

Akademie Niere (Hrsg.)

# Lehrbuch für Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2017



Münster 2017



**NIERENWO**

... lernst  
du mehr!



*Akademie Niere (Hrsg.)*

**Lehrbuch  
für Nieren- und  
Hochdruckkrankheiten  
2017**

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

15. bis 19. Mai 2017  
Münster



PABST SCIENCE PUBLISHERS  
Lengerich

*Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek*

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

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

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

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

**Akademie Niere**

**Seumestraße 8**

**D-10245 Berlin**

**Tel.: +49 (0)30 52137273**

**Fax: +49 (0)30 52137274**

**E-Mail: [info@akademie-niere.de](mailto:info@akademie-niere.de)**

**[www.akademie-niere.de](http://www.akademie-niere.de)**

© 2017 Pabst Science Publishers  
49525 Lengerich/Westf.

Druck: ISBN 978-3-95853-304-2

eBook: ISBN 978-3-95853-305-9 ([www.ciando.com](http://www.ciando.com))

Formatierung:  $\mu$

Druck: [booksfactory.de](http://booksfactory.de)

# Liebe Kolleginnen und Kollegen,

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

Wir freuen uns sehr, Sie nun bereits zum 11. Mal nach Münster einladen zu dürfen. Innerhalb von fünf Tagen werden aktuelle Themen der klinischen Nephrologie von international ausgewiesenen Moderatoren und hervorragenden Rednern hochaktuell und praxisnah dargestellt. In persönlicher Atmosphäre bleibt viel Zeit für Fragen, Diskussionen und Einbeziehung von klinisch interessanten Fällen.

Ihre Teilnahme an dem Intensivkurs wird durch eine Teilnahmebescheinigung der Akademie Niere belegt. Die zuständige Ärztekammer Westfalen-Lippe hat die Veranstaltung mit 37 CME-Punkten zertifiziert. Sie erhalten eine praxisrelevante Zusammenfassung aller Vorträge als Lehrbuch.

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

Wir freuen uns auf Ihr Kommen!

*Eva Brand und Hermann Pavenstädt*

## Wer ist ein Nephrologe?

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

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

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

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

*(aus Richard Dooling, Bett Fünf)*

# Inhalt

|                              |    |
|------------------------------|----|
| Programm.....                | 9  |
| Moderatoren/Referenten ..... | 14 |

## ■ Glomeruläre Erkrankungen

|  |    |
|--|----|
| Minimal Change Disease<br><i>Tobias B. Huber</i> .....   | 17 |
| Fokal-Segmentale Glomerulosklerose (FSGS)<br><i>Marcus J. Möller</i> .....                           | 23 |
| Symptomatische Therapie bei nephrotischem Syndrom: Was ist gesichert?<br><i>Thomas Benzing</i> ..... | 28 |
| Membranproliferative Glomerulonephritis/C3-Glomerulopathien<br><i>Harald Rupprecht</i> .....         | 41 |
| IgA-Nephropathie und Purpura Schönlein-Henoch<br><i>Jürgen Floege</i> .....                          | 58 |
| Die membranöse Glomerulonephritis<br><i>Hermann Pavenstädt</i> .....                                 | 71 |
| Alport-Syndrom<br><i>Oliver Gross</i> .....  | 86 |

## ■ Nierenbeteiligung bei Systemerkrankungen

|  |     |
|--|-----|
| SLE und Lupusnephritis<br><i>Annett Jacobi &amp; Hermann Pavenstädt</i> .....                          | 101 |
| Management kardiovaskulärer Erkrankungen bei chronischer Nierenerkrankung<br><i>Marcus Brand</i> ..... | 120 |
| Akute Nierenschädigung bei Sepsis<br><i>Philipp Kämpers</i> .....                                      | 131 |
| Morbus Fabry – was ein Nephrologe wissen sollte<br><i>Eva Brand</i> .....                              | 142 |
| Aktuelle Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie der ADPKD<br><i>Thomas Benzing</i> .....            | 157 |

