5. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

Current congress

Estrel Hotel, Berlin **05.–08.10.2013**

Foto: Berlin Partner/FTB-Werbefotografie

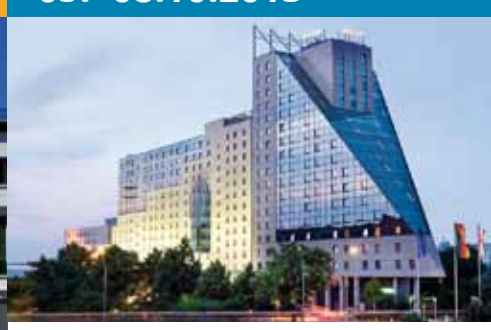


Foto: Estrel Bild

13 Neues zum EPO
Rekombinante humane Erythropoietine werden erfolgreich gegen die renale Anämie eingesetzt. Neben Epoetin-Biosimilars und einem Analogpräparat sind langwirksame Epoetine verfügbar. Diese sind effektiv und nebenwirkungsarm, jedoch kostenintensiv, sodass Alternativen geprüft werden.

15 Transplantation
Insbesondere das Verständnis der Immunantwort gegen das Transplantat und die Entwicklung neuer Medikamente zur Modulation der Immunantwort verbesserten die Transplantationsergebnisse in den letzten Jahren kontinuierlich. Doch welche neuen Medikamente und Wirkprinzipien werden gegenwärtig getestet?

19 Berlin
Bis zum Jahr 1998 war das Brandenburger Tor ein Symbol für die Teilung Berlins und Deutschlands. Heute ist das berühmteste Wahrzeichen der Stadt das Symbol für die Deutsche Einheit.

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

im Namen der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) und aller Mitglieder des wissenschaftlichen Komitees freuen wir uns, Sie auf dem 5. Kongress der DGfN in Berlin vom 5.–8. Oktober begrüßen zu dürfen. Auch in diesem Jahr haben wir ein abwechslungsreiches und interessantes Programm zusammengestellt.

Aktuelle Themen dieses Kongresses sind chronische Infektionskrankheiten und Niere, Ethik in der Nephrologie, eine Session zur Diskussion der Finanzierung und Wertschöpfung in der Hochschulmedizin und ein nephrologischer Schlagabtausch mit Pro- und Kontra-Rednern zu den Themen renale Denervierung, Phosphatrestriktion bei chronischer Nierenerkrankung und Protokollbiopsie nach Nierentransplantation. Ein besonderes Highlight des Kongresses wird der Festvortrag von Herrn Prof. Dr. Peter Sloterdijk sein, der über ethische Aspekte in der Nephrologie sprechen wird. Daher möchten wir Sie ganz besonders herzlich zur Eröffnungsveranstaltung am Samstagnachmittag einladen.

Wir haben uns bemüht, ein breites Spektrum an interessanten Themen zusammenzustellen und eine ausgeglichene Balance zwischen klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkten zu finden. Das bei der letzten Tagung in Hamburg initiierte Projekt zur Information und Förderung des nephrologischen Nachwuchses haben wir in diesem Jahr wieder aufgegriffen und weiterentwickelt. Wir sind sicher, dass durch die Programmvielfalt für jeden Teilnehmer des Kongresses interessante Themen angeboten werden, sodass sich jeder sein individuelles Kongressprogramm zusammenstellen kann.

Zudem wird auch die Akademie Niere wie auf den letzten Kongressen der DGfN Sitzungen zu Grundlagen der Nephrologie anbieten und Workshops durchführen. Ebenfalls werden wieder 3 Sitzungen stattfinden, deren Besuch die Rezertifizierung „Hypertensiologin/Hypertensiologe DHL®“ für das Jahr 2013 ermöglicht.

Darüber hinaus ist Berlin immer einen Besuch wert und Ihnen ist allen bewusst, welch kulturelle Vielfalt diese Stadt bietet. Das Rahmenprogramm umfasst einen Rundgang durch den Reuterkiez, bietet zudem überraschende Eindrücke mit Neuzeller-Klostergeflüster und ermöglicht neben einem Spaziergang durch das Regierungsviertel auch die Berlintour der anderen Art mit „Herz und Schnauze“. Außerdem vermittelt Ihnen der Gesellschaftsabend in der Domlounge des Radisson Blu Hotels in Berlin am Sonntagabend den Eindruck vom weltweit größten zylindrischen Aquarium: dem berühmten Aquadom. Von der Lounge werden wir einen grandiosen Blick auf Berlin und die lokalen Sehenswürdigkeiten genießen.

In diesem Sinne wünschen wir Ihnen interessante und spannende Kongresstage in Berlin und freuen uns jetzt schon auf viele anregende kollegiale Gespräche in der Bundeshauptstadt!

Prof. Dr. Helmut Geiger, Frankfurt, Kongresspräsident

Prof. Dr. Josef Pfeilschifter, Frankfurt, Kongresspräsident

KARL Demeter Verlag

Samstag, 05. Oktober 2013

	ECC Saal A	ECC Raum 2-3	Estrel Saal A (1)	Estrel Saal B (2)	ECC Raum 4	ECC Raum 5	Salon Nizza	Salon Paris	
10:30									10:30
11:00									11:00
11:30									11:30
12:00				**Vorsymposium 1** Geriatrische Nephrologie *Eine Veranstaltung der Kommission Rehabilitierung der DGfN*					12:00
12:30									12:30
13:00		**Vorsymposium 2** **Toleranzinduktion** ***(Tolerance Induction)***			**Vorsymposium 3** Nephrologin in der Niederlassung – Erwartungen, Chancen, Anforderungen *Eine Veranstaltung des Verbandes Deutscher Nierenzentren (DN) e. V. und der Kommission Frau und Niere der DGfN*	**Symposium** *der Gerätekommission der DGfN*		**Workshop** der Akademie Niere: Hands-on PD	13:00
13:30							**Nachwuchsveranstaltung 1** Berufsperspektiven in der Nephrologie Was bietet die Nephrologie?		13:30
14:00									14:00
14:30									14:30
15:00									15:00
15:30									15:30
16:00	**Eröffnungsveranstaltung**								16:00
16:30									16:30
17:00									17:00
17:30									17:30
18:00									18:00
18:30	Get together in der Industrieausstellung				Get together in der Industrieausstellung				18:30
19:00									19:00

Sonntag, 06. Oktober 2013

	ECC Saal A	ECC Raum 2-3	Estrel Saal A (1)	Estrel Saal B (2)	ECC Raum 4	ECC Raum 5	Salon Nizza	Salon Paris	
07:00				**Frühstückssymposium** Renale Denervierung, die nächste Generation *Medtronic GmbH*	**Frühstückssymposium** *der KfH-Stiftung Präventivmedizin*				07:00
07:15									07:15
07:30									07:30
07:45									07:45
08:00									08:00
08:15	Dialysezugang	**CME-Kurs** **Akademie Niere** Hämodialyse	**Re-Zertifizierung Hypertensiologe/in DHL®** Teil I	Allokation von Transplantat-Nieren und -Lebern: Wo liegen die Probleme?	Podozyten	Natrium Homöostase	**Nachwuchsveranstaltung 2** Praktische Nephrologie-Urindiagnostik im klinischen Alltag	**Workshop** 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	Kaffeepause in der Industrieausstellung				Kaffeepause in der Industrieausstellung				09:30
09:45	**Plenarvortrag** *E. M. Wright, Los Angeles/USA* **Preisverleihungen** Rainer-Greger-Promotionspreis Nils-Alwall-Preis Bern-Sterzel-Preis								09:45
10:00									10:00
10:15									10:15
10:30									10:30
10:45									10:45
11:00	CKD-MBD	**CME-Kurs** **Akademie Niere** Akutes Nierenversagen	Sitzung Herz & Niere	HLA-Diagnostik und Sensibilisierung	Neue Aspekte der Signaltransduktion	Finanzierung und Wertschöpfung der Hochschulmedizin			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	**Mittagssymposium 1** Individualisierte Therapie des niereninsuffizienten Patienten – Was wissen wir heute? *Amgen GmbH**	**Mittagssymposium 2** Langzeitergebnisse und Sicherheit innovativer Immunsuppression nach Nierentransplantation *Novartis Pharma GmbH**	**Mittagssymposium 3** HDF - Die neue Standardtherapie? *Fresenius Medical Care GmbH*	**Mittagssymposium 4** A wie ANCA-assoziierte Vaskulitis – B wie B-Zell-Therapie – Rituximab: Wirksame Therapieoption bei GPA & MPA *Roche Pharma AG**	**Mittagssymposium 5** Oxidativer Stress – Key-Player der kardiovaskulären Mortalität bei CKD? *Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**	**Mittagssymposium 6** Hyponatriämie: Von der Theorie zur Therapie Ein komplexes Thema: Experten diskutieren kontrovers *Otsuka Pharma GmbH**			13:00
13:15									13:15
13:30									13:30
13:45									13:45
14:00	**Posterbegehung 1: P 001 - P 160**				**Posterbegehung 1: P 001 - P 160**				14:00
14:30									14:30
15:00									15:00
15:30	Kaffeepause in der Industrieausstellung				Kaffeepause in der Industrieausstellung				15:30
15:45	**Plenarvortrag** *C. Kurts, Berlin*								15:45
16:00									16:00
16:15								**Workshop** Epidemiologie für Kliniker (Anfänger)	16:15
16:30	Nephrologischer Schlagabtausch	**CME-Kurs** **Akademie Niere** Chronische Niereninsuffizienz	Phosphat und FGF-23	Nierenlebendspende	Klinisch-Pathologische Konferenz	Akutes Nierenversagen			16:30
16:45									16:45
17:00									17:00
17:15									17:15
17:30									17:30
17:45									17:45
18:00									18:00
18:15									18:15
18:30									18:30
18:45									18:45
19:00									19:00
19:30	**Gesellschaftsabend in der Domlounge des Radisson Blu Berlin**				**Gesellschaftsabend in der Domlounge des Radisson Blu Berlin**				19:30
23:00									23:00

Lipidapherese bei isoliert erhöhtem Lipoprotein(a): eine Standortbestimmung

Wirksamkeit der Apheresetherapie durch prospektive Daten bestätigt

R. Klingel

Lipoprotein(a), kurz Lp(a), ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen. Lp(a) gleicht in seinem strukturellen Aufbau dem LDL-Cholesterin. Als exklusives Merkmal findet sich das Apolipoprotein(a). Pathophysiologisch wirkt Lp(a) im Prozess der Atherosklerose wie LDL-Cholesterin und begünstigt darüber hinaus noch thrombotische Ereignisse. Eine Lp(a)-Erhöhung kann die Ursache einer frühzeitigen und progredienten Gefäßerkrankung sein. Mittels medikamentöser Therapie mit hochdosierten Nikotinsäurepräparaten kann die Lp(a)-Erhöhung um etwa 25 % gesenkt werden. Nach der Marktrücknahme durch den Hersteller steht dieses Medikament seit Januar 2013 nicht mehr zur Verfügung. Aktuell ist daher die etwa 70 %ige Lp(a)-Elimination durch die Lipidapherese die einzige Option zur effektiven Senkung des Lp(a), berichtet Prof. Reinhard Klingel, Köln.

Die Wirksamkeit der Lipidapherese bei Patienten mit Lp(a)-Erhöhung und progredienter Gefäßerkrankung wurde bisher ausschließlich in Deutschland untersucht [1]. In der longitudinalen Analyse von 120 Patienten wurde erstmals gezeigt, dass die Rate koronar-vaskulärer Komplikationen nach Einleitung der chronischen Lipidapherese um etwa 80 % gesenkt werden kann.

Erstattungsregelung des Gemeinsamen Bundesausschuss von 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte den Einsatz der Lipidapherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung im Jahr 2008 in die folgende Erstattungsregelung gefasst [2]: „LDL-Apheresen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung können nur durchgeführt werden bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankungen). Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.“

Dieser Beschluss wurde im Januar 2013 zusammen mit der unveränderten Forderung nach neuen prospektiven Studienergebnissen erneut bestätigt.

Prospektive multizentrische Beobachtungsstudie Pro(a)LiFe

Das Protokoll einer kontrolliert randomisierten Studie erhielt angesichts der vorgenannten Daten kein positives Ethikvotum. Alternativ wurde die prospektive multizentrische Beobachtungsstudie Pro(a)LiFe initiiert [3]: 170 konsekutive Patienten wurden 2 Jahre vor Beginn der Lipidapherese und prospektiv 2 Jahre unter Lipidapherese hinsichtlich ihrer Gefäßkomplikationen untersucht. Das mittlere Alter der Patienten betrug 57 Jahre bei der ersten Lipidapherese. Vor der ersten Lipidapherese lag das mittlere LDL-Cholesterin bei 99 mg/dl und das Lp(a) bei 104,9 mg/dl. Die mittlere Rate an koronaren Ereignissen pro Jahr sank um 78 % von 0,41 in den 2 Jahren vor der Apherese auf 0,09 in den 2 Jahren unter der Apherese ($p < 0{,}0001$). Die Rate der Komplikationen aller Gefäßregionen sank um 76 % von 0,58 auf 0,14 ($p < 0{,}0001$). Die Betrachtung der einzelnen Jahre ergab sowohl für die koronaren Ereignisse als auch in allen Gefäßregionen statistisch signifikant und klinisch relevant das Bild einer akzelerierten Progression der Gefäßerkrankung vor Beginn der Lipidapherese und eine beeindruckende Stabilisierung unter chronischer Lipidapherese. Diese prospektiven Daten bestätigen, dass die Lipidapherese eine wirksame Therapie zur Behandlung der isolierten Lp(a)-Erhöhung mit progredienter Gefäßerkrankung ist.

Prof. Dr. Reinhard Klingel
für die Pro(a)LiFe-Studiengruppe,
Apherese Forschungsinstitut, Köln

Literatur

1 Jaeger BR, Richter Y, Nagel D et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2009; 6: 229–239
2 Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (MVV-RL) in der Fassung vom 17. Januar 2006, mit den Änderungen vom 19.06.2008, 24.11.2011 und zuletzt am 17.1.2013 bzgl. ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren. BAnz AT 2013; B7: 1–3
3 Leebmann J, Röseler E, Julius U et al. for the Pro(a)LiFe-study group. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid lowering therapy, Lp(a)-hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease – prospective observational multicenter trial. [zur Publikation eingereicht]

Montag, 07. Oktober 2013

Apherese/Immunadsorption
16:30–17:45 Uhr Uhr, ECC Saal A
(16:30–16:48 Uhr: Lipidapherese bei isoliert erhöhtem Lp(a): eine Standortbestimmung)

Montag, 07. Oktober 2013

	ECC Saal A	ECC Raum 2-3	Estrel Saal A (1)	Estrel Saal B (2)	ECC Raum 4	ECC Raum 5	Salon Nizza	Salon Paris	
07:00				**Frühstückssymposium** Neue Therapieoptionen in der Hyperphosphatämie *Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH*					07:00
07:15									07:15
07:30									07:30
07:45									07:45
08:00									08:00
08:15	Podiumsdiskussion	**CME-Kurs Akademie Niere** Glomerulonephritis	Vitamin D	Diabetes mellitus	German-Israeli-Symposium	Komplikationen nach NTX	**Posterpräsentation 1**		08:15
08:30									08:30
08:45									08:45
09:00									09:00
09:15								**Workshop** Sonographie und Duplexsonographie der Nierenarterien	09:15
09:30	Kaffeepause in der Industrieausstellung				Kaffeepause in der Industrieausstellung				09:30
09:45	**Plenarvortrag** *N. Lameire, Gent/B* **Vergabe der Stipendien** der DGfN, Deutschen Nierenstiftung und KfH-Stiftung Präventivmedizin								09:45
10:00									10:00
10:15									10:15
10:30									10:30
10:45									10:45
11:00	Progression und Prognose von CKD	**CME-Kurs Akademie Niere** Peritonealdialyse	**Re-Zertifizierung Hypertensiologe/in DHL®** Teil II	Nephrologie in der Intensivmedizin	Optimale Langzeitimmunsuppression	Nieren-Fibrose	**Nachwuchsveranstaltung 3** Wie geht der Chef an den Fall ran? - Essentials?		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	**Mittagssymposium 7** Transplantations-Nachsorge: ...eine multidisziplinäre Herausforderung *Astellas Pharma GmbH**	**Mittagssymposium 8** Ganzheitliches sHPT-Management: Der Patient im Mittelpunkt *AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**	**Mittagssymposium 9** Neue Therapieansätze im Phosphatmanagement - Eisenhaltiger Phosphatbinder *Fresenius Medical Care GmbH*	**Mittagssymposium 10** Neue Daten und Erfahrungen mit Eculizumab in der aHUS-Therapie *Alexion Pharma Germany GmbH*	**Mittagssymposium 11** Effektive Behandlungsstrategien zum Erhalt der Nierenrestfunktion bei chronischer Niereninsuffizienz *MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG**	**Mittagssymposium 12** Die IMPENDIA/EDEN-Studie: Die Auswirkung der „Low Glucose" PD-Therapie auf die Stoffwechselkontrolle bei diabetischen PD-Patienten *Baxter Deutschland GmbH**			13:00
13:15									13:15
13:30									13:30
13:45									13:45
14:00	**Posterbegehung 2: P 161 - P 319**				**Posterbegehung 2: P 161 - P 319**				14:00
14:30									14:30
15:00									15:00
15:30	Kaffeepause in der Industrieausstellung				Kaffeepause in der Industrieausstellung			**Workshop** Sonographie und Duplexuntersuchung von Shuntgefäßen	15:30
15:45	**Plenarvortrag** *I. Dikic, Frankfurt a. M.*								15:45
16:00									16:00
16:15									16:15
16:30	Apherese/Immunadsorption	**CME-Kurs Akademie Niere** Systemerkrankungen	**Re-Zertifizierung Hypertensiologe/in DHL®** Teil III	Chronische Infektionskrankheiten und Niere	Neue Wege zur Organgewinnung	Neues zu EPO	**Nachwuchsveranstaltung 4** Möglichkeiten und Tipps bei der Nachwuchs- und Forschungsförderung in der Nephrologie		16:30
16:45									16:45
17:00									17:00
17:15									17:15
17:30	**Preisverleihung** Apherese-Innovationspreis								17:30
17:45									17:45
18:00	**Mitgliederversammlung der DGfN**								18:00
18:15									18:15
18:30									18:30
18:45									18:45
19:00									19:00
19:30									19:30
20:00									23:00

Forum der Industrie

Risiko Hyperphosphatämie – Phosphatbinder mit positiven Sekundäreffekten

Die Hyperphosphatämie entsteht durch einen progressiven Verlust der Nierenfunktion und wurde bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD Stadium 5D) als wichtigster unabhängiger Risikofaktor für Mortalität erkannt [1]. Ein zentrales Ziel im Rahmen des Therapiemanagements von dialysepflichtigen Patienten ist deshalb die Senkung pathologisch erhöhter Phosphatspiegel. Da durch eine diätetische Phosphatrestriktion alleine die von Fachgesellschaften bei CKD-Patienten, vor allem aber Dialysepflichtigen empfohlenen Zielwerte nicht erreicht werden können, ist der Einsatz von Phosphatbindern heute „state of the art".

