

NEPHRO

Script

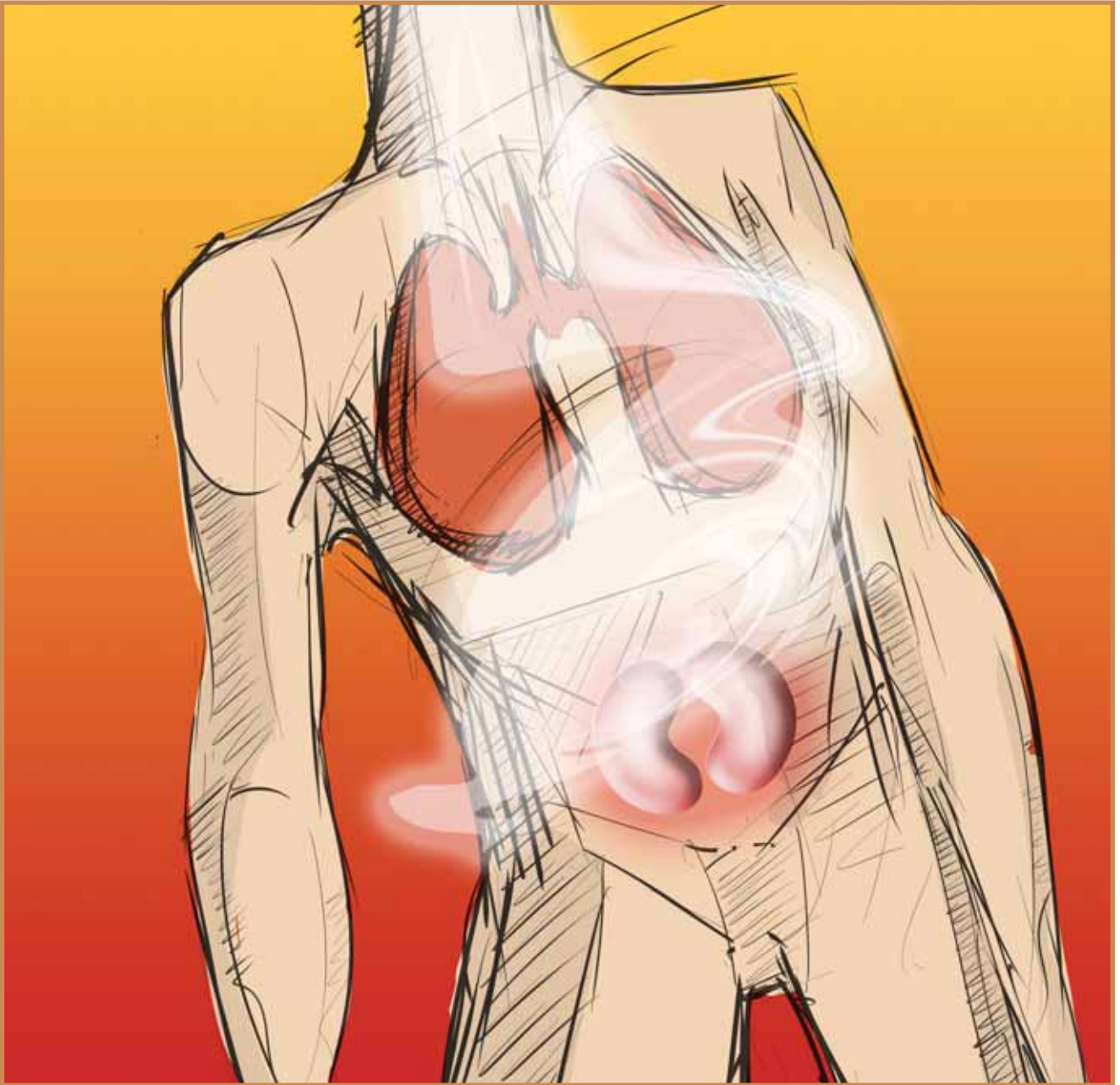


Interdisziplinäre Fortbildungsreihe der
Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

9. Jahrgang / Nr. 3 / 2006

Falls unzustellbar, bitte retour an: MEDMEDIA Verlag, Alser Straße 21/8, 1080 Wien

Ph.b. GZ 02Z031654 M. Benachrichtigungspostamt 1080 Wien



Chronische Niereninsuffizienz

- Aufschlussreiche NET-Inzidenz-Unterschiede
- Serumkreatinin vs. Cystatin C – wer ist der bessere Marker?
- Klinische Relevanz der Mikroalbuminurie
- Ätiologischer Faktor Rauchen

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege!

Nachdem das letzte **NephroScript** vorwiegend kardiologischen Themen gewidmet war, stehen diesmal wieder nephrologische Aspekte im Vordergrund. Dennoch sind die Artikel dieser Ausgabe auch für Internisten anderer Fachrichtungen und Allgemeinmediziner von Relevanz.

Geht es doch um die Epidemiologie chronischer Nierenerkrankungen und um die diagnostischen Möglichkeiten und Probleme, chronische Nierenerkrankungen frühzeitig zu erkennen. Denn nur eine rechtzeitige Diagnose erlaubt den effizienten Einsatz progressionshemmender Maßnahmen.

In dieser Ausgabe des **NephroScript** findet sich erstmals ein Artikel mit Ausbildungscharakter unter der Rubrik „Teaching Point“.

Erstaunlicherweise haben wir immer noch keine zuverlässige, breit verfügbare Methode zur Messung der Nierenfunktion. Die derzeitigen Routinemethoden beruhen vor allem auf der Bestimmung des Serumkreatinins. Doch Vorsicht! Nicht immer liefert die Kreatininmessung und eine daraus mittels Formeln errechnete Nierenfunktion verlässliche Ergebnisse. Der Beitrag von **Frau Dr. Winzer** und **Prof. Pohanka** beschreibt den Wert der Kreatininmessung und mögliche Fallstricke in der Beurteilung der Nierenfunktion.

Während für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz exakte epidemiologische Daten vorliegen, ist die Datenlage für frühere Stadien der chronischen Nierenerkrankungen eher dürftig. Im Beitrag von **OA Dr. Wallner** sind die vorliegenden Ergebnisse und die daraus zu erwartenden Konsequenzen zusammengefasst.

EDITORIAL



Univ.-Doz. Dr.
Karl Lhotta

Auf der Suche nach einem besseren Marker für die Nierenfunktion werden große Hoffnungen in die Bestimmung von Cystatin C im Serum gesetzt. Sind diese Hoffnungen begründet, und ergeben sich tatsächlich Vorteile im Vergleich zu Kreatinin-basierten Methoden? Der Artikel von **Dr. Risch** wird es Ihnen ermöglichen, sich ein eigenes Bild dazu zu machen. Rezente Daten zeigen die enorme Bedeutung, die der Nachweis einer Mikroalbuminurie als früher Hinweis auf eine Nierenschädigung besitzt. Daneben ist die Mikroalbuminurie als Marker einer Endothelschädigung ein wertvoller prognostischer Parameter für kardiovaskuläre Probleme. Alles, was Sie zum Thema Mikroalbuminurie wissen sollten, erfahren Sie im Beitrag von **OA Dr. Freundl**.

Zuletzt wurde von mir die Datenlage zum Thema Zigarettenrauchen und Niere zusammengefasst. Rauchen ist ein wichtiger ätiologischer Faktor in der Entstehung von Nierenerkrankungen und auch ein zentraler progressionsfördernder Faktor.

Ich wünsche Ihnen ein kurzweiliges Lesevergnügen und hoffe, dass Sie aus den Artikeln einige Aspekte für Ihre tägliche Arbeit mit Patienten mitnehmen können. Wie gesagt, nur eine frühzeitige Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung erlaubt den rechtzeitigen Einsatz progressionshemmender Maßnahmen.

Univ.-Doz. Dr. Karl Lhotta

INHALT

03 Editorial

04 Seiten der Gesellschaft

06 TEACHING POINT

Sinn und Unsinn der Kreatinin-Bestimmung

Dr. Christine Winzer, Univ.-Prof. Dr. Erich Pohanka

12 Epidemiologie chronischer Nierenerkrankungen

OA Dr. Manfred Wallner

18 Cystatin C zur Bestimmung der Nierenfunktion

*Dr. med. Lorenz Risch,
Prim. Dr. Ulrich Neyer*

25 Mikroalbuminurie

OA Dr. Franz Freundl

32 Rauchen und Niere

Univ.-Doz. Dr. Karl Lhotta

FREIE THEMEN

(entgeltliche Einschaltungen)

35 Fosrenol® (Lanthancarboxat) – Paradigmenwechsel in der Therapie der Hyperphosphatämie

36 Certican® – Der „Pascual-Algorithmus“

38 Mimpara® – K/DOQI-Ziele sind zu erreichen

EXPERTENFORUM

Rapamune® – Immunsuppression bei Nierentransplantierten

MEDAKTUELL

40 Euregio-Tour 2006 für die Transplantation

42 ArzneiOmbudsman unterstützt die Patienten

30 Impressum



SEITEN DER GESELLSCHAFT

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Ich möchte im Folgenden kurz über einige Aktivitäten der Arbeitsgruppen und des Vorstandes der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie berichten, von denen ich glaube, dass sie die Zukunft unseres Faches wesentlich bestimmen werden.

Österreichischer Strukturplan Gesundheit (ÖSG) – nephrologische Versorgung

Gemeinsam mit dem Österreichischen Bundesinstitut für Gesundheit hat ein Expertengremium unserer Gesellschaft begonnen, Vorschläge zu erarbeiten, die die Struktur der Versorgung von Patienten mit Nieren- und Hochdruckkrankheiten in Österreich im ÖSG definieren sollen.

Welche Leistungen an welchen Standorten? In Analogie zu anderen Gebieten der Medizin (wie z. B. der Onkologie) soll ein Modell entstehen, welches unter anderem für den intramuralen Bereich festlegt, welche Leistungen an welchen Standorten unter Vorhaltung einer entsprechenden Infrastruktur erbracht werden müssen, wobei Zentren der Maximalversorgung eng mit anderen Einheiten einer Region kooperieren, um so eine optimale Versorgung, aber auch Nutzung der Ressourcen sicherzustellen. Die Zusammensetzung des Gremiums ist so gewählt, dass alle Bereiche (private Dialysestationen bis zu Universitätskliniken) entsprechend vertreten sind. Sollte es gelingen, einen guten und tragbaren Entwurf zu erarbeiten (wovon ich ausgehe) und anschließend auch die politischen Entscheidungsträger davon zu überzeugen, wäre dies eine enorme Chance für die Entwicklung unseres Faches.

Qualitätssicherungssystem: Unmittelbar im Zusammenhang mit dieser Aufgabe steht die Entwicklung eines Qualitätssicherungssystems. In Deutschland wurde ein derartiges System bereits beschlossen, wobei eine Refundierung der Leistung nur bei Erfüllung der Qualitätskriterien erfolgt. Je eher wir daher selbst ein derartiges Qualitätssicherungssystem erstellen, desto größer sind unsere Möglichkeiten, bei einer ähnlichen Entwicklung in Österreich an der Gestaltung mitwirken zu können.

Neuregelung der Facharztausbildung in Österreich

Mitglieder der AG „Aus- und Weiterbildung“ haben sich mit den Entwicklungen auf europäischer Ebene auseinan-



Univ.-Prof.
Dr. Gert Mayer

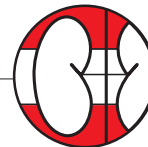
der gesetzt und an einer Sitzung der Fachgesellschaften und von Vertretern der Österreichischen Ärztekammer teilgenommen. Prinzipiell ist auf europäischer Ebene eine Vereinheitlichung der Facharztausbildung in den EU-Ländern vorgesehen, die u. a. auch eine Verkürzung der Ausbildungszeit vorsieht. Für die derzeitigen Additivfächer des Sonderfaches Innere Medizin bedeutet dies, dass die gesamte Ausbildungszeit reduziert werden muss. In der Sitzung wurde diese Entwicklung prinzipiell von allen Gesellschaften begrüßt.

„Common Trunk“ plus Spezialisierung: Das derzeit vorliegende (aber noch nicht beschlossene) Konzept sieht eine breite Ausbildung in Innerer Medizin für 3 Jahre vor („common trunk“), wobei diese in stärker strukturierten Krankenhäusern in Form einer Rotation absolviert werden muss. Daran anschließend ist eine 3- oder 4-jährige Ausbildung im jeweiligen Spezialfach zu absolvieren (Abschluss z. B. als Facharzt für Innere Medizin mit Schwerpunkt Nephrologie). Jene KollegInnen, welche keine Spezialisierung anstreben würden, werden weitere 3 oder 4 Jahre in allgemeiner innerer Medizin ausgebildet.

All diese Diskussionen sind derzeit im Gange und noch nicht abgeschlossen. Sollten Sie weitere Informationen wünschen, stehe ich natürlich gerne zur Verfügung. Erlauben Sie mir zum Abschluss auch noch die Bitte, dass möglichst alle Mitglieder unserer Gesellschaft im Sekretariat der Klinischen Abteilung für Nephrologie ihre E-Mail-Adresse bekannt geben (Tel. 0512 504 25855). Wir planen in Zukunft, Informationen verstärkt über dieses Medium zu versenden, um so die Portokosten für die Gesellschaft zu reduzieren.

Mit freundlichen Grüßen

Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer



An den Vorstand der

Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

Sekretariat: Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, Fax: +43 (0) 512 – 504 DW 25857

Ich ersuche um Aufnahme in die
Österreichische Gesellschaft für Nephrologie

- als Ordentliches Mitglied
 Außerordentliches Mitglied
 Unterstützendes Mitglied

Name/Titel: _____

Dienstanschrift: _____

Telefon: _____ Fax: _____

E-Mail: _____

Netzpräsenz: _____

Privatanschrift: _____

Datum: _____ Unterschrift: _____

Sinn und Unsinn der Kreatinin-Bestimmung

Dr. Christine Winzer, Univ.-Prof. Dr. Erich Pohanka

Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Wer die Nierenfunktion seines Patienten beurteilen möchte, lässt im Labor das Serumkreatinin (SKr) bestimmen. So hat es sich seit vielen Jahren eingebürgert, denn die Methode ist verlässlich, schnell und überdies preiswert. Dass bei der Beurteilung der erhobenen Werte allerdings Limitationen existieren, wird dabei oft übersehen.

Ein typischer Fall?

Eine 75-jährige Patientin wird wegen gastrointestinalen Beschwerden hospitalisiert. Sie leidet seit längerem unter Inappetenz, die auch bereits zum Gewichtsverlust geführt hat. Seit kurzer Zeit kommt es zusätzlich zu rezidivierendem Erbrechen. Bei der Aufnahme wiegt sie 48 kg, der Blutdruck wird mit 160/80 mmHg gemessen. Bei den Laborbefunden zeigen sich eine mäßig ausgeprägte Anämie, eine deutlich erhöhte Blutsenkung bei normalem CRP-Wert, die Cholinesterase ist mit 2,9 kU/l ebenso erniedrigt wie das Serum-Albumin mit 32 g/l. Der Blutzucker ist im Normbereich, Cholesterin und Triglyzeride befinden sich



Dr.
Christine Winzer



Univ.-Prof. Dr.
Erich Pohanka

knapp darunter. Weiter zeigt sich ein mäßig erhöhtes Serumkreatinin von 3,9 mg/dl, der BUN beträgt 36 mg/dl, der Harnbefund und das Sediment sind unauffällig, insbesondere findet sich keine Proteinurie.

Nach dem klinischen Zustandsbild der Patientin wird eine entzündliche oder maligne Magendarmkrankung vermutet, der Intestinaltrakt wird in der Folge endoskopisch untersucht; im Magen und Duodenum finden sich dabei nur geringe, unspezifische Veränderungen im Sinne einer Gastritis mit vereinzelt Erosionen, das Kolon ist weitgehend unauffällig. Der klinische Zustand bessert sich nicht unter einschlägiger Therapie mit Protonenpumpenblockern, sodass die Untersuchungen fortgesetzt werden. Wegen des mäßig erhöhten Kreatininwertes wird auch ein Nephrologe hinzugezogen, der die Bestimmung einer Kreatinin-Clearance veranlasst; das Ergebnis zeigt 14 ml/min, im Ultraschall zeigen sich beide Nieren verkleinert und mit verdichtetem Parenchym.

