

Leitthema

Nephrologie 2010 · 5:404–411
 DOI 10.1007/s11560-010-0421-6
 Online publiziert: 19. August 2010
 © Springer-Verlag 2010

Redaktion

R. P. Wüthrich, Zürich

A.L. Serra · D. Poster · R.P. Wüthrich
 Klinik für Nephrologie, Universitätsspital Zürich

Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung

Neue therapeutische Ansätze

Die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist die häufigste potenziell letale monogenetische Erkrankung des Menschen und wird als Ursache eines terminalen Nierenversagens bei 7–10% der Dialysepatienten angegeben [22]. Therapeutisch stand bisher die regelmäßige Überwachung der Patienten, die Behandlung ADPKD-spezifischer Komplikationen, wie Hypertonie, Zysteninfekte und abdominale Schmerzen, im Vordergrund. Hoffen dürfen die ADPKD-Patienten in neuerer Zeit auf einige viel versprechende medikamentöse Therapieansätze, die das Potenzial haben, das Zystenwachstum zu stoppen und so den Verlauf der Erkrankung grundlegend zu verändern. Die folgende Übersicht vermittelt einen Einblick in die neuen therapeutischen Möglichkeiten, die zurzeit in der Grundlagenforschung, teilweise auch bereits in klinischen Studien, überprüft werden.

Zystenbildungsmechanismen, Angriffspunkte potenzieller Therapien

Die renale Zystenbildung beginnt bei ADPKD-Patienten bereits in utero und setzt sich progressiv fort; Zahl und Größe der Zysten nimmt bis ins mittlere Erwachsenenalter stetig zu [7, 8]. Die krankheitsverursachenden Mutationen im Gen *PKD1*

(kodiert für Polycystin-1, 85% der Krankheitsfälle) oder *PKD2* (kodiert für Polycystin-2, 15% der Krankheitsfälle) führt zu einer Veränderung von verschiedenen intrazellulären Mediatoren und Signalübertragungskaskaden, einschließlich Proteinkinasen wie mTOR und S6 K, Transkriptionsfaktoren sowie intrazellulärem Kalzium und cAMP (Abb. 1). Damit werden ADPKD-assoziierte Prozesse in Gang gesetzt, wie die gesteigerte Proliferation und verminderte Apoptose von Tubulusepithelzellen, vermehrte Bildung von Wachstumsfaktoren („epidermal growth factor“, EGF; „vascular endothelial growth factor“, VEGF), Sekretion von Zystenflüssigkeit, Umbau der Matrix und Bildung von Entzündungsmediatoren („tumor necrosis factor alpha“, TNF- α ; [21]). Diese Kenntnisse haben es ermöglicht, spezifische Therapien zu prüfen, die diese alterierten Pfade gezielt angreifen.

Intrazelluläres Kalzium, cAMP und Vasopressinrezeptor-2

Polycystin-1 und -2 sind Teil des ziliären Polycystinkomplexes, Polycystin-2 wirkt als Kalziumkanal. In Übereinstimmung mit der Rolle des Polycystinkomplexes als Regulator der intrazellulären Kalziumhomöostase zeigen kultivierte Zellen von polyzystischen Nieren einen reduzierten Gehalt an intrazellulärem Kalzium und, damit verbunden, einen erhöhten Spiegel von zyklischem Adenosinmonophos-

phat (cAMP). In solchen Zellen stimuliert cAMP den MAPK/ERK-Signalübertragungsweg, der von Src, Ras und B-Raf abhängig ist (Abb. 1). cAMP stimuliert dabei nicht nur die MAPK/ERK-assoziierte Zellproliferation, sondern auch die chloridabhängige Flüssigkeitssekretion. Die gesteigerte Aktivität dieser Signalkaskaden kann durch Behandlung mit einem Kalziumkanalaktivator oder mit einem Kalziumionophor unterdrückt werden.

