

VIII. Intensivkurs Nieren- und Hochdruckkrankheiten

13. – 17. Mai 2013, Münster
Dr.-Werner-Jackstädt-Seminar

Leitung:

Prof. Dr. Dr. Eva Brand, Münster
Prof. Dr. Hermann Pavenstädt, Münster
Prof. Dr. Bernd Grabensee, Düsseldorf

Veranstaltungsort:

Zwei-Löwen-Club
Kanonenengraben 9
48151 Münster
Tel.: +49 (0) 251 – 532715
Fax: +49 (0) 251 – 527653

Montag, 13. Mai 2013

Tag 1 – Glomeruläre Erkrankungen

Moderator: Prof. Dr. J. Floege, Aachen

- 10.00 – 10.45 Minimal Change Nephropathie & FSGS
T. Huber, Freiburg
- 10.45 – 11.15 Symptomatische Therapie bei nephrotischem Syndrom:
Was ist gesichert?
T. Benzing, Köln
- 11.15 – 11.30 **Pause**
- 11.30 – 12.15 Membranöse Glomerulonephritis
H. Pavenstädt – Münster
- 12.15 – 13.00 IgA-Nephropathie und Schönlein-Henoch Purpura
J. Floege, Aachen
- 13.00 – 14.15 **Pause**
- 14.15 – 14.50 Seltene GN-Formen (MPGN, postinfektiöse GN etc.)
H. Rupprecht, Bayreuth
- 14.50 – 15.25 Syndrom der dünnen Basalmembran, Alport-Syndrom
O. Gross, Göttingen
- 15.25 – 17.00 Fall-Diskussion: „Wie hätten Sie therapiert?“
alle Referenten
- ca. 16.00 **Pause**
- 17.00 – 18.00 Patho-Quiz
K. Amann, Erlangen

Abendprogramm: ab 18.30 Aperitif im Picasso-Museum (1 Std. Führung)

Dienstag, 14. Mai 2013

Tag 2 – Nierenbeteiligung bei Systemerkrankungen

Moderator: Prof. Dr. H. Pavenstädt, Münster

- 09.00 – 09.40 Pathophysiologie, Diagnostik und Prognose der diabetischen
Nephropathie
H. Pavenstädt, Münster
- 09.40 – 10.20 Therapie der diabetischen Nephropathie
H. Rupprecht, Bayreuth
- 10.20 – 10.50 **Pause**

10.50 – 11.30	SLE und Lupusnephritis <i>A. Jacobi, Münster</i>
11.30 – 12.10	cANCA-assoziierte Vaskulitiden <i>K. de Groot, Offenbach</i>
12.10 – 13.10	Pause
13.10 – 13.50	Multiples Myelom und Niere <i>H. Rupperecht, Bayreuth</i>
13.50 – 14.30	Die interstitielle Nephritis <i>M. Zeisberg, Göttingen</i>
14.30 – 15.00	Pause
15.00 – 15.40	Diagnostik und Therapie der ADPKD <i>T. Benzing, Köln</i>
15.40 – 16.20	HUS/TTP <i>J. Menne, Hannover</i>
<i>Abendprogramm: ab 17.00 Stadtführung „Der ewige Student“</i>	

Mittwoch, 15. Mai 2013

Tag 3 – Elektrolytstörungen/akutes Nierenversagen

Moderator: Prof. Dr. R. Kettritz, Berlin

08.30 – 09.05	Störungen des Kaliumhaushalts <i>R. Kettritz, Berlin</i>
09.05 – 09.40	Störungen des Säure-Basen-Haushalts <i>J. Hoyer, Marburg</i>
09.40 – 10.15	Pause
10.15 – 11.00	Osmolaritätsstörungen <i>R. Kettritz, Berlin</i>
11.00 – 11.30	Akute Nierenschädigung – Definition, Prognose und Stellenwert von Biomarkern <i>K. Schmidt-Ott, Berlin</i>
11.30 – 12.00	Nierenersatzverfahren beim akuten Nierenversagen <i>J. Kielstein, Hannover</i>
12.00 – 13.00	Pause

Tag 3 – Chronische Niereninsuffizienz, Nierenersatzverfahren

Moderator *M. K. Kuhlmann, Berlin*

- 13.00 – 13.30 CKD: Klassifikation, Progressionshemmung
M. K. Kuhlmann/Berlin
- 13.30 – 14.00 CKD: Management von CKD-MBD
M. Girndt/Halle
- 14.00 – 14.30 CKD: Zeitpunkt der Dialyseeinleitung
D. Alscher/Stuttgart
- 14.30 – 15.00 Neue Hygienegesetzgebung – Konsequenzen für die Praxis
M. Grindt/Halle
- 15.00 – 15.30 **Pause**
- 15.30 – 16.00 HD: Dialysedosis, Dialysefrequenz
R. Schindler/Berlin
- 16.00 – 16.30 Hämodiafiltration
M. K. Kuhlmann, Berlin
- 16.30 – 17.00 HD: Antikoagulation
S. Morgera, Berlin
- 17.00 – 17.30 HD: Akuter Shuntverschluss
W. Jabs, Berlin

