

VII. Intensivkurs Nieren- und Hochdruckkrankheiten

07. – 11. Mai 2012, 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

Kanonengraben 9

48151 Münster

Tel.: +49 (0) 251 – 532715

Fax: +49 (0) 251 – 527653

Montag, 7. Mai 2012

Tag 1 – Glomeruläre Erkrankungen

Moderator: 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
R. Stahl/Hamburg
- 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.)
B. Hohenstein/Dresden
- 14.50-15.25 Syndrom der dünnen Basalmembran, Alport-Syndrom
H. Rupprecht/Bayreuth
- 15.25-16.30 Fall-Diskussion: „Wie hätten Sie therapiert?“
Alle Referenten
- 16.30-17.00 **Pause**
- 17.00-18.00 Patho-Quiz
M. Mihatsch/Basel

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

Dienstag, 8. Mai 2012

Tag 2 – Nierenbeteiligung bei Systemerkrankungen

Moderator: H. Pavenstädt, Münster

- 09.00-09.40 Diabetische Nephropathie
H. Pavenstädt/Münster
- 09.40-10.20 SLE ohne und mit Nierenbeteiligung
A. Jacobi/Münster
- 10.20-10.40 **Pause**

- | | |
|-------------|--|
| 10.40-11.20 | Management von Harnwegsinfektionen
<i>F. M. E. Wagenlehner/Gießen</i> |
| 11.20-12.00 | Osteoporose unter immunsuppressiver Therapie
<i>K. de Groot/Offenbach</i> |
| 12.00-13.00 | Pause |
| 13.00-13.40 | ANCA-assoziierte Vaskulitiden
<i>K. de Groot/Offenbach</i> |
| 13.40-14.20 | HUS/TTP
<i>F. Eitner/Aachen</i> |
| 14.20-14.50 | Pause |
| 14.50-15.30 | Nierenzysten und Zystennieren
<i>T. Benzing/Köln</i> |
| 15.30-16.10 | Therapieoptionen beim Multiplen Myelom
<i>H. Rupprecht/Bayreuth</i> |

Abendprogramm: ab 17.00 Uhr Stadtführung mit westfälischen Spezialitäten

Mittwoch, 9. Mai 2012

Tag 3 – Elektrolytstörungen/akutes Nierenversagen

Moderator: 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: Neue KDIGO-Guidelines
<i>M. K. Kuhlmann/Berlin</i> |
| 13.30-14.00 | CKD: Management des sHPT
<i>M. Girndt/Halle</i> |
| 14.00-14.30 | CKD: Anämietherapie
<i>R. Schäfer/Münster</i> |
| 14.30-15.00 | CKD: Zeitpunkt der Dialyseeinleitung
<i>D. Alscher/Stuttgart</i> |
| 15.00-15.30 | Pause |
| 15.30-16.00 | HD: Dialysedosis, Dialysefrequenz
<i>R. Schindler/Berlin</i> |
| 16.00-16.30 | HD: Management des älteren HD-Patienten
<i>W. Pommer/Berlin</i> |
| 16.30-17.00 | HD: „Myocardial Stunning“ während der Dialyse
<i>V. Schwenger/Heidelberg</i> |
| 17.00-17.30 | HD: Akuter Shuntverschluss
<i>W. Jabs/Berlin</i> |

Abendveranstaltung: ab 18.30 Uhr Italienischer Abend

Donnerstag, 10. Mai 2012

Tag 4 – Peritonealdialyse/Ethik

Moderator: *M. K. Kuhlmann, Berlin*

- | | |
|-------------|---|
| 09.00-09.30 | HD/PD: Optimierung der Phosphatelimination
<i>M. K. Kuhlmann/Berlin</i> |
| 09.30-10.00 | PD: Management des älteren PD-Patienten
<i>D. Alscher/Stuttgart</i> |
| 10.00-10.30 | Pause |
| 10.30-11.00 | PD: Prophylaxe und Therapie von Exit-site-Infektionen und Peritonitis
<i>V. Schwenger/Heidelberg</i> |
| 11.00-11.30 | Patientenverfügung bei Dialysepatienten
<i>S. Kuhlmann/Berlin</i> |
| 11.30-13.00 | Pause |