Es ist bekannt, dass Vasopressin über den Vasopressinrezeptor-2 (VPV2R) eine Rolle bei der Regulierung der cAMP-Spiegel im distalen Nephron und Sammelrohr hat, einem wichtigen Ort der ADPKD-Zystenbildung. Tierexperimentelle Studien mit VPV2R-Antagonisten zeigten eine dramatische Reduktion der Zystenbildung und unterstreichen die Bedeutung von cAMP für das Zystenwachstum [23]. Tolvaptan ist ein selektiver Antagonist des VPV2R und ist zugelassen zur Therapie von kardial bedingten Ödemen und des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH). Typische Nebenwirkungen der Tolvaptantherapie sind Kopfschmerzen sowie Nykturie auf Grund der gesteigerten Diurese. Eine Phase-II-Studie mit zweimal täglich 15 mg Tolvaptan mit 48 ADPKD-Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) >15 ml/min wurde erfolgreich abgeschlossen. Eine multizentrische, placebokontrollierte Phase-III/IV-Doppelblindstudie (TEMPO 3/4) wur-

Hier steht eine Anzeige.



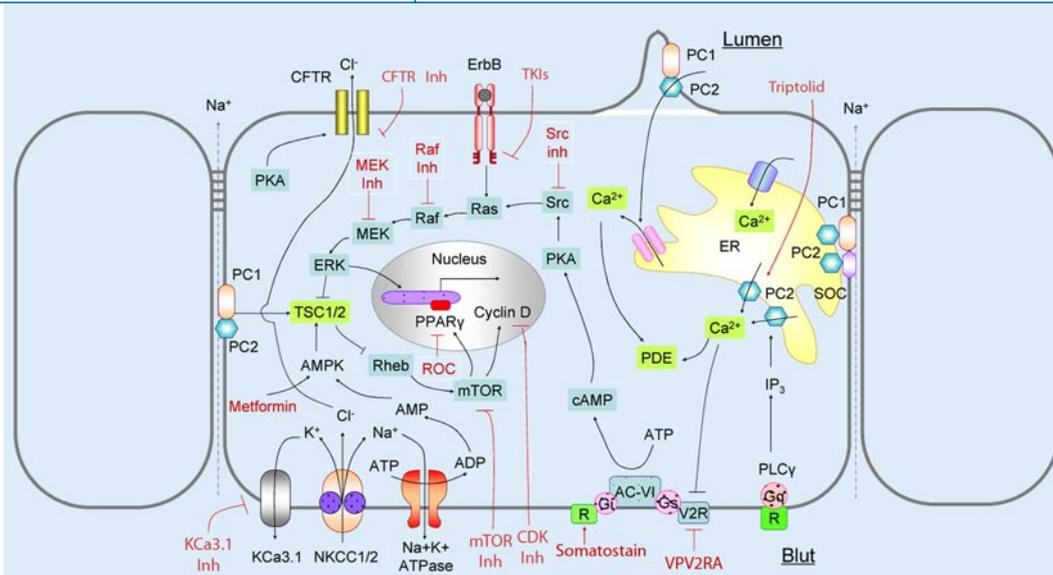


Abb. 1 ◀ Änderungen in den renalen Tubulusepithelzellen, die mit der polyzystischen Nierenerkrankung („polycystic kidney disease“, PKD) assoziiert sind. Komponenten und Signalwege, die bei der PKD verstärkt (grün) bzw. vermindert (blau) sind. Mögliche Behandlungen, die diese defekten Pfade angreifen, sind rot dargestellt. (Adaptiert nach [28])

de im Jahr 2007 bei 1500 ADPKD-Patienten mit einer GFR >60 ml/min begonnen. In dieser Studie werden 15 bis 90 mg Tolvaptan zweimal täglich eingenommen. Die ursprünglich geplante Studiendauer von drei Jahren wurde kürzlich verlängert. Primärer Endpunkt ist die Kombination von Nierenvolumen und -funktion. Die Resultate werden voraussichtlich 2012 veröffentlicht (■ Tab. 1).

