

Chronische Niereninsuffizienz

Pierre-Yves Martin

Nephrologie, Hôpitaux Universitaires Genève HUG

Die Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz ist nicht kompliziert, wohl aber komplex. Blutdruckmessung und diätetische Massnahmen sind ihre beiden wichtigsten Bestandteile. Dieser Artikel gibt einen Überblick.

Einführung

Die chronische Niereninsuffizienz (*chronic renal insufficiency*, CRI) betrifft rund 10% der Bevölkerung in unterschiedlichen Stadien. Die als «terminal» bezeichnete Niereninsuffizienz, die einer Substitutionsbehandlung bedarf, betrifft einen kleineren Prozentsatz (1,2%), d.h. in der Schweiz circa 10 000 Personen. Für die Beurteilung einer Niereninsuffizienz sind zwei Aspekte von zentraler Bedeutung: die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und das Urinsediment. Eine GFR unter 60 ml/min/1,73 m² für eine Dauer von mindestens drei Monaten ist für die Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz ausreichend. Liegt die GFR höher, muss eine strukturelle Anomalie vorhanden sein, die sich in den meisten Fällen durch eine Harnanalyse feststellen lässt. Falls die GFR >60 ml/min/1,73 m² beträgt, muss eine Albuminurie mit >30 mg/g Kreatinin oder eine glomeruläre Hämaturie vorliegen, die isoliert oder in Kombination mit weiteren Anomalien auftritt, um die Diagnose CRI G1 oder G2 zu stellen. Zur weiteren Diagnose einer strukturellen Beeinträchtigung ist in den meisten Fällen eine Nierenbiopsie erforderlich. Die Behandlung der primären Ursache des

Nierenversagens ist nicht Gegenstand dieses Artikels, denn sie kann eine vollständige oder Teilheilung dieser Grunderkrankung ermöglichen. Hier soll es um die Behandlung einer bestehenden und gemäss Tabelle 1 eingestuften CRI gehen. Bei dieser Einstufung ist die Bedeutung der Albuminurie für die damit verbundene Prognose eines chronischen Nierenversagens hervorzuheben. Neben der Gefahr der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz ist auch der Anstieg des Risikos von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu bedenken. Somit birgt ein chronisches Nierenversagen mit hohem Risiko auch die Gefahr der Entwicklung eines terminalen Nierenversagens und von Herz-Kreislauf-Komplikationen. Aus diesem Grund muss die Behandlung der CRI in den Stadien drei bis fünf auf kardiovaskulärer Ebene optimal sein. Deshalb gilt, alle beeinflussbaren Herz-Kreislauf-Risiken abzuklären.

Die Bedeutung der Hypertonie

Unter den Herz-Kreislauf-Risiken ist das der Hypertonie sehr häufig: Fast 50% der Patienten mit einer CRI im dritten Stadium und 90% der Patienten im fünften Stadium sind betroffen. Die Besonderheit der Hypertonie liegt darin, dass sie häufig unentdeckt bleibt, weil sie anfangs ausschliesslich nachts auftritt und «Natrium-sensitiv» ist. Zur Diagnosestellung und Festlegung der weiteren Behandlung ist die Messung des Blutdrucks über 24 Stunden erforderlich. Die Behandlung sollte mit nicht-medikamentösen Massnahmen beginnen. Die Verringerung des Salzkonsums ist häufig sehr effektiv. Die medikamentöse Behandlung sollte in erster Linie durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAS) erfolgen. Diuretika und Kalziumantagonisten wären die weitere Wahl, sollte ein zweiter und dritter Wirkstoff nötig werden. Es kommt nicht selten vor, dass drei oder sogar vier Wirkstoffe benötigt werden, um eine Hypertonie zu kontrollieren. Eine unzureichende Dosierung der Diuretika ist häufig der Grund für den ausbleibenden Be-

Tabelle 1: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz (CRI).

