

XI. Intensivkurs Nieren- und Hochdruckkrankheiten der Akademie Niere

18.–22. April 2016, Münster



Programm



NIERENWO
...lernst du mehr!

Wissenschaftliche Leitung:
Prof. Dr. Dr. Eva Brand, Münster
Prof. Dr. Hermann Pavenstädt, Münster

Veranstaltungsort:
Zwei-Löwen-Klub
Kanonengraben 9 · 48151 Münster

Montag, 18. April 2016

Glomeruläre Erkrankungen

Moderation: Prof. Dr. J. Floege

- 10.00–10.20 Uhr Einführung in glomeruläre Erkrankungen
T. B. Huber
- 10.20–10.50 Uhr Minimal Change-Nephropathie
T. B. Huber
- 10.50–11.20 Uhr Primäre und sekundäre FSGS
M. J. Möller
- 11.20–11.50 Uhr Symptomatische Therapie bei nephrotischem Syndrom:
Was ist gesichert?
T. Benzing
- 11.50–12.10 Uhr Kaffeepause**
- 12.10–12.40 Uhr Seltene GN-Formen (MPGN und C3-Glomerulopathien)
H. Rupperecht
- 12.40–13.10 Uhr IgA-Nephropathie und Schönlein-Henoch Purpura
J. Floege
- 13.10–14.00 Uhr Mittagspause**
- 14.00–14.30 Uhr Membranöse GN
H. Pavenstädt
- 14.30–15.00 Uhr Alport-Syndrom
O. Gross
- 15.00–16.00 Uhr Fall-Diskussion: „Wie hätten Sie therapiert?“
Drei Referenten bringen jeweils einen Fall mit
- 16.00–16.30 Uhr Kaffeepause**
- 16.30–17.30 Uhr Patho-Update und Quiz
P. Boor
- 18.30 Uhr „Die Akademie Niere legt auf“, Grillabend mit Musik**
-

Dienstag, 19. April 2016

Nierenbeteiligung bei Systemerkrankungen

Moderation: Prof. Dr. H. Pavenstädt

- 09.00–09.30 Uhr Lupusnephritis
H. Pavenstädt
- 09.30–10.00 Uhr CKD und kardiovaskuläre Erkrankungen:
ein Fokus auf Phosphat und FGF-23
M. Brand

-
- 10.00–10.30 Uhr Sepsis und Nierenschädigung
P. Kämpers
- 10.30–11.00 Uhr Kaffeepause**
- 11.00–11.30 Uhr Management Zystennieren
T. Benzing
- 11.30–12.15 Uhr Interstitielle Nephritis
M. Zeisberg
- 12.15–13.15 Uhr Mittagspause**
- 13.15–14.15 Uhr Diabetestherapie bei chronischer Niereninsuffizienz
H. Rupprecht
- 14.15–14.45 Uhr ANCA-assoziierte Vaskulitis
K. de Groot
- 14.45–15.15 Uhr Kaffeepause**
- 15.15–15.45 Uhr Thrombotische Mikroangiopathie
J. Menne
- 15.45–16.15 Uhr Nierenerkrankungen bei Paraproteinämie
H. Rupprecht
- 16.15–16.45 Uhr Langzeitmonitoring unter Immunsuppression
K. de Groot
- 17.15 Uhr Stadtführung „Münster Quickie“**
(Treffpunkt: Rathausinnenhof, Chillida-Bänke)
-

Mittwoch, 20. April 2016

Chronische Niereninsuffizienz, Nierenersatzverfahren

Moderation: Prof. Dr. M. K. Kuhlmann

- 09.00–09.35 Uhr CKD: Systematik von CKD
E. Schäffner
- 09.35–10.10 Uhr CKD: Auswahl des Therapieverfahrens –
HD, PD oder konservative Therapie
M. D. Alscher
- 10.10–10.45 Uhr CKD/HD/PD: CKD-MBD Management
M. Ketteler
- 10.45–11.15 Uhr Kaffeepause**
- 11.15–11.50 Uhr CKD/HD/PD: Anämie-Management
C. Rosenberger
- 11.50–12.25 Uhr CKD/HD/PD: Virushepatitiden
M. Girndt
- 12.25–13.00 Uhr CKD/HD/PD: Ernährung
M. K. Kuhlmann

13.00–14.00 Uhr Mittagspause

14.00–14.35 Uhr HD: Dialyseudosis – Diffusion, Konvektion, Dialysezeit
J. T. Kielstein

14.35–15.10 Uhr HD: Dialysekatheter: Indikation, Implantation,
Handling, Infektionsmanagement
F. Aregger

15.10–15.45 Uhr CKD/HD/PD: Demenz – Ethische und rechtliche Aspekte
S. Kuhlmann

15.45–16.15 Uhr Kaffeepause

16.15–16.50 Uhr PD: Differentialindikation verschiedener PD-Modalitäten
A. Fußhöller

16.50–17.25 Uhr PD: Management infektiöser Komplikationen
V. Schwenger

18.00 Uhr Gemeinsames Abendessen

Donnerstag, 21. April 2016

**Säure-Basen-Haushalt/Elektrolytstörungen/
Akutes Nierenversagen**

Moderation: Prof. Dr. R. Kettritz

09.00–09.30 Uhr Störungen des Kaliumhaushaltes
R. Kettritz

09.30–10.00 Uhr Störungen des Säure-Basen-Haushaltes
J. Hoyer

10.00–10.20 Uhr Kaffeepause

10.20–11.00 Uhr Osmolaritätsstörungen
R. Kettritz

11.00–11.30 Uhr Akute Nierenschädigung –
Definition, Prognose und Stellenwert von Biomarkern
K. M. Schmidt-Ott

11.30–12.00 Uhr Nierenersatzverfahren bei der akuten Nierenschädigung (AKI)
J. T. Kielstein

12.00–13.00 Uhr Mittagspause

Nierentransplantation

Moderation: Prof. Dr. U. Kunzendorf

13.00–13.45 Uhr Vorbereitung von Transplantatempfängern und Lebendspendern
B. Suwelack

-
- 13.45–14.30 Uhr Operatives Management und chirurgische Komplikationen
nach Nierentransplantation
M. Scherer
- 14.30–15.15 Uhr Immunologie der Rejektion und Immunsuppression
U. Kunzendorf
- 15.15–15.30 Uhr Kaffeepause**
- 15.30–16.15 Uhr Komplikationen nach Nierentransplantation
I. A. Hauser
- 16.15–17.00 Uhr Nierentransplantation bei hochimmunisierten Patienten
S. Schaub
- 17.00–18.00 Uhr Nephrologische Komplikationen nach Nierentransplantation,
dargestellt anhand klinisch-pathologischer Fallbesprechungen
H. Bräsen, A. Schwarz
- 18.30 Uhr Führung im Picasso-Museum, inkl. Imbiss**
-