|  |     |
|--|-----|
| Diabetestherapie und Niere<br><i>Harald Rupprecht</i> .....                                    | 179 |
| Die diabetische Nephropathie<br><i>Harald Rupprecht &amp; Hermann Pavenstädt</i> .....         | 193 |
| ANCA-assoziierte Vaskulitiden<br><i>Kirsten de Groot</i> .....                                 | 214 |
| Monitoring von Patienten unter fortgesetzter Immunsuppression<br><i>Kirsten de Groot</i> ..... | 232 |
| Differenzierung thrombotischer Mikroangiopathien<br><i>Jan Beneke &amp; Jan Menne</i> .....    | 237 |
| Paraproteinämien und Niere<br><i>Harald Rupprecht</i> .....                                    | 250 |

## ■ Chronische Niereninsuffizienz, Nierenersatzverfahren

|  |     |
|--|-----|
| KDIGO-Guidelines zu Evaluierung und Management chronischer Niereninsuffizienz<br><i>Elke Schäffner &amp; Natalie Ebert</i> ..... | 275 |
| Renale Anämie<br><i>Christian Rosenberger</i> .....  | 288 |
| CKD/HD/PD: CKD-MBD-Management<br><i>Markus Ketteler</i> .....  | 309 |
| CKD/HD/PD: Virushepatitis<br><i>Matthias Girndt</i> .....  | 318 |
| Dialysedosis<br><i>Martin K. Kuhlmann</i> .....  | 334 |
| Nierenersatztherapie auf der Intensivstation<br><i>Achim Jörres</i> .....  | 354 |
| Hämodialyse: Zugang<br><i>Fabienne Aregger</i> .....   | 366 |
| Differentialindikation verschiedener PD-Modalitäten<br><i>Andreas Fußhöller</i> .....  | 373 |
| PD: Prophylaxe und Therapie von Exit-Site-Infektionen und Peritonitis<br><i>Vedat Schwenger</i> .....                            | 378 |
| Dialyseentscheidungen im Lichte von Patientenverfügung und Patientenrechtegesetz<br><i>Susanne D. Kuhlmann</i> .....             | 395 |

## ■ Säure-Basen-Haushalt/Elektrolytstörungen/Akutes Nierenversagen

|   |     |
|---|-----|
| Kaliumstoffwechsel<br><i>Ralph Kettritz</i> .....   | 415 |
| Klinisch relevante Säure-Basen-Störungen<br><i>Joachim Hoyer</i> .....  | 421 |
| Wasserhaushalt – Hyponatriämie<br><i>Ralph Kettritz</i> .....   | 431 |
| Akutes Nierenversagen/Akute Nierenschädigung (ANS):<br>Definition, Prognose und Stellenwert von Biomarkern<br><i>Kai M. Schmidt-Ott</i> .....       | 436 |
| Fakten ohne Alternative: eine aktuelle Sicht auf die akute Nierenschädigung<br><i>Carsten Hafer, Julius J. Schmidt &amp; Jan T. Kielstein</i> ..... | 452 |

## ■ Nierentransplantation

|   |     |
|---|-----|
| Vorbereitung von Transplantatempfängern und Lebendspendern<br><i>Barbara Suwelack</i> ..... | 469 |
| Nierentransplantation und operative Komplikationen<br><i>Marcus Nils Scherer</i> .....      | 485 |
| Immunsuppression nach Nierentransplantation<br><i>Ulrich Kunzendorf</i> .....               | 501 |
| Infektionen nach Nierentransplantation<br><i>Oliver Witzke</i> .....                        | 517 |
| Transplantation beim hochimmunisierten Patienten<br><i>Stefan Zschiedrich</i> .....         | 527 |

## ■ Hypertonie

|   |     |
|---|-----|
| Modernes antihypertensives Management – was ist praxisrelevant? Update 2017<br><i>Eva Brand</i> ..... | 537 |
| Diagnostik der sekundären Hypertonieformen<br><i>Martin Hausberg</i> .....                            | 552 |

|  |            |
|--|------------|
| Sport und Hypertonie<br><i>Stefan-Martin Brand</i> .....                                   | 562        |
| Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft<br><i>Dominik Tacuri-Strasser</i> .....   | 569        |
| Antihypertensiva der ersten Wahl und Reserveantihypertensiva<br><i>Joachim Hoyer</i> ..... | 591        |
| Therapieresistenter Hypertonus – Fokus invasive Therapieformen<br><i>Jan Menne</i> .....   | 619        |
| <b>Autorinnen und Autoren</b> .....  | <b>631</b> |

# XII. Intensivkurs Nieren- und Hochdruckkrankheiten der Akademie Niere

15.–19. Mai 2017, Münster



## Programm



# NIERENWO

... lernst  
du mehr!

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

Veranstaltungsort:  
Zwei-Löwen-Klub  
Kanonengraben 9 · 48151 Münster  
Tel. 0251 532715 · Fax 0251 527653

## Montag, 15. Mai 2017

### Glomeruläre Erkrankungen

Moderation: Prof. Dr. J. Floege

- 10.00–10.20 Uhr Einführung in glomeruläre Erkrankungen  
*T. B. Huber*
- 10.20–10.50 Uhr Minimal Change Nephropathie  
*T. B. Huber*
- 10.50–11.20 Uhr Primäre und sekundäre FSGS  
*M. J. Möller*
- 11.20–11.50 Uhr Kaffeepause**
- 11.50–12.20 Uhr Symptomatische Therapie bei nephrotischem Syndrom:  
Was ist gesichert?  
*T. Benzing*
- 12.20–12.50 Uhr Seltene GN-Formen (MPGN und C3-Glomerulopathien)  
*H. Rupprecht*
- 12.50–14.00 Uhr Mittagspause**
- 14.00–14.30 Uhr IgA-Nephropathie und Schönlein-Henoch Purpura  
*J. Floege*
- 14.30–15.00 Uhr Membranöse GN  
*H. Pavenstädt*
- 15.00–15.30 Uhr Kaffeepause**
- 15.30–16.00 Uhr Alport-Syndrom  
*O. Gross*
- 16.00–17.00 Uhr Patho-Update und Quiz  
*P. Boor*
- 17.45 Uhr Führung im Picasso-Museum, inkl. Imbiss**
- 

## Dienstag, 16. Mai 2017

### Nierenbeteiligung bei Systemerkrankungen

Moderation: Prof. Dr. H. Pavenstädt

- 09.00–09.30 Uhr Lupusnephritis  
*H. Pavenstädt*
- 09.30–10.00 Uhr Management kardiovaskulärer Erkrankungen  
bei chronischer Nierenerkrankung  
*M. Brand*
- 10.00–10.30 Uhr Sepsis und akute Nierenschädigung  
*P. Kümpers*
- 10.30–11.00 Uhr Kaffeepause**

- 11.00–11.30 Uhr Morbus Fabry  
*E. Brand*
- 11.30–12.15 Uhr Aktuelle Erkenntnisse zur Pathogenese, Diagnostik  
und Therapie der Zystennieren  
*T. Benzig*
- 12.15–13.15 Uhr *Mittagspause***
- 13.15–14.15 Uhr Die diabetische Nephropathie  
*H. Rupprecht*
- 14.15–14.45 Uhr Diagnose und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden  
*K. de Groot*
- 14.45–15.15 Uhr *Kaffeepause***
- 15.15–15.45 Uhr Langzeitmonitoring unter immunsuppressiver Therapie  
*K. de Groot*
- 15.45–16.15 Uhr Differenzierung der thrombotischen Mikroangiopathien  
*J. Menne*
- 16.15–16.45 Uhr Nierenerkrankungen bei Paraproteinämie  
*H. Rupprecht*
- 17.15 Uhr *Stadtführung „Münster Quickie“***  
(Treffpunkt: Rathausinnenhof, Chillida-Bänke)

