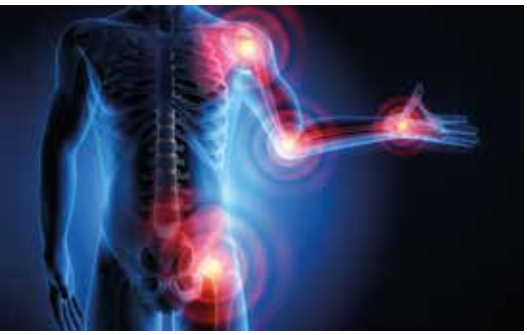
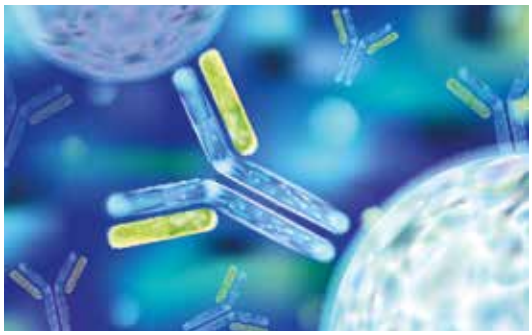
DGfN

HEFT 04/2019
Erscheinungsort: Berlin

MITTEILUNGEN DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR NEPHROLOGIE

THEMENHEFT
RHEUMATOLOGIE UND NEPHROLOGIE

- Der Patient mit aktiver ANCA-Vaskulitis – was tun?
- Der ANCA-Vaskulitis Patient in Remission
- Komplementgerichtete Therapiestrategien in der ANCA-Vaskulitis – wo kommt die Idee her und was ist der aktuelle Stand?
- Was sollten Nephrologen über Großgefäßvaskulitiden wissen?
- „Disease-modifying anti-rheumatic drugs" – renale Nebenwirkungen und Anwendungsbeschränkungen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

---

AUSSERDEM:

- Journalclub
- Protokoll der Mitgliederversammlung 2019
- Preisverleihungen der DGfN 2019

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

ISSN 1869-9405 ZKZ 18874

Nephrologie 2020

1. - 4. Oktober Berlin

12. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

TAGUNGSPRÄSIDENTEN

Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Medizinische Klinik m. S.
Nephrologie und Internistische Intensivmedizin

Prof. Dr. Martin K. Kuhlmann
Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Klinik für Innere Medizin
Nephrologie

TAGUNGSKOORDINATOR

PD Dr. Philipp Enghard
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Medizinische Klinik m. S.
Nephrologie und Internistische Intensivmedizin
philipp.enghard@charite.de

TAGUNGSKOORDINATORIN

Dr. Fabienne Aregger
Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Klinik für Innere Medizin
Nephrologie
fabienne.aregger@vivantes.de

ALLGEMEINE INFORMATIONEN

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
Seumestr. 8 | 10245 Berlin
Telefon: +49 (0)30 521372-69
Telefax: +49 (0)30 521372-70
gs@dgfn.eu | www.dgfn.eu

Weitere Informationen
erhalten Sie mit dem Vorprogramm
(voraussichtlicher Erscheinungstermin
März 2020) und im Internet unter:
www.nephrologie2020.de

VERANSTALTUNGSORT

ESTREL CONGRESS CENTER
Sonnenallee 225 | 12057 Berlin

VERANSTALTER

Aey Congresse GmbH
Seumestr. 8 | 10245 Berlin
Telefon: +49 (0)30 290065-94
Telefax: +49 (0)30 290065-95
nephrologie2020@aey-congresse.de
www.nephrologie2020.de

Bildernachweis
Grafik: © C. Naujok | Charité – Universitätsmedizin Berlin
Portraits: von den genannten Personen

IMPRESSUM

Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie
Der Bezug ist im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Herausgeber
Deutsche Gesellschaft
für Nephrologie (DGfN) e.V.
Sitz: Heidelberg
Geschäftsstelle:
Seumestraße 8, 10245 Berlin
Fon +49 30.5213.7269
Fax +49 30.5213.7270
gs@dgfn.eu
www.dgfn.eu

Schriftleiter
Prof. Dr. Jan C. Galle
(als Präsident der DGfN V.i.S.d.P.)
Prof. Dr. med. Armin Kurtz
Dr. med. Michael Nebel
Prof. Dr. med. Julia Weinmann-Menke

Schwerpunkt-Editor
Prof. Dr. Ralph Kettritz

Redaktion
albersconcept
Dr. phil. Bettina Albers
Dr. med. Martina Berthold
Fon +49 3643.776423
Fax +49 3643.776452
info@albersconcept.de

Verlag, Layout, Anzeigenverwaltung
Aey Congresse GmbH
Seumestraße 8, 10245 Berlin
Fon +49 30.2900.6594
Fax +49 30.2900.6595
info@aey-congresse.de

Bildrechte/Titel
l.: Rheuma-Schmerzpunkte peterschreiber.media, Adobe Stock
m.: Antibody (Ab), also known as an immunoglobulin (Ig). 3d vector. sakurra, Adobe Stock
r.: Nieren 3D peterschreiber.media, Adobe Stock

Bildrechte im Heft
von den Autoren so nicht anders ausgewiesen
S. 50, S. 59-66 © Aey Congresse GmbH – Michael Lindner/Fotograf

Hinweis
Der Verlag und die herausgebende Fachgesellschaft übernehmen trotz sorgfältiger Kontrolle keine Gewähr für die Richtigkeit von Dosierungsanweisungen und Applikationsformen. Diese sind immer anhand der Fachinformationen und/oder Packungsbeilagen zu prüfen.

Copyright
Alle Rechte vorbehalten. Trotz sorgfältiger Bearbeitung aller termingerecht eingegangenen Unterlagen kann der Hersteller keine Gewähr für vollständige und richtige Eintragungen übernehmen. Schadenersatz für fehlerhafte und unvollständige oder nicht erfolgte Eintragungen und Anzeigen ist ausgeschlossen. Erfüllungsort und Gerichtsstand ist Berlin.

Anmerkung
Sollten im Heft weibliche oder männliche Formulierungen verwendet werden, so dient dieses allein der besseren Lesbarkeit. Es sind grundsätzlich immer geschlechtsneutrale Formulierungen gemeint.

INHALTSVERZEICHNIS

Schwerpunktthema Rheumatologie und Nephrologie

Editorial
R. Kettritz, • S. 3

Der Patient mit aktiver ANCA-Vaskulitis – was tun?
U. Schönermarck • S. 4

Der ANCA-Vaskulitis Patient in Remission
M. Haubitz • S. 14

Komplementgerichtete Therapiestrategien in der ANCA-Vaskulitis – wo kommt die Idee her und was ist der aktuelle Stand?
A. Schreiber/R. Kettritz • S. 19

Was sollten Nephrologen über Großgefäßvaskulitiden wissen?
K. de Groot/W. A. Schmidt • S. 24

„Disease-modifying anti-rheumatic drugs" – renale Nebenwirkungen und Anwendungsbeschränkungen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz
D. Patschan • S. 32

Journalclub • S. 37

Die DGfN informiert

Protokoll der Mitgliederversammlung • S. 51

Preisverleihungen der DGfN 2019 • S. 59

Pharma News • S. 67

Studienportal • S. 69

Kontaktdaten DGfN • S. 72

Deutsche Gesellschaft
für Nephrologie

ZUKUNFTSSYMPOSIUM
"NEPHROLOGIE IM DIALOG"

Robert Bosch Stiftung
Französische Str. 32
10117 Berlin

6. MÄRZ 2020

12:00 – 16:00 Uhr

DATE!

SAVE THE

EDITORIAL

Prof. Dr. Ralph Kettritz, Berlin

Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Mitglieder der DGfN,

Systemerkrankung in der Nephrologie und Rheumatologie weisen häufig eine Nierenbeteiligung auf und erfordern interdisziplinäres Denken und Handeln. Wir haben uns in diesem Heft hauptsächlich den Vaskulitiden gewidmet, wollen aber auch immunmodulierender Medikamente und spezielle Überlegungen zu deren Einsatz bei CKD Patienten beleuchten.

Was genau werden wir in diesem Heft diskutieren? Patienten mit aktiven ANCA-Vaskulitiden erfordern zunächst eine Induktionstherapie zur Remissionserzielung. Unser bisheriges Standardarsenal, insbesondere bei Patienten mit Nierenbeteiligung, besteht aus Steroiden, Cyclophosphamid, zelldepletierenden CD20-Antikörpern und Plasmaaustausch.

Können wir Steroide reduzieren, gibt es steroidsparende alternative Strategien, ist Mycophenolat Mofetil effektiv, lohnt sich der Plasmaaustausch überhaupt? Mit diesen Fragen wird sich Dr. Ulf Schönermarck befassen. ANCA-Vaskulitiden haben eine substanzielle Rezidivrate. Haben wir Remission erreicht, gilt es, diese zu erhalten.

Welche Medikamente hierfür geeignet sind, wie lange wir behandeln sollten und welche Labortests uns bei der Betreuung von Patienten in Remission helfen, wird Prof. Dr. Marion Haubitz mit uns diskutieren.

Mit den Standardtherapien erzielen wir Remissionsraten von etwa 75% nach sechs Monaten. Einige Patienten zeigen Progress trotz Therapie, andere haben erhebliche medikamentöse Nebenwirkungen. Wir sind gefordert alternative therapeutische Strategien zu entwickeln. Dies ist die Aufgabe der translationalen Forschung. Wir müssen klinische Beobachtungen zu Fragestellungen entwickeln und diese Hypothesen dann experimentell testen. Gemeinsam mit Dr. Adrian Schreiber habe ich das Komplementsystem als Beispiel für ein erfolgreiches translationales Projekt ausgewählt. Die Thematik ist relevant, da bereits mehrere Medikamente und Strategien in klinischen Studien getestet werden. Nephrologen sind nicht nur mit Kleingefäßvaskulitiden konfrontiert.

Riesenzell- und Takayasu-Arteritis begegnen uns ebenfalls. Prof. Dr. Kirsten de Groot und Prof. Dr. Wolfgang A. Schmidt werden für uns insbesondere solche Aspekte diskutieren, die wir als Nephrologen wissen sollten.

Diese Thematik leitet dann auch zu den rasant wachsenden neuen Therapeutika, inklusive den sogenannten Biologika über. Es ist nicht einfach, hier den Überblick zu behalten. Dabei hilft uns Prof. Dr. Daniel Patschan, der uns auch Anleitung zum Einsatz dieser Medikamente bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gibt.

Wir hoffen, wir haben Ihr Interesse geweckt und Sie haben Freude beim Lesen und nehmen den einen oder anderen Tipp aus den Beiträgen dieses Mitteilungsheftes für Ihre klinische Tätigkeit mit.

Herzlichst,
Ihr Prof. Dr. med. Ralph Kettritz, Berlin

Schwerpunkteditor der „DGfN-Mitteilungen“ 4/2019

DER PATIENT MIT AKTIVER ANCA-VASKULITIS – WAS TUN?

ULF SCHÖNERMARCK

Dr. Ulf Schönermarck, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Nephrologisches Zentrum, Klinikum der Universität München

Abstrakt: Die Therapie ANCA-assoziierter Vaskulitiden erfolgt in Abhängigkeit von Stadium und Aktivität. Ziel der Remissionsinduktion ist eine rasche Kontrolle der Krankheitsaktivität. Auf der Basis überwiegend prospektiver, randomisierter Studien konnte eine hohe Therapie-Effektivität erzielt werden, wobei in den letzten Jahren vor allem die Reduktion Therapie-assoziierter Nebenwirkungen im Vordergrund stand. Für die Remissionsinduktion stehen neben Glucocorticoiden konventionelle Immunsuppressiva (Cyclophosphamid, Methotrexat oder Mycophenolat-Mofetil) sowie die B-Zelldepletierende Therapie mit Rituximab zur Verfügung.

Abstract: Current treatment strategies for ANCA-associated vasculitides are tailored according to disease stage and activity. The focus of this article is on the immunosuppressive therapy for induction of remission with the aim of rapid control of disease activity. Over the last years, the introduction of stage-adopted therapy and therapeutic alternatives have improved patients' survival, while reducing treatment-associated toxicity. Standard induction therapy typically consists of glucocorticoids combined either with cyclophosphamide or rituximab in patients with organ-threatening disease, while methotrexate or mycophenolate can be used in patients with non-organ- or non-life-threatening disease.

Einleitung

Zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (ANCA-Vaskulitis) werden gemäß der Nomenklatur der Chapel-Hill-Consensus-Konferenz (CHCC) 2012 die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) zusammengefasst, die durch das Vorliegen einer nekrotisierenden Vaskulitis kleiner und mittelgroßer Gefäße (in der Niere als pauci-immune Glomerulonephritis) sowie das Auftreten von ANCA-Autoantikörpern (Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper) gekennzeichnet sind [8]. Daneben sind GPA und EGPA durch eine Neutrophilen- bzw. Eosinophilen-reiche granulomatöse Entzündung charakterisiert. Zudem existieren Organ-limitierte Verlaufsformen mit isoliertem Befall der Niere oder Lunge.
Mit einer Inzidenz von ca. 12 Neuerkrankungen/1 Million Einwohner/Jahr handelt es sich um seltene Erkrankungen, deren einst fatale Prognose durch frühere Diagnostik und immunsuppressive Therapie deutlich verbessert werden konnte [6]. Die aktuellen Therapie-Empfehlungen der „European League against Rheumatism" (EULAR) gemeinsam mit der „European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association" (ERA-EDTA) [26], der „British Society of Rheumatology" (BSR) [15], des „Canadian Vasculitis Research Network" (CanVasc) [12] sowie die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) [18] können dabei auf prospektive randomisierte Studien internationaler Studiennetzwerke wie der „European Vasculitis Society" (EUVAS), des „Vasculitis Clinical Research Consortium" (VCRC) bzw. der französischen Vaskulitis-Studiengruppe (FVSG) aufbauen.

Die Therapie ist biphasisch und an das Krankheitsstadium angepasst. An eine Induktionstherapie zum Erreichen einer raschen Kontrolle der Vaskulitisaktivität (Remissionsinduktion, Dauer 3-6 Monate) schließt sich eine Erhaltungstherapie an, die ein Rezidiv unter Einsatz weniger toxischer Medikamente vermeiden soll [19]. Da die EGPA im Vergleich zu GPA und MPA Unterschiede in der Pathogenese sowie deutlich seltener eine renale Manifestation und ANCA-Positivität aufweist, beschränkt sich die folgende Zusammenfassung auf die Therapie von GPA und MPA.

Leitsymptome und initiale Diagnostik

ANCA-assoziierte Vaskulitiden können sich mit sehr variablen klinischen Symptomen und Organmanifestationen präsentieren, die von unspezifischen Allgemeinsymptomen bis zu lebensbedrohlichen Verläufen mit Multiorganversagen reichen (siehe Tab. 1). Am häufigsten sind der HNO-Trakt, die Lunge und die Nieren betroffen, oft als pulmorenales Syndrom.

Für eine systematische Suche nach Vaskulitismanifestationen und Differentialdiagnosen ist folgende Basisdiagnostik erforderlich: Vollständige klinische Untersuchung, umfangreiche Labordiagnostik (Blutbild, Differentialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, CRP, Leberwerte, Urin-Stix und -Sediment, Eiweiß-Kreatinin-Ratio im Spontanurin), Bestimmung der Auto-Antikörper (u.a. ANCA, Anti-GBM-Antikörper, ggf. Komplement, Kryoglobuline), Infektionsserologie (Hepatitis B/C, HIV), technische Untersuchungen (EKG, Herzecho, Lungenfunktion, Röntgen-Thorax, ggf. HRCT, Abdomen-Sonographie, ggf. Bildgebung des Kopfes) und konsiliarische Beurteilungen (HNO, Augenarzt, Neurologie).

Tab. 1: Organmanifestationen und Leitsymptome, die einzeln oder in Kombination den Verdacht auf eine ANCA-Vaskulitis lenken

HNO-Trakt (blutig-borkige Rhinitis, chronische Sinusitis oder Otitis, subglottische Trachealstenose)
Lunge (Hämoptysen, alveoläre Hämorrhagie; multiple Lungenrundherde bei GPA; Asthma bei EGPA)
Gelenke (Arthralgien, Myalgien, Arthritis)
Niere (Glomerulonephritis: Akanthozyten oder Erythrozytenzylinder, Proteinurie, ggf. Niereninsuffizienz)
Herz (Myokarditis, Perikarderguss)
Haut (Purpura, Ulzera)
Peripheres Nervensystem (Mononeuritis multiplex, sensomotorische Polyneuropathie)
Gastrointestinaltrakt (Ulzera, Blutungen, Perforation)
Auge (Skleritis, retroorbitale Raumforderung)
ZNS-Beteiligung (Ischämie, Blutung; Meningitis bei GPA)
B-Symptomatik

ANCA-Testung
Die Verfügbarkeit der ANCA-Diagnostik trägt zu einer raschen Diagnosestellung bei. Neue internationale Konsensusempfehlungen sehen bei hoher klinischer Prätestwahrscheinlichkeit den primären Einsatz antigenspezifischer Immunoassays zum Nachweis von PR3-ANCA bzw. MPO-ANCA als Screeninguntersuchung vor, da diese die höchste Sensitivität und Spezifität aufweisen [1]. Die Durchführung einer indirekten Immunfluoreszenz zum Nachweis von C-ANCA bzw. P-ANCA wird dagegen erst bei negativem ELISA-Ergebnis, aber weiterbestehendem Verdacht auf eine Kleingefäßvaskulitis, empfohlen.

Zu berücksichtigen ist, dass der ANCA-Nachweis nicht bei allen Patienten gelingt. So sind bei der GPA 10% (sogar bis zu 50% bei lokalisierter Form), der MPA 20-40% und der EGPA 60-70% der Patienten ANCA negativ. Auch ist der Nachweis eines ANCA nicht per se für die Diagnose einer ANCA-Vaskulitis beweisend, da ANCA auch bei Infektionen, Medikamenten-assoziiert oder entzündlichen Darmerkrankungen auftreten können.

Biopsie
Die aktuellen Leitlinien raten weiterhin zur histologischen Diagnosesicherung als Goldstandard [6]. Dies ist bei ANCA-Negativität essenziell, kann aber auch andere Ursachen einer Organschädigung nachweisen. Eine Nierenbiopsie bei auffälligem Urinbefund ist in der Regel diagnostisch und zur Beurteilung der renalen Prognose hilfreich. Biopsien in anderen Organen, insbesondere in der Nasenschleimhaut, sind deutlich häufiger negativ.

Diagnose und Erfassung von Krankheitsaktivität
Die Zusammenschau von Klinik, Labor, Auto-Antikörperdiagnostik und Histologie erlaubt die Diagnose einer ANCA-assoziierten Vaskulitis. Da bisher keine validierten Diagnosekriterien existieren, erfolgt die Klassifikation anhand der Kriterien der CHCC-Definition, der ACR-Klassifikation oder dem EMA-Algorithmus in GPA, MPA und EGPA. Die nachgewiesene ANCA-Spezifität sollte als Präfix zur Krankheitsentität aufgeführt werden.

Die Erfassung der Krankheitsaktivität erfolgt mittels validierter Instrumente wie dem „Birmingham Vasculitis Activity Score". Die EUVAS-Stadieneinteilung in fünf Stadien anhand der Aktivität und Krankheitsschwere hat sich dabei bewährt [14] (siehe Tab. 2). Im klinischen Alltag wird jedoch häufig nur nach dem Vorliegen oder Fehlen eines schweren Organbefalls bzw. eines drohenden Organverlustes (z. B. Glomerulonephritis, diffuse alveoläre Hämorrhagie) unterschieden.

Therapiestrategien

Der Einsatz der immunsuppressiven Therapie hat die einstmals fatale Prognose der ANCA-Vaskulitis substanziell verbessert. Die Therapie wird an Schweregrad und Krankheitsaktivität orientiert. Eine rasche Diagnostik und Therapieeinleitung sind unerlässlich zur Verhinderung schwerwiegender Organschäden. Ziel der aktuellen Therapiestrategien ist neben einer raschen Kontrolle der Vaskulitis-Aktivität die Vermeidung Therapie-

Tab. 2: Stadieneinteilung der ANCA-assoziierten Vaskulitis nach Empfehlungen der EUVAS und EULAR (nach [14])

Aktivitätsstadien	EUVAS / EULAR-Definition	Systemische Vaskulitis außerhalb HNO bzw. Lunge	Vitale Organfunktion bedroht	Serum-Kreatinin
Lokalisiert	Oberer/unterer Respirationstrakt ohne systemische Manifestation, ohne B-Symptomatik, ANCA häufig negativ	Nein	Ja	< 120 µmol/l (< 1,4 mg/dl)
Früh-systemisch	Alle Organbeteiligungen möglich, nicht lebens- oder organbedrohend	Ja	Ja	< 120 µmol/l (< 1,4 mg/dl)
Generalisiert	Renale Beteiligung oder andere organbedrohende Manifestation	Ja	Ja	< 500 µmol/l (< 5,8 mg/dl)
Schwer	Renale Beteiligung oder anderes Organversagen	Ja	Organversagen	> 500 µmol/l (> 5,8 mg/dl)
Refraktär	Progressiver Krankheitsverlauf, refraktär auf Standardtherapie	Ja	Ja	Jedes

assoziierter Nebenwirkungen. So ist es inzwischen im ersten Jahr der Behandlung dreimal wahrscheinlicher, aufgrund Therapie-assoziierter Nebenwirkungen zu versterben als an direkten Folgen der Vaskulitis [6].

Die Therapie ist biphasisch – nach einer Induktions-Therapie für 3-6 Monate schließt sich bei Erreichen einer Remission eine Erhaltungstherapie zur Vermeidung eines Rezidivs an. Bisherige Therapiestudien haben Patienten mit GPA und MPA bzw. PR3- und MPO-ANCA in der Regel gemeinsam untersucht und Unterschiede im Ansprechen und bezüglich des Rezidivrisikos ignoriert. Obwohl es in den letzten Jahren gelungen ist, das Ansprechen zu optimieren und die Nebenwirkungen weiter zu reduzieren, sind neue Therapien und Behandlungsstrategien weiterhin gefragt.

Remissionsinduktion bei potenziell organ- oder lebensbedrohlichen Manifestationen

In den aktuellen Leitlinien besteht Konsens, dass für organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen der ANCA-Vaskulitis eine Kombination aus hoch dosierten GC in Kombination mit Cyclophosphmaid (CYC) oder dem CD20-Antikörper Rituximab (RTX) zur Remissionsinduktion eingesetzt werden sollte [6] (siehe Tab. 4). Die Remissionsinduktion mit CYC+GC erfolgt über drei bis sechs Monate. Mit Erreichen der Remission folgt die Umstellung auf eine Erhaltungstherapie. Die randomisierten Studien der letzten Jahre haben zu einer deutlichen Reduktion der CYC-Dosis geführt durch eine frühere Remissionserhaltende Therapie (CYCAZAREM) sowie die Umstellung von p.o. auf i.v.-Gabe (CYCLOPS), so dass die kumulative CYC-Dosis im Vergleich zur oralen Therapie um 50% reduziert werden konnte (< 10 g) [4, 19]. Dies ist im Hinblick auf potenzielle Dosis-abhängige CYC-assoziierte Nebenwirkungen (Knochenmarktoxizität, Fertilitätsrisiko, Tumorrisiko) erfolgreich. Von den europäischen Leitlinien wird deshalb die i.v.-CYC-Pulstherapie klar favourisiert. Allerdings ist dies im Langzeit-Follow-up mit einer erhöhten Rezidivrate verknüpft [5].

Bei Patienten im gebär- bzw. zeugungsfähigen Alter sollte eine Kryokonservierung von Eizellen/Sperma angeboten werden bzw. für Frauen im gebärfähigen Alter eine Therapie mit GnRH-Analoga. Eine ausreichende Flüssigkeitsgabe sowie die Mesna-Gabe am Tag der CYC-Infusion dienen der Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis.

Cyclophosphamid-Dosisreduktion und Dialysetiming

CYC-Metabolite kumulieren bei eingeschränkter Nierenfunktion. Dies führt ebenso wie ein höheres Lebensalter zu vermehrten Komplikationen, weshalb sowohl für die i.v.-Pulstherapie als auch für die orale Gabe eine Dosisreduktion nach Nierenfunktion und Alter erfolgen sollte (siehe Tab. 3). Zudem ist anhand der Bestimmung des Leukozyten-Nadir bei ausgeprägter Leukopenie eine weitere Anpassung durch Dosisreduktion notwendig.

Tab. 3: Cyclophosphamid-Dosisreduktion bei i.v.-Pulstherapie nach Alter und Nierenfunktion (nach [14])

Alter in Jahren	Cyclophosphamid-Dosis (pro Puls, mg/kg KG)	
	Kreatinin < 300 µmol/l (3,4 mg/dl)	Kreatinin 300 - 500 µmol/l (3, 4 - 5,8 mg/dl)
< 60	15	12,5
60 – 70	12,5	10
> 70	10	7,5

In einer kürzlich publizierten randomisierten Studie (CORTAGE) bei 108 Patienten im Alter über 65 Jahren konnte durch eine auf 500 mg reduzierte CYC-Dosis (6x alle 2 - 3 Wochen i.v.) und eine auf 9 Monate limitierte GC-Therapie eine Reduktion der Komplikationen bei gleicher Effektivität gezeigt werden [16], so dass diese Dosierung als Alternative in Frage kommt.
Bei Dialysepflichtigkeit muss eine Balance zwischen CYC-Toxizität durch Akkumulation und eine Unterdosierung durch effektive Elimination im Rahmen der Hämodialyse gehalten werden. Es empfiehlt sich, die Patienten ca. 12 Stunden nach der CYC-Gabe zu dialysieren, in der Regel am Tag nach der CYC-Gabe.

Remissionsinduktion mit Rituximab

Die Effektivität der Therapie mit RTX wurde in 2 randomisierten Studien (RAVE, RITUXVAS) gezeigt [9, 21] und führte 2013 zur Zulassung von RTX bei schwerer aktiver GPA und MPA. (siehe Tab. 4). In der RAVE-Studie wurden 197 Patienten mit organbedrohender GPA/MPA (Kreatinin max. 4 mg/dl) eingeschlossen. Die RTX-Therapie (4x 375 mg/m²) war einer oralen CYC-Therapie (anschließend Azathioprin) nicht unterlegen beim Erreichen einer Steroid-freien Remission nach 6 Monaten. In der Subgruppen-Analyse zeigten Patienten mit Rezidiv und/oder PR3-ANCA-Positivität ein signifikant besseres Ansprechen auf RTX im Vergleich zu CYC (67% vs. 42%) [21].

In der RITUXVAS-Studie wurden 44 Patienten mit neu diagnostizierter GPA/MPA und schwerer Nierenbeteiligung eingeschlossen. Der RTX-Arm (4x 375 mg/m²) erhielt zusätzlich zwei Gaben CYC i.v. und wurde mit i.v.-CYC (gefolgt von Azathioprin) verglichen. Auch hier wurde eine Nicht-Unterlegenheit der RTX-Therapie bei gleicher Häufigkeit von Nebenwirkungen gesehen [9].

Die zugelassene Dosierung für RTX beträgt 4x 375 mg/m² im wöchentlichen Abstand. Nicht-randomisierte Studien legen eine vergleichbare Effektivität von 2 Gaben a 1000 mg RTX im Abstand von 2 Wochen nahe („Rheuma-Schema“, jedoch off-label). Die Subgruppen-Analyse der RAVE-Studie sowie weitere nicht-randomisierte Studien [20, 21] belegen eine vergleichbare Wirkung der alleinigen RTX-Gabe (ohne CYC) auch bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung mit Dialysepflichtigkeit oder schwerer pulmonaler Hämorrhagie.

Die randomisierte MYCYC-Studie untersuchte Patienten mit generalisierter ANCA-Vaskulitis, Patienten mit einer GFR <15 ml/min wurden ausgeschlossen. Die Remissionsinduktion erfolgte mit MMF (2 x 1g) im Vergleich zur i.v. CYC-Therapie in Kombination mit GC (Remissionserhaltung in beiden Armen mit Azathioprin). Es zeigte sich eine vergleichbare Remissionsrate nach sechs Monaten (67% vs. 61%), allerdings waren Rezidive in der MMF-Gruppe häufiger und traten vor allem bei PR3-ANCA-positiven Patienten auf [10].

Remissionsinduktion bei Patienten ohne organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen

Für Patienten ohne organ- oder lebensbedrohliche Manifestation (lokalisiertes oder früh-systemisches Stadium) empfehlen die Leitlinien den Einsatz von Methotrexat (MTX, +GC) [6]. Eine eingeschränkte Nierenfunktion stellt eine Kontraindikation dar (siehe Tab. 4).

Alternativ kann anhand der Ergebnisse der MYCYC-Studie

eine off-label-Therapie mit MMF erwogen werden, wobei die höhere Rezidivrate unter anschließender remissionserhaltender Therapie mit Azathioprin beachtet werden sollte [10].

Auswahl der Therapie
In den Leitlinien werden grundsätzlich sowohl CYC als auch RTX in Kombination mit GC als Induktionstherapie für GPA und MPA mit organ- oder lebensbedrohlichen Erkrankungsstadien gleichwertig empfohlen [6].

Rituximab sollte bevorzugt werden bei
- jungen Patienten, bei denen der Erhalt der Fertilität von Bedeutung ist,
- Kontraindikationen oder Unverträglichkeit für CYC,
- Angst vor CYC-Nebenwirkungen (z.B. Alopezie),
- Tumoranamnese oder aktiver Tumorerkankung,
- Patienten mit hoher kumulativer CYC-Dosis,
- unter CYC-Therapie refraktären Patienten.

Rituximab zeigt ebenfalls Vorteile bei Patienten mit
- PR3-ANCA-Positivität,
- granulomatösen Manifestationen (GPA),
- rezidivierendem Verlauf insbesondere nach Vortherapie mit CYC.

CYC und RTX sind gleichwertig bei Patienten mit
- MPO-ANCA-Positivität,
- Diagnose einer MPA.

CYC sollte bevorzugt werden bei
- ANCA-negativen Patienten aufgrund des Fehlens von Studien,
- Hepatitis B-positiven Patienten,
- unter RTX-Therapie refraktären Patienten.

MMF stellt eine Therapiealternative dar bei Patienten
- ohne organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen,
- mit organbedrohenden Manifestationen, wenn MPO-ANCA-positiv,
- mit Kontraindikationen für CYC und RTX (und MTX).

Induktionstherapie bei Rezidiv
Ein Rezidiv mit schwerer Organbeteiligung sollte grundsätzlich wie eine Neuerkrankung behandelt werden [6, 19]. Für Patienten nach Vortherapie mit CYC wird bevorzugt RTX (+GC) empfohlen. Dies wird durch die Ergebnisse der RAVE-Studie unterstützt [21]. Zudem hilft dieses Vorgehen, die kumulative CYC-Dosis zu minimieren. Für das Vorgehen nach primärer RTX-Gabe gibt es keine auf Studien basierende Empfehlung. Eine erneute RTX-Induktion ist möglich. In einer randomisierten Studie an 84 überwiegend PR3-ANCA-positiven Patienten mit Rezidiv war MMF der Therapie mit oralem CYC (für 6 Monate, anschließend Azathioprin) zwar unterlegen (Remission 66% vs. 81% nach 6 Monten, 43% vs. 61% nach 2 Jahren), Patienten mit weniger schwerer Organmanifestation zeigten jedoch ein vergleichbares Ansprechen, so dass MMF als Therapiealternative für nicht-lebensbedrohliche Rezidive eingesetzt werden kann [22].

Auch zur Behandlung von Rezidiven ohne schwere Organbeteiligung ist die Evidenzlage gering. Eine Erhöhung der Steroiddosis führt in der Regel zu einem Ansprechen. Im Verlauf muss aber mit weiteren Rezidiven gerechnet werden, sodass eine Intensivierung oder Umstellung der Remissions-erhaltenden Therapie bzw. der Neubeginn erforderlich wird.

Therapie bei refraktärer Erkrankung
Mit den aktuellen Protokollen zur Remissionsinduktion tritt ein Therapieversagen selten auf (<10%). Eine Therapie-refraktäre Vaskulitis wird dabei definiert als unveränderte (<50% Reduktion des BVAS) oder steigende Aktivität innerhalb von vier Wochen trotz Standard-Therapie bzw. eine chronisch-persistierende Aktivität (ein Major oder drei Minor BVAS-Items) nach acht bis zwölf Wochen Therapie [19]. Andere Ursachen müssen ausgeschlossen werden. Die Wahl der Zweitlinientherapie richtet sich nach der Vortherapie. Bei CYC-refraktären Patienten wird eine Umstellung auf RTX empfohlen, mit guten Erfolgsaussichten. Auch eine Umstellung von i.v.-CYC auf die orale CYC-Gabe ist möglich. Bei RTX-Refraktärität stellt die Umstellung auf CYC aufgrund der anhaltenden B-Zelldepletion letztendlich eine Kombinationstherapie mit potenziell erhöhtem Infektionsrisiko dar [6]. Insbesondere bei infektiösen Komplikationen ist die i.v.-Immunglobulingabe eine sinnvolle und verträgliche Therapiealternative (Einzeldosis 2 g/kg KG oder 0,5 g/kg KG für vier Tage), allerdings ohne länger anhaltenden Therapieeffekt.

