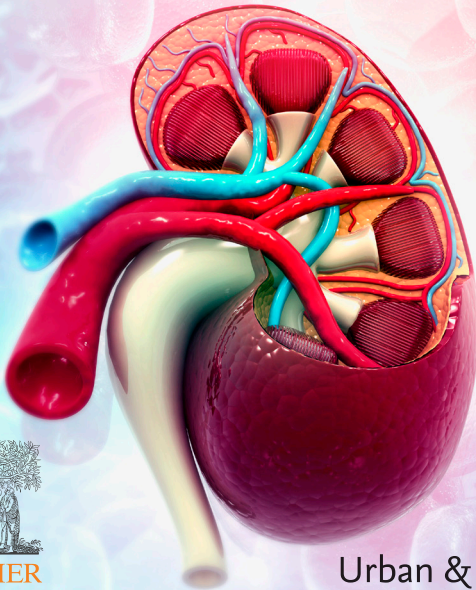


Vedat Schwenger (Hrsg.)

Klinikleitfaden Nephrologie

Leseprobe



ELSEVIER

Urban & Fischer

Inhaltsverzeichnis

1	Tipps für Station und Praxis	1
1.1	Patientenaufnahme	2
1.2	Visite	3
1.3	Entlassmanagement	5
1.4	Arztbriefschreibung	5
2	Nephrologische Diagnostik und Untersuchung	9
2.1	Anamnese	10
2.2	Körperliche Untersuchung (Inspektion, Palpation, Perkussion, Auskultation, Funktionsprüfung IPPAF)	16
2.3	Blutdruckmessung	20
2.4	Urinmikroskopie	22
2.5	Bildgebung	26
3	Nephrologisches Labor	57
3.1	Einleitung	58
3.2	Beurteilung der glomerulären Filtrationsrate	58
3.3	Urindiagnostik	61
3.4	Knochenstoffwechsel bei CKD	64
3.5	Anämie bei CKD	67
3.6	Sekundäre Hypertonie	69
3.7	Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)	72
3.8	Autoantikörper (AAK)	74
3.9	Kardiale Biomarker bei CKD	78
4	Nephrologische Arbeitstechniken	81
4.1	Nierenbiopsie	82
4.2	Anlage eines zentralen Venenkatheters/ Shaldon-Katheters	91
4.3	Pleurapunktion	101
4.4	Aszitespunktion	103
4.5	Patientenaufklärungen	104
5	Nephrologische Notfälle	107
5.1	Hyperkaliämie ($K^+ > 5,5$ mmol/l)	108
5.2	Hypernatriämie ($Na^+ > 145$ mmol/l)	110
5.3	Hyponatriämie ($Na^+ < 135$ mmol/l)	112
5.4	Extrakorporale Therapie von Intoxikationen (mit dialysablen Substanzen)	115
5.5	Lungenödem	119
5.6	RPGN	120
5.7	Rhabdomyolyse	121
5.8	Hämolyse	122
5.9	Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom	123
5.10	Allergie	123
5.11	Akutes Abdomen bei Peritonealdialyse	124
5.12	Hartwassersyndrom	125
5.13	Blutung nach Nierenbiopsie	127

6	Leitsymptome der Nephrologie	129
6.1	Einleitung	130
6.2	Ödeme	130
6.3	Proteinurie	133
6.4	Nephrotisches Syndrom	135
6.5	Hämaturie	136
6.6	Nephritisches Syndrom	138
6.7	Oligurie/Anurie	138
6.8	Polyurie	139
6.9	Dyspnoe	140
6.10	Flankenschmerzen	143
6.11	Bewusstseinsstörung	144
6.12	Azotämie/Urämie	145
6.13	Pruritus	146
6.14	Petechien	147
6.15	Arthralgien	148
6.16	Gebrechlichkeit (Frailty)	149
7	Akute Nierenschädigung	151
7.1	Einleitung	152
7.2	Diagnostik	157
7.3	Therapie des AKI	161
7.4	Nachbehandlung und Prognose	178
8	Chronische Nierenerkrankung	179
8.1	Einleitung	180
8.2	Krankheitsbild	182
8.3	Diagnostik	183
8.4	Progressionsverzögerung	184
8.5	Ernährung	186
8.6	Folge- und Begleitkrankheiten der Niereninsuffizienz	189
9	Elektrolythaushalt	201
9.1	Natrium	202
9.2	Kalium	208
9.3	Magnesium	216
9.4	Kalzium	217
9.5	Phosphat	222
10	Säure-Basen-Haushalt	225
10.1	Praxisrelevante Grundlagen	226
10.2	Praktisches Vorgehen	227
10.3	Kompensation von Azidosen und Alkalosen	229
10.4	Azidosen	230
10.5	Alkalosen	242
10.6	Gemischte Störungen	245
11	Arterielle Hypertonie	247
11.1	Einleitung	248
11.2	Definition und Klassifikation	248
11.3	Epidemiologie	249
11.4	Ätiologie und Pathogenese	249
11.5	Klinik	250

- 11.6 Diagnostik **251**
- 11.7 Differenzialdiagnosen **255**
- 11.8 Therapie **256**
- 11.9 Prävention **264**
- 11.10 Therapieüberwachung **264**
- 11.11 Verlauf und Prognose **264**

- 12 Diabetes mellitus und CKD 265**
- 12.1 Definition und Epidemiologie **266**
- 12.2 Klinik **266**
- 12.3 Diagnostik der diabetischen Nephropathie **267**
- 12.4 Therapie der diabetischen Nephropathie **270**

- 13 Glomerulonephritiden 277**
- 13.1 Glomerulonephritiden allgemein **278**
- 13.2 Glomerulonephritis bei primären Podozytopathien **282**
- 13.3 Sekundäre Glomerulonephritiden (im Rahmen systemischer Grunderkrankungen) **298**
- 13.4 Prophylaktische Therapie unter Immunsuppression bei Glomerulonephritis **298**

- 14 Vaskulitiden, Kollagenosen und Autoimmunerkrankungen 299**
- 14.1 Vaskulitiden **300**
- 14.2 Systemische Autoimmunerkrankungen (Kollagenosen) **316**
- 14.3 Andere entzündliche Grunderkrankungen mit renaler Manifestation **330**

- 15 Hereditäre Nierenerkrankungen 333**
- 15.1 Einleitung **334**
- 15.2 Molekulargenetische Diagnostik **334**
- 15.3 Allgemeine Regeln der präventiven Therapie von Sekundärkomplikationen **336**
- 15.4 Spezielle Aspekte einzelner hereditärer Nierenerkrankungen **338**

- 16 Kardiorenales Syndrom 351**
- 16.1 Einleitung **352**
- 16.2 Definition **352**
- 16.3 Klinik **353**
- 16.4 Diagnostik **353**
- 16.5 Therapie **356**

- 17 Tubulointerstitielle Nierenerkrankungen 365**
- 17.1 Einleitung **366**
- 17.2 Tubulointerstitielle Fibrose **366**
- 17.3 Interstitielle Nephritis **367**
- 17.4 Bakterielle interstitielle Nephritis **374**
- 17.5 Hantavirus-Nephropathie **375**
- 17.6 Arzneimittel-induzierte Nephropathien **376**
- 17.7 Schwermetall-Nephropathien **377**
- 17.8 Gallensäure-Nephropathie **380**

- 18 Harnwegsinfektionen 383**
 - 18.1 Einführung 384
 - 18.2 Grundlegende Definitionen 384
 - 18.3 Apparative Basisdiagnostik 385
 - 18.4 Asymptomatische Bakteriurie 387
 - 18.5 Untere Harnwegsinfektionen 388
 - 18.6 Obere Harnwegsinfektionen 391
 - 18.7 Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz wichtiger hier genannter Antibiotika 406

- 19 Nephrolithiasis 407**
 - 19.1 Akute Nierenkolik 408
 - 19.2 Abklärung von Nierensteinen 412
 - 19.3 Behandlung von Nierensteinen 418

- 20 Nephroonkologie 433**
 - 20.1 Tumorerkrankungen niereninsuffizienter Patienten 434
 - 20.2 Nierentumoren 441
 - 20.3 Tumorerkrankungen nach Transplantation 447
 - 20.4 Tumorerkrankungen vor Transplantation 450
 - 20.5 Multiples Myelom und verwandte Erkrankungen 452
 - 20.6 Tumorlysesyndrom 456