---

## Mittwoch, 17. Mai 2017

### Chronische Niereninsuffizienz, Nierenersatzverfahren

*Moderation: Prof. Dr. M. K. Kuhlmann*

- 09.00–09.35 Uhr CKD: Systematik von CKD  
*N. Ebert*
- 09.35–10.10 Uhr CKD/HD/PD: Anämie-Management  
*C. Rosenberger*
- 10.10–10.45 Uhr CKD/HD/PD: CKD-MBD Management  
*M. Ketteler*
- 10.45–11.15 Uhr *Kaffeepause***
- 11.15–11.50 Uhr CKD/HD/PD: Virushepatitiden  
*M. Girndt*
- 11.50–12.25 Uhr HD: Dialysesedosis  
*M. K. Kuhlmann*
- 12.25–13.00 Uhr HD: Nierenersatztherapie auf Intensivstation  
*A. Jörres*
- 13.00–14.00 Uhr *Mittagspause***
- 14.00–14.35 Uhr HD: Dialysezugang  
*F. Aregger*

- 14.35–15.10 Uhr PD: PD-Modalitäten – was, wann, wie, warum?  
*A. Fußhöller*
- 15.10–15.45 Uhr PD: Management infektiöser Komplikationen  
*V. Schwenger*
- 15.45–16.15 Uhr Kaffeepause**
- 16.15–16.50 Uhr CKD/HD/PD: Dialyseentscheidungen im Lichte  
von Patientenverfügung und Patientenrechtegesetz  
*S. Kuhlmann*
- 16.50–17.25 Uhr Therapeutische Apherese: Indikationen und Verfahren  
*M. Brand*
- 18.00 Uhr Gemeinsames Abendessen**
- 

## **Donnerstag, 18. Mai 2017**

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

*Moderation: Prof. Dr. R. Kettritz*

- 09.00–09.30 Uhr Störungen des Kaliumhaushaltes  
*R. Kettritz*
- 09.30–10.00 Uhr Störungen des Säure-Basen-Haushaltes  
*J. Hoyer*
- 10.00–10.20 Uhr Kaffeepause**
- 10.20–11.00 Uhr Osmolaritätsstörungen  
*R. Kettritz*
- 11.00–11.30 Uhr Akute Nierenschädigung –  
Definition, Prognose und Stellenwert von Biomarkern  
*K. M. Schmidt-Ott*
- 11.30–12.00 Uhr Nierenersatzverfahren bei der akuten  
Nierenschädigung (AKI)  
*J. T. Kielstein*
- 12.00–13.00 Uhr Mittagspause**

### **Nierentransplantation**

*Moderation: Prof. Dr. U. Kunzendorf*

- 13.00–13.45 Uhr Vorbereitung von Transplantatempfängern  
und Lebendspendern  
*B. Suwelack*
- 13.45–14.30 Uhr Operatives Management und chirurgische Komplikationen  
nach Nierentransplantation  
*M. Scherer*

- 
- 14.30–15.15 Uhr Immunologie der Rejektion und Immunsuppression  
*U. Kunzendorf*
- 15.15–15.30 Uhr Kaffeepause**
- 15.30–16.15 Uhr Infektiöse Komplikationen nach Nierentransplantation  
*O. Witzke*
- 16.15–17.00 Uhr Nierentransplantation bei hochimmunisierten Patienten  
*S. Zschiedrich*
- 17.00–18.00 Uhr Nephrologische Komplikationen nach Nierentransplantation,  
dargestellt anhand klinisch-pathologischer Fallbesprechungen  
*H. Bräsen, A. Schwarz*
- 18.30 Uhr „Die Akademie Niere legt auf“ – Grillabend mit Musik**
- 