Phosphatbinder senken Phosphatkonzentration im Serum

Phosphatbinder werden oral eingenommen und senken die Phosphatkonzentration im Serum durch Bindung des Phosphats im Magen-Darm-Trakt und verhindern so dessen Aufnahme in den Blutkreislauf. Ein idealer Phosphatbinder sollte Phosphat sehr effektiv binden, dabei selbst nicht systemisch resorbiert werden und keinerlei beeinträchtigende Nebenwirkungen hervorrufen. Diese Vorgaben erfüllen die etablierten Phosphatbinder – verfügbar sind kalzium-/metallhaltige sowie metallfreie Präparate – in unterschiedlicher Weise: So ist der Einsatz der hochwirksamen, kalziumhaltigen Substanzen zum Beispiel durch die Resorption überschüssiger Kalziumsalze und das damit entstehende Gefäßverkalkungsrisiko limitiert. Lanthanhaltige Präparate erhöhen die Kalziumbelastung nicht, möglicherweise findet jedoch eine geringfügige Absorption dieses seltenen Metalls in den Körper statt.

Neue verträgliche Substanz senkt Serumphosphatkonzentration signifikant

Mit Colestilan (BindRen®) steht seit April eine neue wirksame und verträgliche metallfreie Substanz zur Verfügung, die neben dem Serumphosphatspiegel den LDL-Cholesterin- und auch den Harnsäurespiegel senkt und den HbA_{1c}-Wert günstig beeinflusst. Erhältlich ist das Präparat als Filmtablette und als geschmacks- und geruchsneutrales, leicht einzunehmendes Granulat.

Die ursprünglich zur Bindung von cholesterinhaltigen Gallensäuren in Japan zugelassene Substanz senkt die Serumphosphatkonzentration und das Kalzium-Phosphat-Ionenprodukt bei erwachsenen Patienten mit CKD (Stadium 5D) gegenüber Placebo signifikant und ist in der Wirkung vergleichbar zu Sevelamerhydrochlorid, wie in einem umfangreichen Studienprogramm unter Einschluss von 1920 Hämodialyse- und Peritonealdialyse-Patienten gezeigt wurde (EPAR) [2].

Colestilan (BindRen®) ist in verschiedenen Darreichungsformen, wie einer 1 g-Tablette und einem innovativen geschmacksneutralen und geruchsfreien Granulat (2 und 3 g) erhältlich, wobei Letzteres auch die Compliance des Patienten positiv beeinflussen könnte.

Literatur

1 Block GA et al. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2208–2218
2 BindRen®. EMA/CHMP. Assessment Report. Nov 2012

Quelle: nach Informationen der Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH, Düsseldorf

Dienstag, 08. Oktober 2013

	ECC Saal A	ECC Raum 2-3	Estrel Saal A (1)	Estrel Saal B (2)	ECC Raum 4	ECC Raum 5	Salon Nizza	Salon Paris	
07:00									07:00
08:15	**Plenarvortrag** *S. Anker, Berlin*								08:15
08:30									08:30
08:45									08:45
09:00	Kaffeepause in der Industrieausstellung				Kaffeepause in der Industrieausstellung				09:00
09:15	Ethik in der Nephrologie	Nephrotisches Syndrom	Der alte Patient	Schwangerschaft und Niere	Harnsäure	Pathophysiologie der renalen Entzündung	**Posterpräsentation 2**	**Workshop** Epidemiologie für Kliniker (Fortgeschrittene)	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	**Vergabe der Posterpreise**								11:00
11:15									11:15
11:30	Peritonealdialyse	Nierentumore	ADPKD	Nierenentwicklung und Programmierung		Experimentelle Techniken für die Nephrologie		**Workshop** der Akademie Niere: Hands-on PD	11:30
11:45									11:45
12:00									12:00
12:15									12:15
12:30									12:30
12:45	Verabschiedung Ausblick auf 2014								12:45
13:00									13:00

Steroidsensibles nephrotisches Syndrom

Ist die Steroidtherapie noch haltbar?

L. T. Weber

Das idiopathische nephrotische Syndrom im Kindesalter ist eine primäre Erkrankung, die sich typischerweise in einem Alter von 2–10 Jahren erstmals manifestiert. Sie sollte von sekundären Formen und von Patienten, die im Alter von <2 Jahren erkranken (kongenitale oder infantile Form), differenziert werden. Es handelt sich um eine seltene, rezidivierende Erkrankung mit einer Inzidenz von 1,8 pro 100 000 Kinder unter 16 Jahren in Deutschland (ESPED[1]-Register 2005–2006). Dies mündet in einer jährlichen Rate an Neurerkrankungen von 200–250 [1]. Etwa in 80 % der Fälle liegt histologisch eine Minimal-Change-Glomerulopathie zugrunde. Das Ansprechen auf die Glukokortikoidtherapie ist der wichtigste prognostische Faktor. Etwa 90 % der Patienten sprechen auf diese Therapie an, berichtet PD Lutz T. Weber, Köln.

Die Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) begründete den therapeutischen Standard für die Glukokortikoidtherapie [2–7]. Die erste Episode eines idiopathischen nephrotischen Syndroms im Kindesalter wird wie folgt behandelt: 60 mg Prednison/m² KOF[2] pro Tag für 6 Wochen, gefolgt von 40 mg/m² KOF pro 48 Stunden für weitere 6 Wochen. Im Falle einer Glukokortrikoidsensitivität führt diese Therapie in der Regel innerhalb von 7–14 Tagen zu einer Remission. Die Gesamtdauer der Initialtherapie beträgt dennoch 12 Wochen, um die Remission zu erhalten.

Was sind die wesentlichen Nebenwirkungen der Glukokortikoidtherapie?

Obwohl die Therapie effektiv ist, ist sie mit einer ausgeprägten glukokortikoidassoziierten Toxizität verbunden. Die wesentlichen Nebenwirkungen, die in entsprechenden Studien auftraten [3, 4, 9], umfassen Fettleibigkeit, Striae, Hirsutismus, Katarakte, Glaukome, arterielle Hypertension, Wesensveränderungen, Wachstumsverzögerungen, Störungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, Osteopenien und avaskuläre Knochennekrosen. Nicht alle diese Nebenwirkungen sind nach dem Therapieende vollständig reversibel. In einer Studie persistierte die exzessive Gewichtszunahme während der Primärtherapie bei 47 % der Patienten [10]. Übergewicht nach dem Ende der Glukokortikoidtherapie war mit einer Hyperlipidämie assoziiert, die das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten im Langzeitverlauf erhöhen könnte [11].

In Abhängigkeit von der Rezidivzahl erhöht sich das Nebenwirkungsrisiko

Nach der Initialtherapie wird ein Anteil von 29 % der Patienten mit im Verlauf häufigen Rezidiven erwartet, die erneut mit Glukokortikoiden behandelt werden. In Abhängigkeit von der Anzahl der Rezidive erhöht sich das Risiko für oben genannte Nebenwirkungen. Im Falle von häufigen Rezidiven oder einer Glukokortikoidabhängigkeit muss daher eine glukokortikoidfreie Dauertherapie zum Remissionserhalt erwogen werden. Hierzu eignen sich die Calcineurininhibitoren Cyclosporin A (CsA) und Tacrolimus, aber auch der Proliferationshemmer Mycophenolsäure (MPA). Eine kürzlich publizierte Studie der GPN zeigte bei ausreichender Exposition eine vergleichbare Effektivität bezüglich des Remissionserhalts bei Patienten mit häufigen Rezidiven von MPA im Vergleich zu CsA ohne die Problematik einer CsA assoziierten Nephro- und Neurotoxizität [12].

Initialtherapie sollte Toxizitäten möglichst vermeiden

Die Initialtherapie muss zwar ausreichen, um eine Remission zu induzieren und zu erhalten, sollte aber Toxizitäten möglichst vermeiden, da ihre Intensität keinen Einfluss auf den Langzeitverlauf der Erkrankung hat [5, 8]. Es erscheint folgerichtig, MPA auch in der Initialtherapie nach erreichter Remission einzusetzen, da MPA eine niedrigere Toxizität als Glukokortikoide hat (kein Einfluss auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, keine arterielle Hypertension, keine Gewichtszunahme). Die GPN hat daher eine entsprechende Studie (INTENT Study) initiiert, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wird. Diese Studie soll zeigen, dass MPA in der Initialtherapie des nephrotischen Syndroms im Kindesalter einem Hochdosis-Prednison-Therapieschema hinsichtlich des Remissionserhalts und des Rezidivrisikos bei geringerer Toxizität nicht unterlegen ist.

Glukokortikoide erscheinen zur Remissionsinduktion bei Kindern unverzichtbar

Aufgrund der aktuellen Studienlage erscheinen Glukokortikoide jedoch zur Remissionsinduktion bei steroidsensiblem nephrotischen Syndrom im Kindesalter unverzichtbar. Auch zur Behandlung seltener Rezidive wird das Rezidivschema der GPN verwendet: 60 mg Prednison/m² KOF pro Tag bis der Urin an 3 aufeinanderfolgenden Tagen eiweißfrei ist, gefolgt von 40 mg Prednison/m² KOF pro 48 Stunden für 4 Wochen. Bei häufigen Rezidiven (≥ 4 Rezidive innerhalb von 12 Monaten oder ≥ 2 Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Erstmanifestation) oder einer Steroidabhängigkeit, insbesondere bei glukokortikoidassoziierten Nebenwirkungen, sollte jedoch eine glukokortikoidfreie Alternativtherapie (s. o.) angewendet werden.

PD Dr. Lutz T. Weber, Ärztlicher Leiter der Kindernephrologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik Köln

Literatur

1 Lawrenz CE. Inzidenzanalyse des nephrotischen Syndroms im Kindes- und Jugendalter in der Jahren 2005–2006. Inaugural-Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn; 2010. Im Internet: http://hss.ulb.uni-bonn.de/2010/2170/2170.pdf (Stand: 24.07.2013)

2 Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. Lancet 1979; 1: 401–403

3 Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Short verus standard prednisone for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Lancet 1988; 1: 380–383

4 Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr 1993; 152: 357–361

5 Hoyer PF, Brodeh J. Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A: a prospective, randomized trial. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1151–1157

6 Plank C, Kalb V, Hinkes B et al. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome-a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Pediatr Nephrol 2008; 23: 1483–1493

7 Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2007; 17: CD001533

8 Gipson DS, Massengill SF, Yao L et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. Pediatrics 2009; 124: 747–757

9 Hiraoka M, Tsukahara H, Haruki S et al. Older boys benefit from higher initial prednisolone therapy for nephrotic syndrome. The West Japan Cooperative Study of Kidney Disease in Children. Kidney Int 2000; 58: 1247–1252

10 Nakamura A, Niimi R, Kurosaki K et al. Factors influencing cardiovascular risk following termination of glucocorticoid therapy for nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol 2010; 14: 457–462

11 Kwiterovich PO. Clinical and laboratory assessment of cardiovascular risk in children: Guidelines for screening, evaluation, and treatment. J Clin Lipidol 2008; 2: 248–266

12 Gellermann J, Weber L, Pape L et al. for the Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN), Nephrotic Syndrome Study Group. Mycophenolate Mofetil vs. Cyclosporin A in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. J Am Soc Nephrol 2013; 24: 1–9

[1] ESPED = Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Infektionen in Deutschland

[2] KOF = Körperoberfläche

Dienstag, 08. Oktober 2013

Nephrotisches Syndrom
09:15–10:30 Uhr, ECC Raum 2–3
(09:15–09:33 Uhr: Steroidsensibles nephrotisches Syndrom: Ist die Steroidtherapie noch haltbar?)

GFR-Messung in Nagern und Menschen

Ein neuer Goldstandard in Sicht?

N. Gretz

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist als Standardparameter für die Messung der Nierenfunktion anerkannt. Die Standardmessung/der Goldstandard ist die Inulin-Clearance. In der Regel ist die Durchführung einer Clearance sehr aufwendig. Deshalb findet eine solche Untersuchung nicht im Routinebetrieb statt, sondern wird bestenfalls in Studien durchgeführt, berichtet Prof. Norbert Gretz, Mannheim.

Als Surrogat für die GFR-Bestimmung wird die sogenannte eGFR[1]-Messung verwendet, wobei hier auf der Basis verschiedener Gleichungen die GFR aus verschiedenen Parametern, wie zum Beispiel Serumkreatinin (SCr), Körpergewicht und Geschlecht errechnet wird. Die Präzision und die Sensitivität dieser Methoden sind besonders im nahnormalen oder hochnormalen Bereich grenzwertig. Darüber hinaus sind die SCr-Bestimmungsmethoden nicht standardisiert. Ebenso muss man im Auge behalten, dass Veränderungen des SCr relativ viel Zeit benötigen, bis sich ein neues Gleichgewicht einstellt. Somit wäre eine kurzfristig verfügbare GFR-Methode hilfreich.

Transkutane GFR-Methode für tierexperimentelle Untersuchungen

Über die letzten Jahre hinweg wurde für tierexperimentelle Untersuchungen eine transkutane GFR-Methode entwickelt. Bei dieser Methode wird FITC[2] markiertes Sinistrin injiziert und seine Abklingkurve gemessen. FITC markiertes Inulin steht schon seit geraumer Zeit zur Verfügung, hat jedoch den Nachteil, dass es schwer wasserlöslich ist und dialysiert werden muss. Im Gegensatz dazu ist FITC markiertes Sinistrin sehr gut wasserlöslich. Ebenso fällt auf, dass eine Komplementaktivierung bei FITC-Sinistrin deutlich geringer ist als bei Inulin. Ein wichtiger Aspekt bei der transkutanen Bestimmung der GFR ist die Möglichkeit, dass sequenziell am selben Tier GFR-Untersuchungen durchgeführt werden können, da keine Blutabnahmen mehr erfolgen. Diese Methode wird derzeit hauptsächlich von der forschenden Pharmaindustrie zur Bestimmung möglicher renaler Nebenwirkungen von Pharmaka eingesetzt.

Methode von Perkin Elmer basierend auf Cy5.5 markiertem Inulin

Eine weitere Methode wurde von Perkin Elmer basierend auf einem Cy5.5 markierten Inulin entwickelt. Hierbei wird die Abklingquote ebenfalls durch die Haut hindurch dokumentiert. Allerdings muss bei dieser Methode das Tier narkotisiert werden, um die Messung, die hier spezifisch über dem Herzen erfolgt, durchführen zu können. Die Narkose hat jedoch einen erheblichen Einfluss auf die GFR und führt zu keinen validen Daten.

Fluoreszenzmarkierter Marker für transkutane GFR-Bestimmung am Tier geeignet

Zusammenfassend kann mittels fluoreszenzmarkierter Marker die Nierenfunktion am Tier gut transkutan bestimmt werden. FITC-Sinistrin wird in Kürze auf dem Veterinärmarkt eingesetzt. Jedoch sollten folgende Weiterentwicklungen erfolgen, bevor an eine Einführung der Methode beim Menschen gedacht werden kann:

Es sollten in Zukunft Farbmarker verwendet werden, die im Nahinfrarotbereich absorbieren. Dies scheint erforderlich, um nicht von der Durchblutung der obersten Hautschichten abhängig zu sein. Darüber hinaus wäre man in diesem Fall von der Pigmentierung der Haut unabhängig.

Quelle: PhotoDisc

Sinistrin und Inulin sind Naturstoffe und daher nicht eindeutig chemisch definiert. Hier sollten Alternativen mit klarer chemischer Definition gefunden werden.

Prof. Dr. Norbert Gretz, Zeneida Pérez, Dr. Sabine Neudecker, Stefania Geraci, Jiaguo Huang, Zentrum für Medizinische Forschung, Universität Heidelberg, Mannheim

Dienstag, 08. Oktober 2013

Experimentelle Techniken für die Nephrologie
11:30–12:45 Uhr, ECC Raum 5
(11:30–11:48 Uhr: GFR-Messung in Nagern und Menschen: ein neuer Goldstandard in Sicht?)

---

[1] eGFR = berechnete glomeruläre Filtrationsrate
[2] FITC = Fluoreszein-Isothiozyanat

Welche Formel für wen?

Neues zur GFR-Abschätzung

Foto: Fotlia, Liddy Hansdottir

E. Schäffner

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) gilt weltweit als bester Indikator der Nierenfunktion. Sie bestimmt maßgeblich das Stadium der Niereninsuffizienz und bietet somit die Grundlage für viele klinische Entscheidungen wie zum Beispiel die Medikamentendosierung, die Kontrastmittelgabe, die Dialyseindikation oder die Nierenlebendspende. Um ein invasives und für die Alltagsroutine zu aufwendiges Messen der Plasmaclearance mittels exogener Filtrationsmarker zu vermeiden, wird die GFR in der Regel mithilfe mathematischer Gleichungen geschätzt, berichtet PD Elke Schäffner, Berlin.

In den letzten 15 Jahren wurden mehrere solcher GFR-Schätzgleichungen mit dem Bestreben entwickelt, die Genauigkeit der Schätzungen zu optimieren, das heißt, der „wahren" GFR so nahe wie möglich zu kommen. Insbesondere 2012 wurden insgesamt 5 neue Schätzgleichungen publiziert: eine neue Formel für Kinder von Schwartz [1], 2 „Weiterentwicklungen" der bisherigen CKD-EPI[1]-Gleichung [2], die sogenannte CKD-EPI(cysC/crea[2]) und CKD-EPI(cysC) [3], sowie 2 Gleichungen der Berliner Initiative Studie (BIS), BIS1(crea) und BIS2(crea/cysC) [4], wobei die BIS-Gleichungen für Personen ab 70 Jahre gelten. Von diesen 5 Gleichungen enthalten 4 als endogenen Marker entweder ausschließlich Cystatin C oder Cystatin C in Kombination mit Kreatinin.

Vorteile des Cystatin C als endogener Marker gegenüber Kreatinin

Als Vorteile des Cystatin C gegenüber Kreatinin gelten seine Unabhängigkeit von der Muskelmasse und damit in vielen Fällen vom Alter und Geschlecht. In unterschiedlichen Studien spiegelt sich dies in einer besseren Fähigkeit wider, die mit exogenen Markern gemessene GFR – den Goldstandard – vorherzusagen.

Derzeit wird diskutiert, ob in bestimmten Situationen, in denen davon ausgegangen werden muss, dass das Kreatinin weniger genau ist (fortgeschrittenes Alter, sehr hoher oder sehr niedriger Body-Mass-Index), Cystatin C als endogener Marker dem Kreatinin vorgezogen werden sollte. Dies wird in den aktuellen Leitlinien der „Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) so vorgeschlagen. Eine routinemäßige Etablierung des Cystatin C analog zum Kreatinin ist momentan aufgrund der hohen Analysekosten nicht flächendeckend möglich.

„Performance" einer Schätzgleichung anhand von Parametern beurteilt

Die Güte einer Schätzgleichung wird anhand von 3 statistischen Parametern beurteilt:

- Bias (Abweichung von der gemessenen GFR),
- Präzision (Streuung) und
- Akkuratheit (Anteil der Schätzwerte, die innerhalb eines bestimmten Bereichs der gemessenen GFR liegen).

GFR-Schätzgleichungen sind populationsspezifisch: Gleichungen, die in einer Population von Patienten mit Nierenerkrankungen entwickelt werden (z. B. MDRD[3]-Gleichung [5]), unterschätzen die GFR in der Regel bei Nierengesunden. Im Gegensatz dazu tendieren Gleichungen, die bei Gesunden (z. B. in einer Population von Nierenspendern) entwickelt werden, dazu, die GFR zu überschätzen. In diesem Zusammenhang hat sich gezeigt, dass die momentan weltweit noch am häufigsten verwendete 4-Variablen-MDRD-Gleichung [5] nicht allen Personen gerecht wird: Während sie bei Nierengesunden die GFR systematisch unterschätzt, überschätzt sie die GFR bei älteren Menschen. In neueren Leitlinien wird mittlerweile die Anwendung der CKD-EPI-Gleichung [2] empfohlen, da diese in einer Population mit 2 Dritteln Patienten mit Niereninsuffizienz und einem Drittel Nierengesunden, aber auch älteren Menschen entwickelt wurde.

