

Polyzystische Nierenerkrankungen (II)

Aktuelle Therapieansätze und mögliche Therapieoptionen

Im ersten Teil der Erläuterungen zur polyzystischen Nierenerkrankung in der Ausgabe 3-2005 des Diatra-Journals lieferte Dr. Nicholas Obermüller eine Übersicht über Krankheitsentitäten, Genetik, Klinik und Diagnostik und ging ausführlich auf die häufigste Erscheinungsform, die ADPKD, ein.



Dr. med. Nicholas Obermüller
Internist

Funktionsbereich Nephrologie

III. Med. Klinik, Universitätsklinikum Frankfurt/Main

Die Behandlung polyzystischer Nierenerkrankungen stellt für den Nephrologen eine sehr hohe Herausforderung dar. Wie bereits in der letzten Ausgabe ausgeführt, spielt hierbei die autosomal dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) zahlenmäßig die Hauptrolle, so daß Behandlungskonzepte für diese Krankheitsentität im Vordergrund stehen müssen. Neue Erkenntnisse, die die Behandlung der ADPKD positiv beeinflussen, sollten auch auf andere, wenn auch seltenere genetische Zystenerkrankungen (die z.B. bereits im Kindes- und Jugendalter manifest werden) hinsichtlich ihrer Wirkung und des möglichen Benefits geprüft werden. Umgekehrt ist es natürlich sinnvoll, Behandlungserfolge und therapeutische Erkenntnisse, die bei jeglicher Zystennierenkrankheit gewonnen werden können, auch auf ihren Nutzen bei der ADPKD zu überprüfen.

Was für Therapieziele existieren? Die ADPKD ist derzeit nicht heilbar. Eine „Gentherapie“, das heißt, die Korrektur oder Reparatur des vorliegenden Schadens im Erbgut ist sicherlich auf absehbare Zeit nicht realistisch. Sie müßte dann auch, wie natürlich wünschenswerterweise jede Therapie, möglichst im frühesten Krankheitsstadium oder schon vor Ausbildung der ersten Zysten ansetzen. Die Dialyse kann den Nierenverlust in gewissem Rahmen ersetzen, sie übernimmt jedoch nur einen Teil der durch die Niere ausgeführten Funktionen. Die Nierentransplantation ist in gewissem Sinne eine kausale Therapie, jedoch ist das Organangebot knapp und die lebenslange, das Immunsystem unterdrückende Therapie beinhaltet verschiedene Nebenwirkungen. Somit müssen die aktuellen Therapieansätze daraufhin ausgerichtet sein,

das Fortschreiten (Progression) der Erkrankung zu verlangsamen und folglich die drohende Dialysepflichtigkeit hinauszuzögern oder im Idealfall sogar zu verhindern. Hier sind verschiedenen Ebenen anzuschauen, die einen Einfluß auf die Progression haben können. Daß die Senkung und Kontrolle des teilweise bereits früh ausgeprägten Bluthochdrucks (sei es medikamentös bzw. in Kombination mit z.B. diätetischen Maßnahmen) eine vorrangige Aufgabe darstellt, sei an dieser Stelle bereits hervorgehoben.

Bisherige Therapiestudien und -versuche und daraus abgeleitete Erkenntnisse sind vor allem an Tiermodellen (Ratten und Mäusen) durchgeführt worden, die menschlichen Zystenerkrankungen, wie auch der ADPKD, vom Verlauf her ähneln und ebenfalls vererbt sind. Durch entsprechende Züchtung lassen sich somit viele Tiere mit der Zystenkrankheit erzeugen, an denen medikamentöse und diätetische Maßnahmen zur Beeinflussung der zystischen Nierenerkrankung erprobt werden können.

Am Menschen hat man bisher nur in sehr begrenztem Ausmaß Studien, oder man sollte besser sagen Anwendungsbeobachtungen, bei einer begrenzten Zahl an Patienten durchgeführt beziehungsweise analysiert. Wir wissen, daß der Verlauf der polyzystischen Nierenerkrankung (Zystenwachstum, Bindegewebsumwandlung, Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit) bei den verschiedenen Patienten und selbst innerhalb einer betroffenen Familie beträchtlich variieren kann, so daß der mögliche günstige Einfluß einer (neuen) Therapie beziehungsweise eines (neuen) Medikaments gegenüber dem vielleicht günstigen Einzelverlauf ohne therapeutisches Eingreifen nicht einfach abzugrenzen ist. Um so etwas wirklich herauszufinden braucht man eine sehr große Patientenzahl (d.h. eine große „statistische power“, wie der Biometriker zu sagen pflegt), die naturgemäß bei der ADPKD nicht so ohne weiteres verfügbar ist (im Gegensatz z.B. zu den vielen Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Herzinfarkt, an denen neue Medikamente getestet werden).