- 21 Chronische Hämodialyse und Apherese 459**
 - 21.1 Hämodialyse 460
 - 21.2 Apherese und Spezialverfahren 487

- 22 Peritonealdialyse 501**
 - 22.1 Einleitung 502
 - 22.2 Prinzip der Peritonealdialyse 502
 - 22.3 Technik der PD 504
 - 22.4 Bestimmung der Dialysequalität (KT/V) und peritoneale Funktionstests 510
 - 22.5 Infektiöse Komplikationen der PD 515
 - 22.6 Nichtinfektiöse Komplikationen der PD 524

- 23 Nierentransplantation 529**
 - 23.1 Empfängervorbereitung 530
 - 23.2 Transplantation und chirurgische Komplikationen 543
 - 23.3 Frühe Transplantatdysfunktion 546
 - 23.4 Akute und chronische Rejektionen 553
 - 23.5 Immunsuppression 554
 - 23.6 Infektionen 562
 - 23.7 Späte Komplikationen 565

- 24 Lipoproteinapherese 579**
 - 24.1 Einleitung 580
 - 24.2 Aphereseverfahren und Einordnung der Lipoproteinapherese 580
 - 24.3 Lipoproteinapherese im Kontext der lipidologischen Therapie 580

- 24.4 Indikationen zur Lipoproteinapherese **586**
- 24.5 Verfahren der Lipoproteinapherese **590**
- 24.6 Parameter einer wirksamen Lipoproteinapheresebehandlung **591**
- 24.7 Unerwünschte Nebenwirkungen der Lipoproteinapherese **593**
- 24.8 Erwünschte (pleiotrope) Begleiteffekte einzelner Lipoproteinaphereseverfahren **594**

- 25 Thrombotische Mikroangiopathien 595**
- 25.1 Einleitung **596**
- 25.2 Klinische Symptome **596**
- 25.3 Diagnosestellung **596**
- 25.4 Therapie **600**
- 25.5 Besondere Situationen mit TMA **600**
- 25.6 Prognose und langfristige Therapie **602**

- 26 Betreuung der nierenkranken Patientinnen sowie akute Nierenprobleme in der Schwangerschaft 603**
- 26.1 Einleitung **604**
- 26.2 Hypertonie in der Schwangerschaft **604**
- 26.3 Spezifische Nierenerkrankungen und Schwangerschaft **611**
- 26.4 Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung **619**
- 26.5 Überwachung der Schwangerschaft bei terminaler Niereninsuffizienz **622**
- 26.6 Schwangerschaft nach Nierentransplantation (NTX) **623**

- 27 Pharmakotherapie in der Niereninsuffizienz 625**
- 27.1 Einleitung **626**
- 27.2 Allgemeines Vorgehen **626**
- 27.3 Schätzung der Nierenfunktion **626**
- 27.4 Risiken bei Niereninsuffizienz **631**
- 27.5 Wahl alternativer Arzneimittel **632**
- 27.6 Dosisanpassung **632**
- 27.7 Therapeutisches Drug Monitoring **636**

- 28 Nephropathologie 637**
- 28.1 Einleitung **638**
- 28.2 Nierenbiopsie – Standardprozedur in der nephrologischen Diagnostik **638**
- 28.3 Neue Entwicklungen und Klassifikationen in der Nierenbiopsiediagnostik **647**
- 28.4 Nierentumordiagnostik mittels Nierenbiopsie **649**
- 28.5 Standortbestimmung und kommende Herausforderungen in der Nephropathologie **650**

- Literatur 653**
- Register 663**
- Notfall-Wegweiser 673**

Tab. 6.3 Nichtglomeruläre und glomeruläre Ursachen der Hämaturie (Forts.)

Nichtglomeruläre Ursachen	Glomeruläre Ursachen
Traumata	
Vaskuläre Störungen (Niereninfarkt, Nierenvenenthrombose, Embolien)	
Benigne Prostatahyperplasie	
Schistosomiasis	

6.6 Nephritisches Syndrom

Nierenerkrankungen, die mit einem nephritisches Syndrom einhergehen, sind IgA-Glomerulonephritis, Goodpasture-Syndrom, ANCA-assoziierte Vaskulitis, verschiedene Infektionen (HIV, HBV, HCV, Endokarditis, Sepsis, Lues, Malaria, Mykoplasmen, Schistosomiasis), rasch progrediente Glomerulonephritis, post-infektiöse Glomerulonephritis, membranoproliferative Glomerulonephritis, paranephrastisch (Lymphome, solide Tumoren).

Diese Einteilung ist jedoch nicht absolut zu sehen, da manche Erkrankungen sich sowohl nephrotisch als auch nephritisch äußern können.

Klinik Arterielle Hypertonie, glomeruläre Hämaturie (Leitsymptom; aktives Urinsediment), Ödeme (Volhard-Trias), subnephrotische Proteinurie, Zylindurie, Oligurie und Einschränkung der GFR bis hin zum akuten Nierenversagen.



Komplikationen des nephritischen Syndroms

- Lungenödem
- Oligurie/Anurie
- Makrohämaturie

6.7 Oligurie/Anurie

Oligurie Harnausscheidung < 500 ml/d

Anurie Harnausscheidung < 100 ml/d

Ursachen

- **Prärenale Ursachen:**
 - Schock: traumatisch, anaphylaktisch, kardial, hämorrhagisch
 - Störung der Herz-Kreislauf-Funktion, Hypotonie
 - Volumenmangel
- **Renale vaskuläre Ursachen:** Thrombose, Embolie, Stenose
- **Postrenale Ursachen:** Obstruktive Uropathie (Harnleiterokklusion durch Tumor/Stein, Prostatahyperplasie, Harnröhrenstenose)

Anamnese Medikamente, bekannte Nierenerkrankungen, Vorerkrankungen (Sepsis, Hypotonie, Blutungen, Thrombosen, Embolien, Nierensteine, Prostatahypertrophie), Trinkmenge, Urinmenge, Urinfarbe.

Diagnostik Klinische Untersuchung (Zeichen einer Exsikkose oder eines Harnverhalts?), Bilanzierung des Pat. mit Dokumentation der Einfuhr und Ausfuhr, RR, Bestimmung der fraktionierten Harnstoffexkretionsrate, Urinsediment, Nephelometrie, CRP, BB, LDH.

6.8 Polyurie

Polyurie-Polydipsie-Syndrom Gesteigerte Wasserdiurese mit hypotoner Polyurie (Urin-Osmolarität $< 300 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$) infolge einer verminderten AVP vermittelten Harnkonzentrierung.

Ursachen

- Zentraler Diabetes insipidus (50 %):
 - Idiopathisch
 - Nach Schädel-Hirn-Trauma
 - Neoplasien (Menigiom, Kraniopharyngeom, Gliom, Astrozytom, Dysgerminom, Metastasen, Lymphome)
 - Vaskulär (Aneurysmata, Blutungen zerebral, Apoplex)
 - Granulomatöse Erkrankung (Sarkoidose, Histozytose)
 - Entzündlich (Menigitis, Enzephalitis)
 - Hydrozephalus
 - Zysten suprasellär
 - Lymphozytäre Neurohypophysitis
 - Kongenital (Wolfram Syndrom [autosomal rezessiv], AVP-Neurophysin-Mutation [autosomal dominant])
- Renaler Diabetes insipidus (5–10 %):
 - Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyperkalzämie)
 - Medikamentös (Lithium, Alkohol, Gentamycin, Cisplatin, Kontrastmittel, Furosemid, Colchicum u. a.)
 - Vaskulär: Sichelzellanämie
 - Infiltrierende Erkrankungen (Sarkoidose, Sjögen-Syndrom, multiples Myelom, Amyloidose)
 - Kongenital (AVP-V2-Rezeptor-Mutation [x-chromosomal rezessiv], AQP2-Wasserkanal-Mutation [autosomal rezessiv])
- Primäre Polydipsie (40–45 %):
 - Psychogen (Zwangsstörung, Schizophrenie)
 - Dipsogen (Herunterregulation des Durstempfindens)
- Diabetes insipidus gravidarum (selten): gesteigerter AVP-Metabolismus durch plazentaexprimiererte Vasopressinase
- Diabetes mellitus (osmotische Diurese bei Glukosurie)
- Polyurisches Nierenversagen (osmotische Diurese bei vermehrter Natriurese)
- Fanconi-Syndrom (osmotische Diurese bei Verlust von Elektrolyten über den Urin)

