

KONGRESSNACHLESE

43. Nephrologisches Seminar Heidelberg 4.–6. April 2019



IgG4-Syndrom: Was der Nephrologe wissen sollte

Bei dem 2003 erst beschriebenen IgG4-Syndrom handelt es sich um eine Multisystemerkrankung [1], die praktisch alle Organe betreffen kann (Pankreas, Niere, Leber, Gallenwege, Mesenterium, Retroperitoneum, Schilddrüse, Speichel- und Tränendrüsen, Genitalorgane, Auge, Lunge, Haut, Gehirn, Gefäße). Wie Prof. Dr. Lars Christian Rump, Düsseldorf, erläuterte, verursacht die ätiologisch ungeklärte T-Zell-Aktivierung eine Interleukin-Freisetzung und lymphoplasmazelluläre Entzündung mit IgG4-Produktion und zirkulierenden Immunkomplexen. Die lymphoplasmazellulären Organinfiltrationen führen zu Organdysfunktion und oft zu tumorartigen Raumforderungen. Bis 2014 wurde über 3.482 Fälle von IgG4-assoziierten Erkrankungen berichtet [2]. Die Gesamtprävalenz ist nicht gesichert (Japan ca. 100/1 Mio.), die Inzidenz beträgt ca. 1/100.000/Jahr, Männer sind häufiger betroffen (3 : 1).

Nierenbeteiligung – daran denken!

Organspezifische Beschwerden und Funktionseinschränkungen, die Teil des Syndroms sind, werden oft als organspezifische Erkrankungen verkannt, so dass es vermutlich eine beachtliche Dunkelziffer gibt, betonte Prof. Rump. Auch die Retroperitonealfibrose (M. Ormond) ist in ca. zwei Dritteln IgG4-assoziiert. 25–30% der Patienten mit IgG4-Erkrankungen haben eine Nierenbeteiligung [3], die nicht selten übersehen wird. Bei unklarer Nierenfunktionseinschränkung und Verdacht auf eine interstitielle Nephritis sollte der Nephrologe immer daran denken, ein

IgG4-Syndrom auszuschließen, insbesondere, wenn andere Organdysfunktionen vorliegen. Das Kreatinin liegt bei der Diagnose typischerweise schon bei 1,6–3,6 mg/dl. Eine Proteinurie ist meist nur gering (≤ 1 g/d) und eine Hämaturie nur gelegentlich vorhanden. Differenzialdiagnostisch müssen z. B. Sarkoidose, Sjögren-Syndrom, Lymphom, medikamenteninduzierte interstitielle Nephritis und Nierenzellkarzinom ausgeschlossen werden.

Die Diagnostik beginnt mit serologischem Screening

Zur Abklärung sollte zunächst ein serologisches Screening erfolgen (Gesamt-IgG und IgG-Subklassen, Komplement C3 und C4, zirkulierende Immunkomplexe) [1]. Fast immer ist bei Nierenbeteiligung IgG4 im Plasma erhöht (bei 90%) und Komplement C3 oder C4 erniedrigt (bei über 50%). Auch eine IgE-Erhöhung und Eosinophilie sind häufig, ANA findet man in ca. 30% (aber nie ENA). Wichtig ist weiter die bioptische Sicherung von lymphoplasmazellulären Infiltraten. 40% der Plasmazellen pro HPF („high power field“) müssen IgG4 positiv sein. Typisch ist eine tubulointerstitielle Nephritis (TIN), zu 25% findet man jedoch eine glomeruläre Beteiligung als membranöse Glomerulonephritis (dann aber PLA2R-Ak negativ). Die Fibrosierung wird als bastmatten- bzw. wirbelartig beschrieben. Außer in den Nieren findet man in anderen Organen oft eine obliterative Phlebitis. Die CT-Bildgebung ist in 60% auffällig, wobei eine Verwechslung mit Nierentumoren möglich ist. Die Beteiligung von Nierenbecken und Ureteren kommt vor, besonders bei retroperitonealer

Fibrose. Bei TIN plus Fibrose ist die Nierenfunktion am stärksten eingeschränkt.

