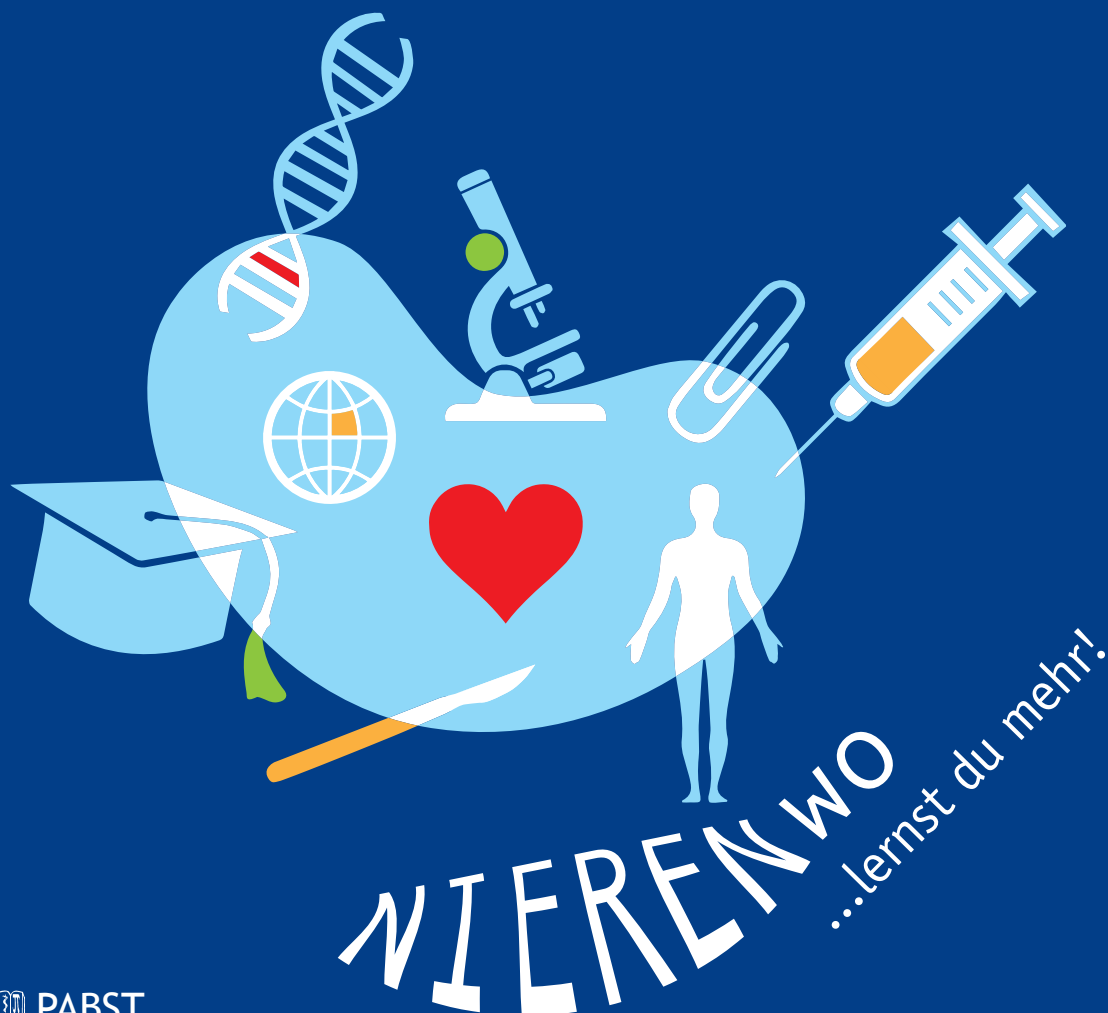


Akademie Niere (Hrsg.)

Lehrbuch für Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2016



Münster 2016



Akademie Niere (Hrsg.)

Lehrbuch für Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2016

Begleitbuch zum
XI. Intensivkurs Nieren- und Hochdruckkrankheiten
der Akademie Niere

18. bis 22. April 2016
Münster



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem **Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

Akademie Niere

Seumestraße 8

D-10245 Berlin

Tel.: +49 (0)30 52137273

Fax: +49 (0)30 52137274

E-Mail: info@akademie-niere.de

www.akademie-niere.de

© 2016 Pabst Science Publishers
49525 Lengerich/Westf.

Druck: ISBN 978-3-95853-174-1

eBook: ISBN 978-3-95853-175-8 (www.ciando.com)

Formatierung: µ

Druck: booksfactory.de

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

ca. 1.000 Ärzte haben sich bisher über unseren innovativen Intensivkurs „Nieren- und Hochdruckkrankheiten“ auf den neusten Wissensstand in der Nephrologie gebracht.

Wir freuen uns sehr, Sie nun bereits zum 11. Mal nach Münster einladen zu dürfen. Innerhalb von fünf Tagen werden aktuelle Themen der klinischen Nephrologie von international ausgewiesenen Moderatoren und hervorragenden Rednern hochaktuell und praxisnah dargestellt. In persönlicher Atmosphäre bleibt viel Zeit für Fragen, Diskussionen und Einbeziehung von klinisch interessanten Fällen. Ihre Teilnahme an dem Intensivkurs wird durch eine Teilnahmebescheinigung der Akademie Niere belegt. Die zuständige Ärztekammer Westfalen-Lippe hat die Veranstaltung mit 38 CME-Punkten zertifiziert. Sie erhalten eine praxisrelevante Zusammenfassung aller Vorträge als Lehrbuch. Die Teilnehmerzahl ist auf 90 Personen beschränkt.

Freuen Sie sich auf ein abwechslungsreiches Programm, das entsprechend der Teilnehmerwünsche jährlich angepasst wird.

Wir freuen uns auf Ihr Kommen!

Eva Brand und Hermann Pavenstädt

Wer ist ein Nephrologe?

„Es gibt Geschichten von Assistenzärzten, die religiös, ungläubig oder Agnostiker waren, bis sie zur Nephrologie kamen und eine Vorstellung davon entwickelten, was in einer Niere wirklich vor sich geht – woraufhin sie mystische Erlebnisse hatten und erkannten, dass nur eine allwissende göttliche Intelligenz so etwas wie eine Niere erfinden könnte.

Das hochempfindliche Gleichgewicht von Elektrolyten, Hormonen, Giften, Flüssigkeiten, Gasen in Lösungen, Zucker und Partikeln, die über Membranen in den Nieren ausgetauscht werden, ist für den sterblichen Verstand kaum fassbar.

Jemand hat mal bemerkt, dass der heilige Paulus – wenn er heute leben würde – auf dem Weg nach Damaskus nicht wegen eines Blitzstrahls vom Pferd gestürzt wäre; er wäre heute ein Assistenzarzt der Nephrologie, der angesichts der unglaublichen Komplexität einer Niere die Sprache verliert.

Manche Nierenfachärzte gaben sogar ihre Praxis auf und wurden Fernsehprediger; sie gingen mit einem anatomischen Modell der Niere auf Sendung und verkündigten, das Ewige Leben könne nur durch ein tiefes Verständnis der Niere erlangt werden.“

(aus Richard Dooling, Bett Fünf)

Inhalt

Programm	9
Moderatoren/Referenten	14

■ Glomeruläre Erkrankungen

Minimal Change Disease <i>Tobias B. Huber</i>	17
Fokal-Segmentale Glomerulosklerose (FSGS) <i>Marcus J. Möller</i>	23
Symptomatische Therapie bei nephrotischem Syndrom: Was ist gesichert? <i>Thomas Benzing</i>	28
Membranoproliferative Glomerulonephritis/C3-Glomerulopathien <i>Harald Rupperecht</i>	41
IgA-Nephropathie und Purpura Schönlein-Henoch <i>Jürgen Floege</i>	57
Die membranöse Glomerulonephritis <i>Hermann Pavenstädt</i>	70
Alport-Syndrom <i>Oliver Gross</i>	84

■ Nierenbeteiligung bei Systemerkrankungen

SLE und Lupusnephritis <i>Annett Jacobi & Hermann Pavenstädt</i>	97
CKD und kardiovaskuläre Erkrankungen: ein Fokus auf Phosphat und FGF-23 <i>Marcus Brand</i>	115
Akute Nierenschädigung bei Sepsis <i>Philipp Kümpers</i>	129
Aktuelle Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie der ADPKD <i>Thomas Benzing</i>	140
Interstitielle Nephritis <i>Michael Zeisberg</i>	162

