufgrund des veränderten Natriumhaushalts eine Gewichtszunahme zu erwarten.

Fazit

Die Optimierung der Behandlung bei chronischem Nierenversagen (Tab. 5 ) kann den Beginn einer Nierenersatztherapie hinauszögern. Patienten, die dennoch dialysepflichtig werden, beginnen die Therapie mit den hier genann-

ten Empfehlungen im Hinblick auf ihre körperliche und seelische Verfassung sowie auf ihr Umfeld zumindest unter optimalen Bedingungen [17].

Bei einem solchen «idealen Start» liegt ein guter Ernährungszustand vor, der Blutdruck liegt bei <130/80 mm Hg, der Hämoglobinwert bei >110 G/L, die Serumwerte für Kalzium, Phosphat, Albumin und Bicarbonat sind normal, der PTH-Spiegel liegt bei 14–21 pmol/L, ein Gefässzugang oder Peritonealdialysekatheter wurde bereits gelegt, der Patient hat sich eine Meinung zu einer eventuellen Transplantation gebildet, und alle Komorbiditäten werden optimal behandelt. Wenn alle diese Faktoren zutreffen, sind langfristig bessere Überlebenseaussichten zu erwarten.

Tabelle 5. Zehn Empfehlungen zur Versorgung von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (nach Wauters et al. [17])

1. Blutdruckeinstellung	BD <130/80 mm Hg
2. ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten	Unabhängig von Ätiologie des CNV (zur Einleitung siehe Abb. 1)
3. Einschränkung Proteinzufuhr	Verringerung der Proteinzufuhr auf 0,8 g/kg/d Kalorienzufuhr ungefähr 30–35 kcal/kg/d (Anmerkung: Um diese Ziele zu erreichen, braucht der Patient im allgemeinen eine Ernährungsberatung. Bei schlechtem Ernährungszustand muss die Protein- und Kalorienaufnahme erhöht werden. Im Zweifelsfall ist auf eine Albuminbestimmung zurückzugreifen.)
4. Bicarbonate	Bei >22 mmol/L stabilisieren
5. Anämie	Eisen i.v., Zielwerte: Ferritin 200–500 mg/L, TSAT 30–40% EPO für Hb >110 G/L
6. Kalzium und Phosphat	Chelatbildner, wenn Serumphosphat >1,5 mmol/L GFR >30 ml/min: Calcitriol wenn PTH >Normalwert und Phosphat <1,5 mmol/L GFR <30 ml/min: Calcitriol wenn PTH >2,5–3× Normalwert und Phosphat <1,5 mmol/L Ernährungsberatung (Anmerkung: Serumkalzium und -phosphat, Ca×PO ₄ und PTH regelmässig überwachen)
7. Dyslipidämie	Bei Patienten mit LDL >2,6 mmol/L HDL <1 mmol/L TG >2 mmol/L: Ernährungsberatung Körperliche Betätigung Ggf. Statintherapie
8. Venen	Erhalt der Vena cephalice für arteriovenöse Fistel
9. Infektionen	Test auf Hepatitis Hepatitis-B-Impfung Grippe- und Pneumokokkenimpfung gemäss normalem Impfplan
10. Beratung	Psychologische, soziale, Familien-, Raucherentwöhnungsberatung usw. Nephrologische Beratung, mit Planung der Nierenersatztherapie und Diskussion der Möglichkeit einer Nierentransplantation

Literatur

- 1 Saudan P, Halabi G, Perneger T, Wasserfallen J-B, Kossovsky M, Feldman H, et al. Variability in quality of care among dialysis units in Western Switzerland. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1854–63.
- 2 Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation. National practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–47.
- 3 Wauters JP, Lameire N, Davison A, Ritz E. Why patients with progressing kidney disease are referred late to the nephrologist: on causes and proposals for improvement. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:490–6.
- 4 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–72.
- 5 Cifkova R, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty AM, Kiowski W, et al. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003;21:1779–86.
- 6 Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160:685–93.
- 7 Trombetti A, Stoermann-Chopard C, Ferrari S, Saudan P, Chevalley T, Binet I, et al. Prävention von Knochenkomplikationen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (1. Teil). *Schweiz Med Forum* 2003;3:260–6.
- 8 Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–17.
- 9 Finn WF, Joy MS, LAM-308 Study Group. A long-term, open-label extension study on the safety of treatment with lanthanum carbonate, a new phosphate binder, in patients receiving hemodialysis. *Cur Med Res Opin* 2005;21:657–64.
- 10 Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:496–502.
- 11 Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1427–32.
- 12 Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68:1793–800.
- 13 Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877–84.
- 14 Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287:2563–9.
- 15 Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int* 2004;66:1549–55.
- 16 Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–48.
- 17 Rossert JA, Wauters JP. Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 1):19–28.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Pierre-Yves Martin
 Département de Médecine Interne
 Service de Néphrologie
 Hôpitaux Universitaires de Genève
 Rue Micheli-du-Crest 24
 CH-1211 Genève 14
Pierre-yves.martin@hcuge.ch