Therapie der IgG4-assoziierten Nierenerkrankung

Charakteristisch ist ein sehr gutes Ansprechen auf Prednisolon innerhalb weniger Monate. Wegen der hohen Rezidivgefahr (ca. 50%) ist eine Erhaltungstherapie erforderlich. Als Steroid-sparende Therapie kommen Azathioprin, Mycophenolat und Rituximab zum Einsatz [4]. Grundsätzlich ist ein früher Therapiebeginn sehr wichtig, um die progrediente Fibrosierung und ein Nierenversagen aufzuhalten.

[1] Kleger A et al.: Dtsch Arztebl Int 2015; 112 (8): 128-35.

[2] Brito-Zerón P et al.: Autoimmun Rev 2014; 13 (12): 1203-10.

[3] Yamada K et al.: Arthritis Res Ther 2017; 19 (1): 262.

[4] Evans RDR et al.: Kidney Int Rep 2018; 4 (1): 48-58.

Nephrologisches Management der Schwangerschaft bei der nierenkranken Patientin

Der Nephrologe ist immer dann gefordert, wenn in der Schwangerschaft hypertensive Erkrankungen auftreten, wenn eine schwangere Patientin eine vorbestehende Nierenerkrankung aufweist, wenn eine Nierenerkrankung neu in der Schwangerschaft auftritt sowie bei bestimmten Risiko-Komorbiditäten oder -symptomen wie Diabetes mellitus, Anämie, persistierenden Harnwegsinfekten, Vitamin-D-Mangel oder Ödemen. Die arterielle Hypertonie tritt bei 6-8% der schwangeren Frauen auf und wird als Schwangerschaftskomplikation häufig unterschätzt, obwohl, wie Prof. Dr. Vedat Schwenger betonte, 20-25% der perinatalen Mortalität auf ihr Konto gehen. Besonders risikoreich ist die Präeklampsie, die bei 1-2% der schwangeren Frauen auftritt. Sie gefährdet nicht nur das Kind, sondern auch die Mutter: Nach einer Präeklampsie ist das Risiko der Mutter, nierenkrank zu werden, deutlich erhöht. Die Blutdruckwerte sollten bei Schwangeren lt. S1-Leitlinie [1] unter 150/80-100 mm Hg liegen. Die CHIPS-Studie [2] zeigte, dass auch eine etwas striktere Blutdruckkontrolle nicht risikobehaftet ist.

Die Fertilität ist bei nierenkranken Patientinnen stark eingeschränkt. Während sie in der Allgemeinbevölkerung bei 79,5/1.000 Frauen pro Jahr liegt, ist die Rate bei nierentransplantierten Frauen bei 7,6/1.000 und bei Hämodialysepatientinnen sogar nur bei 1,4/1.000. Entsprechend niedrig sind die Schwangerschaftsraten.

SLE-Patientinnen mit Kinderwunsch

Unter den nierenkranken Patientinnen sind es oft SLE-Patientinnen, die einen Kinderwunsch haben, da SLE schon bei jüngeren Patientinnen auftritt. Bevor diesen Patientinnen geraten werden kann, die Kontrazeption einzustellen, sollte nach Möglichkeit mindestens ein Jahr lang eine klinische Remission bestehen. Die immunsuppressive Therapie (Azathioprin, Quensyl, ggf. Kortison) sollte in der Schwangerschaft weitergeführt werden, Standard ist auch die Therapie mit ASS 100 ab der 14. bis zur 36. Schwangerschaftswoche, zumindest, wenn ein Antiphospholipid-Syndrom vorliegt, ggf. auch zusätzlich niedermolekulares Heparin. Das

Risiko für ein leichtes/moderates SLE-Relaps während der Schwangerschaft wird auf 20-25% geschätzt, das für schwere Relapse auf 3-5%. Das Präeklampsierisiko beträgt etwa 10%, das Risiko für spontane Aborte 16%, auch das Risiko der Frühgeburtlichkeit ist erhöht. Besonders wichtig ist bei schwangeren SLE-Patientinnen die nephrologische Nachsorge, weil es oftmals erst post partum zu einer renalen Krankheitsaktivierung kommt.