Diagnostik

- ▶ Abb. 6.5
- Blutzucker, Elektrolyte, Hämatokrit, Urin- und Serumosmolarität, Copeptin, Kreatinin, Harnstoff, GFR, Bilanzierung, Natrium im Serum und Urin

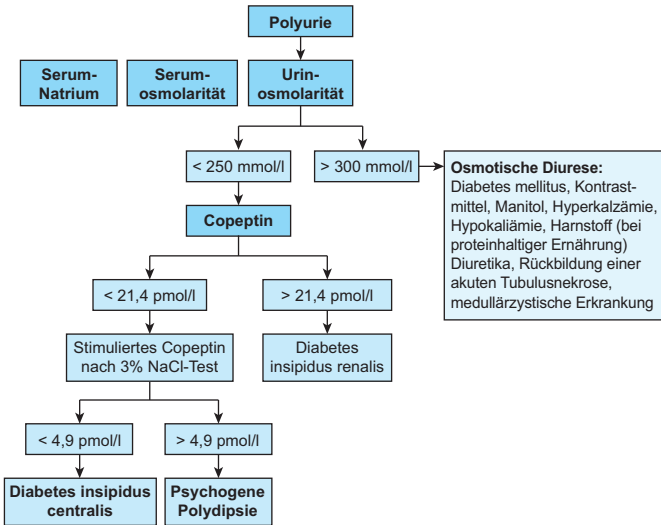


Abb. 6.5 Diagnostischer Algorithmus bei Polyurie [L143]

Therapie

- **Zentraler Diabetes insipidus:** Desmopressin-Therapie (nasal, initial 5 µg vor dem Schlafengehen, dann Dosiserhöhung in Abhängigkeit von Nykturie und Polyurie, mittlere Dosis 5–20 µg 1–2×/d)
- **Renaler Diabetes insipidus:** Thiaziddiuretika (Induktion einer milden Volumendepletion → Resorption von Salz **und** Wasser im proximalen Tubulus → Reduktion des Volumens an ADH-sensitivem Wasser im Sammelrohr → ca. 50 % verminderte Ausscheidung), nichtsteroidale Antiphlogistika (Antagonisierung des Effekts von ADH)
- **Polydipsie:** salzarme Kost, ggf. psychiatrische/psychologische Mitbetreuung

6.9 Dyspnoe

Der häufigste Grund für Dyspnoe bei Dialysepatienten ist eine akute oder chronische pulmonale Überwässerung bei Oligurie/Anurie und zu hoher Trinkmenge im langen dialysfreien Intervall. Diese äußert sich typischerweise als Belastungsdyspnoe oder Orthopnoe. Auch die renale Anämie kann bei Patienten zu Dyspnoe beitragen. Nicht zu vergessen ist jedoch, dass neben der pulmonalen Stauung oder Pleuraergüssen bei Dialysepatienten und bei Pat. mit akuter oder chronischer Niereninsuffizienz auch alle anderen Differenzialdiagnosen der Dyspnoe möglich sind.

Ursachen ▶ Tab. 6.4

Tab. 6.4 Allgemeine Ursachen akuter und chronischer Dyspnoe

Lokalisation der Ursache	Akute Dyspnoe	Chronische Dyspnoe
Obere Atemwege	Anaphylaxie/Larynxödem	Tumoren im Bereich des Pharynx
	Fremdkörperaspiration	Struma
	Vocal Cord Dysfunction	Trachealstenose
	Verletzung	Kompression durch Raumforderungen
	Infektionen im Bereich des Pharynx	Stimmbandlähmung
Thorax (Lunge/ Herz)	Akutes Koronarsyndrom	Koronare Herzerkrankung
	Akutes Lungenödem,	Chronischer Perikarderguss
	Akute Lungenembolie	Chronische Herzinsuffizienz
	Akute dekomponierte Herzinsuffizienz	Trainingsmangel
	Kardiomyopathie	Chronische Herzklappenerkrankung
	Akute Herzklappendysfunktion	Chronische Arrhythmien
	Akute Arrhythmien	Pericarditis constrictiva
	Perikarderguss/-tamponade	Zwerchfellhochstand
	Rippentraktur/instabiler Thorax	Pleurosis carcinomatosa
	Pneumomediastinum/Pneumothorax	Pleuraerguss
	Pleuraerguss	Asthma bronchiale
	Asthmaanfall	COPD, chronische Bronchitis, Lungenemphysem
	Exazerbierte COPD	Chronische interstitielle Lungenerkrankung
	Lungenkontusion	Zystische Fibrose
	Exogen-allergische Alveolitis	Sarkoidose
		Pulmonale Hypertonie
	Pulmonaler Rechts-Links-Shunt	
Neuromuskulär/ZNS	Apoplex	Amyotrophe Lateralsklerose
		Chronische neuromuskuläre Erkrankungen
		Polymyositis/Dermatomyositis
		Speicherkrankheiten
Toxisch-metabolisch	Ketoazidose	Metabolische Azidose z. B. bei chronischer Niereninsuffizienz
	CO-Vergiftung	
	Vergiftung mit Salicylaten/Organophosphaten	

Tab. 6.4 Allgemeine Ursachen akuter und chronischer Dyspnoe (Forts.)

Lokalisation der Ursache	Akute Dyspnoe	Chronische Dyspnoe
Sonstige	Akuter Hb-Verlust	Chronische Anämie
	Fieber	Skoliose
	Sepsis	Vermehrter Bauchumfang (Adipositas, Schwangerschaft, Aszites)
	Panikstörung	
	Hyperventilation	

- Auch bei Patienten mit milder bis moderater Niereninsuffizienz besteht bereits eine enge Korrelation zwischen der Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate und dem Risiko von Tod, kardiovaskulären Ereignissen und Krankenhausaufenthalten (Ron et al. 2013).
- Ursachen hierfür sind die akzelerierte Arteriosklerose (Intima-Media-Hypertropie) und die linksventrikuläre Hypertrophie.

Bei Dyspnoe auch immer an die Differenzialdiagnose eines akuten Myokardinfarkts oder einer dekompensierten Herzinsuffizienz denken. Umgekehrt kann eine kardiale Erkrankung zu akuter oder chronischer Niereninsuffizienz führen (Stichwort **kardiorenales Syndrom**).

Anders als früher angenommen reflektieren nach aktueller Studienlage auch bei Nierenfunktionseinschränkung sowohl natriuretische Peptide (Pro-BNP) als auch kardiale Troponine kardiale Störungen.

Zum Ausschluss kardialer Akutereignisse existieren allerdings andere Cut-off-Werte als bei Nierengesunden. Um bei dialysepflichtigen Risikopatienten ein akutes Infarktereignis zu erkennen, sollte eine Verlaufsbeobachtung der kardialen Marker durchgeführt werden.

Dialysepatienten können eine persistierende Erhöhung der Serum-Troponin-Konzentrationen aufweisen, die die stark erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität reflektiert. Der Myokardinfarkt kann differenzialdiagnostisch aus dem fehlenden Anstieg über die Zeit abgegrenzt werden.

Messung von Dyspnoe Zur Objektivierung der Dyspnoe werden verschiedene Instrumente eingesetzt (z. B. visuelle Analogskala [VAS], Borg-Skala, Multidimensional Dyspnea Profile, Modified Medical Research Council [mMRC] Scale [► Tab. 6.5], Likert-Skala).

Für die Graduierung des Schweregrads der Dyspnoe in Abhängigkeit von der körperlichen Belastung sind die Borg-Skala mit einer 12-stufigen VAS zur Selbsteinschätzung der subjektiven Belastung und der komplexere Baseline Dyspnoe Index (BDI) validiert. Zusätzlich existieren weitere krankheitsspezifische Klassifizierungen (NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz).

