

Proteinurie nach Nierentransplantation*

Differenzialdiagnose, Rolle der Immunsuppression, praktisches Vorgehen

Proteinurie nach Nierentransplantation ist ein medizinisch relevantes Problem, da etwa 15–45% (je nach Studie) aller transplantierten Patienten davon betroffen sind. Wichtig ist eine genaue Klassifikation und Differenzialdiagnose der Ursache der Proteinurie mit dem Ziel, ihr Auftreten möglichst zu vermeiden oder die Ursache gezielt zu therapieren. Eine Proteinausscheidung im Urin > 150 mg/24 h wird als relevante Proteinurie und > 3–3,5 g/24 h bei Erwachsenen als große (nephrotische) Proteinurie bezeichnet. Die wichtigsten im Urin ausgeschiedenen Eiweiße sind Albumine, Immunglobuline und alpha-1-Mikroglobuline.

Arten und Ursachen

Bei der renalen Proteinurie werden eine glomeruläre und eine tubuläre Form unterschieden (Tab. 1). Die glomeruläre Proteinurie ist meist ausgeprägter (> 1 g/24 h), die Eiweiße im Urin haben oft ein Molekulargewicht > 60 Kilodalton (kDa). Bei der tubulären Proteinurie liegt es meist < 60 kDa und die Proteinausscheidung eher bei 150–500 mg/24 h. Bei der postrenalen Proteinurie gelangen die Eiweiße erst in den ableitenden Harnwegen in den Urin, etwa bei Infektionen, Blutungen oder Tumoren.

Proteinurie wurde früher aufwendig durch quantitative Proteinbestimmung aus dem 24 h-Harn diagnostiziert. Heute wird in der Praxis zunehmend der Albumin/Kreatinin-Quotient aus

Spontanurin bestimmt. Die Korrelation zwischen dem Albumin/Kreatinin-Quotienten und der quantitativen Albuminbestimmung im 24 h-Harn ist sehr hoch. Eine Albuminausscheidung von > 300 mg/g Albumin/g Kreatinin gilt als sicher pathologisch.

Prognostische Bedeutung

Eine renale Proteinurie ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Fortschreiten einer Nierenerkrankung [1]. Mit zunehmender Proteinurie steigen auch das kardiovaskuläre Risiko [2] und die Mortalität [3] an. Die Proteinurie nach Nierentransplantation korreliert negativ mit dem Transplantatüberleben. Bei einer Proteinurie > 1 g/24 h verschlechtert sich auch das Patientenüberleben mit zunehmendem Urineiweiß [4, 5].

Die Vermeidung einer Proteinurie ist daher ein wichtiger Aspekt zur Nephroprotektion nach Nierentransplantation.

Proteinurie und mTOR-Inhibitoren

In klinischen Studien mit De-novo-Einsatz von Everolimus und niedrig dosiertem Calcineurininhibitor (CNI) nach Nierentransplantation trat eine Proteinurie gegenüber dem Vergleichsprotokoll (Mycophenolat-Mofetil bzw. Mycophenolat + normal dosiertem CNI) nicht häufiger auf, sofern die Everolimus-Talspiegel im therapeutischen Bereich von 3–8 ng/ml lagen [6–8].

In der A2309-Studie [7, 8] betrug die Proteinurie-Inzidenz nach 12 Monaten unter Everolimus (Talspiegel 3–8 ng/ml) 9,1%, unter Mycophenolat 7,3%. Der mittlere Protein/Kreatinin-Quotient war in beiden Gruppen gleich. Eine nephrotische Proteinurie war selten (0,7 vs. 0,4%). Nach 24 Monaten [8] betrug die Inzidenzen für eine Proteinurie 11,3 vs. 8,1% (p=0,20), für eine nephrotische Proteinurie 1,8 vs. 0%.

