Schweiz Med Forum 2006;6:22–23

Nephrologie: Proteinurie – «to screen or not to screen»?

Patrice M. Ambühl
Klinik für Nephrologie, Universitätsspital Zürich

Testen Sie Ihre Patienten auch auf Eiweiss im Urin, und falls ja, haben Sie sich schon gefragt, wie oft und bei wem Sie das wirklich machen sollen? Und erscheint es Ihnen erstaunlich, dass Sie mit dem Nachweis einer Mikroalbuminurie möglicherweise mehr über das Risiko Ihres Patienten, einen Myokardinfarkt zu erleiden, als über die Gefahr einer relevanten Nierenschädigung aussagen können? Falls Sie eine oder mehrere dieser Fragen mit «ja» beantworten können, dann lohnt es sich erst recht, diesen Artikel zu lesen.

Eiweiss im Urin – vom «innocent bystander» zum Hauptdarsteller

Bislang wurde das Erscheinen von Eiweiss im Urin in erster Linie als Surrogat-Marker einer glomerulären Schädigung gesehen. Vor 15 Jahren hat dann Remuzzi erstmals die Hypothese vertreten und experimentell unterlegt, dass eine Proteinurie per se eine nierenschädigende Wirkung haben mag [1]. Er hat dabei postuliert und im Tierversuch auch zeigen können, dass glomerulär filtriertes Eiweiss im Nierentubulus wieder rückresorbiert und ein Teil davon im Interstitium abgelagert wird (Abb. 1 📷). Dies führt zu einer entzündlichen Gewebereaktion mit Einwanderung von Makrophagen und Freisetzung verschiedener Chemokine und Zytokine, was über kurz oder lang eine Fibrosierung des renalen Bindegewebes und sekundär eine Verschlechterung der Nierenfunktion zur Folge hat. Nicht das Eiweiss, welches im Urin erscheint, wäre somit besorgniserregend, sondern dasjenige, welches reabsorbiert und im Nierengewebe deponiert wird. Bereits vor 30 Jahren wurde zudem erkannt, dass Albumin im Urin bei Diabetikern einen Prädiktor für erhöhtes kardiovaskuläres und renales Risiko darstellt, und zwar bereits bei sehr geringen Mengen. Damit war der Begriff der «Mikroalbuminurie» geboren. Erst grosse klinische Studien in den letzten Jahren haben nun gezeigt, was es damit wirklich auf sich hat, und dabei einiges Erstaunliches ans Licht gebracht.

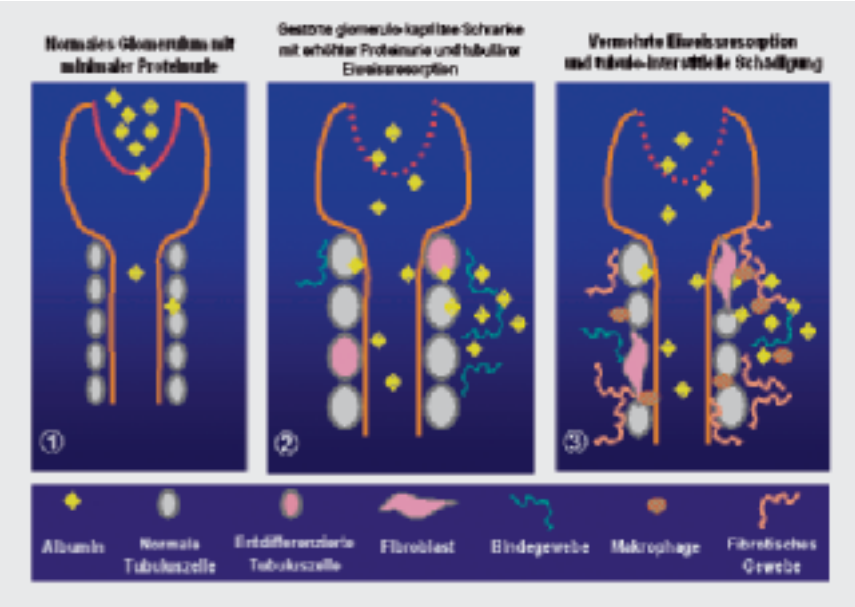

Abbildung 1
Glomerulum mit erhaltener glomerulokapillärer Schranke und minimaler Permeabilität für Eiweiss, von welchem je eine geringe Menge im proximalen Tubulus rückresorbiert bzw. mit dem Urin ausgeschieden wird. Infolge Schädigung der glomerulokapillären Schranke gelangt mehr Eiweiss, v.a. Albumin, in den proximalen Tubulus, wo es rückresorbiert und teilweise im Interstitium deponiert wird. Als Folge kommt es zu einer Entdifferenzierung von Tubuluszellen zu Fibroblasten mit vermehrter Bildung von Bindegewebe und Einwanderung von Makrophagen. Die resultierende Entzündungsreaktion bewirkt eine Fibrosierung des Gewebes. Ein analoger Mechanismus wird für endotheliale Strukturen mit erhöhter Permeabilität für Albumin postuliert.

