

Arterielle Hypertonie und Niereninsuffizienz

Menno T. Pruijm^a, Edouard Battegay^b, Michel Burnier^a

^a Service de néphrologie et Consultations d'Hypertension, Département de Médecine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

^b Medizinische Poliklinik, Universitätsspital Zürich

Quintessenz

- Bei rund 80% der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz besteht eine arterielle Hypertonie. Diese beschleunigt den Abbau der Nierenfunktion. Bei einem Drittel aller Dialyse-Patienten ist die terminale Niereninsuffizienz direkt auf die Hypertonie zurückzuführen.
- Die wichtigsten pathogenetischen Mechanismen bei der Entstehung einer arteriellen Hypertonie bei niereninsuffizienten Patienten sind eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems, des Renin-Angiotensin-Systems sowie eine verminderte Kapazität zur Ausscheidung von Wasser und Salz.
- Zielwerte des arteriellen Blutdrucks sind 130/80 mm Hg bei einer Proteinurie von <1 g/Tag und 125/75 mm Hg bei einer Proteinurie von mehr als 1 g/Tag.
- Zur Behandlung gehören auch nichtmedikamentöse Massnahmen wie salzarme Diät, Gewichtsabnahme bei Adipositas sowie Aufgabe des Rauchens.
- Für die medikamentöse Behandlung kommen Renin-Angiotensin-System-Blocker an erster Stelle, kombiniert mit einem Schleifen- oder Thiaziddiuretikum (je nach Höhe der glomerulären Filtration). Sehr häufig ist eine Kombination mit Kalziumantagonisten, Betablockern und/oder Alphablockern sowie peripheren Vasodilatoren nötig, um eine optimale Blutdruckkontrolle zu erreichen.



Einleitung

Die arterielle Hypertonie gehört zu den wichtigen Risikofaktoren für kardiovaskuläre und renale Erkrankungen. Sie ist häufig, ihre Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung wird auf etwa 30% geschätzt und ihre Inzidenz nimmt zu [1]. Auch Inzidenz und Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz – definiert als Vorliegen struktureller und/oder funktioneller Abnormitäten der Niere während mindestens dreier Monate oder eine glomeruläre Filtrationsrate von unter 60 ml/min/1,73 m² – nehmen zu, vor allem aufgrund der Alterszunahme der Bevölkerung [2]. Die Wechselwirkungen zwischen arterieller Hypertonie und Niereninsuffizienz sind komplex [3]. Zum einen ist die arterielle Hypertonie eine der möglichen Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz; sie ist verantwortlich für etwa 30% der Fälle von terminaler Niereninsuffizienz [4, 5]. Andererseits ist die arterielle Hypertonie oft auch Folge einer chronischen Niereninsuffizienz; etwa 80% der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz weisen irgendwann im Verlauf ihrer Nierenerkrankung eine arterielle Hypertonie auf [6]. Es ist aber zu betonen, dass nur ein geringer prozentualer Anteil der Patienten mit

Bluthochdruck eine terminale Niereninsuffizienz entwickelt (0,5–1,3%) [7]. Vermutlich spielen also auch genetische Faktoren und Umwelteinflüsse eine Rolle, wie empfindlich die Niere beim einzelnen Patienten auf eine arterielle Hypertonie reagiert.

Der behandelnde Arzt sieht sich demnach zunehmend häufiger einer Kombination dieser beiden Probleme gegenüber. Ziel des nachfolgenden Beitrags ist es, die pathogenetischen Mechanismen, die hier eine Rolle spielen, zu diskutieren und aufzuzeigen, welche therapeutischen Massnahmen bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Hypertonie eingeleitet werden sollten.

Rolle der Niere bei der arteriellen Hypertonie

Zum besseren Verständnis der Veränderungen und der pathogenetischen Mechanismen bei der Entstehung der arteriellen Hypertonie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz seien hier die Grundzüge der Blutdruckregulation durch die Niere rekapituliert.

Kurz gesagt resultiert der arterielle Blutdruck aus zwei Bestimmungsgrössen: dem Blutdurchfluss (d.h. dem effektiven intravaskulären Volumen und dem Herzminutenvolumen) sowie dem Gefässwiderstand (der hauptsächlich vom Durchmesser und Tonus der Gefässe abhängt). Diese beiden Parameter werden durch verschiedene Systeme innerhalb bestimmter Grenzen gehalten; zu diesen Systemen gehören hauptsächlich das Nervensystem (mit dem sympathischen und parasympathischen Anteil), gefässaktive Substanzen, worunter Angiotensin II und Aldosteron die wichtigsten sind, und schliesslich die Nierenfunktion.