Das Risiko für das Auftreten einer Proteinurie in Studien mit späterer Umstellung auf einen mTOR-Inhibitor (Sirolimus oder Everolimus) nach Nierentransplantation wurde in aktuellen Reviews [9, 10] bewertet. Nach Murakami et al. [10] ist die Inzidenz der Proteinurie unter mTOR-Inhibitoren gegenüber anderen Immunsuppressiva nicht-signifikant erhöht (standardisierter mittlerer Unterschied [SMD] 0,23). Mathis et al. [9] ermittelten aus zehn meist kleineren Studien einen Anstieg der Proteinurie nach Konversion auf Everolimus, während sich die Nierenfunktion insgesamt leicht verbesserte. In der ASCERTAIN-Studie [11] mit 394 Patienten, die nach durchschnittlich 5,6 Jahren wegen Nierenfunktionsstörung auf Everolimus umgestellt wurden, war bei der Proteinurie der Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe, die den CNI behielt, ebenfalls nicht-signifikant (SMD 0,08 laut [10]).

Einschlusskriterien für die Patienten in die genannten Studien war eine Proteinurie < 800–1000 mg/24 h vor der Umstellung auf einen mTOR-Inhibitor.

Sowohl die De-novo-Anwendung von Everolimus als auch die späte Konversion auf einen mTOR-Inhibitor erhöht das Risiko der Entwicklung einer Proteinurie nur minimal.

* Dieser Bericht entstand u. a. aus der Diskussion von Nephrologen und Transplantationschirurgen aus mehreren deutschen Transplantationszentren auf einem Workshop am 1. November 2014 in Ratingen.

Tab. 1 Ursachen der tubulären und glomerulären Proteinurie (Auswahl).

Tubuläre Proteinurie	Glomeruläre Proteinurie
akutes Nierenversagen	rekurrierende glomeruläre Erkrankungen (membranöse Glomerulonephritis, fokal segmentale Glomerulosklerose)
Ischämie-Reperfusionstörung	neue (de novo) glomeruläre Erkrankungen
akute Abstoßung	Transplantat-Glomerulopathie
interstitielle Nephritis	chronische Abstoßung
nephrotoxische Medikamente (u. a. Calcineurininhibitoren)	Immunsuppressiva (Calcineurininhibitoren, mTOR-Inhibitoren)
	Übergewicht, Diabetes
	arterielle Hypertonie
	Hepatitis C und B

Regelmäßiges Monitoring

Um eine Proteinurie frühzeitig zu erkennen, soll die Eiweißausscheidung als Albumin/Kreatinin-Ratio im Spontanurin kontrolliert werden:

- in den ersten 6 Monaten nach Nierentransplantation monatlich,
- ab 6 Monaten 3–4× jährlich und
- ab 3 Jahren 1× jährlich.

Demaskierte Proteinurie?

Beim Auftreten einer Proteinurie unter einem mTOR-Inhibitor ist neben anderen Faktoren (Indikation zur Nierentransplantation, Begleiterkrankungen, Zeitpunkt der Umstellung) auch von Bedeutung, ob der Patient zuvor einen CNI erhalten hat und wie stark dieser reduziert wurde. Wird nämlich ein CNI, der eine Vasokonstriktion bewirkte, reduziert bzw. eliminiert, kann es durch Zunahme des glomerulären Druckes und der Hyperfiltration zu einer erhöhten Eiweißausscheidung im Urin kommen. Die gleichzeitige Hemmung der tubulären Rückresorption durch den mTOR-Inhibitor kann eine bereits latent vorhandene Proteinurie „demaskieren“. Daher ist ggf. eine Begleittherapie mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker oder ACE-Hemmer zu erwägen.

CNI-Entzug allein kann zu einer gewissen Proteinurie führen, die durch einen mTOR-Inhibitor demaskiert werden kann.

Vorgehen bei einer Proteinurie unter einem mTOR-Inhibitor

Eine Proteinurie nach Nierentransplantation kann viele Ursachen haben. Tritt sie unter Anwendung eines mTOR-Inhibitors auf, muss immer nach weiteren möglichen Ursachen gesucht werden. Bei schwerer Proteinurie liegen oft andere bzw. zusätzliche Probleme vor, wie z.B. eine rekurrende oder neu aufgetretene glomeruläre Erkrankung (Tab. 1).

