Stadiengerechte Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz:

Stoffwechsel, Wachstum und Psychosoziales

R. Büscher
Universitätskinderklinik Essen

rainer.buescher@uk-essen.de

Universitätsklinikum Essen

Überblick

- Definition der CNI
- Stadien und GFR
- Behandlungsziele
- Epidemiologie
- Prävention
- Progressionshemmung
- Supportive Behandlung
- Ausblicke

Definition CNI

- **Anzeichen einer Nierenschädigung > 3 Monate**

- **Strukturelle/funktionelle Anomalie der Niere ± GFR-Reduktion**
  GFR < 60 ml/min/1,73m² ≥ 3 Monate ± Nierenschaden

- **Marker der Nierenschädigung**
  - **Blut**
  - **Urin**
  - **Funktionsteste**

Definition der CNI – K/DOQI 2003

Stadium	Beschreibung	GFR ml/min/1.73 m²
1	Nierenschaden normale GFR	> 90
2	Nierenschaden GFR leicht ↓	60 – 89
3	GFR moderat ↓	30 – 59
4	GFR schwer ↓	15 – 29
5	terminales Nierenversagen	< 15

spätestens ab Stadium 3 Behandlung durch Kindernephrologen !

Typische ernährungsrelevante Folgen bei CNI

TABELLE 1

Stadien der chronischen Nierenerkrankung nach glomerulärer Filtrationsrate und die typischen ernährungsrelevanten Folgen

Krankheitsstadium	GFR (ml/min 1,73 m²)	Schweregrad	Komplikationen
1	> 90	Nierenerkrankung mit normaler GFR	Hypertonie
2	60–89	Leicht eingeschränkte GFR	Hypertonie
3a	45–59	Leichte Niereninsuffizienz	+↑Kardiovaskuläres Risiko
3b	30–44	Mittelgradige Niereninsuffizienz	+ sHPT
4	15–29	Schwere Niereninsuffizienz	+ Anämie, Azidose, + Appetitmangel
5 5D	< 15 Hämodialyse (HD) oder Peritonealdialyse (PD)	Präterminale Niereninsuffizienz Terminale Niereninsuffizienz	+ Hyperkaliämie, + Hyperphosphatämie + Überwässerung + Mangelernährung, Frailty

GFR Glomeruläre Filtrationsrate

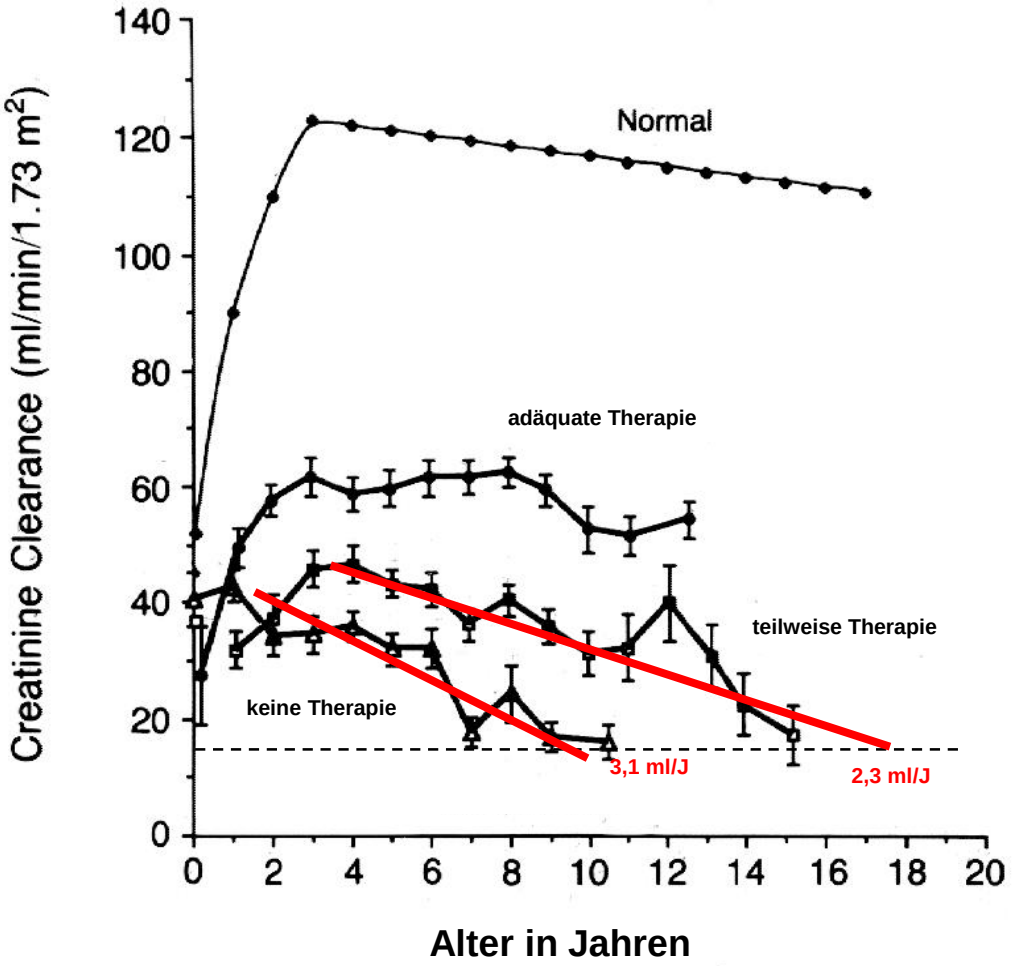
M. Kuhlmann. Dt. Ärzteblatt 2016

CNI – K/DOQI 2003

	Beschreibung	GFR ml/min/1.73 m^2	Maßnahmen
1	Nierenschaden normale GFR	> 90	Therapie der prim. Erkrankungen und Komorbiditäten, Progression↓
2	Nierenschaden GFR leicht ↓	60 – 89	+ Bestimmung der Progressionsrate
3	GFR moderat ↓	30 – 59	+ Therapie von Komplikationen
4	GFR schwer ↓	15 – 29	+ Vorbereitung zur Nierenersatztherapie
5	terminales Nierenversagen	< 15	+ Nierenersatztherapie

spätestens ab Stadium 3 Behandlung durch Kindernephrologen !

Verlauf der CNI – mit und ohne adäquate Therapie



Markello et al., *NEJM*, 1993

- **Patienten mit potentiellem Risiko erkennen**
- **Progression beeinflussen**
- **Weitere Schäden verhindern**

Epidemiologie CKD

	Inzidenz pro Mio altersbez. Population	Prävalenz pro Mio altersbez. Population
*GFR <30 ml/min/1.73 m^2	7,5	30 -55
**GFR <75 ml/min/1.73 m^2	12,1	74,7

** Alter b. Registrierung: 6.9 Jahre; GFR 42 ml/min/1.73 m2
Risiko der CNI im Erwachsenenalter 68%

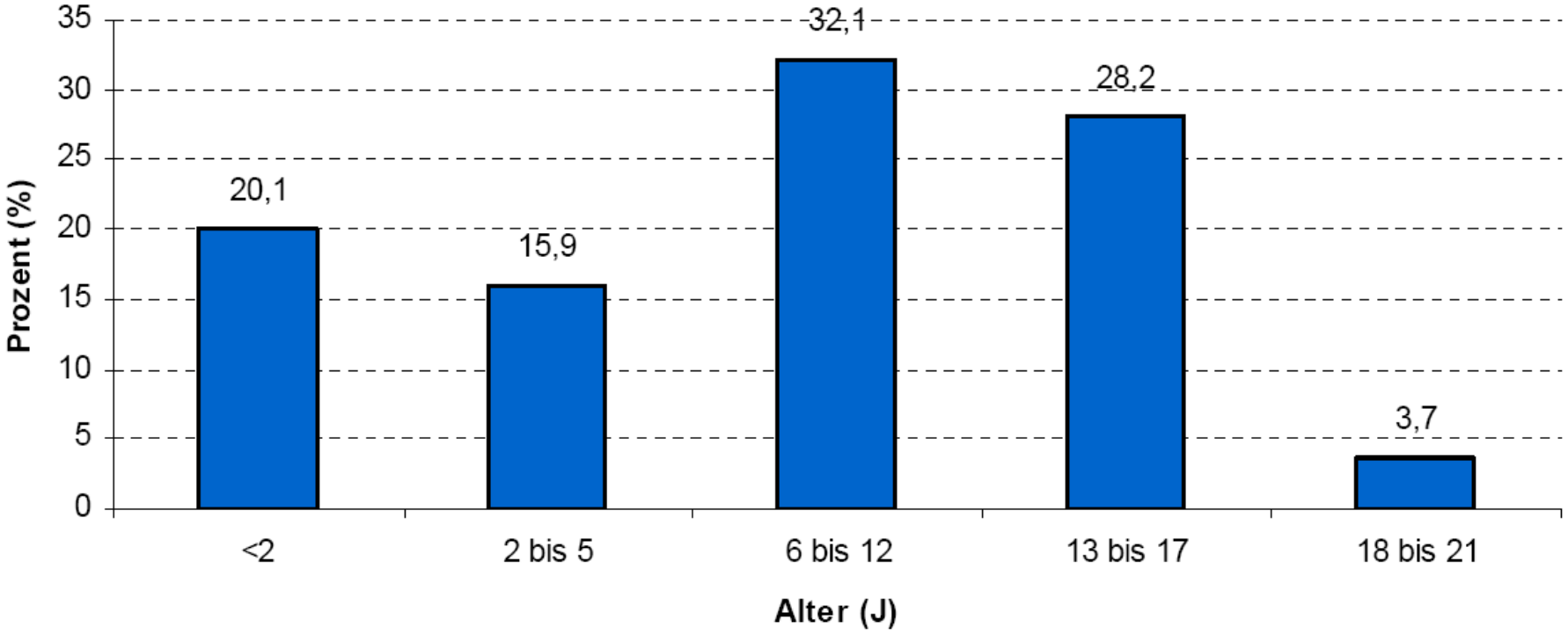
NAPRTCS 2007, Warady BA; Frankreich 1994, Celeau J; Schweden 1997, Esbjourner E
*** ItalKid 2003 (Ardissino G)*

Epidemiologie Terminale Niereninsuffizienz

	Inzidenz pro 1 Mio Kinder
USA	14.8
Neu Seeland	13.6
Österreich	12.4
Deutschland	8.3
Japan	4.0

- Genetische und Umweltfaktoren
- Ethnische Herkunft
- Versorgungssystem Gesundheitswesen
- 2/3 männlich

