

Akademie Niere (Hrsg.)

Lehrbuch für Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2020



Akademie Niere (Hrsg.)

**Lehrbuch
für Nieren- und
Hochdruckkrankheiten
2020**



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

© 2020 Pabst Science Publishers
49525 Lengerich/Westf.

Druck: ISBN 978-3-95853-604-3

eBook: ISBN 978-3-95853-605-0

Formatierung: µ

Druck: booksfactory.de

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

leider mussten wir den XV. Intensivkurs für Nieren- und Hochdruckkrankheiten (Münster, 04.-08.05.2020) wegen der Corona-Pandemie absagen. Wir freuen uns jedoch sehr, Ihnen mit diesem Buch trotzdem ein Update zum Thema „Nieren- und Hochdruckkrankheiten“ zur Verfügung stellen zu können.

Den insgesamt 38 Autorinnen und Autoren möchten wir sehr herzlich für ihr Engagement bei der Erstellung der Manuskripte danken.

Wir freuen uns auf Ihr Kommen im nächsten Jahr!

*Eva Brand, Hermann Pavenstädt
und Akademie Niere*

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

■ Glomeruläre Erkrankungen

Minimal Change Disease <i>Elion Hoxha & Tobias B. Huber</i>	11
Fokal-Segmentale Glomerulosklerose (FSGS) <i>Marcus J. Möller</i>	19
Symptomatische Therapie bei nephrotischem Syndrom: Was ist gesichert? <i>Thomas Benzing</i>	31
IgA-Nephropathie und Purpura Schönlein-Henoch <i>Jürgen Floege</i>	45
Membranoproliferative Glomerulonephritis/ C3-Glomerulopathien <i>Harald Rupprecht</i>	61
Die membranöse Glomerulonephritis <i>Beate Vollenbröker & Hermann Pavenstädt</i>	81
Alport-Syndrom <i>Oliver Gross</i>	99

■ Nierenbeteiligung bei Systemerkrankungen

Die diabetische Nierenerkrankung <i>Harald Rupprecht</i>	113
Akute Nierenschädigung bei Sepsis <i>Philipp Kämpers</i>	151
Morbus Fabry – ein Update <i>Eva Brand</i>	163
SLE und Lupusnephritis <i>Kirsten de Groot</i>	181
ANCA-assoziierte Vaskulitiden <i>Kirsten de Groot</i>	203

Aktuelle Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie der ADPKD <i>Thomas Benzing</i>	225
Differenzierung thrombotischer Mikroangiopathien <i>Jan Beneke & Jan Menne</i>	241
Paraproteinämien und Niere <i>Harald Rupprecht</i>	255
Interstitielle Fibrose <i>Michael Zeisberg</i>	285
 ■ Chronische Niereninsuffizienz, Nierenersatzverfahren	
Renale Anämie <i>Christian Rosenberger</i>	297
CKD/HD/PD: CKD-MBD-Management <i>Markus Ketteler</i>	319
CKD/HD/PD: Antikoagulation <i>Gunnar H. Heine</i>	335
Management der präterminalen CKD <i>Sylvia Stracke</i>	349
CKD/HD/PD: Impfungen <i>Matthias Girndt</i>	369
HD: Dialysezugänge und Komplikationen <i>Fabienne Aregger</i>	393
Die Dialyseverordnung <i>Martin K. Kuhlmann</i>	401
Dialysekomplikationen und intradialytische Mikrozirkulationsstörungen <i>Christiane Erley</i>	425
Sicherheit im Umgang mit Dialyseentscheidungen: Juristischer Rahmen, ethische Aspekte <i>Susanne Kuhlmann</i>	433

PD-Katheter – Implantation und Management <i>Ivica Grgić</i>	453
Peritonealdialyse-Verordnung <i>Gabriele Schott</i>	473
PD-Komplikationen <i>Horst-Walter Birk</i>	481

■ Säure-Basen-Haushalt, Elektrolytstörungen, Akutes Nierenversagen

Kaliumstoffwechsel <i>Ralph Kettritz</i>	497
Klinisch relevante Säure-Basen-Störungen <i>Joachim Hoyer</i>	503
Wasserhaushalt – Hyponatriämie <i>Ralph Kettritz</i>	513
Akute Nierenschädigung/Acute Kidney Injury (AKI): Definition, Prognose und Stellenwert von Biomarkern <i>Kai M. Schmidt-Ott</i>	519
AKI, AKIKI, H ₂ O und PIPi – Nierenersatzverfahren bei akuter Nierenschädigung <i>Jan T. Kielstein</i>	535

■ Hypertonie

Europäische Hypertonie-Leitlinien – was ist praxisrelevant? <i>Eva Brand</i>	553
Diagnostik der sekundären Hypertonieformen <i>Martin Hausberg</i>	573
Sport und Hypertonie <i>Stefan-Martin Brand</i>	583
Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft <i>Dominik Tacuri-Strasser</i>	591
Antihypertensiva der ersten Wahl und Reserve- antihypertensiva <i>Joachim Hoyer</i>	611

Therapieresistenter Hypertonus – Fokus invasive Therapieformen <i>Jan Menne</i>	639
---	-----

■ Nierentransplantation

Vorbereitung von Transplantatempfängern und Lebendspendern <i>Barbara Suwelack</i>	653
Operatives Management und chirurgische Komplikationen nach Nierentransplantation <i>Jan Henrik Beckmann</i>	669
Immunsuppression nach Nierentransplantation <i>Ulrich Kunzendorf</i>	677
Komplikationen nach Nierentransplantation <i>Sibylle von Vietinghoff</i>	695
Möglichkeiten der sonographischen Bildgebung von Nierentransplantaten – Stand 2020 <i>Konrad Stock</i>	707
Autorinnen und Autoren	719

Glomeruläre Erkrankungen



Minimal Change Disease

Elion Hoxha & Tobias B. Huber

Einleitung

Die Minimal Change Disease (MCD) wurde zunächst als Lipoid-nephrose 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. zehn Prozent aller Patienten mit nephrotischem Syndrom nachgewiesen (Waldman et al., 2007). Sie nimmt meist einen gutartigen Verlauf. Die MCD 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).

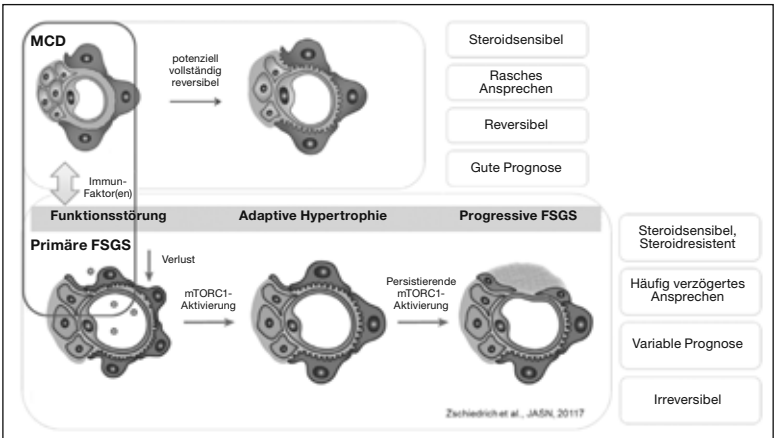
Pathogenese

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.

Ein enger Zusammenhang zur FSGS bis hin zu einer gemeinsamen Krankheitsentität unterschiedlicher Ausprägung (MCD/FSGS mit und ohne voranschreitende glomeruläre Vernarbung) erscheint plausibel (Abbildung 1). Diese Möglichkeit ist insbesondere deshalb klinisch relevant, weil, wenn die MCD und FSGS verschiedene Ausprägungen (Stadien) derselben Erkrankung darstellen, die Therapie beider Erkrankungen nach denselben Prinzipien folgerichtig wäre. Es muss berücksichtigt werden, dass die MCD und die primäre FSGS in der Elektronenmikroskopie ein identisches Bild zeigen, sodass die diagnostische Unterscheidung einer MCD von einer FSGS durch den Nachweis einer segmentalen Sklerose an einem Nierenkörperchen erfolgt. Wird diese Sklerose (zufälligerweise, sog. „sampling error“) in der Biopsie nicht angetroffen, kommt es zur (Fehl-)Diagnose einer MCD.

Für die MCD wird, ähnlich der FSGS, 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

Abbildung 1
Das MCD-pFSGS-Kontinuum als Hypothese der Pathogenese der MCD und primären FSGS



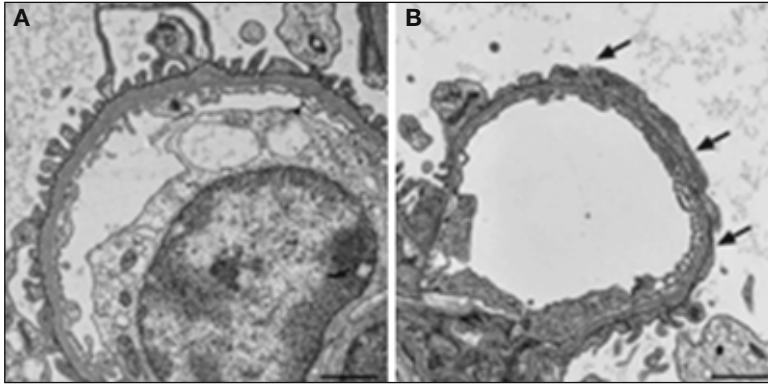


Abbildung 2
Elektronenmikroskopische Aufnahme einer normalen glomerulären Schlinge (A) und eines diffusen Verlusts der podozytären Fußfortsätze (B) bei einem MCD-Patienten

ein Verlust der Fußfortsätze nachweisbar ist (Abbildung 2). Eine relevante Komplement- oder Immunkomplexablagerung und mesangiale Hyperzellularität sind nicht nachweisbar.

Es wurde auch postuliert, dass von den Podozyten sezerniertes Angiopoetin-like-4 direkt zu einer Barrierestörung und großer Proteinurie führen kann. Interessanterweise finden sich bei 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, wie akute respiratorische Infektionen, Bienenstiche sowie die Einnahme von NSAR, Gold, Penicillamin, Ampicillin, Lithium und Quecksilber. Ein Zusammenhang mit hämatologischen Neoplasien ist zudem beschrieben (Glassock, 2003).

Klinisches Bild

Der Leitbefund bei der klinischen Untersuchung sind Ödeme in den abhängigen Körperpartien. Von den Patienten selbst werden meist Gesichtsedem und Beinödeme zuerst bemerkt. 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. 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. In seltenen Fällen kann sich die MCD auch mit einem Kreatininanstieg bzw. ein akutes Nierenversagen manifestieren (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 der elektronenmikroskopisch sichtbare Verlust der Fußfortsätze der Podozyten dar.

Therapie

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; Ravani et al., 2017; Vivarelli et al., 2017). Die meisten Daten über die Therapie der MCD stammen aus größeren pädiatrischen Studien, während die Daten über die Behandlung der MCD bei Erwachsenen meistens aus Beobachtungsstudien stammen.

Induktionstherapie

In der Regel wird die Induktionstherapie mit 1 mg/kgKG/d Prednisolon (max. 80 mg/d) begonnen, aber auch die Gabe von 2 mg/kgKG alle zwei Tage Prednisolon (max. 120 mg/d) ist effektiv. Es gibt keine Studien, die bei Erwachsenen eine bessere Effektivität einer dieser Schemata zeigen. Wir bevorzugen bei Erwachsenen die tägliche Prednisolongabe aufgrund der einfacheren Handhabung. Das Ansprechen der Proteinurie auf die Steroidtherapie kann bei Erwachsenen länger dauern als bei Kindern. Aus diesem Grund wird bei Erwachsenen weiterhin empfohlen, die hochdosierte Steroidthe-

rapie bei fehlendem Ansprechen für bis zu 16 Wochen fortzuführen. Bei diesem Vorgehen muss ein besonderes Augenmerk auf das ausgedehnte Nebenwirkungsprofil einer langfristigen hochdosierten Steroidtherapie gelegt werden, das in aller Regel eine frühere Unterbrechung der Steroidtherapie erforderlich macht.