Additiver Einsatz der Plasmapherese

Tab. 4: Remissionsinduktion bei GPA und MPA (modifiziert nach [6, 19])

Protokoll	Krankheitsstadium	Dosis	Evidenzstärke	Empfehlungsgrad	Zulassung	Zu beachten
Organbedrohendes Krankheitsstadium mit/ohne Organversagen						
CYC-Puls + GC (CYCLOPS) [4, 5]	Generalisiert, mit/ohne Organversagen	15 mg/kg KG i.v. (max. 1200 mg, Wochen 0, 2, 4, 7, 10, 13 (alternativ 0,5 g/m²)	I-b	A	Formal nur für die GPA	Dosisreduktion nach Nierenfunktion und Alter, Adjustierung nach Leukozyten-Nadir
RTX + GC (RAVE, RITUXVAS) [9, 21]	Generalisiert, mit/ohne Organversagen	375 mg/m² i.v., Tage 0, 7, 14, 21	I-b	A	Für schwere GPA und MPA	„Rheuma-Schema“ 1g Tag 0 und 14 formal off-label
Alternativen bei früh-systemischem bzw. generalisiertem Stadium ohne Organversagen						
Methotrexat + GC (NORAM) [3]	Lokalisiert, früh-systemisch	0,3 mg/kg KG, 1x pro Woche (15 – 25 mg)	I-b	A	Formal off-label	Folsäure am Tag nach MTX-Gabe, Kontraindiziert bei Niereninsuffizienz
MMF + GC (MYCYC) [10]	Früh-systemisch, generalisiert, kein Organversagen (eGFR >15 ml/min)	2 x 1g p.o.	I-b	B	off-label	Höhere Rezidivrate im Verlauf
Glucocorticoid-Therapie						
Methylprednisolon-Bolus i.v.	Schwere, organbedrohende Manifestation	7 – 15 mg/kg i.v. (250 – max. 1000 mg) für 3 Tage	IV	0		Keine randomisierten Studien, Stellenwert umstritten
Glucocorticoide p.o.	Alle Stadien, in Kombination	Beginn mit 1 mg/kg (max. 60 – 80 mg/Tag) p.o.	III	B		Dosisreduktion im Verlauf

Die Rationale zum Einsatz der Plasmapherese liegt in der Entfernung pathophysiologisch bedeutsamer Auto-Antikörper. In den aktuell gültigen Leitlinien wird (noch) empfohlen, den Einsatz der Plasmapherese bei schwerer Nierenbeteiligung (Kreatinin >5,8 mg/dl) und schwerer pulmonaler Hämorrhagie in Erwägung zu ziehen. Grundlage dafür ist die MEPEX-Studie, die bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin >500 µmol/l) zusätzlich zur oralen CYC-Therapie und GC für den additiven Plasmaaustausch (sieben Plasmapheresen mit 60 ml/ kg KG in 14 Tagen) eine signifikante Reduktion der Dialysepflichtigkeit nach einem Jahr fand [7]. Allerdings zeigen die Langzeitdaten (Follow-up 5 Jahre) keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Erhalts der Nierenfunktion mehr, bei hoher

Drop-out-Rate und Mortalität [23]. In der größten Kohortenstudie von 37 Patienten mit diffuser pulmonaler Hämorrhagie konnte ebenfalls kein positiver Effekt der Plasmapherese gezeigt werden [2].

Die PEXIVAS-Studie untersuchte an 704 Patienten mit GPA oder MPA und schwerem Organbefall (alveoläre Hämorrhagie und/oder Nierenbeteiligung, GFR < 50 ml/min) den Effekt der Plasmapherese zusätzlich zur Standard-Induktionstherapie mit CYC oder RTX, jeweils in Kombination mit GC [24]. Eine Subgruppe bildeten Patienten, die den Einschlusskriterien der MEPEX-Studie entsprachen. Die bisher nur in Abstract-Form publizierten Ergebnisse zeigen keinen Vorteil in Bezug auf den kombinierten Endpunkt (Gesamtmortalität und terminale Niereninsuffizienz), weder in Subgruppen-Analysen noch in den sekundären Endpunkten [25]. Zudem kam es in der Plasmapherese-Gruppe zu mehr Infektionen. Vor diesem Hintergrund muss die Indikation zur additiven Plasmapherese in der Behandlung der ANCA-Vaskulitis noch zurückhaltender gestellt werden. Aktuell erscheint der Einsatz der Plasmapherese nur noch bei gleichzeitigem Nachweis von ANCA und Anti-GBM-Antikörpern notwendig und ggf. als Ultima Ratio bei fehlendem Therapieansprechen überlegenswert. Nach endgültiger Publikation der Daten wird eine Neubewertung auch in den Leitlinien stattfinden.

Stellenwert der Glucocorticoide

In jedem Krankheitsstadium wird zur Remissionsinduktion eine begleitende GC-Therapie empfohlen [6]. Allerdings sind die optimale GC-Initialdosis, der Stellenwert der i.v.-Pulstherapie, die Geschwindigkeit der GC-Dosisreduktion oder die Dauer der GC-Therapie oft nur unzureichend in Studien untersucht, so dass unterschiedliche Therapiestandards existieren. Da aber gerade die GC-Therapie für eine Reihe von Nebenwirkungen wie das erhöhte Infektionsrisiko und die Früh-Mortalität verantwortlich gemacht werden, zielen aktuelle Studien auf eine Dosisminimierung bzw. eine GC-freie Therapie.

Tab. 5: Glucocorticoid-Dosierung: Standard- und „reduced-dose" Schema der PEXIVAS-Studie (nach [24])

	Prednisolon-Dosis in mg/Tag					
	Standard			„reduced dose"		
Woche	< 50 kg	50 – 75 kg	> 75 kg	< 50 kg	50 – 75 kg	> 75 kg
	Puls	Puls	Puls	Puls	Puls	Puls
1	50	60	75	50	60	75
2	50	60	75	25	30	40
3 – 4	40	50	60	20	25	30
5 – 6	30	40	50	15	20	25
7 – 8	25	30	40	12,5	15	20
9 – 10	20	25	30	10	12,5	15
11 – 12	15	20	25	7,5	10	12,5
13 – 14	12,5	15	20	6	7,5	10
15 – 16	10	10	15	5	5	7,5
17 – 18	10	10	15	5	5	7,5
19 – 20	7,5	7,5	10	5	5	5
21 – 22	7,5	7,5	7,5	5	5	5
23 – 52	5	5	5	5	5	5
> 52	Nach lokaler Praxis			Nach lokaler Praxis		

Einheitlich wird eine initiale GC-Dosis von 1 mg/kg KG Prednisolonäquivalent pro Tag empfohlen (mit einer Begrenzung der Maximaldosis auf 60 bis 80 mg pro Tag) [6, 19]. Bei kritischem Organbefall (z. B. nekrotisierende Glomerulonephritis, schwere pulmonale Hämorrhagie) können Methylprednisolon-Pulse (250-1000 mg für 3 Tage) gegeben werden, um ein rascheres Therapieansprechen zu erreichen, jedoch ohne dass dies durch Studien gut belegt ist.

Im Verlauf wird eine schrittweise Reduktion der GC-Dosis empfohlen, mit dem Ziel, nach drei Monaten und damit dem Ende der Phase der Remissionsinduktion eine GC-Dosis von ≤7,5mg Prednisolonäquivalent/Tag (deutsche S1-Leitlinie) [18] bzw. 7,5-10 mg/Tag (EULAR/EDTA) [26] zu erzielen. Dabei muss die Therapie an den individuellen Patientenverlauf angepasst werden. Schlecht auf die initiale Therapie ansprechende oder refraktäre Patienten können eine zwischenzeitliche Erhöhung der GC-Dosis oder ein langsameres GC-Reduktionsschema erfordern. Eine raschere Steroidreduktion mit Erreichen einer Zieldosis im Bereich der Cushing-Schwelle bereits nach drei Monaten wird durch die Daten der PEXIVAS-Studie unterstützt (Ergebnisse bisher nur als Abstract) [25]. Bei gleicher Effektivität bezüglich des primären Endpunktes zeigte sich im Studienarm mit reduzierter GC-Dosierung eine signifikant niedrigere Rate an schweren Infektionen, so dass das reduzierte GC-Schema der PEXIVAS-Studie für den klinischen Alltag übernommen werden kann [24].

Als Zieldosis nach fünf bis sechs Monaten sollten 5 mg/Tag erreicht werden. Für diese niedrige GC-Dosis ist das Risiko von Komplikationen gering. Ein vollständiges Absetzen der GC-Therapie bereits innerhalb der ersten 6 Monate ist möglich, führte aber in Studien (RAVE, SCOUT) im Vergleich zu den EUVAS-Daten zu niedrigeren Remissionsraten und vermehrten Rezidiven [13, 21].

Einen neuen therapeutischen Ansatz zur GC-Einsparung stellt die Therapie mit dem C5a-Rezeptor-Inhibitor Avacopan (CCX168) dar. Die Ergebnisse der klinischen Phase III-Studie (ADVOCATE) werden bald erwartet [6].

Weitere Ansätze zum raschen Ausschleichen der GC-Therapie, wie eine initiale Kombination von CYC und RTX, wurden in kleineren unkontrollierten Studien untersucht. So konnte in einer kleinen zweiarmigen Studie bei 49 Patienten mit MPA und GPA durch eine kombinierte CYC-RTX-Therapie (6x i.v. CYC-Puls, RTX 2x 1 g) und eine GC-Therapie über max. zwei Wochen ein gutes Ansprechen erzielt werden [17]. Allerdings sollte dies durch größere randomisierte Studien im Vergleich zur aktuellen Standardtherapie bestätigt werden.

Supportive Maßnahmen

Patienten mit ANCA-Vaskulitis weisen eine erhöhte Morbidität und Mortalität auf, insbesondere Infektionen, kardiovaskuläre Ereignisse und Malignome sind kurz- bzw. langfristig von Bedeutung. Aufgrund mangelnder Studiendaten zur ANCA-Vaskulitis werden allgemeine Empfehlungen übernommen. Hervorzuheben sind das Hepatitis B-Screening vor RTX-Gabe und die Uroprotektion sowie der Erhalt der Fertilität unter CYC (siehe Tab. 6).

Infektionsprophylaxe

Da Infektionen insbesondere im ersten Jahr zu den Haupttodesursachen zählen, kommt der Infektionsprophylaxe eine besondere Bedeutung zu. Der Einsatz von Trimethoprim-Sulfamethoxazol zur Prophylaxe einer Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie (PJP) wird für die Dauer der Remissionsinduktion mit CYC, RTX und/oder eine höherdosierte GC-Therapie (>10-15 mg Prednisolonäquivalent/Tag) mit einer Dosierung von 960 mg dreimal wöchentlich empfohlen [6]. Vor dem Hintergrund einer aktuellen Studie von 192 mit RTX behandelten Patienten, die unter PJP-Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol auch eine Halbierung des Risikos schwerer anderer Infektionen zeigten (HR 0,30, 95%-KI 0,13-0,69), erscheint sogar eine längere Therapiedauer sinnvoll [11].

Außerdem sollten alle Impfungen entsprechend der STIKO-Empfehlungen erfolgen (insbesondere Pneumokokken- und Influenzaimpfung). Die Rezidivrate wird durch die Impfungen nicht erhöht. Allerdings kann die Wirksamkeit einer Impfung in Abhängigkeit von der Intensität der immunsuppressiven Therapie (insbesondere unter RTX) stark eingeschränkt sein.

Tab. 6: Supportive Maßnahmen

Risikofaktor	Empfohlene Maßnahmen
Infektionen	Pneumocystis-Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (800/160 mg 3 x pro Woche oder 400/80 mg täglich), insbesondere unter CYC- und RTX-Therapie mit GC-Dosen > 10 (15) mg/Tag Überprüfung Impfstatus, Schutzimpfungen entsprechend aktueller nationaler Empfehlungen, Impfung gegen Pneumokokken und Influenza Screening für Hepatitis und HIV Tuberkulose-Screening erwägen
Cyclophosphamid	Bei Pat. im gebär-/zeugungsfähigen Alter: Beratung vor Therapie, Kryokonservierung von Eizellen/Sperma anbieten, Therapie mit GnRH-Analoga für Frauen im gebärfähigen Alter Ausreichende Flüssigkeitsgabe am Tag der CYC-Gabe (Cave: nur bei ausreichender Diurese) Mesna am Tag der CYC-Gabe Bestimmung Leukozyten-Nadir und Dosisanpassung Malignomscreening entsprechend nationaler Leitlinien Früherkennung hämorrhagische Zystitis/Urothelkarzinom
Rituximab	Infektionsscreening vor Therapie (aktive Hepatitis-B als Kontraindikation, cave bei HIV-Infektion) Überprüfung Impfstatus (nach B-Zelldepletion eingeschränkte Impfantwort) Risiko Hypogammaglobulinämie
Osteoporose	Entsprechend aktueller nationaler Leitlinien
Kardiovaskulär	Evaluation des kardiovaskulären Risikos, präventive Maßnahmen entsprechend nationaler Leitlinien Thrombembolieprophylaxe bei hoher entzündlicher Aktivität Anti-proteinurische Therapie mit ACE-Hemmer/ARB

Fazit für die Praxis

- Die Therapie ANCA-assoziierter Vaskulitiden ist biphasisch und an das Krankheitsstadium angepasst.
- In der Remissionsinduktion bei GPA/MPA mit organbedrohender Erkrankung werden CYC und RTX in Kombination mit Glucocorticoiden eingesetzt, die B-Zell-depletierende Therapie mit RTX gewinnt weiter an Bedeutung.
- Für GPA/MPA-Patienten ohne organbedrohende Manifestation sind Methotrexat und Mycophenolat-Mofetil in Kombination mit Glucocorticoiden wirksam.
- Eine Reduktion der Glucocorticoid-Exposition ist anhand aktueller Studiendaten möglich. Neue Therapieansätze könnten in Zukunft eine weitere GC-Reduktion ermöglichen.
- Der Einsatz der Plasmapherese muss anhand neuer Studiendaten zurückhaltend gesehen werden.
- Supportive Maßnahmen (u.a. Pneumocystis-Prophylaxe und Impfungen) können Nebenwirkungen reduzieren.

Kontakt
Dr. Ulf Schönermarck
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Nephrologisches Zentrum
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistr. 15
81377 München
Ulf.Schoenermarck@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt
Studienteilnahme (ADVOCATE, C3G Study) und Advisory Board (Avacopan, ChemoCentryx)
Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

[1] Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Nat Rev Rheumatol 2017; 13: 683-692.
[2] Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes. Arthritis Rheumatol 2016; 68: 1467-1476.
[3] De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum 2005; 52: 2461-2469.
[4] De Groot K, Harper L, Jayne DR et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. Ann Intern Med 2009; 150: 670-80.
[5] Harper L, Morgan MD, Walsh M et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. Ann Rheum Dis 2012; 71: 955-60.
[6] Hellmich B. ANCA-associated vasculitides : State of the art. Z Rheumatol 2019; 78: 518-528.
[7] Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2180-2188.
[8] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65: 1-11.
[9] Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med 2010; 363: 211-20.
[10] Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. Ann Rheum Dis 2019; 78: 399-405
[11] Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2018; 77: 1440-1447.
[12] McGeoch L, Twilt M, Famorca L et al. CanVasc Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitides. J Rheumatol 2016; 43: 97-120.
[13] Miloslavsky EM, Niles JL, Wallace ZS et al. Reducing glucocorticoid duration in ANCA-associated vasculitis: A pilot trial. Semin Arthritis Rheum 2018; 48: 288-292.
[14] Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 310–317.
[15] Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. Rheumatology 2014; 53: 2306-2309.
[16] Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. Arthritis Rheumatol 2015; 67: 1117-1127.
[17] Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology 2019; 58: 260-268
[18] Schirmer JH, Aries PM, de Groot K et al. S1 guidelines Diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis. Z Rheumatol 2017; 76: 77-104.
[19] Schönermarck U, Gross WL, de Groot K. Treatment of ANCA-associated vasculitis. Nat Rev Nephrol 2014; 10: 25-36.
[20] Shah S, Hruskova Z, Segelmark M et al. Treatment of severe renal disease in ANCA positive and negative small vessel vasculitis with rituximab. Am J Nephrol 2015; 41: 296-301.
[21] Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010; 363: 221-32.
[22] Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI et al. Mycophenolate Mofetil Versus Cyclophosphamide for the Induction of Remission in Nonlife-Threatening Relapses of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Randomized, Controlled Trial. Clin J Am Soc Nephrol 2019; 14: 1021-1028.
[23] Walsh M, Casian A, Flossmann O et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. Kidney Int 2013; 84: 397-402.
[24] Walsh M, Merkel PA, Peh CA et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. Trials 2013; 14: 73.
[25] Walsh M, Merkel PA Jayne P et al. The Effect of Plasma Exchange and the Effect of Reduced-Dose Oral Glucocorticoids during Remission Induction in Severe ANCA-Associated Vasculitis. J Am Soc Nephrol 2018; 29: 59.
[26] Yates M, Watts RA, Bajema IM et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2016; 75: 1583-94.

DER ANCA-VASKULITIS PATIENT IN REMISSION

MARION HAUBITZ

Prof. Dr. Marion Haubitz
Medizinische Klinik III
Nephrologie
Klinikum Fulda gAG
Fulda

Abstrakt: Nach Cyclophosphamid-Induktion liegen zur Remissionserhaltung die längsten Erfahrungen mit Azathioprin vor (Therapiedauer mindestens 48 Monate, alternativ MTX bei guter Nierenfunktion). RTX-Pulse (500 mg in Monat 0, 6, 12, 18) waren Azathioprin in den ersten 24 Monaten überlegen. MMF, Leflunomid sowie Cyclosporin für Dialysepatienten stellen Reservemedikamente dar.
Nach RTX-Induktion scheinen RTX-Gaben alle sechs Monate naheliegend. Die Infektionsraten sind vergleichbar, eine Cotrim-prophylaxe ist erforderlich. Es können späte Leukopenien und Hypo-γ-Globulinämie auftreten. Niedrig dosierte Steroide sollten im ersten Jahr beibehalten werden. Ein Rezidiv-Marker wird weiterhin gesucht.

Abstract: After cyclophosphamide induction azathioprine has been used with good results (treatment of at least 48 months; methotrexate as an alternative drug in patients with good renal function). RTX (500 mg at month 0, 6, 12, 18) has been shown to be superior in the first 24 months. If both drugs are not possible MMF, leflunomide or in case the patient is on dialysis cyclosporine can be used.
After RTX-induction it seems reasonable to use RTX every 6th month. Infection rate is comparable and Cotrim prophylaxis is necessary. Leukopenia and hypo-γ-globulinemia may occur late. Low dose steroids should be continued during the first year. A relapse marker still has to be found.

Einführung

Trotz guter Erfolge bei der Remissionsinduktion erleiden mindestens die Hälfte der AAV-Patienten im Verlauf der Erkrankung ein Rezidiv. Auch nach einer Induktion mit Rituximab (RTX) ist die Rezidivrate nicht niedriger als nach Cyclophosphamid (CP) [1]. Risikofaktoren sind eine Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), ein PR3-ANCA (Verdoppelung der Rezidivrate), ein frühes Steroidende und eine geringere CP-Gesamtdosis bzw. Therapiedauer (weniger Immunsuppression bedeutet höheres Rezidivrisiko). Weiterhin erhöht ein positiver PR3-ANCA im Vergleich zum negativen ANCA beim Übergang von einer Induktion- auf eine Erhaltungstherapie das Risiko. Gleiches gilt für eine persistierende Mikrohämaturie [2]. Darüber hinaus sind junge Patienten und solche mit guter Nierenfunktion gefährdeter, ein Rezidiv zu entwickeln. Rezidive können von Infekten getriggert werden. Eine Kolonisation des oberen Respirationstrakts mit Staph. aureus erhöht die Rezidivrate im HNO-Bereich und sollte behandelt werden. Nach RTX erfordern nicht nur wiederkehrende CD20-Zellen und ein ANCA-Titer-Anstieg eine erhöhte klinische Aufmerksamkeit, sondern möglicherweise auch bestimmte B-Zell-Gruppen (z.B. sogenannte memory B-cells) bei der Repopulation [3]. Für die Zukunft sind Studien wünschenswert, die für das Rezidivrisiko stratifizieren. Es ist zu erwarten, dass unterschiedliche Patientengruppen differente Therapien brauchen. Aktuell hängt die Studienlage zur Rezidivprophylaxe von der Induktion ab.

Daten zur Remissionserhaltung nach CP-Induktion

Die längsten Erfahrungen gibt es mit Azathioprin. Es ist effektiv und hat nahezu einstimmig Eingang in die EULAR/ERA-EDTA Empfehlungen gefunden (Evidenzgrad 1B) [4], wobei Patienten nach Remissionserreichung umgestellt werden können (siehe Tab. 1). Kurzfristig zeigte sich keine höhere Rezidivrate als unter oralem CP. Ähnliches galt für den Vergleich der Rezidive nach Induktion mit CP i. v. versus oral. Doch im Langzeitverlauf war die Rezidivrate höher, allerdings ohne Auswirkungen auf Mortalität und Nierenfunktion [5]. Diese Patienten müssen folglich engmaschig nachbeobachtet werden, v. a., wenn sie PR3-ANCA positiv sind, und eine Therapiedauer von mehr als 24 Monaten sollte gewählt werden [6].

Vergleichbare Erfahrungen wie mit Azathioprin konnten für Methotrexat auch im Langzeitverlauf gezeigt werden [7]. Es kann aufgrund seiner renalen Eliminiation nur bei Patienten mit einer GFR > 45 ml/min, besser erst bei einer GFR > 60ml/min eingesetzt werden.

Anders sieht die Datenlage für MMF (2 g/Tag) aus, welches in einer randomisierten EUVAS-Studie Azathioprin in Bezug auf Rezidive unterlegen war [8]. Somit kann MMF nicht primär zur Remissionserhaltung empfohlen werden, es spielt allerdings eine Rolle bei Azathioprinunverträglichkeit. Ein Reserve-Immunsuppressivum zum Remissionserhalt stellt Leflunomid (30 mg/Tag) dar (cave! Nebenwirkungen, z. B. Polyneuropathie oder schwerer Hochdruck) [9]. Bei Dialysepatienten sollte man aufgrund der geringen Knochenmarkstoxizität auch Cyclosporin nicht vergessen und bei Patienten mit HNO-Befall muss auch an Cotrim gedacht werden.

In einer prospektiven, randomisierten Studie (MAINRITSAN) [10] war nach 28 Monaten eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (2x500 mg zu Beginn und 500 mg nach 6,12 und 18 Monaten) der Standardtherapie mit Azathioprin (2 mg/kg KG, Reduktion nach 12 und 18 Monaten) überlegen. In der RTX-Gruppe traten signifikant weniger Rezidive (5% versus 29%) bei vergleichbarer Nebenwirkungsrate auf. Im weiteren Verlauf wurden zwar auch im RTX-Arm mehr Rezidive beobachtet, der Unterschied blieb allerdings signifikant. (Rituximab ist in Deutschland seit Ende 2018 auch zur Erhaltungstherapie bei MPA und GPA zugelassen.) Der Versuch, die RTX-Gaben in einer weiteren Studie an die B-Zell-Restitution bzw. den ANCA-Titer-Anstieg zu koppeln, schlug fehl [11]. Es bleibt die Frage, wie es weitergeht. Kommen die Rezidive einfach nur später? Wie lange sollte RTX gegeben werden?

Die Arbeit der Bostoner Gruppe [12] legt nahe, RTX „unbegrenzt" weiterzuführen, da mit der wiederkehrenden Gabe von RTX 1 g alle vier Monate erstmals eine normale Lebenserwartung gesehen wurde.

Therapie nach Cyclophosphamid-Induktion

Azathioprin**
2 mg/kg KG/d ab Tag 14 nach letztem CP-Puls
Blutbild anfangs 1x/Wo; Dosisreduktion nach 12 Mo 1,5 mg, nach 18 Mo 1 mg/kg KG
Therapie für mindestens 48 Monate

** Methotrexat alternativ bei guter Nierenfunktion

oder (v.a. bei PR3-ANCA, Rezidiv, jungem Alter)

Rituximab
500 mg Monat 6, 12, 18 (evtl. auch länger)
bei fraglicher Aktivität auch früher

Steroide (zusätzlich zu Azathioprin oder RTX)
Falls Dosis noch > 5-7,5 mg/Tag Reduktion
um 2,5 mg/Wo bis 5-7,5 mg/Tag;
ab Monat 13 Prednisolon ausschleichen

Tab. 1

Späte Leukopenien (< 1000 Neutrophile/mm^3) traten bei 17 von 172 Patienten auf, erforderten zum Teil G-CSF, führten aber im Verlauf nicht zum Abbruch der RTX-Gabe. Siebzehn Episoden einer Hypo-γ-Globulinämie (IgG < 400 mg/dl) wurden beobachtet. Dennoch erscheint eine unbegrenzte Fortführung nicht nur aus Kostengründen problematisch, da sie für viele Patienten eine Übertherapie darstellen würde.

Daten zur Remissionserhaltung nach RTX-Induktion

Es gibt bis heute keine randomisierten Studiendaten zur Remissionserhaltung nach einer Rituximabinduktion. Daten dürften z. B. mit dem Ende der RITAZAREM-Studie 2020/2021 vorliegen, die Rezidivpatienten nach Rituximabinduktion randomisiert und Azathioprin versus Rituximab vergleicht [13]. Hier wird alle vier Monate 1g Rituximab gegeben.

Ich würde mich bei der remissionserhaltenden Therapie nach Rituximabinduktion an MAINRITSAN orientieren und nach sechs, zwölf und 16 Monaten 500 mg Rituximab geben (siehe Tab. 2). Patienten mit Rezidiven brauchen wahrscheinlich eine längere Therapie. Sollte man Azathioprin (oder MTX bzw. bei Unverträglichkeit MMF) wählen, würde ich vier Monate nach Rituximabgabe beginnen (siehe RITAZAREM) mit 2 mg/kg Körpergewicht (maximal Dosis: 200 mg/Tag, bei MTX 25 mg/Woche und bei MMF 2 g/Tag). Die Therapie sollte, obwohl in MAINRITSAN nur 18 Monate therapiert wurde, 48 Monate (siehe REMAIN-Studie [6]) fortgeführt werden (Reduktion nach zwölf und 18 Monaten auf z.

Therapie nach Rituximab-Induktion

Keine Studiendaten

Azathioprin**

2 mg/kg KG/d 4 Monate nach RTX
Blutbild anfangs 1x/Wo; Dosisreduktion nach 12 Mo 1,5 mg, nach 18 Mo 1 mg/kg KG
Therapie für mindestens 48 Monate

** Methotrexat alternativ bei guter Nierenfunktion

oder (bevorzugte Alternative)

Rituximab

500 mg Monat 6, 12, 18 (evtl. auch länger)
bei fraglicher Aktivität auch früher

Steroide (zusätzlich zu Azathioprin oder RTX)

Falls Dosis noch > 5-7,5 mg/Tag Reduktion
um 2,5 mg/Wo bis 5-7,5 mg/Tag;
ab Monat 13 Prednisolon ausschleichen

Tab. 2

B. 1,5 und dann 1 mg/kg KG), da die längere Therapie die Rezidivrate reduziert.

Nebenwirkungen einer Rituximabtherapie

Infektionen stellen auch unter Rituximab das größte Risiko dar. Hier wird meist kein signifikanter Unterschied zu Azathioprin berichtet, es gibt jedoch auch Hinweise auf ein höheres Risiko von Atemwegsinfekten im Verlauf [14]. Neutropenien (manchmal auch Thrombopenien) sind seltener als unter Azathioprin, treten aber oft unerwartet, weil spät auf und sind wahrscheinlich bei Patienten mit einer gleichzeitigen CP-Gabe häufiger [15]. Eine Hypo-γ-Globulinämie (IgG < 400mg/dl oder < 500 mg/dl je nach Arbeitsgruppe) scheint bei Patienten mit einer CP-Vortherapie häufiger, dies gilt auch für Patienten mit niedrigerem IgG-Ausgangswert [16].

Welche Empfehlungen ergeben sich hieraus für das Monitoring der Patienten und das weitere Vorgehen (siehe auch Tab. 3)? Ich würde ein Differenzialblutbild zumindest alle zwei Monate und vor jeder erneuten Gabe empfehlen. Sollten die Leukozyten abfallen, muss natürlich engmaschiger kontrolliert werden. Bei einer Leukopenie würde ich die planmäßige Rituximabgabe verschieben, sollte eine G-CSF-Gabe notwendig sein, sollte man diese sofort beenden, wenn die Neutrophilen über 1000/mm³ sind, da eine sich oft rasch entwickelnde Leukozytose leicht ein Rezidiv triggert. Eine Immunglobulinmessung alle drei bis sechs Monate (je nach Vorwert und CP-Vordosis), auf jeden Fall aber auch vor jeder RTX-Gabe, wäre gut. Eine Immunglobulin-Substitution erscheint bei einem IgG unter 500 mg/dl und Infektion(en) empfehlenswert oder auch, wenn noch eine zweite Immunglobulinklasse (IgA oder IgM) erniedrigt ist.

Wichtiges vor und nach RTX-Gabe

Hepatitis-B-Serologie	aktive Hepatitis-B Kontraindikation positive Serologie „Prophylaxe“ erwägen
HIV-Serologie	Bei Helferzellen ↓ kann B-Zell-Depletion fatale Folgen haben
Überprüfung Impfstatus	Nach B-Zelldepletion Ø Lebendimpfung, andere Impfungen öfter ohne Erfolg
Patient aufklären	Risiken auch PML und v.a. lange Wirkung Patientenpass mitgeben
Medikam.liste/Arztbrief	Datum RTX-Gabe, lange Wirkung
Pneumocystis jirovecci	Cotrim 800/160mg 3x/Wo oder 400mg/80 1x/Tag
Prophylaxe	(Reduktion bei Niereninsuffizienz Stadium IV-V
Bestimmung von	
Diff. Blutbild	Späte Leukopenien
ANCA	Marker für erhöhtes Rezidivrisiko
B-Zellen	Bei Restitution Cotrimende
IgG, (IgM, IgA)	Hypogammaglobulinämie

Impfempfehlung vor RTX ist jedoch oft nicht durchführbar.
Keine Verzögerung des Therapiebeginns!

Tab. 3

Steroide zur Remissionserhaltung

Bis heute gibt es keine verlässlichen Daten zur Frage, wie lange und in welcher Dosis Steroide zur Remissionserhaltung notwendig sind. Ein Review [18] zeigte, dass die Beendigung der Steroidtherapie der stärkste Prädiktor eines Rezidivs war. In letzter Zeit gibt es immer mehr v. a. retrospektive Untersuchungen und Daten, die auf eine Reduktion der Steroidgesamtdosis nicht nur bei der Induktion, sondern auch bei der Erhaltungstherapie abzielen. So berichtet die Bostoner Gruppe von guten Erfolgen bei einem Steroidende im Monat 7 [19], allerdings bei Induktion mit RTX und oralem Cyclophosphamid, und andere Gruppen reduzieren die Steroidgabe sogar auf zwei Wochen bei kombinierter Induktion mit 2x1g RTX und sechs Cyclophosphamid-Pulsen [20]. Die Blockade des C5a-Rezeptors soll nach vielversprechenden Erfolgen [21] in einer großen Studie Steroide ganz ersetzen. Bei der aktuellen Datenlage empfiehlt es sich, im ersten Jahr eine Dosis von mindestens 5 mg Prednisolon beizubehalten und es im zweiten Therapiejahr – je nach ANCA-Titer und Organmanifestation – mehr oder weniger rasch auszuschleichen. Auch in der PEXIVAS-Studie wurde nach mehr als 50%iger Reduktion der Steroiddosis in den ersten drei bis sechs Monaten 5 mg Prednison/Prednisolon im ersten Jahr beibehalten.

Marker für den Krankheitsverlauf nach Remission

Einen verlässlichen Marker, der ein drohendes Rezidiv anzeigt, gibt es bis heute nicht. Wie bereits erwähnt, sind Rezidive bei PR3-ANCA mindestens doppelt so häufig wie bei MPO-ANCA, ähnliches gilt für eine AAV mit zusätzlichen Granulomen. Ein negativer PR3-ANCA reduziert das Rezidivrisiko erheblich. Patienten mit guter Nierenfunktion haben häufiger Rezidive als solche mit schlechter, aber eine Steuerung der Rituximabgabe nach den ANCA-Titerveränderungen oder der Rückkehr der B-Zellen hat leider nicht funktioniert. Daten belegen einen gewissen Vorhersagewert der ANCA bei Patienten mit einer renalen Beteiligung bezüglich eines Rezidivs und sollten daher bei diesen Patienten bestimmt werden [22]. Dies gilt nicht für Patienten ohne Nierenmanifestation. Auch ein erneut positiver MPO-ANCA nach vorheriger negativer Bestimmung hatte einen prädiktiven Wert [23]. Daneben dürfen die Bestimmung der Mikrohämaturie und der Proteinurie sowie des CRPs nicht vergessen werden. Bis heute sind jedoch ein verschlechterter Allgemeinzustand, Gelenkbeschwerden und bei Dialysepatienten eine Erythropoetin-resistente Anämie wichtige Marker für ein Rezidiv.

Supportive Therapie während der Remission

Neben der oben erwähnten Cotrimgabe ist eine Osteoporoseprophylaxe auch während der Remission wichtig, genauso wie ein ACE-Hemmer bzw. ein Sartan zur Reduktion der Proteinurie und eine optimale Blutdruckeinstellung. Auch müssen das gesteigerte Malignomrisiko und die erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei diesen Patienten in die Betreuung einbezogen werden.

In der Remissionsphase sollte der Impfstatus kontrolliert und fehlende Impfungen nachgeholt werden. Hier sei besonders auf die jährliche Influenzaimpfung, die Pneumokokken – und die neuerdings verfügbare Zosterimpfung hingewiesen.

