

Hypertonie und Progression von Nierenerkrankungen

Konsequente Blutdruckeinstellung ist von essenzieller Bedeutung

G.R. Hetzel

Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. B. Grabensee)

Bei nahezu allen renoparenchymatösen Erkrankungen, die zur chronischen Niereninsuffizienz führen, kann sich im Verlauf der Erkrankung eine arterielle Hypertonie multifaktorieller Genese entwickeln. Um die Progression einer chronischen bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz zu verzögern, wird heute eine frühe und konsequente Einstellung des Bluthochdrucks gefordert (Zielblutdruckwert: < 130/80; bei Proteinurie über 1 g/Tag: < 125/75). Damit lässt sich aber nicht nur die Nierenfunktion langfristig erhalten, auch das kardiovaskuläre Risiko – das sich bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz drastisch erhöht – ist so signifikant zu reduzieren. Je nach Grunderkrankung der Patienten werden heute ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten zur First-line-Therapie empfohlen. Denn beide Substanzklassen greifen direkt in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ein, das bei Niereninsuffizienten inadäquat stimuliert ist. Sie regulieren nicht nur den Bluthochdruck, sondern scheinen zudem unabhängige renoprotektive Effekte aufzuweisen.

Im Jahr 2001 musste bei über 15 000 Patienten in Deutschland eine chronische Nierenersatztherapie eingeleitet werden. Dies bedeutete nicht nur eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität und hohe medizinische Risiken für die Betroffenen, sondern nicht zuletzt steigende finanzielle Belastungen für das Gesundheitssystem. Bei den Nierenerkrankungen standen die diabetische Nephropathie sowie die vaskuläre Nephropathie mit einem Anteil von über 50% ganz im Vordergrund. Damit besteht für den größten Teil der zur terminalen Niereninsuffizienz führenden Erkrankungen keine Möglichkeit, sie kausal zu therapieren und damit zu

heilen. Die Verzögerung der Progression einer chronischen Niereninsuffizienz ist deshalb von entscheidender Bedeutung. Wichtigste Maßnahme ist hierbei die Therapie der praktisch immer vorhandenen arteriellen Hypertonie, was eine Vielzahl von Studien eindrucksvoll belegt.

Über Jahrzehnte galt die Hypertonie als notwendige Gegenregulation des Organismus zum Erhalt der glomerulären Filtrationsrate („Erforderlichhochdruck“). Die Bedeutung der Hochdrucktherapie wurde erst relativ spät systematisch untersucht. Erst Ende der 70er Jahre wurde bei einzelnen Patienten mit diabetischer Nephropathie von günstigen Ergebnissen der Blutdrucksenkung

im Hinblick auf den Erhalt der Nierenfunktion berichtet (17). Die ersten systematischen Untersuchungen wurden wenig später publiziert (19).

Im Zusammenhang mit der heute geforderten konsequenten Blutdruckeinstellung bei allen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist zu betonen, dass diese nicht nur zum Erhalt der Nierenfunktion sondern vor allem auch zur Senkung des kardiovaskulären Risikos unverzichtbar ist. Schon lange ist bekannt, dass die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität betroffener Patienten im Vergleich zu nierengesunden Diabetikern dramatisch erhöht (2).

Die HOPE¹-Studie zeigte eindrucksvoll, dass eine Mikroalbuminurie und auch eine leichtgradige Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 1,4 mg/dl) unabhängig von der Ursache der renalen Funktionsstörung mit einer signifikanten Zunahme kardiovaskulärer Komplikationen assoziiert war (10). Ziel der Therapie der arteriellen Hypertonie bei chronischer Niereninsuffizienz muss daher beides sein: die effektive Reduktion der kardiovaskulären Morbi-

dität und Mortalität sowie der langfristige Erhalt der Nierenfunktion.

Bedeutung der arteriellen Hypertonie

Bei nahezu allen renoparenchymatösen Erkrankungen, die zur chronischen Niereninsuffizienz führen, entwickelt sich im Verlauf eine arterielle Hypertonie. Die Ätiologie ist multifaktoriell. Regelhaft kommt es bereits bei gering eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Retention von Kochsalz und Wasser im Organismus (24). Im Verhältnis hierzu ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) niereninsuffizienter Patienten inadäquat stimuliert. Zusätzlich ist eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems in verschiedenen experimentellen Untersuchungen belegt. Defekte an endogenen Vasodilatoren wie Stickstoffmonoxid sowie erhöhte Spiegel von Parathormon und Endothelin scheinen ebenfalls eine pathogenetische Bedeutung bei der Hochdruckentstehung zu haben.

