

Clin Res Cardiol Suppl 2006 · 1:103–117
DOI 10.1007/s11789-006-0013-1
Online publiziert: 3. November 2006
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e. V.
Published by Springer Medizin Verlag
- all rights reserved 2006

H. Reinecke (Schriftführer), V. Brandenburg, P. Dominiak, J. Flöge, J. Galle, H. Geiger, B. Grabensee, F. de Haan, K. Heun, K. Ivens, A. Krian, J. Kroll, B. Kutkuhn, J. Mann, T. Philipp, T. Rislér, B. E. Strauer, W. Thiel, G. Breithardt (Koordinator der AdHoc-Arbeitsgruppe)

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

Teil II: Therapie, perkutane koronare Intervention, Bypass-Chirurgie und spezielle Aspekte bei Niereninsuffizienz und kardiovaskulären Erkrankungen

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),
- des Bundesverbandes Niedergelassener Kardiologen (BNK) und
- des Verbandes Deutscher Nierenzentren der Deutschen Dialysegesellschaft niedergelassener Ärzte (DDnÄ) e.V.

Inhaltsübersicht

- 8 Medikamentöse Therapie des niereninsuffizienten Koronarpatienten
 - 8.1 Hypertonie
 - 8.1.1 Art und Auswahl des Antihypertensivums
 - 8.2 Dyslipoproteinämie
 - 8.2.1 Therapieziele bei Dyslipoproteinämien
 - 8.3 Diabetes mellitus
 - 8.3.1 Besonderheiten oraler Antidiabetika
 - 8.3.2 Insulinmetabolismus

- 8.3.3 Hypertonie beim Diabetes mellitus
- 8.4 Kalziumphosphatstoffwechsel
- 8.5 Anämie
- 9 Perkutane koronare Intervention (PCI)
- 10 Bypass-Chirurgie
 - 10.1 Ergebnisse der Bypass-Chirurgie
 - 10.2 Indikation zur operativen Revaskularisation
 - 10.3 Technische Aspekte
 - 10.4 Perioperatives Management
 - 10.5 Vergleich Bypass vs. PCI
- 11 Spezielle Aspekte bei Niereninsuffizienz und kardiovaskulären Erkrankungen
 - 11.1 Prävention von kontrastmittelinduzierten Nierenschäden
 - 11.2 Arrhythmien
 - 11.2.1 Vorhofflimmern
 - 11.2.2 Ventrikuläre Arrhythmien
- 12 Schlussbemerkungen
- 13 Danksagung: Beteiligte Vereinigungen und Ärzte

8 Medikamentöse Therapie des niereninsuffizienten Koronarpatienten

8.1 Hypertonie

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beträgt der Zielblutdruck <130/85 mmHg. Bei Nierenerkrankungen mit Proteinurie oder Diabetes wird ein Zielwert <125/80 mmHg empfohlen (Evidenzgrad B).

Es ist letztlich nicht völlig geklärt, ob bestimmte Antihypertensiva zu bevorzugen sind. ACE-Hemmer und AT-Antagonisten sind aber bei proteinurischen Patienten anderen Antihypertensiva hinsichtlich Verminderung der Progression der Niereninsuffizienz überlegen (Evidenzgrad A). Basierend auf Leitlinien und Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften wird eine Hypertonie definiert als ein systolischer Blutdruck von ≥ 140 mmHg und ein diastolischer Blutdruck von ≥ 90 mmHg. Als optimal werden Werte <120/75 mmHg angesehen (■ Tab. 1).

Zahlreiche epidemiologische und interventionelle Studien bei Patienten mit

arterieller Hypertonie, KHK und/oder Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz sowie Schlaganfall sprechen dafür, dass zur Verbesserung der Prognose der Blutdruck auf Werte <130/85 mmHg gesenkt werden sollte. Bei Nierenerkrankungen mit Proteinurie oder Diabetes wird sogar ein Zielwert <125/75 mmHg empfohlen (■ Tab. 1).

Bei Dialysepatienten sollte der Zielblutdruck insbesondere durch eine Optimierung der Dialyse und des Flüssigkeitsmanagements erreicht werden. Entsprechend der K/DOQI Guideline 12 [185] sollte der Blutdruck vor bzw. nach Dialyse bei <140/90 bzw. <130/80 mmHg (*Evidenzgrad C*) liegen. Der Volumenstatus der Dialysepatienten sollte durch eine diätetische Kochsalzrestriktion auf 2–3 g/Tag (Vermeiden von Medikamenten, die den „Kochsalzhunger“ vermehren), durch eine intensivierte Ultrafiltration, eine längere Dialysezeit oder mindestens als 3 Dialysen pro Woche normalisiert werden. Als Antihypertonika werden bei Dialysepflicht ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-1-Antagonisten (AT-1-Antagonisten) bevorzugt, von denen eine Regression der LVH, eine Verminderung des Sympatikonus, eine Verminderung der Pulswellengeschwindigkeit, eine Verbesserung der Endothelfunktion und des oxydativen Stress berichtet wird. Diese Medikamente sollten abends eingenommen werden, um die nächtliche Hypertonie zu senken und eine Hypotension während der Dialyse zu vermeiden (*Evidenzgrad C*).

Der prognostische Nutzen einer antihypertensiven Therapie speziell bei Patienten mit manifester KHK in Kombination mit einer Niereninsuffizienz ist bisher nur für ACE-Hemmer in einer Subanalyse der HOPE-Studie gezeigt worden [1, 263]. Empfehlungen können sich insofern nur an die Studiendaten zur Primärprävention der KHK, zur Postinfarkttherapie, zur Herzinsuffizienztherapie und zur Therapie des Diabetes mellitus oder einer diabetischen Nephropathie anlehnen. Obwohl spezifische Studien fehlen, spricht viel dafür, dass eine effektive Senkung des unabhängigen Risikofaktors Blutdruck die Prognose hinsichtlich der kardiovaskulären Letalität auch beim kombiniert niereninsuffizienten und herzkranken Patienten verbessert.

8.1.1 Art und Auswahl des Antihypertensivums

Alle Daten von epidemiologischen und Interventionsstudien in der Bevölkerung sprechen dafür, dass die wesentlichen prognostischen Faktoren bei der arteriellen Hypertonie die Blutdruckhöhe bzw. das Ausmaß der therapeutischen Blutdrucksenkung sind. Die Auswahl der Antihypertensiva scheint dagegen von untergeordneter Bedeutung [200, 234]. Allerdings könnte die Auswahl des Antihypertensivums bei der Kombination von KHK und Niereninsuffizienz eine größere Rolle spielen. Wahrscheinlich ist dies von besonderer Bedeutung bei der Therapie der Herzinsuffizienz, der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt und bei proteinurischen Patienten.

Die Auswahl des Antihypertensivums richtet sich, da für die spezifische Fragestellung Studiendaten fehlen, vor allem nach den Begleiterkrankungen, die erwartungsgemäß mit den gewählten Substanzen prognostisch oder evtl. auch symptomatisch gebessert werden können. Der Einsatz der Medikamente ist gerade bei niereninsuffizienten Patienten häufig durch typische Nebenwirkungen limitiert (z. B. Betablocker: schwer beherrschbare Blutdruckabfälle bei Dialyse; ACE-Hemmer/AT-1-Antagonisten: Hyperkaliämie; Diuretika: Hyponatriämie; Spironolaktone: Hyperkaliämie). Das Risiko einer Verschlechterung einer präterminalen Niereninsuffizienz ist dabei unter ACE-Hemmern auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Kreatinin 3,1–5,0 mg/dl) eher gering, wohingegen ein großer Teil dieser Patienten langfristig sogar eine deutliche Besserung der Nierenfunktion erfährt [110].

Die wichtigsten Eckdaten zu den derzeit verfügbaren ACE-Hemmern sowie einer notwendigen Dosisreduktion bei nichtdialysepflichtiger Niereninsuffizienz sind in ■ Tab. 2 dargestellt.

Zur Blutdrucksenkung sollten Substanzen eingesetzt werden, für die eine Prognoseverbesserung bei arterieller Hypertonie, KHK, Niereninsuffizienz und assoziierten Erkrankungen (Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Myokardinfarkt) gezeigt wurde. Für mehrere dieser Erkrankungen trifft dieses insbesondere für Betablocker, ACE-Hemmer, AT-1-Antago-

nisten, Kalziumantagonisten und Diuretika zu. Mit Ausnahme kaliumsparender Diuretika sind alle Antihypertensiva zur Therapie des Hochdrucks bei chronischer und terminaler Niereninsuffizienz unter besonderer Kontrolle des Elektrolythaushaltes einsetzbar. Insbesondere wegen der nachgewiesenen reno- und kardioprotektiven Wirkung sind Inhibitoren des Angiotensin-converting-Enzyms (ACE-Hemmer) oder AT-1-Antagonisten zu bevorzugen.

8.1.1.1 ACE-Hemmer. ACE-Hemmer stellen eine Basistherapie der Herz- und auch der Niereninsuffizienz dar. Bei diesen Erkrankungen sollte die Überlegung nicht dahin gehen, wer solche Medikamente bekommt, sondern wem sie aufgrund besonderer Konstellationen nicht gegeben werden können.

Die HOPE- [263] und die EUROPA-Studie [74] haben den Nutzen von 2 langwirkenden ACE-Hemmern bei z. T. „normotensiven“ Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko für Gefäßerkrankungen in der Primärprävention gezeigt. Ob diese Effekte alleine auf die blutdrucksenkende Wirkung oder auf zusätzliche substanzspezifische Effekte zurückzuführen sind, bleibt derzeit ungeklärt. Da epidemiologisch gezeigt wurde, dass das blutdruckabhängige kardiovaskuläre Risiko schon ab einem systolischen Blutdruck von 110 mmHg kontinuierlich ansteigt, wäre es plausibel, dass umgekehrt eine Senkung eines noch als „normotensiv“ eingestuften Ausgangsblutdrucks von 130 mmHg die Prognose verbessern könnte.

In HOPE konnte gezeigt werden, dass Ramipril die Prognose von Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion, aber erhöhtem Risikoprofil – hierzu gehört auch die Niereninsuffizienz – verbessern kann [263]. In der Micro-HOPE-Studie konnte bei Diabetikern, die mindestens durch einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor gekennzeichnet sind, ebenfalls eine relative Risikoreduktion durch Ramipril um 20% erreicht werden, die absolute Risikoreduktion betrug 1–2%/Jahr [1].