Kontakt

Prof. Dr. med. Marion Haubitz
Direktorin der Medizinischen Klinik III Nephrologie
Klinikum Fulda gAG

Literatur

[1] Specks U, Merkel PA, Seo P et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2013; 369: 417-427.
[2] Rhee R, Davis J, Ding L et al. The utility of urinalysis in determining the risk of renal relapse in ANCA-associated vasculitis. CJASN 2018; 13: 251-257.
[3] Venhoff N, Niessen L, Kreuzaler M et al. Reconstitution of the peripheral

B lymphocyte compartment in patients with ANCA-associated vasculitides treated with rituximab for relapsing or refractory disease. Autoimmunity 2014; 47: 401-408.
[4] Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. JASN 2007; 18: 2180-2188.
[5] Harper L, Morgan MD, Walsh et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up Ann Rheum Dis 2012; 71; 955-960.
[6] Karras A, Pagnoux C, Haubitz M et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2017; 76: 1662-1668.
[7] Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA et al. Azathioprine or methotrexat maintance for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2008; 359: 2790-2803.
[8] Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: a randomized controlled trial JAMA 2010; 304: 2381-2388.
[9] Metzler C, Miehle N, Manger K et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. Rheumatology 2007; 46:1087-1091.
[10] Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2014; 371: 1171-1180.
[11] Charles P, Terrier B, Perrodeau É et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicenter, randomized controlled, phase III trial (MAINRITSAN 2). Ann Rheum Disease 2018; 77: 1143-1149.
[12] Pendergraft W, Cortazar FC, Wenger J et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. Clin JASN 2014; 9: 736-744.
[13] Gopaluni S, Smith RM, Lewin M et al. Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM). Trials 2017; 18:112-117.
[14] Terrier B Pagnoux C, Perrodeau É et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. Ann Rheum Dis 2018; 77: 1150-1156.
[15] Zonozi R, Laliberte K, Rosenthal J et al. Late-onset neutropenia in patients undergoing rituximab-induced continuous B-cell depletion for autoimmune disease: data from a 738 patient cohort and approach to management. Rheumatology 2019; 58: 364 (Abstract).
[16] Besada E. Low immunoglobulin levels increase the risk of severe hypogammaglobulinemia in granulomatosis with polyangiitis patients receiving rituximab. BMC Musculoskelet Disord 2016; 17:6.
[17] Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/lifethreatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: Ann Rheum Dis 2018; 77: 1440-1447.
[18] Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis. Arthritis Care Res 2010; 62: 1166-1173.
[19] Cortazar F, Muhsin S, Pendergraft W et al. Combination therapy with rituximab and cyclophosphamide for remission induction in ANCA vasculitis. Kidney Int Rep 2018; 3: 394–402.
[20] Pepper R, McAdoo S, Moran S et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology 2019; 58: 373.
[21] Jayne D, Bruchfeld A, Harper L et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. JASN 2017; 28: 2756-2767.
[22] Kemna M, Damoiseaux J, Austen J et al. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease. JASN 2015; 26: 537-542.
[23] Watanabe H, Sada K, Matsumoto Y et al. Association between reappearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: subgroup analysis of nationwide prospective cohort studies. Arthritis Rheumatol 2018; 10:1626-1633.

KOMPLEMENTGERICHTETE THERAPIESTRATEGIEN IN DER ANCA-VASKULITIS – WO KOMMT DIE IDEE HER UND WAS IST DER AKTUELLE STAND?

ADRIAN SCHREIBER/RALPH KETTRITZ

PD Dr. Adrian Schreiber
Nephrologie und Internistische Intensivmedizin und Experimental and Clinical Research Center
Charitè-Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. Ralph Kettritz
Nephrologie und Internistische Intensivmedizin und Experimental and Clinical Research Center
Charitè-Universitätsmedizin Berlin

Abstrakt: Steroide, Cyclophosphamid und anti-CD20-Antikörper sind gegenwärtig die Standardtherapien bei Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Neue additive oder alternative Therapien sollten auf zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen basieren, die dann in präklinischen Modellen und Patienten getestet werden können. Wir diskutieren, wie das Komplementsystem funktioniert, welche klinischen Befunde auf eine Aktivierung des alternativen Komplementweges bei der ANCA-Vaskulitis hinweisen und wie Tiermodelle geholfen haben, eine mechanistische Beteiligung des alternativen Komplementweges zu etablieren und neue komplementgerichtete Medikamente zu entwickeln. Erste Studienresultate zur Komplementblockade sind bereits verfügbar, die die Sicherheit und den klinischen Nutzen einer solchen Therapie bei Patienten mit ANCA-Vaskulitis vorschlagen – weitere Studien sind auf dem Weg.

Abstract: Steroids, cyclophosphamide, and anti-CD20 antibodies provide current standard treatment protocols for patients with active ANCA-associated vasculitis. New additive or alternative treatments require characterization of underlying disease mechanisms and testing the identified treatment targets in preclinical models and in patients. We discuss the complement system, the clinical findings indicating activation of the alternative complement pathway in ANCA vasculitis, and how animal models helped to establish a mechanistic role of the alternative complement pathway in ANCA vasculitis and to develop novel complement-targeting drugs. A randomized clinical trial has already suggested safety and efficacy of complement-targeted treatment – more studies are ongoing.

Wir haben das Thema aufgenommen, weil wir Nephrologen mit einer Reihe von komplementvermittelten Erkrankungen konfrontiert werden und ein Grundverständnis zum Komplementsystem dem praktisch tätigen Nephrologen bei der Patientenbetreuung hilft. Außerdem ist diese Thematik ein Plädoyer für eine sorgfältige Patientenphänotypisierung, den Wert der experimentellen Nephrologie zur Testung von Hypothesen sowie für klinische Studien, um die gewonnenen Erkenntnisse nutzbringend in die Patientenbetreuung einfließen zu lassen.

Was ist das Komplementsystem, wie wird es aktiviert und wofür brauchen wir es?

Das Komplementsystem wird von etwa 50 Proteinen gebildet, die entweder in Lösung (Flüssigphase im Blut) oder aber zellassoziiert wirken. Komplementproteine werden als inaktive Proteasen (sogenannte Zymogene) gebildet und in einer koordinierten Art und Weise proteolytisch aktiviert. Man spricht deshalb auch von der Komplementkaskade, die von C1 bis C9 nummeriert wird. Neben den Komplementkomponenten im engeren Sinne existieren eine Reihe wichtiger regulatorischer Faktoren.

Die Initiierung der Komplementkaskade kann auf verschiedene Wege erfolgen. Ein stark vereinfachtes Schema illustriert wesentliche Punkte des Ablaufes, die aber für das Verständnis der Rolle von Komplement bei der ANCA-assoziierten Vaskulitis notwendig sind (siehe Abbildung 1). Der klassische Weg startet mit der Bildung von Immunkomplexen durch die Vernetzung von IgM- oder IgG-Antikörpern mit ihrem entsprechenden Antigen, die dadurch C1q binden. C1q kann aber auch direkt an die Oberflächen von Mikroben oder apoptotischen Zellen andocken. Der Lektin-Weg beginnt mit mannose-binding lectins und daran assoziierten Serinproteasen (MASPs). Beide Wege involvieren die Spaltung von C4 und C2 und führen zur Bildung derselben C3-Konvertase, nämlich C4b2b. Der alternative Weg unterscheidet sich, indem drei Etappen beschritten werden. Eine kleine Fraktion an spontan hydrolisiertem C3 bindet Faktor B (fB) und wird daraufhin von Faktor D gespalten, um C3Bb zu bilden. Dieses Flüssigphasen-C3Bb fungiert als C3-Konvertase und spaltet C3 in C3a und C3b. Letzteres bindet nun an Zieloberflächen und bildet, unterstützt von Properdin, den stabilisierten C3-Konvertasekomplex C3bBb, der die C3-Spaltung

akzeleriert. Nachfolgernd lagern die beiden distinkten C3-Konvertasen zusätzliches C3b an und formen somit die C5-Konvertasen – entweder C4b2b3b oder C3bBb3b. Die C5-Konvertasen spalten C5 in C5a und C5b. C5b interagiert mit weiteren Komplementproteinen und formt schließlich den lytischen terminalen Komplementkomplex oder membrane attack complexe (MAC, C5b-9). C5a fungiert als Anaphylatoxin und bindet an zwei Rezeptoren – den aktivierenden C5aR (CD88) und den C5RL2, der als decoy oder sogar als inaktivierender Rezeptor fungiert. C5a hat starke chemotaktische Wirkung auf Leukozyten, wirkt aber auch inflammatorisch auf nicht-myeloische Zellen. Wichtige lösliche (z.B. C1 Esteraseinhibitor, Faktor H, CFHR-1) oder zellgebundene (z.B. MCP und DAF) inhibitorische Faktoren halten die Komplementkaskade in Schach.

Seit langem bekannt ist die lebenswichtige Bedeutung des Komplementsystems für die schnelle Abwehr von Mikroben. Dazu opsonieren Komplementfragmente die Pathogene und führen damit zur Anlockung von Phagozyten, die diese Pathogene beseitigen. Zusätzlich werden durch die Bildung von MAC Poren in die Zellwand des Pathogens gestanzt, die den Zelltod bewirken. Neben diesen lang bekannten Verteidigungsaufgaben wurden inzwischen viele zusätzliche Funktionen des Komplementsystems etabliert. Zum Beispiel wurde klar, dass C1q wichtig für die Opsonierung und Elimination apoptotischer Zellen ist. Da apoptotische Zellen eine Reihe von Autoantigenen exprimieren, ist die nicht-inflammatorische Beseitigung dieser Zellen essenziell. Anderenfalls wird immunologische Toleranz kompromittiert und Autoimmunerkrankungen begünstigt. Dieser Sachverhalt ist für den Lupus erythematodes gezeigt [1] und auch das ANCA-Antigen PR3 wird von apoptotischen neutrophilen Granulozyten präsentiert [2] und könnte zur Toleranzbrechung beitragen.

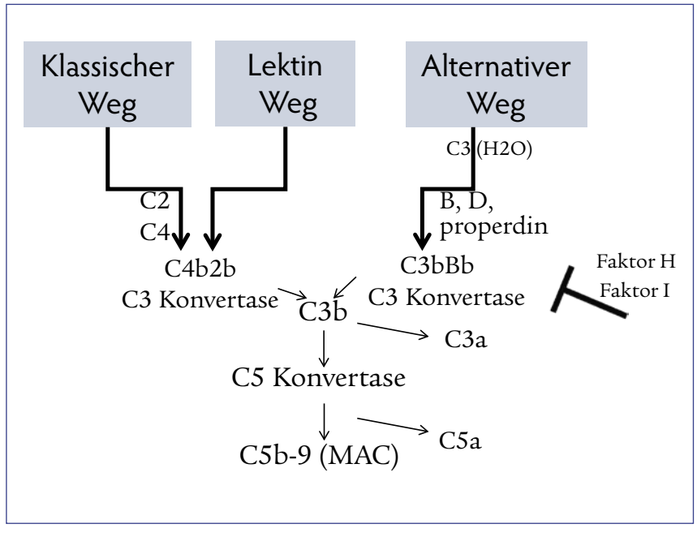


Abb. 1: *Vereinfachtes Schema zur Aktivierung der Komplementkaskade.*

In der Nephrologie müssen wir uns zunehmend mit komplementassoziierten Erkrankungen auseinandersetzen. Wir betreuen Patienten mit atypischem HUS, C3-Glomerulopathie, Lupusnephritis, humoraler Abstoßung eines Nierentransplantates, IgA-Nephropathie und eben auch ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Diese Erkrankungen zeigen, dass das Komplementsystem neben lebenswichtigen protektiven auch krankheitsvermittelnde Effekte aufweist. Unsere Aufgabe ist es, die exakten komplementabhängigen Mechanismen zu identifizieren und möglichst spezifische Therapien zu entwickeln. Eine generelle Komplementhemmung könnte zwar kurzfristige protektive Effekte zeigen, die Patienten aber vulnerabel für mikrobielle Angriffe machen. Dies wäre, insbesondere bei gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie, potenziell fatal.

Die Komplementkaskade kann über drei Wege initiiert werden: den klassischen, über Lektine und durch den alternativen Weg. Phylogenetisch ist das Komplement ein wichtiger Schutzmechanismus vor Mikroben, es ist aber auch an der Entstehung verschiedener renaler Krankheiten beteiligt. Es ist wichtig, die krankheitsvermittelnden Komplementkomponenten zu charakterisieren, um gezielte Therapien testen zu können, die so spezifisch wie möglich ansetzen.

Klinische Hinweise für eine Komplementaktivierung bei Patienten mit ANCA-assoziierter Vaskulitis

Bereits vor mehr als zehn Jahren gab es erste Hinweise für eine Komplementaktivierung bei Patienten mit aktiver AAV. Bei der Diskussion über die Frage, wieviel renale Immunglobulin- und Komplementablagerung man bei einer sog. „pauci-immune gn“ haben darf, zeigte sich, dass manche Patienten tatsächlich diskrete Immunglobulin- und C3-Ablagerungen in den Nierenbiopsien aufwiesen. Mehrere Patientenkohorten dokumentierten einen Zusammenhang zwischen Ablagerungen und schwerer renaler Krankheitsmanifestation, wie mehr Halbmonde, höheres Kreatinin und mehr Proteinurie [3-6]. Getriggert durch Daten aus der experimentellen Nephrologie (s. unten) nahm das Interesse an klinischen Untersuchungen zum Komplement bei AAV zu. Die umfänglichste Studie kam aus China und zeigte, dass die Plasmaspiegel von C3a, C5a, sC5b-9 und Bb bei Patienten mit aktiver AAV gegenüber Remissionspatienten und gesunden Kontrollen erhöht waren [7]. Eine C4d-Erhöhung als Hinweis auf eine Aktivierung des klassischen oder des Lektin-Weges der Komplementaktivierung fand sich nicht. Interessanterweise zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Plasma-Bb und dem BVAS als Aktivitätsscore der Erkrankung sowie dem Ausmaß an Halbmonden in der Nierenbiopsie. Dieselbe Gruppe berichtete kürzlich signifikant niedrigere fH-Plasmaspiegel bei aktiver AAV [8]. Faktor H reduziert die Aktivität der C3-Konvertase des alternativen Weges, indem Bb (das Spaltprodukt von fB) aus dem C3bBb-Komplex entfernt wird und zudem dem Faktor I (fI) hilft, C3b zu degradieren. Somit stellt ein erniedrigter fH einen potenziellen mechanistischen Link zur Aktivierung des alternativen Komplementweges bei AAV dar.

Die klinischen Routinetests zum Komplement sind nicht sehr sensitiv. Dennoch fand eine italienische Arbeitsgruppe bei 35% der aktiven AAV Patienten eine Plasma-C3-Verminderung unter den Normwert, aber nur bei 2% einen C4-Verbrauch [9]. Die Patienten mit erniedrigtem C3 hatten ein schlechteres Nierenüberleben und zeigten häufiger Zeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie in der Nierenbiopsie. Interessanterweise mussten die Plasma-C3-Konzentration in einer französischen Kohorte nicht einmal unter den Normwert abgesunken sein, um prognostische Wertigkeit zu erlangen. Obwohl alle Patienten C3-Spiegel im sogenannten Normalbereich hatten, wiesen die Patienten mit niedrigeren Normalwerten (hier unter 120 mg/dl) eine schlechtere Prognose bezüglich Patienten- und Nierenüberleben auf [10]. Eine solche Assoziation bestand nicht für C4.

Bei Patienten mit aktiver ANCA-Vaskulitis finden sich im Zeichen einer Aktivierung des alternativen Komplementwegs im Speziallabor. Diese Befunde sind mit einer schlechteren Prognose bezüglich Patienten- und Nierenüberleben assoziiert.

Wie können wir derzeit das alternative Komplementsystem in der Klinik analysieren?

Unsere Möglichkeiten, angeborene oder erworbene Komplementabnormalitäten zu diagnostizieren, stecken noch in den Kinderschuhen [11]. Welche der angegebenen Tests tatsächlich durchgeführt werden, muss bei den einzelnen Labors erfragt werden. Die Proben für Plasmabestimmungen sollten innerhalb von 30 Minuten nach Blutabnahme zentrifugiert und das Plasma bei -20 oder -70°C gelagert werden.

Nachweis einer kausalen Beteiligung des alternativen Komplementweges bei der ANCA-assoziierten Vaskulitis und Charakterisierung des C5a-Rezeptors als Therapieziel

Mit der Etablierung eines MPO-ANCA-Mausmodels wurde es möglich, klinische Beobachtungen und daraus resultierende Hypothesen experimentell zu testen. Die erste Arbeit zu diesem Thema zeigte, dass C5-gendefiziente Mäuse vor einer ANCA-induzierten extrakapillär-proliferativen GN geschützt waren. Da fB-, aber nicht C4-defiziente Tiere ebenfalls geschützt waren, war klar, dass der alternative und nicht der klassische oder Lektin-Weg der Komplementaktivierung mechanistische Bedeutung für die Krankheitsentstehung hat [12]. Nachfolgend wurde mit Hilfe eines C5-inhibierenden Antikörpers (dem Mausäquivalent zu Eculizumab) untersucht, ob komplementgerichtete Therapien eine Option zur Behandlung der AAV wären. Tatsächlich schützte die C5-Blockade vor der ANCA-induzierten extrakapillär-proliferativen GN

Tab. 1: Mögliche Tests des alternativen Komplementwegs	
Funktioneller Assay	CH50, AP50
Quantifizierung von Komplementkomponenten	C3, C4
Quantifizierung von Komplementregulatoren	FH, FI, FB, MCP, Properdin
Western Blot Analyse	FH Mobilität, CFHR-Proteine
Bestimmung von Markern der Komplementaktivierung	C3d, C4d, C5a, Bb, sMAC
Antikörper	Anti-FH und anti-FB Antikörper, C3Nef, C4Nef
Genetische Tests	C3, CFB, CFH, CFHR1-5

Abkürzungen: FB ist Faktor B, FH ist Faktor H, FI ist Faktor I, MCP ist membrane cofactor protein, sMAC ist soluble membrane attack complex

[13]. Wir haben uns ebenfalls mit dieser Thematik beschäftigt und wollten wissen, ob man tatsächlich C5 blockieren muss, um protektiv zu sein.

Wir erinnern uns: C5 wird in C5a und C5b gespalten, wobei Letzteres für die Bildung des MAC zuständig und damit wichtig für die Abwehr gegen Mikroben ist. Wir fragten uns, welche Rolle das C5a-Anaphylatoxin spielt und ob es vielleicht reicht, die C5a-Interaktion mit dem aktivierenden C5a-Rezeptor (CD88) zu unterbinden. Wir konnten zeigen, dass ANCA-stimulierte neutrophile Granulozyten Faktoren abgeben, die den alternativen Komplementweg aktivieren und dass das hierbei generierte C5a zu einer Akzeleration der ANCA-vermittelten Zellaktivierung führt. In Mausversuchen beobachteten wir, dass Mäuse, bei denen der C5aR (CD88) auf myeloischen Zellen fehlte, weniger extrakapillärproliferative GN ausbildeten. Das bedeutete, dass es reichen sollte, den aktivierenden C5a-Rezeptor zu blockieren und C5b-C9 nicht zu hemmen [14]. Nachfolgend wurde gezeigt, dass der C5aR (CD88) auch eine wichtige Rolle bei der Regulation dendritischer Zellen sowie der zellulären und humoralen Autoimmunantwort gegen MPO spielt [15]. Alle diese tierexperimentellen Befunde führten schließlich dazu, dass – wiederum mit Hilfe eines Mausmodels – die pharmakologische Substanz CCX168 entwickelt wurde [16]. Dieser C5a-Rezeptorblocker wurde dann als Avacopan in einer randomisierten multizentrischen Studie an Patienten mit aktiver AAV evaluiert [17]. Hiermit hat ein wirklich translationales Projekt zur Rolle von Komplement als Krankheitsvermittler und Therapieziel in der AAV seinen vorübergehenden Abschluss gefunden. Jetzt gilt es, den klinischen Wert dieses neuen Therapieprinzips genau zu ermitteln. Wir werden deshalb die vorhandenen sowie die demnächst zu erwartenden klinischen Daten zur Komplementinhibierung bei Patienten mit AAV diskutieren.

Tierexperimentelle Daten belegen eindeutig eine mechanistische Rolle des alternativen Komplementweges in der ANCA-Vaskulitis. Eine Blockierung der C5a-C5aR (CD88)-Interaktion – genetisch oder pharmakologisch – ist protektiv und reduziert das Auftreten einer ANCA-induzierten extrakapillärproliferativen GN.

Klinische Studien zur Testung der Komplementinhibierung bei Patienten mit aktiver ANCA-assoziierter Vaskulitis

Vor dem Hintergrund der vorab diskutierten präklinischen Daten zur potenziellen Wirksamkeit einer C5aR-Blockade sind bisher zwei klinische Studien an AAV-Patienten durchgeführt worden, die die Wirksamkeit einer C5aR-Blockade durch den oralen „small-molecule"-Inhibitor Avacopan testeten. Dabei handelt es sich um die doppel-blinde randomisierte multizentrische europäische Phase-II-Studie „CLEAR" und die doppel-blinde randomisierte multizentrische Phase-III-Studie „ADVOCATE". Die 2017 publizierte „CLEAR"-Studie war primär eine Sicherheitsstudie, da es zu diesem Zeitpunkt noch keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer C5aR-Blockade gab. Es wurde getestet, ob die C5aR-Blockade durch Avacopan (additiv zu der bestehenden Basisimmunsuppression mit Cyclophosphamid oder Rituximab) es ermöglicht, Steroid zu reduzieren bzw. ganz auf diese zu verzichten. Es wurde ein dreistufiges Studienschema angewandt: in Stufe 1 wurden Patienten randomisiert in einen Arm mit Standardsteroiddosierung oder in einen Arm mit reduzierter Steroiddosis und zusätzlich Avacopan. In den Stufen 2 und 3 wurde im Verumarm komplett auf das Steroid verzichtet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Ansprechrate in Woche 12, welche definiert wurde als eine BVAS-Reduktion um mindestens 50 %. Sekundäre Endpunkte waren das renale Ansprechen, Patienten mit BVAS=0 und der Verlauf von eGFR, Proteinurie (ACR) und renale MCP-1-Exkretion. In der Studie zeigte sich letztlich eine Noninferiorität im Therapieansprechen (70 % Standardglukokortikoiddosis, 86 % Avacopan mit reduzierter Glukokortikoiddosis, 81 % Avacopan ohne Glukokortikoide) und ein tendenziell besseres Ansprechen hinsichtlich des BVAS in beiden Avacopangruppen. Diese Daten sind vielversprechend in Hinblick auf die potenzielle Wirksamkeit der C5aR-Blockade. Die „ADVOCATE"-Daten sind bisher noch nicht publiziert und werden im vierten Quartal 2019 erwartet. Vor dem Hintergrund dieser Daten ist eine Zulassung über die EMA 2020 angestrebt.

Daneben rekrutiert eine weitere internationale, randomisierte Multicenter-Phase-II-Studie „INFLARX" einen anderen Ansatz der Komplementinhibition, nämlich durch den monoklonalen Antikörper IFX-1 gegen C5a. Hier wird es interessant zu sehen, ob zum einen eine substanzunabhängige Wirksamkeit der C5a-Blockade zu verzeichnen sein wird, und daneben auch, ob eine Hemmung des C5a statt des C5aR eine vergleichbare Wirksamkeit haben kann – insbesondere da, wie vorab schon diskutiert, hier eine potenziell anti-inflammatorische Wirkung des C5a über den C5L2 Rezeptor auch blockiert werden würde. Es bleibt damit spannend.

Kontakt

Prof. Dr. Ralph Kettritz
Nephrologie und Internistische Intensivmedizin und Experimental and Clinical Research Center
Charitè-Universitätsmedizin Berlin
Lindenberger Weg 80
13125 Berlin

Literatur

[1] Walport MJ. Lupus, DNase and defective disposal of cellular debris. Nat Genet 2000; 25: 135-136.
[2] Gilligan HM, Bredy B, Brady HR et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies interact with primary granule constituents on the surface of apoptotic neutrophils in the absence of neutrophil priming. J Exp Med 1996; 184: 2231-2241.
[3] Neumann I, Regele H, Kain R et al. Glomerular immune deposits are associated with increased proteinuria in patients with ANCA-associated crescentic nephritis. Nephrol Dial Transplant 2001; 18: 524-531.
[4] Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. Kidney Int 2004; 65: 2145-2152.
[5] Chen M, Xing GQ, Yu F et al. Complement deposition in renal histopathology of patients with ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 1247-1252.
[6] Hilhorst M, van Paassen P, van Rie H et al. Complement in ANCA-associated glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2017; 32: 1302-1313.
[7] Gou SJ, Yuan J, Chen M et al. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Kidney Int 2013; 83: 129-137.
[8] Chen SF, Wang FM, L, ZY et al. Plasma complement factor H is associated with disease activity of patients with ANCA-associated vasculitis. Arthritis Res Ther 2015; 17: 129.
[9] Manenti L, Vaglio A, Gnappi E et al. Association of Serum C3 Concentration and Histologic Signs of Thrombotic Microangiopathy with Outcomes among Patients with ANCA-Associated Renal Vasculitis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2015; 10: 2143-2151.
[10] Augusto JF, Langs V, Demiselle J et al. Low Serum Complement C3 Levels at Diagnosis of Renal ANCA-Associated Vasculitis Is Associated with Poor Prognosis. PLoS One 2016; 11: e0158871.
[11] Angioi A, Fervenza FC, Sethi S et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. Kidney Int 2016; 89: 278-288.
[12] Xiao H, Schreiber A, Heeringa P et al. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. Am J Pathol 2007; 170: 52-64.
[13] Huugen D, van Esch A, Xiao H et al. Inhibition of complement factor C5 protects against anti-myeloperoxidase antibody-mediated glomerulonephritis in mice. Kidney Int 2007; 71: 646-654.
[14] Schreiber A, Xiao H, Jennette JC et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 289-298.
[15] Dick J, Gan PY, Ford SL et al. C5a receptor 1 promotes autoimmunity, neutrophil dysfunction and injury in experimental anti-myeloperoxidase

Fortsetzung siehe S. 31

WAS SOLLTEN NEPHROLOGEN ÜBER GROSSGEFÄSSVASKULITIDEN WISSEN?

KIRSTEN DE GROOT/WOLFGANG A. SCHMIDT

Prof. Dr. Kirsten de Groot
Med. Klinik III (Innere Medizin, Nephrologie, Rheumatologie),
Sana Klinikum Offenbach

Prof. Dr. Wolfgang A. Schmidt
Immanuel Krankenhaus Berlin, Rheumaklinik Berlin-Buch

Abstrakt: Die Riesenzellarteriitis (RZA) und die Takayasu Arteriitis (TAK) stellen primäre Großgefäßvaskulitiden mit granulomatöser Entzündungen der Aorta und ihrer Äste dar. Während bei der RZA die entzündliche Komponente im Vordergrund steht, manifestiert sich die TAK mit Gefäßstenosen. Für die Diagnostik wurden neue bildgebende Verfahren evaluiert und standardisiert, wobei in geübter Hand die Doppler-/Duplexsonographie die Methode der ersten Wahl darstellt und die Histologie ersetzen kann. Sie kann durch Computer-, Magnetresonanz- und Positronenemissionstomographie ergänzt werden. Therapeutisch kann die frühere Steroidmonotherapie um steroideinsparende Medikamente erweitert werden, der Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab wurde 2017 zur Behandlung der RZA zugelassen.

Abstract: Giant-cell arteritis (GCA) and Takayasu's arteritis (TAK) are two categories of primary large vessel vasculitis with granulomatous inflammation of the aorta and its branches. Whereas the inflammatory component is the predominant aspect in GCA, TAK is manifested in the form of vascular stenoses. New diagnostic imaging methods have been evaluated and standardized, Doppler-duplex ultrasonography being the method of choice for experienced specialists and an alternative to histological analysis. Computer, magnetic resonance and positron emission tomography can be used as additional imaging methods. Steroid monotherapy can now be combined with steroid-saving drugs, and tocilizumab, the antibody against the interleukin 6-receptor, was approved for the treatment of GCA in 2017.

Einleitung

Großgefäßvaskulitiden stellen primäre Entzündungskrankheiten großer Gefäße dar, d.h. der Aorta, der direkt davon abgehenden Arterien und deren Äste. Sie umfassen die Riesenzellarteriitis (RZA) und die Takayasu Arteriitis (TAK). Histologisch sind sie durch segmentale mononukleäre Zellinfiltrate, Riesenzellen und/oder Granulome der Gefäßwand charakterisiert [1]. Die Diagnostik wird durch die Abwesenheit von Autoantikörpern und die oft nicht mögliche histologische Sicherung, v.a. bei fehlender Beteiligung der A. temporales, erschwert. Eine Steroidmonotherapie galt lange Zeit als Behandlung der Wahl. Im Folgenden werden neue Erkenntnisse über Manifestationen der Großgefäßvaskulitiden, bildgebende diagnostische Möglichkeiten sowie neue Therapieverfahren aufgezeigt.

Ätiologie und Pathogenese

Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen ist kein direkter Auslöser der Erkrankung bekannt. Die Wand großer und mittelgroßer Arterien besteht aus Adventitia, Media und Intima. Das Immunsystem befindet sich in ruhendem Zustand. Durch ein unbekanntes Signal aktivieren Toll-Like-Rezeptoren dendritische Zellen in der Adventitia mit Zusammenbruch des Immunprivilegs. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung von T-Lymphozyten und Makrophagen mit einer Zellinvasion in die Media und Intima sowie einer Aktivierung zahlreicher Zytokine wie z.B. Interleukin 1, 6 und 17. Die Entzündungsreaktion verselbständigt sich. Es kommt zur ödematösen Gefäßwandverdickung mit Vermehrung von Lymphozyten, ggf. Granulombildung und Riesenzellen mit nachfolgender Zerstörung der Gefäßwand sowie zu einer systemischen Entzündungsreaktion [2].

Das Alter des Immunsystems spielt wahrscheinlich eine Rolle. So kommt die RZA bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr vor. Die RZA häufiger tritt häufiger bei Europäern, insbesondere bei Vorhandensein bestimmter Gene (HLA-DR4, HLA DRB1) auf, die TAK häufiger bei Asiaten. Rauchen und geringeres Körpergewicht sind häufiger mit einer RZA assoziiert, ohne dass entsprechende Faktoren für eine Erkrankung voraussetzend wären.

Epidemiologie und Klinik

Die RZA stellt die häufigste primäre Vaskulitis dar. Die Wahrscheinlichkeit für Kaukasier in Mittel- und Nordeuropa und Nordamerika, eine RZA im Verlauf des Lebens zu entwickeln, liegt bei 1% für Frauen und bei 0,5 % für Männer [3]. In etwa 50% der Fälle ist sie mit einer Polymyalgia rheumatica (PMR) vergesellschaftet, die oft der RZA Symptomatik vorangeht oder zeitgleich auftritt. Am häufigsten sind Temporalarterien und proximale Armarterien (A. subclavia und axillaris) betroffen, häufig auch Arteria facialis, occipitalis, vertebralis, carotis, femoralis und Aorta. Seltener kommt es zu einer Vaskulitis der Nierenarterien.

Die Leitsymptomatik der RZA besteht in meist plötzlich einsetzenden bilateralen temporalen oder nuchalen Kopfschmerzen (74%), druckdolente, prominente, nicht mehr pulsierende Temporalarterien (64%), Claudicatio der Massetermuskulatur (37%), visuelle Probleme (32%, wie z.B. Doppelbilder, Visusverlust oder Gesichtsfeldausfall), Hypersensitivität der Kopfhaut, Krankheitsbefühl, unfreiwilliger Gewichtsverlust, Nachtschweiß, (sub)febrile Temperaturen [4]. Der Visusverlust, der plötzlich innerhalb weniger Stunden eintreten kann und einer ischämischen anterioren Optikusneuropathie entspricht, stellt eine der gefährlichsten Manifestationen der RZA dar und verlangt nur bei Verdacht auf eine RZA sofortiges therapeutisches Handeln (s.u.), ggf. vor definitiver Diagnosesicherung. Dank der Einrichtung von rheumatologischen fast-track Vorstellungen von Patienten mit dem Verdacht auf eine ophthalmologische Beteiligung einer Riesenzellarteriitis ist die Inzidenz von bleibenden Sehstörungen signifikant gesunken [5].

Die oft führenden bitemporalen Kopfschmerzen haben der Erkrankung die früher gebräuchliche Bezeichnung „Arteriitis temporalis“ eingebracht. Diese Bezeichnung wurde abgelöst, da sich unter Einsatz von Schnittbildverfahren herausstellte, dass häufig extrakranielle Arterien betroffen sind („extrakranielle RZA“). Bei alleiniger extrakranieller RZA zeigt sich oft eine unspezifische Symptomatik mit Fieber, B-Symptomatik und serologischer Entzündungskonstellation, im Falle beteiligter Extremitäten- oder Viszeralarterien evtl. noch eine Claudicatiosymptomatik. Die Diagnosebestätigung erfolgt in diesen Fällen in der Regel bildgebend (Ultraschall, MRT, CT oder PET-CT, s.u.). Oft werden diese Patienten primär zur Malignomabklärung geschickt, gelegentlich erkennt man auf den dafür angefertigten Schnittbildern bereits die Aortitis oder die Vaskulitis anderer großer Arterien anhand der Kontrastmittel aufnehmenden Wandverdickungen (siehe Abbildung 1).

Das Risiko, im Verlauf einer Aortitis bei RZA ein Aortenaneurysma oder eine -dissektion, v.a. der Aorta thorakalis, zu entwickeln, ist um den Faktor 2 gegenüber der alters- und geschlechtsgleichen Bevölkerung erhöht, unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren [6].

In etwa 50% der Patienten mit RZA tritt eine begleitende PMR auf. Die Symptomatik äußert sich in nachts und frühmorgens betonten stammnahen Myalgien, Morgensteife, ggf. Schmerzen und sonographischen Entzündungszeichen in Hüft- und Schultergelenken, jedoch keiner anderen Gelenkprovinz, evtl. auch Gewichtsabnahme, Nachschweiß und subfebrile Temperaturen.

Die TAK dagegen ist mit einer Inzidenz von etwa 1-3/Mio. Einwohner [7] eine seltene Erkrankung, die v.a. im ostasiatischen Raum vorkommt und junge Frauen (Verhältnis w/m 4-8:1) betrifft [8]. Der Krankheitsbeginn liegt meist vor dem 40. Lebensjahr, seltener zwischen 40 und 49 Jahren. Der Beginn ist häufig schleichend, manchmal mit geringerer Entzündungskomponente. Bei der Erstdiagnose imponieren oft die Gefäßstenosen, v.a. der Aa. carotides internae, subclaviae, und der Viszeralarterien.

