



ÖGN

ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR NEPHROLOGIE

nephrologie.at

Dossier der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie (ÖGN)

Status quo und zukünftige Versorgung der „Niere“ in Österreich 2013

Addendum Medizinische Grundlagen: Die Niere im Laufe des Lebens

Abkürzungen

AKI	Acute Kidney Injury, akute Nierenschädigung
AKR	Albumin/Kreatinin-Ratio
ANV	Akutes Nierenversagen
ARF	Acute Renal Failure, akutes Nierenversagen
CKD	Chronic Kidney Disease, chronische Nierenerkrankung
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis
PN	Pyelonephritis
ESRD	End Stage Renal Disease, terminales Nierenversagen
PD	Peritonealdialyse
RIFLE	Risk – Injury – Failure – Loss - ESRD
RPF	Renaler Plasmafluss

Die in diesem Konzept verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

Vorliegendes Konzept unterliegt den Bestimmungen der § 1 Abs. 2; § 2 des UrhR

INHALTSVERZEICHNIS

1. Die Niere – Funktion und Bedeutung	4
2. Wie kann man Erkrankungen und Funktionsstörungen der Nieren rechtzeitig erkennen?	4
2.1. Frühdiagnostik/Symptome und Risikostratifizierung einer Nierenerkrankung	4
2.1. Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)	5
2.1.2. Untersuchung auf Proteinurie/Albuminurie	6
2.1.3. Risikostratifizierung einer potentiellen Nierenfunktionsstörung	8
3. Welchen Belastungen ist die Niere im Zeitverlauf ausgesetzt?	10
3.1. Wie beeinflusst das Altern die Nierenfunktion?	10
3.2. Welche Faktoren beschleunigen die altersbedingte Beeinträchtigung der Nierenfunktion?	11
4. Verhaltensregeln für Betroffene	13
5. Behandlung bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion – was ist zu beachten?	14
5.1. Auswahl des Medikaments	14
5.2. Die initiale Dosis	15
6. Die großen Erkrankungen im Überblick	16
6.1. Diabetische Nephropathie	16
6.2. Vaskuläre Nephropathie	17
6.3. Glomeruläre Nierenerkrankungen	18
6.4. Tubulo-interstitielle Erkrankungen	19
6.4.1. Pyelonephritis	20
6.5. Zystische Nierenerkrankungen	20
6.6. Nephrolithiasis	21
6.7. Nierentumore	21
7. Akutes Nierenversagen	22
8. Chronische Niereninsuffizienz	24
9. Nierenersatztherapie (NET)	26
9.1. Physikalische Nierenersatztherapie	26
9.2. Nierentransplantation	27
9.2.1. Immunsuppression	28
10. Zusammenfassung	29
11. Literatur	30

Medizinische Grundlagen: Die Niere im Laufe des Lebens

1. Die Niere – Funktion und Bedeutung

Die Nieren haben eine Vielzahl lebensnotwendiger Aufgaben, die in ihrer Gesamtheit der Aufrechterhaltung der Homöostase im Körper dienen:

1. Ausscheidung von harnpflichtigen Substanzen (Harnstoff, Harnsäure, Medikamente und ihre Metaboliten, Umwelttoxine)
2. Regelung des Flüssigkeitshaushaltes durch Steuerung der Wasserausscheidung.
3. Regelung des Elektrolythaushaltes durch Steuerung der Konzentration von Ionen wie Natrium, Kalium, Kalzium und Phosphat in den Körperflüssigkeiten.
4. Regelung des Säure-Basen-Haushaltes durch Steuerung der Säureausscheidung.
5. Abgabe von Hormonen in das Blut, die
 - den Blutdruck (Renin),
 - die Bildung roter Blutkörperchen (Erythropoetin [EPO]) und
 - den Knochenstoffwechsel (Vitamin D3) regulieren.

Bei Menschen mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease; CKD) sind eine oder meist mehrere dieser Funktionen der Niere gestört.

2. Wie kann man Erkrankungen und Funktionsstörungen der Nieren rechtzeitig erkennen?

2.1. Frühdiagnostik/Symptome und Risikostratifizierung einer Nierenerkrankung

Nierenerkrankungen verursachen in den meisten Fällen keine typischen Symptome oder Schmerzen wie andere Erkrankungen, vor allem nicht in der Anfangsphase einer beginnenden Nierenschädigung. Eine Frühdiagnostik kann somit nur durch Erhebung von Laborbefunden erfolgen.

Bei Verdacht auf eine Nierenerkrankung bzw. bei Systemerkrankungen wie Diabetes mellitus oder Hypertonie können eine einfache Blut- und Urinuntersuchung erste entscheidende Hinweise ergeben (Tabelle 1).

Tabelle 1:
Untersuchungsmethoden zur Frühdiagnostik von chronischen Nierenerkrankungen

Anamnese	Grunderkrankungen (Diabetes, Hypertonie, familiäre Nierenerkrankungen, Autoimmunerkrankungen)
Körperlicher Status	Adipositas, Blutdruck, Ödeme
Urinuntersuchungen	Harnstreifen & Sediment Quantifizierung von Albumin und Protein Harnelektrophorese (Analyse aller im Urin enthaltenen Proteine)
Serumparameter	Kreatinin glomeruläre Filtrationsrate renale Clearance endo- und exogener Substanzen (siehe Tabelle 2) Immundiagnostik (bei Indikation)
Sonographie	Nieren, Harnleiter und Blase
Molekulargenetik	bei hereditären Nierenerkrankungen
Nierenbiopsie	Histologischer Befund

2.1.1. Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist ein klassischer Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion. Aus der GFR lässt sich auf die Gesamtzahl der funktionsfähigen Nephrone schließen. Sinkt die GFR unter den Normwert, liegt eine Funktionseinschränkung vor, die einer genauen Abklärung bedarf. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass dabei nur die Kapazität der Nieren zur Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen bewertet wird.

Als Normwerte der GFR gelten:

Männer: 97–140 ml/min/1,73m²

Frauen: 75–125 ml/min/1,73m²

Die Normwerte der GFR hängen von Geschlecht, Alter und Körpergröße des Menschen ab. Als Faustregel gilt, dass die GFR nach dem 20. Lebensjahr pro Lebensdekade um 5% abnimmt, d. h. ein 70-Jähriger hat eine GFR, die normalerweise um 25% unter dem Normwert liegt (siehe auch Kapitel 3.1. Wie beeinflusst das Altern die Nierenfunktion?).

Die Kreatinin-Konzentration in Serum und Harn eignet sich besonders gut zur Diagnose einer Nierenfunktionsstörung. Aus beiden Parametern lässt sich die Kreatinin-Clearance berechnen, die für klinische Zwecke mit der GFR gleich gesetzt werden darf. Kreatinin wird durch einen nicht-enzymatischen Prozess in konstanter Menge aus der Muskulatur freigesetzt (ca. 1 g/Tag), frei filtriert und ausschließlich renal eliminiert. Kreatinin wird zusätzlich im proximalen Tubulus sezerniert, wobei der sezernierte Anteil bei eingeschränkter Nierenfunktion größer wird, d. h. bei zunehmender Niereninsuffizienz weicht die Kreatinin-Clearance von der GFR nach oben ab.

Nach den NKF-KDOQI-Richtlinien* ist das Serum-Kreatinin alleine zur Beurteilung der Nierenfunktion nicht ausreichend¹, zumal es bei einer Person mit durchschnittlicher Muskelmasse erst zu einem Anstieg kommen kann, wenn die Filtrationsleistung beider Nieren bereits um 50% reduziert ist, d. h. wenn die GFR unter 60 ml/min liegt. In diesem Bereich (CKD Stadium 3–5) ist das Serum-Kreatinin aber ein verlässlicher Verlaufparameter.

Zur genaueren Beurteilung der Nierenfunktion werden daher Clearance-Formeln verwendet, mit denen die GFR als Parameter der exkretorischen Nierenfunktion bestimmt wird (Tabelle 2).

Tabelle 2: Methoden zur Bestimmung und Schätzung der GFR

- **Clearance endogener Blutsubstanzen**
 - Serum-Kreatinin
 - Serum-Cystatin C
- **Clearance exogener Substanzen**
 - Inulin, Iohexol, ¹²⁵I-Iothalamat, ⁵¹Cr-EDTA oder ^{99m}Tc-Diethylen-Triamino-Penta-Essigsäure (DTPA)
- **Estimated GFR (eGFR)**
 - Kreatinin-basiert
 - Cockcroft-Gault Formel
 - MDRD-Formel
 - CKD-EPI-Formel
 - Cystatin C-basierte eGFR

* National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

Zur Abschätzung der Kreatinin-Clearance gibt es seit 1976 die Cockcroft-Gault-Formel, die neben der Serum-Kreatinin-Konzentration, dem Alter und Geschlecht auch das Körpergewicht berücksichtigt.^{2,3} Die MDRD-Formel der Modification of Diet in Renal Disease-Studiengruppe aus dem Jahr 1999⁴ berechnet die GFR aus dem S-Kreatinin, wobei in der verkürzten MDRD-Formel in Europa nur noch Alter und Geschlecht einbezogen werden, während in der ursprünglich publizierten, erweiterten Form neben Alter, Geschlecht und S-Kreatinin auch die Ethnizität („black/non-black“), Serum-Albumin und der Serum-Harnstoff in die Berechnung einfließen. Aufgrund der Einfachheit der verkürzten Formel hat sich diese Methode rasch etabliert und die selten benutzte Cockcroft-Gault-Formel weitgehend verdrängt. Die Definition und Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz nach den K/DOQI-Richtlinien basiert auf der MDRD-Formel.⁵ Die MDRD-GFR ist jedoch nur für die CKD-Stadien 3–5 ausreichend validiert.

Eine weitere Methode ist die CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), die bei einer GFR >60 ml/min eine höhere Genauigkeit aufweist als die MDRD-Formel.⁵ Die CKD-EPI-Formel verwendet dieselben Parameter wie die MDRD-Formel, unterscheidet jedoch den Bereich von unter 0,7 mg/dl (62 µmol/l) Kreatinin und darüber bei Frauen bzw. unter 0,9 mg/dl (80 µmol/l) und darüber bei Männern und enthält für die beiden Bereiche unterschiedliche Koeffizienten.⁵

2.1.2. Untersuchung auf Proteinurie und Albuminurie

Die Urinuntersuchung mittels Teststreifen ist eine wichtige Basisuntersuchung, wobei der wichtigste einzelne Parameter zur Früherkennung von Nierenerkrankungen der Nachweis von bereits geringen Mengen an Eiweiß im Urin darstellt. Der permanente Verlust von Eiweiß entsteht durch einen Defekt am glomerulären Barrierefilter und zeigt somit einen strukturellen renalen Schaden an.

Unter einer **Proteinurie** versteht man eine Eiweißausscheidung von mehr als 150 mg Eiweiß pro Tag. Die normale Albumin-Ausscheidung liegt bei <30 mg/Tag; eine **Albuminurie** liegt dann vor, wenn zwischen 30 mg und 300 mg/Tag Albumin ausgeschieden wird. Dies entspricht einem Albumin/Kreatinin-Quotienten (AKQ auch Albumin/Kreatinin-Ratio; AKR) von 30–300 mg/g (Tabelle 3).

Tabelle 3:
Definition und Klassifikation der Albuminurie

Albuminausscheidung	Probe				
	24-h-Sammelurin (mg/24 h)	Zeitlich begrenzte Sammlung (µg/min)	Erster Morgenurin Albumin- konzentration (mg/l)	Albumin/Kreatinin- Quotient* mg/mmol	mg/g
Normoalbuminurie	<30	<20	<20	<3,5	<30
Mikroalbuminurie	30–300	20–200	20–200	3,5–35	30–300
Proteinurie = Makroalbuminurie	>300	>200	>200	>35	>300

* Einige Autoren empfehlen für Männer niedrigere Werte, weil Männer wegen der höheren Muskelmasse mehr Kreatinin im Urin ausscheiden

Eine Albuminurie ist auch ein wichtiger prognostischer Faktor für das Auftreten renaler und kardiovaskulärer Komplikationen sowie kardiovaskulärer Mortalität.⁶

Die Erstuntersuchung des Urins mittels Teststreifen (z. B. Combur-Test) kann Albumin ab einer Grenze von 180 mg/l nachweisen, andere Eiweiße wie auch freie Leichtketten (Bence-Jones-Proteine) hingegen werden mittels Teststreifen nicht erkannt. Da die Albumin-Ausscheidung jedoch im Initialstadium der

Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie in einem Bereich von 20–200mg/l liegt (Albuminurie), ist dieser Urinteststreifen nicht ausreichend sensitiv, um eine beginnende Nierenschädigung in diesem frühen Stadium zu erkennen. Mit dem Micral®-Teststreifen können hingegen Albumin-Konzentrationen >20 mg/l erkannt werden. Noch spezifischer und sensitiver ist die Bestimmung der Albumin-Konzentration im Urin mittels Nephelometrie, die bis weit unter 20mg/l Ergebnisse liefert.⁷

Die Untersuchung des Urins auf Eiweiß kann durch eine Harnelektrophorese erweitert werden, die eine Analyse aller im Urin enthaltenen Proteine und somit eine genauere Einschätzung der Nierenschädigung erlaubt (Tabelle 4).

Tabelle 4:
Proteine im Harn und Nierenschädigung

Nachweis von	Hinweis auf
<u>niedermolekulare Proteine</u> 2-Mikroglobulin	tubulärer Schaden z. B. interstitielle Nephritis
<u>Proteine mittlerer Größe</u> alpha-1-Mikroglobulin, Präalbumin, Albumin	renale und glomeruläre Mikroangiopathie z. B. bei Hypertonie, Diabetes
<u>Immunglobuline</u>	schwerwiegende glomeruläre Läsion z. B. Glomerulonephritis
Immunglobulin-Leichtketten	Multiples Myelom

Eine Albuminurie stellt jedoch – unabhängig von der GFR – nicht nur einen sensitiven Marker für eine beginnende Nierenschädigung dar, sondern auch für die Entwicklung einer späteren (terminalen) Niereninsuffizienz (ESRD; end stage renal disease).^{8–10}

Aufgrund des hohen prognostischen Wertes wird die Albuminurie auch als renaler und kardiovaskulärer Risikofaktor gesehen und nicht nur als Zeichen einer chronischen Nierenerkrankung^{11, 12}, sodass Fachgesellschaften für alle Patienten mit Hypertonie oder Diabetes ein jährliches Screening auf Albuminurie fordern.^{13–15}

Dies wurde im Multiple Risk Faktor Intervention Trial (MRFIT) deutlich, in dem Patienten mit einer eGFR von ≥ 60 ml/min und gleichzeitiger Albuminurie ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz aufwiesen als Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 und normalen Proteinwerten.¹⁶ Des Weiteren wurde im Alberta Kidney Disease Network (AKDN) anhand von Laborwert-Analysen von mehr als 900.000 Erwachsenen belegt, dass die Nierenfunktion (eGFR) und eine erhöhte Eiweißausscheidung im Harn zwei unabhängige Risikomarker darstellen und eine Proteinurie mit einer schlechteren Prognose verbunden ist als eine eingeschränkte eGFR, wobei eine ausgeprägte Proteinurie unabhängig von der eGFR eine deutlich schlechtere Prognose bedeutet.^{17–20}

In epidemiologischen Studien und Meta-Analysen konnte wiederholt gezeigt werden, dass eine eingeschränkte eGFR und eine Proteinurie nicht nur mit einem erhöhten Risiko für Nierenversagen und kardiovaskulären Erkrankungen, sondern auch mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden sind.^{21–26} In einer rezenten internationalen Studie wurden in einer Kohorte von 11.140 Diabetikern die eGFR zu Beginn der Untersuchung und die Albuminurie als die dominanten Prädiktoren für das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz innerhalb von 5 Jahren identifiziert.²⁷

Fazit für die Praxis:

Für Risikopatienten ist nach derzeitigem Stand des Wissens die Screening-Methode der Wahl die Kombination aus eGFR <60 ml/min und Albuminurie.

2.1.3. Risikostratifizierung einer potentiellen Nierenfunktionsstörung

Bei der Risikostratifizierung einer potentiellen Nierenschädigung bzw. einer chronischen Niereninsuffizienz wird empfohlen, sowohl die GFR als auch die Albuminkonzentration im Urin zu berücksichtigen^{28–30} (Tabelle 5).

Tabelle 5:
Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz in fünf Stadien
 nach der National Kidney Foundation (NKF KDOQI; modifiziert nach ¹²)

Stadium	GFR (ml/min/1,73m ²)	Albuminurie dauerhaft nachweisbar	keine Proteinurie nachweisbar
1*	>90	Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion*	Normalbefund
2*	60–89	Nierenschädigung mit milder Nierenfunktionseinschränkung	milde Nierenfunktionseinschränkung*
3	30–59	Nierenkrankheit mit moderater Nierenfunktionseinschränkung**	
4	15–29	Nierenkrankheit mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung**	
5	<15	Chronisches Nierenversagen**	

Eine CKD-Dauer von >3 Monate ist für die Diagnose notwendig

GFR = glomeruläre Filtrationsrate

*) Im Stadium 1 und 2 ist zur Diagnose einer Nierenkrankheit immer der wiederholte Nachweis von Albumin/Protein im Urin oder ein krankhafter Befund in einem bildgebenden Verfahren erforderlich.

**) In den Stadien 3 bis 5 gründet sich die Diagnose ausschließlich auf eine GFR von <60ml/min/1,73m², das Vorhandensein bzw. Fehlen einer Proteinurie ändert nichts am therapeutischen Vorgehen

Zahlreiche Studien haben Prädiktoren für die Krankheitsprogression und die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz beschrieben³¹ und auch entsprechende Bewertungskriterien entwickelt.³² Eine dem Framingham-Score ähnliche Risikostratifizierung wurde in einer internationalen Konferenz von der KDIGO* 2009 formuliert und 2011 publiziert.³³

Abbildung 1 zeigt die Risikokategorien unter Berücksichtigung der eGFR und dem Ausmaß einer Albuminurie. Anhand dieses Diagramms lässt sich auf Basis der eGFR und der Albuminurie (i. e. Albumin/Kreatinin-Ratio) die Prognose der Patienten abschätzen. Die Farben kennzeichnen die Patientengruppen mit zunehmend höherem Risiko für die Krankheitsprogression und die damit verbundenen Folgen.

* Kidney Disease Improving Global Outcomes

Abbildung 1:
Kombinierte Risikostratifizierung mittels GFR und Albuminurie³³

Kombinierte Risikobewertung für relative Risiken via GFR und Albuminurie (KDIGO 2009)				Albuminurie-Kategorien Beschreibung und Bereiche (mg/g)				
				A1		A2	A3	
				optimal & hoch normal		erhöht	stark erhöht & nephrotisch	
				<10	10-29	30-299	300-1999	<2000
GFR-Kategorien Beschreibung und Bereich (ml/min /1,73m ²)	G1	hoch und optimal	>105					
			90-104					
	G2	mild	75-89					
			60-74					
	G3a	mild-moderat	45-59					
	G3b	moderat-schwer	30-44					
	G4	schwer	15-29					
G5	Nierenversagen	<15						

Erklärung:

Die Farben der einzelnen Felder reflektieren das adjustierte relative Risiko (RR) basierend auf mehreren Metaanalysen. Dabei wurden die Schätzungen anhand einer Skala von 1 bis 28 vorgenommen, wobei 1 das niedrigste RR und 28 das höchste bedeutet:

Farbe	Werte	RR
	1-3	normal-mild
	9-14	mild-moderat
	15-21	mittelschwer
	22-28	schwer
	nephrotisch	Nierenversagen

Fazit für die Praxis:

Nierenschädigungen bzw. -erkrankungen verlaufen oft über Jahre symptomlos und werden deshalb leider erst erkannt, wenn die Schädigung bereits weit fortgeschritten und in der Regel irreversibel ist.

Die durch Risikofaktoren wie Nikotin, Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie u. a. (siehe Kapitel 3.2. „Faktoren“) induzierte Nierenfunktionsstörung kann jedoch frühzeitig durch den Nachweis einer Albuminurie und einer verminderten eGFR erkannt und eine manifeste Nierenerkrankung durch entsprechende therapeutische Maßnahmen verhindert bzw. deren Fortschreiten günstig beeinflusst werden.

3. Welchen Belastungen ist die Niere im Zeitverlauf ausgesetzt?

3.1. Wie beeinflusst das Altern die Nierenfunktion?

Die Niere ist wie andere Organe altersabhängig strukturellen und funktionellen phänotypischen Veränderungen ausgesetzt.³⁴ Im Vergleich zu jungen Erwachsenen weisen ältere Personen eine Verminderung der GFR und des renalen Plasmaflusses (RPF) auf.^{35–37} Während die GFR bei Geburt niedrig ist, erreicht sie im 2. Lebensjahrzehnt das Niveau Erwachsener, bleibt bis zur 4. Dekade bei etwa 140 ml/min/1,73m² und nimmt danach wieder ab.^{37,38} Studien, in denen die GFR auf Bevölkerungsebene geschätzt wurde, legen den Beginn der Abnahme bereits zu einem früheren Zeitpunkt – nach dem 2. Lebensjahrzehnt – nahe.³⁹

Ähnliche Veränderungen betreffen auch den RPF, der bis zum 4. Lebensjahrzehnt bei ca. 600ml/min liegt und danach pro Altersdekade um rund 10% vom jüngeren Erwachsenenalter bis zum 80. Lebensjahr abnimmt.⁴⁰ Dieser Abfall ist in der kortikalen Komponente der Nierendurchblutung wesentlich stärker ausgeprägt als im Nierenmark und erklärt z. T. weshalb die Filtrationsfraktion (i.e. Quotient aus GFR und effektivem RPF) mit dem Alter zunimmt.⁴⁰

Darüber hinaus nimmt mit zunehmendem Alter der renovaskuläre Widerstand deutlich zu: Bei normotensiven älteren Personen ohne kardiovaskuläre Begleiterkrankungen fand sich ein deutlich erhöhter renovaskulärer Widerstand, wobei diese Erhöhung bei Älteren mit Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz besonders ausgeprägt war.⁴¹

Weiters nimmt die Fähigkeit der Nierengefäße, sich zu dilatieren, mit dem Alter ab.^{40,42} Zudem neigt die Altersniere zu einer konstitutiven arteriellen Vasokonstriktion.

Mit zunehmendem Alter nimmt auch die Fähigkeit zur Harnkonzentration und -verdünnung ab. Die Auswirkungen der beeinträchtigten Harnkonservierung wurden von Shannon et al. eindrucksvoll belegt, in deren Studie ein Diurese-induzierter Salzverlust zu einem signifikanten systolischen Blutdruckabfall von 24 mmHg führte.⁴³ Dazu kommt, dass die alternde Niere auf eine Natriumüberladung nur inadäquat reagiert, was die Neigung zu systemischer Hypervolämie im Alter erklärt.⁴⁴

Insgesamt zeigen sich mit zunehmendem Alter folgende strukturellen und funktionellen Veränderungen in der Niere:

Altersassoziierte strukturelle Veränderungen der Niere

- globale Glomerulosklerose mit Verlust an Glomeruli
- Zunahme der mesangialen Matrix
- tubuläre Atrophie mit tubulo-interstitieller Fibrosierung
- Ausbildung von Divertikeln
- fibröse Intimahyperplasie und zunehmende Hyalinose

Altersassoziierte funktionelle Veränderungen der Niere

- Abnahme des renalen Plasmaflusses
- Erhöhung des renalen Gefäßwiderstands
- eingeschränkte Vasodilatation im post-glomerulären Gefäßbett
- Verminderung der glomerulären Filtrationsrate
- vermindertes Ansprechen auf vasodilatatorische Stimuli
- verminderte NO-Freisetzung
- eingeschränkte Urin-Konzentration und -Dilution
- Veränderungen im Elektrolythaushalt (z. B. Hypo-/Hypernatriämie, metabolische Azidose, Hyperkalämie)
- inadäquate Volumenausscheidung

Die histologischen und funktionellen Veränderungen an den Nieren, die mit dem Alter assoziiert werden, sind jedoch unspezifisch und von den durch bestimmte Nierenerkrankungen bedingten Defekten nicht unbedingt zu unterscheiden.

Auch das Ausmaß der altersbedingten Nierenveränderungen ist sehr variabel und individuell unterschiedlich. Manche Menschen weisen auch im hohen Alter eine völlig normale Funktion auf, bei anderen ist das Ausmaß der Schädigung weiter fortgeschritten als es durch das Alter zu erwarten wäre.

3.2. Welche Faktoren beschleunigen die altersbedingte Beeinträchtigung der Nierenfunktion?

Zahlreiche Prävalenz- und Langzeitstudien haben gezeigt, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren den altersbedingten Nierenfunktionsverlust erheblich beschleunigen können (Tabelle 6). Dabei kommt der arteriellen Hypertonie eine zentrale Rolle sowohl für das Auftreten als auch für das Voranschreiten einer Nierenfunktionseinschränkung im Alter zu. Dies gilt insbesondere für die isolierte systolische Hypertonie, wie Daten aus dem Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) zeigten⁴⁵, die aktuell durch die Ergebnisse aus dem Kidney Early Evaluation Program (KEEP) bestätigt wurden.⁴⁶ In beiden Studien sowie in den in Tabelle 1 angeführten Untersuchungen korrelierte die Höhe des Blutdrucks stets mit der Abnahme der Nierenfunktion, d. h. je höher der Blutdruck, desto größer die renale Funktionsbeeinträchtigung.

Tabelle 6: Faktoren, die den altersbedingten Nierenfunktionsverlust beschleunigen können:

- Arterielle Hypertonie⁴⁵⁻⁵¹
- Diabetes mellitus Typ 2⁵¹⁻⁵³
- Arteriosklerose⁵⁴⁻⁵⁹
- Dyslipidämie^{55, 56, 60}
- Metabolisches Syndrom⁶¹
- Glukoseintoleranz/Insulinresistenz⁶²⁻⁶⁴
- Adipositas^{56, 65, 66}
- Rauchen^{55, 56, 59, 67-69}
- Renal eliminierte Substanzen (z .B. Medikamente, Kontrastmittel)⁷⁰⁻⁷²

In einer großen japanischen Studie mit mehr als 120.000 Patienten, die sich durchschnittlich 10 Jahre lang jährlichen Untersuchungen unterzogen hatten, waren behandelte Hypertonie und behandelter Diabetes mit einer Verdoppelung des Risikos für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung verbunden.⁵¹ Nach 10-jähriger Beobachtung betrug die CKD-Prävalenz 19,2%. Von den betroffenen Patienten waren 82% im CKD-Stadium 3. Als entscheidende Prädiktoren für eine Verschlechterung der Nierenfunktion wurden eine ausgeprägte Proteinurie und die Kombination Proteinurie mit Hämaturie identifiziert.

Rund 25% des Herzzeitvolumens fließen durch die Niere und setzen sie dadurch einer großen Menge an zirkulierenden, potentiell nephrotoxischen Substanzen aus. Zahlreiche Medikamente und Giftstoffe können die Nieren v. a. bei andauernder und kumulativer Exposition schädigen (Tabelle 7).

Table 7:
Medikamente, die zu einer Nierenschädigung führen können (modifiziert nach^{70,71})

- nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
- Antibiotika (Betalaktame, Aminoglykoside, Cephalosporine)
- Protonenpumpenhemmer (PPI)
- Kontrastmittel
- Anästhetika
- Virustatika
- Thiazide
- Amphotericin
- Kalzineurin-Inhibitoren
- Lithium
- Interferone
- Pamidronat
- mTOR-Inhibitoren
- VEGF-Inhibitoren

Eine Medikamenten-induzierte Nephropathie ist meist dosisabhängig auf die direkte Toxizität der Substanzen zurückzuführen.⁷⁰⁻⁷¹ Antibiotika, Protonenpumpenhemmer und NSAR führen am häufigsten zu einer tubulo-interstitiellen Nephritis.

Weitere nierenschädigende Substanzen sind Schwermetalle wie Blei, Kadmium, Arsen, Quecksilber und Thallium (z. B. in Rattengift)^{73,74} sowie Lösungsmittel (Toluol, Tetrachlorkohlenstoffe, Trichlorethen u. a.).⁷⁵ Arbeiter in der chemischen Industrie können jahrzehntelang diesen Substanzen ausgesetzt sein und dadurch langfristig eine Nierenschädigung erleiden.

Herbizide wie Paraquat und Diquat sind stark nephrotoxisch und führen bei schweren akuten Vergiftungen zu akutem Nierenversagen.^{76,77}

Fazit für die Praxis:

Bei Vorliegen von Bluthochdruck, Diabetes und/oder Gefäßerkrankungen und anderen nierenschädigenden Faktoren muss immer auch an deren potentielle Auswirkungen auf die Nierenfunktion gedacht werden, wobei der individuellen Behandlung bzw. der Vermeidung dieser Faktoren eine große Bedeutung zukommt.

4. Verhaltensregeln für Betroffene

8 goldene Regeln für gesunde Nieren

1. Körperlich fit und aktiv bleiben

Fit bleiben reduziert den Blutdruck und damit das Risiko für eine chronische Nierenerkrankung.

2. Regelmäßig den Blutzucker kontrollieren

Jeder 2. Diabetiker bekommt eine chronische Nierenerkrankung. Früherkennung ist besonders wichtig, weil Nierenschäden bei Diabetes verhindert oder verlangsamt werden können, wenn man rechtzeitig etwas dagegen tut.

3. Blutdruck messen

Hoher Blutdruck kann nicht nur zu Schlaganfall und Herzinfarkt führen, er ist auch die häufigste Ursache für chronische Nierenerkrankungen. Bei Werten von 140 systolisch und 90 diastolisch oder höher soll der Arzt aufgesucht werden. Nierenschädigungen treten besonders häufig dann auf, wenn neben dem Bluthochdruck auch noch andere Risikofaktoren wie Diabetes, hohe Blutfette oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen bestehen.

4. Gesund essen und Gewicht unter Kontrolle halten

So kann man Diabetes, Herzerkrankungen und andere Risikofaktoren für eine Nierenerkrankung vermeiden. Die Salzzufuhr sollte auf 5–6 Gramm pro Tag reduziert werden (etwa 1 Teelöffel). Die Salzzufuhr kann besser eingeschätzt werden, wenn man Mahlzeiten selbst frisch zubereitet, statt Fertiggerichte oder Restaurantessen zu sich zu nehmen. Vermeiden Sie es, das Essen noch zusätzlich selbst zu salzen.

5. Gesunde Trinkmengen

Vernünftig ist eine durchschnittliche Trinkmenge von 1,5–2 Liter Wasser pro Tag. Damit wird den Nieren die Ausscheidung von Salzen, Harnstoff und toxischen Substanzen erleichtert. Eine ideale Trinkmenge kann für den Einzelnen aber nicht festgelegt werden, da sie von zahlreichen Faktoren abhängt, wie z.B. dem Klima, dem Ausmaß an körperlicher Aktivität, dem generellen Gesundheitszustand, dem Geschlecht, dem Bestehen einer eventuellen Schwangerschaft oder dem Stillen. Bei Personen mit Nierensteinen in der Vorgeschichte wird eine höhere Trinkmenge empfohlen, um die Neubildung von Nierensteinen zu vermeiden.

6. Nicht Rauchen

Rauchen reduziert die Durchblutung der Nieren, was ihre Funktion behindern kann. Das Risiko für Nierenkrebs ist bei Rauchern um 50% erhöht.

7. Vorsicht bei regelmäßiger Medikamenteneinnahme

Vor allem entzündungshemmende Schmerzmittel (NSAR, nichtsteroidale Antirheumatika) können bei unkontrollierter und regelmäßiger Einnahme die Nieren schädigen. Bei gesunden Nieren und bei Einnahme nur in Notfällen, sind sie meist ungefährlich. Patienten mit chronischen Schmerzen, z. B. bei Arthritis oder Rückenschmerzen, sollten mit ihrem Arzt alternative Wege der Schmerztherapie finden, die keine Gefahr für die Nieren darstellen.

8. Überprüfen der Nierenfunktion ist notwendig, wenn einer oder mehrere dieser Risikofaktoren bestehen

- bei Diabetes
- bei Bluthochdruck
- bei Übergewicht
- eines oder mehrere Familienmitglieder haben eine Nierenerkrankung

5. Behandlung bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion – was ist zu beachten?

Aufgrund der demographischen Entwicklung mit zunehmend älteren Patienten steigt auch der Anteil an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Daher ist es für jeden behandelnden Arzt wichtig, sich auch mit dem Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf den komplexen Stoffwechsel von Arzneimitteln zu beschäftigen.

5.1. Auswahl des Medikaments

Zahlreiche Medikamente werden vor allem renal eliminiert; da es jedoch auch von der Nierenfunktion unabhängige Arzneimittel gibt, ist die Suche nach diesen Alternativen ein klinisch bewährtes Vorgehen (Tabelle 8).⁷⁸

Angiotensin-converting-enzyme (ACE)-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und auch der Renininhibitor Aliskiren haben eine nierenabhängige Pharmakokinetik, weshalb bei Niereninsuffizienz die halbe normale Dosis genügt. Beachten muss man hier insbesondere die Gefahr der Hyperkaliämie.⁷⁹ Wegen des Risikos einer Hyperkaliämie sollte man ab einer GFR <30 ml/min auch Kalium-sparende Diuretika (z.B. Spironolacton) vermeiden oder nur niedrig dosiert (25 mg/Tag) und ggf. in Kombination mit einem Schleifendiuretikum geben.

Tabelle 8:
Arzneimittel, die in Abhängigkeit von der Nierenfunktion zu dosieren sind, und Medikamente gleicher Indikation, bei denen eine Anpassung an die Nierenfunktion nicht notwendig ist⁷⁸

Gruppe	Abhängig von der Nierenfunktion	Unabhängig von der Nierenfunktion
Analgetika	Morphin (M6-Glucuronid), Pethidin (Norpethidin)	Fentanyl, Levomethadon
Antiarrhythmika	Sotalol	Amiodaron
Antibiotika	Ciprofloxacin, Levofloxacin	Moxifloxacin
Antidiabetika	Glibenclamid, Glimepirid (Hydroxymetabolit) Nateglinid Sitagliptin, Vildagliptin	Gliquidon, Gliclacid Pioglitazon
Antikonvulsiva	Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigin, Levetiracetam	Carbamazepin, Phenytoin, Valproat
Antihypertensiva	Atenolol	Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol, Propranolol
Cholesterinsenker	Bezafibrat, Fenofibrat	Simvastatin, Niazin
Gicht- und Rheumamittel	Allopurinol (Metabolit Oxipurinol), Methotrexat	Colchicin, Hydroxychloroquin, Leflunomid, Febuxostat
Herz-Kreislauf-Mittel	Digoxin	Digitoxin
Psychopharmaka	Lithium, Mirtazapin	Amitriptylin, Citalopram (Metabolite?), Haloperidol, Risperidon
Zytostatika	Actinomycin D, Bleomycin, Capecitabin, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid, Gemcitabin (Difluorodesoxyuridin), Ifosfamid, Irinotecan, Melphalan, Methotrexat, Oxaliplatin, Topotecan	Anastrozol, Docetaxel, Doxorubicin PEG-liposomal, Erlotinib, Fluorouracil, Gefitinib, Leuprorelin, Megestrol, Paclitaxel, Tamoxifen, Terazol, Vincristin, Trastuzumab

5.2. Die initiale Dosis

Die Anpassung der Medikamentendosis an die Nierenfunktion ist ein häufiges Problem der ambulanten und stationären Behandlung von Patienten. Grundlage der Dosisanpassung ist die Abschätzung der eGFR. Die meisten Medikamente – mit Ausnahme der meisten Antibiotika, Plättchenaggregationshemmer und Sedacoron – sollten zu Beginn niedrig dosiert werden mit anschließend langsamer Aufdosierung.⁷⁸

Neben der Abschätzung der Nierenfunktion spielen auch Komorbiditäten wie z. B. begleitende hepatische Funktionsstörungen und aktuell eingenommene Medikamente eine große Rolle. Generell sollte bei Medikamenten mit einer engen therapeutischen Breite und dem Potential der Akkumulation – sofern laborchemisch möglich – eine Spiegelbestimmung erfolgen wie z. B. bei

- Aminoglykosiden
- Teicoplanin
- Kalzineurin-Inhibitoren und
- mTOR-Inhibitoren.

Während bei Medikamenten, die bereits seit langem angewendet werden, eine Dosisanpassung bei reduzierter eGFR in der Regel beachtet wird, ist dies bei neueren Arzneimitteln häufig nicht der Fall. Beispiele für Arzneimittel, deren Dosisanpassung oft vernachlässigt wird, sind neuere Antiepileptika wie Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigin und Levetiracetam, bei denen oft die halbe normale oder eine noch geringere Dosis ausreicht (Tabelle 8). Dies gilt insbesondere auch für moderne orale Antidiabetika (Tabelle 9).

Tabelle 9:
Dosierung von Antidiabetika bei chronischer Nierenerkrankung⁸⁰

	GFR <60 ml/min	60–30 ml/min	<30 ml/min	Hämodialyse
subkutan				
GLP-1-Mimetika	Insulin Liraglutid Exenatide Lixisenatide	+ <50 mit Vorsicht <50 mit Vorsicht <50 mit Vorsicht	dosisreduziert – – –	dosisreduziert – – –
oral				
DPP-4-Inhibitoren	Sitagliptin Linagliptin Saxagliptin Vildagliptin	dosisreduziert + dosisreduziert dosisreduziert	dosisreduziert + dosisreduziert dosisreduziert	dosisreduziert + – –
Glitazon	Pioglitazon	+	+	+
SGLT2-Inhibitoren	Dapagliflozin	<50 –	–	–
α-Glukosidase-Inhibitor	Acarbose	+	–	–
Glinid	Repaglinid	+	+	+
Sulfonylharnstoffe	Glimepirid Gliclazid Gliquidon	+ + +	dosisreduziert dosisreduziert +	– dosisreduziert +
Biguanid	Metformin	<50 – (bzw. dosisred. ??)	–	–

Abkürzungen: + kann verwendet werden, – kontraindiziert/keine ausreichende Datenlage

Wann ist eine höhere Dosis angebracht?

Schleifendiuretika wie Furosemid und Torasemid müssen bei zunehmender Niereninsuffizienz nicht niedriger, sondern höher dosiert werden, um ihre Wirksamkeit zu erreichen.⁸¹

Fazit für die Praxis:

Eine verantwortungsbewusste Pharmakotherapie setzt die Kenntnis der Nierenfunktion voraus, die besonders bei älteren Patienten in der Regel eingeschränkt ist.

Renal eliminierte Medikamente müssen gegebenenfalls in reduzierter Dosis verordnet werden. Halbierungsregel nach Kunin: Ist die Halbwertszeit kürzer als das Dosierungsintervall, ist in der Regel eine Dosisanpassung nicht erforderlich.⁸²

6. Die großen Erkrankungen im Überblick

6.1. Diabetische Nephropathie

Die diabetische Nephropathie ist die klinische Manifestation einer diabetischen Mikroangiopathie an der Niere, die sich ca. 10 bis 15 Jahre nach Erstmanifestation als Spätkomplikation bei 30–40% der Patienten mit Diabetes mellitus entwickeln kann.⁸³

Klinik

Die diabetische Nephropathie ist gekennzeichnet durch

- Albuminurie
- Verschlechterung der GFR
- Ausbildung und Verstärkung von arterieller Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und anderen diabetischen Komplikationen

Es muss jedoch auch erwähnt werden, dass Patienten mit Typ 2-Diabetes eine Reduktion der eGFR aufweisen können, ohne dass eine Proteinurie auftritt. Bei diesen Patienten dürfte am ehesten eine blutdruckassoziierte Nierenschädigung vorliegen. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 können daher nur durch eine Kombination aus Messung der eGFR und Proteinurie-Abklärung suffizient identifiziert werden.

Die diabetische Nephropathie geht fast immer mit einer diabetischen Retinopathie einher. Eine Proteinurie bei einem Patienten mit Diabetes ohne Retinopathie sowie eine unauffällige Bildgebung beider Nieren lenken daher den Verdacht auf eine andere Nierenerkrankung. Zur Klärung sollte der Patient unbedingt bei einem Nephrologen vorstellig werden.

Therapie

- konsequente Blutzuckereinstellung
- bei Hypertonie strenge Blutdruckkontrolle: bei Vorliegen einer Proteinurie vorzugsweise ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten
- konsequente Cholesterinkontrolle (v. a. aus kardiovaskulären Gründen)
- ev. Einweißrestriktion (nach Zuziehung eines Nephrologen)
- Lifestyle-Modifikation (ebenfalls aus kardiovaskulären Gründen)

Prognose

Die diabetische Nephropathie ist im Stadium der Albuminurie noch potentiell reversibel, sofern eine

strikte Blutzucker- und Blutdruckeinstellung erreicht wird. Für den Verlauf ist weiterhin die Güte der Blutdruckkontrolle ein wesentlicher prognostischer Marker für die Progredienz der Nierenerkrankung. Des Weiteren ist das Ausmaß der Reduktion der Proteinurie, das durch die Therapie erzielt werden kann, ein Marker für die weitere Prognose.

Patienten mit diabetischer Nephropathie haben gegenüber Nicht-Diabetikern ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden, ist um das 4- bis 6fache und die Mortalität nach Herzinfarkt um das 3- bis 6fache erhöht. Dieses hohe kardiovaskuläre Risiko setzt sich auch in der terminalen Niereninsuffizienz fort. Dialysepatienten mit Diabetes mellitus als Grunderkrankungen haben gegenüber Nicht-Diabetikern eine deutlich kürzere Lebenserwartung, die jedoch durch konsequente Einstellung von Blutdruck und Blutzucker erfolgreich verbessert werden kann.

Beispielsweise wurde in der ABCD (Aggressive Blood Pressure Control in Type II Diabetic Patients)-Studie bei normoalbuminurischen älteren Typ-2-Diabetikern gezeigt, dass bei strikter Blutdruckkontrolle über fünf Jahre kein Verlust an GFR beobachtet wurde.⁸⁴

6.2. Vaskuläre Nephropathie

Unter dem Oberbegriff der vaskulären Nephropathie wird die arteriosklerotische Schädigung der Niere subsummiert. Unterschieden werden die Nierenschädigung bei Hypertension (hypertensive Nephrosklerose, Schädigung der kleinen und mittleren Gefäße) und die Nierenarteriosklerose durch Stenosen in den größeren Gefäßen, die gemeinsam vorkommen und sich gegenseitig verstärken können.

Nierenschädigung bei Hypertension

Klinik

Die hypertensive Nephrosklerose verläuft meist asymptomatisch. Die Folgen der Hypertonie zeigen sich auch an anderen Organen: Linksherzhypertrophie, Linksherzinsuffizienz und Netzhautveränderungen.

Therapie

- konsequente antihypertensive Therapie
- Behandlung einer ev. ebenfalls bestehenden Hyperlipidämie
- Lifestyle-Modifikation, Diät
- bei Rauchern: Nikotinabstinenz

Prognose

Insbesondere ein schlecht eingestellter Bluthochdruck führt zu einer über Jahre schleichenden Progression bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz.

Nierenarterienstenose

Im Rahmen einer Arteriosklerose treten einzelne Stenosen, meist der zuführenden, seltener auch multiple Stenosen der intrarenalen Nierenarterien auf. Sie verursachen einen sekundären renovaskulären Bluthochdruck, der im Gegenzug die Anteile der Niere nach der Stenose bzw. die kontralaterale Niere hypertensiv schädigt, die nicht durch eine vorgeschaltete Lumeneinengung „geschützt“ ist.

Klinik

- renal vaskulärer Hochdruck ev. mit typischer Erhöhung des diastolischen Blutdrucks
- fallweise Hypokaliämie aufgrund eines sekundären Hyperaldosteronismus
- ev. Gefäßgeräusch bei Auskultation über dem Epigastrium oder der betroffenen Flanke
- ev. verdächtig ist ein Kreatinin-Anstieg zu Beginn einer Therapie mit einem Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems

Therapie

Während es bei kleineren oder multipel auftretenden intrarenalen Stenosen keine interventionelle Therapie gibt, können isolierte Nierenarterienstenosen der zuführenden extrarenalen Nierenarterie mittels perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) behandelt werden, in der Regel mit einer Stent-Einlage in das verengte Gefäßlumen. Die Indikation für diesen Eingriff sollte durch einen versierten Nephrologen gestellt werden, nachdem es über die Langzeiterfolge teilweise widersprüchliche Daten gibt.

Prognose

Ohne Behandlung drohen ein schleichender Funktionsverlust und eine Schrumpfung der betroffenen Niere. Je länger eine Stenose mit assoziierter Hypertonie besteht, desto geringer sind die Chancen einer Normalisierung des Blutdrucks nach Beseitigung der Stenose. Ursächlich ist dafür u. a. die Hochdruckschädigung der eigentlich gesunden, nicht-stenosierte Niere, in der sich eine Arteriosklerose entwickelt, die dann einen renoparenchymatösen Hochdruck unterhält und poststenotisch eine irreversible Schädigung des Nierengewebes nach sich zieht.⁸³

6.3. Glomeruläre Nierenerkrankungen

Quantitativ sind glomeruläre Erkrankungen eine der häufigsten Ursachen des chronischen Nierenversagens. Die Glomeruli mit ihren Kapillarschlingen und der speziellen Basalmembran sind besonders empfindliche Strukturen, die einer Vielzahl von Schädigungen ausgesetzt sein können.

Glomerulopathien sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die entweder primär die Glomeruli betreffen oder sekundär im Rahmen von Systemerkrankungen (v. a. Diabetes mellitus Typ 2, Vaskulitiden, Kollagenosen) auftreten können (Tabelle 10).

Pathogenetisch unterscheidet man entzündliche und nicht-entzündliche (degenerative) Glomerulopathien. Hauptauslöser nicht-entzündlicher Glomerulopathien sind ein über Jahre bestehender Diabetes und schlecht eingestellter Bluthochdruck sowie eine systemische Amyloidose z. B. im Rahmen entzündlicher Systemerkrankungen.

Klinische Erscheinungsbilder der Glomerulonephritis (GN)

- **Asymptomatische, isolierte Hämaturie und/oder geringgradige Proteinurie**

Tabelle 10:
Klassifikation der glomerulären Erkrankungen (adaptiert nach⁸⁵)

Krankheit	Proliferative Veränderungen	Keine proliferativen Veränderungen
primär	mesangioproliferative GN IgA-Nephropathie membranoproliferative GN nekrotisierende GN und/oder GN mit Halbmondbildung (RPGN)	fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) glomeruläre Minimalläsion membranöse Nephropathie „thin basement membrane nephropathy“
sekundär	Lupusnephritis systemische Vaskulitis* postinfektiöse GN	diabetische Nephropathie Amyloidose Leichtketten-Nephropathie Alport-Syndrom

GN = Glomerulonephritis

RPGN = «rapidly progressive» (rasch progrediente) Glomerulonephritis

* oft unter dem Bild der nekrotisierenden Glomerulonephritis (RPGN)

- **Nephritisches Syndrom:**
 - Hypertonie
 - akutes Nierenversagen
 - Hämaturie
 - Erythrozytenzylinder
 - Proteinurie unterschiedlicher Ausprägung
 - Salz- und Wasserretention
 - Ödeme (v. a. Lidödeme) durch primäre Überwässerung bei normalem onkotischen Druck
- **Nephrotisches Syndrom:**
 - ausgeprägte Proteinurie (>3 g/Tag)
 - Ödeme (häufig stark ausgeprägt, eindrückbar und peripher)
 - Hypoalbuminämie
 - Hyperlipidämie, Lipidurie
 - Hypertonie verschiedenen Ausmaßes
- **Rasch progrediente Glomerulonephritis (RPGN):**
 - Nierenversagen (im Allg. >50% Funktionsverlust innerhalb von Wochen bis Monaten)
 - Hämaturie
 - Proteinurie und Hypertonie verschiedenen Ausmaßes
 - chronisches Nierenversagen

Therapie

Ursächlich steht bei Glomerulonephritiden die Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung im Vordergrund. Wichtige Beispiele für sekundäre Ursachen der Glomerulopathien sind Medikamente (z. B. NSAR, Gold), toxische Substanzen (z. B. Heroin), Infektionen (Hepatitis C, HIV), maligne Tumoren, Diabetes mellitus Typ 2 und systemische entzündliche Erkrankungen (Vaskulitis, Systemischer Lupus erythematoses). Eine optimale Blutdruckkontrolle sowie die Reduktion der Proteinurie sind von entscheidender Bedeutung. Eine Proteinurie kann ein eigenständiger pathogenetischer Faktor sein, da sie eine Schädigung der Tubuli und in der Folge eine tubulo-interstitielle Entzündung nach sich zieht.⁸⁶

Bei Patienten mit Glomerulonephritis und einer Proteinurie sollte ein Blutdruck <130/80 mmHg angestrebt werden.⁸⁷

ACE-Hemmer senken den glomerulären Perfusionsdruck durch Vasodilatation der efferenten glomerulären Arteriole und können die Proteinurie um bis zu ein Drittel senken.

6.4. Tubulo-interstitielle Erkrankungen

Zu dieser Gruppe gehören bakteriell und nicht-bakteriell bedingte Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie mit primärem Befall des Tubulusapparates und des umgebenden Interstitiums.

Einteilung der tubulo-interstitiellen Erkrankungen

- **Bakterielle tubulo-interstitielle Nephritis**
 - akute Pyelonephritis (PN)
 - chronisch rezidivierende PN (Refluxnephropathie, obstruktive Nephropathie)
- **Nicht-bakterielle tubulo-interstitielle Nephritis**
 - akute interstitielle Nephritis:*
 - idiopathisch
 - medikamentös-allergisch (z. B. Sulfonamide, Betalactam-Antibiotika, NSAR)

parainfektios (z.B. Streptokokken, Leptospiren, Toxoplasmen, Legionellen, Mykoplasmen)
viral (z. B. Hanta-Virus, Zytomegalie-Virus)
Stoffwechsel- und Medikamenten-assoziiert

chronisch interstitielle Nephritis:

Analgetikanephropathie
Gicht-Nephropathie
Balkan-Nephropathie

- **Tubulopathien**

erworben oder hereditär:

renal-tubuläre Azidose
Barter-Syndrom
primäre renale Glukosurie
Fanconi-Syndrom

Das klinische Bild der Tubulopathien wird durch die Lokalisation der Schädigung geprägt.

6.4.1. Pyelonephritis

Die Pyelonephritis (PN) oder Nierenbeckenentzündung ist eine meist durch bakterielle Infektionen verursachte, akut oder chronisch verlaufende Entzündung des Nierenbeckens mit Beteiligung des Nierenparenchyms. Sie kann einseitig (häufiger) oder beidseitig auftreten.

Sie kann als schweres Krankheitsbild mit der typischen Konstellation

- Fieber & Schüttelfrost
 - Flankenschmerz
 - Dysurie
 - Leukozytose und CRP-Erhöhung
- verlaufen.

Therapie

Antibiotika, Spasmolytika & Analgetika.

6.5. Zystische Nierenerkrankungen

Charakteristisch für zystische Nierenerkrankungen sind die erweiterten Tubuli und Sammelrohre mit multiplen parenchymalen Zysten. Davon abzugrenzen sind die harmlosen solitären Nierenzysten, die häufig einen Zufallsbefund in der Sonographie darstellen, v. a. bei älteren Patienten.

Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung

Die Erkrankung wird meist im dritten oder vierten Lebensjahrzehnt manifest. Es kommt zur Bildung multipler Zysten mit jeweils bis zu 10 cm Durchmesser. Mechanischer Druck und Obstruktion führen lokal zu Ischämie mit Funktionsverlust der betroffenen Nierenabschnitte.

Therapie

Die Therapie erfolgt symptomatisch. Engmaschige Kontrolle des Blutdrucks und konsequente antihypertensive Therapie sowie frühzeitige Behandlung renaler Infektionen können den Nierenfunktionsverlust bremsen.

Bei schweren Komplikationen und extremer Größe kann in seltenen Fällen eine Nephrektomie erforderlich werden. Je nach der Schwere des genetischen Defektes entwickeln Patienten eine terminale Niereninsuffizienz.

Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung

Im Gegensatz zur dominanten wird die seltene autosomal-rezessive Form bereits im Säuglings- bzw. Kindesalter manifest. Das betroffene Gen ist auf Chromosom 6p21 lokalisiert. Durch die vergrößerten Nieren kann es bereits intrauterin zu kompressionsbedingten Komplikationen kommen (POTTER-Sequenz: pulmonale Hypoplasie, Fehlbildungen von Gesicht und Extremitäten, Oligohydramnion).

Therapie

Antihypertensive Therapie und die Behandlung von renalen Infektionen können den Nierenfunktionsverlust bremsen. Häufig sterben die Kinder jedoch in der Neonatalperiode, wenn keine Nierenersatztherapie durchgeführt wird.

6.6. Nephrolithiasis

Das Harnsteinleiden ist eine häufige Erkrankung mit einer Inzidenz von 1–3% im Jahr.⁸³ Die Prävalenz liegt im Erwachsenenalter bei rund 5%. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Eine genetische Prädisposition wird in 5–10% der Betroffenen beobachtet.

Bei der Nephrolithiasis kommt es zur Steinbildung im Nierenbecken-Kelch-System und in den ableitenden Harnwegen. Nicht-obstruierende Steine bleiben meist asymptomatisch, während obstruierende Steine in eine Nierenkolik münden können.

Therapie

- symptomatisch
- Wärmeapplikation
- intensive körperliche Bewegung und
- Flüssigkeitszufuhr (ev. Diuretika), um einen mechanischen Steinabgang zu induzieren.

Wenn dies nicht zum Erfolg führt, wird die medikamentöse Litholyse oder eine urologische Steinentfernung eingeleitet.

6.7. Nierentumore

Der häufigste parenchymatöse Nierentumor bei Erwachsenen ist das Adenokarzinom der Niere (Hypernephrom, Nierenzellkarzinom), während bei Kindern der häufigste Tumor das Nephroblastom ist, das bevorzugt im 3. und 4. Lebensjahr auftritt.

Eine kurative operative Therapie ist möglich, sofern keine Fernmetastasen vorliegen:

- radikale Tumornephrektomie der befallenen Niere
- Lymphadenektomie
- bei kleineren Tumoren auch eine organerhaltende lokale Resektion möglich

In der **Behandlung des metastasierenden Nierenzellkarzinoms** sind mittlerweile einige antiangiogenetisch wirksame Substanzen zur Therapie zugelassen: Sunitinib, Pazopanib, Sorafenib, Temsirolimus, Bevacizumab und Everolimus. Obwohl alle Wirkstoffe in den Zulassungsstudien eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt haben, verfügen sie über kein kuratives Potential in Form lang anhaltender kompletter Remissionen.⁸⁸ Da diese Substanzen potentiell nephrotoxisch sind, sollte die Nierenfunktion regelmäßig überprüft werden.

7. Akutes Nierenversagen

Das akute Nierenversagen (ANV; auch acute kidney injury = AKI) ist definiert als plötzlich über Stunden bis Tage auftretende, prinzipiell reversible Verschlechterung der Nierenfunktion mit Abfall der GFR und/oder Ausfall der Diurese. Das ANV ist durch einen schnellen Anstieg von nierenpflichtigen Substanzen im Serum (Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C) gekennzeichnet. Ein ANV kann von einer An- oder Oligurie begleitet werden.

Das ANV entwickelt sich hauptsächlich bei Patienten nach großen operativen Eingriffen und Patienten mit septischem oder kardiogenem Schock und/oder „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS), v. a. bei Vorliegen prädisponierender Faktoren wie z. B. hohes Alter, vorbestehende Nierenschädigung oder Therapie mit nephrotoxischen Substanzen. Nach aktueller Studiendatenlage trifft dies auf bis zu 25% aller Intensivpatienten zu und steigt bei Patienten mit Sepsis auf über 50%.⁸⁹ In der Mehrzahl der Fälle ist das ANV Teil eines Multiorganversagens bei komplexem intensivmedizinischen Verlauf.

Klinik

Das klinische Spektrum reicht von einer minimalen Erhöhung des Serum-Kreatinins bis hin zum vollständigen Verlust der Nierenfunktion. Zur Bestimmung des Schweregrades wurden 2004 die sog. RIFLE-Kriterien eingeführt.⁹⁰ RIFLE ist ein Akronym und steht für Risk – Injury – Failure – Loss - ESRD (End Stage Renal Disease; Tabelle 11).

Tabelle 11:
RIFLE-Kriterien zur Quantifizierung des ANV

Schweregrad des ANV	Kreatinin-Anstieg	Abfall der GFR	Urinmenge
Risk (Risiko)	>50% (x1,5)	>25%	<0,5 ml/kg KG/h x 6h
Injury (Schädigung)	>100% (x2)	>50%	<0,5 ml/kg KG/h x 12h
Failure (Versagen)	>200% (x3)	>75%	<0,3 ml/kg KG/h x 24h
Loss (Funktionsverlust)	persistierendes ANV >4Wochen		oder Anurie für 12h
ESRD (terminal)	Niereninsuffizienz >3 Monate		

Um dem breiten Spektrum des Krankheitsbildes gerecht zu werden, wurde 2007 der Begriff „akutes Nierenversagen“ (Acute Renal Failure, abgekürzt ARF) in einer internationalen Konsensuskonferenz durch den Begriff „akute Nierenschädigung“ (Acute Kidney Injury, abgekürzt AKI) ersetzt. Definition und Stadieneinteilung wurden gestrafft.⁹¹

Definition der akuten Nierenschädigung durch das AKI Network (AKIN-Definition):⁹¹

Abrupte (innerhalb von 48 Stunden) Abnahme der Nierenfunktion, definiert durch

- einen absoluten Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ μ mol/l),
- einen prozentualen Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 50\%$ (das 1,5fache des Ausgangswertes) oder
- eine Verminderung der Urin-Ausscheidung $< 0,5$ ml/kg/h über mehr als 6 Stunden.

Ätiologie

Formal unterscheidet man drei Formen des ANV:

1. prärenal (z. B. Hypovolämie)
2. intrarenal (z. B. akute Glomerulonephritis) und
3. postrenal (z. B. Prostatahypertrophie)

Diese Unterteilung ist v. a. in Hinblick auf die differentialdiagnostische Abklärung mit ihren therapeutischen Konsequenzen notwendig.

Die beiden, häufig ineinander übergehenden Hauptursachen des ANV sind die prärenale Azotämie und das sich daraus entwickelnde prärenale Nierenversagen mit dem strukturellen Kennzeichen der akuten ischämischen Tubulusnekrose (ATN), die zusammen 75% aller Fälle des ANV ausmachen.⁹²

Eine internationale Multicenter-Studie mit 29.000 Intensivpatienten ergab, dass in 50% aller Patienten eine Sepsis die Hauptursache für das ANV war [111]. Der Anteil der Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung lag bei ca. 30%. In 25% war eine Hypovolämie, in 20% waren Medikamente die Auslöser des ANV.

Allerdings ist das ANV nicht nur eine weitere „Komplikation“ der Grunderkrankung, sondern eigenständig von prognostischer Relevanz.⁹³ Auch wenn man alle Begleitfaktoren wie Schwere der Grunderkrankung, Alter etc. mit einbezieht, sterben Patienten mit einem ANV doppelt so häufig wie vergleichbar kranke Patienten auf der Intensivstation. Bei Patienten mit Sepsis und ANV ist die Prognose mit Mortalitätsraten von bis zu 70% besonders schlecht.⁹⁴ Daher ist das Erkennen von Risikokonstellationen für das Auftreten eines ANV eine der wichtigsten Aufgaben bei der Betreuung dieser Patienten (Tabelle 12).

Tabelle 12:
Risikofaktoren, klinische Krankheitsbilder und nephrotoxische Substanzen, deren Kombination zu einem ANV führt⁹⁴

Risikofaktoren	Akute Krankheitsbilder	Nephrotoxische Substanzen
Höheres Lebensalter	Sepsis	Kontrastmittel
Diabetes mellitus	Hypotension/Schock	Antibiotika
Chronische Niereninsuffizienz	Volumendepletion (z. B. Überdiuresierung)	
Herzinsuffizienz	Rhabdomyolyse	ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten
Leberfunktionsstörung	Herz- und gefäßchirurgische Eingriffe	Chemotherapeutika
Männliches Geschlecht	Abdominelles Kompartmentsyndrom	
Hypoalbuminämie	Beatmung	
Atherosklerose		

Therapie

In der Regel ist bei Patienten mit ANV eine intensivmedizinische Überwachung notwendig.

Im Vordergrund der konservativen Therapie steht die zugrunde liegende Erkrankung:

Beim (oligo)anurischen ANV

- Flüssigkeitsbilanzierung
- Adäquate Hydratation (v. a. beim Übergang in die polyurische Phase des ANV)
- Kontrolle und Korrektur der Serumelektrolyte

Bei erfolgloser konservativer Therapie ist eine frühzeitige Nierenersatztherapie (Hämodialyse bzw. -filtration) einzuleiten (siehe Tabelle 13).

Prognose

Nach einem ANV ist die Restitution der Nierenfunktion nicht immer vollständig. Patienten, die bereits einmal eine Dialysebehandlung aufgrund eines ANV durchlebten, haben ein signifikant erhöhtes Risiko, später eine progrediente chronische Niereninsuffizienz zu entwickeln.^{97–99}

Tabelle 13:
Absolute Indikationen zur Akut-Dialyse bei ANV [adaptiert nach⁹⁶]

Kategorie	Charakteristika
<i>Metabolisch</i>	
Azotämie	Harnstoff ≥ 36 mmol/L (100 mg/dl)
urämische Komplikationen	Enzephalopathie, Perikarditis, Blutung
Hyperkaliämie	$K^+ \geq 6$ mmol/L und/oder EKG-Abnormitäten
Hypermagnesämie	≥ 4 mmol/L und/oder Anurie/absent deep tendon reflexes
Azidose	Serum pH 7,15
Oligoanurie	Urinausscheidung < 200 mL/12h oder Anurie
Überwässerung	Diuretika-resistente Ödeme („Fluid Lung“)

8. Chronische Niereninsuffizienz

Prävalenz

Die chronischen Niereninsuffizienz (CNI) ist eine häufige Erkrankung und entwickelt sich weltweit zunehmend zu einem Public Health Problem.¹⁰⁰ In den USA ist die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz zwischen 1988–1994 und 2005–2010 nach dem National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) von 12,3% auf 14% gestiegen.¹⁰¹ Die höchste Zuwachsrate von 25,4% auf 40,8% wurde bei Personen, die auch von kardiovaskulären Erkrankungen betroffen sind, beobachtet. Von den über 60-Jährigen sind bereits mehr als ein Drittel (35%) von irgendeiner Form der CNI betroffen.

Pathophysiologie

Die CNI ist die Folge einer irreversiblen Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren. Unabhängig von der Ätiologie der Grunderkrankung führen einige chronische Nierenerkrankungen über Jahre hinweg progredient zur terminalen Niereninsuffizienz. Die häufigsten sind:

1. diabetische Nephropathie
2. primäre und sekundäre Glomerulonephritiden
3. chronisch tubulo-interstitielle Erkrankungen
4. vaskuläre (hypertensive) Nephropathien
5. polyzystische Nierenerkrankungen

Solange nur wenige Nephrone zerstört sind, kann eine weitgehend symptomfreie, sog. kompensierte Retention resultieren. Dabei kommt es in den verbliebenen Nierenkörperchen (Glomeruli) im Rahmen der Aufrechterhaltung der Nierenrestfunktion zu einer intraglomerulären Drucksteigerung mit Hyperfiltration. Liegt gleichzeitig eine arterielle Hypertonie vor, wird die Druckerhöhung erheblich verstärkt. Ein wesentlicher Vermittler der glomerulären Hyperfiltration ist Angiotensin II, das über eine vermehrte Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren zu einer glomerulären Hypertrophie und Hyperplasie führt. Angiotensin II führt weiters zu einer erhöhten glomerulären Permeabilität mit Verlust der glome-

Definition „Chronische Niereninsuffizienz“ nach KDOQI:¹⁰²

1. Nierenschaden während > 3 Monaten, mit oder ohne Funktionseinschränkung (erniedrigte GFR), manifestiert durch:
 - strukturelle Veränderungen (Histopathologie)
 - Marker des Nierenschadens (Proteinurie/Albuminurie, Hämaturie, sonographische Veränderungen etc.) oder
2. GFR < 60 ml/min/1,73 m² während > 3 Monaten, mit oder ohne Nachweis eines Nierenschadens

ulären Siebfunktion. In der Folge entsteht eine Proteinurie, die ihrerseits als direktes Nephrotoxin zur progressiven Glomerulosklerose und v. a. zu einer tubulären Atrophie und interstitiellen Fibrose mit der konsekutiven Entwicklung von Schrumpfnieren führt.⁸³

Diagnostisches Vorgehen

Ziele der Diagnostik bei der CNI sind die Abschätzung der Dynamik des Verlaufs anhand des Anstiegs der harnpflichtigen Substanzen im Serum und der nachlassenden GFR sowie das frühzeitige Erkennen urämischer Komplikationen (u. a. metabolische Azidose, renale Anämie, sekundärer Hyperparathyreoidismus).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sind in besonderem Maße von kardiovaskulären Erkrankungen bedroht. Das Verhältnis ist dabei komplex: Während einerseits eine fortschreitende Nierenerkrankung das kardiovaskuläre Risiko erhöht, sind kardiovaskuläre Erkrankungen wie die arterielle Hypertonie gleichzeitig mit einer Nierenschädigung verbunden. Das Risiko beginnt bereits im ersten Stadium einer Nierenerkrankung und steigt mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion dramatisch an.¹⁰³

Das rechtzeitige Erkennen und eine frühe multimodale Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen sind für den chronisch Nierenkranken daher in allen Stadien seiner Erkrankung von entscheidender prognostischer Bedeutung (Tabelle 14).