ADPKD-Patienten zeigen bereits in frühen Stadien eine eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit der Niere mit begleitend erhöhten Vasopressinspiegeln, am ehesten im Sinne einer relativen renalen ADH-Resistenz. In einem tierexperimentellen Modell für polyzystische Nieren, konnte mittels 3,5-fach erhöhter Flüssigkeitsaufnahme über zehn Wochen eine Verlangsamung der Krankheitsprogression gezeigt werden [13]. Die Hemmung der ADH-Sekretion durch die erhöhte Wasseraufnahme führt zu einer Reduktion des über den VP2R-Rezeptor und cAMP vermittelten (anhaltenden) proliferativen Effekts von ADH auf das distale Nephron und die Sammelrohre. Basierend auf dieser Studie wurde angeregt, dass ADPKD-Patienten eine erhöhte tägliche Flüssigkeitsaufnahme, 2,5 bis 4 Liter, anstreben sollen [20].

Neben cAMP ist auch der verminderte intrazelluläre Kalziumgehalt von zentraler Bedeutung für die Krankheitsprogression. Kalziummimetika induzieren über eine allosterische Modifikation des in der Niere und in zystischen Epithelzellen exprimierten

„calcium sensing receptors“ (CaSR) eine vermehrte Kalziumaufnahme in die Zelle. In der Han:SPRD-Ratte, einem Tiermodell für ADPKD, führte der Einsatz des Kalziummimetikums R568 zu einem verminderten Zystenwachstum im Spätstadium der Erkrankung [6]. Die Bedeutung des intrazellulären Kalziums für das Zystenwachstum wird durch zwei weitere, präklinische Studien illustriert. Zystische humane Nierenepithelzellen reagieren mit einer pathologisch gesteigerten Zellproliferation auf die kalziumabhängige ziliäre Signalübertragung. Dabei ist (nur) in zystischen Zellen das gesteigerte Wachstum assoziiert mit einer über cAMP vermittelten Aktivierung des B-Raf- und MAPK-Kinase-Signalweges. Passend zu diesen In-vitro-Befunden führt die Therapie mit einem Kalziumkanalantagonisten (Verapamil) im Tierversuch zu einem verstärkten Zystenwachstum der polyzystischen Nieren [14]. Es wird deshalb empfohlen, auf Kalziumkanalantagonisten zur Therapie der Hypertonie bei ADPKD-Patienten zu verzichten.

Somatostatin

Über den in der Leber und in der Niere exprimierten Somatostatinrezeptor SST2 besteht eine weitere Möglichkeit, die intrazellulären cAMP-Spiegel zu reduzieren. Das lang wirksame Somatostatinanalogon Octreotid hat im Tierversuch erfolgreich die Bildung von Leber- und Nierenzysten reduziert [11].

Die Somatostatinanaloga Octreotid und Lanreotid wurden in ADPKD-Patienten und in Patienten mit autosomal-dominanter polyzystischer Lebererkrankung („polycystic liver disease“, PLD) in drei klinischen Studien bei 12, 54 und 42 Patienten untersucht. In einer 2005 publizierten Crossover-Studie [15] und einer später veröffentlichten Post-hoc-Analyse aus dem Jahr 2010 [2] wurde gezeigt, dass 40 mg Octreotid einmal pro Monat intramuskulär bei 12 ADPKD-Patienten im Vergleich mit placebobehandelten Patienten das Größenwachstum der polyzystischen Nieren verlangsamt und das Lebervolumen um etwa 5% reduziert. Dieses Resultat wurde vor kurzem in zwei randomisierten kontrollierten Studien bestätigt. Patienten mit ADPKD oder PLD wurden mit Lanreotid [25] oder Octreotid [9] für 12 und 6 Monate behandelt. In beiden Studien nahm das Lebervolumen um 3–5% ab, und das Nierenwachstum wurde ebenfalls reduziert. Die Nierenfunktion war kein primärer Endpunkt in beiden Studien, sie blieb aber unverändert zur Placebogruppe. Zusammenfassend scheinen langwirksame Somatostatinanaloga das Nieren- und Lebervolumen bei ADPKD zu reduzieren. Diese Resultate sind sehr ermutigend, dennoch werden weitere Langzeitstudien mit größeren Patientenzahlen notwendig sein, um die klinische Bedeutung dieser Resultate zu erhellen (■ Tab. 1).