CAVE: Magnesiumüberdosierungen

Bei Hämodialysepatientinnen liegt das Risiko der Frühgeburtlichkeit sogar über 80%, auch kommt es fast immer zu einer Wachstumsretardierung des Fetus. Empfohlen wird eine Intensivierung der Dialyse (bis 36 h). „Was wir im klinischen Alltag als häufigste Komplikation sehen, sind Magnesiumüberdosierungen, da es wichtig, auf gynäkologischen Intensivstationen Einfluss zu nehmen und die Magnesiumgabe deutlich zu reduzieren“, so Prof. Schwenger. Bei Transplantationspatientinnen sind Schwangerschaften etwas weniger komplikationsreich, allerdings ist die Rejektionsrate erhöht. Empfohlen wird, nicht vor Ablauf eines Jahres post transplantationem die Kontrazeptiva abzusetzen.

Beratung von Anfang an!

Bei nierenkranken Patientinnen ist die Beratung und Aufklärung vor der Schwangerschaft essenziell, wie Prof. Schwenger hervorhob. Die Patientin muss wissen, welches Risiko die renale Grunderkrankung im individuellen Fall auf die Schwangerschaft hat und welche besonderen Risiken durch die Schwangerschaft für Mutter und Kind bestehen. Auch ist es wichtig, am Anfang der Schwangerschaft die Medikation umzustellen (z.B. Immunsuppressiva, insbesondere auch die Antihypertensiva).

[1] AWMF 015/018 - S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen.

[2] Magee LA et al.: N Engl J Med. 2015 Jun 11; 372 (24): 2367-8.

Update Anämietherapie

Wie Prof. Iain Macdougall, London/UK, ausführte, bestand die Anämietherapie bislang aus einer Balance zwischen ESA-Gabe und i.v.-Eisen, um einen möglichst großen, Hb-steigernden Effekt bei möglichst wenigen Nebenwirkungen zu erreichen. Beide Therapien galten bislang als risikoassoziiert. Die großen ESA-Studien CREATE [1], CHOIR [2] und TREAT [3] zeigten keinen Nutzen der Behandlung der renalen Anämie, einige beobachteten sogar ein erhöhtes Apoplexrisiko. Auch in Bezug auf Eisen i.v. gab es immer wieder Sicherheitsbedenken, da es den oxidativen Stress steigern, zu Inflammationen führen, die Infektionsrate erhöhen und auch eine kardiovaskuläre Toxizität aufweisen könnte.

Die PIVOTAL-Studie [4] sollte die Nichtunterlegenheit von höheren i.v.-Eisen-Dosen testen: 2.141 Hämodialysepatienten wurden randomisiert und erhielten 400 mg Eisen i.v. pro Monat (außer bei Anstieg von Ferritin auf > 700 µg/l bzw. Transferrin-Sättigung (TSAT) auf > 40%), während in der Vergleichsgruppe

