

NEPHRO Script



Interdisziplinäre Fortbildungsreihe der
Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

27. JAHRGANG/NR. 4/2024

Neue CKD-Leitlinien
Die KDIGO-Empfehlungen 2024
für das gesamte CKD-Kontinuum

„Think Genetic“
Genetische Abklärung in der CKD-Diagnostik

ÖGN-Preise 2024
Die Arbeiten der diesjährigen Preisträgerinnen

Nachlese zur ÖGN-Jahrestagung 2024

**Im Zeichen
der Praxisrelevanz**



MedMedia
Verlag und
Mediaservice GmbH

Teva-ratiopharm bringt Tolvaptan in den EKO¹

Wirksam in zwei Indikationen

Tolvaptan rtp SIADH Tolvaptan rtp (ADPKD)

Grüne Box¹
seit 1.1.2024



Referenzpräparat
Samsca®



Referenzpräparat
Jinarc®

Tolvaptan ratiopharm® SIADH

- 15 mg Tbl, teilbar 10 St
- 15 mg Tbl, teilbar 30 St
- 30 mg Tbl 10 St

Tolvaptan ratiopharm® (ADPKD)

- 15 mg + 45 mg Tbl 2x 28 St
- 30 mg + 60 mg Tbl 2x 28 St
- 30 mg + 90 mg Tbl 2x 28 St

ratiopharm

Gute Preise. Gute Besserung.

¹ Grüne Box mit IND; Quellen: Warenverzeichnis I (Jänner 2024) und www.ris.bka.gv.at/SVRecht/ (Änderung des Erstattungskodex)

INHALT

06 Editorial

FOCUS: ÖGN-JAHRESTAGUNG 2024

- 07** CKD-Evaluation und -Management
CKD-Leitlinien 2024 der KDIGO
Prim. Univ.-Prof. PD Dr. Marcus Säemann
- 11** Evidenzhintergrund der Leitlinienempfehlungen
und neue diagnostische Ansätze
Neues zum CKD-MBD-Management
Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Ursula Thiem, PhD
- 13** „Think Genetic“
**Genetische Abklärung in der Diagnostik
der chronischen Nierenerkrankung**
Dr.ⁱⁿ Sarah Halmer
- 16** Diagnostik bei Nephrolithiasis
Ein Nierenstein ist nur ein Symptom einer Erkrankung
Priv.-Doz. Dr. Christoph Schwarz
- 19** Am Beispiel der Grippe
Impfungen für nephrologische Patient:innen
OA Dr. Martin Windpessl, OÄ DDR.ⁱⁿ Elisabeth König
- 21** Gender- und geschlechtsspezifische Unterschiede
Arterielle Hypertonie: Frauen vs. Männer
*Prim.^a Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Julia Kerschbaum, MSc MPH;
Priv.-Doz. Dr. Christian Koppelstätter, PhD*

TOPICS: ÖGN-PREISE 2024

- 24** Mit dem Hans-Krister-Stummvoll-Preis 2024
prämierte Studie
**Combination cell therapy leads to clonal deletion
of donor-specific T cells**
Ana F. David, PhD
- 25** Mit dem Förderpreis der ÖGN 2024 prämierte Studie
Felzartamab bei später AMR nach NTx
*Dr.ⁱⁿ Katharina A. Mayer,
Ao. Univ.-Prof. Dr. Georg A. Böhmig*
- 27** Mit dem Förderpreis der ÖGN 2024 prämierte Studie
**Nichtadhärenz zu kardiometabolischen Medikamenten
bei Typ-2-Diabetiker:innen**
Dr.ⁱⁿ Sara Denicolò, Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer

ENTGELTLICHE EINSCHALTUNGEN

- 29** Letemovir mit besserem Nebenwirkungsprofil
im Vergleich zu Valganciclovir
CMV-Prophylaxe nach Nierentransplantation
- 30** Sparsentan (Filspari®)
**IgA-Nephropathie: Verlust der Nierenfunktion
verzögern**
- 32** LCP-Tacrolimus-Formulierung (Envarsus®) vs. Extended-
Release(ER)-Tacrolimus nach Lebertransplantation
Mit LCP-Tacrolimus veränderbare Risiken reduzieren

IMPRESSUM

Verlag: MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH. **Herausgeber:** Österreichische Gesellschaft für Nephrologie, Priv.-Doz. Dr. Michael Rudnicki, FASN, Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck. **Chefredaktion:** Ass. Prof. Priv.-Doz. Dr. Alexander Kirsch, PhD und Univ.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Kathrin Eller, Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz. **Projektleitung:** Elisabeth Höngschnabel. **Redaktion/Lektorat:** Peter Lex. **Layout/DTP:** Oliver Miller-Aichholz. **Produktion:** Sigrid Redl. **Aboverwaltung:** Ariana Richtmann, abo@medmedia.at. **Cover:** CStock - stock.adobe.com. **Druck:** Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. **Druckauflage:** 7.460 Stück im 1. Halbjahr 2024 laut Österreichischer Auflagenkontrolle. **Bezugsbedingungen:** Die Zeitschrift ist zum Einzelpreis von 9,50 Euro plus MwSt. zu beziehen. **Grundsätze und Ziele von NEPHRO Script:** Information 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/impresum.



EDITORIAL



Ass. Prof. Priv.-Doz. Dr.
Alexander Kirsch, PhD



Univ.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ
Dr.ⁱⁿ Kathrin Eller¹

¹ Stv. Abteilungsleiterin
beide: Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik
für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Bei der Erstellung des Programms für die diesjährige Jahrestagung der ÖGN in Graz haben wir uns vorgenommen, neue Entwicklungen in der Nephrologie unter dem Gesichtspunkt der Praxisrelevanz zu beleuchten. Die Highlights der neuen KDIGO-Guidelines wurden vorgestellt, das zunehmend bedeutende Thema der genetischen Diagnostik in der Nephrologie beleuchtet sowie die so wichtige Infektprevention durch Impfungen bei unseren Patient:innen aus Expert:innensicht erläutert. Eine große Freude war die große Zahl an eingereichten Abstracts, was die exzellente Qualität der nephrologischen Forschung in Österreich widerspiegelt. Die drei preisgekrönten Erstautorinnen der prämierten Studien geben einen kurzen Überblick über ihre Forschungsergebnisse:

Ana F. David, PhD aus Wien hat in ihrer Studie den Effekt einer Zelltherapie mit vom Spender gewonnenen regulatorischen T-Zellen auf das T-Zell-Rezeptor-Repertoire der Empfänger:innen untersucht.

Die Effekte der Nicht-Adhärenz zur kardiometabolischen Therapie bei Patient:innen mit Typ-2-Diabetes mellitus stehen im Mittelpunkt der Forschungen von Dr.ⁱⁿ Sara Denicolò aus Innsbruck. Das Highlight der diesjährigen heimischen nephrologischen Forschung stellt sicherlich die von Dr.ⁱⁿ Katharina A. Mayer unter der Seniorautorschaft von Prof. Georg Böhmig aus Wien äußerst prominent publizierte Studie zur Sicherheit des CD38-Antikörpers Felzartamab bei humoraler Transplantatabstoßung dar.

Wir hoffen, dass das Programm unserer diesjährigen Jahrestagung Ihren Gefallen gefunden hat, und wünschen Ihnen viel Vergnügen bei der Nachlese.



Alexander Kirsch



Kathrin Eller

Fotos: Stefan Osterbauer, MedUni Graz

SAVE THE DATE

ÖGN Wintertagung

13.–15. März 2025

WYNDHAM GRAND SALZBURG – CONFERENCE CENTER HOTEL
Fanny-von-Lehnert-Straße 7, 5020 Salzburg

Congress Management:
Doris Steinbach
doris.steinbach@congressmanagement.net



Ö
G
N
Österreichische
Gesellschaft für
Nephrologie



Programm



Anmeldung



Kongressinformation



- ▶ Mit den CKD-Leitlinien 2024 hat die KDIGO eine **eindrucksvolle und sehr gut organisierte Sammlung von Empfehlungen und praktischen Handlungsanweisungen** aufgrund der bestmöglichen Evidenz geschaffen.
- ▶ Insgesamt gibt es **20 auf dem GRADE-System basierende Empfehlungen**, etliche frühere Empfehlungen wurden aus Mangel an Evidenz in **Praxis-Punkte** umgewandelt („consensus-based statements representing the expert judgement of the Work Group“).
- ▶ In den Empfehlungen wurde das gesamte CKD-Kontinuum in die Gebiete **CKD-Evaluation, CKD-Risikoeinschätzung, nephroprotektive Therapie inkl. Management renaler Komplikationen** sowie **„Medication Stewardship“** und nicht zuletzt **optimale CKD-Betreuungsmodelle** eingeteilt.

CKD-Evaluation und -Management

CKD-Leitlinien 2024 der KDIGO

Nach mehr als einem Jahrzehnt hat KDIGO die Leitlinien zu Evaluation und Management der chronischen Nierenerkrankung (CKD) mit April dieses Jahres publiziert.^{1,2} Vorangegangen sind mehrere hochqualitative prospektive Studien mit neuen pharmakologischen Interventionen, welche ein klares nephroprotektives Potenzial demonstriert haben und zudem das kardiovaskuläre Risiko für Patient:innen mit CKD deutlich reduzieren konnten.

Weiters widmen sich die neuen Leitlinien der Empfehlung einer individuellen risikobasierten Prognoseabschätzung sowie der CKD-Diagnostik etwa durch Empfehlung der Verwendung von Cystatin C sowie der UACR (Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin) insbesondere bei Screening, Diagnose und auch Management. Übergeordnet versucht KDIGO einen holistischen Betreuungsansatz durch Vorstellung einer Vielzahl von Empfehlungen, Praxis-Punkten und Kommentaren durch besondere Nuancen bei der Diskussion von Risikopopulationen, Patient:innen-Subgruppen und Patient:innen-Fluss. Damit sollen die einzelnen Ärzt:innen auch angeleitet werden, auf individueller Basis CKD-Patient:innen optimal auf ihrem Lebensweg zu betreuen.

Im Folgenden werden einige der wichtigsten Empfehlungen zu Identifikation/Evaluation, Risikoeinschätzung, Diagnose und Management der CKD für Erwachsene aus dieser Leitlinie besprochen.



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

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

CKD-Evaluation

Im Rahmen der CKD-Evaluation sollen individuell Ursache, GFR und Albuminurie (CGA) bestimmt werden, woraus sich die entsprechenden Praxis-Punkte ergeben. Dabei soll das ärztliche Augenmerk auf CKD-Risikopopulationen fallen, wie z. B. Menschen mit Diabetes, mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und/oder CKD in der Familienanamnese neben einigen anderen Risikogruppen wie mit vorangegangenen akuten Nierenschäden, Präeklampsie oder bestimmten Systemerkrankungen.

