

Glomerulonephritis

Rolf Stahl, Elion Hoxha

Glomerulonephritiden sind Erkrankungen, die in unterschiedlichsten Formen auftreten: Während bei manchen Patienten eine symptomatische Behandlung ausreicht, handelt es sich bei anderen um Notfälle. Da in der Frühphase häufig nur milde oder gar keine Symptome auftreten, wird die Diagnose oftmals zu spät gestellt – erst dann, wenn die Nieren bereits geschädigt sind. Nur mit einem umfangreichen Wissen zu Pathogenese und Diagnostik kann die Diagnose frühzeitig gestellt und somit gezielt und effektiv therapiert werden.



Glomerulonephritis

Frühe Diagnose möglich | Glomerulonephritiden sind eine Gruppe von Erkrankungen, charakterisiert durch

- ▶ entzündliche Veränderungen des Glomerulus,
- ▶ klinische Zeichen eines nephritischen oder nephrotischen Syndroms und
- ▶ Einschränkung der Nierenfunktion.

Die meisten Glomerulonephritiden sind von einer arteriellen Hypertonie oder ausgeprägten Flüssigkeitsretention mit Ödemen begleitet.

In der Frühphase fehlen manchmal diese ausgeprägten klinischen Symptome, sodass die Erkrankung erst dann diagnostiziert wird, wenn die Nierenfunktion schon beträchtlich eingeschränkt ist.

Die Untersuchung des Urins (Urin-Stix und Urinsediment, ▶ **Abb. 1**) zeigt bei allen Glomerulonephritiden auch in der Frühphase pathologische Veränderungen. Deshalb ist die Urinanalyse ein Muss bei jedem Patienten, der nur geringste Hinweise auf eine Nierenerkrankung zeigt.

Primär oder Begleiterkrankung | Glomerulonephritiden können als primäre, auf die Glomeruli beschränkte Erkrankungen, oder als Begleiterkrankungen bei systemischen Krankheiten auftreten (▶ **Tab. 1**). Letzteres kommt im wesentlichen bei Vaskulitiden vor. Manche Glomerulonephritiden bedürfen nur einer symptomatischen Therapie. Bei anderen wiederum kommt es zu Veränderungen, die ein medizinischer Notfall sind und eine Behandlung innerhalb von Tagen oder wenigen Wochen notwendig machen, um den Verlust der Nierenfunktion zu verhindern.

Tab. 1 Glomerulonephritiden und serologische Parameter, die für die Diagnose sinnvoll sind.

PLA2R1 = Phospholipase A2 Rezeptor1, THSD7A = Thrombospondin type-1 Domain-Containing 7A, GBM = Glomeruläre Basalmembran, ANCA = Anti Neutrophile Zytoplasmatische Antikörper, PR3 = Proteinase 3, MPO = Myeloperoxidase, ANA = Anti Neutrophile Antikörper.

	Glomerulonephritis	serologische Marker
Primäre Glomerulonephritiden	IgA-Glomerulonephritis	keine serologischen Parameter
	Membranöse Glomerulonephritis	PLA2R1- und THSD7A-Autoantikörper (diagnosebeweisend)
	Minimal-Change-Glomerulonephritis	keine serologischen Parameter
	Fokal segmentale Glomerulosklerose	keine serologischen Parameter
	Postinfektiöse Glomerulonephritis	niedriges Komplement
	Membranoproliferative Glomerulonephritis	Kryoglobuline, Rheumafaktor, Antikörper gegen Hepatitis C, Paraproteine, niedriges Komplement C3
	C3-Glomerulopathie	Mutationen im Komplementsystem, niedriges Komplement C3
Sekundäre Glomerulonephritiden	Schönlein-Henoch-Purpura	keine serologischen Parameter
	ANCA-assoziierte Glomerulonephritiden	ANCA, anti-PR3- und anti-MPO-Antikörper
	Anti-GBM-Nephritis	Anti-GBM-Antikörper (diagnosebeweisend)
	Systemischer Lupus erythematodes mit Nephritis	ANA, anti-DNS-Antikörper, niedriges Komplement

Prävalenz

Epidemiologie | Glomerulonephritiden gehören zu den seltenen Erkrankungen, sind aber in ihrer Gesamtheit bei 20% aller Patienten für den Verlust der Nierenfunktion verantwortlich. Da sie in vielen Fällen mit Infektionserkrankungen assoziiert sind, ist das Auftreten der einzelnen Entitäten in verschiedenen Regionen der Welt unterschiedlich. Während in Europa eine sog. postinfektiöse Glomerulonephritis eine Seltenheit geworden ist, findet man diese in Afrika und Südamerika noch sehr häufig [1]. Bei uns dominieren die Erkrankungen mit einer autoimmunen Pathogenese.

Pathogenese

Assoziation mit Infektionen | Die Ursachen für die Entstehung der meisten Glomerulonephritiden sind unbekannt.

Für viele Formen ist aber eine Beziehung zu Infektionen herzustellen.

Am deutlichsten ist dieser Zusammenhang bei der Poststreptokokken-Nephritis oder der Hepatitis-C-assoziierten membranproliferativen Glomerulonephritis. Auch für die IgA-Nephritis und die ANCA-Vaskulitis-assoziierten Glomerulonephritiden gibt es Bezüge zu Infektionserkrankungen. Darüberhinaus häufen sich Hinweise, dass genetische Faktoren ebenfalls eine zentrale Rolle bei der Entstehung spielen.