		Albuminurie in mg/g Kreatinin				
		A1	A2	A3	A3 nephrotisch	
		<30	30–299	300–2000	>2000	
Glomeruläre Filtrationsrate ml/min/1,73 m ²	G1	>90	Keine chronische Niereninsuffizienz	Moderates CRI-Risiko	Hohes CRI-Risiko	Sehr hohes CRI-Risiko
	G2	89–60	Keine chronische Niereninsuffizienz	Moderates CRI-Risiko	Hohes CRI-Risiko	Sehr hohes CRI-Risiko
	G3a	59–45	Moderates CRI-Risiko	Hohes CRI-Risiko	Sehr hohes CRI-Risiko	Sehr hohes CRI-Risiko
	G3b	44–30	Hohes CRI-Risiko	Sehr hohes CRI-Risiko	Sehr hohes CRI-Risiko	Sehr hohes CRI-Risiko
	G4	29–15	Sehr hohes CRI-Risiko	Sehr hohes CRI-Risiko	Sehr hohes CRI-Risiko	Sehr hohes CRI-Risiko
	G5	<15	Sehr hohes CRI-Risiko	Sehr hohes CRI-Risiko	Sehr hohes CRI-Risiko	Sehr hohes CRI-Risiko

Tabelle nach KDIGO-Empfehlungen 2012

handlungserfolg. Bei Behandlungsresistenz wird von einer zweifachen Hemmung (z.B. ACE-Hemmer und Sartane) abgeraten, weil dadurch die kardiovaskulären Risiken steigen. Der Einsatz von Spironolacton hat sich übrigens in mehreren Studien als sehr effektiv erwiesen, sofern er nicht durch die Gefahr einer schweren Hyperkaliämie eingeschränkt wird. Schliesslich sollte das Vorliegen eines Schlafapnoe-Syndroms (SAS) bei Patienten mit schwer zu behandelnder CRI und Hypertonie abgeklärt werden.

Der diätetische Ansatz

Der diätetische Ansatz ist bei der Behandlung einer CRI unumgänglich (Tab. 2). In Ergänzung zur Verringerung des Natriumkonsums kann eine Umstellung der Ernährung eine bedeutende Wirkung auf die Entwicklung der Niereninsuffizienz haben. Eine quantitative und qualitative Steuerung der Proteinzufuhr ist erforderlich. Diese sollte auf 0,8 g/kg/24 h beschränkt sein und der Anteil an pflanzlichen Proteinen gegenüber tierischen erhöht werden. Auf diese Weise sinkt die tägliche Säurebelastung und die Phosphatzufuhr wird verringert. Die Verringerung von Proteinen hat ihre Wirksamkeit in zahlreichen Studien unter Beweis gestellt. Auch wurde belegt, dass die Aufrechterhaltung eines Gesamt-Bicarbonatgehalts oberhalb von 23 mmol/l das Fortschreiten der CRI verzögerte. Die Kombination dieser beiden Methoden scheint sich noch wirksamer auf die Progression auszuwirken, doch gibt es bisher nicht viele Studien und der Effekt auf das Herz-Kreislauf-Risiko wurde, anders als bei der Hypertoniebehandlung, noch nicht bewiesen.

Im Fall einer Adipositas bringt eine Gewichtsabnahme im Allgemeinen eine Verbesserung der Nierenfunktion mit sich. Falls eine kalorienreduzierte Diät durchgeführt wird, muss diese allerdings besonders gut überwacht und mit körperlicher Aktivität kombiniert werden, da die Niereninsuffizienz Muskelschwund und Mangelernährung begünstigt.

Unter den kardiovaskulären Risikofaktoren ist bekannt, dass eine Niereninsuffizienz die Bilanz der Li-

pide in mehrfacher Hinsicht beeinflusst. Die Evidenz einer Behandlung fehlte lange, bis in den letzten Jahren mehrere Studien aufzeigten, dass eine Statintherapie oder eine Therapie in Kombination mit Ezetimib sich vorteilhaft auf die kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit einer CRI 3-5, die keine Dialyse erhielten, auswirkte. Die Empfehlungen sind recht einfach: Alle über 50-Jährigen mit einer GRF unterhalb von 60 ml/min sollen behandelt werden. Der Unterschied zu Patienten ohne CRI liegt in der Dosierung, da die Statine weniger gut verträglich sind und die Dosierung deshalb zu verringern ist.