Abendveranstaltung: 18.00 Musikalischer Abend mit Buffet im Zwei Löwen Club

Donnerstag, 16. Mai 2013

Tag 4 – Peritonealdialyse/Ethik

Moderator: *Prof. Dr. M. K. Kuhlmann, Berlin*

- 09.00 – 9.30 CKD/HD/PD: Kardiorenales Syndrom
V. Schwenger, Heidelberg
- 09.30 – 10.00 PD: Verordnung der PD-Therapie
D. Alscher, Stuttgart
- 10.00 – 10.30 **Pause**
- 10.30 – 11.00 PD: Prophylaxe und Therapie von Exit-site-Infektionen und Peritonitis
V. Schwenger, Heidelberg
- 11.00 – 11.30 CKD/HD/PD: Der geriatrische CKD-Patient – Ethische und rechtliche Aspekte
S. Kuhlmann, Berlin

11.30-13.00 **Pause**

Tag 4 – Nierentransplantation

Moderator: U. Kunzendorf, Kiel

- 13.00 – 13.45 Vorbereitung von Transplantatempfänger und Lebendspender
Dr. Arns, Köln
- 13.45 – 14.30 Operatives Management und chirurgische Komplikationen
nach Nierentransplantation
M. Scherer, Regensburg
- 14.30 – 15.15 Immunologie der Rejektion und Immunsuppression
U. Kunzendorf, Kiel
- 15.15 – 15.30 **Pause**
- 15.30 – 16.15 Infektiöse Komplikationen nach Nierentransplantation
I. Hauser, Frankfurt
- 16.15 – 17.00 Nicht-infektiöse Komplikationen nach Nierentransplantation
M. Zeier, Heidelberg
- 17.00 – 18.00 Nephrologische Komplikationen nach Nierentransplantation,
dargestellt anhand klinisch-pathologischer Fallbesprechungen
K. Amann, K. F. Hilgers, Erlangen

Abendveranstaltung: Dieser Abend steht zur freien Verfügung.

Freitag, 17. Mai 2013

Tag 5 – Hypertonie

Moderator: E. Brand, Münster

- 09.00 – 09.45 Diagnostik und nicht-medikamentöse Therapie der primären
Hypertonie
E. Brand/Münster
- 09.45 – 10.30 Diagnostik der sekundären Hypertonieformen
M. Hausberg/Karlsruhe
- 10.30 – 11.00 **Pause**
- 11.00 – 11.30 Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft
D. Tacuri/Offenburg
- 11.30 – 12.00 Leitlinien zur medikamentösen antihypertensiven Therapie
J. Hoyer/Marburg

12.00-12.30 Renale Denervierung bei Therapie-refraktärer Hypertonie
 L. C. Rump/Düsseldorf

12.30 Freiwilliger anonymer Selbsttest

Verabschiedung

Moderatoren/Referenten

Prof. Dr. D. Alscher – Stuttgart
Prof. Dr. K. Amann – Erlangen
Dr. W. Arns – Köln
Prof. Dr. T. Benzing – Köln
Prof. Dr. E. Brand – Münster
Prof. Dr. J. Floege – Aachen
Prof. Dr. M. Girndt – Halle
Prof. Dr. B. Grabensee – Düsseldorf
Prof. Dr. K. de Groot – Offenbach
Prof. Dr. O. Gross – Göttingen
Prof. Dr. M. Hausberg – Karlsruhe
Prof. Dr. I. Hauser – Frankfurt
Priv.-Doz. Dr. K. Hilgers – Erlangen
Prof. Dr. J. Hoyer – Marburg
Prof. Dr. T. Huber – Freiburg
Priv.-Doz. Dr. W. J. Jabs – Berlin
Univ. Prof. Dr. A. Jacobi – Münster
Prof. Dr. R. Kettritz – Berlin
Priv.-Doz. Dr. J. Kielstein – Hannover
Prof. Dr. W. Klockenbusch – Münster
Dr. med. S. Kuhlmann, M.Med. – Berlin
Prof. Dr. M. K. Kuhlmann – Berlin
Prof. Dr. U. Kunzendorf – Kiel
Priv.-Doz. Dr. J. Menne – Hannover
Prof. Dr. S. Morgera – Berlin
Prof. Dr. H. Pavenstädt – Münster
Prof. Dr. H. Reinecke – Münster
Prof. Dr. H. Rupperecht – Bayreuth
Prof. Dr. M. Scherer – Regensburg
Prof. Dr. R. Schindler – Berlin
Prof. Dr. K. Schmidt-Ott – Berlin
Prof. Dr. V. Schwenger – Heidelberg
Prof. Dr. M. Zeier – Heidelberg
Prof. Dr. M. Zeisberg – Göttingen