Bei relativen Kontraindikationen oder Intoleranz gegenüber Hochdosissteroiden (unkontrollierter Diabetes mellitus, psychiatrische Erkrankungen, schwere Osteoporose) kommen andere Immunsuppressiva wie Calcineurininhibitoren oder Cyclophosphamid zum Einsatz. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils werden Calcineurininhibitoren gegenüber dem Einsatz von Alkylanzien bevorzugt. Neuere Studien zeigen, dass eine Induktionstherapie mit Tacrolimus ähnlich effektiv wie eine Steroidtherapie ist (Medjeral-Thomas et al., 2020).

Therapie der MCD nach Steroid-Induktion

Die Induktionstherapie mit Steroiden ist bei über 80 Prozent der Patienten erfolgreich, sehr häufig kommt es jedoch zu einem Relaps der Proteinurie. Die Therapie eines gelegentlichen Relaps der Proteinurie kann mit Steroiden, analog zur Induktionstherapie erfolgen. Bei komplizierten Verläufen, wie häufig wiederkehrende Relapse (*frequent relapsing MCD*) oder Steroidabhängigkeit (*steroid dependend MCD*) kommen zur Vermeidung einer langfristigen hochdosierten Steroidtherapie verschiedene Immunsuppressiva zum Einsatz, wie Calcineurininhibitoren (CsA 3-5 mg/kgKG/d oder Tacrolimus 0,05-0,1 mg/kgKG/d in verteilten Dosen) oder Cyclophosphamid (2,0-2,5 mg/kgKG/d für 8-12 Wochen). Wenn es unter einer Therapie mit Calcineurininhibitoren zu einer Remission der Proteinurie gekommen ist, wird nach drei Monaten die Dosis so reduziert, dass die Remission noch aufrechterhalten werden kann, und für ein bis zwei Jahre beibehalten.

Wenn diese Therapieoptionen nicht erfolgreich oder kontraindiziert sind, kann MMF als Therapieoption in Betracht gezogen werden. Die Therapie kann mit 2× 500 mg/d begonnen und im Verlauf rasch auf eine Dosis von 2× 1.000 mg/d gesteigert werden.

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 komplet-

te Remission nach drei Monaten und 24 von 25 Patienten eine komplette Remission nach zwölf Monaten (Takei et al., 2013). Als Dosis wurden 375 mg/m^2 zu Beginn und nach sechs Monaten appliziert (Takei et al., 2013). Daher ist bei Patienten mit einer Kortikosteroid-abhängigen MCD eine Rituximabtherapie zu erwägen, insbesondere, wenn eine Therapie mit Cyclophosphamid und Cyclosporin keine Remission herbeiführen konnte. Neuere Daten deuten zudem darauf hin, dass die Wirksamkeit von Rituximab dosisabhängig ist (Chan et al., 2020) und der Einsatz bei einem kortikosteroid-abhängigen oder steroid-resistenten nephrotischen Syndrom eine nebenwirkungsarme Therapiealternative darstellen kann (Ramachandran et al., 2019).

Einige neue Therapieansätze sind derzeit in Untersuchung und werden hoffentlich in den kommenden Jahren zu zusätzlichen therapeutischen Optionen beitragen (Ravani et al., 2017).

Literatur

- Chan E.Y., Webb H., Yu E. et al. (2020). Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney Int*, 97, 393-401.
- 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.
- 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.
- Medjeral-Thomas N.R., Lawrence C., Condon M. et al. (2020). Randomized, controlled trial of tacrolimus and prednisolone monotherapy for adults with de novo minimal change disease: a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, pii: CJN.06180519. doi: 10.2215/CJN.06180519 [Epub ahead of print].

- Ramachandran R., Bharati J., Rao I. et al. (2019). Persistent CD-19 depletion by rituximab is cost-effective in maintaining remission in calcineurin-inhibitor dependent podocytopathy. *Nephrology*, 24 (12), 1241-1247. doi:10.1111/nep.13554
- Ravani P., Bertelli E., Gill S. & Ghiggeri G.M. (2017). Clinical trials in minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant*, 1, 32 (suppl_1), i7-i13.
- 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.
- Vivarelli, M., Massella, L., Ruggiero, B. & Emma, F. (2017). Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12 (2), 332-345.
- 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 et al., 2011). Zusätzlich werden dann mit Hilfe der anamnestischen und klinischen Befunde die Ursachen der FSGS näher eingeordnet.

Histologische Befunde

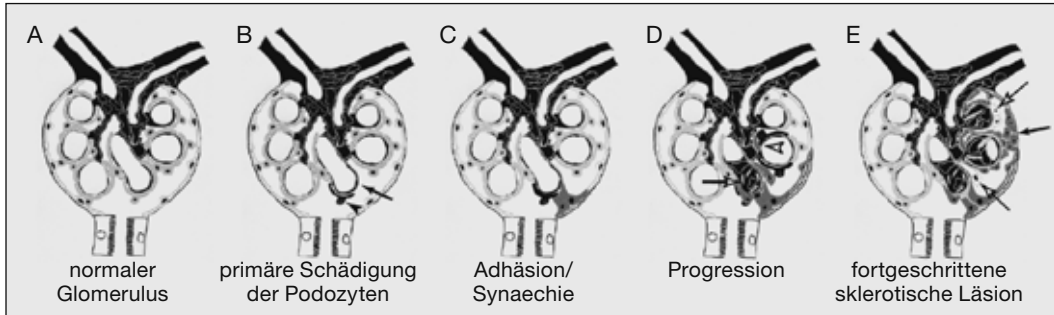
Eine „sklerotische Läsion“ ist der diagnostische Befund für eine FSGS in der Nierenbiopsie. Die früheste Läsion, die eine FSGS histologisch definiert, ist eine zelluläre *Adhäsion*/Verbindung zwischen den Parietalzellen auf der Bowman'schen Kapsel und dem glomerulären Kapillarkonvolut (auch *Synaechie* genannt). Die sogenannte *tip lesion* der Columbia-Klassifikation der FSGS ist eine Sonderform einer Synaechie am tubulären Pol (D'Agati et al., 2004).

Die meisten sklerotischen Läsionen betreffen einzelne Segmente des glomerulären Kapillarkonvoluts („segmental“) in einzelnen Glomeruli („fokal“). Man sieht in der PAS-Färbung eine Akkumulation von Matrix und einen Verlust der Kapillaren.

In der Columbia-Klassifikation wurden fünf verschiedene histologische Muster beschrieben:

- 1) *tip lesion* (s.o.),
- 2) *perihiläre Läsion* (assoziiert mit Hyperfiltration),
- 3) *zelluläre* Variante (segmentale endokapilläre Hyperzellularität mit Verlegung der Kapillaren),
- 4) *collapsing*-Variante (segmentaler oder globaler Kollaps mit begleitender zellulärer Hypotrophie und -plasie),
- 5) *NOS* (not otherwise specified, unspez. Matrixakkumulation, die die Kapillaren obliteriert).

Die *collapsing*-Variante ist mit einer schlechteren Prognose für das renale *outcome* assoziiert (D'Agati et al., 2013).



A, B: Zunächst werden Podozyten durch unterschiedlichste Mechanismen geschädigt und gehen fokal verloren (Pfeile). C, D: Fokal werden Parietalzellen aktiviert (dunkelgrau). Es kommt zur Ausbildung zellulärer Adhäsionen zum Kapillarkonvolut. Von hier ausgehend wandern Parietalzellen über das betroffene Segment und legen Matrix ab.

Abbildung 1
Schema der
Entwicklung einer
sklerotischen
Läsion (= FSGS)
(modifiziert aus Smeets
et al., 2011).

Es konnte gezeigt werden, dass parietale Epithelzellen (PECs) in jeder FSGS-Läsion nachweisbar sind (Abbildung 1; Smeets et al., 2011; Kuppe et al., 2015).

Untergruppen der FSGS

Aus historischen Gründen wird noch immer zwischen einer „primären“ und den sehr viel häufigeren „sekundären“ Formen der FSGS unterschieden. Diese Einteilung ist jedoch nicht hilfreich und wurde auf der *KDIGO Controversies Conference on Glomerulonephritis 2017* kritisch bewertet (Rovin et al., 2018).

„Primäre FSGS“

Die primäre FSGS wird durch einen noch unbekannten Permeabilitätsfaktor (oder zirkulierenden Faktor) im Blut ausgelöst (Maas, Deegens et al., 2014). Dies ist durch Nierentransplantationsexperimente in menschlichen Patienten sehr gut belegt.

Die Pathogenese ist wahrscheinlich identisch oder ähnlich der *minimal change*-Glomerulonephritis (MC-GN), je nachdem ob man einen identischen Permeabilitätsfaktor wie in der MC-GN annimmt, der den Verlust der Fußfortsätze der Podozyten induziert. Die FSGS käme dann wie in allen anderen glomerulären Erkrankungen sekundär über einen chronischen Podozytenverlust zustande. Nach der persönlichen Meinung des Autors ist dies wahrscheinlich der Fall und die Diagnose sollte idealerweise anstatt „primäre FSGS“ lauten: „*minimal change*-GN mit sekundärer FSGS“, um die Zusammenhänge klarer darzustellen.

Da der Permeabilitätsfaktor noch nicht identifiziert wurde, ist es allerdings auch denkbar, dass mindestens ein zusätzlicher Permeabilitätsfaktor existiert, der neben dem Verlust der Fußfortsätze auch noch spezifisch und direkt eine FSGS auslöst.

„Sekundäre FSGS“

Eine FSGS entsteht fast immer sekundär als Folge einer primären glomerulären Erkrankung oder Schädigung. Es ist die gemeinsame Endstrecke aller glomerulären Erkrankungen oder Läsionen, die zu einem chronischen Nierenfunktionsverlust führen. Da ca. 90 Prozent aller renalen Erkrankungen glomerulären Ursprungs sind, ist die FSGS die häufigste Ursache für irreversiblen Nierenfunktionsverlust. Obwohl er obsolet ist, wird der Ausdruck „sekundäre FSGS“ noch immer in der Literatur verwendet. Er bezeichnet alle Formen der FSGS, wo histologisch eine zugrunde liegende Ursache nachgewiesen werden kann (z.B. FSGS bei IgA-Nephropathie). Es gibt Formen der FSGS, wo das histologisch nicht möglich ist (z.B. genetische Formen oder in der maladaptiven FSGS) und diese Formen werden dann häufig nicht korrekt als „primäre FSGS“ bezeichnet (s.u.).

Pathogenese der FSGS

Ein breites Spektrum initialer Schädigungen kann eine FSGS auslösen (z.B. entzündlich, hämodynamisch, genetisch, toxisch, etc.). Allen Auslösern gemeinsam scheint eine Schädigung der Podozyten (die zu Proteinurie und ggf. irreversiblen Verlust von Podozyten führt) sowie zusätzlich – im Unterschied zur *minimal change*-Nephropathie – eine fokale Aktivierung glomerulärer 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. Sklerosierte Bereiche des Kapillarkonvoluts tragen nicht mehr zur Funktion der Filtration bei.

Epidemiologie

Die meisten Zivilisationserkrankungen (z.B. Bluthochdruck, Diabetes, Adipositas, etc.) führen über eine Schädigung des Glomerulus zu einer sekundären FSGS. Deshalb ist die Inzidenz aller Formen der FSGS insgesamt zunehmend. Es wird geschätzt, dass ca. fünf bis zehn Prozent eine sekundäre FSGS mit einer chronischen Niereninsuffizienz haben (Levey & Coresh, 2012). Im Allgemeinen ist eine FSGS häufiger in männlichen (ca. 2×) und schwarz-afrikanischen Patienten.

Im Vergleich zu anderen Glomerulopathien mit nephrotischem Syndrom kommen die membranöse GN, die MC-GN, die „primäre FSGS“, die membranoproliferative Glomerulonephritis und restliche GNs im Verhältnis von ca. 40:20:15:7:18 vor (Lewis et al., 1988).