Tab. 6.5 Medical Research Council Scale zur Quantifizierung von Dyspnoe (validiert für COPD)

mMRC-Grad	Symptomatik
0	Dyspnoe nur bei schweren Anstrengungen
I	Dyspnoe bei schnellem Gehen oder bei leichten Anstiegen
II	Langsameres Gehen als Gleichaltrige aufgrund von Dyspnoe oder Stehenbleiben bei normalem Schrittempo
III	Dyspnoe bei einer Gehstrecke von etwa 100 m
IV	Dyspnoe beim An- oder Anziehen. Das Verlassen des Hauses ist nicht möglich.

Diagnostik Körperliche Untersuchung, Röntgen-Thorax, EKG, Echokardiografie, Bronchoskopie, Spirometrie, Pulsoxymetrie, Blutbild, Blutgasanalyse, ggf. natriuretische Peptide, D-Dimere und Troponin.

Therapie Je nach Grunderkrankung.

6.10 Flankenschmerzen

Von den Nieren ausgehende Schmerzen werden aufgrund der Spannung der Capsula fibrosa infolge Volumenzunahme des Organs meist in der Lumbalgegend unterhalb des Rippenbogens angegeben. Wegen der Ausstrahlung der Schmerzen nach dorsal geben manche Patienten mit Nierenschmerzen zunächst Rückenschmerzen an. Der Schmerzcharakter ist meist dumpf, gleichbleibend, einseitig und bewegungsunabhängig.

- **Schmerz in Unterbauchmitte:** Zystitis, Harnverhaltung, Steine und Fremdkörper in der Harnblase, retroflektierter Uterus
- **Schmerz im Bereich des Damms:** Prostatitis, Kolpitis
- **Schmerz im Bereich des Angulus costovertebralis:** Pyelonephritis, Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis

Bei akuter Zystitis empfindet der Patient brennende Schmerzen bei der Miktio(n) (End- oder Terminalsmerz). Diese Schmerzen können so heftig sein, dass es zur reflektorischen Blasensperre bis hin zum Harnverhalt kommt.

Patienten mit Ureterkoliken sind meist unruhig (Umhergehen, Herumrollen im Bett). Als Begleitphänomen können Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Ursachen ▶ Tab. 6.6.

Anamnese

- Wann begannen die Schmerzen?
- Wo begannen die Schmerzen?
- Trat der Schmerz nur an dieser Stelle auf oder strahlte er aus?
- Begannen die Schmerzen plötzlich oder allmählich?
- Erstereignis? Wiederholt?
- Dauerschmerz?
- Gibt es Stellungen, Bewegungen oder Maßnahmen, welche die Schmerzen verschlimmern?, Urinauffälligkeiten?

18.1 Einführung

Harnwegsinfekte lassen sich klinisch in drei große Gruppen einteilen:

- Asymptomatische Bakteriurien und unkomplizierte Zystitiden sind bei Weitem am häufigsten, benötigen aber meist keine nephrologische Versorgung.
- Komplizierte Harnwegsinfekte und Pyelonephritiden spielen in der nephrologischen Praxis eine große Rolle. Dies schließt Infekte bei nierentransplantierten Pat. ein.
- Anders als aufsteigende Harnwegsinfekte sind hämatogene Infekte eine Seltenheit, aber gerade bei komplex erkrankten Pat. wichtig in der Differenzialdiagnose von Nierenfunktionsverschlechterungen.

18.2 Grundlegende Definitionen

- Symptomatische Harnwegsinfektionen sind von einer **asymptomatischen Bakteriurie** zu unterscheiden.
- Eine **untere Harnwegsinfektion** (z. B. Zystitis) wird angenommen, wenn sich die Symptome nur auf den unteren Harntrakt begrenzen, z. B. Schmerzen beim Wasserlassen (Algurie), imperativer Harndrang, Pollakisurie, Schmerzen oberhalb der Symphyse.
- Eine **obere Harnwegsinfektion** (z. B. Pyelonephritis) wird dann angenommen, wenn zu den Symptomen z. B. auch ein Flankenschmerz, ein klopf-schmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) zählen.

Davon sind die Definitionen für komplizierte und unkomplizierte Harnwegsinfekte abzugrenzen:

- **Komplizierte Infektionen** sind alle, die ein Risiko eines schweren Verlaufs mit sich bringen. Dies sind zumeist Wirtsfaktoren. Diese sind in ► Tab. 18.1 angeführt.
- Bei **unkomplizierten Infektionen** fehlen diese Faktoren.

Tab. 18.1 Faktoren, die einen komplizierten Harnwegsinfekt bedingen

Anatomische Veränderungen	Funktionelle Veränderungen
Angeborene anatomische Veränderungen, z. B. <ul style="list-style-type: none"> • Ureterabgangsstenose • Obstruktiver, refluxiver Megaureter • Harnblasendivertikel • Harnröhrenklappen 	Funktionelle Veränderungen, z. B. <ul style="list-style-type: none"> • Niereninsuffizienz • Harntransportstörungen • Entleerungsstörungen der Harnblase • Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie und -Dyskoordination
Erworbene anatomische Veränderungen, z. B. <ul style="list-style-type: none"> • Nierensteine • Harnleitersteine • Harnleiterstrikturen • Harnblasentumoren • Prostatavergrößerung • Urethrastriktur • Schwangerschaft • Operative Veränderungen • Veränderungen durch Strahlentherapie 	Angeborene oder erworbene Störungen der Immunität, z. B. <ul style="list-style-type: none"> • HIV • Leberinsuffizienz • Entgleister/schlecht eingestellter Diabetes mellitus • Immunsuppressive Therapie • Chemotherapie
Operativ eingebrachte Fremdkörper, z. B. <ul style="list-style-type: none"> • Nephrostomie • Harnleiterschienen • Harnblasenkatheter 	

Im Blick auf die Therapie unterteilt dieses Kapitel primär nach oberem und unterem Harnwegsinfekt. Auf Spezialüberlegungen wird jeweils an Ort und Stelle eingegangen.

18.3 Apparative Basisdiagnostik

(► Kap. 3)

Die Urinuntersuchung einschließlich Urinkultur ist der Standard der Harnwegsinfektdiagnostik. Ihr Einsatz hängt von der Erkrankungsschwere ab.

Indikation zur Urindiagnostik

► Tab. 18.2

Gewinnung von sauberem Mittelstrahlurin

Die Präanalytik spielt eine zentrale Rolle für interpretierbare Urinbefunde. Wichtig ist die Vermeidung von Kontakt mit den äußeren Schleimhäuten und das Verwerfen der ersten Portion. Die Studien weisen aktuell nicht nach, dass eine zusätzliche Reinigung mit antiseptischen Mitteln die Qualität des Urins für die Diagnostik verbessert.

Folgendes Vorgehen ist angeraten:

- Lokale Desinfektion des Uretraustritts mit seifenfreier Lösung und Abtrocknen.
- Kontakte mit der Schleimhaut vermeiden (durch Zurückziehen der Vorhaut bei Männern bzw. Spreizen der Labien bei Frauen)
- Die erste Urinportion muss verworfen werden.
- Ggf. kann auf den zusätzlichen Reinigungsschritt zunächst verzichtet werden.

Vorgehen bei Männern mit Verdacht auf Prostatitis Kultur aus den letzten Urin-
tropfen, ggf. nach rektaler Prostatamassage (von oben nach unten, nicht möglich
bei Hinweisen auf akute Prostatitis wegen Gefahr der Septikämie).

Tab. 18.2 Indikationen zur Urindiagnostik

Asymptomatische Pat.	Symptomatische Pat.	Gezielte Suche bei speziellen Indikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Leukozyturie, Hämaturie oder positiver Nitrit-Test bei Pat. mit spezifischen Risikofaktoren (Z. n. Nierentransplantation, vesikoureteraler Reflux) • Nach Beendigung der Antibiotikatherapie bei Schwangeren, Männern, Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Pat. mit klinischem V. a. Harnwegsinfektion, außer bei Frauen mit unkomplizierter Zystitis • Anzeichen einer rezidivierenden Harnwegsinfektion bei ambulanten Pat. • Anzeichen einer komplizierten Harnwegsinfektion • Anzeichen einer nosokomialen Harnwegsinfektion • Fortbestehen der Symptome unter/nach Antibiotikatherapie • Fieber oder Sepsis unklarer Genese 	<ul style="list-style-type: none"> • Vor und nach interventionellen Eingriffen an den Harnwegen • In der Schwangerschaft • Bei Immunsuppression • Bei neurogenen Harnblasenentleerungsstörungen, z. B. Meningomyelozele • Bei unklaren Abdominalbeschwerden oder Flankenschmerz

Urinteststreifen

- Bei Harnwegsinfekten ist die Leukozytenesterase positiv.
- Ebenfalls ist der Nachweis von Hämoglobin und Nitrit häufig positiv, die Kombination positiver Befunde erhöht ihren prädiktiven Wert.
- Störfaktoren ▶ Tab. 18.3.

