Glomerulopathien

Hans-Peter Marti, Alexandre Hertig, Béatrice Mougenot, Eric Rondeau

Einleitung

Allgemeinärzte und Nephrologen stehen einer immer grösseren Zahl älterer Patienten gegenüber, die immer schwerer krank sind. Dazu gehört auch eine stetig zunehmende Zahl von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz [1, 2]. Eine Nierenersatztherapie ist bei diesen Patienten lebensrettend. Die Kosten dafür sind allerdings hoch: In der Schweiz belaufen sie sich in der Grössenordnung von 50 000 bis 100 000 CHF pro Jahr – je nach Art der Dialysetherapie. In der Schweiz müssen wir pro Jahr mit etwa 100 bis 150 Patienten auf 1 Million Einwohner rechnen, die neu eine Behandlung für eine terminale Niereninsuffizienz benötigen [1]. Zusätzlich zu dieser finanziellen Belastung ist eine Dialyse oder Nierentransplantation auch für den betroffenen Patienten aufwendig und oft mühsam [2, 3]. So muss alles unternommen werden, um einer terminalen Niereninsuffizienz vorzubeugen! Um diesem Ziel näher zu kommen, müssen neben den Nephrologen auch die Allgemeinärzte die häufigsten Ursachen der terminalen Nierenerkrankung kennen.

In der Nierenrinde liegen die Glomeruli, die ein komplexes Filtersystem darstellen, welches das Blut von den Kapillaren in den Innenraum der Bowman-Kapsel filtriert. Gesunde Nieren Erwachsener produzieren täglich etwa 180 l Primärharn. Wichtige Blutbestandteile wie Albumin und Gerinnungsfaktoren werden zurückgehalten, Wasser und kleine gelöste Teilchen passieren die Filtermembran ungehindert. Diese besteht aus glomerulären Epithelzellen (Podozyten), glomerulären Kapillaren mit gefensterten Endothelien und der glomerulären Basalmembran, die von Podozyten und Endothelzellen gebildet wird. Das Mesangium mit Mesangiumzellen und extrazellulärer Matrix füllt die Räume zwischen den Kapillarschlingen aus.

Glomerulopathien sind durch strukturelle und funktionelle Schäden an den Nierenglomeruli, sei es entzündlichen oder nicht entzündlichen Ursprungs, gekennzeichnet. Im engeren Sinn steht der Begriff Glomerulonephritis für eine entzündliche Veränderung der Glomeruli. Beispiele von Erkrankungen der Glomeruli nicht entzündlicher Ursache sind die diabetische Nephropathie und die Amyloidose.

In westlichen Ländern ist die Glomerulonephritis die dritthäufigste Ursache einer terminalen Niereninsuffizienz – nach dem Diabetes und der Hypertonie – und liegt bei etwa 15% dieser Patienten vor [1, 4]. Wenn man noch die diabetische Nephropathie hinzuzählt, die für etwa 20 bis 45% aller terminalen Niereninsuffizienzen verantwortlich ist, dann stehen Glomerulopathien an der Spitze der Ursachen für eine terminale Niereninsuffizienz. Die Prävalenz terminaler Niereninsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 liegt mit 40% höher als bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (5 bis 10%). Allerdings ist die Prävalenz eines Typ-2-Diabetes an sich höher, so dass letztlich ein grösserer Anteil der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz an Diabetes Typ 2 leidet als an Typ 1 [5]. Schliesslich steht bei vielen hypertensiven Patienten mit Nierenversagen eine nicht diagnostizierte Glomerulonephritis hinter dem Geschehen.

Weltweit stellt die Glomerulonephritis vermutlich die häufigste Ursache für ein terminales Nierenversagens dar [4] wegen der Vielzahl der Infektionserreger (wie beispielsweise Malariaplasmodien), die eine Glomerulonephritis verursachen können. Eine Tatsache ist, dass auf jeden Patienten mit einer manifesten, behandlungsbedürftigen Glomerulonephritis etwa 5 bis 10 Fälle mit nicht klinisch manifester und nicht diagnostizierter Erkrankung fallen [4].

In dieser Übersicht werden die heute bevorzugten Konzepte für die Diagnose und Behandlung von Glomerulopathien diskutiert. Dabei wird das Schwergewicht zum einen auf die verschiedenen Formen der Glomerulonephritis, zum anderen auf die häufigste Glomerulopathie, die diabetische Nephropathie, gelegt.

Klassifikation

Die Glomerulopathien werden hauptsächlich aufgrund ihrer Morphologie und Ätiologie klassifiziert. Glomerulopathien können als primär renale Störung oder sekundär im Rahmen systemischer Erkrankungen entstehen, insbesondere bei Diabetes mellitus, bei Infektionen, Vaskulitiden oder systemischem Lupus erythematodes (SLE). So werden die Glomerulopathien ganz allgemein aufgrund ihrer Entstehung in die beiden erwähnten Hauptgruppen eingeteilt – wie in Tabelle 1 zusammengefasst [6]. Eine weitere Unterteilung erfolgt aufgrund der Morphologie, d.h. aufgrund des Vorliegens oder Fehlens proliferativer Veränderungen in den betroffenen Glomeruli, z.B.

Korrespondenz:
Dr. med. H.P. Marti
INSERM U489 et Service
de néphrologie A
Hôpital Tenon
4, rue de la Chine
F-75020 Paris

hpmarti@bluewin.ch

Tabelle 1.
Klassifikation der glomerulären Erkrankungen (adaptiert nach [6]).

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

GN = Glomerulonephritis, RPGN = «rapidly progressive» (rasch progrediente) Glomerulonephritis
* oft unter dem Bild der nekrotisierenden Glomerulonephritis (RPGN)

Tabelle 2. Klassifikation der Vaskulitiden [8, 9, 60].

Grösse der Gefässe	Vaskulitis ohne Granulome	Vaskulitis mit Granulomen
grosse Gefässe		Arteriitis temporalis (Riesenzellarteriitis)
		Takayasu-Krankheit
mittelgrosse Gefässe	Panarteriitis nodosa	
	Kawasaki-Syndrom	
kleine Gefässe	mikroskopische Polyangiitis*	Wegenersche Granulomatose*
	Henoch-Schönlein-Purpura	Churg-Strauss-Syndrom*
	kryoglobulinämische Vaskulitis	
	kutane leukozytoklastische Vaskulitis	
	Lupusvaskulitis, rheumatische Vaskulitis	
	Goodpasture-Syndrom	

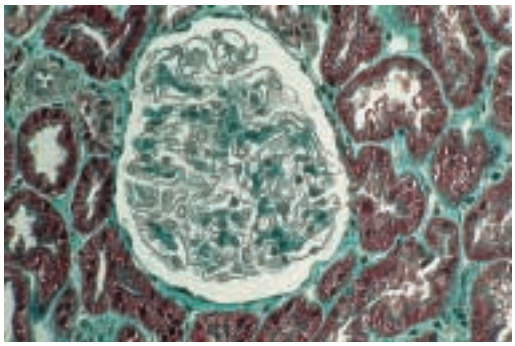
* ANCA-assoziierte Vaskulitis der kleinen Gefässe