Diabetestherapie und Niere <i>Harald Rupprecht</i>	170
Die diabetische Nephropathie <i>Harald Rupprecht & Hermann Pavenstädt</i>	183
ANCA-assoziierte Vaskulitiden <i>Kirsten de Groot</i>	203
Differenzierung thrombotischer Mikroangiopathien <i>Jan Beneke & Jan Menne</i>	220
Paraproteinämien und Niere <i>Harald Rupprecht</i>	233
Monitoring von Patienten unter fortgesetzter Immunsuppression <i>Kirsten de Groot</i>	254

■ Chronische Niereninsuffizienz, Nierenersatzverfahren

KDIGO-Guidelines zu Evaluierung und Management chronischer Niereninsuffizienz <i>Elke Schöffner</i>	261
CKD – Auswahl des Dialyseverfahrens HD, PD oder konservative Therapie <i>Dominik M. Alscher</i>	273
CKD/HD/PD: CKD-MBD-Management <i>Markus Ketteler</i>	280
Renale Anämie <i>Christian Rosenberger</i>	289
CKD/HD/PD: Virushepatitis <i>Matthias Girndt</i>	310
Dialysedosis. Zu (langen) Leben zu wenig, zum (schnellen) Sterben zu viel? <i>Gabriele Eden & Jan T. Kielstein</i>	325
Ernährung bei Nierenerkrankungen <i>Martin K. Kuhlmann</i>	337
Hämodialysekatheter <i>Fabienne Aregger</i>	358
Der demente Dialysepatient. Ethische und rechtliche Aspekte <i>Susanne Kuhlmann</i>	364
Differentialindikation verschiedener PD-Modalitäten <i>Andreas Fußhöller</i>	376

PD: Prophylaxe und Therapie von Exit-Site-Infektionen und Peritonitis <i>Vedat Schwenger</i>	381
---	-----

■ Säure-Basen-Haushalt/Elektrolytstörungen/Akutes Nierenversagen

Kaliumstoffwechsel <i>Ralph Kettritz</i>	401
Klinisch relevante Säure-Basen-Störungen <i>Martin Bek</i>	407
Wasserhaushalt – Hyponatriämie <i>Ralph Kettritz</i>	417
Akutes Nierenversagen/Akute Nierenschädigung (ANS): Definition, Prognose und Stellenwert von Biomarkern <i>Kai M. Schmidt-Ott</i>	422
Extrakorporale Therapie bei akuter Nierenschädigung – VW ³ Vermeidbar? Wann? Was? Wie? <i>Julius J. Schmidt & Jan T. Kielstein</i>	438

■ Nierentransplantation

Vorbereitung von Transplantatempfängern und Lebendspendern <i>Barbara Suwelack</i>	455
Nierentransplantation und operative Komplikationen <i>Hans Jürgen Schlitt & Marcus Nils Scherer</i>	472
Immunsuppression nach Nierentransplantation <i>Ulrich Kunzendorf</i>	488
Transplantation beim „hoch-immunisierten“ Patienten <i>Stefan Schaub</i>	503

■ Hypertonie

Modernes antihypertensives Management – was ist praxisrelevant? Update 2016 <i>Eva Brand</i>	515
Diagnostik der sekundären Hypertonieformen <i>Martin Hausberg</i>	529

Sport und Hypertonie <i>Stefan-Martin Brand</i>	539
Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft <i>Dominik Tacuri-Strasser</i>	546
Antihypertensiva der ersten Wahl und Reserveantihypertensiva <i>Joachim Hoyer</i>	569
Management bei therapierefraktärer Hypertonie <i>Lars Christian Rump</i>	597
Autorinnen und Autoren	610

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. Schöffner
- 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)*

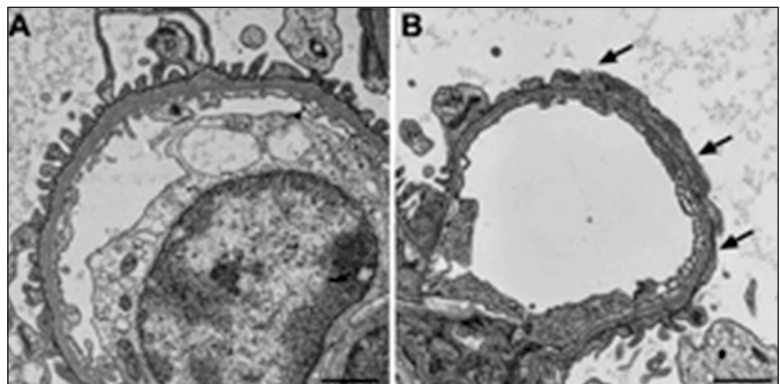
Einleitung

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:

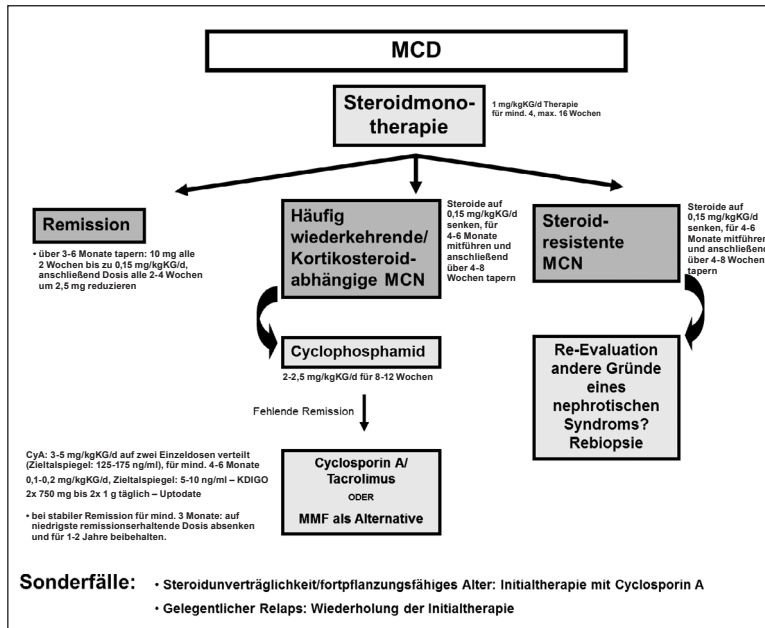
- 1) Bei fehlendem Therapieerfolg einer max. 12-wöchigen Cyclophosphamidtherapie sollte auf Calcineurininhibitoren (Spalte 3) gewechselt werden.
- 2) Für die Therapie mit Calcineurininhibitoren: Nachdem für 3 Monate eine stabile Remission erreicht wurde, sollte die Dosis so reduziert und dann für 1-2 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/m² 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.

- Swift P.A., Markandu N.D., Sagnella G.A. et al. (2005). Modest salt reduction reduces blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives: a randomized control trial. *Hypertension* 46, 308-312.
- Teo K.K., Mitchell L.B., Pogue J. et al. (2004). Effect of ramipril in reducing sudden deaths and nonfatal cardiac arrests in high-risk individuals without heart failure or left ventricular dysfunction. *Circulation* 110, 1413-1417.
- Tobe S.W., Clase C.M., Gao P. et al. (2011). Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation* 123, 1098-1107.
- Tonelli M., Muntner P., Lloyd A. et al. (2012). Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 380, 807-814.
- Vijan S. & Hayward R.A. (2003). Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Annals of internal medicine* 138, 593-602.
- Vogt L., Waanders F., Boomsma F. et al. (2008). Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 19, 999-1007.
- Weiner D.E., Tighiouart H., Levey A.S. et al. (2007). Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 18, 960-966.
- Wilmer W.A., Rovin B.H., Hebert C.J. et al. (2003). Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol* 14, 3217-3232.
- Zoja C., Corna D., Gagliardini E. et al. (2011). Adding a statin to a combination of ACE inhibitor and ARB normalizes proteinuria in experimental diabetes, which translates into full renoprotection. *American journal of physiology* 299, F1203-1211.