FSGS-Subgruppen, die häufig fälschlicherweise unter der Diagnose „primäre FSGS“ eingeordnet wurden (nach Relevanz geordnet) (Rosenberg & Kopp, 2017)

1. (Mal-)adaptive FSGS

Sie entsteht, wenn es ein Missverhältnis zwischen der Nephronanzahl und der Körpergröße gibt. Die Nephronanzahl kann reduziert sein aufgrund von Frühgeburtlichkeit und/oder geringem Geburtsgewicht. Eine pränatale Steroidtherapie (Lungenreifung) kann ebenfalls die Nephronanzahl reduzieren. Die Körpergröße und damit das Blutvolumen und die GFR nehmen zu bei Adipositas und übermäßigem *Body-building*. Als Konsequenz kommt es in den relativ zu wenigen Nephronen zur pathologischen Hyperfiltration (meist ab der Pubertät, wenn der Körper seine volle Größe erreicht hat). Die Hyperfiltration löst die FSGS aus.

2. Genetische FSGS

In den ersten beiden Lebensjahren ist ein nephrotisches Syndrom häufig (ca. 50% der Fälle) auf eine genetische Mutation zurückzuführen (Trautmann et al., 2015). Nach dem zwölften Lebensjahr machen genetische Ursachen weniger als fünf Prozent der Fälle aus. Eine Ausnahme sind die beiden Risiko-Allele des APOL-1-Gens bei Patienten mit afrikanischer Abstammung, die für ca. 18 Prozent der FSGS-Fälle unter afro-amerikanischen Patienten verantwortlich gemacht werden (Kopp et al., 2011). Bemerkenswerterweise sprechen ca. 50 Prozent der Patienten mit genetischen Formen einer FSGS auf

eine immunmodulatorische Therapie an (Kopp et al., 2011; Trautmann et al., 2015)

Die einzigen Indikationen für eine genomische Analyse sind: Beginn der Erkrankung in den ersten beiden Lebensjahren (erleichtert die Entscheidung, die Immunsuppression zu beenden) sowie syndromale oder familiäre Formen (Gbadegesin et al., 2013).

Ansonsten werden genomische Analysen gemäß der KDIGO-2012-Leitlinie nicht empfohlen, da sie keine therapeutische Konsequenz haben. Nach wie vor sollte auch bei Verdacht auf eine genetische FSGS eine immunmodulatorische Therapie erwogen werden.

Zudem ist noch unklar, wie die Relevanz von Varianten oder Mutationen in individuellen genomischen Sequenzen ermittelt werden kann. Bis heute sind über 50 Gene entdeckt worden, deren Mutation eine FSGS auslösen kann (Stand 2018). Durch das *1,000-genomes project* wurde gezeigt, dass ca. jedes 1.000ste Basenpaar zwischen menschlichen Individuen unterschiedlich ist und dass nur ca. jede 20. Variante oder Mutation zu einem Phänotyp führt. Dieser Umstand erschwert die Interpretation genetischer Analysen erheblich (ist eine Mutation relevant oder eine harmlose Variante?).

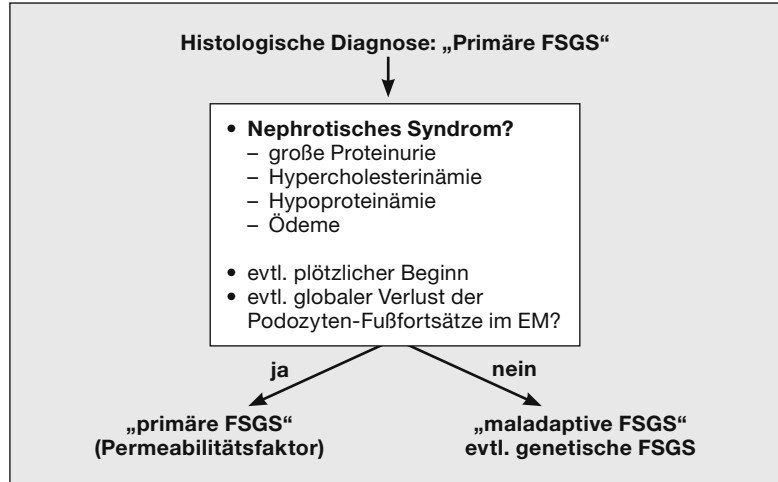
Differenzialdiagnose: Adaptive und genetische FSGS

Histologisch können die beiden oben erwähnten FSGS nicht sicher von der klassischen FSGS unterschieden werden. Man sieht im Mikroskop nur eine FSGS und der Pathologe stellt dann häufig die Verdachtsdiagnose „primäre FSGS“, obwohl noch verschiedene zugrundeliegende Erkrankungen differenzialdiagnostisch bedacht werden müssen. Das wichtigste Unterscheidungskriterium ist das Vorliegen eines nephrotischen Syndroms. Bei der oben beschriebenen „primären FSGS“, die durch einen Permeabilitätsfaktor ausgelöst wird, liegt fast immer ein nephrotisches Syndrom vor. Bei der adaptiven oder genetischen FSGS fehlt jedoch in erwachsenen Patienten das nephrotische Syndrom.

Somit kann anhand der klinischen Manifestation (An- oder Abwesenheit eines nephrotischen Syndroms) und der Anamnese (z.B. plötzlicher Beginn der Erkrankung, Familienanamnese, extra-renale Manifestationen) meist eine Einordnung der Art der FSGS gelingen (Abbildung 2):

Adaptive und genetische FSGS-Formen manifestieren sich in adulten Patienten mit einer langsam progredienten subnephrotischen Proteinurie. Diese ist definiert als eine Proteinurie, die *nicht* zu

Abbildung 2
 Diagnostischer
 Algorithmus
 der histologischen
 Diagnose „FSGS“



Für die Diagnose einer primären FSGS (aufgrund eines Permeabilitätsfaktors) muss der Blutdruck korrekt eingestellt sein (110-130 mmHg systolisch). Möglichst alle vier Bedingungen sollten vorliegen, sonst liegt nur ein „inkomplettes nephrotisches Syndrom“ oder nur eine „große subnephrotische Proteinurie“ vor.

massiven Ödemen, zu *keiner* starken Hypoproteinämie (i.e. Gesamteiweiß im Serum sollte > 5 g/dl sein) oder Hypercholesterinämie führt (i.e. < 250 mg/dl). Um die Proteinurie korrekt als „nephrotisch“ oder „subnephrotisch“ einzuteilen, muss zuvor der Blutdruck medikamentös kontrolliert sein (Vasodilatoren meiden, da sie eine Hyperfiltration und somit die Proteinurie erhöhen können). Bei genetischen Formen liegt meist auch eine Mikrohämaturie vor. Schließlich mündet der Verlauf in einen langsamen Nierenfunktionsverlust meist über viele Jahre.

Klinik

Wie oben beschrieben, manifestiert sich die „primäre FSGS“ mit einem rasch einsetzenden nephrotischen Syndrom. Rezidive werden oft nach Stimulation des Immunsystems beobachtet (z.B. in der Rekonvaleszenz nach einem schweren Infekt, aber auch nach Impfungen).

Alle übrigen sekundären Formen der FSGS werden meist nebenbefundlich histologisch diagnostiziert, da ja immer eine auslösende glomeruläre Krankheit oder Schädigung histologisch nachweisbar vorliegen muss, die zur „sekundären FSGS“ geführt hat. Der histologische Nachweis einer sekundären FSGS zeigt an, dass Nierenfunktion verloren gegangen ist und ggf. weiter zu erwarten ist. Eine

sekundäre FSGS trägt zum Krankheitsbild mit einer subnephrotischen Proteinurie (Definition s.o.) und progredienter CKD bei.

Ödeme, Bluthochdruck, pathologischer U-Status (nephritisch oder nephrotisch) sind optionale Befunde. Die zugrundeliegende primäre Erkrankung kann das klinische Bild überlagern oder dominieren.

Diagnose

In Erwachsenen muss eine Nierenbiopsie durchgeführt und elektronenmikroskopisch beurteilt werden (v.a. um ein Syndrom der dünnen Basalmembranen/Alport-Syndrom als wichtigste Differentialdiagnose auszuschließen). Für eine Abgrenzung gegenüber anderen Glomerulopathien (insbes. der *minimal change*-GN vs. „primäre FSGS“) ist für die Validität der Diagnose eine hohe Anzahl von Glomeruli in der Biopsie bedeutsam (idealerweise > 22 Glomeruli, d.h. bei Verdacht möglichst zwei Stanzzyylinder asservieren) (Corwin et al., 1988). Mittels einer Immunfärbung auf parietale Epithelzellen können sklerotische Läsionen mit höherer Sensitivität histologisch nachgewiesen werden (Smeets et al., 2014).

Therapie (für Erwachsene)

Primäre FSGS

Die primäre FSGS besteht aus zwei Komponenten:

1. Ein immunologischer Prozess, der zur Ausbildung des Permeabilitätsfaktors führt, und
2. eine sekundäre FSGS, die zur Vernarbung und zum Nierenfunktionsverlust führt.

Der immune Prozess ist ähnlich/identisch mit der *minimal change*-GN, deshalb sind die immunmodulatorischen Therapien fast identisch (siehe Therapiealgorithmus Tabelle 1).

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 grundsätzlich ähnlich der *minimal change*-GN (Abbildung 3). 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 K.D.I.G.O.K.G.W., 2012). Eine Therapie mit Cyclosporin A (3-5 mg/kg/d; initiale Talspiegel 125-175 ng/ml) oder Tacrolimus

Klinisches Bild	Therapie	Bemerkungen
Nephrotisches Syndrom, hohes Risiko für Komplikationen des nephrotischen Syndroms Wahrscheinliche Diagnose: „primäre FSGS“	Induktionstherapie mit Predniso(lo)n 1 mg/KG/d für bis zu 16 Wochen, wie bei MC-GN, maximal jedoch 80 mg/d. 14 Tage nach Erreichen einer Remission schrittweises Reduzieren des Kortison. Alternativ ist ggf. auch Tacrolimus mit low-dose-Steroid nach einem Steroidpuls als Induktionstherapie denkbar, z.B. bei Kontraindikationen gegen hoch-dosiertes Steroid (Li et al., 2017). Supportive Therapie wie unten beschrieben	Ähnelt der Standardtherapie der <i>minimal change</i> -Nephropathie. Im Falle eines Rezidivs und/oder „Steroidresistenz“ siehe Therapiealgorithmus Abbildung 3.
Subnephrotische Proteinurie, evtl. andere primäre Glomerulopathie nachweisbar Wahrscheinliche Diagnose: „sekundäre FSGS“, a.e. maladaptiv, selten genetisch	Supportive Therapie: 1. optimale Blutdruckeinstellung (< 125/75 mmHg), Vasodilatoren meiden 2. RAAS-Inhibition 3. Salzarme Kost (sonst wirken die RAAS-Hemmer nicht)	

Tabelle 1
Therapeutische Optionen der „primären“ FSGS

Im Falle einer sekundären FSGS wird die Therapie auf die Behandlung der auslösenden Primärerkrankung gelegt und die supportive Therapie optimiert. RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Mason & Hoyer, 2015).

(0,05-0,1 mg/kg/d; initiale Talspiegel 5-10 ng/ml) sollte initial höhere Wirkspiegel anstreben und mit 0,15 mg/kg/d Prednisolon für vier bis sechs Monate kombiniert werden (dann über vier bis acht Wochen ausschleichen; ebd.). Nach Erreichen einer Remission sollten die Calcineurininhibitoren mit niedrigeren Wirkspiegeln für mindestens ein Jahr fortgeführt und dann ggf. langsam ausgeschlichen werden. Rituximab hat sich in Kindern (mit Steroid-Abhängigkeit und/oder Steroid-sensitivem nephrotischen Syndrom) in prospektiven randomisierten Studien als wirksam erwiesen, für adulte Patienten liegen bislang nur retrospektive Beobachtungsstudien vor, die jedoch ebenfalls eine Wirksamkeit zeigen. Randomisierte prospektive Studien werden aktuell durchgeführt (NCT03298698). Bislang ist Rituximab nicht für die MC-GN oder die primäre FSGS zugelassen (Gabe ist lediglich *off-label* möglich). Eine direkte Wirkung von Abatacept über CD80(B7-1) oder von Rituximab auf Podozyten konnte von unabhängigen Gruppen nicht reproduziert werden (Novelli et al., 2016; Kim et al., 2017).