Tag 4 – Nierentransplantation

Moderator: U. Kunzendorf, Kiel

- | | |
|-------------|---|
| 13.00-13.45 | Vorbereitung von Transplantatempfänger und Lebendspender
<i>U. Heemann/München</i> |
| 13.45-14.30 | Nierentransplantation und operative Komplikationen
<i>M. Scherer/Regensburg</i> |
| 14.30-15.15 | Immunologie der Rejektion und Immunsuppression
<i>U. Kunzendorf/Kiel</i> |
| 15.15-15.30 | Pause |
| 15.30-16.15 | Infektiöse Komplikationen nach Nierentransplantation
<i>M. Säemann/Wien</i> |
| 16.15-17.00 | Nicht-infektiöse Komplikationen nach Nierentransplantation
<i>M. Zeier/Heidelberg</i> |
| 17.00-18.00 | Nephrologische Komplikationen nach Nierentransplantation,
dargestellt anhand klinisch-pathologischer Fallbesprechungen
<i>K. Amann, H. Schöcklmann/Erlangen, Kiel</i> |

*Abendveranstaltung: ab 19.00 Uhr Musikalischer Abend mit Buffet im Zwei
Löwen Club*

Freitag, 11. Mai 2012

Tag 5 – Hypertonie

Moderator: E. Brand, Münster

- | | |
|-------------|---|
| 09.00-09.45 | Zielwerterreichung in der Hypertonie – Was muss sich ändern?
<i>E. Brand/Münster</i> |
| 09.45-10.30 | Diagnostik der sekundären Hypertonieformen
<i>M. Hausberg/Karlsruhe</i> |
| 10.30-11.00 | Pause |
| 11.00-11.30 | Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft
<i>D. Tacuri/Offenburg</i> |
| 11.30-12.00 | Leitlinien zur medikamentösen antihypertensiven Therapie
<i>J. Hoyer/Marburg</i> |
| 12.00-12.30 | Renale Denervierung bei Therapie-refraktärer Hypertonie
<i>L. C. Rump/Düsseldorf</i> |
| 12.30 | Freiwilliger anonymer Selbsttest |

Verabschiedung

Moderatoren/Referenten

Prof. Dr. D. Alscher – Stuttgart
Prof. Dr. K. Amann – Erlangen
Prof. Dr. T. Benzing – Köln
Prof. Dr. E. Brand – Münster
Prof. Dr. F. Eitner – Aachen
Prof. Dr. J. Floege – Aachen
Prof. Dr. M. Girndt – Halle
Prof. Dr. B. Grabensee – Düsseldorf
Prof. Dr. K. de Groot – Offenbach
Prof. Dr. M. Hausberg – Karlsruhe
Prof. Dr. U. Heemann – München
Priv.-Doz. Dr. B. Hohenstein – Dresden
Prof. Dr. J. Hoyer – Marburg
Priv.-Doz. Dr. T. Huber – Freiburg
Priv.-Doz. Dr. W. Jabs – Berlin
Univ.-Prof. Dr. A. Jacobi – Münster
Prof. Dr. R. Kettritz – Berlin
Priv.-Doz. Dr. J. Kielstein – Hannover
Dr. S. Kuhlmann – Berlin
Prof. Dr. M. K. Kuhlmann – Berlin
Prof. Dr. U. Kunzendorf – Kiel
Prof. Dr. M. Mihatsch – Basel
Prof. Dr. H. Pavenstädt – Münster
Prof. Dr. W. Pommer – Berlin
Prof. Dr. L.C. Rump – Düsseldorf
Prof. Dr. H. Rupprecht – Bayreuth
Priv.-Doz. Dr. M. Säemann – Wien
Prof. Dr. R. Schäfer – Münster
Prof. Dr. R. Schindler – Berlin
Priv.-Doz. Dr. M. Scherer – Regensburg
Prof. Dr. K. Schmidt-Ott – Berlin
Prof. Dr. H. Schöcklmann – Kiel
Prof. Dr. V. Schwenger – Heidelberg
Prof. Dr. R. Stahl – Hamburg
Dr. D. Tacuri – Offenburg
Prof. Dr. F. M. E. Wagenlehner – Gießen
Prof. Dr. M. Zeier – Heidelberg