Damit ist die Diagnose klar; es handelt sich um eine terminale chronische Niereninsuffizienz (vermutlich im Rahmen einer Nephrosklerose) im Vollbild der Urämie. Die Beschwerden sind durch eine urämische Gastroenteritis bedingt und haben eine urämische Anorexie verursacht, wodurch sich die Gewichtsabnahme und die Abweichung jener Laborparameter erklären, die eine unzureichende Ernährung reflektieren. Die Anämie ist ebenfalls renaler Genese und unterstreicht die Chronizität der Erkrankung. Nachdem mit konservativen Mitteln keine Besserung erreichbar ist, wird bei der Patientin die Nierenersatztherapie eingeleitet, worauf sich die Beschwerdesymptomatik prompt bessert.

Damit ist die Diagnose klar; es handelt sich um eine terminale chronische Niereninsuffizienz (vermutlich im Rahmen einer Nephrosklerose) im Vollbild der Urämie. Die Beschwerden sind durch eine urämische Gastroenteritis bedingt und haben eine urämische Anorexie verursacht, wodurch sich die Gewichtsabnahme und die Abweichung jener Laborparameter erklären, die eine unzureichende Ernährung reflektieren. Die Anämie ist ebenfalls renaler Genese und unterstreicht die Chronizität der Erkrankung. Nachdem mit konservativen Mitteln keine Besserung erreichbar ist, wird bei der Patientin die Nierenersatztherapie eingeleitet, worauf sich die Beschwerdesymptomatik prompt bessert.

Unterschätzung der renalen Funktionseinschränkung

Die Patientin hat einige ältere Befunde aus den vergangenen Jahren mitgebracht. Aus den SKr-Werten kann die GFR retrospektiv nach Cockcroft-Gault ausgerechnet werden; die

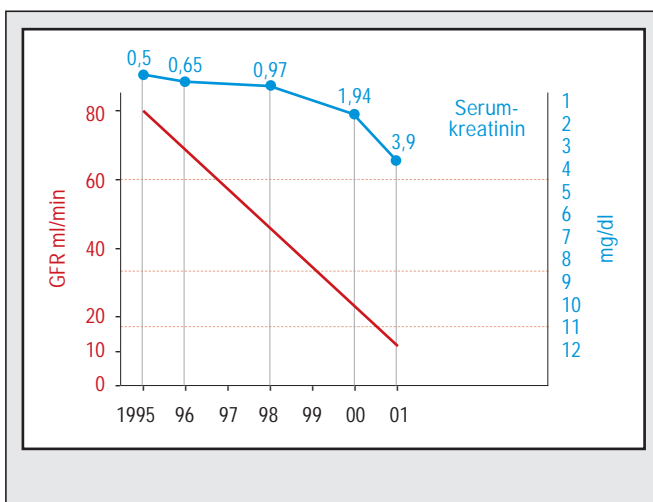


Abb. 1: Fallbeispiel: 75-jährige Patientin, Gewicht 48 kg, Verlauf von Serumkreatinin und glomerulärer Filtrationsrate

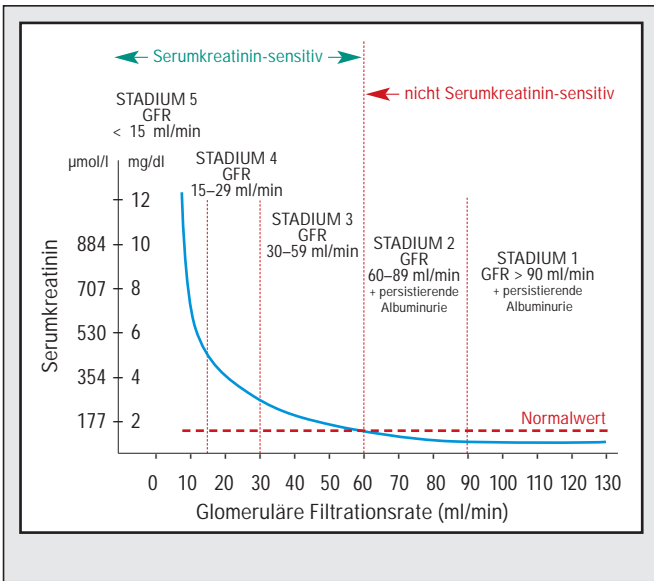


Abb. 2: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz und die Beziehung zwischen Serumcreatinin und GFR

Abbildung 1 zeigt den Verlauf der beiden Parameter über 6 Jahre, die letzten erhobenen Werte ergeben eine GFR von 11 ml/Minute.

Das Beispiel zeigt eindrucksvoll, wie das Ausmaß des renalen Funktionsausfalles über Jahre hindurch wegen der noch normalen SKr-Befunde überhaupt unbemerkt geblieben ist und später – bis zum Auftreten der urämischen Symptomatik – völlig unterschätzt wurde. Die Ursache für die mangelnde Früherkennung liegt an der nicht-linearen Beziehung zwischen SKr und GFR. Die Abbildung 2 zeigt, dass ein erhöhtes Serumcreatinin im Durchschnitt erst bei einer GFR von < 60 ml/min auftritt. In Anbetracht der anerkannten Normalwerte für die GFR (Frauen 95 ± 20 ; Männer 120 ± 25 ml/min) bedeutet dies, dass das Serumcreatinin erst zu

steigen beginnt, wenn die Nierenfunktion bereits um 30–50 % eingeschränkt ist. Nach dieser Erkenntnis wird auch klar, warum die Stadieneinteilung einer chronischen Niereninsuffizienz nach unterschiedlichen Bereichen der GFR erfolgt. Diese erfolgte auf der Basis eines National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) von 1999–2000 unter Berücksichtigung der durch die National Kidney Foundation elaborierten und international akzeptierten K/DOQI-Guidelines /Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). Während das erste Stadium nicht durch eine reduzierte GFR, sondern durch das Bestehen einer persistierenden Albuminurie als Hinweis für einen glomerulären Defekt definiert ist, zeigt sich ein Anstieg des Serumcreatinins erst im 3. Stadium der Erkrankung (ab einer GFR < 59 ml/min). Somit befinden sich die ersten beiden von insgesamt 5 Stadien einer CNI im „Serumcreatinin-blinden“ Bereich.

Was passiert beim Verlust von Nephronen?

Die Filtrationsleistung der Nieren wird durch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) definiert, die der Summe der Filtrationsraten aller funktionstüchtigen Nephronen entspricht. Daher kann aus der Bestimmung der GFR ungefähr auf die Anzahl funktionsfähiger Nephronen geschlossen werden. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Niere einem Funktionsverlust zunächst durch die so genannte adaptive Hyperfiltration und/oder eine tubuläre erhöhte Nährstoff- und Wasserreabsorption in den noch funktionsfähigen Nephronen entgegenwirkt. Dieser Mechanismus erklärt, warum im Stadium 1 einer chronischen Niereninsuffizienz zwar bereits strukturelle Schäden am Organ bestehen, aber das funktionelle Defizit wegen der erfolgreichen Kompensa-



FOTOS: FOTOLIA

Abb. 3: Der Vergleich der Muskelmasse der beiden abgebildeten Körper macht evident, dass Unterschiede in der Kreatininproduktion bestehen.

tion nicht zur Wirkung kommt. Erst im Stadium 2 erfolgt die Kompensation nicht mehr vollständig und beginnt sich als Reduktion der GFR zu äußern.

Die Hyperfiltration ist allerdings mit einem Anstieg des intraglomerulären Drucks verbunden, was für die Progression einer Niereninsuffizienz nachteilig ist. Durch eine frühzeitige Behandlung mit ACE-Hemmer oder AT-II-Rezeptorblocker kann die renale Hämodynamik günstig beeinflusst werden, was zur Progressionsverzögerung beiträgt. Allerdings ist der Nutzen am größten, wenn die Behandlung einsetzt, bevor bereits ein Großteil der Nephronen zu Schaden gekommen ist, weshalb die Früherkennung essenziell für die Funktionserhaltung ist.

Falsch niedriges Serumkreatinin durch reduzierte Muskelmasse

Unabhängig von der grundsätzlichen Problematik eines „Serumkreatinin-blinden“ Bereichs, der schon normalerweise die Früherkennung erschwert, können verschiedene Faktoren die SKr-Werte beeinflussen und dadurch das Ausmaß einer renalen Funktionsstörung verfälschen. Im vorliegenden Fall bestand bei der Patientin eine altersbedingte Reduktion der Muskelmasse, die möglicherweise noch durch Ernährungsgewohnheiten und zuletzt durch Inappetenz verstärkt wurde. Das Resultat war jedenfalls eine offensichtliche Diskrepanz zwischen dem Ausmaß der Kreatininerhöhung und dem Abfall der GFR. Es handelt sich dabei um kein seltenes Problem, denn durch die Verschiebungen der Altersspy-

ramide haben wir es zunehmend mit einem geriatrischen Patientenkollektiv zu tun, dessen Muskulatur bereits physiologisch, durch Verlust an Mobilität oder auch bedingt durch konsumierende Erkrankungen verringert ist (**Abb. 3**).

Erniedrigte SKr-Werten können somit durch das Alter, durch Muskelabbau, z. B. bei muskulären Erkrankungen/Lähmungen, sowie durch Malnutrition und vegetarische Kost verursacht werden. Bei Frauen werden generell niedrigere SKr-Werte gefunden. Mögliche Ursachen für erhöhte SKr-Konzentrationen sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Berechnung der GFR oder Bestimmung der Kreatinin-Clearance?

Als Goldstandard zur Bestimmung der GFR gilt die Inulin-Clearance, das als physiologisch inerte Substanz glomerulär filtriert und in der Niere weder sezerniert, reabsorbiert, synthetisiert oder metabolisiert wird, sodass die im Harn ausgeschiedene Menge der am Glomerulus sezernierten entspricht. Exakte, allerdings sehr aufwändige und daher selten verwendete Tests sind jene, in denen die Clearance radioaktiv markierter Substanzen wie Iothalamat, DTPA oder EDTA zum Einsatz kommen.

Im klinischen Alltag wird die GFR mit Formeln berechnet; etabliert sind die Cockcroft-Gault-Formel, die MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease), die vereinfachte MDRD-Formel und in der Pädiatrie die Schwartz-Formel (**Tabelle 2**). Für klinische Zwecke kann sie auch mit der gemessenen Kreatinin-Clearance gleichgesetzt werden. Da die Bestimmung der Kreatinin-Clearance eine präzise Harnsammlung über einen definierten Zeitraum (zumeist über 24 Stunden) erfordert, ist die Anwendung dieser Methode vor allem bei älteren und hilfsbedürftigen Patienten oft gar nicht oder nur mit der Erzielung ungenauer Werte durchführbar. Bei bereits stark eingeschränkter Nierenfunktion überschätzt die Kreatinin-Clearance außerdem die tatsächliche glomeruläre Filtration, was auf eine gesteigerte tubuläre Kreatininsekretion bei erhöhten Serumkreatininspiegeln zurückzuführen ist.

Aus diesen Gründen ist die Berechnung der GFR besser praktikabel (**Tabelle 2**). Besonders die vereinfachte MDRD-Formel hat den Vorteil, dass neben dem SKr das Alter und das Geschlecht für die Berechnung verwendet werden. Einerseits sind dies Parameter, die in den Stammdaten der Patienten enthalten, dem analysierenden Labor somit bekannt und demnach auch automatisch berechenbar sind, andererseits dienen sie gleichzeitig als Marker für eine erniedrigte Muskelmasse, sodass auch Unterschiede in der Kreatinin-Produktion in diese Formel teilweise einfließen.

Die Limitationen in der Anwendung dieser Formeln liegen einerseits in einer fehlenden Berücksichtigung von interindividuellen Normschwankungen des Serumkreatinins, die

Tabelle 1: Erhöhte Serumkreatinin-Konzentration unabhängig von der GFR

<ul style="list-style-type: none"> • gesteigerte Kreatinin-Produktion Tagesschwankungen 0,5–1,0 mg/dl <ul style="list-style-type: none"> - nach einer fleischreichen Mahlzeit - muskulärer Schädigung, z. B. Sport, Rhabdomyolyse - Personen mit hoher Muskelmasse
<ul style="list-style-type: none"> • reduzierte tubuläre Kreatinin-Sekretion durch aktive Transportmechanismen, die durch andere organische Kationen gehemmt werden können <ul style="list-style-type: none"> - Trimethoprim - Cimetidin - Ranitidin - Famotidin
<ul style="list-style-type: none"> • Interferenz mit dem kolorimetrischen Assay <ul style="list-style-type: none"> - Aceton bei diabetischer Ketoazidose (SKr-Anstieg bis 2 mg/dl), rasch reversibel unter Insulin-Therapie - Cefoxitin - Flucytosin

Tabelle 2: Formeln zur Berechnung der Nierenfunktion

Für Erwachsene		
MDRD-Formel	GFR [ml/min/1,73 m ²] =	170 x SKr ^{-0,999} x Alter ^{-0,176} x SHS ^{-0,170} x SAIB ^{+0,318} x (0,762 bei Frauen) x (1,180 bei Farbigen)
Vereinfachte MDRD Formel	GFR [ml/min/1,73 m ²] =	186 x SKr ^{-1,154} x Alter ^{-0,203} x (0,742 bei Frauen) x (1,21 bei Farbigen)
Cockcroft-Gault-Formel	Kreatinin-Clearance [ml/min] =	(140 – Alter) x Gewicht/(72 x SKr) x (0,85 bei Frauen)
Für Kinder		
Formel von Schwartz G. J., Brion L. P., Spitzer A.	GFR [ml/min/1,73 m ²] =	(k*L)/SKr
<small>L = Körpergröße in cm; k = 0,33 (<1 Jahr + Frühchen) bzw. k = 0,45 (<1 Jahr) bzw. k = 0,55 (heranwachsendes Kind) bzw. k = 0,7 (ab 12 Jahre) Anmerkung: Formel gilt bis zum Alter von 18 Jahren</small>		

durch Schwankungen im Muskelmasseverlust (wie etwa durch einen ungewöhnlichen Körperbau oder Diät) entstehen. Andererseits sind sie aus Kohorten mit chronischer Niereninsuffizienz entwickelt worden, sodass es bei Patienten mit höherer GFR zu einem Verlust an Präzision kommen kann (z. B. durch schlecht standardisierte Serumkreatinin-Messungen oder größere natürliche Schwankungsbreite der GFR). Aus diesem Grund ist die Beurteilung der Nierenfunktion durch die Kreatinin-Clearance bei bestimmten Konstellationen sinnvoll, die in der **Tabelle 3** zusammengefasst werden.

Ist Cystatin C das bessere Kreatinin?

Cystatin C, ein Cystein-Protease-Inhibitor, der nahezu in allen kernhaltigen Zellen mit konstanter Rate produziert und in die Blutbahn sezerniert wird, kann bei einem Molekulargewicht von 13 kD frei im renalen Glomerulus filtriert und im proximalen Tubulus vollständig abgebaut werden. Die Serumkonzentrationen sind nach Erreichen des 1. Lebensjahres unabhängig von Lebensalter, von der Muskelmasse, vom Geschlecht, von der Rasse und den Ernährungsgewohnheiten. Aus dieser Tatsache ergibt sich, dass Cystatin C als Verlaufsparemeter in der Pädiatrie sowie in der Geriatrie dem Kreatinin überlegen sein kann, somit unter Bedingungen, die mit einer Veränderung der Muskelmasse einhergehen. In einer Meta-Analyse über einen Großteil bisher durchgeführter Studien in Patienten unterschiedlichen Alters mit Nierenerkrankungen unterschiedlichster Genese sowie bei dialysepflichtigen Patienten konnte eine signifikant höhere Korrelation zwischen Cystatin C und der GFR (gemessen mit ⁵¹CR-

EDTA und ^{99m}Tc-DTPA) als im Vergleich mit SKr gefunden werden.