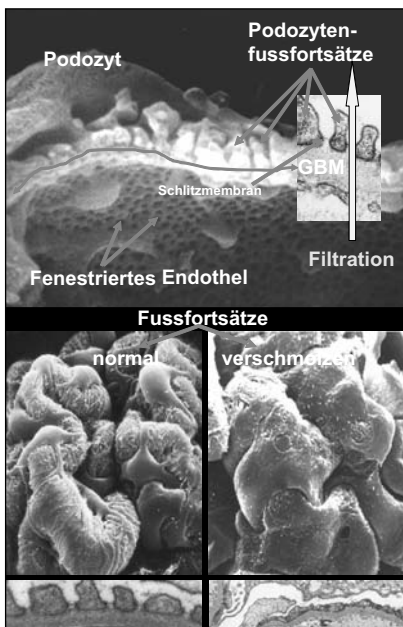
Glomeruläre Erkrankungen



Das Nephrotische Syndrom – Minimal Change Disease und FSGS

Tobias B. Huber

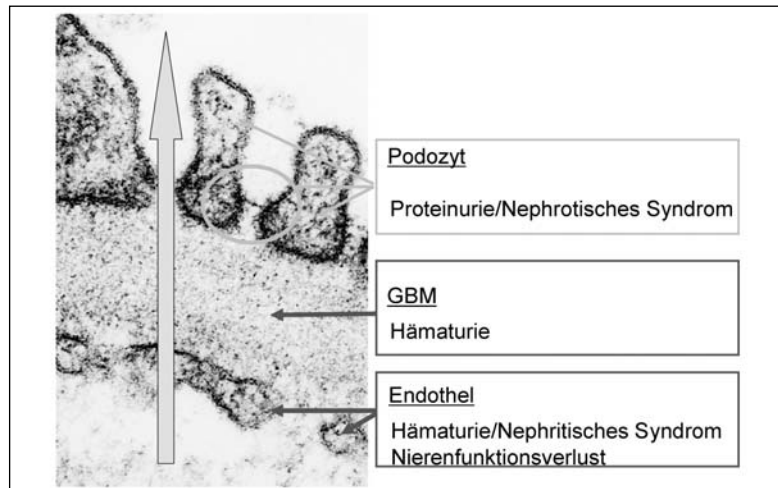
Einleitung – Glomeruläre Erkrankungen



Klinisch werden bei den Glomerulopathien das nephrotische und das nephritische Syndrom unterschieden. Während das nephrotische Syndrom durch Proteinurie ($> 3.5 \text{ g/d}$), Hypoalbuminämie, Ödeme und Hyperlipidämie gekennzeichnet ist, stehen beim nephritischen Syndrom der Nierenfunktionsverlust und die Zeichen der glomerulären Entzündung im Urin im Vordergrund. Diesen klinischen Syndromen stehen unterschiedliche pathologische Entitäten gegenüber. Entscheidend ist dabei jeweils die Lo-

kalisation der Schädigung im Glomerulus, welche letztlich über das klinische Syndrom entscheidet: Beim nephritischen Syndrom tritt die Entzündungsreaktion innerhalb der Kapillare auf. Daher kommt es zu einem raschen Nierenfunktionsverlust mit variabel ausgeprägter Proteinurie. Beim nephrotischen Syndrom hingegen liegt nahezu immer eine Podozytenschädigung vor, welche durch ein Verschwinden der Schlitzmembranen und Verschmelzung der Podozyten-Fußfortsätze (foot process effacement) gekennzeichnet ist. Die Diagnose wird letztlich aus der Zusammenschau von Histologie und Klinik gestellt. Das nephrotische Syndrom wird in ca. 70 % der Fälle durch die primär glomerulären Erkrankungen Minimal Change

Glomerulopathie, Membranöse Glomerulonephritis oder Fokal Segmentale Glomerulosklerose hervorgerufen, welche alle durch eine selektive Schädigung des Podozyten gekennzeichnet sind (Wiggins, 2007) (Huber and Benzing, 2005). In den anderen Fällen (ca. 30%) tritt das nephrotische Syndrom im Rahmen von Systemerkrankungen wie Diabetes mellitus, Amyloidose, Light Chain Deposition Disease und Lupus Nephritis auf (Deegens et al., 2008b). Bei diesen Systemerkrankungen werden die Podozyten ebenfalls geschädigt; die Erkrankung ist aber nicht auf die Podozyten beschränkt. Beim *nephritischen Syndrom* tritt die Entzündungsreaktion innerhalb der Kapillare auf. Daher kommt es zu einem raschen Nierenfunktionsverlust, meistens ohne wesentliche Proteinurie. Beim *nephrotischen Syndrom* hingegen liegt nahezu immer eine Podozytenschädigung vor. Bei einer isolierten *Hämaturie* ist die Läsion in der Regel im Mesangium oder der GBM zu finden.



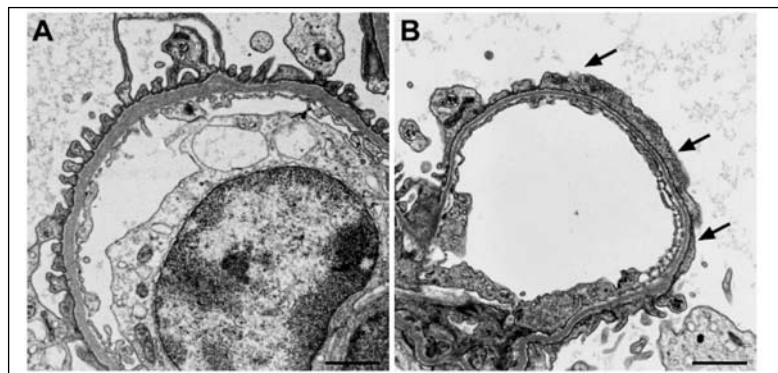
Hereditäres Nephrotisches Syndrom

Innerhalb der Gruppe der sogenannten „primären“ FSGS-Fälle kommt es in den letzten Jahren zunehmend zu einer Identifizierung von neuen genetischen und molekularen Krankheitsauslösern, welche zukünftig die Diagnose, Prognose und Therapie beeinflussen werden (Fogo; Yang and Fogo). Die histologische Diagnose der FSGS stellt zwar die kennzeichnende morphologische Endstrecke von Erkrankungsauslösern unterschiedlichster Art dar, gibt jedoch