Dennoch ist ein Aspekt hervorzuheben: Jeglicher positive Effekt einer bestimmten täglich praktizierten Maßnahme kann potentiell bei langem zeitlichem Fenster (da die Erkrankung über viele Jahre bis Jahrzehnte verläuft) die Niereninsuffizienz hinauszögern, so daß die Dialysepflichtigkeit eventuell gar nicht mehr erlebt wird.

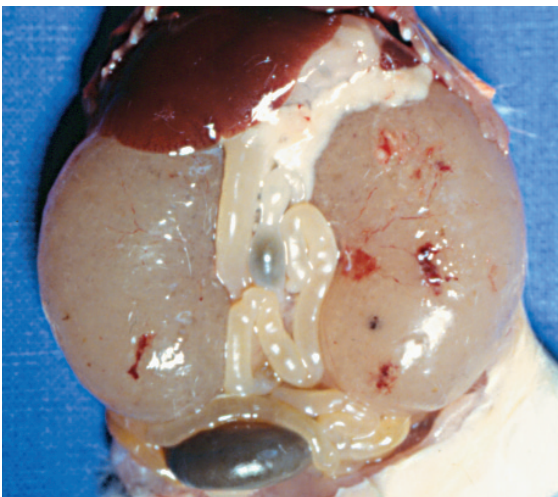
Im Folgenden soll nun kurz auf Ergebnisse in der Forschung der letzten Jahre eingegangen werden und diese bewertet werden. Generell ist festzuhalten, daß Ergebnisse aus dem Tiermodell nicht ohne weiteres

auf den Menschen übertragen werden können, sondern vielfachen Prüfungen in verschiedenen Tiermodellen unterzogen werden müssen, bevor eine Anwendung beim Menschen begonnen wird.

Effekte, die unmittelbar die Krankheitsprogression beeinflussen, betreffen das Wachstum der Zysten, die damit einhergehende Bindegewebsvermehrung um die Zysten und Vernarbung größerer Areale der Niere, die so die Niere zunehmend in ihrer Leistung mindern. Die Vernarbung in der Niere ist teilweise auch als Entzündungsreaktion, etwa wie bei einer (überschießenden oder fehlgeleiteten) Wundheilung, zu betrachten. Diese Prozesse abzuschwächen ist daher vorrangiges Ziel einer Intervention.

In Zystentiermodellen konnte bisher gezeigt werden, daß Kortison-verwandte Substanzen (Methylprednisolon) die Krankheitsprogression günstig beeinflusst. Eine davon abzuleitende Dauerkortisontherapie beim Menschen ist jedoch, wie wir von anderen Erkrankungen wissen, von nicht unerheblichen (Langzeit-)Nebenwirkungen begleitet. Daher ist dies keine anzustrebende Therapieoption, zumal der mögliche Nutzen bezüglich der Zystenerkrankung beim Menschen auch nicht gesichert wäre.

Es existieren eine Reihe weiterer Untersuchungen im Tiermodell, die einen hemmenden Einfluß auf die Krankheitsprogression belegen konnten. Dies betraf einmal den Einfluß einer proteinreduzierten Diät sowie einer mit Sojabohnen angereicherten Nahrung, ferner die Wirkung von verschiedenen verabreichten basischen Salzen, zum Beispiel Kaliumcitrat. Im Weiteren zeigten blutdrucksenkende und fettsenkende Medikamente einen deutlichen Nutzen. In der jüngsten Forschungsentwicklung konzentriert sich nun sehr viel auf bestimmte Stoffe, welche das Wachstum von Zysten in der Niere bremsen können. Hierzu zählen sogenannte EGFR-Thyrosinkinase-Inhibitoren und Vasopressin(V2)-Rezeptorantagonisten, wobei letztere mit



Aufsicht auf den freigelegten Bauchsitus einer sogenannten Zystenratte. Man sieht die beiden monströsen, glasigen, mit Flüssigkeit gefüllten Zystennieren, die praktisch den Platz des gesamten Bauchraumes beanspruchen. Oben links, rötlich erscheinend, befindet sich die Leber. Zystentiermodelle sind essentiell, um Ursachen und Therapiemöglichkeiten der polyzystischen Nierenerkrankung beim Menschen zu untersuchen.

großem Erfolg in verschiedenen Zystentiermodellen die Ausbildung der Zystenkrankheit eindrucksvoll gebremst haben (siehe unten).