Allerdings wird die die Bedeutung von Cystatin C in der Früherkennung der Nierenfunktionsstörung recht kontrovers diskutiert. Während initiale Studien diese Bedeutung eher kritisch beleuchten, wurde in rezenteren Studien eine Überlegenheit gegenüber dem SKr gefunden. In einer Studie mit 41 normotensiven, älteren Patienten ohne Nachweis einer Nierenerkrankung konnte gezeigt werden, dass bei 11 Patienten, in denen (mittels Inulin-Clearance) eine GFR unterhalb des 95%-Referenzintervalls gemessen wurde, deutlich erhöhte Serumcystatin Spiegel bei unveränderten Serumkreatinin vorlagen. Andere Untersuchungen belegten eine höhere Sensitivität von Cystatin C in Bereichen geringfügig eingeschränkter GFR (0,996 vs. 0,87 verglichen mit Serumkreatinin). Coll et al. zeigten, dass erhöhte Cystatin-C-Spiegel bei einer GFR < 88 ml/min/1,73 m² zu finden waren,

Tabelle 3: Wann ist die Bestimmung der Kreatinin-Clearance sinnvoll?

- bei extremen Abweichungen von der Norm
 - schwere Malnutrition oder Übergewicht
 - extremes Alter oder Größe
- muskuläre Erkrankungen/Lähmungen
- vegetarische Diät
- rascher Wechsel der Nierenfunktion
- Dosierung toxischer Medikamente mit renaler Elimination
- Schwangerschaft

während erhöhte Kreatininspiegel erst bei einer GFR $< 75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu beobachten waren.

Widersprüchliche Ergebnisse zeigen sich auch nach Nierentransplantation. Während einerseits Vorteile bei der Verlaufsmessung postuliert wurden, zeigte sich umgekehrt eine Beeinflussung der Cystatin-C-Spiegel durch Kortikosteroide.

In der Bevölkerungsschicht der > 65 -Jährigen konnte gezeigt werden, dass Cystatin C sogar ein starker unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod mit und ohne Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion ist.

In einer anderen kürzlich erschienenen Analyse wurde aber doch eine Einflussnahme durch Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Rauchen und Serumkonzentrationen von C-reaktivem Protein festgestellt. Ob Cystatin C das SKr in der Beurteilung der GFR tatsächlich ablösen kann, wird sich daher erst in der Zukunft weisen.

Zusammenfassung

Die alleinige Bestimmung des Serumkreatinin ist nicht dazu geeignet, die globale Nierenfunktion zu beurteilen. Limitationen für die Beurteilung dieses Parameters werden in der klinischen Routine meist nur unzureichend berücksichtigt

und können zu Fehlinterpretationen führen. Vor allem zur Früherkennung ist die Erfassung der GFR der reinen Bestimmung des Serumkreatinins deutlich überlegen und Hinweise auf eventuelle strukturelle Schädigungen (Mikroalbuminurie) an den Nieren sollte in der weiteren Diagnostik berücksichtigt werden. ■

Literatur bei den Verfassern

NEPHRO Spot

- Das Serumkreatinin kann eine beginnende Verschlechterungen der GFR nicht nachweisen (Stadien I–II) und ist deshalb *nicht geeignet zur Früherkennung* renaler Erkrankungen
- Das Serumkreatinin ist ein guter *Verlaufparameter* in den Stadien III–V.
- Zur Beurteilung der globalen Nierenfunktion ist die Bestimmung der GFR erforderlich.
- Eine automatische Berechnung der vereinfachten MDRD-Formel durch das Labor ist einfach und sinnvoll.

NEPHRO QUIZ

A. Die Stadieneinteilung einer chronischen Niereninsuffizienz erfolgt durch:

(1 richtige Antwort)

1. die Serumkreatininspiegel
2. die Serum-Cystatin C-Spiegel
3. das Ausmaß einer Proteinurie
4. die glomeruläre Filtrationsrate

B. Erniedrigte Serumkreatininspiegel können gefunden werden:

(4 richtige Antworten)

1. im Alter
2. bei Muskelerkrankungen/Lähmungen
3. bei Malnutrition
4. bei Rauchen
5. bei körperlicher Anstrengung
6. bei vegetarischer Kost

C. ACE-Hemmer und AT-II-Rezeptorblocker können:

(4 richtige Antworten)

1. den intraglomerulären Druck senken
2. den intraglomerulären Druck steigern
3. die GFR senken
4. zu einem Anstieg des Serumkreatinins führen
5. zu einem Abfall des Serumkreatinins führen
6. das Ausmaß einer Proteinurie senken

QUIZ

Die richtige Antworten finden Sie auf Seite 24

GRAVIERENDE NIERENERSATZTHERAPIE-INZIDENZUNTERSCHIEDE IN EUROPA UND DEN USA

Epidemiologie chronischer Nierenerkrankungen

OA Dr. Manfred Wallner

3. Interne Abteilung, Schwerpunkt Nephrologie und Dialyse, Klinikum Kreuzschwestern, Wels

Der in den letzten 20 Jahren zu beobachtende dramatische Anstieg von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz in den modernen Gesellschaften ist zumindest teilweise ein Phänomen des so genannten „epidemiologischen Übergangs“ („epidemiologic transition“) von akuten, meist infektiösen Erkrankungen hin zu mehr chronischen, „degenerativen“ Erkrankungen.



OA Dr.
Manfred Wallner

Meist wird dies als Resultat einer besseren Ernährung und einer erfolgreichen Infektionskontrolle interpretiert. Daraus ergeben sich als scheinbar unausweichliche Folgen die Überalterung der Bevölkerung, die globale Epidemie des Typ-2-Diabetes und die massive Zunahme der Adipositas sowohl in den entwickelten wie auch in den we-

niger entwickelten Ländern. Diese drei Phänomene repräsentieren einige der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung der chronischen Niereninsuffizienz, die wiederum die Hauptursache der terminalen Niereninsuffizienz darstellt. Eine teuflische Spirale?

Epidemiologische Eckdaten zur chronischen Nierenersatztherapie

Weltweit erhielten im Jahr 2003 etwa 1,7 Millionen Menschen eine chronische Nierenersatztherapie (NET). Während 1,3 Millionen davon einer chronischen Dialysebehandlung unterzogen wurden, lebten rund 400.000 mit einem funktionsfähigen Transplantat. 90 % dieser Patienten stammen aus den so genannten entwickelten Staaten, die sich die Kosten der NET (noch) leisten können. Die jährliche Wachstumsrate der Nierenersatztherapie liegt in diesen Staaten zwischen 5 und 8 %. Im Jahr 2010 werden schätzungsweise weltweit deutlich mehr als 2 Millionen Menschen von einer chronischen NET abhängig sein.

In der Europäischen Union befanden sich 2003 rund 360.000 Menschen an der chronischen NET, zwei Drittel davon dialysepflichtig, ein Drittel erfolgreich transplantiert. Für weniger als 0,1 % der Bevölkerung werden dafür rund 2 % der Gesundheitsbudgets der Mitgliedsländer ausgegeben. Die jährliche Inzidenzrate liegt in der EU bei durchschnittlich 135 neuen Patienten mit chronischer NET pro Million Einwohner. Zwischen den einzelnen Ländern gibt es große Unterschiede in den Inzidenzraten (*siehe Tabelle 1*), die wir derzeit nur partiell erklären können.

In Österreich begannen im Jahr 2004 156 pro Million Einwohner mit der chronischen NET. Die Inzidenz stieg somit in Österreich innerhalb von zehn Jahren (1994–2004) um 55 % (von 815 auf 1.263). Ähnlich wie in anderen Ländern ist auch in Österreich der dramatische Anstieg in erster Linie auf die Zunahme der diabetischen Nephropathie im Rahmen des Typ-2-Diabetes und der vaskulären (hypertensiven) Nephropathie zurückzuführen (*siehe Abbildung 1*), wobei auch hier regional große Unterschiede festzustellen sind. Die Zahl der prävalenten Patienten an NET stieg in Österreich

Tabelle 1: Inzidenz und Prävalenz der NET (Nierenersatztherapie) in ausgewählten Ländern Europas – „unadjusted“

Land	Inzidenz Tag 1 NET (pmp*)	Prävalenz der NET 31.12. (pmp)
Österreich	159	858
Belgien <small>gesamt</small>	180	978
Dänemark	133	768
Finnland	94	685
Griechenland	195	922
Island	75	479
Italien <small>(11 von 20 Regionen)</small>	137	889
Norwegen	100	708
Spanien <small>gesamt</small>	132	928
Schweden	122	801
Niederlande	104	704
UK <small>gesamt</small>	108	685
USA (zum Vergleich)	336	1.403

* pmp = per million population
Quelle: ERA-EDTA Registry – Annual Report 2004

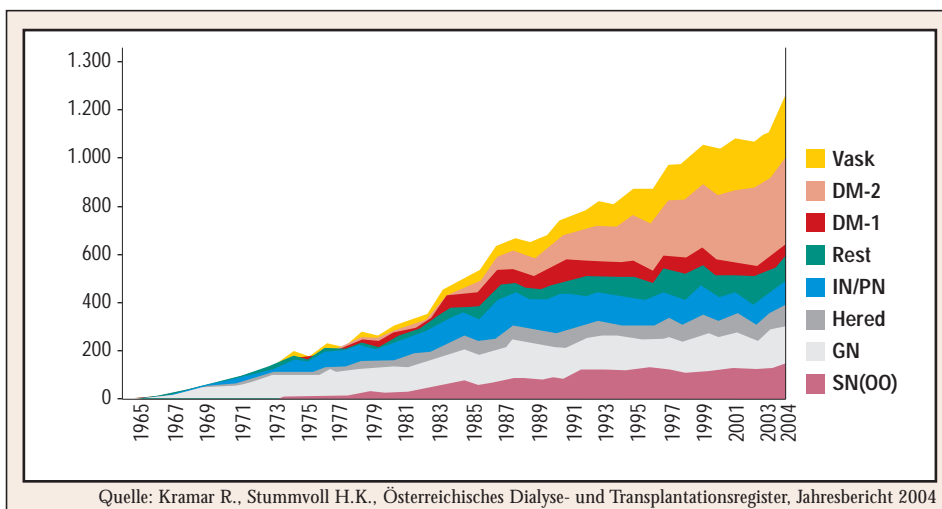


Abb. 1: Inzidente Patienten an chronischer NET. Primäre renale Diagnose 1965–2004

innerhalb des Zeitraumes von 1994 bis 2004 um 60 % von 4.345 auf 6.944.

In den USA liegt die jährliche Inzidenzrate für die NET bei 336 pro Million Einwohner, wobei sich die verschiedenen Ethnien deutlich voneinander unterscheiden: während in der weißen Bevölkerung die Inzidenzrate 256 pro Million Einwohner beträgt, steigt sie bei den African Americans auf 982 pro Million Einwohner. Die prävalente ESRD-Population („end-stage renal disease“) hat sich in den Vereinigten Staaten von 1990 bis 2000 fast verdoppelt (von 196.000 auf 382.000). Bis zum Jahr 2015 rechnet man mit über 700.000 prävalenten ESRD-Patienten (Steigerung um 85 %). Die Inzidenzrate wird von 2000 bis 2015 um 44 % wachsen (von 93.000 auf 136.000 Patienten).

Chronische Nierenkrankheit – die unbekannte Größe

Nur grobe Schätzungen: Für Inzidenz und Prävalenz der terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) gibt es dank der weltweit in vielen Ländern geführten Dialyseregister seit vielen Jahren relativ genaue Daten. Allerdings repräsentieren ESRD-Patienten nur die Spitze eines Eisbergs. Der weitaus größte Teil dieser Patienten rekrutiert sich aus der großen Masse der chronisch Nierenkranken. Was die Zahl der Patienten betrifft, die an einer chronischen Nierenkrankheit leiden und (noch) nicht nierenersatzpflichtig sind, verfügen wir meist nur über grobe Schätzungen. Diese beruhen in vielen Fällen auf Rückschlüssen, die aus den Registerdaten gezogen wurden. ESRD-Patienten stellen aber eine ganz bestimmte Selektion aus der Gruppe der chronisch nierenkranken Patienten dar und sind nicht unbedingt repräsentativ für die gesamte Population.

Sowohl Dialysebeginn als auch präemptive Transplantation sind klar definierte Ereignisse, die unmittelbar mit hohen, vom Gesundheitssystem zu übernehmenden Kosten verbun-

den sind, wogegen die chronische Niereninsuffizienz meist spät entdeckt und in den Anfangsstadien häufig bagatellisiert wird.

Drei Gründe für die „Bagatellisierung“ der chronischen Nierenkrankung: Das Erkennen und Behandeln der chronischen Nierenkrankheit obliegt in den meisten Fällen den praktischen Ärzten oder nicht nephrologisch orientierten Fachärzten, in der Regel wird erst sehr spät, wenn überhaupt, der

Nephrologe beigezogen. Es besteht somit der begründete Verdacht, dass die chronische Nierenkrankheit „unterdiagnostiziert“ und „unterbehandelt“ ist.

Dafür sind im wesentlichen drei Gründe verantwortlich zu machen: zum Ersten gab es bis vor wenigen Jahren keine einheitliche Definition der chronischen Nierenkrankheit, zweitens war (und ist) vielen Ärzten der nicht-lineare Zusammenhang zwischen Serum-Kreatinin und glomerulärer Filtrationsrate nicht (mehr) bewusst, so dass „geringfügigen“ Erhöhungen des Serum-Kreatinins keine besondere Bedeutung beigemessen wurde; zum dritten wurde ein erhöhter Serum-Kreatinin-Wert in seiner Auswirkung auf die Prognose des Patienten nicht ausreichend gewürdigt. Erst in den letzten Jahren wurde die eingeschränkte Nierenfunktion als Hochrisikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen erkannt, womit schlagartig auch das Interesse der Nichtnephrologen für die Nierenfunktion ihrer Patienten wuchs.

Aussagekräftige US-Daten: Dank der nun in vielen Richtlinien empfohlenen MDRD-Formel zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate konnte – trotz aller Caveats, die dieser Formel anhaften – eine Standardisierung der Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz erreicht werden. Unter Berücksichtigung der fünf Stadien dieser Einteilung und unter Verwendung der Daten des Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) fanden Coresh und Mitarbeiter, dass 11 % (19,2 Millionen) der amerikanischen Bevölkerung eine chronische Nierenkrankung aufweisen.

Mit anderen Worten: die Zahl der chronisch nierenkranken Patienten liegt um bis zum 50-Fachen höher als die Zahl der Patienten mit chronischer NET. Bei mehr als 8 Millionen davon beträgt die glomeruläre Filtrationsrate weniger als 60 ml/min. Es handelt sich dabei um eine der aussagekräftigsten epidemiologischen Untersuchungen über die Prävalenz der chronischen Nierenkrankheit in einer westlichen Gesellschaft. Allerdings sind diese Daten angesichts der stark unterschied-

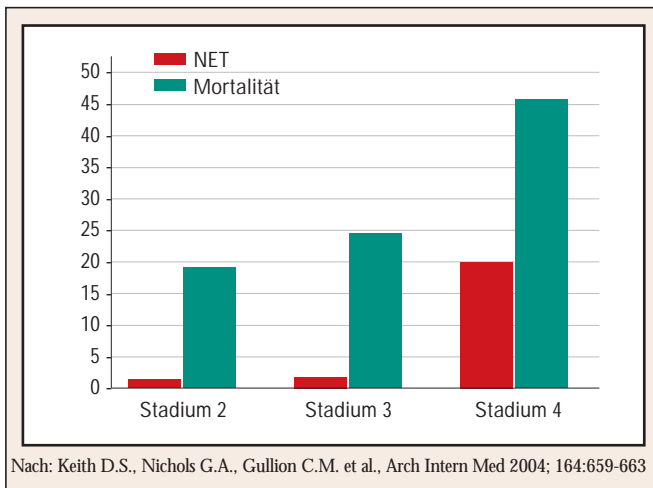


Abb. 2: Mortalitätsrate verglichen mit NET-Rate (in %) für Stadium 2, 3 und 4 der chronischen Nierenkrankheit

lichen Inzidenzraten nicht ohne Einschränkungen auf die Situation in Europa zu übertragen. Trotzdem müssen wir davon ausgehen, dass auch in Europa die Zahl der chronisch nierenkranken Patienten die der Patienten mit NET, konservativ geschätzt, um das 20- bis 30-Fache übertrifft.

