

NEPHRO Script

Interdisziplinäre Fortbildungsreihe der
Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

25. JAHRGANG/NR. 3/2022



Harnsediment manuell
Alles andere als obsolet

Point-of-Care-Utraschall
Einzug in den klinischen Alltag

aHUS
Anspruchsvolle Differenzialdiagnostik

Hot Topics in Diagnostik & Therapie

Der differenzierende nephrologische Blick

Parsabiv® – die effektivere Therapie mit Verringerung der Tablettenlast durch i.v. Gabe^{1,5}

- **Stärkere Wirksamkeit vs Cinacalcet –**

Durch klinische Studien belegt und in der täglichen Praxis bestätigt^{1,2,5,7}

- **Weniger Wechselwirkungen –**

Parsabiv® wird nicht durch CYP450 metabolisiert *^{3,5,6}

- **Bessere Verträglichkeit –**

Weniger gastrointestinale Beschwerden in der täglichen Praxis⁴

- **Hohe Compliance –**

i. v. Gabe am Ende der Dialyse Sitzung – keine Tablettenlast^{5,6}



► SIE HABEN ES IN DER HAND!

AMGEN®

Nephrologie

* Die gleichzeitige Anwendung von anderen Ca-senkenden Arzneimitteln (z. B. Mimpara®) sollte vermieden werden (erhöhtes Hypokalzämierisiko).

1 Block GA et al. JAMA 2017;317(2):156–164 | **2** Vergleichsstudie¹ 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). | **3** Ogu CC et al. Pharmacology Notes. 2000; 13(4): 421–423.

4 Russo D et al. J Clin Med. 2019; 8, 1066 | **5** Fachinformation Parsabiv® | **6** Fachinformation Mimpara® | **7** Xipell M et al. Blood Purification. 2019; DOI: 10.1159/000496562

INHALT

05 Editorial

FOCUS: DER DIFFERENZIERENDE NEPHROLOGISCHE BLICK

06 Wirklich eine veraltete Untersuchung?

Das manuelle Harnsediment

*Dr. Stefan Scherr,
Prim. Univ.-Prof. PD Dr. Marcus Säemann*

10 Aussagekraft venöser Flussprofile und von Lungenultraschall für das Therapiemanagement

Point-of-Care-Ultraschall in der Nephrologie

Dr. Hannes Diesenberger

14 Diagnostik, Therapie und Zukunftsperspektiven

Komplement-medierte thrombotische Mikroangiopathie als Ursache eines aHUS

Dr. Christof Aigner

16 Post Nierentransplantation

Personalisierung der Immunsuppression mittels Torque-Teno-Virus

*Dr. Frederik Haupenthal, Dr. Konstantin Doberer,
Assoz. Prof. PD Dr. Gregor Bond, PhD*

TOPICS

18 Bei wem, wann und wie?

Kombinierte Nieren-Pankreas-Tx beim dialysepflichtigen Typ-1-Diabetes

*Priv.-Doz. Dr. Christian Margreiter,
Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Franka Messner, PhD*

22 Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister

ÖDTR – Neues zur Dateneingabe, aktuelle Analysen und Publikationen

Dr.ⁱⁿ Julia Kerschbaum, MSc MPH

24 Ernährung als Therapie bei chronischer Nierenerkrankung

Priv.-Doz. Dr. Michael Rudnicki

ENTGELTLICHE EINSCHALTUNGEN

28 Neue Perspektiven bei CKD-assoziiertem Pruritus

31 Difelikefalin (Kapruvia[®])

Erste klinische Erfahrungen aus Innsbruck

IMPRESSUM

Verlag: MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH. **Herausgeber:** Österreichische Gesellschaft für Nephrologie, Prim. Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Marcus Säemann, 6. Medizinische Abteilung mit Nephrologie und Dialyse, Klinik Ottakring, Wien. **Chefredaktion:** Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Marlies Antlanger, Abteilung für Innere Medizin 2, Kepler Universitätsklinikum Linz; Prim. Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Marcus Säemann, 6. Medizinische Abteilung mit Nephrologie und Dialyse, Klinik Ottakring, Wien. **Projektleitung:** Elisabeth Höngschnabel. **Redaktion/Lektorat:** Peter Lex. **Layout/DTP:** Oliver Miller-Aichholz. **Produktion:** Sigrid Redl. **Aboverwaltung:** Alexandra Kogler, abo@medmedia.at. **Cover:** hiran5 – stock.adobe.com. **Druck:** Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. **Druckauflage:** 7.670 Stück im 1. Halbjahr 2022 laut Österreichischer Auflagenkontrolle. **Bezugsbedingungen:** Die Zeitschrift ist zum Einzelpreis von 9,50 Euro plus MwSt. zu beziehen. **Grundsätze und Ziele von NEPHROScript:** Informationen für nephrologisch interessierte Krankenhaus- und niedergelassene Ärzte. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Herausgeber und Medieninhaber übernehmen dafür keine Gewähr. Literatur zu den Fachbeiträgen bei den jeweiligen Autoren. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Entgeltliche Einschaltungen gem. § 26 Mediengesetz fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet. Sie sind natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Ausgewählte Artikel dieser Ausgabe finden Sie auch unter www.medmedia.at zum Download. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die gesetzliche Offenlegung gemäß § 25 MedienG finden Sie unter www.medmedia.at/home/impressum.



INNOVATION IN DER THERAPIE VON ANCA-ASSOZIIERTER VASKULITIS (GPA/MPA)

TAVNEOS®: Der erste und einzige selektive C5aR-Antagonist, der auch bei reduzierter Glukokortikoid (GC)-Gabe eine Remission erreichen und erhalten kann.¹⁻³



TAVNEOS®-kombinierte Therapie:

- Ist gegenüber der GC-kombinierten Therapie in Woche 26 vergleichbar und in Woche 52 überlegen (weniger Rezidive)²
- Ermöglicht eine Verringerung der GC-Dosis bei gleichzeitig wesentlicher Verbesserung der GC-Toxizität²
- Hat ein günstiges Sicherheitsprofil und eine festgelegte orale Dosis, die keine zusätzliche medizinische Überwachung erfordert^{1,2*}



REMISSION ERHALTEN. GCs REDUZIEREN

TAVNEOS® ist in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA).¹ Die Behandlung sollte durch Ärzte mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von GPA oder MPA eingeleitet und überwacht werden.¹

C5a: Komplementkomponente 5a; GC: Glukokortikoid; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; MPA: mikroskopische Polyangiitis; SoC: Behandlungsstandard (Standard of Care).

Literatur: 1. TAVNEOS® Fachinformation, Stand Januar 2022. 2. Jayne D, et al. N Engl J Med 2021;384(7):599–609. 3. Bekker, P et al. PLoS One 2016;11(10):e0164646.

*TAVNEOS® wird als Therapie mit festgelegter Dosis verordnet, und über das herkömmliche Krankheitsmanagement hinaus ist keine Überwachung auf Organbeteiligung oder zusätzliche Analyse erforderlich. Leberenzyme, Gesamt-Bilirubin und die Anzahl der weißen Blutkörperchen müssen überwacht werden. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

AT-AVA-2200028 | April 2022

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Sicherheitsdaten. Angehörige der Gesundheitsberufe werden gebeten, alle Verdachtsfälle von unerwünschten Wirkungen zu melden.

TAVNEOS® 10 mg Hartkapseln.

Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält 10 mg Avacopan. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 245 mg Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur). **Anwendungsgebiete:** Tavneos ist in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** 51.2.B.1.3. **ATC-Code:** noch nicht zugewiesen. **Inhaber der Zulassung:** Vifor France, 100–101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris La Défense Cedex, Frankreich. Rezept- und apothekepflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: Februar 2022.

EDITORIAL



**Priv.-Doz. Dr. in
Marlies Antlanger**

Abteilung für Innere
Medizin 2, Kepler
Universitätsklinikum Linz



**Prim. Univ.-Prof.
Priv.-Doz. Dr. Marcus
Säemann**

6. Medizinische
Abteilung mit Nephro-
logie und Dialyse, Klinik
Ottakring, Wien

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

In dieser Ausgabe von NEPHROScript bringen wir Ihnen wieder mit einer Reihe von Beiträgen verschiedene Bereiche der Nephrologie näher. Damit soll diesmal nicht nur die allseits bekannte Breite dieses Fachs, sondern vor allem auch die immense Spezialisierung innerhalb der Nephrologie illustriert werden. Gleichzeitig reflektieren viele Bereiche der Nephrologie bei aller Spezialisierung auch den therapeutischen Fortschritt, welcher letztlich unseren Patienten zugutekommen soll.

In Zeiten hochentwickelter molekularbiologischer Techniken inkl. diverser Omics-Ansätze wird geflissentlich die gute alte und wertvolle Technik des manuellen Harnsediments außer Acht gelassen. *Stefan Scherr* berichtet dazu über Indikationen, Durchführung und Interpretation dieses extrem wertvollen diagnostischen Verfahrens, welches in jedem nephrologischen Zentrum hochfrequent benutzt werden sollte. Mit dieser nicht-invasiven Diagnostik, welche im angloamerikanischen Raum auch „liquid biopsy“ genannt wird, ist häufig ein ausgeprägter klinischer Mehrwert zu erzielen, ihre strukturierte Anwendung sollte einen fixen Bestandteil in der nephrologischen Routine darstellen.

Erst seit wenigen Jahren hat die Anwendung von Point-of-Care-Ultraschalluntersuchungen (POCUS) an Stellenwert gewonnen. *Hannes Diesenberger* erklärt, wie man sich dieses ebenfalls nicht-invasive Tool im klinischen Alltag insbesondere zur Einschätzung des Flüssigkeitshaushaltes zunutze machen kann.

In den letzten wenigen Jahren gab es einen enormen Fortschritt in Diagnose und Therapie des aHUS: *Christof Aigner* berichtet dazu in seinem Artikel und legt einen Fokus auf das diagnostische Work-up dieser Ausschlussdiagnose sowie die rezentesten Therapiefortschritte und deren Stellenwert sowie deren Pitfalls.

Im Bereich der Transplantationsmedizin stellen *Frederik Haupenthal, Konstantin Doberer* und *Gregor Bond* eine in Zukunft potenziell zur Verfügung stehende Möglichkeit zur Personalisierung der Immunsuppressionsdosis vor. Mittels Quantifizierung des apathogenen Torque-Teno-Virus (TTV), dessen Menge im

Blut mit der Funktion des Immunsystems assoziiert ist, könnte der langersehnte „Immunometer“ zur Verfügung stehen, welcher für die Risikoeinschätzung hinsichtlich Abstoßung und auch Infektionen als Routineuntersuchung dienen könnte.

Im zweiten Teil dieser Ausgabe berichten zunächst *Christian Margreiter* und *Franka Messner* über die Indikation sowie den Ablauf einer kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation. Insbesondere durch einen deutlichen Zuwachs an Lebensqualität und eine Reduktion der Entwicklung von diabetischen Sekundärkomplikationen sollte dieses Verfahren der Organersatztherapie früh in der Betreuung geeigneter PatientInnen in Betracht gezogen werden.

Julia Kerschbaum gibt einen Überblick über aktuelle Auswertungen des Österreichischen Dialyse- und Transplantationsregisters sowie die Entwicklung dieser Daten seit Beginn der COVID-19-Pandemie. Darüber hinaus finden Sie dazu weitere detaillierte Informationen unter www.nephrologie.at/gesellschaft/oedtr.

Zu guter Letzt diskutiert *Michael Rudnicki* das Thema Ernährung als Therapieoption bei chronischer Niereninsuffizienz. Insbesondere häufig ausgesprochene Empfehlungen wie Eiweißrestriktion und Verzicht auf Obst und Gemüse sind nur durch wenig Evidenz unterlegt. Damit sollten wir alle dafür sensibilisiert werden, dass es auf diesem Gebiet noch viel zu erforschen gibt und allzu rigide Empfehlungen, die sehr in das Leben unserer Patienten eingreifen, kritisch hinterfragt werden sollten.

Viel Freude und Vergnügen beim Lesen dieser interessanten Beiträge zur Nephrologie wünschen Ihnen

Marlies Antlanger und Marcus Säemann



- ▶ Automatisiert hergestellte und befundete Harnsedimente können bei der Erkennung von pathologischen Befunden und vor allem ihrer Interpretation **mit erfahrenen Nephrolog:innen nicht mithalten.**
- ▶ Wichtig ist es, das Harnsediment **stets auf die gleiche Weise herzustellen**, um eine Vergleichbarkeit künftiger Befunde zu gewährleisten.
- ▶ **Wichtige Indikationen für die Durchführung eines Harnsediments** sind die weiterführende Abklärung einer Hämaturie und differenzialdiagnostische Aufarbeitung eines akuten Nierenversagens.

Wirklich eine veraltete Untersuchung?

Das manuelle Harnsediment

Die mikroskopische Untersuchung von Harn gehört zu den ältesten in der Nephrologie verwendeten Verfahren, um der Ursache eines akuten oder chronischen Nierenschadens auf den Grund zu gehen. So entstanden bereits im 19. Jahrhundert Standardwerke zum Einsatz des Harnsediments in verschiedenen klinischen Szenarios und somit lange bevor molekulare Biomarker, bildgebende Verfahren oder Nierenbiopsien verfügbar wurden. Durch den Einzug dieser modernen diagnostischen Tests und Verfahren und auch aufgrund der zentralen Probenaufbereitung der Harnuntersuchungen durch Labormediziner scheint die Kunst der Durchführung des manuellen Harnsediments zunehmend in Vergessenheit zu geraten.

Doch gerade bei Laborsystemen, welche automatisierte Harnsedimente erstellen, weiß man, dass diese bei der Erkennung von pa-



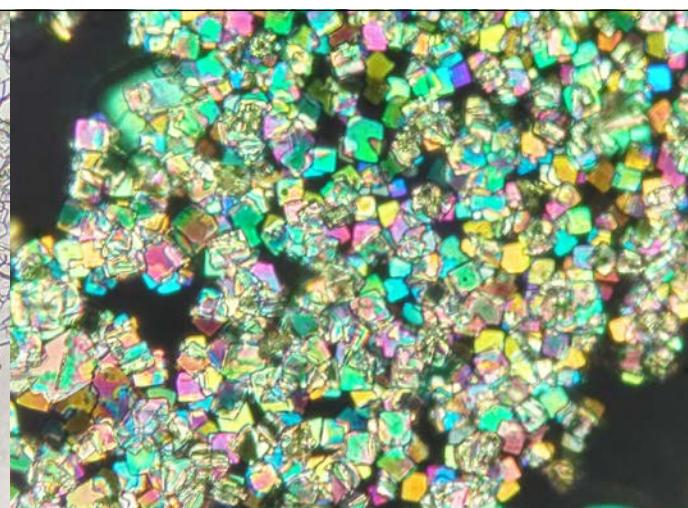
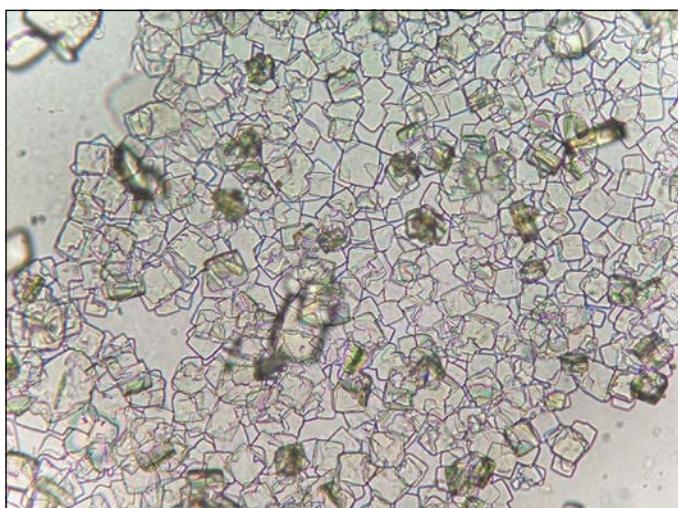
Dr. Stefan Scherr



Prim. Univ.-Prof. PD Dr. Marcus Säemann

6. Medizinische Abteilung mit Nephrologie & Dialyse, Klinik Ottakring, Wien

thologischen Befunden und vor allem ihrer Interpretation mit erfahrenen Nephrolog:innen nicht mithalten können.¹ So konnte eine 2005 von *Tsai et al.* publizierte Studie zeigen, dass Neph-



Mit freundlicher Genehmigung von José Antonio Tesser Poloni (Universidade do Vale do Rio dos Sinos – Brazil)

Abb. 1: Harnsäurekristalle: **links** Hellfeldmikroskopie, **rechts** unter polarisiertem Licht (Vergrößerung 400×)

rolog:innen in 92,3 % aller untersuchten Harnsedimente die richtige Diagnose stellten, während die Erfolgsrate bei den untersuchten Laborgeräten lediglich bei 23,1 % bzw. 19,2 % lag.² Die moderneren Geräte, welche heutzutage eingesetzt werden, erkennen zwar mittlerweile Erythrozyten und Leukozyten besser, bei Zylindern, im Urin vorkommenden Zellen und Kristallen schneiden diese Systeme jedoch noch immer sehr schlecht ab.^{1,2,3} Ein weiteres Problem liegt in der Präanalytik. Der Harn sollte so frisch als möglich untersucht werden, da es im Laufe der Zeit, vor allem abhängig vom pH-Wert, zu einem Abbau von Zellen und Zylindern kommen kann. Benötigen Transport und Vorbereitung der Harnprobe lange Zeit bis ins Labor, können wertvolle Informationen verloren gehen, eine Untersuchung direkt auf der Station kann diesem Problem Abhilfe schaffen.¹ Letztlich fließen in das Testergebnis automatisierter Systeme keine Vortest-Wahrscheinlichkeiten sowie klinische Intuition (Wahrscheinlichkeit der Krankheitshypothese) mit ein, sodass die Präzision der medizinischen Entscheidungsfindung solcher automatisierter Verfahren zwangsläufig dem erfahrener Ärzt:innen untergelegen sein muss (siehe auch ähnliche Diskussionen um die Aussagekraft histopathologischer oder auch radiologischer Befunde durch computerunterstützte Systeme).