Freitag, 22. April 2016

Hypertonie

Moderation: Prof. Dr. Dr. E. Brand

- 09.00–09.30 Uhr Modernes antihypertensives Management – was ist praxisrelevant?
E. Brand
- 09.30–10.00 Uhr Sekundäre Hypertonie
M. Hausberg
- 10.00–10.30 Uhr Hypertonie und Sport
S. M. Brand
- 10.30–11.00 Uhr Kaffeepause**
- 11.00–11.30 Uhr Hypertonie und Schwangerschaft
D. Tacuri-Strasser
- 11.30–12.00 Uhr Medikamentöse antihypertensive Therapie besonderer
Risikogruppen (u.a. CKD, Diabetes mellitus, im Alter,
nach Myokardinfarkt, nach Apoplex)
J. Hoyer
- 12.00–12.30 Uhr Management bei Therapie-refraktärer Hypertonie
(u.a. renale Denervierung)
L. C. Rump
- 12.30 Uhr Freiwilliger, anonymer Selbsttest
Verabschiedung

Moderatoren/Referenten

Prof. Dr. M. D. Alscher, Stuttgart
Dr. F. Aregger, Berlin
Prof. Dr. T. Benzing, Köln
Prof. Dr. P. Boor, Aachen
PD Dr. J. H. Bräsen, Hannover
Prof. Dr. Dr. E. Brand, Münster
Prof. Dr. M. Brand, Münster
Prof. Dr. Dr. S.-M. Brand, Münster
Prof. Dr. K. de Groot, Offenbach a. Main
Prof. Dr. J. Floege, Aachen
PD Dr. A. Fußhöller, Geldern
Prof. Dr. M. Girndt, Halle (Saale)
Prof. Dr. O. Gross, Göttingen
Prof. Dr. M. Hausberg, Karlsruhe
Prof. Dr. I. A. Hauser, Frankfurt a. Main
Prof. Dr. J. Hoyer, Marburg a. d. Lahn
Prof. Dr. T. B. Huber, Freiburg i. Br.
Prof. Dr. M. Ketteler, Coburg
Prof. Dr. R. Kettritz, Berlin
Prof. Dr. J. T. Kielstein, Braunschweig
Prof. Dr. Ph. Kümpers, Münster
Prof. Dr. M. K. Kuhlmann, Berlin
Dr. S. Kuhlmann, Lutherstadt Wittenberg
Prof. Dr. U. Kunzendorf, Kiel
PD Dr. J. Menne, Hannover
Prof. Dr. M. J. Möller, Aachen
Prof. Dr. H. Pavenstädt, Münster
PD Dr. C. Rosenberger, Berlin
Prof. Dr. L. C. Rump, Düsseldorf
Prof. Dr. H. Rupprecht, Bayreuth
Prof. Dr. E. Schäffner, Berlin
Prof. Dr. Stefan Schaub, Basel
Prof. Dr. M. Scherer, Regensburg
Prof. Dr. K. M. Schmidt-Ott, Berlin
Prof. Dr. A. Schwarz, Hannover
Prof. Dr. V. Schwenger, Stuttgart
Prof. Dr. B. Suwelack, Münster
Dr. D. Tacuri-Strasser, Offenburg
Prof. Dr. M. Zeisberg, Göttingen

Glomeruläre Erkrankungen



Minimal Change Disease

Tobias B. Huber

*Beitrag aktualisiert auf der Basis von Steffl & Huber 2012
(Der Nephrologe & Nieren und Hochdruck)*

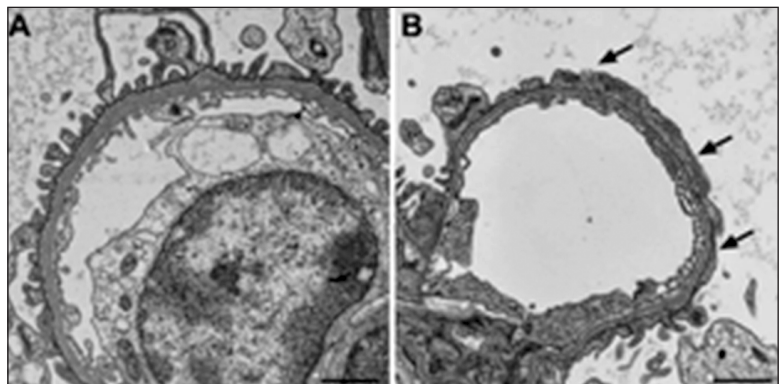
Einleitung

Die MCD wurde zunächst als Lipoidnephrose bezeichnet, in der Folge sprach man von der Nil-Erkrankung, dem steroid-sensiblen nephrotischen Syndrom und weiterhin dem idiopathischen nephrotischen Syndrom. Die Bezeichnung Lipoid-Nephrose hatte ihren Ursprung in der Beobachtung, dass sich Lipide in tubulären Zellen sowie fettbeladene Makrophagen/Tubuluszellen im Urin fanden (oval fat bodies). Die Bezeichnung „Nil“ entstand hingegen, weil man bioptisch nahezu keine Entzündungsreaktion nachweisen konnte. Idiopathisches nephrotisches Syndrom wiederum unterstreicht, dass für die primäre Form keine Assoziation zu systemischen Erkrankungen nachweisbar ist. Die MCD ist die häufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom im Kindesalter (1-6 Jahre). Im Erwachsenenalter wird diese Erkrankung in ca. 10% aller Patienten mit nephrotischem Syndrom nachgewiesen (Waldman et al., 2007). Sie nimmt meist einen gutartigen Verlauf. Die MCN ist bei Männern etwas häufiger zu finden und es liegt eine geographieabhängige Häufigkeitsverteilung vor: Die Erkrankungszahlen sind beispielsweise in Europa und Nordamerika deutlich niedriger als in Asien. Klinisch ist die Erkrankung durch ein nephrotisches Syndrom mit häufig massiver Eiweißausscheidung (bis 20 g/d) charakterisiert. Die Diagnose wird im Kindesalter klinisch gestellt. Bei Erwachsenen wird eine Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt. Die Erkrankung wird unterschieden in primäre (idiopathische) MCD und sekundäre MCD (als Folge eines definierten Auslösers) (Hogan & Radhakrishnan, 2013). Der klinische Verlauf der primären Form ist meist gutartig: Es kommt zwar regelhaft zu Rezidiven, eine chronisch-progressive Niereninsuffizienz ist hingegen sehr selten. Der wichtigste prognostische Prädiktor ist das Ansprechen auf die initiale Steroidtherapie (Waldman et al., 2007).