Wird eine starke Immunsuppression intravenös verabreicht, so sollte eine prophylaktische Antibiose z.B. mit Cotrim forte drei Ta-

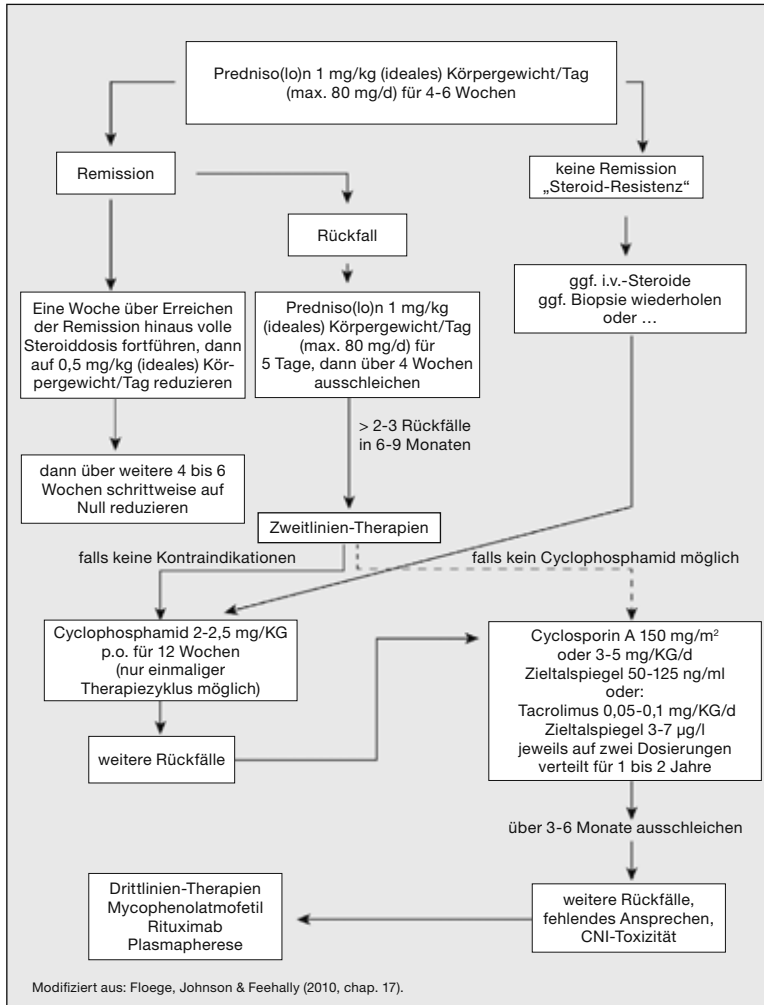


Abbildung 3
Algorithmus für die immunsuppressive Therapie der „primären FSGS“ mit nephrotischem Syndrom (Korbet et al., 1994)

bletten pro Woche verabreicht werden (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).

Supportive Therapie für die sekundäre FSGS

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 der wahrscheinlich wirksamste Therapieansatz. Die supportive Therapie hat das übergeordnete Ziel, die GFR zu senken. Sie ist die wirksamste Therapie, um einen weiteren GFR-Verlust zu verhindern.

Sie beinhaltet folgende Maßnahmen nach der Wichtigkeit absteigend geordnet:

- Eine möglichst niedrige Blutdruckeinstellung (Zielwert individuell anpassen, jüngere Patienten ohne Ko-Morbiditäten sollten < 125 mmHg systolisch eingestellt werden). Salzhaltige Nahrung sollte gemieden werden (Ernährungsberatung). Als Antihypertensiva sind RAAS-Hemmer, Diuretika (und ggf. Beta-Blocker) empfehlenswert, da sie nicht die GFR erhöhen. Vasodilatoren sind zu meiden.

Der Patient erhält idealerweise ein Blutdruckmessgerät für Selbstmessungen verschrieben. Eine Woche vor jedem Arzttermin sollte der Patient regelmäßige Messungen durchführen und protokollieren. Ansonsten reicht es, nur bei Unwohlsein oder persönlichem Interesse selber zu messen.

- Das Körpergewicht sollte reduziert und ein evtl. Nikotin-Konsum eingestellt werden.
- Es sollte nicht absichtlich zusätzliche Flüssigkeit getrunken werden („Nieren spülen“ ist nachteilig).
- Fitness- oder Eiweißdrinks sind streng zu meiden. Es sollte die Proteinzufuhr reduziert werden (v.a. rotes Fleisch meiden), Fleischexzesse sind zu meiden.
- Bei schwerer Krankheit (Bettlägrigkeit, Fieber, schwerer Durchfall) sollten alle Blutdruckmedikamente (auch Diuretika) vorübergehend nicht eingenommen werden. Man sollte bei Krankheit eher viel trinken.
- Grundsätzlich sollten keine Schmerz- oder Fiebermittel eingenommen werden (NSAR oder COX2-Hemmer: z.B. Aspirin in höherer Dosierung, Ibuprofen, Diclofenac, etc.). Erlaubt sind: Novalgin oder Paracetamol in niedriger Dosis.

All diese supportiven Maßnahmen können/sollten dazu führen, dass die Nierenwerte scheinbar bis zu 30 Prozent ansteigen (Reduktion der GFR ist ja das Ziel der Therapie). Es handelt sich in diesem Fall nicht um ein akutes Nierenversagen, sondern um einen Erfolg der supportiven Therapie mit dem Ziel der Schonung der Nieren (Beseitigung der Hyperfiltration). Wenn der Blutdruck wieder höher eingestellt wird, dann wird die Nierenfunktion wieder auf das vorige Niveau ansteigen.

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

Literatur

- Corwin H.L., Schwartz M.M. & Lewis E.J. (1988). The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol*, 8 (2), 85-89.
- D'Agati V.D., Alster J.M., Jennette J.C. et al. (2013). Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8 (3), 399-406.
- D'Agati V.D., Fogo A.B., Bruijn J.A. & Jennette J.C. (2004). Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis*, 43(2), 368-382.
- D'Agati V.D., Kaskel F.J. & Falk R.J. (2011). Focal segmental glomerulosclerosis. *NEJM*, 365 (25), 2398-2411.
- Floege J., Johnson R. & Feehally J. (2010). *Comprehensive clinical nephrology* (4th ed.). New York: Elsevier.
- Gbadegesin R.A., Winn M.P. & Smoyer W.E. (2013). Genetic testing in nephrotic syndrome – challenges and opportunities. *Nat Rev Nephrol*, 9 (3), 179-184.
- Group K.D.I.G.O.K.G.W. (2012). KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*, 2, 139-274.
- Kim A.H., Chung J.J., Akilesh S. et al. (2017). B cell-derived IL-4 acts on podocytes to induce proteinuria and foot process effacement. *JCI Insight*, 2 (21).
- Kopp J.B., Nelson G.W., Sampath K. et al. (2011). APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 22 (11), 2129-2137.
- Korbet S.M., Schwartz M.M. & Lewis E.J. (1994). Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis*, 23 (6), 773-783.
- Kuppe C., Grone H.J., Ostendorf T. et al. (2015). Common histological patterns in glomerular epithelial cells in secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 88 (5), 990-998.
- Levey, A.S. & Coresh J. (2012). Chronic kidney disease. *Lancet*, 379 (9811), 165-180.
- 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.

- Li X., Liu Z., Wang L. et al. (2017). Tacrolimus monotherapy after intravenous methylprednisolone in adults with minimal change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 28 (4), 1286-1295.
- Maas, R.J., Deegens J.K. & Wetzels J.F. (2014). Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. *Nephrol Dial Transplant*, 29 (12), 2207-2216.
- Mason P.D. & Hoyer P.F. (2015). Minimal change nephrotic syndrome. In: R.J. Johnson, J. Feehally & J. Floege (Eds.), *Comprehensive clinical nephrology* (p. 208). Philadelphia: Elsevier.
- Novelli R., Gagliardini E., Ruggiero B. et al. (2016). Any value of podocyte B7-1 as a biomarker in human MCD and FSGS? *Am J Physiol Renal Physiol*, 310 (5), F335-341.
- Rosenberg A.Z. & Kopp J.B. (2017). Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12 (3), 502-517.
- Rovin B.H., Caster D.J., Cattran D.C. et al. (2018). Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*, 95 (2), 281-295. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.008>
- Smeets B., Kuppe C., Sicking E.M., ... & Moeller M.J. (2011). Parietal epithelial cells participate in the formation of sclerotic lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 22 (7), 1262-1274.
- Smeets B. & Moeller M.J. (2012). Parietal epithelial cells and podocytes in glomerular diseases. *Semin Nephrol*, 32 (4), 357-367.
- Smeets B., Stucker F., Wetzels J., ... & Moeller M.J. (2014). Detection of activated parietal epithelial cells on the glomerular tuft distinguishes early focal segmental glomerulosclerosis from minimal change disease. *Am J Pathol*, 184 (12), 3239-3248.
- Trautmann A., Bodria M., Ozaltin F. et al. (2015). Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10 (4), 592-600.

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 Nierenerkrankungen.

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 $< 1 \text{ g/g}$ Kreatinin ein Blutdruck von 130/80 mmHg und bei CKD mit Proteinurie $> 1 \text{ g/g}$ 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 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 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 sein kann (Jafar et al., 2003; Kovesdy et al., 2013; Weiner et al., 2007). Zu niedrige Blutdruckwerte sollten also vermieden werden. Allerdings zeigen die Daten der SPRINT-Studie, bei der Patienten allerdings nur bis zu einer Proteinurie von 1 g/g Kreatinin eingeschlossen waren, dass der konsequenten Blutdrucksenkung mit Zielwerten um 120/80 mmHg bei erhöhtem kardiovaskulären Ri-

siko entscheidende Bedeutung zur Reduktion von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität zukommt (Berlowitz et al., 2017; Cheung et al., 2017).

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 kardialogischer Sicht höchste Bedeutung zu (Gerstein et al., 2001; Sokol et al., 2004; Teo et al., 2004). 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, 2014). 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; Ruggerenti 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 dringend 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 und die therapeutische Intervention mit ACE-Hemmer verhindert (Roehm et al., 2017). Selbstverständlich ist der Zigarettenrauch auch mit einer deutlich erhöhten Gefahr kardiovaskulärer Komplikationen beim sowie bereits hochgefährdeten 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 sollten.

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/d anzustreben. Der positive Effekt der natriumarmen Ernährung 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/d, welche Gegenstand der Therapie vor einigen Jahren war, nicht mehr generell so empfohlen werden. Eine moderate Eiweißrestriktion (0,8-1,0 g/kgKG/d) 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 thromboembolischen 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 COX2-Inhibitoren dringend zu vermeiden. Sollten Schmerzmittel eingesetzt werden müssen, kann Paracetamol oder Metamizol recht sicher eingesetzt werden.

8 Blutzuckerkontrolle

Es ist unstrittig, dass die konsequente 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 $\leq 6,0$ Prozent 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 (Ger-

stein 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 unter 6,5 Prozent 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 unter sieben Prozent. Insbesondere sollte eine Polymedikation mit mehr als drei bis vier Diabetes-Medikamenten vermieden werden. Zu einer identischen Schlussfolgerung kommt die Deutsche Diabetesgesellschaft in ihrer entsprechenden Leitlinie für ältere Typ-2-Diabetiker.