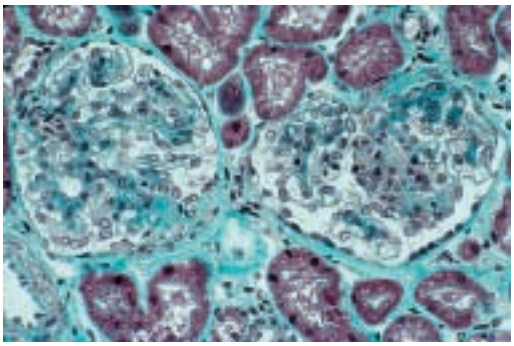
der Proliferation vorhandener glomerulärer Zellen (wie Mesangiumzellen) und/oder der Infiltration externer Zellen (wie Leukozyten). Insgesamt gilt die IgA-Nephropathie als die weltweit häufigste Form einer primären Glomerulonephritis [7].
Vaskulitiden führen oft zu schweren Formen einer nekrotisierenden Glomerulonephritis (auch sog. «crescentic» Glomerulonephritis mit extrakapillärer Proliferation, d.h. Halbmondbildung). Systemische Vaskulitiden lassen sich aufgrund der Grösse der befallenen Gefässe, des Vorhandenseins oder Fehlens einer granulomatösen Entzündung sowie der Präsenz zirkulierender antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper (ANCA) einteilen. Eine Zusammenfassung zeigt Tabelle 2 [8–10]. Vaskulitiden können auch sekundär im Rahmen anderer Erkrankungen auftreten wie beim SLE oder der chronischen Polyarthritis [8]. Das Zusammentreffen einer vaskulären Entzündung und einer Glomerulonephritis deutet ganz allgemein auf eine Vaskulitis der kleinen Gefässe hin [9].
Abbildung 1 zeigt ausgewählte histologische Präparate zur Illustration der verschiedenen Arten einer Glomerulonephritis.

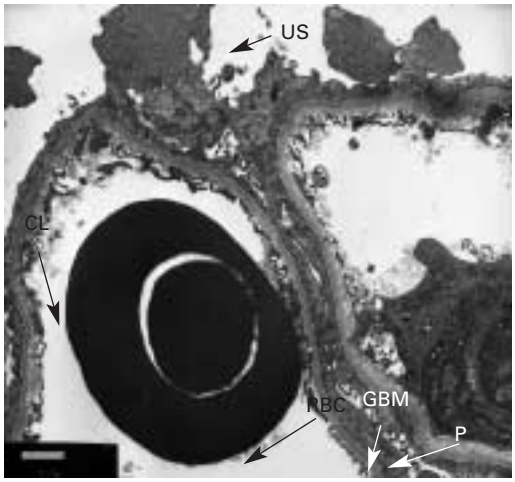
Pathogenese

Eine Glomerulonephritis kann vererbt oder erworben auftreten. Dank verfeinerter molekularer Diagnostik werden laufend neue Formen hereditärer oder familiärer Glomerulonephritiden identifiziert. Bekannte Beispiele sind das kongenitale nephrotische Syndrom sowie Fälle fokaler und segmentaler Glomerulosklerose und von IgA-Nephropathie [11–14]. Eine erst kürzlich beschriebene Form einer erworbenen Glomerulonephritis ist die durch Antikörper gegen die neutrale Endopeptidase entstandene, pränatale, membranöse Nephropathie [15].
Bei vielen Formen der Glomerulonephritis ist keine klar definierte Ätiologie bekannt. Immer mehr erkennt man aber die wichtige Rolle, welche Infektionen dabei spielen. Neben den wohl bekannten Bakterien wie den eine Nephritis verursachenden Formen der β-hämolysierenden Streptokokken vom Typ A, gibt es eine Reihe von virusassoziierten Glomerulonephritiden, insbesondere bei Hepatitis B und C (oft begleitet von einer Kryoglobulinämie) sowie bei einer HIV-Infektion, aber auch von weniger bekannten Viren wie Parvovirus B19 [16, 17]. Zudem können persistierende Viren zuerst eine Glomerulonephritis und später eine maligne Erkrankung, vor allem des lymphatischen und hämopoetischen Systems, hervorrufen – möglicherweise über einen gemeinsamen pathogenetischen Weg [17].
Viele schädigende Einflüsse können humorale oder zelluläre Immunreaktionen hervorrufen, was die Bildung und Ablagerung von Immunkomplexen in den Glomeruli oder zelluläre Immunreaktionen mit glomerulären Antigenen zur Folge hat [4, 17]. Ein bekanntes Beispiel ist die Glomerulonephritis beim Goodpasture-Syndrom, welche durch Antikörper gegen die glomeruläre Basalmembran (Anti-GBM-Antikörper) hervorgerufen wird. Auch nicht-immunologische Schädigungen der Glomeruli kommen vor, z.B. als Folge einer arteriellen Hypertonie oder Ischämie. Abbildung 2 zeigt ein stark vereinfachtes Schema wichtiger pathogenetischer Mechanismen der Glomerulonephritis.
Unter den zahlreichen Entzündungsmediatoren spielen Angiotensin-II (AT-II) und «transforming growth factor-β» (TGF-β) eine besonders wichtige Rolle. Neueste eigene Studien und von anderen Forschergruppen haben die wichtige Rolle von «vascular endothelial growth factor» (VEGF, [18]), «plasminogen ac-

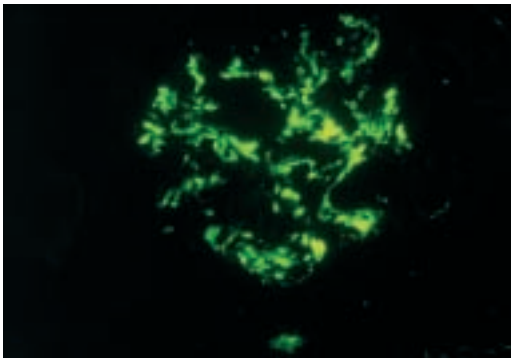
Abbildung 1.
Histologie der Glomerulonephritis. A/B. Glomeruläre Minimalläsion. (A) Ansicht eines normalen Glomerulus im Lichtmikroskop Trichromfärbung nach Masson Goldner, Original 312fache Vergrösserung. (B) Glomeruläre Kapillarschlingen mit deutlicher Rückbildung (Verwischung) der Fortsätze der Podozyten (US: Primärharnlumen, CL: Kapillarlumen, RBC: Erythrozyt, P: Podozyt, GBM: glomeruläre Basalmembran, E: Rückbildung der Sekundärfortsätze der Podozyten). Elektronenmikroskopisches Bild, Balken = 1 µm, Original 5000fache Vergrösserung.
C. Membranöse Nephropathie. Das immunfluoreszenzmikroskopische Bild zeigt entlang der Kapillarwände diffuse granuläre IgG-Ablagerungen. Original 500fache Vergrösserung.
D. Diabetische Glomerulosklerose. Verdickung des Mesangiums, die einen grossen Knoten mit geschichteter Struktur bildet, umgeben von einer aneurysmatischen Kapillare. Silberfärbung, Original 312fach vergrössert.
E/F. IgA-Nephropathie (Berger-Nephritis). (E) Segmentale Zellproliferation im rechten Glomerulus. Segmentale Zellproliferation und Sklerose mit Adhäsion an der Bowman'schen Kapsel im linken Glomerulus. Zu beachten ist die leichte Ausweitung des Mesangiums. Trichromfärbung nach Masson Goldner, Original 312fach vergrössert. (F) IgA-Ablagerungen im Mesangium. Immunfluoreszenzmikroskopie, Original 312fach vergrössert.
G/H. Diffuse proliferative Lupusnephritis (WHO-Klassifikation Typ IV). (G) Vorwiegend mesangiale Zellproliferation in einem Segment rechts im Glomerulusknäuel. Auffallende Verdickung der Kapillarwände durch subendotheliale Immunablagerungen («wire drops») in einem anderen Segment links. PAS-Färbung, Original 312fach vergrössert. (H) Im Mesangium und vor allem in den Kapillaren glomeruläre IgG-Ablagerungen mit einigen intraluminalen Thrombi. Zu beachten sind die feinen granulären Ablagerungen längs der Bowman-Kapsel und den tubulären Basalmembranen. Immunfluoreszenzmikroskop, Original 312fach vergrössert.