Membranoproliferative Glomerulonephritis/ C3-Glomerulopathien

Harald Rupprecht

Der Begriff membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN) wird von den zwei charakteristischen histologischen Läsionen der Erkrankung abgeleitet:

- Verdickung der Basalmembran durch Ablagerung von Immunkomplexen und/oder Komplementbestandteilen, Interposition von Mesangiumzellen zwischen Basalmembran und Endothelzellen und die Formation neuer Basalmembran (Abbildungen 1 und 2).*

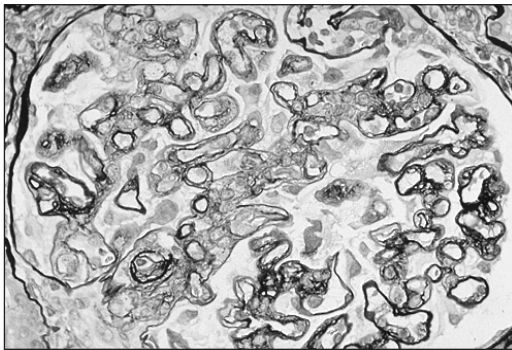


Abbildung 1
Ausgedehnte
Doppelkonturierung
der glomerulären
Basalmembran
(Silberfärbung)

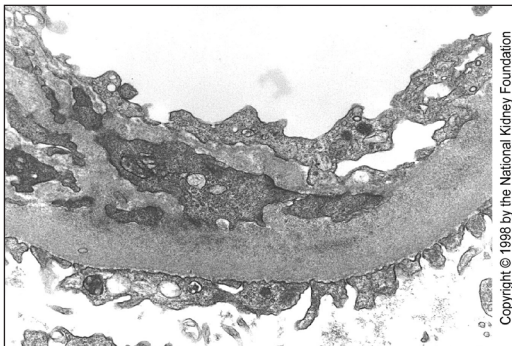


Abbildung 2
Mesangiale
Interposition.
Führt zu Doppel-
konturierung
der Basalmembran
(„tram-track“)

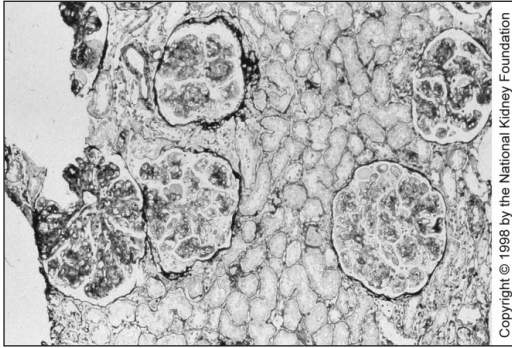


Abbildung 3
*Diffuse Lobulierung der Glomeruli durch
ausgedehnte endokapilläre Proliferation*

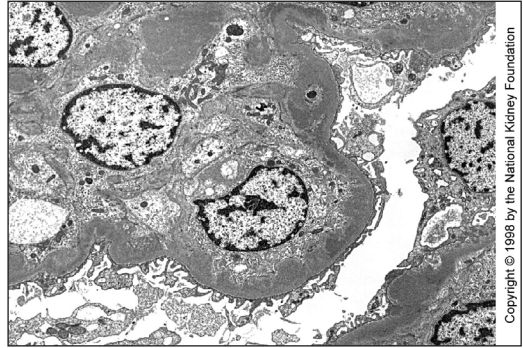


Abbildung 4
*MPGN I; subendotheliale und mesangiale
Immunkomplex-Deposits*

- *Gesteigerte mesangiale und endokapilläre Zellularität, die zu einem lobulären Aspekt des Schlingenkonvoluts führt. Die gesteigerte Zellularität ist bedingt durch eine Proliferation von Mesangiumzellen und den Einstrom von zirkulierenden Monozyten (Abbildung 3).*

Pathophysiologie und Klassifizierung

Die MPGN wurde bislang gemäß des elektronenmikroskopischen Erscheinungsbildes als MPGN Typ I, II oder III klassifiziert, wobei der Typ II auch als „dense deposit disease“ beschrieben war (Abbildungen 4-6).

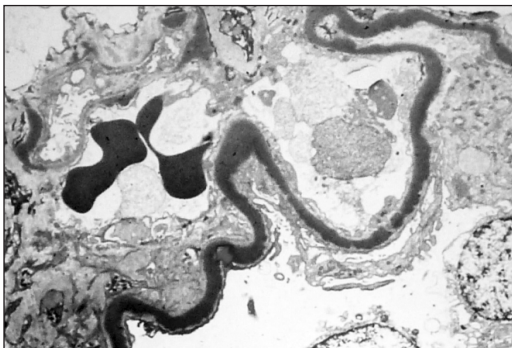


Abbildung 5
*MPGN II (dense deposit disease); bandförmige stark
elektronendichte Ablagerungen entlang der GBM*

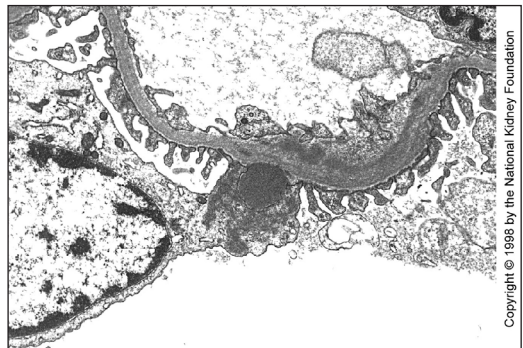


Abbildung 6
*MPGN III; subendotheliale und subepitheliale
Deposits*

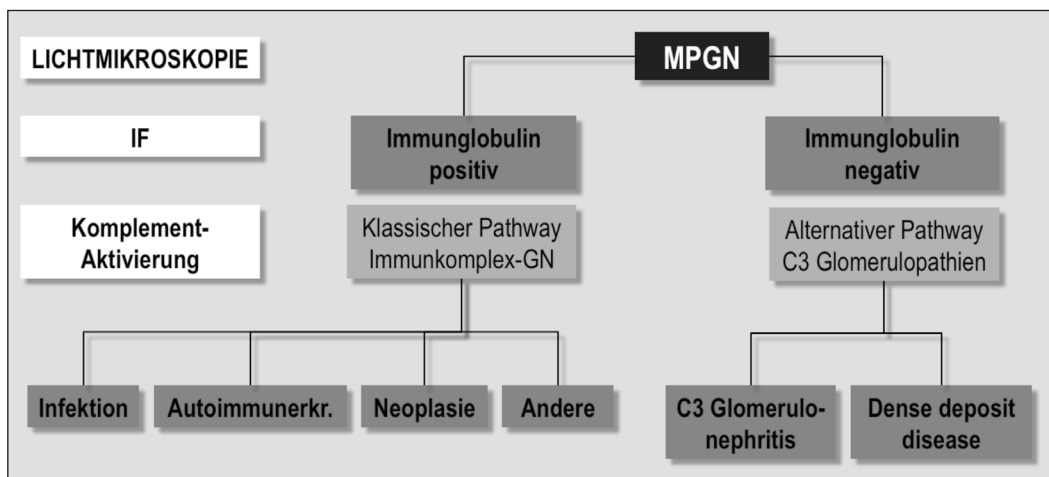


Abbildung 7
Einteilung der MPGN nach
Immunglobulin-Nachweis
in der Immunfluoreszenz

- Typ I: Immunablagerungen im Mesangium und im Subendothelialraum.
- Typ II: Dense deposit disease. Dichte, bandartige Ablagerungen entlang der Basalmembran von Glomeruli, Tubuli und Bowman'scher Kapsel.
- Typ III: Subepitheliale Ablagerungen zusätzlich zu den mesangialen und subendothelialen Ablagerungen des Typ I mit komplexer Aufsplitterung der GBM.

Diese Einteilung ist mittlerweile verlassen, da sie mit einer doch deutlichen Überlappung zwischen den einzelnen Typen verbunden war. Eine neue Klassifizierung, die auf pathophysiologischen Prozessen beruht, hilft sowohl die Evaluation der Patienten als auch die Therapie zielgerichteter durchzuführen. In diesem System wird die MPGN in Formen eingeteilt, die Immunkomplex-vermittelt sind (Immunglobulin-negativ in der Immunfluoreszenz), solche, die durch eine Aktivierung des alternativen Komplementwegs ausgelöst sind (Immunglobulin-negativ oder schwach positiv) (Abbildung 7), und selten solche, die weder Immunkomplex- noch Komplementablagerungen aufweisen und meist auf einem Endothelzellschaden im Rahmen einer chronischen oder abgeheilten thrombotischen Mikroangiopathie beruhen (nicht in Abbildung 7 aufgeführt) [20].