Klinische Relevanz der Wahl der Schätzgleichung

Welche klinische Relevanz die Wahl der Schätzgleichung hat, soll das Beispiel einer 78-jährigen Probandin der BIS verdeutlichen. Ein Serumkreatinin von 0,61 mg/dl und ein Cystatin-C-Wert von 1,36 mg/l führen in Abhängigkeit der verwendeten Schätzformel zu folgenden GFR-Werten: MDRD 95, CKD-EPI 86, BIS2(crea/cysC) 56 und CKD-EPI(cysC) 45 ml/min/1,73 m². Neben der großen Schwankungsbreite über mehrere Stadien der chronischen Niereninsuffizienz wird deutlich, dass Cystatin-C basierte Schätzgleichungen zu niedrigeren GFR-Werten führen als ausschließlich Kreatinin basierte. Ob sie auch in der Lage sind, die GFR und kardiovaskuläre Ereignisse besser zu assoziieren, werden zukünftige Verlaufsdaten aktueller prospektiver Kohortenstudien zeigen.

PD Dr. Elke Schäffner, MS, Medizinische Klinik m.S. Nephrologie und Int. Intensivmedizin, Charité Campus Virchow Klinikum, Universitätsmedizin Charité, Berlin

Literatur

1 Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. Kidney Int 2012; 82: 445–453
2 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604–612
3 Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med 2012; 367: 20–29
4 Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. Ann Intern Med 2012; 157: 471–481
5 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130: 461–470

Montag, 07. Oktober 2013

Progression und Prognose von CKD
11:00–12:15 Uhr, ECC Saal A
(11:44–12:02 Uhr: Welche Formel für wen? Neues zur GFR-Abschätzung)

[1] CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
[2] cysC/crea = Cystatin C/Kreatinin
[3] MDRD = Modification of Diet in Renal Diseases

Impressum

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

Redaktion
Simone Müller
Tel. 0711/8931-416

Herstellung & Layout
Wolfgang Eckl

Verantwortlich für den Anzeigenteil
Thieme.media
Pharmedia 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@pharmedia.de
Zurzeit gilt Anzeigenpreisliste Nr. 12, gültig seit 1.10.2013

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.

Forum der Industrie

Eisensubstitution bei chronischem Nierenversagen – effektiv, grundlegend, leitliniengerecht

Die aktuellen KDIGO[1]-Leitlinien [1] bringen es auf den Punkt: Die intravenöse Eisensubstitutionstherapie ist in der Prädialyse bei Patienten mit chronischem Nierenversagen (CNI) das Mittel der Wahl, bevor eine ESA[2]-Therapie initiiert werden sollte. Denn unbehandelt ist der Eisenmangel eine der Hauptursachen für ein schlechtes Ansprechen auf ESA. In der Dialyse bestimmt die Kombination aus ESA und intravenösem Eisen die effektive Therapiestrategie. So können Erythrozytentransfusionen vermieden oder minimiert, mit der Anämie einhergehende Symptome verringert und die Lebensqualität verbessert werden.

Die Prädialyse im Zeichen der Eisensubstitution

Der seit 2003 bestehende Zusammenschluss europäischer und US-amerikanischer Ärzte hat im August 2012 die neuen KDIGO-Leitlinien zur Anämietherapie veröffentlicht. Diese evidenzbasierten Therapieempfehlungen wurden erarbeitet, um trotz individueller, nationaler und institutioneller Unterschiede eine einheitliche Grundlage zu schaffen, nach der eine Orientierung möglich ist. So liegt in der Prädialyse der Fokus entgegen der bisherigen Gepflogenheiten klar auf der Eisensubstitution. Denn die TREAT[3]-Studie [2] konnte bei Prädialysepatienten in der ESA-Gruppe keinerlei Vorteile im renalen oder kardiovaskulären kombinierten Endpunkt gegenüber der Placebo-Gruppe aufdecken und propagiert einen sehr zurückhaltenden ESA-Einsatz. Da sich der Therapiebeginn mit ESA durch die Behandlung einer Eisenmangelanämie deutlich hinauszögern oder die Dosis bei einer bestehenden ESA-Therapie signifikant reduzieren lässt, wird eine intravenöse Eisensubstitution empfohlen. Mit MonoFer® steht hierfür ein hochdosierbares[4] intravenöses Eisenpräparat zur Behandlung der Eisenmangelanämie bis 20 mg/kg Körpergewicht zur Verfügung. Ambulant ist die Gabe von 1000 mg Eisen als Tropfinfusion möglich, im Krankenhaus die Anwendung als Gesamtdosisinfusion [3].

Hyporesponse vermeiden

Für die Dialyse wurde die gängige Praxis der Anämietherapie mit ESA und intravenösem Eisen bestätigt. Dabei sollte ein Hämoglobinwert von 9,0 g/dl nicht unterschritten, Maximalwerte von Hämoglobin >13,0 g/dl vermieden werden. Da ein unzureichend behandelter Eisenmangel jedoch die Hauptursache für eine ESA-Hyporesponse darstellt [4–6] – was darüber hinaus auch in der KAROLA[5]-Studie [7] belegt werden konnte – wurden die Grenzwerte für den Therapiebeginn deutlich angehoben und eine intravenöse Eisengabe postuliert. Der europaweit am häufigsten verwendete parenterale Eisenkomplex Eisen-Sucrose (z. B. FerMed®) bietet hier eine verträgliche und effektive Lösung, da sich die Dosierungsintervalle problemlos an den Dialyseablauf anpassen lassen. Bei der ESA-Gabe hat sich das erste in der EU zugelassene Erythropoetin alfa Biosimilar (Abseamed®) in über 5 Jahren erfolgreich in der effektiven Anämietherapie bewährt [8].

Literatur

1 Kidney Disease: Improving Global Outvomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney inter, Suppl. 2012; 2: 279–335
2 Pfeffer MA et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2009; 361: 2019–2032
3 Wikström B et al. Iron isomaltoside 1000: a new intravenous iron for treating iron deficiency in chronic kidney disease; J Nephrol 2011; 24:289–296
4 Macdougall IC. Perit Dial Int 2001; 21 (Suppl 3): S225–230
5 Macdougall IC et al. Eur J Clin Invest 2005, 35 (Suppl 3): 32–35
6 Rossert J et al. Nephro Dial Transplant 2007; 22: 794–800
7 Epoetin-alfa-Biosimilar bewährt sich in der Routineanwendung. Der Nephrologe 2012; 7
8 Haag-Webeer et al. Therapeutic eauivalence, long-term efficacy and safety of HX575 in the treatment of anemia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. ClinNephrol 2009; 72: 380–390

[1] KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes
[2] ESA = Erythropoese stimulierende Wirkstoffe
[3] TREAT = Trial to Reduce Cardiovascular Endpoints with Aranesp Therapy
[4] Zur Behandlung der Eisenmangelanämie bis 20 mg/kg Körpergewicht. Bis 1000 mg Eisen ambulant als Tropfinfusion möglich. Die Methode der intravenösen Verabreichung von MonoFer® als Gesamtdosisinfusion sollte nur in einem Krankenhaus angewendet werden.
[5] KAROLA = Kohortenstudie mit Abseamed® zur Observation des Langzeit-Hb-Verlaufs und der Hyporesponse

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

Harnsäure – ein kardiovaskulärer Risikoprädiktor

Doch macht allein die Menge das Gift?

L. Sellin

Die Harnsäure hat eine schillernde Entwicklungsgeschichte. Entwicklungsbiologisch sind steigende Normwerte für die Harnsäure von der Maus, über die Katze, den Hund und den Affen bis hin zum Menschen zu beobachten [1]. Bei dieser Betrachtung drängt sich die Mutmaßung auf, dass eine höhere kognitive Entwicklung mit einer höheren Harnsäure einhergeht, konstatiert Prof. Lorenz Sellin, Düsseldorf.

Selbst innerhalb der Spezies Mensch gibt es signifikante Befunde, die eine Korrelation zwischen der Harnsäure und der Intelligenz belegen [2, 3]. Auch das Alter und das Geschlecht wirken sich auf die Harnsäure aus. Kinder und Frauen im Fortpflanzungsalter haben eine niedrigere Harnsäure als Männer [4, 5]. Gleichzeitig steht die Hyperurikämie im Verdacht, kardiovaskuläre Erkrankungen zu begünstigen. Metaanalysen sehen Hinweise für eine Verbindung zwischen der Hyperurikämie und der Inzidenz der arteriellen Hypertonie sowie der chronischen Niereninsuffizienz [6].

Hyperurikämie ist mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert

Pathomechanistisch werden eine endotheliale Dysfunktion unter der Hyperurikämie und eine morphologische Veränderung der Gefäßwände herangezogen. Dass dies eine klinische Relevanz haben kann, zeigt das Ergebnis einer australisch-neuseeländischen retrospektiven Studie: Hier waren kardiovaskuläre Erkrankungen und eine erhöhte Sterblichkeit mit der Hyperurikämie assoziiert [7]. In einer weiteren Metaanalyse findet sich eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität bei einer Hyperurikämie mit einer erhöhten Inzidenz der koronaren Herzerkrankung [8]. Und auch die chronische Niereninsuffizienz ist nicht nur Ursache, sondern auch Folge der Hyperurikämie. Eine asiatische Studie zeigte eine signifikante Beziehung zwischen der Hyperurikämie und der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz [9].

Harnsäure ist für den Menschen Segen und Fluch zugleich

Zusammenfassend ist die Harnsäure für den Menschen Segen und Fluch zugleich: Ohne die Harnsäure scheint eine höhere kognitive Entwicklung nicht erfolgreich möglich. Zu hohe Harnsäurewerte steigern die renale und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Doch ist es richtig, den Grundsatz von Paracelsus „dosis sola venenum facit“ auf die Harnsäure zu übertragen? Zudem drängt sich durch die jüngsten Studien und Metaanalysen die Frage auf, bei welchem Ausmaß der Hyperurikämie therapiert werden sollte und mit welchem Ziel.

Prof. Dr. Lorenz Sellin, Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf

Quelle: PhotoDisc

Literatur

1 Johnson RJ, Gaucher EA, Sautin YY et al. The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease. Med Hypotheses 2008; 71: 22–31
2 Sofaer JA, Emery AE. Genes for super-intelligence? J Med Genet 1981; 18: 410–413
3 Brooks GW, Mueller E. Serum urate concentrations among university professors; relation to drive, achievement, and leadership. JAMA 1966; 195: 415–418
4 Wilcox WD. Abnormal serum uric acid levels in children. J Pediatr 1996; 128: 731–741
5 Bleyer AJ, Hart PS. UMOD-Associated Kidney Disease. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K (Hrsg.). GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2013
6 Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. N Engl J Med 2008; 359: 1811–1821
7 Thornley S, Marshall RJ, Jackson R et al. Is serum urate causally associated with incident cardiovascular disease? Rheumatology (Oxford) 2013; 52: 135–142
8 Kanbay M, Segal M, Afsar B et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. Heart 2013; 99: 759–766
9 Sonoda H, Takase H, Dohi Y et al. Uric acid levels predict future development of chronic kidney disease. Am J Nephrol 2011; 33: 352–357

Dienstag, 08. Oktober 2013

Harnsäure
09:15–10:30 Uhr, ECC Raum 4
(09:37–09:55 Uhr: Harnsäure, ein kardiovaskulärer Risikoprädiktor)

Peritonealdialyse: Stellenwert neuer Lösungen

Möglichkeit einer individualisierten Behandlung rückt näher

A. Jörres

Heute steht ein umfangreiches Portfolio an Lösungen für die Peritonealdialyse (PD) zur Verfügung, das die Möglichkeit einer individualisierten PD-Behandlung näherbringt. Die bisherigen klinischen Daten mit neuen Lösungen sind durchweg ermutigend, dies umso mehr, als – abgesehen von Kostenaspekten – mit ihrer Verwendung keine relevanten Nebenwirkungen verbunden sind. Insbesondere die neuen Mehrkammersysteme mit reduziertem Gehalt an Glukosedegradationsprodukten (GDP) werden daher von vielen Nephrologen bereits als Therapiestandard betrachtet und eingesetzt, berichtet Prof. Achim Jörres, Berlin.

Quelle: PhotoDisc

Bei vielen Patienten verändert sich während der Langzeitbehandlung mit der Peritonealdialyse die Peritonealmembran morphologisch und funktionell. Nicht selten haben diese Veränderungen einen allmählichen Verlust der Ultrafiltrations- und Dialysefunktion zur Folge und zwingen schließlich zur Therapieumstellung. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind bislang nur unzureichend geklärt. Eine Vielzahl experimenteller Untersuchungen legt jedoch nahe, dass die mangelnde Biokompatibilität der konventionellen PD-Lösungen – speziell ihr hoher Gehalt an Glukose und GDP – hierbei eine nicht unwesentliche Rolle spielt. In den vergangenen Jahren wurden daher neue PD-Lösungen entwickelt und in die klinische Praxis eingeführt.

Stellenwert der neuen Lösungen wird derzeit noch kontrovers diskutiert

Die neuen PD-Lösungen enthalten entweder alternative osmotische Agenzien (Glukosepolymere oder Aminosäuren) oder basieren weiterhin auf Glukoselösungen, die infolge der Herstellung in Mehrkammerbeuteln jedoch einen deutlich reduzierten GDP-Gehalt aufweisen. Letztere können bei neutralem pH-Wert appliziert werden und erlauben überdies die Verwendung von Bikarbonat oder Bikarbonat-Laktat-Mischungen als Puffersystem. Trotz ihrer offenkundigen Vorteile wird der Stellenwert der neuen Lösungen derzeit noch kontrovers diskutiert, dies nicht zuletzt aufgrund der mit ihnen verbundenen höheren Kosten. Ebenfalls lagen bis vor Kurzem nur wenige, zumeist kleinere Studien mit relevanten klinischen Endpunkten vor. Allerdings hat sich die klinische Studienlage zuletzt deutlich verbessert.

Neue PD-Lösungen mit alternativen osmotischen Agenzien

Glukosepolymerlösungen (Icodextrin) sind insbesondere bei Patienten mit schnellem peritonealen Transportstatus eine wichtige Therapieoption. Laut einem aktuellen systematischen Review von 11 randomisierten klinischen Studien führt Icodextrin zu verbesserter peritonealer Ultrafiltration und verminderter Flüssigkeitsüberladung ohne mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko behaftet zu sein [1]. Allerdings beeinflusste die Behandlung das Technik- oder Patientenüberleben nicht. Aminosäurebasierte PD-Lösungen sind glukosefrei und enthalten somit keine GDP, können jedoch aufgrund des Risikos einer metabolischen Azidose nur einmal täglich verwendet werden. Ihr nutritiver Wert ist begrenzt, doch kann die regelmäßige tägliche Verwendung in einer fixen Kombination mit Icodextrin zu einer entsprechend verringerten Glukoseexposition führen. Zwei kürzlich vorgestellte Studien, IMPENDIA[1] und EDEN[2], deuten an, dass so bei Patienten mit Diabetes mellitus eine verbesserte metabolische Kontrolle (reduziertes HbA_{1c}) und ein günstigeres Lipidprofil erreicht werden können.

Neue Mehrkammerlösungen mit niedrigem GDP-Gehalt vorteilhaft

Die akute wie chronische Toxizität der GDP und ihre unerwünschten Auswirkungen auf Glykosilierungsprozesse (AGE[3]-Bildung) sind durch experimentelle Studien gut dokumentiert. Erste kleinere klinische Untersuchungen konzentrierten sich zunächst auf Surrogatparameter wie etwa CA-125 als Marker der peritonealen Mesothelzellmasse, erlaubten aber keine Aussagen zu relevanten klinischen Endpunkten. Die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der bislang größten randomisierten Studie (BalANZ[4]) legen nun nahe, dass die konsequente Verwendung neuer Lösungen mit nur geringem Restgehalt an GDP günstige Effekte bezüglich der Peritonitishäufigkeit [2] und des Erhalts der Restdiurese [3] zur Folge hat. Dabei blieb die peritoneale Membranfunktion (D/P Kreatinin) der Therapiegruppe über 2 Jahre Studiendauer konstant, während sie in der Kontrollgruppe signifikant anstieg [4]. Die Verbesserung der Nierenrestfunktion mit GDP armen Lösungen wird schließlich auch in einer aktuellen Metaanalyse bestätigt [5].

Prof. Dr. Achim Jörres, Medizinische Klinik m.S. Nephrologie und internistische Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Literatur

1 Cho Y, Johnson DW, Badve S et al. Impact of icodextrin on clinical outcomes in peritoneal dialysis: a systematic review of randomized controlled trials. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 1899–1907
2 Johnson DW, Brown FG, Clarke M et al. The effects of biocompatible compared with standard peritoneal dialysis solutions on peritonitis microbiology, treatment, and outcomes: the balANZ trial. Perit Dial Int 2012; 32: 497–506
3 Johnson DW, Brown FG, Clarke M et al. Effects of biocompatible versus standard fluid on peritoneal dialysis outcomes. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 1097–1107
4 Johnson DW, Brown FG, Clarke M et al. The effect of low glucose degradation product, neutral pH versus standard peritoneal dialysis solutions on peritoneal membrane function: the balANZ trial. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 4445–4453
5 Cho Y, Johnson DW, Badve SV et al. The impact of neutral-pH peritoneal dialysates with reduced glucose degradation products on clinical outcomes in peritoneal dialysis patients. Kidney Int 2013; [Epub ahead of print]

Dienstag, 08. Oktober 2013

Peritonealdialyse
11:30–12:45 Uhr, ECC Saal A
(11:52–12:10 Uhr: Stellenwert neuer Lösungen)

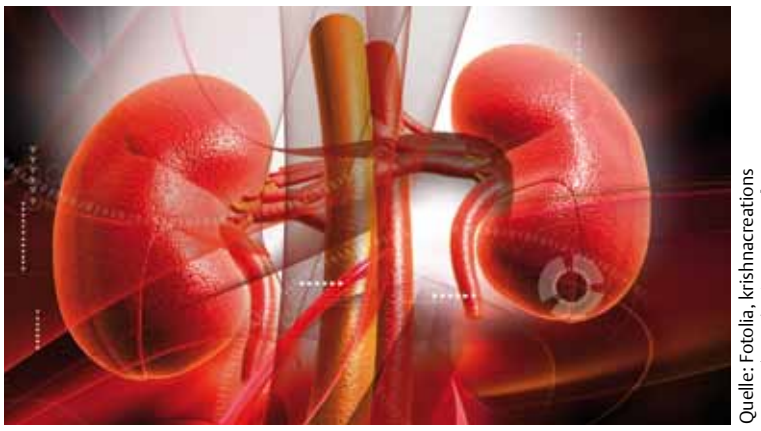
[1] IMPENDIA = Improved Metabolic Control of Physioneal, Extraneal, Nutrineal (P-E-N) versus Dianeal Only in DIAbetic CAPD and APD Patients
[2] EDEN = Evaluation of Dianeal, Extraneal, Nutrineal (D-E-N) versus Dianeal Only in Diabetic CAPD Patients
[3] AGE = fortgeschrittene glykosylierte Endprodukte
[4] balANZ = A multicentre, randomised, controlled trial to determine whether peritoneal dialysis treatment with a low GDP, neutral pH peritoneal dialysis (PD) solution (balance) compared to standard PD solution is associated with superior preservation of residual renal function

Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)

Neue Therapiekonzepte sind vielversprechend

R. P. Wüthrich

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist die häufigste genetisch bedingte renale Erkrankung, die zum terminalen Nierenversagen führt. Diese vererbte, aber auch spontan auftretende Erkrankung tritt bei rund einer pro 1000 Personen auf, sodass global schätzungsweise 6–8 Millionen Menschen davon betroffen sind. Bei rund 6–10 % der Dialysepatienten ist die ADPKD die Ursache des terminalen Nierenversagens. Die Erkrankung wird in 85 % der Fälle durch eine Mutation im Bereich des PKD1[1]-Gens und in 15 % der Fälle durch eine Mutation im PKD2-Gen verursacht, wobei Patienten mit einer Mutation im PKD1-Gen in der Regel stärker betroffen sind, konstatiert Prof. Rudolf P. Wüthrich, Zürich.