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 Kombination 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 Dialyseanleitungen 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 Int*, 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. *NEJM*, 369, 2001-2011.
- Berlowitz, D.R., Foy, C.G., Kazis, L.E. et al. (2017). Effect of intensive blood-pressure treatment on patient-reported outcomes. *NEJM*, 377, 733-744.
- 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. *NEJM*, 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.
- Cheung, A.K., Rahman, M., Reboussin, D.M. et al. (2017). Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 28, 2812-2823.
- Dear J.W. & Yuen P.S. (2008). Setting the stage for acute-on-chronic kidney injury. *Kidney Int*, 74, 7-9.
- 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.
- Dluhy R.G. & McMahon G.T. (2008). Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *NEJM*, 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 Int*, 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. & Martínez-González M.A. (2013). Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *NEJM*, 369, 676-677.
- Fried L.F., Emanuele N., Zhang J.H. et al. (2013). Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *NEJM*, 369, 1892-1903.
- Gerstein H.C. (2013). Do lifestyle changes reduce serious outcomes in diabetes? *NEJM*, 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. *NEJM*, 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. *NEJM*, 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. *NEJM*, 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.
- 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. (2014). An ACE in the hole for patients with advanced chronic kidney disease? *JAMA Internal Medicine*, 174 (3), 355-356. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12176
- Perna A., Ruggerenti P., Testa A. et al. (2000). ACE genotype and ACE inhibitors induced renoprotection in chronic proteinuric nephropathies. *Kidney Int*, 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.
- 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. & Ruggerenti 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).
- Roehm, B., Simoni, J., Pruszyński, J. & Wesson, D.E. (2017). Cigarette smoking attenuates kidney protection by angiotensin-converting en-

- zyme inhibition in nondiabetic chronic kidney disease. *Am J Nephrol*, 46, 260-267.
- Ruggenenti 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.
- Ruggenenti 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.
- Ruggenenti 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.

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 einem Prozent 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 Prozent 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]. Mittels eines internetbasierten Rechners (https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tool) und in Kenntnis des MEST-C Scores (s.u.) kann relativ gut das Sieben-Jahres-Risiko für ein Nierenversagen abgeschätzt werden; allerdings mit der Einschränkung, dass dieser Rechner ausschließlich für den Biopsie-Zeitpunkt validiert ist [4]! Bis zu zehn Prozent 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 Serums IgA1 und des glomerulär abgelagerten IgAs [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]. 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 MEST-C-Klassifikation [9-11] basiert auf einer weltweiten retrospektiven Analyse durch 19 Pathologen. Es wurden alle Biopsie-bestätigten IgAN-Patienten mit einer Proteinurie > 0,5 g/24 Std. und einer geschätzten GFR > 30 ml/min/1,73 m² eingeschlossen, von denen mindestens ein dreijähriger 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%
Crescents (Halbmonde)	0 = nein	1 = 0-25% 2 = ≥ 25% der Glomeruli
Zusätzlich: Gesamtzahl an Glomeruli, 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 denen die Oxford-Klassifikation an anderen Kollektiven überprüft wurde. Es zeigt sich, dass die akut entzündlichen Parameter (M und E) eher schlecht reproduzierbar sind, während einzig die interstitielle Fibrose ein konsistenter Prognose-Parameter ist [12].

Leitlinien

Anfang 2020 wurden überarbeitete 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 zur IgAN sind in der nachfolgenden Box zusammengefasst:

Entwurf KDIGO-Leitlinien 2020 zur Behandlung der IgA-Nephropathie: Kernaussagen

- Considerations for treatment of all patients with IgAN who do not have a variant form of primary IgAN: The primary focus of management should be optimized supportive care (s.u.). Assess cardiovascular risk and commence appropriate interventions as necessary. Give lifestyle advice including information on dietary sodium restriction, smoking cessation, weight control and exercise as appropriate. (Practice Point)*
- We recommend that all patients have their blood pressure managed as outlined in the general section... If the patient has proteinuria > 0.5 g/24 h, we recommend that initial therapy be with either an Angiotensin Converting Enzyme inhibitor (ACEi) or Angiotensin Receptor Blocker (ARB) (1B). We recommend that all patients with proteinuria > 0.5 g/24 h, irrespective of whether they have hypertension, are treated with either an Angiotensin Converting Enzyme inhibitor (ACEi) or Angiotensin Receptor Blocker (ARB) (1B).*
- Immunosuppressive drugs should only be considered in patients with IgAN who remain at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care. All patients who remain at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care should be offered the opportunity to take part in a clinical trial. In all patients in whom immunosuppression is being considered, a detailed discussion of the risks and benefits of each drug should be undertaken with the patient with a recognition that adverse treatment effects are more likely in patients with an eGFR below 50 ml/min/1.73 m². (Practice Point)
- There is insufficient evidence to support the use of the Oxford MEST-C score in determining whether immunosuppression should be commenced in IgAN. The presence of crescents in

the kidney biopsy is not in itself an automatic indication for commencement of immunosuppression. (Practice Point)

- Proteinuria reduction to under 1 g/day is a surrogate marker of improved kidney outcome in IgAN. (Practice Point)
- We suggest that patients who remain at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care are considered for a six-month course of corticosteroid therapy. The important risk of treatment-emergent toxicity must be discussed with patients, particularly those who have an eGFR below 50 ml/min/1.73 m² (2B).
- Clinical benefit of corticosteroids in IgAN is not established and should be given with extreme caution or avoided entirely in the following situations: GFR below 30 ml/min, diabetes, obesity (BMI > 30 kg/m²), secondary IgAN, acute peptic ulcer, patients with psychiatric illness and severe osteoporosis. (Practice Point)
- Where appropriate, high-dose treatment with corticosteroid should incorporate prophylaxis against *Pneumocystis pneumonia* along with gastroprotection and bone protection according to national guidelines. (Practice Point)
- We do not recommend azathioprine, cyclophosphamide or mycophenolate mofetil (in non-Chinese patients). (Practice Point)

* Evidenzgrad 1A (= höchster) bis 2D (= niedrigster). In Situationen, wo es unzureichende Studiendaten gibt, hat KDIGO jetzt sog. „practice points“ eingeführt, die Expertenmeinung wiedergeben.

Supportive Therapie

Am Standard der supportiven Therapie (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 [13]. 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 [14]. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von > 6 Jahren entwickelten Patienten mit ACE-Hemmer-Therapie eine Sieben-Prozent-Reduktion der glomerulären Filtrationsrate, verglichen mit 35 Prozent in der Gruppe mit anderen Antihypertensiva, obwohl identische Blutdruckwerte in beiden Gruppen während der Studie erreicht wurden.

Bei einer Reihe von Patienten sinkt trotz aller Blutdrucksenkung und RAS-Blockade die Proteinurie nicht. In vielen Fällen sind diese Patienten übergewichtig (induziert Hyperfiltration) und/oder rauchen (induziert Blutdruck-Steigerungen u.a.); beides wird durch eine Kortikosteroid-Gabe nicht besser!

Bausteine einer optimalen supportiven Therapie der IgAN

(Ziel: alle „Level 1“-Maßnahmen und so viele Maßnahmen aus „Level 2“ wie möglich einleiten); modifiziert nach [13].

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/d reduzieren

Level-2-Empfehlungen

- NaCl- und Flüssigkeitszufuhr einschränken, Diuretikum geben
- Non-Dihydropyridin-Calciumantagonist
- Alle Komponenten des metabolischen Syndroms therapieren, regelmäßiger Ausdauer-Sport
- Aldosteron-Antagonist, β -Blocker-Therapie
- Nikotinkonsum einstellen
- Evtl. empirische NaHCO_3 -Therapie, unabhängig von metabolischer Azidose (nicht gut belegt)

Weitere Maßnahmen

- Nicht-steroidale Antiphlogistika meiden (maximal 1-2 $\times$ 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. Nichts davon ist etabliert genug, um empfohlen zu werden. Auch die in Japan übliche Tonsillektomie hat bei Europäern keinen nachgewiesenen Effekt (es sei denn, es liegen häufig rezidivierende Tonsillitiden ggf. mit Infekt-getriggelter Makrohämaturie vor).

Jüngste Ergänzungen der supportiven Therapie beinhalten Hydroxychloroquin (100-400 mg/d je nach GFR; [15]) und ggf. Sarsentan und SGLT-2-Hemmer, die derzeit in laufenden Phase-III-Studien getestet werden.

Immunsuppressive Therapie der IgAN

Kortikosteroide

In einer randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie aus Italien haben Pozzi et al. 86 proteinurische IgAN-Patienten mit milder Nierenfunktionseinschränkung (glomeruläre Filtrationsrate > 70 ml/min) untersucht [16]. Die Patienten wurden entweder rein supportiv oder zusätzlich mit Kortikosteroiden (s.u.) für einen Zeit-

raum von insgesamt sechs Monaten behandelt. Die Untersuchung der Nierenfunktion zeigte einen signifikanten Vorteil für Patienten, die mit Steroiden behandelt wurden. In einer Zehnjahres-Nachbeobachtung dieser Patienten kam es lediglich bei einem von 43 Patienten in der Steroidgruppe gegenüber 13 von 43 Patienten in der Kontrollgruppe zu einer Verdopplung des Serum-Kreatinins. Das große Manko dieser Studie ist der geringe Einsatz von ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-Rezeptor-Blockern und ein offenbar nicht systematisches Erfassen von Steroid-Nebenwirkungen.

Eine japanische Studie [17] hat an über 700 IgAN-Patienten retrospektiv versucht, den Wert der supportiven und immunsuppressiven Therapie zu evaluieren [10]. Etwa 230 dieser Patienten wurden mit einem Kortikosteroid behandelt, 34 davon mit Steroid-Pulsen. Wie zu erwarten, unterscheiden sich die Gruppen hinsichtlich ihrer Basis-Charakteristika sehr deutlich. So wies insbesondere die Steroid-Puls-Gruppe vor Therapie ein signifikant höheres Serum-Kreatinin und eine höhere Proteinurie auf. In einer multivariaten Analyse haben die Autoren versucht, allen möglichen Unterschieden in den Patientenpopulationen Rechnung zu tragen. Sie kommen zu dem Schluss, dass das Risiko eines Nierenfunktionsverlustes erhöht ist bei höherer Proteinurie, bereits initial erhöhtem Serum-Kreatinin und ausgedehnten histologischen Schäden. Der wesentliche Befund der Arbeit ist die Beobachtung, dass der Verlauf der IgAN gebessert wurde durch eine Kortikosteroid-Therapie (i.v.-Pulse besser als oral) und durch eine ACE-Hemmer- bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker-Therapie. Obwohl die Arbeit von Katafuchi und Kollegen unter allen Schwächen einer retrospektiven Analyse leidet, die noch dazu mehrere Jahrzehnte umfasst, gewinnt sie dennoch durch die sehr hohe Patientenzahl an Bedeutung. Sie belegt eindrücklich das derzeitige Dilemma, dass sowohl eine immunsuppressive (in diesem Fall Kortikosteroid-basierte) Therapie wirksam ist als auch eine Blockade des Renin-Angiotensin-Systems. Sie kann nicht die Frage klären, ob ein additiver Effekt dieser Ansätze existiert.

