

Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Niereninsuffizienz

Teil I: Pathophysiologie und Diagnostik

Gemeinsam erarbeitet von:

der Arbeitsgemeinschaft *Herz und Nieren* und einer interdisziplinären AdHoc-Arbeitsgruppe
- der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK),
- der Gesellschaft für Nephrologie (GfN),
- der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG),
- dem Bundesverband Niedergelassener Kardiologen (BNK) und
- des Verbands Deutsche Nierenzentren der Deutschen Dialysegesellschaft niedergelassener Ärzte (DDnÄ) e.V.

Inhaltsübersicht

Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Niereninsuffizienz

- 1 Einleitung
- 1.1 Zielsetzung
- 1.2 Evidenzgrad
- 2 Nierenleistungsbestimmungen und Einteilung von Nierenfunktionseinschränkungen
- 3 Epidemiologie und Krankheitsverlauf
- 3.1 Prävalenz von Nierenfunktionseinschränkungen
- 3.2 Kardiovaskuläre Prognose
- 4 Pathophysiologie der Atherosklerose bei Niereninsuffizienz
- 4.1 Oxidativer Stress

- 4.2 C-reaktives Protein (CRP)
- 4.3 Aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
- 4.4 Anämie und Eisentherapie
- 4.5 Sympathikusaktivierung
- 4.6 Akkumulation von asymmetrischem Dimethyl L-Arginin
- 4.7 Gestörter $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4$ -Stoffwechsel und Fetuin-A-Mangel
- 4.8 Hyperhomozysteinämie
- 4.9 Dyslipoproteinämie und Lipoprotein-Modifizierung
- 4.10 Verminderte Gefäßwandelastizität
- 4.11 Körperliche Inaktivität
- 4.12 Schlafstörungen
- 4.13 Prothrombogenes Milieu der Urämie
- 5 Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Niereninsuffizienz
- 5.1 Familiäre Belastung
- 5.2 Hypertonie
- 5.3 Diabetes mellitus
- 5.4 Rauchen
- 5.5 Hypercholesterinämie
- 6 Diagnostik
- 6.1 Basisdiagnostik
- 6.1.1 Anamnese
- 6.2 Nicht-invasive Diagnostik
- 6.2.1 Körperliche Untersuchung
- 6.2.2 12-Kanal-Ruhe-EKG
- 6.2.3 Belastungs-EKG
- 6.2.4 Echokardiographie
- 6.2.5 Laboruntersuchungen
- 6.2.6 Dynamische und pharmakologische Stress-Echokardiographie
- 6.2.7 Dynamische und pharmakologische Myokardszintigraphie
- 6.2.8 Elektronenstrahl-Tomographie
- 6.2.9 Nicht-invasive Methoden in der Voraussage von kardialen Ereignissen
- 6.3 Invasive Diagnostik
- 6.4 Empfehlungen zur Risikostratifizierung niereninsuffizienter Patienten inklusive Vorbereitung zur Nierentransplantation
- 6.4.1 Risikostratifizierung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz
- 6.4.2 Risikostratifizierung vor Nierentransplantation
- 6.4.3 Intervalle zur Re-Evaluation
- 7 Danksagung; Beteiligte Vereinigungen und Ärzte

Präambel

Nach der Gründung der Arbeitsgemeinschaft *Herz und Nieren* durch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und die Gesellschaft für Nephrologie war als erstes gemeinsames Projekt die Erstellung von Empfehlungen für die kardiologische Diagnostik bei niereninsuffizienten Patienten insbesondere vor Nierentransplantation (NTx) beschlossen worden. Eine hierzu gebildete Arbeitsgruppe befasste sich mit der Thematik und son-

dierte mögliche Aktivitäten anderer Gesellschaften auf diesem Gebiet. Es zeigte sich, dass sowohl der Verband Deutsche Nierenzentren der Deutschen Dialysegesellschaft niedergelassener Ärzte (DDnÄ) e.V. wie auch der Bundesverband Niedergelassener Kardiologen (BNK) der Ausarbeitung gemeinsamer Empfehlungen für die kardiologische Diagnostik und Therapie niereninsuffizienter Patienten eine hohe Priorität einräumten. Auch seitens der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie bestand großes Interesse an der Erstellung derartiger Empfehlungen. Daher wurde diese Ausgangssituation genutzt, um gemeinsame Empfehlungen zu erarbeiten. Die beteiligten Gesellschaften entsandten Mitglieder zu einer AdHoc-Arbeitsgruppe, die zunächst eine Themenliste erstellten. Hierauf basierend, wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt, und nachfolgend wurden die einzelnen Themengebiete jeweils von mehreren Mitglieder der AdHoc-Arbeitsgruppe bearbeitet, um entsprechende Textentwürfe zu erstellen. Nach mehreren Zyklen gegenseitiger Korrekturen innerhalb der AdHoc-Arbeitsgruppe wurde das Manuskript schließlich einem erweiterten Personenkreis der Arbeitsgemeinschaft *Herz und Nieren* am 19.9.2005 auf der Jahrestagung der Gesellschaft für Nephrologie in Saarbrücken vorgestellt und weiteren Gutachtern aller beteiligten Gesellschaften in 2 Zyklen zur intensivierten Überarbeitung übersandt. Danach erfolgte die Weitergabe an die jeweils zuständigen Gremien der beteiligten Gesellschaften für eine Veröffentlichung nach Konsensus. Als abschließender Schritt vor Veröffentlichung wurden dann die wesentlichen Inhalte auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie im April 2006 in Mannheim auf einer gemeinsamen Sitzungen einer breiteren Öffentlichkeit vorgestellt.

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung

Chronische Nierenerkrankungen stellen einen eigenständigen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen dar [4, 12, 146]. Die jährliche Sterblichkeit bei Dialysepatienten be-

trägt bis zu 20%; davon verstirbt der weitest- große Teil der Patienten aus kardio- vaskulären Gründen [83]. Auch bei Pati- enten mit milder bis moderater Nierenin- suffizienz besteht bereits eine enge Kor- relation zwischen der Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate und dem Ri- siko von Tod, kardiovaskulären Ereignis- sen und Krankenhausaufhalten [83]. Viele niereninsuffiziente Patienten – ins- besondere Typ-II-Diabetiker – versterben vor Erreichen einer terminalen Nierenin- suffizienz ebenfalls an nicht-renalen, vor- wiegend kardiovaskulären Ursachen.

Dies stellt insbesondere auch ein Pro- blem für Patienten dar, die für eine Nie- rentransplantation in Frage kommen: Neben einem erhöhten operativen Ri- siko wird auch die Langzeitprognose dieser Patienten von ihrer vor der Transplanti- ation erworbenen kardiovaskulären Morbi- dität entscheidend mitbestimmt. So ist der häufigste Grund für ein Nierentransplan- tatversagen nicht eine Abstoßungsreakti- on, sondern der Tod des Empfängers [3].

Als Konsequenz aus dieser Proble- matik ist nicht nur die frühe Erkennung und Behandlung einer renalen Erkran- kung von Bedeutung, sondern die recht- zeitige Identifikation kardialer Begleiter- krankungen ist entscheidend für die Pro- gnose von Patienten in allen Stadien der Niereninsuffizienz sowie für die Betreu- ung vor und nach Nierentransplantation (NTx) [109].

Mit dieser Übersichtsarbeit werden die pathophysiologischen Hintergründe und die derzeit (limitierten) verfügbaren klinischen Daten zusammengefasst. Auf dieser Grundlage wurden dann Empfeh- lungen für die Diagnostik und Therapie dieser Patienten, insbesondere auch mit Blick auf eine Nierentransplantation erarbeitet.

1.2 Evidenzgrad

Analog zu Leitlinien sind die wesent- lichen Aussagen bzw. Empfehlungen mit einem Evidenzgrad zur Datenlage be- legt. Bei Durchsicht der vorliegenden Li- teratur im Überschneidungsbereich von KHK und Niereninsuffizienz ist eine nur sehr beschränkte Datenlage zu verzeich- nen. An zahlreichen Stellen beruhen die Empfehlungen somit auf dem Konsen-

Tab. 1 Evidenzgrad

A	Daten aus mehreren ausreichend großen, randomisierten Studien oder Metaanalysen
B	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren nicht-randomisierten Studien oder Registern
C	Konsensus-Meinung der Experten- gruppe als wesentliche Grundlage

sus der Expertenkommission (Evidenz- grad C) (■ Tab. 1).

2 Nierenleistungsbestim- mungen und Einteilung von Nierenfunktionseinschränkungen

Die Stadieneinteilung einer Nierener- krankung sollte in 5 Stadien entspre- chend der glomerulären Filtrationsra- te (GFR) der Patienten erfolgen. Die ent- sprechende Zuordnung sollte über die Berechnung der GFR nach der Modifi- cation of Diet in Renal Disease- (MDRD-)Formel vorgenommen werden (Evidenz- grad A).

Aufgrund des weiten Schweregradspek- trums bei Nierenschädigungen war eine einheitliche Klassifizierung dieser Funk- tionseinschränkungen erforderlich. Da- her hat die National Kidney Foundati- on chronische Nierenerkrankungen ent- sprechend der glomerulären Filtrations- rate in 5 Stadien eingeteilt (■ Tab. 2) [4, 146]. Damit wird das Ausmaß einer chro- nischen Nierenerkrankung als Parameter zur Abschätzung des renalen und damit einhergehenden kardiovaskulären Risikos eindeutig klassifiziert.

Grundlage des Einteilungsschemas ist eine von der Ätiologie unabhängige Definition der Nierenerkrankung. Da- nach liegt eine Nierenerkrankung im- mer dann vor, wenn Zeichen einer funk- tionellen oder strukturellen Nierenschä- digung nachweisbar sind oder die GFR un- ter 60 ml/min/1,73 m² liegt. Das Stadium 1 kennzeichnet Veränderungen der Nieren- struktur oder Funktion bei (noch) norma- ler oder erhöhter GFR. Insbesondere Pati- enten mit einer erhöhten Eiweißausschei- dung (sog. Mikro- und Makroalbumin- urie) bei nicht eingeschränkter Nieren- funktion fallen in dieses Stadium. Eine Nierenerkrankung im Stadium 2 liegt vor, wenn Zeichen einer strukturellen oder

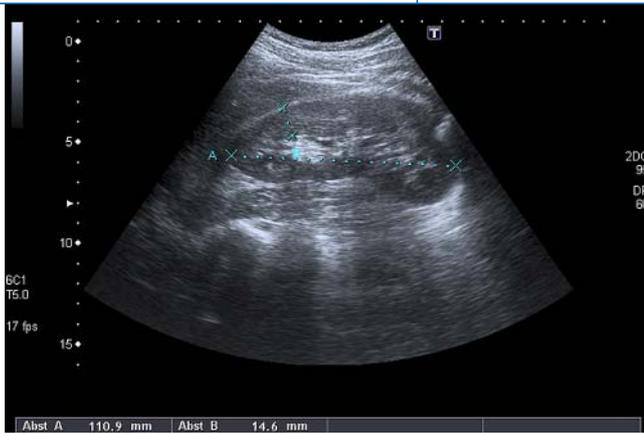


Abb. 1 ▲ Übersichts-Sonographie der rechten Niere

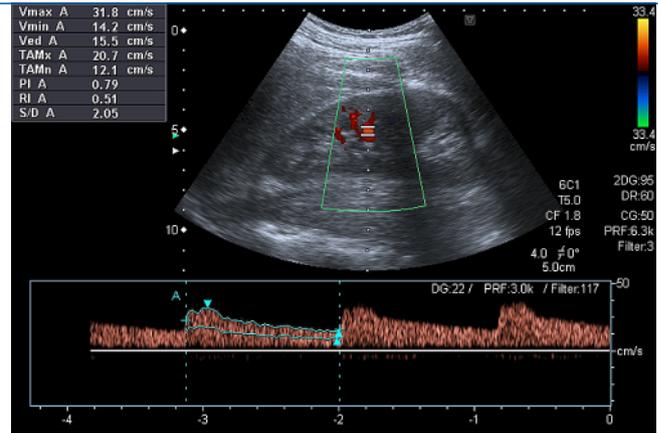


Abb. 2 ▲ Farbduplexsonographie und Bestimmung des Resistance Index (RI)

funktionellen Nierenschädigung nachweisbar sind (wie im Stadium 1) und die GFR zwischen 60 und 90 ml/min/1,73 m² liegt. Zum Nachweis einer strukturellen Nierenschädigung ist insbesondere die Sonographie, u. U. kombiniert mit der Farbduplextechnik geeignet (■ Abb. 1, 2). Aber auch neuere bildgebende Verfahren und hier insbesondere die Magnetresonanztomographie (mit und ohne Kontrastmittel) sind gut geeignet spezielle Fragestellungen zu strukturellen Veränderungen zu beantworten (■ Abb. 3, 4).

Bei einer GFR unter 60 ml/min/1,73 m² geht man in jedem Fall von einer Nierenerkrankung aus, und anhand des Ausmaßes der GFR-Einschränkung wird dann unterschieden zwischen Stadium 3 (GFR 30–59 ml/min, Stadium 4 (GFR 15–19 ml/min) und Stadium 5 (GFR <15 ml/min oder Dialysepflichtigkeit).