Quelle: Fotolia, krishnacreations

Bislang gab es für ADPKD-Patienten keine kausale Behandlung, um das progrediente Zystenwachstum der Nieren und der Leber aufzuhalten. Viele Patienten müssen trotz guter allgemeinmedizinischer Betreuung und optimaler Blutdruckeinstellung eine beständige Vergrößerung der Nieren und eine Verschlechterung der Nierenfunktion hinnehmen. Derzeit sind jedoch mehrere vielversprechende Therapieoptionen in klinischer Erprobung.

Potenzielle Therapien in Tiermodellen erfolgreich getestet

In Tiermodellen wurde eine Vielzahl von potenziellen Therapien getestet. Erfolgreich waren unter anderem Vasopressinrezeptor-2-Antagonisten (V2RA), mTOR[2]-Inhibitoren, Somatostatinanaloga (Octreoid, Lanreotid), Metformin, Thiazolidinedione (PPARγ[3]-Agonisten), Triptolide, Pyrimethamin sowie Inhibitoren von CFTR[4], B-Raf, MEK, Src, Tumornekrosefaktor–α und Cycline. In klinischen Studien wurden beziehungsweise werden folgende Substanzen getestet: Sirolimus, Everolimus (mTOR-Inhibitoren), Octreotid und Lanreotid, Tolvaptan, Bosutinib (Src-Kinasehemmer) und Triptolide (aus dem chinesischen Heilkraut Tripterygium wilfordii, aus der Familie der Spindelbaumgewächse). Klinisch wird ebenfalls die Wirkung von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems untersucht (HALT-PKD[5]-Studie).

Welche klinischen Endpunkte sind relevant, um den Therapieerfolg zu bemessen?

Radiologische Studien haben gezeigt, dass das Nierenvolumen

Tab. 1 **Ergebnisse aus der TEMPO-3:4-Studie.**

	Placebo	Tolvaptan
Zahl der Patienten	484	961
Prozentuales Wachstum der Nieren in 3 Jahren	18,8 %	9,6 %
Absolutes Zystenwachstum in 3 Jahren	314 ml	164 ml
Veränderung der glomerulären Filtrationsrate in 3 Jahren	–11,1 ml/min/1,73 m²	–8,2 ml/min/1,73 m²
Kreatinin nach 3 Jahren (nach Absetzen der Therapie)	1,27 mg/dl	1,21 mg/dl
Nierenschmerzen (Ereignisse pro 100 Patientenjahre)	7	5
Harnwegsinfekte	12,6 %	8,3 %

[1] PKD1 = polycystic kidney disease 1
[2] mTOR = mammalian Target of Rapamycin
[3] PPARγ = peroxisome proliferator-activated receptors γ
[4] CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
[5] HALT-PKD = Progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease
[6] TEMPO = Tolvaptan efficacy and safety in management of autosomal dominant polycystic kidney disease and its outcomes

Renale Schwangerschaftskomplikationen

Wie sehen die neuen Leitlinien zur Präeklampsiediagnostik aus?

M. Mohaupt

In der Schwangerschaft ändern sich viele physiologische Funktionen relevant. Diese Veränderungen sollten bekannt sein, um Pathologien erkennen zu können. Verschiedenartigste tubuläre beziehungsweise glomeruläre Erkrankungen der Nieren können auftreten. Die wichtigste und häufigste De-novo-Erkrankung der Nieren in der Schwangerschaft ist eigentlich eine systemische Erkrankung des Endothels (die Präeklampsie definiert als arterielle Hypertonie >140/90 mmHg und Proteinurie >0,3 g/Tag nach der 20. Schwangerschaftswoche [SSW]), eine Multisystemerkrankung mit wechselnder Organbeteiligung bis hin zum Befall des zentralen Nervensystems (ZNS) im Sinne einer Eklampsie, berichtet Prof. Markus Mohaupt, Bern.

Chronische Nierenerkrankungen ohne und mit Funktionseinschränkungen beeinflussen den maternalen und den fetalen Schwangerschaftsverlauf erheblich. Bedauerlicherweise beeinträchtigen renale Schwangerschaftskomplikationen nicht nur das renale Überleben, sondern auch das kardiovaskuläre Risiko der Mutter und insbesondere bei Frühmangelgeburtlichkeit des Kindes auch dessen Risiko für renale und kardiovaskuläre Erkrankungen.

Prädiktion und Prävention stehen aufgrund der Langzeitfolgen im Vordergrund

Hypertensive und renale Komplikationen sind in Regionen mit geringem und mittlerem Einkommen der Welt neben der Hämorrhagie die häufigste peripartale Todesursache, an deren Bekämpfung der Autor auf Einladung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) beteiligt ist. Aufgrund der erheblichen Langzeitfolgen für Mutter und Kind stehen in Mitteleuropa, wo die fetale und maternale Mortalität durch diese Erkrankungen während der Schwangerschaft und peripartal gering ist, die Prädiktion und die Prävention im Vordergrund. Für den Nephrologen ist zudem wünschenswert, eine Präeklampsie mit hoher diagnostischer Schärfe von einer genuinen Nephropathie unterscheiden zu können, die möglicherweise eine spezifische Therapie benötigt.

Aldosteron übernimmt in der Schwangerschaft ungewohnte Funktionen

In der Schwangerschaft nehmen das zirkulierende Plasmavolumen, die extrazelluläre und extravasale Flüssigkeitsmenge, der renale Plasmafluss und die glomeruläre Filtrationsrate zu. Dies führt zu einer tiefen Serumharnsäure als Ausdruck der Plasmavolumenexpansion und zu einem tiefen Serumkreatinin, das heißt, bereits Anstiege innerhalb des Normbereichs können auf eine relevante renale Erkrankung hinweisen. Zwar ist das Renin-Angiotensin-II-System in der Schwangerschaft aktiviert, allerdings haben Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe gezeigt, dass der angiogenetische Faktor VEGF[1] ein unabhängiger, spezifischer und vielleicht noch stärkerer Stimulator der Aldosteronproduktion in der Schwangerschaft ist [1]. Aldosteron übernimmt in der Schwangerschaft auch für Nephrologen ungewohnte Funktionen wie eine Förderung der plazentaren Entwicklung und eine Anpassung der Schwangerschaft an das Milieu exterieur. Paradoxerweise korreliert ein tiefer Blutdruck der Mutter mit hohen Aldosteronspiegeln, die im Tiermodell mit einer verminderten plazentaren Hypoxie und somit einer reduzierten Freisetzung endothelschädigender, blutdrucksteigender Mediatoren einhergehen.

In Abhängigkeit von seiner Höhe führen ein erhöhter Blutdruck und auch eine Nierenerkrankung vor und während einer Schwangerschaft vermehrt zu renalen Komplikationen, insbesondere einer Präeklampsie. VEGF und sein Homolog PlGF[2] werden hierbei von zirkulierendem löslichen VEGF-1-Rezeptor (sFlt-1) abgefangen. Dies führt zu einer glomerulären Endotheliose und einer Podozytenschädigung.

Eingeschränkte Nierenfunktion vor Schwangerschaft erhöht Präeklampsierisiko

Sonstige De-novo-Nierenerkrankungen sind in der Schwangerschaft selten. Bei chronischen Nierenerkrankungen zeigen unabhängig von der zugrunde liegenden Pathologie solche mit erhaltener Nierenfunktion einen günstigeren Verlauf, jedoch ist insbesondere die perinatale fetale Sterblichkeit und Frühgeburtlichkeit erhöht. Eine Proteinurie kann – meist transient – nephrotisch werden; das renale Langzeitüberleben erscheint nicht beeinträchtigt. Ist die Nierenfunktion vor Beginn der Schwangerschaft eingeschränkt, steigt die Gefahr einer Präeklampsie massiv an und das renale Überleben verkürzt sich.

Eindeutige, frühe Präeklampsieprädiktion ist derzeitig nicht möglich

Eine Präeklampsie ist von einer genuinen Nierenerkrankung insbesondere bei bereits bestehender Proteinurie und Hypertonie schwierig zu differenzieren. Risikofaktoren können einen Hinweis geben, sind aber unspezifisch. Kürzlich wurde gezeigt, dass mittels des sFlt-1/PlGF-Quotienten zwischen Präeklampsie (hoher Quotient) und einer sonstigen Nierenerkrankung (tiefer Quotient) differenziert werden kann [2]. Frauen mit einer vorangegangenen schweren Präeklampsie sollten zwischen der 28. und 30. SSW beziehungsweise spätestens 2 Wochen vor der Dauer der letzten Schwangerschaft eine Ultraschalluntersuchung des Feten erhalten [3]. Eine eindeutige, frühe Prädiktion einer Präeklampsie im ersten Trimester ist derzeitig nicht möglich [4]. Trotz keiner eindeutigen Richtlinienempfehlung (die neuen ESH[3]-

[1] VEGF = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
[2] PlGF = plazentaler Wachstumsfaktor
[3] ESH = Europäische Gesellschaft für Hypertonie

(„total kidney volume“, TKV) jährlich um 4–10 % zunimmt. In der Frühphase bleibt jedoch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) trotz Zystenwachstum stabil. Daher wären sehr lange Verlaufsbeobachtungen nötig, um in klinischen Studien die Wirkung von neuen Medikamenten auf die GFR zu zeigen. Das TKV sagt jedoch den späteren Abfall der GFR voraus, weshalb die meisten klinischen Studien das TKV als den primären Studienendpunkt wählen.

Ist der V2RA Tolvaptan ein wirkungsvolles Medikament für ADPKD?

Im Herbst 2012 wurden die mit großer Spannung erwarteten Ergebnisse der TEMPO[6]–3 : 4-Studie mit dem Medikament Tolvaptan (Otsuka, Osaka, Japan) im New England Journal of Medicine publiziert. Die Studie wurde bei 1445 Patienten mit ADPKD durchgeführt. Zwei Drittel der Patienten erhielten über 3 Jahre 2-mal täglich das Studienmedikament Tolvaptan, ein Drittel 2-mal täglich Placebo. Alle Patienten wurden angewiesen, viel zu trinken. Etwa 8 % der mit Tolvaptan behandelten Patienten mussten die Behandlung aufgrund der Nebenwirkungen abbrechen. Erfreulicherweise konnte ein positives Studienresultat erzielt werden, indem sowohl das Zystenwachstum wie auch der Verlust der Nierenfunktion mit Tolvaptan weniger ausgeprägt waren als mit Placebo (Tab. 1). Zudem waren typische ADPKD-Symptome und Komplikationen unter Tolvaptan geringer als unter Placebo, insbesondere die durch die Zystenbildung verursachten Schmerzen, Makrohämaturie und Infektionen der Harnwege.

Keine Wirkung wurde bezüglich des hohen Blutdrucks und der Urineiweißausscheidung erzielt, was an der strukturellen Verbesserung der Nierenpathologie zweifeln lässt. Störende Nebenwirkungen waren die durch Tolvaptan induzierte massive Polyurie, Hypernatriämien, vermehrte Gichtschübe und Störungen der Leberfunktion. Aufgrund der insgesamt positiven Studienergebnisse wurde nun in mehreren Ländern die Zulassung für Tolvaptan beantragt.

Derzeit gibt es keine Therapie, die die Krankheitsprogression aufhält

Aktuell gibt es nach wie vor keine zugelassene Therapie, die die Krankheitsprogression der ADPKD aufhalten oder verlangsamen kann. Auch heute beschränkt sich die Therapie auf regelmäßige klinische Kontrollen, die Einstellung des Blutdrucks und die Behandlung von Zysteninfekten. Es besteht ein Zeitfenster für eine therapeutische Intervention bevor es zu einem irreversiblen Verlust der Nierenfunktion kommt, da die Krankheit langsam über Jahrzehnte voranschreitet. Studiendaten lassen an einer Wirkung von mTOR-Inhibitoren zweifeln. Wirksam für Nieren- und Leberzysten sind langwirksame Somatostatinanaloga. Allerdings sind die Fallserien noch sehr klein. Ob Tolvaptan der Durchbruch gelingt, bleibt abzuwarten.

Prof. Rudolf P. Wüthrich, Klinik für Nephrologie, Universitätsspital Zürich

Dienstag, 08. Oktober 2013

ADPKD
11:30–12:45 Uhr, Estrel Saal A (1)
(12:14–12:32 Uhr: Neue Therapiekonzepte bei ADPKD)

Richtlinien sind diesbezüglich nicht spezifisch [5]) kann empfohlen werden, dass Frauen mit bekannter chronischer arterieller Hypertonie beziehungsweise einer chronischen Nierenerkrankung Blutdruckselbstmessungen und – falls noch keine Proteinurie besteht – ab der 20. SSW Albustixuntersuchungen 2-mal pro Woche durchführen.

Prof. Dr. Markus Mohaupt, Abteilung für Hypertonie, Klinik für Nephrologie, Hypertonie und klinische Pharmakologie, Universität Bern

Literatur

1 Gennari-Moser C, Khankin EV, Escher G et al. Vascular Endothelial Growth Factor-A and Aldosterone: Relevance to Normal Pregnancy and Preeclampsia. Hypertension 2013; 61: 1111–1117
2 Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM et al. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. Kidney Int 2013; 83: 177–181
3 NICE. 2011. NICE clinical guideline 107: Hypertension in Pregnancy
4 Repke JT. What is new in preeclampsia?: best articles from the past year. Obstet Gynecol 2013; 121: 682–683
5 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31: 1281–1357

Weitere Literatur beim Verfasser.

Dienstag, 08. Oktober 2013

Schwangerschaft und Niere
09:15–10:30 Uhr, Estrel Saal B (2)
(09:37–09:55 Uhr: Renale Schwangerschaftskomplikationen inkl. neue Leitlinien zur Präeklampsie-Diagnostik)

Nierenspende „über Kreuz“

Lebendnierentransplantation erzielt beste klinische Ergebnisse

G. A. Böhmig

Die Transplantation gilt als Nierenersatzverfahren der Wahl und ist hinsichtlich der Lebensqualität und des Patientenüberlebens der Dialysetherapie deutlich überlegen. Die besten klinischen Ergebnisse können mit einer Lebendnierentransplantation erzielt werden. Doch für viele Transplantkandidaten ist diese Option nicht verfügbar. Der Grund dafür kann eine immunologische Unverträglichkeit zwischen dem Empfänger und dem Spender sein, wie eine ABO-Inkompatibilität oder eine Vorsensibilisierung gegen HLA[1]-Antigene des Spenders, berichtet Prof. Georg A. Böhmig, Wien.

Ein Weg, immunologische Risiken, Nachteile durch eine Überimmunsuppression und nicht zuletzt hohe Kosten durch aufwendige Desensibilisierungstherapien (HLA-Antikörper- und ABO inkompatible Transplantation) zu umgehen, ist ein Spenderaustausch zwischen inkompatiblen Paaren („kidney paired donation“, KPD). Diese Option wurde bereits 1986 von Rapaport vorgeschlagen [1] und in den 1990er Jahren in Korea erstmals realisiert [2]. Vor allem in den letzten Jahren wurden weltweit verschiedene KPD-Programme implementiert. Allein in den USA sind neben zahlreichen hocheffizienten monozentrischen Programmen [3], 7 multizentrische KPD-Programme aktiv [4]. Weitere prominente Beispiele sind das große nationale niederländische Programm [5] oder das australische Programm, das durch seinen ausgeklügelten Allokationsalgorithmus besticht [6].

Austausch von Lebendspendern als Alternative

Ein Spenderaustausch kann in unterschiedlichen Varianten erfolgen (Abb. 1). Die einfachste Variante (Abb. 1A) ist ein Spendertausch zwischen 2 ABO- oder Crossmatch-inkompatiblen Paaren mit dem Resultat kompatibler Kombinationen. Komplexere Austausche betreffen 3, 4 oder sogar mehr inkompatible Paare (Abb. 1B und C), wobei innerhalb einer Kette sowohl ABO als auch HLA-Antikörper inkompatible Paare involviert sein können. Längere Ketten sind prinzipiell möglich. Allerdings nimmt der organisatorische Aufwand exponentiell zu, während der Zugewinn an Austauschmöglichkeiten innerhalb eines KPD-Pools nicht unbedingt in gleichem Ausmaß ansteigt.

Potenzial für Lebendtransplantation

Durch den Einsatz von KPD-Programmen ist es möglich, die Zahl der Lebendspenden drastisch zu steigern. Allerdings ist das Kontingent möglicher KPD-Transplantationen auch in Ländern mit hochaktiven Programmen bei Weitem noch nicht ausgeschöpft. In einer aktuell publizierten Studie aus den USA hat sich gezeigt, dass unter einer Vielzahl von Zentren, hohe Raten nur von einer Minderheit effizienter Zentren erreicht wurden. Entsprechend liegt die KPD-Rate weit unter dem zu erwartenden Umsatz [4].

Wo liegen die Herausforderungen eines KPD-Programms?

Die Organisation eines KPD-Programms ist komplex und stößt auf nicht unbeträchtliche logistische Probleme. So kann der Ausfall eines einzelnen Spenders oder Empfängers im Rahmen der Vorbereitung, zum Beispiel aus medizinischen Gründen, eine berechnete, kurz vor ihrer Realisierung stehende KPD-Kette leicht zu Fall bringen. In großen multizentrischen Programmen können geografische Distanzen zwischen beteiligten Zentren den Austausch von Spendern erschweren oder unmöglich machen. Eine interessante, offenbar sichere Strategie ist hier der Transport von Spenderorganen über weite Wegstrecken [7]. Auch ethische Überlegungen stellen das Transplantationsteam vor große Herausforderungen. Die Ungewissheit über den Erfolg der Transplantation und der große Druck, durch einen Rückzieher die ganze Kette zu Fall zu bringen, können für den Spender eine große Belastung sein. In einer umfassenden Aufklärung muss besonderer Wert darauf gelegt werden, keine unrealistischen Erwartungen zu wecken. Denn obwohl durch die Aufnahme in ein KPD-Programm die Möglichkeit einer Transplantation erhöht wird, ist die Teilnahme daran nicht immer eine Erfolgsgarantie. Insgesamt scheint in der Bevölkerung die Akzeptanz für KPD allerdings sehr hoch zu sein, wie eine Umfrage aus den USA ergeben hat [8].

Berechnung kompatibler Spender-Empfänger-Kombinationen

Das Herzstück eines effizienten KPD-Programms ist ein Algorithmus zur Vorausberechnung kompatibler Spender-Empfänger-Kombinationen. Ein repräsentatives Beispiel ist der komplexe computergestützte Berechnungsalgorithmus des australischen KPD-Programms [6]. Hier fließen für eine Allokation in 2-er- und 3-er-Ketten eine Vielzahl von Variablen ein, neben der ABO-Blutgruppe und der HLA-Typisierung von Spendern und Empfängern auch eine detaillierte Aufschlüsselung der HLA-Reaktivitätsmuster registrierter Transplantkandidaten. Durch den Vergleich individueller HLA-Reaktivitäten mit dem Gewebetyp involvierter Spender lässt sich für alle denkbaren Kombinationen ein sogenanntes virtuelles Crossmatch ermitteln, dessen Ergebnis mit hoher Präzision Spender-Empfänger-Kombinationen mit negativem realen Crossmatch voraussagen kann [6]. Die Effizienz dieser Strategie konnte in einer Kooperationsstudie mit dem Wiener Transplant-Zentrum anhand eines Kollektivs inkompatibler Paare validiert werden [9]. Tabelle 1 veranschaulicht in diesem Zusammenhang Maßnahmen zur Effizienzsteigerung.