Eine aktuelle Untersuchung an 381 hypertensiven chinesischen TAK-Patienten zeigte, dass eine arterielle Hypertonie bei TAK-Patienten in 70% ihre Ursache in einer ein- oder beidseitigen, v.a. ostialen oder proximal in der Nierenarterie lokalisierten Nierenarterienstenose, gefolgt von einer Stenose der thorakalen (26%) oder abdominellen (20%) Aorta oder einer Aortenklappeninsuffizienz (12%) hat [9]. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose der arteriellen Hypertonie lag bei 25 Jahren. Die arterielle Hypertonie kann übersehen werden, wenn gleichzeitig Stenosen oder Verschlüsse der Arteria subclavia vorliegen und der Blutdruck falsch niedrig gemessen wird.

Darüber hinaus können B-Symptomatik, Myalgien, Arthralgien, abdominelle Schmerzen, nicht hypertensive Krampfanfälle, Extremitätenparesen, Pectangina bis zum Myokardinfarkt oder Augensymptome auftreten.

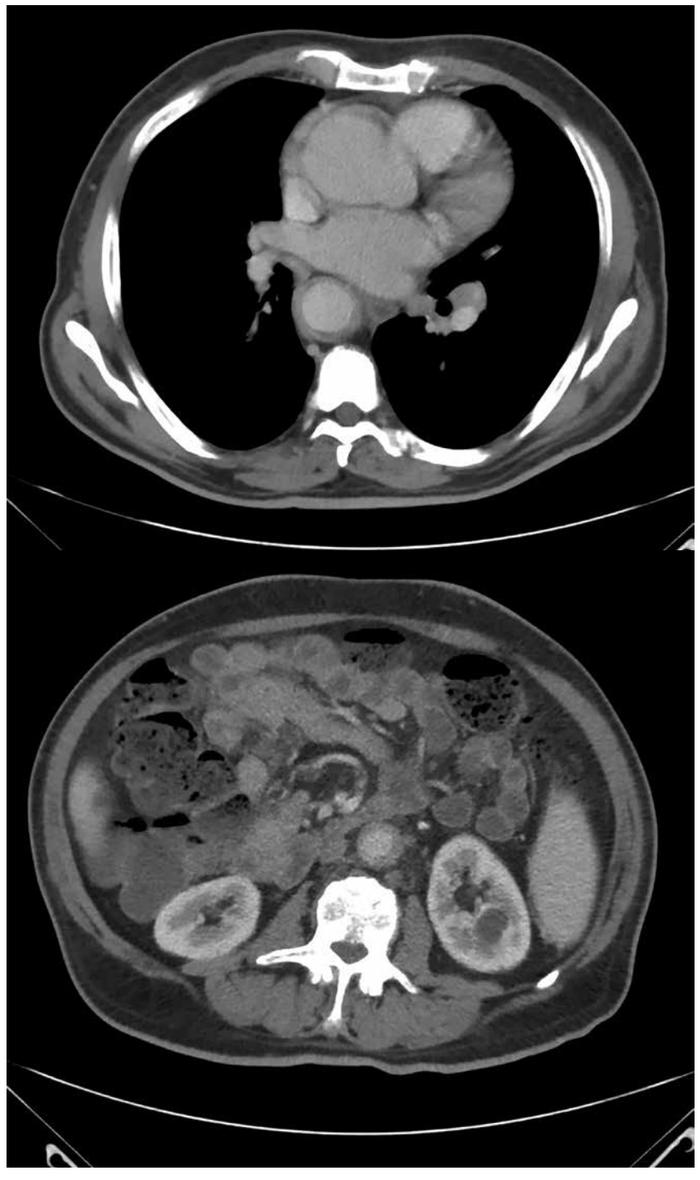


Abb. 1: *Verdickte, leicht KM aufnehmende Aortenwand im Sinne einer Aortitis bei einem 73-jährigen Patenten, der mit subfebrilen Temperaturen, unfreiwilligem Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Anämie zur Tumorsuche geschickt wurde.*

Die Klassifikationskriterien der RZA und TAK des „American College of Rheumatology“ (ACR) von 1990 [10, 11] sind nicht als Diagnosekriterien verwendbar, ebenso wenig wie die CHC-Krankheitsdefinitionen [1], die auf einer Histologie beruhen, die nicht immer zu gewinnen ist. Schon jetzt werden in Studien der RZA Patienten zusätzlich aufgrund des Vorhandenseins von PMR-Symptomen, CRP und positiven Befunden der Bildgebung eingeschlossen. Neue Klassifikationskriterien der europäischen und amerikanischen rheumatologischen Fachgesellschaften (EULAR, ACR) werden derzeit erarbeitet [12, 13].

Die hier avisierten diagnostischen Kriterien für die RZA umfassen:

- Alter bei Erkrankungsbeginn ≥ 50 Jahre,
- neu aufgetretene, lokalisierte Kopfschmerzen,
- Schulter- und/oder Beckengürtelschmerz (Symptome einer PMR),
- CRP ≥ 25 mg/l und/oder BSG ≥ 50 mm/h,
- pathologischer Temporalarterienbiopsie-Befund oder
- Nachweis typischer Gefäßveränderungen in der Bildgebung (Sonographie, MRT, CT, PET-CT).

Diagnostik und Differentialdiagnose

Die *klinische Untersuchung* beinhaltet die Blutdruckmessung an beiden Armen, die Palpation der Aa. temporales sowie der Extremitätenpulse, die Auskultation der großen Gefäße hinsichtlich des Auftretens von Strömungsgeräuschen. Schädel- und Zungennekrosen treten sehr selten auf und können durch Ischämien in Ästen der A. carotis externa bedingt sein. Schulter- und Hüftgelenke sind auf schmerzhafte Bewegungseinschränkungen zu prüfen. Bei den peripheren Gelenken sollte auf Synovitiden geachtet werden. Letztere schließen eine PMR praktisch aus.

Die Diagnostik sollte durch ein Expertenteam aus Rheumatologen und Ophthalmologen erfolgen, wobei ggf. weitere Spezialisten hinzuzuziehen sind (z.B. Angiologen, Radiologen, Nuklearmediziner, Neurologen, Pathologen).

Serologisch finden sich in den allermeisten Fällen eine erhöhte BSG und CRP sowie eine entzündlich bedingte Anämie. Pathognomonische Autoantikörper existieren nicht, auch wenn bei der TAK niedrige Titer von anti-Endothelzellantikörpern beschrieben wurden, die jedoch nicht im klinischen Alltag verwendet werden. Ein positiver Nachweis von Rheumafaktoren oder anti-CCP-Ak legen das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis nahe und machen die Diagnose einer PMR /RZA unwahrscheinlich. Grundsätzlich können natürlich Rheumatoide Arthritis und RZA oder TAK gemeinsam auftreten, aber nicht häufiger als statistisch zu erwarten.

Die *Differentialdiagnose* der PMR umfasst die rheumatoide Arthritis, die Polyarthrose der Schulter- und Hüftgelenke, die Polymyositis, postinfektiöse Myalgien oder paraneoplastische Syndrome, weshalb insbesondere bei untypischem Verlauf und hohem Steroidbedarf (s.u.) einer PMR eine Tumorsuche erfolgen sollte. Tumorpatienten haben allerdings fast nie den typischen Schulter- und Beckengürtelschmerz. Die RZA muss differentialdiagnostisch von anderen Kopfschmerz- und Fiebersyndromen, einer IgG4-assoziierten Aortitis, einem M. Ormond und infektiös bedingten Großgefäßvaskulitiden abgegrenzt werden. Auch ANCA-assoziierte Vaskulitiden können sehr selten Manifestationen in großen Gefäßen zeigen [14]. Bei der TAK müssen differentialdiagnostisch Gefäßstenosen atherosklerotischer oder kardioembolischer Genese berücksichtigt werden.

Die Verdachtsdiagnose einer RZA oder TAK soll unbedingt bildgebend oder histologisch bestätigt werden. Empfehlungen der EULAR zur Bildgebung bei RZA und TAK wurden 2018 publiziert [15].

Bildgebung

Ultraschall, MRT und CT zeigen eine konzentrische Arterienwandverdickung. Das PET weist eine erhöhte Stoffwechselaktivität in den Arterienwänden auf [16]. Für die Diagnosestellung müssen Bildgebung und Klinik mit einbezogen werden. Die Bildgebung soll so rasch wie möglich erfolgen, möglichst in den ersten drei Tagen nach Therapiebeginn. Sie soll diesen aber auf keinen Fall verzögern. In den meisten Fällen kann die Diagnose durch Ultraschall, insbesondere der Temporal- und Axillararterien, gesichert werden (siehe Abbildung 2). Eine Meta-Analyse fand positive und negative Wahrscheinlichkeitsquotienten von 19 bzw. 0,2 für die Sonographie der Temporalarterien [17]. Durch die weitverbreitete, sofortige Verfügbarkeit, geringe Kosten und hervorragende Akzeptanz durch die Patienten stellt die Sonographie die Diagnostik der ersten Wahl dar. Eine Vaskulitis der Temporalarterien kann bei entsprechend guter Technik auch mittels MRT und neuerdings mittels PET-CT nachgewiesen werden [18, 19]. In der Regel werden diese Methoden vorwiegend für die Diagnostik extrakranieller Arterien verwendet, wenn der Ultraschall nicht zur Verfügung steht bzw. nach einer Aortitis gesucht wird, die durch Ultraschall insbesondere thorakal schlechter nachweisbar ist. Bei TAK sollte mindestens zu Beginn eine MR-Angiographie erfolgen, um eine Übersicht über betroffene Gefäße zu erlangen. Im Verlauf kann die Bildgebung zu- oder abnehmende Wanddicken bzw. Stenosen oder Verschlüsse beurteilen. Eine entsprechende Expertise und gute Gerätequalität sind Voraussetzung [15].

Histologie

Auch für die histologische Beurteilung durch den Pathologen wird eine entsprechende Expertise gefordert. Steht die Bildgebung nicht zur Verfügung oder sind deren Ergebnisse im Vergleich zu Anamnese und klinischem Befund nicht eindeutig, sollte eine histologische Sicherung erfolgen. An den Temporalarterien wird einseitig ein möglichst 2 cm langer Abschnitt des Ramus frontalis oder parietalis reseziert und anschließend histologisch untersucht. Nebenwirkungen wie Fazialisparese oder Kopfhautnekrosen sind selten. Hauptnachteil ist das erst nach mehreren Tagen vorliegende Ergebnis und eine niedrigere Sensitivität, insbesondere bei extrakranieller RZA [20]. Bei einer RZA müssen mindes-

Abb. 2: *Sonographie der rechten Temporalarterie bei RZA im Querschnitt mit breitem, symmetrischen echoarmen Halo (Saum) und reduziertem durchflossenen Gefäßquerschnitt*

tens entzündliche Lymphozyteninfiltrate, Granulome oder Riesenzellen sowie die Ruptur der Lamina elastica interna nachweisbar sein. Die Diagnose einer TAK kann in der Regel nur bildgebend bestätigt werden. Bei einem chirurgischen Gefäßeingriff sollte jedoch eine histologische Untersuchung der Gefäßwand veranlasst werden.

Therapie

Besonders die PMR und RZA galten in der Vergangenheit als Krankheitsbilder, die man mit einer Steroidmonotherapie mit einem über 12-18 Monate ausschleichenden Regime behandeln durfte. Mit Bekanntwerden der Steroidnebenwirkungen in einem Großteil der ja oft betagten Patientenklientel sind steroideinsparende Therapien evaluiert worden. Aktuelle Therapieempfehlungen sind gerade erschienen [21].

PMR

Eine initiale Prednisolondosis von 12,5 - 25 mg (je nach Krankheitsschwere, Ko-Morbiditäten und Gewicht) ist ausreichend [22, 23]. Eine drastische Beschwerdebesserung ist innerhalb von wenigen Tagen zu erwarten. Sollte diese nicht eintreten oder deutlich höhere Steroiddosen erforderlich sein, muss die Diagnose der PMR infrage gestellt werden. Die initiale Prednisolondosis wird um 2,5 mg alle 1 - 2 Wochen bis auf 10 mg reduziert, die nach spätestens acht Wochen erreicht werden sollten, nachfolgend um 1 mg je Monat, so dass die Therapiedauer etwa zwölf Monate beträgt, wobei die niedrigst mögliche, effektive Dosis eingesetzt werden sollte.

Eine steroideinsparende Therapie mit 1 x wöchentlichem low-dose-Methotrexat (7,5 - 15 mg p.o. oder s.c.) wird bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko, Steroidnebenwirkungen oder anhaltendem Steroidbedarf empfohlen.

RZA

Bei dringendem Verdacht auf eine RZA sollte umgehend eine Medikation mit 1 mg /kg KG Prednisolon-Äquivalent, max. 60 mg eingeleitet werden. Im Falle von Visusminderung oder deren Vorboten (ausgeprägte Kauclaudicatio, Amaurosis fugax, Doppelbilder) können drei i.v. Methylprednisolonpulse von 0,25 - 1 g verabreicht werden. In jedem Fall sollte die Therapie nicht durch noch ausstehende Diagnostik verzögert und schon bei Verdacht auf eine RZA eingeleitet werden. Die orale Prednisolondosis wird im Verlauf reduziert, so dass nach zwei bis drei Monaten 15-20 mg und nach zwölf Monaten 0 - 5 mg tgl. erreicht werden [21]. Die Therapiedauer beträgt 12 - 18 Monate, oft auch länger. Das Rezidivrisiko so behandelter Patienten wird mit 34 - 79 % nach 1 - 5 Jahren angegeben [24, 25], wobei keine einheitlichen Rezidivdefinitionen verwandt wurden.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine steroideinsparende Therapie bei der RZA nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für steroidbedingte Nebenwirkungen, ein Rezidiv oder eine steroidrefraktäre Erkrankung [21].

Der Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper Tozilizumab stellt das steroideinsparende Agens der ersten Wahl dar. In zwei randomisierten, kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass Tozilizumab additiv zu Prednisolon eine höhere Remissionsrate erzielt, das Rezidivrisiko vermindert und die kumulative Steroidexposition reduziert im Vergleich zu einer Steroidmonotherapie [26, 27], siehe Tabelle 1.

Diese Ergebnisse haben 2017 zur Zulassung von Tocilizumab für die Behandlung der RZA in einer Dosis von 162 mg pro Woche s.c. geführt mit einem Absetzen des Steroids innerhalb von sechs Monaten. Da Tozilizumab die Synthese des CRP in der Leber unterdrückt, sind interkurrente Infekte oder Erkrankungsrezidive oft nicht an der serologischen Entzündungskonstellation erkennbar. Die Entscheidung, ob die Erkrankung in Remission ist, kann ausschließlich durch Anamnese und Befund erfolgen. Bildgebung kann in einzelnen Fällen hilfreich sein, zuverlässige Biomarker stehen nicht zur Verfügung.

Tocilizumab wird zunächst über ein Jahr gegeben. Nach dem Absetzen erleiden ca. 50 % der Patienten Rezidive [28]. Alternativ können nach einem Jahr der Tocilizumabtherapie die Dosisintervalle verlängert werden. Es fehlen noch Daten, ob Tocilizumab Spätkomplikationen wie Aortenaneurysmen oder Gefäßstenosen verhindern kann. Zudem ist unklar, inwiefern unter Tocilizumab noch dokumentierbare Zeichen von Entzündungsaktivität in der Bildgebung mit klinischer Remission und ggf. mit histologischer Aktivität korrelieren [29].

Drei ältere randomisierte kontrollierte Studien zum Stellenwert von low-dose MTX als steroideinsparende Therapie bei der RZA kamen zu inkongruenten Resultaten, allerdings konnte eine Meta-Analyse dieser Studien ein signifikant vermindertes Risiko für ein erstes (HR 0,65, 95 % CI 0,44 - 0,98, p = 0,04) und zweites Rezidiv (HR 0,49, 95 % CI 0,27 - 0,89, p = 0,02) sowie eine größere Wahrscheinlichkeit für eine krankheitsfreie Remission länger als sechs Monate und eine geringere kumulative Steroiddosis unter MTX als unter Placebo bei allerdings gleicher Inzidenz von Nebenwirkungen aufzeigen [30].

TNF-Inhibitoren sind bei der RZA wirkungslos [31]. Ergebnisse kontrollierter Studien zu anderen Biologika wie Sarilumab, Secukinumab, Ustekinumab, Mavrilimumab, Abatacept oder Upadacitinib sind in den nächsten Jahren zu erwarten.

TAK

Gemäß den EULAR Leitlinien [21] soll auch hier eine initiale Steroidtherapie mit 40 - 60 mg/d und konsekutiver Reduktion erfolgen. In Anbetracht der Krankheitslast durch Gefäßstenosen und des oft jungen Alters der Patienten wird hier bei allen Patienten eine frühe steroideinsparende Therapie mit einem konventionellen Basistherapeutikum (cDMARD) empfohlen, hier kommen low-dose Methotrexat, Mycophenolat, Azathioprin und Leflunomid in Frage. Bei Therapieversagen werden TNF alpha-Inhibitoren oder Tocilizumab empfohlen, wobei die Datenlage schwach ist. In einer kleinen randomisierten Studie mit Tocilizumab wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt [32].

Abatacept hat bei der TAK, im Gegensatz zur RZA, keinen Benefit bewiesen [33]

Tab. 1: Endpunkte aus der Zulassungsstudie von Tozilizumab für die RZA (GIACTA) [26]

	Prednisolon für 26 Wochen n = 50	Prednisolon für 52 Wochen n = 51	Tozilizumab 162 mg s.c./ Wo + Pred 26 Wo n = 100	Tozilizumab 162 mg s.c./2 Wo + Pred 26 Wo n = 49
Anhalt. Remission innerhalb Jahr 1 (Intention to treat Analyse; %)	14	17,6	56	53,1
Prednisolondosis kumulativ (g)	3,3	3,8	1,9	1,9
Rezidive innerhalb Jahr 1 (%)	68	49	23	26

Kontakt
Prof. Dr. Kirsten de Groot
Sana Klinikum Offenbach GmbH
Medizinische Klinik III
Starkenburgring 66
63069 Offenbach
Kirsten.DeGroot@kfh-dialyse.de

Literatur

[1] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al., 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65 (1): 1-11.
[2] Watanabe R, Goronzy JJ, Berry G et al., Giant Cell Arteritis: From Pathogenesis to Therapeutic Management. Curr Treatm Opt Rheumatol 2016; 2 (2): 126-137.
[3] Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. Arthritis Rheum 2011; 63 (3): 633-9.
[4] Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. What is the best approach to diagnosing large-vessel vasculitis? Best Pract Res Clin Rheumatol 2005; 19 (2): 223-42.
[5] Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Lindland A et al. The fast-track ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis? Rheumatology (Oxford) 2016; 55(1): 66-70.
[6] Robson JC, Kiran , Maskell J et al. The relative risk of aortic aneurysm in patients with giant cell arteritis compared with the general population of the UK. Ann Rheum Dis 2015; 74 (1): 129-35.
[7] Richards BL, March L, Gabriel SE. Gabriel, Epidemiology of large-vessel vasculidities. Best Pract Res Clin Rheumatol 201; 24 (6): 871-83.
[8] Yoshida M, Watanabe R, Ishii Tet al. Retrospective analysis of 95 patients with large vessel vasculitis: a single center experience. Int J Rheum Dis 2016; 19 (1): 87-94.
[9] Qi Y, Yang L, Zhang H et al. The presentation and management of hypertension in a large cohort of Takayasu arteritis. Clin Rheumatol 2018; 37 (10): 2781-2788.
[10] Hunder G, Bloch DA, Michel BA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum 1990; 33 (8): 1122-8.
[11] Arend WP, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arthritis Rheum 1990; 33 (8): 1129-34.
[12] Craven A, Robson J, Ponte C et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). Clin Exp Nephrol 2013; 17 (5): 619-621.
[13] Watts, R.A. Evolving concepts in classification of systemic vasculitis: where are we and what is the way forward? Int J Rheum Dis 2019; 22 (Suppl 1): 21-27.
[14] Schmidt, W.A. The ultrasound halo sign of temporal arteries: is it always giant cell arteritis? Rheumatology (Oxford) 2019. Aug 23 [Epub].
[15] Dejaco C, Ramiro S, Duftner C et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. Ann Rheum Dis 2018. 77 (5): 636-643.
[16] Schmidt, W.A. and D. Blockmans. Investigations in systemic vasculitis - The role of imaging. Best Pract Res Clin Rheumatol 2018; 32 (1): 63-82.
[17] Duftner C, Dejaco C, Sepriano A et al. Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. RMD Open 2018; 4 (1): e000612.
[18] Nielsen BD, Hansen IT, Kramer S et al. Simple dichotomous assessment of cranial artery inflammation by conventional 18F-FDG PET/CT shows high accuracy for the diagnosis of giant cell arteritis: a case-control study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019; 46 (1): 184-193.
[19] Sammel AM, Hsiao E, Schembri G et al. Diagnostic Accuracy of Positron Emission Tomography/Computed Tomography of the Head, Neck, and Chest for Giant Cell Arteritis: A Prospective, Double Blind, Cross-Sectional Study. Arthritis Rheumatol 2019; 71 (8): 1319-1328.
[20] Luqmani R, Lee E, Singh S et al. The Role of Ultrasound Compared to Biopsy of Temporal Arteries in the Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost effectiveness study. Health Technol Assess 2016; 20 (90): 1-238.
[21] Hellmich B, Agueda A, Monti S et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis, 2019 Jul 3 [Epub ahead of print].
[22] Buttgereit F, Brabant T, Dinges H et al. [S3 guidelines on treatment of polymyalgia rheumatica : Evidence based guidelines of the German Society of Rheumatology (DGRh), the Austrian Society of Rheumatology and Rehabilitation (OGR) and the Swiss Society of Rheumatology (SGT) and participating medical scientific specialist societies and other organizations]. Z Rheumatol 2018; 77 (5): 429-441.
[23] Dejaco C, Singh YP, Perel P et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2015; 74 (10): 1799-807.
[24] Kermani TA, Warrington KJ, Cuthbertson D et al. Disease Relapses among Patients with Giant Cell Arteritis: A Prospective, Longitudinal Cohort Study. J Rheumatol 2015; 42 (7): 1213-17.
[25] Labarca C, Koster MJ, Crowson CS et al. Predictors of relapse and treatment outcomes in biopsy-proven giant cell arteritis: a retrospective cohort study. Rheumatology (Oxford) 2016; 55 (2): 347-56.
[26] Stone JH, Klearman M Collinson N. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. N Engl J Med 2017; 377 (15): 1494-1495.
[27] Villiger PM, Adler S, Kuchen S et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2016; 387 (10031): 1921-7.
[28] Adler S, Reichenbach S, Gloor A et al. Risk of relapse after discontinuation of tocilizumab therapy in giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford) 2019; 58 (9): 1639-1643.
[29] Reichenbach S, Adler S, Bonel H et al. Magnetic resonance angiography in giant cell arteritis: results of a randomized controlled trial of tocilizumab in giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford) 2018; 57 (6): 982-986.
[30] Mahr AD, Jover JA, Spiera RF et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. Arthritis Rheum 2007; 56 (8): 2789-97.
[31] Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146 (9): 621-30.
[32] Nakaoka Y, Isobe M, Takei S et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). Ann Rheum Dis 2018; 77 (3): 348-354.
[33] Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Takayasu Arteritis. Arthritis Rheumatol 2017; 69 (4): 846-853.

Fortsetzung von S. 23

glomerulonephritis. Kidney Int 2018; 93: 615-625.
[16] Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP et al. C5a Receptor (CD88) Blockade Protects against MPO-ANCA GN. J Am Soc Nephrol 2014, 25(2): 225-31.
[17] Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. J Am Soc Nephrol 2017; 28: 2756-2767.

9. Mannheimer
Nieren-, Rheuma- und
Hochdrucktage
7. - 8. Februar 2020

Wissenschaftliche Leitung
Prof. Dr. B. K. Krämer, Mannheim
Prof. Dr. M. Hausberg, Karlsruhe
Prof. Dr. H. Reichel, Villingen Schwenningen
Prof. Dr. W. Riegel, Darmstadt

Unter Schirmherrschaft der
Veranstaltungsort
Congress Center
Rosengarten Mannheim

SAVE THE DATE!

XXIII. Arbeitstagung für Nephrologie
Berlin/Brandenburg

15./16. Januar 2020
nh Collection Hotel
Berlin-Friedrichstraße

Unter Schirmherrschaft der

Wissenschaftliche Leitung
Dr. med. Babette Lorenz
Dr. med. Joana Marie C. Vinke
Prof. Dr. med. Stanislao Morgera

NEPHROPATHOLOGIE-
KURS
Volhard-Fahr 2020

21. und 22. Februar 2020
Mannheim

CHAIRMEN
Prof. Dr. B. K. Krämer (Mannheim)
Prof. Dr. P. Schnülle (Weinheim)
Prof. Dr. R. Waldherr (Heidelberg)

Unter Schirmherrschaft der

„DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS“ – RENALE NEBENWIRKUNGEN UND ANWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ

DANIEL PATSCHAN

Prof. Dr. Daniel Patschan, Klinik für Kardiologie, Angiologie und Nephrologie Innere Medizin I, Klinikum Brandenburg Medizinische Hochschule Brandenburg

Abstrakt: In den letzten Jahren wurde das Armentarium spezifischer antirheumatischer Therapien merklich vergrößert. Im klinischen Alltag sind behandelnde Rheumatologen einerseits bestrebt, die verschiedenen Substanzklassen (NSAR, Glukokortikoide, „disease-modifying anti-rheumatic drugs“ (DMARDs)) leitliniengerecht einzusetzen, andererseits muss jede medikamentöse Behandlung individualisiert gestaltet werden. Eine besondere Herausforderung ergibt sich stets in der Betreuung von Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion. In Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate sind ggf. Dosisanpassungen erforderlich, mitunter muss das gesamte Therapieregime adaptiert werden. Zudem entfalten bestimmte Wirkstoffe eventuelle unerwünschte renale Effekte. In diesem Artikel sollen die wichtigsten Wirkstoffgruppen zur Progressionskontrolle (c („conventional“) DMARDs, b („biologic“) DMARDs, ts („targeted synthetic“) DMARDs) entzündlich-rheumatischer Erkrankungen unter den beiden benannten Gesichtspunkten revidiert werden.

Abstract: The armamentarium of specific antirheumatic therapies has expanded noticeably in recent years. In everyday clinical practice, rheumatologists endeavor to use the various substance classes (NSAIDs, glucocorticoids and disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)) in accordance with guidelines, although any medication therapy needs to be individualized. Managing patients with impaired kidney function always poses a special challenge. Depending on the glomerular filtration rate, it may be necessary to adjust doses, and in some cases the entire therapy regimen must be adapted. Certain active agents may also have undesirable renal effects. In this article, the most important groups of drugs for progression control of inflammatory rheumatic diseases (c (conven-tional) DMARDs, b (biologic) DMARDs, ts (targeted synthetic) DMARDs) are reviewed with regard to the two aforementioned aspects.

Einleitung

In den letzten Jahren wurde das therapeutische Armentarium zur Progressionskontrolle von rheumatoider Arthritis (RA), seronegativen Spondylarthropathien (SPA), Kollagenosen und Vaskulitiden merklich erweitert. Mit der Identifizierung und klinischen Etablierung von biologischen Agentien (Biologika) in den letzten zehn bis fünfzehn Jahren begann eine neue Ära im medikamentösen Managmenent systemischer Autoimmunopathien. Üblicherweise stehen dem behandelnden Rheumatologen drei Substanzgruppen für Symptomkontrolle und Progressionsverlangsamung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen zur Verfügung: Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zur antientzündlichen Symptomlinderung und teils Progressionskontrolle (ankylosierende Spondylitis), die stark antiinflammatorisch wirkenden Glukokortikoide sowie langwirkende Antirheumatika („Disease Modifying Antirheumatic Drugs“ - DMARDs). In der letztbenannten Gruppe finden sich neben konventionellen Substanzen (Methotrexat, Leflunomid etc. – c („conventional“) DMARDs)) neuere Präparate, etwa selektive Zytokin- bzw. Rezeptor-Antagonisten (anti-TNF-alpha, anti-IL6, anti-CD20 – b („biologic“) DMARDs) und Modulatoren intrazellulärer Signalprozesse (etwa JAK-Inhibitoren – ts („targeted synthetic“) DMARDs). Die Auswahl der adäquaten Kombinationstherapie sollte üblicherweise leitlinienkonform erfolgen, zu beachten sind dabei jedoch stets patientenspezifische Faktoren, vor allem Komorbiditäten. Von besonderer praktischer Relevanz ist die exkretorische Nierenfunktion der Betroffenen. Einerseits kann die filtrative Nierenleistung unter Therapie mit etwa NSAR signifikant abnehmen, andererseits müssen bei akuter oder chronischer Niereninsuffizienz die Dosierungen bestimmter Wirkstoffe angepasst oder diese gar gänzlich abgesetzt werden. Ein besonderes Problem besteht schließlich bei Rheumatikern mit dialysepflichtiger Nierenkrankheit. In dieser Situation lassen sich nur wenige Präparate vergleichsweise gefahrlos anwenden.

Dieser Artikel soll sich ausschließlich mit der Gruppe der DMARDs befassen und folgenden Themenfeldern gerecht werden: (I) renale Nebenwirkungen der Substanzen sowie (II) wirkstoffbezogene Besonderheiten bei reduzierter Nierenfunktion. Folgende Gruppen sollen diskutiert werden: Methotrexat, Leflunomid, Azathioprin, Sulfasalazin, Calcineurininhibitoren, Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren, IL-6-Inhibitoren, anti-IL17 sowie zwei erst seit Kurzem verfügbare Wirkstoffe – die JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib.

Methotrexat (MTX)

Das Medikament gilt immer noch als cDMARD der ersten Wahl bei rheumatoider Arthritis (RA). MTX reduziert die Aktivität der Dihydrofolat-Reduktase und somit die Synthese von DNA und RNA. Zudem wird die extrazelluläre Adenosin-Verfügbarkeit moduliert und die Substanz interferiert mit der Produktion von IL-6 und -8 sowie von Leukotrien B4. Schließlich beeinflusst die MTX die synoviale Gen-Expression. Bezüglich möglicher renaler Effekte ist die eingesetzte Dosis zu berücksichtigen. Hämatoonkologische Erkrankungen erfordern Dosierungen von 1-15 g/m². In diesen Situationen ist die Entwicklung einer Kristall-Nephropathie möglich (tubuläre Obstruktionen mit Nierenfunktionsverschlechterung) [1]. Zur Progressionskontrolle entzündlich-rheumatischer Erkrankungen werden wöchentliche Dosen von 10-25 mg appliziert [2], das Risiko renaler Nebenwirkungen ist darunter zu vernachlässigen. Laut Fachinformation ist MTX unterhalb einer GFR von 60 ml/min/1,73 m² abzusetzen, es besteht Kumulationsgefahr. Allerdings sei erwähnt, dass Pagnoux und Kollegen [3] Methotrexat und Azathioprin zum Remissionserhalt bei ANCA-assoziierter Vaskulitis verglichen und die mittlere Serumkreatininkonzentration in der MTX-Gruppe zum Zeitpunkt der Randomisierung 1,4±0,6 mg/dl betrug. In diesem Bereich ist die GFR de facto auf unter 60 ml/min/1,73 m² reduziert. Unter MTX-Anwendung kam es häufiger zu Schleimhautaffektionen, andere Nebenwirkungen erschienen nicht frequenter.

Fazit

- In seiner Anwendung als cDMARD entfaltet MTX de facto keine renalen Effekte.
- Vor Einsatz der Substanz ist die GFR zu bestimmen.

Leflunomid

Leflunomid hemmt die Aktivität des Enzyms Dihydrofolat-Reduktase, Folge ist eine Verminderung der Lymphozytenaktivität. Rheumatologische Anwendungsgebiete sind RA sowie PsA (Psoriasis Arthritis). Renale UAW unter Leflunomid sind Raritäten. Ein Fallbericht beschreibt die Manifestation einer granulomatösen interstitiellen Nephritis (4). Kumulationsgefahr bei reduzierter Nierenfunktion besteht nicht.

Fazit

- Leflunomid ist aus nephrologischer Sicht unbedenklich.

Azathioprin (AZA)

Azathioprin wird in der Klinik seit Jahrzehnten als Immunsuppressivum angewendet. Rheumatologische Indikationen sind vor allem Kollagenosen und Vaskulitiden. Nach intestinaler Resorption wird AZA zu 6-Merkaptopurin metabolisiert. Letzteres hemmt die Nukleinsäuresynthese, einhergehend mit reduzierter Lymphozytenproliferation. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (UAW) umfassen Anstieg von Transaminasen/Cholestaseparametern sowie Blutbildungsstörungen. Immer wieder muss vor der gleichzeitigen Gabe von Allopurinol wegen lebensbedrohlicher Agranulozytosen gewarnt werden. Renale UAW sind allenfalls sporadisch beschrieben: Bir und Kollegen [5] berichteten über den seltenen Fall einer AZA-induzierten interstitiellen Nephritis. Dosisanpassungen bei reduzierter GFR sind nicht erforderlich.

Fazit

- Azathioprin ist aus nephrologischer Sicht unbedenklich.

Sulfasalazin (SLZ)

Patienten mit milderer Ausprägung einer rheumatoiden Arthritis profitieren eventuell von SLZ, etwas potenter wirkt die Substanz bei ankylosierender Spondylitis mit peripherer Gelenkbeteiligung. Nach oraler Resorption wird das Medikament in zwei Komponenten metabolisiert: 5-Aminosalicylat und Sulfapyridin. Letzteres wirkt mutmaßlich antiprogressiv, der exakte Mechanismus ist unbekannt. Prinzipiell vermag SLZ, eine interstitielle Nephritis zu induzieren (Inzidenz 0,26 % [6]). Die „American College of Gastroenterology's Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults“ empfehlen Kontrollen des Kreatinins vor sowie sporadisch während laufender SLZ-Therapie.

Fazit

- Unter Anwendung von SLZ sind sporadische Kontrollen des Kreatinins indiziert.