Wenn man davon ausgeht, dass die chronische Nierenkrankheit, welcher Genese auch immer, die häufigste Ursache für die terminale Niereninsuffizienz (ESRD) darstellt, verwundert es, dass weniger als 2 % der Population mit chronischer Nierenkrankheit in den Vereinigten Staaten schließlich eine chronische NET erhalten. Was passiert mit den übrigen 98 %? Dieses „Paradoxon der fehlenden Dialysepatienten“ versuchten Keith und Mitarbeiter im Rahmen einer longitudinalen Studie mit den Daten einer großen „Managed Care“-Organisation (Kaiser Permanente Northwest Division in Portland, Oregon) zu klären. Dabei wurden 28.000 Patienten älter als 17 Jahre und mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 90 ml/min/1,73 m² (entsprechend einem KDOQI-Stadium 2, 3 und 4) über 5 Jahre beobachtet. Endpunkte waren: Austritt aus der Organisation, Tod, Transplantation, Dialyse, keines der Vorhergehenden. Während die Rate für die NET 1,1 %, 1,3 % und 19,9 % für die KDOQI-Stadien 2, 3 und 4 betrug, lag die Mortalität bei 19,5 %,

24,3 % und 45,7 % für die jeweiligen Stadien (*siehe Abbildung 2*). Insgesamt erhielten 3,1 % der Patienten mit Stadium 2 bis 4 eine NET, 24,9 % jedoch starben. Somit ist das Risiko zu sterben für einen chronisch nierenkranken Patienten um ein Vielfaches höher, als die chronische NET zu erleben. Diese Daten belegen auch, dass die ESRD-Population nicht unbedingt repräsentativ für die große Zahl der chronischen Nierenpatienten ist.

Unterschiede zwischen Europa und USA

In einer weiteren Untersuchung aus den USA wurde gezeigt, dass die Prävalenz der chronischen Nierenkrankheit in den letzten zehn Jahren relativ stabil geblieben ist, während die Inzidenz der NET signifikant zugenommen hat. Dies könnte auf ein besseres Überleben insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen hindeuten, spiegelt aber wahrscheinlich auch einen liberaleren Zugang zur NET wider. Entsprechende Daten für Europa fehlen. Durch das verbesserte Überleben im Stadium der chronischen Nierenkrankheit ist somit in den nächsten Jahren mit einem weiteren deutlichen Wachstum der NET-Population zu rechnen.

Für die enorme Diskrepanz zwischen der Inzidenz der NET in Europa und den Vereinigten Staaten (2- bis 3-mal so groß in den USA) gab es bislang keine suffiziente Erklärung. Zum einen vermutete man eine höhere Prävalenz der chronischen Nierenkrankheit in der ethnisch sehr heterogenen amerikanischen Bevölkerung, zum anderen weisen African Americans und Hispanier eine raschere Progression zur terminalen Niereninsuffizienz auf als Kaukasier.

Eine kürzlich publizierte Studie aus Norwegen, die Anlass zu gleich zwei Editorials im selben Heft des „Journal of the American Society of Nephrology“ gab, kam zu überraschenden Ergebnissen. Dabei handelt es sich um die erste valide Prävalenzstudie in einem europäischen Staat mit ausreichen-

Tabelle 2: Prävalenz der chronischen Nierenkrankheit in den Stadien 1 bis 4 in Norwegen und in den USA (Angaben in %)

Stadium der chronischen Nierenkrankheit	Norwegen 1995–1997 Weiße (n = 65.181)	USA 1988–1994 Weiße (n = 6.635)	USA 1988–1994 Schwarze (n = 4.163)	USA 1988–1994 Gesamt (n = 15.625)	USA 1999–2000 Gesamt (n = 4.104)
1	2,7	2,8	5,8	3,3	3,8
2	3,2	3,2	2,5	3,0	4,0
3	4,2	4,8	3,1	4,3	3,7
4	0,16	0,21	0,25	0,20	0,13
Gesamt	10,2	11,0	11,6	11,0	11,7

Nach: Hallan S.I., Coresh J., Astor B.C. et al., J Am Soc Nephrol 2006; 17:2275-2284

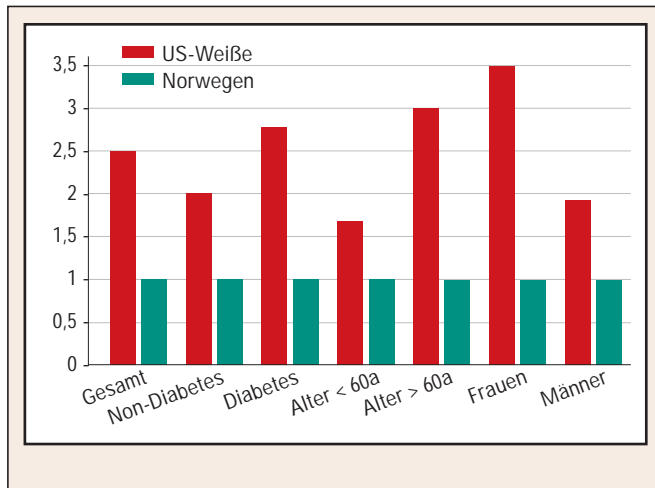


Abb. 3: Relatives Risiko für das Fortschreiten der chronischen Nierenkrankheit vom Stadium 3 und 4 zu Stadium 5 (terminale Niereninsuffizienz, ESRD) für US-Weiße verglichen mit norwegischen Patienten (Risk-Ratio)

dem Datenmaterial und ohne Selektionsbias. In einer für das gesamte Land repräsentativen Region in Mittelnorwegen nahmen rund 65.000 Personen im Alter von 20 Jahren oder älter (entsprechend 70 % der in Frage kommenden Bevölkerung) an einer Querschnittuntersuchung mit ausführlichem Fragebogen, klinischer Untersuchung und Kreatininbestimmung teil. In einer Subgruppe wurde auch Albumin im Harn bestimmt. Gemeinsam mit der Gruppe um Josef Coresh von der Johns Hopkins University in Baltimore wurden die norwegischen Daten mit den NHANES-II- und -III-Auswertungen verglichen. Die Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung liegt in Norwegen bei 10,2 % (*siehe Tabelle 2*) und ist somit durchaus mit jener in den USA zu vergleichen (11,0 % 1988–1994 und 11,7 % 1999–2000).

Raschere Krankheitsprogression in den USA? Die wichtigste Aussage dieser zweifellos noch viele Diskussionen entfachenden Studie ist folgende: das relative Risiko, die terminale Niereninsuffizienz zu erreichen, ist bei der weißen Bevölkerung in den USA im KDOQI-Stadium 3 oder 4 um das 2,5-Fache höher als in der norwegischen Bevölkerung (*siehe Abbildung 3*). Während Alter und GFR zu Beginn der Dialyse ähnlich und Hypertonie und kardiovaskuläre Mortalität in beiden Bevölkerungsgruppen vergleichbar waren, hatten amerikanische Patienten eine höhere Prävalenz von Diabetes und Adipositas und wurden erst später von einem Nephrologen gesehen als die norwegischen. Die Autoren schließen aus ihrer Studie, dass die höhere Inzidenzrate für die NET in den USA nicht auf einen größeren „Pool“ von chronisch nierenkranken Patienten zurückzuführen ist, sondern auf eine raschere Progression der Nierenerkrankung. Da es sich um eine Querschnittuntersuchung handelt, wissen wir nicht, wie hoch die Mortalitätsrate innerhalb der verschiedenen Stadien in Norwegen ist. Für die USA gibt es diese Daten. Rein theoretisch vorstellbar, wenn auch nicht sehr wahrscheinlich, wäre eine höhere Mortalität der KDOQI-

Stadien 2–4 in Norwegen als in den USA. Diesen Einwand versuchen die Autoren zu entkräften, indem sie auf die in etwa gleich große kardiovaskuläre Gesamtmortalität in beiden Ländern und auf die höhere Lebenserwartung in Norwegen hinweisen. Nach Meinung der Autoren könnte daher neben der niedrigeren Diabetesprävalenz eine bessere Versorgung der Patienten im Prädialysestadium für diesen gewaltigen Unterschied verantwortlich sein.

Resümee

Wie auch immer wir die Daten dieser bemerkenswerten Studie aus Norwegen beurteilen werden: zu den größten Herausforderungen für die Gesundheitssysteme in den nächsten Jahren zählt nicht nur die ausreichende Bereitstellung einer adäquaten Nierenersatztherapie für die stetig wachsende Zahl terminal niereninsuffizienter Patienten, sondern vor allem die Etablierung primär- und sekundärpräventiver Maßnahmen innerhalb von Risikopopulationen (Hochdruckkranke, Diabetiker, Adipöse, alte Menschen etc.) und bei den bereits chronisch nierenkranken Patienten, um das Fortschreiten der Niereninsuffizienz zu verzögern und vielleicht sogar zu verhindern.

Literatur beim Verfasser

NEPHRO Spot

Die Folgeerscheinungen des epidemiologischen Übergangs (Überalterung, Typ-2-Diabetes, Adipositas) zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung der chronischen Nierenkrankheit.

In den entwickelten Ländern weist die chronische Nierenersatztherapie eine jährliche Zunahme der Inzidenzrate von 5 bis 8 % auf.

In Österreich betrug die Inzidenzrate zur NET im Jahr 2004 156 pro Million Einwohner und war damit um 55 % höher als 10 Jahre zuvor. Innerhalb Europas gibt es große Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern.

Die Prävalenz der chronischen Nierenkrankheit scheint in Europa und den USA in etwa gleich zu sein und liegt zwischen 9 und 12 % der Bevölkerung.

Das Risiko, als chronisch nierenkranker Weißer an die NET zu kommen, ist in den USA 2,5-mal so hoch als in Norwegen.

Die Ursachen dafür sind noch nicht geklärt.

Primär- und sekundärpräventive Maßnahmen sind dringend gefragt, um Risikopopulationen zu schützen und die Progression der chronischen Nierenkrankheit zu verzögern und zu verhindern.

ALTERNATIVE ZUM KREATININ IN DER GFR-ABSCHÄTZUNG

Cystatin C zur Bestimmung der Nierenfunktion

Dr. med. Lorenz Risch¹, Prim. Dr. Ulrich Neyer^{1,2}

¹ Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch

² Leiter der Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch

Die vorliegende Arbeit stellt Stärken und Schwächen von Cystatin C als Parameter der Nierenfunktion vor und skizziert mögliche Einsatzgebiete.

Im klinischen Alltag wird zur Abschätzung der Nierenfunktion meistens das Serumkreatinin herangezogen, welches mittels Formeln in eine Schätz-GFR (eGFR) umgerechnet werden kann. Die Bestimmung des Serumkreatinins ist zwar einfach und relativ billig, hat aber auch die Nachteile der fehlenden Standardisierung, der Anfälligkeit auf Interferenzen und der relativen Insensitivität, welche erst Einschränkungen der GFR < 60 ml/min/1,73 m² einigermaßen zuverlässig zu erkennen vermag. Neben dem kürzlich empfohlenen Gebrauch von Kreatinin-basierten Formeln zur Bestimmung der eGFR findet in Leitlinien zur Bestimmung der Nierenfunktion der Einsatz von Cystatin als potenziell einsetzbarer Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion Erwähnung, allerdings ohne dass Empfehlungen zum Gebrauch abgegeben werden¹⁻⁴.



Dr. med.
Lorenz Risch



Prim. Dr.
Ulrich Neyer

Seminalplasma^{7,8}. Als biologische Eigenschaft wird Cystatin C die Hemmung von Cystein-Proteasen, d. h. proteinverdauende Enzyme mit der Aminosäure Cystein im katalytischen Zentrum, zugeschrieben. Die inhibitorische Region ist in der **Abbildung 1** mit einem Rahmen gekennzeichnet. Es wird angenommen, dass Cystatin C einem proteolytischen Gewebeabbau durch Cysteinproteasen entgegenwirkt⁹. Des Weiteren wurden antimikrobielle und antivirale Eigenschaften beschrieben^{10,11}. Cystatin C wirkt

auch immunmodulatorisch. So konnte z. B. gezeigt werden, dass Vorbehandlung von neutrophilen Granulozyten mit Cystatin eine Verminderung der durch C_{5a} bewirkten Chemotaxis zur Folge hat¹². Letzlich konnte beobachtet werden, dass Cystatin C bei Hirnschädigung in gewissen Zellen aufreguliert wird¹³⁻¹⁵. Bei der hereditären Form der zerebralen Amyloidangiopathie, einer Erkrankung, welche bei Betroffenen in jungen Jahren zerebrale Blutungen verursacht, ist im Cystatin C an der Stelle 68 die Aminosäure Leucin durch Glutamin ersetzt¹⁶. Cystatin C ist bei diesen Patienten das vorwiegende Protein in Amyloiddepots, welche u. a. in der Media zerebraler Arterien lokalisiert sind¹⁷.

Struktur und Funktion

Cystatin C gehört zur Cystatin-Supergenfamilie der Cystein-Proteasen-Inhibitoren. Cystatin C wird vom CST3-Gen kodiert, welches aus 3 Exons besteht und sich auf Chromosom 20 bei p11.2 befindet⁵. Das Protein besteht aus 120 Aminosäuren, hat in seiner nicht-hydroxylierten Form ein Molekulargewicht von 13,34 kD und weist bei physiologischem pH eine positive Nettoladung auf (pI 9,3). **Abbildung 1** zeigt im Modell die Aminosäuresequenz und schematische Struktur von Cystatin C. Es wird angenommen, dass Cystatin C (Synonym: γ -trace) als Produkt eines Gens vom „house-keeping type“ in konstanter Rate von allen bisher untersuchten kernhaltigen humanen Zellen sezerniert wird⁷. Cystatin C ist in allen Körperflüssigkeiten nachweisbar, in besonders hohen Konzentrationen im Blutplasma, Liquor und

Metabolismus und Einflussfaktoren

Die Konzentration von Cystatin C im Serum wird hauptsächlich durch die GFR bestimmt. Cystatin C wird aufgrund des niedrigen Molekulargewichts und der positiven Nettoladung im Glomerulus hauptsächlich frei filtriert¹⁸. Danach wird es zum größten Teil durch die Zellen des proximalen Nierentubulus reabsorbiert und intrazellulär abgebaut, so dass nur ein geringer Anteil im Urin nachweisbar wird^{18,19}. Für die Serumkonzentration von Cystatin C bedeutet das, dass sie bei Verschlechterung der Nierenfunktion analog dem Kreatinin ansteigt, während sie bei Verbesserung einer verminderten Nierenfunktion absinkt. Es konnte aufgezeigt werden, dass Cystatin C schon bei geringeren Einschränkungen

gen der GFR ansteigt als das Serumkreatinin²⁰. Bei akutem Nierenversagen und nach Nephrektomie bei Nierenspendern konnte zudem gezeigt werden, dass Cystatin C als Indikator einer Verschlechterung der Nierenfunktion 1–2 Tage früher ansteigt als Serumkreatinin^{21,22}.