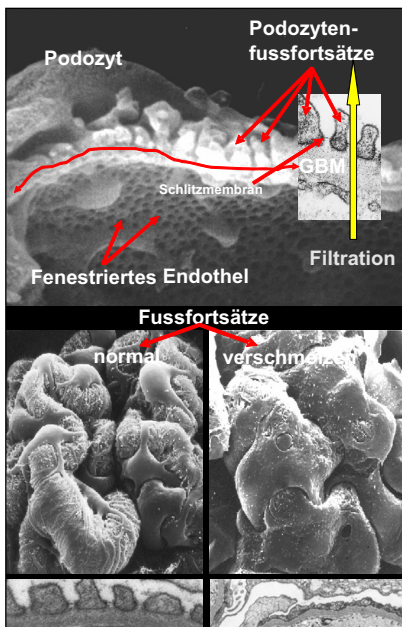
Glomeruläre Erkrankungen



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, steht 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 Lokalisation der Schädigung

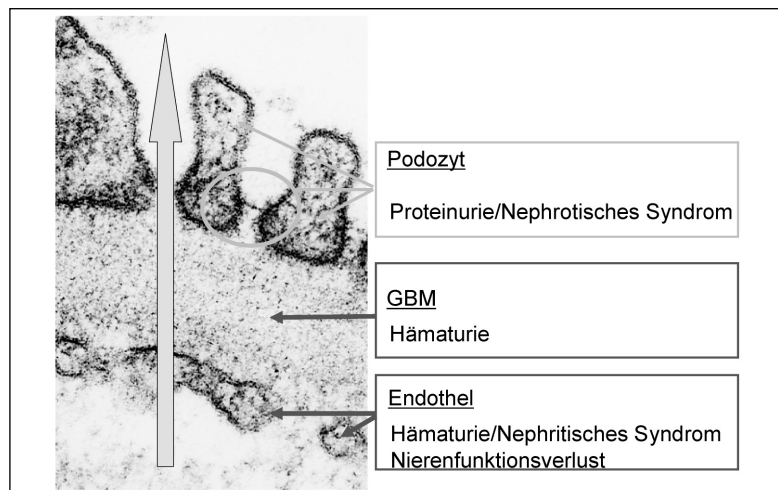
im Glomerulus, welche letztlich über das klinische Syndrom entscheidet: Beim nephritischen Syndrom tritt die Entzündungsreaktion innerhalb der Kapillare auf. Daher kommt es zu einem raschen Nierenfunktionsverlust mit variabel ausgeprägter Proteinurie. Beim nephrotischen Syndrom hingegen liegt nahezu immer eine Podozytenschädigung vor, welche durch ein Verschwinden der Schlitzmembranen und der 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 Glomerulopa-

thie, 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.

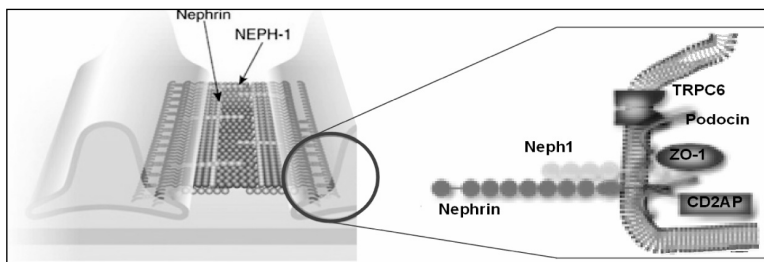
Bei einer isolierten *Hämaturie* ist die Läsion in der Regel im Mesangium oder der GBM zu finden.