## Freitag, 19. Mai 2017

### Hypertonie

*Moderation: Prof. Dr. Dr. E. Brand*

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

# Moderatoren/Referenten

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

# Glomeruläre Erkrankungen





# Minimal Change Disease

*Tobias B. Huber*

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

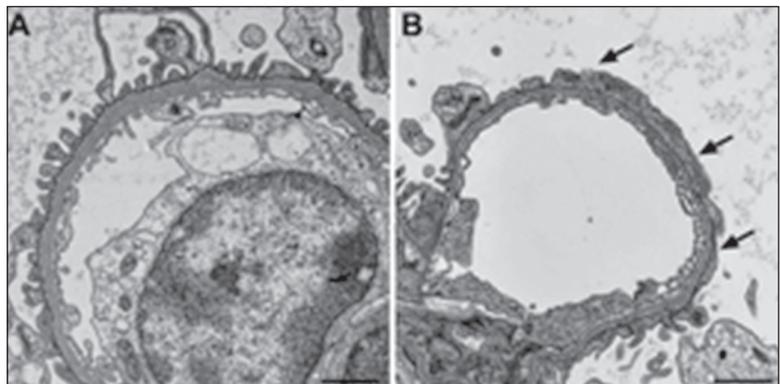
## Einleitung

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

## Pathogenese

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

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



## Klinisches Bild

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

## Diagnose

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

## Therapie (entsprechend KDIGO 2012)

Die initiale Therapie der MCD basiert auf Steroiden. Das weitere Vorgehen wird anhand des Ansprechens der MCD auf Steroide festgelegt. Da die MCD in der Regel sehr gut auf Steroide anspricht,

muss bei einer Steroidresistenz immer auch nochmals die Diagnose einer MCD in Frage gestellt werden und ggf. re-biopsiert werden (Hogan & Radhakrishnan, 2013; Lombel et al., 2013; Floege, 2013):

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

**Bemerkungen:**

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

| II. Häufig wiederkehrende (frequent relapsing, FR)/ Kortikosteroid-abhängige (steroid-dependent, SD) MCD |  |  |
|--|--|--|
| <b>Orales Cyclophosphamid</b><br>in einer Dosierung von 2 bis 2,5 mg/kgKG/d für 8-12 Wochen              | <b>Relaps unter Cyclophosphamid fortpflanzungsfähiges Alter:</b><br><b>Calcineurininhibitoren (CNI)</b><br>(CsA 3-5 mg/kgKG/d oder Tacrolimus 0,05-0,1 mg/kg KG/d in verteilten Dosen) | <b>Patienten, die keine Steroide, Cyclophosphamid oder CNIs erhalten dürfen:</b><br><b>Mycophenolat-Mofetil (MMF)</b><br>mit der Dosierung von z.B. 750 mg bis 1.000 mg 2x täglich für insgesamt 1-2 Jahre |

**Bemerkungen:**

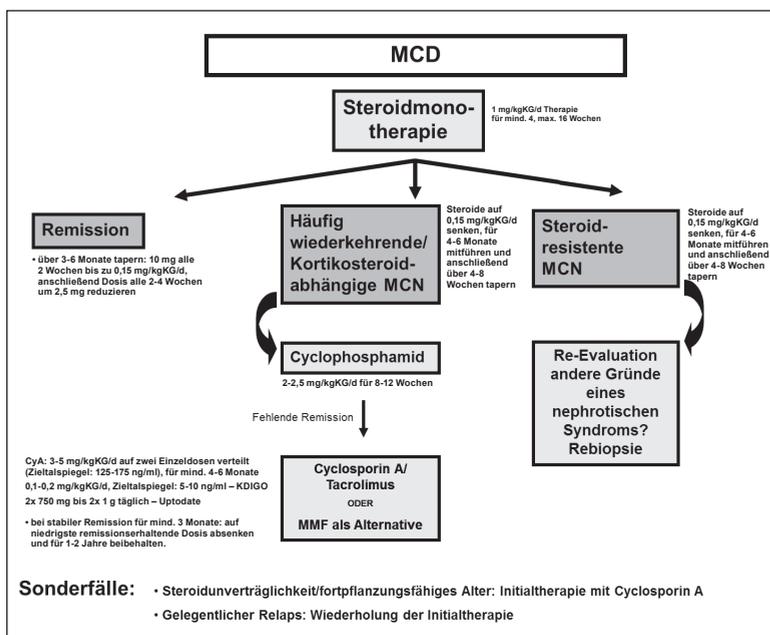
- 1) Bei fehlendem Therapieerfolg einer max. 12-wöchigen Cyclophosphamidtherapie sollte auf Calcineurininhibitoren (Spalte 3) gewechselt werden.
- 2) Für die Therapie mit Calcineurininhibitoren: Nachdem für drei Monate eine stabile Remission erreicht wurde, sollte die Dosis so reduziert und dann für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

