

# Current congress

Estrel Convention Center, Berlin

06.–09. September 2014



Foto: Estrel Berlin

Foto: Berlin Partner FTB Werbefotografie

## Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

die Nephrologie ist ein besonders breiter Schwerpunkt in der Inneren Medizin. Nierenkranke Menschen sind durch zahlreiche Begleit- und Folgekrankheiten bedroht, das Spektrum der klinischen Manifestationen bei Autoimmunerkrankungen ist riesig und auch die Transplantationsmedizin gehört mit ihren vielen Besonderheiten als integraler Bestandteil zu unserem Fach. Entsprechend vielfältig ist die Jahrestagung für Nephrologie 2014 angelegt. Während der Kongress den vielen Spezialisten und kompetenten Praktikern des Fachs zum Austausch dient, ist er auch ein Aushängeschild, mit dem wir uns dem medizinischen Nachwuchs präsentieren und ihm die vielen spannenden Aspekte der Nephrologie schmackhaft machen wollen. Mit großer Freude haben wir festgestellt, dass eine rekordverdächtige Zahl an hochwertigen Abstracts, insbesondere von jungen Wissenschaftlern, eingereicht wurde. Die inhaltlichen Schwerpunkte des Kongresses sind in diesem Jahr mit den Stichworten „Langzeitüberleben bei Niereninsuffizienz“, „Nephrologie als interdisziplinäres Fach“, „Nierentransplantation“, „Regeneration von Nierenkrankheiten“ und „Basic Science in der Nierenheilkunde“ zu beschreiben.

Die bestmögliche Versorgung vor und während der Dialyse, sowie neueste Entwicklungen in der Behandlung und Prävention unserer nierenkranken Patienten mit Glomerulonephritis, Diabetes, Hypertonie, Zystennieren/genetischen Nierenerkrankungen und nach akuter Nierenschädigung werden in zahlreichen klinischen Symposien und Sitzungen ausführlich beleuchtet. Der alltäglich gelebten Interdisziplinarität des Faches Nephrologie wird in mehreren Sitzungen zusammen mit anderen Fachbereichen wie der Onkologie, Rheumatologie und Kardiologie Rechnung getragen.

Dies gilt natürlich auch für die Vorbereitung und Betreuung von nierentransplantierten Patienten, wo die Nephrologie zusammen mit Chirurgen und Urologen für eine hervorragende Patientenversorgung sorgt. Die sich immer stärker abzeichnende überragende Bedeutung der antikörpervermittelten Abstoßungen für das Langzeitüberleben der Nierentransplantate und Transplantierten wird dieses Jahr ganz in den Vordergrund gestellt.

Gerade die Transplantationsmedizin mit ihrem Leberallokationsskandal und den anhaltend dramatisch abnehmenden Organspendezahlen,

aber auch der Ärztemangel und die ungehindert fortschreitende Ökonomisierung der Krankenversorgung zeigt die Auswirkungen auf unser Fachgebiet durch gesundheitspolitische Entwicklungen an, deren Kenntnis und Berücksichtigung für uns alle aber entscheidend sein wird. Im Zeitalter von fetalen und adulten Stammzellen und deren Herstellung als induzierte pluripotente Stammzellen (iPs) scheint es immer wahrscheinlicher, dass richtige Regeneration auch im Bereich der Niere eines Tages induzierbar sein wird. Auch wenn die komplette Reparatur eines stark geschädigten und so kompliziert aufgebauten Organs wie der Niere noch Science Fiction ist, mehren sich die Erkenntnisse, dass auch hier eine Regeneration bestimmter zellulärer Komponenten durch Vorläuferzellen vorkommt, die gezielt gefördert werden kann. Mit dem Schwerpunkt „Regeneration“ wird die Jahrestagung eine systematische, nach Kompartimenten gegliederte Bestandsaufnahme der gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnis liefern.

Wir wünschen allen Teilnehmern eine erkenntnisreiche und kommunikative Tagung sowie den Lesern des Kongressberichts mit einigen ausgewählten Beiträgen eine spannende Lektüre.

### 14 Zystennieren

Zystennieren gehören zu den häufigsten genetischen Erkrankungen und sind eine wichtige Ursache der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Doch trotz der klinischen Bedeutung gibt es aktuell noch keine zugelassene Therapie.

### 18 IgA-Nephropathie – Was gibt's Neues?

In der westlichen Welt ist die IgA-Nephropathie die häufigste primäre Form der Glomerulonephritis. Bei bis zu 30% der Patienten entwickelt sich ein progredienter Verlust der Nierenfunktion, der in einer Nierenersatztherapie münden kann. Die Wertigkeit immunsuppressiver Therapiestrategien wird aktuell in klinischen Studien untersucht.



Prof. Dr. med. Matthias Girndt, Halle (Saale) Kongresspräsident



Prof. Dr. med. Christian Hugo, Dresden Kongresspräsident

Samstag, 06. September 2014											
	Estrel Saal 1	Estrel Saal 2	ECC Raum 2-3	ECC Raum 4	ECC Raum 5	Salon Nizza	Salon Paris	Estrel Saal 3A	Estrel Saal 3D		
11:00										11:00	
11:30										11:30	
12:00										12:00	
12:30										12:30	
13:00	<b>Vorsymposium 1</b> Caps + Gicht (von den seltenen zu den häufigen Erkrankungen) Novartis Pharma GmbH*	<b>Technische Aspekte der Hämodialyse Die ganz normale Standard-Dialyse</b> Eine Veranstaltung der Gerätekommission der DGFN	<b>UPDATE: Nieren-transplantation</b> - Patienten-Arzt-Seminar	<b>„Woman in Nephrology“ - Strategies for Success - Was können wir von unseren Kolleginnen in den USA lernen?</b> Eine Veranstaltung der Kommission Frau und Niere der DGFN	<b>Ergebnisse der Nachtdialyse im KfH (aus Anlass des 10. Jahrestages im Nierenzentrum Leipzig)</b> Eine Veranstaltung des KfH Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation e. V.	<b>Workshop der Akademie Niere:</b> Hands-on PD	<b>Multimodale und rehabilitative Therapie beim älteren Nierenpatienten</b> Eine Veranstaltung der Kommission Rehabilitation, Transition und Altersmedizin der DGFN	<b>Workshop</b> Epidemiologie für Kliniker (Anfänger)	<b>Karriereoption Niederlassung DIALAID GmbH</b>	13:00	
13:30										13:30	
14:00										14:00	
14:30										14:30	
15:00										15:00	
<b>ECC Saal A</b>					<b>ECC Saal A</b>						
16:00	<b>Eröffnungsveranstaltung</b>					<b>Eröffnungsveranstaltung</b>					16:00
16:30											16:30
17:00											17:00
17:30											17:30
18:00											18:00
18:30	<b>Get together in der Industrieausstellung</b>					<b>Get together in der Industrieausstellung</b>					18:30
19:00											19:00
19:30											19:30
20:00											20:00
20:30											20:30

\* Transparenzvorgabe: Den Umfang und die Bedingungen der (jeweiligen) Unterstützung entnehmen Sie bitte der Seite 260 des Hauptprogrammes des Kongresses.

Sonntag, 07. September 2014																	
06:30	<b>Nephrologischer Morgenlauf</b>					<b>Nephrologischer Morgenlauf</b>					06:30						
	ECC Saal A	Estrel Saal 1	Estrel Saal 2	ECC Raum 2-3	ECC Raum 4	ECC Raum 5	Salon Nizza	Salon Paris	Estrel Saal 3D								
08:15	<b>Interdisziplinäre Sitzung:</b> Symposium der AG Herz-Niere der DGFN und DGK	<b>Diabetes mellitus und Niere:</b> Prävention und Diagnostik	<b>Langzeitüberleben bei Niereninsuffizienz:</b> Nierenkohorten	<b>CME-Sitzung Akademie Niere</b> Hämodialyse	<b>Nierentransplantation:</b> Patientenselektion und Allokation	<b>Regeneration von Nierenerkrankungen:</b> Schlitzmembran	<b>Nachwuchssitzung 1</b>	<b>Workshop</b> Virtuelles Mikroskopieren für den Nephrologen		08:15							
08:30										08:30							
08:45										08:45							
09:00										09:00							
09:15										09:15							
09:30	<b>Kaffeepause in der Industrieausstellung</b>					<b>Kaffeepause in der Industrieausstellung</b>					09:30						
09:45	<b>Plenarvortrag</b> J. D. Lambris, Philadelphia/USA <b>Preisverleihungen</b> Nils-Alwall-Preis Bernd-Sterzel-Preis Rainer-Greger-Preis									09:45							
10:00										10:00							
10:15										10:15							
10:30										10:30							
10:45										10:45							
11:00	<b>Polyzystische Nierenkrankheit</b>	<b>Langzeitüberleben bei Niereninsuffizienz:</b> Curt-Moeller-Sitzung	<b>Glomeruläre Erkrankungen</b>	<b>CME-Sitzung Akademie Niere</b> Nierentransplantation	<b>Akutes Nierenversagen und Intensivmedizin:</b> Klinik	<b>Regeneration von Nierenerkrankungen:</b> Endothel und Mesangium			<b>Workshop Katheter</b>	11:00							
11:15																	11:15
11:30																	11:30
11:45																	11:45
12:00										12:00							
12:15										12:15							
12:30	<b>Mittagspause in der Industrieausstellung</b>					<b>Mittagspause in der Industrieausstellung</b>					12:30						
12:45										12:45							
13:00	<b>Mittags-symposium 1</b> 10 Jahre Cinacalcet – sHPT-Therapie im Wandel der Zeit Amgen GmbH*	<b>Mittags-symposium 2</b> Update zur Diagnostik und Therapie der AAV Roche Pharma AG*	<b>Mittags-symposium 3</b> Überleben an der Dialyse – Erst der Schatten zeigt das Licht. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH*	<b>Mittags-symposium 4</b> Die Zukunft der Tacrolimus-Therapie mit optimiertem PK-Profil Chiesi GmbH	<b>Mittags-symposium 5</b> TMA im Blick – aHUS im Fokus Alexion Pharma Germany GmbH	<b>Mittags-symposium 6</b> Langzeitergebnisse und Sicherheit innovativer Immunsuppression nach Nierentransplantation Novartis Pharma GmbH*	<b>Basic Science:</b> Vaskuläres Kompartiment und RAS			13:00							
13:15																	13:15
13:30																	13:30
13:45																	13:45

\* Transparenzvorgabe: Den Umfang und die Bedingungen der (jeweiligen) Unterstützung entnehmen Sie bitte der Seite 260 des Hauptprogrammes des Kongresses.

## 14. Nephrologischer Morgenlauf

Treffpunkt: Hotel Estrel Convention Center, Sonnenallee 225, Berlin  
 Start: Sonntag, 07.09.2014 um 06:30 Uhr  
 Länge: 6 km  
 Ein Lauf der Deutschen Nierenstiftung mit freundlicher Unterstützung der Fa. Janssen.  
 Der Morgenlauf ist für alle Kongressteilnehmer gedacht und auch für Nordic Walking geeignet.



## Rahmenprogramm

### Samstag, 06.09.2014:

- Get-Together in der Industrieausstellung, 18:30–21:00 Uhr

### Sonntag, 07.09.2014:

- Gesellschaftsabend auf der MS „Alexander von Humboldt“, 20:00–24:00 Uhr
- Rundfahrt zum Alltag in der DDR
- Kombinierte Stadtrundfahrt mit Bus und Schiff
- Tagesausflug nach Potsdam

### Montag, 08.09.2014:

- Berliner Blicke auf den Potsdamer Platz
- Spreewald-Tour

Montag, 08. September 2014									
	ECC Saal A	Estrel Saal 1	Estrel Saal 2	ECC Raum 2-3	ECC Raum 4	ECC Raum 5	Salon Nizza	Salon Paris	
07:00		<b>Frühstücks-symposium</b> Neue Wege Immunsuppression – Patienten mit Belatacept im Alltag <i>Bristol-Myers Squibb EMEA S.A.R.L.*</i>	<b>Frühstücks-symposium</b> Monoklonale Antikörper zur Behandlung der Hypercholesterinämie <i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH*</i>	<b>Frühstücks-symposium</b> Qualitätssicherung vor und nach Nierentransplantation <i>Novartis Pharma GmbH*</i>	<b>Frühstücks-symposium</b> Seltene Ursachen häufiger nephrologischer Symptome <i>Raptor Pharmaceuticals Europe B.V.*</i>				07:00
07:15									07:15
07:30									07:30
07:45									07:45
08:00									08:00
08:15	<b>Elektrolytstörungen:</b> Hyponatriämie - 2014	<b>Diabetes mellitus und Niere:</b> Pathophysiologie	<b>Langzeitüberleben bei Niereninsuffizienz:</b> Hygiene	<b>CME-Sitzung Akademie Niere</b> Systemerkrankungen	<b>Transplantation:</b> Humorale Herausforderungen in der Nierentransplantation	<b>Basic Science:</b> AKI	<b>Nachwuchssitzung 2</b> Erfolgreiche Drittmittelwerbung – DFG und Nierenstiftung		08:15
08:30									08:30
08:45									08:45
09:00									09:00
09:15									09:15
09:30	Kaffeepause in der Industrieausstellung				Kaffeepause in der Industrieausstellung				09:30
09:45	<b>Plenarvortrag</b> E. W. Myers, Dresden								09:45
10:00	<b>Vergabe der Stipendien</b> der DGfN, Deutschen Nierenstiftung								10:00
10:15									10:15
10:30									10:30
10:45									10:45
11:00	<b>Glomerulonephritis:</b> From Bench to Bedside	<b>Hypertonie: Re-Zertifizierung Hypertensiologe/in DHL®</b> Teil II	<b>Akutes Nierenversagen und Intensivmedizin:</b> Deutsch-israelisches Symposium	<b>CME-Sitzung Akademie Niere</b> Glomerulonephritis	<b>Gesundheitspolitik und Ausbildung:</b> Zukunftsperspektive Nephrologie	<b>Basic Science:</b> Tubuläres Kompartiment	<b>Poster-präsentation I</b>		11:00
11:15									11:15
11:30									11:30
11:45									11:45
12:00									12:00
12:15	Mittagspause in der Industrieausstellung				Mittagspause in der Industrieausstellung				12:15
12:30									12:30
12:45									12:45
13:00	<b>Mittags-symposium 7</b> Langzeitnachsorge nach Nierentransplantation verbessern: ... Wo stehen wir? <i>Astellas Pharma GmbH*</i>	<b>Mittags-symposium 8</b> Update modernes Phosphatmanagement – neue Daten zu eisenhaltigen Phosphatbindern <i>Fresenius Medical Care GmbH</i>	<b>Mittags-symposium 9</b> Eisen- und Anämiebehandlung im Wandel <i>Medice Arzneimittel Pütter GmbH &amp; Co. KG</i>	<b>Mittags-symposium 10</b> sHPT-Risiken und Therapie – alle Fragen geklärt? <i>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG*</i>	<b>Mittags-symposium 11</b> Integrative Dialyseversorgung: Von PD-First bis zur High Dose HD Therapie <i>Baxter Deutschland GmbH*</i>	<b>Mittags-symposium 12</b> Lp(a) - der unerkannte Risikofaktor: Häufigkeit und Konsequenzen <i>B. Braun Avitum AG</i>	<b>Basic Science:</b> Tubulussystem		13:00
13:15									13:15
13:30									13:30
13:45									13:45

\* Transparenzvorgabe: Den Umfang und die Bedingungen der (jeweiligen) Unterstützung entnehmen Sie bitte der Seite 260 des Hauptprogrammes des Kongresses.

Dienstag, 09. September 2014									
	ECC Saal A	Estrel Saal 1	Estrel Saal 2	ECC Raum 2-3	ECC Raum 4	ECC Raum 5	Salon Nizza	Salon Paris	
08:15	<b>Plenarvortrag</b> M. Pepys, London/UK								08:15
08:30									08:30
08:45									08:45
09:00	Kaffeepause in der Industrieausstellung				Kaffeepause in der Industrieausstellung				09:00
09:15	<b>Interdisziplinäre Sitzung:</b> Nephrologie-Rheumatologie	<b>Hypertonie: Re-Zertifizierung Hypertensiologe/in DHL®</b> Teil III	<b>Komplement und Niere:</b> C3 Glomerulopathie	<b>Langzeitüberleben bei Niereninsuffizienz:</b> Der betagte CKD-Patient	<b>Transplantation:</b> Immunologie	<b>Akutes Nierenversagen und Intensivmedizin:</b> Pathophysiologie und neue Ansätze	<b>Poster-präsentation II</b>	<b>Regeneration von Nierenerkrankungen:</b> Tubulointerstitium	09:15
09:30									09:30
09:45									09:45
10:00									10:00
10:15									10:15
10:30	Kaffeepause in der Industrieausstellung				Kaffeepause in der Industrieausstellung				10:30
10:45									10:45
11:00	<b>Verleihung der Posterpreise</b> S. 118								11:00
11:15									11:15
11:30	<b>Hypertonie:</b> Neue Aspekte	<b>Diabetes mellitus und Niere:</b> Therapie	<b>Genetische Erkrankungen und pädiatrische Nephrologie:</b> Seltene genetische Nierenerkrankungen	<b>Langzeitüberleben bei Niereninsuffizienz:</b> Komorbiditäten	<b>Gesundheitspolitik und Ausbildung:</b> Zentrenbildung in der Nephrologie	<b>Elektrolytstörungen:</b> Elektrolytmanagement bei CKD	<b>Workshop der Akademie Niere:</b> Hands-on PD	<b>Regeneration von Nierenerkrankungen:</b> Immunsystem	11:30
11:45									11:45
12:00									12:00
12:15									12:15
12:30									12:30
12:45									12:45



# Endotheliale Regeneration in der Niere

## Welche Faktoren sind für eine adäquate Heilung wichtig?



B. Hohenstein

**Endothelzellen der Niere werden im Rahmen zahlreicher entzündlicher Nierenerkrankungen, aber auch bei chronisch progredienten Nierenerkrankungen geschädigt. Eine Reihe**

**experimenteller Arbeiten konnte zeigen, dass die Heilung eines Endothelzellschadens eine wichtige Voraussetzung für die Reparaturvorgänge im Rahmen einer Glomerulonephritis ist [1], berichtet Prof. Bernd Hohenstein, Dresden.**

Sehr eindrucksvoll ist dies in jüngerer Zeit im Rahmen thrombotischer Mikroangiopathien zu sehen, bei denen durch die Terminierung des Schädigungsmechanismus eine sehr wirkungsvolle Reparatur der Nierenschäden ermöglicht wird und sich die Nierenfunktion der Patienten massiv verbessern kann.

### **Intra- und extrazelluläre Signalkaskaden spielen eine wichtige Rolle**

Für die adäquate Heilung eines endothelialen Schadens spielen lokal sowohl zelluläre Eigenschaften (Migration/Proliferation) wie auch

intra- und extrazelluläre Signalkaskaden eine Rolle. Weniger Klarheit herrscht darüber, ob und in welchem Ausmaß extrarenale Zellen endotheliale Reparaturvorgänge direkt beeinflussen. Knochenmarkstammige proinflammatorische Zellen wie Leukozyten und Thrombozyten sind vielfach als Mediatoren bei Entzündungsprozessen relevant, könnten aber über den Transport angiogener Chemokine auch zu Reparaturvorgängen beitragen.

### **Monozytäre Zellen an endothelialer Integrität beteiligt**

So konnte in experimentellen Arbeiten gezeigt werden, dass monozytäre Zellen ganz wesentlich an der Aufrechterhaltung der endothelialen Integrität beteiligt sind [2]. Die Arbeit von Asahara et al. im Jahr 1997 [3] war eine der fundamentalen Publikationen, in deren Folge sich zahlreiche Arbeiten mit der Bedeutung von Vorläuferzellen für zelluläre Reparaturmechanismen beschäftigten. Mit unterschiedlichen Methoden wurde im Menschen und in experimentellen Modellen in Maus und Ratte nach endothelialen Vorläuferzellen gesucht und diese überwiegend basierend auf Daten der Zellkultur definiert.

Beim Menschen werden der Nachweis beziehungsweise bestimmte

zelluläre Eigenschaften solcher putativer, zirkulierender Zellen als Indikator für die regenerative Kapazität gesehen, ohne dass klar ist, ob diese Zellen für pathophysiologische Abläufe bedeutsam sind. Im Hinblick darauf wird vielfach angeführt, dass durch die Applikation knochenmarkstammiger kultivierter Zellen mit charakteristischer Eigenschaft und Markerexpression die Regeneration in einer Reihe endothelialer Schädigungsmodelle verbessert wird.

### **Extrarenale Vorläuferzellen spielen für die Regeneration des Endothels keine wesentliche Rolle**

Bereits publizierte Arbeiten aus der Gruppe der Medizinischen Klinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, haben gezeigt, dass in einem experimentellen endothelialen Schädigungsmodell in der Ratte nach einer Nierentransplantation zwar zahlreiche Entzündungszellen einströmen, der histologische Nachweis von Endothelzellen mit extrarenalen Markern jedoch überaus ungewöhnlich ist [4]. Weiterhin wurde festgestellt, dass sich mittels fluoreszenzaktivierter Zellsortierung (FACS) nach Endothelzellschädigung durchaus Zellen in der Niere nachweisen lassen, die Marker putativer Vorläuferzellen tragen [5].

Zudem kann auch gezeigt werden, dass diese Zellen ein Markerprofil haben, das putativen endothelialen Vorläuferzellen (EPC) – im Speziellen den in vitro erzeugbaren „endothelial colony forming cells“ (ECFC) – zugeschrieben wird.

### **Lokale Mechanismen im Fokus zukünftiger Arbeiten**

Weiterführende Experimente nach vorheriger Knochenmarkstransplantation in einem selektiven endothelialen Schädigungsmodell und bei akuter Nierenschädigung mittels Ischämie/Reperfusion konnten ebenso wie nachfolgende Experimente unter Einsatz einer kombinierten Knochenmark- und Nierentransplantation in der Maus keinen Anhalt dafür liefern, dass extrarenale Zellen für die Endothelzellreparatur in die Niere rekrutiert werden. Während sich stets signifikant erhöhte Zellzahlen mit EPC-Markern in der Niere nachweisen lassen, entstammen diese allesamt einer lokalen, renalen Nische. Unter pathophysiologischen Bedingungen spielen damit extrarenale Vorläuferzellen für die Reparatur des Endothels keine Rolle. Um die Endothelzellregeneration in der Niere besser zu verstehen, muss sich der Fokus künftiger Arbeiten damit klar auf lokale Mechanismen konzentrieren und deren Ablauf – natürlich auch in Wechselwirkung

mit anderen Zelltypen – untersuchen.

Prof. Dr. Bernd Hohenstein, Nephrologie, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

### **Literatur**

- 1 Iruela-Arispe L, Gordon K, Hugo C et al. Participation of glomerular endothelial cells in the capillary repair of glomerulonephritis. *Am J Pathol* 1995; 147: 1715–1727
- 2 Auffray C, Fogg D, Garfa M et al. Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior. *Science* 2007; 317: 666–670
- 3 Asahara T, Murohara T, Sullivan A et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964–967
- 4 Schirutschke H, Vogelbacher R, Stief A et al. Injured kidney endothelium is only marginally repopulated by cells of extrarenal origin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305: F1042–1052
- 5 Hohenstein B, Kuo MC, Addabbo F et al. Enhanced progenitor cell recruitment and endothelial repair after selective endothelial injury of the mouse kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F1504–1514

**Sonntag, 07. September 2014**

**Regeneration von Nierenerkrankungen: Endothel und Mesangium 11:00–12:15 Uhr, ECC Raum 5 (11:00–11:25 Uhr: Mechanismen der endothelialen Regeneration in der Niere)**

# Diabetische Nephropathie

## Welche Rolle spielen Podozyten, Kapillaren und Mesangium in der Pathogenese?



W. Kriz

**Der Diabetes mellitus ist die häufigste Ursache eines chronischen Nierenversagens. Die Pathogenese einer diabetischen Nephropathie ist komplex. Sie beruht auf örtlich unterschiedlichen Interaktionen**

**rheologischer, regulatorischer, metabolischer und entzündlicher Faktoren. Prof. Wilhelm Kriz, Mannheim, stellt hier 2 Ursachen heraus, die möglicherweise eine dominante Rolle spielen.**

Pathologisch-anatomisch manifestiert sich die diabetische Nephropathie im Glomerulus durch:

- mesangio-kapilläre Veränderungen,
- Veränderungen an Podozyten und der Bowmanschen Kapsel,
- eine Verdickung der glomerulären Basalmembran (GBM) und
- eine typische tubulo-interstitielle Pathologie.

Wie diese Manifestationen ursächlich miteinander verbunden sind, ist unzureichend bekannt. Aufgrund der spezifischen strukturellen Ausprägung dieser Veränderungen wird hier postuliert, dass zumindest 2 Ursachen dominant wirksam sind: auf der einen Seite die glomeruläre Hypertension, die Hyperfiltration und die Hypertrophie und auf der anderen der Plasmaspiegel des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF). Die Erkrankung ist fokal, das heißt Manifestation und Progression sind von Nephron zu Nephron unterschiedlich.

### Ist die diffuse mesangiale Sklerose durch VEGF verursacht?

Die mesangio-kapillären Veränderungen, die diffuse und die daraus entstehende noduläre mesangiale Sklerose sind für die diabetische Nephropathie charakteristisch. Die diffuse Form beinhaltet keine sklerotischen Veränderungen, sondern ist eine proliferative Angiopathie mit Kapillaren, die sich nicht an die GBM anlagern. Solche Kapillaren wurden im Tiermodell [1] unter hohen VEGF-Plasmakonzentrationen und beim Menschen beim POEMS-Syndrom (Crow-Fukase) [2, 3], einem Tumor mit VEGF-Bil-

dung und hohen Plasmakonzentrationen, angetroffen (POEMS: „Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy or Edema, M-protein and Skin abnormalities“). Normal glomeruläre Kapillaren unterliegen einer permanenten VEGF-Stimulierung durch Podozyten, die auch die topisch richtige Lokalisation zu den Podozyten bedingt. Dieser topische Effekt fehlt dem Plasma-VEGF. Ein Ausfall der Plasmastimulierung (bei einer Episode mit niedrigem VEGF) oder eine Überstimulierung führen zur nodulären Sklerose.

### Mechanische Faktoren bedingen den Podozytenverlust

Die Veränderungen an Podozyten und dem Parietalepithel entsprechen weitgehend den bekannten Folgen, die sich aus einem Podozytenverlust ergeben, das heißt Adhäsionsbildung mit Übergang in die fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS). Podozyten gehen vorwiegend durch Ablösung als lebende Zellen verloren und hierfür spielen mechanische Faktoren (glomeruläre Hypertension, Hyperfiltration und Hypertrophie) eine Hauptrolle [4, 5]. Diese für die Filtration wichtigen Faktoren verschlechtern sich bei der diabetischen Nephropathie langsam; möglicherweise bedingt dies die anfänglich langsame Progression der Erkrankung. Entstehen jedoch wie oben beschrieben gravierende mesangiale Schäden, beschleunigt sich (insbesondere an den sklerotischen Nodulen) der Podozytenverlust und es tritt vorzugsweise an diesen Stellen eine Adhäsionsbildung auf. Damit geht die Erkrankung in eine schnellere Progression über.

### GBM-Verdickung als Schutzreaktion gegen Hyperfiltration

Die Verdickung der GBM wird häufig als eine Folge der Entgleisungen des Glukosemetabolismus angesehen. Die rheologischen Folgen könnten erheblich sein. Der hydraulische Widerstand des glomerulären Filters wird zum ganz überwiegenden Teil von der GBM bestimmt [6]. Wenn wie kürzlich postuliert der „shear stress“ an den Fußfortsätzen der Podozyten eine dominante Ursache für deren Ablösung ist [5], erhöht eine Verdickung der GBM den hydraulischen Widerstand und verringert damit den „shear stress“ an den Fußfortsätzen sowie die Gefahr ihrer Ablösung. Andererseits wird für VEGF die Diffusionsstrecke zum Endothel länger und damit ungünstiger.

### „Misdirected filtration“ scheint eine dominante Rolle zu spielen

Die tubulo-interstitiellen Veränderungen sind zumindest anfänglich ebenfalls fokal, das heißt dem einzelnen Glomerulus zugeordnet. Sie entwickeln sich am Harnpol durch einen Übergang der adhäsiven glomerulären Schäden in tubulo-epitheliale und peritubuläre Schäden der Basalmembran und des angrenzenden Interstitiums. Die sogenannte „misdirected filtration“ – die Ausbreitung eines eiweißreichen Filtrates im Raum zwischen parietaler und tubulärer Basalmembran einerseits und dem Parietal- beziehungsweise dem Tubulusepithel andererseits – scheint eine dominante Rolle zu spielen. Dies mag darin begründet sein, dass sich bei der diabetischen Nephropathie glomeruläre Kapillaren in den adhäsiven Kapselschäden („crescents“) länger erhalten als bei anderen Formen der FSGS. Eine anhaltende Filtratbildung aus solchen aberranten Glomeruluskapillaren könnte die Ausbreitung über das gesamte proximale Konvolut erklären.

thie glomeruläre Kapillaren in den adhäsiven Kapselschäden („crescents“) länger erhalten als bei anderen Formen der FSGS. Eine anhaltende Filtratbildung aus solchen aberranten Glomeruluskapillaren könnte die Ausbreitung über das gesamte proximale Konvolut erklären.

Prof. Dr. Wilhelm Kriz, Zentrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim

### Literatur

- 1 Hakroush S, Moeller MJ, Theilig F et al. Effects of increased renal tubular vascular endothelial growth factor (VEGF) on fibrosis, cyst formation, and glomerular disease. *Am J Pathol* 2009; 175: 1883–1895
- 2 Soubrier M, Dubost JJ, Serre AF et al. Growth factors in POEMS syndrome: evidence for a marked increase in circulating vascular endothelial growth factor. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 786–787
- 3 Sano M, Terasaki T, Koyama A et al. Glomerular lesions associated with the Crow-Fukase syndrome. *Virchows Arch* 1986; 409: 3–9
- 4 Kriz W, Shirato I, Nagata M et al. The podocyte's response to stress: the enigma of foot process effacement. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304: F333–F347
- 5 Kriz W, Lemley KJ. A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2014; [in press]
- 6 Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev* 2008; 88: 451–487

Montag, 08. September 2014

Diabetes mellitus und Niere: Pathophysiologie

08:15–09:30 Uhr, Estrel Saal 1  
(08:37–09:02 Uhr: Die Rolle von Podozyten, Kapillaren und Mesangium in der Pathogenese der diabetischen Nephropathie)

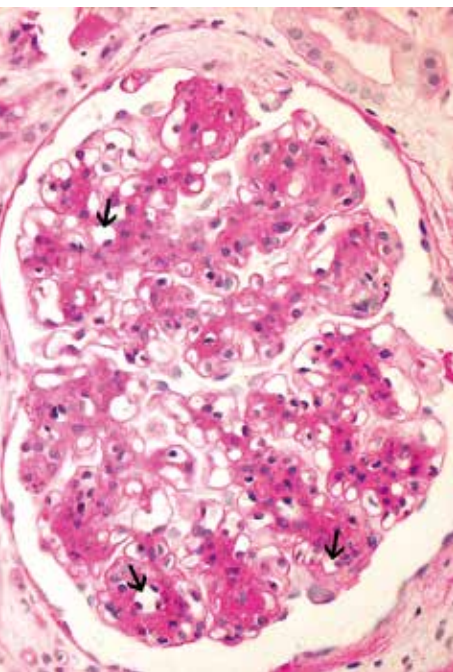


Abb. 1 Diabetische Glomerulopathie mit diffuser mesangialer Sklerose im Übergang zur nodulären Sklerose und Adhäsionsbildung. Auffällig sind die mitten im Mesangium liegenden Kapillaren (Pfeile), die keinen Bezug zur glomerulären Basalmembran haben. Quelle: Prof Dr. H-J. Gröne, Heidelberg

### Forum der Industrie

## Symptomatische Hyperurikämie: mit konsequenter Harnsäuresenkung unter 6 mg/dl Folgekomplikationen vorbeugen

Dass einer symptomatischen Hyperurikämie häufig eine genetische Prädisposition zugrunde liegt, in Folge derer die Harnsäureausscheidung der Niere gestört ist, hat eine jüngst publizierte genomweite Assoziationsstudie bestätigt [1]. Koettgen et al. [1] werteten das Erbgut von über 110 000 Menschen aus und identifizierten dabei 18 neue Gene, die mit erhöhten Harnsäurespiegeln korrelieren und damit die Entstehung einer symptomatischen Hyperurikämie begünstigen. Steigt bei diesen genetisch vorbelasteten Menschen der Harnsäurespiegel zusätzlich durch purinreiche Ernährung oder Alkoholkonsum dauerhaft über 6 mg/dl (360 µmol/l), kann es zu Ablagerungen von Uratkristallen und Tophibildung an verschiedenen Stellen im Körper kommen, beispielsweise an

Händen, Ohren, den Nieren oder in den Augen [2] – mitunter mit schwerwiegenden Folgen.

### Erhöhtes Risiko für Niereninsuffizienz & kardiovaskuläre Mortalität

Verschiedene epidemiologische Studien konnten in der Vergangenheit bereits einen Zusammenhang zwischen erhöhten Harnsäurespiegeln und der Entstehung einer chronischen Niereninsuffizienz herstellen [2]. Eine aktuelle Untersuchung an über 21 000 gesunden Probanden in Österreich zeigte jetzt, dass Harnsäurewerte zwischen 7–9 mg/dl mit einem etwa 2-fach erhöhten Risiko behaftet sind. Bei Harnsäurewerten von über 9 mg/dl war das Risiko für eine Niereninsuffizienz sogar 3-fach erhöht [3]. Darüber hinaus zeigen Studien, dass eine unbehandelte symptomatische Hyper-

urikämie mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht [4, 5]. So steigt das Risiko der kardiovaskulären Mortalität pro Anstieg der Serumharnsäure um 1 mg/dl bei Männern um 9% beziehungsweise um 26% bei Frauen [6], die Gesamtmortalität kann um 25% erhöht sein [5].

### Therapieziel – Harnsäure unter 6 mg/dl senken

Die Arbeitsgruppe für Gicht der Europäischen Liga gegen Rheumatismus (EULAR) rät deshalb in ihren evidenzbasierten Empfehlungen [7], die Harnsäure im Serum auf einen Zielwert  $\leq 6$  mg/dl (360 µmol/l) zu senken. Dieser Wert orientiert sich an der physikalischen Löslichkeit der Harnsäure und ist im Gegensatz zu den Normwerten der Labore nicht variabel. Nur ein konstanter Serumharnsäurewert  $\leq 6$  mg/dl (360 µmol/l) kann bewir-

ken, dass Harnsäure in Lösung geht und die Neubildung von Uratkristallen verhindert wird [7]. Dies bestärkt auch die amerikanischen Leitlinien (ACR), die bei Patienten mit einer sehr starken Kristallablagerung sogar eine Harnsäuresenkung unter 5 mg/dl (300 µmol/l) empfehlen [8].

### Literatur

- 1 Koettgen A, Albrecht E, Teumer A et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet* 2013; 45: 145–154
- 2 Tausche AK, Manger B, Müller-Ladner U et al. [Gout as a systemic disease. Manifestations, complications and comorbidities of hyperuricaemia]. *Z Rheumatol* 2012; 71: 224–230
- 3 Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 9: 2407–2413
- 4 Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007; 116: 894–900

- 5 Lottmann K, Chen X, Schädlich PK. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 195–203
- 6 Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000; 283: 2404–2410
- 7 Zhang W, Doherty M, Bardin T et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006; 65: 1312–1324
- 8 Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care & Research* 2012; 10: 1431–1446

Quelle: nach Informationen der Berlin-Chemie AG, Berlin

# Polyzystische Nierenkrankheit

## Klinische Aspekte der ADPKD – der aktuelle Stand



Die autosomal dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist eine der führenden Ursachen für die terminale Niereninsuffizienz. Über die Hälfte der Betroffenen müssen im Alter von 60 Jahren mit einer Nierenersatztherapie versorgt werden, viele deutlich früher. Im Laufe der letzten Jahre hat das Wissen über den Verlauf der Erkrankung erheblich zugenommen. Neben der antihypertensiven Therapie befinden sich weitere medikamentöse Behandlungsansätze am Horizont, berichtet Prof. Wolfgang Kühn, Freiburg.

W. Kühn

Die Diagnose der ADPKD ist in der Kombination von positiver Familienanamnese und dem Nachweis

von Zysten in den Nieren und gegebenenfalls der Leber einfach zu stellen. Es sind sonografische Kri-

terien zur Diagnose und zum Ausschluss der Erkrankung entwickelt worden [1]. Wesentlich dabei ist, dass die Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr nicht sicher ausgeschlossen werden kann, da das Manifestationsalter, insbesondere bei Mutation des PKD2-Gens, variabel ist.

### Genetische Diagnostik ist in der Routine nicht indiziert

Eine genetische Diagnostik ist in der Routine nicht indiziert, da die Kenntnis der Mutation in PKD1

oder PKD2 weder prognostische Aussagen für den individuellen Patienten erlaubt, noch die Therapie beeinflusst. Erschwert wird sie durch die Größe des PKD1-Gens und das Vorhandensein von Pseudogenen, sodass bei 10% der betroffenen Familien keine pathogene Mutation gefunden werden kann [2]. Dies bedeutet, dass bei Individuen aus Familien mit ADPKD die Erkrankung genetisch nur dann ausgeschlossen werden kann, wenn die Mutation bereits bekannt ist. Die Erstmanifestation des Krankheitsbildes ohne positive Familienanamnese wird mit bis zu 30% beschrieben. Die sonografische Untersuchung der Eltern verringert diese Zahl auf 10%.

### Patienten über Risiko für intrakranielle Aneurysmen aufklären

Fachspezifische Unterschiede bestehen zwischen Neurochirurgen/Neuroradiologen und Nephrologen bezüglich der Empfehlung des Screenings für Hirnbasisaneurysmen. Konsens besteht in der Screeningempfehlung für Patienten, deren Familienangehörige ein bekanntes Hirnbasisaneurysma oder eine intrazerebrale Blutung hatten. Weiterhin sollen Individuen mit Risikoberufen wie Lockführer oder Pilot präemptiv untersucht werden. Obwohl das Blutungsrisiko für Patienten ohne positive Familienanamnese gering ist [3], müssen Patienten mit ADPKD über das Risiko von intrakraniellen Aneurysmen aufgeklärt werden, um gegebenenfalls ein Screening erwägen zu können.

### Wichtig: Blutdrucksenkung

Kohortenstudien aus den letzten 2 Jahrzehnten zeigen, dass mit steigendem Anteil der antihypertensiv behandelten Patienten der Manifestationszeitpunkt für die terminale Niereninsuffizienz verzögert wurde. Unsicherheit besteht bezüglich des Zielblutdrucks. Negative Ergebnisse aus großen Multizenterstudien mit vorwiegend älteren, kardiovaskulär erkrankten Diabetestpatienten haben zu einer deutlichen Lockerung der Blutdruckziele für die allgemeine Patientenpopulation mit chronischer Nierenerkrankung geführt (<140/90 mmHg). Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass der durchschnittliche Patient mit ADPKD deutlich gesünder ist. Interessanterweise hat die Nachuntersuchung der MDRD-Studie nach 7 Jahren bei Patienten mit ADPKD einen signifikanten Einfluss der strikten Blutdrucksenkung (<125/75 mmHg) auf das Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz gezeigt. Klarheit in dieser Frage wird möglicherweise die HALT-PKD-Studie bringen, die frühestens Ende 2014 veröffentlicht wird.

### Studienergebnisse zu Octreotid und Tolvaptan

An neuen Therapieansätzen zeigte eine italienische Studie eine ver-

zögerte Nierengrößenzunahme und Nierenfunktionsverschlechterung unter Octreotid. Jedoch waren die Gruppen derart ungleich, dass die Effekte alleine durch die unterschiedliche Nierengröße und -funktion bei Studienaufnahme erklärbar sind. Für den Antagonisten des antidiuretischen Hormons (ADH) Tolvaptan wurde über einen Zeitraum von 3 Jahren ein langsames Nierenwachstum und eine verbesserte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nachgewiesen [4]. Unklarheit besteht über die Dauer dieses Effektes. Darüber steigen in bis zu 4% der Fälle die Transaminasenwerte, wobei die klinische Signifikanz unklar ist. Das Medikament ist bisher nicht zur Therapie der ADPKD zugelassen und der hohe Preis verbietet eine Off-label-Therapie.

### Therapie mit Statinen deutlich früher beginnen?

Eine interessante Studie wurde zuletzt unter anderem von Schrier veröffentlicht [5]. In dieser zeigten die Autoren, dass bei 56 Patienten zwischen 8 und 22 Jahren unter 3-jähriger Therapie mit Pravastatin im Vergleich zu 54 mit Placebo behandelten Patienten das Nierenvolumen signifikant langsamer zunahm (23 vs. 31%). Diese Daten werfen die dringende Frage auf, ob eine Therapie mit Statinen nicht deutlich früher begonnen werden sollte als ab einer GFR <45 ml/min.

Prof. Dr. Wolfgang Kühn, Nephrologie und Allgemeinmedizin, Innere Medizin IV, Uniklinik Freiburg

### Autorenerklärung:

Der Autor gibt Verbindungen während der letzten 3 Jahre an: Vortragshonorare von Fresenius Medical Care, Deutschland.

### Literatur

- 1 Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 205–212
- 2 Audrezet MP, Cornec-Le Gall E, Chen JM et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: comprehensive mutation analysis of PKD1 and PKD2 in 700 unrelated patients. *Human mutation* 2012; 33: 1239–1250
- 3 Irazabal MV, Huston J, 3rd, Kubly V et al. Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1274–1285
- 4 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407–2418
- 5 Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 889–896

### Sonntag, 07. September 2014

Polyzystische Nierenkrankheit – Basic science meets clinic  
11:00–12:15 Uhr, Estrel Saal A  
(11:44–12:06 Uhr: Die klinischen Ansätze und der jetzige Stand)

# Nekroptose und Apoptose

## Zwei Wege mit dem gleichen Ziel?



Bis vor wenigen Jahren wurden die Ausdrücke „programmierter Zelltod“ und „Apoptose“ synonym verwendet. Mit dem grundlegenden Nachweis von Nekrose als einem genetisch determinierten, regulierten Prozess, wurde eine Neuregelung der Nomenklatur notwendig. Zukünftig werden solche Zelltodwege als reguliert bezeichnet, die einem genetischen Programm folgen, und nur dann als programmiert, wenn dieses genetische Programm im Rahmen der physiologischen Zellmauserung oder der Entwicklung eines Organismus erforderlich ist [1, 2]. Die für das pathophysiologische Verständnis relevanten Zelltodwege fallen folglich in

den Bereich des regulierten Zelltods („regulated cell death“, RCD), berichtet Dr. Andreas Linkermann, Kiel.

Wie man heute weiß, ist die Apoptose als klassischer programmierter Zelltod (PCD) kaum entwicklungsrelevant, sondern kann durch Signalwege der regulierten Nekrose gleichwertig ersetzt werden. Da die Apoptose von Caspasen abhängig ist, verwundert es nicht, dass die für die Apoptose relevante Rolle der Caspasen während der Entwicklung eines Organismus verzichtbar ist.

### Kein Verlust der Plasmamembranintegrität während der Apoptose

Während der Apoptose tritt kein Verlust der Integrität der Plasmamembran auf. Im Gegensatz dazu wird durch die Nekrose generell eine enorme Inflammation ausgelöst, die sich durch den Verlust der Plasmamembranintegrität (diese Zellen platzen!) mit der nachfolgenden hochdynamischen Freisetzung intrazellulärer Organellen, DNA, RNA und weiterer immunogener Bestandteile begründet, die zusammenfassend als „danger associated molecular patterns“ (DAMPs) bezeichnet werden. Die durch Nekrosen induzierte Inflammation übersteigt bei Weitem das Ausmaß der gut bekannten Entzündungsantwort, die durch HLA-Inkompatibilität getriggert wird (HLA: humanes Leukozytenantigen) [3, 4].

### Bei der regulierten Nekrose werden diverse Signalwege unterschieden

Im Rahmen der regulierten Nekrose (RN) werden diverse Signalwege unterschieden, deren Rolle

im Einzelnen aktuell Gegenstand der Wissenschaft ist. Es lassen sich jedoch 2 Wege der regulierten Nekrose abgrenzen, die Nekroptose und die mitochondrieninduzierte Nekrose (MPT oder MPT-RN) [5, 6]. Während die Nekroptose von einem zytosolischen Komplex abhängig ist, der aus der Oligomerisierung einzelner phosphorylierter Moleküle des Proteins „receptor-interacting protein kinase 3“ (RIPK3) besteht und als „Nekrosom“ bezeichnet wird, ist die MPT-RN unabhängig von RIPK3 [7]. RIPK3 defiziente Mäuse sind resistent gegen durch Ischämie ausgelöste Organschäden im Herz [8, 9] und in der Niere [3, 10] und in diversen Tiermodellen vor einer Sepsis geschützt [5, 11]. RIPK3 und ähnliche Kinasen sind durch mehr oder minder spezifische „small molecules“ blockierbar, sodass derzeit erste klinische Studien mit derartigen Nekrostatinen mit Interesse erwartet werden.

### Apoptose und Nekroptose haben verschiedene Funktionen

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Apoptose und Nekroptose unterschiedliche Funktionen erfüllen. Während die Apoptose ohne Inflammation für „unauffälliges Abräumen gestörter Zellen“ sorgt und ihr damit im Rahmen pathophysiologischer Prozesse kaum eine Rolle zugeschrieben werden kann, ist die Nekroptose immer mit einer organschädigenden Inflammation assoziiert. Die Präven-

tion von Nekroptose und anderen reguliert nekrotischen Signalwegen sollte Ärzten daher beispielsweise im Rahmen der Nierentransplantation ermöglichen, auf eine signifikant weniger starke Immunsuppression angewiesen zu sein.

Dr. Andreas Linkermann, Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Klinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

### Literatur

- 1 Galluzzi L, Kepp O, Krautwald S et al. Molecular mechanisms of regulated necrosis. *Semin Cell Dev Biol* 2014; [Epub ahead of print]
- 2 Galluzzi L et al. Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. *Cell Death and Diff.* 2014; [in press]
- 3 Lau A, Wang S, Jiang J et al. RIPK3-mediated necroptosis promotes donor kidney inflammatory injury and reduces allograft survival. *Am J Transplant* 2013; 13: 2805–2818
- 4 Linkermann A, Hackl MJ, Kunzendorf U et al. Necroptosis in immunity and ischemia-reperfusion injury. *Am J Transplant* 2013; 13: 2797–2804
- 5 Linkermann A, Brasen JH, De ZF et al. Dichotomy between RIP1- and RIP3-mediated necroptosis in tumor necrosis factor alpha-induced shock. *Mol Med* 2012; 18: 577–586
- 6 Linkermann A, Green DR. Necroptosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 455–465
- 7 Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 135–147
- 8 Luedde M, Lutz M, Carter N et al. RIP3, a kinase promoting necroptotic cell death, mediates adverse remodeling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2014; [Epub ahead of print]
- 9 Pavlosky A, Lau A, Su Y et al. RIPK3-mediated necroptosis regulates cardiac allograft rejection. *Am J Transplant* 2014; [in press]
- 10 Linkermann A, Brasen JH, Himmerkus N et al. Rip1 (receptor-interacting protein kinase 1) mediates necroptosis and contributes to renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int* 2012; 81: 751–761
- 11 Sharma A, Matsuo S, Yang WL et al. Receptor-interacting protein kinase 3 deficiency inhibits immune cell infiltration and attenuates organ injury in sepsis. *Crit Care* 2014; 18: R142

### Montag, 08. September 2014

Basic Science: AKI  
08:15–09:30 Uhr, ECC Raum 5  
(08:40–09:00 Uhr: Nekroptose und Apoptose – zwei Wege mit dem gleichen Ziel?)

# Transplantatnephrektomie nach Funktionsverlust

## Prophylaktische Entfernung ist nicht gerechtfertigt



Eine Transplantatnephrektomie sollte nur bei klinisch begründbarer Indikation durchgeführt werden. Die prophylaktische Entfernung eines nicht mehr funktionierenden Transplantats aufgrund der fehlenden Wirksamkeit ist, im Hinblick auf den Erfolg einer Retransplantation, nicht gerechtfertigt. Auch wenn der Eingriff zumeist weniger Komplikationen aufweist als in der Literatur beschrieben, besteht ein Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, berichtet Prof. Martin Zeier, Heidelberg

M. Zeier

Jährlich werden weltweit knapp 70000 Nieren transplantiert. Im ersten Jahr nach Nierentransplantation verlieren 7–10% der Transplantatempfänger wieder ihre Nierenfunktion, ab dem zweiten Jahr liegt der Funktionsverlust des Nierentransplantats zwischen 3 und 5%. Damit stellt das nicht mehr funktionierende, in situ verbleibende Transplantat ein zahlenmäßig relevantes klinisches Problem dar.

### Indikationen für eine Transplantatnephrektomie

Die Transplantatnephrektomie wird allerdings nicht routinemäßig durchgeführt. Meist ist die „Center Policy“ für die Indikation zum Eingriff entscheidend. Diese richtet sich nach den eigenen Erfahrungen, der klinischen Notwendigkeit und der häufig persönlichen Einschätzung des nachsorgenden Nephrologen. Unabhängig davon bestimmt jedoch die Zeitdauer der Transplantatfunktion durchaus die Indikation zur Transplantatnephrektomie. Betrug die Transplantatfunktion weniger als 3 Monate, wurde in 41% der Fälle eine Transplantatnephrektomie vorgenommen. War dagegen das Transplantat länger als 2 Jahre funktionsfähig, wurde in lediglich 4% eine Transplantatnephrektomie vorgenommen (The National Health Service Blood and Transplant UK). Trägt man alle Indikationen für eine Transplantatnephrektomie zusammen, so können die akuten von den nicht akuten Indikationen unterschieden werden. Die Indikationen zur Transplantatnephrektomie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

### Hohe Morbidität und Mortalität

Die Technik der Transplantatnephrektomie kann sowohl extra- als auch intrakapsulär erfolgen. Das extrakapsuläre Vorgehen wird meist bei frühem Transplantatversagen angewandt und umfasst neben der Niere auch den Harnleiter und die Spendergefäße. Die Eingriffsdauer und die Komplikationsrate sind etwa gleich hoch. Die Transplantatnephrektomie ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Eine Infektion der Wundloge ist die häufigste Komplikation, gefolgt von der postoperativen Nachblutung. Vor allem eine tiefe Wundinfektion kann den Eingriff kompliziert machen und Nachoperationen nach sich ziehen. Weitere Komplikationen sind die Lymphozele, Pseudoaneurysma am Beckengefäß, Darmverletzungen und Schäden am N. obturatorius oder N. cutaneus lateralis.

### Auswirkungen auf Retransplantation

Welche Auswirkungen hat eine Transplantatnephrektomie auf eine nachfolgende Nierentransplantation? Dazu gibt es 5 Studien, eine

aus dem Jahr 1992, die weiteren Studien sind von 2005–2011. Die Arbeit von 1992 fand vergleichbare akute Rejektionsraten bei transplantatnephrektomierten Patienten im Vergleich zu Patienten mit verbliebenem Nierentransplantat, wenn retransplantiert wurde. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass möglicherweise Patienten aus der Vor-CNI-Ära in die Analyse mit eingeflossen sind. Die weiteren 4 Studien, von 2005–2011, waren Register- oder retrospektive Analysen. Die größte Untersuchung (United States Renal Data System, USRDS) fand ein reduziertes Risiko hinsichtlich des Transplantatver-

Tab. 1 Indikationen zur Transplantatnephrektomie.

#### Akute Indikationen

- Nierenvenenthrombose
- Nierenarterienverschluss
- akute und nicht beherrschbare Rejektion
- Sepsis
- Blutung nach Biopsie
- Transplantatruptur
- maligner Tumor des Transplantats

#### Nicht akute Indikationen

- Schmerzen infolge Rejektion (beim wieder dialysierten Patienten)
- klinisch zunehmende Verhärtung des Transplantats
- EPO resistente Anämie
- wiederholte Harnwegsinfektionen
- Hämaturie
- Sepsis
- Polyomavirusinfektion

lusts bei nephrektomierten retransplantierten Patienten. Studien an kleineren Patientenkohorten fanden keinen Effekt oder sogar einen nachteiligen Einfluss der Transplantatnephrektomie auf die nachfolgende Retransplantation.

Prof. Dr. Martin Zeier, Transplantations-Zentrum Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg

Montag, 08. September 2014

Transplantation: Humorale Herausforderungen in der Nierentransplantation  
08:15–09:30 Uhr, ECC Raum 4  
(09:10–09:28 Uhr: Was tun mit dem funktionslosen Transplantat?)

# Schlitzmembran und Zytoskelettinteraktionen

## Outside-In? Inside-Out?



M. Schiffer

**Der Podozyt, der mit seinen interdigitierenden Fußfortsätzen die Außenfläche des glomerulären Filters bildet, muss sich mit seinen Zellausläufern an Veränderungen des Perfusionsdruckes und des Kapillarlumens anpassen können. Dies erfordert koordinierte Adaptationsprozesse des Aktinzytoskelettes, berichtet Prof. Mario Schiffer, Hannover.**

Das sogenannte „Fußfortsatz-Effacement“, bei dem die sekundären Fußfortsätze retrahieren und die Schlitzmembranen verloren gehen, ist ein allgemeiner Phänotyp. Dieser ist als Begleitbild proteinurischer Erkrankungen entweder partiell oder komplett zu finden.

Das sogenannte „Fußfortsatz-Effacement“, bei dem die sekundären Fußfortsätze retrahieren und die Schlitzmembranen verloren gehen, ist ein allgemeiner Phänotyp. Dieser ist als Begleitbild proteinurischer Erkrankungen entweder partiell oder komplett zu finden.

### Perfusionmodell belegt Schnelligkeit der Adaptationsprozesse

Die Schnelligkeit der Adaptationsprozesse wird experimentell eindrucksvoll durch das Protaminsulfat-Perfusionsmodell (PS-Perfusionsmodell) belegt. Bei diesem führt die Perfusion mit PS innerhalb von 15 min zur Retraktion

der Fußfortsätze und dem kompletten Verlust der Schlitzmembranen. Eine Folgeperfusion mit Heparin über 15 min hat wiederum die Ausbildung intakter Sekundärfortsätze mit Schlitzmembranen zur Folge [1].

### Nephrin ist Hauptkomponente der glomerulären Schlitzmembran

Das Transmembranmolekül Nephrin bildet mit einer Größe von etwa 180 kD die Hauptkomponente der glomerulären Schlitzmembran. Die oben aufgeführten schnellen Adaptationsprozesse legen ein interaktives Signaling zwischen der Schlitzmembran und dem Zytoskelett der Fußfortsätze ebenso wie einen Recyclingmechanismus für Nephrin nahe, da innerhalb so kurzer Zeiträume die komplette Neusynthese unrealistisch erscheint. Die Vorarbeiten der Arbeitsgruppe von Prof. M. Schiffer legen wiederum eine Beteiligung der unterschiedlichen Isoformen der Protein-Kinase-C-Familie (PKC) an diesen Prozessen nahe. Die klassische Isoform PKC- $\alpha$  interagiert induzierbar mit Nephrin über das PKC- $\alpha$ -Adaptermolekül Pick1 und führt im Sinne eines „Outside-In-Signals“ nach Stressapplikation zu einer verstärkten Endozytose von Nephrin [2].

### Folgen einer verminderten Oberflächenexpression von Nephrin

Die verminderte Oberflächenexpression von Nephrin hat signifikante Konsequenzen für die Zellen: Zum einen ist das Survival-Signaling der Podozyten beeinträchtigt, zum anderen hat Nephrin einen direkten Einfluss auf die Aktivität des Aktin-Regulators Cofilin-1 in Podozyten. Die Arbeits-

gruppe von Prof. M. Schiffer konnte zeigen, dass die Cofilin-Aktivität ebenfalls durch TGF- $\beta$  und eine Glukosestimulation in Podozyten negativ beeinflusst werden kann (TGF: transformierender Wachstumsfaktor).

### Cofilin-1-Phosphorylierung bei diversen Erkrankungen

Analysen in Patientenbiopsien weisen darauf hin, dass eine Cofi-

lin-1-Phosphorylierung und damit eine Inaktivierung bei diversen, mit einer Proteinurie einhergehenden Erkrankungen vorliegt [3]. Die Cofilin-Aktivierung wird unter anderem auch durch Aktivierung der PKC reguliert. Die PKC-Isoform epsilon (PKC- $\epsilon$ ) beeinflusst beispielsweise das Aktin-Zytoskelett signifikant. Isoliert man aus PKC- $\epsilon$  defizienten Mäusen die Podozyten, zeigt

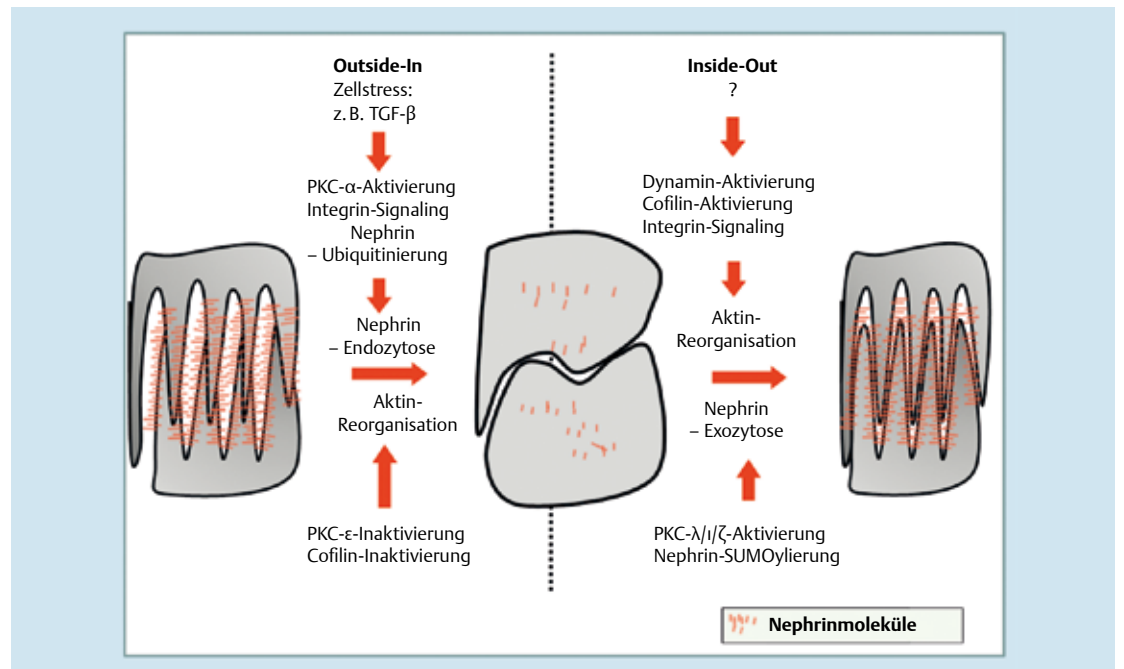


Abb. 1 Schematische Darstellung der Fußfortsatzretraktion und der Regeneration und Regulation der Oberflächenexpression von Nephrin an der glomerulären Schlitzmembran.

(TGF=transformierender Wachstumsfaktor, PKC=Proteinkinase C)  
Quelle: Prof. Dr. Mario Schiffer, Hannover

# Nieren und Systemerkrankungen

## Worauf sollte der Nephrologe achten?



C. Cohen

**Viele der Kongressteilnehmer in Berlin werden die Nephrologie deswegen lieben, weil dieses Fachgebiet in besonderer Weise internistisches, differenzialdiagnostisches Denken erfordert. Im Rahmen der CME-Sitzung der Akademie Niere sollen neue klinische und laborchemische Erkenntnisse vermittelt werden, die dieses tägliche „Puzzle-Spiel“ noch reizvoller machen können. Diesbezüglich berichtet Prof. Clemens Cohen, München, hier über die Punkte, auf die der Nephrologe bei Systemerkrankungen besonders achten muss.**

Bei Abklärung eines Kreatininanstiegs oder von Urinauffälligkeiten müssen Nephrologen an primäre Nierenkrankheiten ebenso

denken wie an extrarenale Erkrankungen. Hierzu können hämatologische und onkologische Krankheiten, kardiale und hepatische

Ursachen, endokrine Störungen und Infektionen gehören, ebenso wie immunologische Systemerkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitiden, aber auch seltenere Krankheiten wie Sjögren-Syndrom, systemische Sklerose oder Sarkoidose). Daher ist es wichtig, als Nephrologe die Anamnese, die Klinik und die Laborkonstellation solcher immunologischer Krankheiten zu kennen.

### In den letzten Jahren wurden viele Fortschritte erzielt

Bei vielen immunologischen Systemerkrankungen wurden in den letzten Jahren Fortschritte im Verständnis klinischer Manifestationen und diagnostischer Möglichkeiten erzielt. So wurden auch einige Krankheiten reklassifiziert, was bei der Diagnosestellung hilfreich sein kann. Die Anamneseerhebung und die klinische Untersuchung bei einem Verdacht auf Lupusnephritis wird für die meisten Teilnehmer klinischer Alltag sein. Aber ein typischer Fallstrick ist die Frage, wie bei unauffälliger Klinik diagnostisch mit zurückliegenden Ereignissen umgegangen werden soll. Ebenfalls ermöglichen neue Klassifikationen die Diagnosestellung

eines Lupus sogar ohne die klassischen klinischen Manifestationen wie Haut-, Gelenk- oder Blutbildveränderungen [1]. Mit der Veröffentlichung der neuen Nomenklatur der Vaskulitiden wurden auch die betreffenden Gefäße an der Niere beispielhaft verdeutlicht. Dies kann die Einteilung dieser Erkrankungen vereinfachen [2].

### Diskussion typischer und seltener Symptome und Manifestationen

Der Nephrologe wird immer wieder konsiliarisch bei unspezifischen Symptomen hinzugerufen, um das internistische Gesamtbild einordnen zu können. Im Rahmen der CME-Sitzung werden daher typische, aber oft nicht viel beachtete klinische Symptome behandelt:

- An welche Erkrankungen muss ich bei oralen Aphthen eigentlich denken?
- Worauf weisen mich Knoten an alten Hautnarben hin?
- Welche Systemerkrankung geht gehäuft mit Hodenschmerzen einher?

Ferner werden seltene, aber relevante renale Manifestationen ein-

zelter Kollagenosen und Vaskulitiden besprochen:

- Warum ist die Blutgasanalyse bei Verdacht auf ein Sjögren-Syndrom wichtig?
- Wann muss ich auch eine ältere Dame mit Hautläsionen und ANCA-Nachweis nach ihrem Kokainkonsum fragen?

### Immunserologie spielt eine immer größere Rolle

Neben diesen anamnestisch und klinisch zu erhebenden Diagnosefaktoren spielt die Immunserologie eine immer größere Rolle. Neben der Wertigkeit der einzelnen Laborparameter werden unter anderem auch folgende Fragen diskutiert:

- Kann ich eine Sklerodermie auch ohne Scl70- oder Zentromer-Antikörper diagnostizieren?
- Ist es ein Laborfehler, wenn in meinem immunserologischen Screen Anti-GBM-Antikörper und ANCA gleichzeitig positiv sind?
- Und welche Laborparameter eignen sich eigentlich als Verlaufparameter bei Autoimmunerkrankungen?



Quelle: Fotolia, A. Rath

sich eine deutlich gestörte Zytarchitektur und die Zellausbreitung und die Ausbildung von Fokalkontakten sind in den Zellen deutlich gestört. Dieser Phänotyp ist direkt PKC-ε abhängig.

#### Einige Schlüsselsignalwege in Podozyten identifiziert

In den letzten Jahren wurden einige Schlüsselsignalwege in Podozyten identifiziert, deren Fehlfunktion die Aktin-Dynamik und die Stressfaserbildung in den Podozyten reguliert. Dazu zählen Dynamin und Synaptopodin. Die beschriebenen Mechanismen sind experimentell gut belegt und stützen die Hypothese, dass Nephrin endozytiert wird. Darüber, ob und wie ein Recycling und eine Exozytose stattfinden, konnte bislang nur spekuliert werden. Klar ist, dass dies eine kombinierte Regulation des Aktin-Zytoskelettes und eine Koordination der Zellpolarität erfordert.

In diesem Zusammenhang spielen die atypischen PKC-Isoformen eine besondere Rolle. Die Arbeitsgruppe von Prof. M. Schiffer konnte zeigen, dass die korrekte Nephrinexpression an der Schlitzmembran über die atypische PKC-Isoform lambda/iota (aPKC-λ/i) vermittelt wird und bei gleichzeitigem Verlust der zweiten atypischen Isoform (aPKC-ζ) keine se-

kundären Fußfortsätze ausgebildet werden [4].

#### SUMOylierung und Ubiquitinierung

Die posttranslationale Modifikation durch „Small-Ubiquitin-Modifiers“ (SUMOs) ist ein zentraler Mechanismus, der die Oberflächenexpression von Nephrin bestimmt. Ohne SUMOylierung wird Nephrin nicht an der Zelloberfläche exprimiert. Die Arbeitsgruppe der Medizinischen Hochschule Hannover zeigte, dass ein Lysinrest am intrazellulären Anteil des Nephrinmoleküls sowohl ein Motiv für die SUMOylierung als auch für

die Ubiquitinierung ist. Die Ubiquitinierung führt zur Endozytose, wohingegen die SUMOylierung die Exozytose determiniert. Somit ist die posttranslationale Modifikation an einem einzigen Lysinrest von Nephrin die Zielstruktur unterschiedlicher „Outside-In“- und „Inside-Out“-Signale, die im Zusammenspiel mit zytoskelettalen Signalkaskaden die Fußfortsatz- und die Schlitzmembrandynamik regulieren (Abb. 1). In diesen Mechanismen verbergen sich mögliche neue Zielstrukturen, die zur Entwicklung neuer podozytengerichteter, antiproteinurischer Therapien führen könnten.

Prof. Dr. Mario Schiffer, Klinik für Nieren- und Hochdruck-erkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover

#### Literatur

- 1 Asanuma K, Kim K, Oh J et al. Synaptopodin regulates the actin-bundling activity of alpha-actinin in an isoform-specific manner. *J Clin Invest* 2005; 115: 1188–1198
- 2 Tossidou I, Teng B, Menne J et al. Podocytic PKC-alpha is regulated in murine and human diabetes and mediates nephrin endocytosis. *PLoS One* 2010; 5: e10185
- 3 Ashworth S, Teng B, Kaufeld J et al. Cofilin-1 inactivation leads to proteinuria-studies in zebrafish, mice and humans. *PLoS One* 2010; 5: e12626
- 4 Huber TB, Hartleben B, Winkelmann K et al. Loss of podocyte aPKCλmb-

da/iota causes polarity defects and nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 798–806

- 5 Tossidou I, Himmelseher E, Teng B et al. SUMOylation determines turnover and localization of nephrin at the plasma membrane. *Kidney Int* 2014; [Epub ahead of print]

#### Sonntag, 07. September 2014

Regeneration von Nierenerkrankungen: Schlitzmembran  
08:15–09:30 Uhr, ECC Raum 5  
(08:15–08:37 Uhr: Schlitzmembran und Zytoskelettinteraktionen – Outside-In? Inside-Out?)

#### Neue Aspekte einfließen lassen

Dieser differenzialdiagnostische Diskurs soll jungen Nephrologen Freude an ihrem Fachgebiet bereiten – aber auch erfahrene Kollegen motivieren, bei der nächsten nephrologischen Zweitmeinung oder konsiliarischen Abklärung neue Aspekte einfließen zu lassen.

Prof. Dr. Clemens Cohen, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen und Klinische Immunologie, Klinikum Harlaching des Städtischen Klinikums München und KfH-Nierenzentrum München-Harlaching

#### Literatur

- 1 Petri M, Orbai AM, Alarcón GS et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677–2686
- 2 Falk RJ, Bacon PA, Jennette JC et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11

#### Montag, 08. September 2014

CME-Sitzung der Akademie Niere: Systemerkrankungen  
08:15–09:30 Uhr, ECC Raum 2–3  
(08:15–08:40 Uhr: Niere und Systemerkrankung: Worauf sollte der Nephrologe achten?)

# Dialysetechnik versus Dialysezeit

## Wovon profitieren die Patienten?



G. Lonnemann

Bei Beginn der chronischen Hämodialyse (HD) als ambulantes Verfahren der Nierenersatztherapie mit Low-Flux-Cuprophon-Dialysatoren, geringen Ultrafiltrationsraten und azetatgepufferter Dialysierflüssigkeit galten lange HD-Zeiten von 3×8 Stunden pro Woche als notwendig für eine adäquate Entgiftung und Kontrolle des Hydratationszustandes. Die einzelne Dialyse gilt als effizient, wenn ein  $Kt/V$ -Wert<sup>1</sup> von mindestens 1,2 erreicht wird, berichtet Prof. Gerhard Lonnemann, Langenhagen.

Eine retrospektive Beobachtungsstudie in 2 verschiedenen HD-Zentren zeigte in den 1980er Jahren, dass Patienten, die in Tassin (Frankreich) 3×8 Stunden pro Woche dialysiert wurden, eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate hatten (ca. 70%) als Patienten, die 3×4–5 Stunden pro Woche in Nottingham (England) behandelt wurden (ca. 50%) [1]. Durch die verlängerte HD-Zeit war ebenfalls die HD-Dosis ( $Kt/V$ ) mit 1,7 deutlich höher; durch eine kochsalzarme Diät und ein niedriges Dialysat-Natrium waren die interdialytischen Gewichtszunahmen gering, die Ultrafiltrationsraten niedrig mit wenigen intradialytischen Komplikationen (z.B. symptomatische Hypotensionen) und der Blutdruck mit wenigen

Medikamenten normoton. Diese herausragend guten HD-Überlebenszeiten sind bis heute unübertroffen.

### Innovationen in der Dialysetechnik

Innovationen der letzten 30 Jahre in der Dialysetechnik betreffen die Dialysierflüssigkeit, die Dialysegeräte sowie die HD-Membranen. Die Dialysierflüssigkeit enthält statt Azetat Bikarbonat als Puffer und durch Endotoxinfilter einen hohen mikrobiologischen Reinheitsgrad. Moderne Dialysegeräte haben die computergestützte Technik zur Ultrafiltrationssteuerung und Anwendung von Behandlungsprotokollen mit Natrium- und/oder Ultrafiltrationsprofilen. Biokompatible Low-Flux-Cuprophon-Membranen wurden durch biokompatible synthetische Membranen in Low- und High-Flux-Dialysatoren ersetzt. Letztere zeichnen sich durch hohe Ultrafiltrationskoeffizienten und gute Clearance-Raten für Moleküle aus, zu denen viele Urämietoxine zählen.

### Moderne Dialysegeräte plus High-Flux-Membranen

Die Kombination aus modernen Dialysegeräten und High-Flux-Membranen erhöht die Mittelmolekül-Clearance durch die Kombination von konvektivem mit diffusivem Transport durch die Dialysmembran. Die High-Flux-HD begrenzt die Filtrationsrate auf die erforderliche Gewichtsabnahme, was zu einer dialysatorinternen Filtration und Backfiltration führt. Höhere Filtrationsraten zur Steigerung der konvektiven Clearance müssen durch Infusion von Elektrolytlösungen (Substitut) in die Blutbahn ersetzt werden. Dieses Verfahren heißt Hämodiafiltration (HDF). Bei der Online-HDF wird Substitut aus der Dialysierflüssigkeit entnommen.

### Was lässt sich aus Studien schließen?

Die in Tassin durch lange HD-Zeiten erreichte Dosis ( $Kt/V$  1,7) konnte in der HEMO<sup>2</sup>-Studie als „high dose“ versus „standard dose“ keine Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens zeigen. Auch der Vergleich High-Flux-HD versus Low-Flux-HD hatte keinen Effekt auf die Mortalität (HEMO, MPO<sup>3</sup>-Studie). Die MPO-Studie mit synthetischen Membranen und HD-Zeiten von 3×4–5 Stunden pro Woche zeigte ein 5-Jahres-Überleben wie in Tassin (ca. 70%). Damit scheint mit besserer HD-Technik eine HD-Zeit <24 Stunden pro Woche ausreichend zu sein. Aktuelle Studien (CONTRAST<sup>4</sup>, ESHOL<sup>5</sup>), die HDF mit



Quelle: Thieme Verlagsgesellschaft, M. Baumgärtel

und dadurch bedingte kardi-ale Komplikationen wie kardiales Pumpversagen und Rhythmusstörungen sind das höchste Mortalitätsrisiko. Das durch Bioimpedanzmessungen bestimmte Sollgewicht sollte nach jeder Dialyse erreicht werden.

Low-Flux-HD vergleichen, zeigen in den Gesamtstudienpopulationen allenfalls einen marginalen Vorteil für die HDF. Aus Subgruppenanalysen aller Studien lässt sich schließen:

- Frauen und Kinder profitieren von einer höheren HD-Dosis.
- HD-Patienten mit >3,7 Behandlungsjahren, Malnutrition (Albumin <4g/dl) oder Komorbiditäten (Diabetes, Systemerkrankungen, hypertensive Herzkrankheit) profitieren von High-Flux-Verfahren.
- HDF ist nicht besser als High-Flux-HD. Positive Effekte der hochvolumigen (>20l Substitut) HDF-Postdilution (ESHOL) müssen bestätigt werden.

### Moderne Behandlungspraktiken reduzieren HD bedingte Komplikationen

Moderne Behandlungspraktiken wie Blutvolumen-Monitoring sowie Natrium- und Ultrafiltrationsprofile verbessern die Blutdruckkontrolle und reduzieren HD bedingte Komplikationen wie symptomatische Hypotensionen. Es gibt (noch) keine Daten zum Einfluss dieser Techniken auf die Mortalität. Die chronische Überwässerung

### Wann verbessern High-Flux-Dialyse-Techniken die Prognose?

High-Flux-Dialyse-Techniken verbessern die Prognose der chronischen HD-Patienten nur, wenn jede einzelne Behandlung effizient ist ( $Kt/V$  >1,2) und das Sollgewicht mit tolerablen Ultrafiltrationsraten sowie kreislaufstabil erreicht wird. In vielen Fällen sind diese Voraussetzungen nur mit verlängerten HD-Zeiten zu erfüllen. Die Dialyseverordnung muss individualisiert werden und sollte 12–20 Stunden in 3–5 Sitzungen pro Woche betragen.

Prof. Dr. Gerhard Lonnemann, Nephrologische Gemeinschaftspraxis & Dialyse, Langenhagen

### Literatur

- 1 Innes A, Charra B, Burden RP et al. The effect of long, slow haemodialysis on patient survival. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 919–922

### Montag, 08. September 2014

Langzeitüberleben bei Niereninsuffizienz: Risikomodifikation  
16:30–17:45 Uhr, Estrel Saal 2  
(16:30–16:52 Uhr: Dialysetechnik versus Dialysezeit – wovon profitieren die Patienten?)

## Forum der Industrie

# Nierentransplantation – Ansätze zur Verbesserung des Transplantatüberlebens

Während sich in den letzten Jahren die kurzfristigen Ergebnisse für Nierentransplantatempfänger kontinuierlich verbessert haben, bleibt die Langzeitnachsorge weiterhin eine besondere Herausforderung. Die Ursachen für das späte Transplantatversagen sind vielfältig. In den Mittelpunkt der wissenschaftlichen Diskussionen sind dabei in den letzten Jahren zunehmend antikörpervermittelte Abstoßungen gerückt. Eine Optimierung der immunsuppressiven Therapien zur Vermeidung humoraler Abstoßungsprozesse kann daher ein Beitrag zur Verbesserung der Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation sein.

### Bewährte Therapien optimal einsetzen

Tacrolimus ist heute unverzichtbarer Bestandteil vieler immunsuppressiver Schemata, die in der Nachsorge nierentransplantierte Patienten eingesetzt werden. Es stellt sich die Frage, wie eine Tacrolimus-basierte Immunsuppression weiter verbessert werden kann. Die retardierte Formulierung von Tacrolimus (Advagraf<sup>®</sup>)

bietet durch die tägliche Einmalgabe und das verbesserte Resorptionsprofil interessante Ansatzpunkte.

### Verbesserung der Adhärenz durch Einmalgabe

Als Hauptursache für Transplantatverluste im längerfristigen Verlauf gelten heute antikörpervermittelte Abstoßungsreaktionen. Eine maßgebliche Rolle spielen die nach der Transplantation de novo gebildeten donorspezifischen Antikörper (dnDSA) [1]. Ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung von dnDSA ist Non-Adhärenz [2]. Dass unter der retardierten Tacrolimus-Formulierung die Adhärenz signifikant besser ist als bei der konventionellen Formulierung, zeigte eine randomisierte Vergleichsstudie mit elektronischer Adhärenzmessung. Nach 6 Monaten waren 88,2% der Patienten in der Tacrolimus-Gruppe adhärenz, in der Gruppe mit 2× täglicher Einnahme von Tacrolimus dagegen nur 78,8% ( $p=0,0009$ ) [3]. In einer weiteren großen Beobachtungsstudie mit 1832 Patienten beurteilten nach

einem Jahr 99,4% die Umstellung auf die retardierte Formulierung als positiv, davon 66% aufgrund der einfacheren Dosierung (ohne die unbeliebte Abenddosis) und 34% aufgrund der besseren Compliance [4].

### Verringerung der Variabilität von Tacrolimus durch Retardierung

In zunehmendem Maße gilt es als erwiesen, dass stark variable Tacrolimus-Spiegel das Langzeitergebnis negativ beeinträchtigen [5, 6]. Mit der retardierten Tacrolimus-Formulierung lässt sich das Absorptionsprofil verbessern, wobei die längere Resorption zu stabileren Blutspiegeln von Tacrolimus beitragen kann. Zwei Studien bestätigten, dass sich durch Umstellung von Tacrolimus in konventioneller Formulierung auf die retardierte Formulierung (Advagraf<sup>®</sup> 1× tägliche Gabe) die Blutspiegelvariabilität deutlich vermindern lässt [7, 8].

### Langfristiger Erhalt der Nierenfunktion

Wichtiges Ziel in der Nachsorge des Nierentransplantierten ist der langfristige Erhalt einer guten

Transplantatfunktion. Langzeitdaten bestätigen inzwischen, dass unter der retardierten Tacrolimus-Formulierung eine stabile Funktion der Niere über mehrere Jahre erhalten bleibt [9, 10].

### Literatur

- 1 Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012; 12: 388–399
- 2 Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant* 2012; 12: 1157–1167
- 3 Kuypers DR, Peeters PC, Sennesael JJ et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2013; 95: 333–340
- 4 Guirado L, Cantarell C, Franco A et al. Efficacy and safety of conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in a large cohort of stable kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2011; 11: 1965–1971
- 5 Borra LC, Roodnat JJ, Kal JA et al. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2757–2763

Besuchen Sie das Satellitensymposium der Astellas Pharma GmbH

„Langzeitnachsorge nach Nierentransplantation verbessern: Wo stehen wir?“

am 8. September 2014, 13:00–14:00 Uhr, Saal A

- 6 Whalen H, Glen J, Stevens K et al. High-inpatient tacrolimus variability in a low-dose tacrolimus regimen predicts worse long-term outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14 (Suppl S3): 147; Abstr 2923
- 7 Wu MJ, Cheng CA, Chen CH et al. Lower variability of tacrolimus trough concentration after conversion from prograf to advagraf in stable kidney transplant recipients. *Transplantation* 2011; 92: 648–652
- 8 Stiff F, Stolk LM, Undre N et al. Lower variability in 24-hour exposure during once-daily compared to twice-daily tacrolimus formulation in kidney transplantation. *Transplantation* 2014; 97: 775–780
- 9 van Hooff JP, Alloway P, Trunečka P et al. Long-term follow-up experience with tacrolimus once-daily prolonged release in kidney, liver and heart transplant recipients. *Transplantation* 2010; 90 (Suppl 2S): Abstr 1188
- 10 Guirado L. Oral presentation ESOT 2013. Im Internet: <http://www.astellastransplant.eu/members/home/resources/event-material/scientific-presentations> (Stand: 07.08.2014)

Quelle: nach Informationen der Astellas Pharma GmbH, München

# Natrium beim CKD-Patienten

## Gutes oder schlechtes Salz?



M. Hecking



F. K. Port



M. Säemann

Das unten angeführte Zitat weist, so wie viele weitere Stellen in der Bibel und anderen wesentlichen Schriften, auf die besondere Bedeutung des Salzes für den Menschen hin. Ob ein von manchen Ärzten und Wissenschaftlern als übermäßig angesehener Salzkonsum in der heutigen Zeit gut oder schlecht ist, darüber herrscht inzwischen Uneinigkeit, berichten Dr. Manfred Hecking, Prof. Friedrich K. Port und Prof. Marcus Säemann, Wien (und Ann Arbor).

Das Nötigste im Leben  
Des Menschen sind: /  
Wasser, Feuer, Eisen  
Und Salz, / kräftiger  
Weizen, Milch und  
Honig, / Blut der  
Trauben, Öl und  
Kleidung

Aus der Bibel (Altes Testament,  
Buch Jesus Sirach, Vers 39–26)  
[Einheitsübersetzung]

Treffender und amüsanter als Friedrich Luft in seinem Editorial „More mixed messages in terms of salt“ [1] kann man den seit Jahren vorherrschenden Konflikt bezüglich einer diätetischen Natriumaufnahme auch in 2014 nicht darstellen. Er schreibt: „Erstaunlich, dass überhaupt noch jemand überlebt. Nichts wird so emotional behandelt, wie dieses Thema!“ Beschwichtigend wirkt es, wenn Luft vom Salz ablenkt und auf das Problem des Übergewichts zu sprechen kommt, so als wolle er sagen: „Es gibt wichtigere Themen, die ein kollektives Umdenken erfordern, und bei denen es auch nicht so viele Auseinandersetzungen gibt.“ (Ein anderes Thema wäre das Rauchen.)

### Zum Thema Salz fehlt es nicht an polarisierenden Standpunkten

Aber Konflikte entstehen häufig dann, wenn die Tatsachen nicht klar und eindeutig sind. Zum Thema Salz fehlt es trotz vorherrschender Unklarheit nicht an polarisierenden Standpunkten, wie die Überschriften von Publikationen und Vorträgen aufzeigen:

- „Salt, the neglected silent killer“ [2],
- „Sodium: Wolf in sheep's clothing“ [3] und
- „The evils of intradialytic sodium loading“ [4].

Was die zuletzt genannte Publikation angeht, so stehen die darin geäußerten Ansichten teilweise im Gegensatz zu Daten der internationalen „Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study“ (DOPPS), in denen gezeigt werden konnte, dass höhere Dialysat-Natrium-Vorschreibungen eher mit besseren Outcomes assoziiert sind und auch den Blutdruck nur sehr wenig steigern [5–7]. Diese und andere Stimmen wurden jedoch teilweise noch nicht gehört [8, 9].

### Worauf wird im Vortrag „Gutes oder schlechtes Salz“ eingegangen?

Im Vortrag „Gutes oder schlechtes Salz“ im Rahmen der diesjährigen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) wird es nur partiell um Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und um Dialysatnatrium gehen. Der in der „Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure“ mit

Evidenzstufe 1c ausgesprochenen (d. h. auf schwacher Evidenz basierenden) Empfehlung der Organisation „Kidney Disease Improving Global Outcomes“ (KDIGO), bei nicht dialysebedürftigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD Stages 1–5) den Natriumkonsum auf <90 mmol (entsprechend <2 g Na bzw. <5 g NaCl) zu reduzieren [10], widersprechen die Referenten nicht. Allerdings werden sie, tendenziell den eigenen wissenschaftlichen Erfahrungen entsprechend, und basierend auf mechanistischen Überlegungen zum Renin-Angiotensin-Aldosteron-System unter Natriumrestriktion, die herausfordernde Haltung zum „guten Salz“ hin einnehmen.

Dr. Manfred Hecking<sup>1</sup>, Prof. Friedrich K. Port (MD, MS, FACP)<sup>2</sup> und Prof. Dr. Marcus Säemann<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universitätsklinik III, Medizinische Universität Wien / AKH Wien  
<sup>2</sup> Arbor Research Collaborative for Health, Ann Arbor, MI, USA

#### Literatur

- 1 Luft FC. More mixed messages in terms of salt. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1699–1700
- 2 Shaldon S, Vienken J. Salt, the neglected silent killer. Semin Dial 2009; 22: 264–266
- 3 Keynote address der Tagung „Advances in CKD“. Sodium: Wolf in sheep's clothing. Renal Research Institute; Miami, FL, USA; Januar 2011
- 4 Thijssen S, Raimann JG, Usvyat LA et al. The Evils of Intradialytic Sodium Loading. Contrib Nephrol 2011; 171: 84–91
- 5 Hecking M, Karaboyas A, Saran R et al. Predialysis serum sodium level, dialysate sodium, and mortality in maintenance hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2012; 59: 238–248

- 6 Hecking M, Karaboyas A, Saran R et al. Dialysate sodium concentration and the association with interdialytic weight gain, hospitalization, and mortality. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 92–100
- 7 Hecking M, Karaboyas A, Rayner H et al. Dialysate sodium prescription and blood pressure in hemodialysis patients. Am J Hypertens 2014; [Epub ahead of print]
- 8 Parker T. 3rd. Creating an open dialogue on improving dialysis care. Nephrol News Issues 2013; 27: 14, 16
- 9 Port F et al. Current evidence argues against lowering the dialysate sodium. Nephrol News Issues 2013; 27: 18–21
- 10 [No authors listed]. References. Kidney Int Suppl 2012; 2: 405–414

Dienstag, 09. September 2014

Elektrolytstörungen:  
Elektrolytmanagement bei CKD  
11:30–12:45 Uhr, ECC Raum 5  
(11:30–11:52 Uhr: Natrium beim CKD-Patienten: gutes oder schlechtes Salz?)

## Diastolische Herzinsuffizienz und CKD

### Eine gemeinsame Entität?



M. Antlanger

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD) und die Herzinsuffizienz treten bekanntlich häufig gemeinsam auf. Konzeptuell wurden sie in sogenannte kardiorenale Syndrome eingeteilt, wobei hier neben den akuten gegenseitigen Beeinflussungen der Herz- und Nierenfunktion insgesamt eine überlastige Fokussierung auf klinische Extreme wie insbesondere die systolische Herzinsuffizienz im nephrologischen Schrifttum entstanden ist. Ihre klinische Bedeutung ist zwar aufgrund der ausgeprägten Patientenmorbidity und -mortalität unbestritten, doch damit wurden auch die diastolische Dysfunktion und ihre Implikationen bei CKD vernachlässigt, die in der Klassifikation der kardiorenalen Syndrome ebenfalls kaum berücksichtigt wurden, berichtet Dr. Marlies Antlanger, Wien.

Die diastolische Dysfunktion umfasst alle während der myokardialen Entspannungsphase stattfindenden Prozesse: eine abnorme aktive linksventrikuläre (LV) Relaxation und/oder eine erhöhte passive diastolische Steifheit. Damit einhergehend treten bei betroffenen Patienten gehäuft eine linksventrikuläre Hypertrophie, erhöhte venöse und arterielle pulmonale Füllungsdrücke und in Folge auch eine linksatriale Vergrößerung auf. Dies bedingt letztlich einen schrittweise ablaufenden Adaptationsprozess im kleinen Kreislauf und entsprechende Auswirkungen einer postkapillären (d.h. nachgeschaltet an das pulmonale Gefäßbett) pulmonalen Hypertonie auf das rechte Herz bis hin zur Rechtsherzinsuffizienz [1].

#### Diastolische Dysfunktion als Kardinalzeichen einer HFPEF

Die diastolische Dysfunktion ist häufig mit einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfleistung („heart failure with preserved ejection fraction“, HFPEF) im Sinne eines Syndroms assoziiert. Klinisch leiden die betroffenen Patienten unter ähnlicher Symptomatik wie Patienten mit systolischer Dysfunktion, das heißt (Belastungs-)Dyspnoe und peripheren Ödemen. Allerdings haben sie in der Regel eine Ejektionsfraktion (EF)  $\geq 50\%$ . Zur Diagnostik einer HFPEF werden zudem erhöhte pulmonale Drücke oder auch ein erhöhtes N-terminales „brain natriuretic peptide“ (NT-proBNP) herangezogen. Die Folgen einer HFPEF sind bei fortgeschrittenen CKD-Stadien noch nicht genau definiert. Es wird vermutet, dass hier vor allem ein vergrößertes linkes Atrium zu chronischem Vorhofflimmern führt, das rezenten Daten zufolge wiederum als weiterer CKD-Risikofaktor erkannt wird.

#### Diabetes und Hypertonie sind häufige Risikofaktoren

Die der diastolischen Herzinsuffizienz zugrunde liegenden Risikofaktoren und Prozesse sind bei CKD-Patienten überproportional häufig. Neben Diabetes mellitus ist besonders ein langjährig bestehender arterieller Bluthochdruck anzuführen, der eine chronische Druckbelastung im linken Ventrikel und die geschilderten Veränderungen im kleinen Kreislauf bedingt. Die Vermutung, dass Dysregulationen im Renin-Angiotensin-



Quelle: Fotolia, S. Kaulitzki

Aldosteron-System (RAAS) ursächlich für diese Veränderungen sind – RAAS-Blocker werden ja seit Langem auch als Eckpfeiler der Therapie einer systolischen Dysfunktion angewandt – konnte bislang nicht empirisch belegt werden. Diesbezügliche Interventionsstudien hatten durchweg negative Outcomes. Lediglich neu entwickelte Arzneimittel, die an anderen Schaltstellen des RAAS ansetzen (z.B. kombinierte Angiotensinrezeptorblocker/Neprilysin-Inhibitoren), konnten einen Nutzen zeigen. Diese werden klinisch jedoch noch nicht eingesetzt [2].

#### Faktor Überwässerung

Die schon in frühen CKD-Stadien häufig und an der chronischen Dialyse nahezu endemisch vorkommende Überwässerung wird als weiterer Risikofaktor vermutet. Dieser wird zwar bei nahezu jedem symptomatischen HFPEF-Patienten mittels Diuretika behandelt, jedoch konnte sie bis dato nicht kausal mit der diastolischen Dysfunktion in Zusammenhang stehend nachgewiesen werden. Hier ist insbesondere zu erwähnen, dass Erhöhungen der pulmonalen Füllungsdrücke durch eine Überwässerung angefangen sein könnten, jedoch sind exakte Untersuchungen wie etwa durch Rechtsherzkatheter in der CKD-Bevölkerung bislang rar.

#### Chronische Inflammation

Auf ultrastruktureller Ebene zeigt sich bei diastolischer Dysfunktion eine chronische Inflammation mit Makrophageninfiltration und Kollagen deposition. Eine chronische Entzündung wird als direkte Reaktion auf kardialen Stress diskutiert, kann jedoch wiederum selbst jenen Stress bei Patienten hervorrufen, die von vornherein chronisch entzündet sind (hierzu zählen CKD-Patienten). Längerfristig tritt über den Verlust von myokardialen Kapillaren ein fibrotischer Umbau auf, eine Pathologie die weitgehend irreversibel ist [3].

Weitere CKD typische Risikofaktoren für die Entwicklung einer diastolischen Herzinsuffizienz sind Anämie, hohes Alter und höchstwahrscheinlich eine chronische Volumenbelastung durch arteriovenöse Shunts im Rahmen der Hämodialyse.

#### Hohe kardiovaskuläre Mortalität bei CKD-Patienten

Bei CKD-Patienten ist die kardiovaskuläre Mortalität hoch. Insbesondere der plötzliche Herztod durch eine Herzinsuffizienz könnte für diese hohe Rate verantwortlich sein, wobei jedoch nur ein geringfügiger Teil davon der klassischen systolischen Funktionsstörung zugeschrieben werden kann [4]. Wie viele dieser Patienten tatsächlich unter einer HFPEF leiden und ob die diastolische Herzinsuffizienz einen möglichen Brückenschluss zwischen Niereninsuffizienz und der hohen kardiovaskulären Mortalität bildet, ist bislang nicht untersucht. Die Diagnostik bei CKD-Patienten ist anspruchsvoll, da der Wert unterstützender laborchemischer Marker wie NT-proBNP sehr eingeschränkt ist und die Symptomatik im seltensten Fall von einem überlappend renal bedingten Bild (z.B. Ödeme und pulmonale Stauung aufgrund einer hochgradig reduzierten Filtrationsrate) differenziert werden kann.

#### Weitere Einsichten können zum tieferen Verständnis beitragen

Weitere Einsichten zu einer verbesserten Diagnostik und damit zu einer genaueren Inzidenz- und Prävalenzbestimmung sowie letztlich die Aufschlüsselung der pathophysiologischen Mechanismen, die der diastolischen Dysfunktion und HFPEF zugrunde liegen, können entscheidend zum tieferen Verständnis der Progression der chronischen Niereninsuffizienz, ihrer erhöhten kardiovaskulären Mortalität und zu ihrer möglichen Therapie beitragen.

Dr. Marlies Antlanger, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

#### Literatur

- Bolignano D, Rastelli S, Agarwal R et al. Pulmonary hypertension in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 612–622
- Solomon SD, Zile M, Pieske B et al.; Investigators. PcoAwAoMOHfwpef. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1387–1395
- Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Fail Rev* 2013; [Epub ahead of print]
- Levin A, Foley RN. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2000 36: S24–30

#### Sonntag, 07. September 2014

Interdisziplinäre Sitzung: Symposium der AG Herz-Niere der DGfN und DGK 08:15–09:40 Uhr, ECC Saal A (08:25–08:47 Uhr: Diastolische Herzinsuffizienz und CKD: ein neues Konzept)

## Zystennieren

### Molekulare Pathogenese und Therapie



T. Benzing

Zystennieren gehören zu den häufigsten genetischen Erkrankungen und sind eine wichtige Ursache der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Trotz der klinischen Bedeutung gibt es aktuell noch keine zugelassene Therapie dieser meist langsam progredienten, jedoch in der Nephrologie hoch bedeutsamen Erkrankung. Im Laufe der letzten Jahre hat sich das Verständnis der Pathogenese der Erkrankung sowie der zugrunde liegenden Gendefekte unglaublich fortentwickelt. Es ist nun klar, dass polyzystische Nierenerkrankungen (PKD) eine große Zahl monogenetischer Erkrankungen umfassen, in

deren Verlauf Nierenzysten entstehen und je nach Gendefekt variable extrarenale Symptome hinzutreten, berichtet Prof. Thomas Benzing, Köln.

Mehr als 70 verschiedene Gendefekte wurden identifiziert, zumeist bei extrem seltenen Erkrankungen und Syndromen. Zystennierenerkrankungen sind immer als Systemerkrankungen zu verstehen, befallen also die Nieren beidseitig und häufig auch extrarenale Organe. Sie sind somit von sporadischen, einfachen Nierenzysten abzugrenzen.

#### Symptomatik der ADPKD und seltenerer Erkrankungen

Die Symptomatik der häufigsten Erkrankung aus diesem Formenkreis, der autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD), ist weitgehend auf die Niere, die Leber und das Gefäßsystem beschränkt. Im Gegensatz hierzu treten bei der Gruppe der selteneren, autosomal rezessiv oder autosomal dominant vererbten Zystennierenerkrankungen klassische extrarenale Symptome auf, wie Leberfibrose bei der autosomal rezessiven polyzystischen Nie-

renerkrankung, Erblindung durch Retinitis pigmentosa bei der Nephronophthise, gefäßreiche Tumoren beim Von-Hippel-Lindau-Syndrom oder Angiomyolipome und Angiofibrome bei der tuberösen Sklerose.

#### ADPKD ist eine der häufigsten monogenen Erbkrankheiten

Die ADPKD spielt im nephrologischen Alltag mit weitem Abstand die führende Rolle, wobei dennoch seltenere Zystennierenerkrankungen bei sorgfältiger klinischer Evaluation von Zeit zu Zeit zu diagnostizieren sind. Die ADPKD ist mit einer Inzidenz von bis zu 1:1000 eine der häufigsten monogenen Erbkrankheiten überhaupt. Klinisch manifestiert sie sich als Erkrankung meist im Erwachsenenalter. Zu den Erstmanifestationen gehören die Hämaturie, eine moderate Proteinurie, die arterielle Hypertonie (auch bei noch normaler glomerulärer Filtrationsrate [GFR]), rezidivierende Zysteninfektionen mit Flanken-

#### Forum der Industrie

## Eisensubstitution und Anämietherapie

Eisenmangel zählt zu den häufigsten reversiblen Ursachen einer Anämie. Daher spielt eine effektive und verträgliche Eisensubstitution vor allem bei chronischen Erkrankungen eine bedeutende Rolle, so auch bei der chronischen Niereninsuffizienz (CNI) – häufig bereits im Vorfeld einer Dialyse. Ursächlich für eine renale Anämie ist, neben einem chronischen Eisenmangel, der allein durch die Nahrung nicht abgefangen werden kann, eine verminderte Bildung von Erythropoetin durch Schädigungen der Endothelzellen. Beobachtungen deuten darauf hin, dass eine konsequente und adäquate Eiserversorgung nicht nur Einfluss auf die Erythrozytenbildung, sondern prognostisch auch auf die Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität hat [1–3].

#### Effektives Eisenmanagement – von Beginn an wichtig

Im August 2012 wurden von einem Zusammenschluss europäischer und US-amerikanischer Ärzte die KDIGO-Leitlinien [4] veröffentlicht, um die individuellen, nationalen und institutionellen Unterschiede auf eine einheitliche Grundlage zu stellen (KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Diesen evidenzbasierten Empfehlungen zufolge liegt beispielsweise in der Prädialyse bei einer renalen Anämie der Fokus auf der Eisensubstitution – entgegen der bisherigen Gepflogenheiten, die auf die Substitution von erythropoestimulierenden Agenzien (ESA) setzten. Ausschlaggebend hierfür war die TREAT-Studie [5], die in der ESA-Gruppe keinerlei Vorteile im renalen oder kardiovaskulären kombinierten Endpunkt gegenüber der Placebogruppe aufdecken konnte.

#### Intravenöse Eisensubstitution: effektiv und verträglich

Zur raschen Therapie einer Eisenmangelanämie ist eine intravenöse

1 TREAT = Trial to Reduce Cardiovascular Endpoints with Aranesp Therapy

2 KAROLA = Kohortenstudie mit Abseamed® zur Observation des Langzeit-Hb-Verlaufs und der Hyporesponse

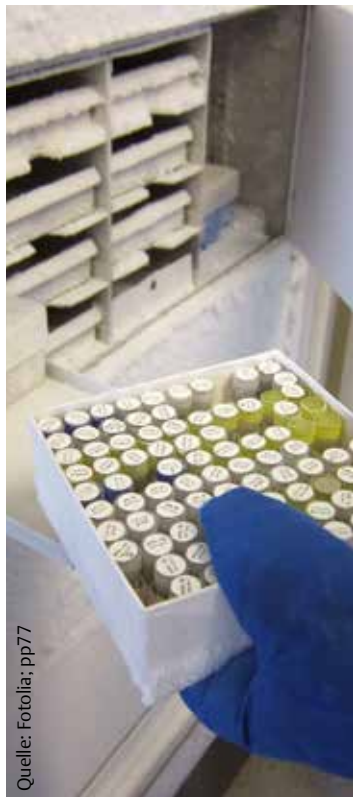
schmerzen sowie eine mäßiggradige Polyurie, die sich für den Patienten sichtbar als Nykturie manifestiert. Die Progression der ADPKD verläuft individuell sehr unterschiedlich, allerdings bei den einzelnen Individuen über die Jahre konstant. Häufig haben die Nieren eine Größe von mehr als 1000ml erreicht, bevor die Nierenfunktion eingeschränkt wird.

### Pathophysiologie von Zystennieren

Das Verständnis der Pathophysiologie von Zystennieren hat sich in den letzten Jahren dramatisch verändert. Es wurde klar, dass alle Formen der PKD – nicht nur die ADPKD – mit Defekten in Genen verbunden sind, die für Proteine des sogenannten primären Ziliums der Tubulusepithelzellen kodieren. Im Falle der ADPKD sind dies die Gene PKD-1 (85% der Fälle) und PKD-2 (15%), deren kodierte Proteine im Zusammenspiel einen Kalziumionenkanal auf der ziliären Membran bilden. Dieser scheint für die Kontrolle der Zellfunktion und Proliferation wichtig zu sein. Bei Mutation der Kanäle treten eine ungezügelt Proliferation der Zellen und eine Sekretion in ein sich ausbildendes Zystlumen auf.

### Zilien in der Niere sind unbeweglich

Zilien sind wenige Mikrometer lange, haarartige Organellen, die von der Oberfläche fast aller Zellen des menschlichen Körpers ausgehen. Nach ihrem Stützskelett aus Mikrotubuli wird zwischen 9+2



Quelle: Fotolia; pp77

(meist motilen) und 9+0 (primären, meist immotilen) Zilien unterschieden. Motile Zilien finden sich als Bündel von mehreren hundert auf der Oberfläche zahlreicher spezialisierter Epithelien, die etwa die Atemwege, Teile des Genitaltraktes oder die Ventrikel des Gehirns auskleiden. Die Funktion motiler Zilien besteht darin, Flüssigkeiten oder Keimzellen fortzubewegen. Die meisten primären Zilien sind hingegen jedoch unbeweglich. So auch die Zilien in der Niere, die mit ihrem Basalkörper an der apikalen Oberfläche der Tubuluszellen verankert sind und in das Tubuluslumen hineinragen.

### Zilien galten lange als funktionslose evolutionäre Residuen

Diese antennenartigen Organellen wurden in der Niere erstmals im Jahr 1898 beschrieben und galten lange als funktionslose evolutionäre Residuen. Dies änderte sich, als im Jahr 1999 erkannt wurde, dass die Homologe von PKD-1 und PKD-2 im Nematodenwurm *C. elegans* in ziliotragenden Neuronen lokalisiert sind. Dort sind die Polyzystine (LOV-1 und PKD-2) für das korrekte Paarungsverhalten der Tiere erforderlich. Mittlerweile ist klar, dass alle Proteine, deren Mutation oder Verlust zu zystischen Nieren führt, im Zilium lokalisiert sind oder eine Funktion bei der ziliären Signalübertragung haben.

### Zystennieren gehören zur Gruppe der Ziliopathien

Zystennierenerkrankungen gehören also zu der Gruppe der Ziliopathien. So werden durch die ziliäre Hypothese auch die extrarenalen Manifestationen der Systemerkrankung erklärt. Ziliendefekte im Auge können in retinaler Degeneration wie bei Nephronophthise resultieren. Dies wird dann als Senior-Loken-Syndrom bezeichnet. Ziliendefekte im Gallenwegsepithel erzeugen eine Leberfibrose wie bei der autosomal rezessiven PKD oder Ziliendefekte im Pankreasgang Pankreaszysten wie bei der ADPKD.

### Primäre Zilien sind in erster Linie sensorische Organellen

Primäre Zilien sind in erster Linie sensorische Organellen, die der

Zelle Informationen aus dem umliegenden zellulären Mikromilieu liefern. Dabei können Zilien offensichtlich unterschiedliche Reize wahrnehmen, ihre Funktionen reichen von Mechanosensation über Chemosensation bis hin zu einer direkten Kontrolle des Zellzyklus. Jüngste Studien konnten darüber hinaus Mechanismen der Progression nachweisen. Basierend auf diesen Arbeiten wurde nun die erste erfolgversprechende Therapiestudie publiziert. Der V2-Rezeptor-Antagonist Tolvaptan war in der Lage, die Progression der ADPKD zu verlangsamen und den Abfall der Nierenfunktion zu bremsen. Dieses Medikament befindet sich aktuell als erstes Therapeutikum der ADPKD in Zulassung. Welche Patienten jedoch von der Behandlung am meisten profitieren werden, wie lange therapiert werden sollte und wie mit

den Nebenwirkungen der Therapie umgegangen werden muss, ist noch nicht vollständig geklärt. Aber dennoch darf diese Entwicklung als Meilenstein in der Forschung der Zystennieren bewertet werden.

Prof. Dr. Thomas Benzing, Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin, Klinik II für Innere Medizin, Universitätsklinik Köln

#### Autorenerklärung:

Der Autor gibt Verbindungen während der letzten 3 Jahre an: Beratungstätigkeit für Otsuka im Rahmen eines European Advisory Boards.

Sonntag, 07. September 2014

Polyzystische Nierenkrankheit – Basic science meets clinic  
11:00–12:15 Uhr, ECC Saal A  
(11:22–11:44 Uhr: Molekulare Pathogenese der Zystennieren)

## Impressum

**Redaktionsleitung**  
Stephanie Schikora (V.i.S.d.P.)  
Tel. 0711/8931-440

**Redaktion**  
Simone Müller  
Tel. 0711/8931-416

**Herstellung & Layout**  
Christine List

**Verantwortlich für den Anzeigenteil**  
Thieme.media  
Pharmmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH  
Conny Winter (Anzeigenleitung)  
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart oder  
Postfach 30 08 80, 70448 Stuttgart  
Tel.: 0711/8931-509  
Fax: 0711/8931-563

Conny.Winter@pharmmedia.de  
Zurzeit gilt Anzeigenpreisliste Nr. 12, gültig seit 1.1.2014

**Druck**  
Grafisches Centrum Cuno, Calbe

**Verlag**  
Karl Demeter Verlag  
im Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart

Die Beiträge unter der Rubrik „Forum der Industrie“ stehen nicht in Zusammenhang mit den wissenschaftlichen Inhalten der Kongresszeitung. Die Rubrik „Forum der Industrie“ enthält Beiträge, die auf Unternehmensinformationen basieren und erscheint außerhalb der Verantwortung des Kongresspräsidiums.

## Therapie – Behandlungsmanagement bei chronischer Niereninsuffizienz im Wandel

Eisengabe gegenüber einer oralen der Vorzug zu geben. Studien konnten belegen, dass die intravenöse Gabe nicht nur effektiver und besser verträglich ist, sondern auch die Lebensqualität im Vergleich zur oralen Substitution verbessert [4]. Eisensucrose (z.B. FerMed®), der europaweit am häufigsten verwendete parenterale Eisenkomplex, bietet hier eine effektive Lösung mit einem guten Sicherheitsprofil. Durch unterschiedliche Packungseinheiten von 50 und 100mg lassen sich die Dosierungsintervalle darüber hinaus individuell in den Therapieablauf integrieren. So kann die Behandlung an die Bedürfnisse des Patienten angepasst und zugleich die gewohnte Routine im Praxisalltag beibehalten werden.

### Anämiemanagement im Zeichen der Hyporesponse

Die gängige Praxis der Anämie-therapie mit ESA und intravenösem Eisen in der Dialyse wurde in den KDIGO-Leitlinien bestätigt. Sie hilft Erythrozytentransfusionen zu vermeiden oder zu minimieren,

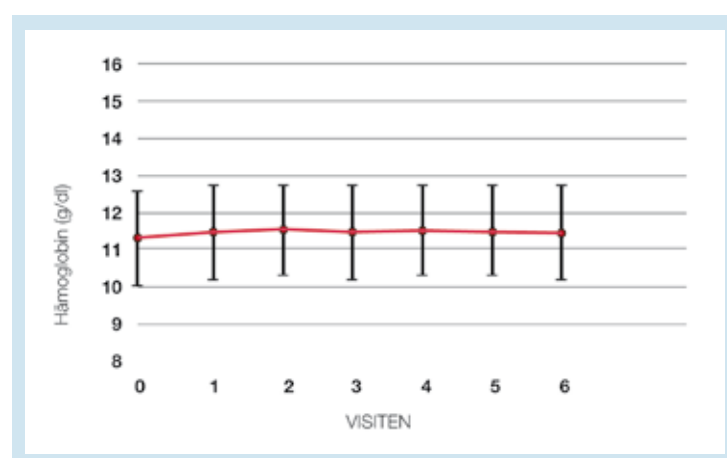


Abb. 1 Durch eine intravenöse Eisentherapie lässt sich das Risiko einer EPO-Hyporesponse verringern: Eine Hyporesponse korreliert mit einer unzureichenden Eisensubstitution. (EPO = Erythropoetin) Quelle: [10]

mit der Anämie einhergehende Symptome zu verringern und die Lebensqualität zu verbessern [6]. Da ein unzureichend behandelter Eisenmangel jedoch die Hauptursache für eine ESA-Hyporesponse ist [7–9] – was auch in der KAROLA<sup>2</sup>-Studie [10] belegt werden konnte – wurden die Grenzwerte für den Therapiebeginn deutlich angehoben und eine intravenöse Eisengabe postuliert:

Der Hämoglobin-Wert (Hb) von 9,0g/dl sollte nicht unterschritten, Maximalwerte von Hb > 13,0g/dl vermieden werden (Abb. 1).

Bei der ESA-Gabe hat sich das erste in der EU zugelassene Biosimilar des Wirkstoffs Erythropoetin alfa (Abseamed®) in über 7 Jahren erfolgreich in der Anämie-therapie bewährt [11].

Die Therapiekonzepte für ein effizientes Eisen- und Anämiema-

agement werden stetig weiterentwickelt und überdacht. Umso wichtiger, dass auf 2 Präparate zurückgegriffen werden kann, die sich bereits in der Vergangenheit als effektiv und sicher etabliert haben und den unterschiedlichen und sich wandelnden Anforderungen der Therapie bei CNi gerecht werden können.

#### Literatur

- Sakiewicz P, Paganini E. The use of iron in patients on chronic dialysis: mistake and misconceptions. *J Nephrol* 1998; 11: 5–15
- Kalantar-Zadeh K, Streja E, Miller JE et al. Intravenous iron versus erythropoiesis-stimulating agents: friends or foes in treating chronic kidney disease anemia? *Adv Chronic Kidney Dis* 2009; 16: 143–151
- Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS et al. A low serum iron level is a predictor of poor outcome in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 671–684
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter Suppl* 2012; 2: 279–335
- Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY et al. A trial of Darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019–2032
- Gasche C, Berstad A, Befrits R et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1545–1553
- Macdougall IC. Hyporesponsiveness to anemia therapy – what are we doing wrong? *Perit Dial Int* 2001; 21 (Suppl 3): S225–230
- Macdougall IC, Cooper AC. Hyporesponsiveness to erythropoietic therapy due to chronic inflammation. *Eur J Clin Invest* 2005; 35 (Suppl 3): 32–35
- Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D et al. Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephro Dial Transplant* 2007; 22: 794–800
- KAROLA: Kohortenstudie mit Abseamed® zur Observation des Langzeit-Hb-Verlaufs und der Hyporesponse. Wedekind S. Epoetin-alfa-Biosimilar bewährt sich in der Routineanwendung. *Der Nephrologe* 2012; 7
- Haag-Weber M, Vetter A, Thyroff-Friesinger U et al. Therapeutic equivalence, long-term efficacy and safety of HX575 in the treatment of anemia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Clin Nephrol* 2009; 72: 380–390

Quelle: nach Informationen der MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Iserlohn

# Post-Transplant-Diabetes nach Nierentransplantation

## Gibt es neue Empfehlungen?



M. Säemann



J. Werzowa



M. Hecking

Im Rahmen der letzten Konferenz der European Society of Organ Transplantation (ESOT) in Wien am 8. und 9. September 2013 wurde ein interdisziplinäres Treffen zwischen 24 Nephrologen, Transplantchirurgen sowie Diabetologen und Grundlagenwissenschaftlern veranstaltet, um rezente Entwicklungen auf dem Gebiet des Post-Transplant-Diabetes-mellitus (PTDM) nach Nierentransplantation zu erörtern, Unklarheiten und Diskrepanzen insbesondere im Hinblick auf die Diagnostik, die Ätiologie sowie die Therapie zu akkordieren und künftige Herausforderungen auf diesem wichtigen Gebiet zu diskutieren. Prof. Marcus Säemann, Dr. Johannes Werzowa und Dr. Manfred Hecking erläutern hier die wichtigsten Punkte des Konsensuspapiers sowie die entsprechenden Hintergründe. Die Referenzen zu den hier im Vergleich zur Originalpublikation deutlich legerer dargestellten Sachverhalten sind dem Originalartikel [1] zu entnehmen.

Im Rahmen eines PTDM-Meetings („Scientific Session on Diagnostic and Therapeutic Challenges in Preparation of the 2013 International Consensus Guidelines“) hielten 19 der beteiligten PTDM-Experten Kurzvorträge zu „Signifikanz“ (Einleitung), „Diagnostik“, „Pathomechanismus“ (mit dem Unterpunkt Immunsuppression), „Therapie“ und „Prävention“ (Tab. 1). Ursprünglich sollte das Konsensuspapier der Gliederung dieses Meetings entsprechend in diese Abschnitte unterteilt werden. Trotz strikter Beibehaltung der vorgegebenen Gliederung kristallisierten sich verschiedene „heiße Themen“ heraus, die in Form von 7 Empfehlungen (Recommendations) in das Konsensuspapier übernommen wurden.

### Erste Empfehlung: Terminologie

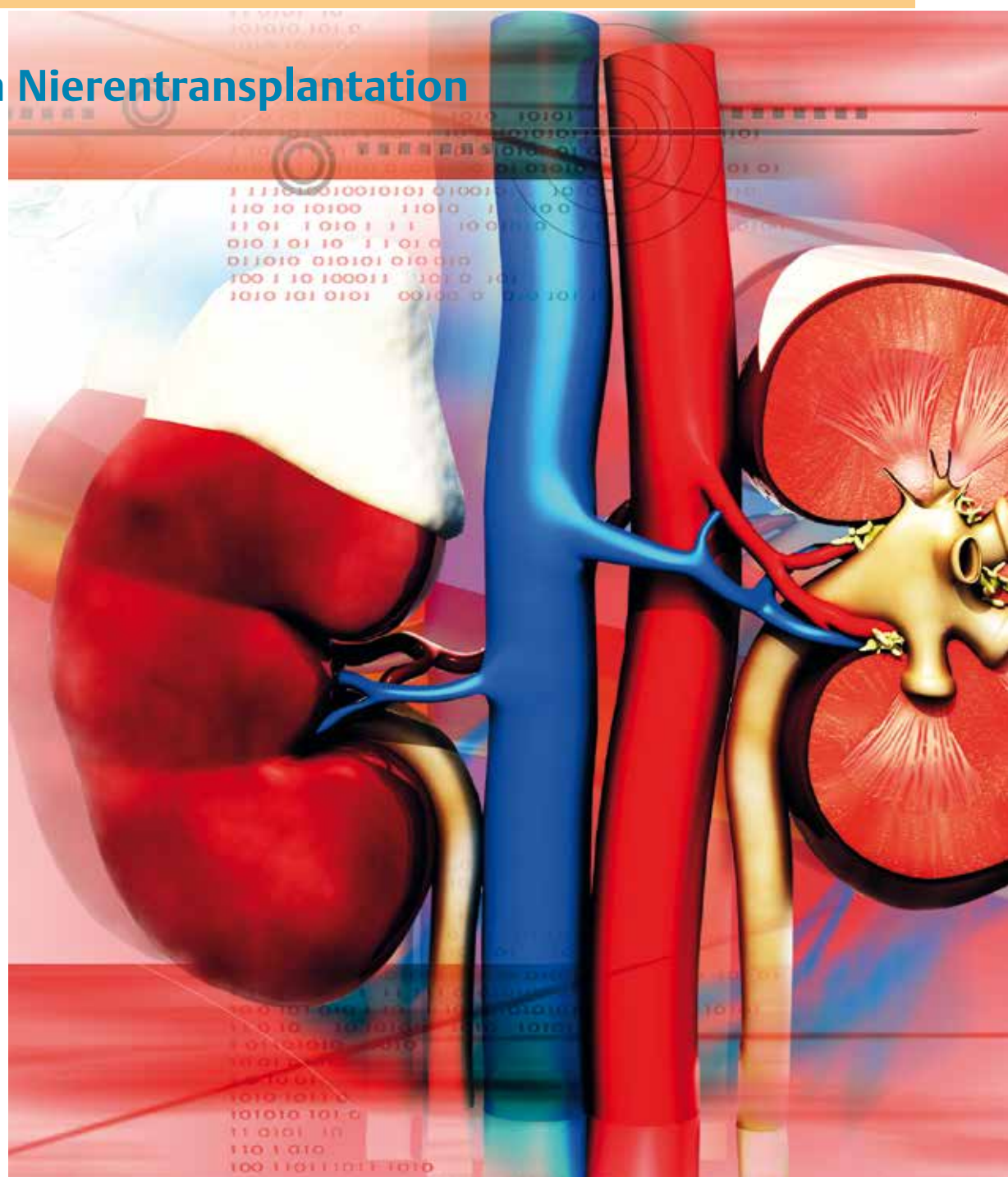
Es bestand weitestgehend Konsens über die ernsthaften Folgen eines neu aufgetretenen Diabetes nach einer Nierentransplantation. Diese sind hauptsächlich mit einem reduzierten Transplantat- sowie Gesamtüberleben assoziiert und führen zu erheblichen ökonomischen Belastungen für das Gesundheitssystem. Die erste sehr wichtige, von den Teilnehmern als sinnvoll erachtete Änderung betrifft die Terminologie, da der in den letzten Jahren überwiegend verwendete Begriff NODAT für „new-onset diabetes after transplantation“ nicht in allen Fällen einem tatsächlich neu aufgetretenem Diabetes entspricht. Nicht in allen Zentren erfolgt routinemäßig die (mitunter schwierige) Abklärung eines Diabetes vor der Transplantation. Somit würde ein auch ohne Transplantation entstandener Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit NODAT

(neu aufgetreten) bezeichnet werden. Daher wurde beschlossen, zum früher verwendeten Begriff Post-Transplant-Diabetes-mellitus (PTDM) zurückzukehren. PTDM beschreibt damit die Diagnose eines Diabetes nach einer Transplantation unabhängig davon, ob dieser schon vor der Transplantation existiert hat oder nicht.

Im gleichen Paragraphen wurde nach PTDM der Term „Prädiabetes“ vorgestellt. Dieser soll in Analogie zur Diabetologie für Patienten verwendet werden, deren Post-Transplant-Hyperglykämie den Schwellenwert für PTDM (wie bei Typ-2-Diabetes: Nüchternblutzucker  $\geq 126$  mg/dl, 2-Stunden-Wert im oralen Glukosetoleranztest  $\geq 200$  mg/dl) zwar nicht erreicht, aber den Normalwert übersteigt. Von den zur Verfügung stehenden diagnostischen Parametern ist der Nüchternblutzucker der am wenigsten aussagekräftigste, da bei transplantierten Patienten eine relative Nebenniereninsuffizienz häufig ist, was zu tendenziell normalen morgendlichen Blutzuckerwerten führt. Nüchternblutzuckerwerte  $< 90$  mg/dl treten bei immerhin noch 10% der PTDM-Patienten auf. Daher bestand Konsens dahingehend, dass auf lange Sicht für transplantierte Patienten die Schwelle für einen abnormen Nüchternblutzucker gesenkt werden soll. Zudem sei der Schwellenwert der American Diabetes Association (ADA) von 100 mg/dl demjenigen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 110 mg/dl vorzuziehen.

### Zweite Empfehlung: Diagnose

Diese Empfehlung war eindeutig und einleuchtend: Die postoperative Hyperglykämie ist mit einer



Inzidenz von 80–90% besonders häufig. Diese frühen Hyperglykämien treten unmittelbar postoperativ bis zu den ersten Monaten bei noch verhältnismäßig hohen Immunsuppressionspiegeln posttransplant auf und sind oftmals reversibel. Da folglich die Spezifität einer Diabetesdiagnostik entsprechend niedrig wäre, wurde empfohlen, eine Diabetesdiagnose erst bei klinisch stabilem Zustand der Patienten zu stellen. Das bedeutet zum Beispiel Abwesenheit von schwerwiegenden Infektionen oder akuten Abstoßungen mit stabiler Transplantatfunktion sowie stabil niedrige Immunsuppressionspiegel. Da die Taper-Schemata der Immunsuppressiva individuell unterschiedlich sein können und zudem oft zentrumsspezifisch gehandhabt werden, wurde in den Empfehlungen bewusst keine genaue zeitliche Eingrenzung vorgeschlagen.

### Dritte Empfehlung: OGTT, Nüchternblutzucker und HbA<sub>1c</sub>

Die Basis für ein adäquates PTDM-Management ist eine verlässliche Diagnostik. Der PTDM hatte in bisherigen Publikationen eine Inzidenzspanne von 3–40%. Dies mag allerdings daran gelegen haben, dass es lange Zeit keine einheitlichen diagnostischen Kriterien gab. Mittlerweile besteht Konsens darüber, dass der orale Glukosetoleranztest (OGTT) als Goldstandard für die PTDM-Diagnose herange-

zogen werden soll. Im Vergleich zur Messung des Nüchternblutzuckers können mittels OGTT zu einem mehr PTDM-Patienten identifiziert werden (Gründe oben angegeben). Zum anderen werden mittels OGTT auch Patienten mit gestörter Glukosetoleranz erkannt. Dies ist insbesondere bedeutsam, da bereits eine isolierte Störung der Glukosetoleranz bei Patienten mit Nierentransplantation mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko vergesellschaftet ist. Bedauerlicherweise ist der OGTT neben seiner geringen Reproduzierbarkeit durchaus aufwendig, sodass er für Routinezwecke vor allem in größeren Transplantzentren kaum routinemäßig eingesetzt werden kann. Auch die Bestimmung des HbA<sub>1c</sub> ist nicht unproblematisch. Insbesondere während der ersten 3 Monate nach der Transplantation ist die HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung oft unzuverlässig und nicht ausreichend sensitiv, vor allem durch Einflüsse auf die Lebensspanne der Erythrozyten, bedingt durch Erythropoietingaben sowie gegebenenfalls Bluttransfusionen.

Sehr rezent berichteten Yates et al. in Transplantation über den Vorteil einer Aufdeckung von Post-Transplant-Hyperglykämien mit dem Monitoring des Blutzuck-

ers am Nachmittag („afternoon glucose monitoring“, AGM) [2]. Der aus dem kapillären Blut (Fingerstich) gewonnene Blutzuckerwert war in ihrem Datensatz sogar sensitiver als der OGTT und der HbA<sub>1c</sub> im Aufdecken der Hyperglykämie zum 6-Wochen-Zeitpunkt nach einer Nierentransplantation. Auch diese überzeugenden und logischen Daten wurden im Konsensuspapier festgehalten. Daneben sind auch deren einleuchtenden Implikationen vermerkt, dass es sinnvoll wäre, Patienten nach der Nierentransplantation mit einem Blutzuckermessgerät auszustatten, damit sie ihre nachmittäglichen Blutzuckerläufe selber monitorieren können.

Grundsätzlich besteht die Frage, ob die Schwellenwerte, die zum Beispiel für den HbA<sub>1c</sub>-Wert bei Patienten mit Typ-2-Diabetes etabliert wurden und sich an der Entwicklung von mikro- sowie makrovaskulären Komplikationen orientieren, auf Patienten mit PTDM übertragen werden können. Hierzu

gibt es bislang keine ausreichend langen Endpunktstudien. Weitere Studien sind unbedingt notwendig beziehungsweise derzeit im Gange, um diese klinisch relevante Frage zu beantworten, das heißt eine Risikostratifizierung vorzunehmen und entsprechende therapeutische Konsequenzen zu ziehen.

**Recommendation 1:** Change terminology from new-onset diabetes after transplantation (NODAT) back to post-transplantation diabetes mellitus (PTDM).

**Recommendation 2:** Exclude transient post-transplantation hyperglycemia from PTDM diagnosis.

**Recommendation 3:** Expand screening tests for PTDM using postprandial glucose monitoring and HbA<sub>1c</sub> to raise suspicion, while oral glucose tolerance tests remain the most important.



ning auf die Blutzuckerregulation auch bei transplantierten Patienten gezeigt werden. Allerdings fehlen adäquate Studien mit solider Trainingsanleitung und Diätberatung, die den Einfluss einer Lebensstilmodifikation bestätigen. Diese werden – wie überhaupt auf dem Gebiet der chronischen Niereninsuffizienz – dringend benötigt. Für Patienten mit einem Prädiabetes nach Nierentransplantation liegen bereits erste Daten zur Effizienz und Sicherheit von Dipeptidylpeptidase-4-Hemmern (DPP-4-Hemmer) und Pioglitazon vor. Weitere Langzeitdaten mit einer größeren Zahl an Patienten wären jedoch von großem Interesse.

Eine weitere wichtige Neuerung der Empfehlungen betrifft die Therapie und die Prävention des manifesten PTDM. Während bislang galt, dass nach einer Lebensstilmodifikation (und etwaiger Adjustierung der Immunsuppression) insbesondere orale Antidiabetika und erst zuletzt Insulin eingesetzt werden sollten, so liegt die derzeitige Empfehlung basierend auf einer von Hecking et al. in JASN 2012 publizierten, randomisierten Pilotstudie der Medizinischen Universitätsklinik III, Medizinische Universität Wien, auf der Vermeidung einer frühen postoperativen Hyperglykämie durch ein Basalinsulinschema, das praktisch leicht zu handhaben ist [3]. Im Zentrum der Überlegungen zu dieser Strategie liegt die Entlastung der Inselzellen durch exogenes Insulin, vor allem wenn die Spiegel der Immunsuppressiva, die die Insulinsekretion hemmen, noch hoch sind. Idealerweise müssen Patienten, die in der Frühphase nach einer Nierentransplantation hyperglykäm sind und Insulin zur Normalisierung ihres Blutzuckers brauchen, nur über wenige Monate Insulin spritzen, um einen PTDM effektiv zu verhindern. Robuste Daten zu dieser Strategie werden aus einer derzeit laufenden multi-zentrischen Studie [4] innerhalb der nächsten 3 Jahre erwartet. Eine postoperative Insulingabe konnte aber bereits jetzt (ohne Angabe von Blutzuckerschwel-lenwerten für deren Beginn) bei Patienten mit einer Nierentransplantation befürwortet werden, da sie einem generellen Management der Hyperglykämie nach operativen Eingriffen entspricht. Für einen bei stabilen Patienten neu diagnostizierten PTDM gilt die Empfehlung, Sulfonylharnstoffe zu verhindern, da die kompromittierte Insulinreserve nur zu einer weiteren Beschleunigung der Inselzellerschöpfung führen würde. Im Gegensatz dazu können nach ebenfalls rezenten Daten Gliptine wie zum Beispiel Vildagliptin als vielversprechendere Therapieoption gelten. Dennoch müssen weitere Studienergebnisse abgewartet und weitere Einblicke in die Pathogenese des PTDM auch

Quelle: Fotolia; fovito und Fotolia; krishnacreatives

**Vierte Empfehlung: Identifikation von Risikopatienten**

Auch im nun entstandenen Konsensuspapier wurden die klassischen Risikofaktoren für PTDM (Alter, Body-Mass-Index, Insulinresistenz) angesprochen.

**Recommendation 4:** Identify patients at risk for PTDM.

Abstoßung und das Langzeitüberleben betreffend, dem Patienten unabhängig vom Diabetesrisiko angeboten werden muss. Eine nicht unwesentliche Rolle mögen dabei die Vorträge von Julio Pascual („Steroid-sparing strategies in kidney transplantation“) und Manfred Hecking („NODAT-prevalence in the USRDS: A case against Tacrolimus?“) gespielt haben. Bezugnehmend auf Pascuals rezente Metaanalysen der Cochrane-Datenbank (2009, 2010),

**Recommendation 5:** Choose and use immunosuppression regimens shown to have the best outcome for patient and graft survival, irrespective of PTDM risk.

stellten die Referenten zum einen überzeugend dar, dass das Absetzen der Steroide nicht zwangsläufig eine PTDM-Reduktion zur Folge hat. Zum anderen wurde eine noch unpublizierte Datenanalyse von Yihung Huang et al. aus der Scientific Registry of Renal Transplant Recipients (SRTR) vorgestellt, in der das Langzeitüberleben der Patienten mit Nierentransplantation unter Tacrolimus besser war als unter Cyclosporin. Weitere Daten zum Thema individualisierte immunsuppressive Therapie bei PTDM-Hochrisikopatienten werden jedoch mit Spannung erwartet.

stellten die Referenten zum einen überzeugend dar, dass das Absetzen der Steroide nicht zwangsläufig eine PTDM-Reduktion zur Folge hat. Zum anderen wurde eine noch unpublizierte Datenanalyse von Yihung Huang et al. aus der Scientific Registry of Renal Transplant Recipients (SRTR) vorgestellt, in der das Langzeitüberleben der Patienten mit Nierentransplantation unter Tacrolimus besser war als unter Cyclosporin. Weitere Daten zum Thema individualisierte immunsuppressive Therapie bei PTDM-Hochrisikopatienten werden jedoch mit Spannung erwartet.

**Sechste Empfehlung: Prävention**

Ähnlich wie in der Normalbevölkerung konnten positive Effekte einer Lebensstilmodifikation inklusive vermehrtem aerobem Train-

**Fünfte Empfehlung: Immunsuppression**

Die Einigung auf eine Abkehr von der Strategie, die immunsuppressive Therapie zu modifizieren, um einen PTDM zu verhindern oder gar zu behandeln, ist im Vergleich zu den Leitlinien des Jahres 2003 eine sehr wesentliche Neuerung. Die Teilnehmer des Konsensus-Meetings waren sich auf der Basis der Literatur einig, dass die beste verfügbare Immunsuppression, insbesondere die Prävention von

Tab. 1 Expertenvorträge im Rahmen eines PTDM-Meetings 2013.

<b>Signifikanz:</b>
• Alan Jardine, England: „Cardiovascular disease in the transplant population“
• Trond Jenssen, Norwegen: „The impact of NODAT for transplant outcomes“
• Manfred Hecking, Österreich: „NODAT-prevalence in the USRDS: A case against Tacrolimus?“
• Esteban Porrini, Spanien: „The natural history of NODAT and prediabetes“
<b>Diagnose:</b>
• Tone Valderhaug, Norwegen: „The oral glucose tolerance test as diagnostic tool“
• Adnan Sharif, England: „Validity of glycated hemoglobin to diagnose NODAT“
• Solomon Cohney, Australien: „Afternoon glucose & continuous glucose monitoring“
• Giovanni Pacini, Italien: „What can be learned from an oral glucose tolerance test“
<b>Pathomechanismus:</b>
• Johannes Werzowa, Österreich: „The metabolic syndrome: historical perspectives“
• Aiko DeVries, Niederlande: „Insulin sensitivity versus resistance in NODAT development“
• Jennifer Larsen, USA: „Risk factors in humans and animal models in research“
• Marcus Säemann, Österreich: „Is NODAT a form of type 2 diabetes or not?“
• Piero Marchetti, Italien: „The pancreatic beta cell in human diabetes development“
<b>Immunsuppression:</b>
• Julio Pascual, Spanien: „Steroid-sparing strategies in kidney transplantation“
• Klemens Budde, Deutschland: „Calcineurin inhibitor-free strategies“
• Armando Torres (vertreten durch Esteban Torrini), Spanien: „Trials of tailored immunosuppression in humans“
• Esteban Porrini, Spanien: „Animal models in NODAT research“
<b>Therapie:</b>
• Gerit-Holger Schernthaner, Österreich: „Non-insulin glucose lowering treatments in the general population“
• Michael Krebs, Österreich: „Non-insulin glucose lowering treatments in patients after renal transplantation“
• Alexandra Kautzky-Willer, Österreich: „Insulin therapy in the general population with type 2 diabetes mellitus“
• Manfred Hecking, Österreich: „Insulin therapy in patients after renal transplantation“
<b>Prävention und Ausblick:</b>
• Solomon Cohney, Australien: „Post-transplantation monitoring by glucose measurements, OGTT and HbA <sub>1c</sub> “
• Adnan Sharif, England: „Lifestyle modification“
• Akinlolu Ojo, USA: „ITP-NODAT: A trial to prevent new-onset diabetes after transplantation“
• Aiko DeVries: „Future research directions“

unter neueren immunsuppressiven Therapieschemata gewonnen werden, um einen gültigen Therapiealgorithmus empfehlen zu können, der auf soliden Daten basiert.

**Recommendation 6:** Use strategies for prevention and treatment beyond modification of immunosuppressive regimens.

**Siebte Empfehlung: weitere Studien notwendig**

Diese Empfehlung ist fast selbsterklärend. Besonders auf dem Gebiet der Pathophysiologie (PTDM ist kein Typ-2-Diabetes), der Diagnostik (Ab welchen Blutzucker-, 2-Stunden-OGTT- und HbA<sub>1c</sub>-Schwellenwerten treten makrovaskuläre Komplikationen auf?) und der Therapie (Wann, womit und mit welchem normoglykämischen Ziel?) benötigen wir dringend weitere Studien. Tiermodelle können hilfreich sein.

**Recommendation 7:** Expand basic, translational and clinical research in the field of PTDM to resolve unanswered questions.

**Empfehlungen sollen für zukünftige Leitlinien richtungweisend sein**

Zusammenfassend sollen die deutlichen Fortschritte, die auf vielen Gebieten der Nierentransplantation erzielt werden, zu einem verbesserten Langzeitüberleben der Patienten führen, die immer noch

kardiovaskuläre Hochrisikopatienten sind. Die Empfehlungen des letzten PTDM-Konsensus-Treffens sind ein wesentlicher Schritt in diese Richtung und sollen innerhalb der nächsten 3–5 Jahre regelmäßig erneuert werden sowie für zukünftige PTDM-Leitlinien richtungweisend sein.

Prof. Dr. Marcus Säemann, Dr. Johannes Werzowa und Dr. Manfred Hecking, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universitätsklinik III, Medizinische Universität Wien

**Literatur**

- 1 Sharif A, Hecking M, DeVries A et al. AJT 2014; [in press]
- 2 Yates CJ, Fourlanos S, Colman PG et al. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation: limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and gly-cated hemoglobin. Transplantation 2013; 96: 726–731
- 3 Hecking M, Haidinger M, Döller D et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 739–749
- 4 ITP-NODAT, clinicaltrials.org: NCT01683331. A clinical trial to prevent new onset diabetes after transplantation (ITP-NODAT). Im Internet: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01683331> (Stand: 21.07.2014)

Montag, 08. September 2014

Transplantation: Management nach Nierentransplantation  
16:30–17:45 Uhr, ECC Raum 4  
(16:48–17:06 Uhr: Der neue Konsens zum Post-Transplant-Diabetes 2014)

# IgA-Nephropathie

## Was gibt's Neues?



T. Rauen

In der westlichen Welt ist die IgA-Nephropathie (IgAN) die häufigste primäre Form der Glomerulonephritis. Autopsiestudien zufolge wird der IgAN eine Prävalenz von etwa 1 % zugeschrieben. Die überwiegende Mehrheit hiervon präsentiert sich klinisch asymptomatisch und nimmt einen benignen Verlauf. Bei bis zu 30 % dieser Patienten entwickelt sich jedoch ein progredienter Verlust der Nierenfunktion, der in einer Nierenersatztherapie münden kann, berichtet PD Thomas Rauen, Aachen.

Mit der 2009 gemeinsam von Nephrologen und Nephropathologen neu entwickelten, histopathologischen Oxford-MEST-Klassifikation sollen „Hochrisiko-IgAN-Patienten“ besser identifizierbar sein. Zahlreiche Validierungsstudien haben seither diese Kriterien auf ihre prognostisch-prädiktive Potenz hin untersucht. Der therapeutische Algorithmus der IgAN gründet nach wie vor auf einer optimierten, supportiven Behandlung. Die Wertigkeit immunsuppressiver Therapiestrategien wird in aktuell laufenden, klinischen Studien untersucht und sollte in sehr absehbarer Zukunft (hoffentlich) neue Erkenntnisse liefern.

### IgAN ist eine sehr heterogene Krankheitsentität

Bislang galten bei IgAN-Patienten eine ausgeprägte Proteinurie, eine schwer beherrschbare arterielle Hypertonie und eine eingeschränkte

Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als wesentliche Prädiktoren für einen ungünstigen Krankheitsverlauf. Nicht nur im klinischen Bild und Verlauf, sondern auch in der Pathogenese ist die IgAN eine sehr heterogene Krankheitsentität. Unumstritten ist die Rolle einer fehlgesteuerten IgA-Produktion mit unterglykosylierten, polymeren IgA1-Molekülen. Neu hingegen sind Befunde, die darüber hinaus auch eine Antikörperbildung gegen eben dieses hypoglykosylierte IgA1 zeigen [1].

### IgA reiche Immunkomplexe aktivieren sekundäre Effektormechanismen

Die IgA reichen Immunkomplexe setzen im glomerulären Mesangium sekundäre Effektormechanismen in Gang, wie etwa eine vermehrte Aktivierung des Komplementsystems oder die Freisetzung von auto- beziehungsweise

parakrinen Wachstumsfaktoren [2]. In diesem Zusammenhang wurden bei IgAN-Patienten nun zahlreiche neue Serum- beziehungsweise Urinbiomarker untersucht, die mit der Prognose der Erkrankung korrelieren (z.B. der IgA-„Rezeptor“ CD89, Spaltprodukte des Komplementfaktors C3 oder Mannose bindendes Lectin [MBL]). Zudem konnten in den letzten Jahren mittels genomweiter Assoziationsstudien spezielle „IgAN-Suszeptibilitätsgene“ identifiziert werden (z.B. in bestimmten HLA-Klasse-II- bzw. im Komplementfaktor H-Genloci) [3].

### Oxford-MEST-Klassifikation der IgAN

Die vor 5 Jahren erarbeitete Oxford-MEST-Klassifikation der IgAN definiert 4 histopathologische Parameter (Tab. 1), anhand derer die Prognose der Erkrank-

Quelle: Fotolia; krishnacreations

kung besser abschätzbar gemacht werden soll [4]. Zahlreiche nachfolgende Studien haben inzwischen die Vorhersagekraft dieser Kriterien überprüft. Nahezu alle Studien kommen zu dem Schluss, dass vorrangig der T-Wert, also das Ausmaß tubulärer Atrophie und interstitieller Fibrose, prognostisch verwertet werden kann. Für die übrigen Parameter (M, E, S) zeigten sich insgesamt eher uneinheitliche Ergebnisse.

### Bessere Vorhersagekraft für nicht immunsupprimierte Patienten?

In der 2014 publizierten, europaweit durchgeführten VALIGA<sup>1</sup>-Studie, der bislang größten Validierungsstudie, wurden die neuen Kriterien bei 1147 IgAN-Patienten über eine mediane Nachbeobachtungszeit von gut 4,5 Jahren auf ihren prädiktiven Wert hinsichtlich weiterem Nierenfunktionsverlust und renalem Überleben untersucht. Es zeigte sich vor allem für CKD4/5-Patienten, dass die M- beziehungsweise T-Werte als unabhängige Prädiktoren für ein schlechteres renales Überleben angesetzt werden können. Werden klinische Daten sowie die M-, S- und T-Parameter zusammenge-

nommen, erhöht sich für nicht immunsupprimierte Patienten die Vorhersagekraft für eine Progression des Nierenfunktionsverlustes signifikant. Aktuell darf zumindest vermutet werden, dass die neue Oxford-MEST-Klassifikation dazu beiträgt, IgAN-Patienten mit einem absehbar aggressiveren Krankheitsverlauf in Zukunft frühzeitig – nämlich zum Zeitpunkt der Biopsie – noch besser filtern zu können, die anschließend eine immunsuppressive Therapie erhalten sollten.

### Empfehlung der 2012 publizierten KDIGO-Leitlinien

Die 2012 publizierten KDIGO-Leitlinien (KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes) empfehlen für IgAN-Patienten eine konsequente antihypertensive und anti-proteinurische Therapie (Ziel-RR <130/80 mmHg bei proteinurischen bzw. <125/75 mmHg bei nicht proteinurischen Patienten; Ziel-Proteinurie <1 g/Tag), vorrangig mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern. Falls diese Ziele hierunter nach 3–6 Monaten nicht erreicht werden, wird eine 6-monatige Steroidtherapie vorgeschlagen [5]. Es bleibt anzumerken, dass diese Leitlinien jedoch auf niedriger bis sehr niedriger Evidenz basieren.

### Aktuell laufende Therapiestudien

In der aktuell laufenden STOP-IgAN<sup>2</sup>-Studie soll untersucht werden, ob IgAN-Patienten von einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie (gegenüber einer rein supportiven Behandlung) hinsichtlich Proteinurie und Nierenfunktion profitieren. Die europaweite

Tab. 1 Histopathologische Kriterien der Oxford-MEST-Klassifikation der IgAN [4]. Voraussetzung ist eine Biopsie mit mindestens 8 auswertbaren Glomeruli.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2
(M) – Mesangiale Hyperzellulärität (% der Glomeruli)	< 50	> 50	
(E) – Endokapilläre Proliferation	nein	ja	
(S) – Segmentale Glomerulosklerose	nein	ja	
(T) – Tubuläre Atrophie/interstitielle Fibrose (% der Biopsie mit betroffenem Kortex)	0–25	26–50	>50

<sup>1</sup> VALIGA = Validation Study of the Oxford Classification of IgA Nephropathy  
<sup>2</sup> STOP-IgAN = Supportive vs. immunosuppressive therapy for the treatment of progressive IgAN  
<sup>3</sup> NEFIGAN = Effect of Nefecon® in patients with primary IgAN at risk of developing end-stage renal disease

## Forum der Industrie

# Effektives Phosphatmanagement bei chronischer Niereninsuffizienz

Internationaler Wissens- und Erfahrungsaustausch über die optimale Versorgung von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) war das Ziel einer innovativen Veranstaltung in Frankfurt. Unter der lokalen Moderation von Herrn Prof. Brunkhorst waren die Teilnehmer live verbunden, sowohl mit einer wissenschaftlichen Konferenz in London, als auch mit zahlreichen anderen Kollegen in aller Welt, die ebenfalls live die Vorträge verfolgten und über sie diskutierten. Thema war das effektive Phosphatmanagement bei chronischer Niereninsuffizienz. Dabei wurden die Schwierigkeiten bei der Phosphatkontrolle ebenso diskutiert wie die Sicht des Patienten und es wurde klar: Einfache Therapieschemata mit kalziumfreien Phosphatbindern wie Lanthankarbonat können dazu beitragen, die Adhärenz des Betroffenen zu erhöhen und gleichzeitig seine Lebenserwartung zu verbessern.

### Besonders gefährdet: die Arterien

Überschüssiges Phosphat wird zusammen mit Kalzium in Form von schwerlöslichem Kalziumphosphat im Körper abgelagert und führt zur Verkalkung und Versteifung der betroffenen Strukturen. Diese sogenannte Weichteilverkalkung betrifft innere Organe ebenso wie die Haut. Besonders gefährlich aber ist die Kalzifizierung der Blutgefäße. Die damit verbundene Steifigkeit der Gefäße führt zur Entstehung einer linksventrikulären Hypertrophie mit der Folge einer Beeinträchtigung der koronaren Perfusion. Hieraus können Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod aufgrund maligner Arrhythmien resultieren, die beiden häufigsten kardiovaskulären Todesursachen bei Dialysepatienten. Eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität tritt bereits bei Patienten im Prädialysestadium auf. Daher sollte der Phosphatspiegel frühzeitig kontrolliert und im angestrebten Zielbereich <1,45 mmol/l (KDIGO-

Empfehlung, Improving Global Outcomes, 2009) beziehungsweise <1,78 mmol/l (KDOQI-Empfehlung, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2003) gehalten werden. Bei Dialysepatienten sollten Serumphosphatwerte in Richtung des Normbereichs angestrebt werden.

### Effektive Phosphatkontrolle – Wo liegen die Probleme?

„Hyperphosphatämie ist bei Dialysepatienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden“, sagte Prof. Jürgen Floege, Direktor der Abteilung für Nephrologie und klinische Immunologie am Universitätsklinikum Aachen. Daher kommt der Phosphataufnahme mit der Nahrung eine besondere Bedeutung zu. Die Leitlinien empfehlen, diese zu vermindern, gleichzeitig aber eine genügende Proteinzufuhr zu gewährleisten, denn ein guter Ernährungsstatus wirkt sich positiv auf die Lebenserwartung des Dialysepatienten aus. Leider enthalten aber pro-

teinreiche Nahrungsmittel auch besonders viel Phosphat. Ein spezielles Problem ist das in Nahrungsmittelzusätzen „versteckte“ Phosphat, die insbesondere bei der Fleischverarbeitung und im sogenannten Fast Food eingesetzt werden. Durch sie kann der Phosphatgehalt um bis zu 70% höher sein als in Lebensmitteln ohne solche Zusätze, und zudem wird dieses Phosphat noch besonders effektiv absorbiert. So werden Schinken oder Wurst, Fischkonserven, Backwaren, Colagetränke und andere Softdrinks zu einem echten Überlebensrisiko für Menschen mit CKD. Dies umso mehr, als der Phosphatgehalt der Nahrungsmittel nicht ausgewiesen werden muss. So ist eine effektive Kontrolle des Phosphatspiegels mit diätetischen Maßnahmen allein kaum zu bewerkstelligen. „Daher wird oft eine Therapie mit Phosphatbindern benötigt, um den Patienten beim Phosphatmanagement zu helfen“, sagte Floege.

### Hohe Tablettenlast – niedrige Adhärenz

„Phosphatbinder gleich welchen Typs senken den Serumphosphat Spiegel und werden in der Regel gut vertragen“, sagte Dr. Alastair Hutchinson vom Institut für Nephrologie und Transplantation der Manchester Royal Infirmary, Manchester, UK. Allerdings werden aluminiumhaltige Phosphatbinder aufgrund von Sicherheitsbedenken kaum mehr eingesetzt. Und auch hinsichtlich der Verwendung kalziumhaltiger Phosphatbinder empfehlen die Leitlinien Zurückhaltung wegen des Risikos für vermehrte vaskuläre Kalzifizierungen bei einigen Patienten, so Hutchinson. Besonders wichtig für den Patienten ist eine hohe Phosphatbindungskapazität des eingesetzten Medikaments, denn diese entscheidet wesentlich mit über die Gesamttablettenlast des Betroffenen. Dialysepatienten müssen durchschnittlich 19 Tabletten täglich einnehmen, manche von ihnen sogar bis zu 40 Stück pro Tag.

**Tab. 2** Übersicht über die aktuell laufenden „STOP-IgAN“- bzw. „NEFIGAN“-Studien.

Studie	STOP-IgAN	NEFIGAN
Studiendesign	prospektiv, multizentrisch, randomisiert, open-label; 2 Parallelgruppen (6-monatige Run-In-Phase)	prospektiv, multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert (3 Gruppen; 6-monatige Run-In-Phase)
Durchführung	Deutschland	Europa
Studienphase/Follow-Up	36 Monate (immunsuppressiv vs. supportiv)	12 Monate (Nefecon®, Pharmalink AB, Stockholm, Schweden; 8 vs. 16 mg/Tag vs. Placebo über 9 Monate)
Patienten in Run-In-Phase	379	212
Patienten in Studienphase	162	137 (Stand: 06.06.2014)
Studienstatus	Run-In abgeschlossen, Studienphase läuft bis Oktober 2014, Datenauswertung läuft	Run-In abgeschlossen, Follow-Up läuft bis Mitte 2015, Datenauswertung läuft
Endpunkte	Proteinurie <0,2g/Tag und stabile Nierenfunktion; GFR-Verlust ≥ 15 ml/min	Verlauf von Proteinurie und GFR

NEFIGAN<sup>3</sup>-Studie untersucht die Wirksamkeit unterschiedlicher Dosierungen des enteral verfügbaren Budesonid bei IgAN-Patienten (Phase-2b-Studie). Eine Übersicht zu diesen Studien gibt Tab. 2. Bei den Studien ist eine jeweils 6-monatige Run-In-Phase gemeinsam, in der rein supportiv Blutdruck- und Proteinurie-Zielwerte angestrebt werden sollten. Im Oktober 2014 wird der letzte STOP-IgAN-Patient die 3-jährige Nachbeobachtungsphase beenden. Ergebnisse aus dieser Studie werden Anfang 2015 erwartet. Weitere, aktuell laufende Therapiestudien setzen Biologika ein, deren Zielmoleküle eine pathogenetische Rolle bei der Entstehung der IgAN zukommt (z.B. durch Hemmung des B-Zell aktivierenden Faktors BAFF oder der Tyrosinkinase Syk).

PD Dr. Thomas Rauen und Prof. Dr. Jürgen Floege, Medizinische Klinik II (Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, rheumatologische und immunologische Erkrankungen), RWTH Aachen

**Autorenerklärung:**

Der Autor J. Flöge gibt Verbindungen während der letzten 3 Jahre an: Consultancy für Pharmalink (Nefecon-Studie).

**Literatur**

- Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *JASN* 2012; 23: 1579–1587
- Floege J, Moura IC, Daha MR. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Seminars in Immunopathology* 2014; [Epub ahead of print]
- Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nature Genetics* 2011; 43: 321–327
- Cattran DC et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney International* 2009; 76: 534–545
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2 (Suppl. 2): 139–274

**Sonntag, 07. September 2014**

**Glomeruläre Erkrankungen**  
11:00–12:15 Uhr, Estrel Saal 2  
(11:44–12:06 Uhr: IgA-Nephropathie, was gibt's Neues?)

Erwiesenermaßen sinkt jedoch die Therapieadhärenz im gleichen Maße, wie die Zahl der einzunehmenden Tabletten steigt. Mit Lanthanarbonat (Fosrenol®) steht ein bewährter Phosphatbinder mit hoher Bindungskapazität zur Verfügung. Bei Auswahl einer geeigneten Wirkstärke ist es beispielsweise möglich, einen Teil der Patienten mit einer Lanthanarbonat-Kautablette 3× täglich oder Lanthanarbonat-Pulver 3× täglich adäquat zu behandeln. Die Verminderung der Zahl der täglich einzunehmenden Tabletten ist laut Hutchinson geeignet, die Adhärenz und damit auch das klinische Therapieergebnis zu verbessern.

**Den Patienten unterstützen**

Der Schlüssel zu einer verbesserten Behandlung von Patienten mit CKD ist deren fortlaufende Weiterbildung und Beratung, berichtete Dr. Steve Riley von der Abteilung für Nephrologie der Cardiff University School of Medicine, UK. Hierbei könnten Diätberater oder andere

Mitglieder eines multidisziplinären Teams zur Betreuung nierenkranker Patienten die Ansprechpartner sein. Dies ist von großer Bedeutung, denn Untersuchungen haben gezeigt, dass nur eine Minderheit der CKD-Patienten mit dem Begriff Hyperphosphatämie etwas anfangen können und viele auch von den möglichen kardiovaskulären Komplikationen nichts wissen. „Eine effektive Phosphatkontrolle erfordert die aktive Teilnahme des Patienten an seiner Behandlung“, erläuterte Riley. So könne es auch helfen, sollte die Einnahme von Tabletten Probleme bereiten, den Phosphatbinder in Form eines Pulvers anzubieten. Lanthanarbonat-Pulver kann direkt in das Essen gemischt werden. Es ist geschmacksneutral und wird ohne zusätzliche Flüssigkeit eingenommen. So kann eine individuelle Lösung die Adhärenz zur Phosphatbindertherapie nachweislich erhöhen, berichtete Riley.

Quelle: nach Informationen der Shire Deutschland GmbH, Berlin

# Podozytogenese

## Wie tragen parietale Epithelzellen dazu bei?



B. Smeets



K. Berger

**Auslöser sind Zivilisationserkrankungen wie Diabetes mellitus, Übergewicht und Bluthochdruck, berichten Bart Smeets und Katja Berger, Aachen.**

**Derzeit liegt der Anteil der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bei etwa 3–10% der Weltbevölkerung und steigt stetig. Bei den Betroffenen entwickeln sich zudem zahlreiche Folgeerkrankungen, insbesondere im kardiovaskulären System oder im Mineral- und Knochenstoffwechsel. Häufige**

dozyten mit Fußfortsätzen aus (Abb. 1) [5].

**Sekundäre FSGS nach glomerulärer Hypertrophie**

Tritt eine glomeruläre Hypertrophie auf, können die vorhandenen Podozyten dies ab einer gewissen Größe nicht mehr kompensieren und es entsteht eine sekundäre fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS). In diesem Fall werden die Parietalzellen aktiviert, bilden Adhäsionen zwischen Bowmanscher Kapsel und kapillärem Konvolut aus, migrieren auf das betroffene Segment, proliferieren und lagern ihre Matrix ab. Damit tragen sie vermutlich zur Progression der Glomerulosklerose bei [7, 8].

**Therapeutische Möglichkeiten**

Um diesem Vernarbungsprozess im Rahmen einer Glomerulosklerose entgegenzuwirken, ist die Inaktivierung der Parietalzellen ein möglicher Angriffspunkt für neue therapeutische Ansätze. Am wirksamsten ist es jedoch, eine glomeruläre Hypertrophie und/oder einen hohen Podozytenverlust erst gar nicht entstehen zu lassen, zum Beispiel durch eine wirksame Prophylaxe der Zivilisationskrankheiten (Bluthochdruck, Adipositas, Diabetes Typ 2, etc.).

Bart Smeets, PhD, und Dipl.-Biol. Katja Berger, Nephrologie, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum der RWTH Aachen

**Literatur**

- Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney international* 2007; 71: 1205–1214
- Wiggins JE, Goyal M, Sanden SK et al. Podocyte hypertrophy, „adaptation“ and „decompensation“ associated with glomerular enlargement and glomerulosclerosis in the aging rat: prevention by calorie restriction. *JASN* 2005; 16: 2953–2966
- Appel D, Kershaw DB, Smeets B et al. Recruitment of podocytes from glomerular parietal epithelial cells. *JASN* 2009; 20: 333–343
- Ronconi E, Sagrinati C, Angelotti ML et al. Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. *JASN* 2009; 20: 322–332
- Berger K, Schulte K, Boor P et al. The regenerative potential of parietal epithelial cells in adult mice. *JASN* 2014; 25: 693–705
- Wanner N, Hartleben B, Herbach N et al. Unraveling the role of podocyte turnover in glomerular aging and injury. *JASN* 2014; 25: 707–716
- Smeets B, Uhlig S, Fuss A et al. Tracing the origin of glomerular extracapillary lesions from parietal epithelial cells. *JASN* 2009; 20: 2604–2615
- Smeets B, Kuppe C, Sicking EM et al. Parietal epithelial cells participate in the formation of sclerotic lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *JASN* 2011; 22: 1262–1274
- Berger K, Moeller MJ. Podocytopenia, parietal epithelial cells and glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 948–950

**Montag, 08. September 2014**

**Regeneration von Nierenerkrankungen: Podozyten**  
16:30–17:45 Uhr, ECC Raum 5  
(16:52–17:14 Uhr: Beitrag der Parietalzelle zur Podozytogenese)

Die Pathogenese chronischer Nierenerkrankungen basiert zentral – wenn auch nicht ausschließlich – auf der Schädigung und dem Verlust der Filterzellen im Glomerulus, den Podozyten. Gehen mehr als etwa 20–30% der Podozyten verloren, führt dies zu einer sekundären Glomerulosklerose [1, 2]. Seit einigen Jahren wird diskutiert, ob parietale Epithelzellen eine mögliche Rolle als Vorläuferzelle der Podozyten spielen und verlorene Podozyten regenerativ ersetzen können. Dies könnte neue Möglichkeiten in der Entwicklung spezifischer zellbasierter Therapien der chronischen Nierenerkrankung ermöglichen.

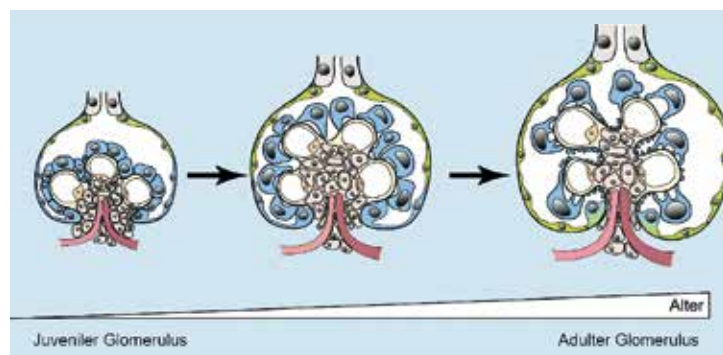
**Regenerieren Parietalzellen verlorene und geschädigte Podozyten?**

Vor einigen Jahren konnte die Arbeitsgruppe der Medizinischen Klinik II, Universitätsklinikum der RWTH Aachen, erstmals zeigen, dass in jungen Mäusen während der späten renalen Entwicklung Zellen von der Bowmanschen Kapsel auf das Kapillarkonvolut wanderten und dort zu Podozyten ausdifferenzierten [3]. Im Einklang mit diesen Befunden wurde in humanen Nieren entdeckt, dass ein Teil der parietalen Epithelzellen die Marker CD133 und CD24 exprimierten. Diese Marker werden häufig mit den Eigenschaften von Stamm- beziehungsweise Progenitorzellen in Verbindung gebracht. Nach Isolation und Reinjektion dieser Zellen in Mäuse mit akutem Nierenversagen trugen sie zur Verbesserung der Erkrankungen bei [4]. Allerdings können solche positiven Effekte auch durch die bloße Abgabe bestimmter (teils unbekannter) Signalstoffe erzielt werden. Mit einer transgenen Maus, mit

der sich Parietalzellen spezifisch in vivo markieren lassen, konnte die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Marcus J. Möller am Universitätsklinikum der RWTH Aachen und Wanner et al. in unabhängigen Studien zeigen, dass im adulten Organismus keine Migration der Parietalzellen zum Ersatz verlorener Podozyten auf das Kapillargeflecht stattfindet – weder während der Alterung noch nach dem Verlust von Nierenmasse [5, 6].

**Nachweis einer Podozytenreserve bei der Geburt**

Parietalzellen dienen somit nicht als Vorläuferzellen für Podozyten. Wie kann jedoch die beobachtete Rekrutierung von zusätzlichen Podozyten von der Bowmanschen Kapsel auf das Kapillarkonvolut während der späten renalen Entwicklung eingeordnet werden? Interessanterweise zeigte sich in 8 Tage alten Mausnieren zusätzlich eine Expression verschiedener Podozytenmarker in einigen Zellen auf der Bowmanschen Kapsel. Diese Zellen wurden auch von einer podozytenspezifischen transgenen Maus direkt markiert, sodass diese Zellen bereits in Podozyten differenziert sind. Ebenso wurden in jungen menschlichen Nieren Zellen auf der Bowman'schen Kapsel mit podozytären Markern nachgewiesen. Mit zunehmendem Alter nahm die Anzahl dieser Zellen auf der Kapsel ab, vermutlich weil diese nach und nach auf das wachsende Kapillarkonvolut wanderten. Bei der Geburt reicht der Platz auf dem Kapillargeflecht noch nicht für alle künftig benötigten Podozyten aus. Mit dem Wachstum rücken weitere Zellen nach, die sich auf der Kapsel direkt in Podozyten entwickelten, und reifen anschließend vollständig zu Po-



**Abb. 1** Im jungen Glomerulus befinden sich zusätzliche prädestinierte, aber noch wenig differenzierte Podozyten auf der Bowmanschen Kapsel, die mit wachsendem Glomerulus auf das kapilläre Konvolut über den vaskulären Pol nachrücken und dort dann gänzlich ausreifen. Quelle: [9]

# Berlin – immer eine Reise wert



Brandenburger Tor



Museumsinsel



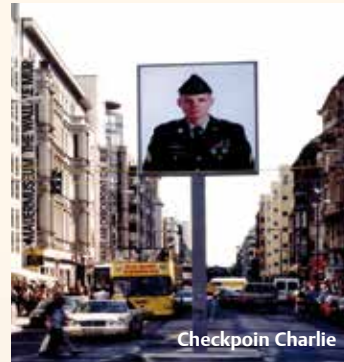
Berliner Rathaus



Alexanderplatz mit Fernsehturm



Nikolaiviertel



Checkpoint Charlie



Müggelsee

Fotos: Land Berlin/Gläser/Thie, Berlin Partner/Scholten/FTB-Werbefotografie

## Sehenswertes

### Berliner Dom

Unbedingt besuchen sollte man den Berliner Dom. Seine Geschichte reicht bis ins Mittelalter zurück. Sehenswert sind heute v. a. die Tauf- und Traukirche, das Kaiserliche Treppenhaus, die Hohenzollerngruft, das Dommuseum und die Predigtkirche mit ihrer imposanten Kuppel.

### Siegessäule

Die Siegessäule wird von den Berlinern einfach nur „Goldelse“ genannt. Das bekannte Wahrzeichen der Stadt hat eine Aussichtsplattform, die über 285 Stufen zu Fuß erreicht werden kann. Von oben blickt man über den Tiergarten und die umliegende Stadt.

### Checkpoint Charlie

In der Zeit von 1961–1990 war der Checkpoint die einzige Grenzübergangsstelle zwischen Ost- und Westberlin. Heute erinnert nur noch ein kleines Häuschen und ein Grenzschild an die damalige Funktion. Das Museum „Haus am Checkpoint Charlie“ zeigt die Geschichte der Mauer.

### Brandenburger Tor

Das Brandenburger Tor am Pariser Platz war bis zum Jahre 1989 ein Symbol für die Teilung Berlins und Deutschlands. Heute steht es als Nationalsymbol für die Einheit und ist somit eines der berühmtesten Wahrzeichen der Stadt Berlin.

### Reichstag

Besuchermagnet schlechthin ist der Reichstag mit seiner gläsernen Kuppel.

### Schloss Bellevue

Das erste Schloss in Berlin wurde 1785/86 im klassizistischen Stil errichtet. Diente es seit dem 19. Jahrhundert verschiedenen Zwecken (Lustschloss, königlicher Landsitz, Kunstmuseum, Besprechungsort der Regierung und der Obersten Heeresleitung im Ersten Weltkrieg, Büro, Volksküche etc.), so hat das Schloss heute eine ganz bestimmte Funktion: es ist Amtssitz des Bundespräsidenten.

### East-Side-Gallery

Künstler aus aller Welt bemalten nach dem Ende der Teilung (1990) die Mauer entlang der Mühlenstraße. Entstanden ist das

längste Mahnmal (1,3 km) für Frieden und Versöhnung in Berlin.

### Museumsinsel

Die Museumsinsel (Weltkulturerbe) zählt zu den bedeutendsten Museumskomplexen Europas und liegt mitten in Berlin. Zu diesem Ensemble gehört auch das Neue Museum, das am 16. Oktober 2009 wiedereröffnet wurde. Besuchermagnet ist vor allem die Büste der ägyptischen Königin Nofretete (Ägyptisches Museum und Papyrussammlung).

### Nikolaiviertel

Das Nikolaiviertel liegt zwischen Spree, Berliner Rathaus und Mühlendamm. Beherrschender Anziehungspunkt im Viertel ist die Nikolaikirche, das älteste erhaltene Bauwerk der Stadt (ursprünglicher Bau aus dem Jahr 1230). Heute ist dort ein Museum zum mittelalterlichen Berlin untergebracht.

### Alexanderplatz

Hier pulsiert der öffentliche Nahverkehr: U-Bahn-Linien, Straßenbahn und S-Bahn bringen jeden Tag mehrere hundert Tausend

Menschen zum „Alex“, die dort in eine andere Linie umsteigen oder sich zu Fuß aufmachen. Der Fernsehturm in Berlin ist 368 m hoch und damit das höchste Bauwerk in Deutschland.

### Müggelsee

Berlins größter See, lädt zum Verweilen ein. Wer gerne zu Fuß unterwegs ist, findet in den Müggelbergen viele Wandermöglichkeiten.

### Berliner Rathaus

Das Berliner Rathaus, auch das „Rote“ Rathaus genannt (wegen seiner roten Klinkersteinfassade), ist Sitz des Regierenden Bürgermeisters und des Senats von Berlin.

### DDR Museum

Mit jährlich über 300 000 Besuchern zählt es zu den meistbesuchten Museen der Stadt Berlin und Deutschlands. Die interaktiv konzipierte Ausstellung veranschaulicht dem Besucher das Leben im Sozialismus. Öffnungszeiten: Mo–So 10:00–20:00 Uhr, Sa 10:00–22:00 Uhr.

## Erlebenswertes

### John F. Kennedy 1963 in Berlin (Ausstellung)

14.05.2014–31.12.2016;  
Di–So 09:30–19:00 Uhr  
Gedenkstätte Berliner Mauer,  
Bernauer Str. 111,  
Mitte

### Anne Frank. hier & heute (Ausstellung)

14.05.2014–31.12.2016;  
Di–So 10:00–18:00 Uhr  
Anne Frank Zentrum,  
Rosenthaler Str. 39,  
Mitte

### Ost-Sicht. Verbotene Blicke – Fotografien aus der Bernauer Straße (Ausstellung)

14.05.2014–30.09.2014;  
Di–So 09:30–19:00 Uhr  
Gedenkstätte Berliner Mauer,  
Bernauer Str. 111,  
Mitte

### Die Kanzlerflüsterer (Kabarett/Comedy)

06.09.2014, 17:00 und 20:00 Uhr;  
08.09.2014, 20:00 Uhr;  
09.09.2014, 20:00 Uhr  
Distel – Berlin,  
Friedrichstr. 101,  
Mitte

### Hinterm Horizont – das Berlin Musical

06.09.2014, 15:30 und 20:00 Uhr;  
07.09.2014, 18:00 Uhr;  
09.09.2014, 19:00 Uhr  
Theater am Potsdamer Platz,  
Marlene-Dietrich-Platz 1,  
Mitte

### Berliner Staudenmarkt im Botanischen Garten – Herbstmarkt

06.09.2014; ab 09:00 Uhr  
Botanischer Garten und Botanisches Museum Berlin-Dahlem,  
Königin-Luise-Str. 6,  
Steglitz-Zehlendorf

### Ingo Oschmann – Preview (Comedy)

06.09.2014; 20:30 Uhr  
Comedy Club – Kookaburra,  
Schönhauser Allee 184, Pankow

### Graf von Bothmer – Berlin. Die Sinfonie der Großstadt (Stummfilmkonzert)

06.09.2014; 20:00 Uhr  
Freilichtbühne an der Zitadelle – Berlin, Am Juliusturm, Spandau

### Thank you for the Music – die Abba Story (Musical)

06.09.2014; 20:30 Uhr  
Estrel Festival Center,  
Sonnentallee 225, Neukölln

### Tim Vantol & Band – Folk meets Country meets Punk (Konzert)

09.09.2014; 20:30 Uhr  
103 Club, Falckensteiner Str. 47,  
Friedrichshain-Kreuzberg

## Genießenswertes

### Feuer und Flamme – Das Fondue Restaurant

Am Comeniusplatz 1, 10243 Berlin  
Tel.: 030/29776595, Fax: 030/29776590  
Öffnungszeiten: Mo–Fr 11:00–24:00 Uhr;  
Sa 18:00–24:00 Uhr, So 10:00–24:00 Uhr

### Traube Berlin – Restaurant und Weingarten

Reinhardtstraße 33, 10117 Berlin  
Tel.: 030/27879393, Fax: 030/27879395  
Öffnungszeiten: Mo–Fr 11:30–15:00 Uhr;  
Mo–Sa u. Feiertagen ab 18:00 Uhr,  
So Ruhetag

### Paris-Moskau

Alt-Moabit 141, Nähe Bundeskanzleramt und Hauptbahnhof, 10557 Berlin  
Tel.: 030/3942081, Fax: 030/3942602  
Öffnungszeiten: Mo–Fr 12:00–15:00 Uhr,  
Mo–So ab 18:00 Uhr

### Akiko Sushi

Ahornstr. 32, 12163 Berlin  
Tel.: 030/79744564  
Öffnungszeiten: Mo–Sa 11:00–22:00 Uhr;  
So/Feiertag 12:00–22:00 Uhr

### Meyman

Krossener Straße 11a, 10245 Berlin  
Tel.: 0163/8061636  
Öffnungszeiten: So–Do 12:00–2:00 Uhr,  
Fr–Sa 12:00–3:00 Uhr

### Restaurant Borsig B

Am Borsigturm 1, 13507 Berlin  
Tel.: 030/43036000, Fax: 030/43036001  
Öffnungszeiten: Mo–Fr ab 12:00 Uhr,  
Sa–So ab 17:00 Uhr

### Maxx Bar im Cinemaxx

Potsdamer Platz  
Berlin-Mitte  
Tel.: 030/25942840  
Happy Hour tgl. 12:00–21:00 Uhr

### Araya Thai

Kurfürstendamm 131, 10711 Berlin  
Tel.: 030/44721836, Fax: 030/7891821  
Öffnungszeiten: Di–Fr 12:00–15:00,  
17:00–23:00 Uhr, Sa 17:00–23:00 Uhr,  
So 12:00–23:00 Uhr

## Cafés

### Café Lietzow

Alt-Lietzow 7  
(U Richard-Wagner-Platz)

### Café sieben

Fritz-Erler-Allee 57  
(U Johannisthaler Chaussee)

### Barcomi's Deli

Sophienstraße 21 (2. HH), Mitte  
(S Hackescher Markt)

### Café Einstein

Kurfürstenstraße 58, Tiergarten  
(U Nollendorfplatz)

### LebensArt

Unter den Linden 69a, Mitte  
(S Unter den Linden)

### Café im Literaturhaus

Fasanenstraße 23, Wilmersdorf  
(U Uhlandstraße)

## Imbiss

### Zur Bratpfanne Nr. 1

Schloßstr./Ecke Kieler Str.  
(U Schloßstraße)

### Biers 195

Kurfürstendamm 195

### Charlottenburg

(U Adenauerplatz)

### Fritz & Co

Wittenbergplatz, Schöneberg  
(U Wittenbergplatz)

### Konnopke

Schönhauser Allee 44

### Prenzlauer Berg

(U Eberswalder Straße)