Verlust der Immuntoleranz | Formal pathogenetisch entstehen Glomerulonephritiden durch den Verlust der Immuntoleranz. Daraus resultieren molekulare Muster aus pathogenen und schädigenden Mediatoren, die die angeborene Immunantwort aktivieren. Bei dieser spielen „Toll-like“-Rezeptoren, Monozyten und das Komplementsystem eine entscheidende Rolle. Den initialen Schäden folgen adaptive, Antigen-spezifische Immunreaktionen, die dann die glomerulären Strukturen weiter schädigen. Bei diesen Effektormechanismen hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass T-Lymphozyten (hier besonders Th17-Zellen) und Autoantikörpern eine besondere Rolle zukommt. Viele Mediatoren sind in Zellkultur- oder Tiermodellen charakterisiert und gut belegt [2, 3].

Verlust der glomerulären Integrität | Die aktivierten Komponenten der angeborenen und erworbenen Immunreaktion können sowohl direkt zu Schäden in den erkrankten Glomeruli führen als auch das Wachstum steigern und Narbengewebe in glomerulären Zellen produzieren. Diese Prozesse führen ihrerseits zu einem fortschreitenden strukturellen und funktionellen Verlust

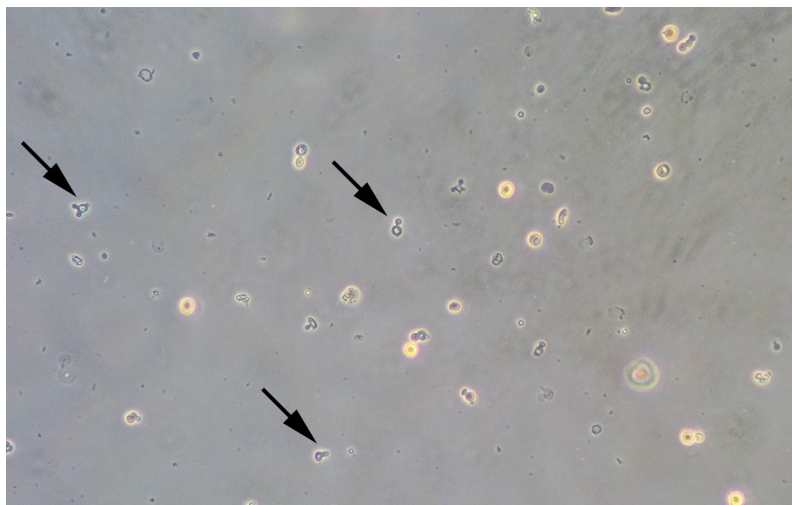


Abb. 1 Nephritisches Urinsediment mit Akanthozyten. Ein typischer Befund von Glomerulonephritiden ist das Auftreten von verformten roten Blutkörperchen, Akanthozyten (Pfeile), im Urinsediment.

der glomerulären Integrität, die unbehandelt in einem Verlust der Nierenfunktion endet.

Klinische Präsentation und Diagnose

Nephritisch vs. nephrotisch | Patienten mit Glomerulonephritiden, die eine zellulär-inflammatorische Morphologie aufweisen, zeigen in der Regel ein nephritisches Krankheitsbild, das durch eine glomeruläre Hämaturie charakterisiert ist. Im Urin dieser Patienten finden sich Erythrozyten, die zu einem höheren Anteil (>5–10%) dysmorph sind und als sogenannte Akanthozyten erscheinen (► **Abb. 1**). Die Zellen können Zylinder bilden.

Bei nephritischen Glomerulonephritiden tritt fast immer auch eine Proteinurie auf, die meist nur wenige Gramm / 24 Stunden beträgt, aber auch nephrotische Werte (>3,5 g / Tag) erreichen kann.

Den nephritischen stellt man die nephrotischen Glomerulonephritiden gegenüber, die in der Regel mit einem nephrotischen Syndrom einhergehen. Das nephrotische Syndrom ist gekennzeichnet durch

- eine große Proteinurie, die typischerweise ein Ausmaß von >3,5 g / Tag erreicht,
- Hypalbuminämie,
- Hyperlipoproteinämie und
- Ödeme.

Differenzialdiagnose | Die beschriebenen Veränderungen des Urins sind zwar typisch für eine Glomerulonephritis, aber nicht besonders spezifisch für die Differenzialdiagnose und Entscheidung, welche Entität vorliegt. Die Analyse von serologischen Parametern erhöht deutlich die Möglichkeit, die Differenzialdiagnose zu verbessern. Bei einigen Glomerulonephritiden erlauben serologische Parameter auch eine Sicherung der Diagnose

(z.B. bei Anti-GBM-Erkrankung, ANCA-assoziierten Glomerulonephritiden, membranöser Glomerulonephritis ▶ **Tab. 1**). Für einen Großteil der Glomerulonephritiden liegen solche Biomarker aber nicht vor. Deshalb ist die Nierenbiopsie, die bei fast 100% aller Patienten die Diagnose ermöglicht, der Goldstandard für die Sicherung der Diagnose. Einige Beispiele zeigt die ▶ **Abb. 2**.

Primäre Glomerulonephritiden

Immunglobulin-A-Nephritis

Pathogenese | Die Immunglobulin-A-Nephritis (IgA-Nephritis) ist die häufigste Form einer Glomerulonephritis in Mitteleuropa [4]. Morphologisch ist sie durch mesangiale Ablagerungen von IgA gekennzeichnet (▶ **Abb. 2**). Die IgA-Ablagerungen im glomerulären Mesangium sind häufig von IgG-Ablagerungen und Komponenten des Komplementsystems begleitet. Die Pathogenese der IgA-Nephritis ist nicht geklärt. Neueste Befunde weisen jedoch auf Veränderungen in einigen Genen hin [5], die bei der Initiation der glomerulären Entzündung von Bedeutung sein können (z.B. Komplementsystem). Entscheidende Auslöser können postentzündliche Reaktionen sein, die zur vermehrten Bildung von IgA führen. Diese werden dann in den Mesangiumzellen deponiert und können eine Entzündungsreaktion auslösen. Auch eine fehlerhafte Glykosylierung von IgA könnte eine wichtige pathogenetische Rolle bei der Entstehung der IgA-Nephritis spielen [6].