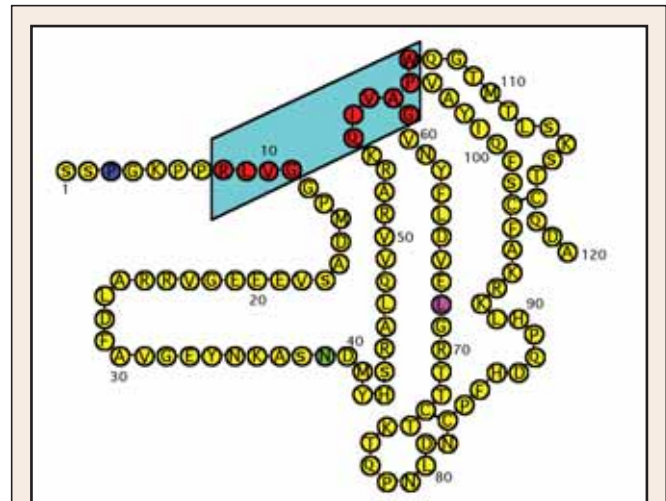
Entgegen früheren Annahmen konnten einige non-renale Einflussfaktoren auf die Konzentration von Cystatin C im Serum identifiziert werden. So führt die Verabreichung von Glukokortikoiden dosisabhängig zu einer Erhöhung der Cystatin-C-Konzentrationen²³. Als Mechanismus hierzu konnte ein Promotor-mediierter Effekt der Cystatin-C-Expression demonstriert werden²⁴. Weiters konnte gezeigt werden, dass hyperthyreote Zustände mit erhöhten und Hypothyreose mit erniedrigten Cystatin-C-Werten einhergeht^{25,26}. Epidemiologische Daten der PREVEND-Studie weisen darauf hin, dass Cystatin-C-Konzentrationen unabhängig von der Kreatinin-Clearance auch mit Alter, Körpergröße und -gewicht, Geschlecht, Raucherstatus und der CRP-Konzentration assoziiert sind²⁷. Allerdings werden diese letzten Assoziationen zur Zeit noch kontrovers beurteilt. In der Schwangerschaft werden relativ erhöhte Cystatin-C-Konzentrationen beobachtet, was veränderten Filtrationseigenschaften zugeschrieben wird²⁸.

Methoden der Cystatin-C-Messung

Bisher wurden v. a. Daten von 2 kommerziell erhältlichen Testformaten zur Cystatin-C-Bestimmung publiziert. 1994 wurde erstmals ein immunturbidimetrischer Test beschrieben (PETIA = Particle-enhanced Turbidimetric Assay; DAKO Diagnostics), welcher akkurate und schnelle Resultate (7 Minuten Messzeit) lieferte²⁹. 1997 erschien dann die Beschreibung eines immunnephelometrischen Tests (PENIA = Particle-enhanced Nephelometric Immunoassay; DADE-Behring; 6 Minuten Messzeit)³⁰.

Die Präzision beider Cystatin-C-Assays ist geringer als jene der meisten gebräuchlichen Assays für Serumkreatinin. Weiterentwicklung der Assays vermag die Präzisionscharakteristika jedoch noch zu verbessern³¹. Die publizierten Variationskoeffizienten liegen über dem Messbereich innerhalb der Serie zwischen 1,1–6,2 %, zwischen den Serien zwischen 1,2–11,5 %^{29,30}. Die Präzision des PENIA-Assays erscheint bei tieferen Werten etwas besser zu sein³⁰. Als In-vitro-Interferenzen der Cystatin-C-Messung wurden bis anhin je nach verwendetem Test gewisse, hochtitrige Rheumafaktoren (nicht alle), Bilirubinämie und Chylomikronämie beschrieben³².

Obwohl die International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) eine Arbeitsgruppe zur Standardisierung der Cystatin-C-Messung eingesetzt hat, werden mit den 2 Methoden aufgrund von Kalibrationsunterschieden zurzeit noch keine vergleichbaren Werte erhalten. Bezüglich der diagnostischen



Die blaue Ebene markiert die inhibitorische Region für Cystein-Proteasen. Ein Ersatz des violett dargestellten Leucins an der Stelle 68 durch Glutamin wird bei Patienten mit zerebraler Amyloidangiopathie beobachtet. Prolin an der Stelle 3 (blau) liegt teilweise hydroxyliert vor. Diese Abbildung wurde freundlicherweise von Prof. A.O. Grubb, Lund, Schweden, zur Verfügung gestellt.

Abb. 1: Aminosäuresequenz und schematische Struktur von humanem Cystatin C

Wertigkeit suggeriert eine Studie sowie eine Metaanalyse, dass die PENIA-Messung der PETIA-Methode etwas überlegen ist^{33,34}. Dies dürfte seinen Grund weniger im Assay, sondern vielmehr in der Messtechnik haben: turbidimetrische Assays sind weniger sensitiv als nephelometrische Messvorrichtungen. Folgerichtig wurde für den DAKO-Assay denn auch ein nephelometrisches Testprotokoll erarbeitet³⁵. Generell kann festgehalten werden, dass unabhängig vom Testhersteller immunnephelometrische den turbidimetrischen Methoden vorgezogen werden sollten.

Probenstabilität

Die Probenstabilität von Cystatin C im Serum beträgt bei Raumtemperatur mindestens 48 h, bei 4 °C bis 1 Woche, bei –20 °C mindestens 1 Monat, bei –80 °C mindestens 6 Monate^{20,30,36,37}. Dahingegen wird Cystatin C im Urin schnell proteolytisch abgebaut, sodass für Messungen im Urin Konservierungsmittel zugegeben werden müssen, um eine ausreichende Stabilität des Analyten zu gewährleisten. Allerdings wirkt eine Zugabe von Proteasehemmern nicht einer Degradierung von Cystatin C im Harntrakt entgegen. Eine Messung von Cystatin C im Urin zeigt bei Tubulusschädigungen der Niere gegenüber Gesunden immerhin bis zu 200-fach erhöhte Konzentrationen³⁸. Die Messung einer Cystatin-C-Clearance zum Zwecke einer GFR-Bestimmung macht keinen Sinn, da Cystatin C im Nierentubulus degradiert wird.

Referenzwerte

Referenzwerte für Cystatin C wurden in zahlreichen Kollektiven untersucht. Die Referenzbereiche variieren je nach verwendetem Antikörper, Kalibrator und Testmethode. (Eine

*kritische Zusammenstellung findet sich bei Mussap und Plebani.³⁹⁾ Es zeigte sich dabei, dass weder Geschlecht noch Muskelmasse einen Einfluss auf die Cystatin-C-Werte haben⁴⁰. Wie aus **Abbildung 2** ersichtlich ist, besteht nur eine geringe Altersabhängigkeit der Cystatin-C-Referenzwerte: ab dem 1. bis zum 59. Lebensjahr gelten dieselben Referenzwerte. Ab dem 60. Lebensjahr spiegeln ansteigende Cystatin-C-Werte die mit zunehmendem Alter abnehmende GFR. Die erhöhten und abfallenden Werte im 1. Lebensjahr lassen sich mit der Reifung der Nierenfunktion während dieses Zeitraumes erklären. Die wesentlichen Vorteile von Cystatin C im Vergleich zu Kreatinin liegen also darin, dass die Referenzwerte hauptsächlich durch die Nierenfunktion und nicht zusätzlich durch Geschlecht oder Muskelmasse beeinflusst werden. Daraus lässt sich schließen, dass sich ein Cystatin-C-Resultat direkt in einen GFR-Wert umsetzen lässt, ohne dass andere Faktoren wie Körpergewicht, Geschlecht oder Größe mit einberechnet werden müssen (*siehe Tabelle 1*).*

Intraindividuelle Variabilität

Gemäß Cimerman et al. besteht keine zirkadiane Rhythmik der Serumkonzentrationen von Cystatin C⁴². Bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion und erwachsenen Nierentransplantierten mit erniedrigter GFR wurde im Vergleich zum Serumkreatinin eine höhere biologische Variabilität gefunden^{43,44}. Dies kann zum einen Teil mit der leicht niedrigeren Präzision von immunologischen Testen, zum anderen mit der größeren Sensitivität von Cystatin C erklärt werden. Letztere gibt vermutlich auch kleinere temporäre Schwankungen der GFR im Kreatinin-blinden Bereich wieder, während das Serumkreatinin zu träge ist, um diese Schwankungen anzuzeigen. Keevil et al. und Cimerman et al. haben die inter- und intraindividuelle Variabilität genauer untersucht mit der Schlussfolgerung, dass Cystatin C zur Entdeckung einer erniedrigten Nierenfunktion gut geeignet ist, bezüglich Monitorisierung der Nierenfunktion allerdings gewisse Vorbehalte angebracht werden müssen: bei Gesunden liegt die kritische Differenz von Cystatin-C-Werten, um statistisch sicher einen unterschiedlichen Wert anzuzeigen, bei ca. 45 %^{42,43}. Dieser Wert ist bei Kreatinin wesentlich kleiner.

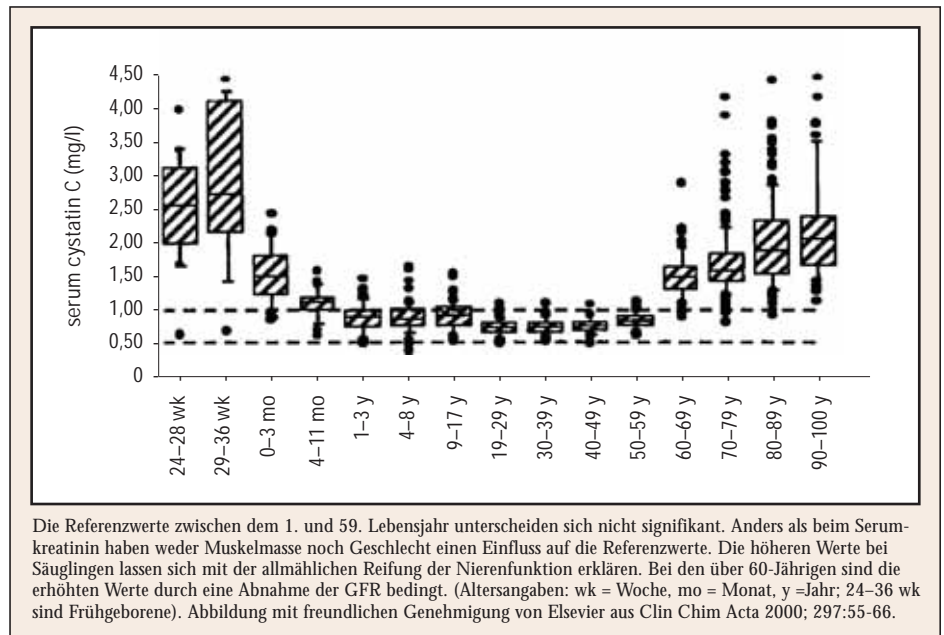


Abb. 2: Referenzwerte von Cystatin C (PENIA) in den verschiedenen Altersgruppen

Cystatin C als Marker der Nierenfunktion

Erste Studien (1985) mit ziemlich unpräzisen Messmethoden haben gezeigt, dass Cystatin C mindestens so gut mit der GFR korreliert wie das Serumkreatinin^{45,46}. Mit der Verfügbarkeit von besseren Messmethoden wurden in den letzten 12 Jahren zahlreiche Studien in verschiedenen Patientenkollektiven durchgeführt, welche diese frühen Ergebnisse präzisierten. So wurden zahlreiche Studien in Kollektiven mit unselektierten Patienten sowie in gut charakterisierten Patientengruppen (z. B. Kinder, Diabetiker, Nierentransplantierte, Zirrhotiker, Paraplegiker) publiziert, die in Metaanalysen gepoolt untersucht werden konnten. Die Metaanalysen sind v. a. deshalb von Wichtigkeit, da die meisten Studien relativ wenige Individuen eingeschlossen haben und besonders auch für negative Resultate eine zu geringe statistische Power aufgewiesen haben. Initial haben die meisten Studien die Serumkonzentrationen von Cystatin C und Kreatinin in Funktion einer Referenzclearance beschrieben. Seit kürzerem sind nun auch Studien publiziert, welche die Serumkonzentrationen von Cystatin C mit einer Kreatinin-basierten eGFR oder Cystatin-C-basierte eGFR mit Kreatinin-basierten eGFR vergleichen.

Cystatin C vs. Kreatinin: Dharnidarka et al. haben in ihrer Metaanalyse die Resultate von Studien analysiert, welche die diagnostische Wertigkeit von Cystatin C mit jener des Kreatinins in der Erfassung einer eingeschränkten Nierenfunktion (gemessen mit einer Clearance-Studie eines exogen zugeführten Markers) verglichen haben. In 11 Studien, welche total 997 Patienten eingeschlossen haben, wies Cystatin C in der

kombinierten ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) eine signifikant größere Fläche unter der Kurve (AUC) auf als Kreatinin (0,926, 95%-CI 0,892–0,96 versus 0,837, 95%-CI 0,796–0,878; $p < 0,001$), wobei eine größere AUC auf eine bessere diagnostische Wertigkeit hinweist³⁴. Eine andere Metaanalyse, welche 20 Studien in eine kombinierten ROC-Analyse einschloss, konnte diese Resultate bestätigen⁴⁷. Dabei ist festzuhalten, dass weder Cystatin C noch Kreatinin eine Nierenfunktionsbestimmung mit einer Clearance-Studie exogen zugeführter Markersubstanzen ersetzen kann. Die im Rahmen dieser Fragestellung untersuchte Vielzahl an Patientenkollektiven umfasst Kinder⁴⁸, Patienten fortschrittenen Alters⁴⁹, Nierentransplantierte⁴⁴, Diabetiker⁵⁰ sowie Patienten mit Hepatopathie⁵¹, Chemotherapie⁵² oder Paraplegie⁵³. Studien, welche dabei als „negatives Resultat“ keine Überlegenheit von Cystatin C gegenüber Kreatinin feststellen, weisen allesamt eine zu geringe Fallzahl auf, um diese Konklusion mit suffizienter statistischer Power zu untermauern.

Cystatin-C-basierte versus Kreatinin-basierte Schätzung der GFR: Kürzlich wurden auch Cystatin-C-basierte Formeln zur Schätzung der GFR publiziert. Eine Zusammenstellung solcher Formeln ist in **Tabelle 1** wiedergegeben. Es ist dabei zu beachten, dass die Formeln gemäß der verwendeten Bestimmungsmethode eingesetzt werden. Zum Gebrauch sind die Formeln von Grubb et al.⁵⁴, Hoek et al.⁵⁶ und Rule et al.⁵⁷ empfohlen. Rule et al. haben zudem eine Formel für Nierentransplantierte evaluiert, welche den Effekt von Glukokortikoid-Medikation kompensiert²³. Seit kurzem sind nun wenige Studien publiziert, welche die diagnostische Wertigkeit der 4-Variablen-MDRD-Formel mit jener von Cystatin-C-basierten eGFR vergleichen^{54,57,59-62,75}. Die untersuchten Kollektive bestehen hierbei aus Diabeti-

kern, Zirrhotikern und Nierentransplantierten. 6 von 7 dieser Studien zeigen für die Cystatin-C-basierte eGFR signifikant oder non-signifikant bessere diagnostische Eigenschaften als für die 4-Variablen-MDRD-eGFR^{54,57,59,61,62,75}.

Ein interessanter Ansatz ist schließlich die Entwicklung einer Gleichung, welche sowohl Cystatin C als auch Kreatinin zur Berechnung der eGFR benutzt, wie sie von Rule et al. für die PENIA-Methode berichtet wurde⁵⁷:

$$\text{Composite eGFR} = \sqrt{[66,8 \times (\text{Cystatin C})^{-1,3}] \times [273 \times (\text{Kreatinin})^{-1,22} \times (\text{Alter})^{-0,299} \times (0,738, \text{ wenn weiblich})]}$$

Ein solcher Ansatz hat sowohl gegenüber der Cystatin-C- als auch Kreatinin-basierten eGFR verbesserte diagnostische Eigenschaften, was jedoch noch bestätigender Studien bedarf.