Die Daten rechtfertigen den prophylaktischen Einsatz von ACE-Hemmern, speziell Ramipril auch bei normotensiven

Diabetikern mit normaler linksventrikulärer Funktion und mehreren Risikofaktoren. Ramipril hatte in der HOPE-Studie im Vergleich zu Placebo einen positiven Effekt auf die Progression der Niereninsuffizienz bei Patienten älter als 55 Jahre mit Diabetes mellitus Typ II mit und ohne Insulintherapie. Auch die ATLAS-Studie zeigte, dass Diabetiker von einer ACE-Hemmer-Gabe profitieren, da die Sterblichkeitsreduktion bei Diabetikern um 45% höher lag als bei Nicht-Diabetikern [190, 218].

Bei nichtdiabetischen Hypertonikern mit progressiver Niereninsuffizienz und/oder Proteinurie kam es unter ACE-Hemmern (Ramipril, REIN-Studie; [216]; Benazepril, AIPRI-Studie; [152]) zu einer signifikanten Verlangsamung der Nierenfunktionsverschlechterung im Vergleich zur konventionellen Therapie.

8.1.1.2 AT₁-Antagonisten. Der Einfluss von AT₁-Antagonisten auf die Progression einer Niereninsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II wurde in mehreren Studien evaluiert [20, 34, 148, 191, 252]. RENAAL (1513 Patienten, 3,4 Jahre Beobachtungszeitraum) zeigte eine signifikante Verminderung des Nierenfunktionsverlustes und der Dialyseinzidenz unter Losartan im Vergleich zu Placebo [34]. Bestätigt wurde dies in der IDNT-Studie, wobei hier Irbesartan gegen Placebo und Amlodipin getestet wurde. Bei gleicher Drucksenkung war das Sartan dem Kalziumantagonisten hinsichtlich Nierenfunktionsverlust und Dialyseinzidenz überlegen [196]. MARVAL [252] zeigte unter Valsartan eine ausgeprägtere Reduktion der Mikroalbuminurie als unter Amlodipin. Ein direkter Vergleich zwischen Valsartan und Captopril ergab eine vergleichbare Wirksamkeit, wobei allerdings der AT₁-Antagonist besser vertragen wurde.

8.1.1.3 Betablocker. Der prognostische Nutzen der Therapie mit Betablockern bei Niereninsuffizienz beruht in erster Linie auf der antihypertensiven Wirkung. Für eine hierdurch bedingte Verbesserung der Nierenfunktion existieren keine Daten. Die Empfehlungen, Betablocker bei niereninsuffizienten Patienten zu geben, orientieren sich somit an den Studiendaten zur Therapie der begleitenden

Tab. 1 Zielwerte bei der Hypertonieeinstellung. (Mod. nach [45, 58])

Therapieziele (mmHg)	Hochdruckliga	European Society of Hypertension	JNC VII
Bevölkerung	<140/90	<140/90	<140/90
Diabetes	<125/75	<125/75	<130/80
Niereninsuffizienz/Proteinurie >1 g/Tag	<125/75	<125/75	<130/80
Hohes kardiovaskuläres Gesamtrisiko	<130/85	<130/85	n. a.
n.a. nicht angegeben.			

KHK, Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus.

Betablocker gelten als bevorzugte Kombinationspartner bei niereninsuffizienten Patienten mit Bluthochdruck und Linksherzhypertrophie, bei begleitender koronarer Herzerkrankung, bei abgelaufenem Myokardinfarkt und/oder Herzinsuffizienz sowie Patienten mit Diabetes mellitus, wobei niedrig dosierte Beta-1-selektive Betablocker bevorzugt werden sollten.

Die günstige Wirkung der Betablocker beruht auf einer Verringerung sympathischer Impulse durch zentralen Angriff, Verringerung der Renin-Ausschüttung in den Nieren und damit Herabsetzung der Bildung von Angiotensin II und der Freisetzung von Aldosteron sowie der Abnahme der Noradrenalin-Freisetzung. Zu berücksichtigen bleibt bei der Therapie mit Betablockern die Eliminationsart und -rate und die damit erforderliche Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Betablocker wie Atenolol, Nadolol, Acebutolol, Bisoprolol, Betaxolol, Penbutolol sowie das Klasse-III-Antiarrhythmikum Sotalol werden überwiegend renal eliminiert und bedürfen einer Dosisreduktion bei niereninsuffizienten Patienten (*cave*: erhebliche Proarrhythmiegefahr unter Sotalol insbesondere bei Niereninsuffizienten wegen der oft begleitenden linksventrikulären Hypertrophie und Neigung zu Elektrolytverschiebungen).

8.1.1.4 Aldosteronantagonisten. Aldosteronantagonisten können bei Patienten mit Niereninsuffizienz nur eingeschränkt eingesetzt werden. In der RALES-Studie konnte zwar gezeigt werden, dass Spironalacton bei herzinsuffizienten Patienten im Stadium NYHA III bis IV zusätzlich zu einer ACE-Hemmer-, Betablocker- und Digitalis-Therapie die Sterblichkeitsrate senkt [195]. Eine Subgruppenanalyse

bei Diabetikern liegt nicht vor. Auch war die Rate an Hyperkaliämien erstaunlich gering. Folgeuntersuchungen zeigten jedoch, dass gerade bei Niereninsuffizienz und hoher Dosis ein erhebliches und potenziell tödliches Risiko einer Hyperkaliämie besteht [120]. Die nachfolgende, wesentlich größere EPHEsus-Studie mit dem Mineralkortikoid-Antagonisten Eplerenon bestätigte im Prinzip zwar die Daten der RALES-Studie, eine Subgruppenanalyse zeigte jedoch, dass bereits Patienten mit einer geringen Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin >1,1 mg/dl) nicht mehr von der Blockade des Aldosteronrezeptors profitierten [194].

8.1.1.5 Diuretika. Diuretika sind wegen der antihypertensiven Wirkung, der Salz- und Wasserretention und der Kombinierbarkeit mit anderen Antihypertensiva Standardmedikamente bei Hypertonie mit Niereninsuffizienz. Eine Sterblichkeitsreduktion bei Herzinsuffizienz wurde in kleinen Studien gezeigt, z. B. zum Schleifendiuretikum Torasemid [50]. Wegen des diabetogenen Risikoprofils von Thiazid-Präparaten sollten Diabetiker mit einer noch normalen Nierenfunktion bereits mit einem Schleifendiuretikum behandelt werden. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz spielen Thiazid-Diuretika nur in Kombination mit Schleifendiuretika eine gewisse Rolle, Aldosteronantagonisten sind lediglich in der Frühphase der Niereninsuffizienz noch einsetzbar.

8.1.1.6 Kalziumantagonisten. Kalziumantagonisten senken zuverlässig den Blutdruck und verbessern die kardiovaskuläre Prognose bei essenzieller Hypertonie. Relative Kontraindikationen stellen systolische Herzinsuffizienz und insbesondere der akute Myokardinfarkt dar. Positive Effekte aufgrund placebokontrollierter Studien fanden sich bei Nicht-ST-

Tab. 2 Pharmakodynamik von ACE-Hemmstoffen und Dosierung bei Niereninsuffizienz. (Mod. nach [66])

Substanz	Wirkungsbeginn [h]	Wirkungsmaximum [h]	Wirkdauer [h]	Plasmahalbwertszeit [h]	Mittlere Tagesdosis [mg]	Renale Elimination [%]	Dosis bei Niereninsuffizienz [mg] ^a
Benazepril	1	5	24	10–11	1-mal 10–20	50	^b
Captopril	0,5	1–2	8–12	1,7	2- bis 3-mal 12,5–50	>90	2-mal 12,5
Cilazepril	1–2	4–10	12–18	15–20	1- bis 2-mal 1,25–2,50	91	0,5
Enalapril	1	4–6	12–24	11	1- bis 2-mal 5–10(–20)	61	2,5
Fosinopril	1	3–4	24	<12	1-mal 10–20	44	Unverändert
Lisinopril	1–2	6–8	24	12,6	1-mal 5–10(–20)	97	2,5
Perindopril	1,5	4–6	24	6	1-mal 4(–8)	70	1,0
Quinapril	0,5	2–4	12(–24)	2	1- bis 2-mal 10–20	30	5,0
Ramipril	0,5	6–8	24(–48)	13–17	1-mal 2,5–5(–10)	60	1,25
Trandolapril	1–2	3–4	24	16–24	1-mal 2	70	2,0 ^c

^a Kreatininclearance 30–60 ml/min.

^b Dosisreduktion notwendig bei Kreatininclearance <30 ml/min auf 5 mg.

^c Darf wegen nicht ausreichender Therapieerfahrung bei Niereninsuffizienz mit Kreatininclearance <30 ml/min nicht angewendet werden.

Hebungsinfarkt und zur symptomatischen KHK-Therapie. Zur symptomatischen Therapie der Angina pectoris bei unzureichender Betablockerwirkung sind Kalziumantagonisten einsetzbar und z. T. auch zugelassen. Kalziumantagonisten sollten bei erhöhtem Blutdruck und Angina pectoris den Nitraten vorgezogen werden. Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ können über Erhöhung des intraglomerulären Drucks zu einer Verstärkung einer Proteinurie führen, insbesondere wenn der systemische Blutdruck nicht ausreichend gesenkt ist.

8.1.1.7 Andere Antihypertensiva. Für andere Antihypertensiva, wie zentrale Alphablocker, Moxonidin, Nitrate und Uradipil, existieren positive Daten nur für die Blutdrucksenkung und nicht für die Reduktion klinischer Endpunkte. Ihr Einsatz kommt infrage, wenn die Zielwerte des Blutdrucks mit den primär einzusetzenden Substanzen nicht erreichbar sind.

8.1.1.8 Kombinationstherapie. In aller Regel ist gerade bei Niereninsuffizienz die blutdrucksenkende Wirkung einer Monotherapie unzureichend, oft genügt selbst eine Dreifachkombination nicht. Unter dem Aspekt der geforderten Zielwerte kann auf Substanzen ohne nachgewiesene prognoseverbessernde Wirkung bei Hypertonie, KHK und Niereninsuffizienz nicht verzichtet werden. Häufig sind Kombinationen von ACE-Hemmern/AT₁-Antagonisten und Betablockern mit Kalziumantagonisten, Alphablockern,

zentralen Sympatholytika und Vasodilatoren (z. B. Dihydralazin oder Minoxidil) notwendig. Studien zu antihypertensiven Vier- bis Sechsfachkombinationen, wie sie insbesondere bei hypertensiven niereninsuffizienten Diabetikern zum Erreichen der Zielwerte benötigt werden, liegen jedoch nicht vor.

