

KONGRESSNACHLESE

42. Nephrologisches Seminar Heidelberg 15.–17. März 2018



Progression der chronischen Nierenschädigung ohne Proteinurie: DKK3 als zusätzlicher Verlaufsmarker

Wie Prof. Dr. Danilo Fliser, Homburg/Saar, ausführte, ist nach allgemeiner Auffassung die klassische Pathogenese einer progressiven chronischen Nierenerkrankung (CKD) durch Albuminurie/Proteinurie und GFR-Verlust gekennzeichnet. Bei vielen Patienten mit progressiver CKD kommt es jedoch nicht zu einer höhergradigen Albuminurie/Proteinurie, häufig nicht einmal bis zum Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz. Typisch ist das z. B. für Patienten mit interstitiellen Nierenerkrankungen wie ADTKD („autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease“) [1]. Aber auch viele Patienten mit z. B. diabetischer Nephropathie weisen gemäß aktuellen Erhebungen [2] trotz GFR-Abfall keine erhöhten Eiweißwerte im Urin auf, und sogar bei Typ-1-Diabetikern besteht oft keine Korrelation zwischen Proteinurie und CKD-Progression [3].

Das pathomorphologische Korrelat einer fortschreitenden Nierenschädigung ist die tubulointerstitielle Fibrose, deren Mechanismen derzeit intensiv erforscht werden. Geschädigte Tubuluszellen produzieren verschiedene Zytokine, die einerseits regenerative Prozesse steuern, andererseits aber auch eine tubulointerstitielle Fibrose vorantreiben können. Über den bekannten Wnt-Signalweg (Signalweg der Zelldifferenzierung und Proliferation/Regeneration) kann es in den frühen Stadien der Aktivierung zu regenerativen

Prozessen kommen, eine kontinuierliche Wnt-Aktivierung dagegen ist ungünstig und mündet in einer tubulointerstitiellen Fibrose [4,5]. Modulatoren der Signalkette sind u. a. DKK-(Dickkopf-)Proteine, die auf den sogenannten kanonischen Wnt-Signalweg wirken.

Das profibrotische Glykoprotein DKK3 wird unter Stressbedingungen von Tubuluszellen sezerniert. In tierexperimentellen CKD-Modellen und bei Patienten mit bioptisch gesicherter CKD fand sich eine starke Korrelation zwischen der DKK3-Konzentration im Urin und der Ausprägung einer tubulointerstitiellen Fibrose [6]. DKK3 im Urin kann somit als Biomarker für tubulären Stress sowie eine fortschreitende tubulointerstitielle Fibrose verwendet werden. Die DKK3-Bestimmung hat folglich einen erheblichen Zusatznutzen für das Monitoring progredienter CKD-Patienten, insbesondere jener mit nicht proteinurischer Nephropathie. Darüber hinaus ist DKK3 ein potenzielles neues Therapietarget. In ersten tierexperimentellen Studien konnte mit gegen DKK3 gerichteten Antikörpern ein Stillstand der tubulointerstitiellen Fibrose erreicht werden [6].

- [1] Eckardt KU, Alper SL, Antignac C et al.: *Kidney Int* 2015; 88 (4): 676–83.
- [2] Porrini E, Ruggenenti P, Mogensen CE et al.: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3 (5): 382–91.
- [3] Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B et al.: *Kidney Int* 2010; 77 (1): 57–64.
- [4] Zhou D, Tan RJ, Fu H et al.: *Lab Invest* 2016; 96 (2): 156–67.
- [5] Liu BC, Tang TT, Lv LL et al.: *Kidney Int* 2018; 93 (3): 568–79.
- [6] Federico G, Meister M, Mathow D et al.: *JCI Insight* 2016; 1 (1): e84916.

Renale Nebenwirkungen neuer Tumormedikamente: Nephrologische Mitbetreuung ist ratsam