Pathogenese

Die Pathogenese ist bei primären wie bei sekundären Formen weitgehend unbekannt. Allgemein wird die Erkrankung mit einer T-Zell-Störung in Verbindung gebracht (Shalhoub, 1974). Offensichtlich ist hier die MCD mit einer vermehrten Freisetzung von Zytokinen vergesellschaftet, welche zur Podozytenschädigung führt. Ähnlich der FSGS wird postuliert, dass bei der Erkrankung ein von Lymphozyten gebildeter „Permeabilitätsfaktor“ eine wichtige Rolle spielt. Dieser Faktor ist übertragbar und verursacht im Rattenmodell eine Proteinurie. Eine genaue Charakterisierung gelang bisher nicht. Lichtmikroskopisch findet sich keine Pathologie („minimal change“), während elektronenmikroskopisch eine Verschmelzung der Fußfortsätze nachweisbar ist (Abbildung 1). Eine relevante Komplementkomplexablagerung und mesangiale Hyperzellularität sind nicht nachweisbar. Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass von den Podozyten sezerniertes Angiopoetin-like-4 direkt zu einer Barriestörung und großer Proteinurie führen kann. Interessanterweise finden sich in Patienten mit MCD tatsächlich hohe Level von Angiopoetin-like-4 in Podozyten, welche durch Steroidgaben deutlich vermindert werden (Clement et al., 2011; Chugh et al., 2012). Für die sekundäre Form werden in der Literatur verschiedene Auslöser angegeben: akute respiratorische Infektionen, Bienenstiche und die Einnahme von NSAR waren die ersten Assoziationen, die man fand. Die Erkrankung wird außerdem mit der Einnahme von Gold, Penicillamin, Ampicillin, Lithium und Quecksilber in Verbindung gebracht. Ein Zusammenhang mit hämatologischen Neoplasien ist zudem beschrieben (Glassock, 2003).

Abbildung 1
EM-Aufnahme einer normalen glomerulären Schlinge (A) und eines diffusen Fußfortsatz-Effacements (B) bei einem MCD-Patienten



Klinisches Bild

Der Leitbefund bei der klinischen Untersuchung sind Ödeme in den abhängigen Körperpartien. Von den Patienten selbst werden meist Gesichtsoedem und Beinödeme zuerst bemerkt, zusätzlich können sich Ödeme an Skrotum und Vulva finden. Flüssigkeit kann sich auch in Form von Aszites oder Pleuraergüssen einlagern und zu respiratorischen Problemen führen. In der Regel finden sich normotensive Blutdruckwerte, allerdings ist dies mit zunehmendem Alter bei Erkrankungsmanifestation durch die hohe Prävalenz der Hypertonie eingeschränkt verwertbar. Bei genauer Untersuchung lassen sich mitunter Veränderungen der Fingernägel durch ein subunguales Ödem finden: Die normalerweise weiße Lunula kann pink erscheinen, der restliche (sonst pinke) Fingernagel weiß. Allgemeinsymptome wie Kopfschmerz, Reizbarkeit, Abgeschlagenheit und ein allgemeines Krankheitsgefühl finden sich häufig, manche Patienten neigen zur Depression. Die Urinuntersuchung zeigt häufig bis auf die Eiweißausscheidung keine Auffälligkeit. Die ausgeprägte Proteinurie zieht Sekundärveränderungen nach sich: Hierzu zählt man Hypoalbuminämie, Salzretention, eine veränderte Rheologie mit Neigung zu venösen Thrombosen, Hyperlipidämie und Infektionen. Ein Kreatininanstieg bzw. ein akutes Nierenversagen gehört primär nicht zum Krankheitsbild (Waldman et al., 2007).

Diagnose

Die Diagnose wird mittels Nierenbiopsie gestellt (Waldman et al., 2007; Hogan & Radhakrishnan, 2013). Eine Ausnahme hiervon stellt die Erkrankung bei kleinen Kindern dar, hier wird bei nephrotischem Syndrom direkt therapiert und anhand des Therapieansprechens die Diagnose abgeleitet. Lichtmikroskopisch findet sich ein Normalbefund, auch immunhistochemisch ergeben sich im Regelfall keine Auffälligkeiten. Die wesentliche Pathologie stellt die elektronenmikroskopisch sichtbare Fußfortsatzverschmelzung der Podozyten dar.

Therapie (entsprechend KDIGO 2012)

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 (Hogan & Radhakrishnan, 2013; Lombel et al., 2013; Floege, 2013):

I. Initiale MCD-Therapie		
Prednison oder Prednisolon als tägliche Einzeldosis von 1 mg/kgKG (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 bis 2,5 mg/kgKG/d für 8-12 Wochen	Relaps unter Cyclophosphamid fortpflanzungsfähiges Alter: Calcineurin-inhibitoren (CNI) (CsA 3-5 mg/kgKG/d oder Tacrolimus 0,05-0,1 mg/kg KG/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 1.000 mg 2x täglich für insgesamt 1-2 Jahre

Bemerkungen:

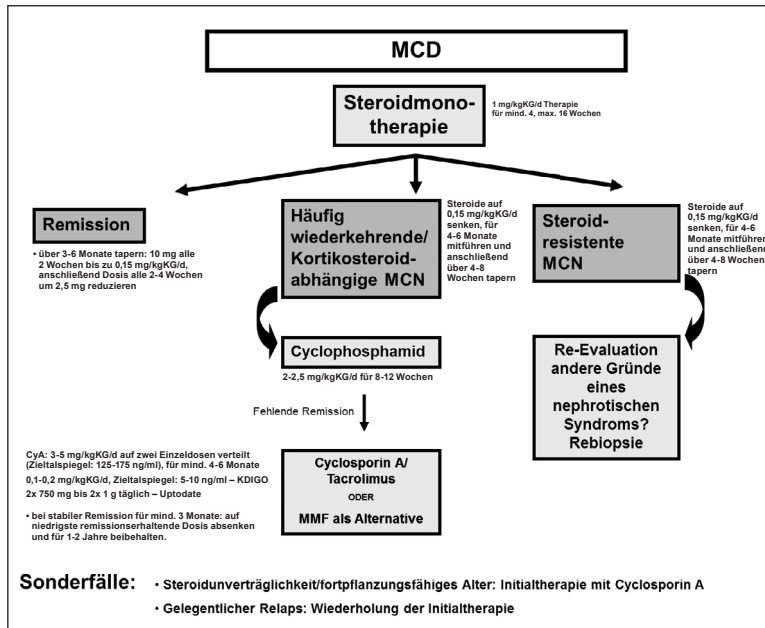
- 1) Bei fehlendem Therapieerfolg einer max. 12-wöchigen Cyclophosphamidtherapie sollte auf Calcineurininhibitoren (Spalte 3) gewechselt werden.
- 2) Für die Therapie mit Calcineurininhibitoren: Nachdem für 3 Monate eine stabile Remission erreicht wurde, sollte die Dosis so reduziert und dann für 1-2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

II. 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 (1 mg/kgKG/d).

Übersicht



Rituximab

Obwohl es keine größeren randomisierten Studien bei Erwachsenen gibt, existieren zahlreiche Berichte, welche einen positiven Effekt von Rituximab bei der häufig wiederkehrenden oder Kortikosteroid-abhängigen MCD dokumentieren. In der größten Studie hierzu (25 erwachsene Patienten mit Kortikosteroid-abhängiger MCD) erreichten alle Patienten eine komplette Remission nach 3 Monaten und 24 von 25 Patienten eine komplette Remission nach 12 Monaten (Takei et al., 2013). Als Dosis wurden 375 mg/m^2 zu Beginn und nach 6 Monaten appliziert (Takei et al., 2013). Daher ist bei Patienten mit einer Kortikosteroid-abhängigen MCD eine Rituximabtherapie zu erwägen, insbesondere, wenn eine Therapie mit Cyclophosphamide und Cyclosporin keine Remission herbeiführen konnte.