Um die GFR sicher zu beurteilen, ist die Messung des Serumkreatinins nicht ausreichend, da es nicht nur mit der GFR korreliert. Bei abnehmender Muskelmasse, z. B. bei älteren Menschen, ist eine zuverlässige Einschätzung der Nierenfunktion mit Hilfe des Kreatinins daher kaum mehr möglich. Die Leitlinien der US-National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) raten deshalb davon ab, Kreatinin als einzige Größe zur Bestimmung der Nierenfunktion heranzuziehen [4, 146]. Da eine Insulin-Clearance als Goldstandard für die Messung der GFR sehr aufwändig ist,

ist die Kreatinin-Clearance die bevorzugte Methode, die GFR zu bestimmen. Um die oft fehlerhafte [4, 146] und aufwändige Urinsammlung zu umgehen, haben Cockcroft und Gault das Körpergewicht, das Alter und das Geschlecht in eine Gleichung einbezogen, um aufgrund des Serumkreatinin-Wertes die Kreatinin-Clearance abzuschätzen. Alternativ kann die Einschätzung der Nierenfunktion anhand der GFR unter Verwendung der MDRD-Formel (entnommen aus der Modification of Diet in Renal Disease-Studie [144]) erfolgen. Diese Formel liefert derzeit die beste Vorhersage für die GFR im Vergleich zu gemessener Clearance bei Patienten mit einer GFR <60 ml/min, also den Patienten mit Niereninsuffizienz Stadium 3 und entsprechend erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Ein praktischer Vorteil dieser Formel besteht bei Patienten, die sich in einem *steady state* befinden, darin, dass die Abschätzung der GFR mit in der Labor-EDV vorhandenen Daten vorgenommen werden kann (Alter, Geschlecht und Serumkreatinin). Zusatzkosten entstehen dabei nicht.

Handelt es sich um einen Patienten schwarzer Hautfarbe, so ist das Ergebnis mit dem Faktor 1,21 zu multiplizieren. Bei kalkulierten Werten >60 ml/min sollte nicht der kalkulierte Wert, sondern nur „GFR nach MDRD >60 ml/min“ angegeben werden. Bei Kindern sollte die GFR-Berechnung nicht nach der MDRD-Formel, sondern nach der Schwartz-und-

Counahan-Barratt-Gleichung erfolgen [106].

Die Berechnung der GFR über die endogene Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin stellt keine bessere Nierenleistungsbestimmung dar als die Abschätzung der GFR nach der MDRD-Formel [145]. Die Gesellschaft für Nephrologie (GfN) empfiehlt daher die Implementierung dieser Formelbestimmung. Online-Kalkulatoren zur Eingabe der Parameter und Berechnung der GFR finden sich z. B. unter <http://www.nephron.com/mdrd/default.html>.

3 Epidemiologie und Krankheitsverlauf

3.1 Prävalenz von Nierenfunktionseinschränkungen

In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bereits bei geringer Einschränkung der Nierenfunktion beginnt. Die National Kidney Foundation hat daher, wie in Kapitel 2 dargestellt, eine Stadieneinteilung von Nierenerkrankungen anhand der geschätzten GFR vorgeschlagen (■ Tab. 2) [4, 146].

Überträgt man die Prävalenzraten, die in den USA ermittelt wurden, auf die deutschen Bevölkerungszahlen, so haben in Deutschland schätzungsweise 2 Mio. Menschen einen Nierenschaden (in der Regel nachgewiesen anhand einer Proteinurie) bei normaler oder gesteigerter Nierenfiltrationsleistung und etwa genau so viele Menschen Zeichen für einen Nierenschaden zusammen mit einer leichten

Infobox 1 MDRD-Formel

$$\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Serumkreatinin, mg/dl})^{-1,54} \times (\text{Alter, Jahre})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen})$$

Einschränkung der Nierenfunktion. Über 2,5 Mio. haben eine mäßige bis schwere Einschränkung der Niereninsuffizienz. Über 80.000 Patienten werden wegen terminaler Niereninsuffizienz dialysiert.

3.2 Kardiovaskuläre Prognose

Die Prognose von Patienten mit einer auch nur leicht eingeschränkten Nierenfunktion ist in bedeutsamem Maße von kardiovaskulären Komplikationen bedroht; mit zunehmender Einschränkung wächst auch das kardiovaskuläre Risiko überproportional an (Evidenzgrad A). Dies betrifft auch Patienten nach erfolgreicher Nierentransplantation, die ihre kardiovaskuläre Beeinträchtigung mit in die Zeit nach der Transplantation übernehmen; so ist der häufigste Grund für ein Transplantatversagen der Tod des Empfängers (Evidenzgrad B). Patienten mit Niereninsuffizienz werden, durch verschiedene Faktoren bedingt, sowohl bei konservativer Behandlung als auch mit Blick auf invasive Diagnostik und Therapie seltener Leitlinien-konform und weniger konsequent behandelt als nicht-niereninsuffiziente Patienten (Evidenzgrad B).

Bereits im ersten Stadium einer Nierenerkrankung nimmt das kardiovaskuläre Risiko erheblich zu und steigt mit abnehmender GFR kontinuierlich weiter an [257]. Das Phänomen, dass nur relativ wenige der vielen nierenkranken Patienten terminal niereninsuffizient werden und dialysiert werden müssen, könnte mit der bereits in früheren Stadien eingetretenen kardiovaskulären Letalität zusammenhängen: Die Patienten versterben, bevor sie fortgeschrittenere Stadien der Niereninsuffizienz erreichen.

Inwieweit der Verlauf der Arteriosklerose, speziell der Koronarsklerose, bei niereninsuffizienten Patienten vergleichbar ist mit demjenigen bei Nierengesunden, ist unbekannt. Bei Letzteren entstehen Koronarthrombosen in einem nicht geringen Prozentsatz auf dem Boden einer nicht höhergradig stenosierenden, oft „weichen“ (d. h. lipidreichen) Plaque [57]. Vergleichbare Daten bei niereninsuffizienten Patienten liegen nicht vor. Allerdings berichten DeLima et al. [60], dass es bei koronarangiographierten, ter-

Tab. 2 Stadieneinteilung bei chronischer Niereninsuffizienz

GFR ml/min/1,73 m ²	CKD-Stadium	Prävalenz in Bevölkerung >20 Jahre [%]	Deutschland
>90	1 Nierenschaden mit normaler oder erhöhter GFR	3,3	2,1 Mio. ^a
60–89	2 Nierenschaden mit leichter Niereninsuffizienz	3,0	1,9 Mio. ^a
30–59	3 Moderate Niereninsuffizienz	4,3	2,5 Mio. ^a
15–29	4 Schwere Niereninsuffizienz	0,2	120.000 ^a
<15	5 Dialysepflicht		82.000 ^b

GFR glomeruläre Filtrationsrate; CKD chronische Nierenerkrankung.

^a Schätzungen aufgrund der Prävalenzraten in den USA.

^b Quasi-Niere 2004.

Modifiziert nach [4].

minal niereninsuffizienten Patienten bei Vorliegen von Stenosen <70% nur in 3,2% zu einem koronaren Ereignis kommt, dagegen bei Stenosen ≥70% Obstruktion in 27,3%. Diese Beobachtungen bei 106 Patienten legen nahe, dass koronare Plaques bei niereninsuffizienten Patienten eine andere Entwicklung nehmen könnten als bei nierengesunden Patienten.

Die kardiovaskuläre Letalität steigt mit dem progredienten Verlust der Nierenfunktion an. Bei 65-jährigen Patienten, die in der Cooperative Cardiovascular Project-Studie ein Jahr nach einem Herzinfarkt untersucht worden waren, betrug die 1-Jahres-Sterblichkeit 24% bei einem Serumkreatinin von <1,5 mg/dl, 46% bei Werten von 1,5–2,4 mg/dl und 66% bei einem Serumkreatinin von 2,5–3,9 mg/dl [229]. Al Suwaidi et al. veröffentlichten eine Zusammenfassung der Ergebnisse von Studien zur Wiederöffnung der Koronarterien bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom; Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <70 ml/min hatten danach sowohl eine erhöhte 1- als auch 6-Monats-Sterblichkeit [10]. Andere Studien fanden, dass Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialysetherapie in 24% (junge Patienten) bis zu 85% (ältere Patienten mit Diabetes) eine koronare Herzerkrankung aufwiesen [138, 160]. Andere berichteten über eine 16-fach erhöhte kardiovaskuläre Letalität im Vergleich zu nach Geschlecht und Alter vergleichbaren nierengesunden Personen [201].

Auffällig und unvermutet ausgeprägt war die frühe Verkalkung der Koronarien bei jungen Dialysepatienten [87]. Das „metabolische Milieu“ der terminalen Niereninsuffizienz einschließlich des er-

höhten Kalzium-Phosphat-Produkts zusammen mit Hyperparathyreoidismus und Entzündung können das frühzeitig bei der chronischen Niereninsuffizienz erheblich erhöhte koronare Risiko erklären. Herzog et al. untersuchten 34.189 Dialysepatienten, die zwischen 1977 und 1995 wegen eines akuten Myokardinfarkts stationär behandelt worden waren. Die 1-Jahres-Sterblichkeit betrug 59%, die 2-Jahres-Sterblichkeit 73% [102]. In den Jahren 1990–1995 betrug die 2-Jahres-Sterblichkeit 74% und stieg zwischen 1991 und 1997 auf 78%. Aus dem United States Renal Data System (USRDS) geht für Dialysepatienten ein Risiko von 60% hervor, an einer Herzerkrankung zu sterben [7]. Davon versterben 13% plötzlich [7, 103].

Diese hohe Prävalenz koronarer Gefäßveränderungen und die hohe kardiovaskuläre Letalität legen eine frühe und zuverlässige Diagnostik nahe. Dialysepatienten sollten daher vor Aufnahme ins Transplantationsprogramm im Hinblick auf das Vorhandensein einer KHK evaluiert werden, um intra- und postoperative Risiken zu minimieren sowie den Langzeiterfolg nach NTx nicht zu gefährden. Zwar hatten Patienten mit einem Nierentransplantat eine wesentlich bessere Prognose, dennoch stellt die KHK bislang auch nach NTx die Haupttodesursache dar [3]. Tödliche und nichttödliche kardi-ale Ereignisse treten auch bei diesen Patienten 4-mal häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf [3, 124, 169].

Selbst gut belegte und etablierte therapeutische Maßnahmen werden bei Verdacht auf eine KHK und/oder ein akutes Koronarsyndrom bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz deutlich weniger häu-



Abb. 3 ▶ MR-Darstellung der Aorta und abdominalen Gefäßabgänge. Hochgradige Stenose der A. renalis links und Schrumpfnieren links

fig angewandt als bei Nierengesunden. Dies betrifft insbesondere auch Basistherapien wie Acetylsalicylsäure, Beta-Blocker und ACE-Hemmer, aber auch die Reperfusionstherapie [21, 22, 167, 260]. Zu diesen therapeutischen Defiziten mag beitragen, dass der Zusammenhang zwischen geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion und bedeutsam eingeschränkter kardiovaskulärer Prognose erst vor relativ kurzer Zeit etabliert wurde [83]. Zwar bedürfen einige solcher Basistherapien bei Patienten mit Niereninsuffizienz besonderer Kontrollmaßnahmen (z. B. zur Erkennung eines möglichen Kreatininanstiegs oder die Erkennung einer Hyperkaliämie unter ACE-Hemmern bzw. Sartanen). Die Angst vor solchen Nebenwirkungen darf aber nicht zu einem therapeutischen Nihilismus führen [208].

4 Pathophysiologie der Atherosklerose bei Niereninsuffizienz

Die Pathophysiologie der Atherosklerose bei niereninsuffizienten Patienten wird teilweise von denselben Mechanismen unterhalten wie bei nicht-niereninsuffizienten Patienten; darüber hinaus kommt aber auch eine Reihe sehr spezifischer Faktoren bei den niereninsuffizienten Patienten zum Tragen, die teilweise auch

einen anderen Typus arteriosklerotischer Läsionen bedingen (Evidenzgrad B).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen weisen, wie unter Kapitel 3 ausgeführt, eine deutlich erhöhte Rate an kardiovaskulären Erkrankungen auf, die für diese Gruppe die Haupttodesursache darstellen [72]. Tatsächlich ist es für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wahrscheinlicher, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben, als das Stadium 5 einer terminalen Niereninsuffizienz zu erreichen [7]. Die bei nicht-niereninsuffizienten Patienten eintretende Atherosklerose wird als ein chronisch-inflammatorischer Prozess angesehen [210], der sich durch folgende Charakteristika auszeichnet (■ **Abb. 5**):

- Die Zellen der frühesten atherosklerotischen Läsion, des Fettstreifens („fatty streak“), sind typische Entzündungszellen (Monozyten/Makrophagen und T-Lymphozyten).
- Bereits in frühen Stadien der Atherosklerose wird eine vermehrte Sauerstoffradikalbildung sowie erhöhte Aktivität von Lipoxygenasen in den Gefäßen beobachtet.
- Die Entwicklung der Atherosklerose ist mit erhöhten Serumspiegeln von Entzündungsparametern vergesellschaftet.
- Die atherosklerotische Gefäßwand produziert verschiedene hydroly-

tische Enzyme, Adhäsionsmoleküle, Chemokine, Zytokine und Wachstumsfaktoren.