Bei Krebstherapien ist die Nierenfunktion oft prognoserelevant, daher ist die Frage der renalen Nebenwirkungen wichtig. Häufige Nebenwirkungen neuerer Anti-VEGF-Therapien sind Entwicklung/Aggravierung einer Hypertonie, Proteinurie und GFR-Abnahme. Bei deren Häufigkeit gibt es allerdings substanzspezifische Unterschiede, wie Prof. Dr. Martin Zeier, Heidelberg, ausführte: Eine Hypertonie trat bei 37% der mit Thyrosinkinase-Inhibitoren (TKI, wie Sunitinib, Sorafenib, Imatinib) behandelten Patienten auf [1], aber nur bei einem Viertel der mit dem gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF gerichteten Antikörper Bevacizumab behandelten Patienten. Eine Proteinurie trat unter TKI bei 21% der Patienten auf, unter Bevacizumab bei 18%. Die Ursache dafür liegt in der Bedeutung des VEGF für die Intaktheit glomerulärer und interstitieller Nierenstrukturen. Eine Anti-VEGF-Therapie führt zu Veränderungen der Podozyten, der glomerulären Endothelfensterung bzw. der Schlitzmembran. Das Bild entspricht einer thrombotischen Mikroangiopathie. Es können Tubulusnekrosen und eine interstitielle Nephritis auftreten, die auf Steroide meist gut ansprechen.

Auch die neue Substanzgruppe der Checkpoint-Inhibitoren geht mit renalen Nebenwirkungen einher. Als Immun-Checkpoints werden Schaltstellen immunologischer Signalwege bezeichnet, bei Malignomen sind oftmals die Checkpoints PD1 und CTLA4 hochreguliert [2]. Eine PD1- oder CTLA4-Blockade (z.B. mit Nivolumab, Pembrolizumab oder Ipilimumab) fördert die körpereigene Immunabwehr gegen Tumorzellen. Diese Medikamente sind für bestimmte Tumoren bereits zugelassen, insbesondere im metastasierenden Stadium [3]. Oft kommt es unter der Therapie zum Kreatininanstieg, zu interstitieller Nephritis (Hämaturie bei 16%, Leukozyturie 68%, Eosinophilie 21%) und bei 11% zur Hypertonie. Eine akute Nierenschädigung ist zwar selten (ca. 2%, Dialyse bei 0,6%) [4], dennoch ist eine nephrologische Mitbetreuung dieser Patienten von Anfang an ratsam.

[1] Semeniuk-Wojtaś A, Lubas A, Stec R et al.: *Int J Mol Sci* 2016; 17 (12).

[2] Ribas A.: *NEJM* 2012; 366 (26): 2517-9.

[3] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al.: *NEJM* 2012; 366 (26): 2443-54.

[4] Wanchoo R, Karam S, Uppal NN et al.: *Am J Nephrol* 2017; 45 (2): 160-69.

Polypharmazie bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Polypharmazie wird unterschiedlich definiert. Oftmals wird von Polypharmazie gesprochen, wenn ein Patient mindestens fünf Medikamente einnimmt. Der Begriff dient einer wertfreien Feststellung, er beschreibt keine Übermedikation (unnötige/inadäquate Substanzen). Dennoch steigen ab dieser Anzahl die Risiken. Zu den möglichen Nebenwirkungen kommen noch

vielfältige mögliche Wechselwirkungen hinzu. Eine Studie untersuchte das Konzept des „Deprescribing“ bei Dialysepatienten [1]. Gemeint ist das bewusste Absetzen von Medikamenten. Dafür wurde ein Algorithmus entwickelt, angewandt und überprüft, den Prof. Dr. David Czock, Heidelberg, vorstellte.

Ziele des „Deprescribing“ sind eine Risikoreduktion sowie eine bessere Adhärenz bei geringerer Medikamentenzahl. Das Prozedere erfordert neben einer klaren Strukturierung genug Zeit – unerlässlich ist das Patientengespräch über mögliche Folgen. Nur so kann der Patient die Entscheidung mittragen.

Zunächst müssen aus der vollständigen Medikamentenliste die für ein „Deprescribing“ geeigneten Präparate identifiziert werden. Nach Überprüfung auf fortbestehende Indikationen erfordert eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung gute Kenntnisse über die substanzspezifische Evidenzlage. Zu entscheiden ist auch, ob ein Ausschleichen oder ein sofortiges Absetzen angestrebt wird und welche Parameter (Wirksamkeit, Sicherheit) überwacht werden müssen. Der Prozess beginnt dann mit einer Dokumentation dieser Parameter über zwei Wochen und ggf. Optimierung nicht pharmakologischer Maßnahmen. Anschließend erfolgen das Ausschleichen/Absetzen und eine engmaschige Überwachung der Parameter über zwei bis vier Wochen.