In zwei sehr ähnlich konzeptionierten Studien aus Italien bzw. China wurde randomisiert, prospektiv und unverblindet getestet, ob die Kombination eines Kortikosteroides (siehe Übersicht 1) mit einem ACE-Hemmer den Progress der IgAN besser verzögern kann als ein ACE-Hemmer allein. Beide Studien zeigen übereinstimmend eine Überlegenheit einer Steroid-ACE-Hemmer-Kombinationstherapie in IgAN-Patienten mit einer mittleren Proteinurie zwischen 1 und 1,5 g/d und einer GFR von über 50 ml/min [18] bzw. über 30 ml/min [19]. Beide Studien leiden aber auch unter den gleichen Problemen: Eine ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie wurde vor Stu-

Quelle	Pozzi et al. [16]	Manno et al. [18]; Lv et al. [19]
Regimen	i.v.-Bolus-Gabe von 1 g Methylprednisolon für je drei Tage zu Beginn von Monat 1, 3 und 5, gefolgt von oralem Predniso(lo)n 0,5 mg/kg/d jeden 2. Tag für sechs Monate	Sechsmonatige orale Prednison-Gabe beginnend mit 0,8-1 mg/kg/d für zwei Monate und dann Reduktion um 0,2 mg/kg/d pro Monat über die nächsten vier Monate

Übersicht 1
Kortikosteroid-
Behandlungsversuche
bei progressiver IgAN

dienbeginn für mindestens vier Wochen pausiert. Zumindest in der Manno-Studie wurde zudem nur eine relativ geringe ACE-Hemmer-Dosis erreicht (4,5 mg/d Ramipril im Mittel der Studie). Beide Studien klären leider nicht abschließend, ob eine intensive supportive Therapie einer Kombination aus supportiver und immunsuppressiver Therapie unterlegen ist. Zudem erscheint es konzeptionell zumindest fragwürdig, dass in beiden Studien vor Beginn der Studie alle ACE-Hemmer bzw. ARB für mindestens vier Wochen gestoppt werden mussten. Damit drängt sich der Verdacht auf, dass bei vielen Patienten die Proteinurie passager vor Studieneinschluss gestiegen ist oder, anders formuliert, dass eine Reihe von Patienten eingeschlossen wurde, die eigentlich unter RAS-Blockade allein mit der Proteinurie kontrollierbar waren.

Schließlich wurde jüngst die TESTING-Studie publiziert, die überwiegend in China durchgeführt wurde. Unter 0,6-0,8 mg/kg Initialdosis Methylprednisolon verlangsamte sich der GFR-Verlust, die Studie wurde allerdings vorzeitig wegen infektiösbedingten Todesfällen im Steroid-Arm abgebrochen [20]. Die TESTING-2-Studie mit der halben Methylprednisolon-Dosis läuft.

Immunsuppressive Kombinationstherapie

Ballardie und Roberts publizierten eine randomisierte, kontrollierte, „single-center“-Studie aus Großbritannien in 38 IgAN-Patienten mit progredientem Nierenfunktionsverlust (Serum-Kreatinin bei Studienbeginn zwischen 130 und 300 $\mu\text{mol/l}$) [21]. Die Patienten wurden entweder rein supportiv oder zusätzlich mit Steroiden und Cyclophosphamid/Azathioprin für einen Zeitraum von bis zu sechs Jahren behandelt. Immunsuppressiv behandelte Patienten zeigten ein signifikant besseres Fünfjahres-Überleben der Nierenfunktion (72% gegenüber 6% in der Kontrollgruppe).

Die italienische Gruppe um Pozzi und Locatelli untersuchte an insgesamt 207 proteinurischen IgAN-Patienten mit normaler oder gering eingeschränkter Nierenfunktion, ob die primäre Zugabe von Azathioprin zu Kortikosteroiden einen zusätzlichen Benefit gegen-

über einer Steroidmonotherapie besitzt [22]. Alle Patienten erhielten für sechs Monate das oral/intravenöse Steroidschema (s.o.), die Hälfte der Studienpatienten erhielt zusätzlich für sechs Monate Azathioprin (1,5 mg/kg/d). Zu Beginn der Studie lagen die berechneten glomerulären Filtrationsraten zwischen 58 und 113 ml/min und die Proteinurie zwischen 1,5 und 3,5 g/d. Nach einem Follow-up der Patienten von bis zu sieben Jahren zeigte sich kein Benefit der Kombinationstherapie im Hinblick auf das renale Überleben (primärer Endpunkt = Zeit bis zu einem 50%-Anstieg des Serum-Kreatinins) und auf die Proteinurie. Vielmehr waren in der immunsuppressiven Kombinationstherapie signifikant mehr nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche nachweisbar. Die Schlussfolgerung aus dieser Studie lautet „Weniger ist mehr“: Die primäre Zugabe von Azathioprin zu Kortikosteroiden bei erwachsenen IgAN-Patienten mit einer GFR > 50 ml/min bringt keinen Benefit und verursacht mehr Nebenwirkungen.

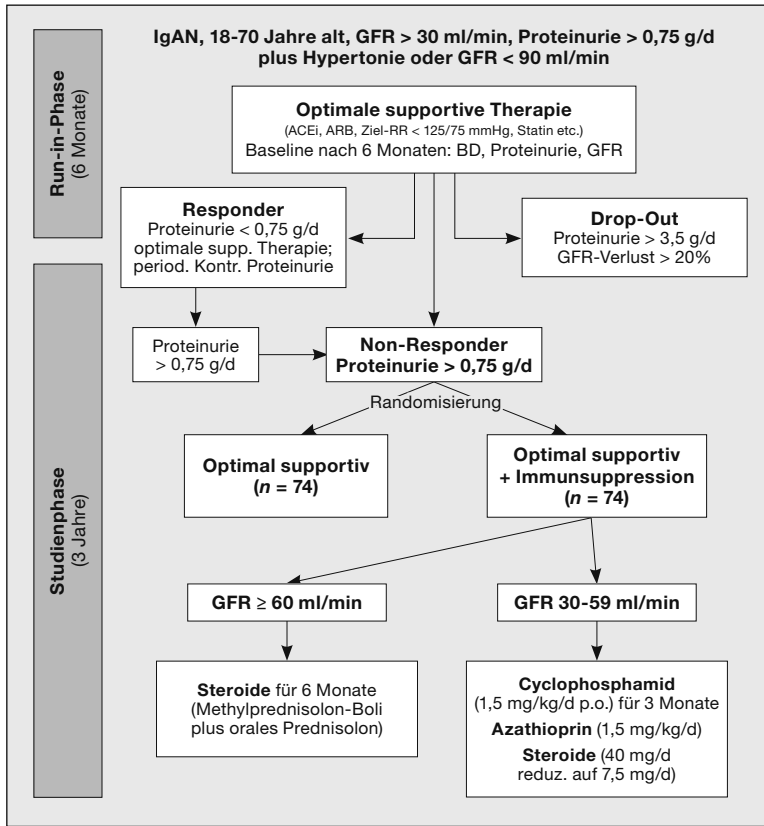
Basierend auf diesen Daten hat sich die KDIGO-Gruppe gegen eine immunsuppressive Kombinationstherapie bei IgAN ausgesprochen (s.o.).

Die STOP-IgAN-Studie

Die STOP-IgAN-Studie [23-25] hat prospektiv, randomisiert, unverblindet und multizentrisch vor dem o.g. Hintergrund untersucht, ob sich eine optimale supportive Therapie von einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit dem Risiko für eine progrediente IgAN im Hinblick auf Remissionsinduktion und Nierenfunktionsverlust unterscheidet. Primäre Endpunkte waren

- a) die Anzahl der Patienten in vollständiger klinischer Remission (Proteinurie < 0,2 g/d und stabile glomeruläre Filtrationsrate (GFR)) und
- b) die Anzahl der Patienten mit einem GFR-Verlust ≥ 15 ml/min innerhalb der drei Jahre.

Unter Immunsuppression nahm die Zahl von Remissionen gering zu (4/80 vs. 14/80). Die Studie hat jedoch eindrücklich nachgewiesen, dass bei optimierter supportiver Therapie weder die Steroid-Monotherapie noch die immunsuppressive Kombinationstherapie einen nachweisbaren Benefit für die GFR nach drei Jahren erbrachte. Lediglich die Nebenwirkungen (Infekte, 1 Todesfall durch Sepsis, Diabetes-Induktion, Gewichtszunahme) waren unter Immunsuppression häufiger. Auf dem ASN-Kongress 2019 haben wir die Langzeit-Daten dieser Patienten vorgestellt: nach im Mittel 7,5 Jahren fand sich bei 70 Prozent der Patienten ein kombinierter Endpunkt (40% oder mehr GFR-Verlust, Dialyse oder Tod), so dass wir



ein Hoch-(Höchst-)Risiko-Kollektiv untersucht haben. Die Gabe von Immunsuppressiva (egal in welchem Arm) hatte auf die Endpunkt-Häufigkeit keinerlei Effekt.

Mycophenolat-Mofetil

Eine Gruppe aus Peking berichtet über den Einsatz von Mycophenolat-Mofetil (MMF) in 32 Hochrisiko-Patienten mit IgAN [26]. Im Verlauf entwickelten sechs dieser MMF-behandelten IgAN-Patienten eine beatmungspflichtige Pneumonie und vier Patienten (27-47 Jahre alt) verstarben. Bei drei Patienten konnte *Pneumocystis carinii* als Erreger gesichert werden, in den anderen Fällen bestand der Verdacht. In allen Fällen entwickelte sich die Pneumonie ca. drei Monate nach Beginn des MMF und alle wiesen eine GFR unter 60 ml/min auf. Die Autoren spekulieren, dass es in der Niereninsuffizienz zur Kumulation von MMF-Metaboliten mit Verdrängung von Mycophenolsäure aus der Protein-Bindung und damit höheren Wirkspiegeln kam. Ein Cochrane-Datenbank-Review kommt zum

Schluss, dass es bis dato keine valide Basis für die Gabe von MMF in der IgAN gibt, da sich bei insgesamt 168 Patienten in der Metaanalyse keine signifikanten Effekte von MMF auf die Proteinurie oder den GFR-Verlauf fanden [27]. Diese Arbeiten weisen eindrücklich darauf hin, dass vor dem Einsatz potenter Immunsuppressiva in der IgAN eine gründliche Risiko-Nutzen-Analyse erfolgen muss.

Die bisher einzige Therapiestudie, in der sich ein Langzeit-Benefit von MMF findet, stammt aus Hongkong [28]. Vierzig chinesische IgAN-Patienten mit einer Proteinurie > 1 g/d trotz einer Blutdruckeinstellung < 125/85 mmHg unter ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern wurden entweder über einen Zeitraum von sechs Monaten mit Mycophenolat-Mofetil (2 g/d) oder ohne Immunsuppression behandelt. Nach kurzem Follow-up von 1½ Jahren zeigte sich eine signifikante Reduktion der Proteinurie nur bei den mit Mycophenolat-Mofetil behandelten IgAN-Patienten (Abnahme um 40 Prozent gegenüber der Ausgangsproteinurie *versus* Zunahme um 20 Prozent bei den nicht-immunsuppressiv behandelten Kontrollen). Nach längerem Follow-up dieser Patienten bis zu sechs Jahren zeigt sich aktuell ein signifikant besseres renales Überleben bei den mit Mycophenolat-Mofetil behandelten Patienten. Nur zwei der 20 mit Mycophenolat-Mofetil behandelten Patienten waren nach sechs Jahren dialysepflichtig gegenüber neun der 20 nicht-immunsuppressiv behandelten Patienten.

An dieser Stelle muss nochmals ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass es in drei kontrollierten Studien in kaukasischen Patienten keine Hinweise auf einen Benefit von MMF gibt [29-31]. Wenn trotz der schwachen Datenlage MMF bei Risikopatienten (GFR < 60 ml/min) eingesetzt wird, erscheint zumindest eine Pneumocystis-Prophylaxe zwingend.