Neu ist die klare Empfehlung für die Benutzung von Cystatin C, welche in der GFR-Kalkulation kombiniert mit Kreatinin der alleinigen Kreatinin-basierten eGFR deutlich überlegen ist und die bekannten Nachteile der Kreatininmessung, z. B. Muskelmassenabhängigkeit und nichtneutrales tubuläres Handling, das auch durch Medikamente beeinflusst werden kann, aufwiegt. Die Extrakosten von Cystatin C sollen durch die bessere diagnostische Aussagekraft der Cystatin-basierten GFR deutlich überwogen werden.

Schweregrad-Stratifizierung mit der KDIGO-Heat-Map: Nach Erfassung der zumindest einmal bestätigten eGFR und der Albuminurie muss der CKD-Schweregrad mit Hilfe der KDIGO-

Heat-Map, welche auf über 26 Millionen Patient:innen-Daten basiert und dann das renale und kardiovaskuläre Risiko für CKD-Patient:innen anzeigt, stratifiziert werden. Mit Hilfe auch der Cystatin-basierten eGFR konnte auch die leidige Diskussion, ob das CKD-Stadium G3 A1 überhaupt ein erhöhtes Risiko, insbesondere für ältere Menschen, darstellt, entschieden werden – es erscheint in der Heat Map damit auch nicht mehr grün. In diesem Zusammenhang gilt das individuelle Patient:innen-Risiko sowohl für Menschen unter wie auch über dem 65. Lebensjahr. Da jedoch die Zahl der Patient:innen für alle Outcomes der KDIGO-Heat-Map deutlich geringer ist als mit der Kreatinin-basierten Heat Map, sollte die nephrologische Community in Zukunft vermehrt Augenmerk auf Cystatin-basierte Outcome-Daten legen, v. a. auch in prospektiven Studien.

Zu den Empfehlungen weiterer GFR-Messungen zählen die exakten GFR-Messungen wie die Cr-EDTA-Clearance unter speziell ausgewählten Umständen, während die immer noch eingesetzten Sammelharn-Messungen mit z. B. 24-h-Kreatinin-Clearance durch KDIGO ausdrücklich nicht mehr empfohlen werden, ebensowenig wie die meisten nuklearmedizinischen Tests.

Monitoring und Risikoprognose-Kalkulatoren

Die *Monitoring-Intervalle von GFR und Albuminurie* nach festgestellter CKD-Diagnose sind der Heat Map zu entnehmen und richten sich demnach nach dem individuellen Risiko, zudem wird z. B. bei einer GFR-Abnahme > 20–30 % nach Beginn einer hämodynamischen Therapie oder einer Albuminurie-Verdoppelung das Intervallfenster enger bemessen.

KDIGO betont mit der ersten Level-A-Empfehlung die *individuelle Risikoprognose durch Einsatz der KFRE* (Kidney Failure Risk Equation) neben zwei anderen Risikokalkulatoren, wobei ein 5-Jahres-Risiko von 3–5 % als Cut-off für eine nephrologische Überweisung und > 40 % über 2 Jahre bereits als Start der Diskussion des weiteren Nierenersatz-Therapieangebots empfohlen wird.

Darüber hinaus ermutigt KDIGO den *Einsatz weiterer krankheits-spezifischer Risikokalkulatoren* wie etwa für ADPKD (Mayo Clinic Classification Tool, PROPKD-Score) und das International Risk Prediction Tool für die IgAN. Für das allgemein erhöhte kardiovaskuläre Risiko wird der Einsatz von Kalkulatoren empfohlen, die auch CKD-Patient:innen inkludiert haben (QRISK3, ckdpc.org) und den American Heart Association Predicting Risk of CVD EVENTS (PREVENT), ebenso wird für die Berechnung der Gesamtsterblichkeit etwa der CKD-PC (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium) empfohlen.

Lifestyle-Empfehlungen

Die KDIGO-Empfehlungen zum idealen Lifestyle haben viele Gemeinsamkeiten mit anderen Leitlinien aus Bereichen wie Kar-

diologie und Diabetes etwa was das *Ausmaß der physischen Aktivität* betrifft – mit 150 Minuten moderater Bewegung pro Woche (Level 1D) –, und dies je nach individueller Möglichkeit (Komorbiditäten).

Ernährungsempfehlungen: Dem v. a. auch für Patient:innen entscheidenden Punkt der Ernährung mangelt es jedoch durchgehend an soliden hochqualitativen Studien, weshalb diese Empfehlungen insgesamt ein niedriges Grading haben. Allgemein zählen zu den ernährungsspezifischen Empfehlungen die Vermeidung hochprozessierten Essens, Bevorzugung pflanzlicher gegenüber tierischen Eiweißprodukten (Level 2C) und die aktive Beteiligung professioneller Ernährungsberater:innen zum CKD-Management, insbesondere was das Ausmaß an Salz, Kalium und Phosphat in der Ernährung bei fortgeschrittener CKD betrifft.

Im Rahmen der ewigen Diskussion um die *ideale Proteinmenge* in der Ernährung gibt KDIGO für CKD G3–5 mit 0,8 g Proteinmenge/kg KG/Tag eine ähnliche Empfehlung vor wie für die Gesamtbevölkerung, wobei ein Maximum von 1,3 g Protein/kg KG/Tag nicht überschritten werden sollte; leider wird hier in einem Praxis-Punkt wieder die Erwägung einer „very-low protein diet“ (0,3 bis 0,4 g/kg KG/Tag) mit Supplementation von Keto-Analoga für bestimmte CKD-Patient:innen trotz fehlender solider Daten diskutiert.

Die ebenso lange währende Diskussion um eine *Kochsalzrestriktion* und einer möglichen Nephroprotektion und/oder Verbesserung der Blutdruckregulation wird auch aufgrund schwacher Daten (Level 2C) mit einer moderaten Restriktion auf < 5 g NaCl/Tag empfohlen.

Zum idealen systolischen Blutdruck hat KDIGO bereits eine Leitlinie mit bekannt stringenten Zielen publiziert, in dieser Leitliniensammlung zum generellen CKD-Management wird das systolische Ziel von 120 mmHg zur kardiovaskulären Gesamtrisikosenkung reiteriert, aber aus den bekannten Gründen (v. a. Einschlusskriterien der SPRINT-Studie) nur mit Level 2B versehen.

Medikamentöse Nephroprotektion

Zur medikamentösen Nephroprotektion erfolgt durch KDIGO eine starke Empfehlung (Level 1B) für nichtdiabetische und stark albuminurische CKD-Patient:innen, für Patient:innen ohne Diabetes und mit fehlender Albuminurie mangelt es jedoch an hinreichend guten und langen prospektiven Studien für eine bessere Empfehlung als nur Level 2C.

RAS-Blockade: Bei bestehendem Diabetes wird bei Albuminurie (A2–3) aber die Empfehlung zum Einsatz von RASi wieder gehoben (Level 1B). Eine duale RAS-Blockade mit ACE-I und ARB oder kombiniert mit direkter Renin-Hemmung wird mit Level 1B klar ausgeschlossen (obgleich diese Empfehlung durchaus ein Level 1A verdient hätte, da mindestens zwei eindeutige prospektive Stu-



dien vorliegen, die den Nachteil dieser Therapie belegen). Obwohl in einem eigenen Praxis-Punkt die höchste jeweilige RASi-Dosis empfohlen wird, ist diese durch KDIGO nicht stringent angegeben.

SGLT-2-Inhibitoren: Die schiere Masse an hochqualitativen Daten zu den eindrucksvollen nephroprotektiven und kardiovaskulären Benefits der SGLT-2i hat KDIGO zur zweiten Level-1A-Empfehlung im CKD-Management unabhängig vom Diabetes-Status bewegt, die Level-1B Empfehlung für SGLT-2i gilt aufgrund des Vorliegens nur einer randomisierten Studie für CKD-Patient:innen mit einer GFR von 20–45 ml/min und einer Albuminurie ≤ 200 mg/g. Der Start mit einer SGLT-2i-Therapie nach KDIGO kann bis zu einer eGFR ≥ 20 ml/min begonnen und dann bis zur Einleitung einer Nierenersatztherapie fortgesetzt werden. Als Praxispunkt wird im Sinne der Sick-Day-Rules die Pausierung einer SGLT-2i-Therapie während akuter Erkrankungen, operativer Eingriffe sowie eines prolongierten Fastens empfohlen.

Finerenon: Auf Basis zweier großer Studien, die letztlich auch zusammengefasst analysiert wurden (FIGARO, FIDELIO, FIDELITY), wird Finerenon als Vertreter der nichtsteroidalen MRA (Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten) bei Patient:innen mit CKD und Typ-2-Diabetes als Therapiesäule empfohlen, obgleich nur mit Level 2A. Es sollten jene Patient:innen therapiert werden, die ein hohes Progressionsrisiko und kardiovaskuläres Risiko haben, womit Handlungsspielraum für Betreuer:innen ermöglicht wird, etwa wenn CKD-Patient:innen eine Albuminurie aufweisen.

GLP-1-Rezeptor-Agonisten: Während die bekannte FLOW-Studie klare inhärente nephroprotektive Benefits und ebenso signifikante Vorteile von Semaglutid hinsichtlich der Reduktion des kardiovaskulären und auch Sterblichkeitsrisikos bei Patient:innen mit Diabetes und CKD gezeigt hat, war diese Publikation in den KDIGO-Leitlinien zum Zeitpunkt ihres Erscheinens nicht mehr inkludiert. Dennoch ist die Empfehlung zum Einsatz von GLP-

1RA bei Patient:innen mit CKD und Diabetes mit Level 1B ausgestattet (von der letzten KDIGO-Leitlinie zu Diabetes und CKD 2022 übernommen), da GLP-1RA konsistent günstige Effekte bei CKD und Diabetes auf das kardiovaskuläre Risiko gezeigt haben. Mit Semaglutid im Rahmen der FLOW-Studie (und ev. neueren Vertretern der Substanzklasse) muss die nächste Leitlinie zumindest für Patient:innen mit CKD und Diabetes sicher upgedatet werden.

CKD-Komplikationen

Azidose, Hyperkaliämie und Hyperurikämie: Zum Management einzelner CKD-Komplikationen verweist KDIGO auf eigene Leitlinien (z. B. CKD-MBD, Anämie), erwähnenswert sind hier die Neuerungen zu Azidose, Hyperkaliämie und Hyperurikämie aufgrund letzter Studiendaten.