Literatur

Chugh S.S., Clement L.C. & Mace, C. (2012). New insights into human minimal change disease: lessons from animal models. *Am J Kidney Dis* 59, 284-292.

- Clement L.C., Avila-Casado C., Mace C. et al. (2011). Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med* 17, 117-122.
- Floege J. (2013). KDIGO-Leitlinien zur Behandlung von Glomerulonephritiden. *Der Nephrologe*, doi:10.1007/s11560-013-0754-z.
- Glasscock R.J. (2003). Secondary minimal change disease. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 18, Suppl 6, vi52-58.
- Hogan J. & Radhakrishnan J. (2013). The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol* 24, 702-711.
- Lombel R.M., Gipson D.S., Hodson E.M. & Kidney Disease: Improving Global O. (2013). Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 28, 415-426.
- Shalhoub R.J. (1974). Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 2, 556-560.
- Takei, T., Itabashi, M., Moriyama, T. et al. (2013). Effect of single-dose rituximab on steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 28, 1225-1232.
- Waldman M., Crew R.J., Valeri A. et al. (2007). Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2, 445-453.

Fokal-Segmentale Glomerulosklerose (FSGS)

Marcus J. Möller

Diagnose und Definition

Die fokale und segmentale Glomerulosklerose (FSGS) ist per Definition eine histologische Diagnose aus der Nierenbiopsie (D'Agati, Kaskel et al., 2011). Das bedeutet, immer wenn eine sklerotische Läsion in einem der Glomeruli gesehen wird, wird der Pathologe eine FSGS diagnostizieren. Aus historischen Gründen wird noch zwischen einer primären und sekundären FSGS unterschieden.

„Primäre FSGS“: Die FSGS tritt selten „primär“ („ideopathisch“) auf (d.h. ohne ersichtlichen spezifischen histologischen Nachweis einer primären Erkrankung, also vermutlich meist als Folge einer zugrunde liegenden *minimal change*-Nephropathie). Nach Meinung des Autors suggeriert der Ausdruck, dass die primäre FSGS eine eigene Krankheitsentität ist. Dies ist jedoch sehr wahrscheinlich nicht der Fall und die korrekte Bezeichnung wäre eher: „minimal change Nephropathie mit sekundärer FSGS“. Die FSGS zeigt hier lediglich an, dass die auslösende minimal change Nephropathie zu einem Nierenfunktionsverlust führt und deshalb eher aggressiv therapiert werden sollte.

„Sekundäre FSGS“: Weitaus häufiger ist die sekundäre FSGS, als gemeinsame Endstrecke aller sonstigen glomerulären Erkrankungen oder Läsionen, die zu einem chronischen Nierenfunktionsverlust führen (also praktisch alle). Da auch die primäre FSGS als Folge einer *minimal change*-Nephropathie auftritt, gibt es nach der persönlichen Meinung des Autors nur die sekundäre FSGS.

Pathogenese der FSGS

Ein sehr breites Spektrum initialer Schädigungen kann eine FSGS auslösen. Allen Auslösern gemeinsam scheint eine Schädigung der Podozyten (die zu Proteinurie und Verlust von Podozyten führt) und – im Unterschied zur *minimal change*-Nephropathie – eine fokale Aktivierung von glomerulären Parietalzellen zu sein (Smeets

& Moeller, 2012). Im Frühstadium bildet sich eine zelluläre Verbindung zwischen einem Segment des kapillären Konvoluts und der Bowman'schen Kapsel. Der Nachweis solcher „Adhäsionen“ ist diagnostisch und pathophysiologisch für die FSGS bedeutsam, da die Adhäsion als Eintrittspforte für aktivierte Parietalzellen in das betroffene Segment dient. Eingewanderte Parietalzellen legen Matrix ab, was zu einer fortschreitenden fokalen (= nur einige Glomeruli sind betroffen) und segmentalen (= nur einige Segmente des Glomerulus sind betroffen) Glomerulosklerose führt.

Epidemiologie

Wahrscheinlich weil die meisten Zivilisationserkrankungen (Bluthochdruck, Diabetes, Adipositas, etc.) auch zu einer sekundären FSGS führen können, ist die Inzidenz aller Formen der FSGS insgesamt zunehmend. In den USA waren im Jahre 2000 ca. 2,3% der Bevölkerung betroffen (0,2% in 1980) (Kitiyakara, Eggers et al., 2004). Im Allgemeinen ist eine FSGS häufiger in männlichen (ca. 2x) und schwarz-afrikanischen Patienten.

Im Vergleich zu anderen Glomerulopathien mit nephrotischem Syndrom kommen die membranöse GN, die MCN, die primäre FSGS, die membranoproliferative Glomerulonephritis und restliche GNs im Verhältnis von ca. 40:20:15:7:18 vor (Lewis, Baildom et al., 1988; Bhimma, Coovadia et al., 1997; Borok, Nathoo et al., 1997).

Klinik

Die „primäre FSGS“ sollte eher als sekundäre FSGS bei einer *minimal change*-GN bezeichnet werden und manifestiert sich mit einem meist plötzlich einsetzenden nephrotischen Syndrom (siehe Klinik der *minimal change*-GN).

Die klassische „sekundäre FSGS“ wird meist nebenbefundlich histologisch diagnostiziert, da ja per Definition eine glomeruläre Krankheit oder Schädigung vorliegen muss, die zur „sekundären FSGS“ geführt hat. Die klinischen Befunde sind deshalb auch vom breiten Spektrum der möglichen primären Erkrankung abhängig. Die Proteinurie ist meist geringer. Ödeme, Bluthochdruck, pathologischer U-Status (nephritisch oder nephrotisch) sind optionale Befunde.