Immunkomplex-assoziierte MPGN (Immunglobulin-positive MPGN)

Immunkomplex-assoziierte Formen der MPGN (MPGN I und III) werden durch eine chronische Antigenämie oder zirkulierende Immunkomplexe ausgelöst. In den meisten Fällen lässt sich eine

Antigener Stimulus	Assoziierte Erkrankung	Diagnostik
Infektiös	HBV, HCV, HIV, Hantavirus, Bakterielle Endokarditis, Shuntnephritis, Malaria, Schistosomiasis, Lepra, Helminthen, Mykoplasmen, Borrelien, Pilze	HBV, HCV, HIV-Diagnostik, Cryoglobuline, ECHO
Autoimmunerkrankungen	SLE, Sjögren, Sklerodermie, RA	ANA, dsDNA, ANA-Differenzierung, RF, CCP-Ak
Paraproteinämien	MGUS, Leukämie, Lymphom, Myelom	Elpho, Immunfixation, FLC-Assay, Cryoglobuline
Verschiedene	Lebererkrankungen, Sarkoidose, Sichelzellanämie	

Tabelle 1
Ursachen der
Immunoglobulin-
assoziierten Formen
einer MPGN

zugrunde liegende Erkrankung identifizieren (sekundäre Formen). Lässt sich eine solche nicht nachweisen, spricht man von „idiopathischer MPGN“.

Am häufigsten ist eine Immunkomplex-assoziierte MPGN beim Erwachsenen mit einer vorausgehenden Hepatitis-B- oder -C-Infektion verknüpft, die für die chronische Antigenämie bzw. die Immunkomplexformation verantwortlich ist. Die HCV-assoziierte MPGN ist dabei meistens mit einer gemischten Cryoglobulinämie verknüpft. In Tabelle 1 sind weitere infektiöse Ursachen einer MPGN aufgelistet. Eine Immunglobulin-positive MPGN kann auch bei Immunkomplexformation im Rahmen von Autoimmunerkrankungen auftreten, wobei hier insbesondere der SLE, das Sjögren-Syndrom und Sklerodermie zu nennen sind. Die Immunkomplexe aktivieren jeweils den klassischen Komplementweg mit der Folge einer Entzündungsreaktion in der Kapillarwand und im Mesangium, die schließlich zu den proliferativen Veränderungen führt.

Eine weitere Ursache einer Immunglobulin-positiven MPGN resultiert aus der Ablagerung monoklonaler Immunglobuline im Mesangium und entlang der Kapillarwand. Dies geschieht im Rahmen von monoklonalen Gammopathien undeterminierter Signifikanz (MGUS), Myelomen, Lymphomen oder einer CLL. Die im Rahmen von Paraproteinämien auftretenden glomerulären Krankheitsbilder bei der *light chain deposit disease* (LCDD), der Cryoglobulinämie Typ I und der immunotaktoiden GN präsentieren sich ebenfalls häufig als MPGN.

C3-Glomerulopathie (C3-dominante MPGN)

Von einer C3-dominanten GN wird gesprochen, wenn die C3-Färbung in der Immunhistochemie mindestens zwei Stufen intensiver ausfällt als die Färbung für ein Immunglobulin (auf einer Skala von 0 bis +++) [22]. Die C3-Glomerulopathien sind generell durch eine Fehlregulation des alternativen Komplementwegs oder des terminalen Komplementkomplexes verursacht. Detaillierte genetische Studien haben hier in den letzten Jahren unser Wissen deutlich vorangebracht. Bei genetisch bedingten Komplementfehlregulationen, die zu einer C3-Glomerulopathie führen können, sind Mutationen im Komplement C3 selbst, aber auch in Komplement-regulierenden Faktoren, wie dem Faktor H, Faktor I, Faktor D, Membrane Cofactor Protein (MCP), Complement factor H related peptide 5 (CFHR5) oder dem C8alpha beschrieben worden [10]. Bei der CFHR5-Nephropathie handelt es sich um eine familiäre Form der C3-Glomerulonephritis, die autosomal dominant vererbt wird und auf einer Duplikation innerhalb des CFHR5-Gens beruht. 78% der Männer versus 4% der betroffenen Frauen entwickeln eine terminale Niereninsuffizienz. Die Mutation ist in einem von 6.500 Zyprioten vorzufinden [19]. Auch Duplikationen oder Rearrangements in anderen CFHR-Proteinen (CFHR1-5) sind beschrieben. Man nimmt an, dass diese Mutationen zu einer verstärkten Verdrängung von Faktor H (einem Inhibitor des alternativen Komplementwegs) führen und so eine Faktor H-Deregulation und Aktivierung des Komplementsystems bewirken [23]. Einige dieser genetischen Veränderungen bei der C3 Glomerulopathie sind auch beim atypischen hämolytisch urämisches Syndrom beschrieben.

Des Weiteren gibt es eine ganze Reihe von erworbenen, autoimmunologisch bedingten Zuständen, die zu einer Komplement-Fehlregulation im alternativen Pathway führen können. Am häufigsten findet sich ein C3-Nephritisfaktor (C3NeF). Bei Patienten mit einer dense deposit disease ist er zu 80% nachweisbar. Dieser besteht aus Antikörpern gegen die C3-Konvertase (C3bBb), die diese binden und stabilisieren und so eine andauernde Aktivierung des alternativen Komplementwegs bewirken. Auch Antikörper gegen Faktor B (Bb), der eine Unterkomponente der C3-Konvertase darstellt, sind beschrieben. Ebenfalls kommt das gemeinsame Auftreten von Antikörpern gegen C3b und Bb, also beide getrennte Komponenten der C3-Konvertase (C3bBb) vor (Zipfel, ASN, 2012). Letztlich sind auch inaktivierende Antikörper gegen den Faktor H beschrieben, die dazu führen, dass die C3-Konvertase nicht mehr durch Bindung an Faktor H inaktiviert bleibt, sondern ungebremst C3 in C3b umwandelt. Um das Ganze noch zu komplizieren, ist eine Assoziation der

DDD mit einer monoklonalen Gammopathie beschrieben, bei der das Paraprotein, ein lambda Leichtkettendimer, als Autoantikörper gegen Faktor H agiert [9]. In den meisten Fällen von DDD und C3-Glomerulonephritis ist die Familienanamnese jedoch leer, was die Identifikation von Risikofaktoren, seien sie genetischer oder autoimmunologischer Natur, schwer macht.

Warum es in einigen Fällen zur Ausprägung einer Dense Deposit Disease, in anderen zu einer C3-Glomerulonephritis kommt, ist nicht geklärt. Es scheint jedoch auch Übergänge von einer in die andere Form zu geben, da das Vorkommen beider Varianten in ein und derselben Biopsie beschrieben ist. Auch innerhalb der Gruppe der C3-Glomerulonephritis gibt es unterschiedliche Ausprägungsgrade. So zeigen einige Formen das Bild einer mesangioproliferativen GN, andere das klassische Bild einer MPGN.

Die C3-Glomerulopathien stellen also ein Krankheitsspektrum dar, dessen Ausprägung abhängt vom Ort und Ausmaß der Fehlregulation von alternativem Komplementweg und terminalem Komplementkomplex, aber wahrscheinlich auch von Erkrankungsdauer.

Fälle von Immunglobulin-positiver MPGN mit gleichzeitigem Nachweis einer Komplement-Fehlregulation

Es hat sich gezeigt, dass die Trennung in Immunglobulin-positive MPGN mit Nachweis einer auslösenden infektiösen, autoimmunologischen oder tumorösen Ursache und Immunglobulin-negative MPGN mit Nachweis von Komplementregulationsstörungen nicht ganz strikt erfolgen kann. Denn es gibt Immunglobulin-positive Fälle, bei denen trotzdem der Nachweis einer Komplementmutation oder eines C3NeF erfolgen kann. Möglicherweise führt hier die bestehende Komplementfehlregulation per se noch nicht zu einer Krankheitsmanifestation, sondern es kommt erst im Zuge einer zusätzlichen Aktivierung durch Immunkomplexe zur Krankheitsausprägung. Auch manche Fälle einer postinfektiösen GN mit Nachweis von C3NeF fallen wahrscheinlich in den Bereich dieser Immunglobulin-positiven MPGN-Fälle mit gleichzeitig bestehender Komplementfehlregulation.

