

6. bis 9. 10. 2012

**4. Jahrestagung  
der Deutschen  
Gesellschaft für  
Nephrologie**

in Hamburg



## Im Fokus

# Förderung des nephrologischen Nachwuchses

Vom 6. bis 9. Oktober 2012 findet in Hamburg die 4. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie statt. Die systematische und umfassende nephrologische Fort- und Weiterbildung, die Berufspolitik, vor allem aber die Diskussion wissenschaftlicher Neuerungen bilden die bewährten Säulen des Kongressprogramms. Hervorheben möchten die Verantwortlichen des Programmkomitees, Tagungspräsident Prof. Dr. med. Rolf A. K. Stahl, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, und Ko-Präsident Priv.-Doz. Dr. med. Karl Wagner, Asklepios Klinik Barmbek, jedoch die Förderung des nephrologischen Nachwuchses als neuen Themenschwerpunkt.

Eine der zentralen Herausforderungen der Medizin ist der Mangel an qualifiziertem Nachwuchs. Für die boomende Gesundheitsbranche ist dies eine besorgniserregende, in den letzten Jahren immer wieder vorgetragene Sorge. Viele Stellen in deutschen Krankenhäusern können gegenwärtig nicht zeitnah besetzt werden. Die Fluktuation der angestellten Ärzteschaft ist erheblich, und die Zeiträume bis zur Neubesetzung einer vakanten Stelle werden länger. Dabei ist das Interesse an der Medizin ungebrochen und die Berufsaussichten sind gut: Der demographische Wandel mit einer älter und kranker werdenden Gesellschaft und die steigende Zahl der Ruheständler in den nächsten Jahren erfordert eine große Zahl qualifizierter Ärzte. Der Wettbewerb um die besten Köpfe in den klassischen medizinischen Fächern hat längst begonnen.

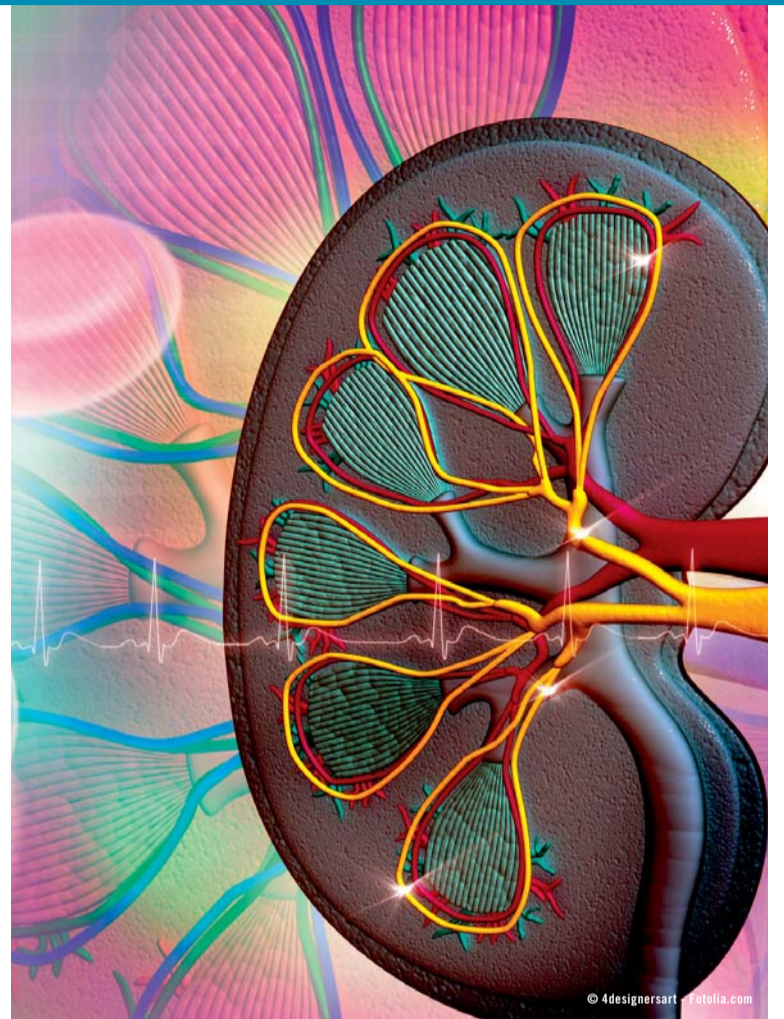
So liegt es auch der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie sehr am Herzen, qualifizierten und interessierten Nachwuchs zu gewinnen und die besten jungen Studenten und Ärzte für die Nephrologie zu begeistern. In diesem Jahr hat die DGN ihr Tagungsprogramm entsprechend erweitert: Für Interessierte, junge Ärzte und Ärztinnen, Medizinstudenten und -studentinnen findet täglich eine Veranstaltung zum Kennenlernen des Fachgebietes Nephrologie statt.

Im Mai 2011 wurde Deutschland von einer EHEC-Infektionswelle überrollt, die Medizin und Gesundheitspolitik gleichermaßen vor große Herausforderungen stellte. Das EHEC-Bakterium O104:H4 erwies sich als ein hartnäckiger und aggressiver Erreger. Als unmittelbare Reaktion auf die EHEC-Epidemie initiierte die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie innerhalb weniger Tage ein Online-EHEC/HUS-Register. Die erste Auswertung dieser Registerdaten liegt nun vor und erlaubt neue Erkenntnisse über die Effektivität der verschiedenen Behandlungsstrategien. Vorgestellt werden die Daten am Sonntag, den 7. Oktober um 16:30 Uhr (s. a. Seite 10).

Die Organtransplantation ist Thema eines Arzt-Patienten-Seminars, das am Samstag, den 6. Oktober, stattfindet. Das Seminar richtet sich nicht ausschließlich an Transplantierte, auch Wartepatienten, Angehörige und andere interessierte Personen sind herzlich eingeladen. Von 14:00 bis 18:00 Uhr informieren Experten im Saal 6 rund um das Thema Nierentransplantation. Das Seminar wird gemeinsam veranstaltet von der Nierenselbsthilfe Hamburg e.V., dem Bundesverband der Organtransplantierten e.V. (BdO) und dem Verband Lebertransplantierte Deutschland e.V.

Zusätzlich zum wissenschaftlichen Programm hoffen wir, dass Sie Gelegenheit finden werden, sich in der wunderschönen Freien und Hansestadt Hamburg umsehen zu können. Hamburg bietet mit seinen Sehenswürdigkeiten und seinem maritimen Flair ein interessantes Ambiente für jeden Besucher. Werfen Sie einen Blick auf den völlig neu entwickelten Stadtteil der Hafencity mit der immer noch sich im Bau befindlichen Elbphilharmonie. Besuchen Sie die Speicherstadt, schnuppern Sie im Gewürzmuseum oder genießen Sie eine Hafenrundfahrt auf der Elbe. In diesem Sinne wünschen wir Ihnen einen informativen Kongress und einen angenehmen Aufenthalt in Hamburg.

Redaktion MedReport



## ALLGEMEINE HINWEISE

6. bis 9. Oktober 2012

### 4. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

#### VERANSTALTUNGSORT

CCH Congress Center Hamburg  
Am Dammtor / Marseiller Straße, 20355 Hamburg

#### TAGUNGSPRÄSIDENT

Prof. Dr. med. Rolf A. K. Stahl  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
III. Medizinische Klinik  
Martinistraße 52, 20246 Hamburg

#### CO-PRÄSIDENT

PD Dr. med. Karl Wagner  
Asklepios Klinik Barmbek  
Klinik für Nephrologie, Diabetologie, Dialyse  
Rübenkamp 220, 22291 Hamburg

#### TAGUNGSSEKRETÄR

Prof. Dr. med. Ulf Panzer  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
III. Medizinische Klinik  
Martinistraße 52, 20246 Hamburg  
Tel.: +49-40-7410-54167  
Fax: +49-40-7410-55186  
panzer@uke.uni-hamburg.de

#### VERANSTALTER

Aey Congresse GmbH  
Seumestraße 8, 10245 Berlin  
Tel.: +49-30-2900659-4  
Fax: +49-30-2900659-5  
nephrologie2012@aey-congresse.de  
www.aey-congresse.de

www.aey-congresse.com/nephrokongress2012





## INHALT



## 2 Reformation des Allokationssystems im Eurotransplantbereich

Uwe Heemann

## 2 Tight Junctions in der Niere

Markus Bleich

## 4 Einfluss auf Elektrolyte und den arteriellen Blutdruck Cinacalcet nach Nierentransplantation

Emanuel Zitt

## 5 Mutationen und renale Konsequenzen Tamm-Horsfall-Protein

Lorenz Sellin

## 6 Messung der Nierenfunktion: Sind wir weiter?

Elke Schöffner

## 7 Hypertonie – neue Therapieansätze Nierennervenablation: Chancen und Risiken

Oliver Vonend

## 8 Bortezomib-Therapie bei Glomerulonephritis (?)

Ralph Ketritz

## 9 Alte und neue Risikofaktoren Atherosklerose bei chronischer Niereninsuffizienz

Martin Busch

## 9 Peritonealdialyse Ungeplanter Dialysestart: PD versus HD?

Martin Kimmel

## 10 Desensibilisierung bei Blutgruppeninkompatibilität oder bei Vorliegen von HLA-Antikörpern Optimierung der Antikörperelimination vor Transplantation

Christian Morath

## 11 Klinik und therapeutische Erfahrungen EHEC-0104:H4-induziertes hämolytisch urämisches Syndrom

Reinhard Brunkhorst

## 12 Ziliopathien unter besonderer Berücksichtigung zystischer Nierenerkrankungen

Carsten Bergmann

## 12 Impressum

# Reformation des Allokationssystems im Eurotransplantbereich

Uwe Heemann, München

Die heutige Nierenallokation basiert im Wesentlichen auf der Gewebekompatibilität; denn je mehr Übereinstimmungen zwischen Empfänger und Spender existieren, desto länger funktioniert das Organ. Hierfür gibt es in der Literatur zahlreiche Belege. Grundsätzlich gilt dies auch für die neuen Immunsuppressiva, allerdings ist der Effekt der Gewebekompatibilität nicht mehr so ausgeprägt wie zu der Zeit von Azathioprin und Kortison.

Aufgrund des ausgeprägten Organmangels wurden die Wartezeiten auf ein kompatibles Organ immer länger, so dass viele Patienten ihre Transplantation nicht mehr erleben. Als Antwort darauf wurde vor mehreren Jahren das European Senior Program etabliert, welches Organe älterer Patienten ohne Rücksicht auf die Gewebeübereinstimmung älteren Patienten vermittelt. Dieses Programm war ein großer Erfolg, da zum einen Organe transplantiert wurden, die ansonsten nicht vermittelbar gewesen wären, zum anderen ältere Empfänger ein Organ bekamen, die andernfalls auf der Warteliste verstorben wären.

Die Wartezeit in der Gruppe der 18–65-Jährigen wurde allerdings immer länger. Aufgrund der Berechnung bei der Organzuteilung in die neben der Gewebeübereinstimmung auch Ischämiezeit und Wartezeit eingehen, sank die Bedeutung der Gewebeübereinstimmung zugunsten der Wartezeit. Dies bedeutet, dass die Wartezeit das Hauptkriterium geworden ist und die derzeitige Berechnung der Gewebeübereinstimmung allenfalls dazu führt, dass die Wartezeit noch verlängert wird, etwa bei seltenen HLA-Konstellationen.

Angesichts der hohen Letalität an der Dialyse erleben erneut viele Patienten

den Zeitpunkt ihrer Transplantation nicht mehr.

### Relevante Faktoren

Am sinnvollsten wäre es natürlich, wenn sich die Spenderaten erhöhen ließen, doch wird dies auch mit dem neuen Transplantationsgesetz zweifelsfrei nicht erreicht werden.

Insofern stellt sich die Frage nach der Bedeutung der einzelnen, für die Transplantation relevanten Faktoren erneut. Da die Wartezeit der für den Patienten kritischste Faktor ist, sollte versucht werden, in der kürzestmöglichen Wartezeit ein möglichst gutes Match zu erhalten. Andererseits macht es wenig Sinn Organe zu transportieren, um eine minimale Verbesserung der Gewebeübereinstimmung zu erzielen, die durch die erhöhte Transportzeit und die damit verbundene Verlängerung der Ischämie wieder konterkariert wird.

Wenn man die Bedeutung des HLA-Systems für die Funktionszeit der Transplantate kritisch analysiert, so ergeben sich zwei wesentliche Punkte: Die Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger im Bereich HLA-Klasse I spielt vor allem für die Sensibilisierung eine Rolle, ist also nur für Patienten relevant, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Retransplantation erhalten werden, also jüngere Patienten. HLA-Klasse

II spielt demgegenüber eine große Rolle bei der Abstoßung, wirkt sich somit direkt auf das Transplantatüberleben aus und verlängert die Funktionszeit um 6–12 Monate. Somit sollten möglichst alle Organe volle Übereinstimmungen im Bereich der Klasse II haben.

Aus dem Gesagten ergeben sich folgende Konsequenzen: Ein Organ sollte demjenigen zugeteilt werden, der volle Übereinstimmungen im Bereich HLA II hat. Jüngere Empfänger sollten zudem Übereinstimmungen im Bereich der Klasse I haben.

Organe von Kindern sollten präferentiell an Kinder, Organe von Patienten zwischen 16 und 65 an Patienten dieser Altersgruppe und Organe von Senioren an Senioren alloziert werden.

### In der Region

Wenn in einer Region ein Organ gewonnen wird, sollte es zunächst an einen Spender der Region alloziert werden, sofern dieser hinsichtlich der Gewebekompatibilität über eine volle Übereinstimmung im Bereich HLA II und, sofern es sich um ein normales Organ und einen normalen Empfänger handelt, zusätzlich zwei Übereinstimmungen im Bereich Klasse I verfügt. Derjenige Empfänger mit der längsten Wartezeit würde



Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann

das Organ erhalten. Falls kein solcher Empfänger in der Region vorhanden ist, würde das Organ deutschlandweit vermittelt.

Im Unterschied zur jetzigen Allokation sammelt der Empfänger keine Punkte, sondern die Organzuteilung folgt einem streng hierarchischen Prinzip. Hierdurch werden zwar keine zusätzlichen Transplantationen ermöglicht, doch kommt es im Gegensatz zum heutigen System häufiger zu einer Zuteilung an Patienten, die noch nicht so lange gewartet haben. Zudem wird die Gewebeübereinstimmung besser und damit das Transplantatüberleben länger, so dass weniger Transplantierte erneut auf die Warteliste aufgenommen werden.

Neben diesem System bleibt das Programm zur Zuteilung von Organen an Patienten mit hohen präformierten Antikörpern gegen HLA-Antigene ebenso erhalten wie das European Senior Program.