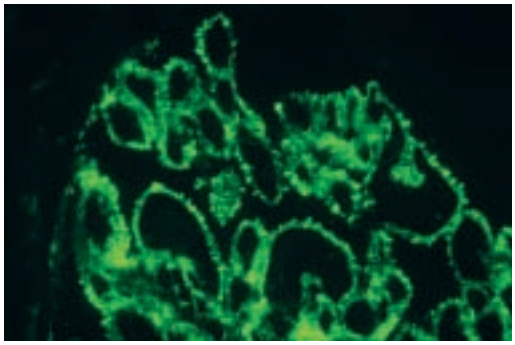

A

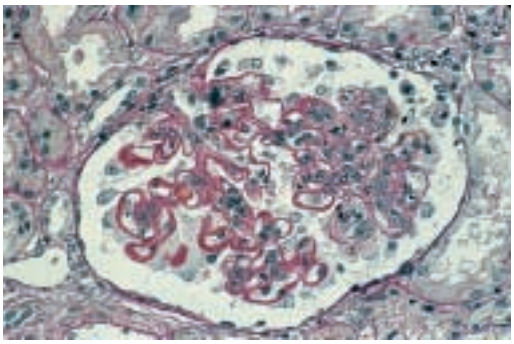

E

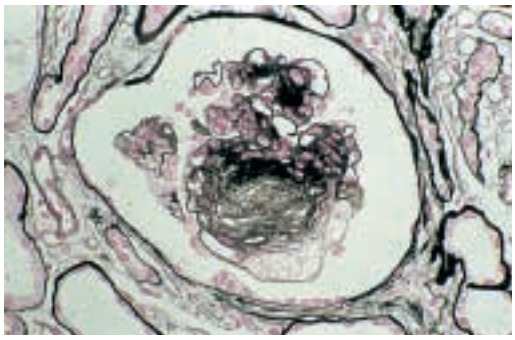


B


F


C


G


D

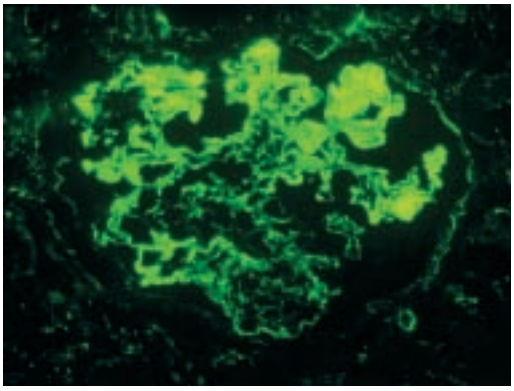
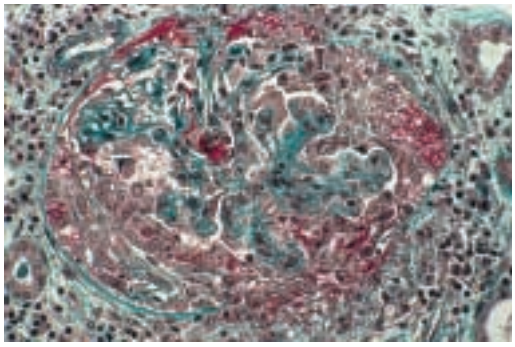

H

Abbildung 1 Forts.
I. Rasch progrediente Glomerulonephritis («crescentic glomerulonephritis»). Zellen in halbmondförmiger Anordnung, Erythrozyten und Fibrin im Primärharnlumen. Zu beachten ist die Ruptur der Bowman-Kapsel (unten rechts) und das entzündliche Infiltrat im Interstitium. Trichromfärbung nach Masson Goldner, Original 312fach vergrössert.
K. Goodpasture-Syndrom. Diffuse linienförmige IgG-Ablagerungen längs der glomerulären Basalmembran Immunfluoreszenzmikroskopie, Original 312fach vergrössert.


I

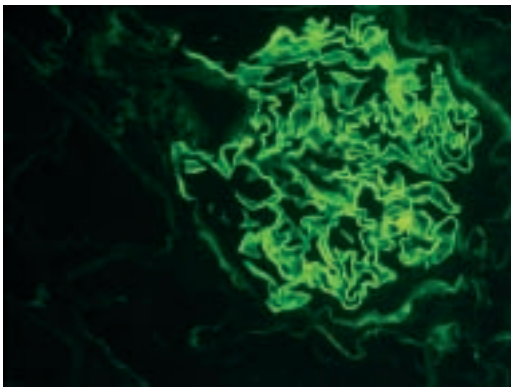
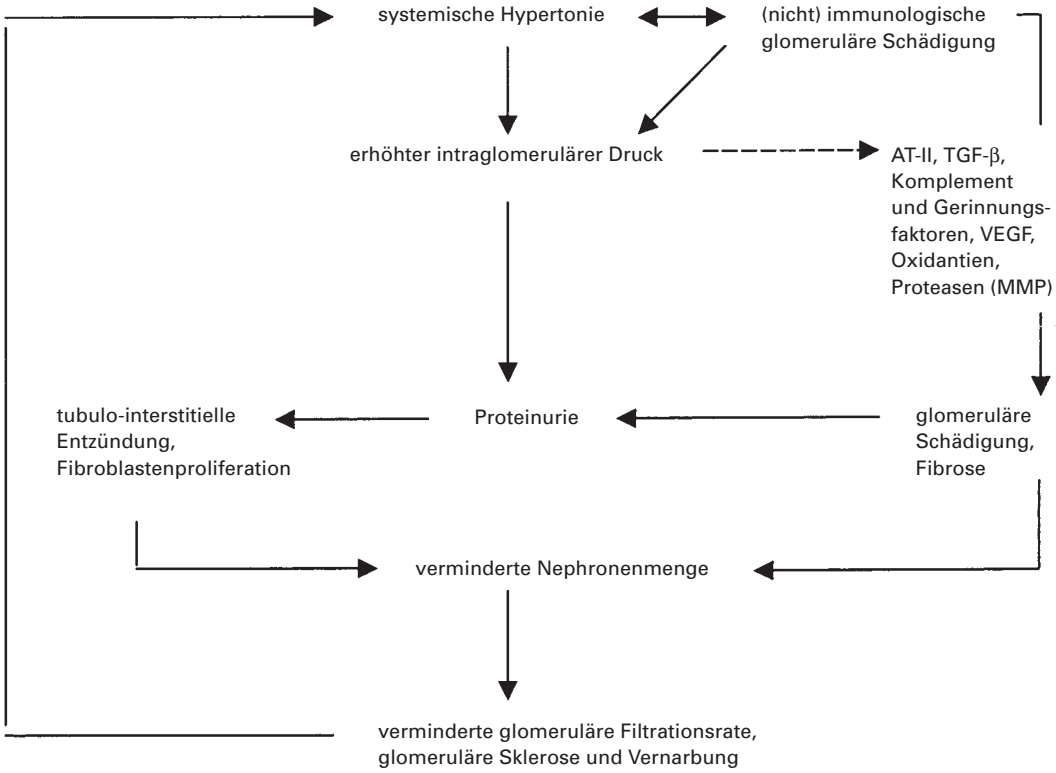