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

**Bemerkungen:**

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

## Übersicht



## Rituximab

Obwohl es keine größeren randomisierten Studien bei Erwachsenen gibt, existieren zahlreiche Berichte, welche einen positiven Effekt von Rituximab bei der häufig wiederkehrenden oder Kortikosteroid-abhängigen MCD dokumentieren. In der größten Studie hierzu (25 erwachsene Patienten mit Kortikosteroid-abhängiger MCD) erreichten alle Patienten eine komplette Remission nach drei Monaten und 24 von 25 Patienten eine komplette Remission nach zwölf Monaten (Takei et al., 2013). Als Dosis wurden  $375 \text{ mg/m}^2$  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 Cyclophosphamide und Cyclosporin keine Remission herbeiführen konnte.

## Literatur

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

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

# Fokal-Segmentale Glomerulosklerose (FSGS)

*Marcus J. Möller*

## Diagnose und Definition

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

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

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

## Pathogenese der FSGS

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

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

### **Epidemiologie**

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

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

### **Klinik**

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

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

### **Diagnose**

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

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

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

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

### Therapie (für Erwachsene)

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

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

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

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

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

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

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

## Literatur

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

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

# Symptomatische Therapie bei nephrotischem Syndrom: Was ist gesichert?

*Thomas Benzing*

*Glomeruläre Nierenerkrankungen gehören zu den häufigsten Nierenerkrankungen und stellen die führende Ursache für eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz weltweit dar. Seit langer Zeit ist es klar, dass die Höhe der Proteinurie mit dem jährlichen Verlust an glomerulärer Filtrationsrate korreliert (Peterson et al., 1995; Remuzzi et al., 2004). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die antiproteinurische Intervention das Risiko der Progression einer Nierenerkrankung verhindert (Ruggenenti et al., 2008). Neue Daten zeigen darüber hinaus, dass nicht nur die Progression der chronischen Nierenerkrankung (CKD) direkt mit der Höhe der Proteinurie korreliert, sondern dass auch das kardiovaskuläre Risiko, die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, direkt mit der Höhe der Proteinurie zusammenhängt (Hemmelgarn et al., 2010). CKD und Proteinurie sind dabei unter den bedeutendsten kardiovaskulären Risikofaktoren, die aktuell bekannt sind (Tonelli et al., 2012). Aus diesen Gründen kommt der antiproteinurischen Therapie bei nephrotischem Syndrom höchste Bedeutung zu. Welche Interventionen jedoch stehen zur Verfügung? Welche der therapeutischen Interventionen sind gesichert? Im Folgenden soll ein Überblick über die aktuell verfügbaren Maßnahmen der antiproteinurischen Therapie gegeben werden. Es handelt sich hierbei um Maßnahmen, die gegebenenfalls die kausale bzw. auf die Krankheitsentität bezogene Therapie (Immunsuppression, Immunmodulation, ...) ergänzen.*

## 1. Blutdruckkontrolle

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