Urinmikroskopie und durchflusszytometrische Verfahren

- Der mikroskopische Nachweis von Leukozyten und ggf. zusätzlich Bakterien ist der Goldstandard in der Diagnose einer Harnwegsinfektion (▶ Abb. 18.1).
- Dabei scheint eine Zentrifugation Sensitivität und Spezifität nicht zu verbessern.

Neuere Laboranlagen erlauben die durchflusszytometrische Analyse des Urins auf Leukozyten, Bakterien und andere partikuläre Bestandteile. Manche Systeme zeichnen gleichzeitig mikroskopische Bilder auf. Die Grenzwerte dieser Anlagen müssen in enger Zusammenarbeit mit der traditionellen Mikroskopie und der Mikrobiologie validiert werden. Aktuell deutet vieles darauf hin, dass sie reproduzierbare Ergebnisse mit deutlich weniger Personaleinsatz liefern können.

Mikrobiologie

Eine Erregeridentifikation in der quantitativen Urinkultur und Resistenzprüfung ist insbesondere bei komplizierten und rezidivierenden Harnwegsinfekten zentral für den Therapieerfolg.

Urin, der nicht sofort auf 4 °C gekühlt wird, weist falsch hohe Keimzahlen auf. Bei zu langer Kühlung kommt es aber ebenfalls zu falschen Kulturbefunden.

Tab. 18.3 Störfaktoren für falsch positive und falsch negative Ergebnisse beim Einsatz von Urinteststreifen (besonders wichtige Punkte fett hervorgehoben)

	Leukozytenesterase	Nitrit
Falsch positiv	<ul style="list-style-type: none"> • Kontamination mit Vaginalflüssigkeit • Antibiotika • Meronem • Imipenem • Clavulansäure • Formaldehyd 	<ul style="list-style-type: none"> • Langes Stehenlassen des Urins • Farbstoff im Urin (z. B. Rote Bete)
Falsch negativ	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin C • Oxycyclin • Reaktionsfarbe wird überdeckt durch <ul style="list-style-type: none"> – Hohe Konzentrationen an Bilirubin – Hohe Konzentrationen an Nitrofurantoin • Reaktionsfarbe wird abgeschwächt durch <ul style="list-style-type: none"> – Eiweißausscheidung > 5 g/l – Glukoseausscheidung > 20 g/l • Borsäure-Antibiotika • Cefalexin • Gentamicin 	<ul style="list-style-type: none"> • Luftexposition • Zur Bildung von Nitrit muss der Urin ausreichend lange (ca. 4 h) in der Blase verweilt haben • Stark verdünnter Urin • Sehr saurer Urin • Hohe Konzentration an Urobilinogen • Nitratarme Kost mit sehr niedriger Nitritausscheidung • Vitamin C • Manche Bakterien (u. a. <i>Enterococcus faecalis</i>) bilden kein Nitrit

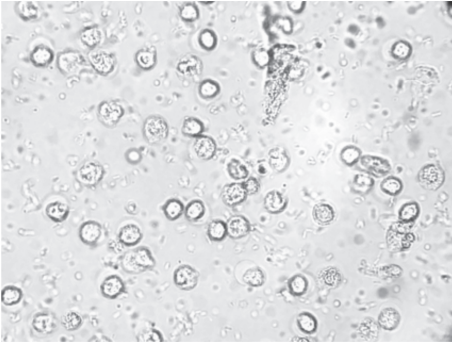


Abb. 18.1 Urinsediment mit Leukozyturie und Bakteriurie in der Phasenkontrastaufnahme im Nativurin [P832]

Typisch beim Harnwegsinfekt

- 10^5 oder mehr Keime eines einzelnen, uropathogenen Erregers wie *E. coli*, Klebsiellen, *Proteus*.
- Bei Symptomen können auch 10^3 oder 10^4 Keime schon klinisch relevant sein. In suprapubischen Punktaten sind alle Keime als pathologisch zu werten; deswegen sollten besonders sensitive Kulturbedingungen verwendet werden.
- Die Antibiotikaresistenztestung hilft nicht nur bei der Therapieentscheidung für den einzelnen Pat., sondern zeigt auch Änderungen im Erregerspektrum der betreuten Pat. über die Zeit an. Es empfiehlt sich, sie im Zentrum regelmäßig auszuwerten.
- Differenzialdiagnose sterile Leukozyturie (= Leukozyturie ohne Bakterienachweis):
 - Falsch negativer Nachweis (zu lange Transportzeit, niedrige Keimkonzentration etwa bei sehr hoher Trinkmenge)
 - Infektion mit atypischen Organismen (Chlamydien, Ureaplasmen, Tuberkulose)
 - Urothelkarzinom
 - Interstitielle Nephritis
 - Nephrolithiasis
 - Interstitielle Nephritis
 - Kontamination durch Desinfektionslösung oder Vaginalsekretion

Bildgebung

- Zum Ausschluss von Harnstau und anatomischen Veränderungen ist aktuell die primäre Diagnostikmethode der Wahl der Ultraschall.
- Weitere Diagnostik (Stein-CT, Zystoskopie u. a.) ist je nach Krankheitsbilder anzupassen.

18.4 Asymptomatische Bakteriurie

Definition Bakteriurie

- Bei asymptomatischen Frauen $> 10^5$ cfu/ml desselben Keims in zwei unabhängigen Mittelstrahlurinproben

- Bei asymptomatischen Männern $> 10^5$ cfu/ml eines Keims im Mittelstrahlurin
- Bei jedem asymptomatischen Menschen $> 10^5$ cfu/ml eines Keims im Einmalkatheterurin

Dies ist unabhängig von einer Leukozyturie. Da in der Praxis aber häufig keine korrekten Mittelstrahlurine abgegeben werden und sekundär eingebrachte Bakterien sich auch nach Abgabe in der Probe schnell vermehren können, sollte das Vorhandensein von Leukozyten, gerade bei schwer zu anamnestizierenden Pat. mit weiteren Risikofaktoren, ebenfalls in die Erwägungen mit einfließen.

Behandlung empfohlen

- Vor urologischem Eingriff

Behandlung zu diskutieren (► Kap. 18.6.3 und ► Kap. 18.6.5).

- Schwangere
- In den ersten 3 Mon. nach Nierentransplantation
- Wichtig: Alle anderen Populationen sollten dementsprechend auch nicht gescreent werden.

Nach aktueller Datenlage gilt dies auch für immunsupprimierte Pat. Asymptomatische Bakteriurien sind bei Diabetikern etwa drei- bis viermal häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. Ihre Therapie führt aber nicht zu einer geringeren Rate von Harnwegsinfekten, ist ohne Einfluss auf die Gesamtmortalität und erhöht die Antibiotikaeexposition vielfach, sodass sie nicht mehr empfohlen ist.

18.5 Untere Harnwegsinfektionen

„Eine untere Harnwegsinfektion (Zystitis) wird angenommen, wenn sich die Symptome nur auf den unteren Harntrakt begrenzen, z. B. Schmerzen beim Wasserlassen (Algurie), imperativer Harndrang, Pollakisurie, Schmerzen oberhalb der Symphyse.“

S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen 2017

- Von einer Zystitis ist auszugehen, wenn Symptome, die auf einen Infekt außerhalb der Blase hindeuten, **fehlen**.
- Dies sind vor allem:
 - Fieber über 38 °C
 - Schüttelfrost, schlechter Allgemeinzustand
 - Flankenschmerzen

Wegen der vielfach höheren Inzidenz bei Frauen als bei Männern werden Diagnostik und Therapie je nach Patientengruppe unterschieden.

18.5.1 Zystitis bei der Frau



Für Diagnostik und Therapie bestehen keine Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Frauen.