K

Abbildung 2.
Pathogenetische Mechanismen bei der Glomerulonephritis (adaptiert nach [30, 61]).



tivator inhibitor type-1» (PAI-1, [19]) Thrombin [20] und Matrixmetalloproteinasen (MMP, [21, 22]) gezeigt.
Für die Entstehung der diabetischen Nephropathie spielen die Hyperglykämie, die Hypertonie, erhöhte Cholesterinspiegel, die ethnische Herkunft (nicht-weisse Rassen), Rauchgewohnheiten sowie zunehmendes Alter eine Rolle [5]. Eine Hyperglykämie kann eine Nephropathie auf verschiedene Art begünstigen, so durch Bildung von «advanced glycated end products» (AGE), Verdickung der glomerulären Basalmembran sowie vermehrter Synthese extrazellulärer Matrix (ECM) [5].

Klinisches Bild

Je nach Schwere des entzündlichen Prozesses führt die Schädigung der Glomeruli zu einer Beeinträchtigung der selektiven Filterfunktion der Niere und zu einer Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) [23].
Blutbestandteile, die ansonsten nicht filtriert werden, passieren dann die Filtermembran und werden mit dem Urin ausgeschieden. Art und Schwere des Entzündungsprozesses bestimmen das Ausmass der Hämaturie und Proteinurie sowie den Grad anderer Funktionsstörungen wie verminderte GFR mit Flüssigkeitsretention aufgrund von Schäden an Glo-

Tabelle 3.
Klinische Erscheinungsbilder der Glomerulonephritis [6, 23, 24].

Asymptomatische, isolierte Hämaturie und/oder geringgradige Proteinurie	
chronisches Nierenversagen	
nephritisches Syndrom	Hypertonie, akutes Nierenversagen, Hämaturie, Erythrozytenzylinder, Proteinurie verschiedenen Grades
nephrotisches Syndrom	ausgeprägte Proteinurie (>3 g/Tag), Ödeme, Hypalbuminämie, Hyperlipidämie, Lipidurie
Rasch progrediente Glomerulonephritis	Nierenversagen (im allg. ≥50% Funktionsverlust innerhalb von Wochen bis Monaten [24]), Hämaturie sowie Proteinurie und Hypertonie verschiedenen Ausmasses

Tabelle 4. Verschiedene Grade von Proteinurie.

Grad der Proteinurie	Proteinmenge
normale Proteinausscheidung	40–80 mg/Tag
pathologische Proteinurie	>150 mg/Tag
Mikroalbuminurie	30–300 mg/Tag
tubulär, bei erhöhtem Plasmaprotein (Überlastungsproteinurie), funktionell, orthostatische Proteinurie	≤2 g /Tag
glomeruläre Proteinurie (nephrotisches Syndrom)	>3 g/Tag*

* Glomerulopathien können auch mit geringgradiger, diagnostisch nicht verwertbarer Proteinurie einhergehen

meruli und – oft damit verbunden – an Tubuli. Dadurch entstehen verschiedene Krankheitsbilder, welche die in Tabelle 3 zusammengestellten, allerdings nicht immer klar unterscheidbaren Syndrome, bilden [6, 23, 24]. Wichtig: Manche Glomerulonephritiden können durchaus verschiedene Syndrome zur Folge haben und diese Syndrome können sich bei einzelnen Patienten stark überlappen, insbesondere ein nephrotisches und ein nephritisches Syndrom. Besonders gefürchtet ist die rasch progrediente Glomerulonephritis (akut nekrotisierende Glomerulonephritis, «crescentic glomerulonephritis»), welche zu einer persistierenden Nierenschädigung führt. Diese Form kann u.a. Folge einer primären Niereneerkrankung, einer Vaskulitis, eines SLE oder Goodpasture-Syndroms sein.

Im klinischen Alltag spricht man von einem nephrotischen Syndrom bei einer Proteinausscheidung von mehr als 3 g in 24 Std. [6] (Tab. 4). Es gibt allerdings auch andere Definitionen, wie z.B. >3 g/1,73 m^2 Körperoberfläche [24] oder >3,5 g/1,73 m^2 [23, 25]. Wesentlich bleibt, dass eine Proteinurie dieser Grössenordnung Ausdruck einer Schädigung der Glomeruli und somit ein ungünstiges prognostisches Zeichen darstellt [4, 26]. Neben dieser schweren Proteinurie gehören auch Ödeme, Hypalbuminämie, Hyperlipidämie sowie eine Lipidurie zum nephrotischen Syndrom [23].

Aufgrund des Vorliegens eines nephrotischen Syndroms lässt sich nicht auf das zugrunde liegende histologische Bild schliessen. Das nephrotische Syndrom kann bei der diabetischen Nephropathie, bei glomerulären Minimalläsionen, membranöser Nephropathie und bei fokal segmentaler Glomerulosklerose vorkommen. Nebst dem Ausmass der Proteinurie sind Hypertonie, Niereninsuffizienz und männliches Geschlecht wichtige Risikofaktoren für ein rasches Fortschreiten einer Nephropathie [4, 26, 27, 30].

Die diabetische Nephropathie zeigt sich zuerst mit einer erhöhten GFR (Hyperfiltration), danach mit einer Mikroalbuminurie bis hin zu einer manifesten Proteinurie. Schliesslich tritt eine fortschreitende Abnahme der GFR, begleitet von einer arteriellen Hypertension, auf. Bei Diabetikern ist eine Mikroalbuminurie (Tab. 4) ein früher Hinweis auf eine Nephropathie und ein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität [28]. Ein grosser Teil der Typ-2-Diabetiker haben bereits eine Mikroalbuminurie, wenn sie erstmals den Arzt aufsuchen, denn die Diagnose eines Diabetes mellitus wird oft spät gestellt. Wenn nicht unverzüglich mit einer Therapie begonnen wird, entwickeln etwa 30% dieser Diabetiker eine manifeste Proteinurie [28]. In etwa 50% der Typ-1-Diabetiker mit Proteinurie kommt es zur terminalen Niereninsuffizienz innerhalb von 10 Jahren [28]. Oft tritt eine terminale Niereninsuffizienz nur deshalb nicht auf, weil diese Patienten vorher an einer koronaren Herzerkrankung sterben [5].

Unwohlsein mit Gewichtsabnahme, Fieber, Nachtschweiss, Arthralgien, Myalgien und Hämoptyse sind verdächtig auf eine Systemerkrankung, vor allem eine Vaskulitis oder einen SLE. Klinische Symptome wie Exanthem (oft als Purpura), Arthritis, Sinusitis und Mononeuritis multiplex sprechen zusätzlich für eine Systemerkrankung.