Phosphat

Charakteristisch für eine CRI ist eine Alteration der Kalzium-Phosphat-Homöostase aufgrund des vorzeitigen Verlusts der Fähigkeit, Phosphat auszuschleiden (ab einer GFR <60 ml/min), gefolgt von einem Mangel an Hydroxylierung von nativem Vitamin D₃ in der Niere. Dieser löst Kompensationsmechanismen aus (FGF23, PTH), die sich wiederum auf die Knochen und das kardiovaskuläre System auswirken. Die Kalzium-Phosphat-Homöostase ist grundlegend und je nach gemessenen Werten sind Massnahmen zu ergreifen. Eine Verringerung der Phosphataufnahme sollte versucht werden, doch ist ihr Erfolg begrenzt, da eine zu drastische Einschränkung unausweichlich mit einer Mangelernährung einhergeht. Falls der Blutphosphatgehalt steigt und die Normgrenze (<1,5 mmol/l) überschreitet, müssen Phosphatbinder verabreicht werden. Ist der Kalziumspiegel nicht erhöht, beginnt man mit Kalziumcarbonat oder -acetat (einzige Möglichkeit, falls die Patienten Protonenpumpeninhibitoren einnehmen). Das Medikament ist möglichst vor oder während einer reichhaltigen Mahlzeit einzunehmen. Bei Vorliegen einer Hyperkalzämie sind kalziumfreie Binder wie Sevelamercarbonat zu verschreiben, das für CRI-Patienten der Stadien 3 bis 5 zugelassen ist. Es gibt noch weitere Binder, so etwa Eisen-Oxyhydroxid und Lanthancarboxonat, doch weigern sich die Kassen manchmal, diese abzurechnen, weil sie nur für Dialysepatienten zugelassen sind (Tab. 3). In Bezug auf das native Vitamin D₃ empfehlen wir die Gabe an alle Patienten, um ein Ergebnis über 50 oder sogar 75 ng/l zu erhalten. Im Gegenzug raten wir grundsätzlich nicht zur Verschreibung von 1,25-Vitamin D₃. Falls das PTH (Parathormon) trotz der Normalisierung von Vitamin D₃ in Kombination mit normalem Kalzium und Phosphor immer noch erhöht ist, sollte ein aktiver Agonist wie Calcitriol oder Paricalcitol in Erwägung gezogen werden. Dieser ist mit Vorsicht zu handhaben, da die Gefahr eine Hyperkalzämie und einer Hyperphosphatämie gross

Tabelle 2: Diätetische Empfehlungen.

Getränke: 1–3 l/Tag

Eingeschränkte Natriumaufnahme (insbesondere bei Hypertonie und/oder Proteinurie): max.: 2,3 g/Tag oder 100 mmol/Tag

Moderate Proteinzufuhr (falls möglich 0,8–1 g/kg/24 h), kann bei Diät-Überwachung und Ergänzung von Aminosäuren auch niedriger sein

Pflanzliche Proteine sollten bevorzugt werden

Viel Obst und Gemüse (Kalium beachten!) oder zusätzliche Zufuhr von Bicarbonaten

Lebensmittelzusatzstoffe (insbesondere phosphathaltige) vermeiden

Tabelle 3: Phosphatbinder.