Klinisches Bild | Klinisch kann sich die IgA-Nephritis sehr variabel präsentieren und von einer geringen Hämaturie bis zur dramatischen Makrohämaturie reichen. Viele Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnose eine normale Nierenfunktion. Bei etwa 15–20% der Patienten liegt jedoch zum Zeitpunkt der klinischen Präsentation

- ▶ eine Proteinurie und
- ▶ eine Hypertonie mit schon eingeschränkter Nierenfunktion vor.

In der Regel zeigt die Erkrankung einen langsamen über viele Jahre dauernden klinischen Verlauf mit Phasen der Stabilität der Nierenfunktion oder geringem Funktionsverlust [7].

Es gibt jedoch Patienten, die einen schnellen Funktionsverlust zeigen, meist in Verbindung mit einer größeren Proteinurie (> 3,5 g/Tag) und arteriellen Hypertonie.

Therapie | Die Behandlung der IgA-Nephritis ist ein immer noch heftig diskutiertes Thema und reicht von

- ▶ supportiven Maßnahmen wie Blutdrucksenkung vorwiegend mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern bis zur
- ▶ aggressiven immunsuppressiven Therapie (hohe Dosen Steroide, Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil) [8].

Eine kürzlich publizierte randomisierte Studie zeigt, dass die immunsuppressive Therapie bei den meisten Patienten möglicherweise keinen Platz in der Therapie der IgA-Nephritis hat [9].

Schönlein-Henoch-Purpura | Die IgA-Nephritis kann aber auch im Rahmen einer systemischen Vaskulitis, der Schönlein-Henoch-Purpura, als akute Glomerulonephritis auftreten. Bei dieser Variante kommt es zu einer nekrotisierenden Glomerulonephritis, die alle Aspekte einer rasch progredienten Glomerulonephritis (RPGN) aufweist. Diese Form wird immunsuppressiv mit Steroiden und Cyclophosphamid behandelt, obwohl prospektive kontrollierte Studien fehlen.

Membranöse Glomerulonephritis

Epidemiologie und Symptomatik | Die membranöse Glomerulonephritis (mGN) ist die häufigste Ursache eines nephrotischen Syndroms bei Erwachsenen. Bei 70% der Patienten handelt es sich um Männer mit einem mittleren Alter von 55 Jahren. Klinisches Leitsymptom ist eine große Proteinurie (> 3,5 g/Tag), oft in Verbindung mit einer arteriellen Hypertonie.

Unbehandelt führt die mGN bei einem Drittel der Patienten zum Nierenfunktionsverlust.

Die mGN wird in primäre und sekundäre Formen unterteilt. Die primären Formen haben eine autoimmune Pathogenese, die sekundären Formen treten in Verbindung mit Infektionskrankheiten oder malignen Tumoren auf.

Autoantikörper im Serum | Vor einigen Jahren ist es gelungen, Autoantikörper gegen ein auf glomerulären Podozyten exprimiertes Antigen, den Phospholipase-A2-Rezeptor 1 (PLA2R1), zu charakterisieren [10]. Diese Autoantikörper sind bei 70–75% aller Patienten mit mGN nachweisbar. Validierte Testsysteme analysieren diese Autoantikörperspiegel im Serum schnell und sicher. Bei Nachweis von PLA2R1-Antikörpern ist die Diagnose einer mGN gesichert. Da die PLA2R1-Antikörperspiegel parallel zu dem klinischen Bild der Proteinurie verlaufen, werden sie zunehmend zur Steuerung der Therapie und zur Entdeckung einer Rekurrenz eingesetzt [11].

Therapie | Autoantikörperspiegel sind damit Behandlungsziel einer Therapie.

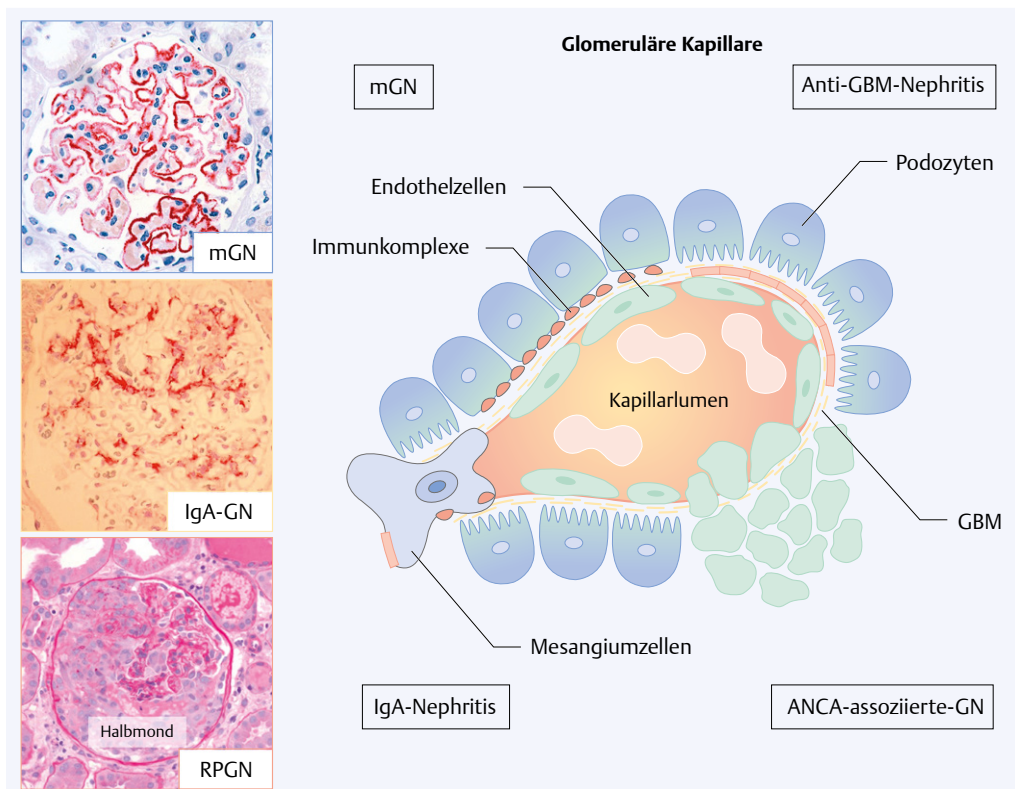


Abb. 2 Schematische Darstellung einer glomerulären Kapillarschleife mit Endothel-, Mesangiumzellen, Podozyten und der glomerulären Basalmembran. Die Zeichnung zeigt die Initiationsorte für einige Glomerulonephritiden. Im Falle von Immunkomplexnephritiden sind die initialen Entstehungsorte die Podozyten, die GBM oder die Mesangiumzellen. Binden Antikörper an Antigene auf Podozyten (PLA₂R1, THSD7A), dann entsteht eine membranöse Glomerulonephritis, die durch ein fast lineares granuläres Muster entlang der Basalmembran gekennzeichnet ist. Durch Ablagerungen von Immunglobulin A auf Mesangiumzellen entsteht die IgA-Glomerulonephritis (IgA-GN), die durch den immunhistologischen Nachweis von IgA charakterisiert wird. Die rasch progrediente Glomerulonephritis, die als häufigste Ursachen die ANCA-assoziierte Glomerulonephritis und die anti-GBM-Nephritis haben, sind durch eine nekrotisierende extrakapilläre Proliferation mit dem Auftreten von sog. Halbmonden in der Bowmanschen Kapsel gekennzeichnet.

Da die Höhe der PLA2R1-Antikörperspiegel mit einem häufigeren und schnelleren Verlust der Nierenfunktion einhergehen [12], könnte sich die Behandlungsstrategie in Zukunft nach dieser richten.

20% dieser Patienten findet sich ein maligner Tumor, meist ein Karzinom [19].

Es ist deshalb empfehlenswert, PLA2R1-Antikörper-negative Patienten einer Tumorsuche zu unterziehen.

Bei Risikopatienten könnten hohe Antikörperspiegel zu einer frühzeitigen immunsuppressiven Therapie führen. Bisher hat man zunächst 6 Monate unter einer supportiven Therapie den Verlauf der Proteinurie prospektiv beobachtet. So wollte man feststellen, welche Patienten eine Spontanremission der Proteinurie zeigen, die bei ca. 20% der Patienten auftritt [13]. Der Großteil der Patienten mit Spontanremission hat nicht-nephrotische Proteinuriewerte oder ist negativ für PLA2R1-Antikörper [14, 15]. Eine Remission der Proteinurie kann mit verschiedenen immunsuppressiven Medikamenten induziert werden, wie

- ▶ Cyclophosphamid,
- ▶ Ciclosporin und
- ▶ Rituximab [16, 17, 18].

Tumorsuche | Ungefähr 30% aller Patienten mit mGN sind PLA2R1-Antikörper-negativ. Bei ca. 10–

Dass sich unter den PLA2R1-Antikörper-negativen Patienten auch solche befinden, die ein anderes Autoantigen und damit ebenfalls eine autoimmune Genese haben, konnte kürzlich mit der Entdeckung eines weiteren Antigens bestätigt werden [20].

Biomarker | Durch die Anwendung spezifischer Biomarker im klinischen Alltag kommt man dem Ziel einer an der Pathogenese orientierten Diagnose und Behandlung dieser Patienten näher.

Minimal-Change-Glomerulonephritis

Epidemiologie und Symptomatik | Die Minimal-Change-Glomerulonephritis tritt vorwiegend bei Kindern auf und betrifft eher selten Erwachsene.

Das klinische Leitsymptom ist eine große Proteinurie, meist einhergehend mit einem nephrotischen Syndrom.

Ursachen und Therapie | Es ist bisher nicht geklärt, was die Erkrankung hervorruft. Es konnte jedoch überzeugend gezeigt werden, dass es im Blut zirkulierende „Faktoren“ gibt, die die Proteinurie erzeugen. Mechanistisch geht man davon aus, dass diese an glomeruläre Podozyten binden und dort eine zytoskelettale Störung hervorrufen. Dies schädigt die Funktion der Podozyten, die Permeabilität des glomerulären Filters wird erhöht und es kommt zum Auftreten einer großen Proteinurie [21]. Der überwiegende Teil der Patienten ist mit Kortikosteroiden gut behandelbar [22]. Die Erkrankung kann rezidivieren, spricht aber meist auf eine erneute Kortikoidgabe an.

Fokal segmentale Glomerulosklerose

Pathogenese | Auch bei der fokal segmentalen Glomerulosklerose kommt es zu einer Podozytenschädigung durch einen oder mehrere Faktoren, die die glomeruläre Basalmembran durchqueren. Die Forschung vieler Jahrzehnte hat viele potenzielle Faktoren identifiziert, die für die Entstehung dieser Krankheiten verantwortlich sein oder eine Rolle spielen könnten [23–29].

Pathogenese | Die pathogenetische Bedeutung dieser Faktoren ist jedoch noch nicht endgültig gesichert. Wie bei der membranösen Glomerulonephritis kommt es zu einer Verschmelzung der podozytären Fußfortsätze.

Allerdings kommt es bei der fokal segmentalen Glomerulosklerose nicht zur Ablagerung von Immundepots und die glomeruläre Kapillarschleife ist segmentartig sklerosiert (wie die Nomenklatur es andeutet).