Etablierung von KPD-Programmen von großem Interesse

Aktuell besteht großes Interesse an der Etablierung von Lebendspender-Austauschprogrammen (KPD) – ein Weg, immunologische Barrieren durch den Austausch von Spendern zwischen inkompatiblen Spender-Empfänger-Paaren zu umgehen. In den letzten Jahren konnten mit der Konzeption monozentrischer, multizentrischer oder sogar nationaler KPD-Programme für zahlreiche Transplantkandidaten kompatible Transplantationen ermöglicht werden. Komplexe organisatorische und letztlich auch ethische Aspekte sind dabei eine beträchtliche Herausforderung.

Prof. Dr. Georg A. Böhmig, Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

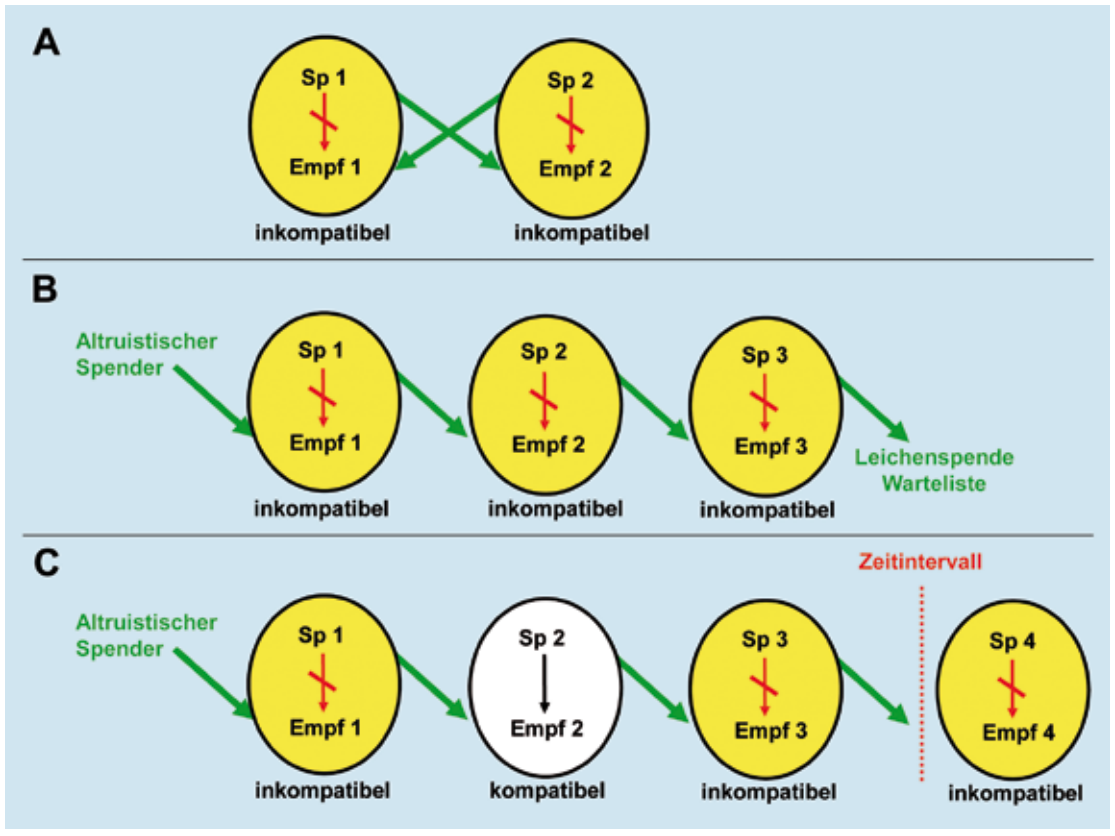


Abb. 1 **Verschiedene Varianten des Spenderaustausches. A: Spendertausch zwischen 2 ABO- oder Crossmatch-inkompatiblen Paaren; B und C: komplexere Austausche, die 3, 4 oder sogar mehr inkompatible Paare betreffen.**

(Sp = Spender, Empf = Empfänger)

Quelle: Prof. Dr. Georg A. Böhmig, Wien

Tab. 1 **Maßnahmen zur Effizienzsteigerung.**

Kombination mit Desensibilisierung: Für manche registrierte Empfänger lässt sich trotz ausgeklügelter Algorithmen auch in großen KPD-Programmen kein kompatibles Organ eruieren. Zumindest kann jedoch für manche dieser benachteiligten Empfänger in Match-Runs der Grad der Inkompatibilität und damit das immunologische Risiko soweit reduziert werden, dass durch den Einsatz einer effizienten Empfänger-Desensibilisierung eine Transplantation mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann [10].
Einbindung altruistischer Spender: Ein großes Problem ist eine beträchtliche blutgruppenabhängige Verteilungsungerechtigkeit („Skewing“ von Blutgruppe O). In KPD-Pools sind Blutgruppe-O-Spender vergleichsweise selten vertreten [11]. Durch die Verwendung altruistischer Spender, die gemäß der Blutgruppenverteilung in der Normalbevölkerung zu einem wesentlich höheren Anteil die Blutgruppe O haben, kann deren Anzahl angehoben werden (s. Abb. 1B und C) [5]. Ein prominentes Beispiel ist eine aktuelle, in den USA veröffentlichte und durch einen Altruisten angestoßene KPD-Kette aus 30 Transplantationen. Diese löste im Februar 2012 – prominent in der New York Times publiziert – großes mediales Echo aus.
AUPKE[2]: Die Einbindung kompatibler Empfänger-Spender-Paare in KPD-Pools ist eine weitere bereits realisierte Option, die Erfolgsrate von Transplantationsketten zu verbessern (s. Abb. 1C) [12]. Es bleiben hier jedoch noch einige ethische Fragen offen [13].
Nicht simultane Ketten: Lange Ketten stoßen naturgemäß auf beträchtliche logistische Probleme. Dies betrifft auch den Zeitpunkt der Transplantationen. In sogenannten nicht simulatenen Ketten erfolgen KPD-Transplantationen über einen protrahierten Zeitraum (s. Abb. 1C). Ein prominentes Beispiel ist eine 2009 publizierte nicht simulatene 10-er-Kette [14]. Computersimulationen haben ergeben, dass lange nicht simultane Ketten die Effizienz eines Programmes steigern können, auch wenn ein sekundäres Abspringen von KPD-Spendern beziehungsweise andere Ursachen eines Kettenabbruchs mitkalkuliert wurden [15].

[1] HLA = humane Leukozyten-Antigene
[2] AUPKE = altruistic unbalanced paired kidney exchange

Literatur

1 Rapaport FT. The case for a living emotionally related international kidney donor exchange registry. Transplant Proc 1986; 18: 5–9
2 Park K, Moon JI, Kim SI et al. Exchange donor program in kidney transplantation. Transplantation 1999; 67: 336–338
3 Bingaman AW, Wright FH, Murphey CL. Kidney paired donation in live-donor kidney transplantation. N Engl J Med 2010; 363: 1091–1092
4 Melcher ML, Blosser CD, Baxter-Lowe LA et al. Dynamic challenges inhibiting optimal adoption of kidney paired donation: findings of a consensus conference. Am J Transplant 2013; 13: 851–860
5 Roodnat JI, Zuidema W, van de Wetering J et al. Altruistic donor triggered domino-paired kidney donation for unsuccessful couples from the kidney-exchange program. Am J Transplant 2010; 10: 821–827
6 Ferrari P, Fidler S, Wright J et al. Virtual Crossmatch Approach to Maximize Matching in Paired Kidney Donation. Am J Transplant 2010; 11: 272–278
7 Melcher ML, Leeser DB, Gritsch HA et al. Chain transplantation: initial experience of a large multicenter program. Am J Transplant 2012; 12: 2429–2436
8 Segev DL, Powe NR, Troll MU et al. Willingness of the United States general public to participate in kidney paired donation. Clin Transplant 2012; 26: 714–721
9 Böhmig GA, Fidler S, Christiansen FT et al. Transnational validation of the Australian algorithm for virtual crossmatch allocation in kidney paired donation. Hum Immunol 2013; 74: 500–505
10 Montgomery RA, Lonze BE, Jackson AM. Using donor exchange paradigms with desensitization to enhance transplant rates among highly sensitized patients. Curr Opin Organ Transplant 2011; 16: 439–443
11 Gentry SE, Montgomery RA, Segev DL. Kidney paired donation: fundamentals, limitations, and expansions. Am J Kidney Dis 2011; 57: 144–151
12 Ratner LE, Rana A, Ratner ER et al. The altruistic unbalanced paired kidney exchange: proof of concept and survey of potential donor and recipient attitudes. Transplantation 2010; 89: 15–22
13 Fortin MC. Is it ethical to invite compatible pairs to participate in exchange programmes? J Med Ethics; [in press]
14 Rees MA, Kopke JE, Pelletier RP et al. A nonsimultaneous, extended, altruistic-donor chain. N Engl J Med 2009; 360: 1096–1101
15 Ashlagi I, Gilchrist DS, Roth AE et al. Nonsimultaneous chains and dominos in kidney- paired donation-revisited. Am J Transplant 2011; 11: 984–994

Montag, 07. Oktober 2013

Neue Wege der Organgewinnung
16:30–17:45 Uhr, ECC Raum 4
(16:30–16:48 Uhr: Nierenspende „über Kreuz“)

Neues zum EPO

Epoetine und neue Erythropoiese stimulierende Wirkstoffe

W. Jelkmann

Rekombinante humane Erythropoietine (rhEPO; Epoetin alfa/Epoetin beta) werden seit etwa 25 Jahren erfolgreich gegen die renale Anämie eingesetzt. In 2007/08 kamen 2 Epoetin-Biosimilars auf den Markt, später auch ein Analogpräparat (Epoetin theta). Außerdem sind langwirksame Epoetine verfügbar (Darbepoetin alfa, Methoxy-PEG-Epoetin-beta). Epoetine sind effektiv und nebenwirkungsarm, jedoch kostenintensiv, sodass Alternativen geprüft werden, berichtet Prof. Wolfgang Jelkmann, Lübeck.

Diese Alternativen umfassen Stabilisatoren von hypoxieinduzierenden Transkriptionsfaktoren (HIF; kleine chemisch synthetisierte Stoffe, die die körpereigene EPO-Produktion fördern), EPO-Mimetika und Proteine, die EPO unabhängig die Erythropoiese steigern.

Biosimilars: anders als Generika

Biosimilars werden von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) über ein – vereinfachtes – Verfahren zugelassen, wenn sie bezüglich der Qualität, der Wirksamkeit und der Sicherheit einem etablierten Referenzpräparat entsprechen, dessen Patent abgelaufen ist. Biosimilars sind dem Original ähnlich („similar"), aber nicht identisch. Anders als bei Generika ist eine Substitution daher nicht zulässig. Vor einem ärztlich verordneten Präparatewechsel sind die Vor- und Nachteile abzuwägen (Wirtschaftlichkeit, Versorgungs- und Arzneimittelsicherheit).

Das Biosimilar mit dem Wirkstoffreinamen (INN) Epoetin alfa wird unter 3 verschiedenen Handelsnamen vermarktet („Bioidenticals", untereinander substituierbar). Das Biosimilar mit dem Wirkstofffreinamen Epoetin zeta kovermarkten 2 Firmen als Bioidentical.

Die Konkurrenz durch Biosimilars führte zu Preisnachlässen bei den Epoetinen. Quoten für Biosimilars sind jedoch abzulehnen, da diese die ärztliche Auswahl von medizinischen auf wirtschaftliche Kriterien verlagern. Zudem ignorieren Quotenvorgaben die Unterschiede zwischen den Epoetinen.

Biobetter: längere Wirkdauer und reduzierte Applikationsfrequenz

Darbepoetin alfa ist ein hyperglykosyliertes Epoetin mit verlängerter Plasmahalbwertszeit (HWZ; ca. 25 vs. 6–8 Stunden bei Epoetinen) und reduzierter Applikationsfrequenz. Ein posttranslational modifiziertes Epoetin ist Methoxy-Polyethylenglykol-Epoetin-beta (HWZ ca. 6 Tage). Möglicherweise ist die enge [Hb[1]]-„Titration" mit Epoetinen der 2. Generation schwieriger.

HIF-Stabilisatoren: wirksam nach oraler Gabe

HIF regulieren das EPO-Gen. Die endogene EPO-Produktion lässt sich durch HIF stabilisierende Stoffe steigern. Diese können oral verabreicht werden. HIF-Stabilisatoren aktivieren zahlreiche Gene; eine Gefahr ist die Förderung von Tumorwachstum. Der Wirkstoff FG-4592 war in Phase-II-Studien erfolgreich. Bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (Stadium 3–4) stieg die Hb-Konzentration dosisabhängig. Auch andere HIF-Stabilisatoren sind in der klinischen Prüfphase (GSK1278863, AKB-6548).

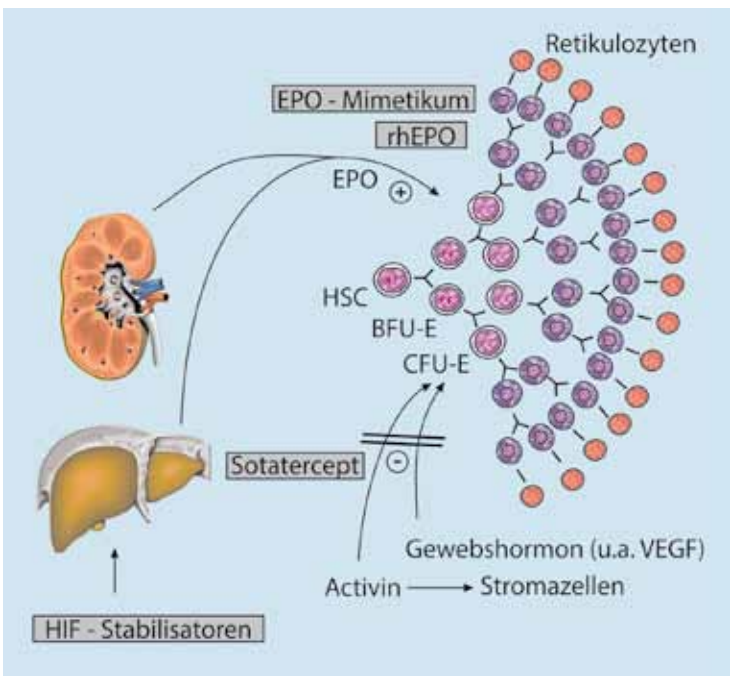


Abb. 1 **Funktionsweise erythropoietischer Wirkstoffe.**

(BFU-E = burst forming unit - erythroid, CFU-E = colony forming unit - erythroid, EPO = Erythropoietin, rhEPO = rekombinantes humanes Erythropoietin, HIF = hypoxieinduzierender Faktor, HSC = hämatopoetische Stammzelle, VEGF = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

Quelle: Prof. Dr. Wolfgang Jelkmann, Lübeck

EPO-Mimetika sind noch in der klinischen Prüfphase

Bestimmte zyklische Peptide (EPO mimetische Peptide [EMP]; ca. 20 Aminosäuren) binden an den EPO-Rezeptor und induzieren dieselben intrazellulären Signale wie EPO. Der Prototyp war Peginesatide, ein pegyliertes EMP-Dimer. Das in den USA im März 2012 zur Behandlung von Dialysepatienten zugelassene (und verbreitete) Präparat wurde ein Jahr später aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen mit teilweise tödlichem Ausgang zurückgerufen. Zwei andere, an Human-Immunglobulin (Ig)-Fc-G4 gekoppelte EMPs (CNTO 530 und CNTO 528) befinden sich noch in der klinischen Prüfphase.

Sotatercept steigert EPO unabhängig die Erythropoiese

Sotatercept (ACE-011) ist ein rekombinantes, chimäres Protein aus der extrazellulären Aktivin-Rezeptor-2A- und der Ig-Fc-G1-Domäne. Aktivine sind Dimere von TGF[2]-β-Proteinen. Sotatercept bindet Aktivine und verhindert deren Erythropoiese hemmende Wirkung (Abb. 1). Derzeit wird Sotatercept in Phase-II-Studien an Patienten mit Nierenerkrankungen unter Hämodialyse und an Tumorpatienten unter Chemotherapie geprüft. Die Substanz könnte insbesondere bei EPO resistenten Hämodialysepatienten einen therapeutischen Stellenwert bekommen. Allerdings werden rhEPO und seine Analoga in den kommenden Jahren das Standbein der antianämischen Therapie bleiben.

Prof. Dr. Wolfgang Jelkmann, Institut für Physiologie, Universität zu Lübeck

Montag, 07. Oktober 2013

Neues zum EPO
16:30–17:45 Uhr, ECC Raum 5
(17:14–17:32 Uhr: Epoetine und neue Erythropoiese stimulierende Wirkstoffe)

[1] Hb = Hämoglobin
[2] TGF = transformierender Wachstumsfaktor

Forum der Industrie

Absenkung der Dialyse-Sachkosten-Pauschale

Die Absenkung der Dialyse-Sachkosten-Pauschale ist zum 1. Juli 2013 erfolgt. Diese Veränderung führt aktuell zu einer großen Verunsicherung insbesondere bei Betreibern und Mitarbeitern von Dialyseeinrichtungen.

Sinkende Dialysequalität aufgrund reduzierter Mittel?

Erste Konsequenzen der reduzierten Dialyse-Sachkosten-Pauschale zeichnen sich bereits ab. Die genauen Auswirkungen werden jedoch erst nach den ersten Abrechnungen nach den neuen Regeln sichtbar werden. Immer mehr Medien greifen das Thema bereits auf und es bleibt abzuwarten, ob auch die Politik im Wahljahr und danach ein offenes Ohr für die Belange in der chronischen Dialyse haben wird. Der Bewertungsausschuss hat für Mitte 2014 angekündigt, die Auswirkungen zu überprüfen und nur dann zur zweiten Absenkung zu schreiten, wenn es keine Einschränkungen in der Behandlungs- und Versorgungsqualität gegeben hat.

Die Gambro Hospal GmbH tritt der Absenkung der Dialyse-Sachkosten-Pauschale noch bis 31.12.2013 aktiv mit speziellen „P**AK**eten" für die AK 200™S und AK 200 Ultra™S entgegen. Zur Wahl stehen Pakete mit einem oder mehreren Dialysegeräten, die nach Wunsch mit dem langfristigen Gambro-Vollservice und/oder Dialyseverbrauchsmaterialien ergänzt werden. Beide Gerätetypen bieten nicht nur alles, was man bei einem Dialysegerät benötigt, sondern ermöglichen auch ohne jeglichen Mehraufwand die 100% azetatfreie Dialyse mit dem einzigartigen Gambro BiCart Select® Citrate-System. Mehr als 35000 verkaufte AK 200™S und AK 200 Ultra™S sprechen für die bewährte Technik und die langjährige Erfahrung von Gambro Hospal.

AK 200 ULTRA™S von Gambro Hospal.

Dialysegeräte von Gambro – vielseitig, effizient und langlebig

Wer AK 200™S und 200 Ultra™S kennt, weiß um deren hohen Grad an Flexibilität und Vielseitigkeit, gepaart mit Effizienz und Beständigkeit. Auch die zunächst ungewöhnliche Quaderform der Dialysegeräte erweist sich im täglichen Einsatz von großem Vorteil – bietet sie doch gleichzeitig eine ideale Ablage- und Schreibfläche.