Offen ist z. B. die Frage, ob die kombinierte RAS-Blockade mit einem ACE-Hemmer und einem AT₁-Antagonisten in maximal empfohlener Dosis den Einzelsubstanzen überlegen ist. Hier sind weitere Studien erforderlich, insbesondere auch, um Fragen möglicher unerwünschter Folgen der Doppelblockierung des RAS, wie Abnahme der GFR oder Hyperkaliämie, nicht zu übersehen. Das Fortschreiten einer proteinurischen Nephropathie lässt sich jedenfalls durch gemeinsame Gabe eines ACE-Hemmers und eines AT₁-Antagonisten in der jeweils maximal empfohlenen Dosis wirksamer verlangsamen als unter alleiniger maximal dosierter Anwendung eines ACE-Hemmers. So erhielten in der COOPERATE-Studie 283 Patienten mit nicht-Diabetes-bedingter Nierenerkrankung randomisiert Lorsatan (100 mg), Trandolapril (3 mg) oder beide Substanzen. Der primäre Endpunkt, Verdoppelung des Serumkreatinin oder Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz, wurde in beiden Monotherapiearmen von 23% der Patienten erreicht, im Kombinationsarm nur von 11% [182].

Bei unzureichender Blutdrucksenkung ist es empfehlenswert, den ACE-Hemmer oder AT₁-Antagonisten mit einem Diu-

retikum zu kombinieren, da eine Hypervolämie eine Hauptursache der Hypertonie bei chronischer Niereninsuffizienz ist [19].

Bei chronischer Niereninsuffizienz findet sich eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems, sodass sowohl Clonidin als auch Moxonidin durch zentrale sympatholytische Wirkung eine weitere Therapieoption darstellen. Dagegen ist bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz Moxonidin wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz nicht geeignet [35].

Grundsätzlich ist eine effektive Blutdrucksenkung auf die Zielwerte – insbesondere bei Diabetes-mellitus-kranken niereninsuffizienten Patienten – wichtiger als die Auswahl der verwendeten Substanzen. Dies kann insbesondere von Bedeutung sein bei Unverträglichkeit, Unwirksamkeit und Kontraindikation einer oder mehrerer der primär einzusetzenden Substanzen.

Neben dem Blutdruck gilt eine Senkung einer Proteinurie als wichtiges Ziel in der Behandlung der Hypertonie mit Niereninsuffizienz. Nach Studienlage ist eine Absenkung einer vorhandenen Proteinurie um 30–50%, am besten auf <1 g/Tag, zu fordern.

8.2 Dyslipoproteinämie

Die Befunde der zahlreichen Interventionsstudien zur Primär- und Sekundärprophylaxe der KHK mit Statinen sprechen für einen frühzeitigen Einsatz auch

bei niereninsuffizienten Patienten. Dies würde für einen Zielwert für das LDL-Cholesterin von <100 mg/dl sprechen (Evidenzgrad C).

Nach den Daten der 4D-Studie [255] profitieren jedoch dialysepflichtige Diabetiker, die ein exzessiv hohes Sterblichkeitsrisiko aufweisen, nach Beginn der Dialysepflichtigkeit nicht vom Beginn einer Statintherapie (Evidenzgrad B).

Bei nierentransplantierten Patienten ist insbesondere in Kombination mit dem Immunsuppressivum Ciclosporin nur die Verwendung von Fluvastatin und Pravastatin relativ unproblematisch und durch Studien als sicher belegt (Evidenzgrad A).

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und verminderter GFR finden sich erhöhte Werte für Serumtriglyzeride, „Very-low-density-Lipoproteine“, „Intermediate-density-Lipoproteine“ sowie erniedrigte „High-density-Lipoprotein“- (HDL-) Spiegel. Ein Anstieg von „Low-density-Lipoproteinen“ (LDL) und oxyniertem LDL-Cholesterin, welche das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, wurde ebenfalls bei Dialysepatienten gefunden. Zudem war eine Fettstoffwechselstörung mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Grunderkrankung assoziiert [165].

Die amerikanische „National Kidney Foundation (NKF) Task Force“ [4] und die amerikanische K/DOQI-Arbeitsgruppe („NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative“; [47, 123] zählen Patienten mit einer Fettstoffwechselstörung und chronischer Nierenerkrankung zu den höchsten Risikogruppen hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen, vergleichbar mit Patienten mit einer bereits manifesten kardiovaskulären Erkrankung [143].

Retrospektive Untersuchungen haben Anhaltspunkte für eine Prognoseverbesserung unter Lipidsenkung ergeben. In einer Beobachtungsstudie von 3716 Patienten im Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz traten bei 362 Patienten (9,7%), die ein Statin zu Beginn der Beobachtung einnahmen, signifikant seltener kardiovaskuläre Ereignisse auf, als bei den Patienten ohne Statintherapie [227].

In einer Untergruppenanalyse der randomisierten, offenen GREACE-Studie wurde der Effekt von Atorvastatin zusätzlich zur ACE-Inhibition auf die Nieren-

funktion bei nichtdialysepflichtigen Patienten mit Fettstoffwechselstörung analysiert. In der nicht mit Statinen behandelten Gruppe der Patienten fand sich eine signifikante Verschlechterung der Kreatinin-Clearance über eine Periode von 3 Jahren. Bei den mit Atorvastatin behandelten Patienten kam es hingegen zu keiner weiteren Abnahme. Ebenso konnte ein positiver Effekt von Atorvastatin auf das Ausmaß der Proteinurie beobachtet werden [25].

In der kürzlich berichteten randomisierten kontrollierten 4D-Interventionsstudie [255] wurden 1255 Diabetiker, die innerhalb von 2 Jahren vor Studieneinschluss dialysepflichtig geworden waren, mit 20 mg Atorvastatin oder Placebo behandelt. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren kam es in der Statin-Gruppe zu keiner Reduktion der Endpunkte kardiovaskulärer Tod oder Myokardinfarkt, der Endpunkt Schlaganfall trat sogar signifikant häufiger auf. Diese Ergebnisse sind insofern überraschend, da das in der Statin-Gruppe erreichte LDL-Cholesterin 72 mg/dl betrug und somit den neuen, niedrigeren Zielwerten aus aktuellen Studien entsprach (s. unten). Allerdings wird diskutiert, dass das gewählte Studienkollektiv (dialysepflichtige Diabetiker) ein exzessiv erhöhtes Risiko aufweist, aber die Statin-Therapie wegen des fortgeschrittenen Stadiums der Arteriosklerose zu spät einsetzte sowie mit der gewählten Dosis von 20 mg Atorvastatin mit Blick auf die immer mehr in den Vordergrund rückenden pleiotropen Effekte zu niedrig gewählt war [255].

Nach einer Nierentransplantation sind Dyslipidämien typisch. Sie werden sowohl durch die Grunderkrankung als auch die Therapie mit Immunsuppressiva verursacht. In der ALERT-Studie („Assessment of Lescol® in Renal Transplantation“) konnte das Risiko schwerer kardialer Ereignisse bei nierentransplantierten Patienten durch eine Behandlung mit Fluvastatin reduziert werden, allerdings ohne signifikanten Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit oder das Transplantatüberleben [107]. Interaktionen zwischen Fluvastatin und den notwendigen Immunsuppressiva wurden nicht festgestellt.

Als weitere Therapieoption bei Hyperlipoproteinämie bietet sich bei chronisch

Niereninsuffizienten der Einsatz von Sevelamer an. Eigentlich ein kalziumfreier Phosphatbinder, hat Sevelamer über seine gastrointestinale Gallensäurenbindung auch einen LDL-Cholesterin-senkenden und einen HDL-Cholesterin-erhöhenden Nebeneffekt [37].

8.2.1 Therapieziele bei Dyslipoproteinämien

Diese wenigen dargestellten Studien sprechen für einen begrenzten Nutzen der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei niereninsuffizienten oder -transplantierten Patienten. Die günstigen Daten der zahlreichen randomisierten Studien in der Primär- und Sekundärprävention der KHK, in denen eingeschränkt auch Patienten mit normaler oder leicht eingeschränkter Nierenfunktion eingeschlossen wurden, sprechen nach Meinung der Verfasser dieser Empfehlungen dafür, auch Patienten mit fortgeschrittenen Stadien der Niereninsuffizienz zu behandeln. Die 4D-Studie bei dialysepflichtigen Diabetikern wirft aber die Frage auf, ob es ein Stadium der fortgeschrittenen Arteriosklerose gibt, an dem keine „Rückkehr“ mehr möglich ist („point of no return“). Möglicherweise war auch in der 4D-Studie die Therapie einfach nicht lang und die Atorvastatin-Dosis nicht hoch genug, um z. B. die Wirkungen der pleiotropen Effekte beobachten zu können.

In den aktuellen europäischen [58] und amerikanischen Leitlinien [5] zu Dyslipidämien wurde der Zielwert für Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder äquivalent hohem Risiko für das LDL-Cholesterin auf <100 mg/dl festgelegt (■ Tab. 3). Neuere Studien („Heart Protection Study“, [173]; PROVE IT, [41]) implizieren darüber hinaus, dass auch das Erreichen niedrigerer LDL-Cholesterin-Werte (<70 mg/dl) das kardiovaskuläre Risiko (insbesondere bei Hochrisikogruppen) weiter vermindert. Bis dieses aber durch weitere Studien eindeutig belegt ist, sollte für die Mehrzahl der Patienten der LDL-Cholesterin-Zielwert von 100 mg/dl gelten und nur für Patienten mit besonders hohem Risiko ein Wert <70 mg/dl [5].

Entsprechend wurde auch die Schwelle für die medikamentöse Lipidtherapie bei Patienten mit KHK oder äquivalentem Risiko von 130 auf 100 mg/dl gesenkt [5, 58].

Patienten mit Diabetes mellitus zählen nach diesen Leitlinien zu den Patienten mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko und haben daher die niedrigsten LDL-Cholesterin-Zielwerte (■ **Tab. 3**; [5, 58, 123, 159]). In diesen allgemeinen Leitlinien wird zwar auf das besondere Risiko bei Diabetes mellitus explizit eingegangen, jedoch nicht auf dasjenige von Patienten mit Niereninsuffizienz. Aus diesem Grund hat eine Arbeitsgruppe der „National Kidney Foundation (NKF)“ diese Empfehlungen evaluiert [123] und versucht, diese auf Patienten mit Niereninsuffizienz zu übertragen (■ **Tab. 4**). Die aktuellen Leitlinien der NKF für die Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen [185] haben diese früher veröffentlichten KDO-Qi-Empfehlungen übernommen.

Eine abgestufte Vorgehensweise zur Einstellung und Therapie ist in ■ **Tab. 5** aufgeführt. Die möglichen Dosen einer medikamentösen Lipid-senkenden Therapie in Abhängigkeit von der Nierenfunktion sind in ■ **Tab. 6** für Statine und ■ **Tab. 7** für Fibrate aufgeführt [123].