Budesonid

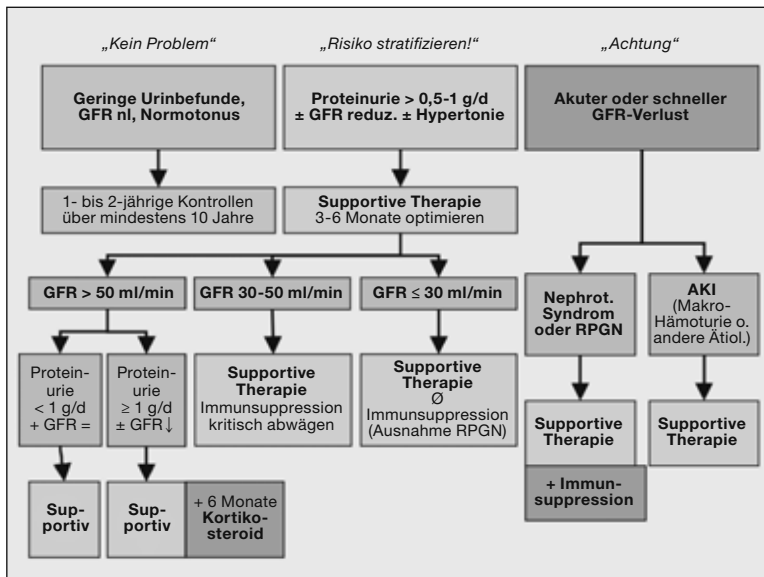
Angeichts der Hinweise auf eine Störung der intestinalen Mukosa-Barriere in der Pathogenese der IgAN hat die NEFIGAN-(Phase II)-Studie getestet, ob die Proteinurie sinkt, wenn Patienten mit Budesonid (einem Steroid mit einem sehr hohen „first-pass effect“ in der Leber) behandelt werden, das speziell verkapselt ist, so dass die Freisetzung vorwiegend im terminalen Ileum geschieht. Nach neunmonatiger Behandlung sank die Proteinurie um ca. 50 Prozent und überraschenderweise fand sich sogar in dieser relativ kleinen Studie ein besserer GFR-Erhalt [30]. Eine Phase-III-Studie (NEFIGAN) hat in 2018 auch in Deutschland begonnen.

Laufende Studien

Eine Übersicht über laufende IgAN-Studien findet sich unter: www.igan-world.org und www.clinicaltrials.gov. In Deutschland laufen derzeit drei Phase-III-Studien: NEFIGAN (s.o.), PROTECT (Sparsentan vs. ARB) und ARTEMIS (ein monoklonaler Antikörper gegen MASP-2, das zentrale Enzym im MBL-Komplementweg).

Fazit

Eine optimale supportive Therapie mit besonderem Fokus auf antihypertensive und antiproteinurische Maßnahmen sollte bei allen IgAN-Patienten primäres Ziel unserer therapeutischen Bemühungen sein. Nach aktueller Studienlage muss bei IgAN-Patienten mit persistierender Proteinurie oder progredienter Nierenfunktionsverschlechterung trotz optimaler supportiver Therapie der Einsatz von Kortikosteroiden erwogen werden (siehe Therapie-Algorithmus; modifiziert nach [13]). ***Bitte schleusen Sie – wann immer möglich – Patienten in laufende Studien ein!***



IgA-Vaskulitis (Purpura Schönlein-Henoch)

Die IgA-Vaskulitis ist eine systemische Vaskulitis der kleinen Gefäße mit IgA-Ablagerungen. Die Diagnose kann klinisch gestellt werden.

Die vier Hauptkriterien (American College of Rheumatology, 1990) beinhalten:

- 1) palpable Purpura,
- 2) Alter unter 20 Jahren,
- 3) Angina abdominalis,
- 4) biotisch nachweisbare Granulozyten in der Gefäßwand.

Bei zwei von vier erfüllten Kriterien hat die Diagnose IgA-Vaskulitis eine Sensitivität von 87 Prozent und eine Spezifität von 88 Prozent. Bei Erwachsenen liegen im Gegensatz zu Kindern oft nur eine Purpura und IgAN vor. Klinisch zeigt sich die IgA-Vaskulitis typischerweise als eine akut einsetzende, mild verlaufende, selbst limitierende Vaskulitis, die ambulant behandelt werden kann. 90 Prozent der Patienten mit IgA-Vaskulitis sind Kinder unter zehn Jahren. Eine spezifische Therapie ist in der Regel nicht notwendig.

Eine renale Beteiligung ist in 40 Prozent der Fälle nachweisbar. Nierenbiotisch findet sich typischerweise eine mesangioproliferative Glomerulonephritis mit glomerulären IgA-Ablagerungen. Im Gegensatz zur IgAN lassen sich bei der IgA-Vaskulitis aber deutlich häufiger vaskulitische Veränderungen nachweisen: glomeruläre Akkumulation von Granulozyten, fibrinoide Nekrosen, intra- und extrakapilläre Proliferation. Das Ausmaß der vaskulitischen Veränderungen bzw. die klinische Präsentation bestimmen die Prognose der Nephritis. Eine initiale Präsentation mit einem nephrotischen Syndrom oder mit einem gemischt nephritisch-nephrotischen Syndrom führt in über 50 Prozent der Fälle zu einer chronischen Niereninsuffizienz. Patienten mit hohem Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz sollten deshalb immunsuppressiv behandelt werden. Zum Einsatz kommen hier insbesondere Kortikosteroide. Für diese Therapiestrategien besteht nur ein geringes Evidenzniveau; meist handelt es sich um retrospektiv untersuchte Fallserien. Eine jüngste Arbeit beschreibt, dass die Zugabe von Cyclophosphamid zu Kortikosteroiden bei Erwachsenen mit IgA-Vaskulitis keinen zusätzlichen Benefit bringt [33].

Die IgAN und die IgA-Vaskulitis werden als verwandte Erkrankungen angesehen. Es bestehen sehr viele Gemeinsamkeiten zwischen beiden Erkrankungen. Manche Autoren interpretieren die IgA-Vaskulitis als systemische Variante der IgAN. Insbesondere Abnormalitäten des IgA-Systems sind nahezu identisch in IgAN und IgA-Vaskulitis identifiziert worden. Die zwei wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Erkrankungen sind das niedrigere mittlere Erkrankungsalter bei IgA-Vaskulitis (Kinder *versus* junge Erwachsene) und die häufige schwerere renale Beteiligung bei

IgA-Vaskulitis (häufiger akutes Nierenversagen und nephrotisches Syndrom bei Erstmanifestation).

Literatur

1. Floege J. (2011). The pathogenesis of IgA nephropathy: what is new and how does it change therapeutic approaches? *Am J Kidney Dis*, 58, 992-1004.
2. Wyatt R.J. & Julian B.A. (2013). IgA nephropathy. *NEJM*, 368, 2402-2414.
3. Floege J. & Feehally J. (2000). IgA nephropathy: recent developments. *J Am Soc Nephrol*, 11, 2395-2403.
4. Barbour S.J., Coppo R., Zhang H. et al.; International Ig ANN (2019). Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. *JAMA Intern Med*, 179, 942-952.
5. Suzuki H., Fan R., Zhang Z. et al. (2009). Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest*, 119, 1668-1677.
6. Suzuki H., Moldoveanu Z., Hall S. et al. (2008). IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *J Clin Invest*, 118, 629-639.
7. Kiryluk K., Li Y., Scolari F. et al. (2014). Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet*, 46, 1187-1196.
8. Gharavi A.G., Kiryluk K., Choi M. et al. (2011). Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet*, 43, 321-327.
9. Barbour S.J., Espino-Hernandez G., Reich H.N. et al. (2016). The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 89, 1, 167-175.
10. Working Group of the International IgAN, The Renal Pathology S, Roberts I.S. et al. (2009). The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int*, 76, 546-556.
11. Trimarchi H., Barratt J., Cattran D.C. et al. (2017). Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*, 91, 1014-1021.
12. Lv J., Shi S., Xu D. et al. (2013). Evaluation of the Oxford classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 62, 891-899.
13. Floege J. & Feehally J. (2013). Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol*, 9, 320-327.

14. Praga M., Gutierrez E., Gonzalez E. et al. (2003). Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol*, 14, 1578-1583.
15. Floege J. (2019). A new tool to predict the risk of progression in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 96, 808-809.
16. Pozzi C., Andrulli S., Del Vecchio L. et al. (2004). Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*, 15, 157-163.
17. Katafuchi R., Ninomiya T., Mizumasa T. et al (2008). The improvement of renal survival with steroid pulse therapy in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 23, 3915-3920.
18. Manno C., Torres D.D., Rossini M. et al. (2009). Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 24, 3694-3701.
19. Lv J., Zhang H., Chen Y. et al. (2009). Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 53, 26-32.
20. Lv J., Zhang H., Wong M.G. et al. (2017). Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with Iga nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA*, 318, 432-442.
21. Ballardie F.W. & Roberts I.S. (2002). Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 13, 142-148.
22. Pozzi C., Andrulli S., Pani A. et al. (2010). Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 21, 1783-1790.
23. Eitner F., Ackermann D., Hilgers R.D. & Floege J. (2008). Supportive versus immunosuppressive therapy of progressive IgA nephropathy (STOP) IgAN trial: rationale and study protocol. *J Nephrol*, 21, 284-289.
24. Rauen T., Eitner F., Fitzner C. et al. (2015). Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *NEJM*, 373, 2225-2236.
25. Rauen T., Fitzner C., Eitner F., ... & Floege J. (2018). Effects of two immunosuppressive treatment protocols for IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 29, 317-325.
26. Lv J., Zhang H., Cui Z. et al. (2008). Delayed severe pneumonia in mycophenolate mofetil-treated patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 23, 2868-2872.
27. Xu G., Tu W., Jiang D. & Xu C. (2009). Mycophenolate mofetil treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis. *Am J Nephrol*, 29, 362-367.

28. Tang S.C., Tang A.W., Wong S.S. et al. (2010). Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 77, 543-549.
29. Maes B.D., Oyen R., Claes K. et al. (2004). Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int*, 65, 1842-1849.
30. Frisch G., Lin J., Rosenstock J. et al. (2005). Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*, 20, 2139-2145.
31. Hogg R.J., Bay R.C., Jennette J.C. et al. (2015). Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 66, 783-791.
32. Fellstrom B.C., Barratt J., Cook H. et al. (2017). Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*, 389, 2117-27.
33. Pillebout E., Alverti C., Guillevin L. et al. (2010). Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schonlein Purpura. *Kidney Int*, 78, 495-502.

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).*

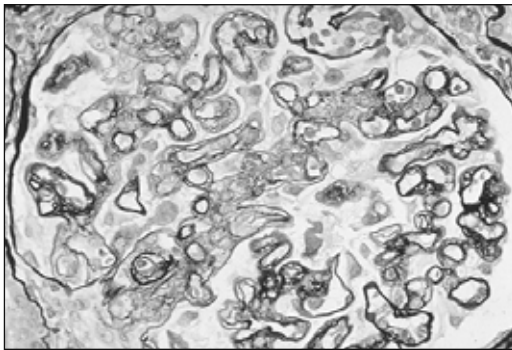


Abbildung 1
Ausgedehnte
Doppelkonturierung
der glomerulären
Basalmembran
(Silberfärbung)

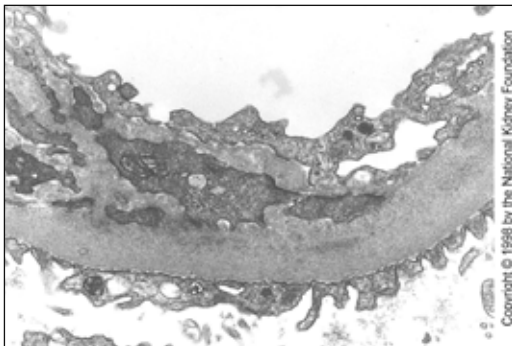


Abbildung 2
Mesangiale
Interposition.
Führt zu Doppel-
konturierung
der Basalmembran
(„tram-track“)

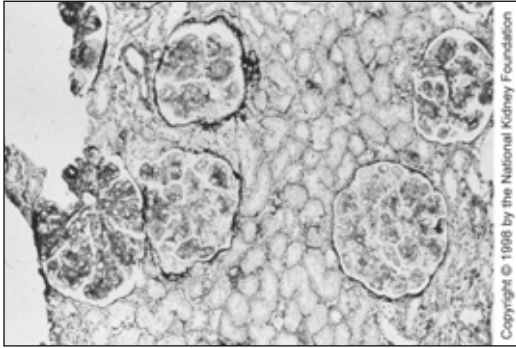


Abbildung 3
Diffuse Lobulierung der Glomeruli durch
ausgedehnte endokapilläre Proliferation

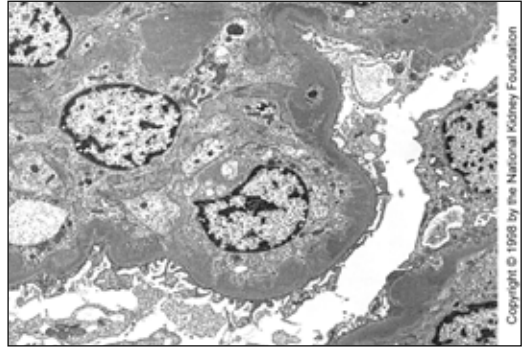


Abbildung 4
MPGN I; subendotheliale und mesangiale
Immunkomplex-Deposits

- 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 (DDD)* beschrieben wird (Abbildungen 4-6).