MPGN ohne Immunglobulin- und ohne Komplementablagerungen

Ein histologisches Bild, das lichtmikroskopisch wie eine MPGN imponiert, kann sich in der Ausheilungsphase von thrombotischen Mikroangiopathien finden. Zu nennen sind hier die thrombotisch thrombozytopenische Purpura, das hämolytisch-urämische Syndrom, das Antiphospholipidantikörper-Syndrom, aber auch die

Strahlennephritis und die maligne Hypertonie. Gewöhnlich ist hier der Auslösemechanismus ein Endothelzellschaden gefolgt von reparativen Veränderungen.

Abgrenzung gegenüber der postinfektiösen GN

Einige Patienten mit MPGN haben subendotheliale und subepitheliale Immunablagerungen in der Elektronenmikroskopie (MPGN III) und sind Komplement-positiv, aber Immunglobulin-negativ in der Immunfluoreszenz. Eine Vielzahl dieser Fälle wurde bislang auf Grund der subepithelialen Immunablagerungen als ausheilende postinfektiöse GN angesehen. Wahrscheinlich handelt es sich bei diesen Fällen jedoch um C3-Glomerulopathien und tatsächlich ließ sich bei vielen dieser Fälle eine Fehlregulation im alternativen Komplementweg nachweisen [20].

Klinische Präsentation

Die verschiedenen Formen der MPGN können sich klinisch alle ähnlich präsentieren. 35% der Patienten weisen eine Hämaturie und nicht-nephrotische Proteinurie auf, weitere 35% präsentieren sich mit dem Vollbild eines nephrotischen Syndroms, 20% zeigen das Bild einer chronischen progredienten Glomerulonephritis und 10% präsentieren sich in Form einer rapid progressiven Glomerulonephritis mit raschem Nierenfunktionsverlust. Eine arterielle Hypertonie findet sich bei 50-80% der Betroffenen.

Trotzdem lassen sich gewisse Unterschiede zwischen den verschiedenen Formen der MPGN nachweisen. Servais et al. [21] verglichen 134 Patienten, davon 29 mit DDD, 56 mit C3-Glomerulonephritis und 49 mit Immunglobulin-positiver idiopathischer MPGN Typ I. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei C3-GN höher als bei den beiden anderen Formen (C3GN: 30,3 J., DDD: 18,9 J., MPGN I: 20,7 J.). Ein nephrotisches Syndrom fand sich am häufigsten bei Patienten mit MPGN I (MPGN I: 65,3%, DDD: 37,9%, C3GN: 26,8%). Das 10-Jahres-Nierenüberleben lag in der Gesamtgruppe bei 63,5% ohne Unterschiede in den Untergruppen. Wurden nur erwachsene Patienten analysiert, zeigt sich, dass hier die Gruppe der Patienten mit DDD das schlechteste Nierenüberleben aufwies. Im Transplantat hat die Erkrankung eine Rezidivrate von etwa 60%.

Bei den Immunkomplex-assoziierten MPGN-Formen trägt natürlich die zugrunde liegende Erkrankung wesentlich zum klinischen Bild bei. Eine gewisse Sonderstellung bezüglich der klinischen Präsentation nimmt die DDD ein.

Dense deposit disease

DDD ist vorrangig eine Erkrankung des Kindesalters. Ein Auftreten im Erwachsenenalter sollte immer an eine zugrunde liegende monoklonale Gammopathie denken lassen. Alle Patienten haben eine Proteinurie oder Hämaturie. 16-38% präsentieren sich mit einem akuten nephritischen Syndrom, 12-55% mit nephrotischem Syndrom. Die meisten Patienten haben erniedrigte C3-Spiegel, wobei auch gerade bei Erwachsenen Fälle mit normalem C3 beschrieben sind.

Es gibt eine Assoziation zwischen DDD und einer Drusen-Formation in der retinalen Basalmembran, die normalerweise ein Zeichen einer altersbedingten Makuladegeneration (AMD) ist. Tatsächlich haben einige Studien einen genetischen Zusammenhang zwischen AMD und Polymorphismen im Faktor-H-Gen gezeigt [11].

Patienten mit DDD können außerdem eine partielle Lipodystrophie, die mit einem Verlust von subkutanem Fett der oberen Körperhälfte einhergeht, aufweisen. 17% der Patienten mit DDD haben eine erworbene partielle Lipodystrophie [21]. 83% der Patienten mit partieller Lipodystrophie weisen einen C3-Nephritisfaktor auf [12].

Evaluation

Immunkomplex-assoziierte MPGN (Immunglobulin-positive MPGN)

Die Evaluation sollte hier vorrangig dazu dienen, die zu Grunde liegende Erkrankung, sei es eine Infektionserkrankung, eine autoimmunologische Erkrankung oder aber eine lymphoproliferative Erkrankung zu identifizieren. Gelingt dies, kann eine kausale Therapie eingeleitet werden. In Tabelle 1 sind Untersuchungen aufgeführt, die initial durchgeführt werden sollten, um die jeweiligen Erkrankungen nachzuweisen oder auszuschließen. Weitergehende Untersuchungen müssen dann je nach klinischem Verdacht erfolgen. Eine Hepatitis B und C sollten serologisch, bakterielle Infektionen mittels Kultur, einschließlich Blutkultur, ausgeschlossen werden. Untersuchungen auf Pilzinfektionen oder parasitäre Erkrankungen sollten erfolgen, wenn sich klinische Hinweise (unerklärte pulmonale Infiltrate etc.) oder anamnestische Hinweise (Exposition mit Malaria, Schistosomiasis, Leishmaniose etc.) ergeben. Bezüglich des Vorhandenseins von Autoimmunerkrankungen sollte regelhaft ein Test auf ANA durchgeführt werden. Weiterführende Untersuchungen sind nur notwendig, wenn sich klinisch Hinweise auf das Vorliegen eines Sjögren-Syndroms oder einer Sklerodermie ergeben. Eine lympho-

proliferative Erkrankung muss ausgeschlossen werden. Insbesondere sollte der Ausschluss einer monoklonalen Gammopathie mittels Serumelektrophorese, Immundefixation und free light chain Assay erfolgen. Oft findet sich eine nur geringe Menge monoklonalen Paraproteins, im Sinne einer monoklonalen Gammopathie undeterminierter Signifikanz (MGUS), ohne dass ein multiples Myelom vorliegt.

Bei der Evaluation des Komplementsystems fällt eine Aktivierung des klassischen Komplementwegs auf, mit Erniedrigung von C3 und insbesondere von C4 und einem anormalen CH50.

Bei einigen Fällen von Immunkomplex-assoziiierter MPGN wird sich die Herkunft der abgelagerten Immunglobuline nicht ausmachen lassen. Diese Fälle werden dann als idiopathische MPGN beschrieben.

Wie oben bereits beschrieben, gibt es auch eine nicht zu vernachlässigende Untergruppe von Immunkomplex-assoziierten MPGN-Fällen, die eine Aktivierung des alternativen Komplementwegs aufweisen. In diesen Fällen liegt z.B. ein C3-Nephritisfaktor oder eine genetische Prädisposition in Form einer Mutation Komplement-regulierender Faktoren vor, die Erkrankung wird aber letztlich durch die Ablagerung von Immunkomplexen getriggert (Tabelle 2) [21]. Auch hier muss natürlich nach der Herkunft der deponierten Immunglobuline gesucht werden.