Diagnostische Abklärung

Besteht ein Verdacht auf Glomerulonephritis, so ist sofort abzuklären, ob eine Grundkrankheit vorliegt und ob die Glomerulonephritis erfolgversprechend behandelt werden kann. Zudem müssen der Schweregrad der Schädigung abgeschätzt und mögliche Ursachen (wie Medikamente, Infektion, Malignom) identifiziert werden, um diese ausschalten zu können. Zuerst wird die Anamnese erhoben, wobei vor allem die Familienanamnese (z.B. familiäre Formen einer Glomerulonephritis, Hämaturie aufgrund des Syndroms der dünnen Basalmembran), Medikamentenexposition (z.B. nicht-steroidale Entzündungshemmer, NSAR), Drogenabusus (beispielsweise Heroin), Infektionen und

Tabelle 5. Serologische Abklärungen bei Glomerulonephritis [4, 23]*.

Antinukleäre Antikörper (ANA), Anti-DNA-Antikörper, ANCA-Antikörper, Anti-GBM-Antikörper, Komplement (C3, C4, CH50)
Kryoglobuline, Rheumafaktor, Paraproteine (Leichtketten)
Serologische Tests für Infektionen (Hepatitis B and C, HIV, Streptokokken, Malaria)
* Die Anzahl Tests je nach klinischer Situation einschränken!

Tabelle 6.
Wichtige Indikationen für eine Nierenbiopsie bei Glomerulopathien.

Nierenversagen (Nutzen bei Fällen von chronischem oder sehr fortgeschrittenem Nierenversagen fraglich)
Proteinurie im oder beinahe im nephrotischen Bereich
Isolierte Hämaturie und/oder geringgradige Proteinurie (<1 g/Tag) bei (Verdachts)fällen von Systemerkrankungen oder vererbten Erkrankungen wie Vaskulitis, SLE, Goodpasture-Syndrom, Alport-Syndrom sowie bei potentiellen Lebendnierenspendern
Diabetische Nephropathie: bei zweifelhafter Diagnose oder wenn der Verdacht auf eine Glomerulonephritis als Begleiterkrankung besteht
Steroidresistentes nephrotisches Syndrom bei Kindern

das Vorliegen von Allgemeinsymptomen (Unwohlsein, Fieber, Gewichtsverlust) wichtig sind. Bei der klinischen Untersuchung ist der Blutdruck wichtig. Zudem gehört auch die Untersuchung auf mögliche Endorganschädigungen wie eine hypertensive Retinopathie dazu. Wichtig ist auch die Suche nach Ödemen sowie nach oben erwähnten Systemerkrankungen.

Es folgen Laboruntersuchungen von Blut und Urin. Die Hämaturie bei einer Glomerulonephritis ist durch viele dysmorphe Erythrozyten gekennzeichnet. Allerdings braucht es für diese Untersuchung ein Phasenkontrastmikroskop – und überdies hängt die Untersuchung stark vom Untersucher ab; dies schränkt ihren Nutzen für den Allgemeinpraktiker ein. In der Praxis kann man davon ausgehen, dass es sich um eine Hämaturie glomerulären Ursprungs handelt, wenn Hämaturie und Proteinurie und/oder Erythrozytenzylinder zusammen vorliegen.

Das Ausmass der Proteinurie kann entweder mittels 24-Stunden-Urin oder mittels Protein/Kreatinin-Quotienten in einer Einzelprobe (vorzugsweise Morgenurin) quantifiziert werden [29–31]. Die Eiweissausscheidung über 24 Stunden in g wird berechnet aus dem gemessenen Protein (g)/Kreatinin (µmol)-Quotienten, multipliziert mit der erwarteten täglichen Kreatininausscheidung. Zur Berechnung dieser letzteren kann die Formel nach Cockroft und Gault [32] wie folgt verwendet werden:

Kreatininausscheidung in µmol in 24 Stunden = 1,2 × [140 – Alter (in Jahren)] × Körpergewicht (kg).

Bei Frauen multipliziert man diesen Wert noch mit 0,85, um der geringeren Kreatininproduktion beim weiblichen Geschlecht Rechnung zu tragen.

Eine vorübergehende Erhöhung der Proteinausscheidung kann aufgrund körperlicher Anstrengung, Hypertonie, Harnwegsinfekten, Herzinsuffizienz und Fieber entstehen. Bei Diabetikern sollte der Urin einmal im Jahr auf Protein (Mikroalbuminurie) untersucht werden [28].

Die Routineuntersuchung des Blutes beinhaltet eine vollständige Blutanalyse (renale Anämie) sowie die alkalische Phosphatase (erhöhte Werte können auf eine renale Osteopathie als Folge einer chronischen Niereninsuffizienz hinweisen). Gewöhnlich sind serologische Untersuchungen für Systemerkrankungen wie Lupus erythematodes, ANCA-positive Vaskulitis oder virale Infekte angebracht (Tab. 5).

Eine Ultrasonographie ist wichtig, um Harnwegsobstruktionen oder eine Nierenarterienstenose auszuschliessen (Duplexsonographie), des weiteren auch für den Nachweis einer allfällig erhöhten Echodichte der Nierenrinde bei einer Glomerulonephritis.

Bei den meisten Patienten ist allerdings eine Nierenbiopsie zur Abklärung angebracht, um die Art der Glomerulonephritis, den Schweregrad der Entzündung sowie die Reversibilität zu eruieren [4]. Die histologische Untersuchung des Biopsiematerials ist komplex. Sie beinhaltet Lichtmikroskopie, Immunfluoreszenzmikroskopie und Elektronenmikroskopie. Tabelle 6 fasst die wichtigsten Indikationen für die histologische Untersuchung zusammen. Insbesondere bei der Möglichkeit einer späteren Nierentransplantation muss vorgängig unbedingt eine genaue Diagnose gestellt werden, weil ein – möglicherweise deletäres – Rezidiv im Transplantat auftreten kann [33].

Eine typische diabetische Nephropathie braucht nicht histologisch bestätigt zu werden. Eine Biopsie ist bei Diabetikern dann angezeigt, wenn Verdacht auf eine (allenfalls koexistierende) Glomerulonephritis anderer Art besteht, wie z.B. bei kurz dauerndem Diabetes (weniger als 5 bis 10 Jahre), bei Fehlen einer diabetischen Retinopathie und Neuropathie (insbesondere beim Typ-1-Diabetes), bei rasch abnehmender Nierenfunktion oder aber bei gleichzeitigem Vorliegen einer anderen Systemerkrankung (z.B. zirkulierende ANCA-Antikörper).

Nach wie vor besteht Unklarheit, wie bei Patienten mit isolierter Hämaturie nach Ausschluss eines malignen Urogenitaltumors, einer Infektion, eines Traumas oder einer Kristallurie (Kalzium, Harnsäure oder Oxalat) vorzugehen ist. Ein beträchtlicher Teil dieser Patienten hat eine IgA-Nephropathie. Wenn keine Risikofaktoren für ein Fortschreiten der

Nephropathie vorliegen, kann man aber die Durchführung der Biopsie auf später verschieben [30]. In Fällen isolierter Hämaturie kann die Nierenbiopsie allerdings trotzdem indiziert sein (z.B. bei SLE oder möglicher Lebendorganspende).
Vor allem bei Vorliegen einer membranösen Nephropathie oder einer glomerulären Minimalläsion empfiehlt es sich, in einem vernünftigen Rahmen, nach einem Tumorleiden zu suchen (Thoraxröntgen, Abdomensonographie und Serumeiweisselektrophorese wegen einer Paraproteinämie), in gewissen Fällen sogar zusätzlich mittels invasiver Untersuchungen wie Kolonoskopie [17, 34]. Bei Patienten über 60 Jahre, bei denen neu ein nephrotisches Syndrom festgestellt wird, wurde in bis zu 20% ein maligner Tumor nachgewiesen [34]. Vor allem, wenn eine immunsuppressive Therapie neu begonnen oder intensiviert werden soll, sollte man sich überlegen, ob nicht vorher ein Tumor ausgeschlossen werden sollte.