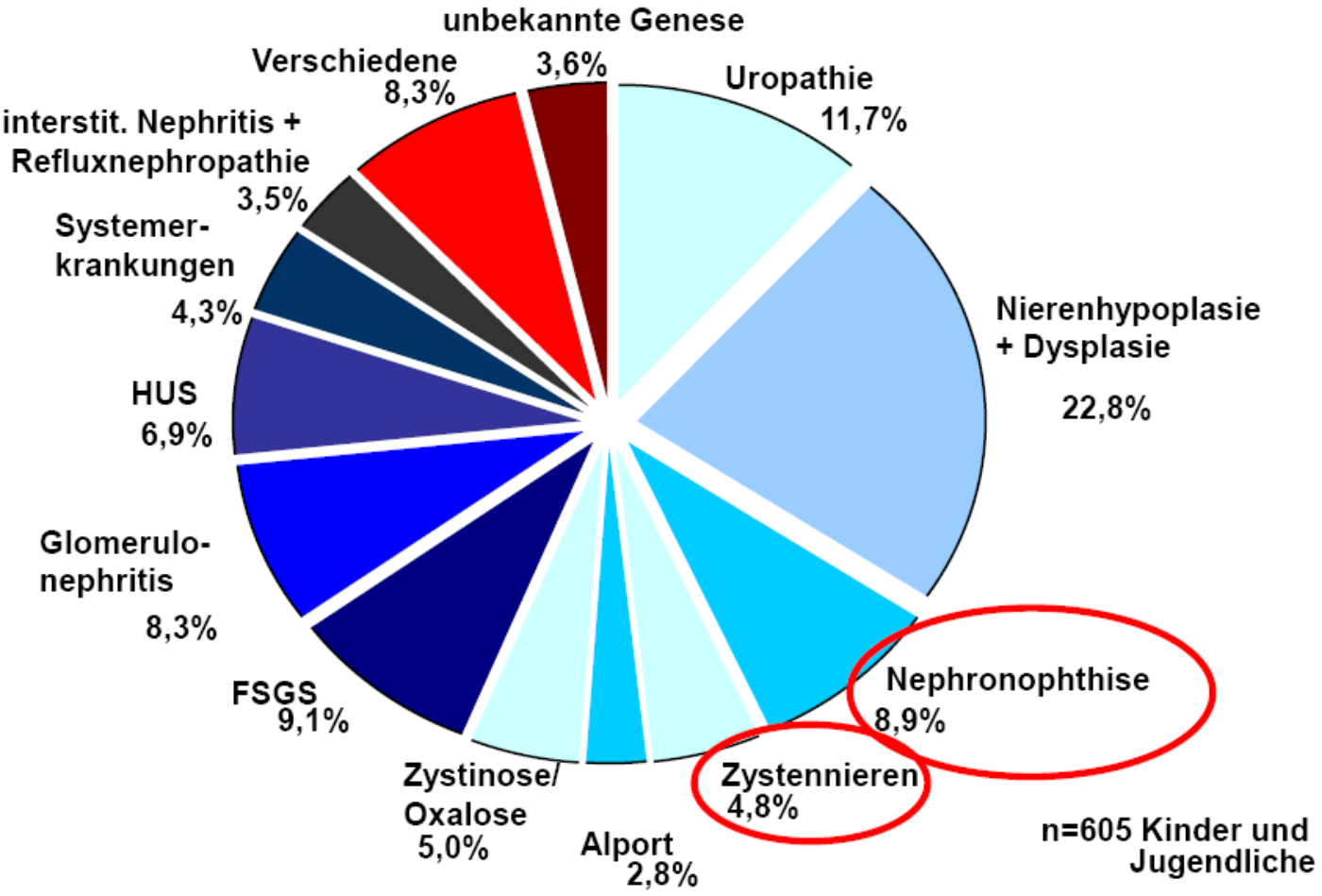
Alter bei Diagnose der CNI (NAPRTCS Database 2008)



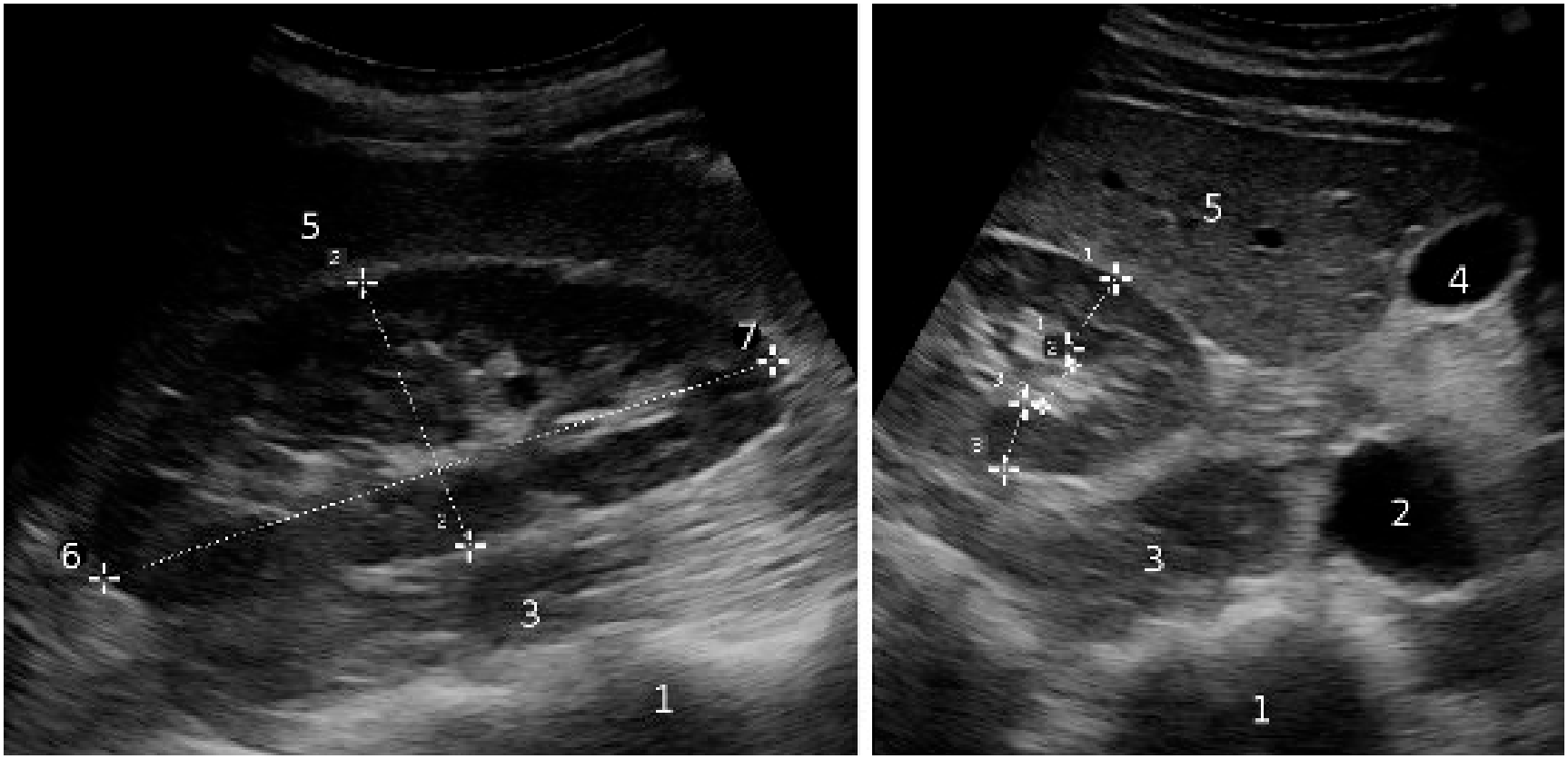
Zur CNI führende Grunderkrankungen

Grunderkrankungen	**Essen (n=265 in 13 J.)**	**Quasi-Niere 2006 (n=587)**
Angeboren	62%	58%
Dysplasie/Hypoplasie	21%	32%
Zystinose	2%	3%
Obstruktive Uropathie	18%	9%
Nephronophthise	8%	7%
Sonstige	13%	7%
Erworben	38%	34%
Fokal-segmentale Sklerose	11%	10%
Hämolytisch-uräm. Syndrom	8%	8%
Glomerulonephritis	7%	8%
Sonstige	12%	8%
Unbekannt	0%	8%

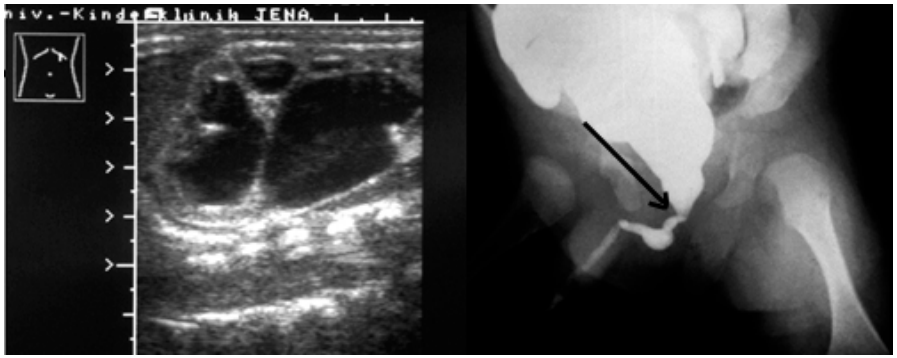
Diagnoseverteilung bei chronischer Niereninsuffizienz (aus: Quasi-Niere)