Mit ihrem hervorragenden Preis-Leistungs-Verhältnis sind die Gambro-P**AK**ete eine kostengünstige Möglichkeit, einen Investitionsstau trotz andauernder unsicherer Gesetzeslage zu bestmöglichen Konditionen aufzulösen. Für ein individuelles Angebot für ein cleveres P**AK**et mit AK 200™S und AK 200 Ultra™S steht Ihnen Ihr Gambro Außendienstmitarbeiter gerne zur Verfügung.

Quelle: nach Informationen der Gambro Hospal GmbH, Gröbenzell

Ethik in der Nephrologie

Genetisches Screening – wann gerechtfertigt?

E. Nagel

Die Leistungsfähigkeit der genetischen Analyse hat in den vergangenen Jahren stark zugenommen. Jüngste Fortschritte ermöglichen es, eine größere Menge an genetischen Informationen mit zunehmender Geschwindigkeit kostengünstig zu erheben. Zudem wächst die Kenntnis über die Bedeutung bestimmter Genloci und erweitert so das Spektrum zielgerichteter Analysen. Mittlerweile ist es sogar möglich, genetische Merkmale eines Ungeborenen in einer frühen Schwangerschaftsphase aus mütterlichem Blut zu bestimmen. Aktuell beschränkt sich die Diagnostik auf bestimmte Trisomien – jedoch wird in naher Zukunft auch eine weitergehende Analyse des fetalen Genoms ohne risikobehaftete invasive Verfahren wie Amniozentese möglich sein, berichtet Prof. Eckhard Nagel, Essen/Bayreuth.

Vor diesem Hintergrund hat der Deutsche Ethikrat im Frühjahr dieses Jahres eine Stellungnahme zur Zukunft der genetischen Diagnostik vorgelegt [1]. Neben der grundlegenden Erörterung, welche genetischen Informationen erhoben werden dürfen, stellen sich weiter differenzierende Fragen: beispielsweise danach, in welchen Fällen eine medizinische Indikation vorliegt und die Kosten der Analyse durch die Krankenkassen zu erstatten sind, welche Anforderungen an vorhergehende Aufklärungsgespräche zu stellen sind und wie die gewonnenen sensiblen Informationen vor einem unbefugten Zugriff Dritter geschützt werden können.

Nephrologie: auch hier stellt sich die Frage nach der Anwendung genetischer Tests

In der Nephrologie stellt sich die Frage nach der Anwendung genetischer Tests grundsätzlich wie in jeder anderen medizinischen Disziplin. Eine besondere Tragweite und Kontroverse kommt dabei solchen Konstellationen zu, in denen eine Selektion betroffener Anlagenträger durch eine vorgeburtliche Diagnostik im Raum steht. Es erscheint als ethisch vertretbar, eine Testung im Rahmen einer Präimplantationsdiagnostik durchzuführen, wenn eine kurz nach der Geburt zum Tode führende Erkrankung zu befürchten ist (Sondervotum Nagel in [2]). Bezüglich polyzystischer Nierenerkrankungen dürfte allerdings kaum eine Rechtfertigung für ein derartiges Vorgehen bestehen, auch wenn in manchen Ländern abweichende Sichtweisen vorherrschend sind. Insbesondere die autosomal-dominanten Formen manifestieren sich oft erst im Erwachsenenalter, sodass der sich auf das menschliche Dasein beziehende Schutzgedanke auch realisierbar wird. Diese Wertung deckt sich mit dem gegenwärtigen Verbot vorgeburtlicher genetischer Untersuchungen auf spätmanifestierende Erkrankungen in Deutschland (§ 15 II GenDG). Zudem bestehen mit der Nierentransplantation und der Dialyse Therapieoptionen: Auch wenn aufgrund der Knappheit an Spenderorganen nicht alle Betroffenen von einer Nierentransplantation profitieren können und lange Dialysephasen die Lebensqualität wesentlich einschränken, so kann dies dem Schutzgedanken nicht abträglich sein.

Quelle: Thieme Verlagsgruppe, R. Stockinger

Genetische Diagnostik für die Prävention zunehmend bedeutsam?

Im Bereich der Prävention könnte der genetischen Diagnostik zunehmende Bedeutung zukommen: Beim Alport-Syndrom profitieren auch heterozygote Mutationsträger von einer frühzeitigen Behandlung mit ACE[1]-Hemmern [3]. Bei Verfügbarkeit einer routinemäßigen Analyse der zahlreichen Mutationen könnte eine frühzeitige Testung durchaus indiziert sein.

Neue Erkenntnisse für die Prädiktion immunologischer Toleranz wenig kritisch

Als wenig kritisch anzusehen ist die Nutzung neuester Erkenntnisse zur Prädiktion immunologischer

[1] ACE = Angiotensin konvertierendes Enzym

Sauerstoffradikale in der Niere

Physiologische Funktion und pathophysiologische Konsequenzen

R. P. Brandes

Sauerstoffradikale sind Mediatoren des Zellschadens. Trotzdem sind antioxidative Therapien weitgehend wirkungslos. Ein Grund hierfür ist, dass Radikale endogen produziert werden und wichtige physiologische und pathophysiologische Funktionen haben. Neue therapeutische Ansätze zielen daher auf eine spezifische Redoxmodulation ab, die gezielt die endogene Radikalabwehr induziert oder Nox-Enzyme – die Quelle der körpereigenen Radikale – hemmt, berichtet Prof. Ralf P. Brandes, Frankfurt.

„Sauerstoffradikale" – Schon das Wort impliziert Zerstörung und in der Tat vermitteln Radikale einen Großteil der schädigenden Effekte von ionisierender Strahlung, Entzündung und Chemotherapie. Auch der Alterungsprozess wird mit Sauerstoffradikalen assoziiert. Hierauf basierend, speist sich der große Markt der Antioxidanzien, der Vitaminpräparate und der Nahrungsergänzungsstoffe sowie der weitverbreitete Irrglaube, dass eine antioxidative Blockierung von Sauerstoffradikalen protektive Wirkungen haben muss. In großen klinischen Studien fand sich hierfür allerdings keine Evidenz und auch in der Niere waren antioxidative Therapien weitgehend wirkungslos: Die Progression der chronischen Niereninsuffizienz, die Proteinurie und der Blutdruck sind durch Antioxidanzien nicht beeinflussbar.

Nox-NADPH-Oxidasen produzieren „Signalling"-Radikale

Wie bei vielen Dingen macht jedoch bei den Radikalen die Dosis das Gift und so ist mittlerweile klar, dass reaktive Sauerstoffspezies (ROS) endogen von spezialisierten Enzymsystemen, den Nox-NADPH[1]-Oxidasen, gebildet werden (Abb. 1). Sie haben dabei wichtige Funktionen in der Signaltransduktion und vermitteln die Wirkung von Hormonen, Wachstumsfaktoren und Zytokinen. Hochreaktive, toxische ROS sind im Körper dagegen sehr selten und so kurzlebig, dass sie sich einem therapeutischen Zugriff weitgehend entziehen.

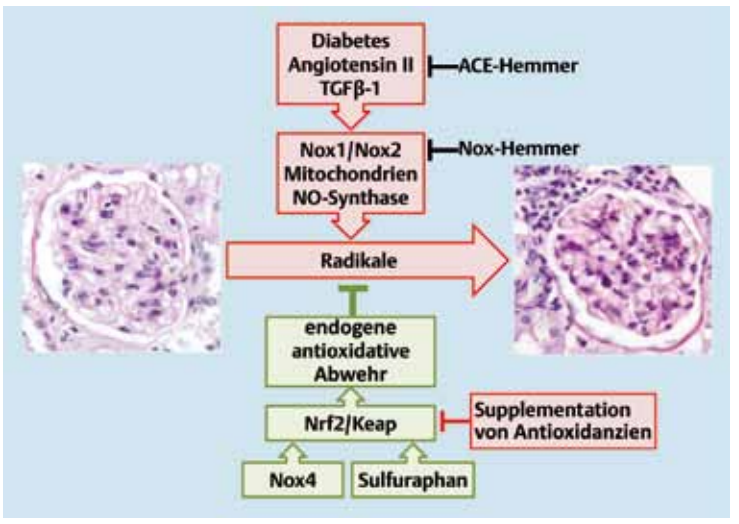


Abb. 1 **Kontrolle der renalen Radikalproduktion (rot: Steigerung der Radikalspiegel, grün: Reduktion der Radikalspiegel).**

(ACE = Angiotensin konvertierendes Enzym, NO = Stickstoffmonoxid, Nox = NADPH-Oxidase, TGFβ-1 = transformierender Wachstumsfaktor β1)

Quelle: Prof. Dr. Ralf P. Brandes, Frankfurt

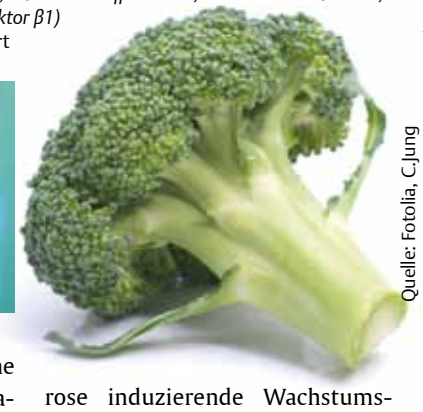
Quelle: DynamicGraphics

Welche Funktion haben Sauerstoffradiale in der Niere?

ROS vermitteln unter anderem die Konstriktion der präglomerulären Arteriole im tubuloglomerulären Feedback und fördern die Reninfreisetzung. Sie reduzieren so die renale Durchblutung, fördern die Natriumrückresorption und gelten daher als Vermittler des salzsensitiven Hypertonus. In der Tat führt die Hemmung oder die genetische Deletion von Nox-NADPH-Oxidasen, den Quellen der renalen ROS-Produktion, zur Reduktion des salzinduzierten Hypertonus in Dahl-Ratten [1].

Angiotensin II wirkt auch durch Sauerstoffradikale

Interessanterweise vermitteln auch Angiotensin II und der Fibrose induzierende Wachstumsfaktor TGFβ-1[2] einen erheblichen Teil ihrer Wirkungen über Nox-NADPH-Oxidasen. Nephroprotektive ACE[3]-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker (ARBs) reduzieren somit renale ROS-Spiegel und vermitteln indirekte potente antioxidative Effekte in der Niere. Die Beteiligung der Nox-Enzyme an der Signaltransduktion von Angiotensin II und TGFβ-1 sind dabei vielfältig: Sie fördern den Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration, den Umbau des Zytoskeletts sowie die inflammatorische Aktivierung und vermitteln die TGFβ-1 induzierte Apoptose von Epithelzellen sowie die epithelial-mesenchymale Transition.



Quelle: Fotolia, C.Jung

Warum sind Antioxidanzien wirkungslos?

Vor diesem Hintergrund ist das Versagen einer antioxidativen Therapie zur Hemmung der Progression der Niereninsuffizenz überraschend. Gegenwärtige Erklärungsansätze sind, dass globale Antioxidanzien weder die Potenz haben noch die Wirkspiegel im Gewebe erreichen, um die ROS vermittelte Signaltransduktion zu beeinflussen. Aufgrund ihrer sehr spezifischen Wirkung werden daher gegenwärtig selektive Nox-NADPH-Oxidase-Inhibitoren entwickelt, die wesentlich potenter die endogene ROS-Produktion hemmen können [2].

Sulforaphan induziert die körpereigene antioxidative Abwehr

Eine unspezifische Behandlung mit Antioxidanzien führt auch zu einer schnellen kompensatorischen Reaktion des Körpers: Er reguliert seine eigene antioxidative Abwehr herab. Doch wie kommt es dazu? Redoxsensitive Sensor-Protein-Sys-

[1] NADPH = Nikotinamidadenindinukleotidphosphat (reduzierte Form)
[2] TGFβ-1 = transformierender Wachstumsfaktor β-1
[3] ACE = Angiotensin konvertierendes Enzym

Toleranz: Seit Kurzem ist bekannt, dass bestimmte Biomarker mit der Fähigkeit des Organismus korrelieren, ein Nierentransplantat auch bei verringerter oder abgesetzter Immunsuppression zu tolerieren [4]. Die genetische Information ermöglicht es somit, zu stratifizieren und einer Subgruppe von transplantierten Patienten die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie zu ersparen. Eine Stigmatisierung – beispielsweise in Gestalt einer Benachteiligung beim Versicherungsschutz – steht nicht im Raum, da es sich hierbei nicht um eine Erhebung von genetischen Merkmalen handelt, die für eine Krankheit prädisponieren.

Tatsächlicher therapeutischer Nutzen für den Träger wichtig

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Indikationsstellung für ein genetisches Screening kontextabhängig spezifische medizinische und ethische Fragen aufwirft, die im Wesentlichen im Zusammenhang mit der Prognose der Erkrankung stehen. Besonders zu beachten ist die Frage, inwieweit sich dabei aus der genetischen Untersuchung heraus ein tatsächlicher therapeutischer Nutzen für den Träger selbst ergibt.

Prof. Dr. med. Dr. phil. Dr. theol. h.c. Eckhard Nagel, Michael Lauerer und Bernd Friedrich, Institut für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften, Universität Bayreuth

Literatur

1 Deutscher Ethikrat. Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung. Berlin: Deutscher Ethikrat; 2013
2 Deutscher Ethikrat. Präimplantationsdiagnostik. Berlin: Deutscher Ethikrat; 2011
3 Temme J, Peters F, Lange K et al. Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations. Kidney Int 2012; 81: 779–783
4 Bestard O, Cruzado JM, la Franquesa M et al. Biomarkers in renal transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2010; 15: 467–473

Dienstag, 08. Oktober 2013

Ethik in der Nephrologie
09:15–10:30 Uhr, ECC Saal A
(09:59–10:17 Uhr: Genetisches Screening – wann gerechtfertigt?)

teme wie Nrf2/Keap messen kontinuierlich den oxidativen Stress und justieren entsprechend die Expression antioxidativer Enzyme. Eine globale antioxidative Therapie führt so schnell zur Desensitisierung, ein Effekt, der auch in vielen Studien beobachtet wurde: Initial hatten Antioxidanzien wie N-Acetylcystein und Vitamine durchaus klinisch messbare und experimentell nachweisbare protektive Effekte, die sich jedoch schnell verloren. Neue therapeutische Strategien setzen daher auf die Aktivierung der endogenen antioxidativen Systeme wie zum Beispiel die Stimulation des Nrf2/Keap-Systems über Sulforaphan, die aktive Komponente des Brokkolis.

Sauerstoffradikale können in der Niere protektiv sein

Von den Nox-NADPH-Oxidasen ist besonders Nox4 in der Niere stark exprimiert, was eine wichtige physiologische Funktion nahelegt. In der Tat senkte ein Knockout des Enzyms in Mäusen zwar die endogene Produktion von ROS, induzierte jedoch einen proinflammatorischen Phänotyp, sodass die Nierenfibrose und die Proteinurie in verschiedenen renalen Schädigungsmodellen verstärkt war [3, 4]. Die Grundlage dieses überraschenden Effekts ist, dass der Verlust von Nox4 zu einer Herabregulation von protektiven Systemen führt, sodass das Gewebe auf einen Schädigungsreiz empfindlicher reagiert [5].

Das geänderte Verständnis der renalen Redoxregulation wird somit Konsequenzen für eine antioxidative Behandlung haben: weg von unspezifischen Radikalfängern, hin zu spezifischen Nox-Inhibitoren und Aktivatoren endogener antioxidativer Systeme.

Prof. Dr. Ralf P. Brandes, Institut für Physiologie I, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität, Frankfurt

Literatur

1 Feng D, Yang C, Geurts AM et al. Increased expression of NAD(P)H oxidase subunit p67(phox) in the renal medulla contributes to excess oxidative stress and salt-sensitive hypertension. Cell Metab 2012; 15: 201–208
2 Drummond GR, Selemidis S, Griendling KK et al. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. Nat Rev Drug Discov 2011; 10: 453–471
3 Babelova A, Avaniadi D, Jung O et al. Role of Nox4 in murine models of kidney disease. Free Radical Biol Med 2012; 53: 842–853
4 Nlandu Khodo S, Dizin E, Sossauer G et al. NADPH-oxidase 4 protects against kidney fibrosis during chronic renal injury. J Am Soc Phenrol 2012; 23: 1967–1976
5 Schröder K, Zhang M, Benkhoff S et al. Nox4 is a protective reactive oxygen species generating vascular NADPH oxidase. Circ Res 2012; 110: 1217–1225

Sonntag, 06. Oktober 2013

Neue Aspekte der Signaltransduktion
11:00–12:15 Uhr, ECC Raum 4
(11:38–11:53 Uhr: Sauerstoffradikale in der Niere: physiologische Funktion und pathophysiologische Konsequenzen)

Neue Medikamente in der Transplantation

Einführung neuer Therapieprinzipien für den Langzeiterfolg der Transplantation vielversprechend

U. Kunzendorf

Die Nierentransplantation ist für die betroffenen Patienten eine Erfolgsgeschichte wie sie die Medizin nur selten aufzuweisen hat. Der Anteil der Nierentransplantate mit lebenserhaltender Funktion beträgt 10 Jahre nach der Transplantation in Abhängigkeit vom Spender immer noch etwa 55–85 % [1]. Insbesondere das Verständnis der Immunantwort gegen das Transplantat und die Entwicklung neuer Medikamente zur Modulation der Immunantwort führten in den vergangenen 40 Jahren zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Transplantationsergebnisse. So werden auch gegenwärtig neue Medikamente und Wirkprinzipien erprobt, von denen Prof. Ulrich Kunzendorf, Kiel, hier eine Auswahl vorstellt.

Von entscheidender Bedeutung für den Transplantationserfolg ist bereits der initiale Schaden, den ein Transplantat mit der Entnahme aus dem verstorbenen oder lebenden Spender erleidet, bevor es transplantiert wird. Das Ausmaß des Zelluntergangs bestimmt die Reserve eines Transplantats, die Art des Zelluntergangs, je nachdem ob er immunogen oder tolerogen erfolgt, und die Immunantwort des Empfängers gegen das Transplantat [2].

Modulation des Ischämie-Reperfusionsschadens

Erstmalig wird in einer placebokontrollierten Phase-I/II-Studie getestet, ob die Gabe einer sogenannten „small interfering RNA“ (siRNA) gegen den Transkriptionsfaktor p53 das akute Transplantatversagen vermindert und die Transplantatüberlebensrate verbessert [3]. Der Transkriptionsfaktor p53 wirkt über verschiedene Wege proapoptotisch, vor allem aber öffnet er im Mitochondrium eine sogenannte „mitochondrial permeability transition pore“ [4] und induziert so den programmierten Zelltod. Dieser Ansatz der Hemmung verschiedener Formen des programmierten Zelltodes ist ein neues und vielversprechendes Wirkprinzip. Auf diesem Gebiet werden zukünftig wesentliche Fortschritte zu erwarten sein.

Desensitisierung und Induktionstherapie

Patienten, bei denen anti-HLA[1]-Antikörper gegen den Spender nachgewiesen werden, könnten nicht mit diesem Organ transplantiert werden, da eine hyperakute Rejektion das Transplantat unmittelbar nach der Transplantation zerstören würde. Solche Patienten müssen sich einem Desensitisierungsprotokoll unterziehen. Die Potenz von Belimumab (Benlysta®, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München), einem humanen monoklonalen Antikörper (mAb) gegen den B-Zell-Wachstumsfaktor BLyS, bezüglich der Senkung der donorspezifischen Antikörper wird in einer Phase-I/II-Studie getestet [5]. Gelingt es, die Antikörperbildung zu hemmen und ein negatives Cross-Match zu erzielen, so ist viel erreicht. Allerdings bleibt die erhöhte Gefahr späterer antikörpervermittelter Rejektionen. Eculizumab, ein humanisierter mAb gegen die finale Komplementkomponente C5, konnte erfolgreich trotz des Nachweises der Bindung von Antikörpern an Endothelzellen humorale Rejektionen supprimieren [6]. Diese sehr Erfolg versprechende retrospektive Analyse wird nun in einer prospektiven Studie verifiziert [7].