Der erhöhte Blutdruck ist nicht nur Folge und Symptom der chronischen Niereninsuffizienz, vielmehr trägt er entscheidend zur Progression der renalen Schädigung bei. Jeder Verlust von Nephronen führt unabhängig von der Ursache der Schädigung zur vermehrten Durchblutung und damit Druckbelastung noch intakter Nephronen (4). Der intraglomeruläre Druck ist unter physiologischen Bedingungen vom systemischen Blutdruck weitgehend unabhängig und wird durch das Verhältnis des Gefäßtonus im Vas afferens und Vas efferens reguliert. Diese im Organismus einmalige Situation einer Kapillardurchblutung zwischen zwei Widerstandsgefäßen ermöglicht eine sehr genaue Autoregulation des glomerulären Perfusionsdrucks.

Dieser Mechanismus ist bei chronischer Niereninsuffizienz gestört, sodass sich der arterielle Hochdruck auf das glomeruläre Kapillarstromgebiet überträgt und zur progredienten Nierenschädigung beiträgt (2). Dementsprechend beeinflusst die antihy-

pertensive Therapie unmittelbar die glomeruläre Hämodynamik, was ihre Bedeutung für den langfristigen Erhalt der Nierenfunktion erklärt.

Zielblutdruckwerte

Die Frage ist daher, wie stark der arterielle Blutdruck bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gesenkt werden sollte. Wichtige Erkenntnisse – auch im Hinblick auf die aktuell gültigen Zielblutdruckwerte – erbrachte die MDRD²-Studie (13). Hier wurden 840 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in unterschiedlicher Intensität antihypertensiv behandelt. Als Zielblutdruck wurde für eine Patientengruppe die obere Grenze des Normbereichs definiert, während für eine zweite Patientengruppe eine darüber hinaus gehende Absenkung des Blutdrucks innerhalb des normotensiven Bereichs angestrebt wurde. Die für die heutigen Therapieempfehlungen wichtigsten Aussagen dieser Studie stammen aus einer Post-hoc-Analyse (21).

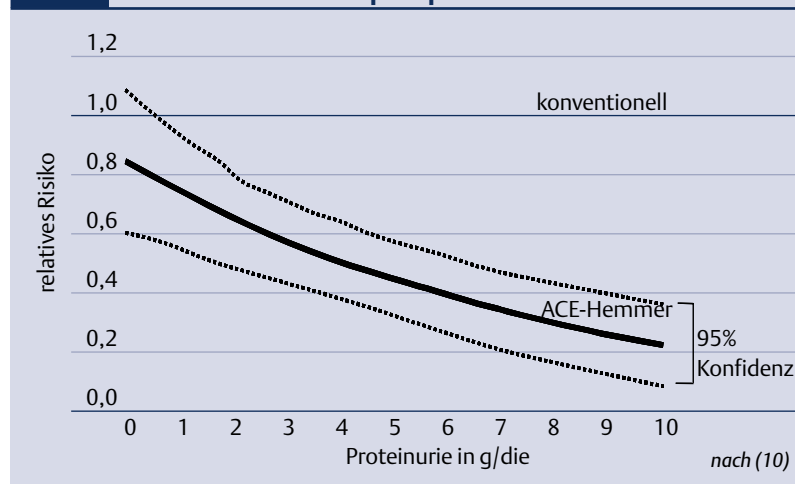
In der Gruppe der Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz (berechnete glomeruläre Filtrationsrate zwischen 13 und 24 ml/min) zeigte sich dann ein direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Nierenfunktionsverlusts und dem tatsächlich erreichten Blutdruck, wenn die Proteinurie der Patienten über 1 g pro Tag lag. Bei diesen Patienten trug eine Blutdruck-

senkung auf ein Niveau von bis zu 125/75 mmHg (korrekt: Mitteldruck von 92 mmHg) dazu bei, die Progression der chronischen Niereninsuffizienz positiv zu beeinflussen. Bei Patienten mit einer Proteinurie unter 1g pro Tag war dagegen kein sicherer Benefit zu dokumentieren.