- Die atherosklerotische Plaque weist neben proliferierenden glatten Gefäßmuskelzellen apoptotischen und nekrotischen Zelluntergang bis hin zur ulzerierten Plaque auf (■ **Abb. 1**).

Diese Erkenntnisse zur Pathogenese der Atherosklerose berücksichtigt nicht die bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bestehenden Besonderheiten, insbesondere da sie die deutlich erhöhte kardiovaskuläre Letalität nicht erklären. Tatsächlich lassen Autopsieuntersuchungen von Verstorbenen mit Niereninsuffizienz einen unterschiedlichen Arteriosklerosetyp erkennen, bei dem weniger Schaumzellbildung (im Sinne der Atherosklerose) als vielmehr ausgeprägte Verkalkung, vor allem vom Intima-Media-Typ, im Vordergrund steht [226]. Außerdem besitzen etablierte Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie oder arterielle Hypertonie nur eine eingeschränkte prädiktive Aussagekraft bei Dialysepatienten [44]. Stattdessen sind bei diesen Patienten Inflammation und Malnutrition stark positiv mit kardiovaskulären Erkrankungen korreliert [236, 264]. Die nicht-traditionellen und teils als Akutphaseproteine reagierenden Risikofaktoren wie Fibrinogen, Lipoprotein(a), Apolipoprotein A-I oder Homozystein sind in außergewöhnlich hohen Serumkonzentrationen beim Urämiker nachweisbar. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal bzw. zusätzliches Risikopotenzial für den Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz stellen die Volumenüberladung und die daraus resultierende arterielle Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie dar. Zusammen mit den proinflammatorischen Risikofaktoren resultiert dies in vorzeitiger Arteriosklerose und ausgeprägtem Gefäßumbau („remodeling“).

Im Folgenden werden einige Faktoren dargestellt, die als mitverantwortlich für die hohe kardiovaskuläre Letalität bei chronischer Niereninsuffizienz angesehen werden, unter besonderer Betonung der Inflammation und des oxidativen Stresses als gemeinsamer Endstrecke verschiedener Risikofaktoren. Zu diesen Faktoren zählen auch die Proteinurie und



Abb. 4 ▶ MR-Darstellung des Nierenparenchyms. Nephrosklerose der rechten Niere

Mikroalbuminurie, welche aber an anderer Stelle abgehandelt werden.

4.1 Oxidativer Stress

In der Urämie ist generell der oxidative Stress erhöht [114, 259]. Aber auch z. B. Diabetes mellitus, eine der häufigsten zur Niereninsuffizienz führenden Grunderkrankungen, ist mit erhöhtem oxidativen Stress assoziiert [39]. Auch die Behandlung der Urämie mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse kann über verschiedene Wege zur Inflammation beitragen: genannt seien die Entfernung wasserlöslicher Antioxidanzien, wie z. B. Vitamin C, durch Hämodiafiltration [176], Dialysemembran-induzierte Makrophagenaktivierung [248], Aufnahme von Endotoxinen in den Blutkreislauf durch Rückfiltration [154], oder die chronische Keimexposition über den Gefäßzugang bzw. Dialysehunt. Die bei Dialysepatienten vorgefundene Malnutrition trägt ebenfalls zur Inflammation bei bzw. ist häufig auch eine Folge der Inflammation und Katabolie [237]. Hierfür wurde der Begriff des MIA-Syndroms (Malnutrition, Inflammation, Arteriosklerose) geprägt.

Die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies ist ein physiologischer Teil des unspezifischen Abwehrsystems eines Organismus

gegen z. B. Bakterien und andere Mikroben. Allerdings können Sauerstoffradikale auch Zellen des Wirtsorganismus schädigen, insbesondere im Bereich einer Entzündung. Letzteres spielt bei verschiedenen Nierenerkrankungen eine Rolle und trägt zur Proteinurie bei, so z. B. bei Glomerulonephritiden, akutem oder progredientem Nierenversagen oder tubulointerstitieller Nephritis [114, 132]. Reaktive Sauerstoffspezies sind auch in die Pathogenese der Reperfusionsschäden nach Ischämie involviert [65]. Sauerstoffradikale haben mitogene [228] und hypertrophische Eigenschaften [95]. Im Gefäßsystem ist die Interaktion von O_2^- mit NO von besonderer Relevanz, insbesondere im Zusammenhang mit Hypercholesterinämie, Arteriosklerose und Hypertonie (s. oben). Dabei wird der wichtige endotheliale Vasodilatator NO durch O_2^- inaktiviert [213]. Aus der Reaktion von NO mit O_2^- entsteht Peroxynitrit ($ONOO^-$), das ein stark oxidierendes und nitrierendes Reagenz darstellt. Typisch ist die Oxidierung von Tyrosinresten mit Schädigung der Proteinfunktion [105]. Konsequenzen für das Gefäßsystem sind endotheliale Dysfunktion und Veränderungen im Zellumsatz („remodeling“).

4.2 C-reaktives Protein (CRP)

Ein erhöhtes CRP bei dialysepflichtigen Patienten korreliert mit einer höheren kardiovaskulären Ereignisrate (Evidenzgrad B).

CRP kann das Risiko von bis dato herzgesunden Männern in der Allgemeinbevölkerung, künftig einen Herzinfarkt zu erleiden, vorhersagen [206]. Bei Hämodialysepatienten findet man häufig erhöhte CRP-Werte [23], die bei Hämodialysepatienten mit der Erhöhung des kardiovaskulären Risikos korrelieren [264]. Inwieweit erhöhte CRP-Spiegel nur Indikatoren für die systemische Gefäßentzündung bei Atherosklerose und Arteriosklerose sind oder selbst pathogenetisch aktiv in den Entzündungsprozess eingreifen, ist Gegenstand aktueller Forschung, die eine kausale, proinflammatorische Rolle des CRP nahelegt [117].

4.3 Aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems findet bei vielen Nierenerkrankungen bereits in einem relativ frühen Stadium der Niereninsuffizienz statt und trägt u. a. zur renalen Hypertonie und zur NaCl- und Flüssigkeitsretention bei. Schon alleine über diese zwei Mechanismen lassen sich negative Auswirkungen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen verstehen. Mittlerweile ist aber eine Reihe von weiteren Mechanismen identifiziert worden, über die Angiotensin II und Aldosteron zur Pathogenese der Arteriosklerose und der kardiovaskulären Letalität beitragen [80]. So stimuliert Angiotensin II u. a. Zellproliferation, Migration glatter Muskelzellen, Induktion von Adhäsionsmolekülen, Aktivierung von Monozyten und Matrixproduktion und trägt auf diese Weise zum Gefäßumbau bei. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die potente Stimulation der NADPH-Oxidase und die daraus resultierende O_2^- -Bildung, also die Induktion von oxidativem Stress [88]. Aldosteron hat in den letzten Jahren ebenfalls viel Aufmerksamkeit erfahren und gilt heute als wichtiger Faktor in der Pathogenese der Herzinsuffizienz, z. B. über die Induktion der Fibrosebildung [256].

4.4 Anämie und Eisentherapie

Eine Anämie ist sowohl bei Patienten ohne manifeste Erkrankung als auch in Verbindung mit einer KHK und/oder Herzinsuffizienz mit einer deutlich schlechteren Prognose vergesellschaftet (Evidenzgrad B).

Die Anämie als Begleiterscheinung chronischer Niereninsuffizienz ist mit Herzhypertrophie und erhöhter kardiovaskulärer Letalität assoziiert [147]. Auch bei Patienten ohne bekannte KHK [192] – aber auch mit manifester KHK, z. B. nach perkutanen koronaren Interventionen [204] – erhöht eine Anämie die Letalität drastisch. Zusätzlich spielt die häufig die Anämie begleitende Eisensubstitution möglicherweise eine pathogenetisch wichtige Rolle. So findet sich bei Dialysepatienten eine positive Korrelation zwischen der intravenösen Eisentherapie, Markern für oxidativen Stress und der Intima-Media-Dicke als Parameter der Arteriosklerose [67].

4.5 Sympathikusaktivierung

Das sympathische Nervensystem spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der essenziellen arteriellen Hypertonie und der Herzinsuffizienz. Im Rahmen der progredienten Niereninsuffizienz wird eine Aktivierung des Sympathikus beobachtet, wobei die Niere gleichermaßen Zielorgan wie auslösendes Organ über afferente Signale sensorischer Nierenerven zu sein scheint [217].

4.6 Akkumulation von asymmetrischem Dimethyl L-Arginin

Erhöhte Plasmaspiegel von asymmetrischem Dimethyl L-Arginin (ADMA) sind sowohl bei dialysepflichtigen als auch bei nicht-dialysepflichtigen Niereninsuffizienten mit einer deutlich erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate assoziiert (Evidenzgrad B).

Beim Urämiker kommt es zu Akkumulation von asymmetrischem Dimethyl L-Arginin (ADMA), einem endogenen Hemmer der NO-Synthase [247]. Seit kurzem weiß man, dass dieser Prozess relativ früh im Verlauf der Niereninsuffizienz einsetzt

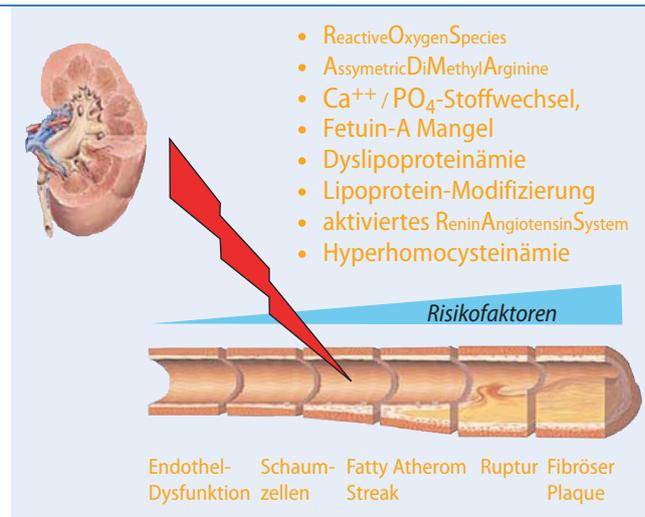


Abb. 5 ◀ Arteriosklerose bei Niereninsuffizienz. (Mod. nach J. Galle und [235])

[130]. NO ist ein wichtiger Gegenspieler von O₂⁻ im Konzert der Radikale, und die Akkumulation von ADMA ist mit Endotheldysfunktion und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bzw. Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen vergesellschaftet [130, 265].

4.7 Gestörter Ca²⁺/PO₄-Stoffwechsel und Fetuin-A-Mangel

Die kardiovaskuläre Letalität steigt steil an, wenn mehr als 50% der ursprünglichen Nierenfunktion (GFR etwa 60 ml/min – Serumkreatinin noch normal oder wenig erhöht) verloren gegangen sind; sie ist besonders hoch bei Dialysepatienten. Während das Fortschreiten der Arteriosklerose bis zu einer GFR von 30 ml/min (Serumkreatinin ~2 mg/dl) vornehmlich zu Komplikationen im Sinne des akuten Koronarsyndroms führt, sterben die Dialysepatienten überwiegend an den Folgen der fortschreitenden urämischen Kardiomyopathie, der Herzinsuffizienz und dem plötzlichen Herztod. In diesem Stadium imponiert eine Mediaverkalkung der Koronararterien als Folge des Hyperparathyreoidismus mit Hyperphosphatämie bei positiver Kalziumbilanz und weniger die stenosierende Koronarsklerose mit arteriosklerotischen Plaques [186]. Die auffällige Verkalkungstendenz der großen und kleinen Gefäße bei Niereninsuffizienz kann am besten über Störungen im Ca²⁺/PO₄-Stoffwechsel im Rahmen des sekundären Hyperparathyreoidismus erklärt werden. Schon früh im Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz treten Störungen im Vitamin-D-Haushalt

auf, die meist ab einer Nierenerkrankung Stadium 3 zur gesteigerten PTH-Sekretion und damit Ca²⁺/PO₄-Mobilisation aus Knochen und Darm führen. Die Höhe des Serum-Calciums, -Phosphats und das Calcium-Phosphat-Produkt korrelieren in den meisten Studien mit dem Ausmaß von Verkalkungen [129]. Neben dem Calcium-Phosphat-Produkt bestimmt vermutlich auch die Anwesenheit bzw. das Fehlen kalzifizierungsinhibitorischer Proteine das Ausmaß von Verkalkungen. Fetuin-A (α₂-Heremans-Schmid-Glykoprotein) ist ein wichtiger Vertreter dieser Proteine. Vor kurzem wurde über einen Fetuin-A-Mangel bei chronischer Niereninsuffizienz berichtet, vergesellschaftet mit aktivierter Akutphasereaktion und erhöhter kardiovaskulärer bzw. Gesamtleblichkeit [128].

4.8 Hyperhomozysteinämie

Der Einfluss einer Hyperhomozysteinämie auf die kardiovaskuläre Prognose bei niereninsuffizienten Patienten ist umstritten (Evidenzgrad B).