Was kann man hiervon nun in welcher Weise auf den Patienten mit Zystennieren übertragen? Zunächst zur Ernährung: Es gibt derzeit keine spezielle Diät für Zystennierenpatienten. Eine erniedrigte Proteinzufuhr pro Tag, wie im Tiermodell gezeigt, verbessert im Prinzip nicht den Verlauf der polyzystischen Nierenerkrankung des Menschen. Dies sind die Ergebnisse der Analysen der MDRD-Studie (the Modification of diet in renal disease), welche den Einfluß einer diätetischen Eiweißrestriktion auf den Verlauf verschiedener chronischer Nierenerkrankungen (inklusive ADPKD) untersuchte. Daher kann eine Proteinrestriktion auf deutlich unter 1 g/kg Körpergewicht pro Tag kaum mehr empfohlen werden. Die Bevorzugung einer fettreduzierten Nahrung mit wenig gesättigten, aber vielfach ungesättigten Fettsäuren macht nicht nur hinsichtlich einer Beeinflussung von kardiovaskulären Erkrankungen Sinn. Die angesprochenen Entzündungs- und Vernarbungsvorgänge in Zystennieren sind auch abhängig vom (lokalen) Lipid- beziehungsweise Fettstoffwechsel. Sojaprodukte könnten daher von Zeit zu Zeit mit auf den Speiseplan kommen. Die positive Wirkung von Fettsenkern aus der Gruppe der Statine kann auch in diesem Kontext gesehen werden. Ein nierenschützender Effekt dieser Substanzen scheint tierexperimentell bei verschiedenen Formen der chronischen Niereninsuffizienz vorhanden zu sein; dies wird daher weiter intensiv untersucht. Hieraus folgt, daß Zystennierenpatienten bei im Blut erhöhten Fettwerten ein Statin dann erhalten sollten, wenn durch nicht-medikamentöse Maßnahmen diese Parameter nicht normalisiert beziehungsweise ausreichend gesenkt werden können. Für einen generellen Einsatz von Statinen bei ADPKD-Patienten ist es aktuell noch zu früh.

Eine weitere Diätrichtlinie ist die sogenannte DASH Diät (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Mittels dieser Diät konnte generell bei milder Hypertonie (ohne Niereninsuffizienz) eine gute Blutdrucksenkung erzielt werden. Diese Diät kann auch eine Option für ADPKD-Patienten darstellen. Diese Kost betont eine obst-, gemüse-, getreide- sowie körnerreiche Nahrung, die kochsalzarm und fettreduziert ist, Geflügel und Fisch beinhaltet, jedoch wenig rotes Fleisch zuläßt. Diese Nahrungsform sieht eine etwas höhere Proteinzufuhr sowie eine höhere Kalium- und Phosphatzufuhr vor. Aufgrund des erhöhten Proteingehaltes kann sie in frühen Krankheitsstadien, jedoch nicht bei eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.72 m}^2$), angewendet werden.

Die Beobachtung, daß basische Salze, wie zum Beispiel Kaliumcitrat, positive Wirkungen auf die Krankheitsprogression im Tiermodell haben, könnte auch beim Patienten nützlich sein. Lokale Übersäuerung (in der Niere) scheint manche Entzündungsvorgänge zu unterstützen, so daß solche basischen Komponenten hier puffernd wirkend könnten. Zudem neigen Zystennierenpatienten häufiger zur Entwicklung von Nierensteinen, welchen ebenfalls mit citrathaltigen Salzen

begegnet werden kann. Die Betonung einer pflanzlich orientierten Kost (siehe auch DASH-Kost) mag auch hier auf lange Sicht effektiv sein. Auf eine Zufuhr von ausreichend hohen Kaliummengen sollte geachtet werden (Blutdrucksenkung, weitere evtl. günstige Effekte). An dieser Stelle muß jedoch eindringlich darauf hingewiesen werden, daß bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz ein Problem der Kaliumausscheidung auftreten kann und dann die Kaliumzufuhr drastisch reduziert werden muß.