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

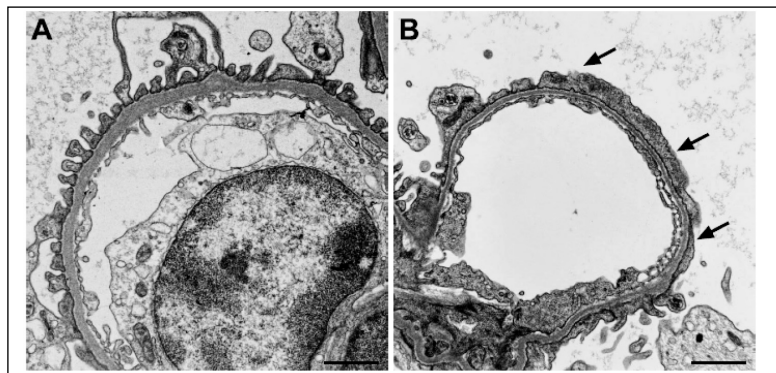
wenig Aufschluss über die Ätiologie der Erkrankung. Eine zukünftige Diagnostik der FSGS wird daher vermutlich neben der Histologie auch neue Ansätze wie genetisches Screening, Microarray-Analysen von Biopsie-Material und Urin-Proteomanalysen mit einbeziehen müssen. Die Mutationen von Podozytengenen, welche ursächlich für die Entstehung von kongenitalen und steroidresistenten Formen des nephrotischen Syndroms sind, lassen sich grob folgenden klinischen Manifestationsformen zuordnen: Die kindlichen oder Neugeborenen-Formen sind überwiegend autosomal-rezessiv vererbt (Ausnahme *WT1*-Genmutationen), sich später manifestierende Formen sind hingegen meist autosomal-dominant erbliche Formen. Die verantwortlichen Gene für das kongenitale nephrotische Syndrom (< 3 Monate) sind meist *NPHS1* oder *NPHS2*, seltener *PLCE1*; beim infantilen nephrotischen Syndrom (4-12 Monate) und dem nephrotischen Syndrom der Kindheit (1-6 Jahre) sind meist *NPHS2*, seltener *NPHS1*, *PLCE1* mutiert. Die familiäre fokalsegmentale Glomerulosklerose (FSGS) in der Adoleszenz oder im Erwachsenenalter wird in der Regel durch Mutationen in dem *TRPC6*-, *ACTN4*- oder *INF2*-Gen verursacht. Eine Studie an Mäusen wies erstmals darauf hin, dass eine FSGS durch die Kombination von einzelnen Allelverlusten unterschiedlicher Gene ausgelöst werden kann (bi- oder oligogentisch) (Huber et al., 2006). Jüngste Studien belegen nun, dass eine solche Kombination von alleine nicht krankheitsauslösenden Mutationen an unterschiedlichen Genen oder an ein und demselben Gen für Fälle von sporadischer FSGS bei Patienten verantwortlich sein können (Yang and Fogo) (Santin et al., 2009). Zu diesen Genen zählen v.a. *NPHS1*, *NPHS2*, und *WT1*. Basierend auf einer genomweiten Assoziationsstudie konnte zudem ein Zusammenhang zwischen FSGS und Variationen im Gen für *ApoL1* bei Amerikanern afrikanischer Herkunft gezeigt werden (Genovese et al., 2011), welches die deutlich höhere Inzidenz von Glomerulopathien bei Menschen afrikanischer Herkunft erklären könnte. Eine Gentestung bei steroid-resistenten Formen



des 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 steroid-resistenten 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 Bowmannsche 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, 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 Nephronen 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
--	---	---

III. steroidresistente FSGS	Cyclosporin A (3 – 5 mg/kgKG/d in zwei verteilten Dosen) für mindestens 4 – 6 Monate (initialer Zieltalspiegel 125-175 ng/ml).	partielle oder komplette Remission: Cyclosporin A Therapie für mindestens 12 Monate fortsetzen. Anschließend langsam tapern. Dabei Cyclosporin A-Dosis alle 2 Monate um 25% reduzieren	Fehlende Remission nach 6 Monaten: Cyclosporin A-Therapie beenden Alternativ: Tacrolimus 0.1-0.2 mg/kg d (zwei verteilte Dosen) (initiale Zieltalspiegel 5-10 ng/ml); bei Remission analog zur Cyclosporin A vorgehen Alternativ: Mycophenolat-Mofetil (MMF) mit der Dosierung von z.B. 750 mg bis 1000 mg zweimal täglich
------------------------------------	--	--	--