Diagnose

In Erwachsenen muss eine Nierenbiopsie durchgeführt und elektronenmikroskopisch beurteilt werden. Für eine Abgrenzung gegenüber anderen Glomerulopathien (insbes. der *minimal change*-GN) ist für die Validität der Diagnose eine hohe Anzahl von Glomeruli

Klinisches Bild	Therapie	Bemerkungen
Subnephrotische Proteinurie ohne Symptome Wahrscheinliche Diagnose: „maladaptive FSGS“	Supportive Therapie: 1. optimale Blutdruck-einstellung (< 125/75 mmHg) 2. RAAS-Inhibition 3. Salzarme Kost (sonst wirken die RAAS Hemmer nicht)	Wenig Proteinurie impliziert die glomeruläre Vernarbung als Ursache und die Abwesenheit einer aktiven <i>minimal changes</i> -GN
Nephrotisches Syndrom, hohes Risiko für Komplikationen des nephrotischen Syndroms Wahrscheinliche Diagnose: „minimal changes-GN mit sekundärer FSGS“ (früher: „primäre FSGS“)	Supportive Therapie wie oben und Predniso(lo)n 1 mg/KG/Tag für bis zu 16 Wochen, wie bei <i>minimal changes</i> -GN	Ähnelt der Standardtherapie der <i>minimal change</i> -Nephropathie. Im Falle eines Rezi-divs und/oder „Steroidresistenz“ siehe Therapiealgorithmus Abbildung 1.

Tabelle 1
Therapeutische Optionen der „primären“ FSGS. Im Falle einer sekundären FSGS wird die Therapie auf die Behandlung der auslösenden Primärerkrankungen gelegt und die supportive Therapie optimiert.
RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron System (Appel & D'Agati, 2010)

in der Biopsie bedeutsam (idealerweise > 15 Glomeruli, d.h. bei Verdacht möglichst 2 Stanzzyylinder asservieren).

Therapie (für Erwachsene)

Die Klinik und Therapie der primären FSGS ähnelt der *minimal change*-GN (siehe Therapiealgorithmus Tabelle 1). Die Therapie-Empfehlungen sind lediglich etwas verschärft, da die FSGS zu irreversiblen Nierenfunktionsverlust führt und zum Teil weniger gut auf eine immunsuppressive Therapie anspricht.

Bei der sekundären FSGS mit subnephrotischer Proteinurie steht die Therapie der auslösenden Grunderkrankung im Vordergrund. Um die Progression der Niereninsuffizienz zu verlangsamen, ist eine optimale supportive Therapie anzustreben:

1. Optimale Blutdruckeinstellung (möglichst < 125/75 mmHg, Vasodilatoren meiden, Diuretika, RAAS-Hemmer und kardio-selektive Beta-Blocker sind zu bevorzugen),
2. Salz- und Eiweiß-reduzierte Kost (mindert das extrazelluläre Volumen, den Blutdruck und damit die GFR, was die Progression verlangsamt),
3. Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems,
4. Gabe eines Statins,

5. BMI < 25 (mindert ebenfalls das Blutvolumen und so die GFR) und regelmäßige körperliche Aktivität.

Die immunsuppressive Therapie der primären FSGS mit dem klinischen Erscheinungsbild einer *minimal change*-GN (nephrotisches Syndrom) ist, auch im Falle eines Rückfalls, etwas intensiver, aber dennoch grundsätzlich ähnlich der *minimal change*-GN (Abbildung 1). Im Gegensatz zur *minimal change*-GN kann bei der Steroid-resistenten primären FSGS zuerst mit Calcineurininhibitoren (+Steroid!) und erst sekundär mit Endoxan therapiert werden (Group, 2012). Eine Therapie mit Cyclosporin A (3-5 mg/Kg/Tag; initiale Talspiegel 125-175 ng/ml) oder Tacrolimus (0,05-0,1 mg/KG/Tag; initiale Talspiegel 5-10 ng/ml) sollte initial höhere Wirkspiegel anstreben und mit 0,15 mg/KG/Tag Prednisolon für 4-6 Monate kombiniert werden (dann über 4-8 Wochen ausschleichen) (Group, 2012). Nach Erreichen einer Remission sollten die Calcineurininhibitoren mit niedrigeren Wirkspiegeln für mindestens 1 Jahr fortgeführt und dann ggf. langsam ausgeschlichen werden. Wird eine starke Immunsuppression verabreicht, so sollte eine prophylaktische Antibiose z.B. mit Cotrim forte 3 Tabletten pro Woche erfolgen (Cave: nicht geben bei GFR < 30 ml/Min.).

Die kollabierende Variante der FSGS ist ein seltener Sonderfall und meist Folge einer akuten Toxizität (z.B. Pamidronattherapie, Therapie durch Absetzen des Medikaments) oder einer HIV-Infektion in meist schwarz-afrikanischen Patienten (Behandlung durch antiretrovirale Therapie).

Negative Prognosefaktoren für eine Progression der Niereninsuffizienz sind v.a. das Nicht-Erreichen einer Remission der Proteinurie (Korbet, Schwartz et al., 1994).

Literatur

- Appel G.B. & V.D. D'Agati (2010). Primary and Secondary (Non-Genetic) Causes of Focal and Segmental Glomerulosclerosis. In: J. Floege, R. J. Johnson & J. Feehally, *Comprehensive Clinical Nephrology* (S. 228-240). St. Louis, MO, USA, Elsevier.
- Bhimma R., H.M. Coovadia & M. Adhikari (1997). Nephrotic syndrome in South African children: changing perspectives over 20 years. *Pediatr Nephrol* 11 (4), 429-434.
- Borok M.Z., K.J. Nathoo, R. Gabriel & K.A. Porter (1997). Clinicopathological features of Zimbabwean patients with sustained proteinuria. *Cent Afr J Med* 43 (6), 152-158.

- D'Agati V.D., F.J. Kaskel & R.J. Falk (2011). Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 365 (25), 2398-2411.
- Group K.D.I.G.O.K.G.W. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2, 139-274.
- Kitiyakara C., P. Eggers & J.B. Kopp (2004). Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 44 (5), 815-825.
- Korbet S.M., M.M. Schwartz & E.J. Lewis (1994). Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 23 (6), 773-783.
- Lewis M.A., Baildom E.M., Davies N. et al. (1988). Steroid-sensitive minimal change nephrotic syndrome. Long-term follow-up. *Contrib Nephrol* 67, 226-228.
- Smeets B. & M.J. Moeller (2012). Parietal epithelial cells and podocytes in glomerular diseases. *Semin Nephrol* 32 (4), 357-367.