„Mammalian target of rapamycin“ (mTOR)-Inhibitoren

Die mTOR-Kinase ist ein zentrales Regulationsprotein von Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Apoptose [10]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass der zytoplasmatische Anteil von Polycystin-1 mit dem mTOR-Signalweg interagiert. Mutationen im Polycystin-1-Gen bewirken, dass der mTOR-Signalweg in Nierenepithelzellen von ADPKD-Patienten aktiviert wird und zu Zystenbildung führt [17]. Der selektive mTOR-Inhibitor Sirolimus und sein Derivat Everolimus werden zur Verhinderung einer Organabstoßungsreaktion nach Nieren- oder Herztransplantation eingesetzt. Deren starke antiproliferative Wirkung wird auch genutzt zur Imprägnation von koronaren Stents, um eine Re-Stenose nach Angioplastie zu verhindern [12], oder zur Behandlung des Kaposi Sarkoms nach Nierentransplantation [19]. Sirolimus reduzierte im ADPKD-Rattenmodell [26] wie auch in einem orthologen *Pkd1*-Mausmodell [18] die Bildung von Nierenzysten und die Progression des Nierenfunktionsverlustes.

Der Effekt einer mTOR-Inhibitor Therapie auf das Nierenwachstum und die Nierenfunktion bei ADPKD-Patienten wurden in zwei randomisierten kontrollierten Studien geprüft. In der SUISE-ADPKD-Studie wurde die Wirkung von Sirolimus 2 mg pro Tag auf das Nierenwachstum geprüft [16]. Die 100 jungen Patienten (Durchschnittsalter 32 Jahre) mit erhaltener Nierenfunktion (geschätzte Kreatininclearance >70 ml/min) wurden randomisiert für Sirolimus (n=50) oder Standardversorgung (n=50). Der primäre Endpunkt war das Nierenvolumen nach 18 Monaten gemessen mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Zwei Patienten aus jeder Gruppe haben sich aus der Studie zurückgezogen, aber alle 100 wurden in der Intention-to-treat-Analyse eingeschlossen. Die mittlere Complierate für die Sirolimustherapie war 97%. Die meisten Patienten hatten eine chronische Nierenerkrankung („chronic kidney disease“, CKD) im Stadium 1 oder 2 (94% für Sirolimus und 97% bei der Kontrollgruppe). Patienten wurden nur randomisiert, wenn das relative Nierenwachstum während der sechsmonatigen Vorlaufphase

Nephrologie 2010 · 5:404–411 DOI 10.1007/s11560-010-0421-6
© Springer-Verlag 2010

A.L. Serra · D. Poster · R.P. Wüthrich

Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung. Neue therapeutische Ansätze

Zusammenfassung

Die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung („autosomal dominant polycystic kidney disease“, ADPKD) ist die häufigste genetische Nierenerkrankung, sie betrifft weltweit etwa 6 Mio. Menschen. Die Erkrankung ist durch eine progressive Entwicklung unzähliger Nierenzysten charakterisiert, die das normale Nierengewebe sukzessive verdrängen, was letztlich zum Verlust der Nierenfunktion ab der vierten Lebensdekade führen kann. Aktuell gibt es keine kausale Therapie, welche die Progression verlangsamen oder stoppen würde. In Tiermode-llen wurde eine Vielzahl potenzieller Therapien getestet: Vasopressinrezeptor-2-Antagonisten (VPV2RA), mTOR („mammalian tar-