Patienten mit Niereninsuffizienz weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhte Homozystein-Serumwerte auf, und erhöhtes Homozystein, welches als Pro-Oxidans agiert, korreliert in der Allgemeinbevölkerung mit erhöhter kardiovaskulärer Erkrankungsrate [38]. Bei chronischen Dialysepatienten ist die Datenlage komplexer, da es sowohl Studien gibt, die eine positive Korrelation zwischen Homozystein-Serumwerten und kardiovaskulärer Letalität zeigen, aber auch solche, die auf eine umgekehrte Beziehung

hinweisen, d. h. schlechtere Überlebensrate bei niedrigen Homozystein-Serumwerten [121]. Eine Erklärung für diese „reverse Epidemiologie“ könnte in dem schlechten metabolischen Zustand eines Teils der Dialysepatienten zu finden sein.

4.9 Dyslipoproteinämie und Lipoprotein-Modifizierung

In allen Stadien der Niereninsuffizienz sind teilweise ausgeprägte Veränderungen und Alterationen bei den Lipoproteinen festzustellen, für die in anderen Populationen eine deutlich erhöhte Arterioskleroseeignung gezeigt wurde (Evidenzgrad B).

Bei Urämikern tragen viele Faktoren sowohl zu einer Dyslipoproteinämie mit atherogenem Muster als auch zu einer die Atherogenität weiter erhöhenden Lipoprotein-Modifizierung bei. Genannt seien die Grunderkrankung (z. B. nephrotisches Syndrom oder Diabetes mellitus), die medikamentöse Therapie einer Grunderkrankung (z. B. mit Steroiden oder Immunsuppressiva) oder die Nierenersatztherapie (z. B. chronische ambulante Peritonealdialyse und Dyslipoproteinämie oder Hämodialyse und oxidativer Stress). Insbesondere die intermediären low density Lipoproteine (IDL) und das Lp(a), beides stark atherogene Lipoproteine, findet man in erhöhten Konzentrationen. An Lipoprotein-Modifikationen seien insbesondere die oxidative Modifizierung der low density Lipoproteine (LDL) genannt, sowie die Bildung so genannter „advanced glycation endproducts“ (AGEs), die zur Bildung von AGE-LDL führen. Am Beispiel der oxidierten LDL und der AGE-LDL lässt sich auch eindrücklich der *circulus vitiosus* beschreiben, dem derartige Lipoprotein-Modifizierungen unterliegen: Sowohl oxidierte LDL als auch AGE-LDL werden vor allem unter Bedingungen erhöhten oxidativen Stresses gebildet, wie man ihn u. a. bei Urämikern findet, derart modifizierte Lipoproteine sind aber auch selber ein Stimulus für Sauerstoffradikalbildung [81].

4.10 Verminderte Gefäßwandelastizität

Pathomorphologisch ist das Gefäßsystem des Niereninsuffizienten durch ein hohes Maß an Kalzifikation gekennzeichnet. Das funktionelle Korrelat dieser spezifischen Gefäßpathologie ist eine ausgeprägte arterielle Gefäßwandsteifigkeit bzw. verminderte Wandelastizität („vascular stiffness“). Ultrasonographisch lässt sich die gestörte Gefäßwandcompliance mittels Messung der Pulswellengeschwindigkeit oder des aortalen Augmentationsindex nachweisen. Beide Parameter sind bei Urämikern im Vergleich zu nierengesunden Patienten deutlich erhöht [53]. Die Elastizitätswerte der Arterien sinken parallel mit abnehmender Nierenfunktion [254]. Dabei ist eine hohe Gefäßsteifigkeit mit dem Grad der Koronarkalzifikation und damit der eingeschränkten kardiovaskulären Prognose assoziiert [54]. Die erhöhte aortale Steifigkeit hat sich als unabhängige Einflussgröße auf die Gesamterblichkeit und die kardiovaskuläre Letalität bei Dialysepatienten erwiesen [28].

4.11 Körperliche Inaktivität

Die körperliche Aktivität chronisch Nierenkranker und insbesondere von Dialysepatienten ist im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden vermindert [118]. Neben der hohen Komorbidität kommen hierfür auch dialysespezifische Gründe (Immobilisation während der Behandlung, eingeschränkte Leistungsfähigkeit unmittelbar vor oder nach Dialyse) in Frage. In einer kürzlichen Erhebung konnte ein erniedrigtes relatives Sterblichkeitsrisiko für die Dialysepatienten gezeigt werden, die wöchentlich mindestens zwei- bis viermal körperlich aktiv waren, verglichen mit denjenigen, die über weniger körperliche Aktivität berichteten [233]. Auch wenn prospektive Interventionsstudien für Dialysepatienten fehlen, so darf im Analogieschluss zur Normalbevölkerung von einem kardioprotektiven Effekt regelmäßigen körperlichen Trainings ausgegangen werden.

4.12 Schlafstörungen

Schlafstörungen (Schlaflosigkeit, Restless-legs-Syndrom, obstruktive Schlafapnoe etc.) kommen bei Dialysepatienten häufig vor [171]. Ein unbehandeltes Schlafapnoe-Syndrom ist bei nicht-dialysepflichtigen Männern unabhängig vom gleichzeitigen Vorhandensein eines metabolischen Syndroms mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert [51, 162]. Ob eine Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu einer kardiovaskulären Risikoreduktion beitragen kann, ist noch nicht untersucht worden, sodass eine Therapieempfehlung für Niereninsuffiziente nur in Analogie abgeleitet werden kann [174].

4.13 Prothrombogenes Milieu der Urämie

Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz weisen eine komplexe Störung der Hämostase auf. Eine Störung der Thrombozytenfunktion spielt hierbei eine außerordentlich bedeutsame Rolle [29] und kann zu einer hämorrhagischen Diathese mit Blutungskomplikationen führen (s. Kapitel 8).

Andererseits führt die Urämie zu einer multifaktoriellen Plättchenaktivierung mit der Folge einer Gerinnungsaktivierung [14, 30]. Weitere potenzielle Thrombophiliefaktoren bei Urämie sind die Hyperhomozysteinämie oder die Hyperfibrinogenämie [31]. Solche mit einer gesteigerten Gerinnungsneigung assoziierten Zustände tragen beim niereninsuffizienten Patienten zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei [180].

5 Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Niereninsuffizienz

5.1 Familiäre Belastung

Auch bei Patienten mit chronischer oder terminaler Niereninsuffizienz spielt die familiäre Prädisposition für kardiovaskuläre Erkrankungen eine wichtige Rolle und sollte stets erfragt werden. Neben den zahlreichen anderen Risikofaktoren, die mit der Niereninsuffizienz einherge-

hen, stellt die damit (grob) erfasste genetische Belastung einen wichtigen zusätzlichen Faktor dar.

5.2 Hypertonie

Eine Hypertonie begünstigt bei niereninsuffizienten Patienten eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion und verkürzt die Lebenserwartung; dies gilt insbesondere bei Vorliegen eines Diabetes mellitus (Evidenzgrad A).

Die arterielle Hypertonie ist ein gut gesicherter kardiovaskulärer Risikofaktor für die Allgemeinbevölkerung. In zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre konnte gezeigt werden, dass ein direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Hypertonie und kardiovaskulären Komplikationen besteht. So führte ein Anstieg des diastolischen Blutdrucks um 5–6 mmHg oder des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg bei Personen ohne vorher bestehende kardiovaskuläre Erkrankung zu einem 20–25% höheren Risiko für das Auftreten einer ischämischen Herzerkrankung. Ein noch höheres Risiko (35–40%) bestand für das Auftreten eines apoplektischen Insults [155].

Pathophysiologisch ergeben sich die ungünstigen Wirkungen einer arteriellen Hypertonie auf die Nierenfunktion aus der Reaktion der präglomerulären Gefäße. Die Glomeruli normotensiver Individuen sind durch einen hohen präglomerulären Gefäßwiderstand geschützt. Sind die präglomerulären Gefäße nierenkranker oder diabetischer Patienten dilatiert, pflanzt sich der systolische Spitzendruck wegen des geringen präglomerulären Widerstandes in die glomeruläre Mikrozirkulation fort, und es kommt zur glomerulären Druckerhöhung (glomeruläre Hypertonie). Umgekehrt kann somit eine Blutdrucksenkung die Verschlechterung der Nierenfunktion aufhalten. Dies wurde bei nicht-diabetischen Erkrankungen in der Modification-of-Diet-in-Renal-Disease- (MDRD-)Studie belegt [134].

Bereits bei geringer Einschränkung der Nierenfunktion liegt häufig eine Hypertonie vor. Oft steht die Schwere der Hypertonie in Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Nierenerkrankung (tubulointerstitielle Nierenerkrankung <glomeruläre Erkrankungen <diabetische

Nephropathie <maligne Nephrosklerose). Mit Fortschreiten der Niereninsuffizienz zur Dialysepflichtigkeit beträgt die Prävalenz der Hypertonie 80–90% [156]. Heute besteht kein Zweifel an der überragenden Bedeutung einer bereits frühzeitigen und suffizienten Behandlung der arteriellen Hypertonie, wie zahlreiche große klinische Studien in den letzten Jahren zeigen konnten. Für die Therapie der Hypertonie bei chronischer Niereninsuffizienz werden Zielwerte von 130/80 mmHg empfohlen, um sowohl eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [96] als auch eine Verlangsamung der Progression der Niereninsuffizienz zu erzielen [133]. Bei Patienten mit einer Proteinurie von >1 g/Tag liegen die Zielwerte der Hochdrucktherapie mit 125/75 mmHg noch niedriger [45].

Anders ist die Datenlage bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. In einigen Studien wurde die Auswirkung der Hypertonie auf die Überlebensrate von Dialysepatienten untersucht. Darin wurde gezeigt, dass ein niedriger systolischer Blutdruck vor Dialysebeginn mit einem erhöhten adjustierten Sterblichkeitsrisiko assoziiert war [197]. Die Erklärungen hierfür sind vielschichtig: zum Beispiel eine zu Beginn der Dialysetherapie bereits bestehende Herzinsuffizienz, die bei 35–40% der dialysepflichtigen Patienten beobachtet wird und mit einer deutlich schlechteren Überlebensrate einhergeht [97]. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit besteht in der zunehmend älteren Dialysepopulation, von denen zahlreiche bei Beginn der Dialysebehandlung häufig eine Mangelernährung aufweisen und damit *per se* eine schlechtere Überlebensprognose haben. Studien, die den optimalen Blutdruckzielwert für Dialysepatienten belegen, fehlen. Zur Therapie der Hypertonie an der Dialyse sind an erster Stelle die Kontrolle der Dialyseeffektivität und des Trockengewichts (z. B. mittels Bestimmung der Bioimpedanz oder des Durchmessers der V. cava) zu erwähnen. Ferner sollte die Natriumzufuhr auf 6 g/Tag begrenzt werden. Zurzeit wird für Dialysepatienten ein prädialytischer Blutdruck von <140/90 mmHg empfohlen, der postdialytische Blutdruck sollte 130/80 mmHg nicht unterschreiten [185].

Somit stellt die arterielle Hypertonie einen der wesentlichen Risikofaktoren sowohl für die Progression der Niereninsuffizienz als auch für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse dar und sollte deshalb konsequent so früh wie möglich behandelt werden.

5.3 Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist eine der bedeutsamsten Ursachen für das Auftreten einer Niereninsuffizienz wie auch für die außerordentlich schlechte Prognose der von beiden Erkrankungen betroffenen Patienten (Evidenzgrad A). Es steht zu erwarten, dass die Zahl der auf dem Boden eines Diabetes dialysepflichtig werdenden Patienten sich in den nächsten 8–10 Jahren verdoppeln wird.

Im Register „QuaSi-Niere“ betrug die Prävalenz der Typ-I- und Typ-II-Diabetiker, die im Jahr 2002 in Deutschland in einem chronischen Dialyseprogramm behandelt wurden, 22%. Die Inzidenz des Diabetes mellitus unter den im Jahr 2002 in Deutschland neu in das Dialyseprogramm aufgenommenen Patienten (n=5878) lag bei 36% mit einem überwiegenden Anteil an Typ-II-Diabetikern [77].

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Diabetiker ein 3- bis 6-fach höheres Risiko, kardiovaskuläre Komplikationen zu entwickeln, welches in Verbindung mit einer diabetischen Nephropathie sogar um das 15- bis 20-fache ansteigt [244]. Bereits zu Beginn der Nierenersatztherapie weisen Diabetiker eine hohe Inzidenz der koronaren Herzkrankheit (35–40%) auf – wie in der Untersuchung von Koch et al. bei 412 Patienten mit Diabetes mellitus (Typ-I-Diabetiker n=181; Typ-II-Diabetiker n=231) und terminaler Niereninsuffizienz gezeigt werden konnte [137]. In einer prospektiven Kohorte von 433 Patienten bei Dialysebeginn wiesen Diabetiker häufiger echokardiographische Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie (50% vs. 38%), klinische Zeichen einer KHK (50% vs. 38%) und einer Herzinsuffizienz (48% vs. 24%) als Nicht-Diabetiker auf. Auch im Langzeitverlauf bestand ein signifikanter Unterschied in der höheren Rate einer neu aufgetretenen KHK bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern, verbun-

den mit einer erhöhten kardiovaskulären Letalität [70].