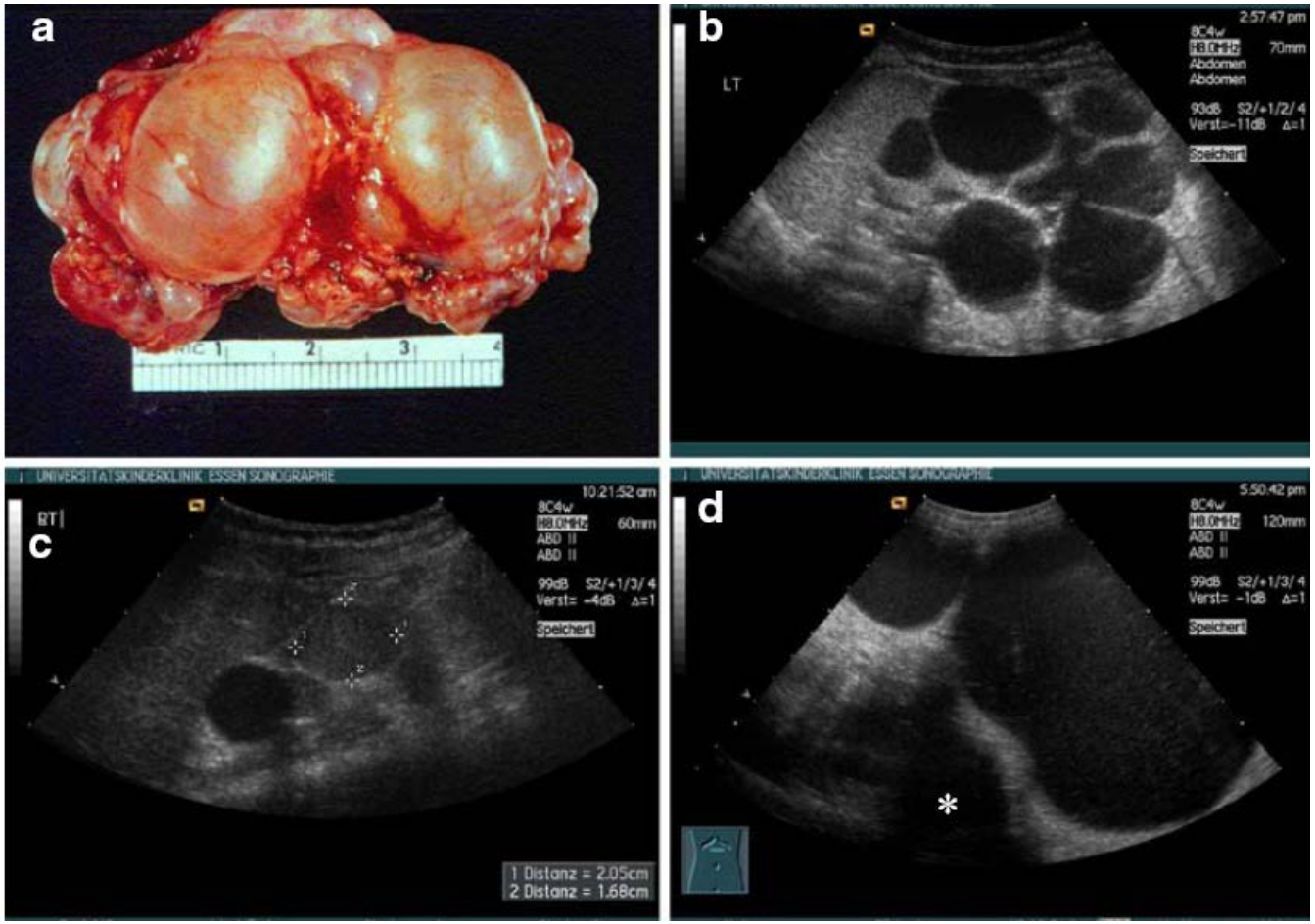
Ultraschall einer „normalen“ Nieren



Harnröhrenklappen

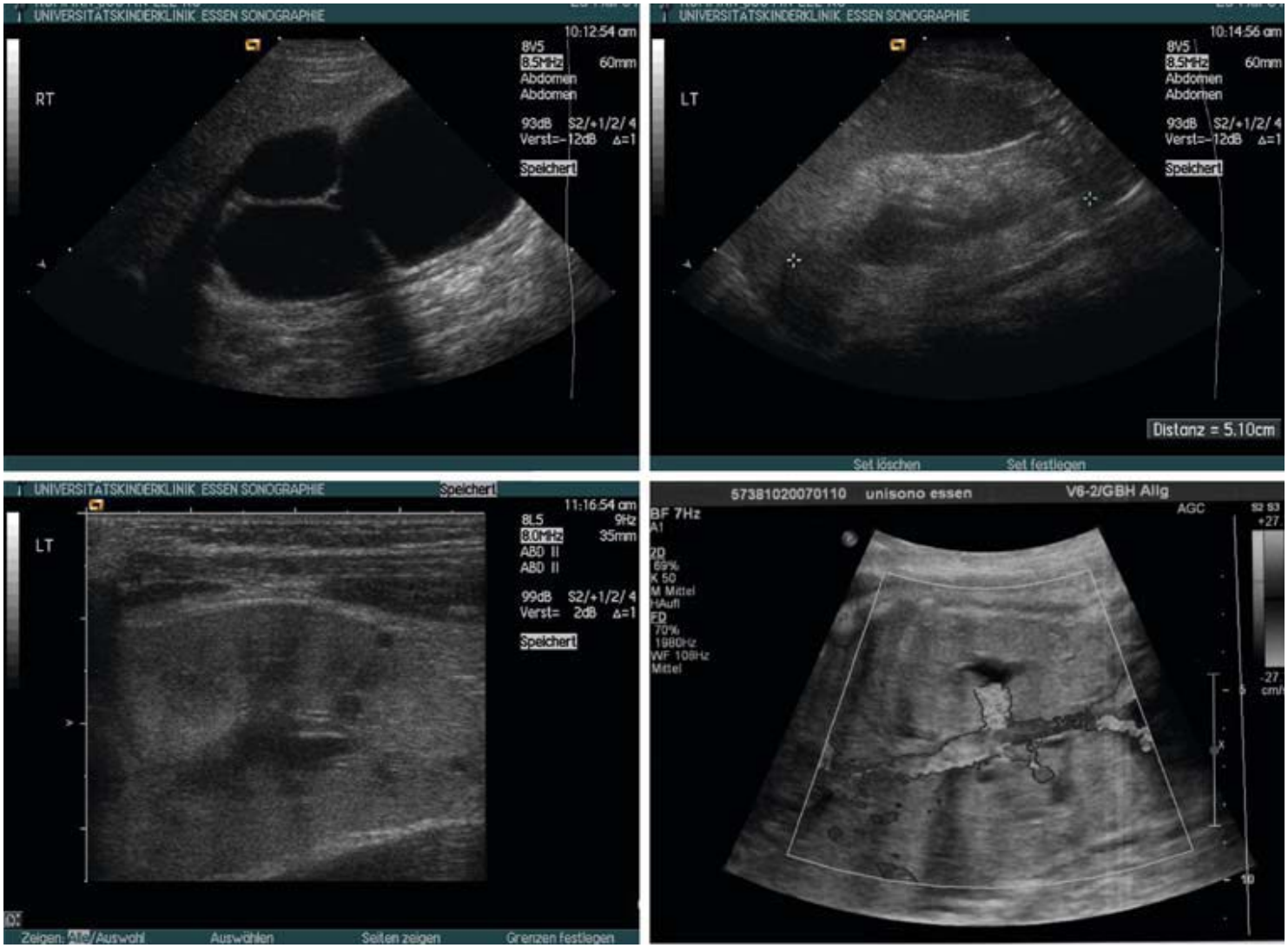


Multizystische Nierendysplasie

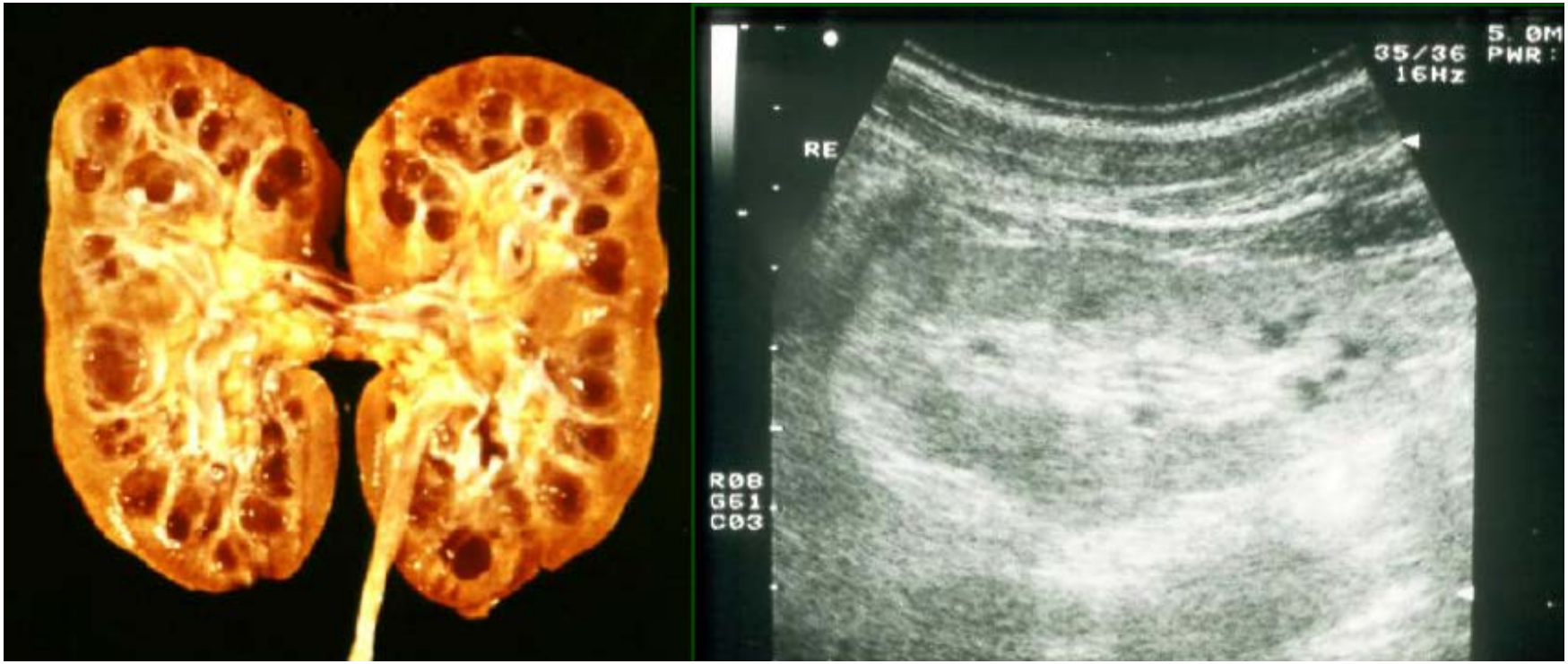


Nierendysplasie mit Zysten

Nierendysplasie mit Zysten



Nephronophthise



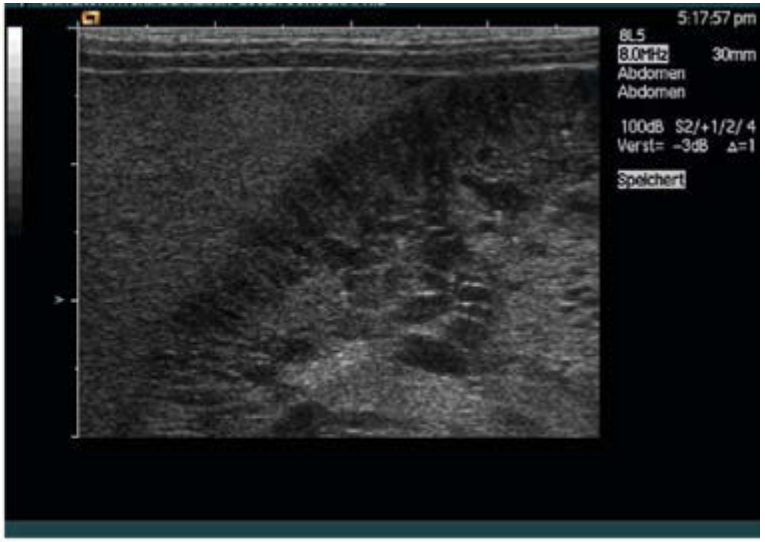
ARPKD (Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung)

ARPKD, 11 Monate

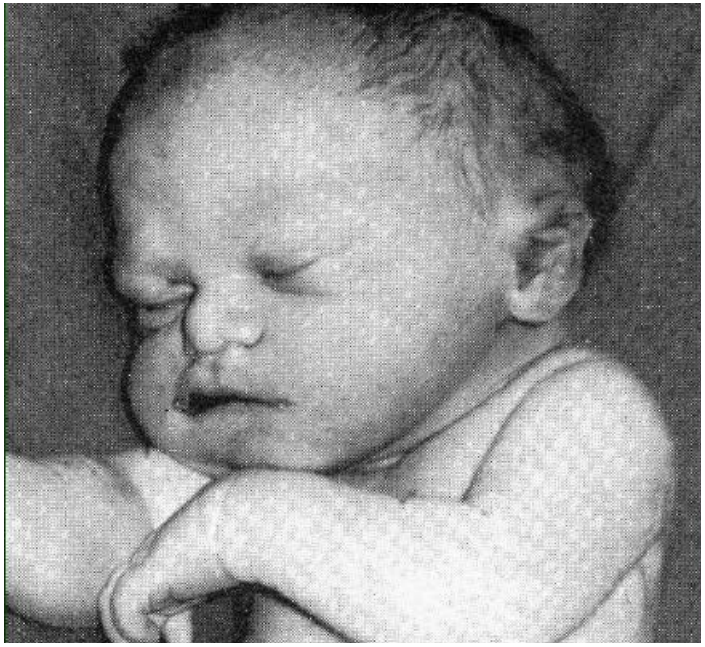
Krea: 1,5 mg/dl

5 Antihypertensiva

ARPKD (Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung)

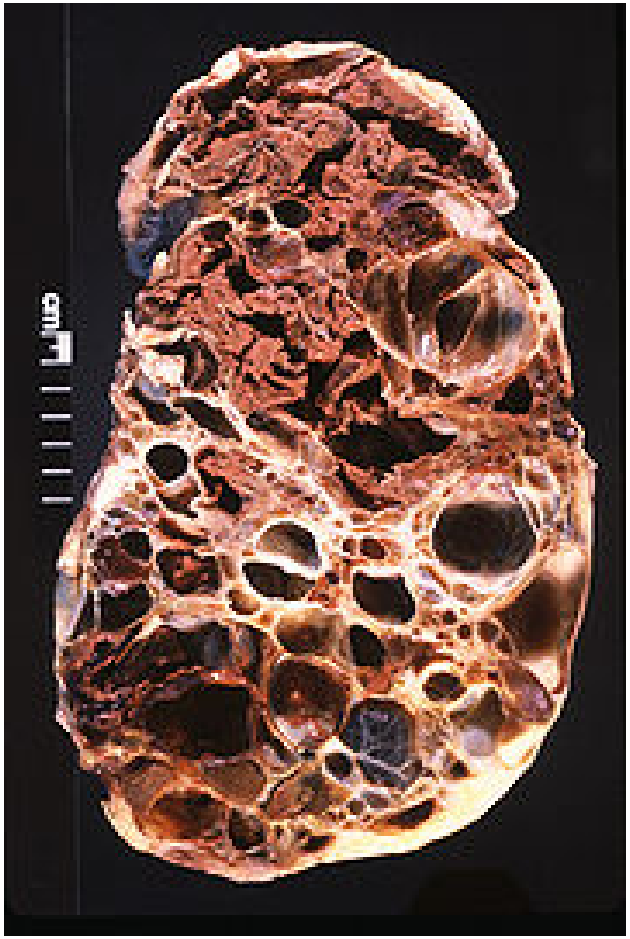


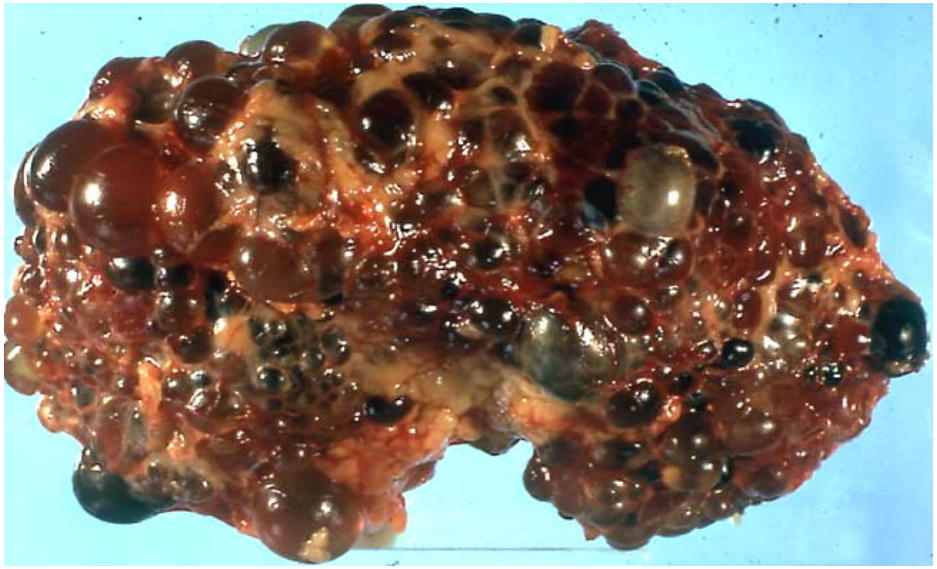
ARPKD (Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung)