C3-Glomerulopathie (C3-dominante MPGN)

Alle Patienten, bei denen sich kräftige C3-Ablagerungen ohne oder mit nur geringem Nachweis von Immunglobulinen in der Immunfluoreszenz finden (DDD und C3-Glomerulonephritis), sollten einer gezielten Untersuchung des alternativen Komplementwegs unterzogen werden. Hierzu zählen die Messung der Spiegel der Komplementfaktoren C3, C4, CH50 (misst Aktivierung des klassischen Pathways), AH50 (misst Aktivierung des alternativen Pathways), von Komplementabbauprodukten C3c und sC5b-9. Die meisten, jedoch bei weitem nicht alle Patienten mit DDD haben erniedrigte C3-Spiegel, wohingegen die Spiegel von C1, C2, und C4 meist normal sind. Es sollte nach Krankheits-assoziierten Antikörpern gesucht werden. Hierzu zählen Antikörper gegen die C3-Konvertase, auch C3-Nephritisfaktor (C3NeF) genannt, aber auch Antikörper gegen Faktor B sowie gegen Faktor H. Schließlich sollte ein genetisches Screening erfolgen, wobei nach der erstmals in zyprischen Familien identifizierten Mutation im CFHR5 (Duplikation der SCR 1 und 2) sowie wenn möglich auch nach Mutationen in C3, CFH, CFI, CFD, MCP sowie nach Rearrangements und Duplikationen in den CFHR1-5 gesucht werden sollte. In einer größeren Serie konnte

*Tabelle 2:
Komplementkompo-
nenten und Mutationen
in Komplementgenen
bei unterschiedlichen
histologischen Typen der
MPGN [21]*

	Alle (n = 115)	MPGN I (n = 41)	DDD (n = 22)	C3-GN (n = 53)
Erniedrigtes C3	46,1%	46,3%	59,1%	39,6%
Erniedrigtes C4	1,7%	2,4%	4,5%	0%
C3NeF	58,6%	53,6%	86,4%	45,3%
Mutationen CFH	12,7%	10,4%	17,2%	12,5%
Mutationen CFI	4,5%	6,2%	0%	5,3%
Mutationen MCP	0,7%	0%	0%	1,8%

bei DDD-Patienten in 88% der Fälle eine Dysregulation im alternativen Komplementweg nachgewiesen werden [13]. Mutationen in Komplementgenen waren bei 17,9% der Patienten zu finden [21].

Tabelle 2 zeigt die in der Arbeit von Servais et al. [21] gefundenen Häufigkeiten von Auffälligkeiten von Komplementsystemkomponenten im Serum sowie von Mutationen in Komplementfaktoren bei Patienten mit Immunglobulin-positiver MPGN I, DDD oder C3-Glomerulonephritis auf. Es zeigt sich deutlich, dass auch bei der Immunglobulin-positiven MPGN I häufig Störungen im Komplementsystem zu finden sind. Dies ist ein möglicher Hinweis darauf, dass latente Störungen in der Regulation des Komplementsystems als Trigger für das Entstehen einer Immunkomplex-vermittelten MPGN agieren können.

Therapie

Immunkomplex-assoziierte MPGN (Immunglobulin-positive MPGN)

Hier steht selbstverständlich die Therapie der zu Grunde liegenden Erkrankung im Vordergrund. Bei einer Hepatitis-B- oder -C-Infektion ist eine immunsuppressive Therapie unnötig und kann sogar zu einer verstärkten Virusreplikation führen. Beim Nachweis eines MGUS sollte eine Therapie entsprechend der Therapie bei multiplem Myelom erfolgen, da nur die Elimination des Paraproteins zur Auflösung der glomerulären Pathologie beiträgt. Autoimmunerkrankungen sollten entsprechend der jeweiligen Erkrankung therapiert werden. Die renale Erkrankung bildet sich unter erfolgreicher Therapie der Grunderkrankung in der Regel zurück.

Wenn behandelbare Ursachen einer MPGN ausgeschlossen sind, bleiben die idiopathischen Formen der Immunkomplex-assoziierten

MPGN übrig. Hier kommen je nach Risiko konservative Therapieansätze mit ACE-Hemmung zur Blutdruckkontrolle und Proteinuriereduktion oder aber proliferationshemmende Therapieansätze zur Anwendung.

Patienten mit normaler Nierenfunktion und nicht-nephrotischer Proteinurie haben eine sehr gute Langzeitprognose und werden konservativ behandelt. Schlechte Prognosekriterien sind eingeschränkte GFR, hoher Blutdruck, Proteinurie > 3,5g/d, Halbmonde und tubulointerstitielle Fibrose. Bei diesen Patienten ist eine immunsuppressive Therapie angezeigt. Im Folgenden werden Therapievorschlüsse gemäß einer Risikostratifizierung gegeben:

- *Patienten mit Proteinurie < 3,5 g/d, normaler eGFR, normalem Blutdruck*

Konservative Therapie mit ACE-Hemmer, da Patienten in der Regel eine exzellente Langzeitprognose haben. Eine Therapie mit Steroiden bringt keine Vorteile.

- *Patienten mit Proteinurie > 3,5 g/d, normaler oder fast normaler eGFR*

Hier wird ein Therapieprotokoll ähnlich dem bei FSGS vorgeschlagen.

Prednison 1 mg/kg/d (maximal 80 mg/d) für 12-16 Wochen. Danach, wenn Proteinurie um mehr als 30% rückläufig, langsame Dosisreduktion über 6-8 Monate und Übergang in 2-tägige Steroidgabe. Diese Empfehlung beruht auf Studien bei Kindern [1]. Eine initiale Puls-Steroidtherapie kann die Prognose eventuell noch weiter verbessern [2]. Bei Erwachsenen gibt es keine randomisierten Studien zum Gebrauch von Steroiden bei Immunkomplex-assoziierten idiopathischen MPGN. Wenn kein Ansprechen auf Prednison, rasches Ausschleichen und Absetzen. Es kann dann noch ein Therapieversuch mit CyA [4] oder MMF [5] unternommen werden.

- *Patienten mit erhöhtem Creatinin ohne Halbmonde, unabhängig von Proteinurie oder Bluthochdruck*

Prednison 1 mg/kg/d (maximal 80 mg/d) für 12-16 Wochen. Falls kein Ansprechen, zusätzliche Gabe von Cyclophosphamid 2 mg/kg/d p.o. (1,5 mg/kg/d bei Creatinin > 2,5 oder Alter > 60 J.) für 6 Monate. Falls kein Ansprechen auf CYC, Therapieversuch mit Rituximab [3].

- *Patienten mit rapid fortschreitender Erkrankung mit oder ohne Halbmonde*

Prednisolon-Pulstherapie 500 mg/d für 3 Tage, gefolgt von Prednison 1 mg/kg/d plus Cyclophosphamid, i.v.-Bolus-Therapie wie bei anderen Formen der RPGN.

Die meisten der bisherigen Studien können keine echten Aussagen zum Benefit der verschiedenen Therapieformen liefern, da bislang keine Differenzierung in Immunkomplex-assoziierte MPGN und C3-Glomerulopathie getroffen worden ist. Hier wird sich erst zeigen müssen, welche Form der MPGN auf welche Therapie optimal anspricht. Eine Plättchenaggregationshemmung mit Aspirin und Dipyridamol hatte zwar kurzfristig einen Benefit gezeigt, eine Re-evaluation der Patienten nach 10 Jahren zeigte im Outcome jedoch keinen Unterschied mehr. Das Konzept der Plättchenaggregationshemmung spielt daher nach der aktuellen Datenlage bei der MPGN keine Rolle mehr.

C3-Glomerulopathie (Immunglobulin-negative MPGN)

Es gibt bislang keine Studien, die eine Therapie bei C3-Glomerulopathie randomisiert und kontrolliert untersucht haben. In Zukunft könnten sich je nach zugrunde liegendem Komplementdefekt folgende Therapieoptionen ergeben:

- *Patienten mit Antikörpern gegen C3-Konvertase (C3NeF), Faktor B, Faktor H*

Patienten mit C3-Nephritisfaktor sollten eine Plasmaseparation mit Austausch gegen Humanalbumin erhalten. Wie häufig diese durchgeführt werden muss, ist nicht sicher untersucht, Fallberichte zeigen jedoch, dass initial 2x pro Woche und anschließend einmal wöchentlich ausgetauscht werden sollte [14]. In Abhängigkeit von den C3NeF-Spiegeln kann eine dauerhafte Plasmaaustauschtherapie nötig sein. Eventuell kann bei refraktären Patienten eine zusätzliche immunsuppressive Therapie, z.B. mit Steroiden oder Rituximab, gegeben werden. Es gibt jedoch auch Berichte, die kein Ansprechen auf Plasmapherese oder immunsuppressive Therapie finden konnten, bei denen jedoch Eculizumab erfolgreich angewendet wurde. Auch bei Patienten mit Autoantikörpern gegen Faktor H sollte ein Plasmaaustausch gegen Humanalbumin erwogen werden.

- *Patienten mit genetischen Mutationen in der Komplementkaskade*
Patienten mit Faktor-H-Defizienz profitieren von periodischen (z.B. 14-tägigen) Plasmainfusionen, um das fehlende oder mutierte Protein zu ersetzen [6]. Die Plasmainfusionen sollten dauerhaft fortgesetzt werden, wenn die Patienten ein günstiges Ansprechen aufweisen.