i.v.-Eisen nur als „Rescue-Therapie“ (0–400 mg/Monat, wenn das Ferritin unter 200 µg/l oder die TSAT unter 20% abfiel) verabreicht wurde. Die Patienten in der Hochdosisgruppe erhielten im Median eine Eisendosis von 264 mg/Monat, die in der Vergleichsgruppe 145 mg/Monat. Die medianen ESA-Dosen betragen 29.757 IU (Hochdosis Eisen) und 38.805 IU (Niedrigdosis Eisen). Die Patienten wurden im Median 2,1 Jahre nachbeobachtet. Der primäre Studienendpunkt war zusammengesetzt aus nicht fatalem Myokardinfarkt, nicht fatalem Apoplex, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder Tod. Insgesamt erlitten 320 Patienten der Hochdosisgruppe (29,3%) eines dieser Ereignisse im Vergleich zu 338 Patienten (32,3%) in der Vergleichsgruppe. Die hochdosierte Eisen-i.v.-Therapie erwies sich somit nicht als unterlegen ($p < 0,001$), sondern sogar als tendenziell überlegen ($p = 0,04$). Prof. Macdougall hob hervor, dass die Myokardrate in der Hochdosisgruppe um 31% geringer war, die Schlaganfallrate sich aber nicht unterschied. Auch die Infektionsrate war in beiden Studiengruppen gleich: „Es gab also keinen Hinweis in dieser Studie, dass eine hochdosierte i.v.-Eisentherapie mit höheren Risiken behaftet war. Möglicherweise werden diese Daten die Anämiebehandlung insofern beeinflussen, dass sich das Pendel etwas mehr in Richtung i.v.-Eisen hin- und von ESA wegbewegt.“

[1] Druecke TB et al.: N Engl J Med 2006; 355: 2071–2084.

[2] Singh AK et al.: N Engl J Med 2006; 335: 2085–2098.

[3] Pfeffer MA et al.: N Engl J Med 2009; 361 (21): 2019–32.

[4] Macdougall IC et al.: N Engl J Med 2019; 380 (5): 447–458.



Harnwegsinfektionen „revisited“

Wie PD Dr. med. Uta Kunter, Aachen, hervorhob, sollte bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen (HWI) eine Überversorgung mit Antibiotika vermieden werden. Doch nicht immer kann vor dem Therapiebeginn auf ein Antibiotogramm gewartet werden, so dass zunächst kalkuliert antibiotisch begonnen wird. Dabei sollte der Antibiotika-Einsatz restriktiv und entsprechend den Leitlinien erfolgen [1]. Bei therapieresistenten HWI lohnt sich eine mikroskopische Urinuntersuchung, sie erlaubt direkt eine Differenzierung von Kokken, Stäbchen oder Pilzen. Bei vorhandenem Kulturergebnis mit Antibiotogramm wird gezielt behandelt.

Leitlinien zu Rate ziehen!

Insgesamt geben die Leitlinien nicht nur an, wann welche Antibiotika empfohlen werden, sondern be-

nennen auch ausdrücklich, welche wann nicht als erste Wahl eingesetzt werden sollen. Denn obwohl weiterhin neue Antibiotika zugelassen werden, hält das Problem der Resistenzentwicklung Schritt. Hochrechnungen ergaben, dass im Jahr 2050 jährlich mit 10 Millionen Todesfällen durch resistente Erreger zu rechnen ist. Besonders problematisch sind Carbapenem-resistente Enterobakterien: *E. coli* und *K. pneumoniae*. Konsens besteht darüber, dass der Antibiotikaeinsatz bei asymptomatischer Bakteriurie (außer bei Schwangeren und vor urologischen Eingriffen mit Verletzung der Mukosa) nicht indiziert ist.

Das Mikrobiom der Harnblase

Das Urin-Mikrobiom ähnelt dem der Vagina [4] und es findet in gewissem Umfang ein Austausch mit der vaginalen und enteralen Flora statt – so enthält das Urin-Mikrobiom z. B. häufig apathogene *E. coli* und Laktobazillen. Das Urin-Mikrobiom kann den Verlauf urologischer Malignome [2] und möglicherweise sogar die Fertilität [3] sowie das HWI-Risiko beeinflussen. Mittels fäkalem Mikrobiomtransfer (FMT) ließen sich in Studien multiresistente Keime im Darm reduzieren, die Rekurrenz von *Clostridium difficile* vermindern [4] und (in kleinen Beobachtungsstudien und Fallberichten) die HWI-Inzidenz senken [5]. Ein ganz neuer Ansatz der HWI-Prophylaxe ist die Instillation von apathogenen *E. coli* in die Blase [6], was in ersten Studien gute Ergebnisse zeigte, aber ebenso wie der FMT noch weiter untersucht werden muss.