Cystatin C als Prädiktor einer Verschlechterung der Nierenfunktion: Perkins et al. präsentierten kürzlich longitudinale Daten bezüglich des Progression der diabetischen Nephropathie bei 30 Pima-Indianern mit Typ-2-Diabetes mellitus, welche bei Studienbeginn eine normale oder erhöhte GFR aufwiesen⁶³. Dabei zeigte sich während einer Follow-up-Periode von 4 Jahren einerseits, dass die reziproken Cystatin-C-Werte hochsignifikant mit der abnehmenden ¹²⁵I-Iothalamat-Clearance korrelierten. In diesem Kollektiv waren weder die reziproken Kreatininwerte, die Cockcroft-Gault-Kreatinin-Clearance, noch die 4-Variablen-MDRD signifikant mit dem Referenzclearance-Verlauf korreliert. Andererseits konnten die Autoren zeigen, dass die intraindividuelle Variabilität der Cystatin-C-Werte kleiner war als jene der gemessenen GFR. Die Autoren interpretierten ihre Resultate dahingehend, dass Cystatin C v. a. in den frühen Stadien der diabetischen Nephropathie ein besserer Parameter zum Nierenfunktionsmonitoring ist als Kreatinin-basierte

Tabelle 1: Cystatin-C-basierte Formeln zur Errechnung der eGFR (Einsetzen von Cystatin-C-Werten in mg/l)

Methode	Kollektive	Formel	Referenz
PETIA	Allgemein	$GFR (\text{ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2) = 84,69 \times \text{Cystatin C}^{-1,680} \times 1,384$ (wenn Kind <14 Jahre)	Grubb et al. ⁵⁴
PETIA	Allgemein	$GFR (\text{ml/min}) = 99,43 \times \text{Cystatin C}^{-1,5837}$	Larsson et al. ⁵⁵
PENIA	Allgemein	$GFR (\text{ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2) = -4,32 + 80,35 \times 1/\text{Cystatin C}$	Hoek et al. ⁵⁶
PENIA	Allgemein	$GFR (\text{ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2) = 66,8 \times \text{Cystatin C}^{-1,3}$	Rule et al. ⁵⁷
PENIA	Nierentransplantierte	$GFR (\text{ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2) = 76,6 \times \text{Cystatin C}^{-1,16}$	Rule et al. ⁵⁷
PENIA	Diabetiker	$GFR (\text{ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2) = (86,7/\text{Cystatin C})^{-3,2}$	Maclsaac et al. ⁶⁰
PENIA	Allgemein	$GFR (\text{ml/min}) = 77,2 \times \text{Cystatin C}^{-1,26}$	Larsson et al. ⁵⁵

Kursive Schrift: nicht zur Anwendung empfohlene Gleichungen.

Schätzungen und dass Cystatin C, ähnlich dem HbA_{1c} beim Diabetes mellitus, ein integraler Marker der GFR darstellen könnte.

Nachfolgend einer Nephrektomie bei Nierenspendern stieg Cystatin C als Folge der Nierenfunktionseinschränkung 1 bis 2 Tage früher an als Kreatinin⁶⁴. Ein ähnliches Verhalten der beiden Parameter wurde auch bei Patienten mit akutem Nierenversagen beobachtet, was insgesamt eine sensitivere und schnellere Erfassung der akuten Nierenfunktionsverschlechterung suggeriert⁶⁵.

Cystatin C als Prädiktor kardiovaskulärer Erkrankungen und der Mortalität: Die Jahre 2005/2006 stehen im Zeichen einer Reihe namhafter Studien, welche Cystatin C und Kreatinin-basierte Schätzungen der Nierenfunktion als Prädiktoren von Mortalität^{66,67}, PAVK⁶⁸, subklinischer Hirninfarkte⁶⁹, Schlaganfall und Myokardinfarkt verglichen^{70,71}. Es zeigte sich dabei, dass Cystatin C ein deutlich stärkerer Prädiktor der jeweilig studierten Outcomes ist als Kreatinin oder Kreatinin-basierte Schätzungen der eGFR, welche erst bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion mit einem signifikanten Risiko assoziiert waren. Diesen Studien war als Limitation eigen, dass sie keine direkte Messung der GFR vorgenommen haben, sodass zurzeit nicht eindeutig auseinander gehalten werden kann, ob die genannten Risiken durch Cystatin C mediiert sind oder lediglich eine verminderte GFR reflektieren.

Nichtsdestrotz wurde aufgrund der obgenannten Studien die neue Entität der präklinischen Nierenerkrankung postuliert (analog den Konzepten des „Prädiabetes“ oder der „Prähypertension“^{72,73,74}. Diese soll durch die Absenz klinisch fassbarer Nierenerkrankung (d. h. GFR > 60 ml/min/1,73 m²) und gleichzeitig erhöhter Cystatin-C-Konzentrationen (d. h. > 1,0 mg/l mit dem PENIA-Test) gekennzeichnet sein und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Nierenerkrankung und kardiovaskulärer Erkrankungen anzeigen. Dies würde u. U. auch ein frühzeitiges Installieren von nephroprotektiven Maßnahmen mit allen günstigen Folgen für Individuum und Gesellschaft ermöglichen.

Schlussfolgerungen

Mit Cystatin C haben Kliniker einen alternativen Marker zur Einschätzung der Nierenfunktion zur Verfügung, allerdings

ohne dass der Einsatz bisher von Leitlinien empfohlen wird. Es zeichnen sich schon jetzt mögliche Einsatzgebiete ab. Implausible Kreatinin-Resultate können mittels Cystatin C geprüft werden. Zusätzlich kann Cystatin C in Situationen, in welchen Kreatinin keine validen Rückschlüsse auf die Nierenfunktion erlaubt (z. B. analytische Interferenzen, Muskel-erkrankungen, Leberzirrhose, sehr alte Patienten, Malnutrition, paraplegische/quadruplegische Patienten, amputierte Patienten, vegetarische Ernährung) wertvolle Informationen liefern. Zusätzlich erscheint der Parameter zur Monitorisierung der Nierenfunktion bei Frühstadien der diabetischen Nephropathie geeignet. Bei der Interpretation von Cystatin-C-Werten ist v. a. auf Glukokortikoid-Medikation oder Schilddrüsendysfunktion zu achten. Bevor Cystatin C zur Bestimmung der Nierenfunktion routinemäßig eingesetzt werden kann, sind allerdings zusätzliche Studien, welche u. a. auch Kosten berücksichtigen, benötigt. Für einen zuverlässigen Einsatz von Cystatin-C-basierten Schätzungen der eGFR werden ebenfalls weitere groß angelegte Studien benötigt. Aufgrund der Datenlage dürfte sich ein häufiger Gebrauch von Cystatin C zur Risikostratifizierung und Einschätzung des kardiovaskulären Risikos in absehbarer Zukunft durchsetzen. ■

Literatur bei den Verfassern
lorenzrisch@hotmail.com

NEPHRO Spot

Cystatin C ist ein niedermolekulares Protein, welches eine Einschränkung der GFR sensitiver erkennt als Kreatinin. Als mögliches Einsatzgebiet zeichnet sich die Kontrolle implausibler Kreatinin-Resultate ab. Im Weiteren kann Cystatin C als alternativer Marker in Situationen, in welchen Kreatinin physiologischerweise keine validen Rückschlüsse auf die Nierenfunktion erlaubt, wertvolle Informationen liefern. Bevor Cystatin C zur Bestimmung der Nierenfunktion routinemäßig eingesetzt werden kann, werden allerdings zusätzliche Studien benötigt. Aufgrund der Datenlage dürfte sich ein häufiger Gebrauch von Cystatin C zur Risikostratifizierung und Einschätzung des kardiovaskulären Risikos in absehbarer Zukunft durchsetzen.

AUFLÖSUNG DES NEPHRO-QUIZ

A. Die Stadieneinteilung einer chronischen Niereninsuffizienz erfolgt durch:
richtige Antwort Nr. 4

B. Falsch niedrige Serumkreatininspiegel können verursacht werden durch:
richtige Antworten Nr. 1, 2, 3, 6

C. ACE-Hemmer und AT-II-Rezeptorblocker können:
richtige Antworten Nr. 1, 3, 4, 6

DIAGNOSE UND KLINISCHE RELEVANZ

Mikroalbuminurie

OA Dr. Franz Freundl

Abteilung für Innere Medizin mit Nephrologie und Dialyse, Landeskrankenhaus Mostviertel, Amstetten

Die Mikroalbuminurie ist ein Marker für eine generelle Endothelzellschädigung. Sie ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Die Prävalenz in der Normalbevölkerung liegt bei 7–8 %. Sie steigt mit zunehmendem Lebensalter (über 25 % der über 70-Jährigen).

Bestimmung der Albumin-Ausscheidung

Die Mikroalbuminurie ist definiert als Albuminausscheidung im Harn von 30–300 mg über 24 h (oder 20–200 µg pro Milliliter oder 20–200 µg pro Minute) in 2 von 3 Messungen (*siehe Tabelle 1*).

Teststreifen: Die Eiweißbestimmung im Harn mit Hilfe der herkömmlichen Teststreifen ist ein relativ unsensibler Marker für eine Proteinurie. Ein positives Ergebnis erhält man erst bei einer Eiweißausscheidung von über 300–500 mg/Tag (Normwert weniger als 150 mg; zumeist weniger als 100 mg).

Eine sensitivere Methode ist die Verwendung eines Albumin-spezifischen Tests.

Albumin im 24-h-Harn: Der Goldstandard für den Nachweis einer Mikroalbuminurie ist die 24-h-Harnsammel-methode. Das Screening kann durch eine zeitlich begrenzte Harnsammlung (z. B. über Nacht: µg/min), oder mit dem Morgenharn durchgeführt werden. Eine Mikroalbuminurie ist unwahrscheinlich, wenn die Albuminausscheidung weniger als 20 µg/min in einer zeitlich begrenzten Urinmenge oder weniger als 20–30 mg/l in einer beliebigen Harnprobe beträgt.

Wenn man die Albuminkonzentration alleine bestimmt oder sie mit einem sensitiven Test-Streifen (z. B. Micraltest) be-



OA Dr.
Franz Freundl

stimmt, können falsch-negative und falsch-positive Ergebnisse erhalten werden, da die Albuminkonzentration auch vom Urinvolumen abhängt.

Albumin/Kreatinin-Ratio: Der Effekt des Urinvolumens kann durch die Albumin/Kreatinin-Ratio in einer beliebigen Harnprobe vermieden werden. Ein Wert von über 30 mg/g bedeutet eine Albuminausscheidung von über 30 mg/Tag und damit eine Mikroalbuminurie.

Die Verwendung der Albumin/Kreatinin-Ratio ist der empfohlene Screening-Test sowohl für Diabetiker als auch für kardiovaskuläre Risikopatienten wie Hypertoniker und solche mit metabolischem Syndrom.

Es ist keine Harnsammlung nötig, auch kein Morgenharn, es genügt ein beliebiger Spot-Harn, wenngleich die besten Übereinstimmungen zum 24-h-Harn vormittags bestehen. Die Bestimmung ist kostengünstig und einfach zu wiederholen.

Aussagekraft: Eine erhöhte Albuminurie zeigt eine Schädigung der glomerulären Basalmembran an. Albumin ist ein elektronegatives Serumprotein mit einem Molekulargewicht von 66.349 Dalton. Nach der glomerulären Filtration wird ein Teil des Albumins von tubulären Epithelzellen absorbiert.

Es besteht Evidenz, dass das Eiweiß in der Tubulusflüssigkeit nephrotoxisch ist und die Rate der Proteinausscheidung ein wichtiger Prädiktor für das Fortschreiten einer Nephropathie ist.

Tabelle 1: Definition erhöhter Albuminausscheidung

Kategorie	„Spot collection“ (µg/mg Kreatinin)	„24-h-collection“ (mg/24 h)	„Timed collection“ (µg/min)
Normal	< 30	< 30	< 20
Mikroalbuminurie	30–299	30–299	20–199
Makroalbuminurie	> 300	> 300	> 200

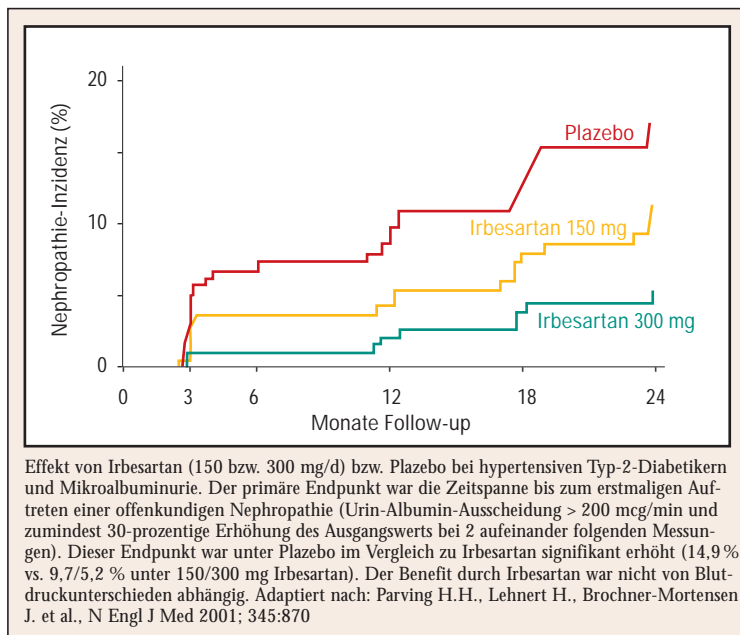


Abb. 1: Irbesartan verzögert die Entwicklung einer Nephropathie bei Typ-2-Diabetes

Limitationen und Fallstricke

Intraindividuelle Variabilität: Es besteht eine zirkadiane Variabilität der Urinalbuminausscheidung. Sie beträgt bei Gesunden nachts 70 % der tagsüber ausgeschiedenen Menge. Die Linearität der Beziehung zwischen Spot-Harn und 24-h-Harn variiert im Laufe des Tages. Die Korrelation ist für Proben morgens am besten, auch die Proben im Laufe des Nachmittags korrelieren gut.

Bei Hypertonikern besteht eine ähnliche Variabilität, jedoch in einem höheren Bereich. Die Variabilität ist bei Typ-1-Diabetikern zwischen Schlafperioden und tagsüber deutlich größer.

Der Harn soll kurz nach der Gewinnung untersucht werden. Er kann jedoch bei 4 Grad C ohne Lichtexposition bis zu einer Woche aufgehoben werden.

Verfälschte Werte: Ergebnisse können nicht korrekt interpretiert werden, wenn ein Harnwegsinfekt, Fieber, eine unkontrollierte Hyperglykämie oder Hypertonie oder eine Herzinsuffizienz vorliegt.

Eine starke körperliche Belastung kann zu einer transienten Steigerung der Albuminausscheidung führen. Eine solche soll in den letzten 24 h vor der Bestimmung vermieden werden. Die Zuverlässigkeit der Albumin/Kreatinin-Ratio ist vermindert, wenn die Kreatinin-Ausscheidung völlig vom erwarteten Wert abweicht. Dies betrifft insbesondere Patienten mit grenzwertigen Werten. Die Albuminausscheidung wird bei einem muskulären Mann mit einem hohen Wert an Kreatininausscheidung unterschätzt, überschätzt bei einem kachek-

tischen Patienten mit deutlich reduzierter Muskelmasse und Kreatininausscheidung.

Bei einer Entzündung kann Albumin von jeder Stelle vom Nierenbecken bis zur Urethra hinzukommen. Bei fehlender Inflammation im Harntrakt ist intaktes Albumin glomerulären Ursprungs die Hauptquelle für Albumin im Urin und es ist nur eine kleine Menge von kleinen Albuminfragmenten vorhanden.

Immunologische Methoden können nur komplette Albuminmoleküle nachweisen. Peptidfragmente von Albumin können durch Farbstofftests (z. B. Biuret) und spezifische Spektrophotometrie bestimmt werden. Die immunologischen Methoden werden zumeist für klinische Zwecke gebraucht. Sie sind kostengünstig und können kleine Mengen von Albumin im Bereich, der als Mikroalbuminurie definiert ist, nachweisen (i. e. weniger als 200 mg/l).

Korrelation mit KV-Erkrankungen

HOPE-Studie: Unter über 9.000 Teilnehmern in der HOPE-Studie (Heart Outcomes Prevention Evaluation) war das Vorhandensein einer Mikroalbuminurie mit einem erhöhten Risiko für die Gesamtpunkte (Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität) sowohl ohne (x 1,61) als auch mit Diabetes (x 1,97) assoziiert.

Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse stieg mit zunehmenden absoluten Werten der Mikroalbuminurie progressiv an. Niedrige Werte einer Mikroalbuminurie deutlich unter der oben angegebenen Definition sind mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos additiv zu den herkömmlichen Risikofaktoren verbunden.

Third Copenhagen Heart Study: In der Third Copenhagen Heart Study wurde bei 2.726 Patienten die Albuminurie gemessen, sie wurden sodann bezüglich der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung bzw. der Mortalität überwacht.