- Typ I: Immunablagerungen im Mesangium und im Subendothelialraum.

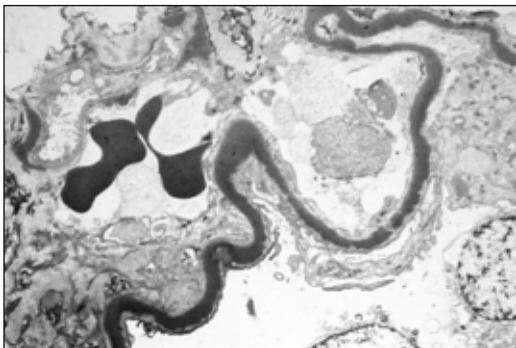


Abbildung 5
MPGN II (Dense Deposit Disease); bandförmige stark
elektronendichte Ablagerungen entlang der GBM

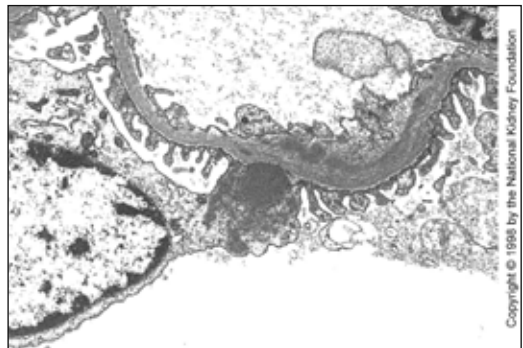


Abbildung 6
MPGN III; subendotheliale und subepitheliale
Deposits

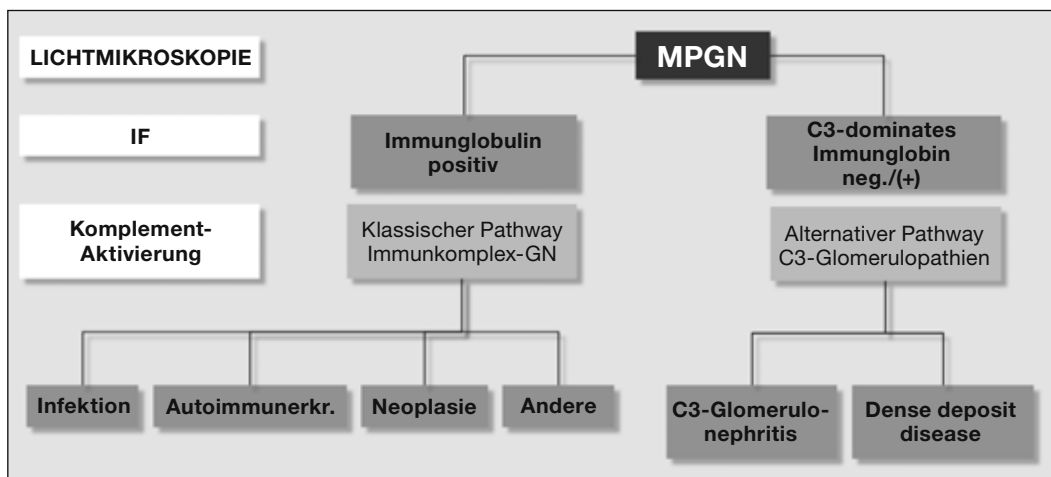


Abbildung 7
Einteilung der MPGN nach
Immunglobulin-Nachweis
in der Immunfluoreszenz

- Typ 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 zugrunde liegende Erkrankung identifizieren (sekundäre Formen).

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
Immunglobulin-
assoziierten Formen
einer MPGN

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 assoziiert. 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 hierbei häufig als MPGN.

C3-Glomerulopathie (C3-dominante MPGN)

Von einer C3-dominanten Glomerulopathie 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 und/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 Prozent der Männer versus vier Prozent 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, 33]. Einige dieser genetischen Veränderungen bei der C3-Glomerulopathie sind auch beim atypischen hämolytisch-urämischem 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-Nephritis-Faktor (C3NeF). Bei Patienten mit einer Dense Deposit Disease ist er zu 80 Prozent 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. 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. 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.

Um das Ganze noch zu komplizieren, ist eine Assoziation der C3-Glomerulopathie mit einer monoklonalen Gammopathie beschrieben. Das monoklonale Protein hat dabei entweder inhibitorische Eigenschaften auf Regulatoren des Komplementsystems (z.B. anti-Faktor-H-Aktivität) [9, 25] oder stimuliert das Komplementsystem direkt (C3NeF-Aktivität). Dies führt zu einer ungezügelter Aktivierung des alternativen Komplementwegs und resultiert in einer Immunglobulin-negativen, C3-positiven Glomerulopathie (C3-Glomerulonephritis oder Dense Deposit Disease). Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere bei älteren Patienten mit einer C3-Glomerulopathie häufig eine monoklonale Gammopathie als Auslöser zu finden war. So konnte in einer Arbeit von Llyod bei Patienten über 50 Jahre in 80 Prozent eine monoklonale Gammopathie festgestellt werden [26], in einer Studie der Mayo-Klinik hatten 37,9 Prozent der Patienten mit C3-Glomerulopathie eine monoklonale Gammopathie, bei den Patienten über 50 Jahre sogar 65,1 Prozent [37], und in einer Arbeit aus dem französischen C3-Glomerulopathie-Register hatten 29,8 Prozent der Patienten eine monoklonale Gammopathie, bei den über 70-Jährigen waren es hier sogar 94 Prozent [38].

Die Paraprotein-assoziierte C3-Glomerulopathie hat eine besonders hohe Rezidivrate im Transplantat. Bei solchen Patienten sollte daher vor einer geplanten Nierentransplantation die Gammopathie therapiert werden oder auch eine kombinierte Nieren- und Stammzelltransplantation durchgeführt werden.

Neben einer monoklonalen Gammopathie (37,9% der Patienten) wurden in der Studie der Mayo-Klinik mögliche weitere Auslöser einer C3-Glomerulopathie identifiziert. So fanden sich bei 28,9 Prozent der Patienten eine vorangehende Infektion und bei 24,6 Prozent der Patienten Autoimmunphänomene (ANA, dsDNA-Ak, APLA, SLE, Basedow, Sjögren etc.) [37].

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. Insgesamt ist die C3-Glomerulonephritis deutlich häufiger als die Dense Deposit Disease [37]. Auch innerhalb der Gruppe der C3-Glomerulonephritis gibt es unterschiedliche Ausprägungsgrade. So findet sich in der Nierenbiopsie meist das Bild einer MPGN, es kann sich aber auch das Bild einer mesangioproliferativen GN, einer RPGN, einer exsudativen GN oder einer Glomerulosklerose zeigen [39].

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 der Erkrankungsdauer und zusätzlichen Triggermechanismen.

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 Fehlregu-

lation im alternativen Komplementweg nachweisen [20]. Khalighi et al. führten eine Nachuntersuchung von 23 Biopsien mit nachgewiesener postinfektiöser GN durch. Hierbei zeigte sich, dass bei zehn Biopsien eine Färbung von C3 und Immunglobulinen nachweisbar war, bei 13 jedoch eine dominante C3-Färbung vorlag, die diese Fälle auch als C3-Glomerulonephritis klassifiziert hätte. Sie fanden zwischen diesen beiden Gruppen keinerlei signifikante Unterschiede in klinischer Präsentation, pathologischen Veränderungen an der Nierenbiopsie oder im klinischen Verlauf [31]. Es gibt auch Fälle, die initial als Immunkomplex-MPGN kategorisiert wurden, die sich dann in einer Rebiopsie aber als C3-Glomerulopathien präsentierten. Es scheint also eine doch auffällige Überlappung oder sogar Übergänge von postinfektiöser GN und C3-GN zu geben [32].

Da sich gezeigt hat, dass die Aktivierung des alternativen Komplementwegs, aber auch das Vorhandensein von pathogenetischen Komplementmutationen oder des C3NeF sowohl bei C3-GN, DDD, aber auch bei der Immunkomplex-assoziierten MPGN in einem Großteil der Patienten vorkommt, ist versucht worden, durch eine Clusteranalyse eine bessere Diskriminierung der Patienten anhand klinischer, histologischer und genetischer Daten zu erzielen. Hierbei gelang es tatsächlich, Patienten in vier Cluster mit unterschiedlichen Aktivierungsmustern des Komplementsystems einzuteilen (fluid phase vs. solid phase, prädominante C3-Konvertase-Aktivierung vs. C3- und C5-Konvertase-Aktivierung, zusätzliche Aktivierung des klassischen Komplementwegs). Einer der Cluster hatte dabei eine besonders schlechte renale Prognose [34].

Klinische Präsentation

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

Trotzdem lassen sich gewisse Unterschiede zwischen den verschiedenen Formen der MPGN nachweisen. Servais und Kollegen [21] verglichen 134 Patienten, davon 29 mit DDD, 56 mit C3-Glo-

merulonephritis und 49 mit Immunoglobulin-positiver idiopathischer MPGN Typ I. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei C3-GN höher als bei den beiden anderen Formen (C3-GN: 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%, C3-GN: 26,8%). Das Zehnjahres-Nierenüberleben lag in der Gesamtgruppe bei 63,5 Prozent 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 hatte die Erkrankung eine Rekurrenzzrate von etwa 605 Prozent. In einer weiteren Studie aus der Mayo-Klinik wurden 114 Patienten mit C3-Glomerulopathie untersucht, 89,55 Prozent hatten eine C3-GN, 10,55 Prozent eine DDD, das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag bei 40,4 Jahren [37]. Das mittlere S-Creatinin lag bei 1,6 mg/dl, die Proteinurie bei 2.605 mg/24 Std., wobei die Proteinurie bei Patienten mit DDD höher lag (6.478 mg/24 Std.) als bei Patienten mit C3-GN (2.500 mg/24 Std.).

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. Sechzehn bis 38 Prozent präsentieren sich mit einem akuten nephritischen Syndrom, 12 bis 55 Prozent 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. Siebzehn Prozent der Patienten mit DDD haben eine erworbene partielle Lipodystrophie [21]. Dreiundachzig Prozent der Patienten mit partieller Lipodystrophie weisen einen C3NeF 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 klinische Hinweise auf das Vorliegen eines Sjögren-Syndroms oder einer Sklerodermie ergeben. Eine lymphoproliferative 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 monoklonaler Paraproteine, 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].

	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%

Tabelle 2
Komplementkomponenten und Mutationen in Komplementgenen bei unterschiedlichen histologischen Typen der MPGN [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 krankheitsassoziierten 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 zypriotischen 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 bei DDD-Patienten in 88 Prozent der Fälle eine Dysregulation im alternativen Komplementweg nachgewiesen werden [13]. Mutationen in Komplementgenen waren bei etwa 20 Prozent der Patienten zu finden [21]. Bei älteren Patienten mit einer C3-Glomerulopathie findet sich, wie oben beschreiben, in bis zu 80 Prozent der Fälle ein Paraprotein, daher ist die Suche nach einer monoklonalen Gammopathie obligatorisch [26]. Bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie-assoziiertes C3-GP sind deutlich seltener genetische Varianten