So wurde für die metabolische Azidose in zwei Praxis-Punkten zuerst gegenüber der letzten Leitlinie das therapeutische Ziel auf > 18 mM Serum-Bikarbonat als mögliche Behandlungsschwelle erwogen (früher Level 2B für alle CKD-Patient:innen mit Serum-Bikarbonat < 22 mM), weiters soll nicht über physiologische Bikarbonat-Konzentrationen hinaus therapiert werden (potenzielle Nachteile).

Für die Therapie der Hyperkaliämie wurden durch KDIGO keine Empfehlungen abgegeben, jedoch eine Reihe von Praxis-Punkten diskutiert: Dazu zählt das Erwägen neuer Kaliumbinder, die es aber aufgrund fehlender klinischer Endpunkt-Studien nicht zu einer klaren Empfehlung geschafft haben.

Im Rahmen einer Hyperurikämie bei CKD sollte der Einsatz von Harnsäure-Senkern nur bei symptomatischer Hyperurikämie oder Gichtanamnese erfolgen (Level 1D). Zur Nephroprotektion bei Hyperurikämie werden Harnsäure-Senker nicht empfohlen, allerdings nur mit Level 2D, da die entsprechenden prospektiven Studien keine spezifischen hyperurikämischen CKD-Patient:innen eingeschlossen haben. ▶

Pharmakologische Lipid-Therapie bei kardiovaskulärem Risiko:

Obwohl die pharmakologische Lipid-Therapie wohl eine eigenständige Leitlinie verdient hätte, v. a. hinsichtlich genauer LDL-C- und Lp(a)-Werte, empfiehlt KDIGO zumindest für alle Patient:innen mit einer GFR < 60 ml/min und älter als 50 Jahre eine Statin(oder Statin/Ezetimib)-Therapie (Level 1A). Bei CKD-Patient:innen mit einer GFR > 60 ml/min aufgrund des erhöhten kardiovaskulären Risikos vergibt KDIGO für eine Statin(oder Statin/Ezetimib)-Therapie Level 1B, eine entsprechende lipidsenkende Therapie für CKD-Patient:innen < 50 Jahre wird entsprechend dem kardiovaskulären Risiko mit Level 2B versehen. Bei Patient:innen mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko wird auch der Einsatz von PCSK-9-Hemmern empfohlen.

NOAK bei non-valvulärem Vorhofflimmern: Abschließend wird bei der bekannt hohen Prävalenz von non-valvulärem Vorhofflimmern bei CKD durchgehend der Einsatz von NOAK gegenüber Vitamin-K-Antagonisten aufgrund des besseren Wirkungs-Nebenwirkungs-Profiles empfohlen, obgleich die Datenlage bei CKD G5 und bei Dialysepatient:innen gering ist (Level 1C). Praktischerweise werden in entsprechenden Praxis-Punkten sowohl die jeweiligen NOAK-Dosierungen wie auch die Pausenintervalle vor diversen elektiven Eingriffen entsprechend der GFR vermittelt.

„Drug Stewardship“

Im Abschnitt zur „Drug Stewardship“ werden detaillierte Praxis-Punkte zum Einsatz der GFR-Bestimmung bei Körpergewichts-Extremen sowie für bestimmte Erkrankungen, z. B. Malignome, gegeben sowie umfassend die „Sick day Rules“ diskutiert wie auch der Umgang mit Polypharmazie erläutert, sodass für die Einzelnen individuell der Patient:innen-Weg geebnet werden kann.

Der in der Praxis oft mühsame Umgang mit der vermeintlichen *Kontrastmittel-Nephropathie* wird zuweilen schwammig formuliert, ohne genaue Angabe von Risikokalkulatoren, aber immerhin wird eine Routinebestimmung der GFR nach Kontrastmittel-Gabe bei CKD-Patient:innen mit einer GFR > 30 ml/min nicht empfohlen ebensowenig wie das Absetzen von Metformin (aber leider wird trotz gegenteiliger Evidenz das Pausieren von RASi empfohlen).

Der ideale CKD-Betreuungspfad

Im finalen Kapitel zur idealen CKD-Pfadbetreuung wird eine Vielzahl von Praxis-Punkten diskutiert. Prinzipiell betont KDIGO die rechtzeitige *Überweisung zu einer nephrologischen Fachbetreuung*, da von dieser nachgewiesenermaßen CKD-Patient:innen profitieren (Morbidität und Mortalität): also ab einer 3–5%-Schwelle durch die KFRE oder einer GFR < 30 ml/min

sowie einem mehr als 20–30%-Abfall der GFR unter einer aktiven hämodynamischen Therapie neben anderen klinischen Auffälligkeiten wie therapierefraktäre Hypertonie oder Hyperkaliämie bei CKD. Wichtig ist KDIGO v. a. auch die Lebensqualität von CKD-Patient:innen, weshalb umfassend u. a. standardisierte Fragebögen bei Patient:innen nach z. B. urämischen Symptomen (Pruritus, Restless Legs, Schlafstörungen, Malnutrition etc.) eingesetzt werden sollten.

Für KDIGO ist es ein zentrales Anliegen, eine *integrierte Versorgung von CKD-Patient:innen* entlang ihres Behandlungspfades einzufordern, da nur eine abgestufte multidisziplinäre Betreuung ein optimales ganzheitliches Ergebnis garantieren. Dazu zählen die zeit- und stadiengerechte Überweisung, effektive Patient:innen-Schulungsprogramme, standardisierte Behandlungsabläufe und die reziproke Kommunikation zwischen multidisziplinären Spezialist:innen und Allgemeinmediziner:innen. Insbesondere sollten klar verständliche Schulungsmaterialien zum Einsatz kommen, damit allen CKD-Patient:innen ein optimales *informed decision making* ermöglicht wird, zudem entwickelt KDIGO hier schon sinnvolle Zukunftsperspektiven mit der Ermütigung zur Verwendung innovativer Telehealth-Tools für eine kontinuierliche Betreuung.

Resümee

Zusammenfassend hat KDIGO mit den CKD-Leitlinien zum Zeitpunkt ihres Erscheinens aufgrund der bestmöglichen Evidenz eine eindrucksvolle und sehr gut organisierte Sammlung von Empfehlungen und praktischen Handlungsanweisungen geschaffen, die es nicht nur der nephrologischen Community, sondern auch einzelnen Betreuenden von CKD-Patient:innen ermöglicht, die bestmögliche Management-Wegstrecke bei CKD zu beschreiten.

Wie KDIGO schreibt, sollte die Leitlinie nicht als statisches Dokument, sondern vielmehr als dynamische, sich ständig weiterentwickelnde Ressource betrachtet werden. Schließlich wird der Aufruf für eine integrierte Versorgung von CKD-Patient:innen durch KDIGO klar betont, und zwar unabhängig vom jeweilig bestehenden Gesundheitssystem.

Auch für die Implementierung einer abgestuften integrierten Versorgung nierenkranker Menschen in Österreich legt KDIGO hier einen wesentlichen Grundstein. Die Umsetzung individueller CKD-Managementempfehlungen zur Diagnose und Therapie wird für Österreich mit 2025 erscheinen und ebenso auf der ÖGN-Homepage wie auch in der Nieren-App abgebildet werden. ■

¹ KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2024 Apr; 105(4S):S117–S314

² <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management>



- ▶ **CKD-MBD (Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder) beschreibt die vielschichtigen Veränderungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels und deren Folgen bei Patient:innen mit chronischer Nierenerkrankung.**
- ▶ Die **KDIGO-Leitlinien 2017** fassen Empfehlungen zur Diagnose und Therapie der CKD-MBD zusammen.
- ▶ Der **Nutzen der CKD-MBD-Therapeutika** (Phosphatbinder, Kalzimetika, Vitamin-D-Derivate) hinsichtlich Mortalität, kardiovaskulärer Ereignisse und Frakturen ist nach wie vor unsicher.
- ▶ **Vielversprechende diagnostische Marker wie Kalziproteinpartikel und Kristallisationszeit (T50)** zur präziseren Diagnostik und individuellen Therapiesteuerung der CKD-MBD sind in Entwicklung.

Evidenzhintergrund der Leitlinienempfehlungen und neue diagnostische Ansätze

Neues zum CKD-MBD-Management

CKD-MBD, kurz für Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder, ist ein vielschichtiges Krankheitsbild bei Patient:innen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD), das einerseits mit laborchemischen Veränderungen einhergeht (insbesondere Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Hyperparathyreoidismus und Vitamin-D-Defizienz), andererseits eine veränderte Knochenstruktur mit erhöhtem Frakturrisiko und außerdem eine verstärkte Gefäßverkalkung mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität zur Folge hat.

KDIGO-Guidelines 2017

Das letzte Update der KDIGO-Leitlinien zum Management der CKD-MBD wurde 2017 publiziert, wobei die zugrunde liegende Evidenz überwiegend schwach ist.¹

Phosphat und Kalzium: Was das Phosphat- und Kalzium-Management betrifft, so schlagen die KDIGO-Leitlinien vor, therapeutische Entscheidungen bei Patient:innen mit CKD in den Stadien G3–5D auf laborchemischen Trends zu basieren, wobei ein Serumphosphat im Normalbereich angestrebt (Evidenzgrad 2C) und eine Hyperkalzämie vermieden (2C) werden sollten. Um dieses Ziel zu erreichen, kommen – neben phosphatarmer Ernährung (2D) – Phosphatbinder zum Einsatz. Dabei sollten Kalzium-haltige Phosphatbinder restriktiv nur in ausgewählten Fällen eingesetzt werden (2B), um den Kalzium-Load möglichst gering zu



Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Ursula Thiem, PhD
Abteilung für Nephrologie und Diabetologie, Landeskrankenhaus Mistelbach-Gänserndorf, Medizinische Fakultät, Johannes Kepler Universität Linz

halten.¹ Detaillierte Empfehlungen zum Kalzium-Management bei Patient:innen mit CKD wurden kürzlich in einem Europäischen Konsensus-Statement zusammengefasst und bieten praxisorientierte Handlungsrichtlinien.²

Hervorzuheben ist, dass Phosphatbinder zwar effektiv in der Behandlung der Hyperphosphatämie bei Patient:innen mit fortgeschrittener, nicht dialysepflichtiger CKD sind, ein Benefit dieser Therapie in Bezug auf Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse wurde bisher allerdings nicht belegt.³ Laut einer rezenten Metaanalyse konnte nur bei Dialysepatient:innen und nur durch den Einsatz des Kalzium-freien Phosphatbinders Sevelamer im Vergleich zu Kalzium-basierten Phosphatbindern eine Reduktion der Gesamtmortalität erzielt

werden.⁴ Erwähnenswert ist die EPISODE-Studie, in der eine verzögerte Progression koronarer Verkalkungen bei Dialysepatient:innen durch eine strengere Phosphatkontrolle (1,1–1,5 mmol/l) im Vergleich zu einer liberalen Phosphatkontrolle (1,6–1,9 mmol/l) gezeigt werden konnte. Dabei spielte es keine Rolle, welcher der beiden untersuchten Kalzium-freien Phosphatbinder (Lanthan-carbonat oder Sucroferric Oxyhydroxid) eingesetzt wurde.⁵ Ob eine Phosphatbinder-Therapie bei Dialysepatient:innen nun tatsächlich einen Benefit hinsichtlich Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisse bringt, sollen zwei große pragmatische randomisierte kontrollierte Studien klären, deren Ergebnisse in den nächsten Jahren erwartet werden (HiLO Trial NCT04095039, PHOSPHATE Trial NCT03573089).