Risikofaktoren

- Geschlechtsverkehr, insbesondere mit Verwendung von Spermiziden oder Diaphragma
- Vorangegangene Harnwegsinfekte

- Diabetes
- Anatomische oder funktionelle Veränderungen der ableitenden Harnwege
- Weitere Risikofaktoren:
 - Jungdliches Alter bei erster Harnwegsinfektion (< 15 Jahre)
 - Harnwegsinfektionen in der Familienanamnese

Typische Erreger

- *Escherichia coli* (75–95 %)
- Andere Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*)
- Seltener: *Staphylococcus saprophyticus*
- *E.-coli*-Isolate haben in Studien die beste Korrelation zu aus der Blase isolierten Keimen.

Klinik

- Dysurie
- Pollakisurie
- Harndrang
- Suprapubischer Schmerz
- Hämaturie ist häufig

Gelegentlich, gerade bei älteren Frauen, sind die Symptome subtiler oder werden von Dauerproblemen wie Inkontinenz überlagert. Alarmzeichen sollte hier eine weniger als eine Wo. bestehende Veränderung mit den o. g. Symptomen sein.

Empfohlene Labordiagnostik

- Keine, solange keine Zeichen für Erkrankung des oberen Harntrakts oder andere Hinweise auf komplizierten Harnwegsinfekt wie o. a.
- Ein positiver Teststreifen (Nitrit oder Leukozytenesterase alleine oder in Kombination) erhöht allerdings die Wahrscheinlichkeit für eine Harnwegsinfektion weiter.

Differenzialdiagnosen

- Vaginitis (vaginaler Pruritus oder Ausfluss, Dyspareunie)
- Urethritis (sexuell aktive Frauen mit Pyurie ohne Bakteriurie)
- Reizblase: Ausschlussdiagnose
- Beckenentzündung: Portioschiebeschmerz

Therapie

- Konservative Therapie
 - Da eine auf die Harnblase beschränkte Harnwegsinfektion meist keine schweren Folgen hat, ist das Haupttherapieziel eine schnelle Linderung der Beschwerden. Viele Pat. haben konservative Therapieansätze, insbesondere eine erhöhte Trinkmenge, bereits vor Aufsuchen des Arztes ausgereizt.
 - Bei geringen Beschwerden kann trotzdem eine weitere rein analgetische Therapie versucht werden (z. B. Ibuprofen 400 mg 3×/d für 3 d). Allerdings führte dies in Studien zu einer höheren Rate von sekundären Generalisierungen und einem insgesamt eher längeren Krankheitsverlauf. Eine solche Herangehensweise kann deswegen nur in gemeinsamer Entscheidung mit der Pat. erfolgen.

Tab. 18.4 Empfohlene Antibiotika bei Harnwegsinfekt

Antibiotikum	Dosierung	Therapiedauer
Fosfomycin-Trometamol	3 g Granulat	Einmaldosis
Nitrofurantoin	4× 50 mg (ret: 2× 100 mg)	7 d (5 d)
Nitroxilin	3× 250 mg	5 d
Pivmecillinam	2× 400 mg	5 d
Trimethoprim	2× 100 mg	3 d

Antibiotika sind die Standardtherapie eines Harnwegsinfekts.

- Antibiotische Therapie.
- Bei einem unteren Harnwegsinfekt ist dies am besten eine Kurzzeittherapie mit einer gut oral bioverfügbaren Substanz.
- Empfohlene Antibiotika ► Tab. 18.4.
- Ausweichpräparate:
 - Betalaktampräparate, u. a. Amoxicillin-Clavulansäure, Cefpodoxim, Cefdinir, Cefadroxil
 - Fluorchinolone (mit neuronalen und muskulären Nebenwirkungen, nicht empfohlen bei lokaler Resistenzrate über 10 %). Ciprofloxacin 250 mg 2×/d für 3 d

Gegen einen Primäreinsatz dieser Präparate spricht neben den direkten Nebenwirkungen auch das höhere Risiko einer Resistenzselektion und einer *Clostridioides difficile*-assoziierten Colitis.

- Bei Verdacht auf Resistenzen (Vorbefunde oder schnell rezidivierter Infekt) kann bei einer isolierten Zystitis mit dem Beginn der Therapie bis zum Eingang des Antibiogramms gewartet werden, wenn klar ist, dass die Pat. sich bei Generalisierungszeichen ggf. auch kurzfristig melden kann.
- Nitrofurantoin, Fosfomycin und Pivmeceillinam sind auch gegen viele ESBL-Bildner aktiv und therapeutisch wirksam.
- Eine reguläre Kontrolle der Pat. wird nicht empfohlen, es sein denn, die Symptome sind nach 48–72 h nicht verschwunden oder der Infekt rezidiert.

18.5.2 Zystitis beim Mann

Die Harnwegsinfektrate bei Männern sind bereits aus anatomischen Gründen (längere Harnröhre, trockener Harnröhrenaussgang, antibakteriell wirksames Prostatasekret) deutlich geringer, sodass bei Harnwegsinfekten ohne klaren Auslöser (z. B. Analverkehr) niedrigschwellig an eine zusätzliche Pathologie gedacht werden sollte.

Die Symptome entsprechen den bei den Frauen genannten, ebenso die Alarmsymptome einer Generalisierung. In der klinischen Untersuchung muss wegen der deutlich höheren Rate sekundärer und oberer Harnwegsinfekt besonders auf Zeichen einer Prostatitis und evtl. nur gering ausgeprägte Zeichen eines oberen Harnwegsinfekts geachtet werden.

Deswegen sollte auch eine körperliche inklusive einer rektalen Untersuchung durchgeführt werden.

Labordiagnostik

- Urinstix zum Nachweis von Leukozyten und ggf. Nitrit
- Urinkultur zur Definition des Keims

Differenzialdiagnosen

- Urethritis: bei sexuell aktiven Männern. Ulzerationen sind möglich. Es sollte ein mikrobieller Abstrich genommen werden (incl. Neisserien und Chlamydien).
- Prostatitis: Rezidivierende Symptome inkl. Schmerzen und Inkontinenz. Die Prostata ist bei der rektalen Untersuchung schmerzhaft.

Spätestens beim ersten Rezidiv sollte auch bei jungen, sonst gesunden Männern eine Bildgebung zum Ausschluss Harnabflussstörung (Prostatahyperplasie, Fehlbildungen, Neoplasie, retroperitoneale Fibrose) und Steine (Sonografie, ggf. CT) erfolgen, Ausschluss Diabetes, ggf. Ausschluss Leukopenie oder HIV/AIDS.

Therapie

- Die aktuelle Leitlinie empfiehlt zur Primärtherapie:
 - Pivmecillinam: 400 mg 2×/d p. o.
 - Nitrofurantoin: 100 mg 2×/d p. o. (**Cave:** nicht bei Prostatitis wegen mangelnder Gewebegängigkeit)
- Es sollten eher längere Therapiedauern als bei Frauen (dort: 5–7 d) angestrebt werden.
- Aktuell werden generell bei einem einmaligen Ereignis zunächst keine Routinekontrollen empfohlen. Bei Komplikationen oder Rezidiven sollte die Diagnostik niedrigschwellig eskaliert werden.

18.6 Obere Harnwegsinfektionen

„Eine obere Harnwegsinfektion (Pyelonephritis) wird dann angenommen, wenn sich bei den Symptomen z. B. auch ein Flankenschmerz, ein klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Fieber (> 38 °C) finden.“

S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen 2017

Wichtige Symptome oberer Harnwegsinfekt

- Fieber über 38 °C (ggf. individuell weniger)
- Schüttelfrost
- Flankenschmerzen
- Generelle Allgemeinzustandsverschlechterung
- Schmerzen perineal, insbesondere bei Männern
- Bei vorerkrankten Pat. sind atypische Symptome häufig

Beispiele: Zunahme von Spastik bei Pat. mit Querschnittslähmung, unspezifische Infektsymptomatik bei älteren oder geistig behinderten Personen

Komplikationen

- Generell: Sepsis bis zum Schock und Multiorganversagen, akutes Nierenversagen

24.1 Einleitung

Die Lipoproteinapherese (oft als Lipidapherese bezeichnet) umfasst eine Gruppe von Aphereseverfahren, die entwickelt wurden, um bei Pat. mit schweren Fettstoffwechselstörungen eine medikamentenunabhängige und möglichst gezielte therapeutische Intervention zur Entfernung von Lipoproteinen anbieten zu können. Auf den nachfolgenden Seiten werden, von der medikamentösen Therapie ausgehend, die therapeutischen Grundlagen von der Indikationsstellung über die notwendigen Genehmigungsverfahren bis hin zur Durchführung der Lipoproteinapherese dargestellt.