Falls P >1,5 mmol/l

Mit Kalziumacetat beginnen: Kalziumacetat 400 mg (Bichsel) oder AcetaPhos® 750 mg (Salmon) zu den Hauptmahlzeiten

Falls nicht verträglich, Kalziumcarbonat 500 mg oder 1000 mg (Bichsel)

Bei Vorliegen einer Hyperkalzämie Übergang zu kalziumfreien Bindern (Sevelamercarbonat [Renvela®], Sevelamerchlorid [Renagel®]: Sanofi), Lanthancarboxid (Fosrenol®: Opopharma) oder Eisen-Oxyhydroxid (Velphoro®: Vifor). Hinweis: Mit den Kassen kann es bei Patienten mit CRI 3 oder 4 zu Abrechnungsproblemen kommen

Immer während der Mahlzeiten einzunehmen

Kombination von kalziumhaltigen und kalziumfreien Bindern sowie zwei kalziumfreien Bindern möglich

sind, und von den beiden Risiken ziehen wir das eines erhöhten PTH-Gehalts vor. Die Empfehlungen bezüglich der PTH-Senkung basieren nicht auf solider Evidenz.

Die Rolle der Anämie

Die Behandlung einer Anämie dagegen wird durch solide Evidenz gestützt (Tab. 4). Neben einer zu geringen Produktion von Erythropoietin (EPO) ist ein funktioneller Eisenmangel in Zusammenhang mit einer Niereninsuffizienz sehr häufig, da durch die Niereninsuffizienz die Aufnahme und systemische Verfügbarkeit von Eisen abnimmt, insbesondere aufgrund eines Anstiegs von Hcpicidin. Das Ferritin reflektiert die Eisenreserven nicht mehr, sodass ein normaler Wert einen funktionellen Mangel nicht ausschliesst. Somit sind Ferritinwerte unter 100 µg/l und ein Transferrin-Sättigungsgrad von 20% Indikatoren für eine Eisenbehandlung. Die intravenöse Verabreichung ist wirksamer und wird gut vertragen, doch ist auch eine orale Einnahme möglich – eine ausreichende Menge vorausgesetzt, d.h. zwei bis drei Tabletten pro Tag, ohne Präferenz für ein bestimmtes Eisensalz. Eine Behandlung mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen

Tabelle 4: Behandlung einer renalen Anämie.

Sofern Ferritin <100 µg/l oder <200 µg/l und TSAT <20%:

Ferinject® (100 mg oder 200 mg iv) oder Eisensalz per os 2–3 Tabletten/Tag (Eisen i.v. schneller und wirksamer)

ESA falls Hb <100 g/l oder <110 g/l und symptomatisch nach Eisenkorrektur

Erythropoietin: 4000–6000 IU/Woche oder Darbepoetin: 30–50 µmg/15 Tage (0,75 µg/kg) oder Mircera®: 75 oder 100 µg (1,2 µg/kg)/Monat subkutan

Ziel: Hb 115 g/l; ESA stoppen, falls >

Regelmässige Kontrolle (Hb 3 Monate; Ferritin und TSAT 2x/Jahr mindestens); 300 bis 500 µg/l Ferritin ist akzeptabel

Abkürzungen: ESA = Erythropoese-stimulierende Substanzen; Hb = Hämoglobin; TSAT = Transferrin-Sättigung

(ESA) wird nur in Betracht gezogen, wenn die Anämie (Hb <100 g/l oder <110 g/l symptomatisch) trotz der Gabe von Eisen fortbesteht. Die Behandlung muss vorsichtig beginnen. Keiner ESA ist der Vorzug zu geben, sofern man sie subkutan verabreicht. Die Überwachung dieser Behandlung ist besonders wichtig, da der Hämoglobingehalt 120 g/l nicht übersteigen darf und im Idealfall bei 115 g/l liegt. In der Tat ist gut belegt, dass eine über diese Werte hinausgehende ESA-Behandlung mit einer höheren kardiovaskulären Morbidität, insbesondere Schlaganfall, einhergeht. Insgesamt ist die Behandlung gut gestützt, kann jedoch zu einer Erhöhung der Blutdrucks führen, weswegen möglicherweise eine Intensivierung der antihypertensiven Behandlung erforderlich ist. Die ESA-Behandlung steigert den Eisenverbrauch. Daher muss die Eisensubstitution fortgesetzt werden.