Typisches Gesicht bei Potter Sequenz

ADPKD (Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung)





ADPKD (Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung)

Schätzung der Nierenfunktion

$$eGFR\{ml/\min/1.73m^2\} = \frac{k \cdot Größe\{cm\}}{Kreatinin\{mg/dl\}}$$

Jaffe Methode

George J. Schwartz
Rochester

k

- 0.45 <1 Jahr, Reifgeborene
- 0.33 <1 Jahr, Frühgeborene
- 0.55 Kinder
- 0.55 Jugendliche Mädchen
- 0.7 Jugendliche Jungen

Schwartz 1976 Pediatrics
Schwartz 1984 J Pediatr
Schwartz 1985 J Pediatr
Brion 1986 J Pediatr

Revidierte Schwartz-Formel

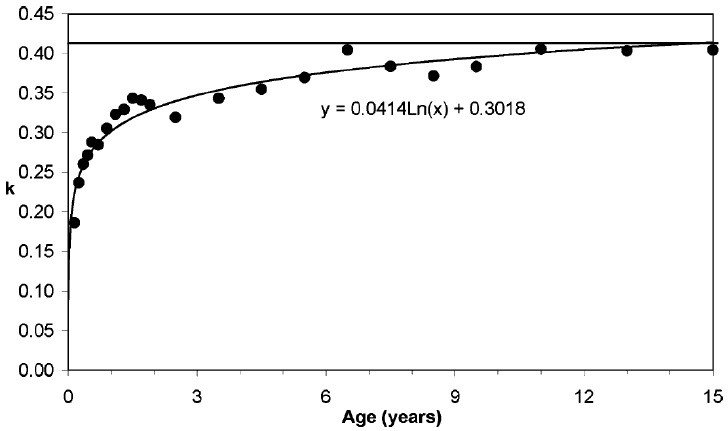
$$eGFR\{ml/\min/1.73m^2\} = \frac{k \cdot Größe\{cm\}}{Kreatinin\{mg/dl\}}$$

Enzymatische Methode

George J. Schwartz
Rochester

k

- ? <1 Jahr, Reifgeborene
- ? <1 Jahr, Frühgeborene
- 0.41 Kinder (1-16 Jahre)
- ? Jugendliche Mädchen
- ? Jugendliche Jungen



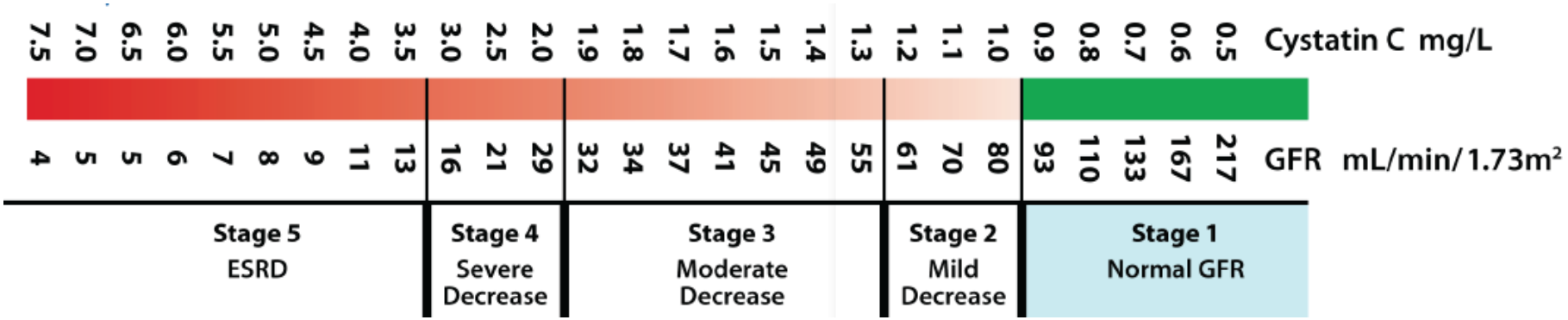
Schwartz 2009 J Am Soc Nephrol

Warum nicht Cystatin-C…?

- **Eine aus dem Kreatinin geschätzte GFR zeigt noch bis 50 ml/min/1,73m^2 normale Nierenfunktion an**
- **Bei einer GFR > 50 ml/min/1,73m^2 zeigt das Kreatinin eine falsche-hohe GFR an („creatinine blind range“)**
- **Serum-Kreatinin kein guter Marker zur Erfassung einer CKD Stadium 2-3**

Warum nicht Cystatin-C…?

- **Mit dem S-Cystatin-C kann ab einer Reduktion auf 65-70 ml/min/1,73m² eine eingeschränkte NF gesehen werden**

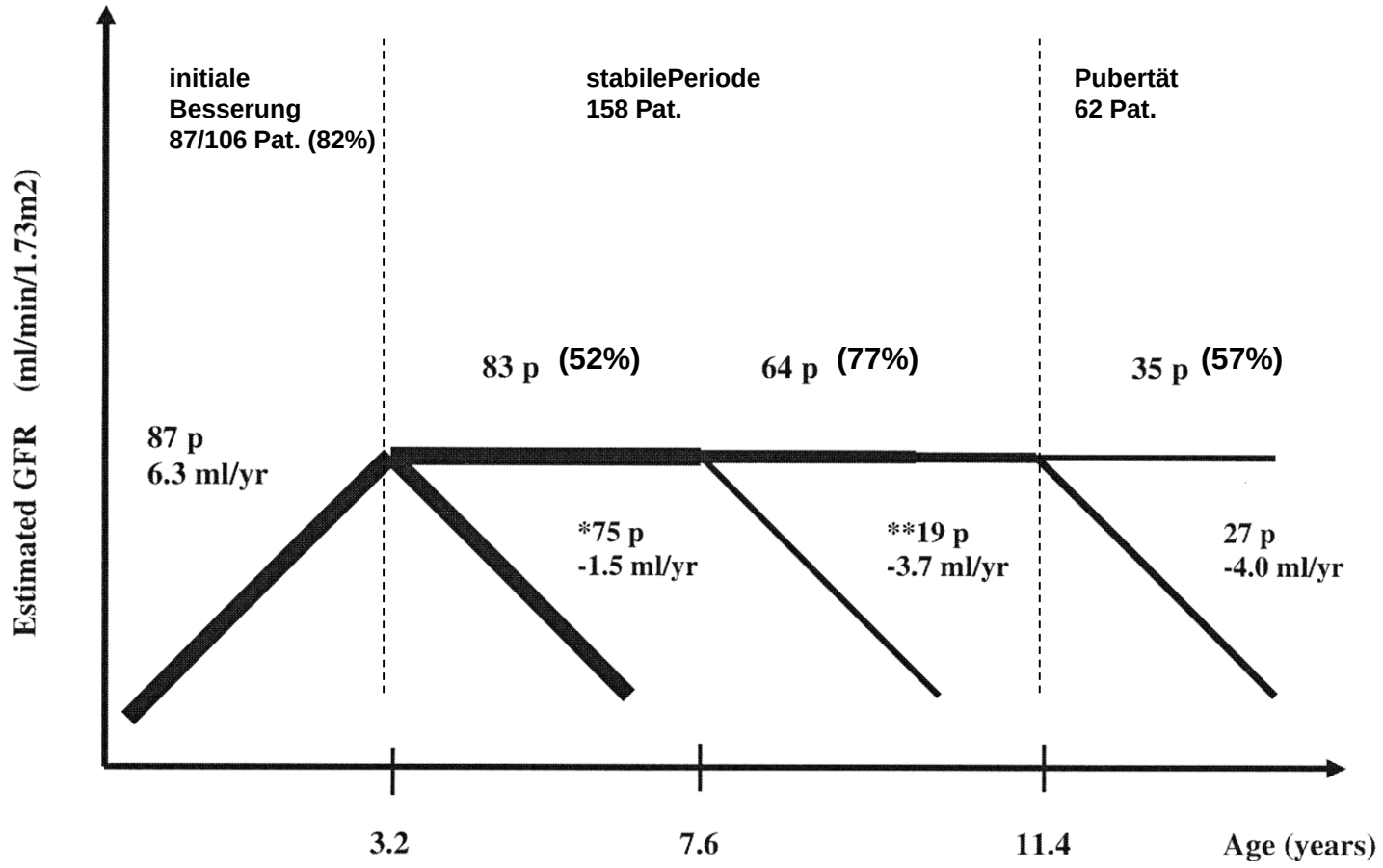


	Beschreibung	GFR ml/min/1.73 m^2	Maßnahmen
1	Nierenschaden normale GFR	> 90	Therapie der prim. Erkrankungen und Komorbiditäten, Progression↓