In der genannten Studie (171 Patienten) wurde ein „Deprescribing“ von Chinin, Diuretika, Alpha-1-Blockern, Statinen und Protonenpumpen-Blockern (PPI) untersucht. Bei Chinin gibt es ernste Risiken wie Herzrhythmusstörungen, Seh- und Hörstörungen sowie Thrombozytopenie. Diuretika, die nicht helfen, die Restdiurese zu erhalten, konnten bei 8 von 31 Patienten dauerhaft abgesetzt werden. Alpha-Blocker konnten bei allen drei geeigneten Patienten (von insgesamt 14) dauerhaft entfallen. Eine PPI-Therapie konnte dauerhaft bei 12 von 40 geeigneten Patienten (von insgesamt 86 Patienten unter PPI) abgesetzt werden. Eine Reduktion der Statine war hingegen kaum möglich, da die Kriterien sehr eng gefasst waren. Statine haben bei Dialysepatienten, wenn sie neu als Primärprävention angesetzt werden, keinen Nutzen. Zum Nutzen in der Sekundärprävention fehlen Daten. Eine kürzlich veröffentlichte, retrospektive Studie spricht für einen möglichen Nutzen von Statinen bei Dialysepatienten nach einem akuten Myokardinfarkt [2]. Nach Anwendung des Algorithmus konnte das Statin in der vorliegenden Studie nur bei einem von 95 Patienten abgesetzt werden [1].

[1] McIntyre C, McQuillan R, Bell C et al.: Targeted Deprescribing in an Outpatient Hemodialysis Unit: A Quality Improvement Study to Decrease Polypharmacy. *Am J Kidney Dis* 2017; 70 (5): 611.

[2] Chung CM, Lin MS, Chang CH et al.: Moderate to high intensity statin in dialysis patients after acute myocardial infarction: A national cohort study in Asia. *Atherosclerosis* 2017; 267: 158-166.

Update Glomerulonephritis

Prof. Dr. Jürgen Floege, Aachen, fasste die neuesten Forschungsergebnisse zur Glomerulonephritis zusammen.

Bei der *IgA-Nephritis* kommt es zur mesangialen Ablagerung von galaktosedefizientem IgA, dessen Nachweis mit einem neu entwickelten spezifischen Antikörper deutlich erleichtert werden kann [1]. 25% der Patienten mit isolierter Mikrohämaturie (und [fast] normaler GFR bzw. Protein-Ausscheidung) haben einen progredienten Verlauf, doch nur 5% erreichen eine CKD 4-5D [2]. Welche Patienten das sind, lässt sich jedoch bisher nicht vorhersagen. Histologisch korreliert eine ausgeprägte Halbmondbildung mit der Klinik, allerdings finden sich Halbmonde selbst bei Patienten mit isolierter Mikrohämaturie, so dass klinische Entscheidungen auf dem klinischen Verlauf und nicht der Histologie basieren sollten [3, 4]. In Hinblick auf die Therapie gab es keine positiven Ergebnisse: Die TESTING-Studie untersuchte die IgAN-Therapie mit oralen Steroiden, musste 2017 aber abgebrochen werden, da es unter Prednisolon zu einer Häufung von z. T. letalen Infektionen kam [5]. Vielversprechend ist die NEFIGAN-Studie [6], die derzeit die Therapie mit speziell verkapseltem Budesonid untersucht, das gezielt im terminalen Ileum eine mukosale Immunmodulation bewirken soll.

Bei der Therapie der *idiopathischen MGN* bestätigte eine neue Studie, dass Rituximab mit einem deutlich überlegeneren Sicherheitsprofil gegenüber Cyclophosphamid einhergeht, so dass RTX künftig in die Erstlinientherapie aufrücken könnte [7]. Interessant ist zudem eine chinesische Studie [8], der zufolge die Feinstaubbelastung möglicherweise eine auslösende Rolle für die Pathogenese der membranösen Glomerulonephritis (MGN) darstellt.

Die KDIGO-Leitlinie zur Primärtherapie der *fokal-segmentalen Glomerulosklerose (FSGS)* empfiehlt eine hohe Steroiddosis (1 mg/kg/d) über vier bis zu 16 Wochen. Neuere Studien ergaben nun deutliche Vorteile (gleiche Wirkung, weniger Nebenwirkungen) einer Kombination von Calcineurinhemmern (Tacrolimus) plus Steroid gegenüber der Steroidmonotherapie



[9]. Als steroidsparendes Medikament bei Kindern mit rezidivierendem nephrotischen Syndrom wurde in einer aktuellen Studie erfolgreich das Antihelminthikum Levamisol eingesetzt; die rezidivfreien Intervalle verlängerten sich – vor allem in Indien – signifikant [10].