Therapeutische Möglichkeiten

Manche Formen der Glomerulonephritis verlangen keine spezifische Therapie. Andere wiederum stellen eigentliche medizinische Notfälle dar. In der Literatur finden sich etliche Arbeiten, die vertiefte Übersichten über das therapeutische Vorgehen bringen [2, 4, 7–9, 30, 35–37]. Im folgenden werden nur die wesentlichsten Punkte aufgeführt.
Stets soll nach der zugrunde liegenden Ursache der Glomerulonephritis gesucht und diese ausgeschaltet oder behandelt werden; wichtige Beispiele sind, wie bereits erwähnt, Medikamente (z.B. NSAR, Gold), toxische Substanzen (z.B. Heroin), Infektionen, maligne Tumoren, Diabetes mellitus und systemische entzündliche Erkrankungen (Vaskulitis, SLE).
Auf jeden Fall sind eine optimale Blutdruckkontrolle sowie die Reduktion der Proteinurie von entscheidender Bedeutung. Eine Proteinurie kann selbst ein wesentlicher pathogenetischer Faktor sein, da diese eine Schädigung der Tubuli und in der Folge davon eine tubulo-interstitielle Entzündung nach sich zieht [38, 39]. Die empfohlene Zielgrösse für den Blutdruck bei Patienten mit Glomerulonephritis ist <125/75 mm Hg, bei einer Proteinurie von >1 g/Tag und <130/80 mm Hg bei einer Proteinurie von <1 g/Tag [36].
Bei gleicher Blutdrucksenkung haben ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptor-Antagonisten einen grösseren Effekt auf die Proteinurie als andere Antihypertensiva [30, 35]. Der antiproteinurische und nephroprotektive Effekt dieser Medikamente beruht auf der Senkung des intraglomerulären Drucks sowie auf der Hemmung nicht-hämodynamischer Effekte des Angiotensin II wie maladaptive glomeruläre Hypertrophie, glomeruläre Sklerose und Veränderungen der Permeabilität der glomerulären Basalmembran [30]. Somit haben ACE-Hemmer und vermutlich auch Angiotensinrezeptor-Antagonisten klare Vorteile gegenüber anderen Antihypertensiva für die Prävention der Progression von Nierenerkrankungen, insbesondere beim Vorliegen einer Proteinurie (>1 g/Tag) [30, 38, 40, 41].
Neue Studien haben gezeigt, dass eine Kombination von ACE-Hemmern mit Angiotensinrezeptor-Antagonisten zusätzliche Vorteile bringen kann. Insbesondere lässt sich durch eine Kombination dieser Medikamente die Proteinurie unabhängig vom Blutdruck zusätzlich senken [42, 43]. In einer neuen Studie, in welcher 10 Patienten mit Glomerulonephritis untersucht wurden, senkten je ein ACE-Hemmer (Fasinopril) und ein Angiotensinrezeptor-Antagonist (Irbesartan) allein die Proteinurie von etwa 8 auf 5,1 g/Tag. Die Kombination hingegen bewirkte eine stärkere Reduktion auf 3,3 g/Tag – unabhängig von der Blutdrucksenkung [43]. Der mögliche additive renoprotektive Effekt bleibt weiter zu untersuchen [42]. Immerhin hat eine ganz neue Studie gezeigt, dass im Vergleich mit einer Monotherapie die Kombinationstherapie das Fortschreiten einer nicht-diabetischen Nephropathie bei Patienten mit starker und sogar bei solchen mit schwacher Proteinurie verzögerte [44].
In Fällen, wo ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptor-Antagonisten kontraindiziert oder zu wenig wirksam sind, sollten Kalziumantagonisten wie Diltiazem oder Verapamil, die nicht zu den Dihydropyridinen gehören, in Betracht gezogen werden, da auch sie die Proteinurie verbessern und die Progression diabetischer und nicht-diabetischer Nephropathien verlangsamen können [5, 45].
Auch bei der diabetischen Nephropathie sind ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptor-Antagonisten und – bis zu einem gewissen Grad – die nicht zu den Dihydropyridinen gehörenden Kalziumantagonisten in der Lage, das Fortschreiten der Krankheit hinauszuzögern, zum Teil wiederum unabhängig vom Effekt auf den Blutdruck [5]. Als Initialtherapie sind bei Diabetikern ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptor-Antagonisten zu bevorzugen. Beide eignen sich. Einige Autoren empfehlen allerdings, gestützt auf die Resultate klinischer Prüfungen, eher Angiotensinrezeptor-Antagonisten bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern mit Proteinurie und ACE-Hemmer bei Typ-1-Diabetikern mit Mikroalbuminurie oder Proteinurie [5]. Auch die Kombination von ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptor-Antagonisten kann bei Diabetikern mit Erfolg eingesetzt werden, um Proteinurie und Blutdruck noch weiter zu senken [46]. Wie oben erwähnt, können auch nicht zu den Dihydropy-

ridinen gehörende Kalziumantagonisten (Diltiazem, Verapamil) eingesetzt werden [5, 45].
Es ist wichtig, dass bei Diabetikern bereits bei einer Mikroalbuminurie mit ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptor-Antagonisten begonnen wird, unabhängig davon, ob eine Hypertonie vorliegt oder nicht [5]. Um die Niere optimal zu schützen, soll der Blutdruck so niedrig gehalten werden, wie es der Patient verträgt. Zumindest müssen die oben erwähnten Zielwerte für den Blutdruck erreicht werden.
Je nach Typ und Stadium der Glomerulonephritis ist auch eine spezifischere immunsuppressive Therapie angezeigt. Gewöhnlich werden Kortikosteroide, Cyclophosphamid, Azathioprin, Cyclosporin A oder Mycophenolat-Mofetil verwendet. Die spezifischen Indikationen für diese Medikamente hingegen sind oft kontrovers. Der Leser sei daher auf aktuelle Übersichtsarbeiten zur Therapie spezifischer Glomerulonephritiden verwiesen [7–9, 37, 47].
Vor allem ist das Erkennen einer rasch progredienten Glomerulonephritis wichtig. Nekrotisierende oder extrakapillär proliferative Formen einer Glomerulonephritis verlangen eine sofortige Einleitung einer immunsuppressiven Therapie, damit ein irreversibler Nierenschaden verhütet werden kann! Die Behandlung besteht hauptsächlich aus Cyclophosphamid, hoch dosierten Kortikosteroiden (Methylprednisolon) und in ausgewählten Fällen wie beim Goodpasture-Syndrom auch aus einer Plasmapherese [8–10, 37, 47, 48].