Primäre Prävention

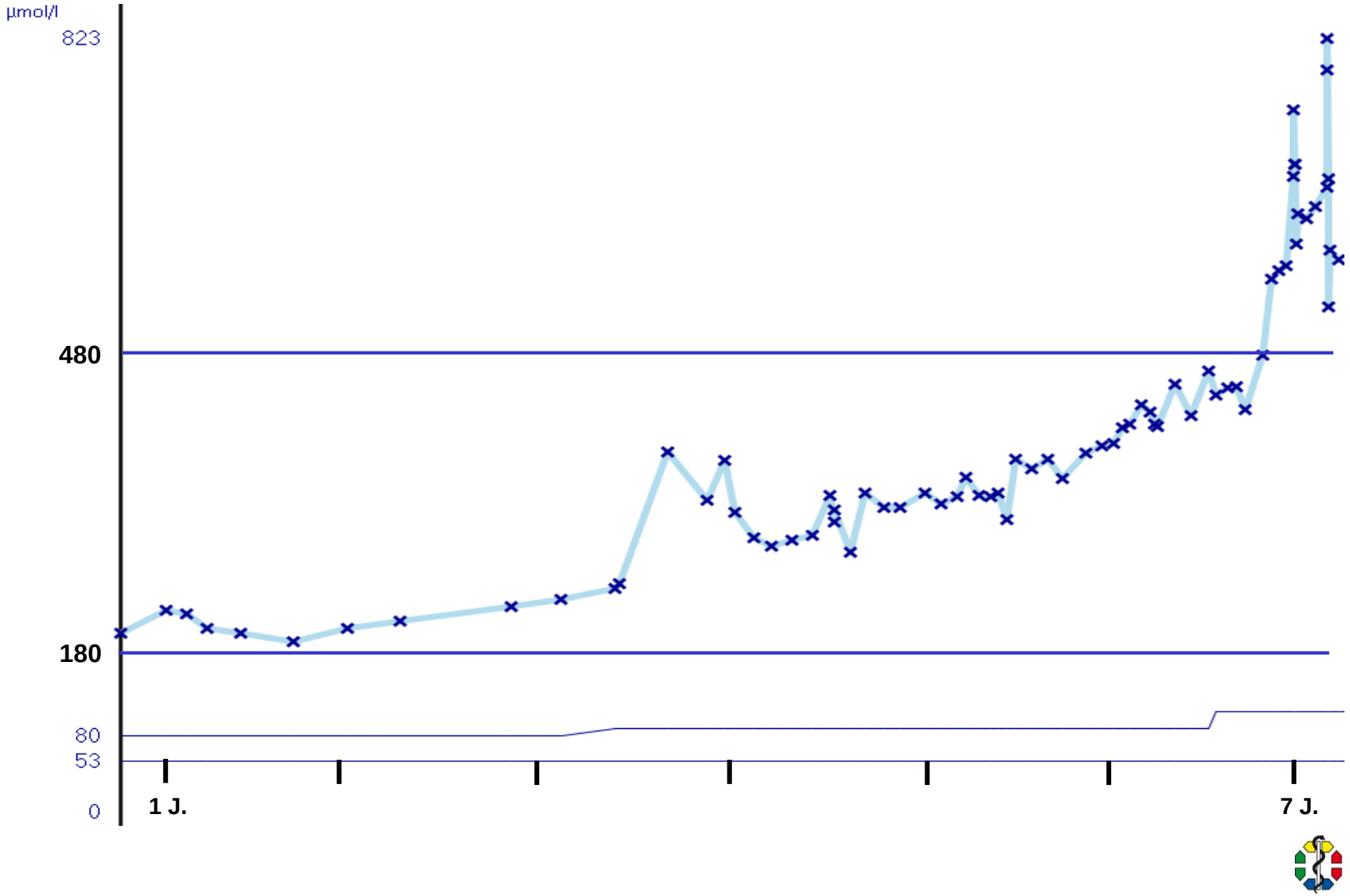
Erkrankung	Maßnahmen	Evidenz
Dysplasie/Hypoplasie		
- mit VUR	Refluxkorrektur	keine
- ohne VUR	?	
Obstruktive Uropathie	Chirurgische Korrektur	keine
Zystennieren	Rapamycin, Tolvaptan	keine
Fokal-segmentale Sklerose	Immunsuppression	keine
Typisches HUS	?, Eculizumab	keine
Atypisches HUS	Eculizumab	Schaefer et al. 2011 (NEJM)
Glomerulonephritis	Immunsuppression	keine

Verlauf bei hypo- / dysplastischen Nieren



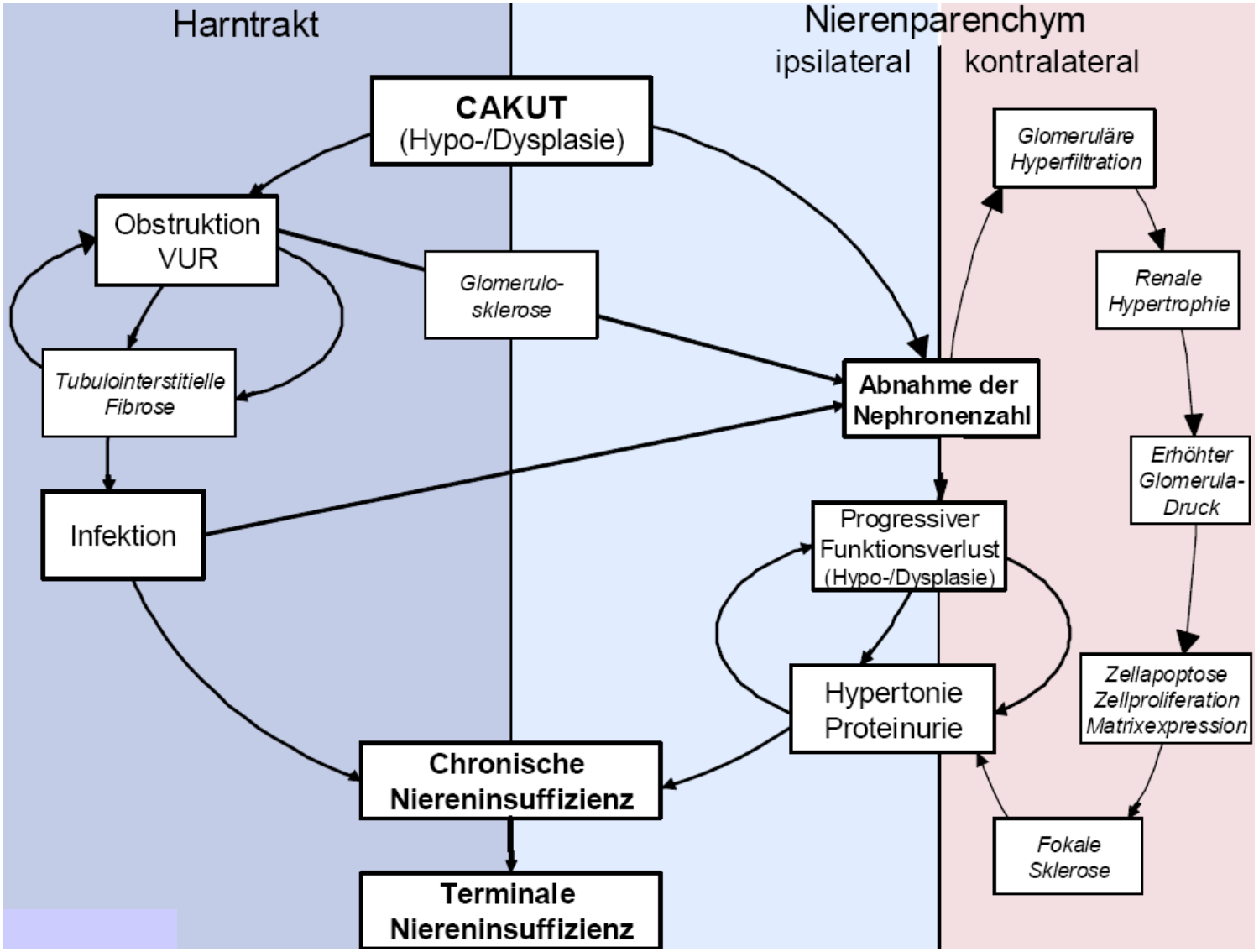
Tullus *Ped Nephrol* 2007

Verlauf bei hypo- / dysplastischen Nieren



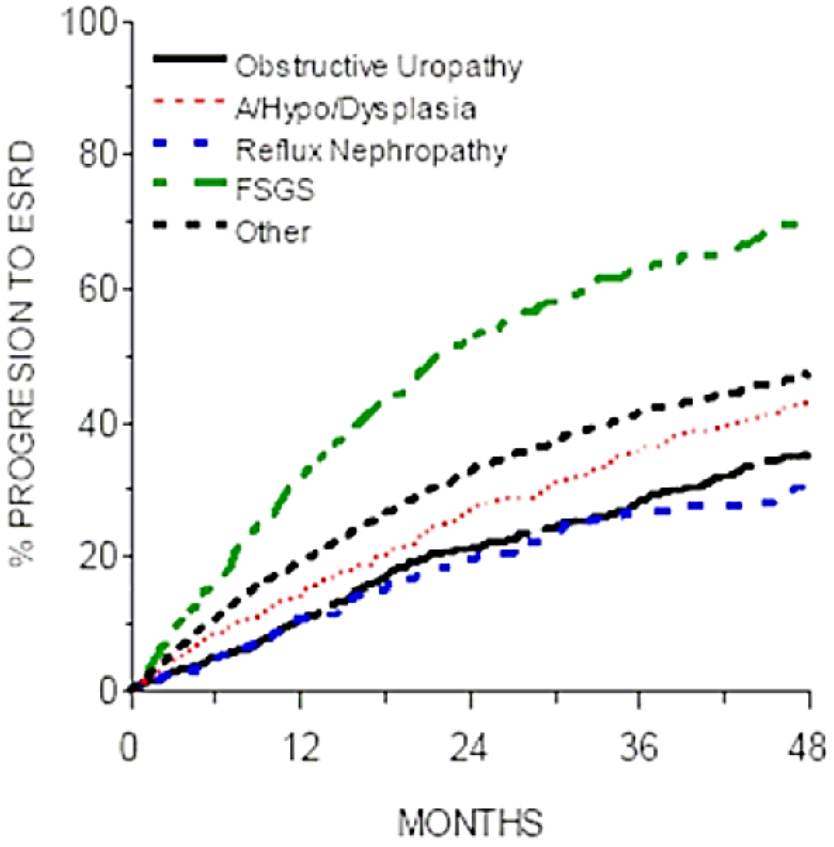
	Beschreibung	GFR ml/min/1.73 m^2	Maßnahmen
2	Nierenschaden GFR leicht ↓	60 – 89	+ Bestimmung der Progressionsrate

Progression



Faktoren der Progression

- **Grunderkrankung**



NAPRCTCS-Report 2006

Faktoren der Progression

- **Grunderkrankung**
- **Alter**
- **GFR im Verlauf**
- **Proteinurie**
- **Hypertonie**

- **Anämie**
- **Adipositas**
- **Dyslipidämie**
- **Metabolische Azidose**
- **Infektion**

Kann man den Progress der CNI beeinflussen?

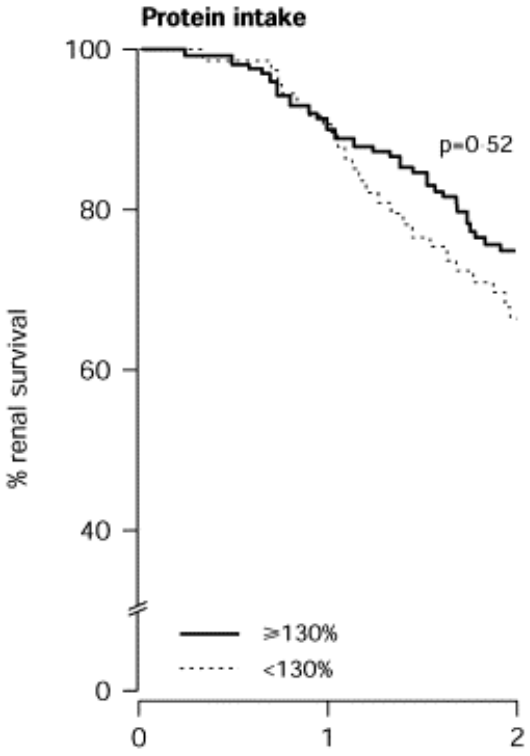
- Grunderkrankung
- Geschlecht
- Alter
- Pubertät
- Nephronanzahl
- initiale GFR

nicht beeinflussbar

- Proteinurie
- Hypertonie
- Adipositas
- HWI
- Anämie, Dyslipidämie, Ca/P-SW

beeinflussbar ja
aber
effektiv ?