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 (Ruggenenti 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 zusammenhängt (Hemmelgarn et al., 2010). CKD und Proteinurie sind dabei unter den bedeutendsten kardiovaskulären Risikofaktoren, die aktuell bekannt sind (Tonelli et al., 2012). 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 Nierenerkran-

kungen (Bakris et al., 2000). Die Progression einer proteinurischen 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 mmHG und bei CKD mit Proteinurie > 1 g/g Krea ein Blutdruck von 125/75 mmHG 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. Es ist sehr wichtig zu betonen, dass eine zu starke Senkung des systolischen Blutdrucks, also auf Werte unter 110 mmHG systolisch, insbesondere beim älteren Patienten mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall und Progression der Nierenerkrankung verbunden sind (Jafar et al., 2003; Kovesdy et al., 2013; Weiner et al., 2007). Zu niedrige Blutdruckwerte sollten also vermieden werden. Es kann zusammengefasst werden, dass einer effektiven Blutdrucksenkung große Bedeutung bei der Therapie der Proteinurie zukommt. Nachdem mehrere jüngere Studien zeigen konnten, dass eine 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). Aber auch wenn die Ergänzung der RAS-Blockade mit Aliskiren zusätzlich zum ARB die Proteinurie bei diabetischer Nephropathie günstig beeinflussen konnte (Parving et al., 2008), kann weder Mortalität noch Progression der CKD günstig beeinflusst werden (Parving et al., 2012). Da gleichzeitig deutliche Nebenwirkungen in der Kombination aufgetreten sind, ist die Kombination von Aliskiren mit ARB (oder ACE-Hemmer) obsolet. Obwohl vom Konzept her die Kombination verschiedener Medikamente zur effektiven RAS-Blockade in der Therapie der Proteinurie Sinn machen würde, gibt es klare Daten, die eine Kombinationstherapie von ARB und ACE-Hemmern in der Therapie der CKD verbieten (Mann et al., 2008). Es ergab sich unter der Kombination aus ACE-Hemmer und ARB zwar eine Reduktion der Proteinurie, jedoch resultierte nicht nur eine raschere Progression der Nierenerkrankung, sondern auch eine erhöhte Mortalität bzw. Komplikationsrate in der ACE-Hemmer/ARB-Kombination.

Die COOPERATE-Studie, die initial eine Kombinationstherapie als effektiv demonstrierte, ist mittlerweile zurückgezogen worden wegen gefälschter bzw. nicht reproduzierbarer Daten (Nakao et al., 2003, 2009). Neben der ONTARGET-Studie, die zum ersten Mal die Kombinationstherapie als nicht ratsam darstellte, gibt es mittlerweile weitere Studien, die ebenfalls belegen, dass ACE-Hemmer nicht mit ARB kombiniert werden sollten (Tobe et al., 2011). Dies gilt ebenfalls für den nierenkranken Diabetiker (Fried et al., 2013). Es gilt also festzustellen, dass nach der aktuellen Studienlage eine Kombination aus ACE-Hemmern und ARB definitiv obsolet ist. ACE-Hemmer und ARB scheinen in ihrer antiproteinurischen Wirkung etwa gleichwertig. 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 (Hsu et al., 2013; Park & Hsu, 2013). 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 Hyperkaliämie 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 drin-

gend anzuraten (Wilmer et al., 2003). Unglücklicherweise scheint dies nur unzureichend für die fortgeschrittene diabetische Nephropathie zuzutreffen (Gerstein, 2013; Look et al., 2013). Kürzlich publizierte Daten zeigen Benefit der Gewichtsreduktion übergewichtiger Diabetiker in Bezug auf Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall über ein Follow-up von 13 Jahren.

4. Stopp des Nikotinkonsums

Das Zigarettenrauchen erhöht das Ausmaß der Proteinurie bei proteinurischen Nierenerkrankungen und ist assoziiert mit einer ungünstigen Beeinflussung der Progression der CKD (Wilmer et al., 2003). Dabei konnte gezeigt werden, dass das Kondensat des Zigarettenrauchs im Versuchstier sowohl die Proteinurie als auch die Glomerulosklerose aggraviert. Selbstverständlich ist der Zigarettenrauch auch mit einer deutlich erhöhten Gefahr kardiovaskulärer Komplikationen beim sowieso bereits hoch gefährdeten CKD-Patienten assoziiert. Deshalb muss dem Stopp eines Nikotinkonsums Aufmerksamkeit und dem Patienten die nötige Unterstützung zukommen. Dies kann durchaus in vielen Fällen psychosomatische Interventionen erfordern, welche auch vom Nephrologen eingeleitet werden müssen.

5. Kochsalzarme und eiweißkontrollierte Diät

Für die Einschränkung der Kochsalzaufnahme gibt es eine Vielzahl von Argumenten beim proteinurischen Patienten (Krikken et al., 2009). Es konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass hohe Kochsalzaufnahme nicht nur die Effektivität der diuretischen Therapie verhindert, sondern vor allem auch die antiproteinurische Wirkung von ACE-Hemmern, ARB oder Calciumantagonisten selbst bei normalem Blutdruck ungünstig beeinflusst (Esnault et al., 2005). Im Gegensatz hierzu führt eine Natriumdepletion zu einer Verstärkung des antiproteinurischen Effekts von ACE-Hemmern (Buter et al., 1998; Esnault et al., 2005) und vermindert per se bereits die Proteinurie (Swift et al., 2005). Darüber hinaus scheint eine hohe Kochsalzaufnahme die Progression der chronischen Nierenerkrankung ungünstig zu beeinflussen (Mishra et al., 2005) – mit Effekten, die blutdruckabhängig und blutdruckunabhängig sind. Insofern ist eine Einschränkung der Kochsalzaufnahme auf unter 5 g/Tag anzustreben. Der positive Effekt der natriumarmen Ernäh-

rung kann verstärkt werden durch die negative Natriumbilanz bei Einsatz eines Diuretikums. Bei Patienten, die mit ACE-Hemmer oder ARB therapiert werden, führt die Kombination aus Kochsalzrestriktion mit einem Diuretikum zu einer deutlichen Verstärkung des antiproteinurischen Effekts verglichen mit einer der beiden Interventionen alleine (Buter et al., 1998; Vogt et al., 2008).

Nach wie vor gibt es eine gewisse Rationale zur Eiweißrestriktion bei nephrotischem Syndrom. Allerdings kann die deutliche Eiweißrestriktion auf unter 0,8 g/kgKG/Tag, welche Gegenstand der Therapie vor einigen Jahren war, nicht mehr generell so empfohlen werden. Eine moderate Eiweißrestriktion (0,8-1,0 g/kgKG/Tag) reduziert jedoch Proteinurie und Progression der CKD (Ikizler, 2009). Hierbei ist das Auftreten einer Malnutrition dringend zu vermeiden, da die Malnutrition als prognostisch ungünstiger Faktor beim Einsetzen einer Dialysetherapie bei fortgeschrittener Nierenerkrankung gilt. Mittlerweile sind ausgesprochen gute Daten publiziert, die einen großen Vorteil mediterraner Ernährung (Olivenöl, Nüsse) und des Genusses von moderaten Mengen an Alkohol in Bezug auf Mortalität und Progression der Nierenerkrankung zeigen (Bao et al., 2013; Dunkler et al., 2013; Estruch et al., 2013).