Die Kontrolle und frühzeitige Behandlung der Hypertonie ist, wie bereits betont, ein zentraler Angriffspunkt bei der Progressionshemmung. Neben nicht-medikamentösen Maßnahmen (Kochsalzreduktion, ausreichende Kaliumzufuhr, Gewichtsabnahme/-kontrolle sowie dynamische Ausdauersportarten auf niedrigem Niveau unter Blutdruckkontrolle!) spielt die medikamentöse Therapie eine Hauptrolle. Bei vielen Patienten müssen aufgrund der hohen Blutdruckwerte zwei oder sogar noch weitere verschiedene Antihypertensiva verabreicht werden. Das Blutdruckziel sollte bei kleiner/gleich 130/80 mmHg liegen, viele Experten raten sogar zu einem Blutdruck von kleiner/gleich 120/80 mmHg. Auf die Notwendigkeit einer effektiven Blutdrucksenkung sei hier auch wegen der bei ADPKD-Patienten häufig vorkommenden Aneurysmen im Gehirn hingewiesen, deren Rupturrisiko einzig dadurch verhindert werden kann. In jedem Fall sollten blutdrucksenkende Medikamente aus der Klasse der Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE-Hemmer) oder der Angiotensin II-Rezeptorantagonisten eingesetzt werden. Diese Medikamente haben möglicherweise über die Blutdrucksenkung hinaus Wirkungen, die einen Nierenfunktionsverlust bei verschiedenen Formen der chronischen Niereninsuffizienz – so eventuell auch bei der ADPKD – verzögern können.

Bei Zystennierenpatienten kommt es, im Gegensatz zu anderen akuten oder chronischen Nierenerkrankungen, eher selten zur Ausscheidung von hohen Eiweißmengen im Urin (Proteinurie). Bei einer deutlich erhöhten Eiweißausscheidung ist jedoch tendenziell schneller mit einem Nierenfunktionsverlust zu rechnen. Auch hier sind die oben beschriebenen Medikamente die Mittel der Wahl.

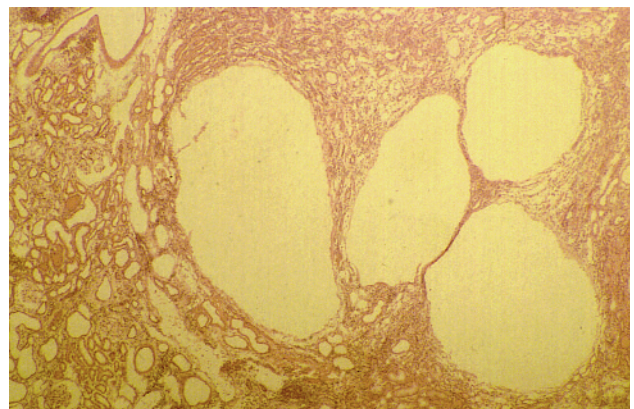
Was kann weiter getan werden? Bei bereits eingetretener Nierenfunktionsverlust müssen weitere Faktoren, die sozusagen „akut auf chronisch“ die Niere weiter schädigen können, ausgeschaltet beziehungsweise adäquat behandelt werden. Hierzu zählen Erkrankungen wie der Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit), welcher per se die Nierenfunktion schädigen kann und bei vorbestehender Zystennierenerkrankung die Niere weiter beeinträchtigt. Ein weiteres Problem sind Infektionen jeneder Art, die die Nierenfunktion weiter verschlechtern. Lokale Zysteninfektionen (z.B. nach Ruptur einer Zyste) und Harnwegsinfektionen müssen frühzeitig erkannt und entsprechend antibiotisch behandelt werden. Das gleiche gilt für andere Infektionen (z.B. Lungenentzündungen, Wunden nach Verletzungen etc). Auch Medikamente, unter ihnen Schmerzmittel aus der Reihe der nicht-steroidalen Antiphlogi-

stika, verschlechtern bei häufiger Einnahme langfristig die Nierenfunktion. Schmerzzuständen durch Zystennieren (siehe unten) muß natürlich effektiv begegnet werden. Die Schmerztherapie sollte daher vor allem mit dem behandelnden Nephrologen abgestimmt werden.

Ein besonderer weiterer kritischer Faktor ist das Rauchen. Dies muß unter allen Umständen aufgegeben werden. Wir wissen, daß das Rauchen eine bestehende chronische Niereninsuffizienz weiter verschlechtert. Hinzu kommt bei der polyzystischen Nierenerkrankung der Umstand beziehungsweise die starke Vermutung, daß mögliche weitere, im Laufe des Lebens erworbene Erbgutschäden (in der Niere) die Zystenbildung verstärken können; dies kann durch das Rauchen mitgefördert werden.