Blockade der Kostimulation erst seit wenigen Jahren im Fokus

Während die Blockade des ersten Signals der T-Zell-Aktivierung durch den Einsatz von Antikörpern gegen den T-Zell-Rezeptor oder Calcineurininhibitoren seit Langem Bestandteil des immunsuppressiven Repertoires ist, ist die Blockade des zweiten – des kostimulatorischen – Signals erst seit wenigen Jahren im Fokus der Immunsuppression. Belatacept ist ein Fusionsprotein, das einem IgG1[2]-Antiköper ohne die leichten Ketten ähnelt. Die variablen Domänen der schweren Ketten sind in diesem Fusionsprotein durch die extrazellulären Domänen des Oberflächenmoleküls CTLA-4 von T-Zellen ersetzt, wobei die Bindungsaffinität an CD80/86 durch einen Aminosäureaustausch erhöht wurde. Die kompetitive Blockade der Bindung von CD80/86 auf dendritischen Zellen an CD28 auf T-Zellen wirkt immunsuppressiv.

Belatacept: etablierte Alternative zu Calcineurininhibitor basierten Therapien

Die 3-Jahres-Ergebnisse zweier großer Phase-III-Studien [8, 9] zeigen, dass in der Belatacept-Gruppe trotz einer höheren Inzidenz von zellvermittelten Rejektionen (Banff II) weniger donorspezifische Antikörper nachweisbar waren und die Funktion der Transplantate im Durchschnitt mit >20 ml/min GFR[3] (Transplantate guter Qualität) beziehungsweise >11 ml/min GFR (marginale Transplantate) signifikant besser waren. Belatacept ist somit eine etablierte attraktive Alternative zu einer Calcineurininhibitor basierten Therapie. Eine Kontraindikation besteht für EBV[4] negative Empfänger. Die erfolgreiche Blockade der Kostimulation könnte durch die Blockade weiterer kostimulatorischer Signale erweitert werden. So wird beispielsweise die Blockade von CD40/CD154 mittels eines Anti-CD40-mAb in 2 weiteren Studien getestet [10, 11].

Eine Reihe weiterer, hier nicht aufgeführter Medikamente befinden sich ebenfalls in der Phase der Testung. Die betroffenen Patienten können hoffen, dass die Einführung neuer Therapieprinzipien den Langzeiterfolg der Transplantation zukünftig noch deutlich verbessert.

Prof. Dr. Ulrich Kunzendorf, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Klinik für Innere Medizin IV, Campus Kiel

Literatur

1 Im Internet: http://www.ctstransplant.org (Stand: 24.07.2013)
2 Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. Immunity 2013; 38: 209–223
3 Im Internet: ClinicalTrials.gov: NCT00802347 (Stand: 24.07.2013)
4 Vaseva AV, Marchenko ND, Ji K et al. p53 opens the mitochondrial permeability transition pore to trigger necrosis. Cell 2012; 149: 1536–1548
5 Im Internet: ClinicalTrials.gov: NCT01025193 (Stand: 24.07.2013)
6 Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. Am J Transplant 2011; 11: 2405–2413
7 Im Internet: ClinicalTrials.gov: 01095887 (Stand: 24.07.2013)
8 Vincenti F, Larsen CP, Alberu J et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. Am J Transplant 2012; 12: 210–217
9 Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. Am J Transplant 2012; 12: 630–639
10 Im Internet: ClinicalTrials.gov: NCT01279538 (Stand: 24.07.2013)
11 Im Internet: ClinicalTrials.gov: NCT01780844 (Stand: 24.07.2013)

Montag, 07. Oktober 2013

Optimale Langzeitimmunsuppression
11:00–12:15 Uhr, ECC Raum 4
(11:42–12:00 Uhr: Neue Medikamente in der Immunsuppression [Belatacept etc.])

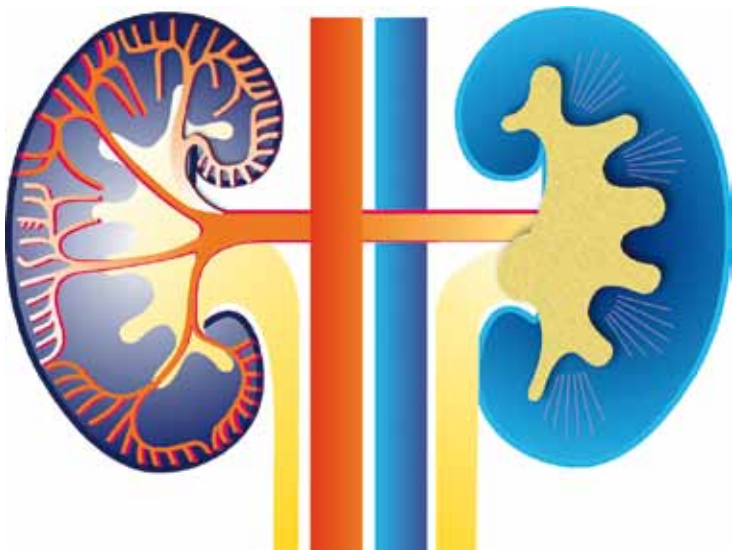
[1] HLA = humanes Leukozytenantigen
[2] IgG1 = Immunglobulin G1
[3] GFR = glomeruläre Filtrationsrate
[4] EBV = Epstein-Barr-Virus

Was beeinflusst die Nierenentwicklung?

Neben genetischen Faktoren spielen auch nicht genetische Einflüsse eine wichtige Rolle

K. Amann

Während der Nephrogenese, die vor allem während des 3. Schwangerschaftstrimenons abläuft, interagieren intrinsische und extrinsische Faktoren räumlich und zeitlich streng koordiniert hinsichtlich der Bildung des finalen Nephrons. Die hierdurch üblicherweise entstehende Nephronenzahl von etwa 1 Million pro Niere wird als das sogenannte „nephron endowment" bezeichnet [1, 2]. Neuere detaillierte Studien zeigen, dass die adulte humane Niere eine große Variabilität der Glomeruluszahl aufweist, das heißt Werte zwischen 250 000 und 2 Millionen Nephrone pro Niere [3]. Obwohl von einer Atrophie existierender Glomeruli während des normalen Alterungsprozesses auszugehen ist, muss vernünftigerweise angenommen werden, dass der größte Teil dieser Variabilität durch bereits bei Geburt angelegte Unterschiede in der Glomeruluszahl erklärt wird, berichtet Prof. Kerstin Amann, Erlangen.



Quelle: Thieme Verlagsgruppe, R. Stockinger

Hierbei ist von Interesse, dass beim Menschen (und beim Schaf) die Nephronenzahl tatsächlich zum Zeitpunkt der Geburt festgelegt ist und nachgeburtlich nur noch abnehmen kann. Im Gegensatz dazu ist die Nephrogenese bei Nagern (Maus und Ratte) bei der Geburt noch nicht beendet, sondern erfolgt auch noch postnatal bis etwa Tag 9. Dieser Umstand ist wichtig für die Interpretation zahlreicher experimenteller Befunde bei Mäusen und Ratten, die üblicherweise als Modellsystem für die Nierenentwicklung und die pränatale Programmierung verwendet werden.

Bei vielen Krankheiten ist eine niedrige Glomeruluszahl bedeutsam

Beim Menschen sind seit Längerem zahlreiche Umstände beziehungsweise Krankheitsbilder bekannt, bei denen eine niedrige Glomeruluszahl und damit eine gestörte Nephrogenese möglicherweise eine wichtige Rolle spielen: So wurde zum Beispiel gezeigt, dass die Nieren von Kindern mit geringem Geburtsgewicht weniger Glomeruli als diejenigen von Kindern mit normalem Geburtsgewicht aufweisen [4]. Auch bei Erwachsenen mit essenzieller Hypertonie fanden die Autoren einer Autopsiestudie im Durchschnitt etwa 50% weniger Glomeruli pro Niere als bei normotensiven Individuen [5]. Bei Kindern mit sehr niedrigem Geburtsgewicht und bei Individuen mit einer angeborenen anatomischen oder funktionellen Einnierigkeit ist die Glomeruluszahl mutmaßlich niedriger als bei normalen Individuen. Hierdurch scheint bei diesen das Risiko für eine Proteinurie infolge einer Glomerulosklerose im späteren Leben höher zu sein. Darüber hinaus ist ein niedriges Geburtsgewicht mit einem aggravierten Verlauf bei Kindern mit idiopathischem nephrotischen Syndrom assoziiert [6] und geht möglicherweise auch mit einem höheren Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz einher [7]. Diese humanen Beobachtungen und Daten stimmen mit zahlreichen tierexperimentellen Studien überein. Beispielsweise wurde bei Schafen, die einer fetalen Nephrektomie unterzogen wurden und dadurch einen kongenitalen Verlust an Glomeruli zeigten, eine akzelerierte altersabhängige Abnahme der Nierenfunktion und parallel eine systemische Hypertonie festgestellt [8].

Die Nierenentwicklung wird durch zahlreiche Gene kontrolliert

Wie in Mausexperimenten gezeigt werden konnte, wird die Nierenentwicklung durch zahlreiche Gene gesteuert, die im sich bildenden Organ aktiv sind oder exprimiert werden. Hierzu zählen vor allem WT-1, Pax-2, LMX-1, EYA-1, SIX1, SALL1 oder TCF2 [1, 9]. Diese Gene beeinflussen in entsprechend mutierten Mausmodellen die Glomeruluszahl. In ähnlicher Weise ist auch beim Menschen davon auszugehen, dass Varianten oder Polymorphismen in vergleichbaren Genen mit der Größe der neugeborenen Niere und damit indirekt auch mit der Glomeruluszahl der Niere korrelieren. Insofern kann angenommen werden, dass eine etwas niedrigere Glomeruluszahl die Minimalvariante einer Nierenfehlbildung darstellt, die sich allerdings nur durch eine exakte Bestimmung der Nephronenzahl zeigt. Derartige Nieren würden die mildeste Form einer Nierenmalformation innerhalb des Spektrums sein [10].

Auch nicht genetische Einflüsse beeinflussen die Nierenentwicklung

Obwohl – wie oben beschrieben – genetische Faktoren eine große Rolle spielen, ist davon auszugehen, dass auch nicht genetische Einflüsse die embryonale Umgebung der Nierenentwicklung stören beziehungsweise beeinflussen können. Am einfachsten lässt sich dies durch die Tatsache beweisen, dass eine anatomische Obstruktion, die mit einer Behinderung des Urinflusses einhergeht, die Bildung von Glomeruli verhindert und zu einer zystischen Nierenfehlbildung führt. Kongenitale Nierenerkrankungen sind daher oft mit einer Ausflussobstruktion des Ureters oder der Blase assoziiert. In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die Beseitigung der anatomischen Obstruktion die Nierenhistologie verbessern und dadurch zu einer erhöhten Glomeruluszahl führen kann. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Änderungen der fötalen Umgebung, die die Nierenentwicklung beeinflussen.

Nutritiv-toxische und medikamentöse Effekte

Weitere nicht genetische Faktoren, die die Nierenentwicklung kontrollieren, sind zum Beispiel eine Niedrigproteindiät der Mutter, die

Tab. 1 Übersicht über Veränderungen der fötalen Umgebung, die die Nierenentwicklung beeinflussen (nach [12]).

Physikalische Faktoren	Chemische Faktoren
verminderte Uterusperfusion	Proteinmangelernährung der Mutter
verminderte Blutzuteilung bei Mehrlingsschwangerschaften	Hyperglykämie der Mutter
Harnabflussstörungen	Hyperinsulinämie der Mutter
	hohe und niedrige Salzzufuhr der Mutter
	Kortikosteroidexposition der Mutter
	Vitamin-A-Defizienz der Mutter
	Zigarettenrauchexposition der Mutter
	Alkoholabusus der Mutter
	Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems

Renale Fibrose: Welche Rolle spielen Knochenmarkzellen?

Depletionsansätze tragen zum Verständnis der molekularen und zellulären Mechanismen bei

M. Mack

B. Reich

Die renale Fibrose – das Endstadium der meisten Nierenerkrankungen – ist durch eine exzessive Akkumulation von extrazellulären Matrixproteinen, unter anderem Kollagen I, gekennzeichnet. Dieser Prozess kann zur irreversiblen Narbenbildung und zum Organversagen führen. Die Aufklärung der für die Nierenfibrose und den Funktionsverlust verantwortlichen molekularen und zellulären Mechanismen ist für die Entwicklung neuer Therapieansätze von großer Bedeutung. Gleichzeitig ist sie jedoch auch eine große Herausforderung, da unterschiedlichste Zellpopulationen am Prozess der tubulointerstitiellen Fibrose beteiligt sind und möglicherweise miteinander interagieren. Kollagen produzierende und aus dem Knochenmark stammende Zellen, sogenannte Fibrozyten, wurden nicht nur mit der renalen Fibrose, sondern auch mit vielen anderen Erkrankungen assoziiert. Zahlreiche In-vitro-Studien suggerierten stets Monozyten als zellulären Ursprung der Fibrozyten, berichten Prof. Matthias Mack und Dipl.-Ing. Barbara Reich, Regensburg.

Die phänotypische Charakterisierung der CD45+ CD11b+ Kollagen I produzierenden Zellen im Fibrosemodell der unilateralen ureteralen Obstruktion (UUO) ergab, dass sich Fibrozyten in ihren Oberflächenmarkern deutlich von Monozyten und Granulozyten unterscheiden. Während Monozyten den M-CSF[1]-Rezeptor CD115 homogen und stark exprimieren, findet sich bei Fibrozyten keine Expression von CD115. Auch eine Reihe von weiteren Oberflächenmarkern (Ly-6C, Ly-6G, Gr-1) grenzt die kollagenproduzierenden Fibrozyten eindeutig von Monozyten ab. Der Chemokinrezeptor CCR2 ist auf Fibrozyten nur schwach exprimiert, während Monozyten entweder eine starke Expression oder keine Expression von CCR2 aufweisen.

[1] M-CSF = Monozyten Kolonie stimulierender Faktor

Fibrozyten nicht nur unter pathologischen Bedingungen vorzufinden

Um herauszufinden, ob Fibrozyten auch in vivo aus den infiltrierenden proinflammatorischen Monozyten entstehen, wurden Monozyten spezifisch mit dem monoklonalen Antikörper anti-CCR2 (MC-21) depletiert. Die Zahl zirkulierender Fibrozyten im peripheren Blut und in der Milz ist jedoch weder nach einer Depletion der Monozyten mit MC-21 noch in CCR2 defizienten Mäusen, die kaum Monozyten in der Peripherie aufweisen, reduziert. Im Gegensatz zu Monozyten emigrieren Fibrozyten CCR2 unabhängig aus dem Knochenmark in die Peripherie. Die Migration der Kollagen-I+-Fibrozyten in die entzündete Niere ist jedoch von dem Chemokinrezeptor CCR2 abhängig und mit einer signifikant niedrigeren Ausprägung der renalen Fibrose assoziiert. Des Weiteren sind Fibrozyten nicht nur unter pathologischen Bedingungen vorzufinden, sondern existieren bereits als Kollagen-I+-Zellen in der Milz und im peripheren Blut von naiven Mäusen.

Depletionsansätze reduzierten die Zahl infiltrierender Fibrozyten deutlich

Um Fibrozyten direkt zu depletieren, wurden 2 verschiedene Ansätze gewählt. Aufgrund der starken Expression des Oberflächenmarkers Gr-1 auf Fibrozyten konnten diese mit einem monoklonalen Antikörper gegen Gr-1 sehr effizient depletiert werden. Zum anderen wurden knochenmarkchimäre Diphtheriererezeptor transgene Mäuse verwendet, die den Rezeptor unter dem CD11b-Promotor exprimieren. CD11b

Tab. 2 **Übersicht über die wichtigsten Medikamente, die einen Einfluss auf die prä- und postnatale Nierenentwicklung haben können (nach [11]).**

Medikamente	Effekte auf pränatale Nierenentwicklung	Effekte auf postnatale Nierenentwicklung
Aminoglykoside	niedrige Nephronenzahl, tubuläre Veränderungen	niedrige Nephronenzahl, Tubulusschaden
Cyclosporin A	niedrige Nephronenzahl	–
Prostaglandin-Synthetase-Hemmer	tubuläre Veränderungen	glomeruläre und tubuläre Schäden
ACEIs/ARBs	Niereninsuffizienz	Atrophie der Papille, tubuläre Veränderungen
Dexamethason	niedrige Nephronenzahl, Änderungen tubulärer Transporter	niedrige Nephronenzahl
Furosemid	renaler Konzentrationsdefekt	–
Antiepileptische Medikamente	kongenitale Nierenmalformationen	–
Mycophenolat Mofetil (MMF)	Nierenagenesie, Nierenektopie	–
Adriamycin	Agenesie der Harnblase, Hydronephrose	–
Cyclophosphamide	Hydro-(Ureter-)Nephrose	–

ACEIs = Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren, ARBs = Angiotensin-Rezeptor-Blocker

im Rattenmodell zu einer signifikant geringeren Glomeruluszahl bei den Abkömmlingen führt. Auch eine mütterliche Diabeteserkrankung oder ein chronischer Alkoholabusus der Mutter verändern das intrauterine Milieu und können dadurch die Nierenentwicklung und speziell die Glomerulusbildung negativ beeinflussen. Zudem umfassen die Faktoren, die die Nierenentwicklung negativ beeinträchtigen können, Veränderungen im mütterlichen Vitamin-A-Stoffwechsel, speziell eine Hypovitaminämie und Veränderungen im Angiotensin-System, insbesondere eine Verminderung des Angiotensin-II-Signalweges. Auch zahlreiche Medikamente, die potenziell während der Schwangerschaft gegeben werden, üben einen negativen Einfluss auf die Nierenentwicklung aus (Tab. 2).

Zunehmend wurden physikalische und metabolische Faktoren identifiziert

Zusammenfassend wurden neben zahlreichen genetischen Ursachen einer gestörten Intrauterinentwicklung – speziell einer gestörten Nierenentwicklung mit verminderter Nephronenzahl oder Dysplasie einer oder beider Nieren – zunehmend auch nicht genetische Faktoren und hier insbesondere physikalische und metabolische Faktoren identifiziert, die prinzipiell einer Intervention zugänglich sind.

Prof. Dr. Kerstin Amann, Abt. Nephropathologie, Patholog. Institut, Erlangen

Literatur

1 Kuure S, Vuolteenaho R, Vainio S. Kidney morphogenesis: cellular and molecular regulation. Mech Dev 2000; 92: 31–45
2 Dötsch J, Plank C, Amann K et al. The implications of fetal programming of glomerular number and renal function. J Mol Med 2009; 87: 841–848
3 Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. Anat Rec 1992; 232: 194–201
4 Hodgin JB, Rasoulpour M, Markowitz GS et al. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 71–76
5 Keller G, Zimmer G, Mall G et al. Nephron number in patients with primary hypertension. N Engl J Med 2003; 348: 101–108
6 Plank C, Ostreicher I, Dittrich K et al. Low birth weight, but not postnatal weight gain, aggravates the course of nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2007; 22: 1881–1889
7 Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T et al. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 151–157
8 Singh RR, Denton KM, Bertram JF et al. Development of cardiovascular disease due to renal insufficiency in male sheep following fetal unilateral nephrectomy.J Hypertens 2009; 27: 386–396
9 Ingelfinger JR. Is microanatomy destiny? N Engl J Med 2003; 348: 99–100
10 Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists. Nat Clin Pract Nephrol 2008; 4: 312–325
11 Schreuder MF, Bueters RR, Huigen MC et al. Effect of Drugs on Renal Development. CJASN 2011; 6: 212–217
12 Woolf AS. Environmental influences on renal tract development: a focus on maternal diet and the glucocorticoid hypothesis. Klin Padiatr 2011; 223 (Suppl 1): S10–17

Dienstag, 08. Oktober 2013

Nierenentwicklung und Programmierung
11:30–12:45 Uhr, Estrel Saal B (2)
(11:30–11:48 Uhr: Was beeinflusst die Nierenentwicklung?)