6. Statine und Therapie der Hyperlipidämie

Es konnte gezeigt werden, dass Statine effektiv Cholesterin und LDL-Cholesterin auch beim nephrotischen Syndrom senken können (Rabelink et al., 1988). Dabei werden allerdings die Zielwerte in der Regel nur bei deutlich höherer Dosis eines Statins erreichbar. Die Entscheidung über den Einsatz einer lipidsenkenden Therapie muss im Einzelfall geklärt werden. Dabei gilt, dass die effektivste lipidsenkende Therapie in der Kontrolle der Proteinurie und der Therapie der Grundkrankheit besteht. Insofern kommt gerade bei der lipidsenkenden Therapie dem Einsatz von ACE-Hemmern/ARB durch Kontrolle der Proteinurie besondere Bedeutung zu. Es gibt Hinweise, dass Statine bei nephrotischem Syndrom die Endothelfunktion verbessern (Dogra et al., 2002) und die Progression der CKD hemmen können (Shepherd et al., 2007), weshalb Statine in der Regel Teil der Therapie proteinurischer Nierenerkrankungen sind. Im Rattenmodell konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von Rosuvastatin zur RAS-Blockade eine Proteinurie bei diabetischen Ratten komplett verhindern konnte (Zoja et al., 2011). Diese Daten konnten jedoch am Menschen bislang noch nicht bestätigt werden (Ruggenti et al., 2010). Jüngste Hinweise, dass die Statintherapie

die Rate an thrombembolischen Komplikationen bei nephrotischem Syndrom reduzieren kann, sind äußerst interessant, bedürfen jedoch noch der genaueren Bestätigung (Resh et al., 2011).

7. Vermeidung von nicht-steroidalen Antiphlogistika

Ohne Zweifel sind nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) bei proteinurischen Nierenerkrankungen ausgesprochen ungünstig. Sie vermindern die antiproteinurische Wirkung von ACE-Hemmern, verschlechtern die Wirksamkeit der RAS-Blockade zur Blutdrucksenkung, wirken nephrotoxisch und sind darüber hinaus mit einer erhöhten Rate an akutem Nierenversagen verbunden. Ganz besonders bedeutsam ist jedoch die Tatsache, dass viele proteinurische Nierenerkrankungen chronisch verlaufen und über viele Jahre zu einem ganz langsamen Verlust der Nierenfunktion führen. Der Einsatz von NSAID kann dabei immer wieder kleinste akute Schäden setzen, die die Spirale der Verschlechterung der Nierenfunktion ungünstig beeinflussen (Dear & Yuen, 2008). Deshalb ist der Einsatz von NSAID und ebenso Cox-2-Inhibitoren dringend zu vermeiden. Sollten Schmerzmittel eingesetzt werden müssen, kann Paracetamol oder Metamizol recht sicher eingesetzt werden.

8. Natriumbikarbonat zur Nephroprotektion

Eine kürzliche Studie schlägt vor, dass die orale Gabe von Natriumbikarbonat renoprotektiv wirkt (de Brito-Ashurst et al., 2009). Dabei konnten die Autoren zeigen, dass die Intervention mit oralem Bikarbonat zu einer dramatischen Verzögerung des Einsatzes einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz führte. Allerdings handelt es sich bei der vorliegenden Studie um eine recht kleine Studie. Ob orales Bikarbonat wirklich proteinurische und nicht-proteinurische Nierenerkrankungen so günstig beeinflussen kann, muss in weiteren Studien noch geklärt werden (Kovesdy & Kalantar-Zadeh, 2010).

9. Blutzuckerkontrolle

Es ist unstrittig, dass die strikte Blutzuckerkontrolle das Auftreten einer Mikroalbuminurie beim Typ-1-Diabetiker verzögern kann. Eine Progressionshemmung ist dabei zumindest in Frühphasen

der Nephropathie möglich. So konnte gezeigt werden, dass die Pankreastransplantation beim Typ-1-Diabetiker das Auftreten und den Verlauf einer diabetischen Nephropathie günstig beeinflusst. Daten der UKPDS-Studie zeigten darüber hinaus, dass der Vorteil einer intensiven antihyperglykämischen Therapie in Bezug auf die mikrovaskulären Endpunkte wie Mikroalbuminurie über viele Jahre anhalten. Dennoch ist die Effektivität einer blutzuckersenkenden Therapie mit der dramatischen Effektivität einer blutdrucksenkenden Therapie nicht vergleichbar (Vijan & Hayward, 2003). Ist es also sinnvoll, eine normnahe Blutzuckereinstellung beim Typ-2-Diabetiker zu erzwingen? Dieser Frage widmeten sich in den vergangenen Jahren mehrere Studien (Dluhy & McMahon, 2008). Dabei wurde in der ACCORD-Studie untersucht, ob die intensive Blutzuckereinstellung mit einem HbA1c-Ziel von $\leq 6,0\%$ einen günstigen Effekt auf die primären Endpunkte nichttödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod hat. Diese Studie musste vor Abschluss der Auswertung abgebrochen werden, da sich eine Übersterblichkeit in der intensiv behandelten Gruppe ergab (Gerstein et al., 2008). Weder auf die mikro- noch auf die makrovaskulären Endpunkte ließen sich positive Effekte nachweisen. Eine zweite Studie, die etwas vorsichtiger in der Blutzuckereinstellung angelegt war, hatte zum Ziel, den HbA1c auf $< 6,5\%$ einzustellen. Auch hier waren makrovaskuläre und mikrovaskuläre Endpunkte definiert. Jedoch konnten auch in dieser ADVANCE-Studie keine signifikanten positiven Effekte auf die Mortalität erzielt werden. Die makrovaskulären Endpunkte und die Mortalität blieben unbeeinflusst. Es fand sich jedoch ein leichter Trend zur positiven Beeinflussung mikrovaskulärer Endpunkte und im engeren Sinne der Mikroalbuminurie. Insofern ist die adäquate Blutzuckereinstellung sicherlich sinnvoll. Zu einer extrem intensiven Blutzuckereinstellung kann aber beim Typ-2-Diabetiker nicht geraten werden. Die amerikanischen Leitlinien (American Diabetes Association) empfehlen deshalb insbesondere beim älteren Typ-2-Diabetiker ein HbA1c-Ziel $< 7\%$. Insbesondere sollte eine Polymedikation mit mehr als 2-3 Diabetes-Medikamenten vermieden werden.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass die konsequente antiproteinurische Therapie zu einer modernen Therapie proteinurischer Nierenerkrankung gehört. Besonderes Augenmerk gilt dabei der konsequenten Blutdruckeinstellung, der RAS-Blockade und der Vermeidung ungünstiger Progressionsfaktoren. Diese Therapieziele erfordern den Einsatz einer Kombinationsmedikation, die in der Regel zumindest ein Diuretikum und ein Medikament zur RAS-Blockade in ausreichender Dosierung beinhaltet. Eine Kombi-

nation verschiedener RAS-blockierender Medikamente ist obsolet. Wichtig scheint darüber hinaus zu betonen, dass eine frühe Vorstellung proteinurischer Patienten beim Nephrologen maßgeblich zur Verbesserung der Prognose dieser Patienten beitragen kann. Notfallmäßige Dialyseeinleitungen bei Urämie oder Hyperkaliämie, schwere metabolische Azidosen und ausgeprägte Volumenentgleisungen lassen sich durch die Kooperation verschiedener Fachdisziplinen einfach vermeiden. In vielen Studien zeigen sich bereits jetzt die positiven Effekte des modernen Ansatzes einer konsequenten antiproteinurischen und progressionshemmenden Therapie der chronischen Nierenerkrankung, was Mut machen sollte, diese konsequent umzusetzen.