24.2 Aphereseverfahren und Einordnung der Lipoproteinapherese

- Die **therapeutische Apherese** subsummiert alle extrakorporalen Verfahren, die auf die therapeutische Modulation oder Elimination von Zellen, Molekülen oder Pathogenen aus dem Blut ausgerichtet sind (► Abb. 24.1).
- Bei Verfahren der **Lipoproteinapherese** werden mittels Filtration, Präzipitation oder Adsorption gezielt Lipoproteine aus dem Blut entfernt.

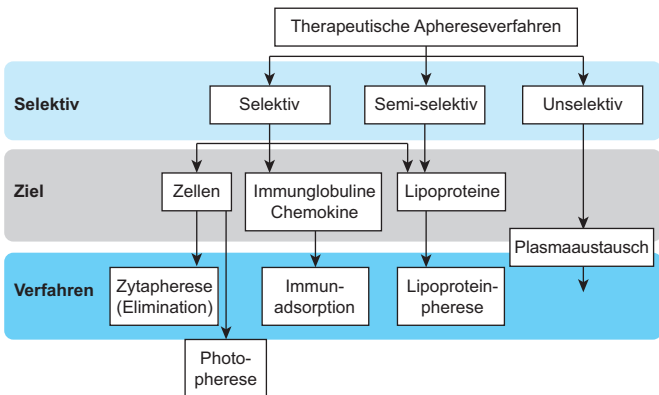


Abb. 24.1 Therapeutische Aphereseverfahren [L143]

24.3 Lipoproteinapherese im Kontext der lipidologischen Therapie

24.3.1 Lipoproteine als kardiovaskuläre Risikofaktoren

- LDL ist eines von mehreren Lipoproteinen, die im Körper für den Transport des hydrophoben Cholesterins verantwortlich sind.
- Entsprechend ihrer Dichte trennen sich bei der Zentrifugation:
 - Chylomikronen
 - VLDL (Very Low-Density Lipoprotein)

- IDL (Intermediate-Density Lipoprotein)
- Lipoprotein(a)
- HDL (High-Density Lipoprotein)

Bedeutung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Lipoproteine sollten immer im Kontext aller anderen bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren gesehen und therapiert werden. Die individuelle Bedeutung des Risikofaktors sollte mit entsprechenden Schemata zur Risikostratifizierung geprüft und individuell festgelegt werden.

- Das SCORE-System der EAS/ESC basiert auf europäischen Daten: www.heartscore.org.

Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)

- Epidemiologische Studien, umfangreiche multizentrische Studien und Metaanalysen mit Statinen sowie Studien unter Einsatz von Ezetimib und zuletzt der Substanzgruppe der PCSK9-Hemmer bilden die Basis für den Befund, dass in linearer Beziehung eine Reduktion des LDL-C um 39 mg/dl (1 mmol/l) zu einer relativen Risikoreduktion schwerer koronarer Ereignisse um 25 % führt (CTT 2015).
- Im Umkehrschluss bleibt ein umso größeres residuales Risiko, je höher die LDL-Cholesterinwerte unter laufender Pharmakotherapie sind.

Lipoprotein(a) (Lp[a])

- Lp(a) ist ein polymorphes, komplexes Lipoprotein, das in seinem Aufbau Verwandtschaft zum LDL-Lipoprotein aufweist.
- Es trägt ein zusätzliches Apolipoprotein(a), das kovalent an Apolipoprotein B100 gebunden ist.
- Es besteht eine Homologie zu Plasminogen.
- Lp(a) werden nachfolgende Eigenschaften zugeschrieben:
 - Proatherogen
 - Prothrombotisch
 - Proinflammatorisch
- Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass 15–25 % der Bevölkerung Lp(a)-Spiegel über 30 mg/dl aufweisen.
- Die epidemiologischen Daten der Copenhagen Heart Study legen nahe, dass Lp(a)-Spiegel über 30 mg/dl einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktoren darstellen.
- Weiterhin erhöhen hohe Lp(a)-Spiegel das Risiko für eine Aortenklappenstenose.
- Die Serumspiegel von Lp(a) sind genetisch determiniert und können durch Diät und existierende zugelassene Medikamente nicht klinisch relevant beeinflusst werden.
- Die nicht mehr verfügbare Nikotinsäure konnte Lp(a) um ca. 20–25 % absenken.
- In den Outcome-Studien der PCSK9-Hemmer zeigen sich Reduktionen des Lp(a) von 20–30 %, allerdings abhängig vom Ausgangspiegel von Lp(a).
- PCSK9-Hemmer sind für die Therapie von erhöhten Lp(a)-Werten nicht zugelassen.

- In der Lipoproteinapherese besteht derzeit die einzige therapeutische Option für Pat. mit einer schweren Lp(a)-Erhöhung und progredienter kardiovaskulärer Erkrankung.
- Wesentliche Daten zur Wirksamkeit der Intervention entstanden durch die deutsche Pro(a)Life-Studie und das Deutsche Lipoproteinaphereseregister (apherese-register.org).

Triglyzeride

Eine schwere Hypertriglyzeridämie kann chronisch und akut zu unterschiedlichen Komplikationen führen:

- Progrediente Atherosklerose
- Rezidivierende akute Pankreatitiden

Triglyzeride und progrediente Atherosklerose

- Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine Erhöhung der Triglyzeride ein unabhängiger Risikofaktor für ischämische Ereignisse infolge einer Atherosklerose darstellen.
- Eine bestehende Hypertriglyzeridämie wird mit dem residualen kardiovaskulären Risiko unter optimaler LDL-senkender Therapie in Verbindung gebracht.
- Der therapeutische Fokus liegt auf der Behandlung der meist ebenfalls vorhandenen LDL-Cholesterin-Erhöhung, zumal CSE-Hemmer wie beispielsweise Atorvastatin auch eine triglyzeridsenkende Wirkung aufweisen.
- Interventionen mit Fibraten konnten bisher keinen Effekt auf koronare Ereignisse unter laufender Statintherapie zeigen.
- Die REDUCE-IT-Studie zeigte 2019 erstmalig einen zusätzlichen protektiven Effekt von Icosapent-Ethyl, einem Abkömmling der Omega-3-Fettsäure Eicosapentensäure, bei Pat. mit Hypertriglyzeridämie und manifester kardiovaskulärer Erkrankung zusätzlich zu einer etablierten Statintherapie.

Triglyzeride und rezidivierende Pankreatitiden

- Infolge einer schweren Hypertriglyzeridämie (z. B. Chylomikronämie-Syndrom) können sich rezidivierend auftretende, akute Pankreatitiden als schwerwiegende Komplikation manifestieren.
- Als Cut-off gilt ein Triglyzerid-Wert von über 885 mg/dl (10 mmol/l).
- Langfristig kann sich daraus eine endokrine und exokrine Pankreasinsuffizienz entwickeln.
- Obwohl die Pat. meist seit der Kindheit an der Hypertriglyzeridämie leiden, entwickeln sie keine frühzeitige Atherosklerose.
- Die Größe der triglyzeridreichen Lipoproteinpartikel ist vermutlich der determinierende Faktor des atherogenen Risikos.

24.3.2 Genetisch und nichtgenetisch bedingte Hyperlipoproteinämien

- Genetisch bedingte, familiäre (homozygote und heterozygote) Hyperlipoproteinämien manifestieren sich auf Basis autosomal dominanter Mutationen in den Genen
 - des LDL-Rezeptors,
 - von PCSK9 (Gain-of-Function-Mutation),
 - von Apolipoprotein B.