Bei Patienten mit Hypertonie und eingeschränkter Nierenfunktion beträgt der Zielblutdruck <140/90 mmHg. Bei Nierenerkrankungen mit Proteinurie oder Diabetes wird ein Zielwert von <130/80 mmHg empfohlen.^{104, 105}

Bei proteinurischen Patienten haben sich ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten als optimale Antihypertensiva zur Verminderung der Progression der Niereninsuffizienz erwiesen.^{106–109}

Tabelle 14:
Stadien und klinische Implikationen für Diagnose und Therapie [modifiziert nach¹¹¹]

Stadium	GFR (ml/min/1,73m ²)	Aufgaben/Therapie
—	>60 mit CNI-Risikofaktoren	Screening CNI-Risiko-Reduktion (z.B. Diagnose & Therapie von Diabetes und Hypertonie)
1	>90	Diagnose und Behandlung von Begleiterkrankungen Prophylaxe der Niereninsuffizienz Progression und kardiovaskuläres Risiko vermindern
2	60–89	Progressionsabschätzung und wie in Stadium 1 und progressionsverzögernde Maßnahmen
3	30–59	zusätzlich Diagnose & Therapie von Herz-Kreislauf-Komplikationen zusätzlich Erfassung und Behandlung der CKD-typischen Begleiterkrankungen
4	15–29	zusätzlich Vorbereitung der Nierenersatztherapie
5	<15	Nierenersatztherapie (bei Vorliegen einer Urämie)

Diabetes mellitus ist ein weiterer Risikofaktor sowohl für die Nieren als auch für das kardiovaskuläre System. Niereninsuffiziente Diabetiker weisen ein besonders stark erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Entsprechend konsequent sollte die Einstellung des Diabetes mellitus erfolgen. Empfohlen wird ein HbA1c-Zielwert von ~7%.¹¹⁰

Folgen der chronischen Niereninsuffizienz:

1. Versagen der exkretorischen Nierenfunktion
2. Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt
3. Abnahme der inkretorischen Nierenfunktion: Verminderte Sekretion von Erythropoetin, Renin, aktivem Vitamin D und Prostaglandinen
4. Toxische Organschäden durch die retinierten harnpflichtigen Substanzen

Therapie des Grundleidens & Aufhalten der Progression

An erster Stelle steht die Behandlung des zugrunde liegenden Leidens oder der Systemerkrankung, z. B. konsequente Einstellung des Blutdrucks, Blutzuckerkontrolle, Antibiotika-Prophylaxe bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen, immunsuppressive Therapie bei Autoimmunerkrankungen.

Das wichtigste Ziel ist es, das Fortschreiten aufzuhalten bzw. so weit zu verlangsamen, dass ein dialysepflichtiges Stadium 5 der CNI möglichst lange vermieden werden kann (siehe dazu Kapitel „Behandlung bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion“).

9. Nierenersatztherapie (NET)

Wenn die errechnete Nierenfunktion (eGFR) bzw. die Kreatinin-Clearance auf unter 10–15ml/min, i. e. 10–15% Restfunktion gesunken ist, erreicht die chronische Niereninsuffizienz das Stadium 5, in dem die urämischen Symptome oft nicht mehr mit konservativen Maßnahmen zu beherrschen sind. Die verlorene Nierenfunktion muss dann durch physikalische Verfahren oder eine Nierentransplantation ersetzt werden.

Indikationen zur Dialysetherapie⁸³

Absolute Indikationen

konservativ nicht beherrschbare urämische Komplikationen wie

- Hyperhydratation mit alveolärem Lungenödem
- Hyperkaliämie (bei konservativ therapierefraktären Kaliumwerten >5,5mmol/l)
- urämische Perikarditis oder urämische Gastritis
- urämische Kachexie (rascher Katabolismus)

Relative Indikationen

- konservativ nicht einstellbarer Hypertonus
- BUN über 100mg/dl

9.1. Physikalische Nierenersatztherapie

1. extrakorporale Blutreinigungsverfahren:
 - a) Hämodialyse
 - b) Hämofiltration
 - c) Hämodialfiltration
2. Peritonealdialyse

Bis vor wenigen Jahrzehnten war die Diagnose der terminalen Nierenerkrankung ein Todesurteil. Durch die Einführung der Nierenersatztherapien wurde den Patienten ein Weiterleben ermöglicht, wenn auch

die Lebensqualität und die physische Leistungsfähigkeit erheblich eingeschränkt sein können. Bei den verschiedenen Formen der physikalischen NET werden einerseits Urämietoxine (z. B. Harnstoff, Kreatinin,) aus dem Körper eliminiert und andererseits der Elektrolyt- sowie Säure-Basen-Haushalt ausgeglichen.

Bei der **Hämodialyse** wird aus dem Gefäßzugang (Dialysehunt) Blut aus dem Kreislauf des Patienten gepumpt, im Dialysator (Filter) an der Dialysemembran vorbeigeführt und gereinigt dem Patienten wieder zurückgegeben. Giftstoffe und niedermolekulare, membrangängige Stoffe werden aus dem Blut durch Konzentrationsgradienten (Diffusion) und Ultrafiltration (Konvektion) durch die Membran auf die andere Filterseite in die Dialyselösung (Dialysat) gefördert und dadurch entfernt. Der Dialysator wird dabei ständig von frischem Dialysat durchströmt (ca. 500 ml/min). Überflüssiges Flüssigkeitsvolumen wird durch Ultrafiltration aus dem Kreislauf eliminiert. Die Hämodialyse wird in der Regel ca. 4–5 Stunden pro Behandlung und zumeist dreimal in der Woche durchgeführt.

Bei der **Hämofiltration** werden dem Blut relativ große Flüssigkeitsmengen mit den gelösten niedermolekularen Stoffen (Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, Phosphat, und Medikamente) in 4–5 Stunden entzogen (Konvektion), statt einem Dialysat wird ein Substitut verwendet. Großmolekulare Stoffe wie Blutkörperchen und Proteine können den Filter nicht passieren.

Bei der **Hämodiafiltration** werden Hämodialyse und Hämofiltration in Kombination angewendet. Dieses Verfahren ermöglicht sowohl die Entfernung von nieder- als auch von mittelmolekularen Substanzen bei kontrolliertem Ersatz des Ultrafiltrats durch physiologische Elektrolytlösung (Diluat). Die Ersatzlösung wird entweder dem Blut vor oder nach dem Dialysator zugegeben und im Dialysator wieder entfernt (Ultrafiltration). Dadurch kann ein höherer transmembraner Fluss erzeugt werden, der zur effektiveren Entfernung der Giftstoffe führt.

Bei der **Peritonealdialyse** (PD) wird eine genau zusammengesetzte Dialyselösung über einen Katheter (i.e. ein fest eingenähter steriler Plastikschauch = Peritonealdialyse-Katheter mit einem Verschlussventil) in den Bauchraum eingefüllt. Die Flüssigkeit wird jeweils 4 bis 6 Stunden im Bauchraum belassen und danach ersetzt oder über Nacht maschinell gespült. In dieser Zeit erfolgt der Austausch von Giftstoffen vom Blut in die Dialysatflüssigkeit der Bauchhöhle. Die PD kann nach entsprechender Einschulung von Patienten oder deren Angehörigen zu Hause durchgeführt werden.

Voraussetzung für die PD ist eine entsprechende körperliche und geistige Eignung des Patienten.

9.2. Nierentransplantation

Die Nierentransplantation ist die effektivste Behandlungsmethode der chronischen terminalen Nierensuffizienz. Seit den 1960er Jahren entwickelte sie sich zu einer Standardtherapie. Wichtige Voraussetzungen waren die Entdeckung des HLA-Systems („human leukocyte antigens“), die Entwicklung der medikamentösen Immunsuppressiva sowie die technische Perfektionierung des Organerhaltes nach Nierenspende. Nach 10 Jahren funktionieren noch mehr als die Hälfte aller Transplantate.¹¹²

Die Einrichtung von zentralen Erfassungsstellen, wie z. B. Eurotransplant (Deutschland, Benelux-Staaten, Österreich, Slowenien) mit Hauptsitz in Leiden/Holland, ist für die Organisation des zeitgebundenen Ablaufes von großer Bedeutung. Bei diesen Institutionen sind alle potentiellen Nierenempfänger registriert. Dort werden auch alle potentiellen Spenderorgane gemeldet und dem passenden Empfänger zugeordnet.

9.2.1. Immunsuppression

Der HLA-Komplex besteht aus eng gekoppelten, kodominant vererbten Genen auf dem kurzen Arm von Chromosom 6. Nach Organtransplantation bilden die durch den HLA-Komplex kodierten Zelloberflä-

chenproteine des Spenderorgans das Hauptziel der körpereigenen Abwehr. Es gibt allerdings noch eine Reihe anderer Zelloberflächenproteine ausserhalb des HLA-Systems die eine Alloimmunantwort auslösen können und daher für die Transplantatfunktion wesentlich sind.

Um Abstoßungsreaktionen des Fremdgewebes zu vermeiden, ist eine **immunsuppressive Therapie** für die Dauer der Transplantatnierenfunktion notwendig. Die meisten Patienten erhalten eine Zweier- oder Dreierkombination der unten genannten Immunsuppressiva; die Mehrzahl erhält auch eine Induktionstherapie.

Ciclosporin A blockiert u. a. die Produktion von Interleukin-2 in T-Helferzellen --> Hemmung der Proliferation und Differenzierung von T-Zellen. Cave: nephrotoxisch.

Tacrolimus wirkt wie Ciclosporin A, nur etwa 100mal stärker und ist ebenfalls dosisabhängig nephrotoxisch.

Azathioprin blockiert die DNA- und RNA-Synthese in immunkompetenten Lymphozyten--> antiproliferative Wirkung.

Mycophenolat-Mofetil (MMF) wirkt ähnlich wie Azathioprin, jedoch spezifischer auf Lymphozyten; deutliche Reduktion akuter Abstoßungsreaktionen in den ersten Wochen nach der Transplantation, allerdings auch Anstieg v.a. schwerer Zytomegalie-Virus (CMV)-Infektionen.

Sirolimus und **Everolimus** hemmen die Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten; Nebenwirkungen sind u.a. Hyperlipidämie, Ödemneigung, Panzytopenie und Akne.

Belatacept ist ein Kostimulationsblocker und wird in Kombination mit MMF und Steroiden (Glukokortikoiden) verwendet.

Glukokortikoide haben einen hemmenden Effekt auf das Monozyten-Makrophagen-System über Hemmung der Interleukin-1 und Interleukin-6 Sekretion.

Auf Sonderformen der Transplantation wie z. B. der blutgruppenungleichen Transplantation oder der Transplantation von sensibilisierten Patienten wird an dieser Stelle nicht eingegangen.

Prognose

Im Laufe der letzten Jahre konnte durch Verbesserungen in allen Bereichen (Spendermanagement, Allokation, chirurgische Techniken, immunologische Risikostratifizierung, immunsuppressive Therapie und spezifische Behandlung der Komorbiditäten) die Einjahresfunktionsrate auf über 95% gesteigert werden. Die Hälfte aller Transplantate funktioniert noch nach 10 Jahren.^{112, 113}

10. Zusammenfassung

Die Diagnose und Therapie renaler Erkrankungen sind komplexe Prozesse, die spezielle medizinische Kompetenz und klinische Erfahrung auf diesem Teilgebiet der Inneren Medizin erfordern. Die Früherkennung ist schwierig und ohne entsprechendes Bewusstsein von Ärzten und Betroffenen nicht umsetzbar. Wie ausgeführt, werden vor allem im fortgeschrittenen Stadium einer Niereninsuffizienz zahlreiche Ressourcen benötigt, die sich in gesteigertem Zeit- und Personalaufwand äußern, wie sie im niedergelassenen Bereich meist nicht zur Verfügung stehen und von Kostenträgern nicht abgedeckt werden. Hinzu kommt ein erheblicher Materialaufwand für medikamentöse Therapien, invasive Eingriffe, chirurgische Maßnahmen und ganz allgemein gehäufte Hospitalisierung. In vielen Bereichen ist eine interdisziplinäre Kooperation mit Vertretern verschiedener medizinischer Teilgebiete, aber auch unterschiedlicher Berufsgruppen notwendig.