Patientenberatung statt Antibiotika

Zur Senkung der individuellen HWI-Inzidenz hat sich auch die Patientenberatung bewährt, bei der Risikofaktoren anzusprechen sind, wie ungeeignete Bekleidung (Meiden von Unterkühlung, besonders der Füße, sowie enger, synthetischer Unterwäsche) und bestimmte Gewohnheiten (z. B. begünstigen spermizide Cremes HWI). Prophylaktische Wirkung zeigen die orale Einnahme von D-Mannose, eine vernünftige Trinkmenge (ca. 2,5 Liter), die postkoitale Miktion sowie verschiedene Möglichkeiten der lokalen Immunstimulation.

[1] https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044k_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf

[2] Markowski MC et al.: Eur Urol 2019; 75 (4): 637–46.

[3] Koedoodeer R et al.: Reprod Health 2018; 15 (1): 202.

[4] van Nood E et al.: N Engl J Med 2013; 368 (22): 2145.

[5] Tariq R et al.: Clin Infect Dis 2017; 65 (10): 1745–47.

[6] Darouiche RO et al.: Clin Infect Dis 2012; 55 (10): 1400–7.

Aktuelle klinische Studien 2018/2019

Prof. Dr. Jan C. Galle fasste in seinem Vortrag Studienhighlights der vergangenen zwölf Monate zu verschiedenen Themen zusammen.

Nierenfunktion nach Schaden in der Kindheit

Was verschlechtert die Prognose eines Menschen – neben den großen drei Risikofaktoren Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Rauchen – dahingehend, im höheren Alter eine dialysepflichtige Nierenkrankheit zu entwickeln? Eine israelische Studie [1] hatte über

1,5 Mio. Rekruten untersucht und sie über 30 Jahre nachverfolgt. Analysiert wurden dann die Studienteilnehmer, die als Kind eine Nierenerkrankung (kongenitale Anomalien des Harntrakts, Pyelonephritiden, Glomerulonephritiden) erlitten hatten. Es zeigte sich, dass diese kindlichen Erkrankungen das Risiko, eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln, um den Faktor 4 erhöhten. Das Fazit für die Praxis, das Prof. Galle aus diesen neuen Daten zog, lautete, nach Nierenerkrankungen im Kindesalter die Nierenfunktion im Erwachsenenalter regelmäßig zu überwachen und den Risikofaktor „Nierenerkrankung in der Anamnese“, insbesondere auch im Rahmen der Lebendspenderevaluation, stärker zu berücksichtigen.

Die neuen Hochdruck-Leitlinien

Im August letzten Jahres wurden die neuen ESC/ESH-Hypertonieleitlinien [2] publiziert. Bevor Prof. Galle erläuterte, welcher Zielblutdruck angestrebt werden sollte, ging er der Frage nach, welche die prognostisch relevanteste Methode der Blutdruckmessung ist. Eine Register-basierte, multizentrische, nationale Kohortenanalyse [3] aus Spanien an 63.910 Erwachsenen erhob die Assoziation von ambulanter 24-h-Blutdruckmessung bzw. Blutdruckmessung in der Klinik mit der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität und zeigte im Ergebnis, dass die ambulante 24-h-Blutdruckmessung ein stärkerer Prädiktor der Sterblichkeit war. Des Weiteren zeigte die Studie, dass die Weißkittel-Hypertonie keinesfalls so harmlos war, wie weithin angenommen, und eine maskierte Hypertonie sogar mit einem größeren Mortalitätsrisiko korrelierte als die durchgängige („sustained“) Hypertonie.