Parathormon und Vitamin D: Weiterhin unklar bleibt bei Patient:innen mit nicht dialysepflichtiger CKD auch der Zielbereich des Parathormons. In den CKD-Stadien G3–5 schlagen die KDIGO-Leitlinien vor, bei erhöhtem Parathormon bzw. steigendem Trend nach modifizierbaren Faktoren wie Hyperphosphatämie, Hypokalzämie und Vitamin-D-Mangel zu suchen und diese zu behandeln (2C). Von dem routinemäßigen Einsatz aktiver Vitamin-D-Präparate bei allen Patient:innen mit CKD wird abgeraten. Diese sollten Patient:innen mit fortgeschrittener CKD in den Stadien G4–5 mit schwerem sekundären Hyperparathyreoidismus vorbehalten sein (2C). Bei Dialysepatient:innen liegt der Zielbereich des Parathormons 2–9-fach oberhalb des oberen Referenzbereichswerts des jeweiligen Assays (2C). Zur Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Dialysepatient:innen werden Kalziummimetika, aktive Vitamin-D-Präparate bzw. Kombinationen davon eingesetzt (2B).¹ Bisher konnte allerdings weder bei Prädialyse noch bei Dialysepatient:innen ein Benefit dieser Therapien hinsichtlich Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden.⁶

Neue diagnostische und therapeutische Ansätze

Die zur Beurteilung des Mineral- und Knochenstoffwechsels und Therapiesteuerung routinemäßig herangezogenen Parameter Serumphosphat, Serumkalzium und Parathormon spiegeln den Mineral- und Knochenstoffwechsel nur eingeschränkt wider und lassen vor allem keine Rückschlüsse auf die Verkalkungsneigung der Patient:innen zu. Gefäßverkalkungen entstehen nämlich nicht bloß durch passive Ablagerung von Kalzium-Phosphat-Komplexen, sondern es steckt ein aktiver und komplex regulierter Prozess dahinter. Unter anderem wirkt eine Vielzahl von humoralen Faktoren als Inhibitoren von vaskulären Verkalkungen. Dazu zählen beispielsweise Fetuin A, Albumin, Magnesium oder Bicarbonat.⁷ Viele davon sind bei CKD vermindert.

Die pathophysiologische Rolle von Kalziproteinpartikeln: Fetuin A gilt als wichtigster Verkalkungsinhibitor und fungiert durch Komplexierung von Kalzium und Phosphat zu sogenannten Kalziproteinmonomeren als physiologisches Puffer- und Transportsystem.⁸ Besteht nun ein Ungleichgewicht zwischen Verkalkungspromotoren und -inhibitoren im Blut – wie das bei der CKD der Fall ist – so reifen Kalziproteinmonomere zu amorphen primären Kalziproteinpartikeln und weiter zu kristallinen sekundären Kalziproteinpartikeln heran. Mit zunehmendem Reifegrad dieser Partikel nimmt auch deren Gefäßtoxizität zu.⁹ Primäre Kalziproteinpartikel führen zu endothelialer Dysfunktion, sekundäre Kalziproteinpartikel zur Kalzifizierung von glatten Gefäßmuskelzellen,¹⁰ beides entscheidende Faktoren in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen.

Methoden zur präziseren, individualisierten Steuerung des CKD-MBD-Managements: In den letzten Jahren wurden durchflusszytometrische Methoden etabliert, die die Quantifizierung der Kalziproteinpartikel in ihren unterschiedlichen Reifungsstufen im Serum ermöglichen.¹¹ Zusätzlich gibt der sogenannte T50-Test Auskunft über die Kristallisierungszeit, d. h. die Geschwindigkeit des Reifungsprozesses von primären zu sekundären Kalziproteinpartikeln, und damit über die vorhandene Pufferkapazität des Serums für Kalzium und Phosphat.¹²

Mittlerweile belegen zahlreiche Studien, dass bei Dialysepatient:innen durch Interventionen wie Phosphatbinder-Therapie,¹³ Magnesium-Substitution¹⁴ oder Änderung der Dialysatzusammensetzung¹⁵ die Pufferkapazität des Serums für Kalzium und Phosphat erhöht werden kann. Dadurch entstehen weniger schädliche Kalziproteinpartikel im Serum in vivo, was sich auch in einer geringeren Gefäßtoxizität in vitro widerspiegelt.¹⁰ Inwieweit sich dies auch auf klinische Endpunkte auswirkt, ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Resümee

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei Patient:innen mit CKD der gestörte Kalzium- und Phosphathaushalt ein maßgeblicher Faktor in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen ist. Die Beurteilung des Mineral- und Knochenstoffwechsels und therapeutische Entscheidungen stützen sich derzeit überwiegend auf den laborchemischen Parametern Phosphat, Kalzium und Parathormon, wobei der Effekt der CKD-MBD-Therapeutika auf Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und Frakturen weiterhin unsicher ist. Dementsprechend ist auch der Evidenzgrad der aktuellen KDIGO-Leitlinien zum CKD-MBD-Management überwiegend schwach. Ein umfassenderes Verständnis des Mineral- und Knochenstoffwechsels durch Anwendung zusätzlicher diagnostischer Parameter wie Kalziproteinpartikel oder der Kristallisationszeit (T50) könnte in Zukunft zu einer präziseren Diagnostik und individuelleren Therapiesteuerung und in der Folge Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patient:innen mit CKD führen. ■

¹ KDIGO CKD-MBD Update Work Group, *Kidney Int Suppl* 2017; 7(1):1–59

² Evenepoel P et al., *Nephrol Dial Transplant* 2024; 39(2):341–66

³ Lioufas NM et al., *J Am Soc Nephrol* 2022; 33(1):59–76

⁴ Ruospo M et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8(8):CD006023

⁵ Isaka Y et al., *J Am Soc Nephrol* 2021; 32(3):723–35

⁶ Yeung WG et al., *Am J Kidney Dis* 2023; 82(5):543–58

⁷ Chen NX et al., *Curr Osteoporos Rep* 2015; 13(6):372–80

⁸ Cai MM et al., *Bonekey Rep* 2015; 4:672

⁹ Smith ER et al., *Bone* 2018; 110:355–67

¹⁰ Thiem U et al., *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(7):1229–34

¹¹ Smith ER et al., *Sci Rep* 2017; 7(1):5686

¹² Pasch A et al., *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(10):1744–52

¹³ Thiem U et al., *Clin Kidney J* 2021; 14(2):631–38

¹⁴ Bressendorff I et al., *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(9):1373–80

¹⁵ Ter Meulen KJ et al., *PLoS One* 2019; 14(12):e0225824



- ▶ **Bei 10–20 % der erwachsenen CKD-Patient:innen** ist von einer genetischen Ursache auszugehen.
- ▶ **Klare Indikationen für eine genetische Abklärung** sind eine positive Familienanamnese auf Nierenerkrankungen, extrarenale Symptome, die auf eine syndromatische Erkrankung hindeuten, typische Krankheitsbilder wie Zystennieren sowie junges Alter.
- ▶ Genetische Diagnosen erklären den Pathomechanismus einer Erkrankung und **schaffen die Grundlage für zukünftige Therapieansätze.**

„Think Genetic“

Genetische Abklärung in der Diagnostik der chronischen Nierenerkrankung

Weltweit sind ca. 10 % der Bevölkerung von einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) betroffen, wobei die pathophysiologische Ursache der Erkrankung in vielen Fällen aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes oft ungeklärt bleibt.¹ Die genetische Diagnostik hat in den vergangenen Jahren aufgrund revolutionärer Weiterentwicklungen der Technik einen wichtigen Stellenwert eingenommen. Derzeit sind mehr als 600 pathogene Varianten identifiziert, die mit CKD assoziiert sind, und es wird angenommen, dass bei 10–20 % der erwachsenen CKD-Patient:innen eine genetische Ursache vorliegt.^{2–4}



Dr.ⁱⁿ Sarah Halmer

Klinische Abteilung für
Innere Medizin 1,
Universitätsklinikum
St. Pölten – Lilienfeld;
Karl Landsteiner Privat-
universität für Gesund-
heitswissenschaften,
Krems

Ursache nahelegt, eine hohe diagnostische Trefferquote erzielt werden konnte. Auch bei Patient:innen mit den Diagnosen *CKD unklarer Genese (CKDu)* oder *End-Stage Kidney Disease (ESKD)* wurden genetische Ursachen in etwa 15–20 % der Fälle gefunden.^{2, 5} Daher werden Nephrolog:innen in einem aktuellen *KDIGO Position Statement* zu einer „Think Genetic“-Herangehensweise aufgefordert, um Patient:innen mit entsprechender Indikation genetisch zu testen.³

Warum genetisch testen?

Genetische Diagnosen sind präzise und erklären häufig den Pathomechanismus einer Erkrankung. Dadurch kann Patient:innen oft genauer als nach klinischen

KDIGO: „Think Genetic“

In den letzten 15 Jahren konnten Zeitaufwand und Kosten genetischer Testungen durch die Einführung von *Massive Parallel Sequencing* (MPS) im klinischen Alltag deutlich herabgesetzt werden. Ein breiterer Einsatz in der Praxis sowie die Testung verschiedener CKD-Kohorten in Studien ermöglichte neue epidemiologische Einblicke und lässt vermuten, dass genetische Ursachen renaler Erkrankungen häufig unterdiagnostiziert sind.