Untersuchungen zur Blutzuckereinstellung bei Diabetikern sowohl unter Hämodialyse als auch unter Peritonealdialyse haben gezeigt, dass die Blutzuckereinstellung 6 Monate vor Beginn der Nierenersatztherapie für das Überleben von signifikanter Bedeutung war [261]. Die 1- und 5-Jahres-Überlebensraten bei den Typ-II-Diabetikern mit guter Blutzuckerkontrolle betrug 95,5% bzw. 78,8%, während die Typ-II-Diabetiker mit schlechter Blutzuckerkontrolle 1- und 5-Jahres-Überlebensraten von 80% bzw. 22% aufwiesen ($p < 0,001$) [262].

Zusammenfassend stellt der Diabetes mellitus einen entscheidenden kardiovaskulären Risikofaktor bei Patienten mit chronischer und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz dar. Durch Zunahme der Anzahl an Typ-II-Diabetikern in der Bevölkerung wird dieser Risikofaktor auch in Zukunft von besonderer Bedeutung bleiben. Bereits beim Erreichen der Dialysepflichtigkeit weisen über 40% der Typ-II-Diabetiker eine manifeste KHK auf. Haupttodesursache sind bei Diabetikern kardiovaskuläre Todesfälle wie Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod. Es besteht Konsens darüber, dass eine hohe Dunkelziffer an chronisch niereninsuffizienten Diabetikern bereits vor Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz verstirbt. Eine frühzeitige kompetente Betreuung der Typ-II-Diabetiker, die neben einer guten Blutzuckerkontrolle vor allem eine optimale Blutdruckkontrolle und Änderung des Lebensweise (vermehrte Bewegung) erforderlich macht, kann die erhöhte kardiovaskuläre Letalität möglicherweise günstig beeinflussen.

5.4 Rauchen

Aufgrund ihres ohnehin deutlich erhöhten kardiovaskulären Risikos ist Niereninsuffizienten eindringlich vom Rauchen abzuraten (Evidenzgrad C).

Der Nikotinabusus als kardiovaskulärer Risikofaktor in der Allgemeinbevölkerung ist hinreichend etabliert. Inzwischen liegen Studienergebnisse vor, die den Nikotinabusus als eigenständigen Progressionsfaktor für die Entwicklung einer manifesten Niereninsuffizienz ausweisen [188].

Für nicht-diabetische Hämodialysepatienten konnte gezeigt werden, dass unter den Rauchern häufiger eine Carotis-Atherosklerose nachweisbar war als unter den nicht rauchenden Hämodialysepatienten [157]. In Anbetracht des erheblichen kardiovaskulären Risikoprofils, das die chronische Niereninsuffizienz *per se* mit sich bringt, muss jedem Patienten mit einer Nierenerkrankung dringend vom Nikotingenuss abgeraten werden [71].

5.5 Hypercholesterinämie

Bereits im frühen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz sind Veränderungen im Lipidprofil nachweisbar. Diese Dyslipidämie betrifft die Akkumulation von very-low density (VLDL) und intermediate-density Lipoproteinen (IDL), ferner von erhöhten Triglyceriden sowie erniedrigtem HDL-Cholesterin, wobei das Gesamtcholesterin normal sein kann. Es gibt Hinweise aus Untersuchungen an der Normalbevölkerung, dass gerade diese Komponenten der Fettstoffwechselstörung ein hohes atherogenes Risiko aufweisen. Ein vergleichbarer Dyslipidämietyp, wie er bei chronischer Niereninsuffizienz vorliegt, findet sich bei nierengesunden Patienten, die besonders frühzeitig eine koronare Herzkrankheit entwickeln.

Patienten mit nephrotischem Syndrom (Proteinurie $> 3,5$ g/Tag) weisen in der Regel deutlich erhöhte Gesamtcholesterinwerte auf. Es ist zu erwarten, dass bei Patienten mit nephrotischem Syndrom die Prävalenz der kardiovaskulären Erkrankungen besonders hoch ist. Es liegen jedoch keine speziellen epidemiologischen oder Interventionsstudien für diese Patientengruppe vor.

Für nicht-diabetische Dialysepatienten liegen zurzeit keine ausreichenden Daten bezüglich des Gesamtcholesterins als eigenständigem kardiovaskulären Risikofaktor vor. Auch ein erniedrigtes Gesamtcholesterin geht dabei offenbar mit einer erhöhten Letalität einher, wobei es sich hierbei wahrscheinlich um mangelernährte Patienten mit gleichzeitig erniedrigtem Albumin handelt [86]. Diese reverse Epidemiologie gilt aber offenbar nicht für das Gesamtkollektiv der dialysepflichti-

gen Patienten, sondern nur für diejenigen mit erhöhtem CRP [151].

Für diabetische dialysepflichtige Patienten wurde bereits 1993 in einer prospektiven Studie eine signifikante Korrelation zwischen einem Gesamtcholesterin über 250 mg/dl und der kardiovaskulären Letalität im Vergleich zu den Patienten mit Gesamtcholesterin < 250 mg/dl nachgewiesen [243].

Zurzeit läuft eine große Interventionsstudie (SHARP – Study of Heart and Renal Protection), die den Einfluss einer Statintherapie (Simvastatin 20 mg/Tag) in Kombination mit Ezetimib 10 mg/Tag doppelblind, placebokontrolliert bei über 9000 Patienten mit chronischer oder terminaler Niereninsuffizienz auf kardiovaskuläre Ereignisse untersucht. Studienergebnisse werden frühestens im Jahr 2008 vorliegen.

Die kürzlich veröffentlichte 4D-Studie (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie), die prospektiv bei über 1200 Typ-II-Diabetikern mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz den Einfluss einer randomisierten, placebokontrollierten Statintherapie (20 mg Atorvastatin) auf die kardiovaskuläre Letalität oder Inzidenz von Myokardinfarkt untersuchte, konnte keinen Nutzen der Statintherapie finden [255], wobei dies auch durch das Design der Studie mitbedingt sein könnte (s. Kapitel 7.2).

Zu den Zielwerten für die Lipideinstellung wird auf Kapitel 7.2.1 verwiesen.

6 Diagnostik

Bisher vorliegende Algorithmen zur Risikostratifizierung von kardiovaskulären Erkrankungen berücksichtigen eine Niereninsuffizienz nicht und unterschätzen daher das Risiko im Einzelfall (Evidenzgrad C).

Aufgrund der hohen Prävalenz der koronaren Herzkrankheit bei niereninsuffizienten Patienten und der damit verbundenen erhöhten kardiovaskulären Letalität ist eine frühe und zuverlässige Identifikation der Risikopatienten wünschenswert. Die bekannten Algorithmen zur Berechnung des Risikos von KHK-assoziierten Komplikationen [wie Framingham, Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) oder PROCAM] gelten dabei nicht für Patienten mit eingeschränkter Nieren-

funktion; man kann bei ihrer Benutzung allenfalls davon ausgehen, dass das Risiko koronarer Ereignisse höher liegt als aufgrund dieser Algorithmen vorausgesagt [101]. Da die KHK bislang auch nach NTx die Haupttodesursache darstellt [238], sollten Dialysepatienten vor Aufnahme ins Transplantationsprogramm grundsätzlich evaluiert werden, um KHK-assoziierte intra- und postoperative Risiken zu minimieren sowie den Langzeiterfolg nach NTx nicht zu gefährden. So treten tödliche und nichttödliche kardiale Ereignisse bei vormals terminal niereninsuffizienten und dann transplantierten Patienten viermal häufiger auf als in der (größtenteils nierengesunden) Allgemeinbevölkerung [124].

Trotz der häufigen Assoziation von KHK und Niereninsuffizienz liegen nur wenige, in ihrer Aussagekraft eingeschränkte Untersuchungen zum diagnostischen Vorgehen bei diesem Patientenkollektiv vor. Aus diesem Grund stützen sich die folgenden Empfehlungen auf sehr begrenzte Datengrundlagen oder sind ein Konsensus der beteiligten Autoren. Auch die generellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Diagnostik der chronischen koronaren Herzerkrankung sind nur schwerlich auf diese spezielle Situation anzuwenden [63].

6.1 Basisdiagnostik

6.1.1 Anamnese

Anamnese und (wiederholte regelmäßige) körperliche Untersuchungen sind trotz Einschränkungen unerlässliche Grundlagen der Diagnostik (Evidenzgrad C).

Patienten mit Niereninsuffizienz weisen nur eine geringe Korrelation zwischen klinischer Symptomatik und KHK auf [160, 211]. So gibt nur etwa ein Viertel aller Patienten mit dokumentierter KHK klassische Angina-Pectoris-Symptome an [212], möglicherweise bedingt durch einen höheren Anteil von Diabetikern mit Neuropathie in diesem Patientenkollektiv. Andererseits tritt Angina ohne stenosierende Koronargefäßveränderungen häufig auf (bei bis zu 50% aller Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz), möglicherweise bedingt durch mikroangiopathische Veränderungen [211, 212]. Aber auch stumme

Ischämien, insbesondere natürlich aufgrund des hohen Diabetiker-Anteils, treten im Vergleich zur nierengesunden Bevölkerung gehäuft auf [33, 136, 141].

In Anbetracht dieser Einschränkungen kommt der Verlaufsbeobachtung des nierenkranken Patienten eine besondere Bedeutung zu. So sind z. B. Änderungen der Belastbarkeit auch ohne typische Angina Pectoris zumindest als KHK-verdächtig anzusehen, wenn sie nicht durch eine unzureichend behandelte Hypertonie oder durch zunehmende Volumenexpansion bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz bedingt sind. Dies gilt insbesondere dann, wenn sich diese Verschlechterung über einen kurzen Zeitraum entwickelt.

6.2 Nicht-invasive Diagnostik

6.2.1 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung, insbesondere kardiale und pulmonale Auskultation, Gefäßstatus, Hinweise auf Herzinsuffizienz etc., stellt gemeinsam mit der Anamnese die Basis jeder (weiteren) Diagnostik dar.

Neue Herzgeräusche bei Niereninsuffizienten können auf eine häufige, progrediente Aortenklappensklerose wie auch eine relative Mitralklappeninsuffizienz bei Ventrikeldilatation hinweisen. Zudem sind gerade terminal niereninsuffiziente Patienten besonders gefährdet für eine Endokarditis [158].

6.2.2 12-Kanal-Ruhe-EKG

Die Aussagekraft eines 12-Kanal-Ruhe-EKGs bei Patienten ohne Anhalt für ein akutes Koronarsyndrom ist stark eingeschränkt (Evidenzgrad B).

Das Ruhe-EKG ist für die Erkennung einer KHK bei Niereninsuffizienten wie auch in der Allgemeinbevölkerung wenig geeignet [135]. Gerade bei Dialysepatienten finden sich als Folge von Veränderungen im Elektrolythaushalt häufig unspezifische ST-Strecken-Veränderungen. Insbesondere auch während der Dialysebehandlung und im Intervall danach kommt es durch Veränderungen des Extrazellulärvolumens zu Veränderungen der Amplitude des QRS-Komplexes [187]. Zeichen eines abgelaufenen Myokardinfarktes, der Linkshypertrophie mit oder ohne Repolarisationsstörungen oder ein

neu aufgetretener Linksschenkelblock sollten andererseits immer Anlass zu weiteren diagnostischen Maßnahmen sein.

6.2.3 Belastungs-EKG

Die Aussagekraft eines Belastungs-EKGs ist stark abhängig von der korrekten Einhaltung der Belastungsbedingungen (Medikation, Ausbelastung). Die vorliegenden begrenzten Daten lassen eine Sensitivität und Spezifität im Falle eines positiven Belastungs-EKGs bei niereninsuffizienten Patienten von ca. 50–60% annehmen (Evidenzgrad B).

Bei nierengesunden Patienten beträgt die Sensitivität der Ergometrie in der Diagnostik der KHK je nach Vor-Test-Wahrscheinlichkeit zwischen 50% (Ein-Gefäß-KHK) und 85% (Mehrgefäß-KHK) [46]. Die Sensitivität hängt wesentlich davon ab, ob eine Belastungsstufe („Druck-Frequenz-Produkt“ als Maß für den Sauerstoffverbrauch) erreicht wird, die den Sauerstoffbedarf des Myokards ausreichend steigert, um eine Ischämie zu provozieren. Selbst nierengesunde Patienten erreichen dies oft nicht. Eine Beta-Blocker-Therapie verhindert oft eine ausreichende Steigerung der Herzfrequenz. Veränderungen im Ruhe-EKG wie Linksschenkelblock, ST-Strecken-Senkung >1 mm oder eine Behandlung mit Digitalispräparaten erschweren die Interpretation von Repolarisationsstörungen oder machen sie sogar unmöglich. Die häufige Assoziation zwischen arterieller Hypertonie und Niereninsuffizienz führt zur Linksherzhypertrophie, die an Hypertrophie- und Schädigungszeichen im Ruhe-EKG erkennbar sein kann; in diesen Fällen sind ST-Strecken-Veränderungen während oder nach Ergometrie nicht verwertbar [48, 222]. Selbst bei Vorliegen eines normalen Ruhe-EKGs sind die meisten nierenkranken Patienten nicht in der Lage, aufgrund körperlicher Schwäche, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder autonomer Neuropathie (bei begleitendem Diabetes mellitus) mit chronotroper Inkompetenz die erforderliche Belastungsstufe zu erreichen [177, 193].