Die seltene *fibrilläre Glomerulonephritis* war bisher diagnostisch schwierig zu erfassen, wie Professor Floege hervorhob. Kürzlich wurde jedoch erstmals ein Autoantigen identifiziert, das Protein DNAJB9, das einen hoch spezifischen Biomarker der Erkrankung darstellt [11, 12].

- [1] Suzuki H, Yasutake J, Makita Y et al.: *Kidney Int* 2018; 93 (3): 700-5.
- [2] Knoop T, Vikse BE, Mwakimonga A et al.: *NDT* 2017; 32 (11): 1841-50.
- [3] Haas M, Verhave JC, Liu ZH et al.: *JASN* 2017; 28 (2): 691-701.
- [4] Liu H, Peng Y, Liu H et al.: *Am J Nephrol* 2012; 36 (4): 377-85.
- [5] Lv J, Zhang H, Wong MG et al.: *JAMA* 2017; 318 (5): 432-42.
- [6] Fellström BC, Barratt J, Cook H et al.: *Lancet* 2017; 389 (10084): 2117-27.
- [7] van den Brand JA, Ruggenenti P, Chianca A et al.: *JASN* 2017; 28 (9): 2729-37.
- [8] Xu X, Wang G, Chen N et al.: *JASN* 2016; 27 (12): 3739-46.
- [9] Li X, Liu Z, Wang L et al.: *JASN* 2017; 28 (4): 1286-95.
- [10] Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC et al.: *Kidney Int* 2018; 93 (2): 510-18.
- [11] Dasari S, Alexander MP, Vrana JA et al.: *JASN* 2018; 29 (1): 51-6.
- [12] Andeen NK, Yang HY, Dai DF et al.: *JASN* 2018; 29 (1): 231-39.

Neues zum Thema Gefäßzugang

Wie Prof. Dr. Heimanot Wasse, Chicago/USA, ausführte, sind Gefäßzugangskomplikationen teuer und aufwändig: Sie allein beanspruchen etwa 30% der Arbeitszeit von US-Nephrologen. In den USA werden noch immer verhältnismäßig viele Patienten über Katheter dialysiert [1], was jedoch mit einem schlechteren Outcome einhergeht. Deshalb muss es ein wesentliches Ziel sein, die Anzahl von AV-Zugängen zu erhöhen. Prof. Wasse stellte in ihrem Vortrag innovative Konzepte und Techniken vor, mit denen Patienten, bei denen die Anlage einer AV-Fistel nicht möglich ist, versorgt werden können.

Große Fortschritte hat das Bioengineering von Gefäßen gemacht, Blutgefäße können heute aus Gewebe des Patienten auf Polymer-Gerüsten gezüchtet werden – Ergebnis sind widerstandsfähige, nicht-immunogene Neugefäße, die sich für den Dialysezugang eignen. Derzeit läuft eine erste Phase-3-Studie, die HUMANITY-Studie, zur Überprüfung der Langlebigkeit und der Infektions- und Interventionsraten. Die Rekrutierungsphase konnte bereits abgeschlossen werden. Auch synthetische AV-Grafts werden derzeit getestet.

Relativ neu sind darüber hinaus sogenannte gefäßverstärkende Instrumente: VasQ™ beispielsweise, eine Art „Gefäß-Korsett“, wurde entwickelt, um die Reifungs- und Offenheitsrate von AV-Fisteln zu verbessern. Erste prospektive Studien laufen bereits. Nicht zuletzt können auch medikamentenbeschichtete Ballons – derzeit noch – „off label“ eingesetzt werden, um den Dialysezugang offenzuhalten.

- [1] Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ et al.: (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (10): 3219-26.