Patienten in der oberen Quartile der Urinalbuminausscheidung (mehr als 4,8 µg/min [6,9 mg/Tag]) hatten ein für andere Risikofaktoren adjustiertes Risiko für Tod von 1,9 sowie für koronare Herzerkrankung von 2,0.

Unter den hypertensiven Patienten war die kumulative Inzidenz für eine Herzerkrankung (11 gegenüber 5 %) und für Mortalität (28 gegenüber 13 %) bei einer Albuminausscheidung > 5 µg/min (7,5 mg/Tag) signifikant erhöht, verglichen zu Werten von < 5 µg/min (Klausen et al., Circulation 2004). Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einem Review der Framingham Heart Study unter 1.568 nicht-hypertensiven, nicht-diabetischen Männern und Frauen (mittleres Alter 55 Jahre; Arnlöv et al., Circulation 2005).

Therapie und Therapieintensivierung

Der Nachweis einer Mikroalbuminurie weist somit auf ein hohes kardiovaskuläres und/oder renales Risiko hin. Eine Therapieintensivierung ist erforderlich: eine weitere Reduktion des Blutdrucks, eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels, eine Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (siehe Abbildung 1 und 2).

AIPRI- und REIN-Studie: Nachweis der blutdruckunabhängigen renoprotektiven Wirkung der ACE-Hemmer. Eine Metaanalyse von Jafar fand eine Risikoreduktion von 37 % für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz und von 35 % für die Verdoppelung der Serum-Kreatininkonzentration unter ACE-Hemmern.

Die Berechnung der NNT (Number Needed to Treat) ergab, dass 24 Patienten über 2 Jahre behandelt werden müssen, um einen Fall von Dialysepflichtigkeit zu verhindern.

Für Angiotensin-Rezeptor-Blocker, und zwar für Losartan (Brenner B.M. et al., N Engl J Med 2001) und für Irbesartan (Lewis et al., N Engl J Med 2001), wurde Blutdruck-unabhängige Nephroprotektion, d. h. Verminderung des Risikos der Verdoppelung der Serum-Kreatininkonzentration, in prospektiven Studien belegt, sodass von einem Substanz-unabhängigen Klasseneffekt auszugehen ist.

Empfehlungen bei Nicht-Diabetikern

Bei persistierender Mikroalbuminurie und Hypertonie sollte mit einem ACE-Inhibitor oder einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker therapiert werden, da diese die Albuminausscheidung im Vergleich zu anderen Antihypertensiva wirksamer reduzieren können. Der Zielblutdruck beträgt < 140/90 mmHg, wenn nicht zusätzlich ein Diabetes, eine Nierenerkrankung oder eine kardiovaskuläre Erkrankung besteht. Empfohlen wird außerdem ein Therapiebeginn mit Aspirin. Weiters sollte überlegt werden, ob ein Statin erforderlich ist. Der Ziel-LDL-Wert beträgt < 100 mg/dl.

Empfehlungen bei Diabetikern

Besonderheiten: Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes sollen jährlich auf Mikroalbuminurie gescreent werden. Bei Typ-1-Diabetikern braucht die ersten 5 Jahre nicht gescreent zu werden, da Mikroalbuminurie vor 5 Jahren kaum auftritt. Bei Typ-1-Patienten ist Mikroalbuminurie das erste klinische Anzeichen einer diabetischen Nephropathie. Typ-1-Patienten, bei denen eine Mikroalbuminurie nachweisbar ist, haben ein 50%iges Risiko einer Progression.

Patienten, die von Normoalbuminurie zu Mikroalbuminurie, oder von Mikro- zu Makroalbuminurie fortschreiten, haben öfters ein höheres HbA_{1c} und höhere Blutdruckwerte als stabile Patienten. Bei über 8,1 % HbA_{1c} nimmt das Risiko einer Mikroalbuminurie drastisch zu.

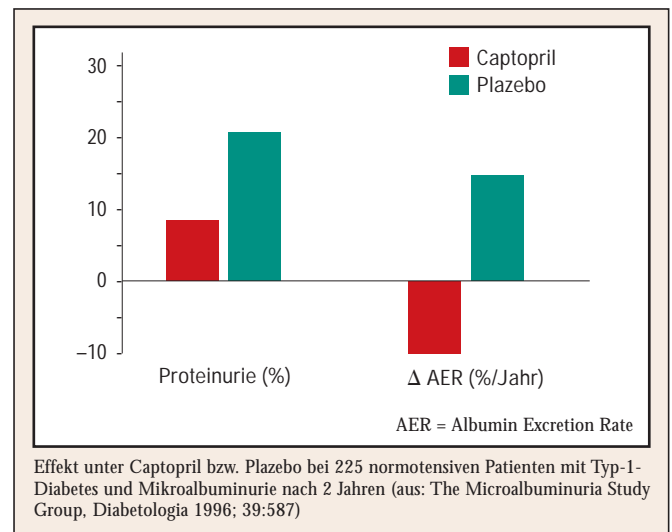


Abb. 2: Captopril verzögert die Progression der Mikroalbuminurie bei Diabetikern

Bei Typ-2-Diabetes findet sich ein Fortschreiten von Mikroalbuminurie zu einer Proteinurie innerhalb einer 10-jährigen Periode in 20–40 %. Eine Mikroalbuminurie besteht oft bei Diagnose eines Typ-2-Diabetes und weist dann eher auf eine zugrunde liegende kardiovaskuläre Erkrankung als auf eine diabetische Nephropathie hin.

Statintherapie: Patienten mit Typ-1-Diabetes und persistierender Mikroalbuminurie sollen mit einer strikten BZ- und Lipidkontrolle therapiert werden, hierunter kann es zu einer Rückbildung der Mikroalbuminurie kommen. Eine lipidsenkende Therapie sollte mit einem Statin erfolgen. Zur kardiovaskulären Protektion soll das LDL-Cholesterin weniger als 80 mg/dl (amerikanische Literaturangabe) sein.

Antihypertensive Therapie: Bei Typ-2-Diabetikern sollte Mikroalbuminurie als Indikator für die Notwendigkeit einer antihypertensiven Therapie angesehen werden.

Sowohl Hypertonie als auch ein abnormes zirkadianes Blutdruckprofil („Non-Dipper“) sind mit dem Vorhandensein einer Mikroalbuminurie korreliert und sind Prädiktoren kardiovaskulärer und renaler Events.

Empfohlen wird eine antihypertensive Therapie, bevorzugt mit einem ACE-Hemmer, unabhängig vom Blutdruck bei einmal dokumentierter Mikroalbuminurie (Consensus Statement 1995).

Ein ACE-Hemmer sollte bei Blutdruckwerten von über 130/80 mmHg gegeben werden. Bei Husten unter dieser Therapie sollte ein Angiotensin-II-Rezeptorblocker verwendet werden.

Bei der Kombination von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Blockern in den zugelassenen Dosierungen kommt es, selbst wenn der Blutdruck auf gleich hohe Werte eingestellt wird, zum weiteren Rückgang der Proteinurie (Jacobsen et al., Kidney Int 2003).

Es ist heute kaum mehr umstritten, dass Medikamente, die das Renin-Angiotensin-System blockieren, und zwar sowohl ACE-Hemmer als auch Angiotensinrezeptorblocker, bei diabetischer als auch bei nicht-diabetischer Nierenerkrankung Mittel der ersten Wahl darstellen. Die bisher einzige randomisierte Studie, die ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker direkt verglich, wurde bei 250 Patienten mit Typ-2-Diabetes durchgeführt. Es wurde Enalapril (ACE-Hemmer) mit Telmisarten (ARB) verglichen: DETAIL-Studie (Barnett A. et al., J Am Soc Nephrol 2006). Nach 5 Jahren Therapie war die Veränderung der GFR, als harter Endpunkt der Studie, in beiden Gruppen gleich. Wie erwartet, sank die GFR im 1. Jahr etwas stärker und im 2. Jahr geringer ab und blieb dann weitgehend stabil. Die Albuminurie und der Kreatininwert nahmen nicht zu. Zugleich war die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in beiden Gruppen sehr gering. ACE-Hemmer und A-II-Blocker sind somit gleich potente Antihypertensiva.

Der Zielblutdruck bei Typ-2-Diabetes und Nephropathie beträgt unter 130/80 mmHg. 7 Tage nach Therapiebeginn mit Hemmern des Renin-Angiotensin-Systems sollen das Serum-

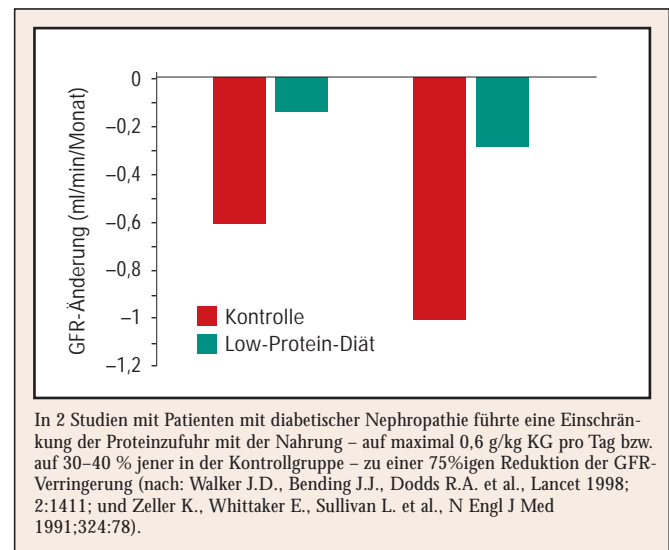


Abb. 3: Protein-Restriktion verlangsamt die Progression der diabetischen Nephropathie

kalium und das Serumkreatinin kontrolliert werden, ebenso nach jeder Dosissteigerung, da ein geringes (weniger als 5%iges) Risiko einer Hyperkaliämie und einer nicht bekannten Nierenarterienstenose besteht.

Wenn der Blutdruck damit nicht im Zielbereich liegt, soll als nächster Schritt ein Beta-Blocker oder ein Diuretikum oder, wenn diese inadäquat sind, ein Nicht-Dihydropyridin-Kalzium-Antagonist (Verapamil, Diltiazem) hinzugefügt werden. Bei älteren Patienten ist es klug, Gefäßstenosen, besonders solche der Karotiden auszuschließen, bevor der Blutdruck in den Zielbereich gesenkt wird.

Der Blutdruck soll langsam gesenkt werden. Der Blutdruck soll sowohl im Sitzen als auch im Stehen gemessen werden, da eine autonome Denervation bei Typ-2-Diabetes-Patienten, die eine Nephro- und Polyneuropathie haben, häufig ist. Patienten mit Diabetes neigen dazu, Kochsalz zu retinieren. Der Hochdruck ist besonders volumensensitiv. Kochsalz soll daher reduziert werden (Ziel 5–6 g/Tag), gelegentlich soll die Urinkochsalzausscheidung monitiert werden, und Diuretika sollen verschrieben werden.

ACE-Hemmer-Dosierung über maximal blutdrucksenkenden Dosen: Das Rationale hierfür ist in der Tatsache begründet, dass die Niere lokale Renin-Angiotensin-Systeme besitzt, z. B. in proximalen Tubulusepithelzellen, besonders bei Hyperglykämie oder Eiweißbeladung, in Podozyten oder in Mesangialzellen.

Dies macht verständlich, dass z. B. bei Diabetes trotz niedriger Plasma-Renin-Aktivität die Nierendurchblutung vermehrt Angiotensin-II-abhängig ist und dass selbst maximal blutdruck-senkende Dosen von ACE-Hemmern die intrarenalen Angiotensin-II-Spiegel nicht absenken. In der Niere existieren offensichtlich tiefe RAS-Kompartments, die für diese Medikamente nur schwer zugänglich sind. Dies erklärt wahrscheinlich, warum ACE-Hemmer-Dosen, die über den maximal blutdrucksenkenden Dosen liegen, zu einem weiteren Rückgang der Proteinurie führen. Mit extrem hohen ACE-Hemmer-Dosen konnte im Tierexperiment sogar eine Rückbildung der Glomerulosklerose (Adamczak, Ritz E. et al., Am J Nephrol 2004) beobachtet werden.

Diabeteseinstellung: Eine gute Blutzuckerkontrolle soll angestrebt werden, wobei es nach der U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS-Studie, Lancet 1998) nicht von Bedeu-

tung war, ob dies durch Insulin oder orale antihyperglykämische Medikamente (Sufonylharnstoffe, Metformin) erreicht wurde. Ziel der Diabeteseinstellung bei Typ-1-Diabetes ist ein $HbA_{1c} < 6,5 \%$ und bei Typ-2-Diabetes ein HbA_{1c} von zumindest $< 7 \%$. Wegen des Makroangiopathierisikos wäre ein HbA_{1c} von $< 6 \%$ das optimale Ziel, welches jedoch in der Praxis schon allein aufgrund des Hypoglykämie-Risikos meist nicht möglich ist.

Nikotinverzicht: Rauchen soll vermieden werden. Patienten mit Typ-2-Diabetes, die rauchen, haben ein erhöhtes Risiko für eine Mikroalbuminurie. Die Progression zu einer „End Stage Renal Disease“ (Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie) ist 2-mal so schnell.

Protein-Restriktion: Eine Proteinzufuhr von weniger als 0,8 g/kg Körpergewicht verzögert die Progression (*siehe Abbildung 3*).

Somit ist bei Typ-2-Diabetikern ein multifaktorieller Therapieansatz erforderlich (Blutdrucksenkung, Diabeteseinstellung, Cholesterinsenkung (LDL < 100 mg), Statintherapie, Aspirintherapie, wenn erforderlich Erythropoetintherapie, Lifestyle, um bei optimaler Therapie die GFR-Abnahme auf ca. 2 ml/Jahr reduzieren zu können (dänische STENO-2-Studie, Gaede et al., NEJM 2003). ■

Literatur beim Verfasser

NEPHRO Spot

In den letzten Jahren wurde eine geringe Zunahme in der Harnalbuminausscheidung, die durch Routinemethoden nicht nachgewiesen wird, als prognostischer Marker für ein erhöhtes renales und/oder kardiovaskuläres Risiko bei diabetischen und nicht-diabetischen Patienten erkannt. Die Untersuchung auf Mikroalbuminurie wird daher zur Risikobeurteilung für Diabetiker, Hypertoniker und Patienten mit metabolischem Syndrom empfohlen.

IMPRESSUM

Verlag: MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H. **Herausgeber:** Österreichische Gesellschaft für Nephrologie, Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer und ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck. **Chefredakteur:** Univ.-Doz. Dr. Karl Lhotta, Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck. **Anzeigen/Organisation:** MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Alser Straße 21/8, 1080 Wien, Tel.: 01/407 31 11. **Projektleitung:** Friederike Maierhofer. **Produktion:** Alexandra Kogler. **Redaktion:** Susanne Hinger, Peter Lex. **Layout/DTP:** Martin Grill. **Lektorat:** Peter Lex. **Druck:** Bauer Druck, Wien. **Druckauflage:** 5.900 im 2. Quartal 2006, geprüft von der Österreichischen Auflagenkontrolle. **Grundsätze und Ziele von NephroScript:** Information für nephrologisch interessierte Krankenhaus- und niedergelassene Ärzte. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Herausgeber und Medieninhaber übernehmen dafür keine Gewähr. Literatur zu den Fachbeiträgen bei den jeweiligen Autoren. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Mit „Freies Thema“ gekennzeichnete Beiträge sind entgeltliche Einschaltungen gem. § 26 Mediengesetz und fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler.



RISIKO- UND PROGRESSIONSFAKTOR AUCH BEI RENALEN ERKRANKUNGEN

Rauchen und Niere

Univ.-Doz. Dr. Karl Lhotta

Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck

Univ.-Doz. Dr.
Karl Lhotta

Rauchen erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um das 2–3-Fache und ist für 90 % der Lungenkarzinome sowie 80 % der Fälle von chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung verantwortlich. Weniger im öffentlichen Bewusstsein verankert ist die Tatsache, dass Zigarettenrauchen auch für die Nieren schädlich ist. Im Folgenden werden Pathomechanismen und klinische Auswirkungen von Rauchen auf die Nieren zusammengefasst.