get of rapamycin“)-Inhibitoren, Somatostatin und -analoge sowie Inhibitoren von CFTR, B-Raf, MEK, Src, Tumornekrosefaktor- α und Cyclinen. In klinischen Studien wird derzeit die Wirksamkeit von VPV2RA, mTORi, Somatostatinanaloge und Renin-Angiotensin-Aldosteron-Inhibitoren getestet. Es besteht Hoffnung, dass diese schwere Erkrankung künftig kausal therapiert werden kann.

Schlüsselwörter

Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung · „Mammalian target of rapamycin“-Inhibitoren · Somatostatin · Vasopressinrezeptor-2-Antagonisten

Autosomal dominant polycystic kidney disease. Novel therapeutic options

Abstract

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most prevalent human genetic kidney disease, affecting about 6 million people worldwide. It is characterized by progressive development of innumerable renal cysts that gradually replace normal kidney tissue, leading ultimately to the loss of renal function starting from the fourth decade of life. There is currently no causal therapy that slows or stops ADPKD progression. In animal models of polycystic kidney disease, a variety of potential therapies have been tested: vasopressin receptor-2 antagonists (VPV2RA), mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORi), somatostatin and

its analogs, inhibitors of CFTR, B-Raf, MEK, Src, tumor necrosis factor alpha, and cyclins. Currently the efficacy of VPV2RA, mTORi, somatostatin analogs, and inhibitors of the renin angiotensin aldosterone system is being clinically tested. It is hoped that this serious disease can be treated causally in the coming years.

Keywords

Autosomal dominant polycystic kidney disease · Mammalian target of rapamycin inhibitors · Somatostatin · Vasopressin receptor-2 antagonists

Tab. 1 ADPKD: laufende interventionelle klinische Studien

Studie	Intervention	Design	Patienten	Anzahl Patienten Primärer Endpunkt	Dauer (Monate)	Beginn–Ende (Status)	Sponsor
TEMPO-3/4-Trial NCT00428948	Tolvaptan	Multizentrisch, RCT placebokontrolliert	18–40 Jahre GFR >70	1500 Nierenvolumen (MRT)	36	2007–2011 (Rekrutierung abgeschlossen)	Otsuka
HALT-PKD NCT00283686 NCT00283686	Lisinopril/Placebo vs. Lisinopril/Telmisartan und Standard vs. tief- normaler Blutdruck	Multizentrisch, RCT, placebokontrolliert, faktorielles Design	A: 15–49 Jahre GFR >60 B: 18–64 Jahre GFR 25–60	A: 548 Nierenvolumen (MRT) B: 470 50 % Reduktion GFR, ESRD, Tod	48 60	2006–2013 (Rekrutierung läuft)	NIDDK
SUISSE ADPKD NCT00346918	Sirolimus	RCT	18–40 Jahre GFR >70	100 Nierenvolumen (MRT)	18	2006–2010 (Resultat publiziert)	Universitäts- spital Zürich
Everolimus ADPKD NCT00414440	Everolimus	Multizentrisch, RCT, placebokontrolliert	18–65 Jahre GFR >30	400 Nierenvolumen (MRT)	24	2006–2009 (Resultat publiziert)	Novartis
SIRENA NCT00491517	Sirolimus	Crossover-Studie	>18 Jahre GFR >40	16 Nierenvolumen (CT)	6	2007–2009 (Resultat publiziert)	Mario-Negri- Institut
Aldadin NCT00309283	Octreotid	RCT	18–75 Jahre GFR >40	66 Nierenvolumen (MRT)	36	2006–2010 (Resultat publiziert))	Mario-Negri- Institut
Effekt von Statin NCT00456365	Pravastatin	RCT	8–21 Jahre GFR normwertig	100 Nierenvolumen (MRT)	36	2006–2011 (Rekrutierung läuft)	Universität von Colorado