Aktuelle klinische Studien 2017/2018

Die wegweisendsten Studien der letzten zwölf Monate fasste Prof. Dr. Jan C. Galle, Lüdenscheid, zusammen:

Moderne Antidiabetika bei diabetischer Nephropathie

In der Folgeanalyse EMPA-REG-Outcome-Studie zum renalen Outcome [1] beim Vorliegen einer diabetischen Nephropathie zeigte sich unter Empagliflozin eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und darüber hinaus eine signifikant geringere Progression des Nierenfunktionsverlustes. Die Risikoreduktion betrug 39% für den kombinierten Endpunkt (Aufreten von Makroalbuminurie, Verdopplung des Serumkreatinins, Dialysebeginn oder renal bedingte Mortalität). Die Folgeanalyse der CANVAS-Studie [2] bestätigte die Ergebnisse auch für Canagliflozin im Sinne eines Klasseeffektes der SGLT2-Hemmer, auch wenn der Benefit etwas geringer ausgeprägt war. Ungeklärt ist hier allerdings die etwas höhere Amputationsrate bei den Patienten. Ob dieses Ergebnis Bias-bedingt war, wird die DECLARE-Studie zu Dapagliflozin klären, die möglicherweise schon dieses Jahr zu erwarten ist.

Hydrisierung zur Prophylaxe der Kontrastmittel-nephropathie?

Patienten mit kardialen und nephrologischen Grund- oder Begleiterkrankungen haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein kontrastmittelinduziertes Nierenversagen (KIN). Seit über 20 Jahren wird daher generell bei Kontrastmitteluntersuchungen vor und nach der Applikation eine Hydrisierung mit NaCl 0,9% empfohlen. Eine Non-Inferiority-Studie [3] überprüfte dieses Dogma prospektiv randomisiert an 660 Patienten. Die Ergebnisse in der Gruppe ohne prophylaktische Hydrisierung erwiesen sich gegenüber einer leitlinien-gerechten Hydrisierung nicht unterlegen (KIN 2,6% vs. 2,7%) und war kostengünstiger. Bei 5,5% der hydrierten Patienten traten dagegen hydrierungsassoziierte Komplikationen auf.

Trinkmenge – wie viel ist genug?

Ebenfalls verblüffende Ergebnisse ergab eine randomisiert kontrollierte Studie an neun kanadischen Zentren [4]. So führte die Trinkmengen-Erhöhung um täglich 1–1,5 Liter über zwölf Monate zu keinen signifikanten Unterschieden gegenüber der Kontrollgruppe (Beibehaltung der bisherigen Trinkmenge) hinsichtlich GFR, Albuminurie, Kreatinin-Clearance sowie des Wohlbefindens. Zusammenfassend sollten sich Gesunde bezüglich der Trinkmengen an ihrem Durstgefühl orientieren. Bei Patienten mit kardialen oder renalen Erkrankungen sind Volumenüberladungen in der Regel eher nachteilig – die Herausforderung ist, die individuelle Balance zwischen ausreichender Hydrisierung und Exsikkose zu finden.

Antikoagulation bei Dialyse und Vorhofflimmern

Mit abnehmender Nierenfunktion steigen sowohl das Apoplexrisiko als auch das Risiko für Vorhofflimmern (VHF) an. Ein VHF erhöht das Schlaganfallrisiko weiter. Wegen des ebenfalls zunehmenden Blutungsrisikos ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis für antikoagulierte Dialysepatienten bislang nicht ausreichend abschätzbar. Bisherige prospektive Studien zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) haben CKD-4/5-Patienten ausgeschlossen. Die sogenannten NOAK (Non-Vitamin-K-Antikoagulanzen) sind bei CKD 4–5 problematisch bzw. nicht zugelassen. Eine aktuelle Studie [5] ergab für den generellen Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten bei Dialysepatienten mit VHF keine Vorteile hinsichtlich der Mortalität. Da aber unklar ist, für welche dieser Patienten eine Antikoagulation überhaupt von Nutzen sein kann, ist von einem „confounding by indication“ auszugehen. Weitere Studien sind notwendig.

[1] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al.: N Engl J Med 2016; 375: 323–34.

[2] Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V et al.: Circulation 2018; 137 (4): 323–34.

[3] Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ et al.: Lancet 2017; 389: 1312–22.

[4] Clark W et al.: Effect of Drinking More Water on Kidney Function Decline in Adults with CKD: A Randomized Clinical Trial. ASN 2017, FR-P01068.

[5] Voskamp PWM, Rookmaaker MB, Verhaar MC et al.: Nephrol Dial Transplant 2018; 33 (1): 170–76.

Autoren:

Dr. phil. Bettina Albers, albersconcept
Dr. med. Martina Fliser, Limbach Gruppe

Bildnachweis:

www.fotolia.de, © eyetronic, Dr. R. Friedel
Stand: Mai/2018

Ihr Ansprechpartner:
E-Mail: nephrologie@limbachgruppe.com