### Fazit

Das grundsätzliche Problem der zu geringen Zahl an transplantierbaren Organen kann allerdings nur durch ein adäquates Transplantationsgesetz gelöst werden.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann  
Abteilung für Nephrologie  
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München  
Ismaningerstraße 22, 82343 München  
uwe.heemann@lrz.tu-muenchen.de

### PROGRAMMHINWEIS

Dienstag, 9. Oktober 2012  
09:15–10:30 Uhr  
Saal 3

### Transplantation: Neue Rahmenbedingungen

Vorsitz: I. A. Hauser, Frankfurt a. M.;  
J. Lutz, Mainz

# Tight Junctions in der Niere

Markus Bleich, Kiel

Viele Nierenerkrankungen beruhen auf epithelialen Transportstörungen. Patienten mit Syndromen wie z. B. Bartter, Fanconi und FHHNC zeigen eine entsprechend gestörte Harnzusammensetzung und die daraus resultierenden Folgen für den Salz- und Wasserhaushalt. Die Homöostase des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes hängt dabei entscheidend von der Transport- und Barrierefunktion des Nierentubulus ab. Die Tight Junctions (Verschlusskontakte zwischen Zellen) spielen dabei sowohl für die Transport- als auch für die Barrierefunktion des Nephrons eine entscheidende Rolle.

Epithelzellen verfügen über eine unterschiedliche Membranproteinausstattung in der luminalen und basolateralen Zellmembran. Dieser polare Aufbau gewährleistet den gerichteten Transport von Substraten im Dienste der Resorption oder Sekretion. Gleichzeitig bilden die einzelnen Epithelzellen mit ihren Nachbarzellen durch Tight Junctions einen zusammenhängenden Zellverband, der ihre Barrierefunktion ausmacht. Die Tight Junctions setzen sich aus einer Reihe von Proteinen zusammen, die ihre Eigenschaften

bestimmen. Einen wesentlichen Einfluss haben hierbei die Claudine [1]. In den letzten Jahren hat man herausgefunden, dass Tight Junctions nicht nur einfach die Durchlässigkeit des Epithels im Sinne eines mehr oder weniger großen Lecks bestimmen, sondern fein regulierte Transportwege darstellen. Ihre Zusammensetzung aus verschiedenen Claudinen im Zusammenspiel mit weiteren Proteinen bestimmt dabei die Selektivität und Permeabilität für den parazellulären Stofftransport. Diese Eigenschaft der Tight Junctions bestimmt

die Größe und Polarität des transepithelialen Potentials, das eine wesentliche Triebkraft für den epithelialen Ionentransport darstellt [2]. Ein schönes Beispiel für die Bedeutung des transepithelialen Potentials sind die Schleifendiuretika, deren Wirkung auf den Calcium- und Magnesiumhaushalt auf dem Zusammenbruch dieses Potentials beruht.

### Methoden

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Epithelfunktion entlang



Prof. Dr. Markus Bleich

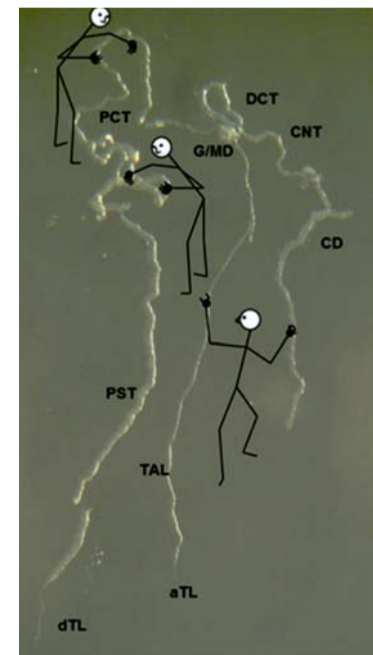


Abb. 1: „Mikrodissektion“, Nephron der Maus. G/MD Glomerulus/Macula Densa; PCT proximaler Tubulus (S1/S2); PST proximaler Tubulus (S3); dTL dünne absteigende Schleife; aTL dünne aufsteigende Schleife; TAL dicke aufsteigende Schleife; DCT distal gewundener Tubulus; CNT Verbindungsstück; CD Sammelrohr; (Dissektion und Zeichnungen: Nina Himmerkus, Kiel).

des Nephrons. Hierzu haben wir die Techniken der Tubulusisolation optimiert und können praktisch alle Nephronsegmente für die experimentelle Untersuchung isolieren (Abb. 1). An den isolierten Segmenten messen wir den Transport von Salzen als elektrischen Strom (isoliert perfundierter Tubulus). Mit Hilfe von Diffusionspotenzial und Epithelwiderstand lassen sich Rückschlüsse auf die Permeabilität und Selektivität des parazellulären Weges ziehen. Diese Information ermöglicht, kombiniert mit der Anwendung transgener Tiermodelle, eine Funktionsbeschreibung der jeweiligen Tight Junctions und eine Analyse der Störungen, die bei einem genetisch bedingten Defekt ihrer Funktion auftreten. Weiter dienen die isolierten Nephronsegmente der biochemischen-molekularbiologischen Aufarbeitung und der anatomisch-immunhistochemischen Beschreibung.

### Ergebnisse

In der dicken aufsteigenden Henle Schleife des Nephrons (TAL) findet man (je nach Spezies und Grad der methodischen Absicherung) die Claudine 3, 4, 10, 11, 14, 16, 17 und 19. Bereits diese Vielzahl macht deutlich, dass eine einfache Zuordnung von Claudintyp und parazellulärer Eigenschaft schwierig ist. Dennoch konnten wir zeigen, dass die Claudine 16 und 19 einen wichtigen Beitrag zur Kationenselektivität leisten. Diese Kationenselektivität ist eine Voraussetzung für die Resorption von Calcium und Magnesium, da von ihr die Erzeugung des Transportpotenziales abhängt. Claudin 14 wird als regulierendes Claudin z. B. dann gezielt in die Tight Junctions eingebaut, wenn Calcium ausgeschieden werden soll. Es interagiert mit Claudin 16 und vermindert so die Selektivität und damit die Triebkraft für die Calciumresorption in diesem Abschnitt des Nephrons. Interessanterweise erfolgt die Steuerung der Claudin-14-Expression über kleine RNA-Moleküle (microRNA), die wiederum unter der Kontrolle des Calciumhaushaltes stehen [3].

Mäuse mit einem Defekt für Claudin 10 zeigen eine bemerkenswerte Nephrokalzinose und sind das erste Modell einer hypocalciurischen Nierenverkalkung. Die zu Grunde liegende Pathophysiologie lässt sich wiederum auf die Claudin-Zusammensetzung, d. h. auf die Selektivität und Permeabilität der Tight Junctions zurückführen. In diesem Fall wird die Triebkraft, d. h. das Potenzial erhöht und die Durchlässigkeit des parazellulären Weges für Calcium und Magnesium sogar gesteigert. Die Folge ist eine Hyperresorption dieser Ionen im Tubulus, die interstitiell nicht mehr kompensiert werden kann [4].

### Zusammenfassung

Wir haben die Funktion von bestimmten Claudinen für die Tight Junctions der TAL in einem kollabo-

rativen Netzwerk unter Nutzung verschiedener transgener Mäuse näher charakterisiert. Hierbei konnten wir ein erweitertes Verständnis für das Zusammenspiel von trans- und parazellulärem Transport gewinnen, die Rolle der Claudine 10, 14, 16 und 19 für die Tight-Junction-Selektivität herausfinden und ein neues Tiermodell für die Erforschung der Nephrokalzinose identifizieren.

Künftige Studien werden zeigen, wie sich die Steuerung der Tight Junctions durch differenzielle Expression und Interaktion der Claudine erklären lässt. Hinzu kommt die Erfor-

schung der dynamischen Kontrolle der Claudine durch akute Änderungen des Zellmetabolismus und der sie umgebenden Ionenkonzentrationen. Schließlich besteht die Möglichkeit, bisher unverstandene Symptome oder ganze Krankheitsbilder als „Tight-Junction-Krankheiten“ zu identifizieren.

### LITERATUR

- 1 Günzel D, Yu AS. Function and regulation of claudins in the thick ascending limb of Henle. *Pflügers Arch* 2009; 458(1): 77-88.
- 2 Shan Q et al. Insights into driving forces and paracellular permeability from claudin-16 knockdown mouse. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1165: 148-51.

- 3 Gong Y et al. Claudin-14 regulates renal Ca<sup>++</sup> transport in response to CaSR signalling via a novel microRNA pathway. *EMBO J* 2012; 31(8): 1999-2012.
- 4 Breiderhoff T et al. Deletion of claudin-10 (Cldn10) in the thick ascending limb impairs paracellular sodium permeability and leads to hypermagnesemia and nephrocalcinosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(35): 14241-6.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Markus Bleich  
Physiologisches Institut  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Hermann-Rodewald-Straße 5  
24118 Kiel  
m.bleich@physiologie.uni-kiel.de

## PROGRAMMHINWEIS

Sonntag, 7. Oktober 2012  
08:15–09:30 Uhr  
Saal B

**Gap junctions und tight junctions in der Niere: Lokalisation und Funktion**  
Vorsitz: B. C. Burckhardt, Göttingen;  
R. Schreiber, Regensburg



# Einfluss auf Elektrolyte und den arteriellen Blutdruck

## Cinacalcet nach Nierentransplantation

Emanuel Zitt, Feldkirch



Dr. Emanuel Zitt

**Das Calcimimetikum Cinacalcet hat sich zu einem fixen Bestandteil in der medikamentösen Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Dialysepatienten entwickelt. In den letzten Jahren wurde es über diese Indikation hinaus zunehmend auch in der Therapie des persistierenden Hyperparathyreoidismus nach Nierentransplantation erfolgreich verwendet.**

Cinacalcet bindet an den sogenannten Ca-Sensing-Rezeptor (CaSR) in der Nebenschilddrüse und steigert über eine allosterische Modifikation des Rezeptors seine Affinität für Kalzium. Der CaSR wird auch in der Niere in allen Nephronsegmenten exprimiert. Eine Hyperkalzämie induziert eine Hyperkalziurie, Natriurese und renale Kaliumexkretion. Dieser Effekt wird über den an der basolateralen Membran des dicken Teils der aufsteigenden Henle-Schleife lokalisierten CaSR vermittelt. Auch Gain-of-Function-Mutationen des CaSR können zu renalen Elektrolytverlusten im Sinne eines Bartter-Syndroms führen. Bei Dialysepatienten ohne signifikante Nierenrestfunktion sind mögliche Auswirkungen auf die renale Elektrolytexkretion von untergeordneter Bedeutung, bei transplantierten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind diese Effekte weitgehend unbekannt.

Neben seiner Wirkung auf den Mineralhaushalt und Hyperparathyreoidismus konnte in tierexperimentellen Arbeiten auch ein antihypertensiver Effekt der Calcimimetika nachgewiesen werden. Auch nach einer Parathyreoidektomie war sowohl tierexperimentell als auch in

klinischen Studien bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus und nierentransplantierten Patienten mit persistierendem Hyperparathyreoidismus eine blutdrucksenkende Wirkung beobachtet worden. In einer prospektiven kontrollierten Cross-over-Studie an 10 nierentransplantierten Patienten mit moderater Nierenfunktionseinschränkung (CNI 3T) und persistierendem Hyperparathyreoidismus unter vorbestehender Cinacalcet-Dauertherapie haben wir den Kurzzeiteffekt von Cinacalcet (30 mg) auf die renale Elektrolytausscheidung und den systemischen arteriellen Blutdruck untersucht. Über die Gesamtstudiedauer von 6 Stunden erfolgten zweistündlich Harn elektrolytuntersuchungen (Kalzium, Kalium, Natrium, Phosphat, Magnesium, Chlorid, Kreatinin, Osmolalität, Harnmenge). Mittels ABPM wurde der Blutdruck kontinuierlich alle 15 Minuten während der gesamten Studienphase gemessen.

Bei bestehend mild erhöhten PTH-Werten ließ sich nach der Einmalgabe von Cinacalcet 30 mg eine signifikante PTH-Reduktion um 35,5 % nach 2 Stunden erzielen (100 ± 62 vs. 155 ± 67 pg/ml, p=0,022). Im Vergleich zur Kontrollphase ohne

Cinacalcet-Gabe fand sich nach Verabreichung des Calcimimetikums ein signifikanter Anstieg der Harnkalzium- (p=0,042) und Harnmagnesiumkonzentration (p=0,007) zu allen Messzeitpunkten über die gesamten 6 Stunden. Nach 4 Stunden ließ sich auch eine erhöhte Harnnatriumkonzentration (p=0,039) unter Cinacalcet-Therapie nachweisen, während sich die Harnphosphatkonzentrationen zwischen beiden Studienphasen nicht signifikant unterschieden (Trend hin zu verminderter Harnphosphatkonzentration unter Cinacalcet). Die Harnkalium- und Harnkreatininkonzentrationen wie auch die Harnosmolalität veränderten sich während der 6 Stunden nicht. Während in der Kontrollphase keine Blutdruckveränderungen beobachtet wurden, kam es unter Cinacalcet zu einer signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks (p<0,001, Nadir nach 4 Stunden -18,1 mmHg). Auch der diastolische Blutdruck sank nach Cinacalcet-Einnahme über die 6 Stunden um 10,7 mmHg. In einer zusätzlichen „Proof-of-Concept“-Untersuchung konnten wir die Ergebnisse einer signifikant gesteigerten Harnkalzium-, Harnmagnesium- und Harnnatriumkonzentration

sowie einer signifikanten systolischen und diastolischen Blutdruckreduktion nach Cinacalcet-Einnahme bei 3 nierentransplantierten Patienten mit persistierendem Hyperparathyreoidismus ohne vorbestehende Cinacalcet-Therapie reproduzieren.

Die Steigerung der Harnkalzium-, Harnmagnesium- und Harnnatriumkonzentration nach Cinacalcet-Gabe lässt sich zumindest teilweise durch einen direkten Effekt des CaSR auf die renal-tubuläre Elektrolytkontrolle am proximalen Tubulus im Sinne einer Schleifendiuretika-ähnlichen Tubulusfunktionshemmung erklären. Zusätzlich ist ein indirekter Effekt über die PTH-Reduktion vorstellbar.

Der erstmals beschriebene antihypertensive Kurzzeiteffekt von Cinacalcet bei nierentransplantierten Patienten kann einerseits über die reduzierte PTH-Wirkung, andererseits teilweise über einen möglichen direkten Effekt auf im Endothel exprimierten CaSR erklärt werden. Auch eine Senkung der Konzentration des ionisierten Kalziums oder

die beobachtete Natriurese tragen möglicherweise dazu bei. Weitere pathophysiologische Untersuchungen zur Klärung des Mechanismus und Langzeitstudien zur Evaluierung der Effektdauer sind notwendig.

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Emanuel Zitt  
Abteilung für Nephrologie und Dialyse  
Akademisches Lehrkrankenhaus  
LKH Feldkirch  
Carinagasse 47  
6800 Feldkirch, Österreich  
emanuel.zitt@lkhf.at

### PROGRAMMHINWEIS

Sonntag, 7. Oktober 2012  
11:00–12:30 Uhr  
Saal 4

### Nachsorge transplantierten Patienten jenseits der Immunsuppression

Vorsitz: B. Krüger, Mannheim;  
F. Thaiss, Hamburg

### ANKÜNDIGUNG

5. bis 8. Oktober 2013 in Berlin

## 5. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

### TAGUNGSPRÄSIDENTEN

Prof. Dr. Helmut Geiger, Frankfurt a. M.  
Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter,  
Frankfurt a. M.