Vorgehensweise

Es gibt mehrere unterschiedliche Meinungen zur optimalen Gewinnung eines Harnsediments, vor allem zur Dauer und Stärke der Zentrifugation gibt es verschiedene Angaben. Ob man hierbei kürzer oder länger zentrifugiert, ist wahrscheinlich sekundär, wichtiger ist es, das Harnsediment stets auf die gleiche Weise herzustellen. Denn eine standardisierte Vorgehensweise ist für die Vergleichbarkeit künftiger Befunde, sowohl zwischen zwei verschiedenen Untersuchern innerhalb einer Abteilung als auch zum Sammeln von Erfahrung desselben Untersuchers, von großer Bedeutung.¹

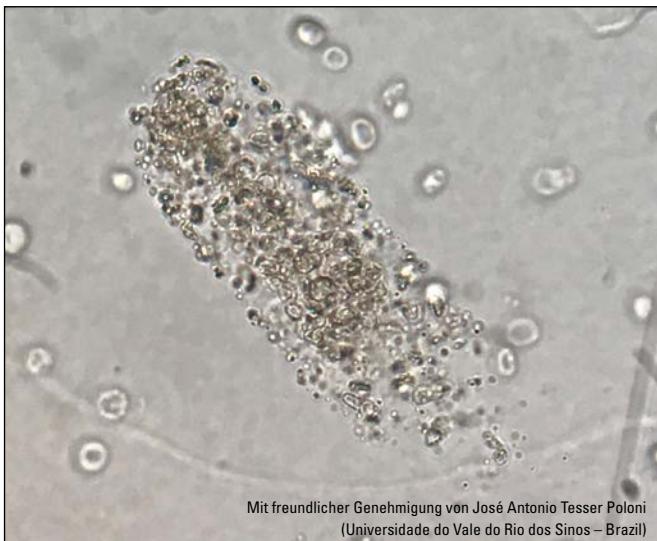


Abb. 2: Erythrozytenzylinder in der Hellfeldmikroskopie (Vergrößerung 400×)

Prinzipiell empfiehlt es sich, zu Beginn der Untersuchung einen Harnstreifen-Test durchzuführen, um bereits abschätzen zu können, welche Befunde sich im Sediment wiederfinden könnten. Wie bereits erwähnt, ist hierbei der pH-Wert von zentraler Bedeutung, da die meisten Bestandteile des Harns in alkalischem Urin schneller abgebaut werden, außerdem kommen verschiedene Kristalle nur bei spezifischen pH-Werten vor.

Anschließend wird die Probe zusammen mit einem Gegengewicht zentrifugiert (z. B. für 8 Minuten bei 400 g Zentrifugalbeschleunigung, welche sich aus Zentrifugendurchmesser und Drehzahl ergibt). Nach dem Zentrifugieren wird die Probe dekantiert. Der Satz, welcher sich am Boden des Proberöhrchens befindet, wird danach mit den wenigen verbleibenden Harntropfen mittels einer Pipette vermischt, ein Tropfen davon auf den Objekträger gegeben und mit einem Deckglas versehen. In der mikroskopischen Beurteilung sollte die Probe mäanderförmig gesichtet werden. Prinzipiell empfiehlt sich eine 100-fache Vergrößerung für das Erlangen einer Übersicht und eine 400-fache Vergrößerung zur Detailuntersuchung von Objekten. Wichtige mikroskopische Verfahren abseits der normalen Hellfeldmikroskopie sind der Einsatz von Phasenkontrast, welcher in der Beurteilung von Erythrozyten von großem Vorteil ist, und polarisiertem Licht, welches die Beurteilung von Kristallen und Artefakten erleichtert, da diese im polarisierten Licht teilweise bunt leuchten (**Abb. 1**).

In der Befundung des Harnsediments wird der Schwerpunkt auf die vorhandenen Zellen, wie etwa Erythrozyten, Leukozyten und renal tubuläre Epithelzellen, sowie die im Tubulusapparat ►

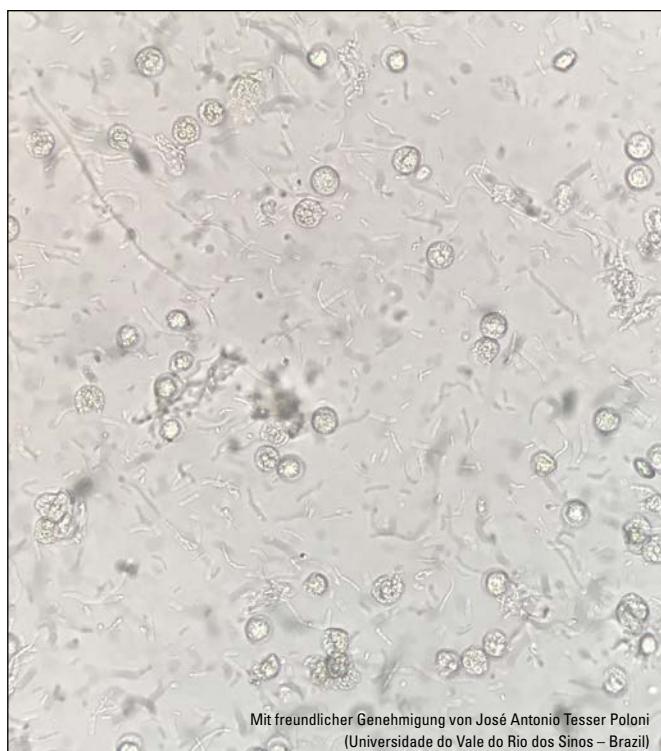


Abb. 3: Leukozyten und Bakterien in der Hellfeldmikroskopie (Vergrößerung 400×)

entstehenden Zylinder gelegt. Die Zylinder bilden sich durch die Ablagerung des tubulär sezernierten Tamm-Horsfall-Proteins (auch Uromodulin) und können jegliche Zellen oder Objekte, die im Harn vorkommen, einschließen. Nachdem sich diese Zylinder nur innerhalb des Tubulus bilden können, beweisen etwa in einem Zylinder eingeschlossenen Erythrozyten einen renalen Ursprung der Erythrozyten (**Abb. 2**).

Abgesehen von Zellen und Zylindern kann eine Vielzahl weiterer Pathologien gesichtet werden: Dazu gehören Bakterien, Pilze und auch Kristalle (**Abb. 3**). In der Erstellung des Befundes sollte auf die verschiedenen Bestandteile im Detail eingegangen werden, es empfiehlt sich auch die Häufigkeit der pathologischen Bestand-

teile zu quantifizieren, hierbei wird empfohlen, die Anzahl der Objekte pro Gesichtsfeld zu schätzen. Manche Autor:innen unterscheiden dabei zwischen dem sogenannten *low-powered-field* bei einer 100-fachen Vergrößerung und einem *high-powered-field* bei einer 400-fachen Vergrößerung.^{1,5}

Glomeruläre Hämaturie

Eine der wichtigsten Indikationen für die Durchführung eines Harnsediments ist die weiterführende Abklärung einer Hämaturie. Hierbei kann die mikroskopische Untersuchung schnell Anhaltspunkte liefern, ob eine glomeruläre Ursache für die Hämaturie vorliegt. Eine glomeruläre Hämaturie ist durch das Vorhandensein von dysmorphismen Erythrozyten und/oder Erythrozytenzylindern definiert. Bei der Beurteilung von Erythrozyten ist dabei zu beachten, dass auch eumorphe Erythrozyten je nach Konzentration des Harns (Abzuschätzen am spezifischen Gewicht) unterschiedliche Formen annehmen können, die auch mit dysmorphen Erythrozyten verwechselt werden können. Diese reichen von der typischen bikonkaven Diskus-Form bis zu einer Stechapfelform bei stark konzentriertem Urin und aufgequollenen Erythrozytenschatten bei verdünntem Urin. Weichen Erythrozyten von diesen drei eumorphen Formen ab, gelten sie als dysmorph. Beispiele hierfür wären Erythrozytenfragmente, gequollene Ringformen, geschlitzte Erythrozyten, oder Erythrozyten mit Endo- oder Exokugeln. Alle diese dysmorphen Formen können beim Durchtritt von Erythrozyten durch einen geschädigten Glomerulus entstehen. Besonders charakteristisch für eine glomeruläre Hämaturie sind hierbei Erythrozyten mit Exokugeln, welche auch Akanthozyten genannt werden (**Abb. 4**).⁵ Zur Unterscheidung zwischen eumorphen und dysmorphen Erythrozyten eignet sich am

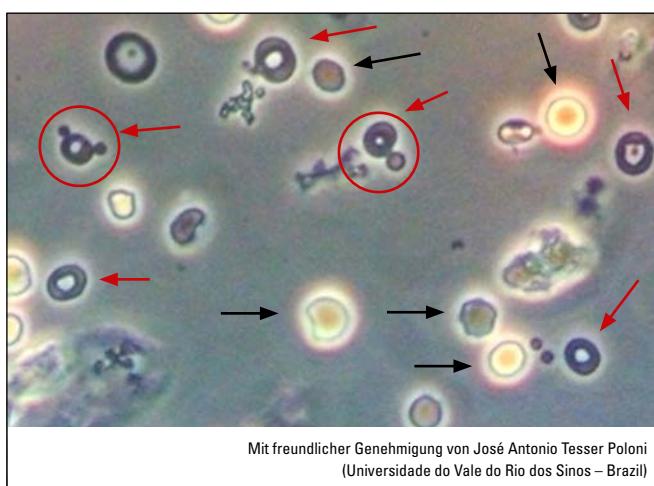


Abb. 4: Vergleich zwischen eumorphen (schwarze Pfeile) und dysmorphismen Erythrozyten (rote Pfeile, Akanthozyten zusätzlich mit roten Kreisen markiert) in der Phasenkontrastmikroskopie (Vergrößerung 400×)

Tab. 1: Übersicht der Harnsedimentbefunde bei verschiedenen Ursachen für ein akutes Nierenversagen

Ätiologie des ANV	Harnsediment
Prärenales ANV	Hyaline Zylinder, wenige granulierte Zylinder, ab und zu RTE, unauffällig
Akuter Tubulusschaden	RTE, RTE-Zylinder, häufig granulierte Zylinder (teilweise matschbraun imponierend)
Akute interstitielle Nephritis	Leukozyten, Leukozytenzylinder, RTE, RTE-Zylinder, selten eumorphe Erythrozyten und Erythrozytenzylinder
Nephritisches Syndrom	Dysmorphie Erythrozyten, Erythrozytenzylinder, Leukozyten, Leukozytenzylinder
Nephrotisches Syndrom	Lipidropfen, Fettkörnchenzellen, Lipidzylinder, „Malteserkreuze“ unter polarisiertem Licht, Cholesterinkristalle
Kristallnephropathie	Verschiedene Kristalle, je nach Entität, RTE, eumorphe Erythrozyten
Pyelonephritis	Leukozyten, Leukozytenzylinder, Bakterien, Bakterienzylinder
Polyomavirus-assoziierte Nephropathie	Decoy-Zellen
Abstoßung eines Nierentransplantats	Leukozyten, Leukozytenzylinder

ANV = akutes Nierenversagen; RTE = renal tubuläre Epithelzelle

Nach: Cavannaugh C. et al.¹, Neuendorf J. et al.⁵



Abb. 5: Granulärer Zylinder umgeben von Harnsäurekristallen in der Hellfeldmikroskopie (Vergrößerung 400×)

Tab. 2: Scoring-System zu Differenzierung zwischen prärenalem akuten Nierenversagen und akutem Tubulusschaden

Score	Beschreibung
1	Keine granulären Zylinder oder RTE
2	1–5 granuläre Zylinder ohne RTE oder 1–5 RTE ohne granuläre Zylinder
3	1–5 granuläre Zylinder und 1–5 RTE oder > 6 granuläre Zylinder oder > 6 RTE

RTE = renal tubuläre Epithelzelle

besten die Phasenkontrastmikroskopie. Sollte dieses Verfahren jedoch nicht verfügbar sein, wird bei der konventionellen Hellfeldmikroskopie empfohlen, den Kondensor so weit wie möglich zu verdunkeln, um die Ränder der Erythrozyten besser beurteilen zu können. Nachdem das Auftreten von dysmorphen Erythrozyten bis zu einem gewissen Anteil auch physiologisch vorkommen kann, wird empfohlen, erst dann von einer glomerulären Hämaturie zu sprechen, wenn es zum Auftreten von > 40 % dysmorphen Erythrozyten oder > 5 % Akanthozyten oder Erythrozytenzylindern

in 2 von 3 Harnproben kommt.⁴ Erythrozytenzylinder alleine besitzen bereits eine Spezifität von mindestens 97 % für das Vorliegen einer glomerulären Pathologie und damit eine hohe Vorhersagekraft, wenn ein klinischer Verdacht auf eine glomeruläre Erkrankung besteht.⁴

Akutes Nierenversagen

Abgesehen von der klassischen Indikation, der Differenzierung zwischen einer glomerulären und einer nicht glomerulären Hämaturie, kann das Harnsediment in den meisten Szenarien eines akuten Nierenversagens zur differentialdiagnostischen Aufarbeitung beitragen. So wurden abgesehen von der glomerulären Hämaturie bzw. des nephritischen Syndroms auch typische Harnsedimentbefunde für das nephrotische Syndrom, die akute interstitielle Nephritis, die Pyelonephritis, die Kristall-Nephropathie und die Abstoßung eines Nierentransplantats beschrieben (**Tab. 1**). Ein besonderer Stellenwert des Harnsediments wurde in der klinisch äußerst schwierigen Differenzierung zwischen einem sog. prärenalen Nierenversagen und einer akuten tubulären Schädigung erkannt.^{1,5} Hierbei kommt ein Score zum Einsatz, welcher je nach der Anzahl an granulären Zylindern und renal tubulären Epithelzellen (RTE) pro Gesichtsfeld vergeben wird (**Abb. 5**). Die Anzahl der granulären Zylinder wird in der Übersicht im *low-powered-field* erhoben, während die RTE im *high-powered-field* gezählt werden (**Tab. 2**). In der Anwendung dieses Scoring-Systems zeigte sich, dass ein Score von 2 für das Vorhandensein einer akuten Tubulusnekrose eine Odds Ratio von 9,7 (95%-Konfidenzintervall 5,3–18,6) und ein Score ≥ 2 eine Odds Ratio von 74,0 (95%-KI 16,6–329,1) aufwies, während hingegen ein Score von 1 einen negativen Vorhersagewert von 91 % hatte.⁶

Aufgrund der umfangreichen Einsetzbarkeit des Harnsediments und seines deutlichen diagnostischen Mehrwerts ist eine häufige Durchführung von Harnsedimenten erstrebenswert. Gerade auch aufgrund des nichtinvasiven Charakters und der einfachen Durchführbarkeit sollte die „Liquid Biopsy“, wie das Harnsediment im angloamerikanischen Raum gerne genannt wird, nicht aus der klinischen Routine verschwinden und einen fixen Bestandteil in der täglichen nephrologischen Routine sowie in der entsprechenden fachärztlichen Ausbildung haben.

¹ Cavanaugh C., Perazella M.A.: Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis 2019; 73 (2): 258–72

² Tsai J.J. et al.: Comparison and interpretation of urinalysis performed by a nephrologist versus a hospital-based clinical laboratory. Am J Kidney Dis 2005; 46 (5): 820–9

³ Yang W.S.: Automated urine sediment analyzers underestimate the severity of hematuria in glomerular diseases. Sci Rep 2021; 11 (1): 1–8

⁴ Saha M.K. et al.: Glomerular Hematuria and the Utility of Urine Microscopy: A Review. Am J Kidney Dis 2022; 0 (0): 383–92

⁵ Neuendorf J.: Das Urinsediment. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2019

⁶ Uzman J., Yee J.: Urine Sediment Exam Provides More Diagnostic Information in AKI than Novel Urinary Biomarkers: COMMENTARY. Kidney360 2022; 3 (4): 604–7



- Die Bestimmung venöser Flussprofile (VExUS) sowie Lungenultraschall im Point-of-Care Ultrasound (POCUS) finden zunehmend Anwendung im klinischen Alltag der Nephrologie.
- Erste Ergebnisse sind durchaus vielversprechend, es fehlen jedoch randomisierte multizentrische Studien und eine standardisierte Vorgehensweise.

Aussagekraft venöser Flussprofile und von Lungenultraschall für das Therapiemanagement

Point-of-Care-Ultraschall in der Nephrologie

Ultraschall in der Nephrologie

Längst kommen immer leistungsstärkere und mobilere Ultraschallgeräte nicht nur im Bereich der Notfall- und Intensivmedizin zur Anwendung, sondern auch in konservativ-internistischen Fachbereichen. Seit Jahrzehnten werden Nierenbiopsien und zentralvenöse Katheteranlagen ultraschallgezielt durchgeführt, was zu einer deutlichen Senkung von Komplikationsraten geführt hat; daneben ist eine Basissonografie der Nieren und ableitenden Harnwege schon lange zur Selbstverständlichkeit in der Abklärung von akutem Nierenversagen bzw. in der Basisdiagnostik chronischer Niereninsuffizienz geworden.

Jedoch bestehen trotz zahlreicher Bemühungen und Techniken wie engmaschiger Gewichtskontrolle, Biomarkermessungen (z. B. pro-BNP), Bioimpedanzmethoden, radiografischem Assessment sowie Blutvolumsmessungen im Bereich der Dialysemedizin sowie im akuten Nierenversagen weiterhin Defizite, das so kritisch – und für Outcomes determinante – Volumen eines/-r Patient:in korrekt einzuschätzen, um eine optimale Therapiegestaltung zu gewährleisten.

Point-of-Care Ultrasound (POCUS): Aufgrund der offenkundig komplexen korrekten Einschätzung des klinischen Flüssigkeitsstatus (und der -verteilung) kann das Hinzuziehen einer schnell am Patientenbett verfügbaren, dynamischen Untersuchungsmöglichkeit im nephrologischen Alltag ein wichtiges additives Werkzeug darstellen. Die Ultraschallbildung an den Ort der Patientenversorgung zu bringen wird im Englischen als „Point-of-care ultrasound“, kurz POCUS, bezeichnet.

Zentrenspezifisch bestehen noch große Unterschiede in der Anwendung von POCUS. Von der Verlaufskontrolle nach Nierenbiopsie über die Einschätzung der venösen Kongestion im chronischen Nierenversagen bis zur Observanz der B-Lines oder



Dr. Hannes
Diesenberger
Abteilung für Innere
Medizin 2, Kepler
Universitätsklinikum Linz

Ejektionsfraktion im Setting der kardialen Dekompensation bestehen unzählige Möglichkeiten. Bei der Anwendung sind einige Pitfalls und Störfaktoren und – nicht zuletzt – eine Inter-Observer-Variabilität zu betonen. Diesbezüglich hat sich in den letzten Jahren die Datenlage bislang vorwiegend an observationalen Kohortenstudien sowie Case Reports etabliert. Eine Erweiterung der Datenlage durch randomisiert-kontrollierte Studien wird erwartet.

VExUS (Venous Excess Ultrasound Score)

Resonanz in der internationalen Literatur sowie im klinischen Alltag hat eine Arbeit von Beaubien *et. al.* gefunden: 2020 etablierte die Autorengruppe einen „venous excess ultrasound score“ (kurz VExUS). Die initiale Patientengruppe hierbei war ein intensivmedizinisch betreutes Patientenkollektiv mit Zustand nach herzchirurgischem Eingriff. Dabei konnte eine Korrelation zwischen sonografischen schweren Zeichen der venösen Kongestion und der folgenden Entwicklung von akutem Nierenversagen (Acute Kidney Injury [AKI]) dargestellt werden, wobei insbesondere ein VExUS-Score Grad 3 diesbezüglich eine hohe Sensitivität besaß.