Die Wertigkeit verschiedener Verfahren zur Vorhersage einer KHK wurde bei 42 Patienten mit Dialyse und 42 Patienten nach Nierentransplantation analysiert [223]. Angina Pectoris war noch am

Tab. 3 Vorschlag für Zeitintervalle (in Monaten) von kardiologischen Kontrolluntersuchungen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Maßnahme (Monate)	Niedriges/mittleres Risiko oder keine KHK	Hohes Risiko oder bekannte KHK
Untersuchung	6	6
EKG	6	6
Ergometrie	12	6
Echo	12	6–12
Stress-Test	Bei Ischämieverdacht	12–24
(Re-)Koronarangiographie	Bei Ischämienachweis	Bei neuem Ischämienachweis

Patienten auf der Nierentransplantationsliste sollten Kontrolluntersuchungen gemäß ihrer individuellen Risikomerkmale (niedrige/mittlere bzw. keine bekannte KHK vs. hohes Risiko bzw. bekannte KHK) bekommen.
KHK koronare Herzerkrankung.
Stress-Test als dynamische oder pharmakologische Echokardiographie/Myokardszintigraphie.
Details s. Text Kapitel 6.3–6.4

besten geeignet, das Vorhandensein einer KHK vorauszusagen (Sensitivität und Spezifität 65 bzw. 66%). Ein Belastungs-EKG konnte bei der Mehrzahl der Patienten nicht durchgeführt werden. Wenn es möglich war, betrug die Sensitivität 67% und die Spezifität 52%. Eine höhere Sensitivität von 80%, aber nur eine Spezifität von 37% ergaben sich bei der Szintigraphie. Letztlich wurde die Koronarangiographie als das einzige Verfahren angesehen, das eine sichere Diagnose erlaubte [223].

Aufgrund häufig falsch-negativer Ergebnisse kann somit das Belastungs-EKG als alleinige nicht-invasive Methode nicht empfohlen werden. Gleichwohl stellt es in Einzelfällen eine nützliche Verlaufskontrolle der individuellen Belastbarkeit dar, insbesondere, um eine Änderung der Leistungsfähigkeit zu objektivieren.

6.2.4 Echokardiographie

Regionale oder globale LV-Funktionseinschränkungen sind eng mit einer strukturellen Herzerkrankung verknüpft; es besteht aber keine Korrelation mit evtl. nachfolgenden kardiovaskulären Ereignissen (Evidenzgrad B).

Das Echokardiogramm kann das Vorliegen einer KHK wahrscheinlich machen, wenn regionale Wandbewegungsstörungen in Ruhe (neu) beobachtet werden (als Folge chronischer Ischämie oder einer Infarkt Narbe) oder durch Belastung („Stress“-Echokardiographie) provozierbar sind. Regionale Wandbewegungsstörungen sollten zu weiteren Untersuchungen Anlass geben. Die Auswirkungen einer arteriellen Hypertonie las-

sen sich anhand der Wanddicken des linken Ventrikels erfassen. Zudem bietet das Echokardiogramm die Möglichkeit der Langzeitbeurteilung von systolischer und diastolischer Pumpfunktion, von morphologischen und funktionellen Klappenveränderungen sowie von Perikardveränderungen. Eine Echokardiographie sollten bei Hämodialysepatienten am dialysefreien Tag durchgeführt werden, da es aufgrund der Volumenveränderungen zu Änderungen der Dimensionen des linken Ventrikels kommt.

Zur Frage, wie häufig echokardiographische Untersuchungen routinemäßig durchgeführt werden sollen, gibt es keine Daten. Es besteht Konsens, bei Fortschreiten der Niereninsuffizienz jährliche Untersuchungen durchzuführen.

6.2.5 Laboruntersuchungen

Erhöhte Werte von Troponin I/T haben auch bei niereninsuffizienten Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom eine gute Aussagekraft für nachfolgende kardiovaskuläre Ereignisse und sollten zu einer weiteren (ggf. auch invasiven) Diagnostik führen (Evidenzgrad B). Die Laboruntersuchungen sollten – neben den nierenspezifischen Parametern unter Berücksichtigung der GFR und der Eiweißausscheidung im Urin – die Lipidwerte zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos und als Grundlage für die Einleitung einer lipidsenkenden Therapie umfassen (s. 5.5 sowie 8.2).

Bei neu aufgetretenen Beschwerden, die als verdächtig im Sinne eines akuten Koronarsyndroms anzusehen sind, sollte umgehend eine Troponinbestimmung

erfolgen. Der Bestimmung des Troponins kommt jedoch auch eine längerfristige prognostische Bedeutung zu. So war bei klinisch stabilen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (42% mit Diabetes mellitus, 28% mit bekannter KHK, 30% mit peripherer Verschlusskrankheit) ein über 0,10 ng/ml erhöhtes Ausgangs-Troponin mit einem 7-fach höheren Sterblichkeitsrisiko verbunden, das unabhängig davon war, ob eine KHK bekannt war [62]. Dies wurde in einer weiteren Publikation mittlerweile auch für Patienten in anderen Stadien einer Niereninsuffizienz bestätigt: Erhöhte Troponin-T-Werte hatten dabei in jedem Stadium der Niereninsuffizienz einen hohen prädiktiven Wert für nachfolgende kardiovaskuläre Ereignisse [17].

6.2.6 Dynamische und pharmakologische Stress-Echokardiographie

Pathologische Befunde in der Stress-Echokardiographie korrelieren bei niereninsuffizienten Patienten nur bedingt mit nachfolgend auftretenden kardiovaskulären Ereignissen und der Überlebenschancen (Evidenzgrad A).

Bedingt durch die oft mangelnde körperliche Belastbarkeit urämischer Patienten wird die pharmakologische Stress-Echokardiographie mit Dobutamin häufig bevorzugt. Die vorliegenden Untersuchungen zur Bedeutung der Stress-Echokardiographie beziehen sich auf selektierte Patientenkollektive, in der Regel mit terminaler Niereninsuffizienz, bei denen die Prävalenz der KHK hoch sein sollte [60]. Bei Patienten, die ein mittleres Alter ≥ 50 Jahre oder aufgrund klinischer Befunde ein hohes Risiko (Diabetes, extrakardiale Arteriosklerose, klinisch KHK) einer KHK hatten, fand sich bei 44 von 106 Patienten (42%) eine signifikante stenosierende KHK. Die übrigen Patienten hatten entweder Veränderungen mit einem Stenosegrad unter 70% oder keine Stenosen [60]. Diese Patienten waren seit 46 Monaten (Medianwert) dialysiert worden. Während einer Nachbeobachtungszeit von 6–48 Monaten traten 18 kardiologische Ereignisse auf. Neun Ereignisse waren tödlich (einschließlich 3 Infarkten und 3 akuten Herztodesfällen), 9 weitere wurden überlebt, davon ein Infarkt und sie-

benmal instabile Angina Pectoris mit der Notwendigkeit einer Angioplastie oder Operation [60]. Weder Myokardszintigraphie (SPECT) noch Stress-Echokardiographie waren in der Lage, zwischen Patienten mit und ohne spätere Ereignisse zu unterscheiden, im Gegensatz zur guten diskriminierenden Wirkung eines einfachen klinischen Risiko-Scores oder der invasiven Untersuchung mittels Koronarangiographie.

Eine Stress-echokardiographische Untersuchung bei 97 Transplantationskandidaten fand bei einer Untergruppe von lediglich 30 Patienten, bei denen eine klinische Indikation für eine Koronarangiographie gesehen wurde, eine Sensitivität von 95% (22 von 23 Patienten) und eine Spezifität von 86% (6 von 7 Patienten) für den Nachweis einer stenosierenden KHK [205]. Dagegen zeigten Herzog et al. [104] bei 50 Patienten im Vergleich zur quantitativen Koronarangiographie eine deutlich niedrigere Sensitivität (52%) und Spezifität (74%) der Stress-Echokardiographie für Stenosen von 50% oder mehr. Auch die bereits erwähnte Studie von De Lima et al. [60] gab für die Dobutamin-Stress-Echokardiographie eine Sensitivität von lediglich 44% (15 von 34 Patienten) und eine Spezifität von 88% (48 von 55 Patienten) in der Erkennung einer signifikanten KHK (>70% Stenose) an. In einer anderen Studie schwankte die Sensitivität zwischen 72 und 82% und die Spezifität zwischen 60 und 97% [153]. Diese und weitere Studien weisen auf eine nicht ausreichende diagnostische Aussagekraft der Stress-Echokardiographie für den Langzeitverlauf niereninsuffizienter Patienten hin [64, 220].

Andere Untersuchungen bei größeren Patientenkollektiven ohne Berücksichtigung des Faktors Niereninsuffizienz haben den hohen prädiktiven Wert der Stress-Echokardiographie für die präoperative Risikostratifizierung nachgewiesen. So fand sich in einer größeren Studie mit 530 Patienten vor nicht-kardialen Operationen in Abhängigkeit vom Vorliegen keiner oder einer leichten Ischämie im Vergleich zu einer bedeutsamen Ischämie im Stress-Echo eine kombinierte Ereignisrate von perioperativem Tod und Myokardinfarkt von 0%, 19% bzw. 43% [56]. In einer vergleichenden Studie mit über 2200 Pati-

enten war die prognostische Aussagekraft der Stress-Echokardiographie derjenigen der Myokardszintigraphie überlegen: Die Myokardszintigraphie hing stark von klinischen Risikofaktoren ab, wohingegen die Stress-Echokardiographie einen unabhängigen prädiktiven Wert für das postoperative Ergebnis aufwies [127].

Die Aussage der angiographischen Studien wird dadurch relativiert, dass zumindest bei nicht-niereninsuffizienten Patienten koronare Ereignisse wie ein akutes Koronarsyndrom in einem beträchtlichen Prozentsatz der Patienten bei geringgradigen Stenosen auftreten [245]. Derartige nicht-stenosierende Plaques sind aber in den bisherigen angiographischen Auswertungen bei Niereninsuffizienten nicht berücksichtigt worden. Ihre Identifikation hätte jedoch Bedeutung im Hinblick auf vorbeugende Maßnahmen, z. B. ein Statintherapie. Leider fehlen hierzu die Basisdaten ebenso wie randomisierte Interventionsstudien.

6.2.7 Dynamische und pharmakologische Myokardszintigraphie

Pathologische Befunde in der Stress-Myokardszintigraphie korrelieren bei Niereninsuffizienten nur bedingt mit nachfolgend auftretenden kardiovaskulären Ereignissen und der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten (Evidenzgrad A).

Sensitivität und Spezifität der Myokardszintigraphie zum Nachweis einer KHK mit unterschiedlichen Tracern und verschiedenen Pharmaka (i. d. R. Dipyridamol) sind sehr variabel und liegen häufig unter 60% [108, 141, 164, 223, 246]. Dagegen weist die pharmakologische Stress-Myokardszintigraphie bei nierengesunden Patienten eine Sensitivität und Spezifität von nahezu 80% auf [84]. In einer neueren Arbeit bei niereninsuffizienten Patienten hatten transiente Defekte sogar nur eine Sensitivität von 35% und Spezifität von 76%, hingegen fixierte Defekte (Narben) eine Sensitivität von 64% und Spezifität von 54%. Die Gründe für die insgesamt geringere diagnostische Aussage der Myokardszintigraphie sind vielschichtig; diskutiert wurden die häufig vorhandene linksventrikuläre Hypertrophie, erhöhte

Ruhe-Spiegel von Adenosin sowie eine reduzierte koronare Flussreserve [246].

In nuklearmedizinischen Untersuchungen zur Risikoabschätzung vor nicht-kardialen Operationen, die an sich eine gute prognostische Aussage ergaben, wurden Patienten mit einer Niereninsuffizienz nicht gesondert analysiert. So zeigte sich in einer Meta-Analyse mehrerer Studien mit mehr als 12.000 Patienten mit bekannter, aber auch nicht bekannter KHK vor nicht-kardialen Operationen, dass sowohl reversible als auch fixierte Defekte in der Sestamibi-Szintigraphie mit einer 12-fach höheren Ereignisrate (Tod, Myokardinfarkt) einhergingen als bei Patienten mit unauffälligem Perfusionsszintigramm (Ereignisrate 0,6% pro Jahr) [115]. Mit der Thallium-Szintigraphie konnten bei Patienten mit bekannter und medikamentös behandelter KHK ähnliche Ergebnisse berichtet werden [122].

6.2.8 Elektronenstrahl-Tomographie

Derzeit kann bei niereninsuffizienten Patienten keine Indikation zur Durchführung von Elektronenstrahl-Tomographien oder Mehrschicht-Computertomographien zur nicht-invasiven Koronar-diagnostik abgeleitet werden (Evidenzgrad C).

Der Einsatz der Elektronenstrahl-Tomographie (EBCT) zum Kalknachweis und der Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) ebenfalls zum Kalknachweis oder zur angiographischen Darstellung der Koronararterien ist bisher auch bei nierengesunden Patienten noch Gegenstand der Diskussion. Große, prospektive Studien zum Nutzen dieser Diagnostik und einer anschließenden Intervention liegen noch nicht vor. Der diagnostische Wert könnte sich am ehesten bei Patienten mit intermediärem Risiko ergeben. Grundsätzlich ist die Mehrzahl der niereninsuffizienten Patienten jedoch einer Gruppe mit hohem Risiko zuzuordnen.