Bemerkungen:

- 1.) Bei häufig wiederkehrender (frequent relapsing, FR) / kortikosteroid-abhängiger (steroid-dependent, SD) FSGS oder steroidresistenter FSGS Prednison mit 0.15 mg/kg/d für 4-6 Monate mitführen, anschließend über 4 – 8 Wochen tapern.

Literatur

1. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL (1999) A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney international* 56: 2220-2226
2. Cho ME, Hurley JK, Kopp JB (2007) Sirolimus therapy of focal segmental glomerulosclerosis is associated with nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 49: 310-317

3. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A (2009) Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 53: 760-769
4. Clajus C, Spiegel J, Brocker V, Chatzikyrkou C, Kielstein JT (2009) Minimal change nephrotic syndrome in an 82 year old patient following a tetanus-diphtheria-poliomyelitis-vaccination. *BMC Nephrol* 10: 21
5. D'Agati V (2003) Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 23: 117-134
6. Deegens JK, Steenbergen EJ, Borm GF, Wetzels JF (2008a) Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population – epidemiology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 23: 186-192
7. Deegens JK, Steenbergen EJ, Wetzels JF (2008b) Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Neth J Med* 66: 3-12
8. Ferder LF, Inserra F, Daccordi H, Smith RD (1990) Enalapril improved renal function and proteinuria in chronic glomerulopathies. *Nephron* 55 (Suppl 1): 90-95
9. Fogo AB: The spectrum of FSGS: does pathology matter? *Nephrol Dial Transplant*
10. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, Bowden DW, Langefeld CD, Oleksyk TK, Uscinski Knob AL et al.: Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 329: 841-845
11. Genovese G, Tonna SJ, Knob AU, Appel GB, Katz A, Bernhardt AJ, Needham AW, Lazarus R, Pollak MR: A risk allele for focal segmental glomerulosclerosis in African Americans is located within a region containing APOL1 and MYH9. *Kidney international*
12. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, Moxey-Mims MM, Hogg RJ, Watkins SL, Fine RN et al.: Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney international* 80: 868-878
13. Huber TB, Benzing T (2005) The slit diaphragm: a signaling platform to regulate podocyte function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14: 211-216
14. Huber TB, Kwoh C, Wu H, Asanuma K, Godel M, Hartleben B, Blumberg KJ, Miner JH, Mundel P, Shaw AS (2006) Bigenic mouse models of focal segmental glomerulosclerosis involving pairwise interaction of CD2AP, Fyn, and synaptopodin. *J Clin Invest* 116: 1337-1345
15. Li X, Li H, Ye H, Li Q, He X, Zhang X, Chen Y, Han F, He Q, Wang H et al. (2009). Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR. *Am J Kidney Dis* 54: 51-58
16. Meyrier A (2004) Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2437-2444