Monogenetisch vererbte Erkrankungen weisen eine enge Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp auf, während bei komplexen polygenetischen Erkrankungen eine niedrige Penetranz vorliegt und andere Faktoren, wie Umwelteinflüsse, den Grad der Ausprägung der CKD beeinflussen. Die Literatur zeigt, dass nicht nur bei Krankheitsbildern wie beispielsweise zystischen Nierenerkrankungen oder Tubulopathien, bei denen eine monogenetische

oder histologischen Klassifikationen Einblick in Verlauf und Prognose gegeben werden. Die Diagnose Fokale Segmentale Glomerulosklerose (FSGS) ist beispielsweise unspezifisch, da sie einen histopathologischen Endpunkt verschiedener Erkrankungen darstellt. Dazu gehören neben Varianten in Genen wie *WT1* und *NPHS1*, die typischerweise ein steroidresistentes nephrotisches Syndrom (SRNS) verursachen, auch Mutationen in *APOL1*, *COL4A3/4/5* oder *UMOD*, die über unterschiedliche Mechanismen zu einer CKD führen können.

Diagnostische und therapeutische Konsequenzen: Trotz uneindeutiger Biopsiebefunde kann durch genetische Testung eine Diagnose erzielt werden und in bestimmten Fällen, insbesondere bei erhöhtem Interventionsrisiko, auf eine Biopsie verzichtet ▶

werden. Unwirksame und potenziell nebenwirkungsreiche Immunsuppressiva können vermieden werden. Derzeit sind spezifische Therapien nur für einzelne Erkrankungen wie Morbus Fabry oder die primäre Hyperoxalurie indiziert, allerdings werden zukünftig weitere Behandlungsmöglichkeiten verfügbar sein, die aktuell in klinischen Studien getestet werden.

Auch für die Familienmitglieder der Betroffenen haben sowohl positive als auch negative Ergebnisse eine Implikation. Verwandte können gescreent und gegebenenfalls getestet werden, um frühzeitig spezifische oder nephroprotektive Therapien zu beginnen. Weiters können potenzielle Lebendspender:innen als Kandidat:innen ein- oder ausgeschlossen werden. Auch das gezielte Screening auf extrarenale Manifestationen bestimmter Erkrankungen wird ermöglicht (z. B. Diabetes mellitus bei *HNF1B*-Mutation).^{6,7}

Indikationen und Testmöglichkeiten

Klare Indikationen für eine genetische Abklärung sind eine positive Familienanamnese auf Nierenerkrankungen, extrarenale Symptome, die auf eine syndromatische Erkrankung hindeuten, typische Krankheitsbilder wie Zystennieren sowie junges Alter (**Tab.**). Je strenger die Indikation gestellt wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses. Dennoch sollten die potenziellen Vorteile einer möglichen molekulargenetischen Diagnose für Patient:innen und deren Angehörige immer berücksichtigt werden. Eine negative Familienanamnese schließt eine genetische Ursache einer CKD keinesfalls aus. In bestimmten Situationen ist eine genetische Testung auch kosteneffizient und sollte zu einem frühen Zeitpunkt im diagnostischen Prozess erwogen werden.⁸

Mittels MPS-basierten Testmethoden können entweder die Exons einzelner Gene, die auf einen bestimmten Phänotyp abgestimmt sind (Genpanels), oder alle Exons der kodierenden Gene eines Menschen (Whole Exome Sequencing, WES) analysiert werden. Die Analyse des gesamten Genoms ist möglich (Whole Genome Sequencing, WGS), allerdings in der klinischen Routine derzeit nicht praktikabel. Die Auswahl des Tests sollte in Abhängigkeit von der klinischen Präsentation und bei Unklarheiten in Absprache mit dem nephrologischen Labor getroffen werden.⁴ Ein Trend zur Verwendung breiterer Genpanels reduziert das Risiko, pathogene Varianten zu übersehen. Bei einem negativen Ergebnis kann durch virtuelles Nachtesten auf ein WES erweitert werden. Zu bedenken ist, dass bei breiteren Panels das Risiko, Zufallsbefunde und Varianten unklarer Signifikanz (VUS) zu finden, höher ist. Die genaue Anamnese und Phänotypisierung sowie eine enge Zusammenarbeit mit dem genetischen Institut ist für die Interpretation essenziell.⁶

Genetische Beratung

Die genetische Beratung umfasst die Aufklärung vor der Durchführung und nach Einlangen des Ergebnisses. Im Vorfeld müssen Indikation und Testmöglichkeiten besprochen werden. Patient:innen müssen sowohl über die Konsequenz eines positiven Ergebnisses als auch über die Möglichkeit und Bedeutung eines negativen Befundes aufgeklärt werden.

Varianten werden nach der Klassifizierung des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) in *pathogen*, *wahrscheinlich pathogen*, *VUS*, *wahrscheinlich benign* und *benign* eingeteilt. Bei einer VUS liegt zum Zeitpunkt der Befunderstellung

Tab.: Mögliche Indikationen für eine genetische Testung

- **Positive Familienanamnese für Nierenerkrankungen**
- **ESKD < 50 Jahre, Krankheitsbeginn im Kindheits- und Jugendalter**
- **Typische Krankheitsbilder monogenetischer Erkrankungen**
(z. B. SRNS, Zystennieren, Tubulopathien, Alport-Spektrum-Erkrankungen, angeborene Anomalien der Nieren und der Harnwege, aHUS*)
- **CKD unklarer Genese (CKDu)**
- **Syndromatische oder extrarenale Manifestationen**
(z. B. MODY**, Gicht, Augenbeteiligung, skelettale oder kardiale Auffälligkeiten)
- **Dysmorphie Hämaturie > 6 Monate, Proteinurie > 0,5 g/24 h > 3 Monate**
(vor allem bei Entscheidungen bezüglich Immunsuppression, hohen Biopsierisikos oder unklaren Biopsieergebnisses)
- **FSGS ohne klare Ursache**
- **Familienmitglieder von Patient:innen mit bekannter genetischer Nierenerkrankung, insbesondere zur Evaluierung vor einer Lebendspende**
- **Junge Patient:innen mit CKD und Kinderwunsch**
- **Blutsverwandtschaft der Eltern**

* aHUS = atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom

** MODY = Maturity Onset Diabetes of the Young

adaptiert nach: KDIGO, Kidney Int 20223; Knoers N. et al., J Am Soc Nephrol 20246; Vivante A, N Engl J Med 20247

Spezifische Diagnose und Therapie	Nephroprotektion	Extrarenale Manifestationen	Transplantation	Familie
 <p>Spezifische Diagnosen</p> <p>Gezielte Therapien (z.B. Fabry, Primäre Hyperoxalurie, Cystinose,...)</p> <p>Neue Therapieansätze in klinischen Studien</p>	 <p>Immunsuppression kann vermieden oder beendet werden</p> <p>Früher Beginn nephroprotektiver Medikamente</p>	 <p>z.B.</p> <p>MODY bei <i>HNF1B</i></p> <p>Maligne Erkrankungen bei <i>WT1, VHL, TSC1, TSC2</i></p> <p>Augenmitbeteiligung und Hörminderung bei <i>COL4A3/4/5</i></p>	 <p>Testung potenzieller Lebendspender in der Familie</p> <p>Information über Rekurrenz im Transplantat</p>	 <p>Kaskadentestung</p> <p>Wiederholungsrisiko bestimmen</p> <p>Genetische Beratung</p> <p>Information über Familienplanung</p>

Erstellt mit BioRender.com und thenounproject.com, adaptiert nach: KDIGO, Kidney Int 2022²; Knoers N et al., J Am Soc Nephrol 2024⁵

Abb.: Warum genetisch testen? Think Genetic

noch nicht ausreichend Evidenz vor, um eine Kategorisierung in (wahrscheinlich) pathogen oder (wahrscheinlich) benign vorzunehmen. Daher sollte sie im Verlauf reevaluiert werden und darf nicht als Grundlage für klinische Entscheidungen dienen. Kaskadentestung der Familienmitglieder oder ergänzende phänotypische Informationen können dem Genetikinstitut helfen, die Variante

zu reklassifizieren. Die Eventualität, eine VUS oder einen Zufallsbefund als Ergebnis zu erhalten, muss mit den Patient:innen diskutiert werden ebenso wie das Recht auf Nichtwissen, also über Zufallsbefunde nicht informiert zu werden.

Fallpräsentation bei der ÖGN-Jahrestagung 2024

Eine 23-jährige schwangere Patientin ohne dokumentierte Vorerkrankungen wurde aufgrund von Kopfschmerzen und Oberbauchschmerzen von der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe konsiliarisch vorgestellt und unter der Diagnose einer Early-Onset-Präeklampsie mit einer Protein/Kreatinin-Ratio von 2,5 g/g internistisch mitbetreut. Am 17. 4. 2024 erfolgte in der 30. SSW die Geburt eines 1.222 g schweren SGA-Babys (Small for Gestational Age). Mutter und Kind konnten nach einem in weiterer Folge unauffälligen stationären Aufenthalt entlassen werden.

- **Eine Kontrolle an der Post-Partum-Care-Ambulanz für Frauen mit erhöhtem kardiometabolischen Risikoprofil (PreCareFemKlinik)** der Klinischen Abteilung für Innere Medizin erfolgte aufgrund der hypertensiven Schwangerschaftserkrankung 13 Monate nach der Geburt.
- **Positive Familienanamnese für Nierenerkrankungen:** Im standardisierten Assessment zeigten sich die erhobenen Befunde unauffällig, jedoch wies die Patientin eine auf zwei Generationen zurückreichende positive Familienanamnese für Nierenerkrankungen auf: Sowohl der Vater, beide Brüder des Vaters und die Großmutter väterlicherseits wurden im jungen Alter dialysepflichtig. Die Großmutter und einer der beiden Onkel sind an der Dialyse im Heimatland der Familie, dem Kosovo, verstorben, wobei die Genese der CKD oder die Todesursachen nicht bekannt sind. Der Vater und der zweite Onkel der Patientin sind nierentransplantiert. Beim Vater war als nephrologische Grunderkrankung „Schrumpfnieren unklarer Genese“ diagnostiziert, während beim Onkel eine Balkannephritis angegeben wurden; weiters wurde bei beiden ein Urothelkarzinom diagnostiziert.
- **Genetische Testung:** Aufgrund der positiven Familienanamnese wurde beim Vater die Indikation zur genetischen Testung gestellt. Diese zeigte eine als *wahrscheinlich pathogen* klassifizierte Mutation im *LRP5*-Gen, womit, vorbehaltlich der ausständigen Segregationsanalyse weiterer betroffener Familienmitglieder, eine *LRP5*-bedingte Erkrankung vermutet wird.