nephrotischen Syndroms spielt derzeit hauptsächlich in der pädiatrischen Nephrologie eine Rolle, und die Identifikation von auslösenden Genmutationen erspart den Patienten die aggressive immunsuppressive Therapie. Im Gegensatz hierzu ist bei erwachsenen Patienten eine genetische Testung von steroidresistenten Formen von FSGS aufgrund der noch sehr hohen Kosten und der geringen Frequenz von eindeutig nachweisbaren genetischen Ursachen derzeit generell nicht empfohlen.

Minimal Change Disease (MCD)

Die MCD ist die häufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom im Kindesalter mit einem Altersgipfel zwischen 5-7 Jahren. Bei über 10-Jährigen nimmt die Inzidenz etwas ab, da in dieser Altersklasse eher FSGS beobachtet wird. Im Erwachsenenalter wird diese Erkrankung in ca. 10% aller Patienten mit nephrotischem Syndrom nachgewiesen (Saha and Singh, 2006). Die Erkrankung betrifft vorwiegend Kaukasier und Asiaten, während Afro-Amerikaner eher zu FSGS neigen (Saha and Singh, 2006). Die Diagnose wird im Kindesalter meist nur klinisch gestellt. Im Urinsediment zeigt sich in 30% der Fälle eine begleitende Mikrohämaturie, die allerdings ohne prognostische Relevanz ist. Bei Erwachsenen ist immer eine Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung notwendig, da andere Ursachen eines nephrotischen Syndroms (FSGS und MGN) vorliegen könnten, die zuvor bioptisch ausgeschlossen werden müssen. Hierbei ist vor allem wichtig, dass die Biopsie mindestens 8 Glomeruli enthält, um eine FSGS als Ursache auszuschließen. Lichtmikroskopisch imponiert als klassischer Befund ein unauffälliges Glomerulum und ein diffuses Fußfortsatzeffacement in der Elektronenmikroskopie:



Typischerweise wird keine signifikante Ablagerung von Immunkomplexen oder Komplement beschrieben, allerdings findet sich in bis zu 30% der Fälle mit adulter MCD ein positiver Nachweis für IgM, der eine prognostische Relevanz hat, da die IgM-positiven Fälle häufiger steroidresistent sind (Swartz et al., 2009). Man unterscheidet zwischen primärer (idiopathischer) MCD und sekundärer MCD (als Folge eines definierten Auslösers). Insgesamt ist der Verlauf der primären Form benigne: Die Erkrankung neigt zwar zu häufigen Rezidiven, eine terminale Niereninsuffizienz erleiden aber nur 5-10% der Patienten. Der wichtigste prognostische Prädiktor ist das Ansprechen auf die initiale Steroidtherapie (Waldman et al., 2007). Prognostisch entscheidend sind weiterhin das Ausmaß und die Qualität der Proteinurie. Liegt eine selektive Albuminurie vor und ist die Eiweißausscheidung geringer als 10g/24h, ist mit einer guten renalen Prognose zu rechnen. Bei unselektiver Proteinurie und einem Eiweißverlust von über 10g/24h ist die Prognose eher schlecht. Die genaue molekulare Pathogenese ist bei primären Formen unbekannt. Allgemein wird angenommen, dass die MCD Folge einer vermehrten Freisetzung von Zytokinen ist, welche zur Podozytenschädigung führen. Ähnlich der FSGS wird postuliert, dass bei der Erkrankung ein von Lymphozyten gebildeter „Permeabilitätsfaktor“ eine wichtige Rolle spielt. Dieser Faktor ist übertragbar und verursacht beispielsweise im Rattenmodell eine Proteinurie. Er ist aber nicht genau charakterisiert (Cho et al., 2007). Ältere Berichte sprechen für eine T-Zell-vermittelte Genese. Eine Spontanremission bei begleitender Maserninfektion im Sinne eines Virus-induzierten T-Zell-Defektes und das gehäufte Vorkommen von MCD bei Atopikern sind weitere Argumente, die eine T-Zell-vermittelte Hypothese stärken (Shalhoub, 1974). Es gibt auch aktuelle tierexperimentelle Berichte, die eine T-Zell-vermittelte Pathogenese stützen. Hierbei wurden T-Zellen von MCD-Patienten in Mäuse transplantiert und lösten im Tiermodell eine MCD aus (Sellier-Leclerc et al., 2007). Fallberichte zum positiven Einsatz von CD20-Ablationstherapie bei steroidresistenten Formen sprechen für eine Beteiligung von B-Zellen (Yang et al., 2008). Für die sekundäre Form werden verschiedene Auslöser angenommen: Historisch wurde ein Zusammenhang mit akuten respiratorischen Infektionen, Bienenstichen bzw. der Einnahme von NSAR hergestellt. Weiter wird die Erkrankung mit der Einnahme von Gold, Penicillamin, Ampicillin, Interferon, Lithium und Quecksilber in Verbindung gebracht. Eine Reihe von Fällen ist aber auch nach Impfungen beschrieben (Clajus et al., 2009). Weiterhin kann die Erkrankung auch in Zusammenhang mit hämatologischen Neoplasien auftreten. Hierbei ist in erster Li-