Zu diesen Belastungen für das Gesundheitssystem kommt das persönliche Leid der betroffenen Patienten und ihrer Familien, da diese Erkrankungen durch körperliche Leistungsverluste und seelische Konflikte, durch Einkommensverlust, Verlust an persönlicher Unabhängigkeit und damit von Selbstwertgefühl geprägt ist. Andererseits haben sich die Lebenserwartung und die Lebensqualität in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert und besonders nach erfolgreicher Nierentransplantation können viele Patienten ein beinahe normales Leben führen.

11. Literatur

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-246
2. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41
3. tevens LA, Manzi J, Levey AS, et al. Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. *Am J Kidney Dis* 2007;50:21-35
4. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612
6. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation Between Kidney Function, Proteinuria, and Adverse Outcomes. *JAMA* 2010;303(5):423-429
7. Schulze-Lohoff E, Matthäus T, Weber M. Frühdiagnostik von chronischen Nierenerkrankungen. *Internist* 2005;46:378-388
8. van der Velde M, Halbesma N, de Charro FT, et al. Can screening for albuminuria identify subjects at increased renal risk? *J Am Soc Nephrol* 2009;20:852-62
9. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, et al. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ERSD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1069-77
10. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(5):1444-52
11. Glasscock RJ, Winearls CG. Diagnosing chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2010;19:123-8
12. Cirillo M, Lombardi C, Mele AA, Marcarelli F, Bilancio G. A population-based approach for the definition of chronic kidney disease: the CKD Prognosis Consortium. *J Nephrol* 2012;25:7-12.
13. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28(12):1462-536
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(Suppl 1):S4-S36
15. Volpe M. Microalbuminuria Screening in Patients With Hypertension: Recommendations for Clinical Practice. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 97-108
16. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(5):1444-52
17. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423-429
18. Bello AK, Hemmelgarn B, Lloyd A, et al. Associations among estimated glomerular filtration rate, proteinuria, and adverse cardiovascular outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(6):1418-1426
19. James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet* 2010;376(9758):2096-2103
20. Tonelli M, Klarenbach SW, Lloyd AM, et al. Higher estimated glomerular filtration rates may be associated with increased risk of adverse outcomes, especially with concomitant proteinuria. *Kidney Int* 2011;80:1306-14
21. Hallan SI, Astor B, Romunstad S, et al. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II study. *Arch Intern Med* 2007;167:2490-6
22. van der Velde M, Bakker SJL, de Jong PE, Gansevoort RT. Influence of age and measure of eGFR on the association between renal function and cardiovascular events. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2053-9
23. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;79:1341-52
24. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-2081
25. Muntner P, Bowling CB, Gao L, et al. Age-specific association of reduced estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(9):2200-7
26. Al-Aly Z, Zeringue A, Fu J, et al. Rate of kidney function decline associates with mortality. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(11):1961-9
27. Jardine MJ, Hata J, Woodward M, et al; ADVANCE Collaborative Group. Prediction of kidney-related outcomes in patients with type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2012;60(5):770-8
28. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:Suppl 1:S1-S266
29. Tonelli M, Klarenbach SW, Lloyd AM, et al. Higher estimated glomerular filtration rates may be associated with increased risk of adverse outcomes, especially with concomitant proteinuria. *Kidney Int* 2011;80:1306-14
30. Nerpin E, Ingelsson E, Risérus U, et al. The combined contribution of albuminuria and glomerular filtration rate to the prediction of cardiovascular mortality in elderly men. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(9):2820-7
31. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011;305(15):1553-9
32. Johnson ES, Thorp ML, Platt RW, Smith DH. Predicting the risk of dialysis and transplant among patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2008;52(4):653-60
33. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80(1):17-28
34. Martin JE, Sheaff MT. Renal ageing. *J Pathol* 2007;211:198-205
35. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950;29(5):496-507

36. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984;26(6):861-8
37. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33(4):278-85
38. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, et al. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976;31(2):155-63
39. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* ;298(17):2038-47
40. Hollenberg NK, Adams DF, Solomon HS, Rashid A, Abrams HL, Merrill JP. Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ Res* 1974;34(3):309-16
41. Fliser D, Franek E, Joest M, Block S, Mutschler E, Ritz E. Changes of renal function in the elderly – influence of hypertension and cardiac function. *Kidney Int* 1997;51:1196-1204
42. Fuiano G, Sund S, Mazza G, et al. Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects. *Kidney Int* 2001;59(3):1052-8
43. Shannon RP, Wei JY, Rosa RM, Epstein FH, Rowe JW. The effect of age and sodium depletion on cardiovascular response to orthostasis. *Hypertension* 1986;8(5):438-43
44. Esposito C, Dal Canton A. Functional changes in the aging kidney. *J Nephrol* 2010;23 Suppl 15:S41-5
45. Young JH, Klag MJ, Muntner P, et al. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 2776-2782
46. Peralta CA, Norris KC, Li S, et al.; KEEP Investigators. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2012;172(1):41-7
47. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Ger Soc* 1985;33:278-285
48. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-18
49. Fliser D, Franek E, Joest M, et al. Changes of renal function in the elderly – influence of hypertension and cardiac function. *Kidney Int* 1997;51:1196-1204
50. Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844-850
51. Yamagata K, Yamagata K, Ishida K, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007;71:159-166
52. Muntner P, Coresh J, Smith JC et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000;58:293-301
53. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M et al. Prevalence and correlates of diabetes mellitus in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2002;25:185-190
54. Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL, Hansen KJ, Appel RG. Tobacco, hypertension, and vascular disease: risk factors for renal function decline in an older population. *Kidney Int* 2000;57:2072-2079
55. Baggio B, Budakovic A, Perissinotto E, et al. Atherosclerotic risk factors and renal function in the elderly: the role of hyperfibrinogenemia and smoking. Results from the Italian Longitudinal Study on Ageing (ILSA). *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:114-123
56. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Fried LF, Siscovick D, Sarnak MJ. Clinical and subclinical cardiovascular disease and kidney function decline in the elderly. *Atherosclerosis* 2009;204(1):298-303
57. Chonchol M, Gnahn H, Sander D. Impact of subclinical carotid atherosclerosis on incident chronic kidney disease in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2593-2598
58. Jiang SM, Sun XF, Gu HX, et al. Effects of decline in renal function with age on the outcome of asymptomatic carotid plaque in healthy adults: a 5-year follow-up study. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(15):2649-57
59. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, et al. Predictors of estimated GFR decline in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(3):401-8
60. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2084-2091
61. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(10):2364-73
62. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: An analysis from the Whitehall II Study. *Lancet* 2009;373:2215-2221
63. De Cosmo S, Minenna A, Ludovico O, et al. Increased urinary albumin excretion, insulin resistance, and related cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: Evidence of a sex-specific association. *Diabetes Care* 2005;28:910-915
64. Parvanova AI, Trevisan R, Iliev IP, et al. Insulin resistance and microalbuminuria: A cross-sectional, case-control study of 158 patients with type 2 diabetes and different degrees of urinary albumin excretion. *Diabetes* 2006;55:1456-1462
65. Foster MC, Hwang S-J, Larson MG, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008;52:39-48
66. de Boer IH, Katz R, Fried LF, et al. Obesity and change in estimated GFR among older adults. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1043-1051
67. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1663-1672
68. Obert DM, Hua P, Pilkerton ME, Feng W, Jaimes EA. Environmental tobacco smoke furthers progression of diabetic nephropathy. *Am J Med Sci*. 2011;341(2):126-30
69. Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int* 2010;80:516–523
70. John R, Herzenberg AM. Renal toxicity of therapeutic drugs. *J Clin Pathol* 2009;62(6):505-15
71. Nolin TD, Himmelfarb J. Mechanisms of drug-induced nephrotoxicity. *Handb Exp Pharmacol* 2010;(196):111-30
72. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, et al. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(8):1439-48
73. Wedeen RP. Occupational and environmental renal disease. *Semin Nephrol* 1997;17(1):46-53
74. Shelley R, Kim NS, Parsons P, et al. Associations of multiple metals with kidney outcomes in lead workers. *Occup Environ Med* 2012;69(10):727-35
75. Voss J-U, Roller M, Mangelsdorf I. Nephrotoxicity of Organic Solvents - Evaluation of the Literature. *Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin* 2003. 208 pages

76. Jones GM, Vale JA. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of diquat poisoning: a review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38(2):123-8
77. Van Vleet TR, Schnellmann RG. Toxic nephropathy: environmental chemicals. *Semin Nephrol* 2003;23(5):500-8
78. Kielstein JT, Keller F. Pharmakotherapie bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit. *Internist* 2012;53:802-809
79. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543-55
80. Scherthanner G, Ritz E, Scherthanner G-H. Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2044-2047
81. Kielstein JT, Fliser D. Diuretika – tubuläre Wirkmechanismen und nephrologische Indikationen. *Nephrologe* 2008;3:384-393
82. Kunin CM. A guide to use of antibiotics in patients with renal disease. A table of recommended doses and factors governing serum levels. *Ann Intern Med* 1967;67:151-8
83. Renz-Polster H, Krautzig S (Hsg.) *Basislehrbuch Innere Medizin*. 4. vollständig überarbeitete Auflage. Urban & Fischer, München 2008
84. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(8):428-38
85. Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR. Glomerulonephritis. *New Engl J Med* 1998;339(13):888-99
86. Satirapoj B, Nast CC, Adler SG. Novel insights into the relationship between glomerular pathology and progressive kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19(2):93-100
87. Burgess E. Conservative treatment to slow deterioration of renal function: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999;70:S17-25
88. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int* 2011;108(10):1556-63
89. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-818
90. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204-12
91. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31
92. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;5:930-936
93. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489-1494
94. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2051-2058
95. Kielstein JT. Dialyse auf der Intensivstation. Wohin geht der Weg? *Intensivmed* 2009;46:228-234
96. Bagshaw SM, Cruz DN, Gibney RT, Ronco C. A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients. *Crit Care* 2009;13(6):317
97. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(1):223-8
98. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009;76(8):893-9
99. Wald R, Quinn RR, Luo J, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009;302(11):1179-1185
100. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:117
101. U S Renal Data System, *USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2012
102. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266
103. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305
104. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105-1187
105. KDIGO BP Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 337-414
106. Slagman MC, Navis G, Laverman GD. Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:140-152
107. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559
108. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-553
109. Tobe SW, Clase CM, Gao P, et al; ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation* 2011;123(10):1098-107
110. National Kidney Foundation. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update*. *Am J Kidney Dis* 2012;60(5):850-86
111. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3 Suppl 3):S4-16
112. Wiesbauer F, Heinze G, Regele H, et al. Glucose control is associated with patient survival in diabetic patients after renal transplantation. *Transplantation*. 2010;89(5):612-9
113. Kramar R. *Österreichisches Dialyse- und Transplantations-Register – Jahresbericht 2012*