

# PCKD – Neue therapeutische Ansätze

P. Gross, Universitätsklinikum C. G. Carus, Dresden

Die ADPKD-I ist die häufigste Form der Zystennierenkrankheit. Laut QUASINIERE haben 5 % der Patienten in Deutschland, welche eine Dialysebehandlung beginnen, ADPKD-I; weltweit soll es etwa 6 Millionen ADPKD-I Patienten geben. Die weitaus meisten Fälle der ADPKD-I sind familiär erblich (95 %).

Die ADPKD-I verläuft in der Regel über 40 – 50 Jahre mit einer stabilen, nahezu normalen Ausscheidungsleistung der Niere, wenngleich das Zystenvolumen meist ab Geburt kontinuierlich zunimmt. Die ADPKD-I ist eine Systemkrankheit, insofern als Leberzysten, Pankreaszysten, Aneurysmata der Hirnbasisgefäße, Herzklappenstörungen, dilatative Kardiomyopathie, Colondivertikel, Bauchwandhernien u.a.m. auftreten können.

Bei befallenen Patienten wird frühzeitig ein renaler Konzentrationsdefekt beobachtet (häufig mit der Folge der Nykturie) und ab dem 25. Lebensjahr stellen sich in der Regel arterielle Hypertonie, zunehmende Proteinurie, Hämaturie, gelegentlich auch Schmerzen, Steinbildung und Harnwegs- bzw. Zysteninfektionen ein.

Die bisherige Behandlung der ADPKD-I ist weitgehend symptomatisch: Normalisierung der arteriellen Hypertonie, vielleicht bevorzugt mit Hilfe von ACE-Hemmern; erhöhte Flüssigkeitszufuhr; Behandlung von Harnwegsinfekten; Proteinrestriktion ist hingegen umstritten. In schweren symptomatischen Fällen kann die Entfernung einer Niere angezeigt sein (Zystenvereiterung, rezidivierende Einblutungen).

Zur Entwicklung therapeutischer Ansätze hat man Zystenepithelien der menschlichen ADPKD-I kultiviert und untersucht. Es ließen sich zahlreiche Befunde erheben, die alle auf die Mutation des Gens für Polycystin-I (im Falle der ADPKD-I) zurückgeführt werden können. Die Veränderungen sind: Verminderung der epithelialen Zell-Zell-Kontakte und der Zell-Basalmembran-Anheftungen; Verlust der normalen Zellpolarität; falsches Routing der Mitochondrien; vermehrte Apoptose; Störungen der Basalmembran; beschleunigte Vermehrung der Zystenwandepithelzellen; Neigung zur spontanen Zystenbildung von Zystenepithelien; Steuerung dieser Zystenepithelien durch cAMP. Aus diesen Befunden und der postulierten Proteinstruktur von Polycystin-I hat man ein Modell der Pathogenese der Zystennierenkrankheit auf zellulärer Ebene abgeleitet. Diesem Modell entsprechend ist die Mutation des Polycystin-I (oder des Polycystins-II im Falle der ADPKD-II) in der Zilie der Zystenepithelzellen verantwortlich für eine Reihe von Veränderungen mit dem Ergebnis einer abgesenkten intrazellulären freien Kalziumkonzentration, einer vermehrten Wirksamkeit von cAMP, einer

vermehrten Stimulierbarkeit des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor EGF, und einer Stimulation von mTOR (Proliferationsstimulus); sowie einer gleichzeitigen Enthemmung der Apoptose. (Dabei scheint allerdings das Ausmaß der Proliferationsstimulation dasjenige der Apoptoseneigung zu übertreffen).

Aus dem oben Genanntem hat man gefolgert, dass Inhibitoren von cAMP (wie z.B. Vasopressinrezeptorantagonisten sowie Somatostatin), von mTOR (wie z.B. Rapamycin) und des EGF-Rezeptors (wie bestimmte Kinaseinhibitoren) günstig gegen die Zystenprogression und die begleitende interstitielle Fibrose wirken sollten. In einschlägigen Tiermodellen, wie z.B. der PCK-Ratte und der pcy-Maus konnte dies zum Teil bestätigt werden. Dort wirkte der Vasopressinantagonist OPC 31260 zystenhemmend und nierenfunktionserhaltend. Diese Beobachtungen konnten auch unter Verwendung neuer Vasopressinantagonisten (OPC 41061 = Tolvaptan) bestätigt werden. Deswegen hat man kürzlich die TEMPO-Studie begonnen, in der die klinische Übertragbarkeit dieser Befunde in einer großen, multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Untersuchung über 3 Jahre geprüft werden wird.

Ebenso ist bereits mit einer Phase3-Studie zur Wirksamkeit von Rapamycin gegen Progressionszunahme und Nierenfunktionsabnahme bei der humanen ADPKD-I in diesem Jahr (2007) angefangen worden.

Des Weiteren hat man auch von Plänen gehört, Somatostatin sowie einen Inhibitor der EGF-Rezeptor-Thyrosinkinase in menschlichen Untersuchungen der ADPKD-I zu prüfen.

Auf Grund der eindrucksvollen bisherigen Ergebnisse in verschiedenen Tiermodellen darf erwartet werden, dass sich eine oder mehrere der oben genannten Therapien als nebenwirkungsarm, verträglich und mehr oder weniger wirksam erweisen werden. Das heißt, die Perspektive einer zukünftigen deutlich verbesserten Behandelbarkeit der Zystennierenkrankheit rückt ins Blickfeld des Nephrologen. Dies würde sich nicht zuletzt für die Familien dieser Patienten segensreich und positiv auswirken.