Allerdings konnte im so genannten Arm A der Untersuchung an Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (berechnete glomeruläre Filtrationsrate zwischen 25 und 55 ml/min) auch bei geringerer Proteinurie zwischen 250 und 1000 mg pro Tag noch ein positiver Effekt der Blutdrucksenkung bis auf ein Niveau von 130/80 mmHg (korrekt: Mitteldruck von 96 mmHg) gezeigt werden. An diesen Studienergebnissen orientieren sich bis heute gültige Therapieempfehlungen – auch die der deutschen Hochdruckliga (Tab. 1).

Nur wenige der aktuellen Studien zum Thema Hypertonie verfolgten das Ziel einer unterschiedlich intensiven Blutdrucksenkung bei gleicher Medikation. Auch eine Blutdrucksenkung auf unter 140 mmHg systolisch wurde nur selten erzielt (16). Eine Ausnahme ist ALLHAT³ (25), deren überraschende Ergebnisse vielfach diskutiert wurden: Über 60% der Patienten erreichten – je nach Studienarm – tatsächlich Blutdruckwerte zwischen 133,9 und 135,9 mmHg systolisch bzw. 74,6 und 75,4 mmHg diastolisch.

Abb. 1 ACE-Hemmer und Nephroprotektion



Nephroprotektiver Effekt der Therapie mit ACE-Hemmern bei nichtdiabetischer Nephropathie in Abhängigkeit von der Höhe der Proteinurie

¹ heart outcomes prevention study
² modification of diet in renal disease

■ **Sinnvolle Hochdrucktherapie**

Bei der Interpretation von Studienergebnissen zur Hochdrucktherapie bei chronischer Niereninsuffizienz und bei der Bewertung unterschiedlicher Klassen von Antihypertensiva wird in der Regel zwischen Patienten mit und ohne diabetische Nephropathie unterschieden. Bei Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie – aber auch schon im Frühstadium der Mikroalbuminurie – ist der Vorteil einer Blutdrucksenkung mit ACE-Hemmern eindeutig belegt. Es sei hier nur auf die klassische Untersuchung von Lewis und Mitarbeitern verwiesen, die vor nunmehr zehn Jahren publiziert wurde (13).

Interessanterweise zeigte eine Post-hoc-Analyse der Daten dieser wichtigen systematischen Studie zur nephroprotektiven Wirkung von Captopril bei Patienten mit Typ-1-Diabetes, dass der Vorteil der ACE-Hemmung von der Güte der Blutdruckeinstellung abhing: Je besser die Blutdruckeinstellung gelang, desto geringer wurde der substanzspezifische Vorteil des ACE-Hemmers (20). Weidmann et al. konnten in einer Metaanalyse klinischer Studien diese Aussage eindrucksvoll bestätigen (28). Oberstes Ziel der antihypertensiven Therapie bei Patienten mit diabetischer Nephropathie scheint daher zu sein, die Zielblutdruckwerte zu erreichen. Je besser dies gelingt, desto weniger kommen vermutlich Vor- und Nachteile einzelner Substanzklassen zum Tragen.

Typ-2-Diabetiker sind heute, sofern es um die Verfahren der Nierenersatztherapie geht, die größte Patientengruppe in der Nephrologie. Leider erfolgt die Zuweisung zum Nephrologen auch heute noch vergleichsweise spät – obwohl die frühzeitige Mitbetreuung überaus sinnvoll ist. Eine sehr ausführliche Analyse neuerer Studien zur Hochdrucktherapie beim Typ-2-Diabetiker wurde kürzlich publiziert (30). Die Zusammenfassung der vorhan-

denen Daten zum Vergleich einer intensiveren versus einer weniger intensiven Therapie bzw. der aktiven versus Plazebothherapie zeigte einen zumeist positiven Effekt der intensiveren Hochdrucktherapie auf die wichtigen Parameter Albuminurie und Proteinurie. Hinsichtlich der Progression der chronischen Niereninsuffizienz sind die Ergebnisse allerdings weniger eindeutig.