Bei der Entstehung der fokal segmentalen Glomerulosklerose können aber auch viele weitere pathophysiologische Prozesse eine Rolle spielen. So können auch Mutationen podozytärer Proteine zur Entstehung einer fokal segmentalen Glomerulosklerose führen. Dies unterstreicht die Rolle der Podozyten bei dieser Krankheit [30]. Auch andere Erkrankungen können zu einer Glomerulosklerose führen, die ebenfalls fokal und segmental auftreten kann [31–33], so u. a.

- ▶ HIV,
- ▶ Adipositas permagna und
- ▶ Heroinmissbrauch.

Die Unterscheidung der verschiedenen Ätiologien der fokal segmentalen Glomerulonephritis ist wichtig, weil Therapie und Prognose davon abhängen.

Membranoproliferative Glomerulonephritis

Einteilung | Die membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN) ist eine Gruppe von sehr seltenen Erkrankungen, bei deren Verständnis der Pathogenese in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt wurden. Die Einteilung erfolgt heute in

- ▶ eine Immunkomplex-vermittelte und
- ▶ eine Komplement-vermittelte Form (C3-Glomerulonephritis).

Der Immunkomplex-vermittelten membranoproliferativen Glomerulonephritis liegt in der Regel eine primäre Erkrankung zugrunde, wie z. B.:

- ▶ eine monoklonale Gammopathie,
- ▶ Infektionen (Hepatitiden),
- ▶ systemischer Lupus erythematodes usw.

Bei der C3-Glomerulonephritis sind genetische Fehlregulationen des Komplementsystems für die Entstehung verantwortlich [34–36]. Diese Einteilung ist sowohl bezüglich der Therapie als auch der Prognose relevant.

Sekundäre Glomerulonephritiden

Rasch progrediente Glomerulonephritis

Medizinischer Notfall | Bei einer rasch progredienten Glomerulonephritis (RPGN) besteht das klinische Bild einer Glomerulonephritis begleitet von einem schnellen Verlust der Nierenfunktion (Tage bis Wochen). In der Histologie zeigt sich eine nekrotisierende Glomerulonephritis mit sog. extrakapillärer Proliferation (▶ **Abb. 2**). Diese Form der Glomerulonephritis kann bei der IgA-Nephritis und MPGN auftreten. Die häufigste Ursache für eine RPGN im Erwachsenenalter sind jedoch die ANCA-Vaskulitis-assoziierte Glomerulonephritis und die Anti-GBM-Erkrankung (5%).

Die RPGN ist ein medizinischer Notfall, denn der Erfolg der Behandlung hängt von einer frühzeitigen Therapie ab.

Anti-GBM-Erkrankung

Ursache und Verlauf | Die Anti-GBM-Erkrankung kann sich als RPGN ausschließlich an der Niere oder als pulmo-renales Syndrom im Rahmen eines Goodpasture-Syndroms manifestieren. Ursache der Anti-GBM-Erkrankung ist das Auftreten von Autoantikörpern gegen Typ-IV-Kollagen, das sowohl in der glomerulären Basalmembran als auch in den Lungen vorkommt. Die Bindung der Antikörper aktiviert humorale und zelluläre Mediatoren, die die Basalmembran zerstören [37].

Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb kurzer Zeit (Tage) zum Verlust der Nierenfunktion.

Bei frühzeitiger Diagnose kann eine kombinierte Therapie aus

- ▶ Kortikosteroiden,
- ▶ Cyclophosphamid und
- ▶ therapeutischem Plasmaaustausch erfolgreich sein.

ANCA-assoziierte Glomerulonephritis

Klinische Präsentation | Die häufigste Ursache einer RPGN ist jedoch eine ANCA-assoziierte Polyangiitis (ANCA=anti neutrophile zytoplasmatische Antikörper). Diese betrifft die Glomeruli mit und geht häufig mit systemischen Zeichen einer Vaskulitis einher. Oft haben die Patienten über Wochen Grippe-ähnliche Symptome mit

- ▶ Fieber,
- ▶ Gewichtsverlust und
- ▶ einer Anämie.

Durch die Möglichkeit der serologischen Analyse von ANCA hat sich die Diagnostik verbessert. In Abwesenheit von extrarenalen, vaskulitischen Organmanifestationen – wie z. B. einer palpablen Purpura – wird die Diagnose immer noch häufig sehr spät gestellt. Eine frühe Diagnose ist prognostisch relevant, besonders dann, wenn die Nieren mit betroffen sind.

Therapie | Es gibt sehr überzeugende Befunde, dass die ANCA an der Pathogenese der Erkrankung beteiligt sind [38]. Die Therapieprotokolle mit Kortikosteroiden und Cyclophosphamid zeigen gute Therapieerfolge. In den letzten Jahren wurde vor allem der Einsatz des CD20-depletierenden Antikörpers Rituximab untersucht [39, 40]. Inwieweit diese Therapie die Langzeitprognose verbessert bleibt abzuwarten. Dies wird auch davon abhängen, ob sich Biomarker charakterisieren lassen, die Krankheits schwere und -Aktivität verlässlich widerspiegeln [41, 42].

Lupusnephritis

Manifestation | Eine RPGN kann sich auch als proliferative Form einer Lupusnephritis präsentieren. Morphologisch kann die Lupusnephritis sehr unterschiedliche Manifestationen zeigen von

- ▶ minimalen mesangialen Befunden bis zur
- ▶ diffusen, intra- und extrakapillären Glomerulonephritis, die sich als RPGN präsentieren kann [43].

Diese Form der Lupusnephritis erfordert eine intensive immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden, Cyclophosphamid oder Mycophenolat Mofetil.

Therapie

Immunsuppression nicht immer indiziert | Die Behandlung von Glomerulonephritiden hängt von den einzelnen Entitäten ab.

Supportive Therapie

Zielblutdruck < 130 mmHg / < 80 mmHg:

- ▶ präferenzierter Einsatz eines ACE-Inhibitors oder ATII-Rezeptorblockers, insbesondere bei gleichzeitig bestehender Proteinurie
- ▶ konservative Maßnahmen (Nikotinabstinenz, Gewichtsnormierung, Sport, salzreduzierte Kost insbesondere bei nephrotischem Syndrom)

Metabolische Komorbiditäten:

- ▶ Blutzuckereinstellung
- ▶ Behandlung einer Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie
- ▶ Kontrolle und Behandlung einer Vitamin-D-Insuffizienz, Hyperphosphatämie und Hyperparathyreoidismus

Behandlung eines nephrotischen Syndroms:

- ▶ Schleifen +/- Thiaziddiuretika
- ▶ proteinreduzierte Kost von ca. 0,8 g Protein / kg Körpergewicht / pro Tag vor allem bei proteinurischen Patienten

Kontrolle und Einstellung der Elektrolyte (insbesondere Kalium)

Anpassung der Medikamentendosierung (insbesondere z. B. Aldosteronantagonisten) an der Nierenfunktion

Vermeidung von nephrotoxischen Medikamenten (nicht-steroidale Antirheumatika, Aminoglykoside, Vancomycin, Amphotericin B, etc.)

Thromboseprophylaxe in nephrotischen Patienten, vor allem bei schwerem nephrotischem Syndrom mit sehr niedrigen Serumalbuminspiegeln und vorbestehenden individuellen Risikofaktoren

Tab. 2 Supportive Therapie-Maßnahmen bei Glomerulonephritis.



Prof. Dr. med. Rolf Stahl
ist Direktor der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.
rstahl@uke.de



Elion Hoxha
ist Facharzt an der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.
e.hoxha@uke.de

Es ist aber entscheidend, in welcher Phase der Erkrankung die Patienten diagnostiziert werden und ob der Erkrankung eine auto-immune, postinfektiöse oder genetische Ursache zugrunde liegt.

Selbst bei einer autoimmun-bedingten Erkrankung kann die Entscheidung für eine immunsuppressive Therapie schwierig sein. Dies wird dadurch deutlich, dass alle Glomerulonephritiden in ihrem Verlauf eine starke Tendenz zur Vernarbung des Nierengewebes haben und ein fortgeschrittenes Narbenstadium – z.B. bei einer membranösen Glomerulonephritis – auch eine immunsuppressive Therapie nicht verbessert.

Die Entscheidung für eine differenzierte Therapie mit potenziellen Nebenwirkungen ist deshalb sehr sorgfältig abzuwägen.

Sie sollte in der Behandlung von Glomerulonephritiden erfahrenen Ärzten überlassen werden.

Ziele festlegen | Es ist nicht nur wichtig, wann und welche immunsuppressive Therapie initiiert wird. Auch ein klares Therapieziel muss definiert werden, wie z. B.

- ▶ die Proteinurie bei nephrotischen Glomerulonephritiden reduzieren oder beseitigen und /oder
- ▶ die Exkretionsfunktion bei Patienten mit einer RPGN verbessern oder erhalten.

Vor einer immunsuppressiven Therapie sollte man ebenfalls festlegen, wie lange man den Patienten behandeln möchte, um mit der Therapie keine Nebenwirkungsprobleme zu erzeugen. Eine kürzlich publizierte Multizenterstudie zur Therapie der IgA-Nephritis hat deutlich gemacht, dass die immunsuppressive Behandlung dieser Patienten einen deutlich niedrigeren Stellenwert hat als dies bisher praktiziert wird [9].

Kenntnis der Pathogenetik und Biomarker | Um differenzierte Behandlungskonzepte für Patienten mit Glomerulonephritiden weiter zu entwickeln, bedarf es des besseren Verständnisses der pathogenetischen Mechanismen der einzelnen Erkrankungen. Ebenso bedeutsam ist die Charakterisierung spezifischer Biomarker, die den klini-

schen Verlauf widerspiegeln. Dies ist sehr erfolgreich für die membranöse Glomerulonephritis gelungen [44]. Für die C3-Nephropathie [35, 36] und die ANCA-assoziierten Glomerulonephritiden [41, 42] ist diese Entwicklung auf einem guten Weg.

Supportive Therapie | Die Entscheidung zu einer differenzierten und nebenwirkungsreichen immunsuppressiven Therapie ist schwierig; fast ausnahmslos erhalten die Patienten mit einer Glomerulonephritis eine supportive Behandlung. Diese Therapie orientiert sich an den begleitenden systemischen Problemen oder Komplikationen. Die supportiven Maßnahmen sind in ▶ **Tab. 2** zusammengefasst und werden den Risikofaktoren entsprechend eingesetzt.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Glomerulonephritiden sind als einzelne Entitäten seltene Erkrankungen, an die deshalb bei der Untersuchung eines Patienten verstärkt gedacht werden muss.
- ▶ Die Untersuchung des Urins mittels Urinsediment liefert entscheidende Befunde für die Verdachtsdiagnose.
- ▶ Bei Verdacht auf eine Glomerulonephritis können serologische Parameter die Differenzialdiagnose verbessern oder die Diagnose ermöglichen (z. B. bei der membranösen Glomerulonephritis).
- ▶ Gesichert werden sollte die Diagnose mit einer Nierenbiopsie, die fast immer die Diagnose ermöglicht.
- ▶ Die Entscheidung über eine differenzierte immunsuppressive Therapie sollte von Ärztinnen und Ärzten getroffen werden, die mit der Behandlung von Glomerulonephritiden vertraut sind und ausreichende Erfahrung im Umgang mit diesen Patienten haben.

Danksagung

Wir bedanken uns bei Professor Dr. U. Helmchen und Professor Dr. T. Wiech für die Überlassung der histologischen Bilder und Herrn Dr. Mathias Janneck für die Überlassung der Abbildung eines Urinsediments.

Vollständiges Literaturverzeichnis unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-107410>

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

DOI 10.1055/s-0042-107410
2760512016149753984
Dtsch Med Wochenschr
2016; 141: 960–968
© Georg Thieme Verlag KG ·
Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

Literatur

- 1 Rodriguez-Iturbe B, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1855–1864
- 2 Couser WG. Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 381–399
- 3 Couser WG, Johnson RJ. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int* 2014; 86: 905–914
- 4 McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 414–430
- 5 Kiryluk K, Li Y, Scolari F et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet* 2014; 46: 1187–1196
- 6 Suzuki H, Fan R, Zhang Z et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest* 2009; 119: 1668–1677
- 7 Gutierrez E, Zamora I, Ballarin JA et al. Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1753–1760
- 8 Floege J. The pathogenesis of IgA nephropathy: what is new and how does it change therapeutic approaches? *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 992–1004
- 9 Rauen T, Eitner F, Fitzner C et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2015; 373: 2225–2236
- 10 Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11–21
- 11 Hoxha E, Thiele I, Zahner G et al. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1357–1366
- 12 Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt H et al. M-type phospholipase A2 receptor autoantibodies and renal function in patients with primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1883–1890
- 13 Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 697–704
- 14 Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt HO et al. Spontaneous remission of proteinuria is a frequent event in phospholipase A2 receptor antibody-negative patients with membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1862–1869
- 15 Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J et al. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1417–1422
- 16 Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1416–1425
- 17 Ponticelli C, Altieri P, Scolari F et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 444–450
- 18 Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int.* 2001; 59: 1484–1490
- 19 Leeaphorn N, Kue APP, Thamcharoen N et al. Prevalence of cancer in membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Nephrol* 2014; 40: 29–35
- 20 Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C et al. Idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014; 371: 2277–2287
- 21 Chugh SS, Clement LC, Mace C. New insights into human minimal change disease: lessons from animal models. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 284–292
- 22 Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 702–711
- 23 McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2115–2121
- 24 Clement LC, Avila-Casado C, Mace C et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med* 2011; 17: 117–122
- 25 Wei C, El Hindi S, Li J et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011; 17: 952–960
- 26 Meijers B, Maas RJ, Sprangers B et al. The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2014; 85: 636–640
- 27 Sinha A, Bajpai J, Saini S et al. Serum-soluble urokinase receptor levels do not distinguish focal segmental glomerulosclerosis from other causes of nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 2014; 85: 649–658
- 28 Cathelin D, Placier S, Ploug M et al. Administration of recombinant soluble urokinase receptor per se is not sufficient to induce podocyte alterations and proteinuria in mice. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1662–1668
- 29 Maas RJ, Deegens JK, Wetzels JF. Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 2207–2216
- 30 Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 1279–1289
- 31 Cunningham EE, Zielezny MA, Venuto RC. Heroin-associated nephropathy. A nationwide problem. *JAMA* 1983; 250: 2935–2936
- 32 Praga M, Hernández E, Morales E et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1790–1798
- 33 Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310: 669–673
- 34 Sethi S, Zand L, Leung N et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 770–782
- 35 Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol* 2011; 31: 341–348
- 36 Sethi S, Nester CM, Smith RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int* 2012; 81: 434–441
- 37 Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med* 2010; 363: 343–354
- 38 Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10: 463–473
- 39 Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363: 221–232

- 40 Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 211–220
- 41 Brix SR, Stege G, Disteldorf E, et al. CC Chemokine ligand 18 in ANCA-associated crescentic GN. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2105–2117
- 42 Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR et al. Factors determining the clinical utility of serial measurements of antineutrophil cytoplasmic antibodies targeting proteinase 3. *Arthritis Rheumatol* 2016; DOI: 10. 1002/art. 39637
- 43 Ortega LM, Schultz DR, Lenz O et al. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus* 2010; 19: 557–574
- 44 Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet* 2015; 385: 1983–1992

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.



1. Welche der folgenden Aussagen trifft in der Frühphase einer Glomerulonephritis am wahrscheinlichsten zu:

- a. Die Nierenfunktion ist bereits deutlich eingeschränkt.
- b. Es besteht seit längerem ein schwerer arterieller Hypertonus.
- c. Die Untersuchung des Urins (Urin-Stix und Urinsediment) zeigt pathologische Befunde.
- d. Eine immunsuppressive Therapie ist sofort zu beginnen.
- e. Andere Organe sind ebenfalls betroffen.

2. Welche Aussage über die Entstehung von Glomerulonephritiden stimmt?

- a. Infektionen spielen keine Rolle bei der Entstehung.
- b. Die Entstehung der IgA-Nephritis ist eng mit Tumorerkrankungen assoziiert.
- c. Vaskulitiden führen typischerweise zu einer tubulointerstitiellen, aber nicht einer glomerulären Schädigung.
- d. Der Verlust der Immuntoleranz spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Glomerulonephritiden.
- e. Das erworbene Immunsystem spielt eine sehr untergeordnete Rolle bei der Entstehung der Glomerulonephritiden.