Die Untersuchung wird in 4 Schritten durchgeführt, wobei das Einstchlusskriterium eine dilatierte Vena cava inferior > 2 cm im Längsdurchmesser, gemessen 2 cm unter der Einmündung der Lebervenen, darstellt.¹ Dies reflektiert einen erhöhten rechtsatrialen Druck, als alleinstehender Parameter jedoch noch nicht das Konzept der venösen Organkongestion, sodass in weiterer Folge an 3 weiteren Punkten eine sonografische Evaluierung erfolgen sollte (**Abb.:**)

- Als mild abnormes Bild des Lebervenenflusses wurde eine Verkleinerung der S/D-Wellen-Ratio definiert, als schwer abnormes eine Umkehrung der S-Welle. Die S-Welle kommt hierbei durch den venösen Blutstrom in den rechten Vorhof im Rahmen der Systole zustande, die D-Welle durch die Öffnung der Trikuspidalklappe (**Abb.**).
- Im Bereich der Pfortader ist eine Pulsatilitätsindex zwischen 30–50 % als mildes, eine Pulsatilität > 50 % als schweres Zeichen der venösen Kongestion definiert.
- Der Nierenvenenfluss wird als mild abnorm definiert, wenn sich eine pulsatiles Flussprofil im Rahmen von Systole/Diastole zeigt (S/D-Welle in der **Abb.**), eine schwere Abnornitität liegt bei ausschließlich diastolischem, pulsatilen Fluss vor.

Es ergeben sich daraus verschiedene Abstufungen der venösen Kongestion:

- Grad 1: V. cava inf. > 2 cm + normale Flussbilder im p/w-Doppler oder milde Abnornititäten
- Grad 2: V. cava inf. > 2 cm + schwere Abnornitität in zumindest einem p/w-Doppler
- Grad 3: V. cava inf. > 2 cm + 2 oder mehr schwere Abnornititäten

Insbesondere bei der Nierenvenenosografie bestehen nicht nur technische Limitationen (Atemverschieblichkeit des Organs, häufig schwierige Gefäßdarstellung), sondern auch für Nephrolog:innen die Frage der Auswertbarkeit bei strukturellen Nierenerkrankungen und weit fortgeschrittener Niereninsuffizienz.²

Aus diesem Grund gibt es auch Bemühungen, den Score für nierenkranke Patientenkollektive zu adaptieren: In einer kleinen Ko-

horte mit kardiorenalem Syndrom konnte mittels eines modifizierten VExUS-Scoreing (exklusive der Analyse der Nierenvenen) eine Normalisierung der venösen und portalvenösen Flussprofile mit sinkendem Serumkreatinin korreliert werden.³

Limitationen des VExUS: Der Score ist jedoch von einigen Parametern abhängig, eine Veränderung der Compliance des Leberparenchyms wie bei Leberzirrhose führt zu verfälschten Werten, ebenso eine Trikuspidalinsuffizienz oder eine kardiale Arrhythmie wie bei Vorhofflimmern.⁴ Weiters ist zu betonen, dass der Score nicht zwischen reiner Hypervolämie und rechtskardialer Stauung wie zum Beispiel im Rahmen einer pulmonalen Hypertonie unterscheiden kann, auch die Interpretation der S- und D-Wellen ist ohne simultane EKG-Ableitung fehleranfällig, was wiederum den Untersuchungsaufwand erhöht.⁵

Die Studienlage bezüglich klinischer Volumsevaluierung mittels VExUS beschränkt sich aktuell noch großteils auf ein intensivmedizinisches/kardiorenales Patientenkollektiv. Randomisierte, multizentrische Studien zum Einsatz dieser Technik in einem Patientenkollektiv im Normalstationssetting bzw. bei chronischer Dialyse sind kaum vorhanden. Eine Bestimmung der renalen Perfusionindices (Resistive Index) im Setting von AKI hat sich als nicht zielführend erwiesen.⁶

Stellenwert des Lungenustralls

Additiver Informationsgewinn über den Volumenstatus des/-r Patient:in – und insbesondere in Hinblick auf die Druckverhältnisse im linken Herzen – kann durch das Hinzuziehen eines Lungenustralls erreicht werden. Dieser ist im Vergleich ►

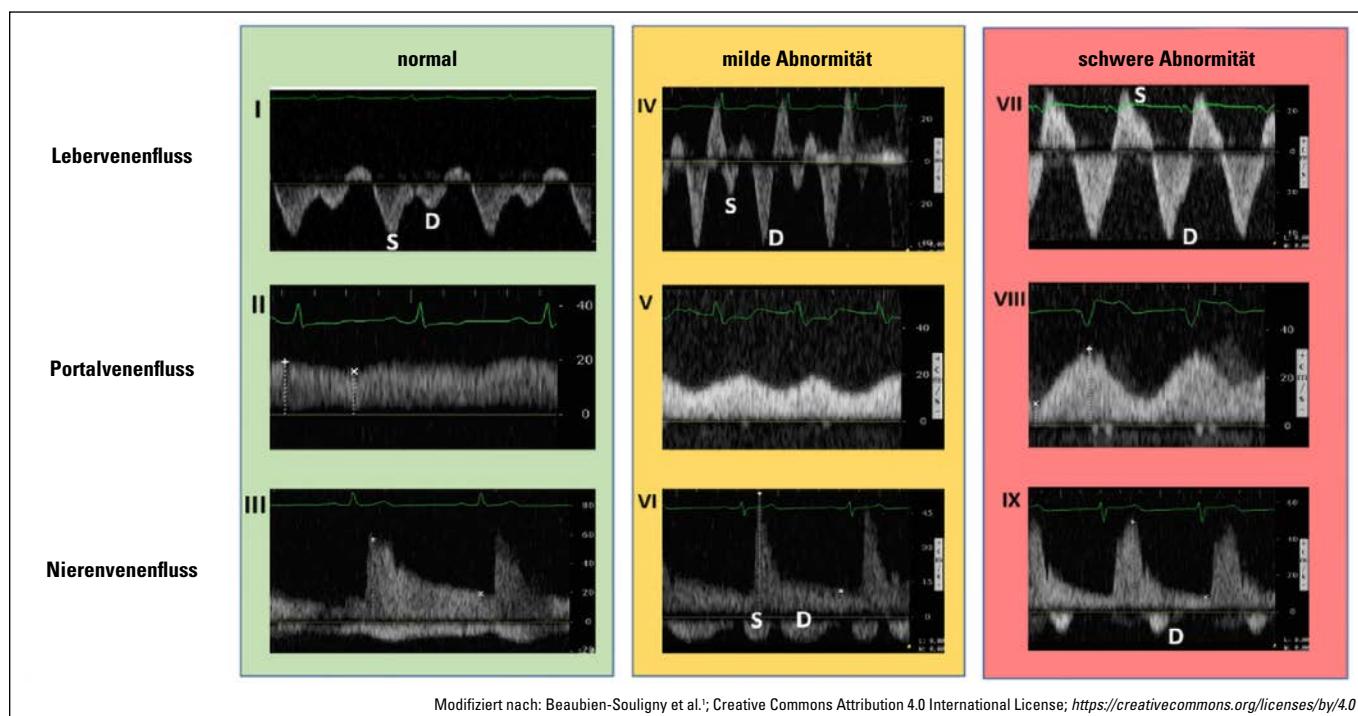


Abb.: Klassifizierung des Lebervenenflusses, Portalvenenflusses sowie Nierenvenenflusses im p/w-Doppler in 3 Schweregraden

zur klinischen Evaluierung via Auskultation in der Detektion pulmonaler Hypervolämie überlegen.⁷ Auch bei klinisch euvolämen Hämodialysepatient:innen sind mittels Lungenultraschall Hinweise auf pulmonale Kongestion erhebbar.⁸ In prospektiven Kohortenstudien konnte ein Vorteil der Lungenultraschall-gesteuerten Ultrafiltration bei chronischen Hämodialysepatient:innen dargestellt werden.⁹ Grundtenor in diesen Patientenkollektiven ist eine sicherere, adaptiert intensivierte Ultrafiltration ohne erhöhte Rate an Komplikationen (wie hypotensiven Episoden/Synkopen).

Datenlage zu Outcome-Verbesserungen durch den Einsatz von Lungenultraschall:

In einer multizentrischen randomisiert-kontrollierten Studie (LUST Trial) konnte jedoch keine signifikante Reduktion eines kumulativen Endpunktes (Gesamtmortalität, nicht-fatale Myokardinfarkte, kardiovaskuläre Events) bei Hämodialysepatient:innen durch Lungenultraschall-gesteuerte Ultrafiltration erreicht werden.⁹ In einer Post-hoc-Analyse des Studienkollektivs zeigte sich jedoch eine Reduktion der Hospitalisierungsrate aufgrund kardialer Dekompensation, Reduktion von kardiovaskulären Events sowie eine bessere Blutdruckkontrolle in der ambulanten 48-h-Messung. Die Autoren argumentieren die Nichtsignifikanz der Senkung des primären Endpunktes unter anderem aufgrund der mangelnden Patientenrekrutierung (377 von geplanten 500 Patient:innen).

Für ein Patientenkollektiv mit dekompensierter Herzinsuffizienz konnte durch Lungenultraschall-gesteuerte diuretische Therapie ein eindeutigeres Ergebnis dargestellt werden. Hier konnte eine Reduktion an Episoden kardialer Dekompensationen sowie eine Verbesserung der Gehstrecke erreicht werden.¹⁰

Eine Limitation in der Verwendung von B-Lines zur Detektion pulmonaler Kongestion liegt unter anderem darin, dass diese hierfür nicht spezifisch sind und zum Beispiel auch bei interstitiellen pulmonalen Erkrankungen ebenso zu finden sind.¹¹ Weiters ist

die Untersuchung technisch relativ aufwändig und die Graduierung der Hypervolämie anhand der B-Lines nicht standardisiert. Weitere Ansätze zur Kombination venöser Duplexsonografie, Lungenultraschall sowie fokussierter Echokardiografie im AKI-Setting oder im Bereich der Hyponatriämie sind in einzelnen Case Reports dokumentiert, eine multizentrische randomisierte Studienlage oder standardisierte Vorgehensweise sind noch nicht vorhanden.

Zusammenfassung

POCUS ermöglicht im klinischen Alltag der Nephrologie, insbesondere im Bereich des Flüssigkeitsstatus, die wenig belastende Erhebung von multiplen, schnell verfügbaren und wiederholbaren Parametern. Die Ergebnisse sind jedoch im klinischen Gesamtkontext zu interpretieren. Eine unterstützende Datenlage aus multizentrischen, randomisierten Studien oder eine standardisierte Vorgehensweise ist derzeit noch nicht oder nur teilweise vorliegend. ■

¹ Beaubien-Souligny W. et al.: Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. Ultrasound J 2020; 12 (1): 16

² Koratala A. & Reisinger N.: POCUS for Nephrologists: Basic Principles and a General Approach. Kidney 2021; 360 (2): 1660–1668

³ Bhardwaj V. et al.: Combination of inferior vena cava diameter, hepatic venous flow, and portal vein pulsatility index: Venous excess ultrasound score (vexus score) in predicting acute kidney injury in patients with cardiorenal syndrome: A prospective cohort study. Indian J. Crit. Care Med 2020; 24: 783–789

⁴ Fadel B.M. et al.: Manifestations of Cardiovascular Disorders on Doppler Interrogation of the Hepatic Veins. JACC Cardiovasc Imaging 2019; 12: 1872–1877

⁵ Koratala A. & Reisinger N.: Venous Excess Doppler Ultrasound for the Nephrologist: Pearls and Pitfalls. Kidney Med 2022; 4 (7): 100482

⁶ Wiersemann R. et al.: Diagnostic accuracy of arterial and venous renal Doppler assessment for acute kidney injury in critically ill patients: A prospective study. J Crit Care 2020; 59: 57–62

⁷ Torino C. et al.: The agreement between auscultation and lung ultrasound in hemodialysis patients: The LUST study. Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11: 2005–2011

⁸ Giannese D. et al.: Lung ultrasound and BNP to detect hidden pulmonary congestion in euvoolemia hemodialysis patients: a single centre experience. BMC Nephrol 2021; 22: 1–8

⁹ Zoccali C. et al.: A randomized multicenter trial on a lung ultrasound-guided treatment strategy in patients on chronic hemodialysis with high cardiovascular risk. Kidney Int 2021; 100: 1325–1333

¹⁰ Rivas-Lasarte M. et al.: Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). Eur J Heart Fail 2019; 21: 1605–1613

¹¹ Mongodi S. et al.: Quantitative Lung Ultrasound: Technical Aspects and Clinical Applications. Anesthesiology 2021; 134: 949–965

Forxiga 5 mg Filmtabletten, Forxiga 10 mg Filmtabletten.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren. ATC Code: A10BK01. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Forxiga 5 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H2O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede 5 mg Tablette enthält 25 mg Lactose. Forxiga 10 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H2O, entsprechend 10 mg Dapagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede 10 mg Tablette enthält 50 mg Lactose. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Lactose, Crospovidon (E1202), Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (Ph Eur) [pflanzlich] (E470b), Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Titanoxid (E171), Macrogol 3350 (E1921), Talcum (E553b), Eisen(II)-hydroxid-oxid x H2O (E172). ANwendungsgebiete: Typ-2-Diabetes mellitus: Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen von Behandlungen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, kardiovaskuläre und renale Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. der Fachinformation. Herzinsuffizienz: Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Chronische Niereninsuffizienz: Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz, GEGENANZEIGEN: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. INHABER DER ZULASSUNG: AstraZeneca AB, SE-151 85 Söderläge, Schweden. REZEPTEPFLECHT/APOTHEKENPFLICHT: Rezept- und apotheekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. STAND DER INFORMATION: 11/2021. Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.

Kapruvia® 50 Mikrogramm/ml Infektionslösung.

Wirkstoff: Difelikefalin (als Acetat). Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche mit 1 ml enthält 50 Mi-

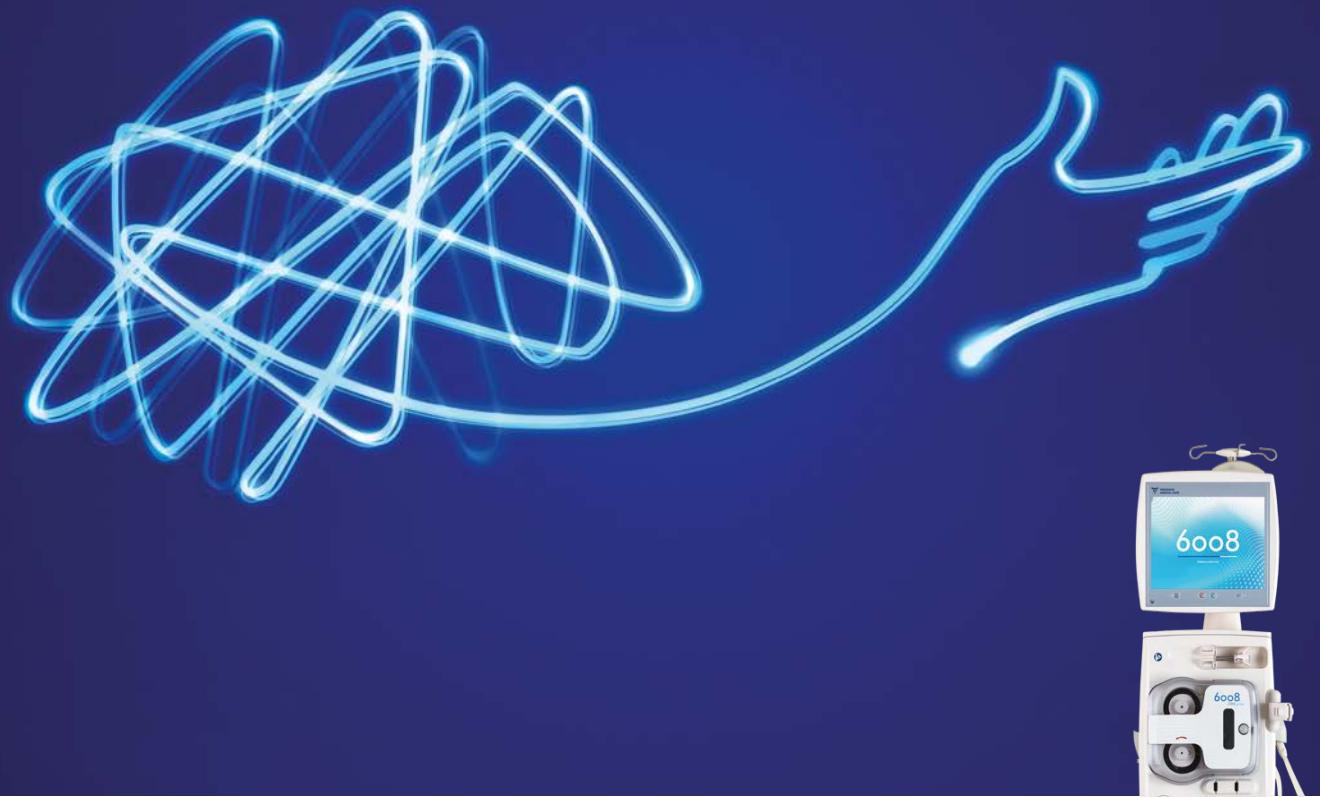
krogramm Difelikefalin (als Acetat). Sonstige Bestandteile: Essigsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumacetat-Trihydrat (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: Kapruvia® ist zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus bei erwachsenen CKD-Hämodialysepatienten indiziert. Zur Anwendung im Hämodialyse-Zentrum gegen Ende der Dialyse. GEGENANZEIGEN: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Warnhinweise: Kapruvia® kann Schwindelgefühl und Benommenheit verursachen, was die Reaktionsfähigkeit beeinflussen kann. Nebenwirkungen: Häufig (>1/100, <1/10): Somnolenz, Parästhesie. Gelegentlich (>1/1.000, <1/100): Veränderungen des Gemütszustands, Schwindelgefühl; Kopfschmerzen, Übelkeit; Durchfall. Verschreibungspflichtig. Bitte lesen Sie vor Verordnung von Kapruvia® die Fachinformation. Pharmazeutischer Unternehmer, Inhaber der Zulassung: Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, 100–101 Terrasse Boieldieu, Tour Franklin La Défense 8, 92042 Paris La Défense Cedex, Frankreich. Stand der Information: Mai 2022.

Parsabiv® 2,5/5/10 mg Injektionslösung

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 2,5/5/10 mg Etelcalcetid (als Hydrochlorid) in 0,5/1/2 ml Lösung. Jeder ml enthält 5 mg Etelcalcetid. Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumchlorid, Bernsteinäure, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung). Anwendungsgebiete: 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. Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumhomöostase, Nebenschilddrüsenhormonantagonisten, ATC-Code: H05BX04. Inhaber der Zulassung: Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, Wien. Verschreibungspflicht/Apothenpflicht: Rezept- und apothenpflichtig. Stand der Information: September 2021. Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**



6008 CAREsystem

**Wir reduzieren die Komplexität – damit
Sie mehr Zeit für Ihre Patienten haben.**

Das neue 6008 CAREsystem optimiert und vereinfacht die komplexe Dialysetherapie. Damit gewinnen Sie mehr Zeit für das Wesentliche – die bestmögliche Pflege Ihrer Patienten.

6008 CAREsystem
More care. Less complexity.





- ▶ Um die Komplement-medierte thrombotische Mikroangiopathie (cTMA) von den anderen (sekundären) TMAs zu unterscheiden, ist es notwendig, **eine breite laborchemische und infektiologische Abklärung entsprechend den möglichen Auslösern** zu veranlassen.
- ▶ Eine Komplement-Diagnostik sollte zumindest C3-, C4-, CH50- und Anti-CFH-Autoantikörper enthalten, da sich **aus dem Vorliegen dieser Antikörper eine therapeutische Konsequenz** ableitet.
- ▶ Neben dem Plasmaaustausch als in der Vergangenheit einzige möglicher Therapie sind derzeit als zielgerichtete Therapien die **Komplementfaktor-C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab** zugelassen.