Dabei korreliert bei Nierengesunden der Kalkgehalt der Koronararterien mit der Prävalenz von Angina Pectoris und dem kardiovaskulären Risiko, insbesondere dem Myokardinfarkt [199]. Neuere Daten belegen bei niereninsuffizienten Patienten einen Zusammenhang zwischen dem Kalzium-Phosphat-Produkt,

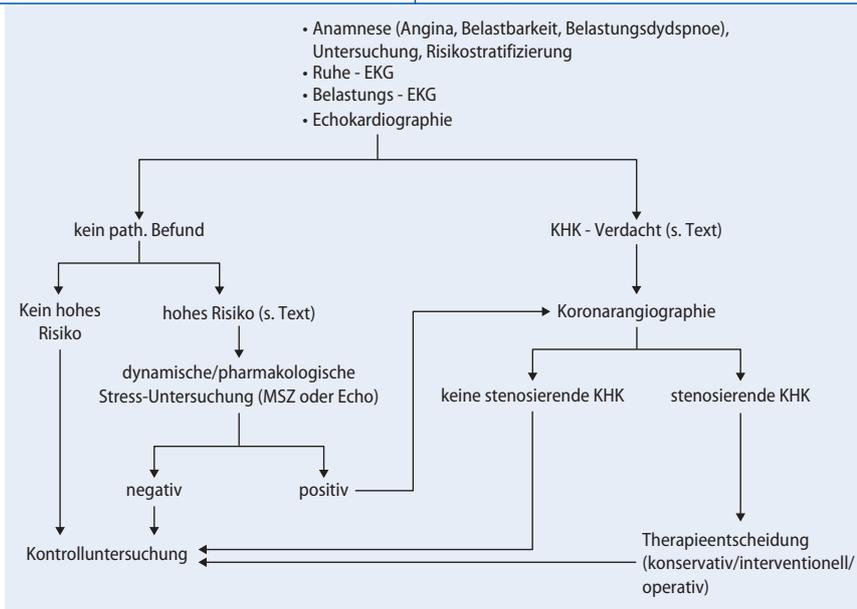


Abb. 6 ▲ Basisdiagnostik bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml). (KHK koronare Herzkrankheit, MSZ Myokardszintigraphie)

der Kalzium-Aufnahme und dem Koronarkalk [43, 87].

Derzeit ist der Nutzen der Diagnostik von Koronarkalk bei nierenkranken Patienten nicht belegt. Dies gilt in gleicher Weise für die angiographische Darstellung der Koronargefäße mittels MSCT, zumal hierfür übliche Röntgenkontrastmittel benutzt werden, die zumindest bei noch vorhandener Nierenfunktion wie bei der invasiven Koronarangiographie zu einem akuten Nierenversagen führen können.

6.2.9 Nicht-invasive Methoden in der Voraussage von kardialen Ereignissen

Trotz der inhomogenen Datenlage zum Stellenwert der nicht-invasiven Diagnostik bei niereninsuffizienten Patienten wird ein abgestuftes Vorgehen für eine rationale Diagnostik vorgeschlagen (Evidenzgrad C).

Eine Empfehlung zu einem evidenzbasierten Vorgehen bei der Auswahl nicht-invasiver Untersuchungsmethoden für die Vorhersage einer KHK und des koronaren Risikos ist aufgrund der widersprüchlichen und teilweise unzureichenden Datenlage schwierig. Einige Autoren berichteten eine gute Korrelation zwischen den Resultaten von Myokardszintigraphie und Dobutamin-Stress-Echokardiographie und der kardialen Prognose von Urämikern [55, 141, 149, 175], andere dage-

gen konnten dies nicht bestätigen [223]. Eine neuere Arbeit bei Patienten mit hohem und mittlerem Risiko einer KHK, die nicht-invasive Methoden mit der Koronarangiographie verglich, fand die beste prognostische Aussagekraft im Ergebnis der Koronarangiographie und – mit Einschränkungen – im Risikoprofil der Patienten. SPECT und Dobutamin-Stress-Echokardiographie waren in dieser Arbeit in der Vorhersage kardialer Ereignisse unterlegen [60].

Um in der täglichen Routine brauchbar zu sein, sollte ein diagnostischer KHK-Test mindestens eine Sensitivität und Spezifität um 80% haben [113]. Obwohl die Spezifität von Dobutamin-Stress-Echokardiographie und SPECT in vielen Untersuchungen akzeptabel ist, werden aufgrund einer geringen Sensitivität mehr als 30% der Patienten mit kritischen Koronarstenosen nicht erfasst. Aus diesen Gründen sind nicht-invasive Screening-Methoden in der Diagnostik der KHK bei niereninsuffizienten Patienten von begrenztem Wert. Obwohl positive Testergebnisse die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK beträchtlich erhöhen, reduziert ein negatives Test-Resultat nicht ausreichend die Vor-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK.

Die Entscheidung zur invasiven Diagnostik bei diesen Patienten muss sich daher konsequenterweise in einem ho-

hen Maße an klinischen Kriterien orientieren.

6.3 Invasive Diagnostik

Auf der Grundlage von 2 kleineren prospektiven Studien, die eine nicht-invasive Risikostratifizierung vorgeschaltet hatten, erscheint die Koronarangiographie derzeit das verlässlichste diagnostische Verfahren zur Identifikation von Patienten mit einer relevanten KHK (Evidenzgrad B).

Zur Verringerung des Risikos für eine kontrastmittel-induzierte Nephropathie sollten niereninsuffiziente Patienten auf bipolanen Katheteranlagen untersucht werden. Ziel ist eine aussagekräftige Untersuchung, die mit 40 ml Kontrastmittel auskommt und auf eine Ventrikulographie – so möglich – verzichtet (Evidenzgrad C).

Die invasive Koronarangiographie hat sich zum Goldstandard in der Beurteilung der Koronararterien entwickelt [49]. Nicht nur der Grad einer möglichen koronaren Stenose und ihre genaue Lokalisation, auch die Morphologie der Stenosen und die Zahl der befallenen Äste können dabei beurteilt werden. Die Ventrikulographie erlaubt die Bestimmung der regionalen und globalen Funktion des linken Ventrikels, ist aber aufgrund der benötigten Kontrastmittelmenge gerade bei niereninsuffizienten Patienten nicht unproblematisch. Gleichzeitig kann der diastolische Druck im linken Ventrikel gemessen werden. Neuere ergänzende Verfahren, wie die Bestimmung der Fractional Flow Reserve (FFR), erlauben im Zusammenhang mit der Gabe von vasodilierenden Substanzen auch Aussagen zur Funktion der Koronarien bzw. des Endothels. Weitere Ergänzungen wie der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) oder die Optical Coherence Tomography (OCT) können in Zukunft auch Informationen zu einer Rupturgefährdung insbesondere geringgradiger Stenosen und Plaques liefern.

Prinzipiell unterscheiden sich die derzeit gebräuchlichen Indikationen zur Koronarangiographie nicht von denjenigen bei Patienten ohne Niereninsuffizienz. Wegen der hohen KHK-Prävalenz und der schlechten kardialen Prognose sollte

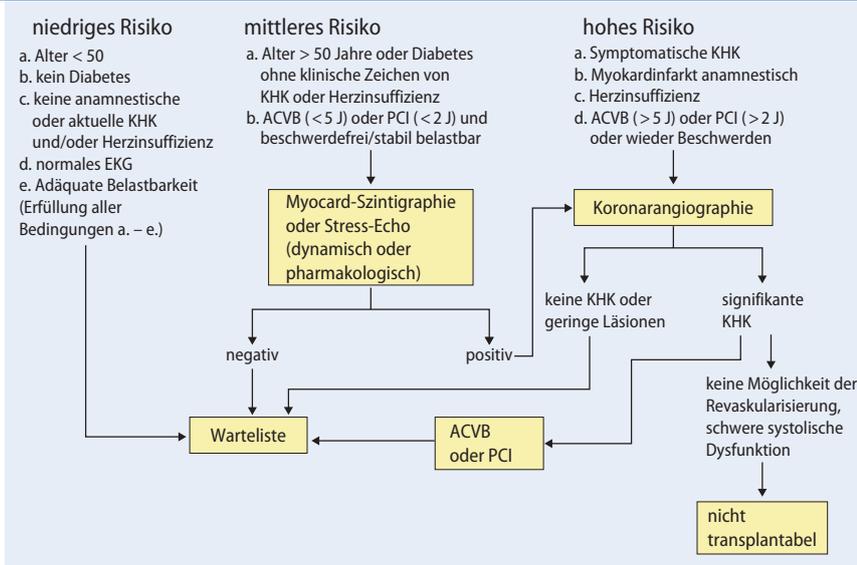


Abb. 7 ▲ Vorschlag einer Managementstrategie für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und geplanter Nierentransplantation (KHK koronare Herzerkrankung, ACVB aortokoronarer Venenbypass, PCI perkutane Koronarintervention)

die diagnostische Schwelle – wie bei Diabetikern – eher niedrig angesetzt werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gilt das Problem, dass alle Röntgenkontrastmittel u. a. in Abhängigkeit von der Menge nephrotoxisch sind (s. Kapitel 10.1). Um dieses Risiko zu verringern, kann durch wenige und kurze Bolusinjektionen bei der Angiographie, z. B. zwei Injektionen in die linke und eine Injektion in die rechte Koronararterie bei Untersuchung mit einer biplanen Katheteranlage, zunächst ein Überblick gewonnen werden, ob nennenswerte Veränderungen vorliegen. Durch Verzicht auf die Ventrikulographie und den Einsatz einer biplanen Angiographieanlage kann die Kontrastmittelmenge gering gehalten werden, sodass man mit etwa 40 ml Kontrastmittel eine ausreichende Information bekommen kann. Stellt sich heraus, dass Stenosen vorliegen, ergibt sich eine Indikation zu zusätzlichen Projektionen, was dann eine höhere Kontrastmittelmenge ergibt. Dieses Vorgehen erscheint attraktiv und wird mancherorts so geübt, ist jedoch bisher noch nicht durch gezielte Untersuchungen evaluiert worden. Weiterhin ist zu beachten, dass die Rate von postinterventionellen Blutungskomplikationen nach Herzkatheter bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gesteigert ist [16].

Entscheidend für die Sensitivität und Spezifität der Koronarangiographie dürf-

ten hierbei die Kriterien für die Indikationsstellung zur invasiven Diagnostik sein. So stellte in einer Untersuchung von De Lima et al. [60] die Koronarangiographie bei terminal niereninsuffizienten Patienten im Vergleich zu nicht-invasiven Untersuchungstechniken den besten Prädiktor für das Vorhandensein einer KHK dar. Jedoch wurden diese Patienten bereits selektiert aufgrund der folgenden klinischen Charakteristika: Alter >50 Jahre, Diabetes mellitus, Angina Pectoris, früherer Myokardinfarkt oder Schlaganfall, linksventrikuläre Dysfunktion, periphere Gefäßveränderungen. Bei Patienten mit $\geq 70\%$ igen Koronarstenosen kam es bei dieser Untersuchung bei 27% zu einem kardialen Ereignis, dagegen nur bei 3%, wenn keine Stenosen oder geringgradige Stenosen vorlagen ($p < 0,0004$). Das Risiko von kardialen Ereignissen betrug dagegen 21%, wenn die Patienten die Kriterien einer hohen Wahrscheinlichkeit einer KHK erfüllten (Diabetes, extrakardiale Arteriosklerose; klinisch vermutete KHK) im Vergleich zu Patienten, die lediglich 50 Jahre oder älter waren ($p < 0,008$). Alle nicht-invasiven Verfahren waren nicht in der Lage, Patienten mit späteren kardialen Ereignissen zu identifizieren. Dies entspricht auch den Daten einer früheren, kleineren Studie von Schmidt et al. [223].

Dennoch sind Risiken und Nutzen einer invasiven Diagnostik, insbesondere von asymptomatischen Patienten mit

verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz, bislang nicht ausreichend evaluiert worden. Auch fehlt der Nachweis, dass durch eine solche Intervention die Prognose verbessert werden kann. Generell haben die meisten kardiovaskulären Interventionsstudien niereninsuffiziente Patienten aufgrund einer hohen Co-Morbidität und einem höheren Morbiditäts- und Letalitätsrisiko ausgeschlossen.

6.4 Empfehlungen zur Risikostratifizierung niereninsuffizienter Patienten inklusive Vorbereitung zur Nierentransplantation

Bei widersprüchlicher Datenlage zum Stellenwert der nicht-invasiven Diagnostik für die Erkennung einer KHK sowie eingeschränkter Daten zum Stellenwert der invasiven Diagnostik mittels Koronarangiographie wird ein abgestuftes Vorgehen bei Niereninsuffizienz und in der Vorbereitung zur Nierentransplantation vorgeschlagen (Evidenzgrad C).