Calcineurin-Inhibitoren (CNI)

CNI hemmen die IL-2-abhängige T-Zellaktivierung. Ciclosporin A und Tacrolimus sind etablierte Präparate zur Immunsuppression nach Organtransplantation, die rheumatologischen Indikationen sind eher limitiert (evtl. SLE (systemischer Lupus erythematodes), Vaskulitiden, namentlich M. Behçet). Dennoch sollte jeder verschreibende Arzt mit den renalen UAW der Substanzen vertraut sein. Unter CNI-Therapie kann sich die Nierenfunktion akut verschlechtern, ursächlich sind vasokonstriktorische Effekte im Organ [7]. Diese treten dosisabhängig auf und sollten durch regelmäßige Spiegelkontrollen der Medikamente vermeidbar sein. Längerfristig entfalten die Substanzen profibrotische Wirkungen (Induktion von TGF-beta), die Folge ist eine protrahierte Abnahme der exkretorischen Nierenfunktion. Seltenere Nebenwirkungen sind renal-tubuläre Partialfunktionsstörungen inkl. einer renal-tubulären Azidose vom distalen (hyperkaliämischen) Typ sowie die CNI-induzierte thrombotische Mikroangiopathie (TMA). Diese besondere Form der TMA ist nicht durch dezidierte Antikörper-Befunde gekennzeichnet (etwa ADAMTS-13-Defizienz, Faktor H-Mangel), eine Plasmaaustauschbehandlung ist wirkungslos.

Fazit

- Unter CNI-Therapie sind regelmäßige Spiegelkontrollen der Substanzen unumgänglich.
- Wichtigste renale UAW ist die akute exkretorische Insuffizienz.

Tumornekrose-alpha Antagonisten (anti-TNF-α)

Seit ca. 16 Jahren auf dem Markt verfügbar, haben die Wirkstoffe dieser Gruppe eine Zeitenwende im Management entzündlich-rheumatischer Erkrankungen eingeläutet. Anwendungsgebiete sind vor allem RA und PsA sowie AS (ankylosierende Spondylitis). Die Neutralisierung von löslichem TNF-a wirkt antiinflammatorisch und antiprogressiv. Renale Komplikationen einer anti-TNF-α-Therapie sind Raritäten. Wei und Sinniah [8] publizierten den Fall einer Exazerbation einer IgA-Nephropathie unter anti-TNF-α, Kaneko et al. [9] veröffentlichten zwei Fälle einer extrakapillär diffus-proliferativen GN. Zudem wurde über eine interstitielle granulomatöse Nephritis unter Adalimumab-Behandlung berichtet [10]. Schließlich sei erwähnt, dass Infliximab die Produktion von antinukleären Antikörpern (ANA) inklusive anti-dsDNA induzieren kann, der tatsächliche Krankheitswert ist jedoch mutmaßlich gering [11].

Fazit

- TNF-α-Antagonisten sind aus nephrologischer Sicht unbedenklich.

Interleukin-6 Antagonisten (anti-IL6)

Die Antagonisierung des proinflammatorischen Zytokins IL-6 mittels monoklonaler Antikörper (Sarilumab und Tozilizumab) ist mittlerweile festes Therapieprinzip der RA, kürzlich wurde Tocilizumab auch zur Behandlung der Riesenzellarteriitis zugelassen.

Bislang sind keine renalen UAW bzw. Anwendungsbeschränkungen für einen der beiden Wirkstoffe beobachtet worden/bekannt. In der praktischen Anwendung kommt es unter anti-IL6 regelhaft zur Reduktion der CRP (C-reaktives Protein)-Konzentration im Blut, da letzteres IL-6-abhängig produziert wird. Die CRP-Reduktion ist dabei nicht automatisch Ausdruck einer suffizienten Krankheitskontrolle [12].

Fazit

- Interleukin 6-Antagonisten sind aus nephrologischer Sicht unbedenklich.

Interleukin-17 Antagonisten (anti-IL17)

Interleukin-17 ist ein proinflammatorisches Zytokin, das von TH17-Zellen, einer T-Helferzellpopulation, gebildet wird. Der relativ neue Wirkstoff Secukinumab neutralisiert IL-17A und findet Anwendung im Management von Ps/PsA sowie der ankylosierenden Spondylitis. Ein neueres Präparat ist Ixekizumab. Bislang sind keine renalen UAW bekannt geworden. Dosisstudien bei eingeschränkter Nierenfunktion sind nicht verfügbar, insofern sind auch keine Empfehlungen möglich.

Fazit

- Renale UAW sind bislang nicht bekannt, klare Dosisempfehlungen bei reduzierter Nierenleistung sind derzeit nicht möglich.

Baricitinib und Tofacitinib

Beide Substanzen sind vergleichsweise neue Wirkstoffe, die zur

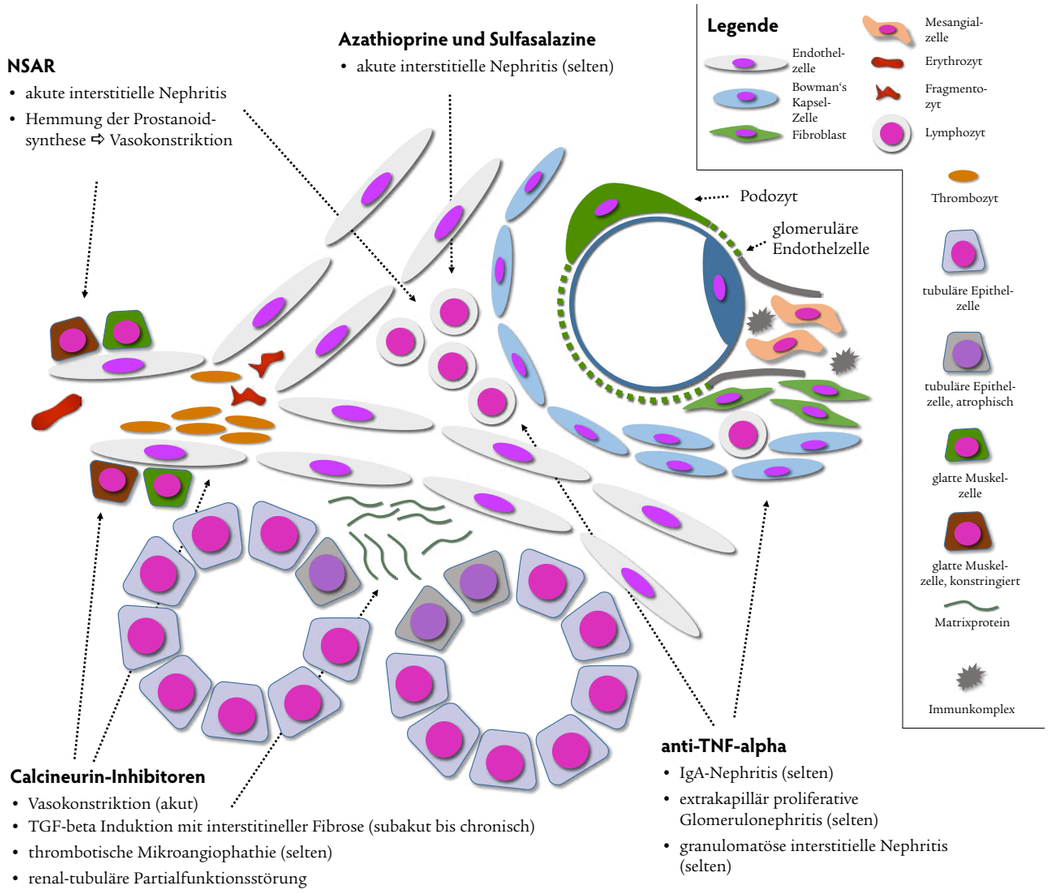


Abb. 1: Pathologisch-anatomische Manifestationen unerwünschter renaler Effekte von anti-inflammatorischen und -progressiven Antirheumatika. Bzgl. detaillierter Informationen möchten wir auf den Text verweisen.

Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren gehören. Pharmakodynamisch interferieren sie mit der Janus-Kinaseaktivität in immunkompetenten Zellen, Folge ist eine antiinflammatorische und antiprogressive Immunsuppression. Baricitinib ist seit Januar 2017, Tofacitinib seit März des gleichen Jahres zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Bislang sind für beide Substanzen keine spezifischen renalen Nebenwirkungen beschrieben worden. Baricitinib ist allerdings unterhalb einer GFR von 30 ml/min/1,73 m² kontraindiziert, Tofacitinib kann hingegen bei Patienten mit dialysepflichtiger Nierenkrankheit eingesetzt werden, wenn auch in reduzierter Dosis.

Fazit

- Vor Einsatz von Janus-Kinase-Inhibitoren ist die Nierenfunktion zu bestimmen.

Antirheumatische Therapie von Dialysepatienten

Das spezielle Kollektiv dialysepflichtiger Patientinnen/Patienten

mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen stellt behandelnde Ärztinnen und Ärzte vor besondere Herausforderungen. Die Datenlage erlaubt nur vergleichsweise begrenzte Aussagen. NSAR sollten nicht angewendet werden, sofern noch residuale Diurese besteht, hier droht der endgültige Verlust der Nierenfunktion. Im Zustand der permanenten Anurie ist eine Anwendung unter engmaschiger klinischer und laborchemischer Kontrolle mitunter möglich, allerdings sind für die jeweiligen Präparate die Fachinformationen zu beachten. MTX ist im Finalstadium der CKD kontraindiziert, es droht Kumulationsgefahr [13]. Leflunomid hingegen dürfte pharmakokinetisch unbedenklich sein [14]. Sulfasalazin wird durch Dialysetherapie nicht eliminiert, eine Anwendung sollte unterbleiben [15]. Etanercept und Adalimumab sind mutmaßlich einsetzbar, die Pharmakokinetik der Substanzen hängt nicht von der exkretorischen Nierenfunktion ab [16, 17]. Daten zu anderen, neueren Biologika sind aktuell nicht verfügbar.

Kontakt

Univ.-Prof. Dr. Daniel Patschan,
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Nephrologie
Innere Medizin I, Klinikum Brandenburg
Medizinische Hochschule Brandenburg
Hochstraße 29
14770 Brandenburg
Tel.: 0049 3381 41 1504
d.patschan@klinikum-brandenburg.de

Literatur

[1] Perazella MA, Luciano RL. Review of select causes of drug-induced AKI. Expert Rev Clin Pharmacol 2015; 8 (4): 367–71.
[2] Bianchi G, Caporali R, Todoerti M et al. Methotrexate and Rheumatoid Arthritis: Current Evi-dence Regarding Subcutaneous Versus Oral Routes of Administration. Adv Ther 2016; 33 (3): 369–78.
[3] Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2008; 359 (26): 2790–803.
[4] Pinto B, Dhir V, Krishnan S et al. Leflunomide-induced DRESS syndrome with renal involve-ment and vasculitis. Clin Rheumato. 2013; 32 (5): 689–93.
[5] Bir K, Herzenberg AM, Carette S. Azathioprine induced acute interstitial nephritis as the cause of rapidly progressive renal failure in a patient with Wegener's granulomatosis. J Rheumatol 2006; 33 (1): 185–7.
[6] Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. Inflamm Bowel Dis 2007; 13 (5): 629–38.
[7] Goldberg RJ, Weng FL, Kandula P. Acute and Chronic Allograft Dysfunction in Kidney Trans-plant Recipients. Med Clin North Am 2016; 100 (3): 487–503.
[8] Wei SS, Sinniah R. Adalimumab (TNF α Inhibitor) Therapy Exacerbates IgA Glomerulonephritis Acute Renal Injury and Induces Lupus Autoantibodies in a Psoriasis Patient. Case Rep Nephrol 2013; 2013: 812781.
[9] Kaneko K, Nanki T, Hosoya T et al. Etanercept-induced necrotizing crescentic glomerulonephri-tis in two patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc 2010; 20 (6): 632–6.
[10] Korsten P, Sweiss NJ, Nagorsnik U et al. Drug-induced granulomatous interstitial nephritis in a patient with ankylosing spondylitis during therapy with adalimumab. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found 2010; 56 (6): e17-21.
[11] Vaz JLP, Fernandes V, Nogueira F et al. Infliximab-induced autoantibodies: a multicenter study. Clin Rheumatol 2016; 35 (2): 325–32.
[12] Lu ZY, Brailly H, Wijdenes J, Bataille R, Rossi JF, Klein B. Measurement of whole body inter-leukin-6 (IL-6) production: prediction of the efficacy of anti-IL-6 treatments. Blood 1995; 86 (8): 3123–31.
[13] Al-Hasani H, Roussou E. Methotrexate for rheumatoid arthritis patients who are on hemodialy-sis. Rheumatol Int 2011; 31 (12): 1545–7.
[14] Bergner R, Peters L, Schmitt V et al. Leflunomide in dialysis patients with rheumatoid arthritis--a pharmacokinetic study. Clin Rheumatol 2013; 32 (2): 267–70.
[15] Inami Y, Yamaji K, Sato M et al. Effects of dialysis on the pharmacokinetics of salazosulfa-pyridine. Rheumatol Int 2013; 33 (2): 535–9.
[16] Kobak S. Efficacy and safety of adalimumab in a patient with ankylosing spondylitis on perito-neal dialysis. Rheumatol Int 2012; 32 (6): 1785–7.
[17] Senel S, Kisacik B, Ugan Y et al. The efficacy and safety of etanercept in patients with rheu-matoid arthritis and spondyloarthropathy on hemodialysis. Clin Rheumatol 2011; 30 (10): 1369–72.

JOURNALCLUB – FÜR SIE ZUSAMMENGEFASST

HYPERTONIE

Patiromer ermöglicht die Spironolacton-Therapie bei CKD-Patienten

Agarwal R, Rossignol P, Romero A et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2019 Oct; 394 (10208): 1540-50

Spironolacton kann bei unkontrollierter Hypertonie eine effektive Behandlungsalternative darstellen; der Einsatz ist bei CKD jedoch wegen der Hyperkaliämiegefahr problematisch.

Die internationale Phase-II-Studie untersuchte, ob der Einsatz des Kaliumbinders Patiromer bei dieser Patientengruppe eine Spironolacton-Therapie möglich macht. Dazu wurden geeignete CKD-Patienten (eGFR 25-45 ml/min/1,73 m2) mit unkontrollierter Hypertonie (aus 62 Zentren in zehn Ländern) nach Serumkalium (4,3-4,6 mmol/l versus 4,7-5,1 mmol/l) und Diabetesstatus stratifiziert. Sie erhielten zusätzlich zu ihrer laufenden antihypertensiven Therapie Spironolacton (beginnend mit 25 mg/d) und doppelblind 1:1 randomisiert entweder Placebo oder Patiromer (8,4 g/d). Eine Dosisanpassung war nach einer Woche für Patiromer/Placebo erlaubt und nach drei Wochen für Spironolacton. Primärer Endpunkt war der Anteil der Spironolacton-Patienten in den Gruppen nach 12 Wochen. Von 574 gescreenten Patienten erfüllten 295 (51%) die Einschlusskriterien und wurden in die Patiromer- (n=147) oder Placebogruppe (n=148) randomisiert. Nach 12 Wochen bekamen in der Placebogruppe noch 98 Patienten (66%) Spironolacton und in der Patiromer-Gruppe noch 126 (86%, Unterschied signifikant, p<0,0001). Mögliche Nebenwirkungen waren leicht bis moderat und traten unter Placebo bei 79 Patienten (53%) und unter Patiromer bei 82 Patienten (56%) auf. Die Autoren resümieren, dass unter Patiromer (versus Placebo) ca. 20% mehr hypertensive CKD-Patienten mit Spironolacton behandelt werden konnten, was in dieser Population mit schwer einstellbarer Hypertonie eine große klinische Relevanz hat.

CHRONISCHE NIERENKRANKHEIT (CKD)

Präzision verschiedener GFR-Schätzformeln

Scarr D, Bjornstad P, Lovblom LE et al. Estimating GFR by Serum Creatinine, Cystatin C and β2-Microglobulin in Older Adults: Results From the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. Kidney Int Rep 2019 Feb; 4 (6): 786-796

Die Genauigkeit und Fehleranfälligkeit verschiedener GFR-Schätzformeln im klinischen Alltag evaluierte eine Studie bei 66 erwachsenen Typ-1-Diabetikern (T1D) mit einer Diabetesdauer von mindestens 50 Jahren und 73 geschlechts- und altersgematchten, nichtdiabetischen Kontrollpersonen (65 ± 8 Jahre, 55 % weiblich). Die Kreatinin-basierten Formeln nach MDRD (Modification of Diet and Renal Disease) und CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology) sowie die Cystatin-C-basierte CKD-EPI$_{cys}$ und die Kombination CKD-EPI$_{krea-cys}$ sowie das β2-Mikroglobulin (β2M) wurden mit der gemessenen Inulin-Clearance (mGFR) verglichen (alle Angaben in ml/min/1,73 m²). Berechnet wurden Bias (mittlere Differenzen), Präzision (Standardabweichung) und Richtigkeit (Anteil von eGFRs, die > 20 % von der mGFR abwichen). Die mittlere mGFR betrug 104 ± 18 (Range 70 - 154) und unterschied sich nicht signifikant zwischen T1D und den Kontrollpersonen (103 ± 17 vs. 105 ± 19, p = 0,39). Alle Schätzformeln unterschätzten die mGFR signifikant (Bias - 15 bis - 30 ml, p < 0,001 für alle Vergleiche) – außer β2M, welches ein Bias von 1,9 ml aufwies (p = 0,61). Die größten Bias gab es bei den Cystatin-basierten Schätzungen. Die niedrigste Präzision hatte β2M (SD 43,5 ml; p < 0,001) und die geringste Richtigkeit CKD-EPI$_{cys}$ (69,1 %; p < 0,001). Cystatin-basierte Schätzungen hatten bei älteren Probanden größere Bias und eine geringere Richtigkeit (Subgruppen < 60, 60 - 69, ≥ 70 Jahre). Alle Formeln zeigten größere Bias in höheren mGFR-Bereichen (60 - 89, 90 - 119, ≥ 120 ml). Die Ergebnisse bei T1D und den Kontrollpersonen waren ähnlich gut, außer β2M, welches bei T1D schlechter abschnitt.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass sowohl für den Forschungsbereich als auch für die klinische Routine für ältere Patienten bessere GFR-Schätzformeln gefunden werden müssen – insbesondere da gerade ältere Menschen per se ein größeres Risiko für Nierenfunktionseinschränkungen haben.

Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen und Mortalität bei Nierenerkrankung im Endstadium mittels GFR und Albuminurie

Lees JS, Welsh CE, Celis-Morales CA et al. Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease. Nat Med 2019 Nov; 25 (11): 1753-1760

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) ist ein verbreitetes Krankheitsbild und wird häufig mit kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) in Zusammenhang gebracht. Die Studie befasste sich mit drei unterschiedlichen Formeln der eGFR-Berechnung, um einzuschätzen, welche in Bezug auf die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos am validesten ist. Retrospektiv wurden die Daten von 440.526 Patienten aus der UK-Biobank analysiert. Die eGFR ließ sich durch das Serumkreatin, Cystatin C ($eGFR_{cys}$) und Kreatinin-Cystatin C berechnen. Der jeweilige Zusammenhang zwischen der errechneten eGFR mit CVD und Mortalität wurde in dieser Studie analysiert und die Aussagekraft über eine mögliche CVD und Mortalität verglichen.

Die Ergebnisse zeigten, dass der stärkste Zusammenhang zwischen der $eGFR_{cys}$ mit CVD und Mortalität besteht und diese zusammen mit der Albuminurie einen klinisch relevanten Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität darstellt. Außerdem war nur ein geringer Zusammenhang zwischen der traditionellen Serumkreatinin-Messung und einem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu erkennen.

Letztendlich wird darauf hingewiesen, dass praktizierende Ärzte bei der Risikoabschätzung einer möglichen CVD zusätzlich den $eGFR_{cys}$ mitbestimmen sollten.

Erhöht Gicht das Risiko einer fortgeschrittenen chronischen Nierenkrankheit?

Stack AG, Johnson ME, Blak B et al. Gout and the risk of advanced chronic kidney disease in the UK health system: a national cohort study. BMJ Open 2019; 9(8): e031550.

Diese retrospektive Kohortenstudie untersuchte den Zusammenhang zwischen Gicht und dem Risiko einer fortschreitenden chronischen Nierenerkrankung (CKD). Für die Analyse wurden Daten der „UK Clinical Practice Research Datalink“ ausgewertet.

Analysiert wurden Daten von 68.897 Patienten mit Gicht und 554.964 übereinstimmende Patienten ohne Gicht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und in britischen Praxen registriert. Außerdem lagen klinische Verlaufsdaten von ≥ 12 Monaten vor. Patienten mit fortgeschrittener CKD, juveniler Gicht, Krebs, HIV, Tumorlyse-Syndrom, Lesh-Nyhan-Syndrom oder familiärem Mittelmeerfieber wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die fortgeschrittene CKD wurde definiert nach erstmaligem Vorkommen von: (1) Dialysepflichtigkeit oder Nierentransplantation, Diagnose einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESKD) oder CKD im Stadium 5; (2) eGFR < 10 ml/min/1,73 m²; (3) Verdoppelung des Serumkreatinins gegenüber dem Ausgangswert oder (4) CKD-assoziiertem Tod.

Eine fortgeschrittene CKD trat bei Patienten mit Gicht nahezu doppelt so häufig auf (8,54/1.000 Patientenjahre; 95 % CI: 8,26-8,83) als bei Patienten ohne Gicht (4,08/1.000 Patientenjahre; 95 % CI: 4,00 - 4,16). Gicht war sowohl in der nicht-adjustierten Analyse (HR: 2,00; 95 % CI: 1,92 - 2,07) als auch nach der Anpassung (HR: 1,29; 95 % CI: 1,23 - 1,35) mit einem höheren fortgeschrittenen CKD-Risiko verbunden. Die Assoziation war am deutlichsten im Hinblick auf die ESKD (HR: 2,13; 95 % CI: 1,73 - 2,61), eine eGFR < 10 ml/min/1,73 m² (HR: 1,45; 95 % CI: 1,30 - 1,61) und Serumkreatininverdopplung (HR: 1,13; 95 % CI: 1,08 - 1,19) ausgeprägt, im Hinblick auf den CKD-assoziierten Tod deutlich schwächer (HR: 1,14; 95 % CI: 0,99 - 1,31).

Wie die Autoren schlussfolgern, ist Gicht mit einem erhöhten Risiko für eine CKD-Progression verbunden. Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob die Therapie der Gicht protektiv ist und das CKD-Risiko verringern kann.

Gesunde Ernährungsmuster und die Inzidenz der Chronischen Nierenkrankheit

Bach KE, Kelly JT, Palmer SC et al. Healthy Dietary Patterns and Incidence of CKD: A Meta-Analysis of Cohort Studies. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 Oct 7; 14 (10): 1441-1449.

Diese Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen einer gesunden Ernährung und der Häufigkeit des Auftretens einer chronischen Nierenkrankheit (CKD). Ob ein gesundes Ernährungsmuster die Inzidenz der CKD günstig beeinflussen

Drei Jahrzehnte
Nephrologie mit System

Seit nunmehr drei Jahrzehnten ist MEDICE anerkannter Nephrologie-Spezialist und serviceorientierter Partner von nephrologischen Praxen und Dialyseeinrichtungen, der Medikamente mit gutem Preis-Leistungs-Verhältnis bietet. Mit den Schwerpunkten renale Anämie und Mineralmetabolismus decken wir nahezu alle Indikationen bei Nierenerkrankungen ab. Der Dialog auf Augenhöhe mit Ärzten vor Ort führt zu Produkten, die den individuellen Herausforderungen gerecht werden und das Voranschreiten nephrologischer Erkrankungen bestmöglich verzögern. So erreichen wir unser Ziel, die Lebensqualität von Patienten nachhaltig zu verbessern.

www.medice-nephrologie.de

MEDICE

30 Jahre MEDICE Nephrologie

kann, ist derzeit noch unbekannt. Diese systematische Meta-Analyse identifizierte für die Fragestellung geeignete Studien bis einschließlich Februar 2019. Es handelte sich um prospektive und retrospektive Kohortenstudien, die Menschen ohne CKD einschlossen hatten und Ernährungsmuster erfassten. Im Studienverlauf wurde dann die Inzidenz der CKD (eGFR < 60ml/min/1.73m²) erhoben.

18 prospektive Kohortenstudien mit insgesamt 630.108 Erwachsenen und einem Follow-Up von 10,4 ± 7,4 Jahren, die allesamt aus Sicht der Autoren ein geringes Biasrisiko aufwiesen, wurden in die Analyse einbezogen. Als ein gesundes Ernährungsmuster galt die vermehrte Zufuhr von Gemüse, Obst, Hülsenfrüchten, Nüssen, Vollkorn, Fisch und Low-Fat Milchprodukten sowie ein geringerer Verzehr von rotem und prozessiertem Fleisch, Natrium, und gesüßter Getränke. Ein gesünderes Ernährungsmuster ging in dieser Meta-Analyse mit einer geringen Inzidenz von einer CKD und Albuminurie einher, es gab aber keinen Zusammenhang zwischen einer gesunden Ernährung und der weiteren Abnahme der eGFR.

Zusammenfassend schlussfolgern die Autoren, dass eine gesündere, bewusste Ernährung einer möglichen chronischen Nierenkrankheit und Albuminurie vorbeugen könnte.

DIALYSE

Langzeitergebnisse nach assistierter Fistelreifung

Lee T, Qian JZ, Zhang Y et al. Long-Term Outcomes of Arteriovenous Fistulas with Unassisted versus Assisted Maturation: A Retrospective National Hemodialysis Cohort Study. J Am Soc Nephrol 2019 Oct doi: 10.1681/ASN.2019030318. [Epub ahead of print]

Bei ungefähr der Hälfte aller AV-Fisteln (AVFs) ist mindestens eine Intervention notwendig, bevor sie erfolgreich zur Dialyse verwendet werden können – dies wird als assistierte Reifung bezeichnet. Bisherige Daten lassen vermuten, dass nach assistierter Reifung (gegenüber normaler Reifung) häufiger weitere Interventionen erforderlich sind, um die AVF-Funktion zu erhalten bzw. dass Fisteln häufiger aufgegeben werden.

Anhand von Daten des USRDS (US Renal Data System) wurden retrospektiv Patienten mit und ohne assistierter Reifung hinsichtlich des späteren Fistel-Outcomes verglichen – einschließlich primärem Funktionsverlust (d. h. nach der Reifung erneut notwendige Intervention), Interventionshäufigkeit und AVF-Aufgabe. Eingeschlossen wurden 7.301 Patienten (Alter ≥ 67 Jahre), die zwischen 2010 und 2012 die Hämodialyse mit einem Dialysekatheter begonnen hatten und noch keine AVF hatten. Bei allen war außerdem innerhalb von sechs Monaten nach dem Dialysebeginn eine AVF angelegt worden und diese ist auch innerhalb der folgenden sechs Monate verwendet worden. Die Nachbeobachtung erstreckte sich über weitere zwei Jahre. Ohne Intervention reiften 56% der Fisteln. Eine assistierte Reifung mit ein, zwei, drei, vier oder mehr Interventionen fand sich bei 23%, 12%, 5% und 4% der Patienten. Die Wahrscheinlichkeit der Fistel-Aufgabe war bei Patienten mit bis zu drei Interventionen nicht größer als bei unassistierter Reifung – dies war erst ab vier Interventionen der Fall. Bei assistierter Reifung war allerdings das Risiko eines primären Funktionsverlustes signifikant höher als bei unassistierter; mit der Zahl der Interventionen stieg auch dieses Risiko.

Psychiatrische Erkrankungen und Mortalität bei hospitalisierten Dialysepatienten

Kimmel PL, Fwu CW, Abbott KC et al. Psychiatric Illness and Mortality in Hospitalized ESKD Dialysis Patients. Clin J Am Soc Nephrol 2019; 14 (9): 1363-1371

Da es nur wenige Daten zu psychischen Erkrankungen bei Dialysepatienten gibt, liegt die Vermutung nahe, dass diese Erkrankungen im klinischen Alltag nur unzureichend diagnostiziert werden.

Diese Studie untersuchte Krankenhauseinweisungen mit einer psychiatrischen Diagnose unter Verwendung von stationären Angaben aus dem ersten Jahr der Dialysepflichtigkeit bei erwachsenen und pädiatrischen Medicare-Patienten, die in den Jahren von 1996 bis 2013 mit der Nierenersatztherapie begonnen haben. Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen den Krankenhauseinweisungen mit einer psychiatrischen Diagnose und den Todesfällen nach Entlassung der erwachsenen Dialysepatienten untersucht.

Im ersten „Dialysejahr" hatten 72% der älteren Patienten, 66% der erwachsenen und 64% pädiatrischen Patienten mindestens einen Krankenhausaufenthalt. Ungefähr 2% der Erwachsenen und 1% der Kinder wurden aufgrund einer primären psychiatrischen Erkrankung aufgenommen. Die häufigsten Diagnosen waren dabei Depressionen/affektive Störungen bei Erwachsenen und Kindern und organische Störungen/Demenz bei älteren Erwachsenen. Die Zahl der Krankenhausaufenthalte aufgrund diagnostizierter psychiatrischer Erkrankungen stieg im Laufe der Zeit gruppenübergreifend an: 19% der älteren Erwachsenen, 25% der Erwachsenen und 15% der Kinder wurden mit einer sekundären psychiatrischen Erkrankung im Krankenhaus aufgenommen. Die Zahl der Todesfälle von erwachsenen Dialysepatienten, die mit einer primären (HR: 1,29) oder sekundären (HR: 1,11) psychiatrischen Erkrankung hospitalisiert worden waren, war höher als bei Patienten ohne begleitende psychiatrische Störungen.

Krankenhausaufenthalte mit einer psychiatrischen Diagnose sind bei pädiatrischen und erwachsenen ESKD-Patienten häufig und gehen mit einer höheren Mortalität einher. Laut Ansicht der Autoren werden psychiatrische Diagnosen in ihrem Krankheitswert unterschätzt. Nephrologen sollten im Hinblick auf psychiatrische Störungen bei Dialysepatienten stärker sensibilisiert sein.

Difelikefalin in der klinischen Phase-3 bei Hämodialysepatienten mit Pruritus

Fishbane S, Jamal A, Munera C et al. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. N Engl J Med. 2019 Nov 8; doi: 10.1056/NEJMoa1912770

Pruritus tritt häufig als Nebenwirkung bei dialysepflichtigen Patienten auf und effektive Therapien fehlen.

An dieser doppelt-verblendeten, randomisiert kontrollierten Studie nahmen insgesamt 378 Patienten teil und wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe von 158 Patienten erhielt über einen Zeitraum von 12 Wochen das Medikament Difelikefalin i.v. (ein selektiver kappa-Opioidrezeptor-Antagonist; 0,5 µg/kg/KG), während die übrigen 165 Patienten ein Placebo erhielten. 51,9% der Medikamentengruppe konnte eine Verbesserung von mindestens drei Punkten im sogenannten WI-NRS-Score („Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale"; 0 - 10) verzeichnen, während nur 30,9% in der Placebo-Gruppe eine Besserung aufwiesen. Außerdem verbesserte sich die Lebensqualität bei den Patienten, die Difelikefalin erhielten signifikant gegenüber den Patienten, die der Placebo-Gruppe angehörten. Mit 37,1% war die Verbesserung eines WI-NRS-Scores von mindestens vier Punkten in der Difelikefalin-Gruppe signifikant höher, als bei der Placebo-Gruppe mit 17,9% ($p < 0{,}001$).

Auch wenn es bei der Difelikefalin-Gruppe zu vermehrten Nebenwirkungen wie Diarrhö, Schwindel und Übelkeit kam, ist festzuhalten, dass das Medikament nicht nur zu einer deutlichen Besserung des Pruritus bei Hämodialyse Patienten führte, sondern auch die allgemeine Lebensqualität deutlich anstieg.

Kurzzeiteffekte von phosphatarmen Diäten auf den Fibroblast Growth Factor (Wachstumsfaktor) 23 bei Hämodialysepatienten

Tsai WC, Wu HY, Peng YS et al. Short-Term Effects of Very-Low-Phosphate and Low-Phosphate Diets on Fibroblast Growth Factor 23 in Hemodialysis Patients: A Randomized Crossover Trial. Clin J Am Soc Nephrol, 2019 Oct 7; 14 (10): 1475-1483

Die kurzfristigen Auswirkungen phosphatarmer Diäten auf den FGF23-Spiegel und die optimale Menge an Phosphatrestriktion bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, sind noch nicht bekannt.

An dieser randomisiert kontrollierten Studie mit Crossover-Design nahmen 35 erwachsene Patienten mit ESKD (end-stage kidney disease) teil. Die Patienten wurden dreimal wöchentlich dialysiert. Die Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt, welche für zwei Tage Nahrung mit entweder niedrigem oder sehr niedrigem Phosphatgehalt zu sich nahmen. Danach wurden die FGF23-Spiegel, Serumphosphatspiegel und PTH-Werte untersucht.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Veränderung der intakten FGF23-Spiegel zwischen den beiden Studiendiäten gegenüber dem Ausgangswert.

Auch waren keine nennenswerten Unterschiede in den intakten PTH- und C-terminalen FGF23-Spiegeln zwischen den beiden Diäten der Studie zu erkennen. Die sehr phosphatarme Diät senkte jedoch den Serumphosphatspiegel signifikant.

GLOMERULONEPHRITIS

Überlegenheit von Rituximab bei membranöser Nephropathie

Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ et al.; MENTOR Investigators. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. N Engl J Med 2019 Jul; 381 (1): 36-46

Bei der Pathogenese der membranösen Nephropathie spielen B-Zell-Anomalien eine Rolle, daher könnte eine B-Zell-depletierende Therapie mit Rituximab für Remissionsinduktion und -erhalt sinnvoll sein. Die Studie untersuchte bei 130 Patienten mit membranöser Nephropathie die Nichtunterlegenheit gegenüber Cyclosporin. Die Patienten hatten eine Proteinurie von ≥ 5 g/d, eine quantitative Kreatininclearance von ≥ 40 ml/min/1,73 m² und seit mindestens drei Monaten eine Angiotensinblockade, sie erhielten randomisiert entweder i.v. Rituximab (2 x 1.000 mg im Abstand von 14 Tagen und bei partieller Remission wiederholt nach sechs Monaten) oder Cyclosporin (beginnend mit 3,5 mg/kg/d für 12 Monate) und wurden für 24 Monate nachbeobachtet. Primäres Outcome war die Kombination von kompletter oder partieller Proteinurie-Remission.