### TAGUNGSSSEKRETÄR

PD Dr. Oliver Jung  
Frankfurt a. M.  
Tel.: +49 (69) 6301-85555  
Fax: +49 (69) 6301-87850  
oliver.jung@kgu.de

### ORGANISATION

Aey Congresse GmbH  
Seumestraße 8  
10245 Berlin  
Tel.: +49 (0) 30 29006594  
Fax: +49 (0) 30 29006595  
nephro2013@aey-congresse.de  
www.aey-congresse.de

### AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

## Magnesiumspiegel im oberen Normbereich schützen Dialysepatienten

**Eine umfassende Kontrolle ist für die meisten Serumelektrolyte bei Hämodialysepatienten Standard, nicht jedoch für Magnesium, das leider oftmals übersehen wird. Dabei zeigen Studien der letzten Jahre, dass Magnesium auch in der Nephrologie eine positive Wirkung hat: Leicht erhöhte Serumspiegel korrelieren mit einer verminderten Mortalität.**

Lacson et al. analysierten in einer epidemiologischen Studie die 1-Jahres-Daten von 27.544 Hämodialysepatienten in Hinblick auf Magnesiumspiegel und Mortalität [1]: Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 61,8 Jahren; 53,6 % wurden mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert. Die Serum-magnesiumspiegel lagen bei durchschnittlich 0,93 mmol/l (Normbereich: 0,65–1,05 mmol/l bzw. 1,6–2,6 mg/dl).

Patienten mit einem Magnesiumspiegel von 0,95–1,05 mmol/l wiesen ein signifikant um 7 % reduziertes Mortalitätsrisiko auf verglichen mit Patienten mit Magnesiumspiegeln von 0,8–0,94 mmol/l. Lag der Serumspiegel von Magnesium bei über 1,15 mmol/l, so sank das Mortalitätsrisiko sogar signifikant um 13 % (p=0,03) (Abbildung). Adjustiert wurden die Fallschwere (Case-mix),

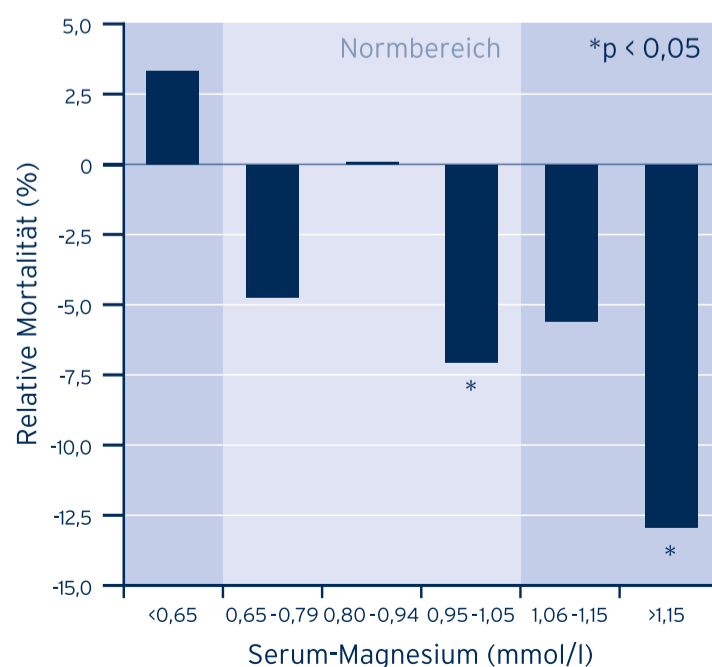


Abbildung: Reduktion der Gesamtmortalität von Patienten unter Hämodialyse bei Anstieg der Magnesiumspiegel über den Normbereich [1].

Albumin, Hämoglobin, Serum-Phosphat, eKt/V und vaskulärer Zugang.

Ähnliche Ergebnisse waren bereits von Ishimura et al. publiziert worden [2]: Bei 515 Hämodialyse-Patienten halbierte sich das relative Risiko für die Gesamtmortalität signifikant mit jeder Zunahme des Serum-magnesiums um 1 mg/dl (0,4 mmol/l) (p=0,0424). Das relative Risiko für die nicht-kardiovaskuläre Mortalität verringerte sich sogar signifikant um 68,2 % (p=0,0110); adjustiert worden war auf Alter, Geschlecht, Dialyседauer und Diabetes mellitus.

Dies bestätigt die Fülle von Ergebnissen bei nicht-dialysepflichtigen Patienten, bei denen die Korrelation von Mortalität und erhöhten Magnesiumspiegeln bereits belegt ist: Herzinsuffizienz-Patienten mit niedrigen Magnesiumspiegeln von ≤ 1,0 mmol weisen ein signifikant um mehr als ein Drittel größeres kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko auf verglichen mit Patienten mit höheren Magnesiumspiegeln (p=0,024) [3]. Und in einer über 18 Jahre laufenden Beobachtungsstudie mit 2.504 Patienten

waren niedrige Serum-Magnesiumspiegel signifikant mit einer höheren Gesamtmortalität assoziiert [4].

Diese Daten sind insbesondere für die Behandlung dialysepflichtiger Patienten wichtig, bei denen Phosphat- und Calciumspiegel erhöht sein können. In dieser Patientengruppe kann der Wechsel von rein calciumhaltigen Wirkstoffen (wie z. B. Calciumacetat) hin zu calciumreduzierten Phosphatbindern mit Magnesiumcarbonat und Calciumacetat (Osvaren®) besonders effektiv sein. Einerseits können so die Calciumspiegel [5] und gleichzeitig durch die damit verbundene ausgewogene Magnesiumzufuhr, die Mortalitätsrate signifikant gesenkt werden, wie durch die Ergebnisse von Lacson und Ishimura nahegelegt wird.

### LITERATUR

- Lacson EK et al. J Am Soc Nephrol 2009; 20: Abstract F-PO1488.
- Ishimura E et al. Magnes Res 2007; 20: 237-44.
- Adamopoulos C et al. Int J Cardiol 2009; 136(3): 270-7.
- Haglin L et al. Acta Diabetol 2007; 44(3): 138-43
- Deuber HJ. Nieren- und Hochdruckkrankheiten. 2004; 33: 403-8.

# Mutationen und renale Konsequenzen

## Tamm-Horsfall-Protein

Lorenz Sellin, Düsseldorf



PD Dr. Lorenz Sellin

Die Ergebnisse mehrerer Arbeitsgruppen haben in den letzten Jahren vermehrt den Focus auf die Bedeutung von Uromodulin (UMOD) gelenkt [1, 2]. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Andrzej Januszewicz aus Warschau und der Humangenetik der Ruhr Universität Bochum konnten wir in Düsseldorf bei einer polnisch-deutschen Familie eine autosomal-dominant vererbte langstreckige Stenosierung der proximalen Nierenarterien als neuen renalen Phänotyp der Uromodulin associated kidney disease (UAKD) nachweisen.

Seit den 50er Jahren ist das Tamm-Horsfall-Protein als das häufigste Protein des Urins beim gesunden Menschen bekannt [3]. 1985 wurde aus dem Urin von Schwangeren ein Glykoprotein isoliert, das in In-vitro-Tests die Aktivierung von Makrophagen und T-Zellen hemmt. Dieses in vitro immunologisch inhibitorische Protein des Urins wurde Uromodulin benannt [4]. Durch molekularbiologische Techniken erwiesen sich 1987 das Tamm-Horsfall-Protein und UMOD als identische Genprodukte [5]. Später wurde empfohlen, UMOD als alleinigen Proteinnamen zu verwenden. Die Bezeichnung UMOD hat sich im klinischen Alltag bisher nicht gänzlich durchsetzen können.

Die stärkste renale UMOD-Expression findet sich im aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife und im distalen Tubulus. Trotz intensiver Bemühungen für UMOD klinische Anwendungen zu finden [6], ist dies bis heute außerhalb der Nierenhistologie und Forschung erfolglos geblieben.

Bekannt ist, dass UMOD-Mutationen mit einem autosomal-dominanten Vererbungsmuster zu einer tubulo-interstitiellen Fibrose (TIN) führen. Pathomechanistisch geht der

Fibrose eine interstitielle Entzündung voraus, die vermutlich durch die unfolded protein response (UPR) des mutierten UMOD angestoßen wird. Hierbei wird das mutierte UMOD in der Tubulus-Zelle zurückgehalten; es kommt zu einer starken intrazellulären UMOD-Überladung, welche eine lokale Entzündungsaktivierung mit interstitieller Nephritis auslöst. Dieser Mechanismus ist am ehesten als Ursache der progredienten chronischen Niereninsuffizienz zu benennen [7]. Zwei weitere Phänotypen der UMOD-Mutation sind: 1. Die medulläre zystische Nierenerkrankung (MCKD2), die bei weniger als 30 % der an UAKD Erkrankten auftritt. 2. Die familiäre juvenile Hyperurikämie (FJHN), die mit Gichtanfällen im Jugendalter einhergehen kann. Beide klinische Entitäten – MCKD2 und FJHN – werden nunmehr als UAKD zusammengefasst [8].

Typischerweise finden sich normale Nieren, ein blandes Urinsediment und keine bis geringe Proteinurie. Genetisch steht diese Klinik in Verbindung mit einer UMOD-Mutation (Abb. 1). Als neuen Phänotyp konnten wir eine erworbene langstreckige Stenosierung der Nierenarterien in einer Familie mit

UMOD-Mutation erfassen. Die Abnahme der eGFR korreliert eng mit der Kaliberreduktion der Nierenarterie.

Aufgrund der insgesamt eher unspezifischen Klinik der UAKD mit einer progredienten Niereninsuffizienz bei sonographisch meist unauffälligen Nieren und unauffälligem Urinsediment bleibt vermutlich häufiger die Diagnosestellung der UAKD aus. Erst eine familiäre Häufung der ätiologisch ungeklärten chronischen Niereninsuffizienz lässt differenzialdiagnostisch an eine UAKD denken. Es erscheint hilfreich, die an die eGFR angepasste zu erwartende Harnsäure mit der gemessenen Harnsäure zu vergleichen, da Patienten mit einer UMOD-Mutation zu unproportional erhöhter Harnsäure neigen. Anhand der Beziehung zwischen der Harnsäure und der eGFR können Patienten mit unproportional erhöhter Harnsäure als Kandidaten für eine UAKD identifiziert werden [2].

Zusammengefasst führt die Mutation von UMOD zu einer autosomal-dominanten Nierenerkrankung (UAKD) mit der typischen Klinik einer juvenilen Hyperurikämie, gelegentlich Zystennieren, einer langstreckigen Stenose der Nierenarterien und einer chronischen Niereninsuffizienz am ehesten auf dem Boden einer tubulären interstitiellen Nephritis (TIN). Die Identifikation von Patienten mit unproportional hoher Harnsäure bei chronischer Niereninsuffizienz erhöht die Chance, bisher unbekannte UAKD-Patienten zu entdecken.

### LITERATUR

- 1 Bleyer AJ et al. Mutations in the uromodulin gene decrease urinary excretion of Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int* 2004; 66(3): 974-7.
- 2 Bollee G et al. Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(10): 2429-38.

- 3 Tamm I et al. Inhibition of influenza virus multiplication by alkyl derivatives of benzimidazole. III. Relationship between inhibitory activity and chemical structure. *J Exp Med* 1953; 98(3): 245-59.
- 4 Muchmore AV, Decker JM. Uromodulin: a unique 85-kilodalton immunosuppressive glycoprotein isolated from urine of pregnant women. *Science* 1985; 229(4712): 479-81.
- 5 Hession C et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein): a renal ligand for lymphokines. *Science* 1987; 237(4821): 1479-84.
- 6 Vyletal P et al. Uromodulin biology and pathophysiology – an update. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33(6): 456-75.
- 7 Rampoldi L et al. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80(4): 338-47.
- 8 Wolf MT et al. The Uromodulin C744G mutation causes MCKD2 and FJHN in children and adults and may be due to a possible founder effect. *Kidney Int* 2007; 71(6): 574-81.

### KORRESPONDENZADRESSE

PD Dr. med. Lorenz Sellin  
Klinik für Nephrologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
lorenz.sellin@med.uni-duesseldorf.de

### PROGRAMMHINWEIS

Montag, 8. Oktober 2012  
16:30–17:45 Uhr  
Saal 6

### Nephrolithiasis, Nephrocalcinose und Niereninsuffizienz

Vorsitz: M. J. Kemper, Hamburg;  
M. Ketteler, Coburg

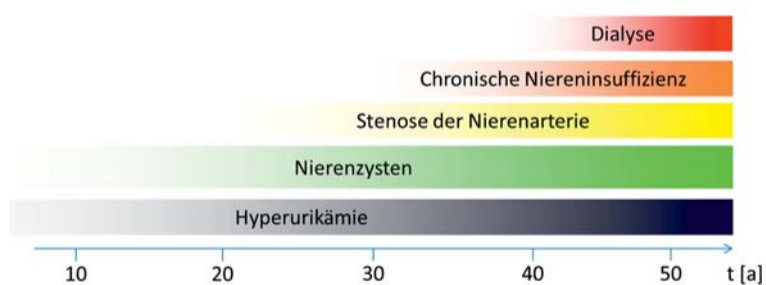


Abb. 1: Zeitliche Entwicklung der Klinik der UAKD. Skizzierte zeitliche Abfolge der klinischen Veränderungen durch die UMOD-Mutation. Die Hyperurikämie wird oft im 2. Lebensjahrzehnt beobachtet und bei 75 % der Betroffenen gefunden (Gichtanfälle bei 65 %). Nierenzysten finden sich bei weniger als 30 % der Patienten. Die langstreckige Stenose der Nierenarterie ist ein hier erstmals beschriebener Phänotyp der UAKD. Die terminale Niereninsuffizienz tritt individuell verschieden zwischen 10–70 Jahren nach dem Beginn der chronischen Niereninsuffizienz ein.

### MEDNEWS

## Nachwuchsförderung in der Hypertonieforschung

Die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® schreibt vier neue Forschungsstipendien mit einem Gesamtvolumen von 200.000 € aus. Bewerbungen können bis 15. Oktober 2012 eingereicht werden.

Die Deutsche Hochdruckliga fördert den wissenschaftlichen Nachwuchs im Bereich der Hypertonie mit vier neuen Forschungsstipendien. Die Stipendien laufen über zwei Jahre (2013 und 2014) und sind mit

jeweils € 25.000 pro Jahr dotiert. Damit gezielt der wissenschaftliche Nachwuchs gefördert werden kann, sollten die Bewerber nicht älter als 35 Jahre sein (in begründeten Ausnahmefällen werden auch Bewerbungen von Wissenschaftlern bis 40 Jahre akzeptiert). Junge Hypertonieforscher können sich sowohl mit Projekten aus der Grundlagenforschung als auch mit klinischen Projekten bewerben.