Diagnostik, Therapie und Zukunftsperspektiven

Komplement-medierte thrombotische Mikroangiopathie als Ursache eines aHUS

Definitionen

Das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS) ist dem Symptomkomplex der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) zuzurechnen. Es präsentiert sich mit einer Trias aus mechanisch-hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und LDH-Anstieg sowie einer Organmanifestation, die sich meist als akutes Nierenversagen zeigt, aber auch verschiedene andere Organe wie das zentrale Nervensystem, das Herz, den Darm und das Auge betreffen kann.

Der Begriff aHUS subsumiert eine Reihe von Auslösern einer „primären“ TMA, die neben der Komplement-medierten TMA (cTMA) auch noch sehr viel seltener durch Stoffwechselstörungen (Vitamin-B12-Mangel bzw. Methylmalonazidurie mit Homocystinurie), Störungen der Blutgerinnung (Thrombomodulin- und Plasminogen-Mutationen) und Störungen von intrazellulären Regulatoren (Diacylglycerol-Kinase epsilon – DGKE) verursacht werden kann. Deshalb sollte zur besseren Verständlichkeit von einer cTMA gesprochen werden, wenn von einer Komplement-assoziierten Erkrankung ausgegangen wird. Bei vielen dieser Patient:innen können Triggerfaktoren (so genannte „complement amplifying conditions“) identifiziert



Dr. Christof Aigner

Klinische Abteilung für
Nephrologie und
Dialyse, Universitäts-
klinik für Innere
Medizin III, Medizi-
nische Universität Wien

werden, dazu zählen unter anderem Infektionen und Bluthochdruck Krisen. Viele dieser Faktoren können allerdings auch Auslöser für sekundäre TMAs darstellen (siehe unten).

Differenzialdiagnosen

Um die cTMA von den anderen (sekundären) TMAs zu unterscheiden, ist es notwendig, eine breite laborchemische und infektiologische Abklärung entsprechend den möglichen Auslösern zu veranlassen. Zuerst müssen eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (mittels Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität) sowie ein Shigatoxin-vermitteltes HUS ausgeschlossen werden. Weiters zählen zu den Auslösern einer sekundären TMA unter anderem: Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematoses, systemische Sklerose, Antiphospholipidsyndrom, IgA-Nephropathie), Schwangerschafts-assoziierte Erkrankungen ([Prä-]Eklampsie, HELLP-Syndrom), hypertensive Entgleisungen, Infektionen (Influenza, Zytomegalievirus, HIV, Pneumokokken), Malignome (sowohl solide als auch hämatologische Erkrankungen), Medikamente (Tacrolimus, Cyclosporin A, VEGF-Inhibitoren etc.), Drogen

und Zustände nach solider Organtransplantation oder Knochenmarktransplantation. Die Therapie dieser sekundären TMAs ist prinzipiell die Therapie der auslösenden Grundkrankheit bzw. das Absetzen des vermutlich auslösenden Medikaments, allerdings sind in manchen, komplexen Fällen schon Komplementinhibitoren verwendet worden.

cTMA-spezifisches Work-up

Wie schon oben erwähnt, handelt es sich bei der aHUS/cTMA um eine Komplement-medierte Erkrankung, daher ist beim Verdacht auch eine Komplement-Diagnostik erforderlich. Diese sollte zumindest C3-, C4-, CH50- und Anti-CFH-Autoantikörper enthalten, da sich aus dem Vorliegen dieser Antikörper eine therapeutische Konsequenz ableitet. Weiters sollten bei Verfügbarkeit die totalen hämolytischen Aktivitäten des klassischen (CH50) und des alternativen (AH50) Komplementpfades sowie die Konzentration der Komplement-regulierenden Proteine Komplementfaktor H, Komplementfaktor I und Komplementfaktor B bestimmt werden. Allerdings ist das Vorliegen einer systemischen Komplementdysregulation nur bei zirka 50 % der Patient:innen vorhanden. Weiters ist eine genetische Untersuchung der folgenden Gene im Rahmen des Work-ups notwendig: *CFH*, *CFI*, *CD46*, *C3*, *CFB*, *THBD*, *CFHR1,3,5* und *PLG*. Eine pathogene Variante liegt bei zirka 60 % der Patient:innen vor und ist somit nicht alleine entscheidend zur Diagnosestellung, wiewohl aber sehr hilfreich zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsrelapses und zur Bestimmung der Dauer einer etwaigen zielgerichteten Therapie.

Schlussendlich ist die cTMA eine klinische Diagnose und kann nur nach Ausschluss von anderen auslösenden Faktoren (siehe oben) gestellt werden.

Therapie der cTMA

Plasmaaustausch: In der Vergangenheit war die einzige mögliche Therapie für die cTMA bzw. für alle TMAs (auch der TTP) der Plasmaaustausch. Die Idee dahinter war, etwaige Autoantikörper oder funktionslose Komplement-regulatorische Proteine aus dem Kreislauf zu entfernen und mittels Vollplasmen funktionierende Komplement-Regulatoren zu ersetzen. Dies hatte zwar recht guten Erfolg, die Hämolyse zu unterbinden, allerdings waren die Aussichten auf eine vollständige Erholung der Nierenfunktion nicht überzeugend.

C5-Inhibitoren: Seit 2012 gibt es in Österreich die erste zielgerichtete Therapie für die cTMA, nämlich den Komplement-C5-Inhibitor Eculizumab. Die C5-Inhibitoren verhindern eine Bindung von weiteren Komplementproteinen an C5, sodass das Effektor-Molekül Membrane Attack Complex (C5b-9) nicht gebildet wird und somit keine Komplement-medierte Lyse stattfinden kann. Mit dieser Substanz konnte die Aussicht auf eine renales Ansprechen der Therapie stark verbessert werden, allerdings muss es 2-wö-

chentlich intravenös verabreicht werden und die Therapiekosten belaufen sich auf mehrere Hunderttausend Euro pro Patient:in und Jahr. Ravulizumab stellt ein weiterentwickeltes Präparat auf Basis von Eculizumab dar und hat den Vorteil, dass es nur alle 8 Wochen intravenös verabreicht werden muss. Auf Grund der hohen Kosten der zielgerichteten Anti-C5-Therapien wird die Therapie an einigen Zentren nach wie vor mit einem Plasmaaustausch begonnen und erst bei fehlendem Ansprechen oder bei Unverträglichkeit auf Plasmen eine Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab gestartet.

Die optimale Therapiedauer der Anti-C5-Substanzen ist Gegenstand von laufenden Diskussionen, und richtet sich nach hämatologischem und renalem Ansprechen der Patient:innen. Bei dialysepflichtigen Patient:innen kann es bis zu 6 Monaten dauern, bis sich die Nierenfunktion unter C5-Blockade erholt. Nach diesem Zeitpunkt ist nicht mehr davon auszugehen. Weiters ist in den ersten 6 Monaten nach der Erstmanifestation der Erkrankung die Wahrscheinlichkeit für einen Relaps am höchsten, sodass die Therapie für mindestens 6 Monate gegeben werden sollte. Danach sollte abhängig von Nierenfunktion, (Familien-)Anamnese und etwaigen krankheitsassoziierten Varianten in den oben erwähnten Genen individuell über ein Fortsetzen oder Beenden der Therapie entschieden werden. Jedenfalls ist danach ein engmaschiges Monitoring, eventuell auch mit Verwendung von Urinstreifentests durch die Patient:innen selbst, nötig. Falls ein Absetzen der Anti-C5-Therapie nicht möglich erscheint, kann auch versucht werden, dass Dosierungsintervall zu verlängern. Dies kann beispielsweise mittels Messung der totalen hämolytischen Komplementaktivität im Serum (CH50) kontrolliert werden. Auch hier ist ein individuelles Regime nötig, es können aber teilweise die Dosierungsintervalle um bis zu 100 % gestreckt werden.

Weitere Medikamente mit verschiedenen Angriffspunkten im Komplementsystem befinden sich neben den zugelassenen Substanzen in klinischen Phase-III-Studien (und viele weitere in noch früheren Phasen). Dazu zählen unter anderem: Iptacopan (oraler selektiver Faktor-B-Inhibitor [Novartis]) und Crovalimab (intravenöse Loading-Dosis, danach subkutan, C5-Inhibitor [Hoffmann-La Roche]).

Allen diesen Substanzen ist gemein, dass sie eine gewisse Neigung zur Meningokokken-Infektionen verursachen und daher eine Impfung bzw. eine Prophylaxe bis zum Wirkeintritt der Impfung nötig ist.

Zusammenfassung

Die Komplement-medierte TMA ist eine Diagnose mit vielen Facetten und kann sehr schwere Erkrankungen mit dialysepflichtigem Nierenversagen hervorrufen. Darum ist eine schnelle und zielgerichtete Diagnostik vital, um die richtigen Patient:innen der richtigen Therapie zuführen zu können.



- ▶ Das Torque-Teno-Virus (TTV) ist ein **hochprävalentes, nicht pathogenes Virus**, dessen Menge im Blut mit der Funktion des Immunsystems assoziiert ist.
- ▶ Die TTV-Plasmakonzentration kann zur **Risikostratifizierung für Infektionen und Abstoßungen nach Nierentransplantation** herangezogen werden.

Post Nierentransplantation

Personalisierung der Immunsuppression mittels Torque-Teno-Virus

Das klinische Problem

Dank der uns zur Verfügung stehenden potenteren Immunsuppressiva hat sich die Inzidenz der akuten Organabstoßung nach Nierentransplantation deutlich reduziert. Gleichzeitig stellen die Nebenwirkungen dieser Medikamente für unsere Patient:innen ein beträchtliches Problem dar. Neue Immunsuppressiva sind in absehbarer Zeit nicht zu erwarten. Wir müssen daher lernen, mit den uns zur Verfügung stehenden Medikamenten effizienter umzugehen. Dabei bietet neben der Optimierung der Adhärenz die Personalisierung das größte Potenzial. Personalisierung findet zwar seit jeher statt: Auf Basis des Nebenwirkungsprofils und des Auftretens etwaiger Organabstoßungen oder Infektionen werden die Immunsuppressiva angepasst. Zur Steuerung der Medikamente wäre jedoch zusätzlich ein *Immunometer*, das die Funktionsstärke des Immunsystems widerspiegeln kann, wünschenswert.

Auf der Suche nach einem *Immunometer*

Das optimale Werkzeug zur Steuerung von Immunsuppressiva muss nicht nur das Risiko für immunologische Komplikationen, sondern auch für Infektionen anzeigen. Einen vielversprechenden Ansatz hat rezent Prof. Pape aus Hannover berichtet: In einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie wurde bei pädiatrischen Nierentransplantatempfänger:innen die Steuerung der immunsuppressiven Therapie durch die Anzahl virusspezifischer CD4⁺-Zellen (T_{vis}) getestet (Ahlenstiel-Grunow T. et al., JASN 2021). Dabei zeigte sich die Abstoßungsrate und die Nierenfunktion nach 2 Jahren in der Interventionsgruppe trotz geringerer Immunsuppression nicht erhöht, die Infektkomplikationen waren hingegen geringer. Die komplexe Quantifizierung des T_{vis} -Tests könnte jedoch einen Routineeinsatz erschweren.



Dr. Frederik Haupenthal



Dr. Konstantin Döberer



Assoz. Prof. PD Dr. Gregor Bond, PhD

Abteilung für Nephrologie und Dialyse,
Universitätsklinik für Innere Medizin III, MedUni Wien

Torque-Teno-Virus – „new kid on the block“

Eine innovative und vielversprechende Möglichkeit, die Funktion des Immunsystems darzustellen, ist die Quantifizierung des hochprävalenten und apathogenen Torque-Teno-Virus (TTV) im Plasma.

In einer Arbeit der Gruppe um Stephen Quake aus Stanford wurde gezeigt, dass das humane Virom nach Organtransplantation von TTV dominiert wird (De Vlaminck I. et al., Cell 2013). Diese und Folgearbeiten zeigten, dass die Plasmakonzentration von TTV bis Monat 3 nach Transplantation steil ansteigt und danach bis zumindest Jahr 3 sanft abfällt. Nach Monat 3 sind ca. 99 % der Patient:innen mit Organtransplantation TTV-positiv. Auffallend ist auch, dass die Viruslast von keinem der nach der Transplantation verwendeten antiviralen Medikamente beeinflusst wird. Bereits in der Studie aus Stanford konnte gezeigt werden, dass die Höhe der TTV-Last im Blut mit der Menge an Immunsuppression und dem Auftreten von Organabstoßungen assoziiert ist. Die Grundlage für die weiteren klinischen Arbeiten wurde von der

Arbeitsgruppe um Fabrizio Maggi in Pisa gelegt, der eine PCR entwickelte (Pisa-Variante der „in-house“ PCR), die alle humanen TTV-Genotypen erfasst. Etliche Gruppen aus Europa haben sich in der Folge um die Übertragung dieser Entdeckung in den klinischen Alltag bemüht. Dabei kam es zu folgenden Erkenntnissen: Hohe Viruslasten sind mit Infektionen, niedrigere TTV-Level mit dem Auftreten von Abstoßungsreaktionen assoziiert; Frauen und jüngere Menschen haben niedrigere TTV-Werte.

Eigene Studie: Basierend auf den Arbeiten des Teams um Elisabeth Puchhammer-Stöckl und Peter Jaksch an der Medizinischen Universität Wien bei Patient:innen nach Lungentransplantation wurden durch unsere Arbeitsgruppe Analysen zu TTV bei Patient:innen nach Nierentransplantation durchgeführt.

In der bisher größten prospektiven Analyse nierentransplantiertem Empfänger:innen konnten wir die Assoziation zwischen Abstoßung bzw. Infekten und TTV bestätigen (*Doberer K. et al., Am J Transplant 2020*). Dabei zeigt sich, dass unter 10^6 TTV-Kopien pro Milliliter (c/ml) Plasma (gemessen mit der Wiener Variante der „in-house“ PCR) das Risiko für eine Abstoßung und über 10^8 c/ml das Risiko für eine Infektion ansteigt.

In einer rezenten prospektiven Arbeit fand sich sogar eine Assoziation von TTV mit subklinischer Abstoßung in Protokollbiopsien ein Jahr nach Nierentransplantation, wobei die Tage mit einer TTV-Last unter 10^6 c/ml mit dem Auftreten von chronischen Läsionen in der Biopsie korrelierten (*Doberer K. et al., Transplantation 2021*). Die Daten zu Nierentransplantierten konnten durch Kolleg:innen in Spanien bestätigt werden und sind auch mit Daten bei Patient:innen nach Herz-, Leber- und Lungentransplantation, die durch zahlreiche europäische Gruppen durchgeführt wurden, vergleichbar.

Eine wichtige Limitation der bisherigen Arbeiten ist, dass Sensitivität und Spezifität der TTV-Plasmakonzentration nicht ausreichen, um mittels quantitativer TTV-Cut-offs Infektionen und Organabstoßungen verlässlich ausschließen oder diagnostizieren zu können. Der TTV-Wert kann lediglich zur Risikostratifizierung herangezogen werden. Des Weiteren können die bisherigen Arbeiten keine Kausalität zwischen Viruslast und Immunstärke des Wirtes beweisen.

Technische Aspekte

Neben der „in-house“ PCR – mit der die oben berichteten Studien durchgeführt wurden – ist seit Mai 2021 auch eine kommerzielle CE-zertifizierte PCR erhältlich (TTV R-GENE®, bioMérieux, Frankreich). Ganz rezent haben wir unsere Kollektive mittels der

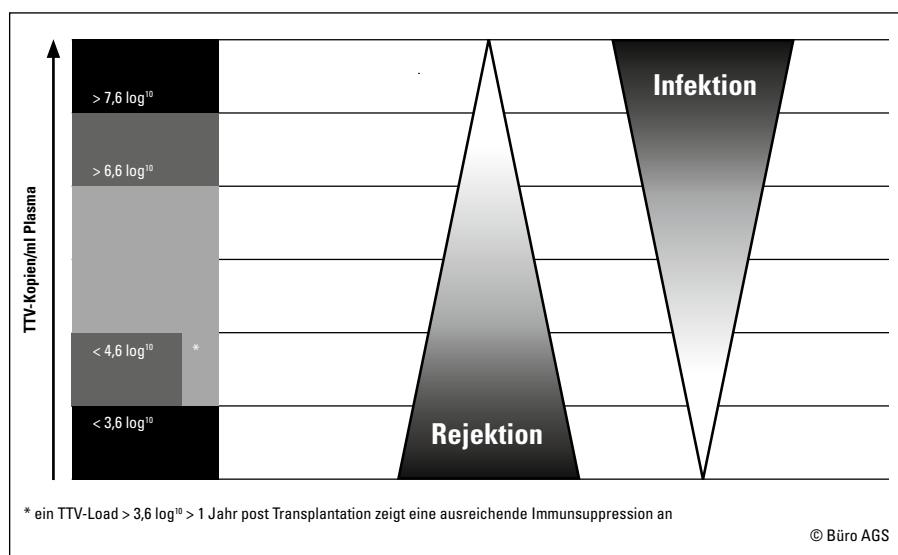


Abb.: Klinisch relevante TTV-Grenzwerte zur Risikostratifizierung für Infektionen und Abstoßungen für Plasmakonzentrationen, die mit der kommerziell erhältlichen CE-zertifizierte PCR gemessen werden

kommerziellen PCR reanalyisiert (*Görzer I. et al., Journal of Clinical Virology 2022*). Dabei zeigt sich eine gleichwertige Performance der kommerziellen PCR im Vergleich mit der Wiener „in-house“ PCR und eine hohe lineare Korrelation mit einer mittleren Differenz von $1,38 \log$ -Stufen zwischen den beiden Testsystmen.

TTV – „from bench to bedside“

Die bisherigen klinischen Daten lassen folgende Hypothese zu: Bei reduzierter Immunkompetenz kommt es zu einer unzureichenden Viruskontrolle und die TTV-Last ist hoch, bei hoher Immunkompetenz sinkt die Viruslast. Der prädiktive Wert von TTV für Infektionen einerseits und Abstoßungsreaktion andererseits erlaubt die Stratifizierung von Patient:innen mit einem erhöhten Risiko für eines der beiden Ereignisse.

Um diese Hypothese zu testen, haben wir eine randomisierte, kontrollierte Studie entworfen, bei der 260 erwachsene Empfänger:innen eines Nierentransplantats mit niedrigem immunologischem Risiko und stabiler Nierenfunktion mit nachweisbarem TTV zum Monat 4 nach Nierentransplantation in 13 europäischen Zentren eingeschlossen werden (TTVguideIT; EudraCT-Number: 2021-002525-24; ttv-guide.eu). Bei der aktiven Gruppe wird die Immunsuppression über die folgenden 9 Monate nach der TTV-Last gesteuert, die Kontrollgruppe folgt dem klinischen Standardprotokoll. Der primäre Endpunkt beinhaltet Organabstoßungen und Infekte. Die erste Patientin wurde in Wien im August 2022 eingeschlossen, mit Resultaten wird 2026 zu rechnen sein.