- und autosomal rezessiver Mutationen im LDL-Rezeptor-Adaptor-Protein-1-Gen oder von Apolipoprotein E.
- Bei heterozygoten Trägern finden sich oft auch polygenetische Konstellationen, die dann im Zusammenhang mit einem ungünstigen Lebensstil frühzeitig zu Komplikationen führen.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (hoFH)

- Prävalenz ca. 1–3:1.000.000
- Erstmanifestation im Kindesalter
- Die Konzentration des LDL-C im Blut unbehandelt etwa 500–1.100 mg/dl (13–28 mmol/l) und höher
- Klinische Zeichen: Xanthome, Arcus corneae, Atherosklerose
- Die Lebenserwartung ist unbehandelt deutlich verkürzt.
- Kardiovaskuläre Erkrankungen und Todesfälle finden sich im Kindes- und Jugendalter.
- Frühzeitige Erkennung und Therapie sind entscheidend.
- Plasmaaustausch bzw. Lipoproteinapherese senken die Mortalität und verzögern die atherosklerotischen Gefäßveränderungen.

Medikamentöse Therapie bei homozygoter FH

Grundsätzlich sollte die Lipoproteinapherese mit der maximal möglichen lipidsenkenden Pharmakotherapie kombiniert werden.

Lipoproteinapherese bei homozygoter FH

Bei dieser Form der Fettstoffwechselstörung ist die Primärprävention indiziert, d. h., es sollte nach Diagnosestellung bereits im Kindesalter mit der Behandlung begonnen werden.

- Die Wirksamkeit lipidsenkender Medikamente hängt von der residualen Rezeptoraktivität ab, weshalb das Ansprechen bei hoFH geringer und abhängig von der zugrunde liegenden Mutation individuell sehr unterschiedlich ist.
- Therapeutische Optionen sind:
 - Statine
 - Ezetimib
 - Ggf. Anionenaustauscher-Harz
 - PCSK9-Hemmer (Evolocumab)
- PCSK9-Hemmer sollten auch bei Pat. getestet werden, die sich bereits einer Lipoproteinapherese unterziehen, um das individuelle Ansprechen zu testen. In der Regel wird der Effekt so gering oder nicht vorhanden sein, dass diese Therapie wieder abgesetzt werden wird.

Heterozygote (heFH) und polygenetische Störungen

- Auch heterozygote und polygenetische Hyperlipoproteinämien führen zu einer lebenslangen, meist moderaten Erhöhung des LDL-Cholesterins.
- Bei polygenetischen Störungen findet sich oft auch eine deutliche Erhöhung der Triglyzeride.
- Insbesondere in Kombination mit einem ungünstigen Lebensstil kommt es frühzeitig zur Manifestation atherosklerotischer Gefäßerkrankungen und schwerwiegender Gefäßereignisse.

- **Zu unterscheiden sind folgende Konstellationen:**

- Heterozygote LDL-Hypercholesterinämie (z. B. heterozygote Mutation des LDL-R)
- Isolierte, schwere Hypertriglyzeridämie
- Kombinierte Hyperlipoproteinämie mit Erhöhung von LDL-C und Triglyzeriden
- Lp(a)-Hyperlipoproteinämie (Lp[a]-HLP) auf Basis des Polymorphismus im Lp(a)-Gen und der korrespondierenden Isoformen kommt es zu erhöhten Konzentrationen von Lp(a).



Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (heFH)

Pat. mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sind Hochrisikopatienten.

- In der Primärprävention sollte das LDL-C bei heFH auf < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) oder mindestens um 50 % gesenkt werden, wenn der Ausgangswert zwischen 100 und 200 mg/dl (2,6 und 5,2 mmol/l) liegt.
- Die Diagnosestellung der heFH sollte im Kindesalter erfolgen, damit die Therapie frühzeitig begonnen werden kann.

Schwere Hypertriglyzeridämie

- Schwere Hypertriglyzeridämien im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter haben meist monogenetische Ursachen. Häufig finden sich Mutationen im:
 - Lipoprotein-Lipase(LPL)-Gen (homozygote oder compound heterozygote)
 - Apolipoprotein CII-Gen
 - Apolipoprotein CIII-Gen
 - Apolipoprotein AV-Gen
 - Apolipoprotein E-Gen
- Eine massive Akkumulation von Chylomikronen (und VLDL) wird als Chylomikronämie-Syndrom bezeichnet.
- Die familiären Dysbetalipoproteinämie Typ III (Genotyp Apo E2/E2) ist mit einem hohen kardiovaskulären Risiko verbunden.
- Milde bis moderate Hypertriglyzeridämien sind meist polygenetisch bedingt und finden sich häufig auch in Kombination mit entsprechenden Erhöhungen des LDL-Cholesterins.

Nichtgenetisch bedingte Dyslipidämie

- Der fehlende Nachweis einer genetischen Störung bei bestehender Dyslipidämie schließt eine behandlungspflichtige Problematik niemals aus.
- Abhängig von der Kombination kardiovaskulärer Risikofaktoren kann eine entsprechende Hypercholesterinämie ebenfalls zu frühzeitigen atherosklerotischen Läsionen in verschiedenen Gefäßgebieten (Carotiden, Koronarien, Aorta, Beingefäße) beitragen.
- Auch in dieser Konstellation ist eine Indikation zur Lipoproteinapherese in Einzelfällen auch in der Primärprävention zu prüfen.



Lipoproteinapherese zur Sekundärprävention

In der Sekundärprävention hat die Lipoproteinapherese einen klaren Stellenwert, wenn das LDL-C nicht in den anzustrebenden Zielbereich abgesenkt werden kann (► Kap. 24.4).

24.3.3 Therapeutische Ziele

Behandlung der Dyslipidämie

Nach derzeit gültigen therapeutischen Leitlinien definiert sich der Zielwert einer Intervention bei Dyslipidämie anhand des individuellen Risikoprofiles. Dabei sollte sich grundsätzlich die Herangehensweise bei der Sekundärprävention und der Primärprävention nicht unterscheiden.

- Manifeste Krankheitsbilder wie Schlaganfall, Herzinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit stellen immer ein Kriterium für die Einordnung eines Pat. in die höchste Risikokategorie dar. Häufig werden auch rezidivierende Ereignisse beobachtet.
- Die derzeit gültigen Leitlinien der European Society for Atherosclerosis und der European Society for Cardiology definieren nachfolgende Zielbereiche:
 - Pat. mit einem sehr hohen Risiko (alle Pat. mit atherosklerotischen Folgeerkrankungen): LDL-Cholesterin-Senkung auf < 55 mg/dl ($< 1,4$ mmol/l) und um mindestens 50 %.
 - Pat. mit einem hohen Risiko: LDL-Cholesterin-Senkung auf < 70 mg/dl ($1,8$ mmol/l) und um mindestens 50 %.
 - Bei Pat. mit rezidivierenden Ereignissen innerhalb von 2 Jahren sollte ein LDL-Cholesterin < 40 mg/dl (1 mmol/l) als Zielbereich erwogen werden

24.3.4 Stufenschema der lipidologischen Therapie

- Die Indikationsstellung zur Lipoproteinapherese sollte am Einzelfall erfolgen.
- Die therapeutische Basis stellen bei allen Störungen eine Optimierung des Lebensstils und – insbesondere auch bei Hypertriglyzeridämien – die Beachtung diätetischer Maßnahmen dar.
- Die medikamentöse lipidsenkende Therapie sollte in jedem Fall konsequent und in maximal tolerabler Dosis erfolgen und auch nach Beginn einer Lipoproteinapherese fortgeführt werden.
- Das Stufenschema der lipidologischen Therapie ist in ► Abb. 24.2 dargestellt. Diese Stufen stellen zugleich die Eskalation der Kostenintensität der Behandlung dar.

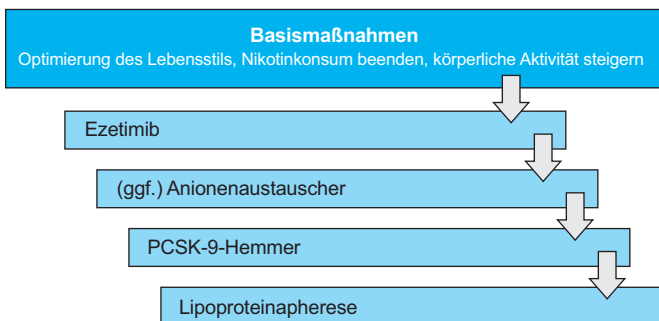


Abb. 24.2 Stufenschema der lipidologischen Therapie [L143]