Die Rolle des Grundversorgers

Um zu entscheiden, wann ein Patient dem Nephrologen überwiesen werden soll, ist es nicht notwendig, die genaue Form der Glomerulonephritis bereits zu kennen [30]. Dieser Entscheid ist jedoch ausserordentlich wichtig, denn es bestehen heute, wie erwähnt, immer mehr Möglichkeiten, das Fortschreiten der Krankheit aufzuhalten [30, 49]. Wichtigstes Ziel der Behandlung von Nierenkranken ist und bleibt, die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz zu vermeiden, denn wenn eine Behandlung mittels Dialyse oder Nierentransplantation nötig wird, hat das eine hohe Morbidität und Mortalität zur Folge [3]. Patienten mit Anzeichen einer Glomerulonephritis müssen daher rasch überwiesen werden, damit man die Notwendigkeit einer Nierenbiopsie klären und eine geeignete Therapie einleiten kann. Wenn immer möglich sollte man die Patienten überweisen, bevor eine Niereninsuffizienz oder ein nephrotisches Syndrom auftreten. Alle Formen einer rasch progredienten Glomerulonephritis stellen medizinische Notfälle dar. Insbesondere wenn ein Fall von Nierenversagen unbekannter Dauer und Ursache, begleitet von Hämaturie/Proteinurie, manchmal auch Allgemeinsymptomen, entdeckt wird, sollte dies den Verdacht auf eine rasch progrediente Glomerulonephritis erwecken! Sofortige Überweisung oder mindestens engmaschige Kontrollen sind in diesen Fällen unerlässlich.
Bei der Nachbetreuung der Patienten ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Allgemeinarzt und Nephrologe wichtig, damit eine dem jeweiligen Fall angepasste Therapie zur Behandlung der Grundkrankheit, zur Kontrolle von Blutdruck, Anämie und Hyperparathyreoidismus durchgeführt werden kann. Die Grundversorger sind eine ganz wesentliche Stütze, wenn es darum geht, den Patienten bei der Stange zu halten, aber auch, um frühzeitig geeignete Lebend-Nierenspender zu finden, um eine vorsorgliche Nierentransplantation nach Knopp vor der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz zu ermöglichen [50].

Zukünftige Entwicklungen

Faszinierende neue Konzepte im Bereich der Therapie und der Diagnostik der glomerulären Erkrankungen erscheinen am Horizont.
Bei der Therapie dürften mehr und mehr therapeutische Konzepte, die in der Transplantationsmedizin zur Verhütung und Behandlung von Abstossungsreaktionen Anwendung finden, aber auch Behandlungskonzepte aus anderen Fachrichtungen wie der Onkologie auf die Behandlung entzündlicher glomerulärer Erkrankungen übertragen werden. Beispielsweise haben monoklonale Antikörper gegen Lymphozyten in frühen klinischen Studien bei der Glomerulonephritis bereits vielversprechende Resultate gezeigt [51, 52]. Eine weitere Möglichkeit, die Gentherapie, scheint heute noch recht weit von einer klinischen Anwendung entfernt. Immerhin, in einer ganz neuen Studie konnte die Entwicklung einer experimentellen Glomerulosklerose durch Applikation von Interleukin-10-exprimierende Adenoviren ins Parenchym erfolgreich verhindert werden [53].
Im Bereich Diagnostik wird die DNA-Microarray-Analyse dazu beitragen, neue Krankheiten zu identifizieren, wie die oben erwähnten genetischen Nierenerkrankungen [11, 12, 14, 54]. Moderne DNA-Microarray-Analysen erlauben die gleichzeitige Untersuchung von Tausenden von Genen (Genexpressionsprofile oder Transkriptomanalyse) in einem einzigen Experiment [55–59]. Solche Untersuchungen könnten zur Aufklärung pathogenetischer Mechanismen beitragen und erlauben, Gene zu identifizieren, welche reproduzierbare diagnostische Marker oder prognostische Indikatoren darstellen oder Ansatzpunkt für eine vor der Entwicklung eines irreversiblen Funktionsverlusts der Niere ein-

Quintessenz

- Häufigkeit: Glomerulopathien, diabetische Nephropathie und die Glomerulonephritiden, stellen die wichtigsten Ursachen einer terminalen Niereninsuffizienz dar.
- Die Klassifikation basiert auf der Unterscheidung primärer und sekundärer Formen der Glomerulonephritis sowie dem Vorhandensein oder Fehlen proliferativer Veränderungen im Glomerulus.
- Eine histologische Diagnose mittels perkutaner Nierenbiopsie sollte früh gestellt werden, idealerweise, bevor sich eine Niereninsuffizienz oder ein nephrotisches Syndrom entwickelt haben.
- Ätiologie: Bei jeder Glomerulonephritis muss man nach einer möglichen Ursache suchen und diese ausschalten oder behandeln. Die Ursache ist oft wichtiger als die Klassifikation.
- Der Allgemeinpraktiker spielt eine entscheidende Rolle bei der Früherkennung von Patienten mit Glomerulonephritis. Eine frühe Überweisung ist unbedingt nötig, damit eine genaue Diagnose gestellt und eine adäquate Therapie eingeleitet werden kann.
- Zur Betreuung von Patienten mit Glomerulopathien gehört eine engmaschige Kontrolle von Blutdruck und Proteinurie. Der Entscheid für eine zusätzliche immunsuppressive Therapie stützt sich auf die histologische Diagnose und die Ursache der Glomerulonephritis. Eine rasch progrediente Glomerulonephritis mit dem Risiko einer permanenten Niereninsuffizienz stellt einen medizinischen Notfall dar!
- In nicht allzu ferner Zukunft darf man neue Konzepte im therapeutischen und diagnostischen Bereich erwarten, welche zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Patienten mit Glomerulonephritis beitragen werden.

setzenden Therapie sein können [55, 56]. Bei einer komplexen Erkrankung wie der Glomerulonephritis dürften viele prädisponierende und modifizierende Gene eine Rolle spielen. Neben der Aufklärung der Rolle von Genen als ursächliche Faktoren wird man möglicherweise auch vermehrt auf Viren stossen, die bei der Glomerulonephritis eine ursächliche Rolle spielen.

Dank
Wir danken Herrn Dr. med. J. P. Matter, FMH Innere Medizin, Aarau, Schweiz, für die sorgfältige Durchsicht des Manuskripts und die vielen hilfreichen Anregungen.

Übersetzt von Dr. Thomas Fisch.