Nach 12 Monaten hatten in der Rituximab-Gruppe 39/65 (60 %) Patienten und in der Cyclosporin-Gruppe 34/65 (52 %) Patienten eine komplette oder partielle Remission (p = 0,004 für Nichtunterlegenheit). Nach 24 Monaten waren in der Rituximab-Gruppe noch immer 39 (60 %) Patienten in kompletter oder partieller Remission, in der Cyclosporin-Gruppe dagegen nur 13 (20 %). Der Unterschied war hochsignifikant (p < 0,001 für Nichtunterlegenheit bzw. Überlegenheit). Vorhandene PLA2R-Antikörper-Titer fielen unter Rituximab schneller, tiefer und dauerhafter ab als mit Cyclosporin. Ernste unerwünschte Wirkungen traten bei 11 Patienten (17 %) der Rituximab-Gruppe auf und bei 20 (31 %) der Cyclosporin-Gruppe (p = 0,06).

Remissionsinduktion bei ANCA-Vaskulitis mit MMF versus Cyclophosphamid

Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J et al. European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomized, non-inferiority trial. Ann Rheum Dis 2019 Mar; 78 (3): 399-405

Induktionsregimes mit Cyclophosphamid sind bei ANCA-assoziierter Vaskulitis bislang eine entscheidende Therapiesäule. Wegen Nebenwirkungen wie Infektionen, Malignomentstehung und Infertilität wird nach Alternativen gesucht. So wurden mit Mycophenolatmofetil (MMF) in kleinen Studien ebenfalls gute Remissionsraten erzielt.

In der vorliegenden Studie wurde bei 140 neu diagnostizierten Patienten die Nichtunterlegenheit von MMF gegenüber Cyclophosphamid untersucht. Sie erhielten randomisiert, kontrolliert entweder MMF oder eine Cyclophosphamid-Pulstherapie. Alle Patienten hatten das gleiche Glukokortikoid-Regime und wurden auch alle nach Erreichen der Remission auf Azathioprin eingestellt. Der primäre Endpunkt war die Remission nach sechs Monaten sowie Compliance bei Ausschleichen der Glukokortikoide. Patienten mit einer eGFR < 15 ml/min waren ausgeschlossen. Die Gruppen waren hinsichtlich ANCA-Subtyp, Krankheitsaktivität und Organbeteiligung gematcht. Es konnte die Nichtunterlegenheit von MMF bezüglich des primären Endpunktes gezeigt werden; ihn erreichten 47 (67 %) der Patienten in der MMF-Gruppe und 43 (61 %) in der Cyclophosphamid-Gruppe. Danach traten jedoch in der MMF-Gruppe mehr Rezidive auf; nämlich 23 (33 %) nach MMF und 13 (19 %) nach Cyclophosphamid (Inzidenz RR 1,97; p = 0,049). Bei MPO-positiven Patienten gab es in der Cyclophosphamid-Gruppe 12 % und nach MMF 15 % Rückfälle. PR3-ANCA-Patienten hatten nach Cyclophosphamid in 24 % und nach MMF in 48 % ein Rezidiv. Die Infektionshäufigkeit war in den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (MMF 26 %, Cyclophosphamid 17 %; OR 1,67; p = 0,3).

Zusammenfassend war bei ANCA-Vaskulitis MMF für die Remissionsinduktion dem Cyclophosphamid nicht unterlegen, aber nach einer MMF-Induktion gab es später mehr Rezidive.

Otsuka

Chancen geben – Perspektiven schaffen:
Für Ihre Patienten mit ADPKD

JINARC® ist das erste in Europa zugelassene Medikament für erwachsene ADPKD*-Patienten mit Anzeichen einer raschen Krankheitsprogression.[1]

49%	**Reduktion der Nierenvolumen-Zunahme**[2]
32–35%	**Reduktion des Nierenfunktionsverlustes**[2,3]

Wirksamkeit nachgewiesen für die CKD-Stadien 1–4[3,4]

***** Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung. **1.** Aktuelle JINARC® Fachinformation. **2.** Torres VE, et al. N Engl J Med 2012; 367: 2407-2418. **3.** Torres VE, et al. N Engl J Med 2017; 377: 1930-1942. **4.** Torres VE, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11: 803-811.

Jinarc® 15 mg Tabletten, Jinarc® 30 mg Tabletten, Jinarc® 15 mg Tabletten + Jinarc® 45 mg Tabletten, Jinarc® 30 mg Tabletten + Jinarc® 60 mg Tabletten, Jinarc® 30 mg Tabletten + Jinarc® 90 mg Tabletten **Wirkstoff:** Tolvaptan **Zusammensetzung:** Wirkstoff: eine Tablette enthält 15 mg/30 mg/45 mg/60 mg/90 mg Tolvaptan; sonstige Bestandteile: Maisstärke, Hyprolose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose, Indigokarmin, Aluminiumlack. **Anwendungsgebiete:** Verlangsamung der Progression von Zystenentwicklung u. Niereninsuffizienz b. autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) b. Erwachsenen m. chron. Nierenerkrankung (CKD) (Stad. 1 - 4 zu Behandlungsbeginn m. Anzeichen für rasch fortschreitende Erkrankung).**Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. Tolvaptan, sonst. Bestandteile, gg. Benzazepin oder Benzazepin-Derivate; erhöhte Leberenzyme u./o. Anzeichen oder Symptome von Leberschäden vor Behandlung, die Kriterien für dauerhaftes Absetzen erfüllen; Anurie; Volumendepletion; Hypernatriämie; Patienten, die keinen Durst empfinden / nicht auf Durstgefühl reagieren können; Schwangerschaft; Stillzeit. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Polydipsie, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Nykturie, Pollakisurie, Polyurie, Ermüdung, Durst. *Häufig:* Dehydratation, Hypernatriämie, Appetit vermindert, Hyperurikämie, Hyperglykämie, Gicht, Schlaflosigkeit, Palpitationen, Dyspnoe, Abdominalschmerz, Bauch aufgetrieben, Obstipation, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Leberfunktion anomal, Ausschlag, Pruritus, Muskelspasmen, Asthenie, Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Aspartataminotransferase (AST) erhöht, Gewicht erniedrigt. *Gelegentlich:* Bilirubin erhöht. *Häufigk. nicht bekannt:* Anaphylaktischer Schock, generalisierter Ausschlag (beobachtet in Anwendungsbeobachtungen zu and. Indikationen), akutes Leberversagen. **Warnhinweise:** Enthält Lactose! Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Regelmäßige Leberwertkontrollen erforderlich – Sicherheitsvorschriften in der Fachinformation beachten. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Herikerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Niederlande. **Örtliche Vertretung in D:** Otsuka Pharma GmbH, Europa-Allee 52, 60327 Frankfurt am Main. **Stand:** Februar 2019 **Weitere Einzelh. u. Hinweise siehe Fach- u. Gebrauchsinformation. Verschreibungspflichtig!**

OPG/0919/JIN/1520

ANCA-Vaskulitis-Rezidiv: Induktionstherapie mit MMF versus Cyclophosphamid

Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for the Induction of Remission in Nonlife-Threatening Relapses of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Randomized, Controlled Trial. Clin J Am Soc Nephrol 2019 Jul; 14 (7): 1021-28

Die randomisierte, kontrollierte Multicenterstudie verglich bei nicht-lebensbedrohlichen Erst- oder Zweitrezidiven der PR3- sowie MPO-positiven ANCA-Vaskulitis die Effektivität und Sicherheit der Induktionstherapie mit MMF versus Cyclophosphamid. Die Patienten erhielten zur erneuten Remissionsinduktion entweder Cyclophosphamid (n = 43) oder MMF (n = 41), jeweils mit Glukokortikoiden. Zur Erhaltungstherapie wurde in beiden Gruppen Azathioprin eingesetzt. Der primäre Endpunkt war die Remission nach sechs Monaten, sekundäre Endpunkte waren das krankheitsfreie Überleben nach zwei und vier Jahren. 89 % aller Patienten waren PR3-positiv. Nach sechs Monaten waren 27 (66 %) der Patienten in der MMF-Gruppe und 35 (81 %) der Cyclophosphamid-Gruppe in Remission (p = 0,11). Die krankheitsfreien 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensraten betrugen in der Cyclophosphamid-Gruppe 61 % bzw. 39 % und in der MMF-Gruppe 43 % bzw. 32 % (log rank test, p = 0,17).

Die Autoren fassen zusammen, dass MMF zur Remissionsinduktion bei PR3- und MPO-positiven ANCA-Rezidiven nicht so effektiv war wie Cyclophosphamid. Dennoch sei MMF für bestimmte Patienten mit nicht-lebensbedrohlichen Rückfällen eine Alternative.

Histopathologische Merkmale für die Diagnosestellung der Lupusnephritis

Kudose S, Santoriello D, Bomback AS et al. Sensitivity and Specificity of Pathologic Findings to Diagnose Lupus Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2019 Oct 25 doi: 10.2215/CJN.01570219. [Epub ahead of print]

Es wurde von der SLICC-Gruppe (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics) vorgeschlagen, dass eine Lupusnephritis mit Nachweis von ANA oder anti-dsDNA-Antikörpern für die Diagnosestellung eines SLE ausreicht. Jedoch ist dieses alleinige Biopsie-Kriterium problematisch, da die ISN/RPS-Klassifikation (International Society of Neurology/Renal Pathology Society) die Lupusnephritis nicht spezifisch definiert. Die Studie suchte daher nach histopathologischen Merkmalen mit optimaler Sensitivität und Spezifität für die Diagnosestellung der Lupusnephritis. 300 konsekutive Lupusnephritis-Biopsien wurden mit 560 zeitgleichen Biopsien bei Nicht-Lupus-Glomerulopathien verglichen (einschließlich infektiöse GN, IgAN, membranöse Nephropathie, pauci-immune und membranoproliferative Glomerulonephritis, außer C3-GN). Eine Lupusnephritis wurde diagnostiziert bei klinischer SLE-Diagnose und wenn die Histologie Befunde zeigte, die mit einer Lupusnephritis vereinbar waren. Sensitivität und Spezifität einzelner pathologischer Merkmale und deren Kombinationen wurden berechnet.

Fünf charakteristische Lupusnephritis-Marker konnten identifiziert werden: eine vollständige Immunfluoreszenzfärbung, eine intensive C1q-Färbung, extraglomeruläre Ablagerungen, kombinierte subendotheliale und subepitheliale Ablagerungen sowie endotheliale, tubuloretikuläre Einschlüsse; die Sensitivität lag zwischen 0,68 - 0,8; die Spezifität zwischen 0,8 - 0,96. Das Vorhandensein von mindestens zwei, drei oder vier der fünf Kriterien hatte eine Sensitivität von 0,92; 0,8 und 0,66 und eine Spezifität von 0,89; 0,95 und 0,98. Zusammenfassend erreichte die Kombination verschiedener Merkmale zur Diagnostik einer Lupusnephritis eine gute Spezifität bei variierender Sensitivität. Dennoch gab es sogar bei strengen Kriterien seltene Fälle, wo Nicht-Lupus-Glomerulopathien wie eine Lupusnephritis aussahen.

GRUNDLAGENFORSCHUNG

Kristalline Ablagerungen triggern Tubulusdilatation und Zystenwachstum bei ADPKD

Torres JA, Rezaei M, Broderick C et al. Crystal deposition triggers tubule dilation that accelerates cystogenesis in polycystic kidney disease. J Clin Invest 2019 Jul; 130: 4506-22

Die Progressionsrate bei autosomal dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) ist von hoher intrafamiliärer Variabilität. Möglicherweise spielen dabei Umgebungs- bzw. Umweltfaktoren eine Rolle. Die Studie untersuchte die Hypothese, dass möglicherweise eine Art prävalenter renaler Schaden das Zystenwachstum vorantreibt und analysierte tubuläre kristalline Ablagerungen. Zuvor wurde bereits gezeigt, dass Calciumoxalat (CaOx)-Kristalle zu einer schnellen Tubulusdilatation führen, zur Aktivierung PKD-assoziierter Signalwege und zur Hypertrophie von Tubulussegmenten entlang betroffener Nephrone. Eine mTOR-Blockade milderte diese Reaktion ab und hemmte wirksam die Kristallbildung. Der Mechanismus des zielgerichteten Herausspülens von kristallinen Ablagerungen durch eine Tubulusdilatation wurde bisher nicht beschrieben. Im PKD-Rattenmodell führte CaOx-Deposition und Calciumphosphat-Ausfällung unter phosphatreicher Kost zur gesteigerten Zystogenese und Krankheitsprogression. In einer Kohorte von ADPKD-Patienten korrelierte eine niedrigere Urinkonzentration von Zitrat, einem endogenen Kristallisations-Inhibitor, mit dem Schweregrad der Erkrankung.

AKUTES NIERENVERSAGEN (AKI)

AKI-Episoden im Krankenhaus sind mit erheblicher Morbidität und Mortalität assoziiert, werden aber unzureichend erfasst!

Khadzhynov D, Schmidt D, Hardt J et al. The incidence of acute kidney injury and associated hospital mortality — a retrospective cohort study of over 100 000 patients at Berlin's Charité hospital. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 397-404

Die vorliegende Studie ging den Fragestellungen nach, wie hoch die Inzidenz einer akuten Nierenschädigung („acute kidney injury", [AKI]) ist und in welchem Ausmaß eine AKI mit Mortalität und Morbidität korreliert. Bislang fehlten dazu Daten aus Deutschland.
An der Charité-Universitätsmedizin Berlin wurde zwischen Januar 2014 und Juni 2017 eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt, die alle AKI-Episoden (definiert nach KDIGO-Kriterien) analysierte. Es zeigte sich, dass von den insgesamt 185.760 Krankenhausaufenthalten 13,7 % (n = 25.417) ein AKI-Stadium I aufwiesen (definiert als ≥ 0,3 mg/dl oder 1,5-facher Anstieg des Kreatinins), 4,6 % (n = 8.503) ein AKI-Stadium II (definiert als ≥ 2-facher Anstieg des Kreatinins) und 3,1 % (n = 5.881) ein AKI-Stadium III (definiert als ≥ 3-facher Anstieg oder ≥ 4,0 mg/dl). Je nach Schweregrad der AKI stieg die Mortalität der Patienten an (Stadium I war mit einer Sterblichkeit von 5,1 % assoziiert, Stadium II mit einer Sterblichkeit von 13,7 % und Stadium III mit einer Sterblichkeit von 24,8 %). Die AKI-Patienten wiesen auch häufiger Komorbiditäten auf, vor allem Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit und Hypertonie. Häufig trat die AKI mit einem akuten Koronarsyndrom, akuten respiratorischen oder malignen Erkrankungen als Hauptdiagnose auf. Auch war oft eine Sepsis als Haupt- oder Nebendiagnose befundet worden.
Erschreckend war, dass trotz der erhöhten Mortalität der Patienten nur knapp ein Drittel der erfassten AKI-Fälle (28,8 % (n = 11.481) als solche kodiert worden waren. Die Autoren schlussfolgern, dass die AKI in Deutschland offensichtlich unzureichend erfasst wird. Auch wenn die fehlende administrative AKI-Kodierung nicht immer mit dem Fehlen einer ärztlichen Diagnose der AKI gleichzusetzen ist, geben die Daten Anlass zur Sorge, denn die Subgruppe, bei denen die AKI nicht kodiert worden war, wies ebenfalls eine klare Assoziation zwischen AKI-Episoden und Mortalität auf. Da in der Studie ein Algorithmus zur Identifizierung von AKI-Episoden zur Anwendung kam, verweisen die Autoren darauf, dass eine vergleichsweise einfache, automatisierte, „digitale" Auswertung im Klinikalltag hilfreich sein kann.

TRANSPLANTATION

Vergleich zwischen selbstberichtetem vorfallbedingten Bluthochdruck und langfristiger Nierenfunktion bei Lebendspendern und gesunden Nichtspendern

Holscher CM, Haugen CE, Jackson KR et al. Self-Reported Incident Hypertension and Long-Term Kidney Function in Living Kidney Donors Compared with Healthy Nondonors. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 Oct 7;14(10):1493-1499

Ob ein erhöhtes Bluthochdruckrisiko nach Nierenlebendspende besteht, ist nicht gänzlich geklärt, ebenso wenig, welchen Effekt eine Hypertonie nach Nierenspende auf die Nierenfunktion hat. In dieser Studie wurden 1.295 Lebendspender mit 8.233 gesunden Nichtspendern miteinander verglichen. Untersucht wurde, ob eine Assoziation zwischen Lebendspende, Posttransplantationshypertonie und GFR-Abfall besteht.

Im Ergebnis zeigte sich, dass die Nierenspende mit einem 19 % höherem Risiko, an Bluthochdruck zu

erkranken, korrelierte (adjustierte HR: 1,19; p = 0.04). Dieser Zusammenhang bestand unabhängig von der Hautfarbe der Spender. Sowohl bei weißen als auch bei farbigen Nichtspendern fiel die GFR im Verlauf ab (- 0.4 und - 0.3 ml/min/1,73 m² pro Jahr), wenn ein Bluthochdruck vorlag, war der Abfall deutlich stärker (- 0.8 und - 0.9 ml/min/Jahr; beide: p < 0.001). Bei den Lebendspendern hingegen kam es zu einem Anstieg der eGFR (+ 0.4 und + 0.6 ml/min/Jahr) nach der Explantation, bei inzidenter Hypertonie stieg die GFR aber nicht weiter an.

Alles in allem zeigte die Studie, dass Nierenspender im Gegensatz zu ähnlich gesunden Nichtspendern ein höheres Risiko haben, an Bluthochdruck zu erkranken. Wenn sich eine Hypertonie entwickelte, bremste sie den nach Nierenlebendspende typischen GFR-Anstieg.

Risikofaktoren für den Transplantatverlust innerhalb des ersten Jahres

Foroutan F, Friesen EL, Clark KE et al. Risk Factors for 1-Year Graft Loss After Kidney Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2019; 14 (11): 1642-1650.

Die Ausweitung der Spenderkriterien und Einbeziehung von Spendern mit einem höheren Risiko („high-risk donors“) könnte die 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate beeinflussen. Diese Studie evaluierte den Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf den Transplantatverlust innerhalb des ersten Jahres.

Dafür wurden Datenbanken aus den Jahren 2000 - 2017 durchsucht und es wurden 35 Beobachtungsstudien in die Meta-Analyse einbezogen, die einen Zusammenhang zwischen Spender, Empfänger, der Transplantationsoperation, möglicher früher post-operativer Komplikationen und 1-Jahres-Organverlust (todeszensiert) untersucht hatten.

Im Ergebnis wurden sechs Faktoren identifiziert, die mit einer mittleren bis hohen Risiko für einen Transplantatverlust assoziiert waren: Alter des Spenders (HR: 1,11 pro Dekade), erweiterte Spenderkriterien (HR: 1,35), verstorbener Spender (HR: 1,54), Zahl der HLA-Mismatches (HR: 1,08 pro Mismatch), Alter des Empfängers (HR: 1,17 pro Dekade) und verspätet einsetzende Transplantatfunktion (HR: 1,89). Die gepoolte Analyse hat hingegen keine Assoziation zwischen Transplantatverlust und den folgenden Risikofaktoren gezeigt: Die ethnische Herkunft des Empfängers, BMI vor der Transplantation, Diabetes mellitus und jegliche Form des Bluthochdrucks.

Abschließend schlussfolgern die Autoren, dass die genannten Risikofaktoren zwar einen Einfluss haben, der Effekt eines einzelnen Faktors jedoch eher gering ist.

Klinisches Outcome nach blutgruppeninkompatibler Nierentransplantation

Scurt FG, Ewert L, Mertens PR et al. Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2019; 393 (10185): 2059-2072

Ziel dieses Reviews war es, Unterschiede zwischen einer blutgruppeninkompatiblen und -kompatiblen Nierentransplantation genauer zu untersuchen. Die ABO-inkompatible Nierentransplantation (ABOi-rTx) kommt angesichts des Organmangels zunehmend zum Einsatz.

Insgesamt wurden 1.265 Studien gescreent und 40 Studien identifiziert, die für die Fragestellung relevant waren. Von insgesamt 65.063 Patienten hatten 7.098 eine ABO-inkompatible Nierentransplantation erhalten. Die ABOi-rTx war im Vergleich zu ABOc-rTx mit einer signifikant höheren 1-Jahres-Mortalität (OR: 2,17; p < 0,0001) verbunden, auch nach drei und fünf Jahren war das Risiko zu versterben für die Patienten, die eine ABOi-rTx erhalten hatten, signifikant erhöht (OR: 1,89; p < 0,0001 und OR: 1,47; p = 0,010).

Wie die Autoren schlussfolgern, besteht trotz des Fortschritts bei den Desensibilisierungsprotokollen und der Optimierung der ABOi-rTx-Verfahren innerhalb der ersten drei Jahre nach der Transplantation ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und Risiko des Transplantatverlustes.

Vergleichsstudie mit Cinacalcet. Primärer Endpunkt: Nicht-Unterlegenheit gegenüber Cinacalcet (Patienten mit > 30% PTH-Reduktion gegenüber Baseline: Etelcalcetid 68,2%, Cinacalcet 57,7%). P für Nicht-Unterlegenheit < 0,001; P für Überlegenheit 0,004. Sekundärer Endpunkt: Überlegenheit gegenüber Cinacalcet (Patienten mit > 50% PTH-Reduktion gegenüber Baseline: Etelcalcetid 52,4%, Cinacalcet 40,2 %; P = 0,001).

Referenzen:
1. Fachinformation Parsabiv®, Stand Februar 2019.
2. Cunningham J et al. Poster presentation at ASN Kidney Week 2016; Chicago, IL. Abstract SA-PO961.
3. KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int. Suppl. 2017;7(1):1–59.

Kurzinformation: Parsabiv® 2,5 mg/5 mg/10 mg Injektionslösung. **Wirkstoff:** Etelcalcetid. ▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung sollte gemeldet werden. **Zusammensetzung:** *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* Jede Durchstechflasche enthält 2,5 mg/5 mg/10 mg Etelcalcetid (als Hydrochlorid) in 0,5 ml/1 ml/2 ml Lösung. Jeder ml enthält 5 mg Etelcalcetid. *Sonstige Bestandteile:* Natriumchlorid, Bernsteinsäure, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung). **Anwendungsgebiet:** Parsabiv® wird angewendet zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die Behandlung mit Parsabiv® sollte nicht eingeleitet werden, wenn das korrigierte Serumcalcium unter der unteren Grenze des Normbereiches liegt. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* verringerte Calciumspiegel im Blut, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Muskelkrämpfe. *Häufig:* Hypokalzämie, Hyperkaliämie, Hypophosphatämie, Kopfschmerzen, Parästhesie, Verschlechterung der Herzinsuffizienz, QT Verlängerung, Hypotonie, Myalgie. *Gelegentlich: Krämpfe. Nicht bekannt:* Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie). **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information: Februar 2019. AMGEN Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande (örtlicher Vertreter Deutschland: AMGEN GmbH, 80992 München)**

DEP-416-1118-070331(1)

DIABETES MELLITUS

Dapagliflozin bei Nicht-Diabetikern mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. DAPA-HF Trial Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019 Sep 19. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. [Epub ahead of print]

Bei Typ-2-Diabetikern senken SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2)-Inhibitoren das Risiko einer Ersthospitalisierung wegen Herzinsuffizienz; der Mechanismus ist möglicherweise glukoseunabhängig. Die Datenlage hinsichtlich des Effektes einer SGLT2-Inhibition bei Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion – unabhängig vom Diabetes-Status – ist jedoch unzureichend.
In einer Phase-III-Studie erhielten daher 4.744 Patienten mit NYHA-Klasse II-IV und einer Ejektionsfraktion von ≤ 40 % zusätzlich zur empfohlenen Therapie randomisiert entweder Dapagliflozin (10 mg/d) oder Placebo. Der primäre kombinierte Endpunkt beinhaltete den kardiovaskulären Tod oder die Verschlechterung der Herzinsuffizienz (Hospitalisierung bzw. Notwendigkeit einer i.v.-Behandlung).

Über eine Zeit von median 18,2 Monaten erreichten den primären Endpunkt 386/2.373 Patienten (16,3 %) der Dapagliflozin-Gruppe und 502/2.371 (21,2 %) in der Placebogruppe (HR 0,74; p < 0,001). Ein erstes Ereignis (Verschlechterung der Herzinsuffizienz) hatten 237 Patienten (10 %) der Dapagliflozin-Gruppe und 326 Patienten (13,7 %) der Placebogruppe (HR 0,7). An kardiovaskulären Ursachen verstarben 227 Patienten (9,6 %) der Dapagliflozin-Gruppe und 273 Patienten (11,5 %) der Placebogruppe (HR 0,82). Insgesamt waren in den Gruppen 276 Patienten (11,6 %) und 329 Patienten (13,9 %) verstorben (HR 0,83). Bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern fanden sich insgesamt ähnliche Ergebnisse. Auch unerwünschte Wirkungen aufgrund von Volumenmangel, renaler Dysfunktion und Hypoglykämie unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.

Zusammenfassend hatten herzinsuffiziente Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion unter Dapagliflozin ein geringeres Risiko für eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder einen kardiovaskulären Tod – unabhängig vom Diabetes-Status.

VARIA

Angiotensin-Neprilysin-Inhibition bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS et al.; PARAGON-HF Investigators. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2019 Oct; 381 (17): 1609-20

Die Inhibition des Enzyms Neprilysin hemmt den Abbau vasoaktiver Peptide (z. B. ANP, BNP, CNP), was kardial gefäßerweiternd wirkt, Natriurese/Diurese fördert, den Sympathikotonus vermindert und insgesamt günstig für das kardiale Remodelling sein soll. Bei herzinsuffizienten Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion kann mit dem Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI) Sacubitril-Valsartan die kardiovaskuläre Mortalität und die Häufigkeit Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen reduziert werden. Bei erhaltener Ejektionsfraktion (EF) ist der Effekt dagegen unklar.

In der Studie wurden 4.822 herzinsuffiziente Patienten mit NYHA-Klasse II-IV, erhaltener EF (≥ 45 %), erhöhten NP-Spiegeln und strukturellen Herzveränderungen randomisiert und erhielten entweder Sacubitril-Valsartan (Zieldosis täglich 2 x 97 mg Sacubitril/103 mg Valsartan) oder nur Valsartan (Zieldosis 2 x 160 mg). Das primäre Outcome beinhaltete Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen und kardiovaskuläre Mortalität. Sekundär wurden Wechsel der NYHA-Klasse, Nierenfunktion, der KCCQ-Kardiomyopathie-Score sowie das Sicherheitsprofil erfasst.

In der ARNI-Gruppe hatten 526 Patienten insgesamt 894 primäre Ereignisse, in der Valsartan-Gruppe waren es 1.009 Ereignisse bei 557 Patienten (RR 0,87; p = 0,06). Die cv-Mortalität betrug 8,5% mit ARNI und 8,9 % mit Valsartan. Insgesamt gab es 690 und 797 Herzinsuffizienz-bedingte stationäre Einweisungen (RR 0,85). Die NYHA-Klasse verbesserte sich bei 15 % der ARNI-Patienten und bei 12,6 % unter Valsartan, die Nierenfunktion verschlechterte sich bei 1,4 % und 2,7 % (HR 0,5). ARNI-Patienten hatten häufiger Hypotonien und Angioödeme, aber seltener Hyperkaliämien. In 12 präspezifizierten Subgruppen gab es Hinweise für Heterogenität mit möglichem Vorteil der ARNI-Therapie bei Patienten mit erniedrigter EF sowie bei Frauen.

Zusammenfassend führte die Angiotensin-Neprilysin-Inhibition bei herzinsuffizienten Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion nicht zur signifikanten Abnahme Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen und der kardiovaskulären Mortalität.

Welchen Effekt auf die Mortalität hat der Ersatz tierischer Proteine durch pflanzliche?

Budhathoki S, Sawada N, Iwasaki M et al. Association of Animal and Plant Protein Intake With All-Cause and Cause-Specific Mortality. JAMA Intern Med. 2019 Aug 26 [Epub ahead of print]

Diese prospektive Kohortenstudie aus Japan untersuchte den Einfluss tierischer und pflanzlicher Eiweißaufnahme auf die Gesamt- und ursachenspezifische Mortalität. Eingeschlossen wurden 70.696 Teilnehmer im Alter von 45 bis 74 Jahren, die zu Beginn der Studie keine bekannten Krebserkrankungen, zerebrovaskulären Erkrankungen oder ischämischen Herzerkrankungen aufwiesen. Die Daten wurden vom 1. Januar 1995 bis zum 31. Dezember 1999 gesammelt, Informationen über die Nahrungsaufnahme wurden mittels validierter Fragebögen erfasst und die Patienten je nach Ernährungsgewohnheiten in Quintilen unterteilt. Das letzte Follow-Up war am 31. Dezember 2016 abgeschlossen.

Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 12.381 Todesfälle dokumentiert. Die Aufnahme von tierischen Proteinen schien keinen Einfluss auf die Gesamt- bzw. ursachenspezifische Mortalität zu

NEUER VORSTAND DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR NEPHROLOGIE

v.l.n.r.: Prof. Dr. med. Josef M. Pfeilschifter, Prof. Dr. med. Jan C. Galle, Prof. Dr. med. Marion Haubitz, Dr. med. Manfred Grieger, Prof. Dr. med. Hermann Pavenstädt

Auf der 11. Jahrestagung in Düsseldorf wählte die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) einen neuen Vorstand. Der Vorstand besteht aus fünf Mitgliedern, die von der Mitgliederversammlung für eine Amtszeit von drei Jahren gewählt werden. Satzungsgemäß sollen drei Mitglieder leitende Ärzte einer nephrologischen Abteilung an einem Krankenhaus sein (davon mindestens einer an einer nicht-universitären Klinik und mindestens einer an einem Universitätsklinikum), ein Mitglied soll die universitäre theoretische Medizin vertreten und ein Mitglied soll niedergelassener Nephrologe sein.

Gewählt wurden
- Prof. Dr. med. Jan C. Galle, Lüdenscheid
- Dr. med. Manfred Grieger, Mayen (niedergelassener Nephrologe)
- Prof. Dr. med. Marion Haubitz, Fulda
- Prof. Dr. med. Hermann Pavenstädt, Münster (universitär)
- Prof. Dr. med. Josef M. Pfeilschifter, Frankfurt (universitär/theoretische Medizin)

Der neue Vorstand berief aus seiner Mitte Prof. Galle zum neuen Präsidenten der DGfN.

Als Ziele seiner Amtsperiode benannte Prof. Galle die Stärkung und Intensivierung der Zusammenarbeit mit anderen Fächern sowie die stärkere Vertretung der Nephrologie in standes- und gesundheitspolitischen Gremien. Weitere Themen, die er benannte, sind die Nachwuchs- und Frauenförderung.

„Ich freue mich auf die neuen Herausforderungen“, so der neue Präsident, der zuvor 15 Jahre als Pressesprecher für die DGfN tätig war.

Als neue Pressesprecherin wurde Prof. Dr. med. Julia Weinmann-Menke, Mainz, berufen.

---

haben. Die Aufnahme von pflanzlichen Proteinen war hingegen mit einer im Trend geringeren Gesamtsterblichkeit verbunden (p = 0,01) und mit einer signifikant geringeren kardiovaskulären Mortalität (HR: 0,84 [95 % CI: 0,73 - 0,96] bis 0,70 [95 % CI: 0,59 - 0,83]; p = 0,002). Die isokalorische Substitution von 3 % Energie aus pflanzlichen Proteinen für Protein aus rotem Fleisch war mit einer niedrigeren Gesamtmortalität (HR: 0,66; 95 % CI: 0,55 - 0,80), krebsbedingten Mortalität (HR: 0,61; 95 % CI: 0,45 - 0,82) und kardiovaskulären Mortalität (HR: 0,58; 95 % CI: 0,39 - 0,86) assoziiert. Besonders günstig wirkte sich die Substitution von verarbeiteten Fleischprodukten durch pflanzliche Proteine auf die Krebs- und Gesamtmortalität aus.

Zusammenfassend zeigte die Studie, dass die Sterblichkeit durch eine vegetarische Kost positiv beeinflusst werden kann.

PROTOKOLL MITGLIEDERVOLLVERSAMMLUNG DER DGFN AM 12. OKTOBER 2019 DÜSSELDORF

Congress Center Süd
(18:00-19:30 Uhr)
Teilnehmer: gemäß Teilnehmerliste

I. Begrüßung/Prof. Dr. Kribben

II. Bestätigung der Tagesordnung/ Prof. Dr. Kribben

III. Bericht des Vorstands/ Prof. Dr. Kribben

A) Tätigkeitsbericht für das vergangene Geschäftsjahr

Verstorbene Mitglieder
Die Mitgliederversammlung gedenkt in einer Schweigeminute der verstorbenen Mitgliedern:

- 01.11.2018 – Prof. Dr. Klaus Thurau aus München
- 04.12.2018 – Dr. Anton Hümpfner aus Saarbrücken-Dudweiler
- 09.04.2019 – Dr. Konstantinos Trigkas aus Patras/GR
- 28.06.2019 – Dr. Rolfdieter Krause aus Berlin

Teilstationäre Dialyse/klare Definitionen/Änderung des Bundesmantelvertrags
Die teilstationäre Dialyse wurde vielerorts nicht mehr von den Krankenkassen adäquat vergütet; einigen nephrologischen Abteilungen drohte das Aus. Die präzisierte Definition der teilstationären Dialyse im Dialysestandard wird von vielen MDK und von Sozialgerichten anerkannt. Mit der Änderung des Bundesmantelvertrags wurde ein Rettungsschirm aufgespannt. Krankenhäuser können im Rahmen einer Institutsermächtigung seit dem 1. Juli 2018 chronische Dialysen auch ambulant durchführen.