Fazit für die Klinik – Resümee

Unserer Meinung nach kann TTV schon jetzt – unter Beachtung der Limitationen – als zusätzlicher Puzzlestein neben dem Calcineurin-Talspiegel und dem klinischen Verlauf zur Optimie- ►

lung der Immunsuppression in der klinischen Routine herangezogen werden: Eine Plasma-TTV-Last von 10^4 c/ml (mittels Wiener „in-house“ PCR gemessen) entspricht einem gesunden, nicht immunsupprimierten Menschen; Werte unter 10^6 c/ml stellen ein Risiko, unter 10^5 c/ml ein hohes Risiko für eine unzureichende Immunsuppression nach Nierentransplantation dar (mehr als ein Jahr nach Transplantation sind eventuell erst Werte unter 10^5 c/ml riskant). Werte über 10^8 c/ml entsprechen einem Risiko, über 10^9 c/ml einem hohen Risiko für eine zu intensive Immunsuppression. Diese Grenzwerte gelten nur bei Tacrolimus-basierter Immunsuppression.

In der Abb. sind die wichtigsten Grenzwerte dargestellt, wenn die TTV-Plasmakonzentration mit der kommerziell erhältlichen CE-zertifizierten PCR gemessen wird. Wichtig dabei ist zu beachten,

dass die Werte nur im Steady State nach einem Peak (meist um Monat 3 nach Transplantation) gelten. Nicht verwertbar ist die TTV-Last des Weiteren bei gleichzeitig bestehender hoher CMV-Virämie oder einige Wochen nach Lymphozyten-depletierender Therapie und bei Patient:innen, die in den ersten 4 Monaten nach Transplantation nie eine TTV Last über 10^6 c/ml hatten. Wichtig zu erwähnen ist weiters, dass ein Änderung der TTV-Plasmakonzentration ab ca. 20 % Dosisadaption von Tacrolimus zu erwarten ist und die Latenzzeit vermutlich ungefähr 1 bis 2 Monate beträgt. ■

Interessenkonflikte: Gregor Bond ist Projektkoordinator des Horizon2020-Projekts „TTVguideTX“ (grant agreement: 896932); bioMérieux (Anbieter einer kommerziell erhältlichen TTV-PCR) ist Partner des Projekts. Gregor Bond hat ein Honorar von bioMérieux für die Erstellung eines Werbefolders erhalten.



- ▶ Die kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation ist ein **ausgereiftes Therapieverfahren für Typ-1-Diabetiker:innen mit präterminaler und terminaler Niereninsuffizienz**.
- ▶ Das höhere perioperative Risiko im Langzeitverlauf im Vergleich zur alleinigen Nierentransplantation gleicht sich aufgrund einer **deutlich reduzierten Morbidität und eines Gewinnes an Lebensqualität** aus.
- ▶ Diabetische Sekundärerkrankungen können sich in frühen Stadien zurückbilden, und es kann zu einer **Stabilisierung von weiter fortgeschrittenen Komplikationen** kommen.

Bei wem, wann und wie?

Kombinierte Nieren-Pankreas-Tx beim dialysepflichtigen Typ-1-Diabetes

Hintergrund

Die kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation stellt den Goldstandard der Therapieoptionen des Typ-1-Diabetes mit terminaler Niereninsuffizienz und schweren diabetischen Sekundärkomplikationen dar. Es kommt nach erfolgreicher Transplantation zu einer vollständigen Wiederherstellung des Blutzuckergleichgewichts – dies wirkt sich günstig auf die diabetischen Sekundärerkrankungen aus und hat daher einen positiven Einfluss auf die Mortalität – abgesehen von der deutlich erhöhten Lebensqualität ohne Dialyse und Wiederherstellung der Blutzuckerregulierung.^{1,2}



Priv.-Doz. Dr.
Christian Margreiter



Priv.-Doz. Dr. in
Franka Messner, PhD

Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie,
Medizinische Universität Innsbruck

Epidemiologische Daten zeigen, dass rund 7 % aller Typ-1-Diabetiker:innen im Langzeitverlauf ihrer Erkrankung eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz entwickeln.^{3, 4} Die Nierentransplantation stellt beim Typ-1-Diabetiker die beste Form der Nierenersatztherapie dar. Während alle Formen der Nierentransplantation, also die Leichen- und die Lebendspende, der Dialyse

in Bezug auf das Überleben deutlich überlegen sind, übertrifft das Ergebnis nach der Nierenlebendspende noch das der herkömmlichen Nieren-Leichenspende. Die kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation führt laut einer aktuellen holländischen Registerstudie sogar zu besseren Ergebnissen als nach einer alleinigen Nierenlebendspende.⁵

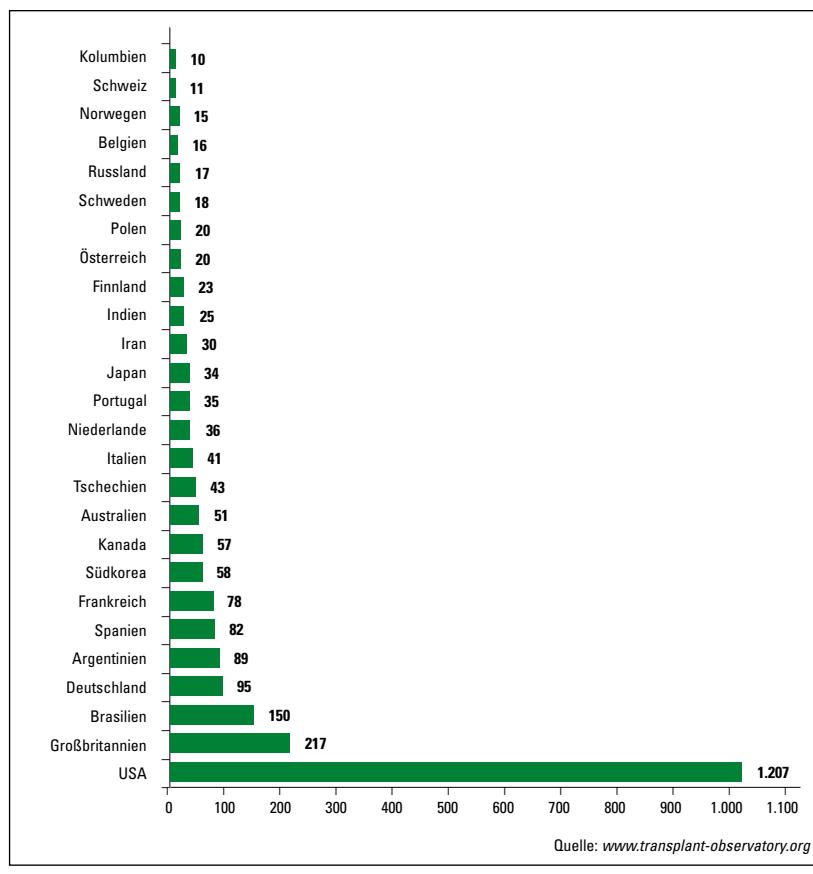


Abb. 1: Anzahl der weltweit durchgeführten Pankreastransplantationen (> 10 Transplantationen) im Jahr 2018

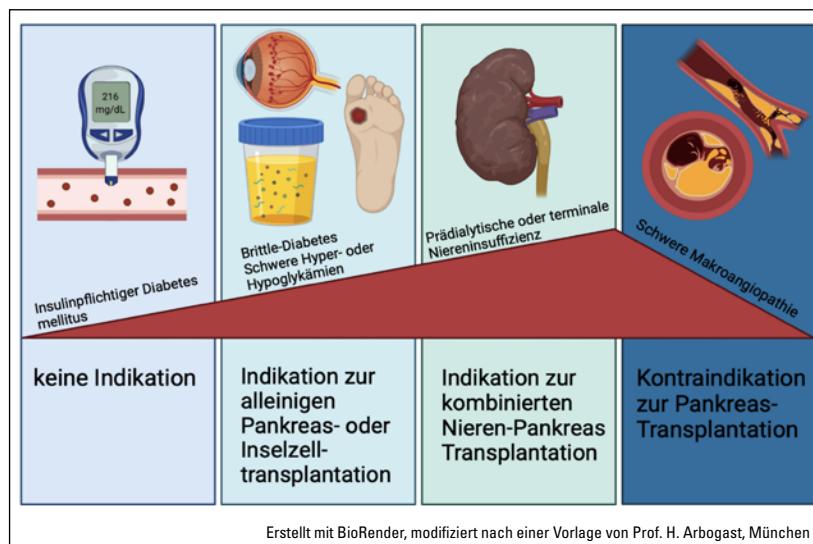


Abb. 2: Richtiger Zeitpunkt der Indikationsstellung zur Pankreastransplantation

Nicht zuletzt aufgrund einer besseren internistischen und nephrologischen Betreuung sowie verbesserter Therapieoptionen verzeichnet das Internationale Pancreas Transplant Register (IPTR) weltweit rückläufige Transplantationszahlen.⁶ Seit der ersten Pankreastransplantation im Jahr 1966 wurden weltweit bisher ca. 50.000 Pankreastransplantationen durchgeführt, die Mehrzahl davon innerhalb der USA (**Abb. 1**).⁶ Im Jahr 2020 wurden in Österreich 2,2 Pankreastransplantationen pro einer Million Einwohner:innen durchgeführt, was uns auf den 5. Platz im europäischen Ranking bringt.⁷

Bei wem ist eine Pankreas-transplantation indiziert und sinnvoll?

Die Frage nach der bestmöglichen Therapieoption für Patient:innen muss immer in Zusammenschau mit der jeweils bestehenden Funktionseinschränkung der Nieren, der Verfügbarkeit eines potenziellen Lebendspenders und dem klinischen Zustandsbild des Patienten/der Patientin geklärt werden.^{1, 2, 5}

Bei Typ-1-Diabetiker:innen ist in Hinblick auf das überschaubare zusätzliche Risiko zur alleinigen Nierentransplantation und dem belegten Überlebensvorteil durch die zusätzliche Pankreastransplantation grundsätzlich die Indikation zur simultanen Nieren-Pankreas-Transplantation gegeben. Eine Pankreas-nach Nierentransplantation ist bei Typ-1-Diabetiker:innen nach erfolgreicher Nierentransplantation zur Blutzuckerkontrolle zusätzlich möglich. Die alleinige Pankreastransplantation ist nur in sehr ausgewählten Fällen wie im Falle eines schwer kontrollierbaren, sogenannten „Brittle-Diabetes“ mit Auftreten von lebensbedrohlichen Hypo- und Hyperglykämien indiziert. Auch kann eine Transplantation bei diabetischen Sonderformen wie dem LADA, einigen MODY-Typen sowie einem pankreopriven Diabetes erwogen werden.¹

Bei Typ-2-Diabetiker:innen kann – obwohl initial als Kontraindikation angesehen – eine kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation im Einzelfall in Erwägung gezogen werden. Retrospektive Studien belegen auch in dieser Patientenkohorte ein vergleichbar gutes Überleben.⁸ Falls bei Patient:innen ein C-Peptid ►

nachgewiesen werden kann, muss mittels Glukose- oder Glukagonstimulationstest die eingeschränkte Insulinproduktion nachgewiesen werden.⁹

Zur Senkung des perioperativen Risikos sollten abgesehen von den üblichen Voruntersuchungen wie für eine alleinige Nierentransplantation das Serum-HbA_{1c}, ein ophthalmologischer Status, ein peripherer Gefäßstatus und ein neurologischer Status mit Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit vorliegen. Aufgrund des hohen kardiovaskulären Risikos in dieser Kohorte wird ein besonderes Augenmerk auf die kardiologische Abklärung gelegt.¹⁰

In Bezug auf das Empfängeralter gibt es für die kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation kein absolutes Limit. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass junge und alte Empfänger:innen eine jeweils vergleichbare Organfunktion nach Transplantation aufwiesen.¹¹

Als Kontraindikationen für eine Pankreastransplantation gelten eine schwere Herzerkrankung, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit Grad 4, das Vorhandensein eines Malignoms, eine Infektion, eine schwere psychische Erkrankung oder mangelnde Compliance.

Die durchschnittliche Wartezeit für zur Pankreastransplantation gelistete Patient:innen betrug im Jahr 2021 in unserem Zentrum achteinhalb Monate.

Wann sollte an eine Nieren-Pankreas-Transplantation gedacht werden?

Der ideale Zeitpunkt für eine kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation richtet sich nach dem Auftreten der Niereninsuffizienz. Wie oben bereits erwähnt, gilt ein Zeitpunkt bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 40 ml/min), aber noch nicht eingetretener Dialysepflicht als ideal. Um die Wartezeit für eine Nierentransplantation zu verkürzen, besteht grundsätzlich die Möglichkeit der Pankreastransplantation nach vorangegangener Nierenlebendspende.^{5,12} Da in Österreich die Wartezeit jedoch relativ kurz ist, wird dieses Vorgehen von uns nicht favorisiert, und wir empfehlen eine frühzeitige Abklärung und Listung zur kombinierten Transplantation. **Abbildung 2** zeigt den idealen Zeitpunkt der Transplantation in Bezug auf vorhandene Sekundärkomplikationen.

treterner Dialysepflicht als ideal. Um die Wartezeit für eine Nierentransplantation zu verkürzen, besteht grundsätzlich die Möglichkeit der Pankreastransplantation nach vorangegangener Nierenlebendspende.^{5,12} Da in Österreich die Wartezeit jedoch relativ kurz ist, wird dieses Vorgehen von uns nicht favorisiert, und wir empfehlen eine frühzeitige Abklärung und Listung zur kombinierten Transplantation. **Abbildung 2** zeigt den idealen Zeitpunkt der Transplantation in Bezug auf vorhandene Sekundärkomplikationen.

Wie wird die Transplantation durchgeführt?

Die derzeit gängigste Technik der Pankreastransplantation ist die heterotope Transplantation der gesamten Drüse mit Duodenalsegment über eine mediale Laparotomie mit Gefäßanschluss rechtsseitig an die Arteria iliaca communis und die Vena cava inferior. Die Drainage des exokrinen Bauchspeichels erfolgt mittels Dünndarmanastomose des anhaftenden Duodenalsegmentes an das obere Jejunum. Durch diese Technik kann gegebenenfalls eine endoskopische Beurteilung des Transplantates erfolgen.¹³ Wird simultan eine Niere mittransplantiert, wird diese linksseitig an die äußeren Beckengefäße implantiert und der Ureter anschließend in das Blasendach eingenäht.¹⁴ Um eine Reizung der Bauchspeicheldrüse zu vermeiden, ist die gewebeschonende Behandlung mit minimaler Manipulation im Rahmen der Entnahme, Präparation und Implantation obligat. Für ein optimales Ergebnis sollte die kalte Ischämiezeit 12 Stunden nicht überschreiten.

Postoperative Komplikationen sind bei der kombinierten Transplantation insgesamt häufiger, wobei Transplantatthrombosen, Wundinfektionen, Pankreasfisteln, Blutungen und die Transplantatpankreatitis zu den häufigsten zählen und die technische Komplikationsrate mit 7–9 % ebenfalls höher ist als bei anderen verpflanzten Organen.^{15,16}

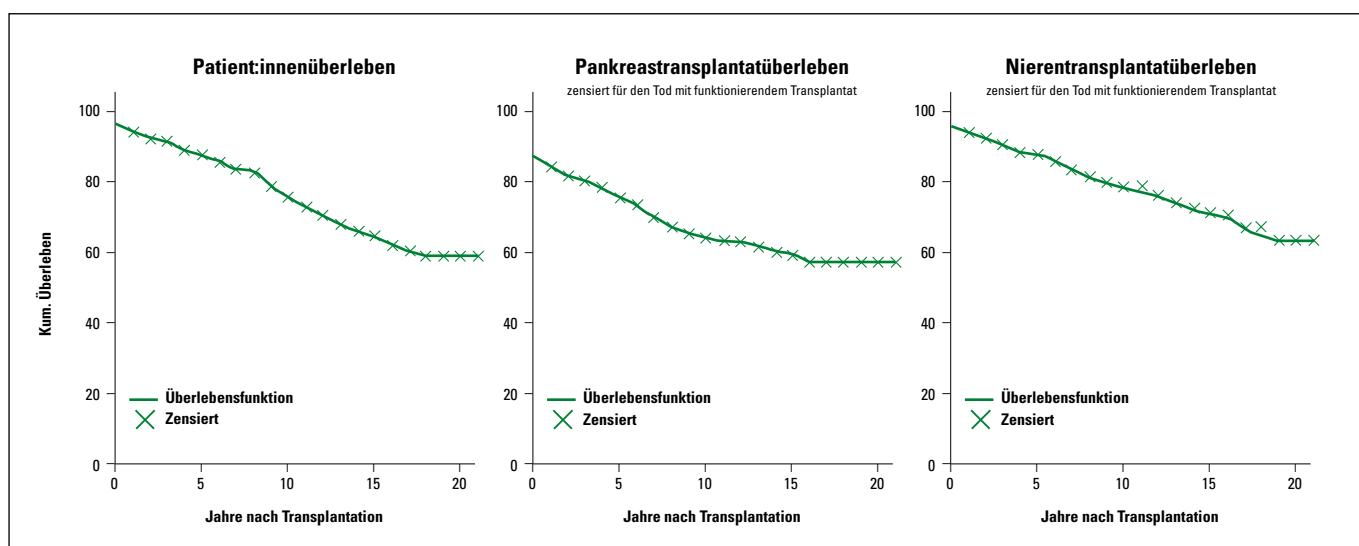


Abb. 3: Patient:innen und Nieren- und Pankreas-Transplantatüberleben nach Pankreastransplantation (alle Arten) zwischen 2000 und 2018 an der Medizinischen Universität Innsbruck

Eine immunsuppressive Therapie zur Unterdrückung einer Abstoßungsreaktion wird wie nach jeder Organtransplantation benötigt. Gängige Protokolle umfassen eine Induktionstherapie mit einem lymphozytendepletierenden Antikörper (Thymoglobulin) in Kombination mit Tacrolimus (Prograf®, Advagraf®, Envarsus®), Mycophenolat-Mofetil (CellCept®, Myfortic®) und Prednisolon. Die Dauertherapie wird initial als Dreifachtherapie fortgeführt, wobei auf ein frühes Ausschleichen des Kortisons aufgrund der diabetogenen Nebenwirkung Wert gelegt wird.¹⁵

Welche Ergebnisse sind nach Nieren-Pankreas-Transplantation zu erwarten?