Nach Nierentransplantation ist die Verwendung von Statinen und Fibraten aufgrund der möglichen pharmakokinetischen Interaktionen mit Immunsuppressiva (Calcineurin-Hemmer, mTOR-Antagonisten) eingeschränkt. Diese Substanzen können einerseits die Wirkspiegel der Immunsuppressiva beeinflussen, andererseits steigt das Risiko für das Auftreten einer Rhabdomyolyse. Nur die Verwendung von Fluvastatin und Pravastatin ist, insbesondere mit dem Immunsuppressivum Cyclosporin, relativ unproblematisch und durch Studien [107, 139] als sicher belegt (Evidenzgrad A).

Die Umsetzung derartiger Empfehlung für niereninsuffiziente Patienten geschieht bisher aber nur unzureichend. In einer Auswertung der Behandlung von dialysepflichtigen Patienten aus den Jahren 1995–1998 in USA wurde berichtet, dass der Mehrzahl der Patienten (67%) solche Maßnahmen vorenthalten wurden, selbst gemessen an der liberaleren Indikationsstellung bzw. Zielvorgabe des „Adult Treatment Panel III“ [73].

8.3 Diabetes mellitus

Niereninsuffiziente Diabetiker weisen ein besonders stark erhöhtes kardiovas-

kuläres Risiko auf. Entsprechend konsequent sollte die Einstellung des Diabetes mellitus wie auch aller anderen begleitenden Risikofaktoren erfolgen (Evidenzgrad B).

Patienten mit Diabetes mellitus stellen grundsätzlich ein Hochrisikokollektiv dar. Niereninsuffiziente Diabetiker besitzen darüber hinaus nach allen vorliegenden Daten ein besonders stark erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [170].

Zur detaillierten Behandlung von Diabetikern sei aufgrund der Komplexität des Problems auf die diesbezüglichen, ausführlichen Leitlinien und Empfehlungen verwiesen [90, 92, 93]. Alle angegebenen Zielwerte zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen (Blutdruck, Lipidwerte, Blutzuckereinstellung) sollten gerade bei zusätzlicher Nierenfunktionseinschränkung besonders streng kontrolliert und konsequent eingestellt werden.

Aufgrund von Besonderheiten mit veränderter Metabolisierung von Antidiabetika bei niereninsuffizienten Patienten soll hier allein auf diesen Aspekt detaillierter eingegangen werden.

8.3.1 Besonderheiten oraler Antidiabetika

Bei eingeschränkter Nierenfunktion besteht bei fast allen oralen Antidiabetika wegen der veränderten Pharmakokinetik der Medikamente und wegen des ebenfalls veränderten Insulinmetabolismus ein erhöhtes Hypoglykämierisiko [98]. Wichtige therapeutische Besonderheiten hierbei sind:

- Metformin wird nicht metabolisiert und überwiegend renal ausgeschieden. Metformin ist kontraindiziert bei eingeschränkter GFR <30 ml/min (Serumkreatinin etwa 2,0 mg) und metabolischer Azidose. Ab einer GFR <60 ml/min erscheinen intensivere Serumkreatininkontrollen zur frühzeitigen Erkennung einer weiteren Nierenfunktionsverschlechterung und möglichen Akkumulation von Metformin indiziert [98, 111].
- Glukosidasehemmer: evtl. keine Dosisanpassung erforderlich, aber keine generelle Empfehlung wegen fehlender Studiendaten [98].
- Sulphonylharnstoffe: in der Regel Dosisreduktion oder Absetzen. Ei-

Tab. 3 Zielwerte bei der Lipideinstellung. (Mod. nach [123])

Patientengruppe	Zielwerte
Allgemeine Zielwerte	GC <190 mg/dl
	LDL-C <115 mg/dl
Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen	GC <175 mg/dl
	LDL-C <100 mg/dl
Patienten mit Diabetes mellitus	GC <175 mg/dl
	LDL-C <100 mg/dl
Hochrisikopatienten (Postinfarkt)	LDL-C <70 mg/dl
GC Gesamtcholesterin, LDL-C LDL-Cholesterin.	

ne Ausnahme stellt lediglich das Gliquidon dar, das aufgrund einer fast 95%igen hepatischen Metabolisierung in der Regel nicht angepasst werden muss [98, 119].

- Nateglinide: evtl. keine Dosisanpassung erforderlich, aber keine generelle Empfehlung wegen fehlender Studiendaten [61].
- Repaglinide: Dosisreduktion bei GFR <30 ml/min [99, 225].
- Rosiglitazon: bei GFR <30 ml/min keine Therapie wegen fehlender Studien [9].
- Pioglitazon: Gabe möglich [36, 79].

■ **Tab. 8** gibt eine Übersicht über die Besonderheiten der einzelnen Substanzen im Hinblick auf eine eingeschränkte Nierenfunktion.

8.3.2 Insulinmetabolismus

Ab einer Kreatinin-Clearance von <50 ml/min nimmt die renale Insulinausscheidung ebenfalls ab. Mit weiterer Verschlechterung der Nierenfunktion verringert sich die renale Insulin-Clearance bis auf ein Minimum in der präterminalen Phase. Daraus ergibt sich zunächst als Konsequenz eine Reduktion oder aber ein Absetzen des Retardinsulins und eine Anpassung des Normalinsulins [26].

Mit zunehmender Niereninsuffizienz und Urämie entwickelt sich gegenläufig eine Insulinresistenz, wahrscheinlich durch einen Postrezeptordefekt. Dadurch wird der Effekt der abnehmenden Insulin-Clearance z. T. aufgehoben. Im Stadium der präterminalen Niereninsuffizienz kann wieder eine Erhöhung der Insulindosis notwendig werden. Wegen des erhöhten Hypoglykämierisikos sollte zu

Tab. 4 Vergleich der allgemeinen Leitlinien zur Dyslipoproteinämie mit den KDOQI-Empfehlungen. (Mod. nach [123])

KDOQI-Empfehlungen	Allgemeine Leitlinien
Niereninsuffiziente und/oder Nierentransplantierte gehören zu den Patienten mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko	Nicht erwähnt
Eine Evaluation von Dyslipidämien sollte bei Niereninsuffizienten bei der ersten Vorstellung eines Patienten und dann jährlich erfolgen	Alle 5 Jahre
Bei einem LDL-Cholesterin von 100–130 mg/dl sollte nach einem 3-monatigen Therapieversuch mit Modifikation des Lebensstils und der Ernährung unmittelbar eine medikamentöse Therapie begonnen werden	Medikamentöse Therapie optional
Die medikamentöse Therapie sollte mit einem Statin, einem Ionentauscher oder Nikotinsäure durchgeführt werden	Nur Statin
Diese speziellen Empfehlungen bei Niereninsuffizienz gelten auch für Patienten <20 Jahre	Nur >20 Jahre
Fibrate sind in allen Stadien der Niereninsuffizienz indiziert bei Patienten mit Triglyzerid-Spiegeln >500 mg/dl und/oder bei Patienten mit Triglyzeriden >200 mg/dl sowie Non-HDL-Cholesterin >130 mg/dl, die keine Statine vertragen	Fibrate bei terminaler Niereninsuffizienz sind kontraindiziert
Gemfibrozil ist bei Niereninsuffizienz und/oder Nierentransplantation zu bevorzugen	Keine Präferenz

Tab. 5 Ziele und Therapieansätze bei Dyslipidämien und Niereninsuffizienz. (Mod. nach [123])

Fettstoffwechselstörung vor Therapiebeginn	Ziel	Therapie
TG >500 mg/dl	TG <500 mg/dl	Diät + Fibrate oder Niacin
LDL-C 100–129 mg/dl	LDL <100 mg/dl	Diät + niedrig dosiertes Statin
LDL-C >129 mg/dl	LDL <100 mg/dl	Diät + hoch dosiertes Statin
TG >200 mg/dl und Non-HDL-C >130 mg/dl	Non-HDL <130 mg/dl	Diät + Statin (bis zum Erreichen des Zielwertes)

TG Triglyzeride, HDL-C HDL-Cholesterin, LDL-C LDL-Cholesterin.
Non-HDL ist definiert als Gesamtcholesterin minus HDL-Cholesterin.

Tab. 6 Maximal-Dosen von Statinen bei Niereninsuffizienz. (Mod. nach [91, 123])

Statin	GFR (ml/min×1,73 m ²)		Mit Cyclosporin
	>30	<30	
Atorvastatin	10–80 mg	10–80 mg	10–40 mg
Fluvastatin	20–80 mg	10–40 mg	10–40 mg
Lovastatin	20–80 mg	10–40 mg	10–40 mg
Pravastatin	20–40 mg	20–40 mg	20–40 mg
Simvastatin	20–80 mg	10–40 mg	10–40 mg

Tab. 7 Maximale Tagesdosen von Fibraten bei Niereninsuffizienz. (Mod. nach [123])

Fibrat	Maximale Tagesdosis (mg) nach GFR (ml/min×1,73 m ²)			
	>90	60–90	15–59	<15
Bezafibrat	3-mal 200	2-mal 200	1-mal 200	Nicht geben
Clofibrat	2-mal 1000	2-mal 500	1-mal 500	Nicht geben
Fenofibrat	1-mal 200	1-mal 100	1-mal 50	Nicht geben
Gemfibrozil	2-mal 600	2-mal 600	2-mal 600	2-mal 600

diesem Zeitpunkt eine (erneute) Diabetikerschulung erfolgen.

8.3.3 Hypertonie beim Diabetes mellitus

Sowohl Typ-I- als auch Typ-II-Diabetiker leiden gehäuft an einem arteriellen Blut-

hochdruck. Bei Diabetikern ist das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten, aber auch für mikrovaskuläre Komplikationen bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hypertonie erheblich gesteigert [90].

Diese Patienten profitieren besonders von einer effizienten antihyperten-

siven Therapie mit Blick auf eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und Todesfälle sowie hinsichtlich einer Progressionshemmung der Nephropathie und Retinopathie.

Der Nutzen der antihypertensiven Therapie für den Verlauf von Nierenerkrankungen ist sowohl für die diabetische als auch für die nichtdiabetische Nephropathie nachgewiesen. Für weitere Details wird die Abschnitte 5.2 und 8.1 verwiesen.

8.4 Kalziumphosphatstoffwechsel

Die Bedeutung eines gestörten Kalziumphosphatstoffwechsels (s. Abschn. 4.6) zeigt sich daran, dass Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen im Stadium 5 im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion einen unterschiedlichen Arteriosklerosetyp aufweisen, bei dem Kalzifizierungen dominieren, die ihre Ursache zumindest teilweise im sekundären Hyperparathyreoidismus haben [6]. Aber auch in früheren Stadien der Niereninsuffizienz wirkt sich ein gestörter Kalziumphosphatstoffwechsel bereits mit deutlich nachweisbaren Kalzifikationen in den Gefäßen aus.