Ein diagnostisches Dilemma liegt darin, dass einerseits die Aussage klinischer und nicht-invasiver Untersuchungsmethoden bei Niereninsuffizienz eingeschränkt ist (s. oben), andererseits das Risiko der Kontrastmittelgabe bei Koronarangiographie bei noch nicht terminal niereninsuffizienten Patienten nicht zu vernachlässigen ist.

Generell wird aus vielen Transplantationszentren berichtet, dass zunehmend bei asymptomatischen Patienten mit hohem KHK-Risiko (insbesondere alle Diabetiker und Patienten einer gewissen Altersgruppe z. B. >50 Jahre) unabhängig von den Ergebnissen der Vordiagnostik eine Koronarangiographie durchgeführt wird.

Für eine großzügige Indikationsstellung zur invasiven Untersuchung von Patienten mit Niereninsuffizienz sowie vor Nierentransplantation sprechen das hohe kardiovaskuläre Risiko, die besondere Gegebenheit einer elektiven Operation und die Tatsache, dass nach einer eventuellen Transplantation eine invasive Diagnostik und ggf. Therapie mit Kontrastmittel die Funktion des Transplantats gefährden. So empfiehlt die *EBPG Expert Group on Renal Transplantation* bei Patienten vor Nierentransplantation, in jedem verdächtigen Fall eine Koronar-

giographie durchzuführen [242]. Allerdings basiert diese Empfehlung auf zwei älteren Arbeiten mit begrenzter Aussagekraft [143, 144]: Weinrauch et al. [258] untersuchten lediglich 21 insulinabhängige Diabetiker, von denen 10 Patienten signifikante Koronargefäßveränderungen aufwiesen, ohne dass dies durch klinische Untersuchungsbefunde vorhersagbar war. Ein Vergleich mit den heute zur Verfügung stehenden nicht-invasiven Möglichkeiten der Diagnostik ist nicht möglich. Die andere zitierte Arbeit enthält erstaunlicherweise keine Daten, die diese Empfehlung stützen [32].

Eine abgestufte Risikostratifizierung von Patienten vor Nierentransplantation wurde nur in wenigen, zudem nur kleineren prospektiven Untersuchungen zur Indikationsstellung und Aussagekraft einer Koronarangiographie versucht. So identifizierten Le et al. [141] in einer prospektiven Untersuchung fünf Risikofaktoren, die unabhängig voneinander mit einem hohen Risiko für eine angiographisch nachweisbare, signifikante KHK verknüpft waren: insulinbedürftiger Diabetes mellitus, Alter über 50 Jahre, Angina-Pectoris-Anamnese, Herzinsuffizienz und ein pathologisches EKG. Patienten ohne diese Risikofaktoren wurden als Patienten mit niedrigem Risiko betrachtet.

Manske et al. fanden bei Patienten mit Typ-1-Diabetes klinische Variablen, die mit dem Vorliegen einer KHK assoziiert waren: Alter über 45 Jahre, Rauchen, Diabetesdauer über 25 Jahre sowie unspezifische ST-Strecken-Veränderungen im Ruhe-EKG. Typ-1-Diabetiker unter 45 Jahren ohne diese Prädiktoren sollen ohne vorhergehende kardiale Evaluation transplantiert werden können [160].

Goldsmith et al. [85] sind zurückhaltend bezüglich einer invasiven kardiologischen Evaluation bei folgenden Kriterien: Alter <50 Jahre, Nicht-Diabetiker, Nichtraucher, normales EKG, negative Familienanamnese, kontrollierter Blutdruck, keine systolische Dysfunktion (Echokardiographie erforderlich). Für alle anderen Patienten (sicher die Mehrzahl) werden Stress-Echokardiographie oder Myokardszintigraphie gefordert mit anschließender Koronarangiographie bei pathologischem oder unklarem Ergebnis. Gold-

smith et al. fordern auch eine Koronarangiographie bei allen Diabetikern >40 Jahre.

Ähnlich wie Goldsmith et al. unterschieden auch De Lemos et al. [59] Patienten mit hohem Risiko (typische Angina, früherer Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz) von Patienten mit niedrigem Risiko (Alter unter 50, kein Diabetes, keine klinischen Zeichen einer KHK oder Herzinsuffizienz, normales EKG). Ein „intermediäres Risiko“ wurde dabei Patienten zugeordnet, die nicht in diese Schemata passten, z. B. ältere Patienten ohne Zeichen einer KHK oder Herzinsuffizienz, oder nicht symptomatische Diabetiker. In dieser intermediären Gruppe sollten spezielle nichtinvasive Stress-Untersuchungen erfolgen.

6.4.1 Risikostratifizierung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Basierend auf den vorstehend aufgeführten, limitierten prospektiven Studiendaten wird daher in diesen Empfehlungen für eine rationale Diagnostik bzw. Indikationsstellung zur invasiven Diagnostik im Gesamtkollektiv von Patienten mit chronischer Nierenerkrankungen (GFR <60 ml, entsprechend den Stadien 3–5 der National Kidney-Foundation) der in **Abb. 6** dargestellte Algorithmus favorisiert.

Grundlage der Risikostratifizierung sind Anamnese und körperliche Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung von Beschwerden wie Angina Pectoris oder Dyspnoe sowie der kardiovaskulären Risikofaktoren. Ruhe-EKG und insbesondere Echokardiographie dienen dazu, strukturelle Veränderungen zu erfassen, wohingegen die Vorhersage perioperativer Komplikationen nur eingeschränkt möglich ist [94, 221].

Finden sich bei diesem Screening pathologische Befunde und ergibt sich somit ein KHK-Verdacht, wird eine Koronarangiographie aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit für eine signifikante KHK dringlich empfohlen. In Abhängigkeit vom Befund erfolgt dann eine konservative, interventionelle oder operative Therapie der KHK. Zu den Ergebnissen der Revaskularisation wird auf Kapitel 8 und 9 verwiesen.

Finden sich hingegen keine pathologischen Befunde, so wird eine Risikostratifizierung vorgenommen: Ist bereits eine koronare Herzkrankheit bekannt (z. B. frühere Myokardinfarkte, Bypass-Operationen, perkutane Interventionen) bzw. besteht eine Herzinsuffizienz, dann wird der Patient einem höheren Risiko zugeordnet. Es wird dann eine dynamische oder pharmakologische Stress-Untersuchung (Myokardszintigraphie oder Echokardiographie) durchgeführt. Ist dieser Stress-Test positiv, wird eine Koronarangiographie durchgeführt; ist diese Untersuchung negativ, wird zunächst konservativ verfahren und der Patient wird im Verlauf kontrolliert (**Tab. 3**).

Bestehen keine pathologischen Befunde und hat der Patient weder eine bekannte KHK noch Zeichen einer Herzinsuffizienz (=kein hohes Risiko), werden keine weiteren Maßnahmen eingeleitet, sondern der Verlauf kontrolliert.

6.4.2 Risikostratifizierung vor Nierentransplantation

Für Patienten, die für eine Nierentransplantation evaluiert werden, wird die in **Abb. 5** dargestellte Stufendiagnostik für die Risikostratifizierung vorgeschlagen. Dies basiert vor allem auf den Arbeiten von Goldsmith [85] und de Lemos [59], die bei ähnlichen Kriterien/Parametern bei der Risikostratifizierung zu vergleichbaren Ergebnissen kamen. Hierbei erfolgt eine Einteilung in drei Risikokategorien: niedriges Risiko, mittleres Risiko, hohes Risiko (**Abb. 7**). Patienten mit einem niedrigen Risiko können, wenn alle fünf Kriterien erfüllt sind, ohne zusätzliche Diagnostik auf die Warteliste aufgenommen werden; natürlich ist eine regelmäßige Re-Evaluation erforderlich (**Tab. 3**). Liegen bei dem Patienten Prädiktoren eines mittleren Risikos vor, wie diese in der **Abb. 4** aufgeführt sind, dann sollte eine dynamische bzw. pharmakologische Myokardszintigraphie oder Stress-Echokardiographie durchgeführt werden. Bei einem unauffälligen Befund kann der Patient ebenfalls auf die Warteliste genommen werden mit regelmäßiger Re-Evaluation. Bei einem pathologischen Befund der Myokardszintigraphie oder Stress-Echokardiographie wird eine Koronarangiographie empfohlen.

Das Gleiche gilt für Patienten mit Prädiktoren eines hohen Risikos; hier wird bereits primär eine Koronarangiographie empfohlen. Bei der Koronarangiographie ist dann in Abhängigkeit vom Vorliegen signifikanter Stenosen oder nur geringer Läsionen ein konservatives Vorgehen bzw. ein interventionelles bzw. operatives Vorgehen erforderlich, bevor die Patienten auf die Warteliste genommen werden. Zu den Ergebnissen der Revaskularisation wird auf Kapitel 8 und 9 verwiesen. Ergibt sich keine Möglichkeit der Revaskularisierung bei gleichzeitig schwerer systolischer Dysfunktion, ist bezüglich einer Nierentransplantation Zurückhaltung geboten (Evidenzgrad C).

Mit einem solchen Vorgehen wird die Schwelle für eine Koronarangiographie relativ niedrig angesetzt. Hierbei ist aber zur berücksichtigen, dass neben der hohen Wahrscheinlichkeit einer signifikanten KHK der Patient nach einer erfolgreichen Nierentransplantation bei einer dann notwendigen invasiven Diagnostik mit Kontrastmittel ein erhöhtes Risiko für Transplantatschädigung oder versagen aufweist im Vergleich zum vorherigen Zustand der terminalen Niereninsuffizienz. Dies soll nach Möglichkeit vermieden werden, daher sollten im Vorfeld tendenziell großzügig sowohl die invasive Diagnostik als auch mögliche Interventionen durchgeführt werden (Evidenzgrad C).

6.4.3 Intervalle zur Re-Evaluation

Sowohl bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz als auch bei den Patienten, die zu einer Transplantation anstehen, erscheint eine regelmäßige Re-Evaluation sinnvoll. Es existieren derzeit keine Daten, die Anhaltspunkte zu den angebrachten Intervallen einer solchen kardiologischen Re-Evaluation geben. Insofern stellen die in **Tab. 3** aufgeführten Zeiträume einen Konsens von praktikablem und derzeit üblichem Vorgehen dar. Kardiologische Kontrolluntersuchungen in beiden Kollektiven sollten dabei unter Berücksichtigung der Progression arteriosklerotischer Veränderungen auch bei klinisch stabilen, niereninsuffizienten Patienten nach den in **Tab. 3** aufgeführten Intervallen erfolgen. Auch bei Patienten auf der Warteliste zur Nierentransplantation sollte eine nicht-invasive kardiolo-

gische Kontrolluntersuchung in Abhängigkeit vom individuellen Risiko in 6- bis 12-monatlichen Abständen erfolgen. Eine Anpassung der Intervalle an den Einzelfall ist sinnvoll. Es ist selbstverständlich, dass bei Auftreten von Beschwerden wie Angina Pectoris oder Belastungsdyspnoe oder einer allgemeinen schlechteren Belastbarkeit eine sofortige Untersuchung erfolgt. Die Indikation zu einer erneuten *invasiven* Untersuchung sollte individuell gestellt werden, wobei der Nutzen einer solchen Routinekontrollkoronarangiographie nach perkutaner koronarer Intervention zumindest bei Nicht-Niereninsuffizienten nicht belegt ist.

7 Danksagung: Beteiligte Vereinigungen und Ärzte

Allen beteiligten Personen und Fachgesellschaften ist herzlich zu danken, insbesondere

- für den Bundesverband Niedergelassener Kardiologen (BNK): V. Göller, Memmingen; F. de Haan, Solingen; K. Heun, Viersen; W. Thiel, Limburg;
- für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK): G. Breithardt, Münster; P. Dominiak, Lübeck; H. Reinecke, Hamm; B.E. Strauer, Düsseldorf;
- für die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie (DGTHG): A. Krian, Duisburg; J. Kroll, Duisburg;
- für die Gesellschaft für Nephrologie (GfN): V. Brandenburg, Aachen; J. Flöge, Aachen; J. Galle, Lüdenscheid; H. Geiger, Frankfurt; B. Grabensee, Düsseldorf; K.-U. Eckardt, Erlangen; J. Hoyer, Marburg; K. Ivens, Düsseldorf; A. Kurtz, Regensburg; J. Mann, München; Th. Philipp, Essen; T. Risler, Tübingen; G. Wolf, Jena;
- für den Verband DEUTSCHE NIERENZENTREN der Deutschen Dialysegesellschaft niedergelassener Ärzte (DDnÄ) e.V.: W. Kleophas, Düsseldorf; B. Kutkuhn, Wuppertal; H. Reinecke, Hamm.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. G. Breithardt

Medizinische Klinik und Poliklinik C (Kardiologie/ Angiologie), Universitätsklinikum Münster 48129 Münster
g.breithardt@uni-muenster.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Hinweis

Der 2. Teil dieses Beitrags mit den Empfehlungen zu:

- Medikamentöse Therapie des niereninsuffizienten Koronarpatienten
- Perkutane koronare Intervention (PCI)
- Bypass-Chirurgie
- Spezielle Aspekte bei Niereninsuffizienz und kardiovaskulären Erkrankungen

erscheint in der nächsten Ausgabe von
Clinical Research in Cardiology Supplement
02/2006

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie in der elektronischen Version dieses Beitrags unter
<http://www.springer.de>.