nie der Morbus Hodgkin zu nennen. Zudem tritt MCD, als renale Komorbidität, auch in Zusammenhang mit Stammzelltransplantation auf und wird hier häufig im Zusammenhang mit „graft-versus-host“ Reaktionen beschrieben (Schwarz et al.).

Therapiealgorithmus bei MCD

Die initiale Therapie der MCD basiert auf Steroiden. Das weitere Vorgehen wird anhand des Ansprechens der MCD auf Steroide festgelegt. Da die MCD in der Regel sehr gut auf Steroide anspricht, muss bei einer Steroidresistenz immer auch nochmals die Diagnose einer MCD in Frage gestellt werden und ggf. re-biopsiert werden:

I. Initiale MCD-Therapie	Prednison oder Prednisolon als tägliche Einzeldosis von 1 mg/kg KG (max. 80 mg/d) oder alternierend alle 2 Tage mit 2 mg/kgKG (max. 120 mg/d)	Komplette Remission: für mind. 4 Wochen fortsetzen Fehlende komplette Remission: für höchstens 16 Wochen fortführen	Nach Erreichen der kompletten Remission: über Gesamtperiode von 24 Wochen tapern
---------------------------------	---	--	--

Bemerkungen:

- 1.) Bei relativen Kontraindikationen oder Intoleranz gegenüber Hochdosissteroiden (unkontrollierter Diabetes mellitus, psychiatrische Erkrankungen, schwere Osteoporose) Cyclophosphamid oder Calcineurininhibitoren einsetzen
- 2.) Bei gelegentlichem Relaps: wiederholte Steroidtherapien wie bei der ersten Minimal Change Episode durchführen.

II. Häufig wiederkehrende (frequent relapsing, FR)/ Kortikosteroid-abhängige (steroid-dependent, SD) MCD	Orales Cyclophosphamid in einer Dosierung von 2 – 2,5 mg/kgKG/d für 8 – 12 Wochen	Relaps unter Cyclophosphamid/fortpflanzungsfähiges Alter: Calcineurininhibitoren (CNI) (CsA 3 – 5 mg/kg KG/d oder Tacrolimus 0,05 – 0,1 mg/kgKG/d in verteilten Dosen)	Patienten, die keine Steroide, Cyclophosphamid oder CNIs erhalten dürfen: Mycophenolat-Mofetil (MMF) mit der Dosierung von z.B. 750 mg bis 1000 mg zweimal täglich für insgesamt 1 bis 2 Jahre
--	---	--	--

Bemerkungen:

- 1.) Bei fehlendem Therapieerfolg einer max. 12-wöchigen Cyclophosphamidtherapie sollte auf Calcineurininhibitoren (Spalte 3) gewechselt werden.
- 2.) Für die Therapie mit Calcineurininhibitoren: Nachdem für 3 Monate eine stabile Remission erreicht wurde, sollte die Dosis so reduziert und dann für 1 - 2 Jahre beibehalten werden, dass die Remission gerade noch aufrechterhalten werden kann.

III. Steroidresistente Minimal Change Glomerulopathie (SR MCD)	Patienten mit steroidresistenter MCD sollten auf andere Ursachen eines nephrotischen Syndroms hin evaluiert werden. Dies erfordert in der Regel eine erneute Nierenbiopsie, die dann sehr häufig eine FSGS zeigt.
---	---

Bemerkungen:

- 1.) Definition Steroidresistenz: Keine oder minimale Reduktion der Proteinurie nach 2 – 4 Monaten trotz einer adäquat dosierten Steroidtherapie (1mg/kgKG/d).

Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS)

Die primäre FSGS ist die zweithäufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom im Erwachsenenalter (Inzidenz steigend). Ähnlich wie bei der MCD nimmt man auch hier eine T-Zellstörung an, wel-

che zur vermehrten Produktion von podozytotoxischen Zytokinen führt (Reidy and Kaskel, 2007). Neueste Daten deuten darauf hin, dass suPAR, ein löslicher Integrin-aktivierender Faktor, zur Entstehung einer FSGS beitragen könnte (Wei et al., 2011).