Zur Therapie des Kalziumphosphatstoffwechsels wurde im Jahr 2003 ein umfangreicher Algorithmus von der NKF publiziert [184]. Zielwerte für die wesentlichen Parameter des Kalziumphosphatstoffwechsels – in Anlehnung an die genannten K/DOQI-Leitlinien [185] – sind in **Tab. 9** aufgeführt.

8.5 Anämie

Für die Therapie der renalen Anämie sind umfassende Leitlinien publiziert [2]. Die Korrektur der Anämie durch rekombinantes Erythropoetin bewirkt dabei nicht nur eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität der Dialysepatienten, sondern trägt auch zu einer Abnahme der kardiovaskulären Letalität bei [192]. Ob die Anämiebehandlung die kardiovaskuläre Morbidität oder Letalität beeinflusst, ist allerdings bislang unklar. Der Zielwert für Hämatokrit liegt nach den aktuellen Empfehlungen bei >33%, entsprechend einem Hämoglobin von >11 g/dl.

9 Perkutane koronare Intervention (PCI)

PCI sind bei Patienten in allen Stadien einer Niereninsuffizienz mit einem deutlich schlechteren Ergebnis behaftet als bei nichtniereninsuffizienten Patienten (Evidenzgrad B).

Bei niereninsuffizienten Patienten ohne akutes Koronarsyndrom ist eine Verbesserung der Prognose durch eine PCI bisher nicht belegt (Evidenzgrad C).

Patienten mit terminaler, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz weisen bekanntlich eine sehr hohe kardiovaskuläre Morbidität und Letalität auf. Die Hoffnung, durch interventionelle Verfahren die Prognose zu verbessern, hat sich bisher nicht bestätigt. Bei dialysepflichtigen Patienten zeigten sich sogar in mehreren nichtrandomisierten Studien deutlich schlechtere Ergebnisse für den Akuterfolg der PCI sowie auch höhere Re-Stenoseraten [89, 224]. Die zunehmende Verwendung von Stents hat zwar zu einer Verbesserung der Akutergebnisse geführt, bei weiterhin jedoch signifikant schlechteren Langzeitergebnissen gegenüber nichtdialysepflichtigen Patienten [18, 140, 214].

Selbst bei der sehr viel größeren Zahl von Patienten mit Niereninsuffizienz in den Stadien 2–4 ist z. B. nach einer PCI die kardiovaskuläre Morbidität und Sterblichkeit innerhalb von 2–3 Jahren 2- bis 3-fach höher als bei nierengesunden Patienten. Hier wurden Sterblichkeitsraten von 30–40% innerhalb von 2 Jahren nach PCI berichtet (■ **Tab. 10**). Dies gilt auch für Patienten mit nur mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (mit einem Serumkreatinin von 1,6–2,0 mg/dl) und sogar auch für Patienten mit noch geringerer Nierenfunktions Einschränkung und einem Serumkreatinin von 1,3–1,5 mg/dl. Daten liegen bisher nur für Sirolimus-beschichtete Stents vor. Dabei kann der Einsatz Sirolimus-beschichteter Stents nach den Ergebnissen einer Studie die sehr hohe Re-Stenoserate in diesem Kollektiv reduzieren, ohne aber einen positiven Einfluss auf die Einjahressterblichkeit zu haben [142].

Auch die Rate von postinterventionellen Blutungskomplikationen ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht [16]. In einer anderen Untersuchung von mehr als 2000 Patienten

Tab. 8 Dosierung und Stoffwechsel von oralen Antidiabetika bei Niereninsuffizienz

Substanz	Metabolisierung	Bei Niereninsuffizienz
Metformin [98, 111]	Fast ausschließlich renal	Bei GFR < 60 ml/min intensivierte Kontrollen hinsichtlich weiterer Verschlechterung der Nierenfunktion; bei GFR < 30 ml/min: absetzen
Sulphonylharnstoffe [98, 119]	Renal	Abnehmende Elimination Abnehmende Insulin-Clearance Gefahr der Hypoglykämie Umstellung auf ICT
Ausnahme: Gliquidon	95% hepatisch	Keine Dosisanpassung
Repaglinide [99, 225]	13% renal, 87% hepatisch über Cyp 450 3A4, gering auch über 2C8	Dosisanpassung
Nateglinide [61]	Elimination 90% renal, hepatisch überwiegend über Cyp 450 2C9 und gering über 3A4	Verstärkte hepatische Metabolisierung, keine Daten zur Dosisreduktion vorhanden
Pioglitazon [36, 79]	Überwiegend hepatisch über Cyp 450 3A4 und 2C9 gering renal	Keine Dosisanpassung
Rosiglitazon [9]	Hepatisch über Cyp 450 2C8, gering auch über 2C9. Metabolite werden glukuronidiert und dann zu 64% renal und 36% fäkal ausgeschieden	Bis GFR > 30 ml/min keine Dosisanpassung Bei GFR < 30 ml/min keine Therapie, da keine Studien vorliegen
Acarbose [98]	Keine systemische Aufnahme	Keine Dosisanpassung

mit PCI war die Rate an moderaten oder schweren Blutungen und die Zahl der notwendigen Transfusionen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min signifikant höher als bei Patienten mit einer Clearance > 60 ml/min [219].

Die Ursachen für diesen negativen Einfluss einer Niereninsuffizienz auf die kardiovaskuläre Prognose sind vielschichtig (Abschn. 4, Teil I). So mag eine Niereninsuffizienz zum einen nur eine Folge und somit ein Indikator für eine verstärkte generalisierte Arteriosklerose durch vorbestehende Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder andere sein (■ **Abb. 1 und 2**). Über diese Beteiligung auch der Nieren würde lediglich das verstärkte Ausmaß der generalisierten Schädigung angezeigt. Zum anderen unterhält eine Niereninsuffizienz über eine chronische Inflammation charakteristische Veränderungen der Lipoproteine (Anstieg der Triglyzeride und des Lipoprotein(a) sowie Reduktion des HDL-Cholesterins) und eine Aggravation bestehender Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperhomocysteinämie einen Teufelskreis, der zu den deutlich erhöhten Raten an kardiovaskulären Ereignissen führt.

Die Rolle sozioökonomischer Faktoren ist bisher nur vereinzelt untersucht worden. So werden bei Patienten mit Niereninsuffizienz seltener eine Koronarangiographie oder eine Revaskularisation durchgeführt [76]. Aufgrund der großen und wachsenden Zahl der betroffenen Patienten sowie der hohen Morbidität und Letalität sind randomisierte Studien dringend erforderlich, um Behandlungsstrategien und Therapieformen zu evaluieren.

Eine diabetische Nephropathie geht mit einem stark erhöhten, periinterventionellen Risiko insbesondere auch für ein akutes Nierenversagen als Folge der Kontrastmittelgabe einher (siehe Abschnitt 11.1). Gerade bei diesen Patienten erholt sich danach die Nierenfunktion nur schlecht oder gar nicht, sodass die Patienten dialysepflichtig werden – mit einer Zweijahresüberlebensrate von 15% [168].

Sowohl die Akut- als auch die Langzeitergebnisse nach PCI sind gerade bei dieser Patientengruppe besonders schlecht. So lag bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie die Zweijahressterblichkeit bei 43–55% gegenüber 5–7% bei Nicht-Diabetikern [163, 166, 202]. Diese stark erhöhten Letalitätsraten bei PCI und diabetischer Nephropathie verlangen zu-

Tab. 9 Zielwerte Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel. (Mod. nach [184])

Parameter	Zielbereich
iPTH	150–300 pg/ml [16,5–33,0 pmol/l]
Ca x P-Produkt	<55 mg ² /dl ² [<4,51 mmol ² /l ²]
Phosphat	3,5–5,5 mg/dl [1,10–1,78 mmol/l]
Kalzium	8,4–9,5 mg/dl [2,10–2,37 mmol/l]

nächst einmal eine bessere Kenntnis der hierfür verantwortlichen Mechanismen. Darauf aufbauend sollten gezielt Therapieformen evaluiert werden.

10 Bypass-Chirurgie

10.1 Ergebnisse der Bypass-Chirurgie

Morbidität und Letalität einer operativen Revaskularisation (Bypass-Chirurgie) sind bei Patienten in allen Stadien der Niereninsuffizienz höher als bei normaler Nierenfunktion (Evidenzgrad B).

Die perioperative Morbidität und Letalität sind nach operativer Revaskularisation bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz signifikant höher als bei Nierengesunden. Bei der derzeit vor Herzoperationen praktizierten Risikoabschätzung mit dem Euro-Score erhöht sich das Risiko der Operation signifikant ab einem Kreatininwert von 2,2 mg/dl [209]. Dies betrifft sowohl die Bypass-Chirurgie als auch andere Herzoperationen, wie Herzklappenersatz. Als Gründe für das erhöhte Operationsrisiko gelten die höhere Frequenz an postoperativen Nachblutungen sowie Wundinfektionen und neurologische Komplikationen. Dies führt zudem zu einer Verlängerung der intensivmedizinischen Behandlungsdauer bzw. -observation.

Die Frühletalität (30 Tage) in Publikationen, die mindestens 20 Patienten umfassen, wird zwischen 3–10% angegeben [78, 189, 198]. Die Einjahresüberlebensrate beträgt 79–90%, diejenige nach 2 Jahren etwa 60–77% und nach 5 Jahren 48–67% [78]. Diese Zahlen basieren auf retrospektiven Beobachtungen mit relativ kleinen Fallzahlen und sorgfältig ausgewählten Patienten ohne Notfallindikation. In Über-

einstimmung hierzu berichteten in einer Auswertung eines großen US-amerikanischen Registers mit dialysepflichtigen Patienten Herzog et al. [103] über eine Krankenhaussterblichkeit von 8,6%. Die Einjahresüberlebensrate lag bei 71%, diejenige nach 2 Jahren bei 56% und nach 42 Monaten bei 37% [13]. Auch die nichttödlichen Komplikationen, wie Blutungen, Nachbeatmungsdauer und Infektionen, sind bei niereninsuffizienten Patienten in allen Stadien signifikant höher [150, 230].

10.2 Indikation zur operativen Revaskularisation

Die Indikation zur operativen Revaskularisation bei Patienten in allen Stadien einer Niereninsuffizienz sollte grundsätzlich derjenigen bei isolierter KHK entsprechen, auch wenn die oben aufgeführten Registerdaten [103] etwas günstigere Resultate der Operation gegenüber der interventionellen Revaskularisation nahe legen (Abschn. 10.5). Erscheint eine interventionelle Therapie als nicht sinnvoll oder nicht erfolgreich, sollte operiert werden. Koronarmorphologische Kriterien stehen dabei im Vordergrund: Bestehen bei einer KHK isolierte zentrale Stenosen, so ist die operative Sterblichkeit niedriger als beim diffusen Stenostyp mit mehreren bedeutsamen peripheren Einengungen der Kranzgefäße. Ebenfalls haben langstreckige Veränderungen eine schlechtere Prognose als kurze [75, 116].