17. Nagai R, Cattran DC, Pei Y (1994) Steroid therapy and prognosis of focal segmental glomerulosclerosis in the elderly. *Clin Nephrol* 42: 18-21
18. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvarghi E, Gusmano R, Locatelli F et al. (1993) A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney international* 43: 1377-1384
19. Reidy K, Kaskel FJ (2007) Pathophysiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 22: 350-354
20. Saha TC, Singh H (2006) Minimal change disease: a review. *South Med J* 99: 1264-1270
21. Santin S, Garcia-Maset R, Ruiz P, Gimenez I, Zamora I, Pena A, Madrid A, Camacho JA, Fraga G, Sanchez-Moreno A et al. (2009) Neph- rin mutations cause childhood- and adult-onset focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney international* 76: 1268-1276
22. Schwarz A, Haller H, Schmitt R, Schiffer M, Koenecke C, Strassburg C, Lehner F, Gottlieb J, Bara C, Becker JU et al.: Biopsy-diagnosed renal disease in patients after transplantation of other organs and tissues. *Am J Transplant* 10: 2017-2025
23. Sellier-Leclerc AL, Duval A, Riveron S, Macher MA, Deschenes G, Loirat C, Verpont MC, Peuchmaur M, Ronco P, Monteiro RC et al. (2007). A humanized mouse model of idiopathic nephrotic syndrome suggests a pathogenic role for immature cells. *J Am Soc Nephrol* 18: 2732-2739
24. Shalhoub RJ (1974) Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 2: 556-560
25. Swartz SJ, Eldin KW, Hicks MJ, Feig DI (2009) Minimal change disease with IgM+ immunofluorescence: a subtype of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 24: 1187-1192
26. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, D'Agati V, Appel G (2007) Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 445-453
27. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, Maiguel D, Karumanchi SA, Yap HK, Saleem M et al.: Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nature medicine* 17: 952-960
28. Wiggins RC (2007) The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney international* 71: 1205-1214
29. Yang HC, Fogo AB: 'Idiopathic' FSGS: an increasingly obsolete diagnosis? *Nephrol Dial Transplant* 25: 654-656
30. Yang T, Nast CC, Vo A, Jordan SC (2008) Rapid remission of steroid and mycophenolate mofetil (mmf)-resistant minimal change nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Nephrol Dial Transplant* 23: 377-380

Symptomatische Therapie bei nephrotischem Syndrom: Was ist gesichert?

Thomas Benzing

Glomeruläre Nierenerkrankungen gehören zu den häufigsten Nierenerkrankungen und stellen die führende Ursache für eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz weltweit dar. Seit langer Zeit ist es klar, dass die Höhe der Proteinurie mit dem jährlichen Verlust an glomerulärer Filtrationsrate korreliert (Peterson et al., 1995; Remuzzi et al., 2004). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die antiproteinurische Intervention das Risiko der Progression einer Nierenerkrankung verhindert (Ruggenti et al., 2008). Neue Daten zeigen darüber hinaus, dass nicht nur die Progression der chronischen Nierenerkrankung (CKD) direkt mit der Höhe der Proteinurie korreliert, sondern dass auch das kardiovaskuläre Risiko, die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, direkt mit der Höhe der Proteinurie korreliert ist (Hemmelgarn et al., 2010). Aus diesen Gründen kommt der antiproteinurischen Therapie bei nephrotischem Syndrom höchste Bedeutung zu. Welche Interventionen jedoch stehen zur Verfügung? Welche der therapeutischen Interventionen sind gesichert? Im Folgenden soll ein Überblick über die aktuell verfügbaren Maßnahmen der antiproteinurischen Therapie gegeben werden. Es handelt sich hierbei um Maßnahmen, die gegebenenfalls die kausale bzw. auf die Krankheitsentität bezogene Therapie (Immunsuppression, Immunmodulation, ...) ergänzen.

1. Blutdruckkontrolle

In vielfältigen Studien konnte gezeigt werden, dass die konsequente Blutdruckkontrolle nicht nur die Mortalität bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko für Nierenpatienten senkt, sondern dass direkt die Progression sowohl bei diabetischen als auch bei nicht-diabetischen Nierenerkrankungen günstig beeinflusst werden kann. Dieser positive Effekt ist besonders deutlich bei proteinurischen Nierenerkrankungen (Bakris et al., 2000). Die Progression einer proteinuri-