Bei einer (wahrscheinlich) pathogenen Variante müssen die assoziierte Krankheit und, sofern möglich, Prognose und Behandlungsoptionen besprochen werden. Patient:innen müssen über das Wiederholungsrisiko und die Implikationen für ihre Familienmitglieder sowie die Möglichkeit einer genetischen Testung auch vor Symptombeginn aufgeklärt werden. Bei Familienwunsch sollte die Überweisung an ein genetisches Institut zur Beratung erfolgen. Bei negativem Ergebnis trotz hohen klinischen Anfangsverdachts sollte eine Rücksprache mit dem Institut für weiterführende Tests erfolgen. Patient:innen sollten informiert werden, dass ein positiver molekulargenetischer Befund Auswirkungen auf den Abschluss von Lebens- und Berufsunfähigkeitsversicherungen haben kann.^{6,9}

Fazit

Die genetische Diagnostik hat sich in der nephrologischen Praxis etabliert. Mit zunehmender Nutzung werden sich die Prävalenzdaten genetischer Nierenerkrankungen ändern und neue Varianten identifiziert und therapeutisch bedeutsam werden. Interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Nephrolog:innen und Genetiker:innen ist sowohl für Testauswahl, Interpretation und Beratung hochrelevant.⁷

¹ Kovesdy CP et al., Kidney Int Suppl 2022; 12(1):7–11
² Groopman EE et al., N Engl J Med 2019; 380(2): 142–151
³ Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2022; 101(6):1126–1141
⁴ Knoers N et al., Nephrol Dial Transplant 2022; 37(2): 239–254
⁵ Dahl NK et al., J Am Soc Nephrol 2023; 34(12):2039–2050
⁶ Knoers N, van Eerde AM, J Am Soc Nephrol 2024; 35(8):1107–1118
⁷ Vivante A, N Engl J Med 2024; 391(7):627–639
⁸ Becherucci F et al., J Am Soc Nephrol 2023; 34(4):706–720
⁹ Aron AW, Dahl NK, Am J Kidney Dis 2024; 84(5):632–645



- ▶ Die Abklärung der Ursachen einer Nephrolithiasis ist **eine Aufgabe für Nephrolog:innen**.
- ▶ Die **metabolische Analyse** diagnostiziert Erkrankungen, welche zur Steinbildung führen, oder erstellt ein Risikoprofil.

Diagnostik bei Nephrolithiasis

Ein Nierenstein ist nur ein Symptom einer Erkrankung

Bei jeder Episode einer Nephrolithiasis sollte im Anschluss an die Steinsanierung durch die Urologie immer die Frage gestellt werden: Warum ist dieses Steinereignis aufgetreten? Um diese scheinbar einfache Frage zu beantworten, sollte eine ausführliche Anamnese erhoben werden und eine zumindest basale metabolische Analyse der Steinrisikofaktoren erfolgen. Das Ergebnis ist die Basis für alle Maßnahmen, die in Zukunft notwendig sind, um weitere Steinereignisse zu verhindern. In dieser Übersichtsarbeit soll dargestellt werden, welche Patient:innen eine eingehende metabolische Abklärung benötigen und wie diese durchgeführt werden sollte.



Priv.-Doz. Dr. Christoph Schwarz
Innere Medizin 1,
Kardiologie, Nephrologie
und Intensivmedizin,
Pyhrn-Eisenwurzen-
klinikum Steyr

werden, ob die Indikation für eine erweiterte metabolische Abklärung besteht. Die Diagnostik beinhaltet zumindest 2–3 Sammlungen von Harn über 24 Stunden, eine Ernährungsanamnese und eine Steinanalyse, am besten mit einer Infrarotspektroskopie oder einer Röntgendiffraktometrie (**Tab.**).²

Wie funktioniert die 24-h-Harnsammlung?

Für die Analyse der Risikofaktoren im Harn ist eine exakte Präanalytik notwendig. Diese beinhaltet ein Informationsblatt für die Patient:innen zur korrekten Harnsammlung und die Überprüfung der Sammelqualität durch Berechnung der Menge an Kreatinin in mg/kg/Tag je nach Geschlecht (Mann ca. 15–25 mg/kg/d, Frau 10–20 mg/kg/d). In Absprache mit dem Labor sollte der Harnsammelbehälter mit Thymol 5 % in Isopropanol 10 ml vor der Sammlung präpariert werden, um Bakterienwachstum zu verhindern. Nach der Sammlung muss ein Aliquot mit HCl für die Analyse von Oxalat, Ca, Mg und Phosphat angesäuert werden (Ziel pH 1,5–3), ein zweites Aliquot ohne Ansäuerung dient zur Bestimmung des Harn-pH und der restlichen analysierbaren Steinrisikofaktoren (**Abb.**). Die Harnsammlung sollte an verschiedenen repräsentativen Tagen (Werktag, Wochenende etc.) durchgeführt werden.² Die Normalwerte der Ausscheidungsmengen für die Steinrisikofaktoren variieren leider oft zwischen den einzelnen Laboren.

Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz für ein Steinereignis beträgt 5–10 %, 40 % der Patient:innen erleiden ein Steinrezidiv innerhalb von 5 Jahren und bei 30–50 % der Patient:innen sind auch bei anderen Familienmitgliedern Steinepisoden aufgetreten. Patient:innen mit Nephrolithiasis haben ein erhöhtes Risiko, eine Nierenfunktionseinschränkung zu entwickeln, wobei sowohl das Steinleiden selbst als auch die Ursachen für eine Steinerkrankung (z. B. metabolisches Syndrom) dafür verantwortlich gemacht werden können.¹

Welche Patient:innen benötigen eine metabolische Diagnostik?

Eine Nephrolithiasis oder eine Nephrokalzinose sind Symptome einer Erkrankung. Deshalb sollte bereits bei der ersten Steinepisode eine Basisabklärung erfolgen. Basierend auf dieser Untersuchung und der Anamnese der Patient:innen sollte entschieden

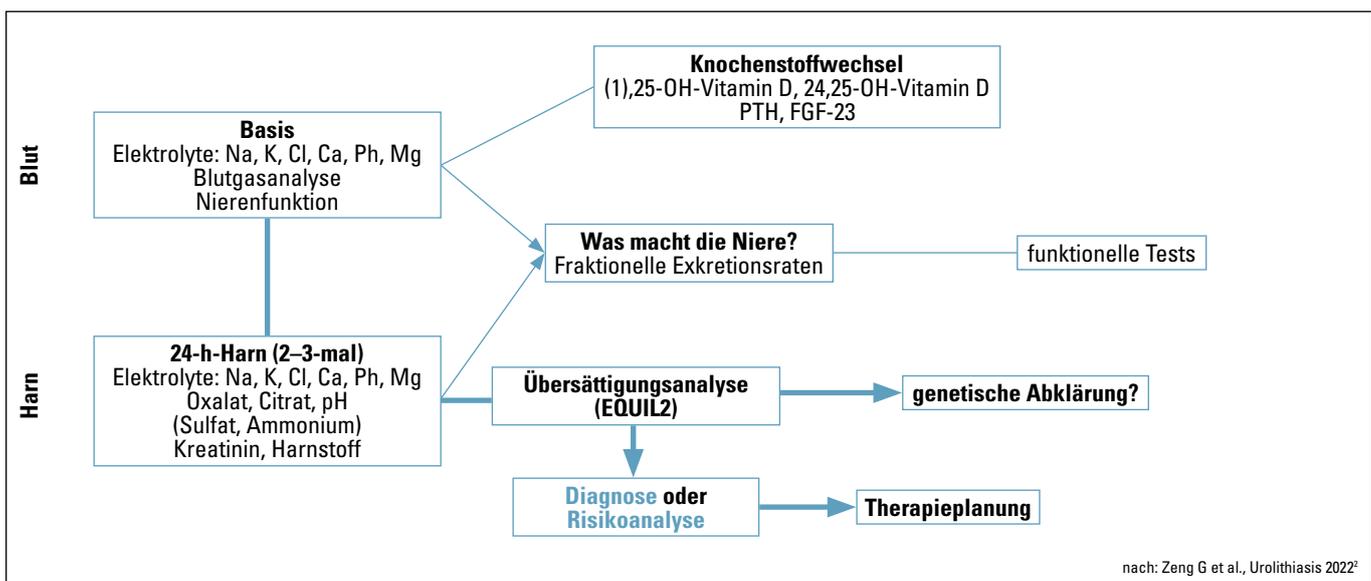
Interpretation der erhobenen Befunde

Der schwierigste Teil der metabolischen Analyse ist die Interpretation der erhobenen Daten. Wichtig ist es, die Analyse in den

Tab.: Abklärung Nephrolithiasis/Nephrokalzinose

	Basisevaluation	Indikation für metabolische Evaluierung
Urologische Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Steinepisoden • Alter bei erster Episode • Lokalisation (einseitig, bilateral) • Abflusshindernis-Anatomie • Infekt 	<ul style="list-style-type: none"> • > 3 Episoden innerhalb von 5 Jahren • < 40 a (wenn kein metabolisches Syndrom) • bilateral • Nephrokalzinose
Internistische Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinaltrakt • Metabolismus – Diabetes, Gicht • Knochenstoffwechsel 	<ul style="list-style-type: none"> • Kurzdarmsyndrom, CED • Rachitis, schwere Osteoporose
Familienanamnese	Wie viele sind betroffen – wie häufig sind die Steinepisoden	<ul style="list-style-type: none"> • zumindest 2 Familienmitglieder betroffen mit > 2 Steinepisoden innerhalb von 5 a
Ernährung	Trinkmenge, tierisches Eiweiß, Salz, Basenzufuhr, Supplemente	
Medikamente	Diuretika, Acetazolamid, Topiramat etc.	
Steinanalyse	Infrarotspektroskopie, Röntgendiffraktometrie	Kalziumphosphat, Cystin, Harnsäure
Labor	Elektrolyte, Nierenfunktion, Harnsäure, Blutgas, (PTH)	Hyperkalziämie, Hypophosphatämie, metabolische Azidose

nach: Zeng G et al., Urolithiasis 2022²



nach: Zeng G et al., Urolithiasis 2022²

Abb.: Faktoren der metabolischen Analyse: von der Abklärung zur Therapie

Kontext mit der Steinart zu setzen (siehe auch Fallbeispiel im **Kasten**). Das Ergebnis ist entweder eine Diagnose oder ein Risikoprofil für eine Steinart und gleichzeitig die Basis für alle weiteren therapeutischen Maßnahmen. Die Interpretation kann in folgende Teile aufgliedert werden:

1. typische Ernährungsfaktoren
2. Faktoren, welche zum Teil unabhängig von der Nahrungszufuhr sind
3. Risikoanalyse – Supersaturationen
4. Ursachenanalyse – Diagnose

Typische Ernährungsfaktoren: Anhand der Ausscheidungsmengen der Steinfaktoren kann viel über die Ernährungsgewohnheiten

der Patient:innen abgelesen werden und den Angaben aus der Ernährungsanamnese gegenübergestellt werden. Konkret kann damit die Kochsalzzufuhr, welche für die renale Kalziumausscheidung bedeutend ist, abgeschätzt werden. Die Kaliummenge im 24-Stunden-Harn gibt Auskunft über die Kalium- und z. T. Alkalizufuhr (Obst, Gemüse), aber auch über die intestinale Resorption (Darmerkrankungen). Sie korreliert gut mit der Citratmenge im Harn, welche ebenfalls Ausdruck der Alkalizufuhr ist. Die Harnstoff-, Ammonium- und Sulfatausscheidung hilft die Proteinzufuhr abzuschätzen, aber auch bei der Diagnose der renal tubulären Azidose oder des metabolischen Syndroms.³ Diese Faktoren sind vor allem für Kalzium-Oxalat- und Harnsäuresteine wichtig. ▶

Fallbeispiel: Patient mit rezidivierenden Kalzium-Phosphat-Steinen

Mann, 35 Jahre, bilaterale Nephrolithiasis, positive Familienanamnese, erster Nierenstein im 20. Lj., Steinereignisse alle 2–3 Jahre. Steinart: Kalzium-Phosphat.