Operative Therapien zur Behandlung oder Nierenfunktionsverbesserung der polyzystischen Nierenerkrankung stehen im Prinzip nicht zur Verfügung. Die operative Verkleinerung oder Verödung von multiplen Zysten hat keinen verbessernden Einfluß auf die Nierenfunktion. Eine operative Entfernung von einzelnen Zystennieren kann angezeigt sein bei unkontrollierbarem Bluthochdruck, schwersten Rücken- und Flankenschmerzen, massiven Blutungen durch Zystenrupturen sowie immer wieder auftretenden Zysteninfektionen. Hier ist natürlich im Einzelfall der Verlust an Nierenfunktion durch Organentfernung gegenüber den genannten Problemen abzuwägen. Die Punktion einzelner Zysten macht wirklich nur in Ausnahmefällen Sinn, etwa wenn bei noch nicht fortgeschrittener Zystenkrankheit einige riesenhafte Zysten anatomisch so ungünstig liegen, daß sie zu relevanten Harnabflußbehinderungen mit Harnaufstau und Infektionen führen. Bei solchen Spezialfällen sollte eine enge Zusammenarbeit zwischen Nephrologen und Urologen erfolgen.

Neben den erwähnten Möglichkeiten zur Progressionshemmung zeichnen sich in der jüngsten Zeit Entwicklungen ab, die Forschungsergebnisse auf der Basis medikamentöser Studien im Tiermodell auch zur konkreten Therapieoption im Menschen werden las-



Histologisches (=feingewebliches) Bild einer Zystenniere im Rattenmodell. Man erkennt teilweise sehr große Löcher (=Zysten), die das umliegende Nierengewebe verdrängen, und im Verlauf dort zu Vernarbungsvorgängen führen. Analog ist die Situation beim Menschen.

sen könnten. Hierbei handelt es sich um die bereits oben erwähnten Substanzen (EGFR-Thyrosinkinase-Inhibitoren sowie Vasopressin(V2)-Rezeptorantagonisten), welche im Tiermodell die Zystenbildung und den Nierenfunktionsverlust verringern konnten.

Die erstere Substanzgruppe konnte in vielen, aber nicht bei allen untersuchten Zystenmodellen, ihre günstigen Wirkungen zeigen. Untersuchungen am Menschen, das heißt, zunächst an gesunden Personen, wurden initiiert, um Verträglichkeit und Nebenwirkungen dieser Substanzgruppe zu untersuchen. Hier bleibt abzuwarten, ob und wann entsprechende Substanzen bei ADPKD-Patienten eingesetzt werden.

Die letztere Gruppe hat den Sprung vom Tiermodell zum Menschen bereits vollzogen. Vasopressin(V2)-Rezeptorantagonisten sind Substanzen, die reines Wasserausscheiden (nicht zu verwechseln mit Diuretika!) und werden daher Aquaretika genannt. Diese Substanzen (führende Vertreter sind OPC-41061 [=Tolvaptan] sowie OPC-31260 und verwandte Stoffe) werden bereits hinsichtlich anderer Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Tolvaptan) beim Menschen getestet. In der Zystennierenforschung hatte sich gezeigt, daß ein wichtiger Botenstoff, der unter anderem für die Zystenbildung mitverantwortlich gemacht wird, das sogenannte cyclische AMP (cAMP), durch die Vasopressin-Rezeptorantagonisten gehemmt wird und somit die günstige Wirkung auf die Zystenhemmung erklärt wird. Diese Beobachtungen sind schon jetzt von praktischer Relevanz, da man daraus ableiten

kann, daß Stoffe wie Koffein (die generell den Botenstoff cAMP in seiner Menge erhöhen) bei Zystennierenpatienten zu vermeiden sind. Aktuell sind bereits Studien bei ADPKD-Patienten angelaufen, die die Effektivität und Sicherheit von Tolvaptan untersuchen. Die Studie wird unter der Federführung der Firma Otsuka Pharmaceuticals geleitet.

Zusammenfassend bleibt die therapeutische Beeinflussung der polyzystischen Nierenerkrankung sehr schwierig. Das, was aktuell zur Progressionshemmung möglich ist, wurde aufgezeigt. Es ist klar, daß in Zukunft weitere Studien am ADPKD-Patienten durchgeführt werden müssen, um beobachtete positive Wirkungen von Substanzen, sei es an Tiermodellen und am Menschen, weiter zu vertiefen beziehungsweise zu bestätigen. Hier werden auch in Zukunft Substanzen, die zur Behandlung von anderen chronischen Nierenerkrankungen erprobt werden, für die ADPKD von Bedeutung sein. Allerdings sollten diese Substanzen auch sicher sein und mit wenigen Nebenwirkungen behaftet, da sie vermutlich über einen langen Zeitraum eingenommen werden müssen. Auch hier wird gelten, daß immer nur die frühzeitig einsetzende Therapie am besten wirken kann!

Anmerkung der Redaktion:

Zur gesamten Thematik der Zystennieren steht Ihnen Dr. Nicholas Obermüller in einer „Diatra-Journal-Telefon-Sprechstunde“ am Dienstag, 7. März 2006, zur Verfügung. Sehen Sie dazu die Seiten 6 und 7.