Weißbuch Nephrologie/Ermittlung des Pflegebedarfs
Vor dem Hintergrund der veränderten Marktbedingungen im klinischen Bereich (Übernahme der Dialyseerbringung durch andere Facharztbereiche, Nicht-Anerkennung der Nephrologie als pflegesensitiver Bereich), was in letzter Konsequenz zu Bettenschließung und Unwirtschaftlichkeit führt, muss gehandelt werden. Die Definition, was eine gute Versorgung nierenkranker Patienten ist, muss in der Hand der Nephrologie bleiben.

Dafür wurde das Projekt „Weißbuch der Nephrologie“ initiiert. Es wurde beschlossen, als erstes den Pflegebedarf zu ermitteln, d.h. Richtwerte für die Besetzung von Pflegekräften für die Dialyse zu definieren und so der Politik zuvorzukommen. Daran arbeiten DGfN und fnb gemeinsam mit DN, KfH und PHV. Idee ist, ein bestehendes Modell (INPULS) zur Kategorisierung von Patienten hinsichtlich ihres Pflegebedarfs auf Intensivstation für die Dialyse bis Anfang Dezember zu überarbeiten und zu adaptieren. Das Ergebnis wird der Arbeitsgruppe im Rahmen des BDS präsentiert und soll weiter abgestimmt werden. Es soll dann Anfang 2020 zunächst als Pilotprojekt in einigen Dialysezentren angewandt werden, um festzustellen, welcher Bedarf zu erwarten ist. Zudem sollen weitere Aspekte für eine gute Versorgung nierenkranker Patienten bearbeitet werden.

Kooperationen mit anderen Fachgesellschaften
Kooperationen mit anderen Fachgesellschaften wurden erfolgreich in den Bereichen Altersmedizin, Diabetes, Palliativmedizin und Urologie angestoßen.

Akutes Nierenversagen und Intensiv-Nephrologie
Es konnte ein Artikel im Deutschen Ärzteblatt (Alscher, Erley, Kuhlmann) platziert werden, der folgende Schlussfolgerung enthält: Eine frühzeitige spezifische nephrologische Diagnostik und Therapie sind wichtige Bestandteile der Behandlung eines akuten Nierenversagens.

Nachwuchsförderung
Es wurden zahlreiche Aktivitäten zur Nachwuchsförderung initiiert. Federführend sind dabei die Kommission Nachwuchs (Leitung von PD Dr. Miriam Banas), die Kommission Weiterbildung (Leitung von Herrn Dr. Spies). Prof. Jens Lutz vertritt die DGfN bei der Entwicklung des „Nationalen Kompetenz-basierten Lernzielkatalogs Medizin“.

Kommission Frau und Niere
Die Kommission hatte drei Vorschläge eingebracht: (1) Firmen sollen Verhaltensregeln des Deutschen Werberates gegen Herabwürdigung und Diskriminierung von Personen einhalten, (2) Umsetzung einer geschlechtergerechten Sprache in offiziellen Texten, welche neben der vorzugsweisen Verwendung von geschlechtsneutralen Formulierungen den Einsatz des Gender-Sternchens empfiehlt und (3) geschlechterparitätische Besetzung von Gremien (angestrebte Quote von 50% für Frauen auf allen Ebenen). Wegen der besonderen Bedeutung dieser Themen soll eine breite Diskussion mit dieser

Tagung begonnen werden (TOP 13). Ziele sind mittelfristig in einem breiten Konsens der Mitgliedschaft konsentierte Regelungen.

Teilhabe am gesundheitspolitischen Diskurs/Stellungnahmen
Die DGfN hat zahlreiche Stellungnahmen auf den Weg gebracht, darunter zum Terminservice- und Versorgungsgesetz (TSVG), zur Pflegepersonaluntergrenzen-Verordnung (PpUGV), zum Reha- und Intensivpflege-Stärkungsgesetz (RISG), zur Neufassung des Transplantationsgesetzes, zu den Mindestmengenregelungen für die Nieren- und Lebertransplantation und zur (Muster-)Weiterbildungsordnung (MWBO).

Dialyseregister
Die DGfN fordert seit Jahren die Rechte zur Sekundärnutzung der im Rahmen der Qualitätssicherung erhobenen Daten. Dazu soll im Dezember in Berlin eine Podiumsdiskussion mit Politikern, Vertretern der Krankenkassen und ärztlichen Selbstverwaltung stattfinden.

Sektorenübergreifende Qualitätssicherung
Am 01.01.2020 wird die Richtlinie zur datengestützten einrichtungsübergreifenden Qualitätssicherung die alte Qualitätssicherungsrichtlinie ablösen. Hier besteht erheblicher Anpassungsbedarf für Praxen und Kliniken (in Sachen Software), viele Daten müssen manuell eingearbeitet werden. Dagegen hat die Kommission Qualitätssicherung Einspruch erhoben. Auch bezüglich der zahlreichen anderen Gebiete der Qualitätssicherung vertritt die Kommission kompetent die Interessen der DGfN-Mitglieder.

Zertifizierungen
51 Nephrologische Schwerpunktkliniken/Nephrologische Schwerpunktabteilungen wurden zertifiziert, darüber hinaus 7 Schwerpunktkliniken für Nierentransplantation, 20 Zentren für Hypertonie (DGfN) und 16 Interdisziplinäre Shunt-Referenzzentren/Interdisziplinäre Regionale Shuntzentren. Ab sofort ist auch die Zertifizierung „Nephrologische Intensivmedizin DGfN“ möglich.

Standards
In der jetzigen Vorstandsperiode wurden der Dialyse-Standard und der Apherese-Standard überarbeitet und die Hygieneleitlinie mit der KRINKO und das Transplantationsmanual mit der DTG auf den Weg gebracht und veröffentlicht.

Strukturelle Verbesserungen innerhalb der Fachgesellschaft
Die Kommissionen wurden neu geordnet und eine stärkere Einbindung des Kuratoriums der DGfN erreicht.

Neuer Geschäftsführer der DGfN ist Rechtsanwalt Holger Tacke, Berlin, der die Geschäftsführung von Herrn Hejhal übernommen hat, der krankheitsbedingt ausgeschieden ist. Die Geschäftsstelle leitet Stefanie Sahr mit Unterstützung von Steven Günther und Ingo Raschke.

Prof. Dr. Jan Galle war 15 Jahre Pressesprecher und gibt seine Position ab. Für seine unermüdliche Arbeit gilt ihm großer Dank.

Grippekampagne
Anfang Oktober wurde die Grippekampagne erfolgreich gelauncht.

Dank an die Vorstandskollegen und DGfN-Mitglieder
Professor Kribben bedankt sich bei seinen Vorstandskollegen und bei allen, die sich aktiv in die Arbeit der Fachgesellschaft eingebracht haben.

B) Bericht zur Tätigkeit des Kuratoriums der DGfN (Prof. Dr. Mark Dominik Alscher)

Zwischen 2016 und 2019 konnte die Zahl der Fördermitglieder des Kuratoriums der DGfN deutlich von 16 auf 22 erhöht werden. Die Arbeit des Kuratoriums der DGfN erfolgt nach modernen Standards gemäß dem Transparenzkodex.

Neben den halbjährlichen Kuratoriumssitzungen findet einmal im Jahr ein sogenannter Kaminnachmittag statt, der für grundsätzliche Diskussionen genutzt wird.

Aktuell wurde beschlossen, die Förderung der Nachwuchsarbeit zu verstärken und mehr Mittel dafür bereitzustellen. Darüber hinaus wurde beschlossen, einen Zukunftspreis Nephrologie für innovative Projekte auszuschreiben und damit die Innovationskraft der Nephrologie auszubauen.

Vertreter der DGfN im Kuratorium der DGfN sind neben dem vom Vorstand bestimmten Vizepräsidenten Prof. Dr. Dominik Alscher die von den DGfN-Mitgliedern gewählten Vertreter Prof. Matthias Girndt, Prof. Markus Ketteler und Dipl.-Med. Heike Martin. Diese stellen sich für die nächste Vorstandsperiode erneut zur Wahl auf.

IV. Aussprache zum Bericht des Vorstands

Prof. Erley: Dankt dem Vorstand für die geleistete Arbeit.

[Keine weiteren Wortmeldungen]

V. Bericht des Geschäftsführers (RA Holger Tacke)

Die DGfN hat derzeit 2.704 Mitglieder, davon 31% Frauen und 69% Männer. 53% der Mitglieder sind im Alter zwischen 37 und 56 Jahre.

Im Jahr 2018 wurden insgesamt 851.500,00 € eingenommen. Die Ausgaben beliefen sich im Jahr 2018 auf 661.600,00 €.

Details/Bilanzen können dem im Mitgliederbereich der DGfN publizierten Jahresbericht entnommen werden.

Auch das laufende Jahr wird aller Voraussicht nach mit einem positiven Ergebnis abgeschlossen werden. Die Kontrolle der Mittelverwendung durch den Geschäftsführer erfolgte durch die quartalsweise und jahresendliche Vorlage sämtlicher Zahlungsbewegungen. Dabei konnten keine Abweichungen von den vorgesehenen und satzungsgemäßen Verwendungszwecken festgestellt werden. Auch die Einnahmen wurden komplett und korrekt erfasst.

Die DGfN führt keine Barmittel, weswegen sich eine Prüfung von Barmitteln erübrigte.

Durch den Steuerberater der DGfN erfolgte im Rahmen der monatlichen Umsatzsteuererklärungen eine weitere Plausibilitätsprüfung der Verbuchung der Finanzbewegungen der DGfN.

Das von der DGfN beauftragte Wirtschaftsprüfungsbüro hat den auf der Basis der laufenden Buchungen vorgelegten Jahresabschluss (Bilanz und GuV) geprüft und bestätigt.

Der Jahresabschluss 2018 wird bestätigt und folgender Beschluss über die Mittelverwendung gefasst:

- Die Betriebsmittelrücklage verbleibt bei 177.000,00 € und wird nicht erhöht. Die Rücklage für Preisgelder und Stipendien wird um 10.000,00 € auf 110.000,00 € erhöht.
- Aus dem Gewinn 2018 wird ein Betrag von 100.000,00 € in die freie Rücklage gemäß § 58 Nr. 7a Abgabenordnung eingestellt. Diese Rücklage beträgt somit 489.429,67 €.
- Es wird eine Rücklage in Höhe von 30.000,00 € für die Projektförderung Nachwuchs erstmalig eingestellt. Weiter wird eine Rücklage in Höhe von 100.000,00 € für das Projekt Nierenregister eingestellt.
- Damit erhöhen sich die Rücklagen zum 31.12.2018 auf insgesamt 876.429,67 €.
- Das darüber hinaus vorhandene Vereinsvermögen aus 2018 in Höhe von 22.437,92 € wird auf neue Rechnung vorgetragen (erscheint 2019).

VI. Aussprache zum Bericht des Geschäftsführers

Folgende Wortbeiträge kommen aus dem Auditorium:

- Warum soll die freie Rücklage erhöht werden, warum keine projektgebundene Rücklage gebildet werden?
  Hr. Tacke: Das hat den Vorteil einer höheren Flexibilität. Freie Rücklagen können für Projekte eingesetzt werden. Umgekehrt können projektgebundenen Rücklagen ausschließlich für den beschriebenen Zweck verwendet werden. Entfällt ein Projekt oder verzögert es sich, können die Mittel nicht anderweitig eingesetzt werden.
- Auf einer gezeigten Folie waren 28 Chefärzte ausgewiesen. Das muss korrigiert werden.
  Prof. Kribben: Das ist eine Folie, die Informationen zum Zeitpunkt des Eintritts in die DGfN aufführt. Zwischenzeitlich sind viele Kolleginnen/Kollegen Chefärztinnen/Chefärzte geworden, die zum Zeitpunkt ihres Eintritts in die Gesellschaft noch keine Chefärztinnen/Chefärzte waren.

Die vorgeschlagene Mittelverwendung wird von den Mitgliedern ohne Gegenstimmen beschlossen.

VII. Entlastung des Vorstands für das Jahr 2018

Die Entlastung des Vorstands wird beantragt und angenommen.

VIII. Entlastung des Geschäftsführers für das Jahr 2018

Die Entlastung des Geschäftsführers wird beantragt und angenommen.

IX. Wahl eines Wahlvorstandes

Ein Wahlvorstand von drei Personen ist erforderlich, die aus ihrer Mitte einen Vorsitzenden wählen.

Prof. Dr. Thomas Benzing, Dr. Michael Daschner und Prof. Dr. Christiane Erley haben sich zur Wahl aufstellen lassen und werden ohne Gegenstimmen mit 4 Enthaltungen gewählt. Der gewählte Wahlvorstand wählt Prof. Benzing zum Vorsitzenden des Wahlvorstandes.

X. Wahlen

(1) Wahl des Vorstandes (1. Abstimmung: Wahlgänge 1 – 4).

Der Wahlvorstand fragt, ob sich noch weitere Kandidaten für die Wahlgänge 1-4 aufstellen lassen wollen. Es gibt keine ad hoc-Kandidaturen.

Formal wird eine Korrektur der Angabe zur Amtszeit auf den Stimmzetteln für die geheimen Wahlen bekanntgegeben. Die richtige Amtsperiode ist von 2019 bis 2022.

- Wahlgang 1: Wahl einer niedergelassenen Nephrologin oder eines niedergelassenen Nephrologen. Kandidat: Dr. M. Grieger
- Wahlgang 2: Vertreter aus der universitären theoretischen Medizin. Kandidat: Prof. J. M. Pfeilschifter
- Wahlgang 3: Wahl einer leitenden Ärztin/eines leitenden Arztes einer nephrologischen Abteilung an einer nicht-universitären Klinik. Kandidaten: Prof. J. Galle, Prof. M. Haubitz
- Wahlgang 4: Wahl einer leitenden Ärztin/eines leitenden Arztes einer nephrologischen Abteilung an einem Universitätsklinikum. Kandidaten: Prof. H. Pavenstädt, Prof. S. Stracke

(2) Wahl der Mitglieder des Kuratoriums der DGfN

Es gibt keine ad hoc-Kandidaturen. Zur Wahl haben sich Prof. Dr. Matthias Girndt, Halle (Saale), Prof. Dr. Markus Ketteler, Stuttgart, und Dipl.-Med. Heike Martin, Zwickau, gestellt.

(3) Bekanntgabe der Ergebnisse der Wahlen der Kommissionsmitglieder Finanzen

- Dr. Manfred Grieger, Mayen: Nimmt die Wahl an
- Prof. Dr. Bernhard Banas, Regensburg: Nicht vor Ort
- Dr. Christoph C. Haufe, Erfurt: Nimmt die Wahl an
- Prof. Dr. Ralf Schindler, Berlin: Nimmt die Wahl an
- Dr. Axel Versen, Friedrichshafen: Nicht vor Ort

(4) Bekanntgabe der Ergebnisse der Wahlen zu den Ländervertretungen

Baden-Württemberg
- Prof. Dr. Martin Hausberg, Karlsruhe: Nicht vor Ort
- Prof. Dr. Bernd Hohenstein, Villingen-Schwenningen: Nimmt die Wahl an

Bayern
- Prof. Dr. Uwe Heemann, München: Nimmt die Wahl an
- Dr. Peter Kulzer, Marktheidenfeld: Nimmt die Wahl an

Berlin
- Prof. Dr. Christiane Erley, Berlin: Nimmt die Wahl an
- Bettina Windrich, Berlin: Nicht vor Ort

Brandenburg
- Dr. Eckart Braasch, Eberswalde: Nicht vor Ort
- Dr. Beatrix Kaltenmaier, Fürstenwalde: Nicht vor Ort

Bremen
- PD Dr. Uwe Kuhlmann, Bremen: Nicht vor Ort
- Dr. Matthias Weiß, Bremen: Nicht vor Ort

Hamburg
- PD Dr. Tobias Meyer, Hamburg: Nicht vor Ort
- Dr. Kai von Appen, Hamburg: Nimmt die Wahl an

Hessen
- Prof. Dr. Gunnar H. Heine, Frankfurt a. M.: Nicht vor Ort
- Prof. Dr. Frank Manfred Strutz, Wiesbaden: Nicht vor Ort

Mecklenburg-Vorpommern
- Prof. Dr. Jens Nürnberger, Schwerin: Nimmt die Wahl an
- Heike Kröger, Neubrandenburg: Nicht vor Ort

Niedersachsen
- Prof. Dr. Jan T. Kielstein, Braunschweig: Nimmt die Wahl an
- Dr. Eike Wrenger, Langenhagen: Nimmt die Wahl an

Nordrhein-Westfalen
- Prof. Dr. Peter J. Heering, Solingen: Nimmt die Wahl an

- Dr. Frank-Peter Tillmann, Emsdetten: Nimmt die Wahl an

Rheinland-Pfalz
- Prof. Dr. Jens Lutz, Koblenz: Nimmt die Wahl an
- Dr. Volkmar Achenbach, Bad Ems: Nimmt die Wahl an

Saarland
- Prof. Dr. Danilo Fliser, Bad Homburg: Nicht vor Ort
- Dr. Michael Daschner, Saarbrücken: Nimmt die Wahl an

Sachsen
- Prof. Dr. Christian Hugo, Dresden: Nimmt die Wahl an
- Dipl.-Med. Heike Martin, Zwickau: Nimmt die Wahl an

Sachsen-Anhalt
- Prof. Dr. Matthias Girndt, Halle (Saale): Nimmt die Wahl an
- Dr. Michael Moesenthin, Magdeburg: Nicht vor Ort

Schleswig-Holstein
- PD Dr. Martin Nitschke, Lübeck: Nicht vor Ort
- Prof. Dr. Peter Maria Rob, Lübeck: Nimmt die Wahl an

Thüringen
- Dr. Christoph C. Haufe, Erfurt: Nimmt die Wahl an
- Dr. Steffen Winkelmann, Nordhausen: Nimmt die Wahl an

XI. Bericht zur Akademie Niere (Prof. Dr. Reinhard Brunkhorst)

Die Akademie Niere organisiert zahlreiche Veranstaltungen, die auch im Veranstaltungskalender eingetragen sind. Die (wirtschaftlichen) Schwerpunkte bilden der Intensivkurs Nieren- und Hochdruckkrankheiten in Münster und die CME-Kurse im Rahmen der DGfN-Jahrestagung. Alle Veranstaltungen erhielten von den Teilnehmern ein positives Feedback und sehr gute Bewertungen. Professor Brunkhorst dankt an dieser Stelle allen Referenten für ihr großes Engagement. Derzeit refinanzieren sich die Ausgaben noch nicht komplett, so dass die Akademie Niere auf Spenden und Zuwendungen angewiesen ist. Zu den maßgeblichen Förderern gehören neben der DGfN der DN e.V. und das KfH.

Die Akademie hat 2017 erfolgreich Online-Weiterbildungskurse gestartet und 2018 und 2019 weitergeführt. Stattgefunden haben Nierenbiopsiekonferenzen, ein Kurs zur IgA Nephropathie, eine Fallkonferenz Peritonealdialyse und eine Fallkonferenz Transplantation. Dieses Online-Angebot soll nun weiter ausgebaut werden.

Das Log-Buch hat trotz intensiver Bewerbung keine Akzeptanz gefunden und wird eingestellt.

Ziele für das kommende Jahr sind der Ausbau der Online-WB-Angebote, der Ausbau der PR und weiterhin ein ausgeglichener Haushalt (2018 wurde eine positive Bilanz erreicht).

XII. Informationen aus Kommissionen und Ländern

Auf dem Kongress fand eine Sitzung der Ländervertreter und eine Sitzung der Kommissionsvertreter statt. Es gibt keine Wortmeldungen.

XIII. Geschlechterspezifische Beteiligung an Gremien der DGfN

(1) Statement der Kommission Frau und Niere (Prof. Stracke)

Die Kommission Frau und Niere wünscht sich eine 50%ige Beteiligung von Frauen in allen Gremien der DGfN und bei den Vorsitzen auf dem Kongress. Im Grundgesetz steht, dass Männer und Frauen gleichberechtigt sind und der Staat die Durchsetzung der Gleichberechtigung fordern und fördern soll. Auch in den Landesgleichstellungsgesetzen steht, dass Kommissionen und Gremien geschlechterparitätisch zu besetzen sind.
Die Landesgleichstellungsgesetze beziehen die Quote immer auf die Grundgesamtheit der Bevölkerung, nicht auf den tatsächlichen Frauenanteil, der momentan in bestimmten Vereinen vorhanden ist. Daher sollte auch die DGfN eine 50%/50%-Quote anstreben. Das ist als moderne Fachgesellschaft erforderlich, auch, um für den Nachwuchs als Fachgesellschaft attraktiv zu sein.

(2) Diskussion und Planung von Meinungsbildung und Beschlussfassungen 2020

Folgende Wortbeiträge kommen aus dem Auditorium:

- Die Errungenschaft der Aufklärung ist, dass sie sagt, alle Menschen sind gleich. Und das hat zur Folge, dass man keine Quo-

ten braucht. Ich muss sagen, ich unterstütze alle Frauen wärmstens, sich für alle Positionen zu bewerben. Aber gerade in einer akademischen Gesellschaft, wo wir brillante Frauen haben und brillante Männer, sollte man auf Quoten verzichten. Also ich würde davon absehen, Quoten zu bestimmen, sondern ich würde die Besten in die Führungspositionen wählen.

- Leider hat sich gesamtgesellschaftlich und auch in politisch-wissenschaftlichen und sonstigen Gremien immer gezeigt, dass sich auf der Basis der Freiwilligkeit nichts ändert. Es ist zwar richtig, dass im Moment der Anteil der Frauen in der DGfN nur 31% ist. Wenn wir aber bei den Mitgliedern unter 40 Jahren schauen, dann ist der Anteil schon fast paritätisch. Und wenn wir dann noch bedenken, dass die Medizinstudierenden zu 70% weiblich sind, glaube ich, wäre diese Gesellschaft gut beraten, ein Zeichen zu setzen und Frauen einzuladen. Die brillanten Frauen, die wir tatsächlich haben, also auch zu Vorsitzen und Referaten einzuladen. Mit einer 50%/50%-Quote liegen wir noch deutlich unter dem, was die Zukunft der Medizin sein wird bzw. bereits ist – weiblich.

- Ich möchte gar nicht über Gremien sprechen, ich möchte über Referenten und Referentinnen sprechen. Ich war vor einigen Jahren Tagungssekretär und habe versucht, Chairs zu organisieren. Ich persönlich bin gegen eine fixe Quote, ich glaube aber, es sollte das Ziel sein, dass wir, was Referenten und Referentinnen angeht, was die Session-Chairs angeht und die Poster-Begutachtung, eine paritätische Besetzung anstreben sollten. Die jüngere Generation hat keine Toleranz dafür, dass Männer immer noch glauben, sie müssten die Mehrheit bilden. Das ist die Wahrheit und wenn wir daran festhalten, werden wir die jüngere Generation verbrämen. Etwas Organisatorisches: Ich habe damals versucht, den Frauenanteil zu heben, die Liste für die Session-Chairs, die mir vorlag, war kleiner 5%. Ich habe versucht, das anzuheben. Es war erstaunlich schwierig. Meine Bitte ist, dass eine Liste erstellt wird mit allen Frauen des Feldes, die selbst Vorträge halten oder Session-Chairs sein wollen und was ihre Fachgebiete sind. Wenn man eine solche Liste hat, ist es wesentlich einfacher, die Frauen/Kolleginnen anzuschreiben oder zu rekrutieren.

- Diese Liste gibt es. Ich habe vor vielen Jahren einmal eine Liste von vielen Privatdozentinnen, Habilitierten, Professorinnen und Wissenschaftlerinnen, die sehr erfolgreich waren, erstellt. Ich habe sie auch immer dem Programm-Komitee zur Verfügung gestellt – da war ich noch Vorsitzende der AG „Frau – Niere“. Da gab es durchaus Kollegen, die sie berücksichtigt haben. Ich habe noch einen ganz wichtigen Aspekt: Alle Kollegen in leitenden Positionen und vor allen Dingen alle Niedergelassenen, die irgendwann einen Nachfolger brauchen, müssen realisieren, dass dieser Nachfolger mit einer mindestens ⅔-Wahrscheinlichkeit eine Frau sein wird. Oder diese Frau wandert ab, beispielsweise in die Gastroenterologie. Ich durfte den Festvortrag halten unter der Leitung von Prof. Zeuzem in Wiesbaden und er hat dreimal betont, dass er die Vorsitzenden und Eingeladenen paritätisch verteilt hat. Ich denke, wir treten hier in Konkurrenz mit den anderen internistischen Fächern. Wenn wir Kolleginnen gewinnen wollen, was wir ja dringend müssen, dann ist es an der Zeit umzudenken.

- Ich beobachte eine Entwicklung in der Gesellschaft, weg vom Patriachat hin zu mehr Gleichberechtigung. Die Politiker machen uns das schon vor. Der Parteivorsitz wird im Tandem besetzt, der Fraktionsvorsitz wird im Tandem besetzt. Wir müssen da nachziehen und das hat mit akademischer Qualifizierung natürlich was zu tun, aber auch mit der gesellschaftlichen Entwicklung, die wir aufgreifen müssen, und mit dem Fortschritt, den man nicht hinterherhinken sollte.

- Das denke ich auch, wenn wir schaffen, auch in unserer Fachgesellschaft zu zeigen, dass die Frauen Möglichkeiten haben, mitzuarbeiten und konstruktiv zu gestalten, z.B. auch durch eine geschlechterparitätische Besetzung der Gremien, dann wäre das für die DGfN sehr gut und auch zukunftsfähig.

- Zum einen möchte ich ganz stark die Idee mit der Liste unterstützen. Wir leben heutzutage im digitalen Zeitalter und es ist sehr wichtig, positive Maßnahmen zu ergreifen. Und wenn wir uns nicht nur über Frauen, sondern insgesamt über die Nachwuchsförderung in der Nephrologie Gedanken machen, müssen wir proaktiv handeln. Ich begrüße die Initiative des Vorstandes, den Überschuss der Fachgesellschaft in die Förderung des Nachwuchses zu investieren, aber ich würde es auch begrüßen, wenn eine solche Liste nicht nur einmalig erstellt, sondern auch kontinuierlich gepflegt würde. Ich persönlich finde es sehr enttäuschend, dass wir über Zielquoten in der Gesellschaft sprechen, die Diskussion „Quote – Ja oder Nein“ überhaupt führen. Ich denke, es ist selbstverständlich, dass die Frauen nicht nur von der Kommission „Frau und Niere“ unterstützt werden sollten. Ich möchte den ehemaligen Dekan Alastair Buchan der medizinischen Fakultät der Universität Oxford zitieren: Frauenförderung sollte mehr von Männern betrieben werden. In dem Sinne würde ich mich freuen, wenn die Nephrologie nicht mehr das letzte Fach der Inneren Medizin bleibt, welches ohne eine Ordinaria ist – es ist einfach nicht zeitgemäß.

Prof. Kribben: Dies müsste weiter besprochen werden, es ist auch Aufgabe des neuen Vorstands, hier einen Fahrplan zu entwickeln. Die Einführung einer Quote bedarf einer Satzungsänderung, so etwas muss wohlüberlegt und gut vorbereitet werden. Es ist aber klar geworden, dass ein Bedarf besteht, Frauen in der DGfN stärker zu fördern und mehr exponierte Positionen durch Frauen zu bekleiden. Es wird Aufgabe des neuen Vorstands sein, das zusammen mit der Kommission „Frau und Niere“ auszugestalten.

XIV. Bekanntgabe der Ergebnisse der Vorstandswahlen

Der Wahlvorstand gibt die Ergebnisse bekannt.

<u>Wahlgang 1:</u>
216 abgegebene Stimmen.
Dr. Grieger erhielt 208 Stimmen. 8 Stimmen waren ungültig (inkl. Enthaltungen). Dr. Grieger nimmt die Wahl an.

<u>Wahlgang 2</u>
215 abgegebene Stimmen.
Prof. Pfeilschifter erhielt 201 Stimmen. 14 Stimmen waren ungültig (inkl. Enthaltungen). Prof. Pfeilschifter nimmt die Wahl an.

<u>Wahlgang 3</u>
217 abgegebene Stimmen.
Prof. Galle erhielt 113 Stimmen, Prof. Haubitz 100 Stimmen.
4 Stimmen waren ungültig (inkl. Enthaltungen). Prof. Galle nimmt die Wahl an.

<u>Wahlgang 4</u>
216 abgegebene Stimmen.
Prof. Pavenstädt erhielt 131 Stimmen, Prof. Stracke 83. 2 Stimmen waren ungültig (inkl. Enthaltungen). Prof. Pavenstädt nimmt die Wahl an.

XV. Wahlgang 5 (Wahl für leitende Ärzte aus der klinischen Nephrologie (klinisch und universitär))

Der Wahlvorstand fragt Prof. Stracke und Prof. Haubitz, ob sie in diesem Wahlgang kandidieren möchten, was diese bejahen. Auf die Frage, ob sich noch weitere Kandidaten ad hoc zur Wahl aufstellen lassen wollen, wird Herr Dr. Christoph C. Haufe, Erfurt, vorgeschlagen. Dieser nimmt die Kandidatur wahr und stellt sich dem Auditorium kurz vor. Auch die beiden anderen Kandidaten erhalten die Gelegenheit, sich in 3 Minuten vorzustellen.

Es erfolgt der Wahlgang 5.

XVI. Bekanntgabe der Ergebnisse der Kuratoriums- und Vorstandswahl

Der Wahlvorstand gibt zunächst das Ergebnis der Kuratoriumswahl bekannt.
Prof. Girndt erhielt 203 Stimmen. Prof. Ketteler erhielt 193 Stimmen. Dipl.-Med. Martin erhielt 187 Stimmen. Es gab keine ungültigen Stimmen. Prof. Girndt und Dr. Martin nehmen die Wahl an, Prof. Ketteler ist nicht vor Ort und wird im Nachgang gefragt.

Der Wahlvorstand gibt das Ergebnis des 5. Wahlgangs bekannt.
175 abgegebene Stimmen.
Prof. Haubitz erhielt 94 Stimmen, Prof. Stracke 49 und Dr. Haufe 31 Stimmen. Eine Stimme war ungültig. Prof. Haubitz nimmt die Wahl an.

Prof. Kribben schließt die Mitgliederversammlung 2019.

RECHTLICHE STELLUNGNAHME DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR NEPHROLOGIE E.V.
Durchführung intermittierender Dialysen mit zitratbasierter regionaler Antikoagulation

Betreiberpflichten
Der sogenannte Betreiber ist für die Inbetriebnahme und das Betreiben des Medizinproduktes verantwortlich, was bedeutet, dass die rechtlichen Bestimmungen über das Medizinprodukt beachtet und umgesetzt werden. Er ist Besitzer des Medizinprodukts und übt im täglichen Geschäftsverkehr darüber die Sachherrschaft aus. Das kann eine natürliche (Inhaber einer Arztpraxis), aber auch eine juristische Person sein, die für den Betrieb der Gesundheitseinrichtung verantwortlich ist, zum Beispiel der Träger eines Krankenhauses oder Pflegeheims.

Der Betreiber muss die organisatorischen Voraussetzungen für den zweckbestimmten Einsatz des Produktes schaffen und dafür sorgen, dass das Bedienungspersonal über die erforderliche Sachkunde und Zuverlässigkeit verfügt. Zu den Aufgaben des Betreibers gehört außerdem, die Funktionsfähigkeit und den ordnungsgemäßen Zustand des Produktes zu gewährleisten. Mit der Instandhaltung dürfen nur Personen betraut werden, die über die nötige Sachkenntnis verfügen.

Im hier zu bewertenden Fall sollen mithin verschiedene Medizinprodukte einer Kombination zugeführt werden, die eigentlich einer technischen Schnittstelle bedürfen (Herstellen der Verbindung von Infusionstechnik und Dialysemaschinen). Hierzu hat die DGfN bereits im Januar 2018 („Der Nephrologe“ 1, 2018) durch Herrn Prof. Dr. J. Beige Stellung genommen. Die damals geforderte technische Schnittstelle ist durch die Hersteller bisher nicht zur Verfügung gestellt worden, so dass die Schnittstelle nur durch den Einsatz menschlicher Ressourcen hergestellt werden kann.

Dies entsprach bereits im Jahre 2018 dem medizinischen Standard, so dass davon auszugehen ist, dass dieser Standard auch weiterhin als gängige medizinische Praxis etabliert ist.

§ 4 MPBetreibV fordert in Abs. 4, dass miteinander verbundene Medizinprodukte sowie Zubehör einschließlich Software oder mit anderen Gegenständen verbundene Medizinprodukte nur betrieben werden dürfen, wenn sie zur Anwendung in dieser Kombination unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung und der Sicherheit der Patienten, Anwender, Beschäftigten oder Dritten geeignet sind.

Schlussfolgerungen
Die regionale Zitratantikoagulation bei intermittierenden Dialysen ist als medizinischer Standard etabliert. Bis zu einer technischen Lösung muss es daher bei den bereits 2018 ausgesprochenen Empfehlungen der DGfN verbleiben:

- Nutzung eines geprüften und möglichst publizierten Protokolls mittels einer eigenen verbindlichen SOP,
- engmaschige Überwachung der extrakorporalen und Patientenkalziumwerte,
- spezifische, nachweisbare Einweisung des Personals in die Besonderheiten der Methode,
- Beachtung der technisch unverbundenen Schnittstelle zwischen Dialysemaschine und Infusionsgeräten.