- **Ernährungsanamnese:** hohe Salzzufuhr (U 24 h: 350 mmol/d), hohe Proteinzufuhr (1,7 mg/kg/d, U-PO₄ 24 h: 50 mmol/Tag), normale Alkalizufuhr (U-pH 24 h: 7; U-Citrat 24 h: 1,5 mol/Tag).
- **Kausale Analyse:** renaler Phosphatverlust (S-PO₄: 0,5 mmol/l, TmP/GFR-Phosphat: 0,27 mmol/l), 1,25-OH-Vitamin D3 erhöht, S-Kalzium 2,5 mmol/l und Hyperkalziurie (U-Ca 24 h: 9,1 mmol/d).
- **Risikoanalyse:** relative Übersättigung für Kalzium-Phosphat: 2,8 (normal < 2).
- Verdacht auf eine (hereditäre) renale Ursache der Steinerkrankung durch einen renalen Phosphatverlust – **Indikation für eine genetische Analyse.**
- **Diagnose:** heterozygote, pathologische Mutation des Natrium-Phosphat-Co-Transporters im proximalen Tubulus (NaPi-2c; SLC34A3).
- **Procedere:** Ein Teil der Patient:innen profitiert von einer Phosphatsubstitution, wenn diese zu einem Rückgang der Hyperkalziurie führt. Eine Therapie mit Vitamin D ist kontraindiziert.¹²

Faktoren, welche zum Teil unabhängig von der Nahrungszufuhr

sind: Die Ausscheidung von Oxalat ist maximal zu 50 % von der Nahrungszufuhr abhängig und kann entweder bei Darmerkrankungen oder einer primären Oxalose erhöht sein. Hyperkalziurien stehen oft im Zusammenhang mit Veränderungen des Vitamin-D-Stoffwechsels und benötigen weitere Tests zur Abklärung (PTH, Vitamin-D-Metaboliten, TmP/GFR, Kalzium-Belastungstest)⁴. Eine Hypocitriurie, niedrige Ammoniumausscheidung im Harn und eine metabolische Azidose sind typisch für eine distale renale tubuläre Azidose.

Risikoanalyse – Supersaturationen: Die im 24-h-Harn gemessenen Stein-Risikofaktoren können nicht nur als Mengen dargestellt werden. Es können auch die Konzentrationen zur Berechnung der Kristallisationswahrscheinlichkeit oder Übersättigung des Harns der jeweiligen Steinart herangezogen werden.⁵ In den USA ist dies kommerziell über LITHOLINK möglich, man kann diese aber auch durch Computerprogramme wie EQUIL2 selbst berechnen.^{6,7} Eine weitere Alternative wäre das Programm LITHORISK⁸.

Ursachenanalyse – Diagnose: Aus der Anamnese, der Analyse der Steinrisikofaktoren und der funktionellen Tests bzw. der Analyse des Knochenstoffwechsels sollte versucht werden, eine Diagnose zu stellen. Bei der Diagnose können erworbene Erkrankungen (primärer Hyperparathyreoidismus, Sarkoidose, metabolisches Syndrom etc.) diagnostiziert werden oder der Verdacht auf eine genetische Ursache gestellt werden.

Wann ist eine genetische Analyse sinnvoll?

In einer nichtselektionierten Gruppe von Patient:innen mit Nierensteinen findet man in ca. 3 % der Fälle eine monogenetische

Erkrankung, aber immerhin in 8 % eine pathogene Variante in Genen, die ursächlich für das Steinleiden verantwortlich gemacht werden können.⁹ In selektionierten Patient:innengruppen (z. B. Alter 18–30 bei Erstmanifestation) werden monogenetische Erkrankungen deutlich häufiger (bis zu 30 %) beobachtet.¹⁰ Neben einer Erklärung für das Steinleiden, welche für viele Patient:innen subjektiv sehr hilfreich ist, kann die Diagnose einer genetischen Erkrankung auch eine direkte therapeutische Konsequenz haben. Dies gilt für primäre Oxalosen, aber auch für andere Erkrankungen wie den seltenen Adenin-Phosphoribosyl-Transferase-Mangel oder auch für Erkrankungen des Na-Phosphat-Kotransporters am proximalen Tubulus (SLC34A1, SLC34A3) oder im Vitamin-D-Stoffwechsel (24-Hydroxylase – CYP24A1).¹¹

Resümee

Vor allem junge Patient:innen mit rezidivierender Nephrolithiasis profitieren von einer metabolischen Evaluierung. Diese beinhaltet eine exakte Anamnese, mehrere 24-h-Harnsammlungen und eine Steinanalyse. Die Interpretation aller Faktoren ist die Basis für die Metaphylaxeempfehlungen, welche diätetische, aber auch medikamentöse Behandlungen beinhalten können. ■

¹ Halbritter J, *Kidney Int* 2023; 104(5):882–885

² Zeng G et al., *Urolithiasis* 2022; 51(1):4

³ Asplin JR, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2022; 31(2):168–174

⁴ Dhayat NA et al., *Kidney Int Rep* 2024; 9(4):1072–1082

⁵ Williams JC et al., *Urolithiasis* 2021; 49(1):1–16

⁶ 24-Hour Urine Testing for Kidney Stone Prevention | Litholink. Accessed November 30, 2024. <https://litholink.labcorp.com/>

⁷ Werness PG et al., *J Urol* 1985; 134(6):1242–1244

⁸ Marangella M et al., *Urolithiasis* 2021; 49(3):211–217

⁹ Anderegg MA et al., *O Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc* 2024; 39(9):1426–1441

¹⁰ Halbritter J et al., *J Am Soc Nephrol JASN* 2015; 26(3):543–551

¹¹ Policastro LJ et al., *J Urol* 2018; 199(3):623–632

¹² Sadeghi-Alavijeh O et al., *Kidney Int* 2023; 104(5):975–984



- ▶ Nierenkranke weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung **ein erhöhtes Risiko für infektionsbezogene Komplikationen** (Hospitalisierung und Tod) auf.
- ▶ Für Personen mit CKD (inkl. und insbesondere für Dialysepatient:innen und Transplantierte) wird die **jährliche Grippeimpfung von allen maßgeblichen Fachgesellschaften empfohlen**.
- ▶ Für Patient:innengruppen mit suboptimaler Immunantwort auf konventionelle Impfstoffe wie z. B. auch Personen mit CKD stehen prinzipiell bereits **wirksamere Impfstoffe wie Hochdosis- und speziell adjuvantierte Grippevakzine** zur Verfügung.

Am Beispiel der Grippe

Impfungen für nephrologische Patient:innen

Nierenkranke als Risikogruppe bei Infektionskrankheiten

Die Covid-Pandemie hat eindrücklich gezeigt, wie vulnerabel bestimmte Patient:innenkollektive für Infektionskrankheiten sind. Personen mit chronischer Nierenkrankheit (CKD) sind aufgrund vielfältiger Umstände besonders gefährdet, Infektionen gehören zu den häufigsten Todesursachen in dieser Gruppe. Dies gilt nicht nur für Patient:innen mit medikamentöser Immunsuppression, wie Transplantierte oder Personen mit glomerulären Erkrankungen, eine CKD entspricht per se bereits einer leicht- bis mittelgradigen Immunsuppression.¹ Auch demografische Faktoren wie Immunseneszenz spielen eine wesentliche Rolle. Vor allem bei Dialysepatient:innen besteht durch die regelmäßigen Krankenhauskontakte zudem ein erhöhtes Expositionsrisiko.

Unzureichende Aufklärung zu empfohlenen Impfungen: Impfungen gehören zu den wirksamsten Maßnahmen, um dieses Risiko zu reduzieren. Bereits vor Beginn der Covid-Pandemie hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) *Vaccine hesitancy* als einen von 10 Faktoren hervorgehoben, der die globale Gesundheit gefährdet („Ten threats to global health“).² Ein umfassender Überblick zum Thema „Impfmüdigkeit“ ist in einer aktuellen Ausgabe von „Innere Medizin“ zu finden.³ Insbesondere werden in diesem Beitrag auch Empfehlungen für das ärztliche Impfgespräch gegeben, mit dem Ziel, bei Risikopopulationen Bewusstsein für die Gefährdung zu schaffen. Eine österreichische Studie zeigte, dass 39 % der Dialysepatient:innen über unzureichende Informationen hinsichtlich empfohlener Impfungen verfügen, die meisten wünschen sich dahingehend mehr Aufklärung.⁴

Kardiovaskulär bedingte Grippe-Übersterblichkeit: Akute Atemwegsinfektionen können auch kardiovaskuläre Komplikationen hervorrufen. Beispielsweise wiesen Kwong und Mitarbeiter:innen



OA Dr. Martin
Windpessl¹



OÄ DDR. Elisabeth König²

¹ Abteilung für Innere Medizin IV (Bereich Nephrologie), Klinikum Wels-Grieskirchen

² Klinische Abteilung für Infektiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

in einer vielbeachteten Publikation einen signifikanten Zusammenhang zwischen Influenza und Myokardinfarkt in den Folgewochen nach.⁵ In der multizentrischen, randomisierten IAMI-Studie (Influenza Vaccination After Myocardial Infarction) erhielten rund 2.500 Patient:innen binnen 72 Stunden nach akuter Koronarintervention eine Influenzaimpfung. Während der einjährigen Nachbeobachtung trat der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt in der Placebogruppe signifikant häufiger auf als in der geimpften Gruppe.⁶ Es ist also davon auszugehen, dass die Übersterblichkeit infolge einer Grippe zu einem guten Teil kardiovaskulär bedingt ist.