ADPKD Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung; GFR glomeruläre Filtrationsrate; MRT Magnetresonanztomographie; RCT randomisierte kontrollierte Studie.

mehr als 2% betrug. Zum Zeitpunkt der Randomisierung betrug das mittlere Nierenvolumen 907 cm³ in der Sirolimusgruppe, 1003 cm³ in der Kontrollgruppe. In den 18 Monaten nahm das Nierenvolumen in der Sirolimusgruppe median um 99 cm³ und in der Kontrollgruppe um 97 cm³ zu. Das Verhältnis des Nierenvolumens der Sirolimus- zur Kontrollgruppe betrug 102% [95%-Konfidenzintervall 99–105%, p=0,26]. Zusammenfassend ließ sich also leider kein Effekt von Sirolimus auf das Nierenwachstum nachweisen.

➤ Noch fehlen Tiermodelle, die den jahrzehntelangen ADPKD-Verlauf optimal abbilden

Die geschätzten glomeruläre Filtrationsrate („estimated GFR“, eGFR) blieb in der Sirolimusgruppe unverändert (+0,2 ml/min pro 1,73 m²) während sie in der Kontrollgruppe abnahm (-3,5 ml/min pro 1,73 m²). Die Albuminurie nahm in der Sirolimusgruppe minimal zu (etwa 11 mg pro Tag), während sie in der Kontrollgruppe unverändert blieb. Beide Gruppen hatten eine ähnliche Inzidenz von unerwünschten Ereignissen insgesamt, aber 94% der Sirolimuspatienten und 52% der Kontrollpatienten hatten gastrointestinale Nebenwirkungen [am häufigsten orale Mukositis,

82 bzw. 14%, und Diarrhöen, 61 vs. 30%). Auch Akne war häufiger in der Sirolimusgruppe.

In einer zweiten Studie wurde Everolimus in einer etwas älteren ADPKD-Patientenpopulation (mittleres Alter 44,5 Jahre) über 24 Monate getestet [27]. Die Patienten (n=433) wurden im Verhältnis 1:1 in die Everolimus- und die Placebogruppe randomisiert. Der primäre Endpunkt war das Nierenvolumen nach 24 Monaten. Die Patienten hatten mehrheitlich eine fortgeschrittene chronische Niereninsuffizienz (CKD-Stadium 2 und 3) und ein Nierenvolumen bei Studienbeginn von 2028 cm³ in der Everolimusgruppe und 1911 cm³ in der Placebogruppe. Everolimuspatienten erhielten zunächst eine Dosis von 2,5 mg zweimal täglich, die angepasst wurde, um einen Zielspiegel von 3–8 ng/ml zu erreichen. Nach 12 Monaten Behandlung reduzierte Everolimus statistisch signifikant das Nierenwachstum, ein Unterschied, der jedoch nach 24 Monate nicht mehr nachweisbar war. Auch der Rückgang der eGFR war in beiden Gruppen ähnlich: 8,9 ml/min pro 1,73 m² in der Everolimusgruppe bzw. 7,7 ml/min pro 1,73 m² in der Placebogruppe, p=0,15).

Insgesamt sind die Studienresultate zur mTOR-Inhibitortherapie bei ADPKD enttäuschend und stehen im Widerspruch zu

den initial viel versprechenden tierexperimentellen Daten. Tiermodelle, welche die komplexe, über Jahrzehnte progressiv verlaufende Nierenkrankheit besser abbilden, sind notwendig, um neue Therapieansätze zu prüfen.