Interessierte können ihre Projektanträge bis zum 15. Oktober 2012 bei der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® – Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention einreichen. Weitere Informationen zu den Bewerbungsrichtlinien erhalten Sie über das Merkblatt unter [http://www.hochdruckliga.de/tl\\_files/content/dhl/downloads/DHL-Stipendien-2012.pdf](http://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/DHL-Stipendien-2012.pdf)

Quelle: Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL®





# Hypertonie – neue Therapieansätze Nierenervenablation: Chancen und Risiken

Oliver Vonend, Düsseldorf

**In den letzten Jahren rückte die renale Denervierung immer mehr ins Zentrum des Interesses. Die medikamentöse Therapie der arteriellen Hypertonie war in der jüngeren Zeit keinesfalls erfolglos. Vielmehr wird sie auch weiterhin für die Mehrheit der Patienten Mittel der ersten Wahl bleiben. Die Vorstellung aber, durch einen einmaligen Eingriff nicht nur den Blutdruck signifikant zu senken, sondern ihn auch auf Dauer niedrig zu halten, ist für Ärzte und Patienten gleichsam attraktiv. So scheint es nun in der Therapie der Volkskrankheit Hypertonie tatsächlich einen Durchbruch zu geben. Auch in der Laienpresse ist es schon angekommen, dass Bluthochdruckpatienten durch „Verödung“ der Nierenerven „geheilt“ werden können.**

Die Idee der renalen Denervierung ist nicht neu und hat durchaus eine längere Geschichte. Schon 1934 wurde der Effekt der Denervierung auf Blutdruck und Nierenfunktion bei Patienten mit essentieller Hypertonie beschrieben [1]. Und bereits 1953 wurde eine Fallstudie mit mehr als 1200 Patienten präsentiert, in der die Lebenserwartung von Patienten mit schwerer Hypertonie durch eine Splanchniektomie dramatisch verbessert werden konnte [2]. Im Rahmen des operativen Eingriffs wurden jedoch nicht nur selektiv die Nierenerven, sondern auch andere peri-aortalen Nervengeflechte zerstört, was zu empfindlichen Nebenwirkungen, wie orthostatische Dysregulation, Blasen- und Darmentleerungsstörungen sowie erektile Dysfunktion führen konnte. Da zunehmend wirksame und auch hinreichend gut verträgliche Antihypertensiva auf dem Markt zur Verfügung standen, verschwand die Splanchniektomie aus dem Klinikalltag.

Obwohl sich einige Arbeitsgruppen die letzten Jahrzehnte intensiv mit der Rolle des Sympathikus bei der Hypertonie beschäftigt haben, rückte das Thema erst 2009 wieder in den Fokus des Interesses. Im Lancet wurde eine Machbarkeitsstudie an Patienten mit refraktärer Hypertonie veröffentlicht, bei der mit einem Katheter minimalinvasiv die sympathischen Nierenerven verödet wurden und so der Blutdruck gesenkt werden konnte. Es folgten eine multizentrische Proof-of-Concept-Stu-

die (HTN1) [3] sowie eine randomisierte Vergleichsstudie (HTN2) [4], die beide eine eindrucksvolle Wirksamkeit zeigten konnten. Wenn die Behandlung der arteriellen Hypertonie durch die renale Denervierung erfolgreich etabliert werden soll, müssen die Chancen aber auch die Risiken einer solchen Therapie ausgiebig diskutiert werden, was hiermit angestoßen sein soll.

## Chancen

Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen haben nachgewiesenermaßen eine gesteigerte Sympathikusaktivität mit all ihren bekannten negativen Folgen [5]. Die Zielorgane sind insbesondere kardio-, zerebro- und renovaskulär, was die signifikante Sterblichkeit der nierenerkrankten Patienten erklärt. Sensorische Afferenzen aus der Niere projizieren zum zentralen Nervensystem und können bei Aktivierung zu sympathischer Überaktivität führen. Sympathische Efferenzen übertragen die gesteigerte Sympathikusaktivität in die kardiovaskulären Zielorgane [5, 6]. Eine Unterbrechung dieses Leitungsbogens führt zu einer Reduktion der sympathischen Aktivität. Eine Reduktion des erhöhten Blutdrucks ist die Folge. Inwieweit kardiovaskuläre Ereignisse damit verringert oder gar verhindert werden, müssen weitere Studien klarstellen.

## Risiko

Obwohl die Ergebnisse der Behandlung der schweren arteriellen Hyper-

tonie mit der renalen Denervierung bisher recht verheißungsvoll sind [3, 4], gilt es für die Zukunft rechtzeitig etwaige Fallstricke zu vermeiden, damit die Behandlung auch weiterhin erfolgreich sein kann. Negative Erfahrungen, die man zum Teil bei der invasiven Behandlung der Nierenarterienstenosen hat machen müssen, sollten sich nicht wiederholen [7].

Insbesondere für den Nephrologen ergeben sich folgende Problematiken, die bedacht und aufeinander abgestimmt sein wollen:

1. Es gibt bereits mehr als 160 Zentren alleine in Deutschland, welche die renale Denervation anbieten. Es empfiehlt sich mit Zentren zu kooperieren, die über eine ausreichende Expertise, was die invasive Versorgung von Nierenarterien betrifft, ver-

fügen. Auch die entsprechenden Qualifikationen und logistischen Voraussetzungen für eine leitliniengerechte Hypertonieabklärung und Behandlung müssen dort vorliegen [6] (Abb. 1).

2. Die Nebenwirkungen müssen kalkulierbar sein. Durch ausgiebige Erfahrungen lassen sich Akutnebenwirkungen wie Perforation, Dissektion oder zugangsbedingte Komplikationen deutlich begrenzen. Chronische Nebenwirkungen wie Nierenarterienstenosen oder sonstige negativen Auswirkungen der Hochfrequenzenergie auf Gefäße und deren benachbarte Strukturen sind schwieriger zu erfassen und sicher nachzuweisen. Bisher wurden bei den Studienpatienten kaum Komplikationen gefunden. Lediglich über eine Dissektion, welche noch vor Energieabgabe auftrat, wurde berichtet. Nun gibt es den ersten Fallbericht über eine neu aufgetretene, hochgradige Nierenarterienstenose sechs Monate nach renaler Denervation [8]. Ob dies ein Einzelfall ist, bleibt abzuwarten. Die Einrichtung eines Registers, welches den Verlauf der Patienten nach renaler Denervation nachverfolgt, ist sicherlich ein erster Ansatz Wirkungen und Nebenwirkungen dieser neuen Therapie zu erfassen.
3. Eine sorgfältige Patientenselektion und Indikationsstellung für eine renale Denervation sollte durch oder zumindest mit dem Nephrologen erfolgen. Die Abklärung auf sekundäre Hypertonieursachen sowie die

Optimierung der deutlich kostengünstigeren medikamentösen Therapie muss vor einer geplanten Denervation stattfinden [6].

Da die arterielle Hypertonie nachgewiesenermaßen an erster Stelle der Sterblichkeit steht, sollte nichts unversucht bleiben, alle Therapieoptionen auszunutzen, wobei die renale Denervierung in dieser Beziehung neue Perspektiven eröffnen kann.

## LITERATUR

- 1 Page IH, Heuer GJ. The Effect of Renal Denervation on Patients Suffering from Nephritis. J Clin Invest 1935; 14(4): 443-58.
- 2 Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. J Am Med Assoc 1953; 152(16): 1501-4.
- 3 Krum H et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009; 373(9671): 1275-81.
- 4 Esler MD et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376(9756): 1903-9.
- 5 Vonend O et al. Sympathetic overactivity – the Cinderella of cardiovascular risk factors in dialysis patients. Semin Dial 2008; 21(4): 326-30.
- 6 Mahfoud F et al. [Expert consensus statement on interventional renal sympathetic denervation for hypertension treatment]. Dtsch Med Wochenschr 2011; 136(47): 2418.
- 7 Rump LC, Nitschmann S. [Medical vs. interventional therapy of renal artery stenosis: ASTRAL study (Angioplasty and STenting for Renal Artery Lesions)]. Internist (Berl) 2011; 52(2): 218-20.
- 8 Vonend O et al. Secondary rise in blood pressure after renal denervation. Lancet 2012; 380: 778.

## KORRESPONDENZADRESSE

PD Dr. med. Oliver Vonend  
Klinik für Nephrologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf  
oliver.vonend@med.uni-duesseldorf.de

## PROGRAMMHINWEIS

Montag, 8. Oktober 2012  
16:30–17:45 Uhr  
Saal 3

**Hypertonie: neue Therapieansätze (Re-Zertifizierung Hypertensiologe/in DHL® Teil I)**  
Vorsitz: U. Wenzel, Hamburg;  
L. C. Rump, Düsseldorf

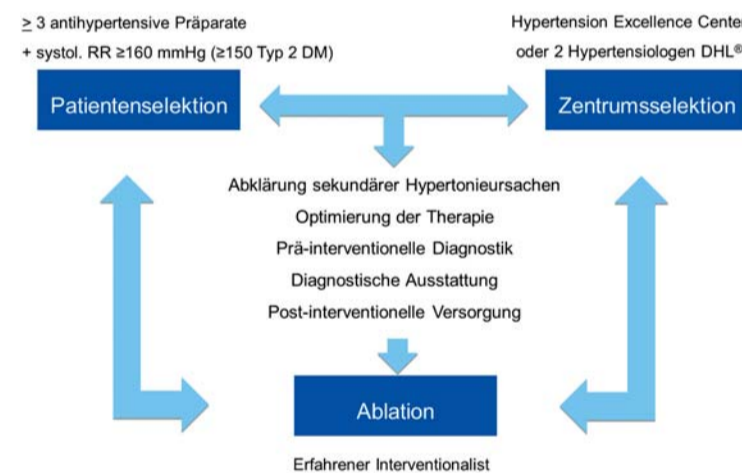


Abb. 1: Voraussetzungen der Patienten- und Zentrumsselektion zur Durchführung renaler Denervationen (modifiziert nach [6]).

## MEDNEWS

### Organspende-Skandal

## DGfN fordert zusätzliche, klinikexterne Kontrollinstanzen

Der Organspende-Skandal erschüttert die Republik. Nierenärzte befürchten nun einen Rückgang der Organspendezahlen – mit bitteren Konsequenzen für ihre Patienten. Zwar kann die Dialyse die Organfunktion der Nieren Jahre und Jahrzehnte ersetzen, aber dennoch ist die Transplantation das in jeder Hinsicht bessere Verfahren. Daher sieht die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) nun eine wichtige Aufgabe darin, das verlorene Vertrauen wieder herzustellen und fordert dafür die Etablierung zusätzlicher, klinikexterner Kontrollinstanzen.

Bestätigt sich der Verdacht, ist das, was in Göttingen und Regensburg geschehen ist, ein krimineller Akt. Besonders dramatisch ist, dass durch diese Machenschaften so kurzfristig nach der Novellierung des Transplantationsgesetzes das Vertrauen der Bürger in die Organspende stark erschüttert wurde.

Ziel der Gesetzesnovellierung war es schließlich, mehr Menschen pro Organspende zu gewinnen, denn der Organmangel ist groß – derzeit versterben täglich drei Menschen auf der Warteliste. Dringend erforderlich sind nun neue Kontrollinstan-



zen, die solche Manipulationen unmöglich machen, damit das Vertrauen der Bevölkerung in das Organspendesystem wieder wachsen kann.

„Wir halten die Forderung des BÄK-Präsidenten Frank Ulrich Montgomery, der sich nach dem Skandal für das Vier-Augen-Prinzip in der Transplantationsmedizin ausgesprochen hat, für sehr sinnvoll“, so der Präsident der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Prof. Reinhard Brunkhorst. „Wichtig ist jedoch, dass die zusätzliche Beurteilung der Patienten durch einen oder mehrere

klinikexterne Fachärzte erfolgt. Vorstellbar wäre beispielsweise ein rotierendes Vier-Augen-Prinzip zwischen Kliniken, die miteinander im lokalen Wettbewerb stehen – eine solche Lösung böte eine hohe Sicherheit.“ Prof. Dr. Jan Galle, Sprecher der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie ergänzt: „Der Vertrauensverlust ist der größte und nachhaltigste Schaden des Göttinger Skandals. Daher muss nun alles daran gesetzt werden, das Vertrauen der Öffentlichkeit wiederzugewinnen.“



# Bortezomib-Therapie bei Glomerulonephritis (?)

Ralph Kettritz, Berlin



Prof. Dr.  
Ralph Kettritz

**Rapid progressive Glomerulonephritiden sind mit einem schnellen Verlust der glomerulären Filtrationsrate assoziiert und stellen somit nephrologische Notfälle dar. Fast alle Formen sind dabei durch das Auftreten von Autoantikörpern gekennzeichnet. Die Antikörperspezifitäten sind sehr unterschiedlich und können gegen renale Strukturproteine (z. B. Kollagen IV wie bei der Basalmembranantikörper-Nephritis), gegen definierte Blutzellen (Proteinase 3 und Myeloperoxidase bei der ANCA-Vaskulitis) oder sogar gegen zelluläres Material aus beliebigen Zellen (dsDNA bei der Lupusnephritis) gerichtet sein.**

Die Produktion von Autoantikörpern ist die Folge komplexer immunologischer Abläufe, die sowohl die Antigenpräsentation, als auch die Bildung und Aktivierung autoreaktiver T- und B-Zell beinhalten. Die Entstehung der proliferativen und nekrotisierenden glomerulären Läsionen setzt entweder eine Ablagerung der Autoantikörper in der Niere oder die antikörpervermittelte Aktivierung von Leukozyten voraus. Aus diesen pathophysiologischen Überlegungen leiten sich therapeutische Maßnahmen ab, die auf die Entfernung und Verminderung der Bildung von Autoantikörpern abzielen. Dabei umfassen die Standardtherapien Steroide, Cyclophosphamid und gegebenenfalls die zusätzliche Plasmapherese. In der Absicht, die Behandlungseffektivität zu erhöhen und gleichzeitig die Nebenwirkungsrate zu vermindern wurden Behandlungskonzepte entwickelt, die auf eine schnelle Elimination der antikörperproduzierenden Zellen gerichtet sind. Ein Beispiel stellt Rituximab dar, das CD20-exprimierende B-Zellen eliminiert. Die Daten zeigen, dass Rituximab als „Add-on“-Therapie bei der Lupusnephritis keinen zusätzlichen Nutzen ergibt [1]. Bei der ANCA-Vaskulitis war das Medikament der Standardtherapie nicht überlegen [2, 3]. CD20 wird zwar auf B-Zellen, nicht jedoch auf Plasmazellen exprimiert.

Plasmazellen sind die Hauptquelle der (Auto-)Antikörperproduktion. Somit sind Therapiestrategien, die auf die zuverlässige und möglichst spezifische Elimination dieses Zellpools ausgerichtet sind, wünschenswert. Es zeigte sich bereits, dass Plasmazellen als kurzlebige und langlebige Population existieren. Insbe-

sondere die letztere erwies sich in verschiedenen Untersuchungen als äußerst therapieresistent [4]. Die Hemmung des Proteasoms könnte eine alternative Therapie darstellen, die diese Barriere überwindet – ein Ansatz, der sich bereits beim multiplen Myelom bewährt hat. Das Proteasom stellt eine komplexe Struktur dar, die aus einer Vielzahl von Einzelproteinen besteht [5]. Proteine, die zuvor durch Ligasen mit Ubiquitin markiert wurden, werden im Proteasom degradiert und einerseits in der Zelle bei der Proteinsynthese recycelt und zum anderen als Peptide mittels MHC-Molekülen auf der Zelloberfläche präsentiert. Die Hemmung des Proteasoms führt zu einer Reihe von Veränderungen in wichtigen zellulären Abläufen (Abb. 1). Dabei kommt es unter anderem zur Aktivierung der sogenannten unfolded protein response, zur Hemmung des Zellzyklus, zur Verminderung der NF- $\kappa$ B-Aktivität, zur Apoptose und zur Verminderung der Expression von antigenen Peptiden zusammen mit MHC-I-Molekülen. Eine wirksame Proteasomhemmung wird durch Bortezomib erreicht. Dieses Medikament wurde ursprünglich entwickelt, um einen übermäßigen Muskelkatabolismus im Rahmen von Kachexie zu behandeln. Untersuchungen an verschiedenen Zelltypen zeigten jedoch zusätzliche Effekte. So depletierte Bortezomib Plasmazellen – und zwar kurz- und langlebige Populationen in Milz und Knochenmark. Damit ist eine wichtige Voraussetzung für den Einsatz bei Autoimmunerkrankungen gegeben. Umfängliche Untersuchungen wurden an verschiedenen Mausmodellen vorgenommen. In Mäusen, die systemischen Lupus erythematosus mit Lupusnephritis

entwickeln, depletierte Bortezomib Plasmazellen, verminderte Autoantikörper, schützte vor proliferativer Immunkomplex-Glomerulonephritis und war sogar lebensverlängernd [6]. Detaillierte Untersuchungen der Nieren ließen erkennen, dass insbesondere die Schädigung und der Verlust von Podozyten verhindert wurde [7].