Trotz Anstieg des Operationsrisikos in höherem Lebensalter und/oder zusätzlichem Diabetes mellitus erscheint eine generelle Ablehnung dieser Patienten, z. B. >70 Jahren, nicht gerechtfertigt. Hier sollte stets eine individuelle Prüfung von Allgemeinzustand und Leidensdruck ausschlaggebend sein.

10.3 Technische Aspekte

Die Operation sollte nach derzeitigem Kenntnisstand mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt werden. Zwar soll die Operation ohne HLM (so genannte „Off-pump-Technik“) das perioperative Risiko mindern [42], doch gelten andererseits sowohl eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz wie erheblich wandveränderte oder intramural ver-

laufende Koronargefäße als Kontraindikation der Off-pump-Technik.

Als Kontraindikation gegen die Anwendung der HLM ist jedoch das schwere nephrotische Syndrom anzusehen, bei dessen Vorliegen der Off-pump-Technik im Sinne einer Ultima-Ratio-Maßnahme der Vorzug gegeben werden sollte.

Die operative Technik im Einzelnen sollte sich gleichfalls nach den Standards richten, wie sie für die Patienten ohne Nierenerkrankung gelten. Dies gilt auch für die bevorzugt unilaterale Verwendung der A. thoracica interna. Die bilaterale Verwendung dieses Gefäßes als Routine erscheint problematisch: Einerseits ist der erwartete günstige Langzeiteffekt bei diesen Patienten sehr fraglich, andererseits könnte eine Erhöhung der perioperativen Morbidität, verursacht durch Wundheilungsstörungen, resultieren. In den oben genannten retrospektiven Studien wurde technisch die unilaterale Verwendung eingesetzt [75, 116].

Über die Verwendung der A. radialis zur kompletten arteriellen Revaskularisation gibt es im Zusammenhang mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz bisher keine relevanten Publikationen. Das Gefäß wird deshalb wenig benutzt, da es häufig für den unerlässlichen Dialysezugang, den Shunt, verwendet oder geschont wird.

Trotz zuweilen problematischer Morphologie der Koronararterien und manchmal ausgeprägten Perikardverwachsungen gilt die komplette Revaskularisation als Ziel und war in etwa 70% der publizierten Fälle realisierbar [40, 78].

10.4 Perioperatives Management

Die perioperative Behandlung der dialysepflichtigen Patienten muss darauf ausgerichtet sein, den Wasser-Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt so normal wie möglich zu stabilisieren. Angaben aus der Literatur [126], wie auch eigene Erfahrungen untermauern die Empfehlung, die perioperative Azotämie soweit zu reduzieren, dass Dialysebehandlungen am ersten postoperativen Tag nicht erforderlich sind.

Dazu haben sich die Dialysetherapie am Tag vor der Operation sowie die Durchführung einer intraoperativen Hämodialyse bzw. -filtration bewährt [126]. Letztere kann ohne hämodynamische Be-

einträchtigung über den venösen Schenkel der HLM erfolgen.

In aller Regel kann dann im weiteren Verlauf der ursprüngliche Dialyserhythmus wieder aufgenommen werden. Von diesem speziellen Regime abgesehen, folgt die gesamte perioperative Therapie den allgemeinen Regeln, insbesondere auch hinsichtlich der Frühextubation (innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ).

10.5 Vergleich Bypass vs. PCI

Im Vergleich der Ergebnisse zwischen PCI und Bypass-Operation aus nichtrandomisierten Registerdaten ist die Bypass-Operation mit besseren Langzeitergebnissen und einer höheren Rate an Beschwerdefreiheit verbunden als die PCI (Evidenzgrad B). Letztere hat jedoch eine geringere periprozedurale Sterblichkeit als die operative Revaskularisation (Evidenzgrad B). Eine erfolgreiche PCI ist auch bei Hochrisikopatienten (z. B. frischer Infarkt) möglich, die für eine operative Revaskularisation nicht oder nur sehr eingeschränkt infrage kommen (Evidenzgrad B).

Beim Vergleich von PCI und Bypass-Operation bei dialysepflichtigen Patienten zeigte sich im Blick auf die Akutergebnisse eine Überlegenheit der PCI gegenüber der Bypass-Operation. Im Langzeitverlauf über 2 Jahre zeigte sich aber eine Überlegenheit der Bypass-Operation gegenüber der PCI. So konnten insbesondere Herzog et al. [103] in einer Auswertung eines landesweiten Registers von über 15.000 Dialysepatienten zeigen, dass zwar die Krankenhaussterblichkeit bei den 6668 Patienten mit Bypass-Operation 8,6%, bei 4836 Angioplastiepatienten 6,4% und bei 4280 Patienten mit Stents 4,1% betrug. Die Zweijahressterblichkeit lag jedoch nach PCI mit 52% höher als nach Bypass-Operation mit 44%.

In einem prospektiven Register aus Kanada fanden Hemmelgarn et al. [100], dass die Achtjahresüberlebensraten sowohl bei Patienten mit dialysepflichtiger wie auch nichtdialysepflichtiger (Kreatinin >2,3 mg/dl) Niereninsuffizienz nach Bypass-Operation signifikant besser waren (44,8 und 45,9%) als nach PCI (41,2 und 32,7%) oder konservativer Therapie (30,4 und 29,7%). Im Vergleich dazu la-

Tab. 10 Studien zu Akut- und Langzeitergebnissen nach PCI bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Studie (Patienten)	Gruppe	In-Hospital-Sterblichkeit	Langzeitüberleben	Anmerkung
Rubenstein et al. 2000 [214] (n=3334)	Serumkreatinin		1 Jahr	Unter den Niereninsuffizienten waren auch 27 dialysepflichtige Patienten; 36% Stentanteil
	<1,6 mg/dl	1,1%	97%	
	≥1,6 mg/dl	10,8% (p<0,001)	75% (p<0,001)	
Rubenstein et al. 2001 [12, 215] (n=323)	Serumkreatinin		2 Jahre	Subgruppenanalyse der obigen Studie
	1,6–2,0 mg/dl	12%	25%	
	>2,0 mg/dl	10% (n. s.)	48% (n. s.)	
Gruberg et al. 2002 [89] (n=5084)	Serumkreatinin		1 Jahr	Nur Stentimplantationen
	≤1,3 mg/dl	0,9%	5,1%	
	>1,3 aber <3,0 mg/dl	3,0% (p<0,001)	17,4% (p<0,001)	
Best et al. 2002 [24] (n=5327)	Kreatinin-Clearance		1 Jahr	68% Stentanteil
	≥70 ml/min	0,5%	2,1%	
	69–50 ml/min	0,7%	4,2%	
	49–30 ml/min	2,3%	10,0%	
	<30 ml/min	7,1% (p<0,001)	25,3% (p<0,001)	
Reinecke et al. 2003 [203] (n=1049)	Serum Kreatinin		2 Jahre	48% Stentanteil; signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit Stentimplantation
	≤1,0 mg/dl	1,1%	5,5%	
	1,1–1,2 mg/dl	1,8%	7,8%	
	1,3–1,4 mg/dl	0,8%	12,1%	
	1,5–2,0 mg/dl	11,1%	25,1%	
	>2,0 mg/dl	10,3%	30,8%	
Lemos et al. 2005 [142] (n=537)	GFR <60 ml/min		1 Jahr	Vergleich „Bare-Metal-Stent“s vs. Sirolimus-beschichtete Stents
	„Bare Metal Stents“	n. a.	7,7%	
	Sirolimus Stents	n. a.	7,6%	

n.a. nicht angegeben.

gen die Achtjahresüberlebensraten in der Kontrollgruppe (Kreatinin <2,3 mg/dl) bei 85,5% nach Bypass-Operation, 80,4% nach PCI und 72,3% bei konservativer Einstellung und waren damit deutlich besser.

Weitere Studien konnten auch eine bessere Effektivität hinsichtlich subjektiver Beschwerdefreiheit und funktioneller Belastbarkeit nach Bypass-Operation im Vergleich zur PCI bei dialysepflichtigen Patienten zeigen [207].

11 Spezielle Aspekte bei Niereninsuffizienz und kardiovaskulären Erkrankungen

11.1 Prävention von kontrastmittelinduzierten Nierenschäden

Zur Prävention eines kontrastmittelinduzierten Nierenversagens sollte eine parenterale Volumengabe mit mindestens

1000 ml kristalloider Flüssigkeit über 12 Stunden vor der Untersuchung und weiteren 1000 ml über 12 Stunden nach der Untersuchung verabreicht werden (Evidenzgrad A).

Der Erfolg einer periinterventionellen Gabe von N-Acetylcystein ist umstritten. Angesichts eines fraglichen Nutzens, jedoch ohne einen Anhalt für eine Schädigung und angesichts des geringen Preises kann die Gabe erwogen werden (Evidenzgrad B).

Die Durchführung einer Hämodialyse ist nicht indiziert (Evidenzgrad A). Der Stellenwert einer prophylaktischen Hämofiltration in wenigen ausgewählten Einzelfällen erscheint derzeit aufgrund der Datenlage nicht ausreichend für den Einsatz (Evidenzgrad C).