Eiweiss im Urin als schlechtes Omen für Herz-Kreislauf-Organe

Bereits früher konnte gezeigt werden, dass eine signifikante Korrelation zwischen Albuminurie und Mortalität auch bei Nicht-Diabetikern besteht und dass eine Mikroalbuminurie selbst bei Fehlen anderer klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren – wie beispielsweise der Hypertonie – vorhanden sein kann. Nun hat eine retrospektive Analyse der «LIFE»-Studienergebnisse bezüglich des diagnostischen Stellenwerts der Albuminurie und deren Behandlung weitere wichtige Erkenntnisse ergeben. In der untersuchten Population von Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie konnte gezeigt werden, dass das Risiko für kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Schlaganfall oder nicht-tödlichen Myokardinfarkt proportional zum Ausmass der Veränderung der Albuminurie über einen Beobachtungszeitraum von 4,8 Jahren zunahm [2]. Besonders überraschend dabei war aber, dass dieses Risiko bereits aufgrund des Ausgangswertes der Albuminurie vorausgesagt werden konnte, wenn man die Patienten aufgrund des medianen Baseline-Albumin-Kreatinin-Quotien-

ten im Urin von 1,28 mg/mmol einteilte. Diejenigen mit einem Quotienten ≥1,28 hatten ein um bis zu 50% erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zu den Patienten mit einem Quotienten <1,28 [3]. Bemerkenswert ist, dass der Albumin-Kreatinin-Quotient von 1,28 mg/mmol deutlich unter der Definition für Mikroalbuminurie (>3,5) liegt. In der «LIFE»-Studie hatte die Behandlung mit dem Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) Losartan eine Reduktion der Albuminurie und der kardiovaskulären Endpunkte zur Folge. Beide Effekte waren unabhängig von der Blutdrucksenkung mit Losartan ausgeprägter als unter Atenolol, wobei hauptsächlich Individuen mit einem Albumin-Kreatinin-Quotienten >1,28 von der Behandlung mit dem ARB profitierten.

Kommentar

Was kann man aus diesen Resultaten nun für Erkenntnisse ziehen? Zum einen belegen diese Studien erstmals bei Nicht-Diabetikern, dass Mikroalbuminurie ein prognostischer Marker für das kardiovaskuläre Risiko ist und dass deren Senkung, insbesondere mit einem ARB, dieses Risiko signifikant reduzieren kann. Bislang gab es zuverlässige Daten nur für proteinurische Typ-2-Diabetiker (mit oder ohne Niereninsuffizienz), welche bei Reduktion des renalen Eiweissverlustes eine Verbesserung des Nierenüberlebens und der Gesamtmortalität zeigten (z.B. die «RENAAL»-Studie [4]). Der kausale Zusammenhang von Albuminurie und kardiovaskulärer Pathologie ist damit aber immer noch nicht schlüssig bewiesen, und es stellt sich die berühmte Frage nach dem Huhn und dem Ei. Der renale Eiweissverlust könnte simpler Ausdruck eines unspezifischen Endothelschadens des (gesamten) Gefässsystems sein. Andere Theorien besagen aber, dass Albuminurie eine vaskuläre Durchlässigkeit widerspiegelt, welche im Gefässbett zu einer Ablagerung von Albumin und zu einer sekundären Entzündungsreaktion führt, wie dies eingangs für die Deposition von reabsorbiertem Eiweiss aus dem renalen Ultrafiltrat im Nierengewebe beschrieben wurde (analog zu Abb. 1). Folge davon wäre eine endotheliale Dysfunktion beispielsweise im Bereich der Koronarien oder der arteriellen Hirngefässe mit den entsprechenden klinischen Konsequenzen wie Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärem Insult. Tatsächlich weisen Typ-2-Diabetiker mit einer Mikroalbuminurie (aber einer praktisch normalen Nierenfunktion!) einen erhöhten Kalzium-Gehalt der Koronarien und/oder der Arteria carotis auf [5].

Bleibt die Frage, wen und wann soll man hinsichtlich Mikroalbuminurie screenen, und ab welchem Zeitpunkt ist eine Behandlung, beispielsweise mit einem ACE-Hemmer und/oder ARB, indiziert? Glaubt man an den pathogenetischen Zusammenhang zwischen renalem Albuminverlust und kardiovaskulärer Pathologie – und vieles deutet darauf hin, dass dieser reell ist! – und zieht man die Ergebnisse der hier zitierten Studien in Betracht, dann sollte man Risikopatienten relativ grosszügig und früh screenen und behandeln. In diese Kategorie gehören unzweifelhaft die Diabetiker, aber auch alle Individuen mit arterieller Hypertonie und/oder bereits etablierter (hypertropher) Kardiopathie. Zu erwägen ist ein Screening sicher auch bei allen Individuen mit positiver Familienanamnese hinsichtlich einer dieser Konditionen, da eine Mikroalbuminurie wie erwähnt auch schon bei (noch) gesunden Menschen ohne klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes oder Hypertonie vorhanden sein kann. Deren Stellenwert ist aber aktuell weniger gut gesichert. Zumindest bei Risikopatienten mit Mikroalbuminurie scheint eine möglichst frühe Behandlung aufgrund der Datenlage indiziert. Dabei scheinen bereits Albuminmengen unterhalb der bisherigen Definition für Mikroalbuminurie bedeutsam zu sein, zudem korreliert das Risiko einer kardiovaskulären Komplikation stark mit dem Ausmass des renalen Albuminverlustes. Schliesslich spricht gegenwärtig fast alles für den Einsatz eines ACE-Hemmers und/oder eines ARB als Medikament der ersten Wahl zur Reduktion der (Mikro-)Albuminurie und zur Prävention des damit assoziierten «kardio-renalen Syndroms».

Korrespondenz:
PD Dr. med. Patrice M. Ambühl
Klinik für Nephrologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
patrice.ambuehl@usz.ch

Literatur

1 Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? Kidney Int 1990;38:384–94.
2 Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. Hypertension 2005;45:198–202.
3 Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. J Hypertens 2004;22:1805–11.
4 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861–9.
5 Freedman BI, Langefeld CD, Lohman KK, Bowden DW, Carr JJ, Rich SS, et al. Relationship between albuminuria and cardiovascular disease in Type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol 2005;16:2156–61.