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) scheint bei ADPKD-Patienten bereits früh aktiviert zu sein. Das RAA-System spielt bei der Entstehung der Hypertonie eine wichtige Rolle und möglicherweise auch bei der Krankheitsprogression (GFR, Nierenwachstum; [3]). Mehrere kleinere Studien untersuchten deshalb die Wirkung einer RAAS-Blockade auf die Krankheitsprogression. In einer nichtrandomisierten Studie mit hypertensiven ADPKD-Patienten nahm die GFR bei mit einem Diuretikum behandelten Patienten schneller ab als bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten [5]. In einer zweiten Studie wurde die Wirkung von Amlodipin auf die GFR mit der von Enalapril verglichen. Enalapril reduzierte bei diesen hypertensiven ADPKD-Patienten die Proteinurie, hatte aber keinen Einfluss auf den Rückgang der GFR [4]. Eine weitere, pla-

Hier steht eine Anzeige.



cebokontrollierte Studie mit ACE-Hemmern zeigte keinen Effekt auf die GFR bei ADPKD-Patienten [24]. Auch eine aktuelle Studie mit ADPKD-Kindern zeigte keinen Effekt auf das Nierenvolumen, allerdings war die Fallzahl klein, und viele Patienten beendeten die Studie vorzeitig [1].

Aktuell wird in der sogenannten HALT-PKD-Studie der Effekt der RAAS-Blockade und der strengen Kontrolle des Blutdrucks auf die Krankheitsprogression bei Erwachsenen ADPKD-Patienten untersucht. Diese Studien, aufgeteilt in zwei Teilstudien (A und B), untersuchen die Auswirkungen der RAAS-Blockade mit ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern (ARB) auf das Fortschreiten der Krankheit bei Patienten mit erhaltener GFR (Studie A: GFR > 60 ml/min; n=548) und bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung (B: GFR 25–60 ml/min; n=472). Mit einem 2x2-faktoriellen Studiendesign werden Patienten in die Gruppen Lisinopril und Placebo vs. Lisinopril und Telmisartan (ARB) randomisiert, in der zweiten Ebene zu einem normalen (120–130/70–80 mmHg) bzw. zu einem tiefnormalen Zielblutdruck (95–110/65–75 mmHg) randomisiert. Primäre Endpunkte sind das Nierenvolumen oder ein Kompositendpunkt aus Verdopplung des Serumkreatinins, Nierenversagen oder Tod. Diese Studie hat das Potenzial dafür, die Frage definitiv zu beantworten, ob in Analogie zu anderen Nephropathien die Hemmung des RAAS bzw. ein tief normaler Blutdruck die Progression der polyzystischen Nierenerkrankung verlangsamen kann.

Weitere erfolgversprechende Substanzen

Eine Reihe weiterer Substanzen hat erfolgreich im Tierversuch die Progression der polyzystischen Nierenerkrankung gehemmt, wurde aber noch nicht in klinischen Studien getestet. CFTR-Inhibitoren der Klasse Thiazolidin und Glycinhydrasin haben im Tiermodell die Zystenexpansion reduziert und die Nierenfunktion verbessert durch Reduktion des chloridabhängigen Flüssigkeitseinstroms in die Zysten. Triptolid, enthalten in einer chinesischen Kräuterzubereitung, hat die PKD-Pro-

gression vermindert, indem es den intrazellulären Kalziumspiegel erhöhte. Inhibitoren von überaktiven Signalwegen in PKD-Zellen, wie c-Src, MAPK/ERK und Cyclin-Inhibitoren, haben die Zystenbildung in verschiedenen PKD-Tiermodellen erfolgreich vermindert, indem sie die Proliferation von Zystenepithelzellen reduzierten. TNF- α kommt in der Zystenflüssigkeit von polyzystischen Nieren in unterschiedlichen Konzentrationen vor. TNF- α ist nicht nur profibrotisch, sondern reduziert über FIP-2 den intrazellulären Transport von Polycystin-2 zur Zellmembran und stimuliert so das Zystenwachstum. Etanercept ist ein TNF- α -Rezeptorblocker und hemmt im PKD-Tiermodell die Zystenbildung. Die unselektive Blockierung von VEGF-Rezeptoren verminderte in einem Rattenmodell die Zystenbildung.