Etwa 12% der im Krankenhaus auftretenden Fälle von akutem Nierenversagen, definiert als ein Anstieg des Serumkreati-

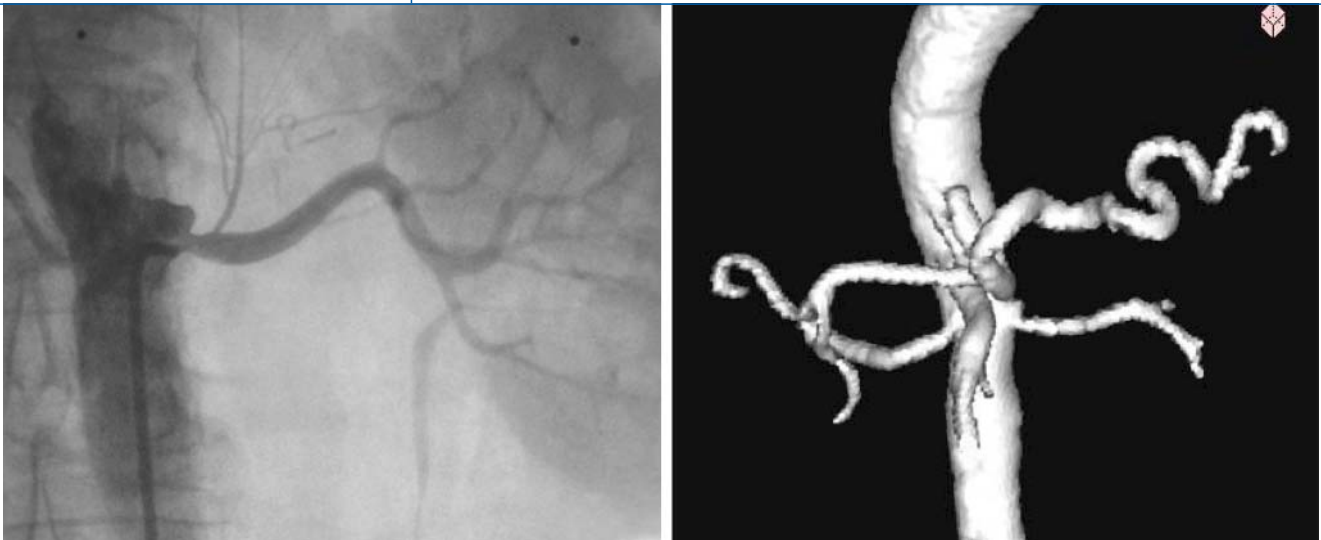


Abb. 1 ▲ *Links:* Selektive Nierenarterien-Angiographie: Mittelgradige Abgangsstenose der linken Nierenarterie. *Rechts:* MR-Darstellung (3-dimensionale Rekonstruktion) der Aorta abdominalis: mittelgradige Abgangsstenose der linken Nierenarterie

nins um $\geq 0,5$ mg/dl oder $\geq 25\%$, sind Folge von intravenöser Gabe von Kontrastmitteln [183]. Dabei muss betont werden, dass dialysepflichtige akute Nierenversagen nur in 0,4–0,5% der Fälle auftraten. Risikofaktoren für das Auftreten eines solchen akuten Nierenversagens sind eine bereits bestehende Nieren- und/oder Herzinsuffizienz, ein Diabetes mellitus, eine Dehydratation der Patienten sowie die verabreichte Kontrastmittelmenge [183].

Die Verabreichung der gängigen jodhaltigen Röntgenkontrastmittel bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine der häufigsten Ursachen für ein iatrogenes akutes Nierenversagen. Insbesondere Patienten mit diabetischer Nephropathie sind hierfür prädisponiert. Aber auch Dehydrierung oder die gleichzeitige Verabreichung von Medikamenten, welche mit der renalen Perfusion interferieren, wie ACE-Hemmer oder Cyclooxygenase-Inhibitoren, stellen einen Risikofaktor für das kontrastmittelinduzierte Nierenversagen dar. Spätestens seit der Arbeit von Solomon et al. [231] besteht Übereinstimmung darüber, dass eine adäquate Hydratation der Patienten eine wirksame Schutzmaßnahme vor kontrastmittelinduziertem Nierenversagen darstellt, und dass die zusätzliche Gabe von kolloidalen Substanzen (Mannitol) oder von Diuretika keinen zusätzlichen Nutzen bietet, sondern eher schadet. Von Solomon et al. wird eine Hydratation mit 1 ml/kg KG pro Stunde einer 0,45%igen NaCl-Lösung über 12 Stunden

vor und nochmals 12 Stunden nach Untersuchung empfohlen. Isotone NaCl-Lösung hat sich allerdings der halbisotonen gegenüber als gleichwertig bzw. tendenziell überlegen in der Verhinderung eines kontrastmittelinduzierten Nierenversagens erwiesen [179].

Die Frage, ob die Gabe weiterer Substanzen von Nutzen ist, wurde seitdem intensiv untersucht. Negative Ergebnisse ergab die Evaluierung von Kalziumantagonisten, Dopamin, Fenoldopam, Theophyllin oder des atrialen natriuretischen Peptids (ANP). Da vermutet wird, dass oxidativer Stress beim kontrastmittelinduzierten Nierenversagen eine kausale Rolle spielt, wurden mehrere Studien mit dem Antioxidans N-Acetylcystein durchgeführt. Tepel et al. [241] wiesen erstmals 2000 in einer placebokontrollierten, randomisierten Arbeit nach, dass die prophylaktische orale Verabreichung von N-Acetylcystein die Verschlechterung der Nierenfunktion nach Gabe von Iopromide, einem nichtionischen Kontrastmittel niedriger Osmolarität, verhindert. Dieser Effekt wurde zwar nicht in jeder, aber doch in der Mehrzahl der seitdem mit N-Acetylcystein durchgeführten Studien bestätigt [11, 27, 125]. Dabei scheint der Modus der Verabreichung eine Rolle zu spielen, und es empfiehlt sich, bei der elektiven Verabreichung von Kontrastmittel N-Acetylcystein schon am Tag vor der Röntgenuntersuchung zu geben.

Merten et al. [172] haben die prophylaktische Gabe von Bikarbonat zur Verhinde-

rung eines kontrastmittelinduzierten Nierenversagens untersucht. Ein postinterventioneller Kreatininanstieg kam in der Bikarbonatgruppe signifikant seltener vor als in der mit NaCl-Infusion behandelten Gruppe (1,7 vs. 16,6%). Eine generelle Empfehlung zur Bikarbonatgabe kann jedoch noch nicht gegeben werden, da in der Studie „harte“ Endpunkte (z. B. Dialysepflichtigkeit) nicht untersucht wurden und Risiken einer Bikarbonatgabe nicht hinreichend ausgeschlossen sind.

Die Wahl des Kontrastmittels könnte eine Rolle zu spielen, da in einer kontrollierten, aber umstrittenen prospektiven Studie mit dem isoosmolaren Kontrastmittel Iodixanol signifikant weniger Nierenversagen beobachtet wurde im Vergleich zu dem nieder-osmolaren Kontrastmittel Iohexol [15]. Konsens besteht, dass nichtionische Kontrastmittel verwendet werden sollen, ein Vorteil von isoosmolaren gegenüber nieder-osmolaren Kontrastmitteln ist derzeit aber nicht eindeutig belegt.

Der vermehrte Einsatz von Gadolinium-haltigen MR-Kontrastmitteln zur konventionellen Angiographie bei niereninsuffizienten Patienten hat zu keiner Reduktion von kontrastmittelassoziiertem Nierenversagen geführt: Die für eine koronare oder periphere Angiographie erforderlichen Mengen von Gadolinium sind so hoch, dass vergleichbare hohe Raten von Nierenversagen auftreten – bei allerdings 10-mal höheren Kosten [69].

Lange Zeit wurde die Frage kontrovers diskutiert, ob die Entfernung des Kontrastmittels mittels Hämodialyse ein Verschlechtern der Nierenfunktion verhindern kann. Die wenigen kontrollierten

Studien, die dieser Frage nachgingen, kamen jedoch zu einem negativen Ergebnis, bzw. wiesen sogar einen schädigenden Effekt der prophylaktischen Hämodialyse auf den Verlauf des kontrastmittelinduzierten Nierenversagens nach [253]. Eine kürzlich publizierte Arbeit zeigte dann allerdings, dass periprozedurale Hämofiltration auf einer Intensivstation bei Patienten nach Koronarintervention mit chronischer Niereninsuffizienz der Verschlechterung der Nierenfunktion entgegen wirkte und die Dauer der Krankenhausbehandlung verkürzte [161]. Dieses Ergebnis kann aber auch auf eine generell verbesserte Überwachung und Optimierung des Hydratationszustandes der Patienten zurückgeführt werden (Erhöhung der Dosis „Arzt“), und ist nicht mit der routinemäßigen postinterventionellen Dialyse gleichzusetzen, von der aufgrund der schlechteren hämodynamischen Situation eher schädigende Effekte ausgehen [253]. Somit ist die Akut-Hämodialyse nach Kontrastmittelexposition nicht zu empfehlen, wohingegen eine mit relativ hohem personellen und apparativen Aufwand durchzuführende periprozedurale Hämofiltration in Einzelfällen gerechtfertigt sein kann. Eine Ausnahme stellt selbstverständlich die kontrastmittelinduzierte Volumenüberladung dar, die mit Akut-Hämodialyse behandelt werden muss.

Hämodialysepatienten sollten im kurzen Dialyseintervall (einen Tag nach Dialyse) untersucht werden. Die Notwendigkeit einer unmittelbaren Dialyse nach Untersuchung ist abhängig von der hämodynamischen Situation und der Menge des Kontrastmittels. Der Aspekt der Nephroprotektion durch Entfernung des Kontrastmittels entfällt hier. Bei Patienten mit erhöhtem enddiastolischen Druck sollte eine sofortige Dialyse angestrebt werden. Differenzialdiagnostisch muss bei einem postinterventionellen Kreatininanstieg auch an das seltene Cholesterin-Embolie-Syndrom gedacht werden.

11.2 Arrhythmien

Kardiale Arrhythmien stellen eine häufige Komplikation bei niereninsuffizienten Patienten dar, insbesondere bei Patienten mit chronischer Dialysepflichtigkeit. Die Inzidenz von Arrhythmien

Abb. 2 ▶ MR-Darstellung der Aorta abdominalis: beidseits zwei singuläre Nierenarterienabgänge mit hochgradiger Stenose der unteren linken Polararterie



steigt dabei schrittweise mit dem Ausmaß der Niereninsuffizienz an und ist am häufigsten bei Patienten im Stadium der Dialysepflicht [232]. Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Ursachen hierfür sind vielschichtig. Einerseits weisen Patienten mit Niereninsuffizienz eine deutlich höhere Prävalenz an strukturellen kardialen Veränderungen wie linksventrikuläre Hypertrophie oder KHK auf [72]. Zum anderen sind gerade die Patienten an der Hämodialyse im Rahmen jeder Dialyse Einflüssen unterworfen, die das Auftreten von Rhythmusstörungen begünstigen: So kommt es am Anfang der Dialyse zu starken Elektrolytchwankungen, insbesondere einer drastischen Verschiebung der extra- und intrazellulären Kaliumionen. Dies führt auch zu im EKG sichtbaren Veränderungen der PQ-Dauer [239], der QRS-Dauer und der QTc-Zeit [52, 82, 112]. Weiterhin kommt es gerade gegen Ende der Dialyse durch die zunehmende Volumendepletion zu einer Aktivierung des Sympathikus mit einer entsprechenden Katecholaminausschüttung und einer darüber vermittelten vermehrten Neigung zu Rhythmusstörungen. Diese Veränderungen stellen Auslöser für vermehrtes Auftreten supraventrikulärer und ventrikulärer Rhythmusstörungen dar, von denen Vorhofflimmern aufgrund der Häufigkeit und ventrikuläre Arrhythmien aufgrund der pro-

gnostischen Bedeutung hier angesprochen werden sollen.