Eine weitere Studie [4] untersuchte das Selbst-Monitoring des Blutdrucks (mit oder ohne Tele-Monitoring) im Vergleich zu der üblichen Blutdruckmessung in der ärztlichen Praxis im Hinblick auf den Therapieeffekt. Die Titration der Blutdruckmedikamente ergab unter Zuhilfenahme des Selbst-Monitorings (mit oder ohne Tele-Monitoring) signifikant bessere Blutdruckwerte als die üblichen Praxismessungen.

„Selbst-Monitoring kann also empfohlen werden, was allerdings validierte Messgeräte, optimalerweise mit Tele-Monitoring-Eigenschaften, voraussetzt. Ich per-

sönlich lasse mir von den Patienten zeigen, wie sie ihren Blutdruck daheim messen – das ist eine gute Kontrolle“, erklärte Prof. Galle. Gemäß den ESC/ESH-Leitlinien 2018 bleibt 140/90 mm Hg die Grenze, ab der eine medikamentöse Therapie begonnen werden muss, die Blutdruckabsenkung sollte dann aber in den Normalbereich (120–129/80–85 mm Hg) erfolgen.

CKD und PPI

Langzeit-Therapie mit Protonen-Pumpenhemmern (PPI) stellt bei vielen gastrointestinalen Erkrankungen eine etablierte Therapie dar, die auch bei nierensuffizienten Patienten häufig rezeptiert wird. Allerdings zeigte eine Studie [5], dass PPI neben der bekannten Komplikation einer akuten Niereninsuffizienz (durch interstitielle Nephritis) auch das Risiko einer chronischen Niereninsuffizienz dosisabhängig um ca. 50% steigern – und dass nicht zwangsläufig zunächst eine akute Nierenschädigung (AKI) auftreten muss, bevor sich eine chronische Nierenerkrankung (CKD) entwickelt. „Auch wenn es sich hier nur um Kohortenanalysen handelte, sollten wir also PPI nicht langfristig ohne eindeutige Indikation einsetzen, eine besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einer bestehenden CKD geboten“, so Prof. Galle.

Bariatrische Operation und CKD

Bariatrische Chirurgie ist effektiv im Hinblick auf Reduktion von Gewicht und CKD-relevanten Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes mellitus). Wie eine Studie [6] an 985 Patienten, die eine bariatrische Chirurgie erhalten hatten, zeigte, wirkt sich der Eingriff auch positiv auf das Langzeitrisiko für GFR-Verlust und Dialysepflichtigkeit aus. Darüber hinaus kann die bariatrische Chirurgie adipösen Nierenpatienten helfen, eine Transplantationsfähigkeit zu erreichen. Die Akutkomplikationen waren in der Studie bei CKD-Patienten nicht wesentlich erhöht, allerdings gab Prof. Galle zu bedenken, dass jeder chirurgische Eingriff bei diesen Patienten per se ein Risiko darstellt. Auch stieg das Risiko für Nierensteine und Oxalose nach der Operation.

[1] Calderon-Margalit et al.: NEJM 2018; 378: 428–38.

[2] Williams et al.: European Heart Journal 2018; 39 (33): 3021–3104.

[3] Banegas et al.: NEJM 2018; 16: 1509–1520.

[4] McManus et al.: Lancet 2018; 391: 949–959.

[5] Xie et al.: Kidney Int 2017; 91: 1482–94.

[6] Chang et al.: Kidney Int 2016; 90: 164–71.

Autoren:
Dr. phil. Bettina Albers, albersconcept
Dr. med. Martina Fliser, Limbach Gruppe
Bildnachweis: Limbach Gruppe
Stand: Juni/2019

Ihr Ansprechpartner:
Dr. med. Martina Fliser
Fachärztin für Laboratoriumsmedizin
Fachbereichsleiterin Nephrologie
E-Mail: nephrologie@limbachgruppe.com
Telefon: +49 6221 3432-432