Literatur

- Lancet (2009). Retraction – Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 374, 1226.
- Agodoa L.Y., Appel L., Bakris G.L. et al. (2001). Effect of ramipril vs. amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama* 285, 2719-2728.
- Bakris G.L., Weir M.R., Secic M. et al. (2004). Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney international* 65, 1991-2002.
- Bakris G.L., Williams M., Dworkin L. et al. (2000). Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 36, 646-661.
- Bao Y., Han J., Hu F.B. et al. (2013). Association of nut consumption with total and cause-specific mortality. *The New England journal of medicine* 369, 2001-2011.
- Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. (2001). Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine* 345, 861-869.
- Burgess E., Muirhead N., Rene de Cotret P. et al. (2009). Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 20, 893-900.
- Buter H., Hemmelder M.H., Navis G. et al. (1998). The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can

- be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant* 13, 1682-1685.
- de Brito-Ashurst I., Varaganam M., Raftery M.J. & Yaqoob M.M. (2009). Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 20, 2075-2084.
- Dear J.W. & Yuen P.S. (2008). Setting the stage for acute-on-chronic kidney injury. *Kidney international* 74, 7-9.
- Dluhy R.G. & McMahon G.T. (2008). Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *The New England journal of medicine* 358, 2630-2633.
- Dogra G.K., Watts G.F., Herrmann S. et al. (2002). Statin therapy improves brachial artery endothelial function in nephrotic syndrome. *Kidney international* 62, 550-557.
- Dunkler D., Dehghan M., Teo K.K. et al. (2013). Diet and kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *JAMA internal medicine* 173, 1682-1692.
- Esnault V.L., Ekhlās A., Delcroix C. et al. (2005). Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. *J Am Soc Nephrol* 16, 474-481.
- Estruch R., Ros E. & Martinez-Gonzalez M.A. (2013). Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *The New England journal of medicine* 369, 676-677.
- Fried L.F., Emanuele N., Zhang J.H. et al. (2013). Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *The New England journal of medicine* 369, 1892-1903.
- Gerstein H.C. (2013). Do lifestyle changes reduce serious outcomes in diabetes? *The New England journal of medicine* 369, 189-190.
- Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q. et al. (2001). Albuminuria and risk of cardiovascular events, death & heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *Jama* 286, 421-426.
- Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. (2008). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 358, 2545-2559.
- Hemmelgarn B.R., Manns B.J., Lloyd A. et al. (2010). Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *Jama* 303, 423-429.
- Hou F.F., Zhang X., Zhang G.H. et al. (2006). Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *The New England journal of medicine* 354, 131-140.
- Hsu T.W., Liu J.S., Hung S.C. et al. (2013). Renoprotective Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Patients With Predialysis Advanced Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Anemia. *JAMA internal medicine* 131 (12), 1525-1531.

- Ikizler T.A. (2009). Dietary protein restriction in CKD: the debate continues. *Am J Kidney Dis* 53, 189-191.
- Ito S. (2010). Usefulness of RAS inhibition depends on baseline albuminuria. *Nature reviews* 6, 10-11.
- Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. et al. (2003). Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Annals of internal medicine* 139, 244-252.
- Kovesdy C.P., Bleyer A.J., Molnar et al. (2013). Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Annals of internal medicine* 159, 233-242.
- Kovesdy C.P. & Kalantar-Zadeh K. (2010). Oral bicarbonate: renoprotective in CKD? *Nature reviews* 6, 15-17.
- Krikken J.A., Laverman G.D. & Navis G. (2009). Benefits of dietary sodium restriction in the management of chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension* 18, 531-538.
- Kunz R., Friedrich C., Wolbers M. & Mann J.F. (2008). Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Annals of internal medicine* 148, 30-48.
- Look A.R.G., Wing R.R., Bolin et al. (2013). Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 369, 145-154.
- Mann J.F., Schmieder R.E., Dyal L. et al. (2009). Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 151, 1-10, W11-12.
- Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. et al. (2008). Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 372, 547-553.
- Mishra S.I., Jones-Burton C., Fink J.C. et al. (2005). Does dietary salt increase the risk for progression of kidney disease? *Current hypertension reports* 7, 385-391.
- Muller D.N. & Luft F.C. (2006). Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 1, 221-228.
- Nakao N., Yoshimura A., Morita H. et al. (2003). Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 361, 117-124.
- Park M. & Hsu C.Y. (2013). An ACE in the Hole for Patients With Advanced Chronic Kidney Disease? *JAMA internal medicine*.

- Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J. et al. (2012). Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 367, 2204-2213.
- Parving H.H., Persson F., Lewis J.B. et al. (2008). Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine* 358, 2433-2446.
- Perna A., Ruggenti P., Testa A. et al. (2000). ACE genotype and ACE inhibitors induced renoprotection in chronic proteinuric nephropathies. *Kidney international* 57, 274-281.
- Peterson J.C., Adler S., Burkart J.M. et al. (1995). Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Annals of internal medicine* 123, 754-762.
- Pilz B., Shagdarsuren E., Wellner M. et al. (2005). Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 46, 569-576.
- Rabelink A.J., Hene R.J., Erkelens D.W. et al. (1988). Effects of simvastatin and cholestyramine on lipoprotein profile in hyperlipidaemia of nephrotic syndrome. *Lancet* 2, 1335-1338.
- Remuzzi G., Chiurciu C. & Ruggenti P. (2004). Proteinuria predicting outcome in renal disease: nondiabetic nephropathies (REIN). *Kidney Int Suppl*, S90-96.
- Resh M., Mahmoodi B.K., Navis G.J. et al. (2011). Statin use in patients with nephrotic syndrome is associated with a lower risk of venous thromboembolism. *Thrombosis research* 127 (5).
- Ruggenti P., Perna A., Gherardi G. et al. (1999). Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 354, 359-364.
- Ruggenti P., Perna A., Tonelli M. et al. (2010). Effects of add-on fluvastatin therapy in patients with chronic proteinuric nephropathy on dual renin-angiotensin system blockade: the ESPLANADE trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 5, 1928-1938.
- Ruggenti P., Perticucci E., Cravedi P. et al. (2008). Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 19, 1213-1224.
- Sarafidis P.A., Khosla N. & Bakris G.L. (2007). Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 49, 12-26.
- Shepherd J., Kastelein J.J., Bittner V. et al. (2007). Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2, 1131-1139.
- Sokol S.I., Portnay E.L., Curtis J.P. et al. (2004). Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system for the secondary prevention of stroke. *Neurology* 63, 208-213.