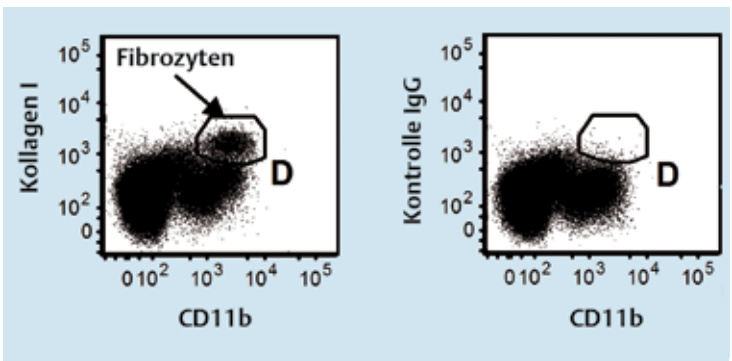


Abb. 1 **Nachweis von murinen Fibrozyten in der Milz nach unilateraler Ureterligatur. Abgebildet sind nur die CD45 positiven Leukozyten. Links: Fibrozyten exprimieren CD11b und intrazellulär Kollagen I. Rechts: Kontrollfärbung mit einem Isotyp-Kontroll-Antikörper.**

(IgG = Immunglobulin G) Quelle: Prof. Dr. Matthias Mack, Regensburg

wird auch von Fibrozyten stark exprimiert. Durch die Verwendung von knochenmarkchimären Mäusen konnte zudem sichergestellt werden, dass nur hämatopoetische Zellen den Diphtherierezeptor exprimieren und durch die Gabe von Diphtherietoxin depletiert werden. Beide Depletionsansätze reduzierten die Anzahl der infiltrierenden Fibrozyten in der Niere stark und die Nierenfibrose signifikant.

Fibrozyten tragen signifikant zur Entstehung der Nierenfibrose bei

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Fibrozyten nicht aus infiltrierenden Monozyten entstehen, sondern dass beide Zellpopulationen vermutlich aus einer gemeinsamen myeloiden Vorläuferzelle im Knochenmark hervorgehen. Weiterhin ist es erstmals gelungen, Fibrozyten lediglich mithilfe von extrazellulären Oberflächenantigenen zu charakterisieren und zu depletieren. Zudem konnte gezeigt werden, dass Fibrozyten signifikant zur Entstehung der renalen Fibrose beitragen. Diese Ergebnisse dienen als Grundlage für weiterführende Studien und sind gleichzeitig die Grundlage für die Entwicklung neuer antifibrotischer Therapien.

Prof. Dr. Matthias Mack und Dipl.-Ing. Barbara Reich, Innere Medizin II – Nephrologie, Universitätsklinikum Regensburg

Montag, 07. Oktober 2013

Nierenfibrose
11:00–12:15 Uhr, ECC Raum 5
(11:00–11:18 Uhr: Die Rolle von Knochenmarkzellen in der renalen Fibrose)

Der alte Nierenpatient

Was ist die beste Therapie?

A. Rosenkranz

Aufgrund der demografischen Entwicklung der Bevölkerung ist es nicht verwunderlich, dass auch die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz zunimmt und damit auch die Notwendigkeit, ältere Patienten zu dialysieren. Betrachtet man national oder international die Zahlen, so hat sich in den letzten Jahren die Zahl der über 65-jährigen Dialysepatienten zum Beispiel in Österreich verdoppelt. Diese bilden somit zahlenmäßig die größte Altersgruppe. Interessanterweise stieg insbesondere die Anzahl der über 80-Jährigen in den letzten Jahren (2000–2010). Darüber hinaus ist der regionale Anteil der über 75-Jährigen in Europa laut einer rezenten DOPPS[1]-Analyse dramatisch unterschiedlich, berichtet Univ.-Prof. Alexander Rosenkranz, Graz.

Während zum Beispiel in Belgien 40% der Dialysepatienten über 75 Jahre alt sind, so sind es in Deutschland weniger als 20%. Tatsache ist, dass Nephrologen immer häufiger vor die Entscheidung gestellt werden, Patienten im Stadium CKD5[2] in das Dialyseprogramm einzuschleusen. Allerdings gibt es keine randomisierten Studien und Leitlinien, die diese Entscheidung erleichtern.

Mortalität bei dialysepflichtigen Heimbewohnern dramatisch hoch

Rezente Arbeiten wie von Tamura et al. aus den USA haben gezeigt, dass die Mortalität bei dialysepflichtigen Heimbewohnern mit über 70% im ersten Jahr dramatisch hoch ist [1]. Gleichzeitig konnte der funktionelle Status der Patienten lediglich bei 13% der Patienten zumindest erhalten werden. Die Überlebensdaten an der Dialyse werden in den verschiedenen Studien unterschiedlich angegeben und hängen wahrscheinlich stark von den Komorbiditäten ab: Je mehr Komorbiditäten ein älterer Patient hat, desto höher ist die Mortalität an der Dialyse. So haben Patienten mit wenigen Komorbiditäten ein besseres Überleben an der Dialyse als bei einem konservativen Vorgehen; umgekehrt kann bei schweren Komorbiditäten wie zum Beispiel Herzinsuffizienz kein Überlebensvorteil gesehen werden.

Welche Ansätze wählen Nephrologen und Geriater?

Aufgrund der fehlenden Studienlage würde zum Beispiel ein Nephrologe bei einem älteren Patienten im Stadium CKD5 mit einem palliativen Vorgehen den Schwerpunkt auf die Behandlung der Anämie, des Blutdrucks und des Elektrolyt- und Säurebasenhaushaltes legen. Ein Geriater würde einen komplett anderen Ansatz wählen mit besonderem Augenmerk auf der Behandlung der physischen Symptome wie Schmerz und auch Depression. Allerdings würde er sich wahrscheinlich folgende Frage zur Entscheidung hinsichtlich des Beginns eines Dialyseverfahrens oder eines palliativen Vorgehens stellen: „Wäre ich überrascht, wenn der Patient innerhalb des nächsten Jahres sterben würde?“ Wenn die Antwort „nein“ ist, dann würde wahrscheinlich eine palliative Behandlung aus seiner Sicht im Vordergrund stehen. Rezent finden sich in nephrologischen Fachzeitschriften neue Arbeiten, die sich mit dem Begriff „frailty“ beim nephrologischen Patienten auseinandersetzen und diesen in den Kontext zum Stadium CKD5 stellen (z.B. [2]). Es kann davon ausgegangen werden, dass das Erlernen geriatrischer Tools für den Nephrologen möglicherweise nicht nur hilfreich, sondern in Zukunft auch notwendig sein wird.

Zunehmende Überalterung der Bevölkerung erhöht Anzahl älterer Patienten

Zusammenfassend wird bei einer zunehmenden Überalterung der Bevölkerung auch die Anzahl der älteren Patienten zunehmen, die mit der Entscheidung konfrontiert sind, ein Dialyseverfahren einzuleiten. Bei diesen Patienten sollte Folgendes bedacht werden:

- Patienten mit schweren Komorbiditäten scheinen nicht von einer Nierenersatztherapie zu profitieren und sollten konservativ behandelt werden.
- Randomisierte Studien fehlen, die den Vorteil einer der beiden Therapieoptionen sicher beweisen.
- Die Peritonealdialyse könnte eine Option für ältere/geriatrische Patienten sein; regional wird sie in Europa zu wenig angewandt.
- Studien mit entsprechendem geriatrischen Assessment sind dringend notwendig.

Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Literatur

1 Tamura MK, Covinsky KE, Chertow GM et al. Functional Status of Elderly Adults before and after Initiation of Dialysis. N Engl J Med 2009; 361: 1539–1547
2 Mark Swidler. Considerations in Starting a Patient with Advanced Frailty on Dialysis: Complex Biology Meets Challenging Ethics. CJASN 2013; [in press]

[1] DOPPS = Dialysis Outcome and Practice Patterns Study
[2] CKD5 = chronische Nierenerkrankung Stadium 5

Dienstag, 08. Oktober 2013

Der alte Patient
09:15–10:30 Uhr, Estrel Saal A (1)
(09:15–09:33 Uhr: Der alte Nierenpatient – Was ist die beste Therapie?)

Forum der Industrie

Immunsuppression nach Organtransplantation: dosiskritische Immunsuppressiva überlegt verordnen

Nach einer Organtransplantation ist eine lebenslange immunsuppressive Behandlung erforderlich. Viele Patienten werden nach der Transplantation auf Tacrolimus (Prograf®) eingestellt. Der Calcineurininhibitor zählt zu den dosiskritischen Wirkstoffen („critical dose drugs“) mit geringer therapeutischer Breite. Nicht zuletzt dank eines einzigartigen weltweiten klinischen Forschungsprogramms ist das Präparat heute zum Standard in vielen immunsuppressiven Protokollen geworden.

Dosiskritische Wirkstoffe – individuelle Einstellung

Aufgrund der sehr geringen therapeutischen Breite von Tacrolimus und der steilen Dosis-Wirkungskurve können bereits geringe Blutspiegelschwankungen des Wirkstoffs klinisch relevant sein. Bei zu hohen Blutspiegeln besteht die Gefahr erhöhter Toxizität, bei zu niedrigen Konzentrationen drohen bei mangelnder Wirksamkeit Abstoßung bis hin zum Transplantatverlust [1]. Daher muss die Dosierung bei jedem Patienten auf Basis der Wirkstoffspiegel im Blut individuell eingestellt und regelmäßig überwacht werden [2, 3]. Das gilt nicht nur für die Neueinstellung, sondern ebenso bei der Umstellung von dem Tacrolimus-Original auf ein Generikum.

Original und Generika: äquivalent aber nicht gleich

Ein Generikum muss den gleichen aktiven Wirkstoff in der gleichen Dosierung enthalten wie das Originalpräparat. Jedoch können die Art und Zusammensetzung der inaktiven Bestandteile unterschiedlich sein. Voraussetzung für die Zulassung eines Generikums ist lediglich der Beleg der Bioäquivalenz mit dem Originalpräparat an gesunden Probanden. Bioäquivalenz ist gegeben, wenn die Bioverfügbarkeit des Generikums innerhalb bestimmter Toleranzbereiche mit der des Originalpräparats vergleichbar ist. So wird eine Abweichung des maximalen Blutspiegels um 25 % nach oben und 20 % nach unten toleriert und die Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) darf um 10 % nach unten und 11 % nach oben abweichen [4].

Der Nachweis der Bioäquivalenz bedeutet nicht zwangsläufig, dass ein Generikum 1:1 gegen das Originalpräparat ausgetauscht werden kann. Viele Faktoren können zu einer kinetischen Variabilität beim einzelnen Patienten beitragen, die in Bioäquivalenz-Studien an Probanden nicht berücksichtigt werden [5]. In welchem Ausmaß die Umstellung von Prograf® auf ein Tacrolimus-Generikum beim einzelnen Patienten zu Veränderungen der Blutspiegel führen kann, zeigte eine retrospektive Studie. Nach 1:1-Umstellung und Weiterführung der ursprünglichen Dosierung sanken bei nierentransplantierten Patienten (n = 30) die Tacrolimus-Talspiegel im Mittel um 0,87 ng/ml ($p < 0{,}005$). Bei 40 % dieser Patienten nahmen sie um mindestens 25 % ab, bei 2 Patienten um 50 % [6].

Unkontrollierte Substitution – potenzielles Risiko für den Patienten

Um die Arzneimittelausgaben zu Lasten der GKV zu begrenzen, ist der Apotheker verpflichtet – selbst wenn ein Originalpräparat verordnet wurde – ein preiswerteres oder ein durch Rabattvertrag festgelegtes Generikum abzugeben, sofern der Arzt dieser Substitution nicht ausdrücklich widersprochen hat. Ein solcher Austausch kann bei dosiskritischen Wirkstoffen wie Tacrolimus riskant sein.

Angesichts der Verfügbarkeit verschiedener Tacrolimus-Generika warnen nationale und internationale Fachgesellschaften wie ESOT[1] und DTG[2] davor, Tacrolimus haltige Präparate unkontrolliert bei stabil eingestellten Patienten auszutauschen [5, 7, 8].

Die Kontinuität der Immunsuppression stabil auf Prograf® eingestellter Patienten lässt sich sicherstellen, indem bei der Verordnung explizit der Handelsname angegeben und das „Aut-idem-Kreuz“ gesetzt wird. Auf diese Weise ist eine unbeabsichtigte Substitution durch den Apotheker ausgeschlossen.

[1] ESOT = European Society for Organ Transplantation
[2] DTG = Deutsche Transplantationsgesellschaft

Literatur

1 Kershner RP et al. Transplantation 1996; 62: 920–926
2 Kahan BD. Transplant Proc 1999; 31: 1635–1641
3 Sabatini S et al. Am J Kidney Dis 1999; 33: 389–397
4 European Medicines Agency. CHMP efficacy working party therapeutic subgroup on pharmacokinetics (EWP-PK). Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the EWP therapeutic subgroup on Pharmacokinetics
5 Harrison J et al. Transplantation 2012; 93: 657–665
6 Momper JD et al. American Journal of Transplantation 2011; 11: 1861–1867
7 Banas B. Schreiben an die Mitglieder der DTG vom 16. Juli 2010
8 van Gelder T et al. on behalf of the ESOT Advisory Committee on Generic Substitution. Transpl Int 2011; 24: 1135–1141

Quelle: nach Informationen der Astellas Pharma GmbH, München

Berlin – immer eine Reise wert

Reichstagskuppel

Museumsinsel

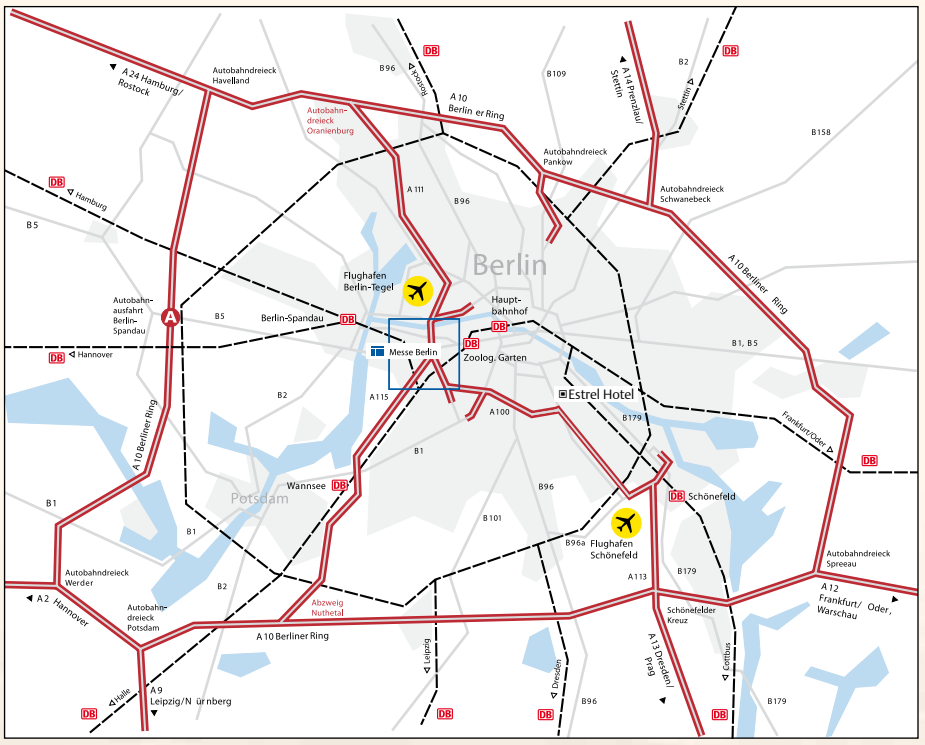
Berliner Rathaus

Nikolaiviertel

Alexanderplatz

Müggelsee

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



Copyright Messe Berlin GmbH

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.

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.

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.

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.

Checkpoint Charlie
In der Zeit von 1961–1990 war der Checkpoint die einzige Grenzübergangstelle 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.

Fernsehturm
Der Fernsehturm in Berlin ist 368 m hoch und damit das höchste Bauwerk in Deutschland.

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 Kilometer) 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.

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

Friedrichstadt-Palast – Show Me
(Show)
05.10.2013, 15:30 und 19:30 Uhr;
06.10.2013, 15:30 und 19:30 Uhr;
08.10.2013, 19:30 Uhr;
Friedrichstadt-Palast,
Friedrichstr. 107, Berlin Mitte

Reise Der Sinne – Musik-Dinner
05.10.2013; 18:00 und 19:00 Uhr
Dunkelrestaurant Nocti Vagus,
Saarbrücker Str. 36, Berlin Pankow

Beyond
(Show)
05.10.2013, 19:00 und 22:15 Uhr;
06.10.2013, 19:00 Uhr;
08.10.2013, 20:00 Uhr;
Chamäleon,
Rosenthaler Str. 40, Berlin Mitte

Berliner Residenz Konzerte
(Schlossbesichtigung & Konzert)
05.10.2013, 16:00 Uhr;
Schloss Charlottenburg – Orangerie,
Spandauer Damm 10, Berlin
(Charlottenburg-Wilmersdorf)

Deutsches Symphonie-Orchester Berlin
05.10.2013, 20:00 Uhr;
06.10.2013, 20:00 Uhr;
Philharmonie Berlin,
Herbert-von-Karajan-Str. 1, Berlin Mitte

Pink Martini
(Jazz/Blues)
07.10.2013; 20:00 Uhr
Universität der Künste
(Fasanenstraße) – Konzertsaal,
Fasanenstr. 1,
Charlottenburg-Wilmersdorf

Uwe Steimle – Authentisch – jetzt noch glaubwürdiger!
(Kabarett/Comedy)
05.10.2013; 16:00 Uhr
Wühlmäuse am Theo,
Pommernallee 2, Charlottenburg-Wilmersdorf

Quatsch Comedy Club
05.10.2013, 19:00 und 22:00 Uhr;
06.10.2013, 19:00 Uhr;
Quatsch Comedy Club,
Friedrichstr. 107, Berlin Mitte

Auf den Spuren des Mythos Germania
(Ausstellung)
07.09.–08.11.2013
Akademie der Künste,
Pariser Platz 4, Berlin Mitte

Genießenswertes

Feuer und Flamme – Das Fondue Restaurant
Am Comeniusplatz 1, 10243 Berlin
Tel.: 030/29776595, Fax: 030/29776590
Öffnungszeiten: Mo–So ab 18:00 Uhr

Traube Berlin – Restaurant und Weingarten
Reinhardtstraße 33, 10117 Berlin
Tel.: 030/27879393, Fax: 030/27879395
Öffnungszeiten: Mo–Fr 12:00–15:00 Uhr;
Mo–Sa u. Feiertage ab 18:00–23:00 Uhr,
So Ruhetag

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

Akiko Sushi
Ahornstr. 32, 12163 Berlin
Tel.: 030/79744564
Öffnungszeiten: tägl. 12:00–23:00 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 tägl. 12:00–21:00 Uhr

Araya Thai
Kurfürstendamm 131, 10711 Berlin
Tel.: 030/44721836, Fax: 030/7891821
Öffnungszeiten: tägl. 12:00–23:00 Uhr,
Sa ab 16:00 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)