Die Folge ist eine Retraktion und Verschmelzung der Podozyten-Fußfortsätze, welche diffus auftritt (also auch in lichtmikroskopisch normalen Glomerula). Offensichtlich ist die Schädigung jedoch stärker oder länger anhaltend, so dass es neben einer Mesangialzellproliferation zunehmend zu einer irreversiblen Podozytenschädigung und Zelltod kommt (Reidy and Kaskel, 2007). Der Verlust von Podozyten in einzelnen Kapillarschlingen führt zur Adhäsion des Kapillarbündels an die Bowman'sche Kapsel, zur fokalen Deposition von hyalinem Material (vermutlich Plasmabestandteile), gefolgt von Sklerose. Der Prozess ist initial fokal (nur einzelne Glomerula sind betroffen) und segmental (innerhalb des Glomerulus sind nur einzelne Kapillarsegmente betroffen) (Reidy and Kaskel, 2007). Dies erklärt auch die grundlegend unterschiedliche klinische Präsentation im Vergleich zur MCD. Während die MCD sich häufig als dramatisches nephrotisches Syndrom manifestiert, das sich innerhalb weniger Tage präsentiert, ist der Beginn der FSGS meist eher schleichend und die Proteinurie steigert sich langsam in den nephrotischen Bereich. Die sekundäre FSGS ist zwar lichtmikroskopisch nicht von der primären Form abzugrenzen, unterscheidet sich jedoch grundlegend in Pathogenese und Klinik. Die sekundäre FSGS ist Folge eines vorausgegangenen Nephronverlustes (kongenital, durch Reflux, nach fokaler Nierenschädigung z.B. bei Vaskulitis, SLE, IgA oder HUS) und wird durch die Hyperperfusion der verbleibenden Nephrone ausgelöst. Bei extremer Adipositas (BMI>35) kann auch eine relative Abnahme der Nephronmasse zum Auftreten einer sekundären FSGS führen. Die Proteinurie ist in der Regel moderat (< 1-2 g/d) und ein nephrotisches Syndrom tritt nicht auf. Im Gegensatz zur primären FSGS, welche meistens mit einem schweren Eiweißverlust (> 10 g/d) und progredientem Nierenversagen einhergeht, bleibt die Nierenfunktion bei der sekundären FSGS auf eingeschränktem Niveau über Jahre stabil (Deegens et al., 2008a). Die primäre FSGS kann einen raschen Verlauf nehmen und ist häufig sehr schwierig zu therapieren. Die Prognose der FSGS ist eng korreliert mit dem Erreichen einer Remission unter Therapie: Ohne Remission sind 60% der Patienten nach 10 Jahren terminal niereninsuffizient, bei Vollremission dagegen nur 10%. Weitere Determinanten der Prognose sind die Höhe der Ausgangsproteinurie, die Ausprägung der Nierenfunktionseinschränkung bei Diagnosestellung sowie die histologische Subklasse. Besonderes Charakteristi-

kum der FSGS ist, dass sie insbesondere bei fehlender voller Remission eine hohe Rezidivrate nach Nierentransplantation zeigt. Die transplantierten Organe können rasch verlorengehen. Dies hat insofern besondere klinische Relevanz, da es sich meistens um jüngere Patienten handelt, die im weiteren Verlauf mehr als einmal zur Transplantation anstehen. Hier kann es keine pauschale Richtlinie geben, wie häufig ein Transplantationsversuch gemacht werden sollte, sondern es liegt im Ermessen des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des individuellen Verlaufes, ob nach dem Verlust des Transplantates durch eine Rezidiv-FSGS eine erneute Listung zur Transplantation erfolgversprechend erscheint. Hierzu gilt generell, dass ein Patient, der sich initial nephrotisch präsentiert hat und einen schnellen Verlauf bis zum Erreichen der Niereninsuffizienz gezeigt hat, ein höheres Risiko hat, ein Rezidiv zu erleiden. Ein Patient, der unmittelbar nach Transplantation ein Rezidiv erleidet, das zu einem schnellen Transplantatverlust geführt hat, hat eine 70%ige Wahrscheinlichkeit, ein erneutes Rezidiv zu erleiden. Als Therapie der Wahl bei Rezidiven nach Transplantation ist nach wie vor die Plasmapherese zu nennen. Eine kürzlich erschienene niederländische Studie bestätigt den Zusammenhang von histologischem Subtyp und klinischer Präsentation. Dabei wurde gezeigt, dass die „tip“- und kollabierende Variante die größte Proteinurie bei Diagnosestellung aufweisen. Die kollabierende Variante hat die schlechteste Prognose bzgl. des renalen Überlebens und GFR-Verlaufs. Dagegen weist die „tip“-Variante ein sehr gutes Therapieansprechen und renales Überleben auf. Nach Nierentransplantation tritt typischerweise dieselbe histologische Subvariante wieder auf (Deegens et al., 2008a). Die histologische Diagnose der FSGS stellt zwar die kennzeichnende morphologische Endstrecke von Erkrankungsauslösern unterschiedlichster Art dar, gibt jedoch wenig Aufschluss über die Ätiologie der Erkrankung. Eine zukünftige Diagnostik der FSGS wird daher vermutlich neben der Histologie auch neue Ansätze wie genetisches Screening, Microarray-Analysen von Biopsie-Material und Urin-Proteomanalysen mit einbeziehen müssen.

Klinisches Bild: Die FSGS kann in jedem Alter auftreten, das Hauptmanifestationsalter bei Erwachsenen liegt zwischen 40 und 50 Jahren. Klinisch findet sich primär ein nephrotisches Syndrom mit Proteinurie > 3,5 g/d, Hypalbuminämie, Hypercholesterinämie und Ödemen. Begleitend liegen häufig eine mikroskopische Hämaturie sowie eine arterielle Hypertonie vor.