3. Ein nephrotisches Syndrom ist nicht charakterisiert durch:

- a. große Proteinurie (> 3,5 g/Tag)
- b. Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin > 1,3 mg/dl)
- c. Hypalbuminämie
- d. Hyperlipoproteinämie
- e. Ödeme

4. Welche der folgenden Befunde tritt beim nephritischen Syndrom nicht auf?

- a. Proteinurie
- b. Hämaturie
- c. Leukozyturie
- d. Zellzylinder
- e. Uratkristalle

5. Welche Assoziation der Glomerulonephritisform mit dem serologischen Parameter ist richtig?

- a. ANCA-assoziierte Glomerulonephritis – Anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper
- b. Anti-GBM-Erkrankung – IgA-Antikörper
- c. Membranöse Glomerulonephritis – Anti-PLA2R-Antikörper
- d. Lupusnephritis – Anti-GBM-Antikörper
- e. Minimal-Change-Glomerulonephritis – C3- und C4-Komplement

6. Welche Aussage zur IgA-Nephritis trifft zu?

- a. Eine immunsuppressive Therapie sollte unverzüglich nach Diagnosestellung begonnen werden.
- b. Die RAAS-Inhibition spielt eine wichtige Rolle in der Behandlung der IgA-Nephritis.
- c. Die Schoenlein-Henoch-Purpura ist eine granulomatöse Vaskulitis.
- d. Die IgA-Nephritis ist die seltenste Form einer Glomerulonephritis.
- e. Die IgA-Nephritis zeigt typischerweise kein nephritisches, sondern ein nephrotisches Krankheitsbild.

7. Welche Aussage trifft zu?

- a. Die primäre membranöse Glomerulonephritis wird durch gegen Podozyten gerichtete Autoantikörper verursacht.
- b. Die Minimal-Change-Glomerulonephritis ist eine Immunkomplexerkrankung.
- c. Die fokal segmentale Glomerulosklerose wird durch eine Vaskulitis verursacht.
- d. Die Minimal-Change-Glomerulonephritis und die fokal segmentale Glomerulosklerose haben eine gleich gute Prognose.
- e. Kortikosteroide spielen keine Rolle in der Therapie von nephrotischen Glomerulonephritiden.

8. Welche Assoziation der Grundkrankheit mit der Glomerulonephritisform ist richtig?

- a. Maligner Tumor – membranöse Glomerulonephritis
- b. HIV – IgA-Nephritis
- c. Heroinmissbrauch – Anti-GBM-Glomerulonephritis
- d. Alkoholismus – Minimal-Change-Glomerulonephritis
- e. Monoklonale Gammopathie – ANCA-Vaskulitis-assoziierte Glomerulonephritis

9. Welche Glomerulonephritis geht am häufigsten mit einer Rasch progredienten Glomerulonephritis einher?

- a. Membranöse Glomerulonephritis
- b. ANCA-Vaskulitis-assoziierte Glomerulonephritis
- c. Primäre fokal segmentale Glomerulosklerose
- d. Alport-Syndrom
- e. Minimal-Change-Glomerulonephritis

10. Welche dieser Krankheiten manifestiert sich am ehesten in Form einer membranproliferativen Glomerulonephritis?

- a. Syndrom der dünnen Basalmembranen
- b. Morbus Fabry
- c. Zystinose
- d. Hepatitis C
- e. Alport-Syndrom

Angaben zur Person

Name, Vorname, Titel:

Straße, Hausnr.:

PLZ, Ort:

Anschrift: privat dienstlichIch bin Mitglied der Ärztekammer
(bitte Namen der Kammer eintragen):

Jahr meiner Approbation:

Ich befinde mich in der Weiterbildung zum:

Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in ...
(bitte Fach eintragen):Ich bin tätig als: Assistenzarzt Oberarzt Chefarzt
 niedergelassener Arzt SonstigesIch bin DMW-Abonnent: ja nein

Falls nein: ich habe den Fragebogen aus / von:

 Thieme-connect Kollegen der Klinik einer Bibliothek
 Sonstiges**Lernerfolgskontrolle** (Eine Antwort pro Frage ankreuzen)

1. A B C D E
2. A B C D E
3. A B C D E
4. A B C D E
5. A B C D E
6. A B C D E
7. A B C D E
8. A B C D E
9. A B C D E
10. A B C D E

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe

Ort, Datum:

Unterschrift:

Bitte in dieses Feld Ihre DMW Abonnement-Nummer eintragen:

Fragen zur Zertifizierung1. Das Thema des Beitrages kommt in meiner ärztlichen Tätigkeit
 häufig vor selten vor regelmäßig vor gar nicht vor2. Bei diesem Thema habe ich eine feste Gesamtstrategie
 keine Strategie noch offene Einzelprobleme

3. In Bezug auf das Thema des Beitrages

 fühle ich mich nach dem Studium des Beitrags
in meiner Strategie bestätigt habe ich meine Strategie verändert: habe ich erstmals eine einheitliche Strategie erarbeitet habe ich keine einheitliche Strategie ableiten können4. Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis heraus wichtige
Aspekte des Themasnicht erwähnt: ja, welche neinzu knapp abgehandelt? ja, welche neinüberbewertet? ja, welche nein

5. Verständlichkeit des Beitrages

 Der Beitrag ist nur für Spezialisten verständlich Der Beitrag ist auch für Nicht-Spezialisten verständlich

6. Beantwortung der Fragen

 Die Fragen lassen sich aus dem Studium des Beitrags
allein beantworten Die Fragen lassen sich nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher
Literatur beantworten7. Die Aussagen des Beitrages benötigen eine ausführlichere
Darstellung zusätzlicher Daten von Befunden bildgebender Verfahren die Darstellung ist ausreichend8. Wieviel Zeit haben Sie für das Lesen des Beitrages und
der Bearbeitung des Quiz benötigt?

Zertifizierungsfeld (wird durch die DMW ausgefüllt)

Ihr Ergebnis:

Sie haben von 10 Fragen richtig beantwortet.Sie haben bestanden und 3 Punkte erworben nicht bestanden ungültig, weil:

Stuttgart, den Stempel/Unterschrift

Für die Teilnahme auf dem Postweg senden Sie den vollständig aus- gefüllten Evaluationsbogen mit dem Eintrag Ihrer Abonnement-Nummer
im Feld D und einen ausreichend frankierten und an Sie selbst adressierten Rückumschlag an:

Georg Thieme Verlag, DMW Stichwort „CME“, Postfach 301120, 70451 Stuttgart, Einsendeschluss: 30.06.2017 VNR 2760512016149753984