Medikamentenauswahl bei Typ-2-Diabetes

Bezüglich der Wahl geeigneter Antihypertensiva bei Typ-2-Diabetikern ist gesichert, dass eine Therapie mit den Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten Irbesartan (14) und Losartan (4) bei manifester Nephropathie die Progression der Niereninsuffizienz im Vergleich zu Plazebo signifikant verzögern kann – die Differenz des systolischen Blutdrucks in den entsprechenden Studien betrug allerdings 3–4 mmHg.

Inzwischen sind auch verschiedene Antihypertensiva gegeneinander geprüft worden: Bezüglich der Progression der Niereninsuffizienz war Irbesartan dem Kalziumantagonisten Amlodipin überlegen (14), und Losartan reduzierte die Inzidenz einer manifesten Proteinurie stärker als der Betablocker Atenolol (15). Vier weitere Studien zum Vergleich von ACE-Hemmern mit Betablockern (26), Kalziumantagonisten mit Diuretika (5) und Kalziumantagonisten mit ACE-Hemmern (7, 23) dokumentieren dagegen keine Unterschiede der eingesetzten Antihypertensiva hinsichtlich ihres nephroprotektiven Effekts.

Zur Hochdrucktherapie bei Patienten mit nichtdiabetischer Nephropathie existiert eine Metaanalyse aus elf randomisierten Studien, welche speziell die Therapie mit ACE-Hemmern berücksichtigt (10). In einer Reihe von Untersuchungen war zuvor gezeigt worden, dass ACE-Hemmer eine antiproteinurische Wirkung haben, die über die diesbezügliche Wirkung anderer Antihypertensiva hinausgeht (8, 11).

Das Ausmaß der Proteinurie hat eine große Bedeutung für die Prognose einer chronischen Niereninsuffizienz. Denn die vermehrte Fil-

tration und Rückresorption von Albumin und anderen Proteinen führt vermutlich zur verstärkten Expression von Zytokinen und Chemokinen und damit zur Aktivierung inflammatorischer Prozesse (6, 22). Die Proteinurie spielt demnach eine unmittelbare Rolle bei der Entstehung einer chronischen Inflammation mit konsekutiver interstitieller Fibrose des Nierenparenchyms (27). Es besteht mithin ein enger Zusammenhang zwischen der antiproteinurischen Wirkung von Antihypertensiva – und hier insbesondere Substanzen, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System blockieren – und ihrem Potenzial, die Progression einer begleitenden Niereninsuffizienz zu verzögern.

Jafar et al. konnten in ihrer Metaanalyse zur Hochdrucktherapie bei nichtdiabetischer Nephropathie zeigen, dass eine Blutdrucksenkung von durchschnittlich 144/87 mmHg auf ein Niveau von 139/85 mmHg zu einer signifikanten Verzögerung der Nierenfunktionsverschlechterung führte. Außerdem korrelierte die im Vergleich zur konventionellen Therapie eindeutig günstigere Wirkung von ACE-Hemmern stark mit der Höhe der Proteinurie, auf deren pathophysiologische und klinische Bedeutung damit nochmals hinzuweisen ist (Abb. 1).

Diskussion ist neu belebt

Zwei kürzlich publizierte große Hochdruckstudien, die ALLHAT³- (25) sowie die AASK⁴-Studie (29) haben die Diskussion über die sinnvolle Hochdrucktherapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz neu belebt. Denn in der AASK-Studie (1094 farbige Patienten mit Nephrosklerose ohne große Proteinurie) war kein sicherer Effekt einer intensiveren Blutdrucksenkung von durchschnittlich 141/85 mmHg auf 128/78 mmHg im Hinblick auf die Progression der chronischen Niereninsuffizienz zu beobachten. Jedoch war auch in der Kontrollgruppe der Verlust der glomerulären Filtrationsrate mit lediglich 2 ml/min/Jahr

³ antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial
⁴ african-american study of kidney disease

Tab. 1 Zielblutdruckwerte

chronische Niereninsuffizienz:	< 130/80 mmHg
chronische Niereninsuffizienz und Proteinurie > 1g pro Tag:	< 125/75 mmHg

sehr gering, was den Nachweis günstiger Therapieeffekte in der Verumgruppe erschwert.