Gemäß der Daten des International Pancreas Transplant Registry (IPTR) und im eigenen Kollektiv liegen die 1-Jahres-Patientenüberlebensraten bei der kombinierten Nieren-Pankreas-Transplantation deutlich über 95 % sowie die 1- und 5-Jahres-Transplantatüberlebensraten bei 88 % bzw. 76 % (**Abb. 3**).^{6,15} Die kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation hat sich im Laufe der letzten 40 Jahre als sicherer Standardeingriff etabliert und wird von uns in den letzten Jahren mit konstanter Frequenz durchgeführt. Die erfolgreiche Transplantation führt zu einer vollständigen Normalisierung des Glukosestoffwechsels, sodass die Patient:innen weder exogenes Insulin benötigen noch eine spezielle Diät halten müssen. Auch bei Patient:innen mit „Brittle Diabetes“ und rezidivierenden Hypo- oder Hyperglykämie-Episoden kann eine deutliche Verbesserung der Symptomatik erwartet werden.¹ Obwohl die neu errungene Blutzuckerkontrolle das Auftreten von neuen und das Fortschreiten von bestehenden diabetischen Spätschäden verhindert beziehungsweise verzögern kann, gibt es – besonders in Bezug auf bestehende Schäden – einen „Point of no Return“. Nach Überschreitung eines gewissen Schweregrades an Spätfolgen ist demnach keine Verbesserung zu erwarten.¹ In Anbetracht der deutlich reduzierten Mortalität und des positiven Effekts auf die Lebensqualität und das subjektive Wohlbefinden sollte bei allen Patient:innen ohne relevante Kontraindikation die kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation grundsätzlich der isolierten Nierentransplantation vorgezogen werden.^{1, 5, 17}

Resümee

Durch eine genaue Empfängerselektion, eine ausgereifte chirur-

gische Technik und standardisierte Immunsuppression sowie ein kompetentes Komplikationsmanagement kann die kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation als sicheres Standardverfahren für Typ-1-Diabetiker:innen mit präterminaler und terminaler Niereninsuffizienz angesehen werden. Die erfolgreiche Transplantation befreit nicht nur langfristig von der Hämodialyse, sondern normalisiert auch die Blutzuckerhomöostase, was einen beträchtlichen Zuwachs an Lebensqualität und eine deutliche Reduktion der Entwicklung von diabetischen Sekundärkomplikationen und somit der Mortalität bedeutet.

- 1 Boggi U. et al., Am J Transplant 2021; 21: 17–59. DOI: 10.1111/ajt.16750
- 2 Droggnitz O. et al., Zentralbl Chir 2003; 128: 821–830
- 3 Schmutzler I. et al.: Österreichischer Diabetesbericht 2017; Accessed May 22, 2022. <https://jasmin.goeg.at/327/1/diabetesbericht2017.pdf>
- 4 Bakris G.L. et al., Diabetes Care 2018; 41 (3): 3 89–390. DOI: 10.2337/dc17-0047
- 5 Esmeijer K. et al., Diabetes Care 2020; 43 (2): 321–328. DOI: 10.2337/dc19-1580
- 6 The International Pancreas Transplant Registry | Mel and Enid Zuckerman College of Public Health. Accessed May 22, 2022. www.publichealth.arizona.edu/research-project/international-pancreas-transplant-registry
- 7 Pancreas transplant rate in Europe in 2020; Statista. Accessed May 22, 2022. www.statista.com/statistics/537916/pancreas-transplant-rate-in-europe
- 8 Gruessner A.C. et al., Gastroenterology Clinics of North America 2018; 47 (2): 417–441. DOI: 10.1016/j.gtc.2018.01.009
- 9 Chapter 7 ET Pancreas Allocation System (EPAS); verfügbar unter: www.eurotransplant.org/up-content/uploads/2020/01/H7-EPAS.pdf; zuletzt besucht am 28. Februar 2021. Accessed January 21, 2021. www.eurotransplant.org/up-content/uploads/2020/01/H7-EPAS.pdf
- 10 Eschertzhuber S. et al., Transplantation Proceedings 2005; 37 (2): 1297–1300. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.12.022
- 11 Messner F. et al., Transplant International 2021; 34 (4): 6 57–668. DOI: 10.1111/tri.13845
- 12 Venkatanarasihamoorthy V.S. et al., Curr Diab Rep 2018; 18 (9): 67. DOI: 10.1007/s11892-018-1039-8
- 13 Margreiter C. et al., Transplantation 2012; 93 (2): 207–213. DOI: 10.1097/TP.0b013e31823cf953
- 14 Lam V.W.T., Pleass H.C.C., Hawthorne W., Allen R.D.M.: Evolution of pancreas transplant surgery. ANZ Journal of Surgery 2010; 80 (6): 411–418. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2010.05309.x
- 15 Öllinger R. et al., Annals of Surgery 2012; 256 (5): 780–787. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31827381a8
- 16 Troppmann C. et al., Current Opinion in Organ Transplantation. 2010; 15 (1) 112–118. DOI: 10.1097/MOT.0b013e3283355349
- 17 Pankreastransplantation als Therapieoption – Gastroenterologie – Universimed – Medizin im Fokus. Accessed May 22, 2022. www.universimed.com/ch/article/gastroenterologie/pankreastransplantation-als-therapieoption-2099401



Save the date
See you next year in Milan

#ERA23



- ▶ Im Österreichischen Dialyse- und Transplantationsregister werden regelmäßig **Daten zu Inzidenz und Prävalenz (Jahresberichte) erhoben sowie Daten zur Qualitätssicherung (QUASI) analysiert.**
- ▶ Zudem wurden **aufgrund der COVID-19-Pandemie zusätzliche Daten** erhoben.
- ▶ Im Rahmen einer **Kooperation mit der European Renal Association** konnten so wertvolle Daten u. a. zur Mortalität von Patient:innen mit Nierenersatztherapie generiert werden.

Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister

ÖDTR – Neues zur Dateneingabe, aktuelle Analysen und Publikationen

Jahresberichte 2020/2021

Das durchschnittliche Alter bei Hämodialysebeginn in Österreich lag 2021 bei 65,8 (Frauen) bzw. 66,3 Jahren (Männer), 33 % der inzidenten Patient:innen waren weiblich. Bei Peritonealdialysepatient:innen lag das durchschnittliche Alter zu Beginn bei 58,8 (Frauen) bzw. 61,8 Jahren (Männer), 29,3 % waren weiblich. Die absolute Inzidenz der Nierenersatztherapie in Österreich war mit Stand 11. 3. 2022 sowohl 2020 als auch 2021 leicht rückläufig (2019: 1194, 2020: 1074, 2021: 959 Neuzugänge zu Hämodialyse, Peritonealdialyse sowie präemptiver Nierentransplantation), wobei aufgrund der dynamischen Datenbank diese Zahlen noch einen vorläufigen Stand darstellen.

Das primäre Grundleiden, welches zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz führte, war auch im Jahr 2021 am häufigsten eine vaskuläre (24,0 %) oder diabetische Nephropathie (24,7%) (**Abb. 1**).

Die Nieren-Transplantationsfrequenz in Österreich zeigte sich – wohl auch durch die COVID-Pandemie bedingt – in den Jahren 2020 und 2021 rückläufig (**Abb. 2**). Verglichen mit dem 5-Jahres-Schnitt von 2015 bis 2019 (414 pro Jahr in ganz Österreich) kam es bezogen auf die Nierentransplantationen zu einem Rückgang um 19 % im Jahr 2020 sowie 26 % im Jahr 2021.

Die Prävalenz der Nierenersatztherapie blieb in den Jahren 2017 bis 2021 stabil, 2021 waren 4.893 prävalente HD-Patient:innen, 356 PD-Patient:innen sowie 4.616 Empfänger:innen eines Nierentransplantats im ÖDTR registriert.



**Dr. Julia Kerschbaum,
MSc, MPH**
Innere Medizin IV –
Nephrologie und
Hypertensiologie,
Medizinische Universität
Innsbruck

Die Todesursachen infektiöser Genese nahmen 2021 und insbesondere 2020 verglichen zu 2019 zu, auch hier dürfte die COVID-Pandemie eine zugrundeliegende Rolle spielen (**Abb. 3**). Insbesondere bei nierentransplantierten Patient:innen war hier ein deutlicher Anstieg ersichtlich (**Abb. 4**). Eine weiterführende Analyse durch das ÖDTR im Rahmen eines FWF-Projekts wird in der näheren Zukunft durchgeführt werden.

Detaillierte Informationen zu den Jahresberichten und Qualitätssicherungsdaten sind auf der Homepage www.nephrologie.at/gesellschaft/oedtr nachzulesen.

COVID-19 im ÖDTR

Seit Beginn der COVID-19-Pandemie erhebt das ÖDTR im Auftrag der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie (ÖGN) die Anzahl der SARS-CoV-2 Infektionen bei österreichischen Dialyse- und Transplantpatient:innen. Um die Meldung so einfach wie möglich zu gestalten, wird nur ein minimaler Datensatz abgefragt. In einer Kooperation mit der European Renal Association (ERA), in welcher anonymisierte Daten einiger europäischer Dialyse- und Transplantationsregister zusammengefasst und analysiert werden, konnte u. a. die Mortalität^{1–3} bei Dialyse- und nierentransplantierten Patient:innen aufgrund von COVID-19 näher analysiert werden.

QUASI-Daten 2020/2021

Im Rahmen der Qualitätssicherung wurden verschiedene Laborparameter und Komorbiditäten prävalenter Dialysepatient:innen

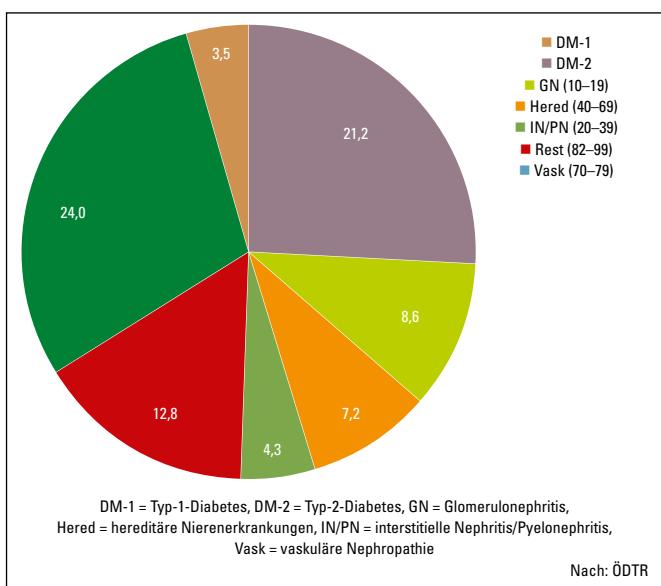


Abb. 1: Primäres Grundleiden bei inzidenten NETH-Patient:innen 2021

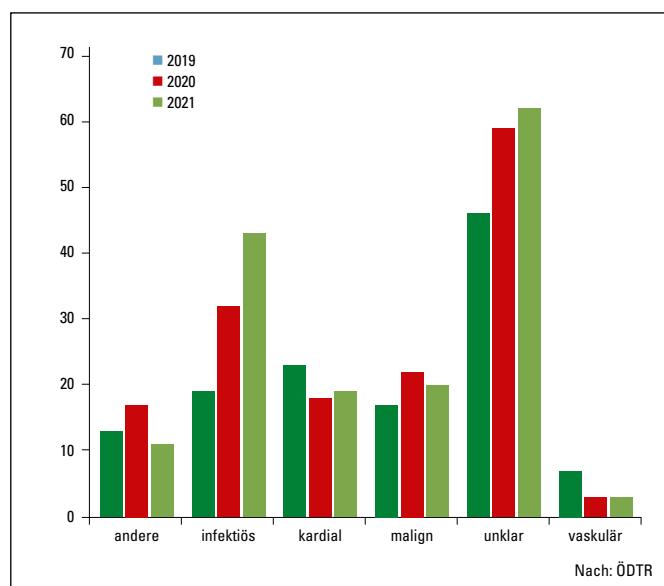


Abb. 4: Todesursachen prävalenter NTX-Patient:innen in Österreich 2019 bis 2021

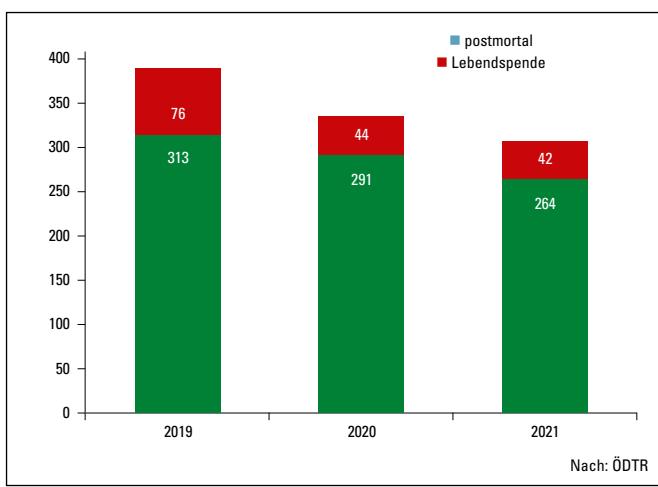


Abb. 2: Transplantationsfrequenz in Österreich 2019 bis 2021

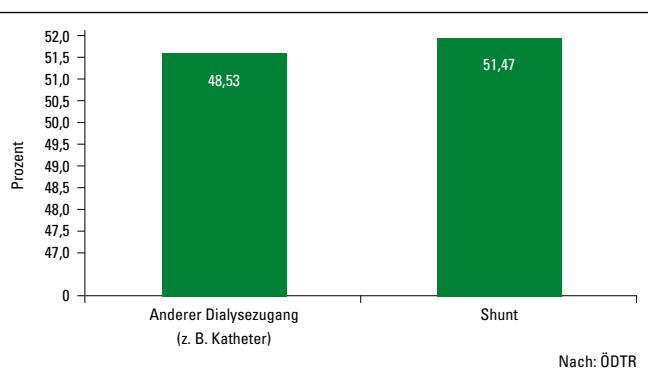


Abb. 5: Hämodialysezugang prävalenter Patient:innen in Österreich 2021

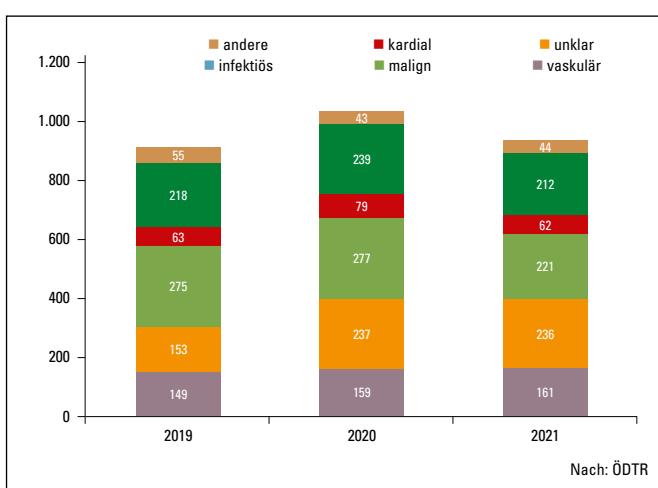


Abb. 3: Todesursachen prävalenter NETH-Patient:innen in Österreich 2019 bis 2021

untersucht. Auszugweise sei hier die Auswertung zur Shuntversorgung österreichischer Hämodialyse-Patient:innen 2021 gezeigt (**Abb. 5**).

RESÜMEE: Im Rahmen der Jahresberichte und Qualitätssicherungsdaten werden vom ÖDTR jährlich Inzidenz und Prävalenz zur Nierenersatztherapie in Österreich erhoben sowie Laborparameter und Komorbiditäten von Dialyse-Patient:innen analysiert. Ebenso werden Auswertungen im Rahmen der COVID-19-Pandemie – auch in Kooperation mit anderen Registern – durchgeführt und veröffentlicht.

Detaillierte Informationen zu den Jahresberichten und Qualitäts sicherungsdaten sind auf der Homepage www.nephrologie.at/gesellschaft/oedtr nachzulesen. ■

¹ Jager et al.: Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. Kidney International Sep 2020

² Hilbrands et al.: COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results oft he ERACODA collaboration. Nephrol Dial Transplant Nov 2020

³ Goffin et al.: COVID-19-related mortality in kidney transplant and haemodialysis patients: a comparative, prospective registry-based study. Nephrol Dial Transplant Jun 2021

- ▶ Obwohl bereits einige Studien durchgeführt wurden, ist die **Qualität der Evidenz zur Eiweißrestriktion bei CKD niedrig**.
- ▶ Während eine **vegetarische/mediterrane Kost vorteilhaft** sein kann, ist eine Ernährung mit überwiegend **rotem oder prozessiertem Fleisch mit einer schnelleren CKD-Progression assoziiert**.
- ▶ **Intermittierendes Fasten:** Tiermodelle zeigen günstige Effekte auf die CKD, müssen jedoch erst in einem klinischen Setting überprüft werden.

Ernährung als Therapie bei chronischer Nierenerkrankung

Neben diagnosespezifischen kausalen Therapieoptionen als auch einer allgemeinen supportiven Medikation spielt die Ernährung eine oft unterschätzte Rolle bei der Progressionshemmung der CKD. Abseits von einer Salzreduktion, welche einen etablierten Stellenwert in den Empfehlungen hat, ist das Thema Ernährung außerordentlich komplex und wird in der Literatur kontroversiell diskutiert. In diesem Artikel sollen Empfehlungen verschiedener Gesellschaften zu einigen Punkten der Ernährung erklärt und im Lichte der Evidenz diskutiert werden. Bei den Empfehlungen werden folgende berücksichtigt: KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, und zwar die Diabetes-, CKD-, Blutdruck- und AKI-Richtlinien), KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, hier vor allem die neuesten Richtlinien gemeinsam mit der Initiative „eat right“ der *Academy of Nutrition and Dietetics*) sowie die Empfehlungen der ISNRM (*International Society of Renal Nutrition and Metabolism*) (**Tab.**).