Literatur

1 US Renal data System, USRDS 2002. Annual Data Report. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2002. http://www.usrds.org.
2 Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. The Lancet 2001;357:1601–8.
3 Andrews PA. Recent developments: Renal transplantation. Brit Med J 2002; 324:530–4.
4 Couser WG. Glomerulonephritis. The Lancet 1999;353:1509–15.
5 Vivian EM, Rubinstein GB. Pharmacologic management of diabetic nephropathy. Clin Therapeutics 2002;24(11):1741–56.
6 Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR. Glomerulonephritis. New Engl J Med 1998;339(13):888–99.
7 Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy.N Engl J Med 2002;347(10): 738–48.
8 Savage COS, Harper L, Cockwell P, Adu D, Howie AJ. ABC of arterial and vascular disease, vasculitis. BMJ 2000;320:1325–8.
9 Jennette JC, Falk RJ. Renal involvement in systemic vasculitis. In: Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jennette JC, eds. Primer on Kidney Diseases. 3rd ed. San Diego, CA, USA: Academic Press; 2001. p.196–204.
10 Hauer HA, Hagen EC, de Heer E, Bruijn JA, Bajema IM. Glumerulonephritis in the vasculitides: advances in immunopathology. Curr Opin Rheumatol 2003;15:17–21.
11 Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong HQ, et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. Nat Genet 2000;24:251–6.
12 Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. Nat Genet 2000;24:349–54.
13 Hsu SI, Ramirez SB, Winn MP, Bonventre JV, Owen WF. Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. Kidney Int 2000;57:1818–35.
14 Tryggvason K. Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: nephin, a key component of the slit diaphragm. J Am Soc Nephrol 1999;10:2440–5.
15 Debiec H, Guigonis V, Mougenot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. N Engl J Med 2002;346:2053–60.
16 Di Belgiojoso GB, Ferrario F, Landriani N. Virus-related glomerular diseases: histological and clinical aspects. J Nephrol 2002;15(5):469–79.
17 Birkeland SA, Storm HH. Glomerulonephritis and malignancy: a population-based analysis. Kidney Int 2003;63:716–21.
18 Eremina V., Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. J Clin Invest 2003;111:707–16.
19 Rerolle JP, Hertig A, Nguyen G, Sraer JD, Rondeau EP. Plasminogen activator inhibitor type 1 is a potential target in renal fibrogenesis. Kidney Int 2000;58:1841–50.
20 Cunningham MA, Rondeau E, Chen X, Coughlin SR, Holdsworth S, Tipping PG. Protease-activated recep-

tor 1 mediates thrombin-dependent cell-mediated renal inflammation in crescentic glomerulonephritis. J Exp Med 2000;191:455–62.
21 Steinmann-Niggli K, Küng M, Ziswiler R, Marti HP. Inhibition of matrix metalloproteinases attenuates anti-Thy1.1 nephritis. J Am Soc Nephrol 1998;9:397–407.
22 Daniel C, Duffield J, Brunner T, Steinmann-Niggli K, Lods N, Marti HP. Matrix metalloproteinase inhibitors cause cell cycle arrest and apoptosis in glomerular mesangial cells. J Pharmacol Exp Ther 2001;297:57–68.
23 Madaio MP, Harrington JT. The diagnosis of glomerular diseases. Arch Int Med 2001;161:25–34.
24 Jennette JC, Falk RJ. Glomerular clinicopathologic syndromes. In: Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jennette JC, eds. Primer on Kidney Diseases. 3rd ed. San Diego, CA, USA: Academic Press; 2001. p.129–43.
25 Orth S, Ritz E. The nephrotic syndrome. New Engl J Med 1998;338: 1202–11.
26 Cameron JS. The long-term outcome of glomerular disease. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. Diseases of the Kidney. Boston , MA, USA: Little Brown; 1996. p.1919–81.
27 Dumoulin A, Hill GS, Montseny JJ, Meyrier A. Clinical and morphological prognostic factors in membranous nephropathy: significance of focal segmental glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis 2003;41:38–48.
28 American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations 2002. Diabetic nephropathy. Diabetes Care 2002;25(Suppl 1):85–9.
29 Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. New Engl J Med 1983;309:1543–6.
30 Tomson CRV. Recent advances, nephrology. BMJ 2000;320:98–101.
31 Thoai LH, Cachat F, Guignard JP. Proteinuria in children: practical approach. Rev Med Suisse Romande 2000;120(3):245–50.
32 Adu D, Howie AJ, Tse WY. Clinical investigation. In: Schema FP, editor-in-chief. Nephrology. London, UK: McGraw-Hill International (UK) Ltd; 2001. p.23.
33 Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of allograft loss from recurrent glomerulonephritis. New Engl J Med 2002;347:103–9.
34 Thürig Ch, Zenhäusern R, Marti HP, Landtwing B. Auswirkungen von malignen Tumoren auf die Niere. Ther Umsch 2002;59:131–8.
35 Schwarz A. New aspects of the treatment of nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 2001;12:44–7.
36 Burgess E. Conservative treatment to slow deterioration of renal function: evidence-based recommendations. Kidney Int Suppl 1999;70: 17–25.
37 Siegel NJ, D'Amico GD, et al. Glomerular diseases. In: Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jennette JC, eds. Primer on Kidney Diseases. 3rd ed. San Diego, CA, USA: Academic Press; 2001. p.143–75.
38 Orth SR, Schömig M, Ritz E. Pharmacological intervention in progressive renal diseases. Nephrol Dial Transplant 2001;6(Suppl 5): 19–25.
39 Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. N Engl J Med 1998;339:1448–56.
40 The Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia Group. Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The Lancet 1997;349:1857–63.
41 Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Ann Intern Med 1997;127:337–45.
42 Taal MW, Brenner BM. Combination ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection? Curr Opin Nephrol Hypertens 2002; 11:377–81.
43 Ferrari P, Marti HP, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. J Hypertens 2002;2:125–30.
44 Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. The Lancet 203; 361:117–24.
45 Taylor AA, Sunthornyothin S. The case for combining angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium-channel blockers. Curr Hypertens Rep 1999;1(5):446–53.
46 Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. Kidney Int 2003; 63(5):1874–80.
47 Falk RJ, Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC. ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective. Semin Nephrol 2000;20:233–43.
48 Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int 2003;63:1164–77.
49 Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. The Lancet 2001;357:1601–8.
50 Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. New Engl J Med 2001;344: 726–31.
51 Remuzzi G, Chiurchiu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenenti P. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. Lancet 2002;360(9337):923–4.
52 Boumpas DT, Furie R, Manzi S, Illei GG, Wallace DJ, Balow JE, et al. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. Artritis Rheum 2003;48(3):719–27.
53 Choi YK, Kim YJ, Park HS, Choi K, Paik SG, Lee YI, et al. Suppression of glomerulosclerosis by adenovirus-mediated IL-10 expression in the kidney. Gene Ther 2003;10: 559–68.
54 Jalanko H, Patrakka J, Tryggvason K, Holmberg C. Genetic kidney diseases disclose the pathogenesis of proteinuria. Ann Med 2001;33: 526–33.
55 Cheval L, Virlon B, Billon E, Aude JC, Elalouf JM, Doucet A. Large-scale analysis of gene expression: methods and application to the kidney. J Nephrol 2002;15(S5): 170–83.
56 Eikmans M, Baelde HJ, de Heer E, Bruijn JA. RNA expression profiling as prognostic tool in renal patients: toward nephrogenomics. Kidney Int 2002;1125–35.
57 Joos L, Eryüksel E, Brutsche MH. Functional genomics and gene microarrays – the use in research and clinical medicine. Swiss Med Wkl 2003;133: 31–8.
58 Ye SQ, Lavoie T, Usher DC, Zhang LQ. Microarray, SAGE and their applications to cardiovascular diseases. Cell Res 2002;12(2):105–15.
59 Kretzler M, Cohen CD, Doran P, Henger A, Madden S, Gröne EF, et al. Repuncturing the renal biopsy: strategies for molecular diagnosis in nephrology. J Am Soc Nephrol 2002;13:1961–72.
60 Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. N Engl J Med 1997;337: 1512–23.
61 Remuzzi G, Bertani T. Mechanisms of disease: Pathophysiology of progressive nephropathies. N Engl J Med 1998;339:1448–56.