11.2.1 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz die häufigste Rhythmusstörung. Der Stellenwert einer sonst bei Patienten mit normaler Nierenfunktion akzeptierten Therapie mit oralen Antikoagulanzen ist aufgrund einiger kleinerer Analysen bei Niereninsuffizienten kritisch zu sehen und scheint mit einer erhöhten Blutungsneigung assoziiert (Evidenzgrad B). Obwohl repräsentative Daten über die Häufigkeit von paroxysmalem und chronischem Vorhofflimmern bei Patienten mit Niereninsuffizienz/Dialysepflicht fehlen, belegen Querschnittsuntersuchungen mit einigen hundert Patienten, dass hiervon 16–20% der dialysepflichtigen Patienten betroffen sind [97, 232, 249]. In einer retrospektiven Auswertung des „US Renal Data System“ traten bei Patienten nach Nierentransplantation 5,8 Episoden von Vorhofflimmern pro 1000 Patientenjahre auf. Allerdings wurden hier nur die Patienten berücksichtigt, bei denen eine stationäre Behandlung wegen Vorhofflimmern erfolgte [8].

Dabei führt Vorhofflimmern zum einen zu einer nennenswerten Reduktion der Lebensqualität, andererseits über die gesteigerte Thromboembolieerate aber auch zu einer deutlichen Erhöhung von Morbidität und Letalität. So berichteten Va-

zquez et al. [251] bei 26 Dialysepatienten mit intermittierendem oder chronischem Vorhofflimmern im Vergleich zu 164 Patienten mit Sinusrhythmus über eine signifikant erhöhte Vierjahressterblichkeit (80 vs. 29%) und Thromboembolierate (42 vs. 10%, 24 Episoden/1000 Jahre vs. 5 Episoden/1000 Jahre).

Die Datenlage zur Therapie von Vorhofflimmern bei niereninsuffizienten Patienten (insbesondere bei Dialysepflichtigkeit) ist begrenzt. Klasse Ic-Antiarrhythmika (Propafenon, Flecainid) sind grundsätzlich einsetzbar, wobei Flecainid überwiegend renal ausgeschieden wird und damit in diesem Kollektiv problematisch ist. Aufgrund der hohen Prävalenz einer stenosierenden KHK bzw. eines erhöhten Anteils von Postinfarktpatienten kommen ein beträchtlicher Anteil von Patienten aber *de facto* nicht für eine derartige Therapie mit Ic-Substanzen infrage. Sotalol als Klasse-III-Antiarrhythmikum wird fast ausschließlich renal eliminiert und akkumuliert daher gerade bei fortgeschrittenen Einschränkung bzw. Verschlechterung der Nierenfunktion. Zudem besitzt Sotalol eine relative hohe proarrhythmische Potenz (Entstehung von „Torsades-de-pointes-Tachykardien“). Amiodaron als weitere Klasse-III-Substanz mit überwiegend nichtrenal eliminiert erscheint hier weitaus geeigneter sowohl aufgrund der höheren therapeutischen Breite wie auch einer geringen Proarrhythmierate. Über die Wirksamkeit all dieser antiarrhythmischen Therapien liegen bei niereninsuffizienten Patienten keine gesicherten Daten vor.

Aufgrund der erhöhten Thromboemboliegefahr bei Vorhofflimmern stellt sich die Frage nach der Indikation zu einer effektiven oralen Antikoagulation mit Phenprocoumon bzw. Coumadin. Da ein großer Teil dieser Patienten eine Hypertonie bzw. eine strukturelle Herzerkrankung aufweist, wäre bei Nierengesunden mit dieser Konstellation bei einer umfangreichen Studienlage eine orale Dauerantikoagulation indiziert. Demgegenüber existiert bei Dialysepatienten nur eine retrospektive Auswertung von 441 Dialysepatienten, die bei Patienten unter Warfarin 26 bedeutsame Blutungen pro 100 Patientenjahre beobachteten gegenüber 11 Blutungen pro 100 Patientenjahre bei den nichtantikoagulierten Patienten. Bei 10 von 13 Blutungen unter

Antikoagulation lag jedoch der INR außerhalb des angestrebten Bereichs [250]. Offenbar wird durch die begleitende Thrombozytenfunktionsstörung dieser Patienten die Blutungsneigung verstärkt, sodass von den Autoren eine kritische individuelle Risikoabwägung vorgeschlagen wird. Diese Befunde belegen die Notwendigkeit größer randomisierter Studien bei dieser Population.

Daten über Komplikationen bei Antikoagulation von Patienten mit nichtdialysepflichtigem Nierenversagen (Stadien 2–4 der NKF) liegen nicht vor.

11.2.2 Ventrikuläre Arrhythmien Aufgrund der hohen Rate von Patienten mit struktureller Herzerkrankung, insbesondere Hypertrophie und KHK, ist bei Niereninsuffizienten auch in erhöhtem Maße mit dem Auftreten lebensgefährlicher ventrikulärer Arrhythmien zu rechnen (Evidenzgrad C).

Diagnostik und Therapie bei diesen Patienten sollten sich nicht von derjenigen bei Nicht-Niereninsuffizienten unterscheiden (Evidenzgrad C).

Patienten mit Niereninsuffizienz weisen in deutlich höherem Maße strukturelle Veränderungen des Herzens auf, insbesondere wenn sie in das Stadium der Dialysepflicht eintreten: So stellen linksventrikuläre Hypertrophie, interstitielle Fibrosierungen, Aluminiumablagerungen als Folge der Dialyse und infarzierte oder ischämische Myokardareale bei KHK bedeutsame Substrate dar, welche diese Patienten für ventrikuläre Arrhythmien prädisponieren. Aufgrund der bei der Dialyse auftretenden Veränderungen der Elektrolyte und Sympathikusaktivierung kommt es bei 20–27% der Patienten zu ventrikulären Arrhythmien während und nach der Hämodialyse [68, 82]. Häufigkeit und Komplexität ventrikulärer Arrhythmien während und nach Hämodialyse korrelierten bei multivariater Analyse positiv mit dem Vorhandensein signifikanter ($\geq 75\%$ Durchmesserreduktion) Koronargefäßstenosen (Odds Ratio 5,69; $p=0,041$; [131]). In einer anderen Untersuchung von Patienten nach Nierentransplantation sowie Patienten vor oder unter Hämodialyse wurden Blutdruck und linksventrikuläre Funktionsstörung als bedeutsamere Determinanten für das Auftreten

komplexer ventrikulärer Arrhythmien gesehen als die Dialysepflicht [60]. Die Bedeutung linksventrikulärer Kontraktionsstörungen wird auch von anderen Autoren bestätigt [240].

Gesicherte Empfehlungen für dieses Patientenkollektiv abzuleiten, fällt aufgrund der wenigen veröffentlichten Serien mit kleinen Fallzahlen schwer. Aufgrund der hohen Prävalenz an strukturellen Herzerkrankungen sollten vor allem Synkopen, Präsynkopen oder Palpitationen ernst genommen werden. Zudem sind (Langzeit-) elektrokardiographische Untersuchungen zu erwägen, wobei der Nutzen dieser Strategie nicht belegt ist. Gleiches gilt für die Empfehlung echokardiographischer Untersuchungen zur Identifizierung struktureller Veränderungen. Diese Maßnahmen stellen dennoch einen Bestandteil der ärztlichen Sorgfalt dar, wobei der Nutzen für beide Untergruppen von Patienten nicht belegt ist.

Sollten sich Verdachtsmomente für oder gar der Nachweis anhaltender oder nichtanhaltender ventrikulärer Tachykardien ergeben, ist eine invasive Diagnostik mit Linksherzkatheter, evtl. programmierter elektrophysiologischer Stimulation (z. B. beim Postinfarktpatienten) und ggf. weiteren Untersuchungen (Szintigraphie, Magnetresonanztomographie) indiziert.

Hinsichtlich der Therapie derartiger Arrhythmien ist die Datenlage sehr begrenzt. Es gibt aber keinen Grund anzunehmen, dass die aus den großen Studien der letzten Jahre gewonnenen Daten zur Prophylaxe des plötzlichen Herztodes [178] nicht auch auf Patienten mit Niereninsuffizienz übertragen werden können. Diese waren in diesen Studien z. T. eingeschlossen und gingen somit in die Bewertungen mit ein. Bei Nachweis anhaltender ventrikulärer Tachykardien oder gar nach überlebtem Herzstillstand und vor allem bei höhergradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion $< 30\text{--}35\%$) ist der implantierte Kardioverter-Defibrillator (ICD) einer medikamentösen, antiarrhythmischen Therapie signifikant überlegen [19, 178] – und somit wohl auch bei Niereninsuffizienten das Mittel der Wahl ist. Bei stark in ihrem Allgemeinzustand oder Prognose limitierten Patienten mit z. B. häufigen ventrikulären Salven oder nichtanhaltenden Kammertachykardien

stellt die Aufsättigung mit Amiodaron die einzige antiarrhythmische Therapie dar, mit der oft eine Unterdrückung der spontanen ventrikulären Arrhythmien gelingt, ohne jedoch die Prognose zu verbessern. Vorher kann ein Versuch mit einem Betablocker gemacht werden. Eine Kombination von Amiodaron und Betablocker scheint bei Postinfarktpatienten die Prognose zu verbessern, erfordert jedoch häufig eine Schrittmacherimplantation wegen ausgeprägter Bradykardie [181]. Interaktionen zwischen Amiodaron und oraler Antikoagulation sollten unbedingt beachtet werden.

12 Schlussbemerkungen

Die vorliegenden Empfehlungen sollen zum einen eine Hilfe bei der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit KHK und Niereninsuffizienz bieten. Zum anderen sollen sie zeigen, dass noch enorme Defizite existieren, die große Anstrengungen verlangen, um die lückenhafte Datenlage zu verbessern. Wenn dieses Manuskript das Bewusstsein für die Besonderheiten der niereninsuffizienten Patienten geweckt hat und Anregungen zu weiteren Untersuchungen gibt, ist ein wichtiger Zweck dieses Unterfangens erreicht worden.

13 Danksagung

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, Düssel-

dorf; 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 (DD-nÄ) 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
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 1. Teil dieses Beitrags mit den Inhalten:

- Nierenleistungsbestimmungen und Einteilung von Nierenfunktionseinschränkungen
- Epidemiologie und Krankheitsverlauf
- Pathophysiologie der Atherosklerose bei Niereninsuffizienz
- Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Niereninsuffizienz
- Diagnostik

erschien in der vorhergehenden Ausgabe von *Clinical Research in Cardiology Supplement* 01/2006.

Das komplette Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der elektronischen Version dieses Beitrags unter www.CRICS.springer.de

Hier steht eine Anzeige