schen Nierenerkrankung hängt stark von sekundären hämodynamischen und metabolischen Faktoren ab und kann unabhängig von der Aktivität der zu Grunde liegenden Erkrankung sein. So finden sich bei vielen proteinurischen Nierenerkrankungen bei längerem Verlauf zusätzliche Zeichen einer sekundären fokal-segmentalen Glomerulosklerose als Zeichen des Hyperperfusionsschadens, welcher aufgepropft auf einen primären glomerulären Schaden erscheint (Sarafidis et al., 2007). In vielfältigen Studien konnte die günstige Beeinflussung der Proteinurie und der Progression einer proteinurischen Nierenerkrankung durch konsequente Blutdruckkontrolle dokumentiert werden. Gemäß der Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga, welche weitestgehend im Einklang mit europäischen und internationalen Leitlinien sind, wird bei CKD und einer Proteinurie <1 g/g Krea ein Blutdruck von 130/80 mm Hg und bei CKD mit Proteinurie >1 g/g Krea ein Blutdruck von 125/75 mm Hg angestrebt. Bei der Blutdruckeinstellung sind Angiotensinrezeptor-Blocker (ARB) und ACE-Hemmer in der Regel in Kombination mit einem Diuretikum zu bevorzugen. Dies liegt an der gleichzeitigen günstigen Beeinflussung der Progression der CKD durch RAS-Blockade und der Reduktion der glomerulären Hyperperfusion durch Vasodilatation des *Vas efferens*. Auch wenn zum Einsatz der ACE-Hemmer und insbesondere bei der kardiovaskulären Protektion durch ACE-Hemmer deutlich mehr Daten vorliegen als für ARB, scheint der antiproteinurische Effekt von ACE-Hemmern und ARB in etwa äquivalent günstig zu sein (Kunz et al., 2008). Nichtdihydropyridin-Calciumantagonisten wie Diltiazem und Verapamil haben signifikante antiproteinurische Eigenschaften (Bakris et al., 2004). Im Gegensatz hierzu kann die Proteinurie unter Dihydropyridinen wie Amlodipin oder Nifedipin deutlich zunehmen, was Berücksichtigung bei der Blutdrucktherapie finden muss (Agodoa et al., 2001). Insgesamt gilt jedoch die Regel, dass sinnvolle Medikamentenkombinationen mit dem Ziel einer konsequenten Blutdruckeinstellung gewählt werden sollten. Ob eine zu starke Senkung des systolischen Blutdrucks, also auf Werte unter 110 mm Hg systolisch, insbesondere beim älteren Patienten mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall und Progression der Nierenerkrankung verbunden ist, ist bislang nicht abschließend geklärt. Allerdings geben einige Studien Anlass zur Vorsicht vor einer zu tiefen Drucksenkung in dieser Patientengruppe (Jafar et al., 2003; Weiner et al., 2007).

Es kann zusammengefasst werden, dass einer effektiven Blutdrucksenkung große Bedeutung bei der Therapie der Proteinurie zukommt. Nachdem mehrere jüngere Studien zeigen konnten, dass ei-

ne sehr enge Blutdruckeinstellung (<130 mmHg systolisch) keinen wesentlichen Vorteil bzgl. Progression der Nierenerkrankung, Proteinurie oder kardiovaskulärer Mortalität ergibt, ist ein Blutdruckziel von 130/80 mmHg (entsprechend 125/75 mmHg in der Eigenmessung oder im Tagesmittelwert des 24-Stunden-Blutdruckprotokolls) angemessen.