Das besondere Augenmerk muss hierbei der Einweisung des Personals und der engmaschigen Überwachung des Dialysevorgangs gewidmet sein. Es wird nämlich faktisch eine Mensch-Maschine-Schnittstelle konfiguriert, so dass es eines stationsinternen Zitratstandards bedarf. Hieran ist das gesamte Personal (Ärzte und Pflegepersonal) zu schulen. In diesem Standard sollte der Ablauf der Zitratantikoagulation, die durchzuführenden Blutgaskontrollen, die an das Ergebnis der Blutgaskontrollen adaptierten Änderungen der Zitrat-, Kalziuminfusionen und das Verhalten bei Notfallsituationen zusammengefasst werden.

akademie niere
Akademie für Fort- und Weiterbildung Nieren- und Hochdruckkrankheiten

03/2020
05.03. – 06.03.2020, Leipzig
12. Hämodialyse-Grundlagenseminar

06.03.2020, Leipzig
Nierenbiopsie-Kurs

05/2020
04.05. – 08.05.2020, Münster
XV. Intensivkurs für Nieren- und Hochdruckkrankheiten

15.05. – 16.05.2020, Karlsruhe
25. Workshop Ultraschalldiagnostik bei Nieren- und Hochdruckkrankheiten

Sie finden die aktuelle Übersicht unseres Kursangebotes unter www.akademie-niere.de

PREISVERLEIHUNGEN DER DGFN 2019

Franz-Volhard-Medaille wurde verliehen an

Prof. Dr. Reinhard Brunkhorst, Hannover

v. l. n . r.: Prof. Dr. Andreas Kribben, Prof. Dr. Reinhard Brunkhorst, Prof. Dr. Karlwilhelm Kühn

Franz-Volhard-Preis wurde verliehen an

Prof. Dr. Rafael Kramann, Aachen

v. l. n . r.: Prof. Dr. Andreas Kribben, Prof. Dr. Rafael Kramann, Prof. Dr. Jürgen Floege

Franz-Volhard-Preis wurde verliehen an

Prof. Dr. Catherine Meyer-Schwesinger, Hamburg

v. l. n . r.: Prof. Dr. Tobias B. Huber, Prof. Dr. Catherine Meyer-Schwesinger, Prof. Dr. Andreas Kribben

Carl-Ludwig-Preis wurde verliehen an

Prof. Dr. Michael Föller, Stuttgart

v. l. n . r.: Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter, Prof. Dr. Michael Föller, Prof. Dr. Mark Dominik Alscher

Carl-Ludwig-Preis wurde verliehen an

Dr. Nicola Wilck, Berlin

v. l. n . r.: Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt, Dr. Nicola Wilck, Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter

Nils-Alwall-Preis für Klinische Nephrologie wurde verliehen an

Prof. Dr. Ferruh Artunc, Tübingen

v. l. n . r.: Prof. Dr. Nils Heyne, Prof. Dr. Ferruh Artunc, Dr. Manfred Grieger

Bernd-Sterzel-Preis für nephrologische Grundlagenforschung wurde verliehen an

PD Dr. Henning Hagmann, Köln

v. l. n . r.: Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter, PD Dr. Henning Hagmann, Prof. Dr. Thomas Benzing

Preis für Hypertonie-Forschung wurde verliehen an

PD Dr. Manuel Wallbach, Göttingen

v. l. n . r.: Prof. Dr. Gerhard Anton Müller, PD Dr. Manuel Wallbach, Dr. Manfred Grieger

Dr. Werner Jackstädt-Forschungspreis wurde verliehen an

Dr. Martin R. Späth, Köln

v. l. n . r.: Prof. Dr. Andreas Kribben, Dr. Martin R. Späth, Prof. Dr. Thomas Benzing

Rainer-Greger-Promotionspreis wurde verliehen an

Dr. Maria Bartosova, Heidelberg

v. l. n . r.: Dr. Steffen Uthoff, Dr. Maria Bartosova, Prof. Dr. Mark Dominik Alscher, Prof. Dr. Claus Peter Schmitt

Hans-U.-Zollinger-Forschungspreis wurde verliehen an

Prof. Dr. Sibylle von Vietinghoff, Hannover

v. l. n . r.: Prof. Dr. Hermann Haller, Prof. Dr. Sibylle von Vietinghoff, Prof. Dr. Marion Haubitz

Rainer-Greger-Promotionspreis wurde verliehen an

Dr. Andre Kraus, Erlangen

v. l. n . r.: Dr. Steffen Uthoff, Dr. Andre Kraus, Prof. Dr. Mark Dominik Alscher, PD Dr. Björn Buchholz

PREISTRÄGER "JUNGE NIERE" 2019

Stipendium der DGfN und des Kuratoriums der DGfN wurde vergeben an

Dr. Tobias Hermle, Freiburg

v. l. n . r.: Dr. Steffen Uthoff, Dr. Tobias Hermle, Prof. Dr. Mark Dominik Alscher

Platz 1:

Anna-Lena Sophie Mayer, Erlangen

v. l. n . r.: Prof. Dr. Oliver Gross, Prof. Dr. Michael J. Mihatsch, Anna-Lena Sophie Mayer, PD Dr. Miriam C. Banas, Prof. Dr. Kathrin Eller

Platz 3:

Matthias Pregler, Regensburg

v. l. n . r.: Prof. Dr. Oliver Gross, Matthias Pregler, Prof. Dr. Michael J. Mihatsch, Prof. Dr. Kathrin Eller, PD Dr. Miriam C. Banas

Fritz-Scheler-Stipendium der DGfN und der KfH-Stiftung Präventivmedizin

Dr. Turgay Saritas, Aachen

v. l. n . r.: Prof. Dr. Dieter Bach, Dr. Turgay Saritas, Prof. Dr. Marion Haubitz

Platz 2:

Konstantin Klötzer, Graz/A

v. l. n . r.: Prof. Dr. Oliver Gross, Konstantin Klötzer, Prof. Dr. Michael J. Mihatsch, PD Dr. Miriam C. Banas, Prof. Dr. Kathrin Eller

ERA-EDTA Grant wurde verliehen an

Anna-Lena Sophie Mayer, Erlangen

v. l. n . r.: Anna-Lena Sophie Mayer, Prof. Dr. Michael J. Mihatsch

POSTER- UND ABSTRACTPREISE 2019

Poster 007
De novo membranoproliferative Glomerulonephritis in der Transplantatniere bei chronischer Hepatitis C Infektion
S. Freiin von Rheinbaben, I. Toth; T. Dabers, T. Petsch, A. Aghdassi, S. Stracke; Greifswald

Poster 081
miR210 aus Urin-Exosomen sagt das Langzeitüberleben von Nierentransplantaten voraus
T. D. Krämer, N. Susnik, B. M. W. Schmidt, J. H. Bräsen, H. Haller, A. Melk, R. Schmitt; Hannover

Poster 118
In vivo CRISPR/Cas9-Screening mit Transkriptomanalyse auf Einzelzellebene in einem gepoolten Ansatz zur Analyse der Auswirkung genetischer Modifikationen in primären murinen T Zellen bei rapid-progressiver Glomerulonephritis
L. Enk, K. Riecken, C. Kilian, H.-J. Paust, T. Agalioti, S. Kapffer, A. Borchers, M. Hellmig, P. Bartsch, M. Zinke, S. Huber, U. Panzer, N. Gagliani, B. Fehse, C. F. Krebs; Hamburg

Poster 055
Grhl2-defiziente Mäuse sind nach Ischämie-Reperfusion Verletzung vor Nierenfibrose geschützt
F. Boivin, K. Redo, E. Vigolo, G. N'diaye, D. N. Müller, K. M. Schmidt-Ott; Berlin

Poster 105
Der Einfluss persönlicher und struktureller Faktoren auf die Einstellung zur Peritonealdialyse von ambulant tätigen Nephrologinnen und Nephrologen in Deutschland
N. Scholten, T. Ohnhäuser, I. Schellartz, H. Pfaff, T. Mettang; Köln, Wiesbaden

Poster 123
Lipidperoxidation induziert TRPC6-Aktivität durch Veränderungen biophysikalischer Eigenschaften der Plasmamembran und des Zytoskelett und führt zur Podozytendysfunktion bei diabetischer Nephropathie
H. Hagmann, M. Matin, S. E. Dryer, N. C. Mangold, H. Göbel, J. Fels, B. Schermer, P. T. Brinkkötter, T. Benzing; Köln. Houston/USA, Münster

Poster 147
Ein podozytenspezifischer Knockout von Ercc1 im Mausmodell führt zu DNA-Schäden und mTOR Aktivierung mit Entwicklung einer FSGS
L. Blomberg, F. Braun, B. Schumacher, B. Schermer, W. Bloch, T. Benzing, C. Kurschat; Hamburg, Köln

Poster 213
Häufigkeit und Kontrollgrad von Hypertonie, körperlicher Aktivität, Hirnleistung und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren bei 4.602 Teilnehmern/innen der ELITE-Studie (Nord-West-Deutsche Bevölkerungsstudie)
B. Schrader, S. Lüders, A. Elsässer, M. Koziolek, J. Baesecke, A.-M. Bünker, B. Hillmann, H. Haller, J. Schrader, Cloppenburg, Göttingen, Hannover

Poster 239
A global immune function assay distinguishes between patients with different levels of immunodeficiency and allows dose-dependent characterization of immunosuppressive drug effects
C. Adam, S. Marx, M. Weyrich, U. Sester, M. Sester; Homburg/Saar

Poster 173
Die Hemmung der Aldosteron-Wirkung schützt nicht vor Ödementstehung beim experimentellen nephrotischen Syndrom der Maus
B. Bohnert, F. Batbouta, F. Artunc; Tübingen

Poster 217
Interleukin-11 in a rat model of malignant hypertensive nephrosclerosis
C. Menendez-Castro, K. F. Hilgers, A. Ekici, N. Cordasic, M. Schiffer, A. Hartner; Erlangen

Poster 266
The role of FHR2 in C3 glomerulopathy – Mutant FHR2 proteins present modified ligand interaction
S. Afonso, M. von der Heide, M. Warschinke, S. Irmscher, F. Person, R. Rudnick, C. Skerka, T. Wiech, P. F. Zipfel; Jena, Hamburg

Poster 282
Cobalamin C Deficiency: Functional Characterization of Vasculopathy associated Mutations in MMACHC-Gene
J. Wolgast, J. Richter, A. Renigunta, E. Seaayfan, N. Schallopp, B. B. Beck, S. Weber, M. Kömhoff; Marburg, Köln

Abstract 1026
Transkriptionelle Regulatoren der Tight Junction Biogenese im Sammelrohr
J. Leiz, C. Hinze, K. M. Schmidt-Ott; Berlin

Abstract 1084
Assoziation von Serum Uromodulin mit Mortalität, kardiovaskulären Ereignissen und Nierenfunktionsverschlechterung bei CKD – die GCKD Studie
D. Steubl, M. P. Schneider, H. Meiselbach, J. Nadal, T. Saritas, V. Krane, C. Sommerer, S. Baid-Agrawal, A. Köttgen, K.-U. Eckardt, J. E. Scherberich; München, Nürnberg, Erlangen, Bonn, Aachen, Würzburg, Heidelberg, Gothenburg/S, Freiburg, Berlin

Poster 296
Epo-Gen Regulation durch das CRISPR/Cas9 Aktivatorsystem
V. Lauer, V. Neumann, S. Palffy, S. Grampp, J. Schödel; Erlangen

Abstract 1052
Staphylococcus aureus-induzierte residente T Helfer 17-Zellen (Trm17 cells) verstärken nekrotisierende Glomerulonephritis
C. F. Krebs, D. Reimers, Y. Zhao, P. Bartsch, H.-J. Paust, M. Hellmig, C. Kilian, V. Puelles, A. Borchers, J.-E. Turner, J.-H. Riedel, S. Huber, N. Gagliani, T. B. Huber, H. Rohde, S. Bonn, U. Panzer, H.-W. Mittrücker; Hamburg

Abstract 1113
Proteasomale Dysfunktion verstärkt die glomeruläre Akkumulation des membranösen Glomerulonephritis Antigens THSD7A nach Autoantikörper Bindung
F. Sachs, J. Herwig, K. Neitzel, S. Skuza, U. Wedekind, S. Pohl, N. M. Tomas, M. Sachs, C. Meyer-Schwesinger; Hamburg

Abstract 1116
Analysen zur genetischen Grundlage unklarer Nierenerkrankungen - Erfahrungen eines Kölner Transplantationszentrums
E. Leenen, B. B. Beck, A. Jörres, A. Weidemann; Köln

Abstract 1231
Zellzyklusarrest-Biomarker und löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator Rezeptor zur Prädiktion einer Nierenersatztherapie bei Patienten mit Sepsis-induzierter, akuter Nierenschädigung: Eine prospektive, explorative Studie.
C. Nußbag, C. Rupp, E. Krautkrämer, C. Speer, F. Kälble, M. Zeier, M. Weigand, F. Uhle, U. Merle, C. Morath, T. Brenner; Heidelberg

Abstract 1280
HIF1a und Ca2+ aktivierte Chlorid-Sekretion fördern das Zystenwachstum in einem Polyzystin-1-defizienten 3D Zystenmodell
J. Scholz, A. Kraus, V. Lauer, S. Grampp, J. Schödel, B. Buchholz; Erlangen

Abstract 1168
Wirksamkeit von Caplacizumab in einer integrierten Analyse der Phase II- und III-Studien zur Behandlung der erworbenen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura
F. Peyvandi, S. Cataland, M. Scully, P. Coppo, P. Knöbl, J. Kremer Hovinga, A. Metjian, J. de la Rubia, K. Pavenski, F. Callewaert; Milan/I, Columbus/ USA, London/UK , Paris/F , Wien/A, Bern/CH , Durham/USA , Valencia/E , Toronto/CDN , Zwijnaarde/B

Abstract 1263
Die Deletion von VHL im proximalen Tubulusepithel von diabetischen Mäusen beeinflusst die Physiologie und Struktur der Niere
H. Knöfler, A. Larionov, E. Dahlke, J.-L. Magnin, G. Ohrenschall, M. Saudenova, M. Böttner, F. Theilig; Kiel, Fribourg/CH

Abstract 1318
Eine hohe Natriumzufuhr beeinträchtigt an der Ratte afferente Nervenbahnen von der Niere, die den Sympathotonus kontrollieren
K. Rodionova, T. Ditting, F. Fahrmeier, S. Loosen, C. Ott, R. E. Schmieder, M. Schiffer, K. Amann, R. Veelken; Erlangen

Abstract 1366
ARPKDomics: Zelluläre und molekulare Charakterisierung des ARPKD Proteins FIbrozystin
C. Dafinger, A. M. Mandel, M. Höhne, K. Bohl, H. Göbel, W. H. Ziegler, L. T. Weber, R.-U. Müller, M. C. Liebau, B. Schermer; Köln, Hannover

SYMPOSIUM RAAS-HEMMUNG
11. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Auf der 11. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) wurde im Rahmen eines Symposiums der Firma Bayer Vital unter Leitung von Prof. K.-U. Eckardt (Berlin) über die Bedeutung der Hemmung des Renin-Angiotension-Aldosteron-Systems (RAAS) bei der Behandlung nephrologischer Patienten diskutiert.

In seinem Beitrag zur Rolle der RAAS-Überaktivierung bei Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung (DKD) beschrieb Prof. U. Kintscher (Berlin) die global steigende Prävalenz des Typ-2-Diabetes (T2D). Deutschland liegt mit ca. 8 Millionen Betroffenen unter den „Top 10“ mit einem relativ stabilen, altersabhängigen Anteil der Patienten mit DKD von ca. 25 - 50 %.

Zur Pathophysiologie der DKD unterschied Prof. Kintscher zwischen akuten Effekten mit RAAS-Aktivierung, die zu glomerulärer Hyperfiltration und renaler Hypertension führt, und späteren Effekten mit Fibrose, Inflammation, Zellverlusten und endothelialer Dysfunktion. Das im Zentrum des RAAS stehende Angiotensin II wirkt dabei nicht nur auf die Niere, sondern auch auf Herz, Gefäße und Gehirn. Die stärkste RAAS-Voraktivierung wird bei Patienten mit DKD gemessen. Klinisch wurde die Wirksamkeit einer RAAS-Hemmung bei Typ-1-Diabetes (T1D) durch die Collaborative Study Group gezeigt, für die fortgeschrittene DKD durch die RENAAL- und die IRMA-2-Studie. Aufgrund der kontroversen Studienresultate in früheren Krankheitsstadien (ROADMAP, RASS, BENEDICT) sah Prof. Kintscher v.a. bei Patienten mit Normoalbuminurie noch Studienbedarf. Von einer dualen RAAS-Blockade sollte wegen des Risikos für eine Zunahme renaler Endpunkte, die in der ONTARGET-Studie beobachtet wurden, Abstand genommen werden.

Zu Beginn seines Vortrags zur Rolle des Mineralokortikoid-Rezeptors (MR) bei Nierenerkrankungen erläuterte Prof. J. Mann (München) die Funktion des Aldosterons am MR bei der Elektrolytregulation in der Niere und wies auf die vielfältigen intra- und extrarenalen Aldosteroneffekte hin, v.a. die Induktion inflammatorischer und fibrotischer Prozesse in vielen Zielzellen. Den positiven Effekt einer MR-Antagonisierung auf diese Pathomechanismen illustrierte Prof. Mann anhand von Tiermodellen. Diese zeigen auch die extrarenale Produktion von Aldosteron, das auf verschiedenen Ebenen die glomeruläre Permeabilität für Proteine erhöht. Eine Blockade senkt bei Patienten mit diabetischer und nicht-diabetischer Nierenerkrankung die Proteinurie massiv, wie ein Cochrane-Review zeigte. In der ARTS-DN-IIb-Studie konnte dieser Effekt auch für Finerenon, einen neuen, in der Entwicklung befindlichen nicht-steroidalen, selektiven MR-Antagonisten, gezeigt werden; die geringe Erhöhung des Serumkaliums und den leichten initialen GFR-Abfall betrachtete Prof. Mann als vertretbar. Die für 2020 erwarteten Ergebnisse der derzeit laufenden Phase III-Studien FIDELIO- und FIGARO mit komplementären renalen und kardiovaskulären Endpunkten bei über 13.000 Patienten mit T2DM und Albuminurie +/- reduzierter GFR hielt Prof. Mann für „sehr wichtig für die Nephrologie und unsere Patienten“.

Im dritten Vortrag von Prof. M. Schneider (Nürnberg) zur Versorgungswirklichkeit der RAAS-Hemmung bei Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion wurden Ergebnisse über vier Jahre Beobachtungszeit aus der GCKD-Studie vorgestellt. Sie ist die weltweit größte prospektive CKD-Kohortenstudie. Die Daten von 2.931 Patienten unter nephrologischer Betreuung zeigen als häufigste Ursachen der Nierenerkrankung vaskulär-hypertensive Erkrankungen sowie Diabetes mellitus. Die mittlere eGFR betrug 46 ml/min/1,73 m², praktisch alle Patienten hatten eine Hypertonie, ca. ein Drittel einen Diabetes mellitus (DM) und ca. ein Drittel eine manifeste Proteinurie. Dominante Indikationen für RAAS-Hemmstoffe waren proteinurische Nephropathie und DM. Es wurden unabhängig von CKD-Stadium oder Indikation 70 - 80 % der Patienten mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-Rezeptorantagonisten behandelt. Der geringe Anteil der Patienten mit dualer Therapie sank über die Zeit weiter, offenbar aufgrund der in 2008 publizierten ONTARGET-Studienergebnisse. Prof. Schneider bewertete diese Ergebnisse als „sicher nicht schlecht, aber auch nicht perfekt“. Nur 5 - 9 % Patienten erhielten Mineralocorticoid-Rezeptorantagonisten, selbst bei bestehender Indikation wie Herzinsuffizienz. Diese Ergebnisse bestätigen Daten aus internationalen Studien wie der CKDopps-Registerstudie.

Dies ist eine Information der Bayer Vital GmbH, Leverkusen

DFG FÖRDERT NEPHROLOGISCHEN SONDERFORSCHUNGSBEREICH FÜR WEITERE VIER JAHRE

Der Sonderforschungsbereich (SFB) 1192 „Immune-Mediated Glomerular Diseases“ des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) wird weitere vier Jahre gefördert. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) hat hierfür jetzt elf Millionen Euro bewilligt. Ziel des SFBs ist es, mehr über Entstehen und Fortschreiten entzündlicher Nierenerkrankungen zu erfahren sowie die Entwicklung neuer Therapien auf den Weg zu bringen.

Der Sonderforschungsbereich 1192 steht unter Federführung der UKE-Wissenschaftler Prof. Dr. Ulf Panzer und Prof. Dr. Tobias B. Huber aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik des UKE. Gemeinsam mit etwa 25 Ärzten und Grundlagenforschern aus dem UKE arbeiten sie in dem SFB daran, die Mechanismen von entzündlichen Nierenerkrankungen durch Anwendung und Etablierung modernster Techniken besser zu verstehen. Im Fokus ihrer Anstrengungen steht, neue Behandlungskonzepte für autoimmune Nierenerkrankungen zu entwickeln, um langfristig das Auftreten einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz effektiver verhindern zu können.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat den Sonderforschungsbereich im November 2015 bewilligt und zunächst mit 9,6 Millionen Euro gefördert. Jetzt konnten die Forscherinnen und Forscher für die zweite Förderphase, die am 1. Januar 2020 beginnt, weitere elf Millionen Euro einwerben. Aus dem UKE sind neben der III. Medizinischen Klinik noch die I. Medizinische Klinik sowie die Institute für Immunologie, Experimentelle Immunologie und Hepatologie, Pathologie, Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin sowie Zelluläre und Integrative Physiologie beteiligt. Weitere Projektpartner sind die Universitätskliniken Bonn und Jena.

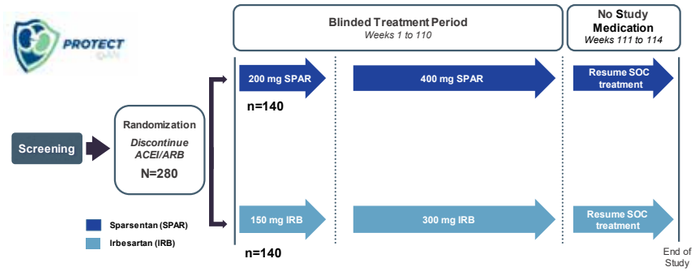
„Wir verstehen die molekularen und immunologischen Prozesse bei autoimmunen Nierenerkrankungen heute besser als noch vor einigen Jahren. In absehbarer Zeit können wir individuell zugeschnittene Behandlungen anbieten, die effektiver sind und weniger Nebenwirkungen aufweisen als bisher zur Verfügung stehende Therapien“, sagt Prof. Dr. Tobias B. Huber, Direktor der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik. Prof. Huber gilt als einer der international führenden Experten für Nierenerkrankungen. Er leitet die III. Medizinische Klinik seit 2017 und hat die gemeinsame Sprecherfunktion des SFB mit Prof. Dr. Ulf Panzer von seinem Vorgänger, Prof. Dr. Rolf A. K. Stahl (emeritiert), übernommen.

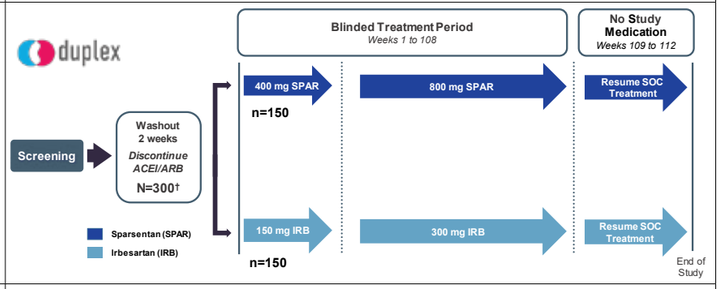
Kontakt für Rückfragen

Prof. Dr. Ulf Panzer
III. Medizinische Klinik und Poliklinik | Translationale Immunologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
panzer@uke.de

Prof. Dr. Tobias B. Huber
III. Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
t.huber@uke.de

REKRUTIERENDE NEPHROLOGISCHE STUDIEN

Indikation IgAN	
Studienziel	Bestimmung der Wirkung von Sparsentan (dualer Endothelin- und Angiotensin-Rezeptorblocker) auf die Proteinurie und die Erhaltung der Nierenfunktion im Vergleich mit einer Angiotensin-Rezeptorblocker (Irbesartan) in der IgA-Nephropathie, sowie die Beurteilung der Sicherheit.
Design	Globale phase III: randomisiert, kontrolliert, doppelblind, mulitzentrisch
Studien-Beginn	Oktober 2019
Studien-Ablauf	
Förderer	Retrophin, Inc., San Diego, USA
Geplantes Rekrutierungs-Ende	Ende 2020
Ansprechpartner	Prof. Dr. Jürgen Floege Universitätsklinikum Aachen jfloege@ukaachen.de oder medinfo@retrophin.com
EudraCT Number:	2017-004605-41
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT03762850
Zentrale Einschlusskriterien	▪ Biopsie gesicherte IgA Nephropathie ▪ Stabile RAS-Blockade über 12 Wochen mit mindestens der Hälfte der maximal zugelassenen Dosierung ▪ ≥ 1 g/Tag Proteinurie im Screening ▪ eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² im Screening ▪ Alter > 18 Jahren
Wichtigstes Ausschlußkriterium	▪ Sekundäre IgA Nephropathie ▪ Systemische Immunsuppression (über mehr als 2 Wochen) in den vorausgehenden 6 Monaten ▪ Organtransplantation
Endpunkte	▪ Primärer Endpunkt: Änderung von UP/C gegenüber dem Ausgangswert in Woche 36 ▪ Sekundärer Endpunkt: Veränderung der eGFR über eine Zeitraum von 104 Wochen

Indikation FSGS	
Studienziel	Bestimmung des Langzeit nephroprotektiven Potentials einer Behandlung mit Sparsentan (dualer Endothelin- und Angiotensin-Rezeptorblocker) im Vergleich zu einer Angiotensin Rezeptor Blockade bei Patienten mit FSGS, sowie die Beurteilung der Sicherheit
Design	Globale phase III: randomisiert, kontrolliert, doppelblind, mulitzentrisch
Studien-Beginn	Oktober 2019
Studien-Ablauf	
Förderer	Retrophin, Inc., San Diego, USA
Geplantes Rekrutierungs-Ende	Ende 2020
Ansprechpartner	Prof. Dr. Marcus J Moeller Universitätsklinikum Aachen mmoeller@ukaachen.de oder medinfo@retrophin.com
EudraCT Number:	2016-00514123
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT03493685
Zentrale Einschlusskriterien	▪ Biopsie gesicherte FSGS oder genetisch gesicherte Mutation in einem Podozytenprotein, welches mit einer FSGS assoziiert ist ▪ ≥ 1,5 g/g Kreatinin Proteinurie ▪ eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m^2 ▪ Alter 18 - 75 Jahre
Wichtigstes Ausschlußkriterium	▪ Sekundäre FSGS ▪ Typ 1 oder unkontrollierter Typ 2 Diabetes mellitus ▪ Organtransplantation
Endpunkte	▪ Primärer Endpunkt: Steigung der eGFR von Woche 6 bis 108 ▪ Surrogat Wirksamkeitsendpunkt: Anteil der Patienten die eine UP/C ≤ 1.5 g/g und eine 40 % Reduktion der UP/C im Vergleich zum Ausgangswert in Woche 36 erreichen

NEUE REGISTER

Hantavirus-Register – HantaReg: Eine neue Plattform für epidemiologische und klinische Studiender Hantaviruserkrankungen

Der Einfluss spezifischer Infektionserkrankungen, wie beispielweise Hantavirus-Infektionen, die ein akutes Nierenversagen verursachen, ist schlecht verstanden. Dennoch ist die nationale Überwachung aufgrund von steigenden Inzidenzraten und von einer sich verändernden Speziesdistribution von Hantaviren sowie aufgrund von neuen Einblicken in den Krankheitsverlauf von großer Bedeutung. Getriggert durch diese beunruhigenden Trends wurde als neues Pilot-Projekt das Hantavirus-Register – HantaReg – installiert, um die interdisziplinäre Forschung an Hantavirus-Erkrankungen, wie die Nephropathia epidemica, das hämorrhagischen Fieber mit renalem Syndrom und das Hantavirus-assoziierte kardiopulmonale Syndrom, zu vereinfachen.

HantaReg beinhaltet einen elektronischen Prüfbogen und ist auf der Internetplattform clinicalsurveys.net, die die Richtlinien der allgemeinen Datenschutz-Verordnung berücksichtigt, durch spontanverschlüsselte Kommunikation zu erreichen. Informationskategorien, die in HantaReg dokumentiert werden, beinhalten Demographien, vorbestehende Erkrankungen, klinischen Zeichen und Symptome, das diagnostische und therapeutische Vorgehen sowie Outcome. HantaReg ist eine neue, einsatzbereite Registerplattform für klinische und epidemiologische Studien sowie für Ausbruchsituationen. Daher ermöglicht HantaReg das Monitoring von sich lokal und national stetig verändernden Epidemiologien und Ausbruchsituationen sowie des Krankheitsverlaufes der Hantavirusinfektion. Durch die standardisierte Analyse des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens kann HantaReg zu Verbesserungen im Patientenmanagement bei Hantavirus-Infektionen beitragen.

Da Hantavirus-Infektionen seltene Erkrankungen sind, ist eine nationale Kollaboration in Deutschland von großer Bedeutung. Alle Nephrologen werden daher gebeten, sich bei Interesse an kidneyinfection@uk-koeln.de zu wenden, damit der zur Dokumentation von Patientenfällen benötigte Account für HantaReg erstellt werden kann.

Leptospirose-Register – LeptoScope: Ein neues Register für Leptospirose-Infektionen

Die invasive Leptospirose ist eine seltene, weltweite Zoonose verursacht durch pathogene Leptospira spp. mit häufigen Infektionen der Nieren und konsekutivem akuten Nierenversagen. Da die Inzidenz der invasiven Leptospirose ansteigt, ist eine nationale Überwachung der Epidemiologie, Speziesdistribution und Krankheitsverläufe notwendig. Deshalb wurde das Leptospirose-Register – LeptoScope – installiert.

LeptoScope beinhaltet einen elektronischen Prüfplan und benutzt die mit den allgemeinen Datenschutzrichtlinien kompatible Internetplattform clinicalsurveys.net. LeptoScope kann von jedem Browser weltweit durch verschlüsselte Kommunikation erreicht werden. Informationskategorien, die in LeptoScope dokumentiert werden, sind Patientendemographie, vorbestehende Erkrankungen, klinische Zeichen und Symptome, mikrobiologische Diagnostika, bildgebende Verfahren, intensivmedizinische Betreuungen, antibiotische und diuretische Therapien, Nierenersatzverfahren sowie Outcome. Außerdem ermöglicht LeptoScope das Monitoring der sich stetig verändernden Epidemiologie und von Ausbruchsituationen der invasiven Leptospirose auf nationaler, aber auch globaler Ebene. Durch die standardisierte Analyse des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens kann LeptoScope zu Entwicklungen von Diagnose- und Therapiealgorithmen beitragen.

Da die invasive Leptospirose in Deutschland eine seltene Erkrankung darstellt, ist eine nationale Zusammenarbeit von großer Bedeutung. Alle Nephrologen werden daher gebeten, sich bei Interesse an kidneyinfection@uk-koeln.de zu wenden, damit der zur Dokumentation von Patientenfällen benötigte Account für LeptoScope erstellt werden kann.

KONTAKTDATEN DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR NEPHROLOGIE

Vorstand der DGfN

Präsident
Prof. Dr. Jan C. Galle
Märkische Kliniken GmbH
Klinikum Lüdenscheid
Tel.: 02351 463491
j.galle@klinikum-luedenscheid.de

Vizepräsidenten
Dr. Manfred Grieger
Praxis für Nieren- und Hochdruck-krankheiten
Tel.: 02651 901880
grieger@dialyse-mayen.de

Prof. Dr. Marion Haubitz
Klinikum Fulda gAG
Medizinische Klinik III
Tel.: 0661 845451
marion.haubitz@klinikum-fulda.de

Prof. Dr. Hermann Pavenstädt
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Allg. Innere Medizin sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie
Tel.: 0251 8347516
Hermann.Pavenstaedt@ukmuenster.de

Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Institut für Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie
Tel.: 069 63016951
pfeilschifter@em.uni-frankfurt.de

Akademie für Fort- und Weiterbildung Nieren- und Hochdruckkrankheiten

Geschäftsführer
Prof. Dr. Reinhard Brunkhorst

Geschäftsstelle
Seumestr. 8
10245 Berlin
Tel.: 030 52137273
Fax: 030 52137274
www.akademie-niere.de
info@akademie-niere.de

Verband der leitenden Kranken-hausärztinnen und -ärzte in der Nephrologie (VLKN)

Vorsitzender
Prof. Dr. Martin K. Kuhlmann
Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Tel.: 030 130231322
martin.kuhlmann@vivantes.de

Verband der universitären Leiter in der Nephrologie (UNI)

Vorsitzender
Prof. Dr. Thomas Benzing
Universitätsklinikum Köln
Tel.: 0221 4784480
thomas.benzing@uk-koeln.de

Sitz der Gesellschaft: Heidelberg

Geschäftsstelle

Geschäftsführer
RA Holger Tacke
gs@dgfn.eu

Geschäftsstellenleiterin
Stefanie Sahr
gs@dgfn.eu

Mitgliederbetreuung
Steven Günther
gs@dgfn.eu

Seumestr. 8
10245 Berlin
Tel.: 030 52137269
Fax: 030 52137270
www.dgfn.eu

Presse

Pressesprecherin
Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Nephrologie, Rheumatologie und klinische Immunologie
julia.weinmann-menke@unimedizin-mainz.de

Pressestelle
albersconcept
Dr. Bettina Albers
Jakobstraße 38
99423 Weimar
Tel.: 03643 776423
Fax: 03643 776452
albers@albersconcept.de
www.albersconcept.de

© RobertBrightpaul, istockphoto.com

Die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie wünscht Ihnen ein frohes Weihnachtsfest und ein gesundes neues Jahr!

Frohe Weihnachten

wünscht Fresenius Medical Care GmbH

Ein herzliches Dankeschön für das entgegengebrachte Vertrauen im vergangenen Jahr.

Wir wünschen schöne Feiertage und
ein gesundes neues Jahr 2020.

FRESENIUS
MEDICAL CARE

Fresenius Medical Care GmbH · 61346 Bad Homburg
www.FreseniusMedicalCare.de