Diagnose: Die Diagnose wird über die Nierenbiopsie gestellt. Klinisch ergeben sich vorab Hinweise zur Unterscheidung einer primären von einer sekundären Form dadurch, dass die sekundäre Form meist nicht mit einer nephrotischen Proteinurie oder einer Hypalbuminämie einhergeht (Deegens et al., 2008a).

Histologie: Wie oben ausgeführt, werden bei der FSGS verschiedene Subvarianten unterschieden. Allen gemeinsam ist die elektronenmikroskopische Verschmelzung der Fußfortsätze. Immunhistochemisch finden sich in der Regel keine wegweisenden Ablagerungen, nachzuweisen ist allenfalls eine nicht-spezifische Bindung von IgM und Komplementbestandteilen in sklerotischen Läsionen. Für die klassische Variante der FSGS gilt bezogen auf die Lichtmikroskopie: In manchen (fokal) Glomeruli findet sich ein abschnittsweiser (segmentaler) mesangialer Kollaps mit Sklerose. Die Sklerosen finden sich zunächst in juxtamedullären Glomeruli und können deshalb bei oberflächlichen Biopsien übersehen werden. Häufig liegen eine milde mesangiale Hyperzellularität sowie partielle Verschlüsse der Kapillarlumina durch hyalines Material vor (Meyrier, 2004) (D'Agati, 2003).

Behandlung: Es ist allgemein anerkannt, dass eine Blutdruckkontrolle und Reduktion der Proteinurie bei proteinurischen Nierenerkrankungen die Progression einer Niereninsuffizienz verzögern können. Ziel sollte es sein, die Proteinurie auf < 500 mg/d zu reduzieren und bei einer Proteinurie > 1 g/d einen Blutdruck von $< 125/75$ mmHg zu erreichen. Substanzklassen der ersten Wahl sind ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker (Ferder et al., 1990). Diese Therapie führt bei der FSGS aber nur selten zur kompletten Remission und die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz wird nicht verhindert. Zur Basis-Therapie dazu gehören des Weiteren eine salzarme Diät und Diuretika bei Ödemen. Auch sollten HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren (Statine) zur Behandlung des atherogenen Lipidprofils eingesetzt werden. Für Patienten mit idiopathischer FSGS und einer Proteinurie > 3 g/d sollte eine immunsuppressive Therapie angestrebt werden. Die Grundlage zu Therapieempfehlungen für die FSGS sind im Wesentlichen retrospektive Studien. Diese legen den Einsatz von Kortikosteroiden als *Initialtherapie* nahe. Dabei verbessert der zusätzliche Einsatz von zytotoxischen Agenzien in der Initialtherapie die Remissionsrate nicht. Um eine Remission zu erreichen, sind Therapiedauer und Höhe der Steroiddosis von entscheidender Bedeutung. Angewendet werden sollten dabei Prednison oder Prednisolon – entweder als tägliche Einzeldosis von

1 mg/kgKG (max. 80 mg/Tag) oder alternierend alle 2 Tage mit 2 mg/kgKG (max. 120 mg/d) (Nagai et al., 1994). Die Hochdosis-Steroidtherapie sollte entweder bis zur kompletten Remission oder für insgesamt maximal 16 Wochen fortgeführt werden. Nach Erreichen der Remission sollten die Steroide langsam über eine Periode von 3 – 6 Monaten schrittweise reduziert werden [zunächst um 10 mg alle 2 Wochen bis zu 0,15 mg/kgKG/d, anschließend Dosis alle 2 – 4 Wochen um 2,5 mg weiter reduzieren]. Für Patienten mit relativen Kontraindikationen oder Intoleranz gegenüber Hochdosissteroiden (wie z.B. unkontrollierter Diabetes mellitus, psychiatrische Erkrankungen, schwere Osteoporose) werden Calcineurininhibitoren als Initial-Therapie empfohlen. Bei *gelegentlichem Relaps* sollten wiederholte Steroidtherapien wie bei der ersten FSGS-Episode durchgeführt werden. Manche Autoren favorisieren den Einsatz von Cyclophosphamid. Da hierbei allerdings die Datenlage noch schlechter als für die anderen Substanzen ist, die aktuellen KDIGO-Leitlinien davon Abstand nehmen und sich ein höheres Toxizitätsprofil nachweisen lässt, ist der Einsatz von Cyclophosphamid derzeit keine Therapie der ersten Wahl in der Behandlung eines FSGS-Relapses. Für die Therapie der *häufig wiederkehrenden (frequent relapsing, FR)* bzw. *Kortikosteroid-abhängigen (steroid-dependent, SD)* FSGS existiert nur eine spärliche Datenbasis. Empfohlen werden hier aktuell Calcineurininhibitoren, im Speziellen: Cyclosporin A (CsA 3 – 5 mg/kgKG/Tag) oder alternativ Tacrolimus (0,05 – 0,1 mg/kg KG/d) in zwei verteilten Dosen. Für Patienten, die keine CNIs erhalten dürfen, kann Mycophenolat-Mofetil (MMF) in der Dosisaufteilung 750 mg bis 1000 mg zweimal täglich angewendet werden. Für die *steroidresistente FSGS* konnten 2 prospektive Untersuchungen einen positiven Effekt auf die Remissionsinduktion für Cyclosporin A nachweisen (Ponticelli et al., 1993) (Cattran et al., 1999). Cyclosporin A sollte (3 – 5 mg/kgKG/Tag in zwei verteilten Dosen) für mindestens 4 – 6 Monate verabreicht werden (initialer Zieltalspiegel 125-175 ng/ml). Die Therapiedauer sollte dabei nicht zu kurz gewählt werden. Findet sich eine partielle oder komplette Remission, sollte die Cyclosporin A-Therapie für mindestens 12 Monate fortgesetzt werden; dann sollte sie langsam getapert werden. Dabei sollte die Cyclosporin A-Dosis alle 2 Monate um 25% reduziert werden. Kann nach 6 Monaten keine Remission erreicht werden, kann die Cyclosporin A-Therapie beendet werden. Kürzlich erschien eine indische Studie, die sich nochmals mit der Bedeutung von Calcineurininhibitoren in der Therapie von Kindern mit therapierefraktärer FSGS/nephrotischem Syndrom beschäftigt hat (Choudhry et al., 2009). In den Vergleichsgruppen wurde randomi-