Prävention: Low protein diet



Wingen et al., *Lancet* 1997

Analysis 01.02. Comparison 01 Protein restricted diet versus control, Outcome 02 Creatinine clearance (mL/min/1.73 m²) at 2 years (change scores)

Review: Protein restriction for children with chronic renal failure

Comparison: 01 Protein restricted diet versus control

Outcome: 02 Creatinine clearance (mL/min/1.73 m²) at 2 years (change scores)

Study	Protein restriction N	Mean(SD)	Control N	Mean(SD)	Weighted Mean Difference (Random) 95% CI	Weight (%)	Weighted Mean Difference (Random) 95% CI
01 Creatinine clearance measured by Schwartz formula							
Wingen (NP) 1997	50	-2.50 (7.50)	50	-4.30 (10.00)		59.2	1.80 [-1.66, 5.26]
Wingen (P) 1997	47	-9.70 (8.00)	44	-10.70 (11.80)		40.8	1.00 [-3.17, 5.17]
Subtotal (95% CI)	97		94			100.0	1.47 [-1.19, 4.14]
Test for heterogeneity chi-square=0.08 df=1 p=0.77 I² =0.0%							
Test for overall effect z=1.08 p=0.3							
02 Creatinine clearance measured by endogenous clearance method.							
Wingen (NP) 1997	50	-4.30 (13.50)	50	-6.40 (11.80)		62.6	2.10 [-2.87, 7.07]
Wingen (P) 1997	47	-10.60 (10.40)	44	-10.70 (19.30)		37.4	0.10 [-6.33, 6.53]
Subtotal (95% CI)	97		94			100.0	1.35 [-2.58, 5.28]
Test for heterogeneity chi-square=0.23 df=1 p=0.63 I² =0.0%							
Test for overall effect z=0.67 p=0.5							

-10.0 -5.0 0 5.0 10.0

Favours restriction Favours control

Chaturvedi S, *Cochrane* 2007

Prävention: Hypertonie

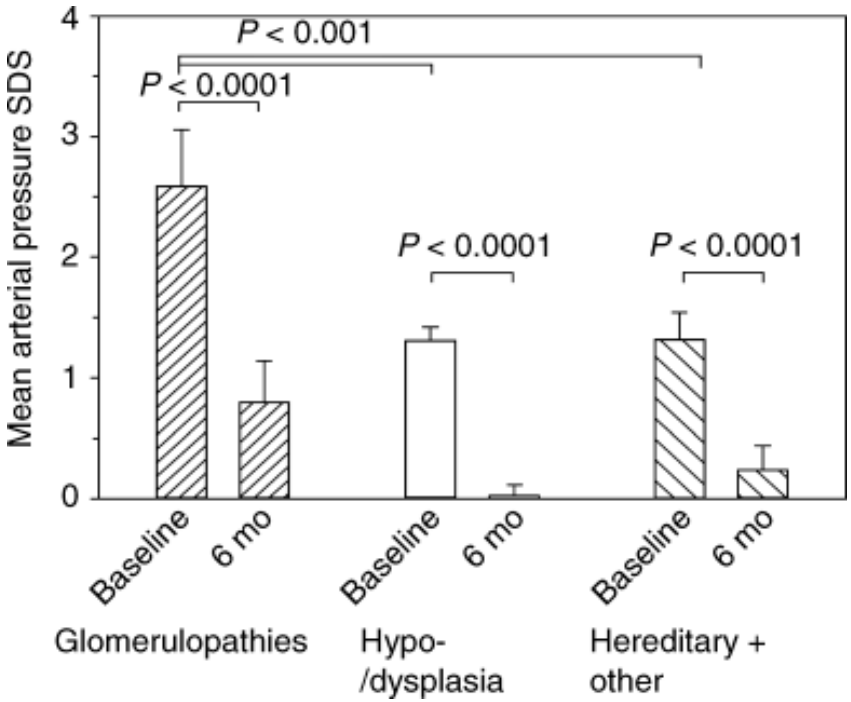
ESCAPE-Studie 352 Patienten,

11,4 Jahre,

GFR 48 (15-80) ml/min 1,73

Hypo/Dysplasie 70%, GN 13%, hereditäre Erkr. 17%

6 mg/m² Ramipril



Intensivierte RR-Kontrolle <50. Perzentile korreliert mit GFR-slope!

Wühl et al., *Kid Int* 2004

Prävention: Hypertonie

- **Verlust des antiproteinurischen Effekts von Ramipril nach 3 Jahren bei**

  - 1 / 9 Pat. glomeruläre Erkrankung

  - 35 / 69 Pat. Hypo- / dysplastische Nieren

  trotz guter RR-Kontrolle

- **residuelle Proteinurie korreliert mit Nierenfunktionsverschlecherung**

Prävention: Proteinurie

No clear evidence of ACEi efficacy on the progression of chronic kidney disease in children with hypodysplastic nephropathy—report from the ItalKid Project database

Gianluigi Ardissino[1], Sara Viganò[1], Sara Testa[1], Valeria Daccò[1], Fabio Paglialonga[1],

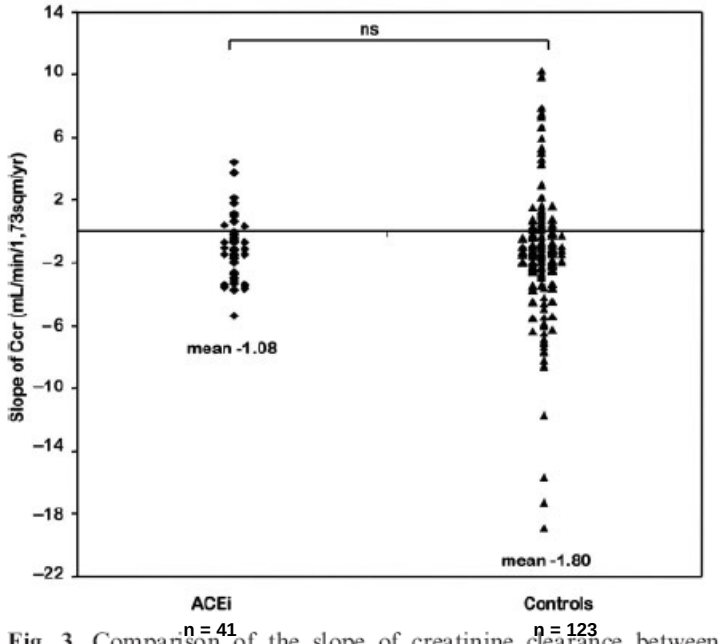


Fig. 3. Comparison of the slope of creatinine clearance between patients treated with ACEi and controls.

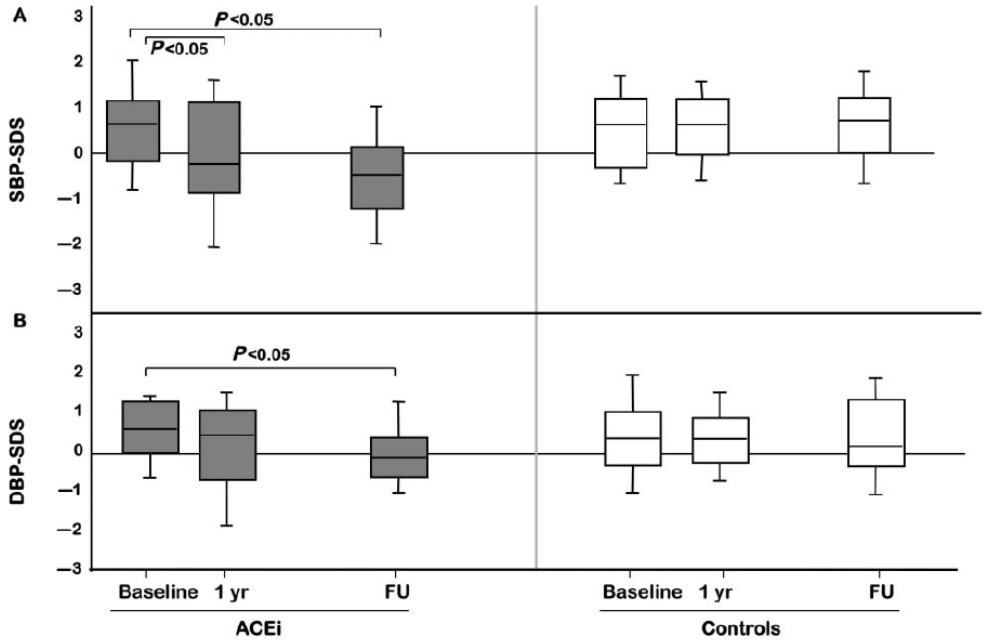
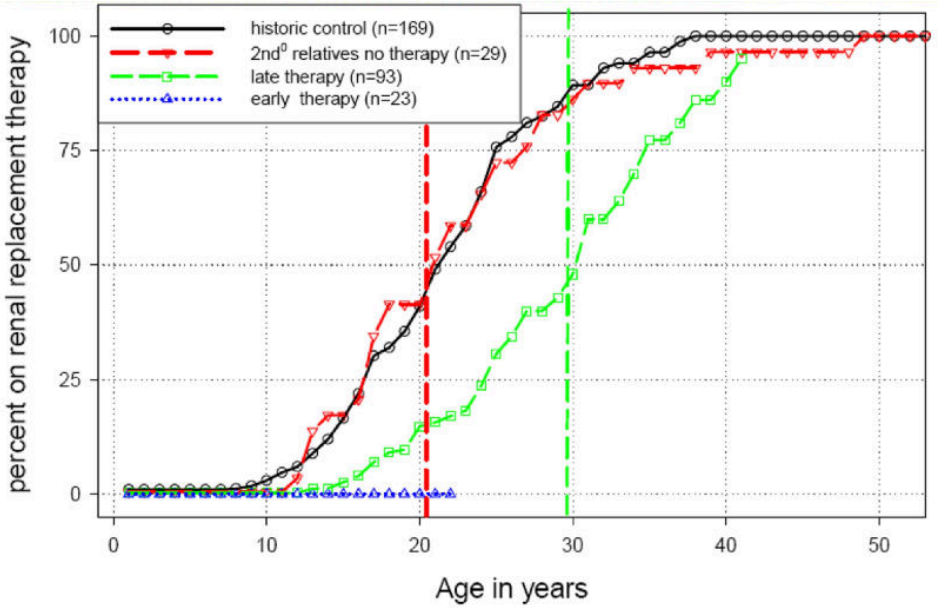


Fig. 1. Systolic (A) and diastolic (B) blood pressure (as SDS) at baseline, after one year and during follow-up in ACEi and controls (data available for 30 cases and 60 controls).

Ardissino et al. 2007, NDT

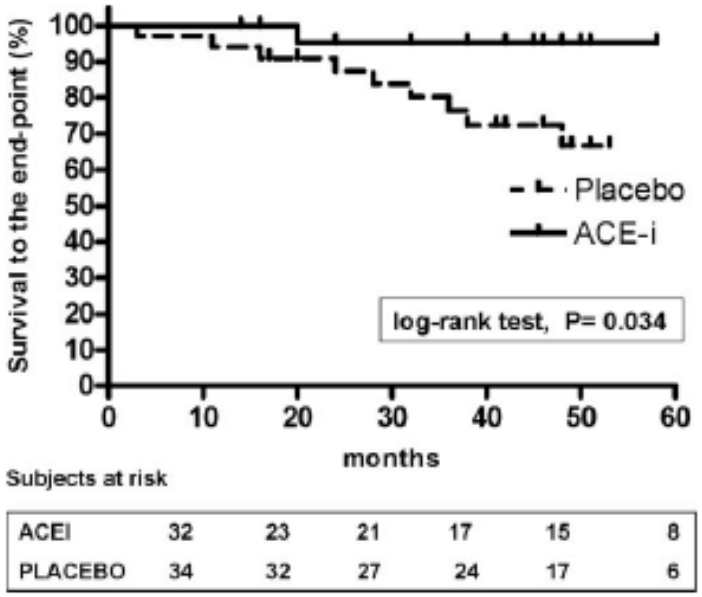
Prävention: Proteinurie

Alport-Syndrom



Gross, O., www.alport.de

IgA-Nephropathie



Subjects at risk

ACEI	32	23	21	17	15	8
PLACEBO	34	32	27	24	17	6

Coppo, R., *Am Soc Nephrol*, 2007

Progressionshemmung

Maßnahme	Erwachsene	Kinder
Low protein diet	-/+	-
Blutdrucksenkung	**+**	+
- Ca-Blocker	-	ND
- β-Blocker	+	ND
Blockade des RAA-Systems		
- ACE-Inhibitoren	+	**+**/-
- ARB	+	ND
- ACE-I + ARB	+?	ND
- Renin-Antagonisten	ND	ND
- Aldosteron-Antagonisten	+	ND
Dyslipidämie		
- Statine	(+)	ND

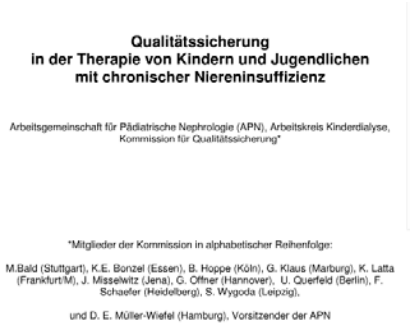
	Beschreibung	GFR ml/min/1.73 m^2	Maßnahmen
3	GFR moderat ↓	30 – 59	+ Therapie von Komplikationen

spätestens ab Stadium 3 Behandlung durch Kindernephrologen !