Wir führten eigene Untersuchungen zur ANCA-Vaskulitis durch. Wir testeten die Hypothese, dass Bortezomib zu einer schnellen Verminderung der Autoantikörper und der resultierenden nekrotisierenden extrakapillär-proliferativen Glomerulonephritis führt [8]. Wir verglichen die Bortezomib-Effekte mit denen einer Steroid/Cyclophosphamid-Kombination. Die Ergebnisse etablierten, dass Bortezomib MPO-spezifische Plasmazellen und Anti-MPO-Antikörper reduzierte und dass die Tiere weniger Urinabnormalitäten und glomeruläre Läsionen entwickelten (Abb. 2). Den starken Effekten auf die Plasmazellen standen nur geringe Verminderungen von B- und T-Zellen gegenüber. Diese Daten unterstützen die Idee, dass die Hemmung des Proteasoms eine Option bei Patienten mit besonders resistentem Krankheitsverlauf darstellen könnte. Bortezomib ist jedoch mit Nebenwirkungen wie Thrombopenie und Neuropathie behaftet. Auch in unserem Mausmodell traten adverse Effekte auf. Derzeit werden jedoch Anstrengungen unternommen, um neue Klassen von Proteasominhibitoren mit hoher Effektivität und einem geringeren Nebenwirkungsspektrum zu entwickeln [9].

Tierexperimente sind wichtig, um neue Therapiestrategien zu testen. Klinische Studien müssen die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Patienten beweisen. Es wurden bereits klinische Studien mit Velcade® gestartet. Dabei werden Effizienz und Sicherheit bei Patienten mit Lupusnephritis und IgA-Nephropathie evaluiert. Die Zukunft wird zeigen, ob wir die Proteasomhemmung als eine zusätzliche Therapiensäule bei Patienten mit Glomerulonephritiden anwenden können.

## LITERATUR

- 1 Rovin BH et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64(4): 1215-26.

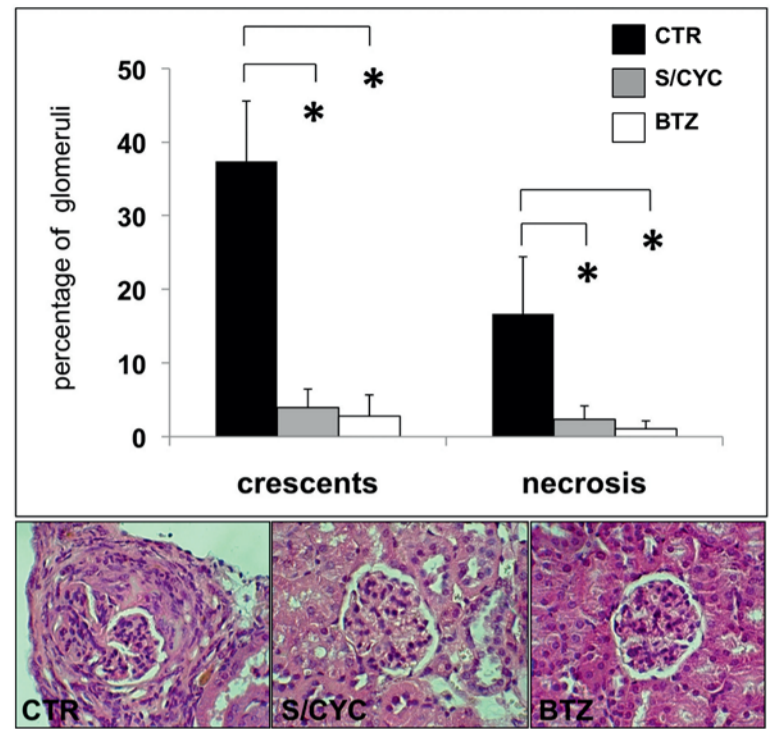


Abb. 2: Effekte einer Behandlung mit Bortezomib (BTZ) und einer Kombination aus Steroiden und Cyclophosphamid (S/CYC) auf das Auftreten von glomerulären Halbmonden (crescents) und Nekrosen (aus Referenz [8]).

- 2 Jones RB et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363(3): 211-20.
- 3 Stone JH et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363(3): 221-32.
- 4 Hoyer BF et al. Short-lived plasmablasts and long-lived plasma cells contribute to chronic humoral autoimmunity in NZB/W mice. *J Exp Med* 2004; 199(11): 1577-84.
- 5 Besche HC et al. Getting to first base in proteasome assembly. *Cell* 2009; 138(1): 25-8.
- 6 Neubert K et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupus-like disease from nephritis. *Nat Med* 2008; 14(7): 748-55.
- 7 Hainz N et al. The proteasome inhibitor bortezomib prevents lupus nephritis in the NZB/W F1 mouse model by preservation of glomerular and tubulointerstitial architecture. *Nephron Exp Nephrol* 2012; 120(2): e47-58.
- 8 Bontscho J et al. Myeloperoxidase-specific plasma cell depletion by bortezomib protects from anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies-induced glomerulonephritis. *JASN* 2011; 22(2): 336-48.
- 9 Ruggeri B et al. The development and pharmacology of proteasome inhibitors for the management and treatment of cancer. *Adv Pharmacol* 2009; 57:91-135.

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Ralph Kettritz  
Universitätsmedizin Berlin  
Nephrologie und Internistische  
Intensivmedizin Charité Virchow Klinikum  
und  
Experimental and Clinical Research Center  
(ECRC) Campus Buch  
Lindenberger Weg 80  
13125 Berlin  
kettritz@charite.de

## PROGRAMMHINWEIS

Montag, 8. Oktober 2012  
08:15–09:30 Uhr  
Saal 6

**Rapid progressive  
Glomerulonephritis**  
Vorsitz: J. Floege, Aachen;  
H.-P. Marti, Solothurn/CH

## MEDNEWS

### Schokolade verringert das Schlaganfallrisiko

In einer neuen Studie an über 37.000 schwedischen Männern zwischen 45 und 79 Jahren wurde gefunden, dass die, welche am meisten Schokolade aßen, um 17 % weniger Schlaganfälle hatten als jene, die am wenigsten konsumierten. In einer Metaanalyse unter Einschluss noch weiterer Untersuchungsreihen betrug dieser Unterschied für Männer und Frauen 19 % [1]. Es bestand eine einheitliche Tendenz für alle Schlaganfallarten, die Abnahme des Risikos war aber nur für die Männer signifikant ( $p=0,04$ ), die in der Vorgeschichte keinen Bluthochdruck aufgewiesen hatten. Eine Verringerung des Schlaganfallrisikos um 22 und 46 % durch Schokoladekonsum war schon zuvor in zwei kleinen Studien beim Kongress 2010 der American Academy of Neurology mitgeteilt worden.

In einem Blog der Deutschen Gesell-

schaft für Endokrinologie hatte Prof. Klaus Doehler am 28. März 2012 berichtet, dass Schokoladekonsum bei über 1000 Studienteilnehmern zu einem niedrigeren Body-Mass-Index führte. Er wies darauf hin, dass die schon vorher beobachteten günstigen Wirkungen von Schokolade auf Blutdruck, Insulinresistenz und Blutfette durch Flavonoide, insbesondere Catechine, bewirkt werden dürften, wodurch die Endothelfunktion verbessert würde und die Thrombozytenadhäsivität abnehme. Eine ACE-Hemmung würde auch zur Blutdrucksenkung beitragen. Die günstigen Schokoladeneffekte in der schwedischen Studie könnten durch die geschilderten Mechanismen erklärt werden.

## LITERATUR

- 1 Larsson S et al. *Neurology* 2012; 79: 1223-9.

Quelle: DGE

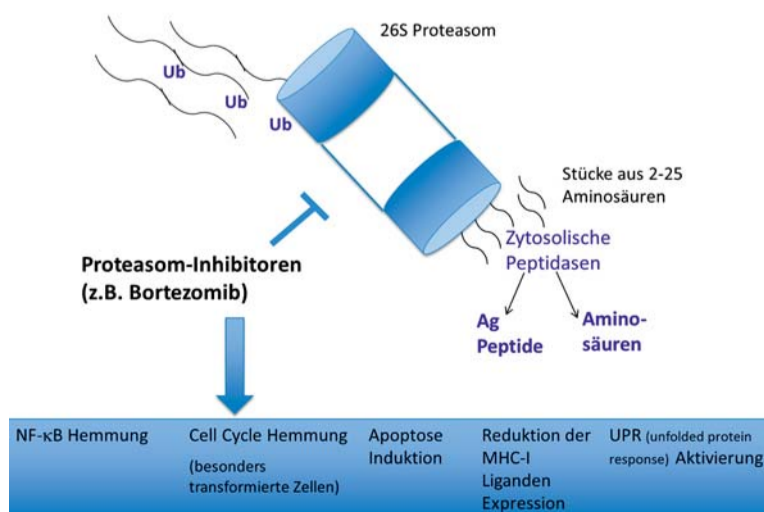


Abb. 1: Zusammensetzung und Funktionsweise des 26S-Proteasoms.



## Alte und neue Risikofaktoren

# Atherosklerose bei chronischer Niereninsuffizienz

Martin Busch, Jena

### Chronische Niereninsuffizienz als unabhängiger Risikofaktor

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (chronic kidney disease, CKD) weisen eine erhöhte Inzidenz für kardiovaskuläre (CV) Erkrankungen (cardiovascular disease, CVD) auf. Traditionelle Risikofaktoren der Atherosklerose wie arterielle Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie, höheres Alter, Diabetes mellitus und Dyslipidämie sind von Bedeutung, insbesondere da sie bei CKD hochprävalent und schwerer ausgeprägt sind. Die CKD stellt jedoch einen unabhängigen und potenziierenden Risikofaktor der CVD dar. Bereits eine Mikroalbuminurie verdoppelt das Risiko. Bei einer GFR von <30 ml/min ist die CV-Mortalität 5–8fach (bei Mikro-/Makroalbuminurie) erhöht [1]. Dialysepflichtige Patienten (end-stage renal disease, ESRD) haben ein mehr als 20fach erhöhtes CV-Sterberisiko im Vergleich zur Gesamtbevölkerung [1].

### Dyslipidämie

Die oben beschriebene Epidemiologie basiert jedoch überwiegend nicht auf klassischen atherothrombotischen Ereignissen, sondern unter anderem auf Kardiomyopathie, Lungenödem und Arrhythmien. Dies-

bezüglich scheinen lipidsenkende Therapieansätze wenig erfolgversprechend, was für Diabetiker an Dialyse im Rahmen einer Primärpräventionsstrategie bestätigt werden konnte [2]. Die CKD ist jedoch mit einer Dyslipidämie vergesellschaftet, deren Behandlung früher einsetzen sollte. Die prospektiv-randomisierte Study of Heart and Renal Protection (SHARP)-Studie zeigte eine, ebenfalls primärpräventive, CV-Risikoreduktion um 17 % unter der Therapie mit Simvastatin plus Ezetimib vs. Placebo bei Patienten mit einer mittleren GFR von 27 ml/min [3].

### Biomarker

*Advanced Glycation Endproducts, Homocystein, asymmetrisches Dimethylarginin*

In den letzten Jahren wurden multiple Marker untersucht, die das spezifische CV-Risikoprofil der CKD-Population besser beschreiben und neue Therapiemöglichkeiten eröffnen sollen [4]. Advanced Glycation Endproducts (AGE) akkumulieren bei CKD, werden oxidativ verändert und wirken selbst prooxidativ. Sie bewirken die Freisetzung von Sauerstoffradikalen und regen Kinasen an. Obwohl die Serumkonzentrationen verschiedener AGE bei CKD erhöht sind, konnte eine Assoziation mit

CV-Endpunkten nicht bewiesen werden. Konventionelle Risikofaktoren waren von größerer Bedeutung [5]. AGE-senkende Therapieansätze haben noch keinen Eingang in die Klinik gefunden [6]. Eine Hyperhomocysteinämie gilt als ein moderater Risikofaktor der CVD. Homocystein und andere vitaminabhängige Metaboliten sind im Serum von CKD-Patienten signifikant erhöht [5]. Eine durch Vitaminsupplementation erzielbare Homocysteinsenkung war jedoch nicht von einer CV-Risikoreduktion gefolgt [7]. Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist ein Inhibitor der NO-Synthetase. Erhöhte ADMA-Konzentrationen waren ebenfalls Mortalitätsprädiktoren bei CKD [8].

### Vaskuläre Kalzifizierung/ Vitamin K/Vitamin D

Die vaskuläre Kalzifizierung wird für die ubiquitären vaskulären Läsionen bei CKD, insbesondere ESRD, verantwortlich gemacht und könnte die epidemiologischen Unterschiede miterklären. Sie ist mit erhöhter Mortalität assoziiert [9]. Ein Mangel an Kalzifizierungsinhibitoren, unter anderem infolge eines Mangels an Vitamin K2 [10], gilt als mitursächlich. Kalzifizierende Gefäßveränderungen sind eng mit dem Knochen-

stoffwechsel assoziiert. Diesbezüglich waren niedrige 25-Hydroxyvitamin-D3-Spiegel mit erhöhter Gesamt- und CV-Mortalität assoziiert [11].

### Dendritische Zellen

Atherosklerose ist eine inflammatorische Erkrankung. Immunkompetente Zellen haben eine pathophysiologische Bedeutung bei der Atherogenese. Sie kommen in atherosklerotischen Plaques vor und ihre Anzahl erhöht sich mit dem Ausmaß der Atherosklerose. Die periphere Reduktion solcher Zellen könnte somit ein indirekter Indikator für die Schwere der Erkrankung sein. Wir konnten bei CKD-3-Patienten ohne vorherige CV-Ereignisse eine signifikante Reduktion von im Blut zirkulierenden dendritischen Prekursorzellen (DCP) im Vergleich zu gesunden Kontrollen und Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit nachweisen. Die Abklärung der Ursachen ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

### Zukünftige Herausforderungen

Es zeigt sich, dass neue Biomarker oft nicht in der Lage sind, das CV-Risiko besser zu beschreiben als konventionelle Marker. Ihre therapeutische Beeinflussung ist zudem fraglich. Für die Untersuchung von Biomarkern sollten multizentrische Studien mit möglichst großen Patientenzahlen generiert werden. Die Untersuchung epigenetischer und proteomischer Marker eröffnet dabei neue Perspektiven. Die German Chronic Kidney Disease Study (GCKD-Studie) hat mit der Rekrutierung von 5298 Patienten im CKD-Stadium 3 und

entsprechender Biomaterial-Asserivation den Grundstein für die Untersuchung neuer, innovativer Biomarker gelegt. CV- und renale Endpunkte werden prospektiv über 10 Jahre erfasst [12].

### LITERATUR

- 1 Levey AS et al. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28.
- 2 Wanner C et al. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
- 3 Baigent C et al. *Lancet* 2011; 377: 2181-92.
- 4 Stenvinkel P et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 505-21.
- 5 Busch M et al. *Kidney Int* 2004; 66: 338-47.
- 6 Busch M et al. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 742-55.
- 7 Jamison RL et al. *JAMA* 2007; 298: 1163-70.
- 8 Schwedhelm E, Boger RH. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 275-85.
- 9 Blacher J et al. *Hypertension* 2001; 38: 938-42.
- 10 Westenfeld R et al. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 186-95.
- 11 Pilz S et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3603-9.
- 12 Eckardt KU et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1454-60.

### KORRESPONDENZADRESSE

PD Dr. med. Martin Busch  
Klinik für Innere Medizin III  
Universitätsklinikum Jena  
Erlanger Allee 101  
07749 Jena  
martin.busch@med.uni-jena.de

## PROGRAMMHINWEIS

Sonntag, 7. Oktober 2012  
11:00–12:15 Uhr  
Saal 6

### Kardiovaskuläres Risiko bei CKD

Vorsitz: J. Mann, München;  
J. C. Galle, Lüdenscheid

## Peritonealdialyse

# Ungeplanter Dialysestart: PD versus HD?

Martin Kimmel, Stuttgart

**Fast ein Drittel der chronischen Dialysepatienten beginnen die Nierenersatztherapie ungeplant im Rahmen eines stationären Aufenthaltes. Meist wird dann eine Hämodialyse eingeleitet – eine umfassende Aufklärung über die Peritonealdialyse findet selten statt. Durch ein strukturiertes Schulungsprogramm im Krankenhaus kann die Peritonealdialyse-Rate bei diesen ungeplanten, notfallmäßig begonnenen Dialysepatienten gesteigert werden.**

Es gibt wenige medizinische Entscheidungen, die einen so großen Einfluss auf alle Aspekte des täglichen Lebens haben, wie die Wahl des Nierenersatzverfahrens. Eine gute Patientenaufklärung ist bei der anstehenden Dialysepflichtigkeit von hoher Wichtigkeit und stellt eine große ärztliche Verantwortung für alle terminal nierenkranken Patienten dar.

### Ungeplanter Dialysestart

In Europa stellen sich aber leider ca. 30 % der neuen Dialysepatienten zu spät vor, so dass eine dringliche, ungeplante stationäre Dialyseeinleitung notwendig ist. Hier hat im ambulanten Umfeld oft noch keine strukturierte Aufklärung stattfinden können.

Darüber hinaus erholen sich einige

Patienten nach dialysepflichtigem akutem Nierenversagen nicht, so dass ein Dialysebeginn im Krankenhaus mit minimalster Vorbereitung notwendig ist.

Daten aus der Literatur zeigen, dass Patienten häufiger Heimdialyseverfahren (insbesondere das weltweit am häufigsten eingesetzte Heimdialyseverfahren – die Peritonealdialyse) wählen, wenn Sie eine umfassende und verständliche Aufklärung über alle Nierenersatzverfahren erhalten haben. Studien zeigen, dass letztlich nur zwei Faktoren für den Beginn der Peritonealdialyse (PD) ausschlaggebend waren: die strukturierte Präsentation der PD und die eingebrachte Aufklärungszeit. Beides kommt im klinischen Alltag meist zu kurz!

Im Krankenhaus wird daher bei der

überwiegenden Mehrzahl der notfallmäßig, ungeplanten Patienten mit der Hämodialyse begonnen und die Patienten werden in den meisten Fällen auch als Hämodialysepatienten aus der Klinik entlassen, obwohl die PD für viele dieser Patienten ein geeignetes Verfahren darstellen würde.

### Effekt eines Schulungsprogrammes

In drei deutschen nephrologischen Zentren wurde bei diesen ungeplanten, notfallmäßig begonnenen Dialysepatienten der Effekt eines Schulungsprogrammes auf die Wahl des Nierenersatzverfahrens untersucht: Es hat sich gezeigt, dass sogar in Kliniken mit einer im bundesweiten Vergleich hohen Rate an PD-Patienten durch den konsequenten Einsatz eines strukturierten Schulungspro-



Dr. Martin Kimmel

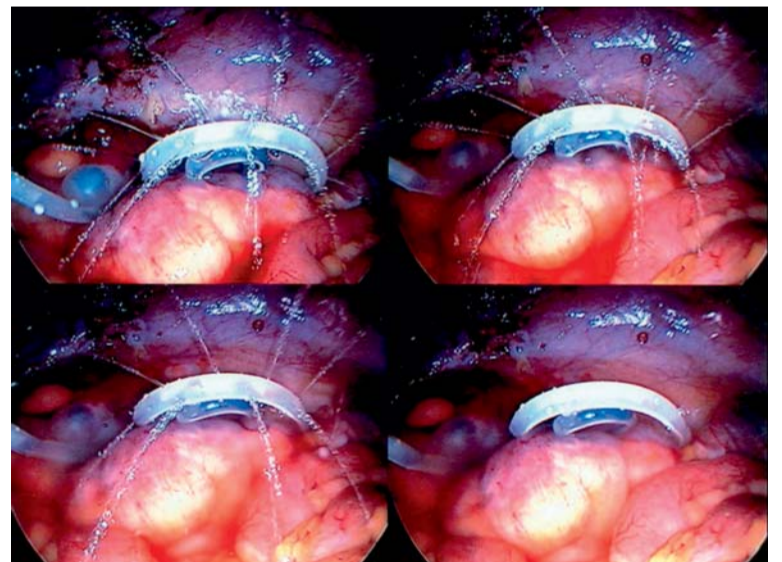


Abb. 1: Peritonealdialysekatheter im kleinen Becken.

grammes die Zahl der PD-Patienten signifikant erhöht werden konnte. Bei der konsequenten Aufklärung mit dem Schulungsprogramm weitete sich darüber hinaus der Blick der beteiligten Nephrologen – interessanterweise stuften sie hochsignifikant mehr Patienten für beide Nierenersatzverfahren als geeignet ein. Zusammenfassend kann mit einem einfachen, strukturierten, konsequent eingesetzten Schulungsprogramm über die Nierenersatzverfahren die PD-Rate bei ungeplanten, notfallmäßig begonnenen stationären Dialysepatienten gesteigert werden.

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Martin Kimmel  
Robert-Bosch Krankenhaus  
Auerbachstraße 110, 70376 Stuttgart  
martin.kimmel@rbk.de

## PROGRAMMHINWEIS

Dienstag, 9. Oktober 2012  
09:15–10:30 Uhr  
Saal 4

### Peritonealdialyse

Vorsitz: M. D. Alscher, Stuttgart;  
K.-M. Koch, Hannover



## Desensibilisierung bei Blutgruppeninkompatibilität oder bei Vorliegen von HLA-Antikörpern

# Optimierung der Antikörperelimination vor Transplantation

Christian Morath, Heidelberg

Die beste und erfolgversprechendste Nierentransplantation ist auch heute die Transplantation bei Blutgruppenverträglichkeit und in Abwesenheit präformierter Spender-spezifischer HLA-Antikörper – also die barrierefreie Transplantation.

### Lange Wartezeiten, insbesondere bei Vorliegen von HLA-Antikörpern

Allerdings sind in den letzten Jahren die Patienten aufgrund Organmangels mit einer zunehmenden Wartezeit zur Transplantation konfrontiert. Dies gilt insbesondere für Patienten mit präformierten HLA-Antikörpern, die während vorausgegangener Bluttransfusionen, Transplantationen oder Schwangerschaften erworben wurden. Zudem kam es in den vergangenen Jahren zu einer stetigen Zunahme des Spenderalters bei der Verstorbenen-spende, dieses liegt in der Zwischenzeit im Eurotransplant-Raum im Mittel deutlich über 50 Jahren [1].

### Ausweg Lebendspende auch über Barrieren

Eine Möglichkeit Patienten frühzeitig (und mit guten Organen) zu transplantieren, stellt die Nierentransplantation über Barrieren dar, insbesondere wenn hierdurch eine Lebendspende realisiert werden kann. An unserem Zentrum wurde letztes Jahr bei 22 % aller Transplantationen eine präoperative Desensibilisierung notwendig; 31 % aller Lebendspenden wurden über Barrieren realisiert, 12/65 Patienten hatten einen Blutgruppen-inkompatiblen Spender, 13/65 Patienten hatten Spender-spezifische HLA-Antikörper vor Lebendspende, davon wurden 5 Patienten bei Blutgruppen-unverträglichkeit und dem gleichzeitigen Vorliegen von Spender-spezifischen HLA-Antikörpern transplantiert. Während die Blutgruppen-inkompatible Lebendspende mit vergleichbaren Ergebnissen wie die Blutgruppen-kompatible Transplantation aufwartet [2], so sind die Ergebnisse bei der Transplantation bei Vorliegen von Spender-spezifischen HLA-Antikörpern oder positiven Crossmatch-Ergebnissen schlechter als vergleichbare kompatible Transplantationen. Es stellt sich deshalb insbesondere bei Lebendspende die Frage, ob es sinnvoll ist, eine Nierentransplantation über die Crossmatch-/HLA-Barriere durchzuführen. Diese Frage konnte letztes Jahr in einer wegweisenden Arbeit von der Arbeitsgruppe um Montgomery beantwortet werden [3]. Mit einem Focus auf das Überleben der Patienten (nicht des Nierentransplantates!) untersuchte er Patienten mit HLA-Antikörpern, die entweder für eine Crossmatch-positive Lebendspende desensibilisiert wurden, oder aber auf die Warteliste zur Verstorbenen-spende gesetzt wurden, um im Verlauf ein kompatibles Organ zu

erhalten. Das Patientenüberleben nach 8 Jahren lag bei inkompatibler Lebendspende bei 81 %, verglichen mit 49 % bei denjenigen Patienten, die auf die Warteliste zur Verstorbenen-spende gesetzt wurden (unabhängig davon, ob sie ein Transplantat erhielten oder nicht). Eine Gruppe von Patienten mit HLA-Antikörpern, die lediglich dialysiert wurden, ohne auf die Warteliste zu kommen, hatte sogar nur ein Überleben von 31 % nach 8 Jahren. Nun lässt sich diese Arbeit nicht 1:1 auf die Situation bei uns übertragen, wo spezielle Programme zur Transplantation sensibilisierter Patienten (z. B. Acceptable-Mismatch-Programm von Eurotransplant) bestehen, jedoch können auch in solchen Programmen ohne weitere Maßnahmen lediglich 40 % aller Patienten erfolgreich transplantiert werden [4]. Die restlichen Patienten benötigen weitere Maßnahmen wie z. B. eine Desensibilisierung, sei es in Vorbereitung auf eine Verstorbenen- oder eine Lebendspende.

### Maßnahmen zur Desensibilisierung

Prinzipiell gibt es verschiedene Möglichkeiten, Patienten zu desensibilisieren. Dies sind die Gabe von hochdosiert intravenösen Immunglobulinen (IVIg; 2 g/kg KG), Plasmapherese, ggf. in Kombination mit niedrig-dosierten IVIg, und Immun-

adsorption. Mit diesen Maßnahmen sollen Antikörper (HLA oder Blutgruppenisoagglutinine) zum Zeitpunkt der Transplantation effektiv aus der Zirkulation entfernt werden. Kombiniert werden diese Verfahren häufig mit der Gabe von Rituximab, einem Anti-CD20-Antikörper, der die Antikörper-Neubildung hemmen soll. Neuerdings kommt ebenfalls ein Anti-C5-Antikörper, Eculizumab, zum Einsatz, der die schädliche Wirkung des Komplements nach Bindung von Alloantikörpern an das Endothel verhindert.

Zur Vorbereitung zur Blutgruppen-inkompatiblen Lebendspende wird in Europa, in Anlehnung an Tyden aus Schweden, im Wesentlichen ein Protokoll verwendet, bei dem durch die Gabe von Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> 4 Wochen vor Transplantation) und eine 14-tägige Immunadsorption (entweder Antigen-spezifisch [Glycosorb-Säule] oder Antigen-unspezifisch) der Isoagglutinin-Titer auf 1:8 zum Zeitpunkt der Transplantation sowie die ersten 14 Tage nach Transplantation gesenkt wird [5, 6]. Danach kommt es selbst bei erneutem Anstieg der Blutgruppenisoagglutinine nicht zu einer Abstoßung, ein Phänomen, das als Akkomodation bezeichnet wird, aber nur inkomplett verstanden ist. Anders bei der Transplantation bei Vorliegen von HLA-Antikörpern:



PD Dr. Christian Morath

Hier ist das (erneute) Auftreten von Spender-spezifischen HLA-Antikörpern nach Transplantation immer gefährlich und potenziell mit akuter oder chronischer Abstoßung assoziiert. Wir haben deshalb einen Algorithmus entwickelt, der sieben verschiedene Maßnahmen kombiniert um solche Patienten erfolgreich zu transplantieren [7]: (1) Identifizierung von Patienten mit Vorliegen von HLA-Antikörpern und hohem Risiko der Abstoßung nach Transplantation; (2) gutes HLA-Match für solche Patienten (Verstorbenen-spende); (3) Einschluss in das Acceptable-Mismatch-Programm von Eurotransplant (Verstorbenen-spende); (4) prä- und (5) postoperative Desensibilisierung mittels Plasmapherese (Verstorbenen-spende) oder Immunadsorption (Lebendspende); (6) postoperatives Antikörpermonitoring und (7) Protokollbiopsien an Tag 7 und 90. Mit diesem Algorithmus konnten seit April 2006 ca. 90 Patienten mit guten Ergebnissen transplantiert werden.

### Zusammenfassung

Die Transplantation über Barrieren ermöglicht es, die Wartezeit und damit auch das Überleben von niereninsuffizienten Patienten zu verbessern, die ansonsten aufgrund Spender-spezifischer HLA-Antikörper oder einer inkompatiblen Blutgruppensituation benachteiligt wären. Dennoch bleibt das vordringliche Ziel immer, eine Transplantation ohne Barriere zu erreichen. Mit Hinblick auf die Sensibilisierung gegenüber HLA-Antikörpern ist es insbesondere wichtig, bereits in der Phase vor Ausbildung einer endständigen Niereninsuffizienz an die Vermeidung von Sensibilisierungseignissen zu denken z. B. durch die Vermeidung von Bluttransfusionen (siehe auch Abb. 1).

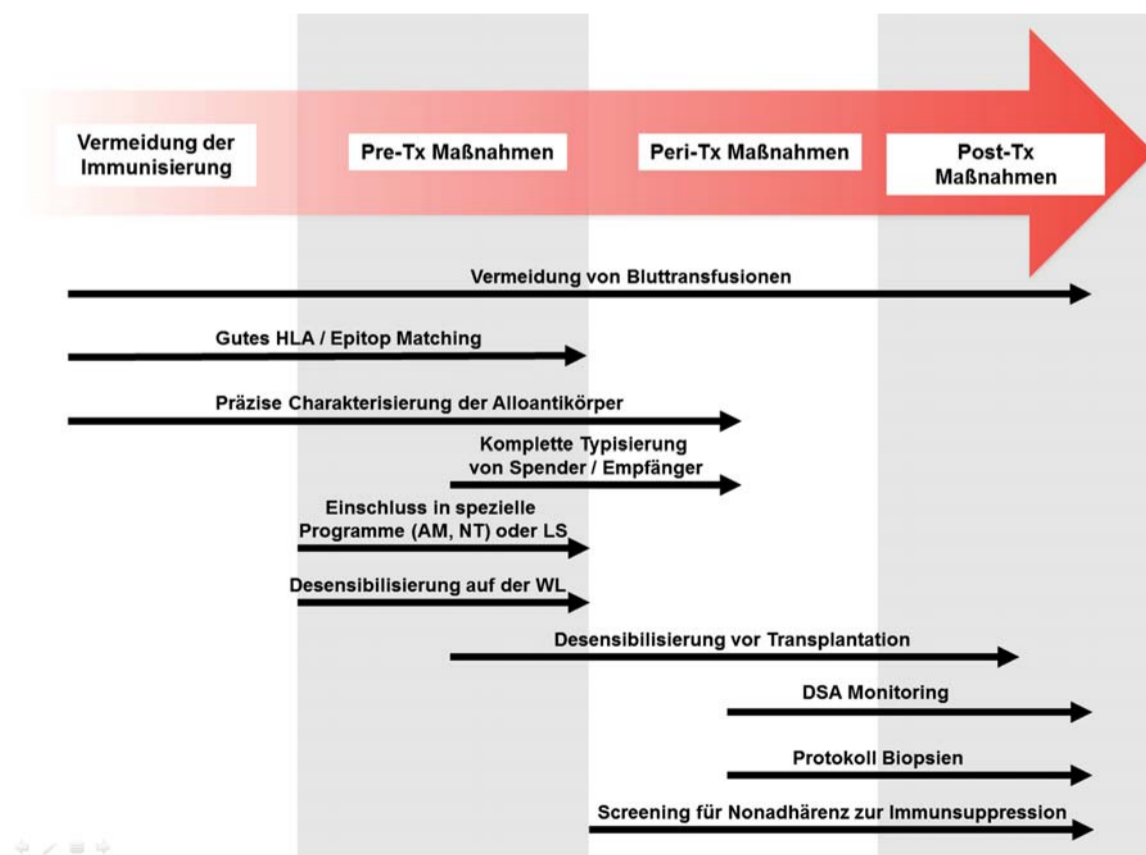


Abb. 1: Maßnahmen zur Vermeidung der Antikörper-vermittelten Abstoßung (nach [8]). Die Maßnahmen beinhalten die Prävention der Sensibilisierung, genaue Kenntnis der HLA-Antikörper/Antigene zum Zeitpunkt der Transplantation, Einschluss in spezielle Programme, wie z. B. Eurotransplant Acceptable Mismatch (AM) Programm, Nierentausch (NT), oder Lebendspende (LS), Desensibilisierung für zeitliche und erfolgreiche Transplantation (Tx) und das Monitoring von Spender-spezifischen Antikörpern (DSA) und subklinischer Rejektion nach Transplantation. WL, Warteliste.

### LITERATUR

- 1 Eurotransplant Annual Report 2011.
- 2 Genberg H. Transplantation 2008; 85: 1745.
- 3 Montgomery RA. N Engl J Med 2011; 365: 318.
- 4 Claas FH. Transplantation 2009; 88: 447.
- 5 Tyden G. Am J Transplant 2005; 5: 145.
- 6 Morath C. Transplantation 2012; 93: 827.
- 7 Morath C. Transplantation 2010; 90: 645.
- 8 Morath C. Transpl Int 2012; 25: 633.

### KORRESPONDENZADRESSE

PD Dr. med. Christian Morath  
Nierenzentrum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 162  
69120 Heidelberg  
christian.morath@med.uni-heidelberg.de

### PROGRAMMHINWEIS

Sonntag, 7. Oktober 2012  
08:15–09:30 Uhr  
Saal A

### Transplantat-Abstoßung:

#### neue Ansätze

Vorsitz: F. Thaiss, Hamburg;  
M. Fischereder, München

### BUCHTIPP

Hans Scholz

## AV-Shuntchirurgie: Der adäquate Gefäßzugang für die Hämodialyse

244 Seiten

Verlag: Springer; 2012 (9. Aug. 2012)

ISBN-10: 3642237517

Preis: 129,95 €

Durch die zunehmende Lebenserwartung vieler Dialysepatienten werden immer mehr AV-Shuntoperationen für die Hämodialyse erforderlich. Immer größer wird auch der Anteil der komplizierten Mehrfacheingriffe; zahlreiche Fragen ergeben sich zu ihrer adäquaten Anwendung. Die Antworten finden Sie in diesem Buch. Aus seiner langjährigen klinischen und wissenschaftlichen Arbeit gibt der Autor Empfehlungen

- zur Auswahl des individuell sinnvollsten Eingriffes aus einer Vielzahl von Möglichkeiten,
- zur Beherrschung möglicher Komplikationen,
- zur Auswahl des nächst folgenden Eingriffes.

Ausführlich wird die Hämodynamik als Grundlage für die klinischen Entscheidungen dargestellt. Über 400 detaillierte Zeichnungen zu den einzelnen Eingriffen illustrieren das breite Spektrum der operativen Möglichkeiten.





## Klinik und therapeutische Erfahrungen

# EHEC-O104:H4-induziertes hämolytisch urämisches Syndrom

Reinhard Brunkhorst, Hannover

Mehr als anderthalb Jahre nach der größten EHEC-HUS-Epidemie in Deutschland ist es an der Zeit, die klinischen Studienergebnisse zusammenfassend darzustellen und zu versuchen, daraus Handlungsempfehlungen für die Zukunft abzuleiten.

Anfang Mai letzten Jahres beobachtete das Universitätsklinikum Eppendorf (UKE) erste Fälle von Patienten mit blutigen Durchfällen, die mit einem schweren hämolytisch urämisches Syndrom (HUS) assoziiert waren. Vom Robert Koch Institut (RKI) und dem nationalen EHEC-Referenzzentrum in Münster wurde der Shiga-Toxin-produzierende *Escherichia coli*-Stamm O104:H4 als Auslöser einer Epidemie diagnostiziert, die sich rasch über Norddeutschland verbreitete und letztlich in 15 Ländern Europas auftrat. Bis zum 27. Juli 2011 wurden dem Robert Koch Institut 3052 Patienten mit hämorrhagischer Kolitis (17 Todesfälle) und 733 HUS-Fälle mit 32 Toten gemeldet. Letztlich wurden Pflanzensprossen, die in einem Betrieb in Niedersachsen aus ägyptischem Samen gezüchtet worden waren, als wahrscheinlichste Erregerquelle identifiziert.

Der *E.-coli*-Stamm O104:H4 kombiniert Virulenz-Eigenschaften von bekannten entero-aggregierenden und Shiga-Toxin-produzierenden *E.-coli*-Stämmen, dies erklärt die hohe Rate (24 %) von HUS-Erkrankungen im Verlauf der Epidemie. Die besondere Virulenz von EHEC O104:H4 wird auch für die neurologischen und renalen Komplikationen der HUS-Patienten mit Krampfanfällen, Koma und der Notwendigkeit von mechanischer Beatmung und Intensivtherapie verantwortlich gemacht.

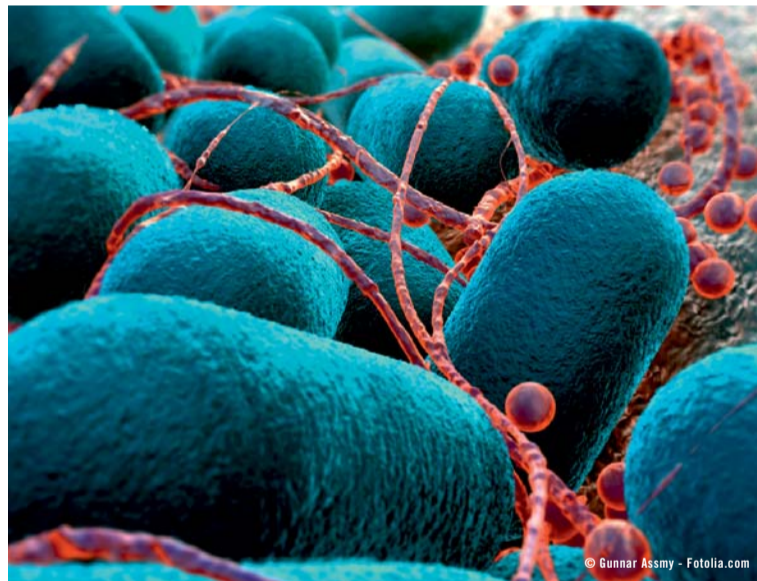
Die oft dramatischen klinischen Verläufe zwangen zu therapeutischem

Handeln, obwohl methodisch hochwertige Studien oder gar Leitlinien zur HUS-Therapie bei EHEC fehlen. Die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) publizierte wegen dieser Unsicherheit auf ihrer Homepage ([www.dgfn.eu](http://www.dgfn.eu)) Hinweise zur supportiven Therapie, zum therapeutischen Plasmaaustausch (TPE) und zum Einsatz des neuen monoklonalen Anti-C5-Antikörpers Eculizumab (ECU). Diese Hinweise wurden von einem „steering committee“ erarbeitet und mehrfach aktualisiert. Am 27. Mai, bereits 5 Tage nach dem offiziellen Ausbruch der Epidemie wurde von der DGfN darüber hinaus ein HUS-Register zur Erfassung epidemiologischer, klinischer und therapeutischer Daten ins Netz gestellt.

Am EHEC/HUS-Register der DGfN

beteiligten sich 83 nephrologische Zentren, die insgesamt 610 Patienten erfassten; 472 erfüllten die Kriterien eines HUS. 270 Patienten (57 %) mussten dialysiert, 109 Patienten (23 %) beatmet werden. Ein TPE wurde bei 412 Patienten (87 %) durchgeführt, 189 Patienten (40 %) erhielten zusätzlich ECU, nur 54 (11 %) der Patienten wurden lediglich supportiv (ohne TPE und ECU) behandelt.

Die Schwere der HUS-Erkrankung unterschied sich (wie in einem Register nicht zu vermeiden) zwischen den drei Therapiegruppen: Patienten, die nur supportiv behandelt wurden, hatten die geringste Hämolyserate und die wenigsten HUS-Komplikationen. Patienten, die TPE in Kombination mit ECU erhalten hatten, die ausgeprägteste Hämolyse und die höchste Komplikationsrate.



Prof. Dr. Reinhard Brunkhorst

Am Ende des Krankenhausaufenthaltes lag die Gesamtmortalität der HUS-Patienten bei 20/472 (4,2 %). Neurologische und renale Residualschäden lagen bei der Entlassung nur noch selten vor: Das mittlere Kreatinin war zu diesem Zeitpunkt am niedrigsten in der Gruppe mit supportiver Therapie, während die Dialyseabhängigkeit sich zwischen den Gruppen kaum unterschied (2,4–4,2 %). Lediglich 2 Patienten in der TPE/ECU- und 1 Patient der TPE-Gruppe mussten noch antikonvulsiv behandelt werden.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass trotz einer, bei der Aufnahme ins Krankenhaus, schweren klinischen Symptomatik des HUS, bei Entlassung die klinischen Symptome weitgehend zurückgebildet waren. Aus diesem Grund und bedingt durch den retrospektiven Charakter der Registerstudie konnten signifikante Unterschiede zwischen den 3 Therapiegruppen am Ende des Krankenhausaufenthaltes nicht nachgewiesen werden.

Zwei weitere klinische Studien werden neben den Registerdaten in den nächsten Wochen publiziert: Zum einen eine detaillierte retrospektive Analyse einer Gruppe von 298 Patienten mit HUS, die von Prof. Haller und Dr. Menne vorgenommen wurde. Zum anderen die Ergebnisse der von Prof. Stahl, UKE, geleiteten und der Firma Alexion gesponserten retrospektiven Untersuchung zu Eculizumab.

In die einarmige Eculizumab (ECU)-Studie des UKE wurden 148 HUS-Patienten eingeschlossen. Sie alle erhielten ECU über acht Wochen. Zunächst war ein Teil dieser Patienten mit TPE behandelt worden. Später eingewiesene Patienten wurden primär mit ECU behandelt. Von den 148 Patienten verstarben 3, nach 8 Wochen war kein Patient mehr dialysepflichtig, die neurologischen Symptome waren weitgehend rückläufig.

Die Studie von Menne et al. kommt zu ähnlichen Ergebnissen wie die Registerstudie der DGfN. Es war kein Unterschied in der therapeutischen

Wirkung von ECU und TPE nachweisbar bei den gleichen allgemeinen methodischen Einschränkungen. 52 von 246 Patienten erhielten Antibiotika im Verlauf der Erkrankung. Überraschenderweise zeigte die retrospektive Analyse dieser Untergruppe einen signifikant günstigeren klinischen Verlauf als in der Gruppe, die keine Antibiotika erhalten hatte. Aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse an der größten EHEC/HUS-Population, die weltweit jemals erfasst wurde, erscheint eine prospektiv randomisierte Studie, die den therapeutischen Nutzen von TPE mit dem von ECU vergleicht, vertretbar und dringend erforderlich.

Bevor eine solche Studie vorliegt, sollte aufgrund der Erfahrungen im Rahmen der EHEC-HUS-Epidemie 2011 die Indikation zu Plasmapherese und auch zu Eculizumab bei Patienten mit atypischem HUS sehr eng gestellt werden.

Derzeit führt die DGfN zusammen mit der MHH eine Follow-up-Untersuchung durch, um eventuelle neurologische und/oder renale Spätschäden zu erfassen. Hier bitten wir die 85 nephrologischen Zentren und die vielen norddeutschen Kollegen, die die Patienten von der EHEC-HUS-Epidemie 2011 inzwischen betreuen, noch einmal sehr herzlich um Unterstützung!

#### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Reinhard Brunkhorst  
Medizinische Klinik I  
KRH Klinikum Region Hannover  
Klinikum Oststadt-Heidehaus  
Podbielskistraße 380  
30659 Hannover  
[reinhard.brunkhorst@krh.eu](mailto:reinhard.brunkhorst@krh.eu)

#### PROGRAMMHINWEIS

Sonntag, 7. Oktober 2012  
16:30–17:45 Uhr  
Saal A

#### EHEC & HUS

Vorsitz: J. Steinhoff, Lübeck;  
K. Wagner, Hamburg

#### Eculizumab

Eculizumab (Soliris®) ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen das Protein C5 des körpereigenen Komplementsystems richtet und somit die Aktivierung des Komplementsystems verhindert.

Bei bestimmten Erkrankungen kann sich das Komplementsystem fälschlicherweise gegen die eigenen Körperzellen richten und sie zerstören (sogenannte Autoimmunkrankheiten). Eine solche autoimmune Erkrankung ist die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), für deren Behandlung das Medikament Eculizumab zugelassen ist.

Bei der PNH greift das Komplementsystem die Erythrozyten an, es kommt zur Hämolyse, was im Verlauf zur lebensgefährlichen Anämie führt. Bei PNH-Patienten verhindert Eculizumab wirksam die Komplementaktivierung und somit die Hämolyse.

Beim hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) kommt es ebenfalls zur Hämolyse. Vermutlich kann zudem durch Bakterientoxine eine direkte Komplementaktivierung erfolgen, so dass die Idee nahelag, Eculizumab bei schwersten, therapieresistenten HUS-Erkrankungen im Sinne einer Off-Label-Rescue-Therapie einzusetzen.

So berichteten der Heidelberger Prof. Schäfer und seine

Kollegen [1] kurz vor dem Epidemie-Ausbruch von drei Kindern mit einem schwersten HUS mit progredienter neurologischer Verschlechterung, die auf die Plasmapherese nicht angesprochen hatten, bei denen jedoch eine verstärkte Komplementaktivierung nachgewiesen wurde. Sie wurden in wöchentlichen Intervallen zwei bis viermal mit Eculizumab behandelt. Innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Gabe kam es zur deutlichen Rückbildung der neurologischen Symptome und zur beginnenden Normalisierung der typischen HUS-Marker (Thrombozyten, LDH). Nach drei bis 16 Tagen konnte die Dialyse bei den Kindern beendet werden und neun bis 35 Tage nach der ersten Antikörpergabe konnten die Kinder ohne neurologische Restsymptome und nahezu nierengesund entlassen werden.

Eculizumab wurde daher 2011 laut Empfehlung der DGfN bei EHEC-assoziierten HUS eingesetzt, wenn die Patienten nicht auf die Plasmapheresebehandlung ansprechen oder wenn bei ihnen Kontraindikationen gegen die Plasmapherese vorlagen.

#### Literatur

1 Lapeyraque AL et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2561-3.

Quelle: DGfN

#### MEDNEWS

### DGfN begrüßt Überlegungen der BfArM zur restriktiveren Schmerzmittelabgabe in Apotheken

Wie das Deutsche Ärzteblatt meldet, forderte der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in seiner Sitzung am 26. Juni, die Packungsgrößen bei Schmerzmitteln im freien Verkauf zu beschränken. Mit dieser Maßnahme möchte man die Patienten für die Gefahren des Langzeitgebrauchs von freiverkäuflichen Schmerzmitteln sensibilisieren. Die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) begrüßt dieses Vorhaben.

„Nach wie vor ist es ein Problem, dass bei Patienten mit vorgeschädigten Nieren im Zusammenhang mit langanhaltendem Schmerzmittel-

gebrauch ein akutes Nierenversagen auftreten kann. Einige verlieren dann sogar dauerhaft ihre Nierenfunktion und werden zu Dialysepatienten“, so Prof. Dr. Jan Galle, Sprecher der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. „Es ist daher gut, wenn eine strengere Abgaberegulierung das Risikoempfinden schärft – nicht jedes freiverkäufliche Medikament ist harmlos“.

Quelle: DGfN



© PhotoSG - Fotolia.com



# Ziliopathien unter besonderer Berücksichtigung zystischer Nierenerkrankungen

Carsten Bergmann, Ingelheim

**Zilien, lange Zeit kaum beachtete Zellstrukturen, erregen aktuell großes Interesse, da fortlaufend weitere Krankheiten aus ganz unterschiedlichen medizinischen Fachgebieten auf funktionelle Störungen dieses Zellorganells zurückgeführt werden. Im Sinne eines neuen übergreifenden Ordnungsprinzips werden genetische Erkrankungen, denen eine Fehlfunktion der Zilien zugrunde liegt, zusammenfassend als Ziliopathien bezeichnet.**

Zilien sind antennenartige, Mikrotubuli-basierte Ausstülpungen auf der Oberfläche der meisten Zellen, die einen intensiven Informationsaustausch in und zwischen Zellen erlauben und dementsprechend als zelluläre Signalzentren mit mannigfaltigen Funktionen verstanden werden können (Abb. 1 links). Eine Störung dieser Signalwege (Wnt, Hedgehog, Notch etc.) führt zu frühen und in der Regel schweren

sind primär im Bereich des Zilium-Zentrosomen-Komplexes lokalisiert. Mittlerweile wird deutlich, dass die meisten Ziliopathien eine renale zystische Komponente aufweisen können. Die meist progredienten renalen Veränderungen werden oft (im Fall der autosomal-rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung ARPKD immer) von fibrozystischen Veränderungen der Leber und Gallenwege begleitet.

Vielzahl von Ziliopathien wie dem Senior-Loken-Syndrom (NPHP mit Retinadegeneration) und dem Joubert-Syndrom (JBTS). Typisch für das Joubert-Syndrom ist eine komplexe Hirnstamm- und Kleinhirnfehlbildung, die im axialen MRT als sogenanntes „Backenzahnzeichen“ (molar tooth sign, MTS) imponiert. Zusammenfassend wird deutlich, dass Ziliopathien eine große klinische Variabilität u. U. selbst inner-



Prof. Dr. Carsten Bergmann

lich eines allgemeinen Verständnisses unterschiedlicher Krankheitsausprägung, das nicht allein auf Ziliopathien beschränkt ist. In Anbetracht der Komplexität und vielfältigen Symptomatik erfordern Ziliopathien interdisziplinäre Diagnose- und Behandlungsansätze.

Die molekulargenetische Diagnostik wird vor allem durch die Heterogenität der meisten Ziliopathien, aber auch die Größe vieler beteiligter Gene und die klinische Überlappung der verschiedenen Entitäten vor besondere Herausforderungen gestellt. So war und ist eine schrittweise Diagnostik durch konventionelle DNA-Sequenzierung in den meisten Fällen zeitlich und finanziell kaum leistbar. Durch die bis vor kurzem nur in der Forschung eingesetzten neuen Technologien der Hochdurchsatzsequenzierung (Next-Generation Sequencing; NGS) ist nun jedoch auch diagnostisch eine umfassende, parallele Analyse aller in diesem Kontext bedeutsamen und interessierenden Gene auf effiziente Weise zeit- und kostensparend möglich. Die so gene-

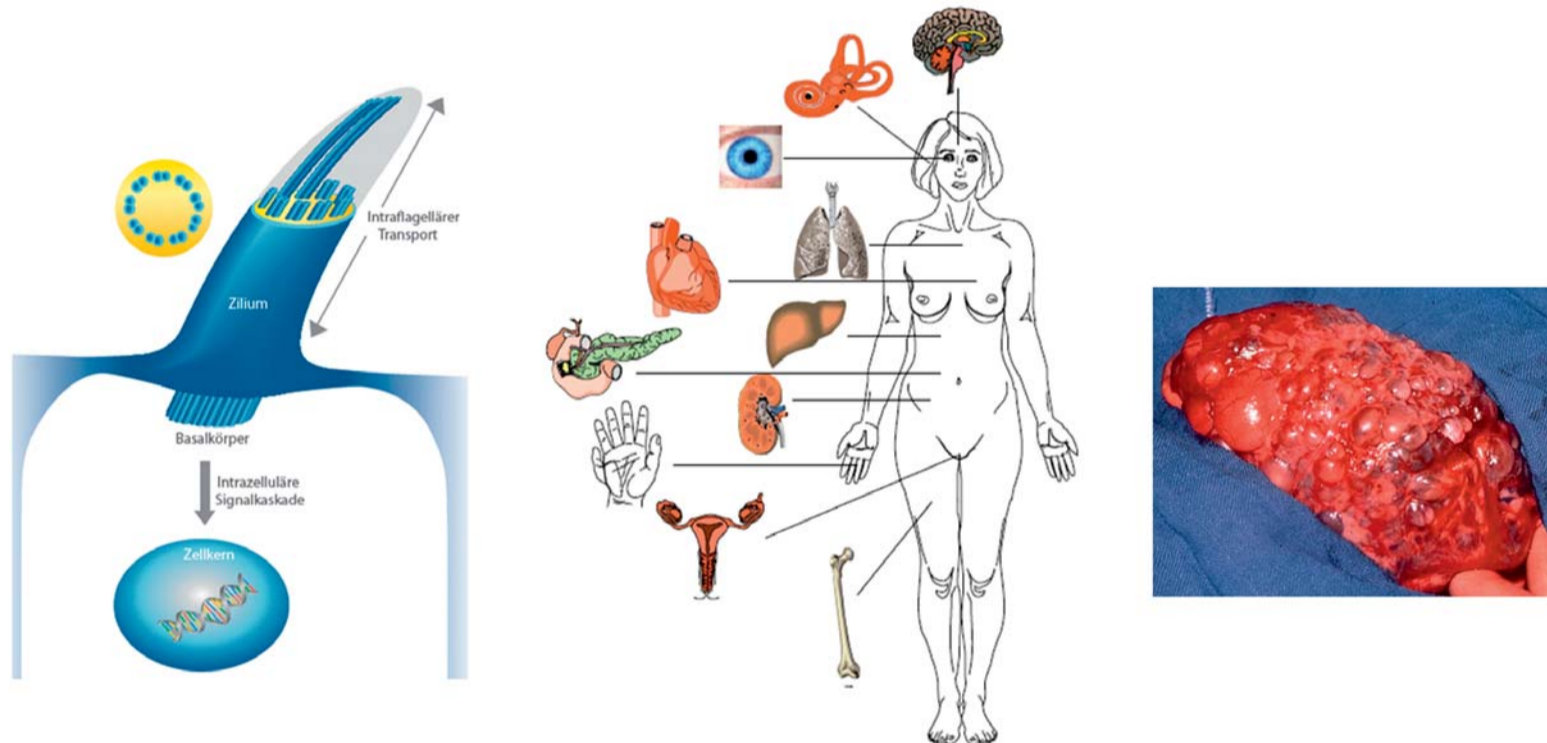


Abb. 1: Links: Schema eines primären Ziliums und assoziierter zellulärer Prozesse. Die innere Zilienstruktur wird durch das aus neun Mikrotubuli-Doubletten geformte Axonem gebildet. Der Bild-einschub zeigt exemplarisch den Querschnitt der den meisten primären Zilien gemeinsamen 9+0-Architektur. Der anterograde Transport der Proteine zur Spitze der Zilie und in die retrograde Richtung zum Zellkörperinneren hin wird durch einen komplexen intraflagellaren Transport-Prozess (IFT) organisiert.

Mitte: Breites klinisches Spektrum der Ziliopathien. Praktisch alle Organe können betroffen sein, die wichtigsten sind hier schematisch dargestellt.

Rechts: Exstirpierte, deutlich vergrößerte Niere eines Patienten mit autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD). Multiple, unterschiedlich große Zysten haben das Nierenparenchym vollständig zerstört.

Defekten der Embryonalentwicklung. Die gleichen Signalkaskaden sind auch bei Tumorerkrankungen gestört, was die Funktion des Ziliums in der Kontrolle und Regulation des Zellzyklus unterstreicht. Ziliopathien können praktisch alle Organe betreffen und entweder isoliert oder im Rahmen von Syndromen auftreten (Abb. 1 mittig). Häufige Manifestationen zeigen sich hepatorenal, kardiopulmonal, skelettär sowie peripher- und zentralnervös (einschließlich aller Sinnesorgane, z. B. als Retinopathie). Ziliopathien erlauben zudem ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen bei Stoffwechselprozessen wie Diabetes mellitus und Adipositas. Der Gruppe der Zystennieren kam eine Vorreiterrolle in der Charakterisierung der Ziliopathien zu Beginn dieses Jahrhunderts zu. Die Genprodukte zystischer Nierenerkrankungen werden unter dem Begriff „Zystoproteine“ zusammengefasst und

Zystische Nierenerkrankungen umfassen eine klinisch und genetisch heterogene Erkrankungsgruppe und zählen zu den häufigsten Erbkrankheiten überhaupt. Allein die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) betrifft weltweit etwa 10–15 Millionen Patienten (Abb. 1 rechts). Obgleich die ADPKD primär eine Erkrankung des Erwachsenenalters ist, spielt sie auch im Kindes- und Jugendalter eine wichtige Rolle, kann sich u. U. bereits pränatal manifestieren und stellt in diesen Fällen die wichtigste Differenzialdiagnose der rezessiv erblichen Zystennierenform (ARPKD) dar. Eine weitere zu erwähnende Gruppe zystischer Nierenerkrankungen ist die der Nephronophthisen (NPHP), sie ist durch ausgeprägte klinische und genetische Heterogenität gekennzeichnet. Über die Nierenbeteiligung hinausgehende klinische Merkmale sind hierbei sehr häufig und finden sich bei einer

halb der gleichen Familie aufweisen können. Wie ist es möglich, dass ein Familienmitglied schwer betroffen ist, während ein anderes bei vermeintlich gleicher familiärer Mutation nur milde Symptome aufweist? Klassische Mendelsche Vererbungsmechanismen reichen nicht aus, um die variable Expressivität vieler Ziliopathien zu erklären. Oligogene Vererbungsmuster mit Veränderungen mehrerer Gene im Einklang mit der sogenannten „Mutationslast-Theorie“ mögen einige, jedoch bei weitem nicht alle dieser Phänomene erklären helfen. So ist zudem davon auszugehen, dass exogene Faktoren und weitere genetische und epigenetische Mechanismen den Phänotyp entscheidend modifizieren. Die diesen Überlegungen zugrunde liegenden Erkenntnisse müssen in der Betreuung und Beratung betroffener Familien berücksichtigt werden und beschreiben ganz grundsätzlich ein übergreifendes Konzept hinsicht-

rierten Daten gestatten neue, wichtige Einblicke in die Grundlagen zystischer Nierenerkrankungen und anderer Ziliopathien und unterstreichen die zunehmende Bedeutung genetischer Diagnostik.

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Carsten Bergmann  
Zentrum für Humangenetik  
Bioscientia  
Konrad-Adenauer-Straße 17  
55218 Ingelheim  
carsten.bergmann@bioscientia.de

## PROGRAMMHINWEIS

Dienstag, 9. Oktober 2012  
09:15–10:30 Uhr  
Saal B

**Pathogenese von Zystennieren**  
Vorsitz: W. Kühn, Freiburg; A. Köttgen, Freiburg

## IMPRESSUM

### HERAUSGEBER UND VERLAG

WILEY-BLACKWELL  
Blackwell Verlag GmbH  
A company of John Wiley & Sons, Inc.  
Rotherstraße 21, 10245 Berlin  
Tel.: 030 / 47 0 31-432  
Fax: 030 / 47 0 31-444  
medreports@wiley.com  
www.blackwell.de

### CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-432)  
apearl@wiley.com

### REDAKTION

Rüdiger Zart  
ruediger.zart@wiley.com

### ANZEIGENLEITUNG

Rita Mattutat (-430)  
rita.mattutat@wiley.com

### SONDERDRUCKE

Barbara Beyer (-467)  
barbara.beyer@wiley.com

### VERLAGSREPRÄSENTANZ

Kerstin Kaminsky  
Bornfelsstraße 13  
65589 Hadamar  
Tel.: 06433 / 94 90 935  
Fax: 06433 / 94 90 936  
kerstin.kaminsky@t-online.de

### PRODUKTION

Schröders Agentur, Berlin  
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige  
Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. MwSt.  
Abonnement: € 238,- zzgl. MwSt.  
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 29/36. Jahrgang  
Berlin, im September 2012

ISSN 0934-3148 (Printversion)  
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de

**WILEY-BLACKWELL**