2. Blockade des Renin-Angiotensin-Systems

Der günstige Effekt einer Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) auf das Ausmaß einer Proteinurie und die Progression der CKD ist in vielfältigen Studien hinreichend belegt. Dabei konnten sowohl bei diabetischer als auch bei nicht-diabetischer Nierenerkrankung durch den Einsatz von ARB bzw. ACE-Hemmern deutliche Effekte erzielt werden (Brenner et al., 2001). Dabei scheint eine höhere Dosis der jeweiligen Medikamente mit einer deutlichen Senkung des intraglomerulären Drucks und damit einer sehr günstigen Beeinflussung der Proteinurie und damit der Progression der chronischen Nierenerkrankung verbunden zu sein. Jüngste Daten aus der SMART-Trial zeigen, dass die supramaximale Dosierung eines ARB über den Blutdruck hinaus positive Effekte auf die Proteinurie haben kann (Burgess et al., 2009). Da darüber hinaus die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Hochrisikopatienten deutlich günstig beeinflusst werden kann, kommt dem Therapieprinzip der RAS-Blockade auch aus kardiologischer Sicht höchste Bedeutung zu (Gerstein et al., 2001; Sokol et al., 2004; Teo et al., 2004). Mit dem direkten Renin-Inhibitor Aliskiren steht neuerdings ein weiteres Therapieprinzip zur RAS-Blockade zur Verfügung (Muller and Luft, 2006; Pilz et al., 2005). Die Ergänzung der RAS-Blockade mit Aliskiren zusätzlich zum ARB kann dabei die Proteinurie bei diabetischer Nephropathie äußerst günstig beeinflussen (Parving et al., 2008). Ob mit dieser Reduktion der Proteinurie auch eine ebenso günstige Beeinflussung der Progression der diabetischen Nephropathie verbunden ist, muss in weiteren Studien noch gezeigt werden. Vom Konzept her macht die Kombination verschiedener Medikamente zur effektiven RAS-Blockade in der Therapie der Proteinurie großen Sinn. Allerdings wurde diese Annahme zuletzt durch die Publikation interessanter Daten zur Kombinationstherapie mit ARB und ACE-Hemmern in der Therapie der CKD widerlegt (Mann et al., 2008). Dabei ergab sich unter der Kombination aus ACE-Hemmer und ARB zwar eine Reduktion der Proteinurie, jedoch nicht nur eine raschere Progression der Nierenerkrankung, sondern auch

eine erhöhte Mortalität in der ACE-Hemmer/ARB-Kombination. Allerdings besteht eine Limitation der Studie sicherlich darin, dass sich die Studienteilnehmer nicht durch eine fortgeschrittene CKD oder deutliche Proteinurie auszeichneten (Epstein, 2009). Im Gegenteil, Patienten mit Proteinurie über 1 g pro Tag waren in der Studie fast nicht vertreten und auch Diabetiker mit fortgeschrittener Proteinurie nicht entsprechend repräsentiert. Außerdem war eine große Zahl der beteiligten Patienten normotensiv, was ein erhöhtes Risiko für Hypotension, die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung, erklären kann. Dennoch gilt festzustellen, dass es nach der aktuellen Studienlage keine Indikation zur Kombination aus ACE-Hemmern und ARB gibt. Wichtig ist, dass die jeweilig gewählte Substanz entsprechend hoch dosiert wird. Die Hypothese, dass die Effektivität einer RAS-Blockade mit dem Ausmaß einer Proteinurie zusammenhängt, konnte in der kürzlich veröffentlichten TRANSCEND-Studie geklärt werden (Mann et al., 2009). Dabei zeigte sich, dass die Effektivität der RAS-Inhibition vom Ausmaß der Proteinurie abhängt (Ito, 2010).

Insgesamt kommt also der Blockade des RAS bei der antiproteinurischen Therapie höchste Bedeutung zu. Dabei gibt es kein Kreatinin-Limit für den Einsatz der ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass insbesondere bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion die Progression der Nierenerkrankung durch den Einsatz eines ACE-Hemmers oder ARB günstig beeinflusst werden kann (Hou et al., 2006). Dies gilt auch für bereits manifeste, dialysepflichtige Niereninsuffizienz. In der REIN-Trial konnte außerdem gezeigt werden, dass auch Patienten in der Peritonealdialyse bzgl. ihrer Restnierenfunktion vom Einsatz eines ACE-Hemmers profitieren (Perna et al., 2000; Ruggenenti et al., 1999). Wichtig hierbei ist zu beachten, dass bei Patienten mit fortgeschrittener CKD der Serumkaliumwert nach Therapiestart bzw. -änderung kontrolliert werden muss, da die Rate an Hyperkämie insbesondere bei fortgeschrittener CKD deutlich zunimmt.

3. Gewichtsreduktion

Es gibt vielfältige Studien, welche unterstreichen, dass die Gewichtsabnahme beim adipösen Patienten antiproteinurisch wirkt. Dies gilt sowohl für diabetische als auch für nicht-diabetische proteinurische Nierenerkrankungen. Insofern ist eine Gewichtsnormalisierung beim adipösen Patienten auch bei nicht diabetischer Genese dringend anzuraten (Wilmer et al., 2003).