- **Untersuchungen (wenigstens alle 2 - 3 Monate) ab CNI Stadium 3: Diskussion der Dialysemodalität bzw. der präemptiven NTx**
- **Psychosoziale Evaluierung und Betreuung**

Basisuntersuchungen bei präterminaler CNI

- **Zweimonatlich, nach NF auch dreimonatlich bis 14-täglich**
  - **Anamnese, medizinische, diätetische und psychologische Beratung**
  - **Körperliche Untersuchung mit Infektstatus**
  - **Labor mit iPTH (bei Stadium 3-4 monatlich)**
  - **AP drei-sechsmonatlich**
  - **Urinstatus**
  - **12-h Sammelurin (Urinmenge!)**



- **Sechsmonatlich**
  - **24-h-Blutdruckmessung**

- **Zwölfmonatlich**
  - **Labor mit BAP und TRAP, Gerinnung, Virologie, Impfstatus**
  - **Sono Abdomen und Urogenitaltrakt und NSD, Echo, Rö linke Hand und Knie/Hüftgelenke (alternierend)**

- **Wenigstens einmal (abhängig von Alter, Geschlecht, Indikation)**
  - **Endokrinologie, erweiterter Gerinnungsstatus, EEG, Uroflow**

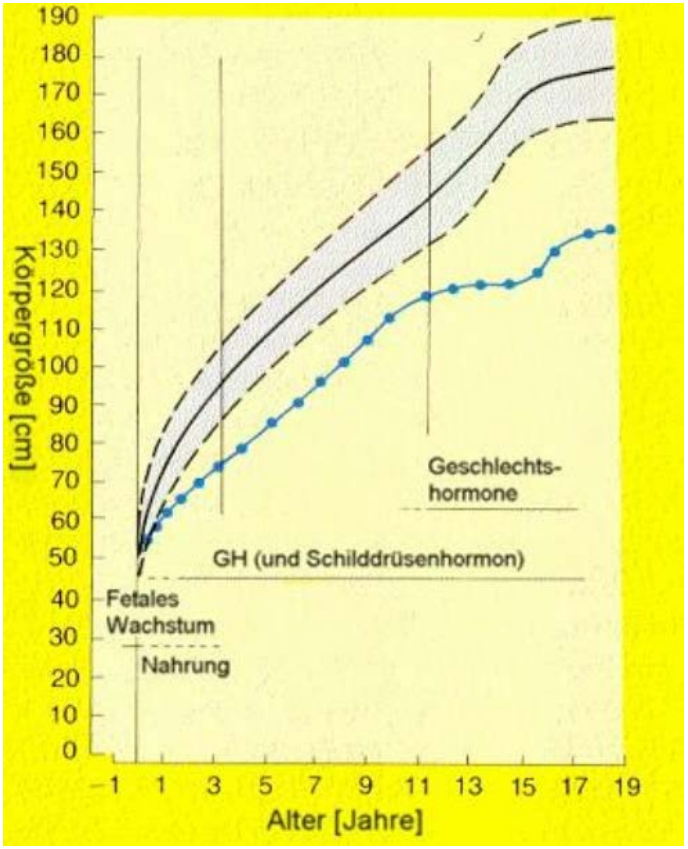
Renaler Minderwuchs

Renaler Minderwuchs: Ursachen

- Malnutrition
- Elektrolytverschiebungen + metabolische Azidose
- Wirkung von Wachstumshormon / IGF-1 ↓
- Verzögerung der Pubertät
- Infektion / Inflammation (offen oder versteckt)
- Medikamente (Glukokortikoide)
- Residuale Nierenfunktion ↓
- Schwerer sekundärer Hyperparathyreoidismus
- Persistierende Anämie
- Schwerer psychosozialer Stress/Depression

Renaler Minderwuchs: Behandlungsziele

- ***Optimal*: Erreichen der genetischen Zielgröße**
  (z.B. mittlere Elterngröße + 6,5 cm für Jungen und – 6,5 cm für Mädchen)
- ***Minimal*: Endgröße über der 3.Perzentile**
  (d.h. über –1,88 SDS)



Renaler Minderwuchs: Behandlungsziele

- **Zunahme der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit ≥ 2 cm/Jahr gegenüber der Wachstumsgeschwindigkeit vor Behandlung (in den ersten 2 Behandlungsjahren)**

- **Zunahme der standardisierten Größe (height SDS) von ≥ 0.1 SDS pro Behandlungsjahr in den darauffolgenden Jahren (so lange height-SDS < - 1,88)**

Renaler Minderwuchs: rhGH Dosis

- **0.045 – 0.05 mg/kg/die bzw. ca. 1.4 mg/m² Körperoberfläche (KOF), täglich in einer Dosis s.c. (abends)**
- **Eventuell Dosisverdopplung bei primären oder sekundären Non-Respondern**

rhGH: Was ist weiter zu beachten?

- **Vor Behandlungsbeginn mit rhGH korrigieren:**

  - Malnutrition

  - Elektrolytimbalance

  - Schilddrüsenunterfunktion

  - Latente oder deutliche Entzündungsreaktion

  - Medikation mit Glukokortikoiden

  - Schwere renale Osteodystrophie und Anämie

rhGH: Was ist weiter zu beachten?

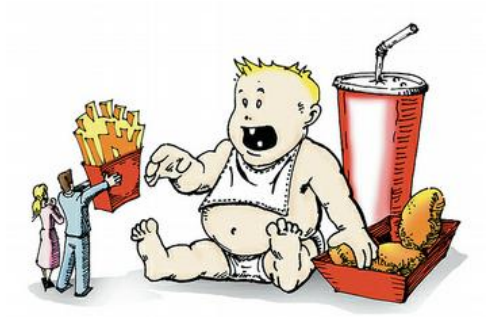
- **Frühzeitig beginnen (CAVE: Erst ab 2. LJ zugelassen)**
- **Behandlung vor schwerer Wachstumsverzögerung beginnen**
- **Nie weniger als die Standarddosis verwenden**
- **Dosisanpassung**
- **Compliance!**
- **Behandlung bis zur NTx oder bis Zielgröße-SDS erreicht**
- **rhGH absetzen, wenn Behandlung ineffektiv (Wachstumsgeschwindigkeit mit < 2 cm /Jahr Unterschied gegenüber Status vor Behandlung)**

rhGH: Wie beurteile ich den Verlauf?

- **Monatlich Größenmessung am Stadiometer**
- **3monatlich Pubertätsstatus bei präpubertären Patienten**
- **12monatliche Hand-RöntgenAufnahmen**
- **1-2monatlich Blutdruck und Flüssigkeitsbilanz überprüfen**
- **3monatlich PTH, alkalische Phosphatase; in Phasen schnellen Wachstums ggfs. Monatlich**
- **Vor Beginn und alle 12 M.: Funduskopie, Ausschluß Pseudotumor cerebri**
- **HbA1c, TSH, T3, T4**
- **Eventuell: oGTT, i.v. GTT,**

Cave: Pseudotumor cerebri, Epiphysiolysis capitis femoris, Diabetes mellitus (insbes.bei Zystinose)

Ernährung bei CNI



- **Energiezufuhr 100% der DACH-Empfehlungen***
- **Proteinzufuhr 120% der DACH-Empfehlungen**
- **Wasserlösliche Vitamine – 100 % der DACH-Empfehlungen**
- **Angepasste Elektrolytzufuhr**
- **Bodymaßindex normal**
- **Größenwachstum entsprechend der normalen Endgröße**

DACH = Empfehlungen der Ernährungsorganisationen der Länder D = Deutschland, A = Austria, CH = Schweiz (im Internet unter der Adresse www.dge.de)

Ernährungsempfehlungen bei CNI

TABELLE 2

Ernährungsempfehlungen bei chronischer Niereninsuffizienz in Abhängigkeit vom CKD-Stadium

	CKD 3a und 3b	CKD 4	CKD 5 (präterminal)	CKD 5D
Eiweiß g/kg/Tag	0,6–0,8 bei schwerem NS: 0,8–1,0	0,6–1,0 Keine Eiweißrestriktion bei erhöhtem Risiko für Mangelernährung	0,8–1,0 Erhöhtes Risiko für Mangelernährung bei unzureichender Eiweißzufuhr	HD ≥ 1,2 PD ≥ 1,2 + Äquivalent des Eiweißverlustes über das Dialysat
Energie kcal/kg/Tag	25–35 Anpassung an Aktivitätslevel	25–35 Anpassung an Aktivitätslevel	≥ 35 (< 60 Jahre) 30–35 (> 60 Jahre) Anpassung an Aktivitätslevel	HD + PD: ≥ 35 (< 60 Jahre) 30–35 (> 60 Jahre) Bei PD einschließlich der über das Dialysat zugeführten Kalorien
Natrium	< 100 mmol/Tag bei arterieller Hypertonie	< 100 mmol/Tag bei arterieller Hypertonie oder Ödemen	< 100 mmol/Tag bei arterieller Hypertonie oder Wasserretention	< 100 mmol/Tag
Kalium	Keine Restriktion	Keine Restriktion	Individuelle Kaliumrestriktion bei Hyperkaliämie	Individuelle Kalium-Restriktion bei Hyperkaliämie
Phosphat	Keine Einschränkung	Keine spezifische Empfehlung	10–15 g/kg KG/Tag + Phosphatbinder	10–15 g/kg KG/Tag + Phosphatbinder
Calcium	1 000 mg, maximal 2 000 mg	1 000 mg, maximal 2 000 mg	1 000 mg inkl. Calciumzufuhr durch calciumhaltige Phosphatbinder	1 000 mg inkl. Calciumzufuhr durch calciumhaltige Phosphatbinder
Trinkmenge	Keine Einschränkung, keine Mindesttrinkmenge	Abhängig von Diuretikatherapie und Volumenstatus	Abhängig von Diuretikatherapie und Volumenstatus	500–800 ml + Volumen der Restdiurese
Ernährungsprinzip	Mediterrane Kost	Mediterrane Kost	Mediterrane Kost unter Berücksichtigung einer evtl. Kaliumrestriktion	Mediterrane Kost unter Berücksichtigung einer evtl. Kaliumrestriktion

Abkürzungen: CKD Chronic Kidney Disease; DNP diabetische Nephropathie; HD Hämodialyse; KG Körpergewicht; NS nephrotisches Syndrom; PD Peritonealdialyse

M. Kuhlmann. Dt. Ärzteblatt 2016

Vitamine bei CNI

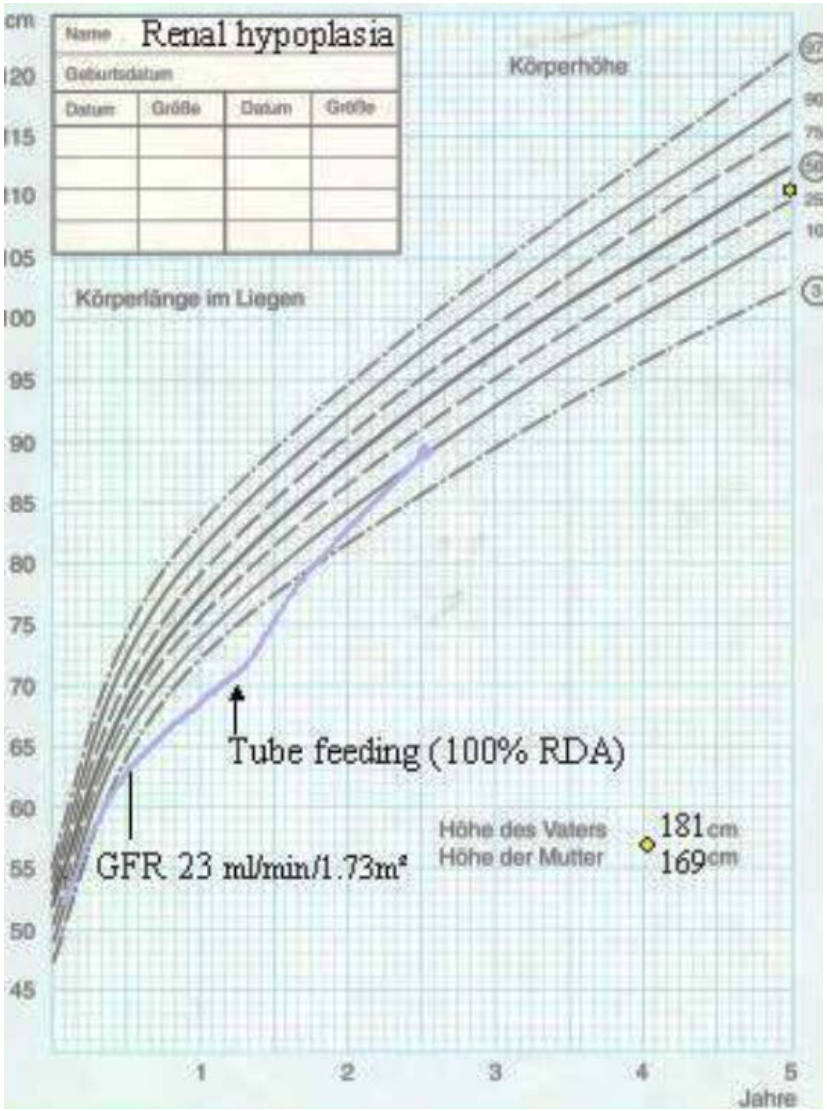
- Bei Kindern mit CNI Stadium 2-5+5D sollten die Vitamine des B- und C-Komplexes und die Vitamine E, A und K, sowie Kupfer und Zink mindestens 100% der empfohlenen Tagesmenge betragen