siert mit Cyclosporin A bzw. Tacrolimus jeweils begleitet von Steroid und Enalapril therapiert. Es konnte gezeigt werden, dass beide CNI gleich gut eine Remission induzieren können, dass die Relapsraten unter Cyclosporin A aber um den Faktor 4,5 gegenüber Tacrolimus erhöht liegen. Zudem waren die insbesondere kosmetischen Nebenwirkungen unter CyA höher. Eine Untersuchung zum Einsatz von Tacrolimus bei Erwachsenen führte die chinesische Gruppe um Xi durch. Ausgangskollektiv waren steroidresistente Patienten, die zusätzlich auf Cyclophosphamid-Boli nicht angesprochen hatten. Für 80% der Patienten konnte eine Voll- oder zumindest Teilremission erreicht werden. 40% der Patienten erlitten jedoch über 3-4 Jahre Follow-up ein Rezidiv (Li et al., 2009). Eine kürzliche randomisierte NIH-finanzierte Studie hat die Wirksamkeit von MMF/Cortison versus Cyclosporin bei steroidresistenter FSGS in 138 Fällen untersucht und kam zu dem Ergebnis, dass beide Behandlungsansätze zu ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich dem Erreichen einer partiellen oder kompletten Remission führen (Gipson et al., 2011). Jedoch war die Studie deutlich *under-powered* und die Einschlusskriterien mit einer definierten „Steroidresistenz“ eines 4-wöchigen Nicht-Ansprechens auf eine Steroistherapie fragwürdig, da eine Vielzahl von FSGS-Patienten in der Regel erst nach 8-12 Wochen auf Steroide ansprechen. Daher wird in den aktuellen KDIGO-Leitlinien weiterhin eine CNI-basierte Therapie als First-Line-Therapie empfohlen.

Therapie der FSGS (idopathische Erkrankung mit nephrotischem Syndrom)

Wie bei der MCD basiert die Initialtherapie der primären FSGS auf Steroiden. Jedoch ist die Ansprechrate auf Steroide deutlich geringer. Die primäre FSGS kann mit einem rasch-progredienten Nierenfunktionsverlust einhergehen und ist häufig sehr schwierig zu therapieren. Die Prognose der FSGS ist eng korreliert mit dem Erreichen einer Remission unter Therapie:

I. Initiale FSGS-Therapie	Prednison oder Prednisolon als tägliche Einzeldosis von 1 mg/kg KG (max. 80 mg/d) oder alternierend alle 2 Tage mit 2 mg/kgKG (max. 120 mg/d)	Komplette Remission: für mind. 4 Wochen fortsetzen Fehlende komplette Remission: für höchstens 16 Wochen fortführen	Nach Erreichen der kompletten Remission: schrittweise über eine Periode von 3 – 6 Monaten reduzieren [zunächst 10 mg alle 2 Wochen bis zu 0,15 mg/kgKG/d, anschließend alle 2 – 4 Wochen um 2,5 mg weiter reduzieren]
----------------------------------	---	--	---

Bemerkungen:

- 1.) Bei relativen Kontraindikationen oder Intoleranz gegenüber Hochdosissteroiden (unkontrollierter Diabetes mellitus, psychiatrische Erkrankungen, schwere Osteoporose) Calcineurininhibitoren einsetzen.
- 2.) Bei gelegentlichem Relaps: wiederholte Steroidtherapien wie bei der ersten FSGS-Episode durchführen.

II. Häufig wiederkehrende (frequent relapsing, FR)/ Kortikosteroid-abhängige (steroid-dependent, SD) FSGS	Cyclosporin A (CsA 3 - 5 mg/kgKG/d) [Tacrolimus 0,05 - 0,1 mg/kg KG/d] in zwei verteilten Dosen	Patienten, die keine CNIs erhalten dürfen: Mycophenolat-Mofetil (MMF) mit der Dosierung von z.B. 750 mg bis 1000 mg zweimal täglich
--	---	---