Auch Substanzen, die in die Komplementaktivierung eingreifen, haben hier therapeutisches Potential. Momentan steht hier Eculizumab, als Hemmer der C5-Aktivierung und damit der Formation des Membrane attack complexes (MAC, C5b-9) zur

Verfügung. Es kann bei Patienten zur Anwendung kommen, die nicht auf die oben genannten Therapien ansprechen. Aus Fallberichten lässt sich bisher ableiten, dass Eculizumab keine Nebenwirkungen hervorgerufen hat, dass sich Spiegel des sC5b-9 normalisierten und sich in seriellen Nierenbiopsien ein Rückgang der C5b-9-Ablagerungen nachweisen ließ. Bei ca. 50% der Patienten besserte sich die Nierenfunktion, bei ca. 70% zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Proteinurie [7, 8, 15-18]. Ein Bericht in drei Patienten mit rasch fortschreitendem Nierenfunktionsverlust zeigte eine Verbesserung der eGFR um 22-38 ml/min, eine Remission des bei zwei Patienten bestehenden nephrotischen Syndroms innerhalb weniger Wochen sowie in Rebiopsien eine Abnahme der glomerulären Entzündungsreaktion und der C5b-9-Ablagerungen [24]. Vor der Anwendung von Eculizumab muss immer eine Impfung gegen *Neisseria meningitidis* erfolgen. In seriellen Nierenbiopsien zeigt sich, dass es zu einer Einlagerung von Eculizumab in die Deposits bei MPGN kommt. Da Eculizumab ein Immunglobulin (IgG-kappa) ist, findet sich dann in einer primär Immunglobulin-negativen Biopsie eine Positivität für IgG und kappa. Welche Auswirkungen diese Ablagerungen auf den klinischen Langzeitverlauf haben, ist bislang ungeklärt [17]. Unklar ist auch, welche Patienten auf Eculizumab ansprechen. Möglicherweise sind es Patienten mit deutlichem Nachweis von C5b-9 in der Nierenbiopsie oder sC5b-9 im Serum, als Hinweis auf eine gesteigerte C5-Aktivierung.

Patienten mit DDD oder C3GN haben hohe Rezidivraten nach Transplantation. Daher sollte bei diesen Patienten vor der Transplantation eine Normalisierung von Faktor H oder C3NeF mittels Plasmaintfusionen oder Plasmaaustausch angestrebt werden oder aber eine Therapie mit Eculizumab begonnen werden. Die reguläre Immunsuppression schützt nicht vor einer Rezidiv.

Zusammenfassung

Die membranoproliferative Glomerulonephritis beschreibt ein glomeruläres Verletzungsmuster, das sich leicht in der Lichtmikroskopie feststellen lässt. Die zu diesem Verletzungsmuster führenden Erkrankungen können jedoch sehr unterschiedlicher Natur sein, was zu einer neuen, mehr an der Pathophysiologie orientierten Einteilung der MPGN geführt hat.

Bislang wurden anhand der Elektronenmikroskopie die drei klassischen Formen MPGN I, MPGN II (oder besser DDD) und

MPGN III unterschieden. Die Immunfluoreszenz detektiert in den meisten Fällen der MPGN I und III Immunglobuline, nicht aber bei der DDD. Alle Formen zeigen in der Regel eine positive Färbung für C3. Es sind jedoch auch zunehmend Immunglobulin-negative MPGN-I- und -III-Formen beschrieben. Diese werden nun als C3-Glomerulonephritis bezeichnet und gemeinsam mit der DDD in die Gruppe der C3-Glomerulopathien zusammengefasst. Für die neue Einteilung entscheidend ist demnach die Positivität oder Negativität für Immunglobuline.

Die Immunglobulin-positive MPGN wird durch zirkulierende Immunkomplexe oder eine chronische Antigenämie unterhalten. Die Evaluation dieser Fälle sollte auf das Aufspüren der zugrunde liegenden Erkrankung (Infekt, Autoimmunerkrankung, Paraproteinämie) abzielen. Therapeutisch kommen hier oft antiproliferative Substanzen zum Einsatz.

Im Gegensatz dazu sollte bei der Immunglobulin-negativen MPGN die Abklärung des alternativen Komplementwegs im Mittelpunkt stehen. Es sollte nach genetischen wie auch nach autoimmunen Formen der Komplementdysregulation gesucht werden. Welche Unterschiede in der Komplementdysregulation zur Form der DDD oder zur C3-Glomerulonephritis führen, ist nicht klar. Möglicherweise können diese Entitäten auch ineinander übergehen. Das Konzept der Anti-Komplementtherapie als krankheitsspezifische Therapieform bedarf noch der besseren Evaluation und Charakterisierung.

Literatur

1. Tarshish P. et al. (1992). Treatment of MPGN with alternate-day prednisone – a report of the international study of kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 6: 123.
2. Bahat E. et al. (1997). Comparison of pulse and oral steroid in childhood MPGN. *J Nephrol* 20: 234.
3. Dillon J.J. et al. (2012). Rituximab therapy for type I MPGN. *Clin Nephrol* 77: 290.
4. Bagheri N. et al. (2008). Cyclosporine in the treatment of MPGN. *Arch Iran Med* 11: 26.
5. Jones G. et al. (2004). Treatment of idiopathic MPGN with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant* 19: 3160.
6. Habbig S. et al. (2009). C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney Int* 75: 1230.
7. Radhakrishnan S. et al. (2012). Eculizumab and refractory MPGN. *N Engl J Med* 366: 1165.
8. Bomback A.S. et al. (2012). Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 748.
9. Jokiranta T.S. et al. (1999). Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol* 163: 4590.
10. Abrera-Abeleda M.A. et al. (2011). Allelic variants of complement genes associated with dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 22: 1551.
11. Klein R.J. et al. (2005). Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 308: 385.
12. Misra A. et al. (2004). Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 83: 18.
13. Zhang Y. et al. (2012). Causes of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 265.
14. Kurtz K.A. et al. (2002). Management of MPGN type II with plasmapheresis. *J Clin Apher* 17: 135.
15. Bomback A.S. et al. (2012). Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 748.
16. Daina E. et al. (2012). Eculizumab in a patient with dense deposit disease. *N Engl J Med* 366: 1161.
17. Vivarelli M. et al. (2012). Eculizumab for the treatment of dense deposit disease. *N Engl J Med* 366: 1163.
18. Herlitz L.C. et al. (2012). Pathology after eculizumab in dense deposit disease and C3 GN. *J Am Soc Nephrol* 23: 1229.

19. Athananiou Y. et al. (2011). Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR5 mutations: clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 1436.
20. Sethi S. et al. (2012). C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int* 82: 465.
21. Servais A et al. (2012). Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 82: 454-464.
22. Pickering et al. (2013). C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 84: 1079-1089.
23. Barbour T.D. et al. (2014). Update on C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 0: 1-9; epub.
24. LeQuintrec M. et al. (2015). Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 65: 484-489.

IgA-Nephropathie und Purpura Schönlein-Henoch

Jürgen Floege

Die IgA-Nephropathie (IgAN) ist die häufigste Glomerulonephritisform der westlichen Welt [1]. Die Diagnose kann zurzeit nur gestellt werden, wenn in einer Nierenbiopsie typische histologische Befunde vorliegen (mesangioproliferative Glomerulonephritis, mesangiale IgA-Ablagerungen). Bis zu 1% der Bevölkerung sind nach Hochrechnungen auf der Basis von Studien in Autopsiematerial und sogenannten „Stunde-Null“-Transplantatbiopsien in westlichen Ländern von einer IgAN betroffen, die meisten Menschen allerdings klinisch asymptomatisch (ca. 30% von „frühen“ IgAN-Patienten können spontan in Remission gehen). Bis zu 30% der klinisch symptomatischen IgAN-Patienten entwickeln jedoch ein progredientes Nierenversagen. Prädiktoren eines ungünstigen Verlaufes sind insbesondere eine arterielle Hypertonie, eine Proteinurie > 1 g/d und eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Nikotinkonsum (10-fach höheres Dialyse-Risiko!) und Übergewicht [2, 3]. Bis zu 10% aller Patienten, die heute eine Nierenersatztherapie benötigen, sind ursächlich an einer IgAN erkrankt.