Fazit für die Praxis

Aktuell gibt es keine kausale Therapie, welche die Krankheitsprogression der ADPKD aufzuhalten oder zu verlangsamen vermag. Bisher beschränkte sich die Therapie auf regelmäßige klinische Kontrollen, Einstellung des Blutdruckes, sowie die Behandlung von Zysteninfekten. Da die Krankheit langsam über Jahre voranschreitet, besteht ein Zeitfenster für eine therapeutische Intervention, bevor es zu einem irreversiblen Verlust der Nierenfunktion kommt. Daten aus ersten klinischen Studien lassen an einer Wirkung von mTOR-Inhibitoren für ADPKD-Patienten zweifeln. Wirksam für Nieren/Leber sind langwirksame Somatostatinanaloga, allerdings sind die Fallserien noch sehr klein.

Korrespondenzadresse

PD Dr. A.L. Serra



Klinik für Nephrologie,
Universitätsspital
Rämistr. 100, 8091 Zürich
Schweiz
andreas.serra@usz.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Cadnapahornchai MA, Mcfann K, Strain JD et al (2009) Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:820–829
2. Caroli A, Antiga L, Cafaro M et al (2010) Reducing polycystic liver volume in ADPKD: Effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol* 783–789
3. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA et al (1990) The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 323:1091–1096
4. Ecker T, Chapman AB, Brosnahan GM et al (2000) Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 35:427–432
5. Ecker T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM et al (2001) Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 21:98–103
6. Gattone VH II, Chen NX, Sinderson RM et al (2009) Calcimimetic inhibits late-stage cyst growth in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 20:1527–1532
7. Grantham JJ, Cook LT, Wetzel LH et al (2010) Evidence of extraordinary growth in the progressive enlargement of renal cysts. *Clin J Am Soc Nephrol*
8. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB et al (2006) Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 354:2122–2130
9. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ et al (n d) Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol*
10. Inoki K, Corradetti MN, Guan KL (2005) Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease. *Nat Genet* 37:19–24
11. Masyuk TV, Masyuk AI, Torres VE et al (2007) Octreotide inhibits hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic liver disease by reducing cholangiocyte adenosine 3',5'-cyclic monophosphate. *Gastroenterology* 132:1104–1116
12. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 346:1773–1780
13. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M et al (2006) Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 17:2220–2227
14. Nagao S, Nishii K, Yoshihara D et al (2008) Calcium channel inhibition accelerates polycystic kidney disease progression in the Cy/+ rat. *Kidney Int* 73:269–277
15. Ruggenenti P, Remuzzi A, Ondei P et al (2005) Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 68:206–216
16. Serra AL, Poster D, Kistler AD et al (2010) Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 0907419
17. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH et al (2006) From the cover: The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:5466–5471
18. Shillingford JM, Piontek KB, Germino GG et al (2010) Rapamycin ameliorates PKD resulting from conditional inactivation of Pkd1. *J Am Soc Nephrol* 21:489–497

19. Stallone G, Schena A, Infante B et al (2005) Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 352:1317–1323
20. Torres VE, Bankir L, Grantham JJ (2009) A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1140–1150
21. Torres VE, Harris PC (2006) Mechanisms of disease: autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2:40–55
22. Torres VE, Harris PC, Pirson Y (2007) Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 369:1287–1301
23. Torres VE, Wang X, Qian Q et al (2004) Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 10:363–364
24. Van Dijk MA, Breuning MH, Duiser R et al (2003) No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 18:2314–2320
25. Van Keimpema L, Nevens F, Vanslembrouck R et al (2009) Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 137:1661–1668 e1661–e1662
26. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M et al (2006) Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant* 21:598–604
27. Walz G, Budde K, Mannaa M et al (2010) Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*
28. Harris, Torres (2009) Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 60:321–337

Hier steht eine Anzeige.