Die Behandlung mit ACE-Hemmern war einer Behandlung mit Betablockern oder Kalziumantagonisten signifikant überlegen – obwohl bislang eine verminderte Wirksamkeit von ACE-Hemmern bei farbigen Patienten postuliert wurde (21). Interessanterweise zeigte auch die AASK-Studie die Bedeutung der Proteinurie, obwohl diese im Studienkollektiv insgesamt sehr niedrig war. Die Autoren betonen ausdrücklich den tendenziellen Vorteil der intensiveren Blutdrucksenkung bei Patienten mit relativ höherer Proteinurie.

Die ALLHAT-Studie (n > 33 000) verglich bei überwiegend nierengesunden Patienten drei verschiedene Antihypertensiva im Hinblick auf die kardiovaskuläre Morbidität: Chlorothalidon versus Amlodipin versus Lisinopril – ein Studienarm mit Doxazosin war zuvor abgebrochen worden. Überraschenderweise zeigte sich bei einer Analyse der Daten keine Überlegenheit des ACE-Hemmers, hingegen sogar ein Vorteil einer Therapie mit Amlodipin im Hinblick auf die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

Die Aussagekraft der ALLHAT-Studie für nephrologische Patienten wird kontrovers diskutiert. So wurden die untersuchten Antihypertensiva zum Erreichen der Blutdruckzielwerte mit nur noch selten verwendeten Substanzen wie Reserpin kombiniert. Zu bedenken ist ferner der hohe Anteil an farbigen Patienten, die unter Diuretikatherapie vor allem einen niedrigeren systolischen Blutdruck aufwiesen. Häufig wurde die Therapie gewechselt und Analysen der Daten dieser Patienten fehlen ebenso wie Angaben zur Höhe der Proteinurie oder zur Ätiologie der Nierenerkrankung.

Dennoch: In ALLHAT wurden überdurchschnittlich niedrige Blutdruckwerte erzielt. Die Ergebnisse im Bezug auf Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigen am ehesten, dass die Bedeutung substanzspezifischer Effekte einzelner

Antihypertensiva mit zunehmender Intensität der antihypertensiven Therapie relativiert wird.

■ Fazit

Für die klinische Praxis ist die konsequente Blutdruckeinstellung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz von größter Bedeutung. Sowohl die Progression der Niereninsuffizienz als auch die Häufigkeit kardiovaskulärer Komplikationen lassen sich entscheidend beeinflussen.

Die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten ist aufgrund der Ergebnisse vieler Studien besonders günstig im Hinblick auf den möglichst langfristigen Erhalt der Nierenfunktion und sollte sowohl bei diabetischer wie nichtdiabetischer Nephropathie als Initialtherapie gewählt werden. Allerdings muss das Erreichen der Zielblutdruckwerte oberste Priorität haben. Damit ist jedoch immer eine Kombination verschiedener Substanzen notwendig, was die Diskussion über substanzspezifische Vorteile einzelner Antihypertensiva im klinischen Alltag sehr relativiert.

Die Proteinurie ist ein äußerst wichtiger Parameter mit pathophysiologischer Bedeutung bei der Entstehung struktureller Schäden in der Niere. Ihre Höhe beziehungsweise die Senkung im Rahmen der Hochdrucktherapie sind für den behandelnden Arzt wichtige Indikatoren für den Therapieerfolg und die Prognose der renalen Erkrankung.

Hypertension and Progression of Renal Disease – Rigorous Control of Blood Pressure is Essential

In virtually all diseases affecting the renal parenchyma that lead to chronic renal failure, arterial hypertension of multifactorial genesis may subsequently develop. With the aim of delaying progression of a chronic disease to terminal renal failure, early and rigorous control of hypertension is mandatory (target: < 130/80; in proteinurea > 1 g/day: < 125/75). With this approach not only can renal function be preserved

over the longer term, but also the cardiovascular risk – which is dramatically elevated in patients with chronic renal insufficiency – can be significantly reduced. Depending on the underlying disease, ACE-inhibitors or angiotensin receptor antagonists are currently first-line treatment, since both of these classes of drug act directly on the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which is inappropriately stimulated in renal failure. Not only do these substances regulate the high blood pressure, but also appear to have independent renoprotective effects.

Key Words

chronic renal insufficiency – progression – proteinurea – hypertension – renin-angiotensin-aldosterone system – blood pressure control – ACE-inhibitors – angiotensin receptor antagonists

Literatur bei der Redaktion / unter <http://www.klinikarzt.info>

Anschrift des Verfassers

PD Dr. Gerd Rüdiger Hetzel
Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf