

MedReview

JOURNAL FÜR ÄRZTLICHE FORTBILDUNGSKONGRESSE 16-2011

10. bis 13. 9. 2011 in Berlin

3. Jahrestagung der
Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

EHEC – Epidemiologie eines Ausbruchs

Vitamin D und Calcimimetika

Belatacept zugelassen

Herausgeber und Verlag:

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rotherstraße 21

10245 Berlin

Telefon 030 / 47 03 14-32

Telefax 030 / 47 03 14-44

medreview@wiley.com

www.blackwell.de

Chefredaktion:

Alexandra Pearl

Redaktion und Berichte:

Rüdiger Zart

Anzeigenleitung:

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rita Mattutat

Tel.: 030 / 47 03 14-30

Fax: 030 / 47 03 14-44

rita.mattutat@wiley.com

**Verlagsrepräsentanz für Anzeigen,
Sonderdrucke und Sonderausgaben:**

Kerstin Kaminsky

Bornfelsgasse 13

65589 Hadamar

Tel.: 06433 / 94 90 935

Fax: 06433 / 94 90 936

kerstin.kaminsky@t-online.de

Produktion:

Schröders Agentur, Berlin

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

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.

Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

z.Zt. gültige Anzeigenpreisliste 12/2011

Nr. 16, 12. Jahrgang, November 2011

ISSN 1615-777X (Printversion)

ISSN 1616-8496 (Onlineversion)

ZKZ 52915

Einzelpreis: € 13,- zzgl. Mwst.

Abonnement: € 140,- zzgl. Mwst.



IWW – Informationsgemeinschaft
zur Feststellung der Verbreitung
von Werbeträgern e.V.
3/2011

www.medreviews.de

WILEY-BLACKWELL

INHALT

3. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie
Auf höchstem Wissenschaftsniveau..... 2

Epidemiologie des EHEC-O104:H4-Ausbruchs

Gérard Krause 4

EHEC 2011: ein Tagebuch..... 6

Bei EHEC-assoziiertem HUS und schweren neurologischen Symptomen

Protein-A-Immunoabsorption

Sylvia Stracke..... 8

Beim Nierenkranken

Vitamin D und Calcimimetika

Matthias Girndt..... 10

Pathologie der alternden Niere

Kerstin Amann..... 12

Vergleich der Dialysatoren Baxter Xenium+, FMC FX und Gambro Polyflux 17

Frakturen bei Dialysepatientinnen

Alles „Renale Osteopathie“?

Margret Patecki..... 18

Migranten an der Dialyse

Claudia Barth..... 19

Polyomavirus-Nephropathie

Helmut Hopfer 21

Illegale Drogen und Niereninsuffizienz

Ralf Schindler 22

Pathogenese und Therapieoptionen

Enkapsulierende peritoneale Sklerose

Stephan Segerer 23

MMF in der Therapie der Lupusnephritis

Frank Eitner..... 25

Harnwegsinfekte – neue S3-Leitlinie

Ein Paradigmenwechsel?

Reinhard Fünfstück..... 26

Prävention der Hypertonie

Prähypertonie behandeln: aber wie?

Stephan Lüders 28

SONDERBERICHTE

NTX – First-in-class Biological

Überlegene und anhaltende Nierenfunktion unter Belatacept..... 14

Paricalcitol – ein Nebenschilddrüsen-Antagonist zur effektiven PTH-Senkung und positiven Beeinflussung des kardioresenalen Syndroms 30

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Xenium+

Außergewöhnliche Leistung für Patienten, Praxis und Umwelt 29

Neu von MEDICE

MonoFer® – das innovative Eisenpräparat zur Injektion und Infusion 32

Titelbild: © MediDesign Frank Geisler, www.medidesign.de

3. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie Auf höchstem Wissenschaftsniveau

1600 Teilnehmer zählten die Veranstalter am Ende der 3. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), die vom 10. bis 13. September 2011 im Estrel Convention Center in Berlin stattfand. Der Kongresspräsident, Prof. Dr. Ulrich Frei, Ärztlicher Direktor der Charité-Universitätsmedizin (Berlin), sowie der Präsident der DGfN, Prof. Reinhard Brunkhorst (Hannover), zogen ein durchweg positives Fazit. Mit einem attraktiven Wissenschaftsprogramm bestätigte sich die Tagung als wichtigstes deutschsprachiges Forum für Nieren- und Hochdruckkrankheiten.

„Unsere 3. Jahrestagung war ein Kongress auf höchstem Wissenschaftsniveau, der zudem eine hohe gesundheitspolitische Aufmerksamkeit erfuhr. Das zeigt, dass wir als Fachgesellschaft eine gute Arbeit leisten, die wir zukünftig auch so fortsetzen werden“, so Prof. Brunkhorst. Allein die 334 Abstracts weisen auf die hohe Forschungsaktivität der deutschsprachigen Nephrologie, einer im Vergleich zu anderen Facharztgruppen zahlenmäßig eher kleinen Fachdisziplin, die sich aber aktiv in wichtige gesundheitspolitische Entscheidungen einbringt. Ob EHEC-HUS-Krise oder die Diskussion um eine Novellierung des Transplantationsgesetzes – die DGfN gibt entscheidende Impulse und hatte besonders während der EHEC-Epidemie ihre Handlungsfähigkeit unter Beweis gestellt.

EHEC-Epidemie

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, der bei 855 der über 3000 betroffenen Patienten ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) induzierte (s. a. Seite 4–9). Am 10.09.2011 fand zu diesem Thema eine Podiumsdiskussion statt. Daran nahmen neben dem Bundesminister für Gesundheit, Daniel Bahr, auch Prof. Karl Lauterbach, Gesundheitspolitischer Sprecher der SPD-Bundestagsfraktion, Prof. Reinhard Burger, Präsident des Robert Koch-Instituts, Dr. Ute Teichert-Barthel, Vorsitzende des Bundesverbandes der Ärztinnen und Ärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes, sowie Prof. Reinhard Brunkhorst und Prof. Ulrich Frei teil.

Unter den Diskutanten herrschte ein Konsens darüber, dass das Krisenmanagement grundsätzlich zügig und effektiv verlief. Besonders hervorgehoben wurde das Engagement der Nephrologen, die binnen Stun-

den über die Infrastruktur ihrer Fachgesellschaft ein Netzwerk errichteten, um Personal in die Krisenregion abzusenden, Aphareskapazitäten zu erweitern und Patienten an Zentren mit freien Kapazitäten zu überweisen. Zudem wurde innerhalb von wenigen Tagen ein onlinebasiertes EHEC-HUS-Register eingerichtet, dessen wissenschaftliche Auswertung hilfreiche Aufschlüsse zur bestmöglichen Behandlung von EHEC-HUS geben wird. Alles erfolgte in enger Abstimmung mit den Gesundheitsbehörden. Lauterbach kommentierte: „Es war beispielhaft, wie die Krise mit der Fachgesellschaft aufgearbeitet wurde“. Auch Bahr dankte für dieses Engagement und hob in seinem Abschluss-Statement hervor, dass es das Engagement von Fachgesellschaften sowie Einzelner in solchen Situationen bedarf, da die Politik häufig längere Entscheidungswege hat.

Damit griff er den Punkt auf, der in der

Diskussion am Krisenmanagement der Gesundheitsbehörden am deutlichsten kritisiert wurde: Die bislang etablierten Meldewege sind im Rahmen eines Epidemiegeschehens zu lang. Gesundheitsämter haben bis zu zehn Tagen Zeit, um Fälle an das RKI zu melden, was potenziell eine Verzögerung der epidemiologischen Bearbeitung zur Folge haben kann. Die Diskutanten betonten jedoch, dass letztlich das Auffinden der Ursache innerhalb von drei Wochen im internationalen Vergleich relativ zügig erfolgte.

Die DGfN plant, ihre in der EHEC-Krise gewonnenen Erfahrungen für andere nutzbar zu machen. Es soll eine internetbasierte „Krisenplattform“ eingerichtet werden, die im Falle von Epidemien eine Infrastruktur bietet, die Mediziner eine schnelle Kommunikation und gezieltes und abgestimmtes Handeln ermöglicht.

Thema Organspende

Am 11.09.2011 diskutierte der SPD-Fraktionsvorsitzende, Dr. Frank-Walter Steinmeier, mit Nephrologen und Betroffenen zum Thema Organspende. Derzeit warten in Deutschland etwa 8.000 Menschen auf eine neue Niere. Im Jahr 2010 konnten jedoch nur 2272 Nieren nach postmortaler Spende transplantiert werden. „Patienten warten



Prof. Dr. Ulrich Frei, Ärztlicher Direktor der Charité-Universitätsmedizin, Berlin, und Kongresspräsident eröffnet die 3. Jahrestagung.



Prof. Dr. Dr. Matthias Brandis (rechts), Freiburg, erhält die höchste Auszeichnung der DGfN, die Franz Volhard-Medaille überreicht von Prof. Dr. Floege (links).

durchschnittlich 5–6 Jahre auf das neue Organ, viele verlieren während dieser langen Wartezeit die Transplantierbarkeit, einige auch ihr Leben.“, so Professor Frei. Der im April vorgelegte Entwurf zur Änderung des Transplantationsgesetzes, über die bis Ende 2011 entschieden werden soll, würde die Situation nur unwesentlich entschärfen. Zwar ist die flächendeckende Einführung von Transplantationsbeauftragten in allen Entnahmekrankenhäusern positiv zu bewerten und entspricht auch der langjährigen Forderung von Fachgesellschaften, Patientenverbänden, der Bundesärztekammer und des Deutschen Ärztetags, aber ein Entspannung der Situation kann nach Ansicht der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie nur durch eine grundsätzliche Novellierung des Transplantationsgesetzes erreicht werden. Die DGfN möchte daher ihre prinzipielle Forderung bekräftigen, das Transplantationsgesetz zu reformieren und wenn möglich die Widerspruchslösung einzuführen. In Ländern mit einer gesetzlich verankerten Widerspruchslösung wie z. B. Österreich werden die höchsten Organspenderaten erzielt. In einem systematischen Review im British Medical Journal wurde herausgearbeitet, dass die Einführung einer Widerspruchslösung eine Erhöhung der Zahl an Spenderorganen um durchschnittlich 20–30 % bewirkte.

Der kleine Unterschied

Immer mehr Studien machen deutlich, dass es viele Unterschiede zwischen Nierenpa-

tientinnen und Nierenpatienten im Hinblick auf ihre medizinischen Belange gibt, die sich sowohl durch anatomische/hormonelle aber auch soziale Unterschiede erklären. So ist bekannt, dass Östrogene und Androgene mit zahlreichen Systemen interagieren, die kardiovaskuläre und renale Strukturen und Funktionen regulieren. Daher können die hormonellen Veränderungen vor und nach der Menopause Auswirkungen auf die Nierenfunktion haben. Man weiß zum Beispiel, dass Frauen vor der Menopause anscheinend seltener dialysepflichtig werden als Männer mit gleicher Nierenerkrankung, aber es gibt kaum Forschungsarbeiten zu möglichen therapeutischen Anwendungen im Bereich der Nephrologie, wie Prof. Dr. med. Christiane Erley, Co-Kongresspräsidentin ausführte. Auch in anderen Bereichen der Pharmakotherapie gibt es geschlechtsspezifisch große Unterschiede, die bisher bei nierenkranken Patientinnen nicht ausreichend beachtet werden. Hier ist eine genderorientierte Forschungsarbeit dringend notwendig. Auch sozio-medizinische Fragenstellungen lohnt es zu untersuchen, da sich Nierenpatientinnen darin deutlich von ihren männlichen Leidensgenossen unterscheiden: Sie lehnen häufiger eine Nierenersatztherapie für sich selbst ab, sind aber deutlich spendebereiter als Männer, wenn es um die Transplantation geht: 70 Prozent aller Lebendspenderorgane stammen von Frauen, aber nur 30 % aller Transplantatempfänger sind Frauen.

Wissenschaftspreise der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

Die höchste Auszeichnung der DGfN, die *Franz Volhard-Medaille*, die langjährige, herausragende Leistungen auf dem Gebiet der Nieren- und Hochdruckerkrankungen würdigt, wurde 2011 an Prof. Dr. Dr. Matthias Brandis (Freiburg) verliehen. Prof. Brandis hat sich im besonderen Maße um die Förderung der Pädiatrischen Nephrologie verdient gemacht. Als einer der Pioniere dieses Fachs war er unter den ersten, die früh die Möglichkeiten und Perspektiven der sich entwickelnden Molekularbiologie und Molekulargenetik für die wissenschaftliche Entwicklung des Fachs erkannten und sie erforschten. Hervorzuheben sind die molekularbiologischen Studien zur Nephropathie durch seinen Mitarbeiter F. Hildebrandt und, zur Störung der renalen Tubulusfunktion sowie zum hämolytisch-urämisches Syndrom, zusammen mit B. Zimmerhackl. Des Weiteren legte er wegweisende Studien zur klinischen Pharmakologie vor.

Der *Franz-Volhard-Preis* wurde 2011 an zwei Wissenschaftler vergeben, an Prof. Dr. Thomas Willnow (Berlin), und Priv.-Doz. Dr. Marcus Möller (Aachen). Prof. Willnow befasst sich in seinen Forschungsarbeiten seit Jahren international erfolgreich mit der funktionellen Charakterisierung von Endozytoserezeptoren, Proteinen zur zellulären Aufnahme von Metaboliten und Botenstoffen. Insbesondere gelang Herrn Willnow die Aufklärung von Endozytoseprozessen im proximalen Tubulus und ihrer Bedeutung für die Physiologie und Pathophysiologie der Niere. Dr. Möller untersucht mit seiner Arbeitsgruppe (patho-)physiologische Mechanismen im Glomerulus. Grundstein war die Entwicklung transgener Modelle, mit denen Podozyten und neuerdings auch Parietalzellen spezifisch in vivo manipuliert werden können. Durch genetische Markierung und Zelllinienabstammungsexperimente hat Dr. Möller die bislang unterschätzte Bedeutung von Podozyten und PECs in glomerulären Erkrankungen aufgeklärt.

Mit dem *Nils-Alwall-Preis* wurden Frau Priv.-Doz. Dr. Anna Köttgen (Freiburg) und Priv.-Doz. Dr. Carsten A. Böger (Regensburg) ausgezeichnet. Beide Forscher arbeiten im Rahmen des internationalen CKDGen Konsortiums, das sich mit der Identifikation von Risikogenen für die nachlassende glomeruläre Filtrationsleistung oder erhöhte Albuminurie beschäftigt.



Prof. Dr. Gérard Krause

Deutschland 2011

Epidemiologie des EHEC-0104:H4-Ausbruchs

Gérard Krause, Berlin

Von Mai bis Juli 2011 kam es vor allem in Norddeutschland zu einem großen Ausbruch von Erkrankungsfällen des hämolytisch-urämisches Syndroms (HUS) und blutiger Diarrhöen im Zusammenhang mit Infektionen durch enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC) des Serotyps O104:H4. Das Ausbruchsgeschehen (in Bezug auf den Beginn der Durchfallsymptomatik) begann Anfang Mai 2011 und hatte am 22. Mai 2011 seinen Gipfel. Insgesamt wurden 855 Erkrankungen an HUS und 2987 Fälle von akuter Gastroenteritis übermittelt, die dem Ausbruch zugerechnet werden (Stand: 16. August 2011).

Der Anteil der Frauen überzog sowohl bei den HUS-Fällen (68 %) als auch bei den EHEC-Fällen (58 %). Bei den Erkrankten handelte es sich überwiegend um Erwachsene. Unter den HUS-Patienten verstarben 35 (4,1 %) und unter den EHEC-Patienten mit Gastroenteritis 18 (0,6 %). Die fünf nördlichsten Bundesländer Hamburg, Schleswig-Holstein, Bremen, Mecklenburg-Vorpommern und Niedersachsen waren am stärksten betroffen, mit HUS-Inzidenzen für einzelne Bundesländer bis zu 10 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner.

Nach der Identifizierung des Infektionsvehikels (Sprossen) und dessen Vertriebsstopp Anfang Juni traten in Deutschland keine Erkrankungshäufungen mehr auf, die mit dem Verzehr dieses Vehikels assoziiert waren. In der späten Ausbruchsphase kam es noch zu sporadischen Sekundärübertragungen durch infizierte Haushaltskontaktpersonen sowie zu einzelnen lokalen Ausbrüchen, die auf eine sekundäre Kontamination von Lebensmitteln durch Beschäftigte (EHEC-Ausscheider) in Lebensmittelbetrieben zurückzuführen waren. Auch einzelne Laborinfektionen waren zu beobachten. Insgesamt hat die Frequenz von übermittelten EHEC und HUS nach dem 4. Juli noch einmal stark abgenommen, bis zurück auf als „Hintergrund“ interpretierbare Fallzahlen.

Deskriptive Epidemiologie und Surveillance

Grundlage für die Surveillance war vor allem das Infektionsschutzgesetz, wonach Ärzte und Labore innerhalb von 24 Stunden dem örtlichen Gesundheitsamt Fälle über einen beliebigen Informationsweg zu melden haben. Diese Fälle werden von dort elektronisch über die Landesbehörden an das RKI

übermittelt. Nach Bekanntwerden des Ausbruchs wurde im Einvernehmen mit den Landesgesundheitsbehörden, die Übermittlungsfrist von wöchentlich auf arbeitstäglich verkürzt.

In Ergänzung hatte das RKI drei weitere Surveillance-Systeme aktiviert: die freiwillige tägliche Meldung ambulanter Patienten mit blutigem Stuhl in Notaufnahmen der Krankenhäuser in stark betroffenen Regionen (und zum Vergleich auch in nichtbetroffenen Regionen), die tägliche telefonische Abfrage der Laborbefunde bei großen betroffenen Laboren sowie der einseitige Screening-Fragebogen der von nephrologischen Einrichtungen eingesetzt wurde, um die Krankheitschwere einzuschätzen und mögliche neue Cluster zu identifizieren. Die Erkenntnisse aus den vier Surveillance-Systemen dienten der Lageeinschätzung, die in täglichen Lageberichten auf Deutsch und Englisch der

nationalen und internationalen Fachöffentlichkeit mitgeteilt wurde.

Analytische Epidemiologie

Vom 20. Mai (dem Tag, nachdem das RKI vom Hamburger Gesundheitsamt informiert wurde) bis zum 11. Juli hat das RKI in Zusammenarbeit mit örtlichen Behörden und Krankenhäusern 3 explorative Befragungsinitiativen, 6 Fall-Kontroll-Studien und 4 Kohortenstudien durchgeführt. Dabei wurden die Patientenpopulationen sowie die Kontrollpopulationen variiert und auch die Inhalte der Fragebögen den neueren Erkenntnissen angepasst (z. B. dass die Inkubationszeit länger als üblich war). Bereits in den ersten explorativen Interviews wurde nach Sprossen gefragt, aber nur ein kleiner Teil der Patienten erinnerte, diese verzehrt zu haben. Die ersten Studien konnten dabei lediglich verschiedene roh verzehrte Gemüse verschiedener Art als signifikanten Risikofaktor identifizieren. Erst die Rezeptbasierte Kohortenstudie, die mit ihrem methodischen Ansatz weitestgehend unabhängig vom individuellen Erinnerungsvermögen war, konnte eindeutig den Sprossenverzehr als einziges signifikantes Risiko identifizieren (relatives Risiko 14,2; 95 %-KI 2,6–∞).

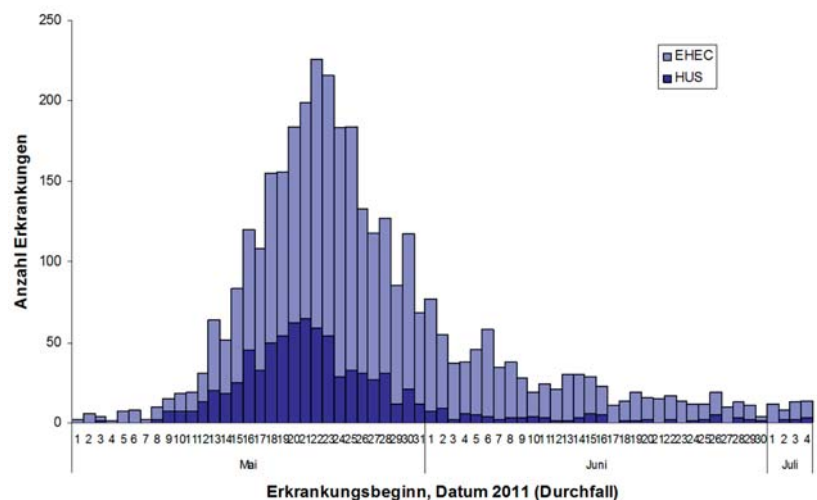


Abb. 1: Epidemiologische Kurve der HUS- und EHEC-Ausbruchsfälle (809 HUS- und 2717 EHEC-Fälle mit bekanntem Erkrankungsbeginn an Durchfall im Ausbruchszeitraum, 4 HUS und 89 EHEC in den 14 Tagen nach Ausbruchsende) (Quelle:RKI Abschlussbericht EHEC-Ausbruch 2011).

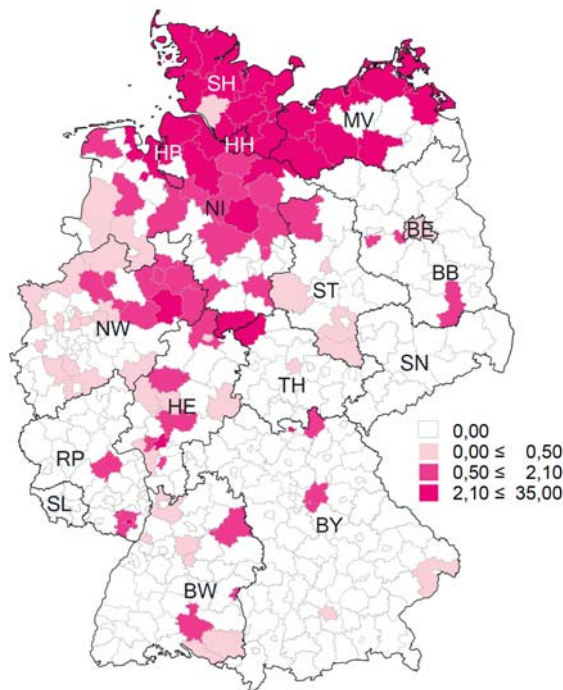


Abb. 2: Inzidenz (Fälle pro 100.000 Einwohner) von HUS im Ausbruch, abgebildet nach Kreis, in dem die Infektion wahrscheinlich stattgefunden hat (Wohnortkreis, oder bei Reiseanamnese Aufenthaltskreis zum Zeitpunkt der Infektion) (Quelle:RKI Abschlussbericht EHEC-Ausbruch 2011).

Clusteruntersuchung und Lebensmittelrückverfolgung

Im Rahmen der Surveillance hatte das RKI zusammen mit der Task-Force EHEC am BVL 41 gut dokumentierte Lokalitäten (z. B. Restaurants) identifiziert, an denen jeweils mehrere Erkrankungsfälle exponiert waren (sogenannte Cluster). Die Ermittlungen der Task-Force ergaben, dass alle 41 Cluster sich direkt oder indirekt auf Sprossenlieferungen des Betriebs A in Niedersachsen zurückführen ließen. Ein aus Frankreich berichtetes Ausbruchsgeschehen mit EHEC O104:H4 (Erkrankungsbeginn zwischen 15. und 20. Juni) zeigte ebenfalls einen Zusammenhang mit dem Verzehr von lokal gezogenen Sprossen. Ermittlungen der nationalen und internationalen Lebensmittelbehörden ergaben, dass sich die in Frankreich bzw. von Betrieb A verwendeten Bockshornklee-Sprossen auf eine gemeinsame Bezugsquelle zurückführen ließen.

Schlussfolgerungen

Es handelt sich um den bisher größten Krankheitsausbruch durch EHEC-Infektionen in Deutschland und, bezogen auf die Anzahl der HUS-Fälle, um den größten, weltweit beschriebenen derartigen Ausbruch. Im Vergleich zu anderen großen ähnlich gearteten Ausbrüchen in Japan und den USA konnte die Ursache dieses Ausbruchs in relativ kurzer Zeit durch epidemiologische Untersuchungen und systematische Lebensmittellrückverfolgung aufgedeckt werden. Es gibt derzeit keine Hinweise, dass sich nach

dem Ende des Ausbruchs der Erreger EHEC O104:H4 endemisch in Deutschland etabliert hätte. Die intensivierten Surveillance-Aktivitäten werden jedoch weiter fortgesetzt. Erste Analysen zeigen, dass eine frühe Erkennung derartiger Ausbrüche nur gelingen kann, wenn eine differenzierte und umfassende Labordiagnostik (z. B. bei blutigen Durchfällen) routinemäßig durchgeführt wird, die Meldung durch Ärzte und Labore vollständig und fristgerecht verfolgt wird und die Übermittlungsfristen für die elektronische Übermittlung vom Gesundheitsamt über die Landesbehörde zum RKI verkürzt werden. Letzter Aspekt ist bereits Gegenstand eines neuen Gesetzentwurfs.

Zu den analytischen epidemiologischen Methoden bestehen keine Alternativen, da ggf. weitreichende Maßnahmen wie Verzehrsempfehlungen oder Handelsbeschränkungen in derartigen Ausbrüchen durch wissenschaftliche Evidenz begründet sein müssen. Derartige epidemiologische Untersuchungen bedürfen entsprechend eine ausreichende Verfügbarkeit epidemiologisch geschulten Personals, nicht nur auf Bundes- und Landesebene, sondern vor allem auch im kommunalen öffentlichen Gesundheitsdienst.

Weitere Empfehlungen und Berichte im Internet

- RKI: Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch, Deutschland 2011.

http://www.rki.de/clin_109/nn_205760/DE/Content/InfAZ/E/EHEC/EHEC-Abschlussbericht,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/EHEC-Abschlussbericht.pdf

- Empfehlungen des BfR zur Lebensmittelsicherheit: www.bfr.bund.de > A – Z Index > EHEC.
- Empfehlungen des RKI zur Diagnostik, Surveillance und Prävention unter www.rki.de > Infektionskrankheiten A-Z > EHEC.

Internationale Veröffentlichungen des RKI

- 1 Frank C et al. Euro Surveill 2011; 16(21): 19878.
- 2 Askar M et al. Euro Surveill 2011; 16(22): 19883.
- 3 Wadl M et al. Euro Surveill 2011; 16(24): 19893.
- 4 Frank C et al. N Engl J Med 2011 Jun 22. [Epub ahead of print].
- 5 Altmann M et al. Emerg Infect Dis 2011. [Epub ahead of print].
- 6 Buchholz et al. N Engl J Med 2011 (in print).

Veröffentlichungen des RKI im epidemiologischen Bulletin

- 1 RKI: Zur aktuellen Häufung von EHEC-Infektionen und HUS-Fällen in Deutschland. Epid Bull (Supplement) 2011; 21: 1-2.
- 2 RKI: Zur Entwicklung der im aktuellen EHEC/HUS-Ausbruch in Deutschland. Epid Bull 2011; 22:199-202
- 3 RKI: Zur Entwicklung der Erkrankungszahlen im aktuellen EHEC/HUS-Ausbruch in Deutschland – Update. Epid Bull 2011; 23: 207-9.
- 4 RKI: Zur Entwicklung der Erkrankungszahlen im aktuellen EHEC/HUS-Ausbruch in Deutschland – Update. Epid Bull 2011; 24: 215-7.
- 5 RKI: Intensivierte Surveillance während eines großen EHEC-/HUS-Ausbruchs in Deutschland. Mai–Juni 2011. Epid Bull 2011; 25: 225-9.
- 6 RKI: EHEC/HUS: Zum Ausbruchsgeschehen im Mai/Juni 2011 in Deutschland – Ende des Ausbruchs. Epid Bull 2011; 31: 295-6.
- 7 RKI: EHEC/HUS: Bakteriologische Untersuchungen im Rahmen des Ausbruchs mit *E. coli* O104 : H4. Epid Bull 2011; 35: 325-9.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Gérard Krause
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
krauseg@rki.de

EHEC 2011: ein Tagebuch



© graefin75 - Fotolia.com

Anfang Mai 2011: Dem Robert Koch-Institut (RKI) werden gehäuft blutige Durchfallerkrankungen aus Norddeutschland gemeldet.

21. Mai: Angesichts der rasch zunehmenden Zahl schwerer Darminfektionen durch EHEC mahnen die Gesundheitsbehörden in Norddeutschland zu größter Vorsicht und Hygiene.

23. Mai: Die Welle von schweren Darminfektionen in Norddeutschland fordert ihr erstes Todesopfer. Eine 83-jährige Frau aus dem niedersächsischen Landkreis Diepholz stirbt an den Folgen einer EHEC-Infektion.

24. Mai: Zwei weitere Menschen sterben an EHEC. Mittlerweile gibt es 400 Verdachtsfälle. Betroffen sind vor allem die Bundesländer Hamburg, Schleswig-Holstein und Niedersachsen. Ungewöhnlich viele Patienten erkranken am hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) und müssen stationär behandelt werden.

25. Mai: Nach Studien an Patienten in Hamburg raten das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und das RKI vom Verzehr von rohen Tomaten, Blattsalat und Gurken in Norddeutschland ab.

26. Mai: Forscher der Universität Münster identifizieren den Erreger. Es handelt sich um den Typ Husec 41. Am gleichen Tag gibt die Hamburger Gesundheitsministerin Cornelia Prüfer-Storcks auf einer ad hoc einberufenen Pressekonferenz bekannt, dass an vier Salatgurken vom Hamburger Großmarkt EHEC-Erreger nachgewiesen wurden. Drei der Gurken kommen aus Spanien. Geschäfte nehmen Gurken, vor allem die aus Spanien, aus dem Sortiment.

28. Mai: Die Gemüsebauern trifft die EHEC-Krise hart. Der Verkauf von Salat, Tomaten und Gurken in Deutschland bricht ein. Bundesweit liegen die Umsatzeinbrüche bei rund zwei Millionen Euro täglich. Die NRW-Landesregierung belegt spanische Gurken mit einem Importstopp. Die spanischen Behörden wiederum sehen keine Beweise dafür, dass Produkte aus ihrem Land für die EHEC-Infektionen verantwortlich sind. Spanien droht Deutschland mit einer Schadensersatzklage. Russland verhängt ein Importverbot für Gemüse aus Europa.

29. Mai: Forschern aus Münster ist es gelungen, einen EHEC-Schnelltest zu entwickeln, der eine Infektion innerhalb von vier Stunden nachweisen oder ausschließen kann. Die Zahl der Todesopfer steigt weiter. Elf Tote und mehr als 1200 Verdachtsfälle werden in Deutschland gezählt.

30. Mai: Die spanischen Salatgurken sind nicht die EHEC-Infektionsquelle. Die Hamburger Gesundheitsbehörden teilen mit, dass der an den Gurken gefundene EHEC-Erreger nicht mit dem bei Erkrankten identifizierten übereinstimmt.

3./4. Juni: Erstmals muss in NRW wegen EHEC eine Schule geschlossen werden. Bei der Suche nach der Infektionsquelle führt eine heiße Spur nach Lübeck. 17 Menschen, die dort in einem Restaurant gegessen haben, sind infiziert, eine Frau ist bereits verstorben. Das Restaurant wird geschlossen.

5. Juni: Sprossen im Verdacht. Das niedersächsische Landwirtschaftsministerium teilt mit, dass der gefährliche Erreger womöglich über Sprossen aus einem Biohof im Landkreis Uelzen verbreitet wurde. Das RKI und das Bundesamt für Risikobewertung (BfR) weiten ihre Verzehrwarnung auf Sprossen aus. Eine intensive Beprobung des Betriebes ergibt jedoch zunächst kein Ergebnis.

7. Juni: Die EU will Europas Gemüsebauern für die einschneidenden Verluste durch die EHEC-Krise entschädigen. 150 Millionen Euro sind im Gespräch, die Summe wird später auf 210 Millionen Euro erhöht.

10. Juni: EHEC-Bakterien des Typs O104 werden auf Sprossen gefunden. Sie stammen laut NRW-Verbraucherministerium aus dem verdächtigen niedersächsischen Betrieb.

11. Juni: Verdacht bestätigt. Der an den Sprossen gefundene EHEC-Keim ist vom gleichen Typ wie der Darmkeim, der bei erkrankten Menschen gefunden wurde. Das BfR und das RKI raten auch vom Verzehr selbst gezogener Sprossen ab. Der Erreger könnte sich im Saatgut befinden.

14. Juni: Die Zeichen stehen auf leichter Entwarnung. Das RKI meldet einen Rückgang der Neuerkrankungen und weniger Diagnosen des hämolytisch-urämisches Syndroms. Die Experten gehen davon aus, dass die EHEC-Epidemie ihren Höhepunkt überschritten hat.

24. Juni: Französische Gesundheitsbehörden melden einen lokalen EHEC-O104-Ausbruch in Bordeaux mit 8 Fällen (davon 5 Fälle von HUS).

30. Juni: Bockshornkleesamen aus Ägypten könnte der Auslöser für die EHEC-Ausbrüche sein. Die europäischen Behörden haben eine bestimmte Lieferung von 15 Tonnen Bockshornklee-Samen aus Ägypten als Ursache für die Epidemie ausgemacht. Die Europäische Union verhängt ein Importverbot für bestimmte Sprossensamen aus Ägypten.

1. Juli: Die deutschen Behörden gehen davon aus, dass Bockshornkleesamen Auslöser für die EHEC-Epidemie waren. Die Samen einer bestimmten aus Ägypten stammenden Charge gingen demnach auch an jenen Sprossenbetrieb in Niedersachsen.

26. Juli: RKI erklärt Ausbruch für beendet. Die EHEC-Epidemie war die bislang größte beschriebene in Deutschland und, bezogen auf die Anzahl der HUS-Fälle, der größte, weltweit beschriebene derartige Ausbruch. Es infizierten sich laut RKI mehr als 4000 Menschen. 855 davon erkrankten an der schweren Komplikation hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS). 49 Menschen starben. RZ



Priv.-Doz. Dr. Sylvia Stracke

Therapie thrombotischer Mikroangiopathien

Die thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) [1] und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) [2] zählen zu den thrombotischen Mikroangiopathien. Aufgrund ähnlicher klinischer Symptome – mikrovaskuläre Thrombosen, Thrombopenie, hämolytische Anämie, und Fragmentation der roten Blutkörperchen (Fragmentozyten oder Schistozyten genannt) – wird seit langem postuliert, dass TTP und HUS zumindest einige pathophysiologische Aspekte teilen. Die Therapie der Wahl bei der TTP ist der therapeutische Plasmaaustausch mit Infusion von Frischplasma [3]. Die Aktivität der *von Willebrand factor* (*vWF*)-spaltende Protease ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif-13) ist bei der TTP durch Antikörperbildung gegen ADAMTS13 vermindert [4–5]. Eine niedrige ADAMTS13-Aktivität bedeutet, dass der *von Willebrand factor* (*vWF*) nicht gespalten werden kann und ultralange *von Willebrand factor* (ULvWF)-Multimere entstehen, welche an der Mikrothrombenbildung beteiligt sind. Plasmaaustausch und Ersatz durch Frischplasma wirkt also auf zweierlei Art: er entfernt die Antikörper gegen die *vWF*-spaltende Protease aus dem Patientenplasma und ersetzt frische ADAMTS13 durch Infusion von Frischplasmen.

Für das HUS gibt es keine konklusiven Daten zur optimalen Therapie. Dies liegt an der Verschiedenartigkeit in der Ätiologie des HUS: (1) das typische HUS wird durch eine Infektion mit enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC) verursacht, welche ein Shigatoxin (Stx) bilden und eine hämorrhagische Kolitis hervorrufen können; (2) seltene, atypische Formen des HUS (aHUS) sind mit Mutationen verschiedener Komponenten der Komplementkaskade oder mit Autoantikörpern gegen den Factor H assoziiert; oder sie sind (3) mit Malignomen oder Medikamenten assoziiert [6]. Es gibt keine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie für das EHEC-assoziierte HUS, um den Plasmaaustausch mit gleichzeitigem

Bei EHEC-assoziiertem HUS und schweren neurologischen Symptomen

Protein-A-Immunoabsorption

Sylvia Stracke, Greifswald

Ersatz durch Frischplasmen gegenüber der rein supportiven Therapie zu favorisieren [7–8]. Die meiste Information über das EHEC-assoziierte HUS bei Erwachsenen stammt aus unkontrollierten Fallserien, in welchen häufig sowohl das typische als auch das atypische HUS verschiedenster Ätiologie eingeschlossen wurden.

Bei Kindern ist das EHEC-assoziierte HUS ein bekanntes Krankheitsbild, hier umfasst die Behandlungsstrategie hauptsächlich die supportive Therapie. Zurzeit existiert keine spezifische Therapie, die die Prognose der Erkrankung bei Kindern beeinflussen könnte [9]. Falls es im Verlauf des EHEC-assoziierten HUS bei Kindern notwendig wird, wird die Nierenersatztherapie eingeleitet und erst bei Auftreten von neurologischen Symptomen wird der Plasmaaustausch initiiert, allerdings nicht gegen Frischplasmen, sondern gegen Albumin. Bei Erwachsenen hingegen wird bei EHEC-assoziiertem HUS der therapeutische Plasmaaustausch und Ersatz durch Frischplasma als Therapie der Wahl gesehen. Der Plasmaaustausch als Empfehlung bei EHEC-assoziiertem HUS bei Erwachsenen basiert auf vergleichenden Analysen von zwei großen Fallserien: In den 80er Jahren wurde eine rein supportive Therapie durchgeführt [10], in den 90er Jahren wurden die Patienten mit EHEC-assoziiertem HUS mit Plasmaaustausch behandelt [11]. Die Mortalität der Patienten, die mit Plasmaaustausch behandelt wurden, war deutlich niedriger als in der früheren Fallserie mit supportiver Behandlung.

Epidemischer EHEC-HUS-Ausbruch 2011

Von Mai bis Juli 2011 wurde in Norddeutschland eine Epidemie von Infektionen mit dem Shigatoxin (Stx)-produzierenden, enterohämorrhagischen *Escherichia coli* und einem EHEC-assoziierten HUS beobachtet [12]. Dieser EHEC-HUS-Ausbruch war der erste, bei welchem der Stx-produzierende Serotyp *E. coli* O104:H4 isoliert wurde [13]. Während dieses Ausbruchs entwickelten an den Universitätskliniken Greifswald und Hannover zwölf von 63 Patienten mit

enterohämorrhagischer Kolitis bei *E. coli*-O104:H4-Infektion ein schweres EHEC-assoziiertes HUS mit neurologischen Komplikationen [14].

Bei Auftreten des HUS begannen wir mit einem therapeutischen Plasmaaustausch. Hierbei separierten wir 4,0 l Plasma und ersetzten dieses durch Spenderfrischplasma. Trotz und auch während der Plasmaaustauschbehandlungen entwickelten diese zwölf Patienten schwere neurologische Symptome wie stimulussensitiver Myoklonus, Aphasie, Delir und zerebrale Krampfanfälle. Neun Patienten benötigten sogar eine maschinelle Beatmung [14]. Wir beobachteten einen typischen Zeitverlauf: die Diarrhö an Tag 0, das HUS nach $4,3 \pm 2$ Tagen und die neurologischen Symptome nach $8 \pm 2,1$ Tagen. Ein ähnlicher Verlauf wurde auch von anderen bei diesem aktuellen Ausbruch [12] ebenso wie bei EHEC-assoziiertem HUS im Kindesalter gesehen [9].

Immunoabsorption mittels Protein-A-Säule

Dieser Zeitverlauf erinnert an das Erscheinungsbild von Antikörpern bei der Heparin-induzierten Thrombopenie (HIT). Hierbei können bereits 5 Tage nach Heparin-Exposition IgG-Antikörper gemessen werden, die gegen PF4/Heparin-Komplexe gerichtet sind [14]. Bei EHEC-HUS könnten Antikörper gegen Stx oder die Entstehung von Immunkomplexen eine Rolle spielen. Aufgrund der Ähnlichkeiten des zeitlichen Ablaufs der Symptome nahmen wir einen Antikörper-vermittelten Mechanismus mindestens für die Entstehung der neurologischen Komplikationen an. Wir begannen daher mit der Immunoabsorption zur IgG-Depletierung, als die erste unserer Patientinnen schwere neurologische Symptome (kaum erschöpfliche, stimulussensitive Myoklonien und Aphasie) trotz Plasmapheresen und Eculizumabgaben entwickelte. Wir führten die Immunoabsorption mittels Protein-A-Säule durch und behandelten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 12 l Plasma pro Sitzung. Jede Immunoabsorption dauerte ca. 6–8 Stunden. Die Antikoagulation wurde mit Heparin

durchgeführt. Nach der zweiten Immunadsorption substituierten wir intravenös Immunglobuline (ivIg) mit 0,5 mg/kg KG. Als die Myoklonien noch während der ersten Immunadsorptionssitzung sistierten und die Aphasie zwei Tage später verschwand, behandelten wir auch die zweite Patientin, die schwerwiegende psychotische Symptome aufwies. Auch diese Symptome sistierten zwei Tage nach Immunadsorptionsbehandlung. Nach diesen Anfängerfolgen behandelten wir in Greifswald und Hannover insgesamt 10 weitere Patienten mit Immunadsorption. Alle so behandelten Patienten zeigten einen raschen Rückgang der neurologischen (Krampfanfälle, Myoklonus) und psychotischen Symptome.

Shigatoxin als Virulenzfaktor

In der Pathogenese der EHEC-HUS-assoziierten neurologischen Symptome können verschiedene Mechanismen diskutiert werden. Stx selbst oder Anti-Stx-Antikörper sind mögliche Kandidaten für die Vermittlung der neurologischen Komplikationen. Die fünf identischen Stx-B-Untereinheiten ermöglichen sowohl die Bindung von mehreren IgGs an dasselbe Toxinmolekül als auch eine Vernetzung von mehreren Stx-Molekülen durch Immunglobuline. Auf diese Weise könnte ein großer Komplex aus Stx und IgGs entstehen, welcher als Super-Toxin wirken und Leukozyten und Thrombozyten aktivieren könnte. Wir vermuten, dass wir mittels Immunadsorption die Anti-Stx-Antikörper und mit ihnen die Immunkomplexe und das Stx selbst entfernt haben. Da Stx auch mit dem von-Willebrand-Faktor und ADAMTS13 interagiert [15], könnten die Immunkomplexe neben Stx und Anti-Stx-Antikörpern auch ULvWF-Multimere enthalten.

Effektiver als Plasmaaustausch

Eine unbeantwortete Frage ist, warum die Immunadsorption bezüglich der Therapie der neurologischen Komplikationen effektiver als der Plasmaaustausch zu sein scheint. Sowohl der Plasmaaustausch als auch die Immunadsorption können Immunglobulin G depletieren. IgGs (ca. 146 kD) liegen nur zu 30–40 % intravaskulär vor, der Rest der IgGs befindet sich im Interstitium [16]. Die Immunadsorption mittels Protein-A-Säule entfernt in einer Sitzung ~ 85 % des Gesamt-IgGs [17], während beim Plasmaaustausch gegen 4,0 l Frischplasma nur ~40 % des Gesamt-IgG pro Sitzung entfernt werden [16]. Die Redistribution der Immunglobuline und ggf. auch anderer Proteine aus dem Interstitium in den Blutstrom ist bei der Plasmapherese möglicherweise weniger effektiv,

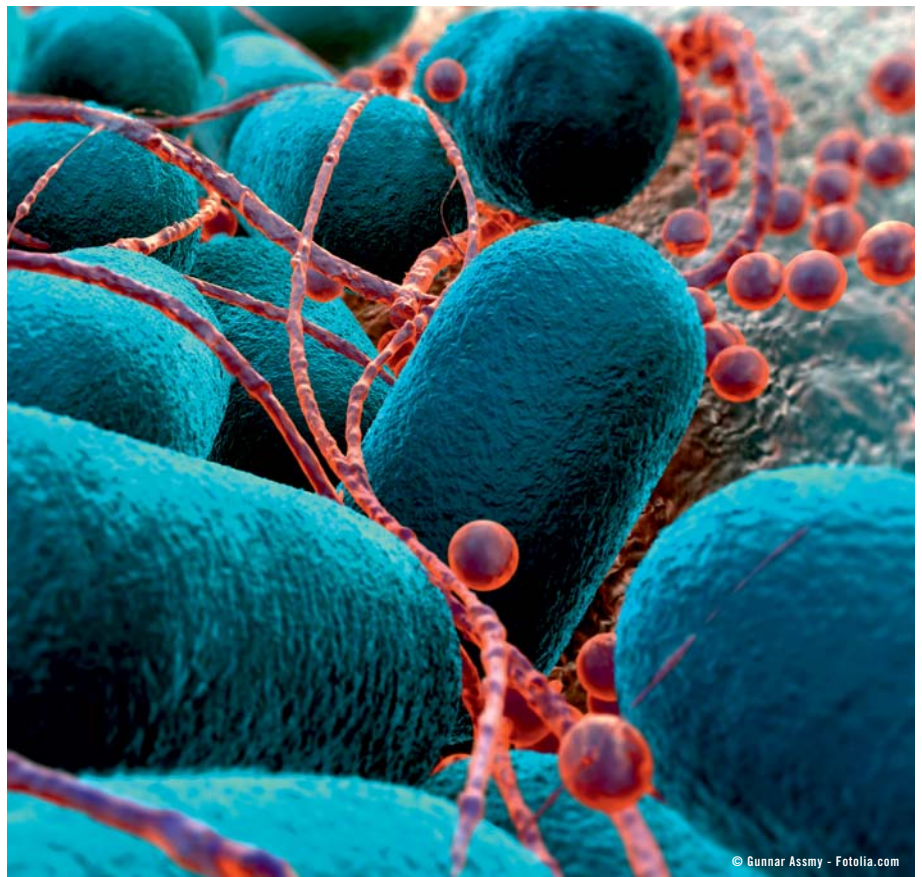


Abb. 1: Von Mai bis Juli 2011 kam es vor allem in Norden Deutschlands zu einem großen Ausbruch von Erkrankungsfällen des hämolytisch-uräemischen Syndroms und blutiger Diarrhöen im Zusammenhang mit Infektionen durch enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC) des Serotyps O104:H4, der Shigatoxin-2-positiv ist.

weil durch die Frischplasmagabe der Gradient zwischen Interstitium und Blut niedriger war. Durch die Gabe von Frischplasma haben wir möglicherweise auch Faktoren zugeführt, die den Endothelschaden verstärkt haben könnten (z. B. Komponenten des Komplementsystems). Bei den Immunadsorptionsbehandlungen hingegen verabreichten wir nach der zweiten Sitzung ivIg zum Infektionsschutz. ivIg können allerdings auch selbst die Immunantwort modulieren, indem sie Stx und verschiedene *E. coli*-Oberflächenantigene binden.

Fazit

Zusammenfassend und retrospektiv war beim aktuellen EHEC-O104:H4-Ausbruch das EHEC-assoziierte HUS eine selbstlimitierte Erkrankung, bei welcher möglicherweise IgG-Antikörper bei der Pathogenese der neurologischen Komplikationen eine Rolle spielen.

Die adäquate Therapie des EHEC-assoziierten HUS bei Erwachsenen bleibt offen. Es ist zu diskutieren, ob zunächst eine rein supportive Therapie ausreichend ist – wie es auch bei Kindern gehandhabt wird –, um dann erst bei Auftreten von neurologischen Symptomen entweder eine Plasmapherese mit Albumin als Substitutionslösung oder

alternativ eine Immunadsorption mittels Protein-A-Säule durchzuführen.

LITERATUR

- 1 Moschkowitz E. Arch Intern Med 1923; 36: 89-93.
- 2 Gasser C et al. Schweiz Med Wschr 1955; 85: 905-9.
- 3 Rock GA et al. N Engl J Med 1991; 325: 393-7.
- 4 Furlan M et al. N Engl J Med 1998; 339: 1578-84.
- 5 Tsai HM, Lian EC-Y. N Engl J Med 1998; 339: 1585-94.
- 6 Noris M, Remuzzi G. N Engl J Med 2009; 361: 1676-87.
- 7 Michael M et al. Am J Kidney Dis 2009; 53: 259-72.
- 8 Noris M, Remuzzi G. Nature Rev Nephrol 2009; 5: 186-8.
- 9 Boyer O, Niaudet P. Int J Nephrol 2011; Epub 2011 Aug 17.
- 10 Carter AO et al. N Engl J Med 1987; 317: 1496-500.
- 11 Dundas S et al. Lancet 1999; 354: 1327-30.
- 12 Frank C et al. N Engl J Med 2011; Epub Jun 22.
- 13 Mellmann A et al. PLoS One 2011; 6:e22751. Epub 2011 Jul 20.
- 14 Greinacher A et al. Lancet 2011; Epub Sept 2.
- 15 Nolasco LH et al. Blood 2005; 106: 4199-209.
- 16 Ward DM. J Clin Apher 2011; Epub Aug 31.
- 17 Staudt A et al. Circulation 2002; 106: 2448-53.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Sylvia Stracke
Bereich Nephrologie und Rheumatologie
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A
Zentrum für Innere Medizin
Universitätsmedizin Greifswald
Friedrich-Löffler-Straße 23 a, 17475 Greifswald
sylvia.stracke@uni-greifswald.de



Prof. Dr. Matthias Girndt

Beim Nierenkranken Vitamin D und Calcimimetika

Matthias Girndt, Halle (Saale)

Betrachtet man die Vitamin-D-Versorgung des Menschen, so sind die Blutspiegel der inaktiven Vorstufe Cholecalciferol (25-OH-D) und des aktiven Metaboliten Calcitriol (1,25-OH₂-D) von Bedeutung. Für die Plasmakonzentrationen von Cholecalciferol gibt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung Empfehlungen. Ein normaler Plasmaspiegel des 25-OH-D-Vitamins beträgt 30–60 ng/ml (72–144 nmol/l).

Die tägliche Zufuhr im Alter unter 65 Jahren soll 5 µg, über 65 Jahren 10 µg betragen. Ein schwerer Vitamin-D-Mangel wird bei Plasmakonzentrationen unter 5 ng/ml festgestellt. Diese Werte gelten für die Allgemeinbevölkerung. Im Alter über 70 Jahren finden sich im Schnitt Plasmakonzentrationen von unter 15 ng/ml [1], ein Vitamin-D-Mangel ist somit im Alter ausgesprochen häufig. Quellen der Vitamin-D-Zufuhr sind tierische Produkte, vor allem Fisch, die uns das D3-Vitamin liefern. Pflanzliche Produkte, hierunter vor allem Pilze, liefern uns D2-Vitamin. In der Haut wird unter dem Einfluss von Sonnenlicht ebenfalls das D3-Vitamin synthetisiert. D2 und D3 sind wahrscheinlich für die Synthese des aktiven Vitamin-D-Metaboliten Calcitriol äquivalent. Aktives Calcitriol unterscheidet sich von Cholecalciferol durch eine zusätzliche Hydroxylierung am C-Atom eins. Calcitriol weist eine tausendfach höhere Rezeptoraffinität, jedoch eine um den Faktor 1000 niedrigere Plasmakonzentration auf. Die Halbwertszeit von Cholecalciferol liegt im Bereich von 25–30 Tagen, während die des aktiven Metaboliten nur 4–8 Stunden beträgt.

Beim Gesunden sind zahlreiche Korrelationen zum Cholecalciferolspiegel festgestellt worden, u. a. den Lipidstoffwechsel betreffend, den Blutdruck, das Renin-Angiotensin-System oder die Inflammation [2]. Die Substitution von Cholecalciferol bessert beim Gesunden den Fettstoffwechsel und den Blutdruck. Zahlreiche primär zur Osteoporoseprophylaxe durchgeführte Studien legen einen günstigen Effekt der Vitamin-D-Supplementation auf die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung nahe [3].

Bei chronischer Niereninsuffizienz finden sich deutlich verminderte Cholecalciferol-Spiegel im Blut. Eine Substitution von inaktivem Cholecalciferol ist bei chronischer Nierenkrankheit ohne Dialysepflicht mit

einer geringeren und späteren Ausprägung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) assoziiert [4]. In Observationsstudien konnte wiederholt gezeigt werden, dass ein schwerer Vitamin-D-Mangel beim Nierenkranken mit höherer Sterblichkeit vergesellschaftet ist. Für eine routinemäßige Substitution bei Cholecalciferol-Mangel spricht, dass nicht nur überhöhte, sondern auch verminderte Vitamin-D-Werte mit einer vermehrten Gefäßverkalkung assoziiert sind [5]. Die KDOQI-Leitlinien empfehlen eine generelle Substitution bei Vitamin-D-Mangel beim Nierenkranken. Ob eine Cholecalciferol-Substitution auch bei Patienten sinnvoll ist, die aktives Calcitriol zur Therapie erhalten, ist unklar. Alle dokumentierten Vitamin-D-Effekte werden über den Vitamin-D-Rezeptor (VDR) vermittelt. Somit ist eine Wirksamkeit von Cholecalciferol in Anwesenheit ausreichender Calcitriol-Konzentrationen eher unwahrscheinlich.

Calcitriol wird nicht zu Substitution bei Vitamin-D-Mangel, sondern lediglich zur Therapie des sHPT eingesetzt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Nebenschilddrüsenzelle bei sHPT eine verminderte Vitamin-D-Sensitivität aufweist, da sie weniger VDR exprimiert. Somit werden höhere, therapeutische, Dosen an Calcitriol benötigt. Diese sind mit der Gefahr der Hyperkalzämie und Gefäßverkalkung assoziiert. Die Leitlinie der KDIGO zum Knochen- und Mineralstoffwechsel empfiehlt, die PTH-Werte in den Bereich des 2–9fachen des oberen Normwertes des jeweiligen Assays abzusenken. Eine zu starke Suppression von PTH wird mit dem Auftreten einer adynamen Knochenerkrankung assoziiert, die mit Frakturen und einer reduzierten Pufferfunktion für Calcium im Blut einhergeht.

Die KDIGO-Leitlinien treffen keine eindeutige Aussage, welches Therapeutikum für die Parathormonsenkung am besten geeignet

ist. Nebeneinander stehen hier Calcitriol, neuere Vitamin-D-Analoga und Calcimimetika. Insbesondere muss auch an die Kombinationstherapie aus diesen Substanzen gedacht werden. Die gute Effektivität von Cinacalcet zur Senkung des Parathormons ist inzwischen in mehreren Studien dokumentiert [6]. Noch weniger klar ist, ob Cinacalcet auch eine Regression hypertrophierter Nebenschilddrüsen erreichen kann. Eine kleine Studie mit hochauflösendem Ultraschall legt nun nahe, dass zumindest deutlich vergrößerte Nebenschilddrüsen unter Cinacalcet regredient sein können [7]. Die ADVANCE-Studie [8] zeigt zwar keine Regredienz einer Gefäßverkalkung unter Cinacalcet, jedoch eine weniger rasche Progredienz von kardialen Klappenverkalkungen. Zusammenfassend ist zu empfehlen, einen Vitamin-D-Mangel bei chronischer Niereninsuffizienz ohne Calcitriol-Therapie zu substituieren. Ob unter Calcitriol-Therapie eine solche Substitution ebenfalls hilfreich ist, bleibt umstritten, Schaden tut sie nicht. In der sHPT-Behandlung ist nach bisheriger Studienlage keine Substanz eindeutig den anderen überlegen. Somit sind unter Berücksichtigung von Calcium, Phosphat und Parathormon sowohl Calcitriol als auch Vitamin-D-Derivate und Cinacalcet in einem therapeutischen Konzept einzusetzen. Wichtig ist hierbei auch die Einbeziehung der Phosphatsenkerstrategie in die Therapie, da die Calciumlast aus dieser Behandlung bei der Verwendung des sHPT-Therapeutikums berücksichtigt werden muss.

LITERATUR

- 1 van der Wielen RP et al. Lancet 1995; 346: 207-10.
- 2 Holick MF. N Engl J Med 2007; 357: 266-81.
- 3 Autier P et al. Arch Intern Med 2007; 167: 1730-7.
- 4 Ravani P et al. Kidney Int 2009; 75: 88-95.
- 5 Shroff R et al. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 1239-46.
- 6 Cunningham J et al. Kidney Int 2005; 68: 1793-800.
- 7 Komaba H et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 2305-14.
- 8 Raggi P et al. Nephrol Dial Transplant 2010.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Matthias Girndt
Klinik für Innere Medizin II
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Straße 40, 06120 Halle (Saale)
matthias.girndt@medizin.uni-halle.de



Prof. Dr. Kerstin Amann

Pathologie der alternden Niere

Kerstin Amann, Erlangen

Wir befinden uns in einem Zeitalter einer immer älter werdenden Bevölkerung und damit immer älter werdender Patienten. Aktuelle Hochrechnungen gehen davon aus, dass es im Jahre 2030 in Europa ca. 22 % Über-65-Jährige und im Jahre 2050 ca. 24 % Über-85-Jährige geben wird. Für das Fachgebiet der Nephrologie ist weiterhin bedeutsam, dass es im höheren Lebensalter zu einer Akzeleration von terminalem Nierenversagen kommt; d. h. es sind zunehmend mehr nierenkranke ältere Patienten zu betreuen. Diese Entwicklung wird sowohl an die behandelnden Ärzte als auch an das Gesundheitssystem spezielle Anforderungen stellen.

Die Niere unterliegt als sekretorisch wie endokrin hochaktives Organ sowohl allgemeinen zell- als auch nierenspezifischen physiologischen Alterungsvorgängen. Altersbedingte Veränderungen der Niere betreffen zum einen die Nierenstruktur per se im Sinne von interstitieller Fibrose, Verlust von funktionellem Tubulusgewebe, Sklerosierung, Verlust von Glomeruli und Arterio-Arteriolosklerose (Abb. 1), zum anderen auch die Nierenfunktion im Sinne einer Abnahme der glomerulären Funktion. Insbesondere auch eine verminderte Regenerationskapazität bei akuter oder chronischer Nierenschädigung wird mit zunehmendem Alter beschrieben [1].

Während die Niere bei Kindern und Jugendlichen eine erstaunliche regenerative Kapazität aufweist, die in der Lage ist, auch die schwersten glomerulären oder tubulären Schäden vollständig zu reparieren [2], ist dies mit zunehmendem Lebensalter nur noch sehr eingeschränkt der Fall. So verwundert es nicht, dass chronische Nierenerkrankungen mit zunehmendem Alter vermehrt auftreten und damit die erhöhte Lebenserwartung in westlichen und Entwicklungsländern per se zu einer Zunahme dieser Erkrankungen führt.

Diese altersbedingten Nierenveränderungen haben direkte Konsequenzen für die Entstehung, das Fortschreiten und die Behandlung akuter und chronischer Nierenschäden, aber auch für die Nierentransplantation, da zunehmend Organe älterer Patienten transplantiert werden.

Neben der eingeschränkten regenerativen Kapazität der alternden Niere können auch minimale angeborene oder erworbene Unterschiede in der Nierenanatomie oder der Nierenfunktion durch den Alterungs-

prozess und die damit einhergehenden Veränderungen manifest werden. Unter den verschiedenen Ursachen chronischer Nierenerkrankungen und den unterschiedlichen auf sie einwirkenden Einflüssen wurde einer möglichen Rolle einer primär bei Geburt oder sekundär im Rahmen von Erkrankungen verminderten Nephronenzahl bislang nur eine geringe Rolle zugeschrieben. Für Veränderungen der Nierenfunktion im Alter haben diese aber möglicherweise eine besondere Bedeutung.

Primär vorhandene Nephrone

Aufgrund experimenteller Beobachtungen und Daten aus Autopsiestudien ist davon auszugehen, dass die Zahl primär vorhandener Nephrone einen langfristigen Einfluss

auf die Nierenfunktion und evtl. auch die Hypertonieentstehung hat. Die in der Literatur angegebenen Werte der Nephronenzahl pro Niere, die ganz überwiegend aus Autopsiestudien stammen, weisen jedoch eine extreme interindividuelle Schwankungsbreite auf. Die Werte reichen je nach verwendeter Methode von 33 1000–2 000 000 Glomeruli pro Niere, ohne dass Geschlechtsunterschiede vorhanden wären [3, 4]. In der größten Autopsieserie an 208 Erwachsenen, die eines plötzlichen oder unerwarteten Todes verstarben, fand sich eine um den Faktor 10 unterschiedliche Zahl an Nephronen, ein um den Faktor 5 unterschiedliches mittleres glomeruläres Volumen sowie eine 13,5fach unterschiedliche Gesamfiltrationsfläche der Niere [5].

In allen Autopsiestudien fand sich jedoch eine signifikante Abnahme der Glomeruluszahl pro Niere mit zunehmendem Alter. In der Studie von Nyengaard und Bendtsen war dies am ausgeprägtesten ab einem Alter von 60 Jahren [6]. In den größeren Autopsiestudien ergab sich aus dem beobachteten altersabhängigen kontinuierlichen Verlust an Glomeruli zwischen dem 18. und 70. Lebens-

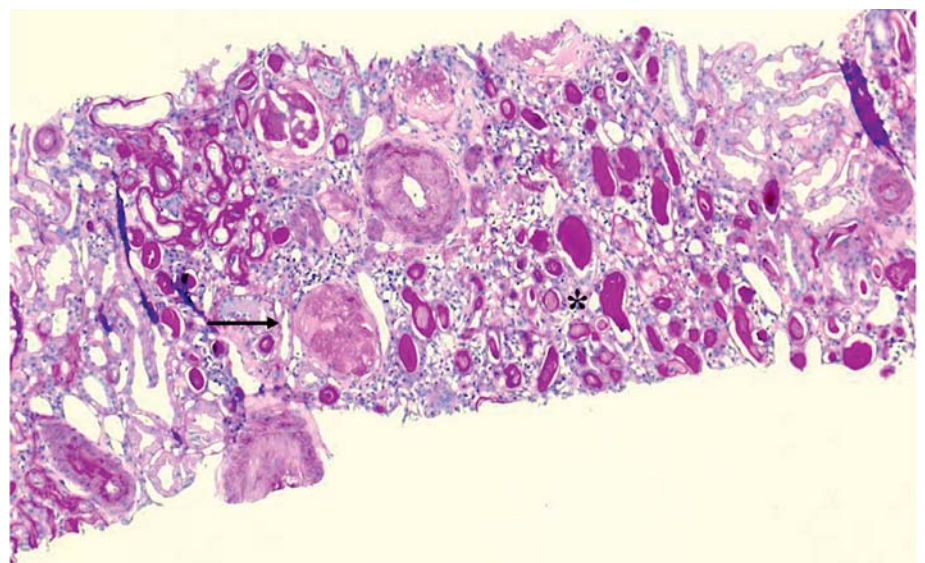


Abb.1: Altersbedingte Nierenveränderungen (65-jähriger männlicher Patient). Neben einer deutlichen Wandverdickung der intrarenalen Arterien zeigen sich ischämische Glomerulusveränderungen mit verdickten und stärkergradig gefältelten glomerulären Basalmembranen und zunehmender glomerulärer Verödung (→) sowie eine Tubulusatrophie mit umgebender interstitieller Faservermehrung bis hin zu einer sogenannten Struma renalis (*).



Abb. 2: Ein Verständnis der Prozesse der Nierenalterung und ihre Abgrenzung gegenüber einer Nierenschädigung ist essenziell für die Betreuung älterer Patienten.

jahr ein errechneter Verlust von 4527 Glomeruli pro Niere und Lebensjahr. Darüber hinaus wurde eine signifikante Korrelation zwischen Glomeruluszahl und Nierenmasse gefunden, was dafür spricht, dass das Nierengewicht im Falle der Nierentransplantation, bzw. das klinisch in der Regel mittels Ultraschall bestimmte Nierenvolumen bei Erwachsenen grobe Anhaltspunkte für die Abschätzung der vorhandenen Glomeruluszahl liefern können [7, 8]. Diese altersabhängige Abnahme der Nephronenzahl kann bei Individuen, die anlagebedingt oder infolge äußerer Einwirkungen im unteren Bereich der Nephronenausstattung liegen, bzw. nur eine Einzelniere haben, dazu führen, dass die kritische Nephronenzahl, die funktionell durch eine Hyperfiltration der verbleibenden Glomeruli kompensiert werden kann, unterschritten wird. Dieser Prozess

wird von einigen Autoren als eine mögliche Ursache der Blutdruckerhöhung im höheren Lebensalter, der sogenannten Altershypertonie, diskutiert.

Die altersabhängige Abnahme der regenerativen Kapazität der Niere betrifft v. a. das Tubulusepithel, welches aufgrund des hohen Stoffwechsels und der zahlreichen energieverbrauchenden Transportprozesse empfindlich ist für akute und chronische Schäden. Akute Tubulusepithelläsionen, wie sie infolge einer Hypoxie oder Ischämie bzw. einer toxischen Schädigung entstehen und z. B. im Rahmen von Kadavernierentransplantationen regelhaft in Nullbiopsien zu sehen sind, können unter physiologischen Bedingungen innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen komplett regenerieren. Bei älteren Patienten sind diese Reparaturvorgänge jedoch limitiert, so dass ältere Patienten mit akutem

Nierenversagen deutlich längere Verläufe und nicht selten keine komplette Erholung der Nierenfunktion zeigen. Auch finden sich bei der Kadavernierentransplantation älterer Organe deutlich längere postoperative Phasen mit akuten Tubulusepithelläsionen und verzögerter Transplantatfunktion.

Schlussfolgerung und Ausblick

Das breite Spektrum an altersbedingten Struktur- und Funktionsveränderungen der Niere konnte in der vorliegenden Übersicht nur teilweise und in groben Zügen skizziert werden. Vor dem Hintergrund des zunehmenden Durchschnittsalters der Bevölkerung wird der Aspekt der Nierenalterung zunehmend an Bedeutung in der experimentellen und klinischen Nephrologie gewinnen. Es ist zu hoffen, dass wir zukünftig durch kombinierte morphologische, molekulare und funktionelle sowie insbesondere multidisziplinäre Ansätze die Pathomechanismen der Nierenalterung besser verstehen und ggf. zumindest in Teilaspekten evtl. auch positiv beeinflussen können.

LITERATUR

- 1 McLachlan et al. Am J Pathol 1977; 121: 65-78.
- 2 Benz et al. Clin Nephrol 2007; 67, 240-4.
- 3 Merlet-Benichou et al. Lab Invest 1999; 79: 515-27.
- 4 McLachlan et al. Am J Pathol 1977; 121: 65-78.
- 5 Hughson et al. Kidney Int 2003; 63: 2113-22.
- 6 Nyengaard et al. Anat Rec 1992; 232: 194-201.
- 7 Spencer et al. Am J Kid Dis 2001; 37: 915-20.
- 8 Singh et al. Am J Kid Dis 2004; 43: 254-9.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Kerstin Amann
Nephropathologische Abteilung
Pathologisches Institut
Universität Erlangen-Nürnberg
Krankenhausstraße 8-10
91054 Erlangen
kerstin.amann@uk-erlangen.de

ANKÜNDIGUNG

30.11. bis 3.12.2011

DIVI Kongress 2011 11. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin

TAGUNGORT

Congress Center Leipzig

KONGRESSPRÄSIDENT

Prof. Dr. med. Gerhard Jorch
Universitätskinderklinik, 39120 Magdeburg

www.divi2011.de



SONDERBERICHT

NTX – First-in-class Biological in Europa zugelassen

Überlegene und anhaltende Nierenfunktion unter Belatacept

Die kontinuierliche Verbesserung des Langzeit-Transplantatüberlebens ist eines der wichtigsten Ziele in der Transplantationsmedizin. Mit Belatacept (Nulojix®, Bristol-Myers Squibb) wurde 2011 erstmals ein Costimulationsblocker zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Nierentransplantationen in Europa zugelassen. Durch seine selektivere Wirkweise hilft Belatacept die Nierenfunktion aufrecht zu erhalten. Bereits nach einem Jahr ist die Nierenfunktion unter Belatacept der konventionellen Therapie mit Cyclosporin deutlich überlegen. Dass dieser Vorteil auch über einen Dreijahreszeitraum erhalten bleibt, zeigen aktuelle Studiendaten, die auf einem Symposium anlässlich des 15. Kongresses der European Society for Organ Transplantation (ESOT) am 6. September 2011 in Glasgow vorgestellt wurden.

Es besteht kein Zweifel, die Nierentransplantation (NTX) ist für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz in jeder Hinsicht die beste Therapieoption. Mehrere Studien belegen eine um ca. 10 Jahre höhere Lebenserwartung bei transplantierten Patienten gegenüber vergleichbaren Patienten an Dialyse und das bei deutlich gesteigerter Lebensqualität.

In den letzten drei Jahrzehnten hat die Transplantationsmedizin außerordentliche Fortschritte gemacht. Auf breiter Basis konnten die Erfolgsraten der Transplantationen und die Überlebenszeiten der Patienten nachhaltig verbessert werden. Verantwortlich für diese positive Entwicklung waren in erster Linie Verbesserungen in der Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der akuten Abstoßung. Insbesondere durch die Einführung der Calcineurininhibitoren (CNI) Anfang der 80er Jahre gelang es, die Inzidenz akuter Rejektionen nach NTX drastisch zu reduzieren.

Herausforderung Langzeit-Transplantatüberleben

Ein früher Transplantatverlust durch eine therapieresistente akute Abstoßung ist inzwischen ein eher seltenes Ereignis, wie Professor Klemens Budde, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie, Charité Berlin, ausführte. Und so steht heutzutage auch weniger die Effektivität der Immunsuppression im Mittelpunkt des Interesses als vielmehr deren renale und systemischen Nebenwirkungen. Denn trotz aller Fortschritte bei den frühen Rejektionen, das Langzeit-Transplantatüberleben (>1 Jahr nach NTX) stagniert und hat sich in den letzten 15 Jahren, wenn überhaupt, nur marginal verbessert [1, 2].

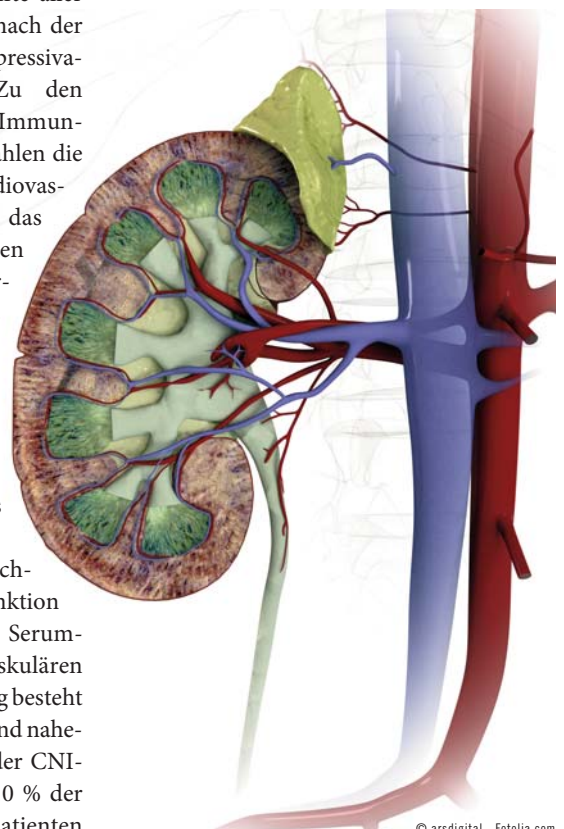
Die Notwendigkeit einer lebenslangen Immunsuppression bei nierentransplantierten Patienten stellt die Transplantationsmediziner vor eine paradoxe therapeutische Situation, zwar können sie mit Hilfe moderner immunsuppressiver Therapiestrategien zuverlässig akute Abstoßungen verhindern, langfristig müssen sie über die Immunsuppression jedoch erhebliche Schäden für das transplantierte Organ bzw. die Gesundheit ihrer Patienten in Kauf nehmen. Der wichtigste limitierende Faktor für das Transplantatüberleben ist der Tod mit funktionierendem Transplantat (death with functioning graft). So stirbt über die Hälfte aller Patienten fünf bis fünfzehn Jahre nach der Transplantation u. a. an Immunsuppressiva-assoziierten Nebenwirkungen. Zu den unerwünschten Wirkungen von Immunsuppressiva auf den Organismus zählen die ungünstigen Einflüsse auf das kardiovaskuläre und metabolische System, das Auftreten von opportunistischen Infektionen, eine erhöhte Tumorzinzidenz und insbesondere das nephrotoxische Potenzial der CNI, die über den fortschreitenden Verlust an Nierenfunktion ihrerseits zu einem entscheidenden unabhängigen Risikofaktor für die kardiovaskuläre Gesundheit und das Überleben der Patienten werden.

So konnten Meier-Kriesche et al. nachweisen, dass zwischen der Nierenfunktion ein Jahr nach NTX, gemessen am Serum-Kreatinin-Wert, und der kardiovaskulären Todesrate ein klarer Zusammenhang besteht [3]. Spätestens 10 Jahre nach NTX sind nahezu 100 % aller Transplantate von der CNI-Nephrotoxizität betroffen und 5–10 % der herz- oder lebertransplantierten Patienten

[4] werden trotz zweier ursprünglich gesunder Nieren 10 Jahre nach TX aufgrund der CNI-Nephrotoxizität dialysepflichtig. „Eine Verbesserung der Nierenfunktion zu erreichen, die auch über einen langen Zeitraum erhalten bleibt, war und ist eine der größten Herausforderungen nach Nierentransplantation“, sagte Professor Josep Grinyó, Universitätshospital Bellvitge, Spanien. Um diese Herausforderung zukünftig zu meistern, bedarf es der Optimierung bestehender Therapieprotokolle mit einer Individualisierung der Immunsuppression und es bedarf neuer selektiver und nebenwirkungsarmer Medikamente.

Selektive Immunsuppression

2011 wurde mit Belatacept (Nulojix®) erstmals seit 10 Jahren wieder ein Immunsuppressivum mit einem neuen Wirkmechanismus zur Initialtherapie nach NTX zugelassen. Durch seine selektivere Wirkweise bei der Prophylaxe der Transplantatabstoßung hilft Belatacept die Nierenfunktion aufrecht zu erhalten. Bereits 2005 erbrachte eine Phase-



II-Studie den Nachweis, dass Belatacept die akute Abstoßung kontrollieren und ein exzellentes Transplantat- und Patientenüberleben ermöglichen kann [5]. In zwei großen multizentrischen, internationalen Phase-III-Studien mit insgesamt mehr als 1200 Teilnehmern wurde Belatacept mit dem CNI Cyclosporin (CsA) nach Nierentransplantation verglichen und zeigte gegenüber CsA ein vergleichbares Sicherheitsprofil mit vergleichbarem Organ- und Patientenüberleben. Bezüglich anderer Endpunkte jedoch erwies sich Belatacept dem CsA als signifikant überlegen. Das betraf vor allem die Nierenfunktion nach einem und nach drei Jahren.

Belatacept

Belatacept zählt pharmakologisch zu den Biologicals. Es ist ein Fusionsprotein aus dem Fc-Fragment des menschlichen IgG1 und der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Antigens CTLA-4. Durch die CTLA-4-Domäne kann Belatacept an die CD80- und CD86-Oberflächenmoleküle von Antigen-präsentierenden Zellen (APC) binden und so die Costimulation der T-Zelle und damit die vollständige Aktivierung unterbinden. Als Fusionsprotein der 2. Generation ist Belatacept eine Weiterentwicklung des zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis bereits seit einigen Jahren zugelassenen Abatacept. Über eine Modifikation der CTLA-4-Bindungsdomäne konnte eine deutlich höhere Bindungsaffinität für CD80/86-Oberflächenmoleküle erreicht werden. Als Resultat wird die CD28-vermittelte Costimulation von T-Zellen noch effektiver blockiert. In vitro inhibiert Belatacept die T-Lymphozytenproliferation und die Synthese der Cytokine Interleukin-2, Interferon- γ , Interleukin-4 und TNF- α .

Als lösliches Protein muss Belatacept in der Erhaltungsphase alle 4 Wochen intravenös verabreicht werden. Die zugelassene Dosierung beträgt 10 mg/kg während der Induktionsphase (insgesamt 6 Infusionen während der ersten 12 Wochen vom Tag der Transplantation an) und danach 5 mg/kg alle vier Wochen als Erhaltungstherapie.

Überlegene Nierenfunktion unter Belatacept

In die multizentrische Phase-III-Studie BENEFIT (Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial) [6] wurden 666 Patienten, die ein Nierentransplantat von lebenden (58 %) oder verstorbenen Spendern (42 %) nach Standardkriterien (SCD) erhalten hatten, 1:1:1 in 3 Studienarme randomisiert. 221 Patienten erhielten Belatacept als initiale

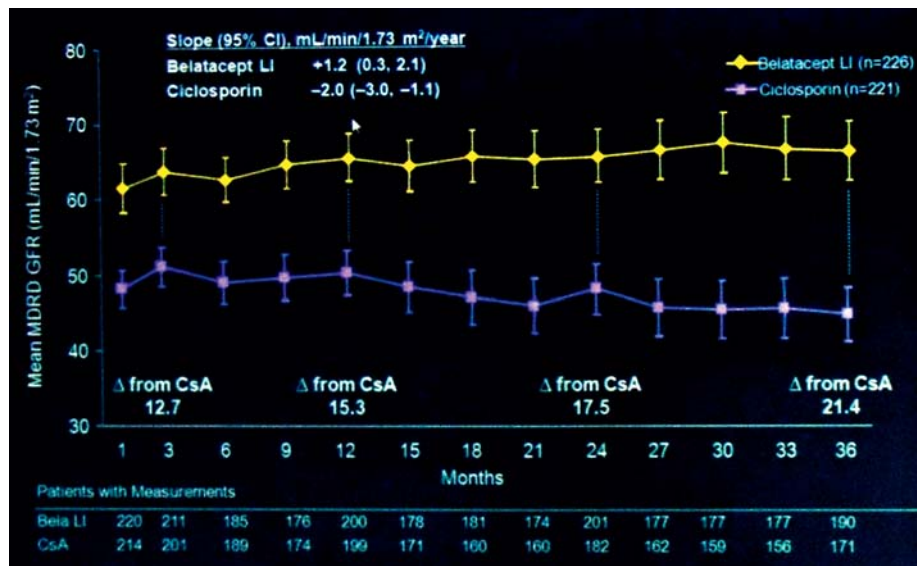


Abb. 1: Die mittlere kalkulierte glomeruläre Filtrationsrate (cGFR) nach drei Jahren war unter Belatacept 21 ml/min höher als unter CsA in BENEFIT [7].

Tab. 1: Bessere Erhaltung der Nierenfunktion unter Belatacept im Vergleich zu CsA über einen Zeitraum von 3 Jahren. cGFR in BENEFIT und BENEFIT-EXT (ITT-Analyse; modifiziert nach [10]).

| cGFR [ml/min/1,73 m ²] | BENEFIT | | BENEFIT-EXT | |
|------------------------------------|-----------------------|-------------|-----------------------|-------------|
| | Belatacept LI (n=226) | CsA (n=221) | Belatacept LI (n=175) | CsA (n=184) |
| 3. Monat | 63,6 | 51 | 45,3 | 37,8 |
| 1. Jahr | 66,4 | 50,1 | 44,8 | 36,5 |
| 2. Jahr | 66,4 | 47,9 | 42,8 | 34,9 |
| 3. Jahr | 66,8 | 44,4 | 42,2 | 31,5 |

Abk.: cGFR, kalkulierte glomeruläre Filtrationsrate; LI, less intensive regime

Immunsuppression in der später zugelassenen niedrigen Dosierung (LI; less intensive), 219 Patienten in einer höheren Dosierung (MI; more intensive) und 221 Patienten erhielten Cyclosporin. Alle Patienten erhielten zusätzlich eine Induktionstherapie mit dem Interleukin-2-Rezeptorantagonisten Basiliximab sowie Steroide und Mycophenolat-Mofetil (MMF) in der Erhaltungstherapie. In einer zweiten zulassungsrelevanten Phase-III-Studie (BENEFIT-EXT) erfolgte der Einschluss von De-novo-Empfängern von Nierentransplantaten nach erweiterten Spenderkriterien (ECD). Mit 543 eingeschlossenen Patienten ist BENEFIT-EXT die bisher größte Studie mit marginalen Spenderorganen. Das übrige Studiendesign und die Dosierungsschemata entsprechen der BENEFIT-Studie.

Primäre Endpunkte (in der ITT-Population) waren jeweils die Nicht-Unterlegenheit von Belatacept beim Überleben mit funktionsfähiger Niere und bei der Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen nach 1 Jahr sowie in BENEFIT die Überlegenheit beim Erhalt der Nierenfunktion (kombinierter Endpunkt: GFR <60 ml/min/1,73m² nach 1 Jahr oder

Abnahme der GFR ≥ 10 mg/min/1,73 m² zwischen Monat 3 und 12).

Nach drei Jahren war Belatacept CsA hinsichtlich des Endpunktes „Überleben mit funktionsfähiger Niere“ nicht unterlegen; dies gilt sowohl für SCD- (BENEFIT: LI-B 92 % vs. CsA 89 %) [7] als auch für ECD-Patienten (BENEFIT-EXT: LI-B 82 % vs. 80 %) [8]. Unter Belatacept wurden in BENEFIT im ersten Jahr höhere Raten und Schweregrade akuter Abstoßungsreaktionen beobachtet (MI-B: 21,9 %; LI-B: 17,3 %; CsA: 7,2 %), die jedoch früh auftraten, in der Regel innerhalb der ersten 3 Monate, und gut auf eine Therapie ansprachen, wie Professor Budde betonte. Insgesamt erhöhten sie nicht die Transplantatverluste in der Intent-To-Treat (ITT)-Gruppe. In BENEFIT-EXT war die Rate akuter Abstoßungen unter Belatacept im Vergleich zur CsA-Gruppe nicht erhöht.

Trotz der höheren Abstoßungsfrequenz in BENEFIT war die Nierenfunktion der Belatacept-Patienten nach einjähriger Behandlung der konventionellen Therapie mit Cyclosporin deutlich überlegen, und dieses Vorteil blieb über den Dreijahreszeitraum

erhalten. Die mittlere kalkulierte glomeruläre Filtrationsrate (cGFR) nach drei Jahren war unter Belatacept 21 ml/min höher als unter CsA in BENEFIT (LI) [7] (Abb. 1) und 11 ml/min höher in BENEFIT-EXT [8] (Tab. 1). In den Protokollbiopsien zeigte sich unter Belatacept eine geringere tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose.

Neben der deutlich besseren Nierenfunktion hatten mit Belatacept behandelte Patienten auch ein besseres kardiovaskuläres und metabolisches Risikoprofil (Tab. 2), wie Prof. Gilles Blanche, University Hospital of Nantes, Frankreich, anhand aktueller 3-Jahresdaten aus BENEFIT zeigen konnte.

Verträglichkeitsprofil von Belatacept

Die Verträglichkeit von Belatacept wurde anhand der gepoolten Daten von drei Belatacept-Studien ausgewertet (1 Phase-II- und

2 Phase-III-Studien) [9]. Diese Studien umfassten 401 Patienten in der zugelassenen LI-Gruppe, 403 Patienten in der MI-Gruppe und 405 Patienten im CsA-Arm. Die gepoolten Daten zeigen, dass die Inzidenz von Todesfällen und Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen unter Belatacept geringer war als unter CsA. Die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen war vergleichbar zwischen Patienten, die Belatacept in der zugelassenen LI-Dosierung erhielten und denen unter CsA. Kumulativ über einen Dreijahreszeitraum waren die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 2\%$) unter Belatacept Harnwegsinfektionen, CMV-Infektionen, Pyrexie, erhöhte Blutkreatininwerte, Pyelonephritis, Diarrhö, Gastroenteritis, Transplantatdysfunktion, Leukopenie, Pneumonie, Basilio-mie, Anämie und Dehydratation.

Epstein-Barr-Virus (EBV)-seronegative Patienten, die Immunsuppressiva erhalten, haben ein besonders erhöhtes Risiko an Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörungen (PTLD) zu erkranken. In den Phase-II- und III-Studien war die Inzidenz einer PTLD bei Belatacept-behandelten Patienten (LI: 1,3 %, 6/472) höher als bei CsA-behandelten Patienten (0,6 %, 3/476). Das Auftreten war am höchsten in der Belatacept-MI-Gruppe (1,7 %, 8/477), die nicht zugelassen ist. Neun der 14 PTLD-Fälle in der Belatacept-Gruppe traten im zentralen Nervensystem (ZNS) auf. Von den 6 PTLD-Fällen in der Niedrigdosis-Gruppe betrafen 3 das ZNS und verliefen tödlich. Die EBV-Serologie muss vor der Gabe von Belatacept abgeklärt werden. Bei Transplantatempfängern, die EBV-seronegativ sind oder deren Serostatus unbekannt ist, ist Belatacept kontraindiziert. Belatacept (Nulojix®) ist in Kombination mit Glukokortikoiden und einer Mycophenolsäure indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Für die Induktionstherapie wird empfohlen, dem Belatacept-basierten Regime einen Interleukin (IL)-2-Rezeptorantagonisten hinzuzufügen.

Die Marktzulassung von Belatacept folgte der Empfehlung des CHMP (Committee for Human Medicinal Products), die für Belatacept auf der Basis der eingereichten Qualitäts-, Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsdaten eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz zog. Die zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien, BENEFIT und BENEFIT-EXT wurden auf sieben Jahre verlängert und werden zum Zeitpunkt ihrer Beendigung den bis dahin größten Umfang an kontrollierten Langzeitdaten bei einer Transplantations-Immunsuppressionstherapie haben.

LITERATUR

- 1 Pascual M et al. N Engl J Med 2002; 346; 8: 580-90.
- 2 Meier-Kriesche HU et al. Am J Transplant 2004; 4: 378-83.
- 3 Meier-Kriesche HU et al. Transplantation 2003; 75: 1291-5.
- 4 Ojo AO et al. Semin Nephrol 2007; 27: 498-507.
- 5 Vincenti F et al. N Engl J Med 2005; 353: 770.
- 6 Vincenti F et al. Am J Transplant 2010; 10: 535-46.
- 7 Vincenti F et al. ATC 2011; Abstract 227.
- 8 Medina Pestana J et al. ATC 2011; Abstract 1088.
- 9 Larsen et al. ATC 2011; Abstract 228.
- 10 Durrbach A et al. ESOT 2011; P-080.
- 11 Vincenti et al. ATC 2011; Oral Presentation 227.

Rüdiger Zart

Tab. 2: Günstigeres kardiovaskuläres und metabolisches Risikoprofil unter Belatacept im Vergleich zu CsA in BENEFIT nach 3 Jahren (modifiziert nach [11]).

| | Belatacept LI (n=226) | CsA (n=221) |
|---|--------------------------|----------------|
| NODAT [n (%)] | 11 (7) | 18 (11) |
| Mittlerer art. Blutdruck [mmHg (SD)] | | |
| • systolisch | 127,7 (16,5) | 133,5 (17,9) |
| • diastolisch | 76,6 (9,8) | 79,5 (9,2) |
| adjustierte mittlere Veränderung von Baseline | | |
| • Non-HDL-Cholesterin [mg/dl] | -2,7 (2,9)* | 16,3 (3,1) |
| • LDL-Cholesterin [mg/dl] | 5 (2,9)* | 15,9 (3,2) |
| • Triglyzeride [mg/dl] | -42,8 (6,3)* | 1,1 (7,0) |
| • HDL-Cholesterin [mg/dl] | 2,6 (0,9) | 4,6 (1,0) |

*p<0,012 vs. CsA; Abk.: LI, less intensive regime; SD, Standardabweichung; NODAT, New-Onset Diabetes after Transplantation

ANKÜNDIGUNG

15. bis 19. Juli 2012

XXIV International Congress of The Transplantation Society

TAGUNGSORT

ICC International Congress Centre Berlin

TAGUNGSPRÄSIDENTEN

Prof. Dr. Peter Neuhaus

Prof. Dr. Wolf O. Bechstein

www.transplantation2012.org



Quelle: Satellitensymposium „The New Generation of Immunosuppression in Kidney Transplantation“ im Rahmen des 15. Kongresses der European Society for Organ Transplantation (ESOT) am 6. September 2011 in Glasgow.

Leistungs- und Kompatibilitätsparameter

Vergleich der Dialysatoren Baxter Xenium+, FMC FX und Gambro Polyflux

Peter Ahrenholz¹, Roland E. Winkler² und Grit Waitz¹

¹ BioArtProducts GmbH, Rostock

² Praxisverband Dialyse und Apherese, Rostock

Xenium-Dialysatoren werden in einem innovativen Produktions- und Design-Prozess hergestellt und bestehen aus der Materialkombination Polyethersulfon/Polyvinylpyrrolidon (Polynephron™). Ziel der Studie war ein direkter Vergleich der Leistungs- und Hämokompatibilitätseigenschaften des High-Flux-Dialysators Baxter Xenium+H21 mit Fresenius FX100 und Gambro PF210H.

Methoden

Acht stabile Patienten aus dem chronischen Hämodialyseprogramm mit 3 Behandlungen/Woche, a.v.-Fistelzugang und 2-Nadel-Dialyse wurden eingeschlossen. Jeder Patient wurde dreimal mit jedem Dialysator-Typ behandelt. Die Blutentnahmen erfolgten jeweils in der Wochenmitte. Die Dialysatorleistung wurde anhand der Vollblut-Clearance für die Substanzen Harnstoff, Phosphat und Beta-2-Mikroglobulin beurteilt.

Für die Beurteilung der Blutverträglichkeit hinsichtlich immunologischer Effekte wurden die Leukozytenzahlen und die Aktivierung des Komplementfaktors C5a bestimmt, während als Parameter für die Thrombogenität die zeitlichen Verläufe der Thrombozytenzahlen und des Aktivierungsfaktors Thrombin-Antithrombin-II (TAT) herangezogen wurden. Parameter, die ausschließlich im Plasma verteilt sind, wurden mit dem Hämatokrit-Werten korrigiert.

Ergebnisse

Für den Clearance-Vergleich der gemessenen Dialysator-Typen wurde für jede Testsubstanz die Vollblut-Clearance K berechnet. Tatsächlich sind jedoch die Testsubstanzen unterschiedlich zwischen Blut-

zellen und Plasma verteilt. Für den Vergleich zwischen den einzelnen Dialysator-Typen sind jedoch nur die relativen Unterschiede interessant, so dass die Vollblut-Clearance verwendet werden kann.

Die Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse des Dialysatorvergleichs für $Q_b = 300$ ml/min, UFR = 600 ml/h (Mittelwerte \pm SEM). Die Dialysatoren Xenium+21 und FX100 unterscheiden sich nicht wesentlich hinsichtlich der Clearance-Daten für Harnstoff, Phosphat und Beta-2-Mikroglobulin. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Oberfläche des FX100 größer ist als die des Xenium+ (2,2 statt 2,1 m²). Die Harnstoff- und Phosphat-Clearance-Werte des PF210H sind jedoch signifikant kleiner als die der Xenium+- und FX-Dialysatoren. Die Beta-2-MG-Clearance des PF210H ist augenscheinlich kleiner als die der beiden Vergleichs-Dialysatoren – wegen der großen Messwertstreuung jedoch ohne Signifikanz.

Für Dialysemembranen ist ein vorübergehender Leukozytenabfall während der Behandlung typisch. Er wird wesentlich verursacht durch die Aktivierung von Monozyten und Granulozyten durch Kontakt mit künstlichen Oberflächen und ist besonders ausgeprägt bei zellulosischen Membranen. Die untersuchten synthetischen Membranen zeigen demgegenüber einen milden, aber signifikanten Leukozytenabfall um 20 % bei 15 min. Die 3 verglichenen Membrantypen unterscheiden sich jedoch nicht signifikant. Die Kontaktaktivierung geht einher mit einem vorübergehenden Anstieg von Komplementfaktoren wie C3a und C5a. Der Vergleich zeigt einen signifikant stärkeren C5a-Anstieg von Polyamix™ des Dialysators

PF210H gegenüber den Vergleichsmaterialien.

Alle untersuchten Dialysator-Typen zeigen einen geringen Abfall der Thrombozytenzahlen von ca. 10 %, der sich im Laufe der Behandlung teilweise wieder erholt. Die Vergleichsdialysatoren unterscheiden sich nicht signifikant.

Auch für die Zeit-Abhängigkeit des Thrombin-Antithrombin-III-Komplexes ergeben sich ähnliche Verläufe, so dass davon ausgegangen werden kann, dass sich die 3 zu vergleichenden Dialysator-Typen hinsichtlich ihrer Thrombogenität nicht unterscheiden.

Schlussfolgerungen

Hinsichtlich der Vollblut-Clearance-Daten Harnstoff, Phosphat und Beta-2-Mikroglobulin gibt es nur geringe, nicht signifikante Unterschiede zwischen den Dialysatoren FX100 und Xenium+H21, gegenüber dem PF210H erweisen sich beide Typen jedoch signifikant überlegen.

Der Anstieg des Komplementfaktors C5a bei dem PF210H ist signifikant größer als bei den Vergleichsdialysatoren FX100 und Xenium+H21, während der Leukozytenabfall keine wesentlichen Unterschiede aufweist. Die Thrombogenität – beurteilt durch den Abfall der Thrombozyten und die Aktivierung von TAT – ist vergleichbar bei den 3 Dialysator-Typen.

Tab. 1: Ergebnisse des Dialysatorvergleichs für $Q_b = 300$ ml/min, UFR = 600 ml/h (Mittelwerte \pm SEM).

| Testsubstanz Clearance [ml/min] | FX100 | Xenium+H21 | PF210H |
|------------------------------------|------------------|-------------------|-----------------|
| Harnstoff | 260,3 \pm 2,5* | 258,6 \pm 2,6** | 251 \pm 2,5 |
| Phosphat | 261,1 \pm 2,4# | 257,7 \pm 1,9## | 236 \pm 1,2 |
| Beta-2-Mikroglobulin | 96,9 \pm 8,2 | 93,2 \pm 6,0 | 75,6 \pm 10,4 |

*FX100 vs. PF210H: p=0,001; **Xenium+H21 vs. PF210H: p=0,02; #FX100 vs. PF210H: p=0,000004; ##Xenium+H21 vs. PF210H: p=0,00001

INFO

MedReport-Archiv
im Internet:
www.medreports.de





Dr. Margret Patecki

Frakturen bei Dialysepatientinnen

Alles „Renale Osteopathie“?

Margret Patecki, Hannover

Die Inzidenz von Frakturen bei Dialysepatienten ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vierfach erhöht [1]. Damit verknüpft ist eine erhöhte Mortalität (RR: 1,92), die 1-Jahres-Mortalität nach einer Hüftfraktur liegt bei 64 % gegenüber 20 % in der Allgemeinbevölkerung [2, 3]. Warum dialysepflichtige Frauen ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko im Vergleich zu dialysepflichtigen Männern und zur Allgemeinbevölkerung haben ist bisher nicht ausreichend untersucht.

Als Risikofaktoren für eine Fraktur beschrieben Jadoul, et al. aus Daten der „Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study“ vorangegangene Frakturen (RR: 3,17), niedriges Serum-Albumin $<3,3$ g/dl (RR: 1,91), Zustand nach Nierentransplantation (RR: 1,76), ein stark erhöhtes Parathormon >900 pg/ml (RR: 1,72), Zeit an der Dialyse >2 Jahre (RR: 1,68), weibliches Geschlecht (RR: 1,59) und Alter (RR: 1,33) [4].

Bei Dialysepatienten können verschiedene Knochenkrankungen zu Frakturen beitragen: die renale Osteopathie mit ihren verschiedenen Subtypen, osteolytische Knochenmetastasen und Osteoporose. Es stellt sich die Frage: Bestehen geschlechterspezifische Unterschiede in der Prävalenz dieser Erkrankungen, die die deutlich erhöhte Inzidenz für Frakturen bei dialysepflichtigen Frauen erklären können?

Renale Osteopathie

Bei der renalen Osteopathie unterscheidet man vier verschiedene Subtypen, die mit unterschiedlicher Prävalenz bei Dialysepatienten auftreten: Heutzutage überwiegen die mit dem sekundären Hyperparathyreoidismus assoziierte Ostitis fibrosa und der adynamische Knochenstoffwechsel, während die Osteomalazie und gemischte Formen nur noch selten vorkommen [5]. Eine histomorphometrische Untersuchung, durchgeführt an 651 Dialysepatienten (329 m, 301 w) zeigte keine geschlechterspezifischen Unterschiede bei den drei deskriptiven Kriterien Bone-Turnover (T), Mineralisation (M) und Knochenvolumen (V) [5]. In der anschließenden logistischen Regressionsanalyse fand sich jedoch ein Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und niedrigem Knochenvolumen ($p < 0,01$) bei weißen Patienten. Das Knochenvolumen wird in der Spongiosa gemessen und ist sowohl beim adynamischen

Knochenstoffwechsel als auch bei der Osteoporose erniedrigt.

Knochenmetastasen

Für Dialysepatienten konnte eine höhere Inzidenz von Karzinomen der Niere (RR: 3,6), der Blase (RR: 1,5), der Schilddrüse und anderer endokriner Organe (RR: 2,28) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nachgewiesen werden [7]. Besonders bei Nierenkarzinomen kommt es in Knochenmetastasen zu einer verstärkten Stimulation der Osteoklasten mit konsekutiver Osteolyse [8]. Dialysepflichtige Frauen haben gegenüber dialysepflichtigen Männern ein höheres Risiko für Nierenkarzinome (RR: 4,6 vs. 3,2) [9]. Allerdings fehlen Statistiken für die Häufigkeit von osteolytischen Knochenmetastasen bei Dialysepatienten.

Osteoporose

2003 lag nach Aussage der BoneEva-Study bei 7,8 Millionen Deutschen eine Osteoporose vor, davon waren 6,5 Millionen Frauen [10]. Zur Prävalenz der Osteoporose bei Dialysepatienten liegen keine ausreichenden Daten vor. Da zusätzlich zu den klassischen Risikofaktoren einer Osteoporose dialyseabhängige Faktoren, wie z. B. Zeit an der Dialyse, Parathormonveränderungen, evtl. Glukokortikoid-Therapie bei Zustand nach Nierentransplantation und frühe Menopause [11], hinzukommen [12], ist mit einer erhöhten Prävalenz der Osteoporose bei Dialysepatienten und insbesondere bei dialysepflichtigen Frauen zu rechnen. Einzelne kleinere Untersuchungen bestätigen diese Vermutung: So zeigten Huang et al. an 63 Hämodialysepatienten aus Taiwan eine Osteoporose-Prävalenz von 21 % für Frauen gegenüber 6 % bei Männern, ermittelt durch DEXA-Messung an Femur und LWS [13]. Orlic et al. konnten bei hämodialysepflichtigen Frauen eine generell niedrigere Knochendichte im Vergleich zu hämodialysepflichtigen Männern nachweisen [14].

Fazit und Ausblick

Die Ursachen für die erhöhte Inzidenz von Frakturen bei Dialysepatientinnen können



aufgrund der spärlichen Datenlage nur vermutet werden. Es ergeben sich Hinweise darauf, dass der entscheidende Unterschied zwischen den Geschlechtern in einer erhöhten Prävalenz der Osteoporose bei dialysepflichtigen Frauen begründet ist.

Vor dem Hintergrund der deutlich erhöhten Mortalität nach Frakturen ist es erschreckend, wie schlecht die Datenlage und die Versorgung der Osteoporose bei Dialysepatienten sind. Erklärung dafür können die vielen ungelösten Probleme sein, auf die man im Umgang mit einer vermuteten Osteoporose im Dialysealltag stößt. Dazu gehören:

- Unklarheiten bei der Diagnostik: Darf man der DEXA-Untersuchung vertrauen?
- Unklarheiten über die Bedeutung von weiteren Surrogatparametern des Knochenstoffwechsels (z. B. FGF-23, Osteocalcin)
- fehlende Knochenhistologie vor Therapie

- eingeschränkte Therapieoptionen der Knochenerkrankungen bei Dialysepatienten
- fehlende standardisierte Kriterien für ein Therapiemonitoring

Um einige dieser Probleme zu lösen, und damit die Patienten leichter einer adäquaten Osteoporosebehandlung zuführen zu können, planen wir zurzeit eine multizentrische Studie. Ziel ist die Identifikation von verlässlichen Surrogatparametern anhand des „Goldstandards“ (Knochenhistologie), die den Knochenstatus vor und während einer Therapie ausreichend sicher widerspiegelt.

LITERATUR

- 1 Alem AM et al. *Kidney Int* 2000; 58(1): 396-9.
- 2 Mittalhenkle A et al. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 672-9.
- 3 Coco M, Rush H. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1115-21.
- 4 Jadoul M et al. *Kidney Int* 2006; 70: 1358-66.

- 5 Malluche HH et al. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 1): i9-i13.
- 6 Malluche HH et al. *J Bone Miner Res* 2011; 26(6): 1368-76.
- 7 Maisonneuve P et al. *Lancet* 1999; 354: 93-9.
- 8 Wood SL, Brown JE. *Cancer Treat Rev.* 2011; Jul 28 [Epub ahead of print].
- 9 Steward JH et al. *JASN* 2003, 14: 197-207.
- 10 Häussler B et al. *Osteoporos Int* 2007; 18: 77-84.
- 11 Jang C et al. *MJA* 2001; 175: 298-301.
- 12 Nickolas TL et al. *Kidney Int* 2008; 74(6): 721-31.
- 13 Huang G et al., Chu T, Lou M, Hwang S, Yang R. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009; 10: 60.
- 14 Orlic L et al. Crncevic Z, Pavlovic D, Zaputovic L. *Renal Failure* 2010; 32: 300-8.
- 15 Moe S et al. *Kidney Int* 2006; 69: 1945-53.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Margret Patecki
Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
patecki.margret@mh-hannover.de



Prof. Dr. Claudia Barth

Migranten an der Dialyse

Claudia Barth, Neu-Isenburg

Seit den 50er Jahren wurden von der Bundesregierung Zuwanderer angeworben, zunächst aus Italien, Spanien und Griechenland, seit 1960 aus der Türkei. Erst im Jahre 2000 erfolgte die Aufforderung des Deutschen Bundestages an die Bundesregierung, einen jährlichen Migrationsbericht zu erstellen. Die Zuwanderungszahlen liegen zwischen 600.000 und 850.000 pro Jahr, angegeben seit 1997. Das Bundesgesundheitsblatt hat 2006 das Thema Gesundheit und Migration in Methodik und Umsetzung aufgegriffen.

Damit stellt sich in der nephrologischen Versorgung die Frage, wie ist die Gruppe dialysepflichtiger Migranten charakterisiert und wie können Therapien individuell abgestimmt werden.

Migrationsforschung

Optimale Voraussetzungen sind die Erhebung von Daten zu Geburtsland, Geburtsland der Eltern, Angabe der Generation im Zuwanderungsland, Alter bei Zuwanderung; neben weiteren Faktoren wie u. a. Gesundheitsversorgung im Heimatland, Status der Einbürgerung. Diese Vollständigkeit liegt selten in Observationstudien vor.

Das KfH (Kuratorium für Dialyse und Nie-

rentransplantation e.V.) versorgt ca. ein Viertel der deutschen Dialysepatienten in 200 Zentren und 15 Zentren spezialisiert auf nierenkranke Kinder und Jugendliche. Seit 1999 werden alle Behandlungs- und Laborparameter im Qualitätssicherungssystem QiN des KfH dokumentiert nach Einwilligung in die Teilnahme. In dieser Datenbank befinden sich im Beobachtungszeitraum 1999–2010 longitudinale Behandlungsparameter von >46.000 Dialysepatienten. Die vom Patienten angegebene Nationalität definiert die Gruppe der Migranten. Andere der o. g. spezifischen Parameter sind nicht vorhanden.

Demografie von Migranten an der Dialyse

Die Anzahl aller dialysepflichtigen Migranten von 1999–2010 betrug 2948, davon waren 1002 türkischer Herkunft und stellen die mit Abstand größte Gruppe der 104 vertretenen Nationalitäten, gefolgt von Italien, Griechenland und den Balkanstaaten. Der prozentuale Anteil aller Migranten an der Dialysepopulation des KfH liegt bei konstant 7 % seit 2005 und unterstreicht die Wichtigkeit dieser Analyse. Um statistisch homogene Gruppen zu vergleichen, wurden schwerpunktmäßig türkische Patienten deutschen Patienten gegenübergestellt.

Die deutschen Patienten sind ca. 10 Jahre älter als die Migranten (65,5 vs. 55,5 [Türken 55,8] Jahre) bei gleicher Geschlechterverteilung. Die Diagnose Diabetes mellitus mit 38 % ist in allen Gruppen gleich verteilt. Die türkischen Patienten haben eine signifikant geringere Komorbidität bei KHK, Herzinsuffizienz, periphere vaskulären Erkrankungen sowie Malignomen im Vergleich zur



desamt für Migration und Flüchtlinge]) kritisch beschrieben, sind Mortalitätsanalysen aufgrund der Methodik, fehlender internationaler Definitionen und damit Vergleichbarkeit mit Vorsicht bzgl. möglicher Einflussfaktoren, z. B. Umweltfaktoren, zu interpretieren. Weitere Analysen mit abgestimmter Methodik sind hierzu erforderlich.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Claudia Barth
Kuratorium für Dialyse und
Nierentransplantation e.V.
Martin-Behaim-Straße 20
63263 Neu-Isenburg
claudia.barth@kfh-dialyse.de

ANKÜNDIGUNG

14. bis 17. April 2012

118. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V.

TAGUNGORT

Wiesbaden

KONGRESSPRÄSIDENT

Prof. Dr. Joachim Mössner

KONGRESSORGANISATION (PCO)

m:con – mannheim:congress GmbH
Rosengartenplatz 2
68161 Mannheim

KONGRESSEKRETARIAT

Universitätsklinikum Leipzig AöR
Department für Innere Medizin, Neurologie und
Dermatologie
Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und
Rheumatologie
Liebigstraße 20
04103 Leipzig
Cornelia.Prufer
@medizin.uni-leipzig.de
Janet.Herrmann
@medizin.uni-leipzig.de



der älteren deutschen Population. Nach Adjustierung auf das Alter besteht eine Signifikanz für KHK und periphere vaskuläre Erkrankungen. Die Diagnose Depression, zusätzlich beeinflusst durch kulturelle Faktoren und individuellen Erfolg der Integration, ist nicht signifikant geringer in der deutschen Population (14 % vs. 16 %). Betrachtet man hier den Einfluss des Alters, so zeigt sich eine Verstärkung der Depression.

Behandlungsparameter

Hier stellt sich die Frage, welche Parameter kulturell beeinflusst sind und besondere Aufmerksamkeit bei der Aufklärung erfordern. Eine geringfügig längere Dialysezeit pro Sitzung spiegelt sich in einem signifikant höheren spKt/V in der Migrantenpopulation wider (1,52–1,54 vs. 1,46 [Deutsche]).

Im Gegensatz zum vom Patienten nicht beeinflussbaren Anämiemanagement ist das von der Ernährung abhängige Phosphat signifikant bei allen Migranten erhöht (1,77 vs. 1,74 mmol/l). Das Parathormon liegt um 13 % höher. Cholesterinwerte sind bei allen Migranten, insbesondere den türkischen, signifikant niedriger.

Groß sind die Unterschiede im Blutdruck vor der Dialyse. Die Deutschen beginnen die Dialyse mit einem Blutdruck von 133 mmHg, alle Migranten inkl. der türkischen Patienten mit 138/139 mmHg. In Korrelation sind die interdialytischen Gewichtszunahmen bei Migranten inkl. der Türken deutlich höher (2,3–2,4 vs. 1,9 kg). Durch Normierung auf das Sollgewicht ist der Blutdruck nach der Dialyse vergleichbar. Die Blutzuckereinstellung ist bei den türkischen Migranten mit einem HbA1c von 7,1 vs. 6,5 signifikant schlechter. Es ergeben sich folgende Handlungsfelder: Verbesserung der Blutdruckeinstellung durch besseres Verständnis/

Kontrolle der interdialytischen Gewichtszunahmen, verbesserte Phosphat- und Blutzuckereinstellung durch wiederholte kulturell angepasste Ernährungsberatung.

Von 208 KfH-Nierenzentren haben 45 Zentren einen Migrationsanteil von >10 %, 39 Zentren von 5–10 %. Ein deutlicher Anteil von Patienten mit Migrationshintergrund wird in 5 Kinderdialysen sowie in den Großstädten Köln, München, Berlin, Frankfurt, Dortmund, Düsseldorf, Nürnberg, Hannover und Bremen behandelt. Die Identifikation der o. g. spezifischen, nicht überraschenden Problemfelder von dialysepflichtigen Migranten in dieser Untersuchung unterstützt deren strukturierte Berücksichtigung in der täglichen Praxis.

Die Interkulturalität muss bewusst werden, mehr Verständnis dafür entwickelt werden und in die Kommunikation zwischen dem ärztlichen und Pflege team mit dem Patienten einfließen. Sprachbarrieren, Religion und Kulturkreis, genderspezifische Besonderheiten sollten Berücksichtigung finden. Dieser gegenseitige Prozess hilft auch dem gegenseitigen Verstehen der Bedeutung von Schmerz, Krankheit und Gesundheit medizinisch, kulturell und sozioökonomisch.

Überleben von Migranten

Die Mortalität aller Migranten liegt in dieser Beobachtungsstudie nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht, renale Grunderkrankung, Komorbiditäten, Dialyseart und Dialyselast deutlich niedriger als die der deutschen Population.

Wie bereits von Kohls („Healthy Migrant Effect – Erfassungsfehler und andere Schwierigkeiten bei der Analyse der Mortalität von Migranten“, „Leben Migranten wirklich länger?“ [Working Paper 15&16 2008, Bun-



Dr. Helmut Hopfer

Polyomavirus-Nephropathie

Helmut Hopfer, Basel

Die Polyomavirus-Nephropathie (PVN) ist die wichtigste und häufigste Virusinfektion in Nierentransplantaten. Bis Mitte der 90er Jahre nahezu unbekannt, wurde seit 1995 weltweit in den meisten Transplantationszentren eine starke Zunahme von PVN-Fällen gesehen. Zeitgleich waren mit Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil zwei neue, sehr potente Immunsuppressiva in den klinischen Alltag gekommen. Aktuell sehen wir in Basel eine Virämie in 15–20 % unserer Patienten nach Nierentransplantation.

In den ersten Jahren hatte die PVN eine sehr schlechte Prognose, die mit dem Verlust vieler Transplantate endete. Dank der Forschungsbemühungen vieler Arbeitsgruppen hat sich dies entscheidend geändert.

Polyomaviren (PV) sind Doppelstrang-DNA-Viren. Beim Menschen sind 8 Typen bekannt, in Nierentransplantaten finden sich in der Regel BK-Viren (benannt nach den Initialen der Patientin, bei dem dieser Stamm zuerst isoliert und charakterisiert wurde). In unserer Bevölkerung besteht eine hohe Durchseuchung. Die Viren überleben latent vor allem im Urothel, wo sie durch das Immunsystem zuverlässig in Schach gehalten werden. Nach Nierentransplantation kann es zu einer Reaktivierung der PV im Transplantat kommen, wenn der Empfänger keine ausreichende PV-spezifische Immunantwort generieren kann. Der Virusbefall führt zu einer Zelllyse und zur Ausschüttung des Virions in den Urin. Die PV infizieren angrenzende Zellen, so dass es im Transplantat zu einer ascendierenden Infektion des Nierenparenchyms kommt. Sobald auch Tubuli betroffen sind, lässt sich eine Virämie nachweisen. In Nierenbiopsien zeigen PV-infizierte Zellen teilweise Virus-Einschlusskörper, vielfach haben sie aber auch nur stark vergrösserte, Tumor-ähnliche Zellkerne. Der PV-Nachweis erfolgt immunhistologisch durch den Nachweis des SV40-Antigens, das allen PV gemein ist. Die rezidivierenden Zellnekrosen führen zu Epithelregeneration und in der Folge zu einem Einstrom von Entzündungszellen. Schließlich kommt es zu einer zunehmenden Tubulusatrophie und interstitiellen Fibrose. Meistens lässt sich erst in diesem Stadium ein Funktionsverlust nachweisen.

Die frühzeitige Erkennung der PV-Reaktivierung ist der Schlüssel für eine erfolgreiche

Therapie. Die aktuellen Leitlinien [1] empfehlen ein regelmäßiges Screening im Urin oder im Blut. Da die Reaktivierung am häufigsten in der Frühphase nach Transplantation gesehen wird (zum Zeitpunkt der höchsten Immunsuppression), screenen wir in den ersten drei Monaten nach Transplantation 14-tägig, dann nach 6 und 12 Monaten und im Anschluss jeweils im Rahmen der Jahreskontrollen. Wir setzen primär auf den Nachweis von Decoyzellen in der Urinzytologie und bestimmen die Viruslast im Plasma nur bei den Patienten mit positiver Virurie.

Die Leitlinien empfehlen eine Transplantatnierenbiopsie für die definitive Diagnose. Nach unserer Erfahrung findet sich dabei ein sehr hoher Trefferfehler. Bei hoher Viruslast (>1.000.000 Kopien/ml) lässt sich in den meisten Fällen eine PVN diagnostizieren, bei niedriger Viruslast gibt es viele (falsch-) negative Biopsien und unter 10.000 Kopien/ml ist eine positive SV40-Färbung eher die Ausnahme. Da sich das therapeutische Vorgehen zwischen histologisch nachgewiesener, „definitiver“ PVN und nur angenommener, „vermuteter“ PVN nicht unterscheidet, macht eine Biopsie aus unserer Sicht nur dann Sinn, wenn es eine klinische Indikation (vor allem Serumkreatinin-Anstieg) vorliegt. In diesen Fällen hilft die Biopsie eine zusätzliche andere Pathologie zu sichern bzw. auszuschließen.

Der wichtigste Bestandteil der PVN-Therapie ist die Reduktion der Immunsuppression. In allen bislang publizierten Studien hat die Gabe von antiviralen Substanzen (Cidofovir, Leflunomide) keinen überzeugenden zusätzlichen Effekt gezeigt. Die Generierung einer PV-spezifischen zellulären Immunantwort ist wesentlich an der Kontrolle der Virusausbreitung beteiligt. Während sich

zum Zeitpunkt der PV-Reaktivierung keine spezifische zelluläre Immunität nachweisen lässt, können die Patienten nach Senkung der Immunsuppression auf die PV reagieren. Zeitgleich kommt es zu einem Abfall der Viruslast im Plasma und schließlich zur Kontrolle der PV-Infektion. Bei unseren PVN-Patienten konnten wir durch Reduktion der Immunsuppression ein PV-Clearance im Plasma bei >90 % der Patienten im Untersuchungszeitraum beobachten [2]. Patienten mit hoher Viruslast brauchten im Schnitt länger als solche mit niedriger Viruslast und bei vielen dieser Patienten musste die Immunsuppression in mehreren Schritten adaptiert werden. In nur 3 unserer 38 Patienten sahen wir nach PV-Clearance eine klinische akute interstitielle Abstoßung.

Vaskuläre und humorale Abstoßungsreaktionen lassen sich zuverlässig von einer PVN abgrenzen. In diesen Fällen sollte die Therapie individuell angepasst werden. Eine interstitiell zelluläre Abstoßung lässt sich morphologisch nicht mit der nötigen Sicherheit abgrenzen. In Protokollbiopsien unserer PVN-Patienten sieht man während der abnehmenden Virämie regelmäßig ein interstitielles Entzündungsinfiltrat und eine Tubulitis, die sich im Verlauf ohne weitere Therapie zurückbilden [3].

Zusammenfassend ist die PVN ein häufiges relevantes Problem nach Nierentransplantation. Das Screening erlaubt eine frühe Diagnose und Therapie, noch bevor irreversible Schäden des Parenchyms aufgetreten sind. Die Reduktion der Immunsuppression ist eine sichere und zuverlässige Strategie, um die PV-Infektion unter Kontrolle zu bekommen.

LITERATUR

- 1 Am J Transplant 2010; 10: 2615-23
- 2 Am J Transplant 2009; 9: 136-46.
- 3 Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 2386-90.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Helmut Hopfer
Institut für Pathologie
Universitätsspital Basel
Schönbeinstrasse 40
4031 Basel, Schweiz
hhopfer@uhbs.ch



Prof. Dr. Ralf Schindler

Illegale Drogen und Niereninsuffizienz

Ralf Schindler, Berlin

Die Häufigkeit von Drogeneinnahmen wird vom „Normalbürger“ oft unterschätzt. Aus den USA wird berichtet, dass 14,6 % der Bevölkerung irgendwann in ihrem Leben Erfahrung mit Kokain und 1,6 % mit Heroin gemacht haben [1]. Von der Europäischen Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht werden Lebenszeitprävalenzen der europäischen Erwachsenen (jemaliger Gebrauch) von 22 % für Cannabis, 3,6 % für Kokain, 2,8 % für Ecstasy, 3,3 % für Amphetamine und 0,5 % für Heroin berichtet [2]. Der Gebrauch von harten Drogen ist also auch in der Normalbevölkerung weit verbreitet wobei die Dunkelziffer eine exakte Abschätzung erschwert.

Akute renale Schädigung

Die häufigste Ursache für akute renale Schädigungen nach Drogenkonsum ist eine Rhabdomyolyse (Tab. 1). Meistens führt eine über Stunden anhaltende Vigilanzstörung nach Einnahme einer schwer berechenbaren Drogenmenge zur Immobilität. Die Lagerung auf hartem Untergrund und fehlende Bewegungen kann zu Ischämie in abhängigen Muskelgruppen führen mit nachfolgender Rhabdomyolyse. Andere Faktoren wie Exsikkose, Agitation, Hypertonie und Hyperthermie tragen zur Entwicklung von Muskelschäden und Nierenversagen bei. Die Vasokonstriktion nach Drogenkonsum kann so ausgeprägt sein, dass es zu renalen Infarkten kommt. Hypertensive Krisen nach Einnahme von Kokain oder Ecstasy können zu einem vaskulitischen Bild [3] oder dem eines hämolytisch-urämisches Syndroms [4] führen, wahrscheinlich bedingt durch die hypertensive Endothelschädigung.

Chronische renale Schädigung

Selten liegt bei Drogensüchtigen ein Abusus von nur einer Substanz vor, sondern die Regel ist der Gebrauch von multiplen Substanzen. Entsprechend bunt kann die renale Pathologie in dieser Population sein [5]. Insbesondere bei intravenöser Applikation von Drogen spielen Verschmutzungen und Infekte eine große Rolle. Bei chronischen Infekten wie Endokarditis oder Phlegmonen kann eine postinfektiöse, Immunkomplexmedierte intrakapilläre Glomerulonephritis imponieren. Aus eigenen Erfahrungen kann auch ein Vaskulitis-ähnliches Bild inklusive positivem pANCA-Titer entstehen. Ebenso kann es zur Ausbildung einer renalen Amyloidose kommen. Beschrieben sind auch

Embolisationen von Fremdkörpern, die als unlösliche Beimischungen in Drogenpräparaten intravenös verabreicht werden [5]. Heroin-assoziierte Nierenschäden wurden vor allem als fokale Sklerose-FSGS oder als membranoproliferative Glomerulonephritis beschrieben. Bei Afro-Amerikaner scheint die FSGS im Vordergrund zu stehen [1]. SameiroFaria et al. dagegen beschrieben Nierenbiopsien bei 19 Heroin-abhängigen Kaukasiern [6], alle dieser 19 Patienten wiesen eine Infektion mit Hepatitis C auf. Bei 13 Patienten (68,4 %) fanden die Autoren eine membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN), 12 mit Typ I und eine mit Typ III. Von den restlichen Patienten hatten zwei eine chronisch interstitielle Nephritis, zwei eine akut proliferative GN, und je einer wies eine Amyloidose bzw. eine granulomatöse Nephritis auf [6]. Die Autoren folgern, dass zumindest bei Weißen in den meisten Fällen die renalen Schäden sekundär durch die HCV-Infektion zustande kommt.

Kokain-assoziierte Nierenschäden scheinen vor allem vaskulär/hypertensiv bedingt zu sein. Mehrere Einzelfälle wurden berichtet, in denen eine ausgeprägte Hypertonie nach langdauerndem Kokain-Missbrauch auftrat und zu chronischer Niereninsuffizienz führte. Kokain-Missbrauch kann durch Vasospasmen in Einzelfällen zu bilateralen Niereninfarkten führen [7]. Befunde von DiPaolo [8] bei weißen Patienten sprechen für eine akute und chronische Hypertoniebedingte Schädigung nach Kokainkonsum. Es ist also nicht unwahrscheinlich, dass ein Teil der Diagnosen „hypertensive Nephropathie“ aufgrund von Kokain-Missbrauch verursacht wird.

Nicht nur der Abusus von „harten“ Drogen ist erstaunlich häufig, sondern auch die Verwendung von Anabolika, besonders unter „Bodybuildern“ und Leistungssportlern. Auch hier ist die Dunkelziffer naturgemäß hoch. Herlitz et al. berichteten 10 Fälle von Nierenbiopsien bei Sportlern mit bekanntem Anabolika-Abusus [9]. Die meisten dieser Patienten wiesen eine FSGS auf mit nephrotischem Syndrom (1,3 bis 26 g/Tag) auf. Neben Anabolika können auch extensive Vitamin- und andere Nahrungsergänzungsmittel sowie exzessive kurzfristige Blut-

Tab. 1: Ursachen renaler Schädigungen nach Drogenkonsum.

Akute renale Schäden

Rhabdomyolyse
maligner Hochdruck
interstitielle Nephritis
HUS/TTP
renale Infarzierung
Immunkomplex-Nephritis bei Endokarditis

Chronische renale Schäden

Heroin: FSGS, MPGN
Kokain: Hypertensive Nephropathie, vaskuläre Schäden
Anabolika: FSGS



drucksteigerungen bis auf 400 mm Hg unter Belastung für die renalen Schäden verantwortlich sein [10].

Risikofaktor Drogenkonsum

Falls Drogenkonsum wesentliche Nierenschäden mit Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz auslöst, sollte die Prävalenz von Drogenkonsum bei Dialysepatienten erhöht sein. Einen direkten Hinweis, dass dies so ist, lieferten Untersuchungen von Perneger et al. [11]. Die Autoren untersuchten den anamnestischen Gebrauch von Drogen bei 716 Dialysepatienten und verglichen diese Gruppe mit 361 nichtdialysepflichtigen Kontrollen. Unter den Dialysepatienten waren signifikant mehr Individuen, die öfter als 100-mal Cannabis (9,8 % vs. 3,9 %),

Amphetamine (2,7 % vs. 0,6 %), Kokain (4,5 % vs. 0,6 %) und Heroin (3,8 % vs. 0 %) genommen hatten. Auch wenn die untersuchten Populationen (Maryland, Virginia und District of Columbia) nicht unbedingt westeuropäischen Verhältnissen entsprechen, so ergibt sich doch, dass Drogenkonsum ein Risikofaktor für terminale Niereninsuffizienz darstellen könnte und in der Dialysepopulation weiter verbreitet ist als in der Normalbevölkerung.

LITERATUR

- 1 Jaffe JA, Kimmel PL. CJASN 2006; 1: 655-67.
- 2 Drogensucht EBfrDu. Jahresbericht 2008: Stand der Drogenproblematik in Europa. Luxemburg: Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften 2008.
- 3 Bingham C et al. Nephrol-Dial-Transplant 1998; 13: 2654-5.

- 4 Volcy J et al. Am J Kidney Dis 2000; 35(1): E3.
- 5 Milroy CM, Parai JL. The histopathology of drugs of abuse. Histopathology 2011. [Epub ahead of print].
- 6 do Sameiro Faria M et al. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 2308-13.
- 7 Madhira MM et al. Kidney Int 2009; 76: 576-80.
- 8 Di Paolo N et al. Clin-Nephrol 1997; 47: 298-303.
- 9 Herlitz LC et al. JASN 2010; 21(1): 163-72.
- 10 Daher EF et al. Int Urol Nephrol 2009; 41: 717-23.
- 11 Perneger TV et al. Am J Kidney Dis 2001; 38: 49-56.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Ralf Schindler
Med. Klinik m. S. Nephrologie und Internistische Intensivmedizin
Charité, Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
ralf.schindler@charite.de



Prof. Dr. Stephan Segerer

Pathogenese und Therapieoptionen

Enkapsulierende peritoneale Sklerose

Stephan Segerer, Zürich

Die enkapsulierende peritoneale Sklerose (EPS) ist eine seltene, aber lebensbedrohliche Komplikation der Peritonealdialyse (PD). Das Krankheitsbild wurde bereits lange vor der Durchführung der ersten PD beschrieben, ist also nicht spezifisch für die Peritonealdialyse.

Für die Diagnose der EPS sind zwei Kriterien wichtig. Es müssen abdominelle Symptome vorhanden sein, die mit einer intestinalen Obstruktion vereinbar sind. Zusätzlich muss nachgewiesen werden, dass diese Passagestörung durch fibrotische Verdickungen des Peritoneums hervorgerufen wird. Dies wird in der Regel durch eine Computertomographie verifiziert. Bei Patienten, die aufgrund des Ileus operiert werden, ergibt sich die Diagnose aus dem makroskopischen bzw. mikroskopischen Bild. Die klinische Symptomatik mit abdominellen Symptomen bis zum Ileus unterscheidet die EPS von der sehr viel häufigeren einfachen peritonealen Sklerose.

Typische Zeichen der EPS in der Computertomographie sind kontrastmittelaufnehmende Verdickungen des Peritoneums, abgekapselte Flüssigkeitskollektionen, wech-

selnde Durchmesser des Darmlumens (Stenosen, Dilatationen) und Verkalkungen des Peritoneums [1].

Die EPS wurde in vier Stadien eingeteilt, wobei die Übergänge fließend sind und die frühen Stadien leider selten diagnostiziert werden. Zunächst kommt es zu einem Ultrafiltrationsverlust, einem Wechsel zum schnellen Transporter-Typ (High Transporter), und blutiges Dialysat ist möglich (Prä-EPS, Stadium 1). Es folgt eine Phase in der systemische Entzündungszeichen im Vordergrund stehen, mit subfebrilen Temperaturen, Gewichtsverlust, Appetitsverlust, Diarrhö und erhöhten Entzündungsparametern (Stadium 2). Mit der Zeit gehen die Entzündungszeichen zurück, die Fibrose und Ileussyndromatik (mit Mangelernährung) bleibt bestehen (Verkapselungsstadium, Stadium 3). Schließlich kommt es zum

operationsbedürftigen Ileus (Endstadium, Stadium 4 [2]).

Die Häufigkeit der EPS wird im PD-Patientengut mit 0,7 bis 3,3 % beschrieben [3]. Die Zahl steigt mit der Dauer an PD-Monaten an. In einer amerikanischen Studie litten 14 % der Patienten, die länger als 5 Jahre an der PD waren, an EPS [4]. Die mittlere Behandlungszeit lag in einer japanischen Arbeit bei 114 Monate (zwischen 36–201 Monaten). Kein Patient, der kürzer als 3 Jahre an der PD war, entwickelte eine EPS, während nach mehr als 15 Jahren 17 % eine EPS entwickelten und alle daran verstarben [5]. Weitere Faktoren, die bei EPS gehäuft beobachtet wurden, waren eine höhere Zahl an Peritonitiden, jüngeres Alter bei PD-Beginn und die meisten Patienten waren mit Icodextrin behandelt. Eine Kausalität kann hier nicht abgeleitet werden, vielmehr sind diese Faktoren mit der PD-Dauer und dem Membranversagen assoziiert. Es treten etwa zwei Drittel der Fälle nach Beendigung der PD (insbesondere nach Transplantation) auf bzw. werden dann klinisch symptomatisch.

Pathogenese

Die Pathogenese der EPS wird derzeit intensiv erforscht, ist aber noch wenig verstanden [6]. Die EPS manifestiert sich auf dem Boden einer peritonealen Schädigung, welche als einfache peritoneale Sklerose bezeichnet wird. Diese hat bereits zu einer Verdickung und in der Regel zu einer Vaskulopathie geführt. Es kommt dann zu einer progressiven Deposition von Fibrin, wobei eine verminderte fibrinolytische Aktivität eine Rolle spielen könnte. Kürzlich wurde eine vermehrte Expression des profibrotischen Chemokins CCL18 im Dialysat beschrieben, welches mit der PD-Dauer, dem Transporterstatus und der Diagnose EPS assoziiert war [7]. Braun und Kollegen studierten die Expression von Hormonrezeptoren in Biopsien von EPS-Patienten und konnten zeigen, dass Östrogenrezeptoren nur selten, jedoch sehr häufig Steroidrezeptoren und Vitamin-D-Rezeptoren exprimiert werden [8].

Die Bedeutung von Vitamin D für die EPS ist derzeit unklar. In eigenen Arbeiten untersuchten wir lymphatische Gefäße, insbesondere das Glykoprotein Podoplanin in Peritonealbiopsien. Wir fanden bei Patienten mit einfacher peritonealer Sklerose eine hohe Anzahl von Podoplanin-positiven lymphatischen Gefäßen. Bei EPS beschrieben wir eine Podoplanin-positive Myofibroblastenpopulation als wesentliche zelluläre Komponente in den peritonealen Auflagerungen [9]. Periostin ist ein Protein der extrazellulären Matrix, welches profibrotisch ist, und die Proliferationsrate erhöht. Es kann durch Glucose und TGF- β induziert werden. Wir konnten zeigen, dass die oben genannte Myofibroblastenpopulation in eine Periostin-positive Matrix quasi „eingemauert“ wird (Posterpräsentation). Die Fläche der Periostin-positiven Matrix korrelierte mit der submesothelialen Fibrose.

Therapie

Die Therapie der EPS orientiert sich an den oben genannten Stadien. Sobald der klinische und radiologische Verdacht auf eine EPS gestellt wurde, sollten die Patienten auf Hämodialyse umgestellt werden. In der Entzündungsphase werden Glukokortikoide gegeben. Das antifibrotische Tamoxifen wurde unkontrolliert bei einer geringen Fallzahl von Patienten angewendet. Wichtig in allen Phasen der EPS ist, auf den Ernährungszustand des Patienten zu achten. Dieser muss zunächst enteral, später häufig parenteral verbessert werden. In einer Serie von 48 japanischen Patienten führte die alleinige parenterale Ernährung jedoch bei keinem Patienten zum Erfolg. Das Ansprechen auf Steroide wurde bei 39 % und die Opera-

tion bei 58 % als Therapieerfolg beschrieben. Die Mortalität korrelierte mit der PD-Dauer [10, 11]. Die Operation sollte in Zentren erfolgen, die mit EPS vertraut sind. Es erfolgt eine komplette Enterolyse mit Abtragung sämtlicher Membranen. Das mediane Überleben nach EPS wurde mit 4 Jahren angegeben und war in einer neueren Arbeit nicht schlechter als in einer Kontrollpopulation [12].

Fazit

Die EPS ist eine lebensbedrohliche Komplikation der PD, die in Schwerpunktzentren behandelt werden sollte, um so die ungünstige Prognose zu verbessern.

LITERATUR

- 1 Augustine T. Nephron Clin Pract 2009; 111: 149-54.
- 2 Nakamoto H. Perit Dial Int 2005; 25(S4): S30-S38.
- 3 Brown MC et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1222-9.

- 4 Gayomali et al. Perit Dial Int 2011; 31(3): 279-86.
- 5 Kawanishi H et al. Perit Dial Int 2007; 27(S2): S289-S292.
- 6 Augustine T. Nephron Clin Pract 2009; 111: c149-c154.
- 7 Ahmad S et al. Eur J Clin Invest 2010; 40: 1067-73.
- 8 Braun N et al. Perit Dial Int 2011; 31: 291-300.
- 9 Braun N et al. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 1033-41.
- 10 Kawanishi H et al. Am J Kidney Dis 2004; 44: 729-37.
- 11 Kawanishi H et al. Perit Dial Int 2005; 25(S4): S14-S18.
- 12 Johnson DW et al. Kidney Int 2010; 77: 904-12.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Stephan Segerer
Klinik für Nephrologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich, Schweiz
stephan.segerer@usz.ch

ANKÜNDIGUNG

11. bis 14. April 2012

78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie



TAGUNGSTHEMA

Interventionelle kardiovaskuläre Therapie

TAGUNGORT

Congress Center Rosengarten Mannheim (CCM)

TAGUNGSPRÄSIDENTIN

Prof. Dr. Ellen Hoffmann
Städt. Klinikum München GmbH
ellen.hoffmann@klinikum-muenchen.de

KONGRESSORGANISATION DER GESELLSCHAFT

Frau Vasilescu, Frau Wieland, Frau Hamm
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.
kongress@dgk.org

KONGRESS-ORGANISATION

m:con – mannheim:congress GmbH
Daniela Ruckriegel
daniela.ruckriegel@mcon-mannheim.de





Prof. Dr. Frank Eitner

MMF in der Therapie der Lupusnephritis

Frank Eitner, Aachen

Patienten mit einer diffus proliferativen Lupusglomerulonephritis (ISN/RPS Klasse IV) präsentieren sich klinisch als nephritisches und/oder nephrotisches Krankheitsbild. Diese häufig jungen Patientinnen haben ein sehr hohes Risiko für eine rasch progrediente Nierenfunktionsverschlechterung bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz. Die rasche Einleitung einer potenten Immunsuppression ist die zentrale therapeutische Maßnahme bei diesem nephrologischen Notfall.

Parallel zu einer hochdosierten Steroidtherapie (initial 0,5–1 mg/kg KG/d) wird heute in den meisten Zentren weltweit Cyclophosphamid zur Induktionstherapie und Azathioprin zur Remissionserhaltung verabreicht. Diese immunsuppressive Kombinationstherapie ist nur eingeschränkt wirksam mit Remissionsraten zwischen 50 und 80 % nach Induktion und häufigen Rezidiven in der langjährigen Erhaltungstherapie. Zusätzlich sind die aktuellen Therapieschemata nebenwirkungsreich, neben Infektionskomplikationen sind insbesondere Fertilitätsstörungen bei den jungen Patientinnen gefürchtet. Es besteht demnach ein erheblicher klinischer Bedarf nach wirksamen und sicheren Therapiealternativen bei Patienten mit diffus proliferativer Lupusnephritis.

Mycophenolatmofetil

Mycophenolatmofetil (MMF) wurde seit den späten 1990er Jahren in klinischen Studien sowohl in der Induktionstherapie (als Alternative zu Cyclophosphamid) als auch in der Remissionserhaltung (als Alternative zu Azathioprin) eingesetzt (Tab. 1). Beim Einsatz in der Induktion kommen zwei Studien zu dem Ergebnis, dass MMF dem Cyclophosphamid vergleichbar wirksam und sicher ist; eine Studie zeigt eine Überlegenheit von MMF, es gibt keine Studie, die eine Überlegenheit von Cyclophosphamid zeigt. Beim Einsatz in der Remissionserhaltung weisen drei Studien eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von MMF im Vergleich zu Azathioprin nach. Es gibt keine Studie, die eine Überlegenheit von Azathioprin zeigt.

Die Aspreva Lupus Management Study (ALMS) ist eine weltweite, prospektive klinische Studie, die in initial 370 Patienten den Einsatz von MMF zur Induktion und in einer zweiten Phase nach einer erneuten Rando-

misierung den Einsatz zur Remissionserhaltung untersucht hat (Abb. 1). Die Studie wurde konzipiert, um jeweils eine Überlegenheit des MMF in den beiden Erkrankungsphasen nachzuweisen. In der Induktionsphase war MMF dem Cyclophosphamid nicht überlegen. Eine vergleichbare Anzahl von Patienten zeigte ein Therapieansprechen nach 6 Monaten. Beide Therapiearme unterschieden sich nicht im Hinblick auf die Sicherheit. Todesfälle und infektiologische Komplikationen traten (statistisch nicht signifikant) numerisch häufiger bei den mit MMF behandelten Patienten auf. In der zweiten Phase der ALMS-Studie wurden 227 Patienten, die zum Ende der ersten Phase ein Ansprechen gezeigt hatten, erneut randomisiert. Im doppelblinden, plazebokontrollierten Vergleich zeigte MMF eine bessere Wirksamkeit als Azathioprin, sowohl im primären Endpunkt (Tod oder terminale Niereninsuffizienz oder renaler Lupusschub oder Kreatinin-Verdopplung oder Durchführen einer Rescue-Therapie wegen renalem Schub) als auch in den als sekundären Endpunkten separat betrachteten Komponenten

des primären Endpunktes. Schwere Nebenwirkungen und Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen wurden häufiger bei den mit Azathioprin behandelten Patienten beobachtet.

Zusammenfassung

Zur Induktionstherapie einer proliferativen Lupusnephritis ist MMF eine vergleichbar wirksame Alternative zum Cyclophosphamid, allerdings auch mit vergleichbar signifikanten Nebenwirkungen. Zur Remissionserhaltung nach erfolgreicher Induktion ist MMF bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil wirksamer als Azathioprin. Argumente für den Einsatz von Azathioprin in der Remissionserhaltung sind der niedrigere Preis und die fehlende Teratogenität. MMF ist in Deutschland zugelassen zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungen nach Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation in Kombination mit Cyclosporin und Steroiden. Der Einsatz von MMF für Patienten mit Lupusnephritis ist außerhalb der aktuell zugelassenen Indikation.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Frank Eitner
 Klinikum der RWTH Aachen
 Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
 Pauwelsstraße 30
 52057 Aachen
 feitner@ukaachen.de

Tab. 1: Übersicht randomisierter klinischer Studien zum Einsatz von MMF in der Therapie der Lupusnephritis.

| Studie | Vergleich | n | Effektivität | Sicherheit |
|---------------------------------------|------------|-----|--------------|------------|
| Induktionstherapie | | | | |
| Chan TM et al. NEJM 2000 | CYC po | 42 | = | = |
| Ginzler EM et al. NEJM 2005 | CYC iv | 140 | MMF | MMF |
| Ong LM et al. Nephrology 2005 | CYC iv | 44 | = | = |
| Appel GB et al. JASN 2009 | CYC iv | 370 | = | = |
| Erhaltungstherapie | | | | |
| Contreras G et al. NEJM 2004 | AZA/CYC iv | 59 | MMF/AZA | MMF/AZA |
| Sahin GM et al. Renal Failure 2008 | AZA | 32 | = | = |
| Houssiau FA et al. Ann Rheum Dis 2010 | AZA | 105 | = | = |
| Jayne DRW et al. JASN 2010 (Abstract) | AZA | 227 | MMF | MMF |

Abk.: CYC, Cyclophosphamid; AZA, Azathioprin; po, per os; iv, intravenös; =, vergleichbar



Prof. Dr. Reinhard Fünfstück

Harnwegsinfekte – neue S3-Leitlinie Ein Paradigmenwechsel?

Reinhard Fünfstück, Weimar

Harnwegsinfektionen gehören mit zu den häufigsten bakteriell bedingten Erkrankungen. Obwohl zu deren Therapie wirksame Antibiotika verfügbar sind, muss deren Einsatz in jedem Fall kritisch geprüft werden. Große Studien wie das ECO sens-project (2001–2005) oder die ARESC-Study (2007) belegen, wie die Untersuchungen durch die PEG oder durch das GENARS-Projektes, eine problematische Resistenzentwicklung. Die ARESC-Study zeigte, dass nur noch 60 % der uropathogenen Erreger gegen alle Antibiotika empfindlich sind.

Nur noch 59 % der Keime sind gegenüber Ampicillin/Amoxicillin und nur 74 % von *E. coli* sind gegenüber Cotrim/Trimethoprim sensibel. Die Resistenzquote für Fluorchinolone liegt bereits um 5 bis 10 %. Dafür sind verschiedene Gründe verantwortlich. Die S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulanter erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ hat das Ziel, evidenzbasierte Erkenntnisse zur Betreuung von Patienten mit Harnwegsinfektionen zu implementieren. Vorrangiges Anliegen ist es, Empfehlungen zum rationalen Einsatz antimikrobieller Chemotherapeutika zu formulieren. Die Leitlinie wurde von 11 Vertretern aus 7 Fachgesellschaften verfasst (Koordinator: K.G. Naber; für die DGfN: R. Fünfstück, U. Sester).

Diagnose

Die Diagnose einer Harnwegsinfektion basiert auf der Beurteilung der klinischen Symptomatik und dem Nachweis uropathogener Keime. In jedem Fall ist eine korrekte Urinanalytik erforderlich. Die Mittelstrahl-

uringewinnung ist die Methode der Wahl; sie erfordert eine entsprechende Aufklärung des Patienten. Zum Nachweis einer Leukozyturie und für die Nitritreaktion sind Streifen-tests geeignet. Es gibt verschiedene Faktoren, die Testergebnisse verfälschen können (Urobilinogen, Vitamin C, Proteine, Glukose u. a. m.).

Der Nitrittest fällt bei 92 % der gramnegativen und 20 % der grampositiven Erreger positiv aus. Eine „signifikante Bakteriurie“ sollte stets im Zusammenhang mit dem klinischen Bild interpretiert werden (Tab. 1). Eine gezielte mikrobiologische Diagnostik muss unter Beachtung der daraus abzuleitenden Konsequenzen erfolgen.

Therapie

Bei einer akuten unkomplizierten Zystitis liegt die Spontanheilungsrate nach einer Woche bei 30–50 %. Unter einer Therapie klingen die Beschwerden nicht nur rascher ab, sie sichern auch eine effektive Erregerelimination. Eine kurzzeitige Behandlung wird empfohlen, da sie Nebenwirkungen sowie den Selektionsdruck für resistente Erreger

verringert und die Patientencompliance verbessert. Eine empirische Therapie ist vertretbar, in Betracht kommen Antibiotika mit einer hohen Erregersensibilität. Nach den Resistenzanalysen zählen Nitrofurantoin und Fosfomycin-Trometamol zu den Mitteln der Wahl.

Studien belegen, dass eine Einmaltherapie mit Fosfomycin gleich effektiv ist wie eine Behandlung mit Cotrimoxazol/Trimethoprim. Dessen Einsatz sollte nur unter Beachtung der individuellen und regionalen Resistenzsituation erfolgen. Bei der Verordnung von Nitrofurantoin muss dessen Nebenwirkungsrisiko beachtet werden. Fosfomycin-Trometamol ist gut verträglich und auch



Tab. 1: Bewertung der Urinkeimzahlen in Korrelation zur Methode der Uringewinnung und zum klinischen Befund.

| Uringewinnung | Keimzahl [KBE/ml] | Bewertung |
|---------------------|--------------------------------------|---|
| Mittelstrahlurin | <10 ³ /ml | im Regelfall keine HWI (Ausnahme: Patienten mit Niereninsuffizienz Stadium 4 und 5) |
| | 10 ³ –10 ⁴ /ml | HWI bei entsprechender klinischer Symptomatik möglich |
| | >10 ⁵ /ml | HWI wahrscheinlich; bei ASB 2. Kontrolle nötig |
| Katheterurin | >10 ³ /ml | Hinweis auf HWI |
| Blasenpunktionsurin | jede Keimzahl* | Hinweis auf HWI |

*um eine Keimzahl von 10²/ml sicher zu diagnostizieren, sind 0,1 ml Urin notwendig!; HWI: Harnwegsinfektion; ASB; asymptomatische Bakteriurie

Tab. 2: Antibiotikatherapie bei einer unkomplizierten Zystitis.

| Substanz | Tagesdosierung | Dauer |
|--|---------------------|--------|
| Mittel der ersten Wahl | | |
| Fosfomycin-Trometamol | 3000 mg 1 x tgl. | 1 Tag |
| Nitrofurantoin* | 50 mg 4 x tgl. | 7 Tage |
| Nitrofurantoin RT | 100 mg 2 x tgl. | 5 Tage |
| Pivmecillinam** | 200 mg 2 x tgl. | 7 Tage |
| Pivmecillinam** | 400 mg 2 x tgl. | 3 Tage |
| Mittel der zweiten Wahl | | |
| Ciprofloxacin | 250 mg 2 x tgl. | 3 Tage |
| Ciprofloxacin RT | 500 mg 1 x tgl. | 3 Tage |
| Levofloxacin | 250 mg 1 x tgl. | 3 Tage |
| Norfloxacin | 400 mg 2 x tgl. | 3 Tage |
| Oxfloxacin | 200 mg 2 x tgl. | 3 Tage |
| Cefpodoximproxetil | 100 mg 2 x tgl. | 3 Tage |
| Bei Kenntnis der lokalen Resistenzsituation (<i>E.-coli</i> -Resistenz <20 %) | | |
| Cotrimoxazol*** | 160/800 mg 2 x tgl. | 3 Tage |
| Trimethoprim*** | 200 mg 2 x tgl. | 5 Tage |

*s. Fachinformation „Nitrofurantoin darf nur verabreicht werden, wenn effektivere und risikoärmere Antibiotika oder Chemotherapeutika nicht einsetzbar sind; **Pivmecillinam ist in Deutschland derzeit nicht erhältlich; ***nach den Empfehlungen der DEGAM wird Trimethoprim als Mittel der ersten Wahl weiter angesehen

gegenüber multiresistenten Keimen effektiv. Die Notwendigkeit zur i.v.-Applikation und die Tagestherapiekosten im Vergleich zu Nitrofurantoin oder Trimethoprim sind zu beachten. Die Resistenzentwicklung muss durch entsprechende Studien überwacht werden. Die Empfehlungen zur Antibiotikatherapie bei einer unkomplizierten Zystitis sind in Tabelle 2 dargestellt.

Pyelonephritis

Bei einer Pyelonephritis sollte eine Behandlung so früh wie möglich beginnen, um die Folgen einer interstitiellen Nephritis zu begrenzen oder eine Progression einer Nierenfunktionsstörung zu vermeiden. Vor Beginn jeder Therapie muss eine Urinkultur angelegt werden, um die Behandlungsentcheidung gegebenenfalls zu korrigieren. In Kenntnis der lokalen Resistenzsituation ist eine Verordnung von Fluorchinolonen oder Cephalosporinen der Gruppe 2 und 3 vertretbar (Tab. 3, 4). Aminopenicilline und Cotrimoxazol sollten wegen der hohen Resistenzraten nicht für eine empirische Therapie eingesetzt werden. Bei Fluorchinolonen und Cephalosporinen besteht ein erhöhtes Risiko für mikrobiologische Kolateralschäden.

Niereninsuffizienz

Bei einer moderaten Einschränkung der Nierenfunktion (bis Stadium 3) und regulären anatomischen Verhältnissen kann eine untere Harnwegsinfektion als unkompliziert eingeschätzt werden. Eine Progression der Niereninsuffizienz ist prinzipiell nicht zu

erwarten. Eine Pyelonephritis, besonders in den Stadien 3 bis 5, muss als komplizierte Erkrankung bewertet werden, die eine Progression der Grunderkrankung, eine Sepsis oder Abszessbildungen begünstigt. Die Verordnung der Antibiotika ist dem Grad der Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate anzupassen.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und einer Harnwegsinfektion ist das Vorgehen von der Stoffwechselsituation abhängig. Bei einer instabilen Stoffwechselsituation (HbA1c >8,0 %, Insulinresistenzsyndrom, Neigung zu Hypo- oder Hyperglykämien) sollte der Patient stationär betreut werden. In allen anderen Fällen ist bei einer engmaschigen Blutzuckerkontrolle eine ambulante Versorgung möglich.

Eine asymptomatische Bakteriurie stellt einen Zustand dar, bei dem der Urogenitaltrakt durch wenig virulente Mikroorganismen kolonisiert wird. Eine Behandlung sollte nur in der Gravidität, nach Organtransplantation, bei progredienter Niereninsuffizienz und einem dekompensierten Diabetes mellitus sowie vor operativen Eingriffen am Urogenitaltrakt erfolgen.

Fazit

Aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsverläufe einer Harnwegsinfektion ist eine differenzierte Bewertung der jeweiligen klinischen Situationen erforderlich. Um therapeutische Entscheidungen nach evidenzbasierten Kriterien zu begründen, bedarf es an definierten Patientengruppen weiterer klinischer Studien. Dies betrifft auch Emp-

Tab. 3: Antibiotikatherapie bei einer leichten/moderaten Form einer Pyelonephritis.

| Orale Therapie bei leichten bis moderaten Verlaufsformen | | |
|--|------------------------|-----------|
| | Tagesdosierung | Dauer |
| Mittel der ersten Wahl | | |
| Ciprofloxacin | 500–750 mg 2 x tgl. | 7–10 Tage |
| Ciprofloxacin RT | 1000 mg 1 x tgl. | 7–10 Tage |
| Levofloxacin | (250–)500 mg 1 x tgl. | 7–10 Tage |
| Levofloxacin | 750 mg 1 x tgl. | 5 Tage |
| Mittel der zweiten Wahl (B) (gleiche klinische Effektivität, mikrobiologisch nicht gleichwertig mit Fluorchinolonen) | | |
| Cefpodoximproxetil | 200 mg 2 x tgl. | 10 Tage |
| Ceftibuten | 400 mg 1 x tgl. | 10 Tage |
| Bei bekannter Erregerempfindlichkeit (nicht zur empirischen Therapie) | | |
| Cotrimoxazol | 160/800 mg 2 x tgl. | 14 Tage |
| Amoxicillin/Clavulansäure | 0,875/0,125 g 2 x tgl. | 14 Tage |
| Amoxicillin/Clavulansäure | 0,5/0,125 g 3 x tgl. | 14 Tage |

Tab. 4: Antibiotikatherapie bei einer schweren Form einer Pyelonephritis.

| Initiale parenterale Therapie bei schweren Verlaufsformen | |
|---|------------------------|
| | Tagesdosierung |
| Mittel der ersten Wahl | |
| Ciprofloxacin | 400 mg 2 x tgl. |
| Levofloxacin | (250–)500 mg 1 x tgl. |
| Levofloxacin | 750 mg 1 x tgl. |
| Mittel der zweiten Wahl | |
| Cefepim | 1–2 g 2 x tgl. |
| Ceftazidim | 1–2 g 3 x tgl. |
| Ceftriaxon | 1–2 g 1 x tgl. |
| Cefotaxim | 2 g 3 x tgl. |
| Amoxicillin/Clavulansäure | 1/0,2 g 3 x tgl. |
| Ampicillin/Sulbactam | 1/0,5 g 3 x tgl. |
| Piperacillin/Tazobactam | 2/0,5–4/0,5 g 3 x tgl. |
| Amikacin | 15 mg/kg 1 x tgl. |
| Gentamicin | 5 mg/kg 1 x tgl. |
| Doripenem | 0,5 g 3 x tgl. |
| Ertapenem | 1 g 1 x tgl. |
| Imipenem/Cilastatin | 0,5/0,5 g 3 x tgl. |
| Meropenem | 1 g 3 x tgl. |

fehlungen für Patienten mit unterschiedlichen Stadien einer Niereninsuffizienz. Die vorliegende S3-Leitlinie kann dazu nur ein erster Schritt sein.

REFERENZ

S-3 Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044 Dtsch Arzteblatt Int 2011; 108 (24): 415-23.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Reinhard Fünfstück
Klinik für Innere Medizin I
Sophien- und Hufeland-Klinikum Weimar
Henry-van-de-Velde-Straße 2
99425 Weimar
innere1@klinikum-weimar.de



Dr. Stephan Lüders

Prävention der Hypertonie

Prähypertonie behandeln: aber wie?

Stephan Lüders, Cloppenburg

Auch wenn der Begriff nicht wirklich neu ist, gibt es seit der Verankerung der Kategorie Prähypertonie in den Guidelines des JNC 7 intensive Diskussionen über die praktische Bedeutung. Definiert wird die Prähypertonie für Blutdruckwerte von 120–139/80–89 mmHg. Die DHL und die ESH benutzen eine hiervon etwas abweichende Formulierung („hochnormaler“ Blutdruck“) und geben hierfür einen Bereich von 130–139/85–89 mmHg an. Es wird geschätzt, dass 25–30 % aller Personen, die älter als 20 Jahre sind, in diese Blutdruckkategorie fallen.

Wesentlich ist vor allem eine zuverlässige Einstufung eines Patienten mit geeigneten Blutdruckkontrollen. Die alleinige Praxisblutdruckmessung ist hierfür nicht ausreichend. Gerade in den genannten Blutdruckbereichen finden sich häufig Praxishypertoniker. Ergänzend sind daher Blutdruckselbstmessungen und die 24h-Blutdruckmessung (ABDM) erforderlich. Gegenüber der ABDM besteht anhand der Praxismessung eine abweichende Einschätzung bei bis zu 55 % der Patienten.

Therapieindikation

Bevor die Frage des „wie behandeln“ beantwortet werden kann, muss geklärt sein, ob bei einer Prähypertonie überhaupt eine Therapieindikation gegeben ist. In den nationalen und internationalen Leitlinien wird die Indikation für den Beginn einer medikamentösen antihypertensiven Therapie nicht allein an bestimmte Blutdruckgrenzwerte gebunden, sondern vielmehr an das individuelle kardiovaskuläre Gesamtrisiko. Dementsprechend ist ein hochnormaler Blutdruck bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko bereits als Hypertonie zu bewerten, während er bei Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil als akzeptabler Blutdruck bewertet wird. Dies erfordert demzufolge, neben der Blutdruckmessung auch weitere Untersuchungen durchzuführen, die zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos oder der Erkennung von Endorganschäden notwendig sind.

Epidemiologische Studien zeigen übereinstimmend, dass für nahezu alle Blutdruckassoziierten Endorganschäden kein unterer Schwellenwert definiert werden kann. Dies gilt zumindest für Werte bis 115/75 mmHg. Besonders klar ist dieser Zusammenhang für zerebrovaskuläre Veränderungen belegt.

Patienten mit Prähypertonie weisen bereits Assoziationen mit kardiovaskulären Risikofaktoren auf, wie sie bei manifester Hypertonie bekannt sind (Adipositas, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus). Im Vergleich zu Normotonikern bestehen bereits signifikant häufiger Veränderungen kardiovaskulärer Marker (u. a. Mikroalbuminurie, LVH, enge Retinagesäße, größere Intima-Media-Dicke). Etwa 90 % der Personen mit Prähypertonie im Alter von 30–74 Jahren weisen mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor auf.

Lebensstiländerungen und Allgemeinmaßnahmen

Bei Prähypertonie ohne Diabetes mellitus oder kardiovaskuläre Erkrankungen besteht Konsens bei den Fachgesellschaften zurzeit lediglich in der Empfehlung, Lebensstiländerungen und Allgemeinmaßnahmen anzuwenden (Gewichtsreduktion, Ernährungs-

umstellung, Kochsalzreduktion, körperliches Training, Beendigung des Rauchens, Einschränkung des Alkoholkonsums, erhöhter Konsum von Obst und Gemüse sowie Reduktion des Fettkonsums). Die Effektivität dieser Maßnahmen – möglichst in Kombination – auf die Blutdruckeinstellung und auch auf harte Endpunkte ist in mehreren Studien dokumentiert worden. In Finnland konnte durch ein umfassendes Programm eine 50–60%ige Reduktion der KHK-Mortalität erreicht werden.

Der positive Effekt körperlicher Aktivität auf eine Senkung der Mortalität wurde erneut in einer Metaanalyse aus 80 Studien mit 1,3 Mio. Teilnehmern bestätigt. Das Erreichen der von der WHO empfohlenen Mindestdosis von 150 Minuten moderater Alltags- oder Freizeitbewegung pro Woche war mit einer Reduktion des Gesamtsterberisikos um 10 % verbunden. Bei intensiverem Ausdauertraining (300 Minuten pro Woche) oder Sport betrug die Risikoreduktion 19 % und bei höher intensivem Ausdauertraining und Sport 39 %. Die langfristige Umsetzung und Beibehaltung dieser Maßnahmen ist außerhalb von Studien bisher nicht zu erreichen gewesen. Die stetig wachsende Zahl von übergewichtigen Menschen in nahezu allen westlichen Ländern veranschaulicht dies eindrucksvoll.

Von der Prähypertonie zur Hypertonie

Demzufolge stellt sich die Frage nach medikamentösen Therapiemöglichkeiten, um das Fortschreiten der Prähypertonie zur Hypertonie zu verhindern oder zumindest zu verzögern. Bislang wurde nur in zwei größeren prospektiven Studien als primärer Studienendpunkt das Neuauftreten einer Hypertonie bei Prähypertonikern untersucht (TROPHY und PHARAO). Beide Studien setzten Substanzen zur Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Systems ein (Candesartan bzw. Ramipril). Trotz unterschiedlicher Studiendesigns und gewisser methodischer Limitierungen zeigten beide Studien, dass das Auftreten einer „manifesten“ Hypertonie zumindest zeitlich verzögert werden kann. Im März 2011 wurde das Design der brasili-



Abb. 1: Die alleinige Praxisblutdruckmessung ist bei der Diagnose einer Prähypertonie nicht ausreichend. Ergänzend sind Blutdruckselbstmessungen und die 24h-Blutdruckmessung (ABDM) erforderlich.

anischen PREVER-Studie publiziert. In einem der PHARAO-Studie ähnlichen Design werden 1250 Patienten entweder mit Chlortalidon/Amilorid 12,5/2,5 mg oder Placebo behandelt und für 18 Monate beobachtet. Auch diese Studie verzichtet wie TROPHY auf die wichtige ABDM.

Ob ein Verzögern des Beginns einer manifesten Hypertonie auch prognostisch zu weniger oder erst späteren Endorganschäden führt, bleibt derzeit Spekulation, wenngleich Indizien hierfür aus anderen Untersuchungen abgeleitet werden können. Für einen Betroffenen ist es als persönlich und sozioökonomisch relevant anzusehen, das Auftreten eines Endorganschadens (z. B. Schlaganfall, Demenz, Myokardinfarkt) möglicherweise um Jahre zu verzögern. Die o. g. Studien haben jedoch bislang nicht dazu geführt, generelle Empfehlungen zur medikamentösen Therapie von Prähypertonikern auszusprechen.

Medikamentöse Intervention

Der Beginn einer medikamentösen Intervention auch bei hochnormalem Blutdruck ist nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften gerechtfertigt, wenn ein hohes kardiovaskuläres Gesamtrisiko besteht. Eine Verminderung kardiovaskulärer Komplikationen durch eine medikamentöse Blutdrucksenkung bei Patienten mit hochnormalem Blutdruck wurde nachgewiesen bei Patienten nach Schlaganfall, mit koronarer Herzkrankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Bei Patienten mit Diabetes ohne Albuminurie und Blutdruckwerten unter 140/90 mmHg und bei Patienten mit Diabetes und Mikroalbuminurie sowie Blutdruckwerten unter 130/80 mmHg kann eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten erwogen werden, wenn zusätzliche Risiken für die Entwicklung oder Progredienz einer Nephropathie bestehen, z. B. bei Nichterreichen der

Zielwerte für HbA1c oder bei familiärer Belastung mit diabetischer Nephropathie. Belebt wird die Diskussion um Grenz- und Zielwerte sicher durch eine aktuelle Metaanalyse von Thompson et al., die eine signifikante Reduktion von Mortalität, Schlaganfällen, Herzinsuffizienz und kombinierten kardiovaskulären Ereignissen durch eine antihypertensive Behandlung bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen jedoch ohne Hypertonie nachweisen konnten.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Stephan Lüders
Innere Medizin
St.-Josefs-Hospital Cloppenburg
Krankenhausstraße 13
49661 Cloppenburg
s.lueders@kh-clp.de

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Xenium+

Außergewöhnliche Leistung für Patienten, Praxis und Umwelt

Die Xenium+ Familie der synthetischen Dialysatoren bietet in mehr als nur einer Hinsicht eine außergewöhnliche Dialyse-Leistung: Mit hervorragender Toxinentfernung durch ihre hochentwickelte Polynephron-Membran, plus reduzierten Therapiekosten, plus verbessertem Umweltprofil bietet Xenium+ eine außergewöhnliche Leistung für Dialyse-Patienten, Dialyse-Praxis und die Umwelt.

Leistung für die Patienten

Xenium+ bietet eine hervorragende Mittelmolekular-Clearance und eine ähnliche oder bessere Harnstoff-Clearance im Vergleich zu anderen synthetischen Dialysatoren. Durch seine hochpräzisen Poynephron-Fasern übertrifft der Xenium+ sogar Dialysatoren mit größeren Oberflächen. Xenium+ verfügt über zahlreiche Merkmale zur Steigerung der Behandlungssicherheit. Zum Beispiel wird durch sauerstofffreie Gamma-Sterilisation die Bildung von freien Radikalen verhindert, so dass die Membranintegrität beibehalten wird. Ferner sind alle für den Xenium+ verwendeten Materialien frei von dem als endokriner Disruptor bekannten Bisphenol-A (BPA). Das Xenium+-Produktportfolio umfasst acht Oberflächengrößen von 0,9 m² bis 2,5 m², die es ermöglichen die Leistung des Dialysators individuell an die Therapie des Patienten anzupassen.

Leistung für die Praxis

Xenium+ hilft die operative und finanzielle Leistungsfähigkeit einer Praxis zu verbessern und senkt die Kosten für eine Hämodialyse-Therapie.



Das geringere Dialysator-Gewicht (13–16 Prozent) und weniger Verpackungsmaterial (27–35 Prozent) reduzieren die erforderliche Lagerfläche und die Kosten für die Entsorgung. 40 Prozent weniger Spüllösung ermöglicht es, die meisten Behandlungen mit einem einzigen 1-Liter-Beutel Kochsalzlösung abzuschließen. Die hochentwickelte Membrantechnologie hilft die gewünsch-

ten Clearance-Raten mit kleineren Oberflächen als bei anderen Dialysatoren zu erreichen. Abziehbare Dokumentationsetiketten mit Informationen zu dem Dialysator können der Patientenakte beigefügt werden, um so die Dokumentation zu erleichtern.

Leistung für die Umwelt

Xenium+ verkörpert zahlreiche Produktionsverfahren zur Schonung der Umwelt. Bei der Herstellung wird weniger Kunstharz verwendet, für die Verpackung weniger Wellpappe. Für den Spülvorgang ist weniger Kochsalzlösung erforderlich. Kohlenstoffemissionen werden reduziert sowohl beim Transport der leichten Dialysatoren in einer kleineren Verpackung als auch bei der Verbrennung von Polypropylen-Gehäusen im Vergleich zu Polycarbonat-Gehäusen. Die Verwendung von 100 % BPA-freiem Kunststoff vermeidet die Freisetzung von endokrin wirksamen Substanzen in die Natur.

Mit außergewöhnlicher Leistung für Patienten, Praxis und Umwelt setzt der Xenium+ neue Maßstäbe für umweltschonende Qualität.

Rüdiger Zart

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Baxter-Deutschland GmbH
Edisonstraße 4
D-85716 Unterschleißheim
Tel.: +49-89-31701-824
Fax: +49-89-31701-108
www.baxter.de

SONDERBERICHT

Paricalcitol – ein Nebenschilddrüsen-Antagonist zur effektiven PTH-Senkung und positiven Beeinflussung des kardioresenalen Syndroms

Auf der 3. Jahrestagung der DGfN im September 2011 in Berlin wurde von führenden Experten der Einsatz von Paricalcitol (Zemplar®) zur effektiven Senkung des Parathormons (PTH) diskutiert. Paricalcitol ermöglicht nicht nur eine effektive PTH-Kontrolle, sondern führt darüber hinaus zu einer positiven Beeinflussung des kardioresenalen Syndroms.

Paricalcitol: Überzeugende PTH-Senkung

Wie Professor Kamyar Kalantar-Zadeh (USA) ausführte, handelt es sich bei Paricalcitol nicht um ein aktives Vitamin-D-Präparat, sondern um einen Nebenschilddrüsenhormon-Antagonisten. Wegen der selektiven Ansprache der Vitamin-D-Rezeptoren kommt es unter Therapie mit Zemplar® wesentlich seltener zu Hypercalcämien, da es in einem sehr viel geringeren Maße als Vitamin-D-Präparate die intestinale Calciumaufnahme fördert [1, 2]. Kalantar-Zadeh verwies in diesem Zusammenhang auch auf das deutlich verlangsamte Fortschreiten von Gefäßverkalkungen unter Therapie mit Paricalcitol im Vergleich zu Calcitriol [3, 4]. Letztlich sei auch die Tatsache, dass unter Paricalcitol die 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25-(OH)₂D)-Spiegel sogar abfallen [5], ein klares Indiz für die Selektivität von Paricalcitol.

Verbessertes Outcome

Mit Paricalcitol ist ein sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT), wie Kalantar-Zadeh hervorhob, also gut kontrollierbar – die PTH-Werte sinken, ohne dass die Calciumspiegel klinisch relevant ansteigen [6]. Wie verschiedene Studien mit großen Patientenpopulationen dokumentieren [7, 8], ist die selektive VDR-Aktivierung den Vitamin-D-Präparaten auch hinsichtlich der Mortalität überlegen. In der Kohortenstudie von Teng et al. [7] mit über 67.000 Hämodialysepatienten, bei der die Studienteilnehmer über drei Jahre entweder intravenös Calcitriol oder Paricalcitol erhielten, war die Mortalitätsrate im „Paricalcitol-Arm“ um 16 % geringer als im „Calcitriol-Arm“. Zwar profitieren die Patienten bereits von der

Vitamin-D-Gabe [9], aber der Überlebensvorteil ist bei Therapie mit Paricalcitol deutlich größer [7, 8]. Shinaberger et al. [10] zeigten sogar einen dosisabhängigen Effekt der selektiven VDR-Aktivierung, wie Kalantar-Zadeh ausführte: Bei einem hohen Paricalcitol-zu-PTH-Verhältnis („Shinaberger-Index“) wurde ein verbessertes Überleben in dieser Studie beobachtet, die mehr als 34.000 Hämodialysepatienten einschloss.

Kalantar-Zadeh betonte aber, dass für das Outcome der Patienten auch eine frühzeitige Intervention wichtig sei, da bereits in den Prädialysestadien ein Anstieg des Parathormons mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sei [11, 12]. Paricalcitol ermögliche eine solche rechtzeitige Therapie, da es bereits für die CKD-Stadien 3 und 4 zugelassen ist und auch in Tablettenform vorliegt.

Positive Beeinflussung des kardioresenalen Syndroms

Einen ganz anderen Aspekt dieser Medikation beleuchtete Professor Christoph Wanner (Würzburg). Wie er ausführte, rücken Maßnahmen zur Prävention kardiovaskulärer Begleit- und Folgeerkrankungen immer stärker in den Fokus der CKD-Therapie, da sich kardiale und renale Funktionsbeeinträchtigungen gegenseitig aggravieren. Im Oktober letzten Jahres widmete sich sogar eine KDIGO Update Conference in London dieser Thematik [13]. Man sucht nach Risikomarkern, vor allem aber nach effektiven Therapien, um das deutlich erhöhte kardiovaskuläre Risiko von CKD-Patienten zu senken. Wie Wanner hervorhob, kann der Ausprägungsgrad eines kardioresenalen Syndroms mit Hilfe von Biomarkern verlässlich erfasst werden. Der Albuminurie kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, da sie nicht nur einen Biomarker für die renale Schädigung darstellt, sondern gleichzeitig die CKD-Progression aktiv vorantreibt und zudem auch Marker eines erhöhten kardialen Risikos ist. Durch eine Senkung der Albuminurie könnten daher auch beide Manifestationen des kardioresenalen Syndroms günstig beeinflusst werden.

So zeigten Agarwal et al. [14], dass der selektive VDR-Aktivator Paricalcitol die Protein-

urie vermindert. Dieser renoprotektive Effekt war sogar nachweisbar bei Patienten, die bereits mit ACE-Hemmern (ACE: „angiotensin converting enzyme“) bzw. Angiotensin-Rezeptor-Blockern therapiert wurden. Es handelt sich somit um einen additiven Effekt zur RAAS-Blockade (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System). Auch liegen Daten vor, die eine Verbesserung kardialer Parameter unter Therapie mit dem selektiven VDR-Aktivator Paricalcitol zeigen: Bodyak et al. beobachteten eine signifikante Absenkung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes und der Wanddicke [15], beides Marker kardialer Schädigungen. Da die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) bei CKD-Patienten häufig Resultat einer fortgeschrittenen vaskulären Gefäßkalzifizierung ist, insbesondere in Form der Mediasklerose – die Gefäße werden steif und die Herzerterien verlieren mit der Elastizität auch ihre Windkesselfunktion –, könnte hier der kalzifikationsinhibierende Effekt (siehe oben) der selektiven VDR-Aktivierung zum Tragen kommen und der Entstehung einer LVH somit entgegenwirken.

Mit Paricalcitol steht also ein Nebenschilddrüsen-Antagonist zur Verfügung, dessen Wirkung weit über die reine PTH-Senkung hinausreicht und der über die Beeinflussung kardialer und renaler Parameter das Outcome der Patienten verbessern könnte.

LITERATUR

- 1 Martin KJ et al. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 1427-32.
- 2 Lund R et al. NDT 2006; 21: iv219-20.
- 3 Cardús A et al. JBMR 2007; 22 (6): 860-6.
- 4 Mizobuchi et al. Kidney Int 2007; 72: 709-15.
- 5 Finch JL et al. Am J Physiol Renal Physiol 2010; 298: F1315-22.
- 6 Coyne D et al. Am J Kidney Dis 2006; 47(2): 263-76.
- 7 Teng M et al. N Eng J Med 2003; 349 (5): 446-56.
- 8 Kalantar Zadeh K et al. Kidney Int 2006; 70 (4): 771-80.
- 9 Teng M et al. J Am Soc Nephrol 2005; 16 (4): 1115-25.
- 10 Shinaberger CS et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(6): 1769-76.
- 11 Kovesdy CP et al. Kidney Int 2008; 73:1296-302.
- 12 Wolf M et al. KI 2007; 72: 1004-13.
- 13 Herzog CA et al. Kidney Int 2011; 80: 572-86.
- 14 Agarwal R et al. Kidney Int 2005; 68: 2823-8.
- 15 Bodyak et al. PNAS 2007; 104: 16810-5.

Dr. med. Martina Berthold, Weimar

MEDNEWS

Chronische und terminale Niereninsuffizienz Minimierung von Risikofaktoren

Das kardiovaskuläre Risiko von chronisch nierenkranken Patienten ist dramatisch erhöht. Mit welchen Strategien eine Senkung erreicht und Mortalität wie auch Morbidität der Betroffenen reduziert werden kann, war Gegenstand eines Mittagssymposiums der Firma Genzyme auf der 3. Jahrestagung der DGfN in Berlin. Neben den gestörten Mineralstoffparametern, allem voran das Phosphat und Calcium, wurde auch der „klassische“ Risikofaktor LDL-Cholesterin neu diskutiert.

LDL-Cholesterin: Auch ein Risikofaktor?

Bei nierengesunden Menschen gilt die LDL-Cholesterinsenkung als eine wichtige Maßnahme zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Als „Pi mal Daumen-Regel“ formulierte Prof. Winfried März, Heidelberg, dass jede Absenkung des LDL-Cholesterinwerts um 1 mmol/l (= ca. 39 mg/dl) zu einer 20%igen Risikoreduktion führe. Bislang ging man allerdings davon aus, dass Dialysepatienten im Gegensatz zu nierengesunden Menschen nicht von einer LDL-Senkung profitieren. Anlass zu dieser Annahme gaben die AURORA-[2] und die 4D-Studie [3]. Nun wurden die 4D-Daten erneut analysiert und die wohl wichtigste Erkenntnis dieser Post-hoc-Analyse, so März, ist, dass bei den eingeschlossenen Dialysepatienten die relative Risikoreduktion von der absoluten LDL-Senkung abhängt. Der Nutzen von Atorvastatin ist in der 4D-Studie in der Patientengrup-

pe mit hohen LDL-Ausgangswerten höher als bei jenen mit niedrigem Ausgangs-LDL – die Ereignisrate korrelierte mit der absoluten LDL-Senkung. Somit profitierten Dialysepatienten mit hohen LDL-Ausgangswerten (>155 mg/dl) deutlich von der Statintherapie. Die Lipidsenkung kann somit bei terminal niereninsuffizienten Patienten mit hohem LDL-Cholesterin entscheidend zur Risikoreduktion beitragen.

Phosphatkontrolle zur Risikoreduktion

Dr. Jan Kielstein, Hannover, führte aus, dass das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von CKD-Patienten multifaktoriell bedingt ist. Neben den bekannten klassischen Risikofaktoren vom Alter über Bluthochdruck bis zum Rauchen, spielen vor allem auch Parameter des gestörten Mineralstoffmetabolismus eine maßgebliche Rolle. Hervorzuheben ist in diesem Kontext die Hyperphosphatämie, die nachweislich das kardiovaskuläre Risiko von CKD-Patienten erhöht [3]. Die Phosphatkontrolle zählt daher zu den etablierten Maßnahmen zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei diesen Patienten.

Bei der Auswahl eines Phosphatbinders geht es um Effektivität der Phosphatsenkung und günstige Beeinflussung des Risikoprofils, aber auch um Sicherheit, wie Kielstein hervorhob. Er verwies auf eine toxi-kinetische Untersuchung aus Kanada, die die Halbwertszeit und Verteilung von Aluminium im Kör-

per untersuchte, nachdem es zu einer Verunreinigung eines Peritonealdialysats mit Aluminium gekommen war: „Das Aluminium hatte eine Halbwertszeit von 7,2 Jahren und verteilte sich im gesamten Körper – ein Ergebnis, was in Hinblick auf aluminiumhaltige Phosphatbinder, auch wenn es dort um sehr viel geringere Aluminiumdosen geht, kritisch stimmen muss.“

Sevelamer

Auch ist nicht jede medikamentöse Phosphatsenkung mit der gleichen Reduktion des kardiovaskulären Risikos verbunden. Die TTG-Studie [4] verglich eine calciumhaltige Phosphatbinder-Therapie mit der calciumfreien Phosphatsenkung mit Sevelamer – es zeigte sich, dass die Progression der Gefäßverkalkung unter Sevelamer-Therapie deutlich langsamer voranschritt. Das bestätigte auch jüngst eine japanische Studie [5], in der die Entwicklung des Koronararterienverkalkungsscores (CACs) bei 183 Hämodialysepatienten verglichen wurde, die über 12 Monate entweder Sevelamer oder Calciumcarbonat zur Phosphatsenkung erhalten hatte: Die Kalzifizierung schritt unter dem calciumfreien Phosphatbinder deutlich langsamer voran. Möglicherweise ist dieser verkalkungsinhibierende Effekt der fehlenden Calciumbelastung zuzuschreiben, es könnten aber auch substanzspezifische, pleiotrope Effekte des nichtresorbierbaren Phosphatbinders Sevelamer zum Tragen kommen.

Sevelamer verfügt über zahlreiche pleiotrope Effekte, die sich günstig auf die Gefäßverkalkung auswirken. Es senkt effektiv auch das LDL-Cholesterin [6], Inflammationsmarker [7], die Harnsäurekonzentration [8] sowie die Konzentration von Advanced Glycation Endproducts [9]. Außerdem erhöht es den Verkalkungsinhibitor Fetuin-A, was einen aktiven Gefäßschutz darstellt. In einer Studie [10] konnte gezeigt werden, dass nach einer Therapie-dauer von acht Wochen unter Sevelamer die Fetuin-A-Spiegel signifikant angestiegen waren. Zudem war das CRP signifikant erniedrigt und die flussvermittelte Vasodilatation deutlich verbessert. Das spricht für einen substanzspezifischen Gefäßschutz von Sevelamer.

LITERATUR

- 1 Fellström BC et al. N Engl J Med 2009; 360(14): 1395-407.
- 2 Wanner C et al. N Engl J Med 2005; 353(3): 238-48.
- 3 Block GA et al. Am J Kidney Dis 1998; 31(4): 607-17.
- 4 Chertow GM et al. Kidney Int 2002; 62(1): 245-52.
- 5 Kakuta T et al. Am J Kidney Dis 2011; 57(3): 422-31.
- 6 Slatopolsky EA et al. Kidney Int 1999; 55(1): 299-307.
- 7 Bleyer AJ et al. Am J Kidney Dis 1999; 33(4): 694-701.
- 8 Block GA et al. Am J Kidney Dis 1998; 31(4): 607-17.
- 9 Block GA et al. Kidney Int 2005; 68(4): 1815-24.
- 10 Caglar K et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(1): 61-8.

ANKÜNDIGUNG

6. bis 9. Oktober 2012, Congress Center Hamburg

Kongress für Nephrologie 2012

4. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

TAGUNGSPRÄSIDENT

Prof. Dr. med. Rolf A. K. Stahl
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

CO-PRÄSIDENT

Priv.-Doz. Dr. med. Karl Wagner
Asklepios Klinik Barmbek
Klinik für Nephrologie, Diabetologie, Dialyse

TAGUNGSEKRETÄR

Prof. Dr. med. Ulf Panzer
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
III. Medizinische Klinik

HAUPTTHEMEN

- Glomerulonephritiden und Vaskulitiden
- Klinische Studien in der Nephrologie
- Neue Methoden in der experimentellen
- Nephrologie und Nierenpathologie
- EHEC-HUS Epidemie 2011 – 1 Jahr danach
- Der nephrologische Nachwuchs
- Angeborene Nierenerkrankungen
- Diabetische Nephropathie
- Schädigung und Therapie des Podozyten
- Adipositas und Niere

- Biomarker und akutes Nierenversagen
- Nierentransplantation
- Schwangerschaft und Nierenerkrankungen

VERANSTALTER

Aey Congresse GmbH
Seumestraße 8, 10245 Berlin
Tel.: 030-29006594
Fax: 030-29006595
nephrologie2012@aey-congresse.de
www.aey-congresse.de



NEUES AUS DER INDUSTRIE

Neu von MEDICE

MonoFer® – das innovative Eisenpräparat zur Injektion und Infusion

Seit dem 15.10.2011 steht in Deutschland mit MonoFer® von MEDICE ein innovatives Eisenpräparat zur Substitutionstherapie bei chronischer Niereninsuffizienz und Eisenmangelanämie zur Verfügung, das die Gabe von intravenösem Eisen in einer Hochdosis von 20 mg/kg Körpergewicht möglich macht [1]. Das Präparat, das parenterales Eisen in Verbindung mit Isomaltooligosaccharidalkohol-Komplex enthält, ist in anderen europäischen Ländern bereits unter dem Handelsnamen MonoFer® erhältlich.

Der patentierte Komplex in iMatrix-Galenik hält das Eisen in einer vielschichtigen Anordnung fest gebunden [2]. Eine kontrollierte, langsame Freisetzung verringert das Risiko von freiem Eisen und ermöglicht hohe Dosierungen bis 20 mg Eisen pro kg Körpergewicht bei einer sehr kurzen Infusionszeit von 60 min [1, 3]. Bei einer Dosisreduktion reduziert sich die Infusionszeit.

Gabe ohne Testdosis

Doch nicht nur die stabile Eisenbindung, sondern auch die niedrige Immunogenität der linear und unverzweigt aufgebauten Isomalto-Oligosaccharide ist ein wichtiger Pluspunkt in Bezug auf die Sicherheit und den Komfort in der

Anwendung [3, 4]. Da nicht mit allergischen Zwischenfällen zu rechnen ist, erfolgt die Gabe ohne vorherige Testdosis [1]. In einer klinischen Studie – in der die für die parenterale Eisentherapie vorgeschriebenen Ereignisse beobachtet wurden – konnte gezeigt werden, dass die Nebenwirkungsrate insgesamt gering ist [3]. Interessant vor allem für die Anwendung im ambulanten Bereich ist die Möglichkeit der Bolusgabe mit bis zu 200 mg Eisen über 4 min. Applikationszeit, die ein vergleichbares Sicherheitsprofil aufweist [3].

Effiziente Therapie

Wie die Zulassungsstudie zeigt, lässt sich durch die Gabe von MonoFer®

über die Dauer von 8 Wochen ein Anstieg des Hb-Wertes und des S-Ferritin-Wertes sowohl bei behandlungsnaiven Patienten, als auch bei Patienten, die mit parenteralem Eisen in anderer Zubereitung vortherapiert waren, erreichen [3]. Somit empfiehlt sich MonoFer® zur parenteralen Eisentherapie bei chronischer Niereninsuffizienz als effizientes Therapeutikum, vor allem bei Patienten mit Eisenmangelanämie, deren Eisenspeicher innerhalb weniger oder sogar einer einzigen Applikation wieder aufgefüllt werden sollen. Die flexible Handhabung als Infusion oder Injektion bei individueller Dosierung kommt Arzt und Patient in der täglichen Praxis sehr entgegen. Mit MonoFer® lässt sich intravenöses Eisen auch als isolierte Hochdosis-Einzelgabe sinnvoll einsetzen, was bei Patienten in der Prädialyse, die weniger Arztkontakte haben als Dialyse-Patienten, ein großer Pluspunkt ist.

Optimierung der Eisensubstitution

MonoFer® ist damit eine echte Alternative zur bisher etablierten oralen Eisentherapie. Da zudem weitere Vorteile wie Compliance-Steigerung durch eine Reduktion der Gesamtanzahl an Tabletten pro Tag, Vermeidung von belastenden gastrointestinalen Nebenwirkungen und Reduktion von Interaktionen mit gleichzeitig verabreichten oralen Phosphatbindern hinzukommen, kann man hier sogar von einer Optimierung der Eisensubstitution in der Prädialyse durch den Einsatz von MonoFer® sprechen.

Quellen:

- Fachinformation MonoFer® 100 mg/ml Lösung zur Injektion und Infusion; Stand 03/2011.
- Jahn et al. Eur J Pharm Biopharm 2011; 78: 480-91.
- Wikström et al. J Nephrol 2011; doi:10.1016/J.N.2011.6248.
- Richter W. Int Arch Allergy 1971; 41: 826-44.

BESTELLSCHEIN



Zum Kennenlernen der Kongresspublikation MedReview

- Ich teste 3 Ausgaben **MedReview** kostenlos
- Ich bestelle ein Jahresabo (12 Ausgaben) **MedReview** zum Preis von € 140,00 (zzgl. MwSt. und Versandkosten)
- Bitte informieren Sie mich über zukünftige Kongresspublikationen.

WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
MedReview
Rotherstraße 21, 10245 Berlin
Tel.: 030 / 47 03 14-32
E-Mail: medreview@wiley.com
www.medreviews.de



Institution _____

Titel / Name / Vorname _____

Straße / Hausnummer _____

PLZ / Ort _____

Telefon / E-Mail _____

Datum / Unterschrift _____