- Kinder an der Dialyse (5D) leiden wahrscheinlich an einem Mangel an wasserlöslichen Vitaminen (B- und C-Komplex). Hier kann bei Mangelerscheinungen oder niedrigen Serumspiegeln die Substitution erforderlich sein

- Ursächlich sind vor allem die verminderte Zufuhr und kaliumarme Zubereitung der Nahrung

- Vitaminverluste über die Dialyse sind beschrieben, spielen aber eher eine untergeordnete Bedeutung

Ernährung: Wann Sondierung/PEG



Renale Anämie

Behandlungsziel:

- Altersbezogene Normalwerte für Hb und Hkt

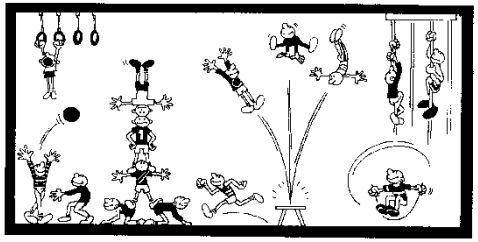
rhEPO-Dosis:

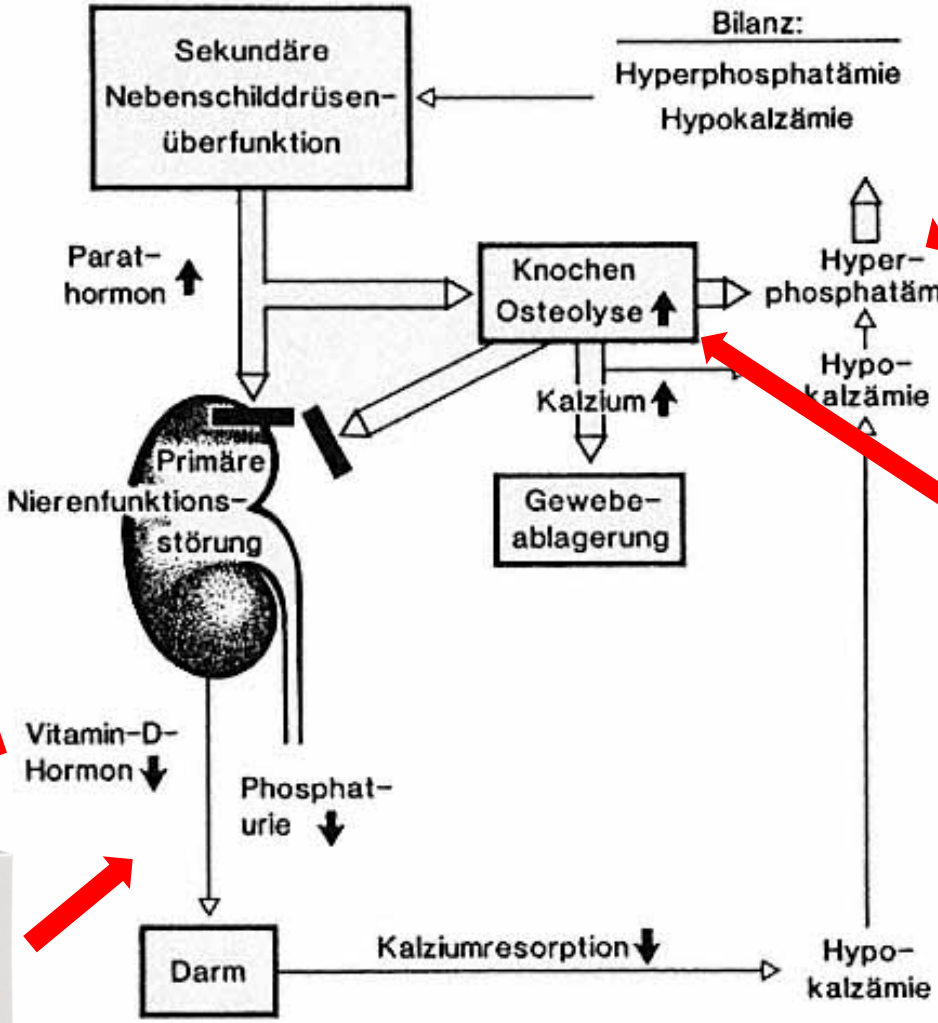
- Beginn 150 IE/kg/Woche (3 Dosen) dann individuelle Anpassung

Begünstigende Faktoren der Anämie:

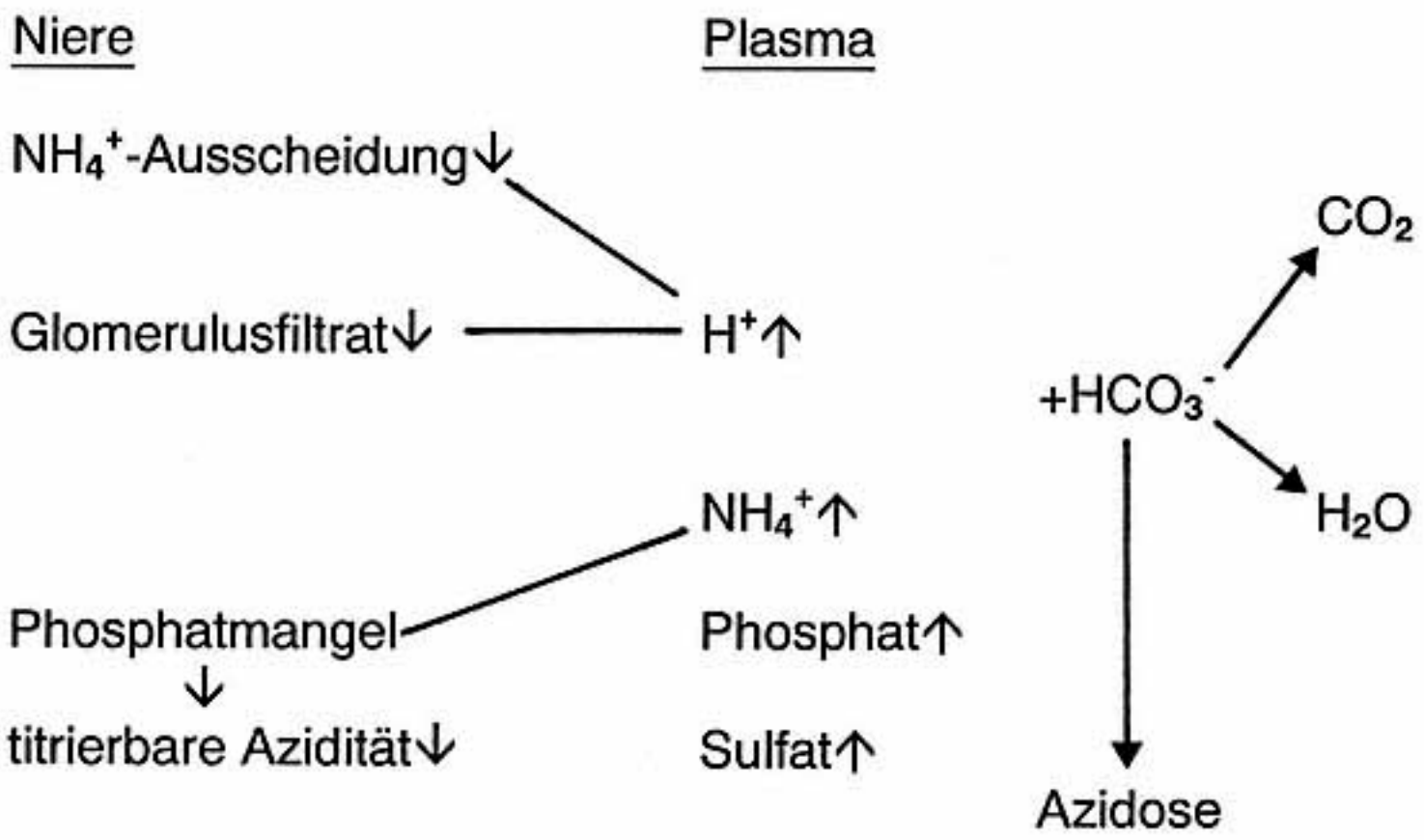
- Eisenmangel (absolut oder funktionell)
- Blutverlust (offen oder okkult)
- Mangel an Vitamin B_{12} , B_6 oder Folat
- Sekundärer Hyperparathyreoidismus
- Infektion / Inflammation
- Hämolyse
- Medikamente (z.B. ACE-Hemmer)
- Hämoglobinopathien (Alpha & Beta thalassemia, Sichelzellanämie)
- Fehlernährung / Malnutrition
- rhEPO-Antikörper
- Non-Compliance mit rhEPO-Therapie

Calcium-Phosphat Stoffwechsel





Metabolische Azidose



Psychosoziale Betreuung

- **<u>Generell ab CNI Stadium 3</u>**
- **Ernährungsberatung von Eltern und Kindern (adäquate Kalorienzufuhr, ggf. Anleitung zum Zubereiten und Verabreichen von Sondennahrung, Esstherapie)**
- **Medikamentenschulung von Eltern und Kindern**
- **CNI-Patienten- (Eltern)schulung**
- **Testung**
- **Sozialberatung, Behindertenausweise, Behördengänge, Agentur für Arbeit etc.**
- **Schulischer Unterricht während der Dialyse (bei Schulpflichtigkeit)**
- **Therapeutische Betreuung während der Dialyse bei Kleinkindern (z.B. Spieltherapie, Musiktherapie)**

	Beschreibung	GFR ml/min/1.73 m^2	Maßnahmen
4	GFR schwer ↓	15 – 29	+ Vorbereitung zur Nierenersatztherapie

- **Diskussion der Dialysemodalität bzw. der präemptiven NTx**
- **Gefäßzugang bei Hämodialyseplanung**
- **evtl. Hausbesuch bei Peritonealdialyseplanung**
- **Psychosoziale Evaluierung und Betreuung**

	Beschreibung	GFR ml/min/1.73 m^2	Maßnahmen
5	terminales Nierenversagen	< 15	+ Nierenersatztherapie

I don't care what day it is.
Four hours is four hours.

Zusammenfassung

	Beschreibung	GFR ml/min/1.73 m²	Maßnahmen
1	Nierenschaden normale GFR	> 90	Therapie der prim. Erkrankungen und Komorbiditäten, Progression↓
2	Nierenschaden GFR leicht ↓	60 – 89	+ Bestimmung der Progressionsrate
3	GFR moderat ↓	30 – 59	+ Therapie von Komplikationen
4	GFR schwer ↓	15 – 29	+ Vorbereitung zur Nierenersatztherapie
5	terminales Nierenversagen	< 15	+ Nierenersatztherapie

spätestens ab Stadium 3 Behandlung durch Kindernephrologen !

Danke!

Universitätsklinikum Essen