Mit einem Raucheranteil von über 40 % ist Österreich Spitzenreiter in Europa. Hierzulande rauchen 43 % der Männer und 31 % der Frauen. Bei den Jugendlichen haben die Mädchen mit 26 % bereits die Nase vorne (Burschen 20 %). Zigarettenrauch enthält mehr als 4.000 Inhaltsstoffe. Davon am besten erforscht ist Nikotin, welches auch für das Suchtpotenzial verantwortlich ist. Nikotin bindet an postganglionäre cholinerge Rezeptoren in Gehirn, autonomen Ganglien, Nebennieren und neuromuskulären Endplatten. Als Nettoeffekt resultiert eine Sympathikusaktivierung mit Anstieg des Blutdruckes um 5–10 mmHg und der Herzfrequenz um 10–15 Schläge pro Minute. Freisetzung von Katecholaminen und Va-

sopressin sowie verminderte NO-Bildung tragen zur Vasokonstriktion und Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes bei. Für die gefäßschädigende Wirkung durch Zigarettenrauch dürften diese Effekte aber von untergeordneter Bedeutung sein. Wahrscheinlich stellt der oxidative Stress durch Zigarettenrauch die Hauptursache dar. Zigarettenrauch enthält große Mengen an freien Radikalen und stimuliert zusätzlich die endogene Radikalbildung, zum Beispiel durch Stimulierung von Leukozyten. Weitere zentrale pathogenetische Mechanismen sind proinflammatorische Effekte, direkte Toxizität an Endothelzellen, Lipidmodifikation und Insulinresistenz als Folge des Rauchens (*Tabelle 1*).

Akute Effekte auf die Niere

Zigarettenrauchen führt bei Nierengesunden durch intrarenale Vasokonstriktion zu einer Zunahme des renovaskulären Widerstandes, einer Abnahme der Filtrationsfraktion und einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate um etwa 20 ml/min. Diese akute Verringerung der GFR fehlt bei Patienten mit einer IgA-Nephropathie, allerdings findet sich ein Anstieg der Albuminausscheidung. Bei chronischen Rauchern fehlen diese akuten Auswirkungen von Nikotin auf die renale Hämodynamik ebenfalls, dafür ist bei ihnen eine konstante Reduktion des renalen Plasmaflusses bei erhaltener GFR zu beobachten.

Epidemiologische Untersuchungen

Im Rahmen der PREVENT-Studie (bei allen erwachsenen Einwohnern der Stadt Groningen) war das Risiko für eine Mikroalbuminurie bei Rauchern um 30 % höher als bei Nichtrauchern. Bei Probanden, die mehr als 20 Zigaretten pro Tag rauchen, war das Risiko sogar verdoppelt. In derselben Studie wurde gezeigt, dass das Risiko für eine reduzierte GFR für Raucher um 60 % erhöht ist und sich, ähnlich der Mikroalbuminurie, bei starken Rauchern verdoppelt. Auch in einer großen australischen Studie (AusDiab Kidney Study) an gesunden Probanden war Rauchen mit einem um 60 % höheren Risiko für eine Proteinurie verbunden. In derselben Studie wurde ein erhöhtes Risiko für eine eingeschränkte Nieren-

Tabelle 1: Pathomechanismen der Gefäßschädigung durch Zigarettenrauch

- erhöhter Sympathikotonus, Katecholamine ↑
- Vasopressinspiegel ↑
- verminderte NO-Produktion
- oxidativer Stress
- Leukozytose, CRP ↑, Interleukin 6 ↑, TNF-alpha ↑
- lösliche Adhäsionsmoleküle ↑
- vermehrte Adhäsion und transendotheliale Migration von Monozyten
- Proliferation glatter Muskelzellen
- Anstieg von Cholesterin, LDL, Triglyzeriden, vermindertes HDL
- LDL-Oxidation ↑
- vermehrte Plättchenaggregation
- Fibrinogen ↑
- verminderte Thrombolysen
- Insulinresistenz

Tabelle 2: Auswirkungen von Rauchen auf die Niere und Nierenerkrankungen

Akut

- Abfall der GFR bei Gesunden
- Anstieg renovaskulärer Widerstand
- Albuminurie ↑

Chronisch

- erhöhte Inzidenz von Mikroalbuminurie und verminderter GFR
- beschleunigte Progression (GFR-Verlust ca. 50 % größer)
- erhöhtes Risiko für ESRD bei Zystennieren und IgA-Nephropathie
- atherosklerotische Nierenarterienstenose
- Herzinsuffizienz und PAVK bei Dialyse ↑
- höhere Mortalität bei Dialyse
- erhöhte Mortalität nach NTX
- doppeltes Risiko für Transplantatverlust

funktion von 30 % gefunden. Dieses Risiko war bei Männern sogar 4-mal höher. Jedes gerauchte Pack-Year verringerte die GFR um 3–4 ml/min.

Auch das Risiko für eine höhergradige Niereninsuffizienz (in etwa Stadium 4) wird durch Rauchen vergrößert. So fand eine Case-Control-Studie in Schweden ein für Probanden, die mehr als 20 Zigaretten pro Tag rauchen oder mehr als 30 Pack-Years rauchten, ein um 50 % erhöhtes Risiko. Dieses Risiko bestand vor allem für die Diagnosen Nephrosklerose und chronische Glomerulonephritis.

Rauchen und Krankheitsprogression

Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass Rauchen die Progression verschiedenster chronischer Nierenerkrankungen beschleunigt. Eine Studie bei Patienten mit schwerer essenzieller Hypertonie fand bei Nichtrauchern einen GFR-Verlust von 0,1 ml/min pro Monat im Vergleich zu 0,4 ml/min pro Monat bei Rauchern. Bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes wird das Risiko für das Auftreten einer Mikroalbuminurie und Makroalbuminurie um das 2–3-Fache erhöht. Eine prospektive Untersuchung bei Typ-2-Diabetikern unter optimaler Blutzucker- und Blutdruckeinstellung inklusive ACE-Hemmer zeigte bei Rauchern einen monatlichen GFR-Verlust von 0,7 ml/min im Vergleich zu 0,4 ml/min bei Nichtrauchern. Bei den Rauchern nahm die Proteinurie um 4 g/Tag zu (Nichtraucher 1 g/Tag). Für Patienten mit Zystennieren oder IgA-Nephropathie, die 5–15 Zigaretten rauchen, ist das Risiko für Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz um den Faktor 3,5, bei mehr als 15 Zigaretten um den Faktor 5,8 erhöht. Zumindest in dieser Untersuchung konnte das Risiko bei Rauchern durch Gabe eines ACE-Hemmers deutlich reduziert werden.

Rauchen bei Dialysepatienten

Der Anteil von rauchenden Dialysepatienten scheint deutlich geringer zu sein als in der Allgemeinbevölkerung (7–14 % im Vergleich zu 30 %). Die Ursache dafür ist unklar, dürfte aber

am ehesten in einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität bei Rauchern mit chronischer Niereninsuffizienz liegen. Rauchen ist bei Dialysepatienten mit einem vermehrten Auftreten von Herzinsuffizienz (+60 %) und PAVK (+70 %) sowie mit einer erhöhten Mortalität (+40 %) assoziiert.

Rauchen und Nierenarterienstenose

Eine schwere hämodynamisch signifikante atherosklerotische Nierenarterienstenose kommt fast ausschließlich bei Rauchern vor. 70–80 % dieser Patienten sind Raucher.

Rauchen nach Nierentransplantation

Eigene Untersuchungen zeigen, dass der Anteil an Patienten, die nach einer NTX rauchen, deutlich rückläufig ist. Während von Patienten, die vor 1990 transplantiert wurden, über 30 % rauchten, ist der Anteil auf derzeit etwa 10 % zurückgegangen. In der ALERT-Studie erhöhte Rauchen das Risiko für Transplantatverlust sowie Verdoppelung des Serumkreatinins nach 5–6 Jahren um das 2,3-Fache. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren gefunden. Andere Untersuchungen fanden eine erhöhte Mortalitätsrate bei Rauchern (RR 1,42) durch kardiovaskuläre Ereignisse und ein erhöhtes Auftreten maligner Tumoren bei Rauchern nach NTX. Auch eine Raucheranamnese des Spenders (laut UNOS bei 40 % positiv) ist mit einer geringgradigen Reduktion des Transplantatüberlebens verbunden.

Histologische Veränderungen bei Rauchern

Eigene Untersuchungen an Biopsien von Patienten mit Glomerulonephritis ergaben, dass durch Rauchen vor allem die kleinen renalen Arterien im Sinne einer myointimalen Hyperplasie geschädigt werden. Diese Veränderungen sind unabhängig vom Blutdruck der Patienten. Daneben fand sich auch ein Trend zu einer vermehrten Hyalinose der Arteriolen. Eigene Untersuchungen bei Nierentransplantierten bestätigen diese Ergebnisse, wobei diese Veränderungen in Nierentransplantaten wesentlich früher auftreten als in Eigennieren. Eine experimentelle Studie an teilnephrektomierten Ratten fand zusätzlich eine vermehrte Glomerulosklerose und tubulointerstitielle Fibrose unter dem Einfluss von azetongelöstem Zigarettenrauch. ■

NEPHRO Spot

Es steht heute außer Zweifel, dass Zigarettenrauchen sowohl ein Risikofaktor für das Auftreten einer Nierenerkrankung als auch ein wesentlicher Progressionsfaktor bei bestehender Nierenerkrankung ist. Einstellen eines Nikotinabusus ist die wirksamste progressionshemmende Maßnahme und somit ein ganz wichtiger Aspekt in der Behandlung nierenkranker Patienten.



◀ Offizielle Verabschiedung der Teilnehmer durch Dr. Elisabeth Zanon, Gesundheitslandesrätin und Landeshauptmann-Stv. von Tirol

Links von ihr: Dr. Herbert Weissenböck (Vorstand TILAK), rechts: Michael Prenner (Organisator Euregio), Univ.-Prof. Dr. Christof Hörmann (Univ.-Klinik für Anästhesie, Innsbruck)



Euregio-Tour 2006 für die Transplanta

Eine 320 km lange Radtour – in nur 3 Tagen von Innsbruck nach Verona. Die von Wyeth unterstützte Euregio-Tour 2006 ist ein eindrucksvolles Beispiel dafür, dass Organtransplantierte dank moderner Medikamente wieder mitten im Leben stehen können und sogar sportliche Höchstleistungen erbringen können.

23. Juni 2006, acht Uhr morgens, der Platz vor dem Innsbrucker Tivoli-Stadium füllt sich mit ambitionierten Radfahrern, die zu einer dreitägigen Tour nach Verona aufbrechen wollen. Auf den ersten Blick scheint es eine normale Veranstaltung zu sein. Dennoch ist diese zum sechsten Mal veranstaltete Tour etwas Besonderes: Organisiert wird die „Radtour für die Transplantation“ von Michael Prenner, dem zweifach nierentransplantierten Präsidenten des Transplant Sportclubs Südtirol – Alto Adige, in Zusammenarbeit mit der Klinischen Abteilung für Allgemein- und Transplantationschirurgie der Univ.-Klinik Innsbruck.

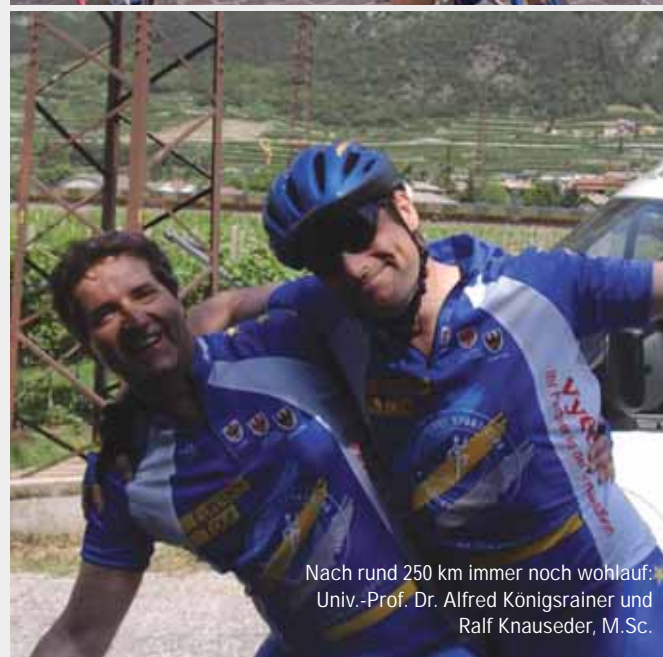
Innsbruck–Verona in 3 Tagen

Insgesamt 320 km gilt es in drei Tagen zu bewältigen, das Ziel ist Verona. Die erste Etappe erstreckt sich von Innsbruck über den Brenner nach St. Leonhard, die zweite über Eppan nach Trento, die dritte über Rovereto nach Verona.

Die Gruppe ist bunt gemischt, die Teilnehmer kommen aus Österreich, Deutschland, Italien, Norwegen und Belgien. Insgesamt stellen 91 Personen, darunter 22 Transplantierte, 18 Ärzte, 28 Krankenschwestern, 22 Begleitpersonen und last not least Ralf Knauseder, M.Sc., von Wyeth ihr sportliches Können und ihre Belastbarkeit unter Beweis.

Starkes Zeichen für die Transplantation und Organspende

Ziel dieser sportlichen Initiative ist es, die Öffentlichkeit für die Transplantation und für die Wichtigkeit der Organspende zu sensibilisieren. „Wir können zwar auf immer größere Erfolge in der Transplantationschirurgie und bei den Medikamenten gegen Abstoßungsreaktionen verweisen, stoßen aber aufgrund der zu geringen Zahl an Spenderorganen an unsere Grenzen“, skizziert Univ.-Prof. Dr. Raimund Margreiter, der Vorstand der Innsbrucker Univ.-Klinik für Chirurgie und Leiter der Klinischen Abteilung für Allgemein-



Nach rund 250 km immer noch wohlauf: Univ.-Prof. Dr. Alfred Königsrainer und Ralf Knauseder, M.Sc.



Zwischenstation in Sterzing



Blick vom Jaufenpass ins Tal



Jaufenpass (2094 m): Ralf Knauseder (Wyeth) freut sich, dass er es geschafft hat.

tion



Start in Innsbruck vor dem Goldenen Dachl: 320 km liegen vor den sportlichen Teilnehmern.

v. l. n. r.: Hermann Fetz (Transplantationskoordinator Universitätsklinik Innsbruck, Mitorganisator Euregio), Dr. Herbert Weissenböck (Vorstand TILAK), Dr. Elisabeth Zanon (Gesundheitslandesrätin von Tirol) und Michael Prenner (Organisator Euregio)



ao. Univ.-Prof. Dr. Stefan Schneeberger, Univ.-Klinik für Chirurgie, Transplantation



Univ.-Prof. Dr. Alfred Königsrainer, Univ.-Klinik Tübingen

Thorax- und Transplantationschirurgie, die Problematik. Die von der Firma Wyeth unterstützte Euregio-Tour versteht sich auch als Dank an die Organspender. Darüber hinaus ist sie ein eindrucksvoller Beweis dafür, dass Patienten durch eine Organtransplantation nicht nur überleben können, sondern dass sich dank moderner Medikamente dieses Leben auch höchst lebenswert gestalten lässt und sogar sportliche Höchstleistungen ermöglicht. Um welche Höchstleistungen es sich hier handelt, welche Kräfte diese Tour den Teilnehmern abverlangte und welche Kondition für diese Leistungen tatsächlich notwendig war, lässt sich am besten an den Worten von Ralf Knauseder, Wyeth, erahnen, der sich – nach Eigendefinition – als untrainierter Schreibtischathlet der Herausforderung gestellt hat. „Ich musste allerdings feststellen, dass ich leider immer der Letzte war. Ich war begeistert von der großen Kameradschaft, die mir von den Teilnehmern entgegen gebracht wurde.“



Sportler unter Touristen: Ankunft in Verona