**Priv.-Doz. Dr.
Michael Rudnicki**
Univ.-Klinik für Innere
Medizin IV – Nephrolo-
gie und Hypertensio-
logie, Medizinische
Universität Innsbruck

Vasokonstriktion der afferenten Arteriole und zur Senkung des intraglomerulären Drucks, proteinreiche Diät hat den umgekehrten Effekt und führt zur glomerulären Hypertonie. Allerdings sind die Daten aus klinischen Studien viel weniger konsistent. Die MDRD-Studie (*Modification of Diet in Renal Disease*) zeigte unter einer proteinreduzierten Diät nur einen kleinen Unterschied im eGFR-Abfall, und ein Langzeiteffekt war nicht konklusiv.¹⁻² Seither sind viele z. T. randomisierte und/oder kontrollierte Studien durchgeführt worden, deren Ergebnisse kontroversiell waren. In einem rezenten Cochrane-Review unter Einbeziehung der Daten aus 17 Studien mit insgesamt 2.996 Patient:innen unterschieden sich proteinreduzierte Diäten (< 0,8 g/kg oder < 0,6 g/kg Protein pro Tag) nicht von Diäten mit einem Proteingehalt von > 0,8 g/kg pro Tag bezüglich des Risikos einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung und des eGFR-Verlaufs.³ Nur eine „very low protein diet“ (< 0,4 g/kg Eiweiß pro Tag) zeigte einen günstigen Effekt auf das Risiko der dialysepflichtigen Nierenerkrankung. Die Heterogenität der Daten hinsichtlich Studienqualität und -design sowie unterschiedlicher Herkunft der Nahrung (tierisches vs. pflanzliches Protein) erschwert ungemein die Interpretation des Effekts einer Proteinrestriktion auf den Verlauf der Nierenerkrankung. In den oben erwähnten Richtlinien wird die Proteinreduktion in der Nahrung auf ca. 0,6 g/kg Eiweiß pro Tag nur bei Patient:innen mit einer eGFR < 30 ml/min pro 1,73 m² empfohlen, und in einem gewissen pragmatischen Ansatz wird für alle Patient:innen mit CKD nicht mehr als 0,8 g/kg Eiweiß pro Tag empfohlen (was der WHO-Empfehlung für Erwachsene von 19–65 Jahren entspricht). Eine eiweißreiche Kost mit

Eiweißrestriktion

Seit langem wird darüber diskutiert, ob die Quantität und/oder die Qualität von Eiweiß in der Nahrung das Risiko für eine inzidente chronische Nierenerkrankung erhöht. Es wird schon seit langem hypothetisiert, dass eine erhöhte Eiweißzufuhr zu glomerulärer Hyperfiltration und zu einem proinflammatorischen Phänotyp mit mesangialer Proliferation, TGF-β-Überexpression und interstitieller Fibrose führt. Daten aus Tierexperimenten scheinen diese Hypothesen zu bestätigen: Proteinreduzierte Diät führt zu

äten (< 0,8 g/kg oder < 0,6 g/kg Protein pro Tag) nicht von Diäten mit einem Proteingehalt von > 0,8 g/kg pro Tag bezüglich des Risikos einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung und des eGFR-Verlaufs.³ Nur eine „very low protein diet“ (< 0,4 g/kg Eiweiß pro Tag) zeigte einen günstigen Effekt auf das Risiko der dialysepflichtigen Nierenerkrankung. Die Heterogenität der Daten hinsichtlich Studienqualität und -design sowie unterschiedlicher Herkunft der Nahrung (tierisches vs. pflanzliches Protein) erschwert ungemein die Interpretation des Effekts einer Proteinrestriktion auf den Verlauf der Nierenerkrankung. In den oben erwähnten Richtlinien wird die Proteinreduktion in der Nahrung auf ca. 0,6 g/kg Eiweiß pro Tag nur bei Patient:innen mit einer eGFR < 30 ml/min pro 1,73 m² empfohlen, und in einem gewissen pragmatischen Ansatz wird für alle Patient:innen mit CKD nicht mehr als 0,8 g/kg Eiweiß pro Tag empfohlen (was der WHO-Empfehlung für Erwachsene von 19–65 Jahren entspricht). Eine eiweißreiche Kost mit

Tab.: Zusammenfassung der Empfehlungen von KDIGO, KDOQI und ISNRM zur Ernährung bei AKI und CKD

	AKI	CKD
kcal/kg pro Tag Protein g/kg pro Tag	20–30 0,8–1,0 ohne Dialyse 1,0–1,7 bei RRT	25–35 < 0,8 (eGFR < 30)* > 1,3 vermeiden 1,0–1,2 (Dialyse, speziell bei PD)
Salz (g Na pro Tag) körperliche Aktivität (min/Woche) Ernährungsvorschlag Diät		< 2 150 ja (NaCl, P, K, Protein) **, ***

* Low-Protein-Diet (0,55–0,60 g/kg/Tag) oder Very-low-Protein-Diet (0,28–0,43 g/kg/Tag + Ketoanaloge). ** individualisierte Diät mit viel Gemüse, Früchten, Vollkorn, Ballaststoffen, pflanzlichen Protein, ungesättigten Fettsäuren und Nüssen; weniger prozessierte Lebensmittel, raffinierte Kohlenhydrate und gesüßte Getränke. *** mediterrane Diät kann Lipidprofile verbessern: Erhöhter Obst- und Gemüsekonsument kann zu einer Reduktion von Körpergewicht, Blutdruck und Netto-Säure-Produktion führen.

AKI = akutes Nierenversagen, CKD = chronische Nierenerkrankung, RRT = Nierenersatztherapie, PD = Peritonealdialyse
Adaptiert nach: Ikizler et al.⁶ und Kalantar-Zadeh et al.¹⁸

> 1,3 g/kg Eiweiß pro Tag wird bei Patient:innen mit CKD grundsätzlich nicht empfohlen.

Eiweiß-Qualität und Ketoanaloge

Eine vermutlich wesentlichere Rolle spielt die Qualität des Eiweißes, d. h. pflanzliches vs. tierisches Eiweiß. Prospektive, randomisierte und kontrollierte Daten hierzu gibt es zwar nicht, allerdings prospektive Kohortenstudien und Querschnittsdaten, bei denen Informationen aus Ernährungsfragebögen mit dem longitudinalen Outcome verglichen wurden. In fast allen dieser Studien zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen dem Essen von tierischem Eiweiß – insbesondere von rotem und prozessierten Fleisch – und der erhöhten Inzidenz und schnellerer Progression einer chronischer Nierenerkrankung.⁴ Auch hier werden verschiedene Pathomechanismen diskutiert: So wird vor allem rotes und prozessiertes Fleisch mit Übergewicht und Hypertonie, aber auch mit Veränderungen im Darm-Mikrobiom, der Entstehung von Urämietoxinen und systemischer Inflammation in Zusammenhang gebracht. In manchen Studien wurde eine Proteinrestriktion um Ketoanaloge ergänzt. Die Interpretation solcher Studien ist problematisch. Beispiel: In der Studie von Garneata et al. wurde eine „very low protein diet“ (0,3 g/kg pflanzliches Eiweiß pro Tag) durch Ketoanaloge ergänzt (0,125 g/kg pro Tag) und mit einer Kontrollgruppe (0,6 g/kg tierisches und pflanzliches Protein pro Tag) verglichen.⁵ Die Effekte der proteinreduzierten Ketoanalogdiät bzgl. Nierenfunktion und bestimmter metaboler Parameter waren bemerkenswert positiv. Jedoch ist unklar, ob der Effekt durch die Halbierung der Proteinzufuhr, die Qualität des Proteins (pflanzlich vs. tierisch) oder die Ketoanaloge bedingt war. Aufgrund der positiven Signale verschiedener Studien zu Ketoanalogen lautet die aktuelle KDOQI-Empfehlung, dass eine „very low

protein diet“ durch Ketoanaloge ergänzt werden sollte.⁶ Prinzipiell sind Ketoanaloge Nahrungsergänzungsmittel, die eine Mischung von (z. T. essenziellen) Aminosäuren enthalten, bei denen die Alpha-Aminogruppe chemisch entfernt und durch eine Carboxygruppe ersetzt wird. Dadurch wird dem Körper kein zusätzlicher Stickstoff zugeführt und bei der Transaminierung der Ketone „körpereigener“ Harnstoff verwendet. Der Einsatz von Ketoanalogen bei Patient:innen mit CKD ist mit verschiedenen günstigen Effekten bzgl. Niere und Ernährung assoziiert, allerdings handelt es sich hierbei streng genommen um Tabletten/Nahrungsergänzung und keine Ernährung an sich.⁷

Kalium

Wir empfehlen unseren CKD-Patient:innen häufig eine kaliumarme Diät, die jedoch gleichzeitig arm an Früchten, Gemüse, Vitaminen und Ballaststoffen ist. Verschiedene Studien deuten jedoch darauf hin, dass bei Patient:innen mit nicht dialysepflichtiger CKD der Kaliumgehalt in der Nahrung mit günstigen renalen und kardiovaskulären Endpunkten assoziiert ist (aber kein kontrolliertes prospektives Design; diskutiert in einer rezenten KDIGO Controversies Conference zum Thema Dyskaliämie).⁸ Verschiedene Autor:innen weisen ebenso darauf hin, dass eine Diät reich an Früchten und Gemüse – oder eine DASH-Diät – nicht notwendigerweise zur Hyperkaliämie führt.⁹ Zusätzlich gibt es Studiendaten, die einen günstigen Effekt einer Ernährung reich an Früchten und Gemüse bei Patient:innen mit CKD im Stadium 3 und 4 hinsichtlich metaboler Azidose und eGFR-Verlauf zeigen konnten.¹⁰ Es spielt nicht nur der Kaliumgehalt, sondern auch die Qualität der Nahrung für das Risiko der Hyperkaliämie eine entscheidende Rolle. Wir wissen, dass eine eher basische (pflanzliche) Ernährung reich an (pflanzlichen?) Kohlenhydraten das Serum-Kalium weniger ansteigen lässt als eine tierische Ernährung (reich an v. a. prozessiertem Fleisch). Die Diskussion zum Kalium in der Nahrung wird aus guten Gründen vorsichtig geführt, das Risiko einer Hyperkaliämie durch reduzierte renale Elimination von Kalium aufgrund der CKD und verschiedener medikamentöser Therapien ist bei unseren Patient:innen erhöht.¹¹ Insofern ist auf der einen Seite eine gute diätologische Beratung hinsichtlich der Qualität der Nahrungsmittel und auf der anderen Seite ein konsequentes Monitoring der Serum-Kaliumspiegel von entscheidender Bedeutung.

Kalorienrestriktion

Die Restriktion der Energie- bzw. Kalorienzufuhr hat vermutlich günstige Effekte auf verschiedene Parameter bei chronischer Nierenerkrankung. In Tierexperimenten war eine Kalorienrestriktion günstig assoziiert mit Serum-Kreatinin (\downarrow) und Harnstoff (\downarrow), Albuminurie (\downarrow), Glomerulosklerose (\downarrow), tubulointerstitielle Fibrose (\downarrow) und Überleben (\uparrow), allerdings nur, wenn die Kalorienrestriktion zumindest -40 % betrug und mehr als 6 Monate (im Rattenmodell) anhielt.¹² Die Daten zu humanen Studien sind limitiert, Endpunktstudien fehlen vollständig. Des Weiteren besteht unter Kalorienrestriktion v. a. bei weit fortgeschrittener (inkl. der dialysepflichtigen) Nierenerkrankung ein nicht unerhebliches Risiko der Mangelernährung und der Verstärkung des *protein energy wasting*.¹³ Gute mechanistische Daten zu Kalorienrestriktion bzw. zum Einfluss einer bestimmten Diät gibt es im Zystennierenmodell. Eine Kalorienrestriktion um 10–40 % reduziert im Zystennierentiermodell die Entwicklung und Progression der Zysten, das Ausmaß der renalen Fibrose und die Expression inflammatorischer Marker.¹⁴ Ebenso zeigten *time restricted feeding* (liberale Nahrungszufuhr während 8 Stunden, Fasten während der restlichen 16 Stunden), eine ketogene Diät (91 % Fett, 2 % Kohlenhydrate, 5 % Eiweiß) oder die Gabe von Beta-Hydroxybutyrat im Tiermodell einen günstigen Effekt auf die Entstehung und Progression der Nierenzysten. Ausschlaggebend scheint hier die Entwicklung einer Ketose zu sein. Bestimmte Stoffwechselwege sind bei einer autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) gestört, wie die Autophagie, Glykolyse, Fettsäureoxidation und die mitochondrielle Funktion sowie zentrale metabolische Prozesse. Vielleicht sind „zystische“ Tubuluszellen deswegen metabolisch nicht besonders flexibel, was einen therapeutischen Ansatz ermöglichen würde. Aktuell wird die Machbarkeit und Sicherheit einer Kalorienrestriktion und einer ketogenen Diät bei Patient:innen mit ADPKD an der Uniklinik Köln untersucht.

Trinkmenge

Eine der am schwierigsten zu beantwortenden Fragen ist die nach dem Volumenstatus eines Menschen ebenso wie die nach der „optimalen“ Flüssigkeitszufuhr in bestimmten Situationen. Aufgrund limitierter prospektiver und kontrollierter Daten bleibt es letztendlich unklar, ob eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr (bzw. eine erhöhte 24-h-Harnmenge als Proxy), das Risiko, an einer CKD zu erkranken, senken kann. Bei zunehmendem Abfall der Nierenfunktion (CKD-Stadium 3–5) steigt jedoch mit zunehmender Flüssigkeitszufuhr das Risiko der Überwässerung, was über die

kardiorene Achse möglicherweise auch ungünstig für das Überleben ist.¹⁵ Es muss darauf hingewiesen werden, dass mit zunehmendem Alter genauso wie mit abfallender eGFR die Fähigkeit der Niere, den Urin maximal zu konzentrieren bzw. zu verdünnen, abnimmt.¹⁶ Bei Patient:innen mit ADPKD wurde in einer rezenten randomisiert-kontrollierten prospektiven Studie über 3 Jahre der Einfluss der Trinkmenge auf den eGFR-Verlauf untersucht. Es zeigte sich weder ein Unterschied beim höhenadjustierten Gesamtnierenvolumen noch bei dem jährlichen Abfall der eGFR zwischen Patient:innen, die ca. 2,4 l pro Tag getrunken haben (ad libitum), und denen, die eine diätologisch begleitete Vorschrift für die Wasserzufuhr erhielten und ca. 3 l im Schnitt tranken.¹⁷ Allerdings entwickelten mehr Patient:innen in der 3-l-Gruppe eine Hyponatriämie.

Resümee

Die Qualität der Evidenz einer rein quantitativen Proteinrestriktion ist gering, und es scheint eher die Qualität des Proteins in der Nahrung für die Progression der CKD von Bedeutung zu sein (pflanzlich >> tierisch). Auch der Einsatz von Ketoanalogen (= Nahrungsergänzungsmittel) hat einen Benefit auf den eGFR-Verlauf. Grundsätzlich scheint eine Ernährung reich an Früchten, Gemüse, Vitaminen und Spurenelementen für die Progression der CKD günstig zu sein. Das Risiko einer durch Ernährung ausgelösten Hyperkaliämie bei Patient:innen mit CKD ist vermutlich geringer als bisher gedacht, darf aber nicht ignoriert, sondern sollte individuell abgeschätzt bzw. monitorisiert werden. Neue potenziell günstige Ansätze in der Ernährung bei CKD-Patient:innen sind das intermittierende Fasten, die Kalorienrestriktion, das *time restricted feeding* und die ketogene Diät, deren Effekte auf die Progression in Studien untersucht werden müssen. Eine Mangelernährung (z. B. durch *protein energy wasting*) muss vermieden werden. ■

¹ Klahr et al., NEJM 1994; 330 (13): 877–84

² Levey et al., Am J Kidney Dis 2006; 48 (6): 879–88

³ Hahn et al., Cochrane Database Syst Rev 2020; 10: CD001892

⁴ Ko et al., J Am Soc Nephrol 2020; 31 (8): 1667–1679

⁵ Garneata et al., J Am Soc Nephrol 2016; 27 (7): 2164–76

⁶ Izkizler et al., Am J Kidney Dis 2020; 76 (3 Suppl 1): S1–S107

⁷ Chewcharat et al., J Ren Nutr 2020; 30 (3): 189–199

⁸ Clase et al., Kidney Int 2020; 97 (1): 42–61

⁹ Babich et al., J Ren Nutr 2022; S1051-2276(22)00013-9 (Online ahead of print)

¹⁰ Goraya et al., Kidney Int 2014; 86 (5): 1031–8

¹¹ St-Jules et al., Clin J Am Soc Nephrol 2021 20

¹² Xu et al., PLoS One 2015 ; 10 (12): e0144442

¹³ Afsir et al., Br J Nutr 2021; 125 (11): 1201–1214

¹⁴ Warner et al., J Am Soc Nephrol 2016; 27 (5): 1437–47

¹⁵ Tsai et al. Am J Kidney Dis 2013; 63 (1): 68–75

¹⁶ Wang et al., Kidney Int 2013; 84 (1): 45–53

¹⁷ Rangan et al., NEJM Evid 2021; 1 (1)

¹⁸ Kalantar-Zadeh et al., NEJM 2017; 377 (18): 1765–1776

Verfügbar
ab Oktober
2022

FÜR IHRE HÄMODIALYSE-PATIENTEN
MIT CKD-ASSOZIIERTEM PRURITUS (CKD-aP)¹

KAPRUVIA® ZIELT AUF DIE URSACHE DES JUCKREIZES



Reduziert den Juckreiz deutlich
und langfristig²

Signifikante Verbesserung der
juckreizbedingten Lebensqualität²



Gutes Sicherheitsprofil, allgemein **gut verträglich**
Nebenwirkungen: häufig ($\geq 1/100 - < 1/10$) Somnolenz,
Parästhesie und nicht häufig ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen,
Diarrhoe, Veränderungen des Gemütszustands^{3,4}



Wird als **einfache i.v. Bolusinjektion** am Ende
der HD-Sitzung **verabreicht** und gewährleistet
damit die Compliance des Patienten²



**Einzig zugelassene Therapie bei CKD-
assoziierter Pruritus für HD-Patienten in den
USA und der EU^{3,4}**

Neue Perspektiven bei CKD-assoziiertem Pruritus

Mehr als ein Drittel aller Dialysepatient:innen leidet unter moderatem bis schwerem Chronic Kidney Disease-associated Pruritus (CKD-aP), der mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, Depressionen und je nach Schweregrad sogar mit einem erhöhtem Infektions- und Sterberisiko assoziiert ist. Ebenso hoch ist der Anteil jener ärztlichen Leiter:innen, die die Prävalenz des CKD-aP bei ihren Patient:innen potenziell unterschätzen. Während ein Viertel der Betroffenen nicht einmal nach Hilfe sucht, fehlen für alle Leidgeplagten einheitliche Diagnose- und Behandlungsrichtlinien. Redaktion: Mag.^a Ulrike Posch, Sciencewriting

In Rahmen eines transdisziplinären Projektes trafen sich am 1. März 2022 ausgewählte Meinungsbildner:innen zu einem *Lego® Serious Play®*-Workshop, um in einem ko-kreativen Setting kommunikative Barrieren zu identifizieren und effiziente Strategien und Interventionen für einen optimierten Patient:innen-Weg bei CKD-aP zu entwickeln:

- **Leitung:** Assoz. Prof. Dr. Lukas Zenk, MSc, The Lightbox Network[®].
- **Teilnehmer:innen:** Ärzt:innen: Prof. PD Dr. Manfred Hecking, Universitätsklinik Wien; Prof. PD Dr. Alexander Kirsch, LKH-Univ. Klinikum Graz; Prim. Dr. Bernhard Kirsch, Landesklinikum Mistelbach; PD Dr. Michael Rudnicki, Universitätsklinik Innsbruck; OA Dr. Martin Ursli, Universitätsklinikum St. Pölten; PD Mag. Dr. Johannes Werzowa, Mein Hanusch-Krankenhaus, Wien. Pflege: Martina Dogl, Mein Hanusch-Krankenhaus, Wien; Michael Kügler, Universitätsklinikum St. Pölten.
- Betroffene: Claus Pohnitzer, Selbsthilfe Niere.