Pathogenese

Die Pathogenese der IgAN ist unvollständig verstanden [1]. Eine fehlgesteuerte Produktion von IgA-Molekülen, eine Veränderung der Zuckerseitenketten (Glykosylierung) des IgA (mit der Bildung von Auto-Antikörpern gegen dieses IgA), Komplement-Aktivierung durch IgA und arterielle Hypertonie scheinen alle zu einem progredienten Nierenschaden beizutragen. Mesangiale IgA-Ablagerungen bei IgAN bestehen aus polymerem IgA1. Bei Patienten mit IgAN findet sich ein pathologisch verändertes Glykosylierungsmuster des Serum IgA1 und des glomerulär abgelagerten IgA's [1]. Diese Befunde deuten darauf hin, dass es sich bei der IgAN ursächlich um eine IgA-Glykosylierungsstörung, evtl. mit dadurch induzierter Bildung von IgG-Autoantikörpern gegen das untergalaktosylierte IgA handeln könnte [4, 5]. Jüngste Genom-weite Assoziationsstudien haben

Gen-Loci in HLA-Klasse-II-Loci, Komplement-Loci und Loci in Genen mit Bedeutung für die mukosale Immunität identifiziert, die mit dem Auftreten einer IgAN assoziiert sind [6, 7]. Die Häufigkeit bestimmter Allele dieser Gene kann möglicherweise erklären, warum die IgAN in Asien häufig, in Europa oft und in Afrika sehr selten auftritt.

Pathologie

Die Oxford-IgA-Nephropathie-Klassifikation [8, 9] basiert auf einer retrospektiven Analyse von 300 Fällen (davon 250 Erwachsene, 50 Kinder) aus 15 Zentren in 11 Ländern und 4 Kontinenten und wurde durch 19 Pathologen erarbeitet. Ziel war es, bessere histologische Prognose-Parameter zu entwickeln. Es wurden alle Biopsie-bestätigten IgAN-Patienten mit einer Proteinurie $> 0,5$ g/24 h und einer geschätzten GFR > 30 ml/min/1,73 m² eingeschlossen, von denen mindestens ein 3-jähriger Nachbeobachtungszeitraum zur Verfügung stand. Therapien waren naturgemäß hoch variabel. Basierend auf der klinisch-pathologischen Analyse wurden die folgenden Parameter als prognostisch wertvoll identifiziert:

MEST-(Oxford)-Klassifikation der IgAN:		
Mesangiale Hyperzellularität	0 = $< 50\%$	1 = $> 50\%$ der Glomeruli
Endokapilläre Hyperzellularität	0 = nein	1 = ja
Segmentale Sklerose/Adhäsionen	0 = nein	1 = ja
Tubulusatrophie, interstit.Fibrose	0 = 0-25%	1 = 26-50% 2 = $> 50\%$
Zusätzlich: Gesamtzahl an Glomeruli, endokapilläre Proliferation (%), zelluläre/fibrozytäre Halbmonde (%), Nekrosen (%), globale Glomerulosklerose (%)		

Ein Biopsiebefund liest sich z.B. folgendermaßen: „IgA-Nephropathie mit diffuser mesangialer Proliferation + segmentaler Sklerose, mäßige chronisch tubulointerstitielle Schädigung M1, E0, S1, T1“. Der geschätzte jährliche GFR-Verlust dieses Patienten würde sich zwischen 5 und 7 ml/min bewegen, so dass basierend auf der Biopsie eine Hochrisiko-Konstellation vorliegt. Inzwischen liegt eine Vielzahl von sog. „Validation Studies“ vor, in der die Oxford-Klassifikation an anderen Kollektiven überprüft wurde. Es zeigt sich, dass die akut entzündlichen Parameter (M und E) eher schlecht reprodu-

zierbar sind, während einzig die interstitielle Fibrose ein konsistenter Prognose-Parameter ist [10].

Leitlinien

Anfang 2012 wurden Leitlinien der „*Kidney Diseases Improving Global Outcome*“- (KDIGO)-Gruppe publiziert (www.kdigo.org). Die deutsche Übersetzung der Leitlinie findet sich unter „<http://www.dgfn.eu/aerzte/leitlinien.html>“. Kernaussagen (sowie der Evidenzgrad; maximal 1A, minimal 2D) zur IgAN sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

KDIGO-Leitlinien zur Behandlung der IgA-Nephropathie 2012: Kernaussagen
... long-term ACEi or ARB treatment when proteinuria is > 1 g/d. (1B) ACEi or ARB treatment if proteinuria is between 0.5 to 1 g/d. (2D)
We suggest that patients with persistent proteinuria ≥ 1 g/d despite 3-6 months of optimized supportive care and GFR > 50 mL/min receive 6 months corticosteroid therapy. (2C)
We do not suggest treatment with corticosteroids combined with cyclophosphamide or azathioprine in IgAN patients (unless there is crescentic IgAN with rapidly deteriorating renal function). (2D)
We suggest not using immunosuppressive therapy in patients with GFR < 30 ml/min unless there is crescentic IgAN with rapidly deteriorating renal function. (2C)
We do not suggest the use of MMF in IgAN. (2C)
We suggest using fish oil in the treatment of IgAN with persistent proteinuria ≥ 1 g/d, despite 3-6 months of optimized supportive care. (2D)
We suggest not using antiplatelet agents in IgAN. (2C)
We suggest that tonsillectomy not be performed for IgAN. (2C)

Supportive Therapie

Neue Erkenntnisse zur supportiven Therapie der IgAN sind in jüngster Zeit nicht publiziert worden und am Standard (s.u.) hat sich nichts geändert. Neben einer optimalen Blutdruckeinstellung ist der Wert einer antiproteinurischen Therapie, erzielt durch ACE-Hemmer und AT-Rezeptorantagonisten, bei IgAN-Patienten unumstritten [11]. Vielleicht der stärkste Hinweis auf einen renoprotektiven

Effekt von ACE-Hemmern bei IgAN-Patienten stammt unverändert aus der Studie von Praga et al., in der die Patienten entweder den ACE-Hemmer Enalapril oder andere antihypertensive Medikamente erhielten [12]. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von > 6 Jahren entwickelten Patienten mit ACE-Hemmer-Therapie eine 7% Reduktion der glomerulären Filtrationsrate, verglichen mit 35% in der Gruppe mit anderen Antihypertensiva, obwohl identische Blutdruckwerte in beiden Gruppen während der Studie erreicht wurden.

Bausteine einer optimalen supportiven Therapie der IgAN

(Ziel: alle „Level 1“-Maßnahmen und so viele Maßnahmen aus „Level 2“ wie möglich einleiten); modifiziert nach [11].

Level-1-Empfehlungen

- Blutdruck-Kontrolle (Ziel: RR im Sitzen 120-130 mmHg)
- ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker einleiten und hochtitrieren (ggf. Kombination)
- Dihydropyridin-Calciumantagonisten meiden
- Proteinzufuhr auf 0,8 g/kg/Tag reduzieren

Level-2-Empfehlungen

- NaCl- und Flüssigkeitszufuhr einschränken, Diuretikum geben
- Non-Dihydropyridin-Calciumantagonist
- Alle Komponenten des metabolischen Syndroms therapieren
- Aldosteron-Antagonist, β -Blocker-Therapie
- Nikotin-Konsum einstellen
- Allopurinol-Therapie
- Empirische NaHCO_3 -Therapie, unabhängig von metabolischer Azidose

Weitere Maßnahmen

- Nicht-steroidale Antiphlogistika meiden (maximal 1-2x pro Woche)
- Langdauernde schwere Hypokaliämien meiden
- Ausgleich eines nativen Vitamin-D-Mangels
- Hyperphosphatämie und Hyperparathyreoidismus korrigieren

Viele Zentren verschreiben zusätzlich Fischöl und insbesondere in Asien werden anti-thrombozytäre Präparate, wie Dipyridamol, verordnet. Die Datenlage für gerinnungsmodifizierende Therapie bezieht sich auf wenige, meist nicht-randomisierte Studien mit kleinen Patientenzahlen mit insgesamt niedrigem Evidenzgrad. Auch eine Tonsillektomie kann nicht routinemäßig empfohlen werden. Entsprechend schwach und teilweise kontrovers sind die Empfehlungen der KDIGO-Arbeitsgruppe zu diesen Fragen (s.o.).