Sonstige Komplikationen

Schliesslich sind bei der Behandlung einer CRI möglichst auch die Komplikationen zu vermeiden, die durch die CRI selbst begünstigt werden, sowie alle Faktoren, die das Fortschreiten der Niereninsuffizienz beschleunigen könnten (Tab. 5). Die Hyperkaliämie muss ständig beobachtet werden, insbesondere wenn die GFR unter 30 ml/min sinkt. Die meisten antihypertensiven Massnahmen erhöhen dieses Risiko, und eine salzarme Ernährung mit viel Gemüse und Obst führt zu einer vermehrten Kaliumaufnahme. Hyperkaliämie kann ein einschränkender Faktor für den Einsatz von RAS-Hemmern sein. Ergänzend kann man einen Ionenaustauscher (Calcium- oder Natrium-Polystyrol-

Tabelle 5: Erforderliche Vorsichtsmassnahmen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

- Faktoren, die das Fortschreiten beschleunigen und/oder eine Erhöhung der Morbidität – Mortalität herbeiführen
 - NSAR (nach Möglichkeit vermeiden)
 - ACE oder zu hoch dosierte Diuretika
 - Medikamentendosierung anpassen (Tenofovir, Metformin, Antibiotika)
 - Nephrotoxische Medikamente vermeiden (Aminoglykoside, ...)
 - Kontrastmittel
 - ARI anderer Ursachen (Infektionen, Koloskopievorbereitung auf Phosphatbasis usw.)
- Dabei ist jedoch darauf zu achten, dass die Patienten mit CRI dennoch untersucht und gut behandelt werden (Koronarangiografie; Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern, NOAK...)
- Kaliumspiegel überwachen

Abkürzungen: NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika; ACE = Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARI = akute Niereninsuffizienz; CRI = chronische Niereninsuffizienz; NOAK = neue orale Antikoagulanzen.

sulfonat) verabreichen, um den Kaliumspiegel im oberen Grenzbereich von 5 bis 5,5 mmol/l zu halten. Die Dosierung von Medikamenten, die über die Niere ausgeschieden werden, sind sorgfältig abzuwägen, insbesondere Antibiotika, bestimmte orale Antidiabetika,

Insulin, Allopurinol usw. NSAR sollten vermieden werden. Die Gabe von Kontrastmitteln ist mit Präparaten möglich, die oral mit einem Bicarbonat-reichen Wasser verabreicht werden können (1 Liter 12 h vorher und 1 Liter 12 h nachher).

Schlussfolgerungen für die Praxis

Die Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz ist nicht kompliziert, wohl aber komplex. Sie verlangt eine sorgfältige Überwachung des Patienten und seiner Laborwerte. Diese kann bei einer chronischen Niereninsuffizienz im dritten Stadium halbjährlich erfolgen und sollte mit fortschreitender CRI häufiger werden. Eine Person mit einer GFR <15 ml/min benötigt eine monatliche Kontrolle. Blutdruckmessung und diätetische Massnahmen sind die beiden wichtigsten Elemente der Behandlung. Die Behandlung der arteriellen Hypertonie sowie erhöhter Lipide ist die einzige, für die ein Nutzen bezüglich der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität belegt ist. Eine Anämiebehandlung ist

wichtig, jedoch ohne eine Normalisierung des Hämoglobins anzustreben. Die Behandlung von Störungen des Kalzium-Phosphat-Haushalts ist wichtig und basiert in erster Linie auf der Normalisierung der nativen Vitamin D₃-Produktion und der Aufrechterhaltung einer normalen Phosphatämie. Ihre Auswirkungen auf die Entwicklung einer CRI oder der Mortalität sind nicht belegt. Eine CRI erhöht zahlreiche Risiken von Nebenwirkungen, und die Ärztinnen/Ärzte müssen insbesondere darauf achten, jegliche Faktoren zu vermeiden, die die Prognose der Niereninsuffizienz verschlechtern könnten.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Pierre-Yves Martin
Hopitaux Universitaires
Genève
Rue Gabrielle Perret-Gentil 4
CH-1205 Genève
pierre-yves.martin[at]
hcuge.ch