Der Niere kommt eine zentrale Bedeutung bei der Blutdruckregulation zu. Zunächst einmal reguliert die Niere das Blutvolumen, indem sie die täglich anfallende Menge an Wasser und Salz ausscheidet. Überdies produziert die Niere Renin und ist ein wichtiges Effektororgan im Angiotensin-II- und Aldosteronsystem. Zur Illustration, wie wichtig die Regulation der Kochsalzelimination durch die Niere bei der Genese der arteriellen Hypertonie ist, sei darauf hingewiesen, dass es verschiedene monogene Formen der Hypertonie gibt, bei denen der renale Natriumtransport verändert ist (z.B. beim Liddle-Syndrom).


Faktoren, die bei der Niereninsuffizienz eine Rolle spielen

Die Hauptmechanismen, die bei der chronischen Niereninsuffizienz zur Entstehung einer arteriellen Hypertonie



Menno T. Pruijm

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

führen, sind in Tabelle 1  zusammengestellt. Es ist zu betonen, dass dieselben Mechanismen bei allen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wirksam sind, unabhängig von deren Ursache. Der entscheidende Punkt liegt bei der Salzeempfindlichkeit («salt sensitivity»), d.h. der arterielle Blutdruck nimmt nach Salzbelastung übermässig zu, weil Niereninsuffiziente im Vergleich zu Gesunden einen höheren Blutdruck benötigen, um die gleiche Menge Salz wieder auszuschleiden. Die Ursachen dieser Salzeempfindlichkeit sind vielfältig und komplex. Zunächst einmal ist die glomeruläre Filtrationsrate erniedrigt, dann erfolgt auch eine renale Vasokonstriktion und vermutlich eine Aktivierung statt einer Dämpfung des sympathischen Systems. Man muss auch daran denken, dass die arterielle Hypertonie

einerseits Ursache und Folge der chronischen Niereninsuffizienz ist, darüber hinaus aber auch als wichtiger Risikofaktor zu deren progressiven und beschleunigten Verschlechterung beiträgt. Die arterielle Hypertonie bezieht auch die glomerulären Arteriolen und Kapillaren mit ein, wodurch eine intraglomeruläre Hypertonie entsteht. Diese beeinträchtigt langfristig die Kapillarendothelien und die glomerulären Basalmembranen; dadurch entstehen subendotheliale Proteinablagerungen («Hyalinablagerungen»), eine Beschleunigung der Glomerulosklerose sowie der Proteinurie und in der Folge eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Dies verdeutlicht den starken Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz. Zu erwähnen ist auch die Bedeutung des nächtlichen Blutdrucks. Eine neuere Studie, in welcher der Blutdruck ambulant gemessen wurde, zeigte, dass das Fehlen einer Blutdrucksenkung während der Nacht («non-dipping») mit einer beschleunigten Verschlechterung der Nierenfunktion einherging [8].

Es gibt natürlich zahlreiche weitere Faktoren, die beim Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz eine wesentliche Rolle spielen: ethnische Gruppen (Afroamerikaner und Hispanics), das Vorliegen einer Proteinurie, eines Diabetes mellitus, einer Adipositas sowie einer erhöhten Serumkonzentrationen von ADMA («asymmetric dimethyl arginine», ein NO-Inhibitor), eines erhöhten CRP und erhöhten Phosphaten. Alle sind mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert. Die Rolle von Vitamin D bleibt weiterhin abzuklären; einerseits wirkt dieses Vitamin blutdrucksenkend, andererseits könnte es die Bildung von Kalziumablagerungen in den Gefässen begünstigen [9].

Behandlung der Hypertonie bei chronischer Niereninsuffizienz

Allgemeines


Die Behandlung des hypertonen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist teilweise identisch mit derjenigen bei Patienten mit erhaltener Nierenfunktion (Tab. 2 ). Indessen ist auf einige Punkte speziell zu achten. Zunächst einmal wird empfohlen, dass ab einem Nephropathie-Stadium-III (Clearance <45 ml/min) die Betreuung durch den Internisten und den Nephrologen gemeinsam erfolgen sollte. Es konnte gezeigt werden, dass sich dadurch eine Verbesserung der Kontrolle von Blutdruck und Proteinurie erzielen lässt [10]. Überdies ist der Blutdruckzielwert tiefer, d.h. unter 130/80 mm Hg anzusetzen und sollte noch einmal tiefer liegen, wenn eine Proteinurie von >1 g/24 h vorliegt [11]. Eine salzarme Diät ist ebenfalls sehr wichtig, zum einen aus den oben dargestellten Gründen, darüber hinaus aber auch zur Verbesserung der Wirksamkeit der Renin-Angiotensin-Blocker. Wichtig ist noch der Hinweis, dass auch eine proteinarme Diät wirksam sein könnte [12], wobei aber eine enge Begleitung durch eine Diätistin erfolgen sollte, um das Entstehen einer Mangelernährung und/oder einen Verlust an Muskelmasse zu verhüten. Dies empfiehlt sich auch bei der Behandlung der Adipositas [13].

Tabelle 1. Pathogenetische Mechanismen der arteriellen Hypertonie bei chronischer Niereninsuffizienz.

	Normale Funktion	Bei chronischer Niereninsuffizienz
Sympathikus	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrolle von Gefässstonus und -widerstand – Regulierung der Sekretion von (Pro-)Renin im juxtaglomerulären Apparat – Regulierung der Na⁺-Reabsorption in den proximalen Tubuli 	<ul style="list-style-type: none"> – Pathologische Hyperaktivität des Sympathikus systemisch und intrarenal
Vasoaktive Substanzen	<ul style="list-style-type: none"> – Renin-Angiotensin-Aldosteron-System – Kallikrein-Kinin-System – ANP und BNP (Atriales und Typ B natriuretisches Peptid) – Weitere: Glukokortikoide, Mineralokortikoide, Vasopressin, NO, Insulin, Vitamin D, Parathormon 	<ul style="list-style-type: none"> – Erhöhte Aktivität des Renins im Plasma – Abnahme der NO-Produktion und Überschuss an ADMA – Erhöhung der freien Sauerstoffradikale – Hyperinsulinämie und Insulinresistenz – Vitamin-D-Defizit – Hyperparathyreoidismus
Nierenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> – Tägliche Natrium- und Wasserausscheidung – Zielorgan des sympathischen Systems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems – Produziert mehrere hormonale Substanzen (Renin, Erythropoetin, Vitamin D) 	<ul style="list-style-type: none"> – Abnahme der glomerulären Filtration sowie der Ausscheidungskapazität für Wasser und Natrium – Normozytäre Anämie wegen Mangel an EPO – Vitamin-D-Defizit

Tabelle 2. Allgemeine Regeln zur Behandlung von hypertensiven Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

Lebensweise	<ul style="list-style-type: none"> – Salzarme Diät (<100 mmol/Tag) – Gewichtsabnahme, sofern Adipositas vorliegt – Körperliche Aktivität – Aufgabe des Tabakkonsums – Alkohol: maximal 1 Einheit/Tag
Antihypertensive Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> – Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer, Sartane, Reninhemmer) – Diuretika – Kalziumantagonisten – Betablocker – Vasodilatoren, Alphablocker – Aldosteronantagonisten (wenn nötig)
Weitere Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung einer Dyslipidämie (falls nötig) – Azetylsalizylsäure – Diabetesbehandlung (falls nötig) – Vitamin-D-Substitution – Allopurinol bei Gicht – Kalziumsupplement – Anämiebehandlung (EPO, Eisen ...) – Behandlung einer Hyperphosphatämie (Chelatbildner)

Renin-Angiotensin-Blocker


Zahlreiche Studien haben die Wirksamkeit der «Angiotensin Converting Enzyme» (ACE)-Hemmer und der Angiotensinogen (AT)-1-Rezeptorblocker (Sartane) bei diabetischer Nephropathie gezeigt. Letztere senken den arteriellen Blutdruck und die Proteinurie und haben wahrscheinlich eine blutdruckunabhängige nephroprotektive Wirkung. Die Wirksamkeit bei der nicht diabetischen Nephropathie ist wohl weniger gut dokumentiert. Immerhin gibt es mehrere Studien, die einen nephroprotektiven Effekt der Renin-Angiotensin-Blocker bei primären Nephropathien gezeigt haben [14, 15]. Der Vorteil der Renin-Angiotensin-Blocker liegt darin, dass sie nicht nur die arterielle Hypertonie senken, sondern auch die intraglomeruläre Hypertension. Sie wirken überdies gegen die Fibrosierung, dies wegen der Verminderung von Angiotensin II und «transforming growth factor β » (TGF β). Leider stehen die praktizierenden Ärzte der Anwendung dieser Substanzen oft zurückhaltend gegenüber. Dies hat verschiedene Gründe:

Erhöhtes Kreatinin: Der erste Grund zur Skepsis liegt in der Tatsache begründet, dass bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz der Kreatininspiegel im Blut ansteigt, wenn eine Therapie mit ACE-Hemmern oder Sartanen begonnen wird. Tatsächlich steigt der Kreatininspiegel oft kurzfristig an, denn ACE-Hemmer und Sartane senken den intraglomerulären Druck und damit die glomeruläre Filtrationsrate. Langfristig dagegen resultiert ein besserer Schutz der Nierenfunktion. Dies hat eine chinesische Studie an 422 Patienten mit nichtdiabetischer Nephropathie und Kreatininspiegeln zwischen 133 und 442 $\mu\text{mol/l}$ gezeigt. Nach 3-jährigem Follow-up erreichten bei den Patienten unter Benazepril (20 mg/Tag) 20–40% den primären Studienendpunkt (Verdoppelung des Kreatininwertes, terminale Niereninsuffizienz oder Tod), wogegen es in der Gruppe unter Placebo 60% waren. Nur 6 Patienten waren in der Rekrutierungsphase wegen eines Kreatininanstiegs von >30% ausgeschlossen worden, was die Sicherheit dieser Behandlung unterstreicht [16]. Später konnten die Autoren in einer randomisierten Studie bei 360 nichtdiabetischen Patienten mit einem Kreatininspiegel zwischen 133 und 442 $\mu\text{mol/l}$ und einer Proteinurie von >1 g/Tag die gleiche Wirksamkeit und Sicherheit für Losartan wie für Benazepril zeigen («ROAD»-Studie) [17]. In der ROAD-Studie wurden überdies zwei zusätzliche Gruppen eingeschlossen, bei denen Benazepril und Losartan bis zur Maximaldosierung von 40 bzw. 200 mg gesteigert werden durfte, wenn keine befriedigende Kontrolle der Proteinurie erzielt wurde. Dabei erhöhte sich weder der Anteil von Patienten mit Hyperkaliämie (5,5%) noch derjenige mit akuter Niereninsuffizienz. Allerdings ist hier zu berücksichtigen, dass Patienten mit einem hohen Risiko für eine Erhöhung des Kreatininspiegels um mehr als 30%, d.h. Patienten mit einer Nierenarterienstenose, von diesen beiden Studien ausgeschlossen worden waren.

Eine akute Niereninsuffizienz bei neu begonnener Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Sartan – definiert als Anstieg des Kreatininspiegels von >44 $\mu\text{mol/l}$ oder >20% – ist somit selten, aber nicht ausserordentlich.

Dies kommt in erster Linie bei zusätzlicher ungenügender Nierenperfusion vor, z.B. bei Nierenarterienstenose, Hypovolämie und Dehydratation, Herzinsuffizienz und/oder arterieller Hypotonie. Natürlich ist auch die Anwendung von Medikamenten, die die Nierendurchblutung beeinträchtigen wie Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Calcineurin und andere, ein wichtiger Risikofaktor. Eine akute Niereninsuffizienz ist praktisch immer reversibel, es genügt, das Medikament vorübergehend abzusetzen und eine allfällige arterielle Hypotonie und/oder Hypovolämie zu korrigieren [18]. Sobald der auslösende Faktor behoben ist, normalisiert sich die Nierenfunktion und der ACE-Hemmer oder das Sartan kann wieder eingesetzt werden. Eine besonders häufige Situation in der klinischen Praxis ist das Auftreten von Durchfall bei Patienten unter ACE-Hemmern oder Sartanen. Die Patienten werden oft nicht darüber informiert, dass beim Auftreten von Durchfall die Behandlung abgesetzt und viel Flüssigkeit eingenommen werden sollte, um eine Hypovolämie, eine akute Niereninsuffizienz und/oder eine schwere Hyperkaliämie zu vermeiden. Auch eine allfällige Diuretika-behandlung ist in dieser Situation vorübergehend auszusetzen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Renin-Angiotensin-Blocker nicht sofort abgesetzt werden müssen, wenn zu Beginn ein Anstieg des Kreatininwertes im Blut festgestellt wird. Die Nierenfunktion muss jedoch unbedingt während der ersten 10–15 Tage genauestens überwacht werden. Die Behandlung muss erst abgebrochen werden, wenn der Kreatininspiegel um mehr als 20–30% zunimmt. Bei akuter Hypovolämie sollten Renin-Angiotensin-Hemmer vorübergehend abgesetzt werden.

Risiko einer Hyperkaliämie: Ein zweiter häufiger Grund zur Angst betrifft das Risiko einer Hyperkaliämie. In der oben erwähnten chinesischen Studie wurden in der Rekrutierungsphase 5 Patienten wegen Hyperkaliämie ausgeschlossen und 11 Patienten (5,0%) entwickelten eine Hyperkaliämie während des Follow-up. Diese Angaben sind allerdings mit Vorsicht zu interpretieren, da die chinesische Diät in der Regel wenig Kalium und Proteine enthält und sich somit von der westlichen Ernährung unterscheidet. Trotzdem haben zahlreiche klinische Studien eine geringe Inzidenz von Hyperkaliämie unter ACE-Hemmern und Sartanen gezeigt, sofern bestimmte Regeln eingehalten und Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie vermieden werden. Unter diesen Risikofaktoren sind Hypovolämie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und vor allem die gleichzeitige Einnahme bestimmter Medikamente wie NSAR, Calcineurininhibitoren, Ketocanazol, Betablocker und Spironolacton zu erwähnen. Auch eine kalium- und/oder eiweissreiche Diät sollte man vermeiden. Kurz: Die Anwendung von ACE-Hemmern und Sartanen ist gerechtfertigt, sofern bestimmte Vorsichtsmassnahmen beachtet werden (Tab. 3 ) [19].

Auch *Risiken durch gleichzeitige Blockierung mit ACE-Hemmern und Sartanen* beschäftigen die praktizierenden Kollegen. Dass hier eine gewisse Skepsis besteht, ist insofern gerechtfertigt, als die Problematik einer doppelten Blockierung des Renin-Angiotensin-Systems auch unter Spezialisten diskutiert wird. In der COOPERATE-Studie mit 336 Patienten mit Kreatininwerten zwischen 133 und 398 $\mu\text{mol/l}$ und einer Proteinurie >0,3 g/Tag (Durch-

Eine akute Niereninsuffizienz bei neu begonnener Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Sartan ist selten, aber nicht ausserordentlich

schnitt 2,4 g/Tag) wurden Losartan 100 mg/Tag, Trandolapril 3 mg/Tag sowie eine Kombination dieser beiden Medikamente verglichen [20]. Nur 11% der Patienten unter der Kombinationstherapie erreichten den primären Studienendpunkt (Verdoppelung des Kreatininwertes und/oder terminale Niereninsuffizienz) gegenüber 23% in den anderen Gruppen. Überdies nahm die Proteinurie unter Kombinationstherapie um 75,7% ab gegenüber lediglich 42,1% bzw. 44,3% in den übrigen Gruppen. Allerdings war diese Studie mit Fehlern in der statistischen Auswertung sowie in der Durchführung belastet, so dass deren Schlussfolgerungen angezweifelt wurden [21].

Die Resultate der ONTARGET-Studie haben noch zusätzliche Unsicherheit über den Stellenwert der doppelten Blockierung bei der Verhütung einer terminalen Niereninsuffizienz gebracht. In dieser Multizenter-Studie, in der die Gleichwertigkeit verschiedener Therapien gezeigt werden sollte, wurden bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko Telmisartan (80 mg/Tag), Ramipril (20 mg/Tag) sowie deren Kombination verglichen. Eine Teilstudie hatte zum Ziel, den Einfluss dieser Therapiemodalitäten auf das Eintreten einer Verdoppelung des Kreatininwertes, einer Dialysepflichtigkeit oder des Todes aus renaler Ursache zu bestimmen [22]. Etwa 25000 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wurden in die Studie eingeschlossen. Davon hatten 37% einen Diabetes mellitus und 69% eine Hypertonie, jedoch nur 13% wiesen eine Mikroalbuminurie und/oder Proteinurie auf, und der durchschnittliche Kreatininwert im Blut lag bei 93,5 µmol/l. Obwohl die Proteinurie unter der Kombinationstherapie besser unter Kontrolle gehalten werden konnte, traten unter diesem Regime signifikant häufiger Nierenkomplikationen auf (bei 14,5% der Patienten) als unter Ramipril und Telmisartan allein (13,4% bzw. 13,5%) [22]. Dieser Unterschied war vor allem auf eine höhere Häufigkeit von akuter Niereninsuffizienz in der Gruppe mit der Kombinationstherapie zurückzuführen. Bei der Subgruppenanalyse (Patienten mit Diabetes, Patienten mit Proteinurie, Patienten mit diabetischer Nephropathie, Patienten mit einer Clearance von

<60 ml/min) fand sich dieser Unterschied nicht mehr, die aufgrund der COOPERATE-Studie erwarteten Vorteile konnten dagegen ebenfalls nicht wiedergefunden werden. Es erscheint daher vorsichtiger, die Kombination ACE-Hemmer/Sartan nur in speziellen Fällen (z.B. bei Herzinsuffizienz, vgl. CHARM-Studie [23]) anzuwenden und im Übrigen einer Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Sartan allein in adäquater Dosierung den Vorzug zu geben.

Diuretika

Diuretika spielen in der Behandlung der arteriellen Hypertonie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine wichtige Rolle, und zwar wegen der Bedeutung der Natriumretention. Überdies hilft eine Ausschwemmung von Natrium, die Proteinurie zu reduzieren und die Wirksamkeit von ACE-Hemmern und Sartanen zu verbessern. Patienten mit einer Niereninsuffizienz benötigen sehr oft eine Doppel- oder Dreifachtherapie zur Blutdruckkontrolle. Die Kombination Diuretikum plus ACE-Hemmer oder Sartan ist die Therapie der Wahl bei allen Nephropathien mit Proteinurie; ihr Vorteil liegt in ihrer Synergie sowie dem geringeren Risiko einer Hyperkaliämie verglichen mit einer Hypokaliämie. Schleifendiuretika sind vorzuziehen, wenn die Clearance unter 45 ml/min liegt, Thiazide wegen ihrer längeren Halbwertszeit bei Werten über 45 ml/min. Dies erklärt sich auch aus dem jeweiligen Wirkungsmechanismus. Wegen ihrer Albuminbindung werden Schleifendiuretika und Thiazide nicht filtriert, sondern durch Ko-Transporter im proximalen Tubulus ausgeschieden. Bei einer chronischen Niereninsuffizienz reduzieren der verringerte Plasmadurchfluss und die Konkurrenz mit organischen Anionen die Sekretionsleistung. Bei Schleifendiuretika lässt sich dieser Effekt durch Dosissteigerung kompensieren, während Thiaziddiuretika eine flache Dosis-Wirkungskurve haben und eine Verdoppelung der Dosis bei ihnen wenig bewirkt [24].

Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten sind etwa gleich wirksam in der Behandlung der arteriellen Hypertonie wie ACE-Hemmer und/oder Diuretika, jedoch ist ihre Schutzwirkung gegen Proteinurie geringer. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass Kalziumantagonisten die afferenten Arteriolen erweitern, was eine Steigerung der glomerulären Hypertension zur Folge hat [25]. Es ist daher empfehlenswert, Kalziumantagonisten mit ACE-Hemmern und/oder Sartanen zu kombinieren, da diese die efferenten Arteriolen erweitern.

Gewisse neue Dihydropyridine wie z.B. Lercanidipin (Zanidip®) und Manidipin (in der Schweiz nicht erhältlich) erweitern ebenfalls die efferenten Arteriolen und verändern den intraglomerulären Druck weniger. Die ZAFRA-Studie untersuchte die Sicherheit von Lercanidipin bei 203 Patienten mit Hypertonie (wovon 20% mit Diabetes, 63,4% unter Behandlung mit einem ACE-Hemmer und 37% mit einem Sartan) und einer Kreatininclearance von weniger als 70 ml/min. Die Kreatininclearance verbesserte sich von 41,8 ± 16,0 auf 45,8 ± 18,0 ml/min, die Pro-

Die Problematik einer doppelten Blockierung des Renin-Angiotensin-Systems mit ACE-Hemmern und Sartanen wird auch unter Spezialisten diskutiert

Tabelle 3. Massnahmen zur Vermeidung einer durch ACE-Hemmer und/oder Sartane hervorgerufenen Hyperkaliämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [19].

Möglichst Medikamente absetzen, die die Kaliumausscheidung in der Niere beeinträchtigen (Nichtsteroidale Antirheumatika, Spironolacton ...)
Kaliumarme Diät (Obst meiden)
Thiaziddiuretikum (bei Clearance >45 ml/min) oder Schleifendiuretikum
Bei metabolischer Azidose Na-Bicarbonat 1000–2000 mg /Tag (Nephrotrans®)
ACE-Hemmer- und Sartane-Therapiebeginn mit niedriger Dosierung
Kontrolle des Kaliums etwa 1 Woche nach Therapiebeginn mit ACE-Hemmern und Sartanen, ebenso nach Dosisänderung
Bei Kalium <5,5 mmol/l: regelmässige Kontrolle und diätetische Massnahmen
Bei Kalium >5,5 mmol/l: als erster Schritt bei Kombination eines ACE-Hemmers mit Sartan, Aldosteronantagonist oder Reninhemmer: eines der Medikamente absetzen und Kalium nach einer Woche kontrollieren. Falls Hyperkaliämie trotz dieser ersten Massnahmen persistiert, Medikamente, die das Kalium erhöhen, absetzen
Bei Hyperkaliämie (K >6 mmol/l) Kalium-Chelatbildner verschreiben (Resonium® oder Sorbisterit®) und den Patienten dem Nephrologen überweisen

Kalziumantagonisten sind etwa gleich wirksam in der Behandlung der arteriellen Hypertonie wie ACE-Hemmer und/oder Diuretika, aber ihre Schutzwirkung gegen Proteinurie geringer

teinurie ging von $3,5 \pm 3,2$ auf $2,8 \pm 2,8$ g/Tag und der systolische Blutdruck von $162 \pm 16,6$ auf $131,6 \pm 11,6$ mm Hg zurück [26]. Kalziumantagonisten der dritten Generation können somit bei chronischer Niereninsuffizienz verwendet werden, aber es braucht noch randomisierte kontrollierte Studien, um ihre Rolle besser zu definieren. Das Hauptproblem bei den Kalziumantagonisten ist das Auftreten peripherer Ödeme, die bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz häufiger vorkommen. Die Inzidenz von Ödemen an den unteren Extremitäten kann um etwa 50% verringert werden, wenn Kalziumantagonisten

vom Dihydropyridin-Typ der dritten Generation wie Lercanidipin oder Lacidipin usw. verwendet werden.

Reninhemmer

Reninhemmer sind eine neue Wirkstoffklasse mit hohem Potential, da sie das Renin-Angiotensin-System durch ihre Bindung an das aktive Prinzip von Renin an der Basis blockieren. Erste klinische Studien zeigen, dass sie den arteriellen Blutdruck ebenso wirksam senken wie ACE-Hemmer oder Sartane. Aliskiren hat eine gut dokumentierte antiproteinurische Wirkung [27]. Allerdings fehlen noch Daten über den Einfluss auf die Entwicklung der Niereninsuffizienz, speziell bei Patienten mit erniedrigter glomerulärer Filtrationsrate.

Betablocker

Wie in Tabelle 1 erwähnt, weisen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems auf. Es erscheint daher sinnvoll, sie mit Betablockern zu behandeln. Patienten mit Niereninsuffizienz haben überdies ein kardiovaskuläres Hochrisikoprofil (Myokardinfarkt, instabile Angina, allgemeine Herzinsuffizienz ...), was ebenfalls nach einer Behandlung mit Betablockern ruft. Trotzdem werden Betablocker bei diesen Patienten relativ selten eingesetzt [28]. Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass Betablocker die Insulinresistenz erhöhen und es unter den Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz relativ viele Diabetiker gibt. Zudem führen Betablocker häufig zu peripherer Vasokonstriktion, manche unter ihnen reduzieren auch die Nierendurchblutung und führen damit schliesslich zu einer verminderten glomerulären Filtration. Trotzdem, es gibt sehr viele und unterschiedliche Betablocker. Zum Beispiel wirkt Carvedilol, ein neuerer nichtselektiver Betablocker, dank Blockierung der alpha-1-Rezeptoren und einem antioxidativen Effekt gefässerweiternd. Carvedilol ist zu 95% proteingebunden, es erhöht die Insulinsensibilität und bewirkt keine Verschlechterung des Lipidprofils. Dabei bleibt die glomeruläre Filtration erhalten. Schliesslich ist auch die Wirksamkeit gegen Proteinurie besser als bei anderen Betablockern wie z.B. Atenolol oder Metoprolol. Ein weiterer neuer Betablocker, das

Nebivolol, hat dank seinem Einfluss auf die Synthese von Stickstoffmonoxid ebenfalls eine vasodilatatorische Wirkung. Unter den Betablockern stehen somit neue wirksame Substanzen zur Verfügung, die genutzt werden können. Es ist allerdings festzustellen, dass mit den neuen Betablockern nur sehr wenige Studien durchgeführt worden sind, die sich auf die Niere beziehen, so dass der Einfluss dieser Substanzen auf den Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz unbekannt ist.

Weitere Antihypertensiva

Weitere Antihypertensiva wie Alphablocker, Alpha-2-Agonisten und Vasodilatoren wie Minoxidil können ebenfalls verordnet werden, aber eher als zweite oder dritte Wahl oder wenn die oben beschriebenen Medikamente nicht vertragen werden. Aldosteronantagonisten werden mehr und mehr auf eine nephroprotektive Wirkung hin untersucht, speziell bei Patienten mit diabetischer Nephropathie. Bei dieser Indikation scheinen Aldosteronantagonisten (vor allem Spironolacton und Eplerenon) sehr interessante Effekte auf die Proteinurie zu haben. Es sollten aber unbedingt kleine Dosen (z.B. 25 mg Spironolacton) verschrieben und der Kaliumspiegel im Blut genau überwacht werden.

Schlussfolgerungen

Die arterielle Hypertonie spielt bei der Progression der chronischen Niereninsuffizienz unabhängig von der renalen Grunderkrankung eine entscheidende Rolle. Die pathophysiologischen Mechanismen der Hypertonie bei Niereninsuffizienz sind relativ gut bekannt und sind Grundlage der heute zur Verfügung stehenden therapeutischen Massnahmen. Eine optimale Behandlung der arteriellen Hypertonie ist essentiell; dadurch lässt sich nicht nur das kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten senken, sondern auch die Verschlechterung der Nierenfunktion verlangsamen oder gar anhalten. Die wichtigsten therapeutischen Massnahmen sind eine kochsalzarme Diät, Gewichtsabnahme, sofern eine Adipositas vorliegt, sowie eine entschlossene antihypertensive Therapie, wobei erste Wahl Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems sind.

Korrespondenz:

Prof. Michel Burnier
Division de Néphrologie-CHUV
Rue du Bugnon 17
CH-1011 Lausanne
michel.burnier@chuv.ch

Empfohlene Literatur

- K/DOQI Clinical Practice Guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2004; 43(5):S1-290.
- Schoolwerth AC, Sica DA, Ballerman BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the council on the kidney in cardio-

vascular disease and the council for high blood pressure research of the American Heart Association. Circulation. 2001;104:1985-91.

- Diuretic-based therapy. Presne C, Monge M, Mansour J, et al. Nephrol Ther. 2007;3(6):392-426.

Die vollständige Liste der nummerierten Referenzen findet sich im Internet unter www.medicalforum.ch.

Arterielle Hypertonie und Niereninsuffizienz / Hypertension artérielle et insuffisance rénale

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Hajjar I, Kotchen tension artérielle. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA*. 2003;290:199–206.
- 2 Levey AS, Eckhardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67:2089–100.
- 3 Weisstuch JM, Dworkin LD. Does essential hypertension cause end-stage renal disease? *Kidney Int Suppl*. 1992;25:207–21.
- 4 Glasscock RJ. The rising tide of end-stage renal disease: what can be done? *Clin Exp Nephrol*. 2004;8:291–6.
- 5 United States Renal Data System (USRDS). 1998 Annual Data Report: incidence and prevalence of ESRD. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(Suppl1):538–49.
- 6 Taylor and Francis Group editors. *Battegay EJ, Lip GY, Bakris GL. Hypertension Principles and Practice*. 2005.
- 7 Hsu CY, McCulloch C, Darbinian J, et al. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):923–8.
- 8 Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med*. 2006;166(8):846–52.
- 9 Thadhani R, Wolf M. Vitamin D in patients with chronic kidney disease: cautiously optimistic. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007;14(1):22–6.
- 10 Jones C, Roderick P, Harris S, Rogerson M. Decline in kidney function before and after nephrology referral and the effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2133–43.
- 11 K/DOQI Clinical Practice Guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(5):S1–290.
- 12 Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets in chronic kidney disease for non-diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(2):CD001892.
- 13 Ngyen S, Hsu CY. Excess weight as a risk factor for kidney failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16(2):71–6.
- 14 Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*. 1999;354:359–64.
- 15 Chiurciu C, Remuzzi G, Ruggenti P. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Renal Protection in Nondiabetic Patients: The Data of the Meta-Analyses. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:S58–63.
- 16 Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 2006;354(2):131–40.
- 17 Hou FF, Xie D, Zhang X. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6):1889–98.
- 18 Schoolwerth AC, Sica DA, Ballerman BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the council on the kidney in cardiovascular disease and the council for high blood pressure research of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104:1985–91.
- 19 Palmer BF. Managing hyperkalaemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*. 2004;351:585–92.
- 20 Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting -enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361:117–24.
- 21 Kunz R, Wolbers M, Glass T, Mann JF. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet*. 2003;361:117–24.
- 22 Mann JF, Schmieder RE, Mc Queen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONtension artérielleRGET-study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547–53.
- 23 Mc Murray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-added trial. *Lancet*. 2003;362:767–71.
- 24 Presne C, Monge M, Mansour J, et al. *Nephrol Ther*. 2007;3(6):392–426.
- 25 Arima S, Ito S, Omata K, et al. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles with special references to glomerular hypertension. *Am J Nephrol*. 1996;23:229–44.
- 26 Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail*. 2005;1:73–80.
- 27 Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2433–46.
- 28 Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta-blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;70:1905–13.