CKD-aP ist eine belastende und häufig unterschätzte Erkrankung von hoher Prävalenz bei Patient:innen mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (CKD). Der quälende Drang, sich zu kratzen, vermindert die Schlafqualität, erzeugt Stress und Frustration.^{1,2} Das intensive Kratzen führt zu Hautläsionen und beeinträchtigt sowohl die Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben als auch den klinischen Outcome: Patient:innen mit CKD-aP leiden häufiger unter Depressionen und die Erkrankung ist – je nach Schweregrad – mit einem erhöhten Infektions- und Mortalitätsrisiko assoziiert (**Abb. 1**).¹⁻⁴

CKD-aP – Pathophysiologie und Fakten

Die Pathophysiologie des CKDaP ist komplex und nicht restlos geklärt. Zu den vermuteten Mechanismen zählen neben Elek-



Abb. 1: Durch CKD-aP verursachte Hautläsionen

trolytverschiebungen auch erhöhte Parathormon-(PTH)-, Histamin- und Tryptase-Spiegel, neuronale Funktionsstörungen, die Beteiligung von μ - und κ -Rezeptoren sowie Xerosis cutis.^{3, 5, 6} Darüber hinaus wird ein Einfluss von Mikroinflammationsprozessen vermutet, die mit erhöhten Spiegeln proinflammatorischer Proteine einhergehen.³⁻⁵ Das unzureichende Verständnis der Pathophysiologie ist eine von mehreren Herausforderungen, die bisweilen der Entwicklung standardisierter diagnostischer Verfahren und zielgerichteter Therapieansätze zur Behandlung des CKDaP entgegenstehen. Interventionelle klinische Studien sind rar, teilweise schlecht konzipiert und in ihren Aussagen häufig widersprüchlich.^{3, 4}

Internationalen DOPPS-Daten zufolge geben im Länderschnitt nur circa ein Drittel aller Hämodialyse-(HD)-Patient:innen an, sich überhaupt nicht von juckender Haut gestört zu fühlen, wobei 18 % angaben, moderat betroffen zu sein, 12 % sehr stark und

7% extrem stark;¹ die Prävalenz für diejenigen Patient:innen, die angaben, sich moderat, sehr stark und extrem stark durch Juckreiz gestört zu fühlen, schwankt international zwischen 26 % und 47 % (**Abb. 2**).²

Im klinischen Alltag wird die Inzidenz von schwerem CKD-aP jedoch teilweise stark unterschätzt: Die Mehrheit der ärztlichen Leiter:innen schätzt die Inzidenz schwerer CKD-aP-Fälle an ihrer Abteilung auf < 5 %, selbst in Einrichtungen, in denen die tatsächliche Inzidenz 5–20 % oder sogar > 20 % betrug.² Mangelndes Wissen, Resignation, Leidensfähigkeit und Sprachbarrieren von Patient:innen erschweren die flächendeckende Erfassung und erfolgreiche Behandlung. Studiendaten belegen, dass sich nur 42 % der CKD-aP-Patient:innen, die sich durch juckende Haut beeinträchtigt fühlen, an ihre Nephrolog:innen wenden. Ein Viertel der Betroffenen sucht keine medizinische Hilfe.² Die gegenwärtigen Modelle für die Erkennung und Behandlung von CKD-aP in der klinischen Praxis reichen daher noch nicht aus. In Anbetracht der komplexen Pathophysiologie und des unbefriedigenden klinischen Outcomes sind neue Strategien und Konzepte für einen erfolgreichen Diagnose- und Behandlungsweg bei CKD-aP notwendig.²

Innovations-Workshop mit Lego® Serious Play®

Im Herbst 2021 startete Vifor Pharma in Kollaboration mit Prof. Lukas Zenk ein transdisziplinäres Projekt zur Entwicklung eines optimalen Patient:innen-Weges bei CKD-aP. In der ersten Phase wurde die CKD-aP-Wahrnehmung wichtiger Meinungsbild-

ner:innen (Patient:innen, Pflegekräfte und Ärzteschaft) mittels generativer Tiefeninterviews gezielt analysiert. Die so gewonnenen Erkenntnisse dienten als Basis für das Design eines innovativen Workshops: Unter der Leitung von Prof. Zenk versammelten sich die interviewten Personen am 1. März 2022 zu einem *Lego® Serious Play® (LSP)*-Workshop, um die wesentlichen kommunikativen Barrieren zu identifizieren und gemeinsam Optimierungen und Interventionen für die Behandlung des CKD-aP zu entwickeln. Die LSP-Methode wurde von der Firma Lego Mitte der 1990er-Jahre entwickelt, um eine bessere Zusammenarbeit und eine höhere kreative Leistung zu fördern. Das Besondere dieser ko-kreativen Methode liegt auf der Nutzung der Lego-Steine zur Generierung und Vermittlung von Ideen, die im Rahmen eines strukturierten Prozesses eine ausgewogene Partizipation und innovative Schaffensprozesse durch implizites Wissen unterstützen. Die gleichzeitige Verbesserung der Zusammenarbeit und der kreativen Leistung wurde in empirischen Studien belegt.^{7,8} Während des LSP-Workshops wurden die Teilnehmer:innen eingeladen, die Perspektive der drei Rollen (Patient:innen, Pflegekräfte und Ärzteschaft) empathisch einzunehmen und jeweils einen wesentlichen Aspekt der Wahrnehmung des CKD-aP als Lego-Modell zu bauen. Nach einer vorgegebenen Bauzeit von etwa 5 Minuten wurden die Modelle als Metaphern und Geschichten präsentiert und in der Gruppe besprochen. Dieser gemeinsame Diskurs legte die Basis für die anschließende Integration aller wesentlichen Aspekte in drei Gesamtmodelle (**Abb. 3**). Nachfolgend wurden aus diesen Eindrücken und Erfahrungsprozessen die wichtigsten Barrieren und Optimierungen in der Kommu-

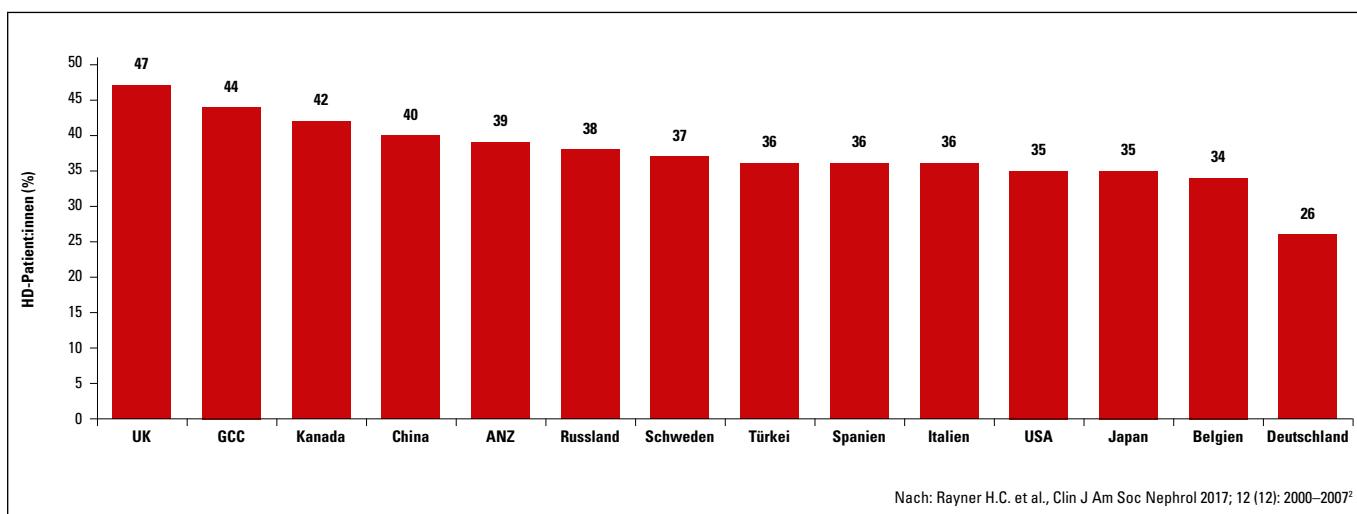


Abb. 2: Anteil von HD-Patient:innen (in %), die angaben, von Juckreiz moderat, sehr stark oder extrem stark gestört zu sein, in verschiedenen Ländern (DOPPS 2012–2015)



Abb. 3: Wahrnehmung des CKD-aP aus Patient:innen-Sicht

nikation zwischen den Rollen identifiziert und konkrete Interventionen für einen optimierten CKD-aP-Patient:innen-Weg abgeleitet.

Wahrgenommene Hilflosigkeit und Erwartungen

Die Ausdruckskraft der Lego-Modelle veranschaulichte die bedrückende Situation der CKD-aP-Patient:innen und die gefühlte Hilflosigkeit des medizinischen Fachpersonals auf eindrucksvolle Weise: „Es wird noch begreifbarer, wie viele Probleme wir zu lösen haben“, fasste ein Teilnehmer die Situation zusammen. HD-Patient:innen sind mit einer Reihe körperlicher Probleme und Einschränkungen konfrontiert, die sich durch den CKD-aP noch weiter verstärken. Des Weiteren erschweren mangelndes Wissen, Sprachbarrieren, Scham und Resignation eine frühe Diagnose und Behandlung. Das Pflegepersonal steht einer übermächtigen Summe von Beschwerden ohne effektive Therapie und mit ständiger Zeitnot teilweise hilflos gegenüber. Auf den Schultern der Ärzt:innen lastet die doppelte Erwartung von Patient:innen und Pflegepersonal, die vielen ineinandergreifenden Symptome und Begleiterkrankungen mit wissenschaftlicher Expertise zu lösen. Jedoch fehlen für CKD-aP konsistente Studien ebenso wie messbare Surrogatmarker. Während die Patient:innen den Juckreiz als sehr belastend empfinden, wurde im Workshop angesprochen, dass sich Ärzt:innen eher jenen Beschwerden zuwenden, die lebensbedrohlicher und leichter lösbar erscheinen.

Optimierung des Patient:innen-Weges

DOPPS-Daten, Pathophysiologie, interventionelle Studien und nicht zuletzt die Learnings aus dem LSP-Workshop zeigen, dass

CKD-aP ein komplexes Phänomen darstellt. Durch die empatische Perspektivenübernahme im LSP-Workshop konnte tieferliegendes, implizites Wissen genutzt werden, um Erfahrungen in Metaphern auszudrücken. Mithilfe dieser konkreten, bildlichen Darstellung entwickelten die Teilnehmer:innen eine Reihe möglicher Optimierungen und Interventionen zur Linderung der CKD-aP-Problematik: So könnte ein optimierter Patient:innen-Weg bereits im Eingangsbereich des Dialysezentrums beginnen und mit Fotos, Plakaten, News und Infobroschüren niederschwellig auf das Thema Juckreiz hinweisen. Heikle Themen bedürfen einer sensiblen Annäherung: Aktive Nachfrage, gezielte Aufmerksamkeit (z. B. einer designierten „Itch Nurse“), mehrsprachige Fragebögen, die numerische Evaluierung des Juckreizes (z. B. Worst Itch Numeric Rating Scale) und ein Terminangebot für ein Arztgespräch unter vier Augen erleichtern den Einstieg und die Kommunikation auf Augenhöhe. Suggestivfragen sollten im Patient:innen-Gespräch trotz häufiger Visiten generell vermieden werden. Die potenziell negativen Konsequenzen dieser Routine könnten durch standardisierte bzw. Motto-Visiten sowie durch die Implementierung einer Pruritus-SOP (Handlungsanweisung) unterbunden werden. Darin sollte der (optimierte) CKD-aP-Patient:innen-Weg für die Abteilung in verbindlicher Form festgeschrieben sein und von einer strukturierten Anamnese über einen einheitlichen Diagnoseweg auf einen definierten Behandlungs-, Re-Evaluations- und Dokumentationsweg führen. Patient:innen und neue Mitglieder des medizinischen Personals würden von validen Informationen, Nachvollziehbarkeit und klaren Strukturen profitieren. Pflegekräfte könnten in der SOP ermächtigt werden, bei trockener Haut sofort mit einer Lokaltherapie zu beginnen. Die individuellen Bedürfnisse und Ziele aller Patient:innen sollten 1-mal pro Monat in einer Teambesprechung evaluiert und definiert werden. Für die Patient:innen könnte die Entwicklung einer digitalen Verlaufsdokumentation neben einer intensivierten Aufklärung eine zusätzliche Motivation bieten, ihren Therapieerfolg zu überwachen und sich selbstwirksam auf dem Behandlungsweg einzubringen.

Seit kurzem gibt es mit dem Kappa-Opioid-Rezeptor-Agonisten Difelikefalin (Kapruvia®) eine zugelassene Therapieoption zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus für Hämodialyse-Patient:innen mit einer chronischen Nierenerkrankung. ■

¹ Sukul N. et al., Kidney Medicine 2021; 3 (1): 42–53.e41

² Rayner H.C. et al., Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12 (12): 2000–2007

³ Mettang T. et al., Kidney Int 2015; 87 (4): 685–691

⁴ Shirazian S. et al., Int J Nephrol Renovasc Dis 2017; 10: 11–26

⁵ Weisshaar E. et al., Acta Derm Venereol 2019; 99 (5): 469–506

⁶ Fishbane S. et al., N Engl J Med 2020; 382 (3): 222–232

Difelikefalin (Kapruvia®)

Erste klinische Erfahrungen aus Innsbruck

Ein innovativer Algorithmus kann die Diagnostik und den Therapieerfolg bei CKD-assoziiertem Pruritus optimieren, wie ein Fallbeispiel mit der neuen Substanz Difelikefalin zeigt.

Ein Fallbeispiel von Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer, Innsbruck

Unsere Patientin Erika S., geboren 1948, war seit April 2020 wegen einer polyzystischen Nierenkrankung dialysepflichtig. Im Herbst 2020 entwickelte sie einen stammbetonten Juckreiz, der hausärztlich mit Salben und oralen Antihistaminika behandelt wurde, jedoch ohne nachhaltigen Erfolg. Eine Assoziation mit der Dialyse wurde, wie in vielen Fällen üblich, nicht hergestellt. Man sollte daher im Zuge der Hämodialysevisiten regelmäßig nachfragen, ob Juckreiz vorliegt – immerhin leiden bis zu 40% der HD-Patienten an moderatem bis schwerem CKD-assoziierten Pruritus (CKD-aP).¹ Bei einem solchen Routinegespräch wurde im Herbst 2021 der CKD-aP von Frau S. detektiert.

Pruritus-Skalen WI-NRS und SADS: Zur Diagnostik und Therapie wandten wir erstmals einen Therapiealgorithmus für CKD-aP an, der kürzlich von einem internationalen Expertengremium erarbeitet wurde²: Zunächst schlossen wir übliche Differenzialdiagnosen von Juckreiz aus (primär dermatologische Ursachen oder systemische Erkrankungen wie z. B. postherpetischen Juckreiz). Danach erfasssten wir gemäß Algorithmus den Schweregrad des Juckreizes mittels zweier validierter Testbatterien, der WI-NRS (24 h Worst-Itch Numerical Rating Scale) und dem SADS-Tool (Self-Assessed Disease Severity). In der WI-NRS dokumentiert der Patient die schwersten Juckreisepisoden der vergangenen 24 Stunden über 7 konsekutive Tage (0: kein Juckreiz, 10: schwerster Juckreiz). Ein Mittelwert bis 3 Punkte im WI-NRS korreliert mit einer milden CKD-aP, während ein Score von 4 bis 10 Punkten eine moderate bis schwere CKD-aP widerspiegelt. Bei Frau S. lag ein schwerer CKD-aP (7/10 Punkten) vor. Im SADS-Tool wiederum wird der Einfluss des Pruritus auf die Lebensqualität erfasst (A: kaum; B: moderate; C: schwere Beeinträchtigung). Frau S. litt an einer schweren Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität (SADS: C). Gleichzeitig kontrollierten wir, wie in dem neu entwickelten Algorithmus vorgesehen, die Dialyseeffizienz, obwohl unter Standarddialysebedingungen erhöhte urämische Toxine selten mit dem Schweregrad eines CKD-aP korrelieren.¹ Tatsächlich war bei Frau S. die Dialysequantität ausreichend (1,55 Kt/V) und andere Zielparameter wie Kalzium (2,13 mmol/l), Phosphat (0,97 mmol/l) und PTH (213 ng/l) waren unauffällig. Frau S. benötigte daher neben allgemeinen Maßnahmen (z. B. Feuchthalten der Haut) dringend eine Intensivierung ihrer antipruritischen Therapie. Zum damaligen Zeitpunkt, im Herbst 2021,



Univ.-Prof.
Dr. Gert Mayer

Universitätsklinik für
Innere Medizin IV
(Nephrologie und
Hypertensiologie),
Medizinische Universität
Innsbruck

standen jedoch noch keine EMA-zugelassenen systemischen Substanzen zur spezifischen Therapie des moderaten bis schweren CKD-aP zur Verfügung. Frau S. erhielt daher im Off-Label-Setting Gabapentin 100 mg (0-0-1), ein durchaus übliches Vorgehen. Die Therapie führte zwar zu einem Nachlassen der Symptome, musste aber nach 2 Wochen wegen nicht tolerabler Nebenwirkungen beendet werden. UVB-Bestrahlung brachte keine Linderung.

KOR-Agonist: Ende 2021 nahmen wir Frau S. daher in unser hausinternes Managed-Access-Programm für Difelikefalin auf. Dieser hochselektive Agonist des Kappa-Opioid-Rezeptors (KOR) an peripheren, sensorischen Neuronen und Immunzellen führt zu einer

Unterdrückung der Pruritus-Reizweiterleitung und zu einer reduzierten Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen.³ Der KOR-Agonist wird 3-mal wöchentlich am Ende der HD-Behandlung in einer Dosis von 0,5 µg/kg als i. v. Bolusinjektion direkt in den venösen Zugang des extrakorporalen Kreislaufs verabreicht. Studien zufolge kommt es unter Difelikefalin zu einer raschen und versus Placebo statistisch signifikant häufigeren Abnahme der WI-NRS um zumindest 3 Punkte und damit zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Intensität des Juckreizes (primärer Endpunkt KALM-1).⁴ Difelikefalin ist ein kleines, hydrophiles Peptid und weist deshalb nur eine geringe ZNS-Gängigkeit auf. Tatsächlich besserte sich die CKD-aP-Symptomatik unter Difelikefalin-Therapie rasch: Nach nur 2 Behandlungsmonaten kam es zu einer Reduktion im WI-NRS um 4 Punkte (neuer Score 3/10 Punkten). Die Lebensqualität von Frau S. war deutlich weniger beeinträchtigt (SADS: B). Erfreulich war neben der positiven Einschätzung der Patientin selbst auch das objektive Fehlen neuer Kratzspuren, bei guter Ausheilung der alten Wunden, und die gute Verträglichkeit.

EMA-Zulassung: Inzwischen hat Difelikefalin unter dem Handelsnamen Kapruvia® als erstes Medikament eine EMA-Zulassung für die Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen HD-Patienten erhalten.⁵ ■

¹ Rayner C.H. et al., Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12 (12): 2000–2007

² Agarwal R. et al., Clinical Kidney Journal 2022; sfac187; doi.org/10.1093/ckj/sfac187

³ Albert-Vartanian A. et al., J Clin Pharmacol Ther 2016; 41 (4): 371–382

⁴ Fishbane S. et al., N Engl J Med 220; 382: 222–232

⁵ Kapruvia®, veröffentlichte Fachinformation

MEHR SCHUTZ FÜRS LEBEN

Mortalität¹

31 % RRR

2,1 % ARR

FORXIGA® – 3 Indikationen. 1 Antwort.

FORXIGA® 10 mg

Das **erste mortalitätssenkende Medikament bei CKD mit und ohne T2D seit 20 Jahren.**^{2,3,4}



NIERENINSUFFIZIENZ (CKD)



ARR: absolute Risikoreduktion. CKD: chronische Nierenerkrankung. T2D: Typ 2 Diabetes. RRR: relative Risikoreduktion.
1 Heerspink HJL, et al. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. 2 Fachinformation FORXIGA®, Stand 07/2022. 3 Breyer MD et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(8):568-588.
4 Tuttle KR. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(1):3-5. Erstattung laut Erstattungskodex mit 1.1.2022

Die FKI befindet sich auf Seite 12