Zudem stellt sich die Frage nach der Relevanz der Proteinurie und den notwendigen Maßnahmen, wie z.B. Transplantatbiopsie und Umstellung der

Immunsuppression. Dabei müssen u.a. die Höhe und die Anstiegsdynamik der Proteinurie, der Zeitpunkt nach Nierentransplantation, der Zeitpunkt nach der Umstellung auf den mTOR-Inhibitor, die Komorbidität des Patienten und ggf. der Befund der Nierenbiopsie berücksichtigt werden.

Grundsätzlich kann gelten: Eine neu aufgetretene PU > 1 g/24h nach Therapiebeginn mit einem mTOR-Inhibitor sollte mit einer Transplantatbiopsie abgeklärt werden. Zeigt die Biopsie keine andere Ursache, muss der mTOR-Inhibitor nur abgesetzt werden, wenn die Proteinurie im Verlauf rasch ansteigt oder nephrotisches Ausmaß erreicht und mit einer Funktionsverschlechterung des Transplantates einhergeht.

Schlussfolgerungen

Wichtig ist ein umfassendes differentialdiagnostisches Verständnis. Das primäre Ziel besteht darin, eine Proteinurie nach Nierentransplantation zu vermeiden, da diese die Prognose für Transplantat und Patient verschlechtert. Everolimus kann de novo nach Nierentransplantation eingesetzt werden, um das nephroprotektive Potenzial der CNI-Reduktion von Anfang an zu nutzen.

Statement von Herrn Prof. Thaiss, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



Die Inzidenz der Proteinurie nach Nierentransplantation ist hoch, auch bei Patienten ohne mTOR-Inhibitor. Daher sollte die Eiweißausscheidung im Urin regelmäßig als Albumin/Kreatinin-Ratio im Spontanurin kontrolliert werden, z.B. in den ersten 6 Monaten nach Transplantation monatlich. Die empfohlenen Blutspiegel des CNI und mTOR-Inhibitors sollten eingehalten werden. Tritt unter einem mTOR-Inhibitor eine schwere Proteinurie (>1g/24h) auf, liegen oft andere bzw. zusätzliche Probleme vor, wie z.B. eine rekurrende oder de novo glomeru-

läre Erkrankung. Sie sollte daher mit einer Transplantatbiopsie abgeklärt werden. Zeigt die Biopsie keine andere Ursache der Proteinurie, muss der mTOR-Inhibitor nur bei schnell ansteigender Proteinurie und Transplantatfunktionsverschlechterung abgesetzt werden.

Statement von Herrn Prof. Witzke, Universitätsklinikum Essen



Die Nierenfunktion ist ein wesentlicher Prognosemarker nach Nierentransplantation. Im Zuge ihrer Verschlechterung steigt das Mortalitätsrisiko. Bei Verdacht auf eine CNI-bedingte Nieren-

funktionsstörung kann Everolimus möglichst frühzeitig angewendet bzw. sollte möglichst frühzeitig auf Everolimus umgestellt werden, um das nephroprotektive Potenzial der CNI-Reduktion bald nach Transplantation zu nutzen. Patienten mit einer Proteinurie ab 1g/24h, einer höhergradig vorgeschädigten Transplantatniere oder im Akutstadium einer schweren Glomerulonephritis sollten keinen mTOR-Inhibitor erhalten. Bei weniger starker glomerulärer Läsion oder bei chronisch interstitieller Nephritis sind dagegen noch positive Effekte eines mTOR-Inhibitors auf die Nierenfunktion möglich.

Literatur

- 1 Klahr S et al. N Engl J Med. 1988; 318: 1657–1666
- 2 Hemmelgarn BR et al. JAMA 2010; 303: 423–429
- 3 Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lancet 2010; 375: 2073–2081
- 4 Shamseddin MK und Knoll GA. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1786–1793
- 5 Suárez Fernández ML und G-Cosío F. Nefrologia 2011; 31: 404–414
- 6 Salvadori M et al. Transplantation 2009; 88: 1194–1202
- 7 Tedesco Silva H Jr et al. Am J Transplant 2010; 10: 1401–1413
- 8 Cibrik D et al. Transplantation 2013; 95: 933–942
- 9 Mathis AS et al. World J Transplant 2014; 4: 57–80
- 10 Murakami N et al. Am J Transplant 2014; 14: 2317–2327
- 11 Holdaas H et al. Transplantation 2011; 2: 410–418