Ursachen für den vernachlässigten Stellenwert von Impfungen speziell bei Nierenkranken: In den 2024 erschienenen KDIGO-Guidelines zum Management der CKD wird ein Impfprogramm als Komponente eines interdisziplinären Betreuungskonzepts für Nierenkranke angeführt. Sieht man von der Hepatitis-B-Impfung ab, scheinen Impfungen im nephrologischen Alltag allerdings noch nicht den ihnen gebührenden Stellenwert zu haben. Vermutlich tragen verschiedene Umstände dazu bei: Die CKD-bedingte Einschränkung des Immunsystems hat üblicherweise ein im Vergleich zu Nierengesunden schlechteres Impfansprechen zur Folge, ▶

Tab.: In Österreich für die Saison 2024/2025 verfügbare Impfstoffe

	Standarddosis inaktiviert	Hochdosis inaktiviert	Adjuvantiert inaktiviert	Lebendimpfstoff
Adjuvans	keines	keines	MF-59	keines
Dosis je Ag	15 µg HA	60 µg HA	15 µg HA	10 ^{7 ± 0,5} FFU
Verabreichung	i. m. oder tief s. c.	i. m. oder s. c.	nur i. m.	nasal
Zulassung	ab 6 Monate	ab 60 Jahre	ab 50 Jahre	2–17 Jahre
Handelsname	Influvac tetra®	Efluelda®	Fluad tetra®	Fluenz®

HA = Hämagglutinin, FFU = Fluorescent Focus Units
Quelle: Obige Informationen entnommen aus den jeweiligen Fachinformationen

die Schutzdauer ist häufig verkürzt, auch die Datenlage bei CKD ist oftmals unzulänglich, wie in der Folge am Beispiel der Grippeimpfung illustriert wird. Schließlich schreckt womöglich auch die (vermeintliche) Komplexität der Thematik sowie die Fragmentierung der Betreuung von einer breiteren Implementierung ab. Ein rezentes Review weist auf das Potenzial der Impfung im Dialysezentrum hin.⁷ In einer retrospektiven israelischen Studie ließ sich die Impfquote innerhalb eines Jahres von gut 60 % auf über 90 % steigern, wenn die Impfung im Zentrum verabreicht wurde.⁸

Am Beispiel der saisonalen Grippe

Unzureichende Impfquoten trotz klarer Empfehlungen: Die Influenza bleibt eine unterschätzte Erkrankung. In der Saison 2022/2023 wird in Österreich von etwa 4.000 mit Grippe assoziierten Todesfällen ausgegangen.⁹ Die Krankheitslast ist bei Älteren und Personen mit chronischen Erkrankungen besonders hoch, entsprechend weisen auch Nierenkranke im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für infektionsbezogene Komplikationen (Hospitalisierung und Tod) auf. Die jährliche Grippeimpfung wird daher für Personen mit CKD (inklusive und insbesondere für Dialysepatient:innen und Transplantierte) von allen maßgeblichen Fachgesellschaften empfohlen. Im Herbst 2023 veröffentlichte die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (Kommission für Hygiene und Infektionsprävention) entsprechende Empfehlungen.¹⁰ Trotzdem bleibt die Impfquote in dieser Patient:innengruppe unzureichend. Einer Studie zufolge waren im Zeitraum von 2012 bis 2017 weniger als die Hälfte aller nierenkranken Personen in Deutschland gegen die Grippe geimpft.¹¹ Führt man sich die zahlreichen Ärzt:innen-Patient:innen-Kontakte vor Augen, die in der Ambulanz oder im Rahmen der Dialysevisite stattfinden, muss man sich fragen, ob alle Möglichkeiten zur Verbesserung der Impfquote genutzt werden.

Komplexe Angebotsituation bei den Impfstoffen: Influenzaviren sind durch eine hohe genetische Variabilität gekennzeichnet. Jedes Jahr stellen daher verschiedene Hersteller an die zu erwartenden Influenzaviren neu angepasste Impfstoffe zur Verfügung. Diese unterscheiden sich unter anderem in der Art der Produktion, der Applikation, der Valenz (3-fach versus 4-fach) und der Dosis (**Tab.**). Schließlich besteht bisweilen auch eine Diskrepanz zwischen grund-

sätzlicher Zulassung und tatsächlicher Verfügbarkeit bzw. Empfehlung. Diese Vielfalt ist unübersichtlich und hält vermutlich einzelne nephrologische Zentren davon ab, die Impfung selbst in die Hand zu nehmen, weswegen hier ein Überblick versucht werden soll. Es existieren zwei wesentliche humanpathogene Typen von Influenzaviren, Influenza A und Influenza B. Die Oberflächenproteine Hämagglutinin (H1-18) und Neuraminidase (N1-11) dienen zur Klassifizierung. In der Bevölkerung zirkulieren seit Jahren die beiden

Subtypen H1N1 bzw. H3N2, diese Antigene sind auch in allen derzeit verfügbaren Vakzinen enthalten. Die Impfstoffdosis bezieht sich derzeit auf den Hämagglutinin-Bestandteil. Die Influenza B hat(te) zwei distinkte Linien, Victoria und Yamagata. Seit 2013 existieren daher quadrivalente Impfstoffe, die neben den beiden Influenza-A-Subtypen auch die zwei genetisch unterschiedlichen B-Linien abdecken, und seit 2018 gab es die Empfehlung, die quadrivalente Vakzine zu verwenden. Im Zuge der Corona-Pandemie verschwand die zweite B-Linie (Yamagata) allerdings und wurde seit 2020 nicht mehr beim Menschen nachgewiesen, weshalb WHO und EMA wieder eine Rückumstellung auf trivalente Grippe-Impfstoffe empfehlen, was für die inaktivierten Vakzine allerdings erst ab der Saison 25/26 schlagend werden dürfte. Der Nasenspray (Fluenz®) ist ein Lebendimpfstoff und ist nur bis zum vollendeten 18. Lebensjahr zugelassen, er ist – wie alle Lebendimpfstoffe – für transplantierte Personen kontraindiziert.

Anpassung der Grippeimpfstoffe an die reduzierte Immunantwort bei CKD- und Dialysepatient:innen: Konventionelle Grippeimpfstoffe führen bei Nierenkranken im Vergleich zu Nierengesunden zu einer suboptimalen serologischen Immunantwort. Älteren Studien zufolge zeigt nur etwa ein Drittel der Dialysepatient:innen eine Seroconversion nach der Grippeimpfung, bei der Kontrollgruppe hingegen über 80 %.¹² Die Suche nach besser wirksamen Impfstoffen auch für Personen mit CKD ist daher eine logische Konsequenz. Zwei grundsätzliche Ansätze stehen bereits zur Verfügung, Hochdosis- (HD) und adjuvantierte Vakzine. HD-Impfstoffe beinhalten die 4-fache Menge des jeweiligen Hämagglutinin-Antigens pro Stamm (60 statt 15 mcg): Sie wurden 2009 von der FDA zugelassen, nachdem sie in einer Studie eine höhere Immunogenität gezeigt hatten, eine Folgepublikation belegte auch eine etwas höhere Schutzrate.¹³ Sowohl die STIKO als auch der österreichische Impfplan empfehlen HD-Impfstoffe oder adjuvantierte Vakzine für ältere Personen. Inwieweit sich dieser Nutzen auch auf Dialysepatient:innen erstreckt, ist nicht klar und es existieren diskrepante Daten.^{14, 15}

Im Herbst 2023 wurde das Öffentliche Impfprogramm (ÖIP) Influenza lanciert, eine gemeinsame Initiative von Bund, Ländern und Sozialversicherung. Dieses Programm ermöglicht eine (seit 2024) kostenfreie Grippeimpfung für alle Altersgruppen.¹⁶ Eine elektronische Bestellung im „e-Impfshop“ (Bundesbeschaffung GmbH)

war 2024 ab 9. 9. 2024 möglich. In dieser Saison waren zwei Impfstoffe verfügbar. Neben dem Standardimpfstoff Inﬂuvac Tetra® auch Fluad Tetra®, bei letzterem handelt es sich um einen mit MF59 (einer Öl-Wasser-Emulsion) adjuvantierten Impfstoff, der in Österreich ab dem 60. Lebensjahr empfohlen wird und laut STIKO als dem HD-Stoff gleichwertig zu betrachten ist. Die Grippesaison dauert etwa 12 Wochen mit einem Gipfel um den Jahreswechsel, als idealer Impfzeitraum gilt in Europa Mitte Oktober bis Ende November.

Resümee

Grundsätzlich sollte eine Grundimmunisierung bzw. das Schließen von Impflücken bei CKD-Patient:innen zu einem möglichst frühen Zeitpunkt erfolgen. Insgesamt wird die bisher limitierte Datenlage auch bei Patient:innen mit Vorerkrankungen besser und es existieren wirksame und sichere Impfstoffe. Das Verfügbarwerden von neuen Vakzinen gibt Anlass zu Optimismus —

insbesondere Impfstoffe gegen Herpes Zoster (Shingrix®), RSV (Arexvy® und Abrysvo®) und breiter wirksame Konjugatimpfstoffe gegen Pneumokokken seien hervorgehoben, wobei dafür in Österreich vielfach noch kein klares Konzept hinsichtlich Kostenübernahme existiert, was bei den teilweise hochpreisigen Präparaten von Bedeutung ist. Eine saisonale Impfeempfehlung gegen Covid-19 bleibt aufrecht. ■

- ¹ Wiedermann U et al., Wien Klin Wochenschr 2016; 128(Suppl. 4):337–76
- ² WHO: Ten threats to global health in 2019 (Zugriff am 30. 11. 2024)
- ³ Betsch C et al., Inn Med (Heidlb) 2024; 65:1056–1065
- ⁴ Kolland M et al., Clin Nephrol 2024; 101:49–58
- ⁵ Kwong JC et al., N Engl J Med 2018; 378:345–353
- ⁶ Fröbert O et al., Circulation 2021; 144:1476–1484
- ⁷ Sam R et al., Kidney Med 2023; 6:100775
- ⁸ Cohen-Hagai K et al., Ther Apher Dial 2019; 23:38–43
- ⁹ www.ages.at/mensch/krankheit/krankheitserreger-von-a-bis-z/grippe (Zugriff am 5. 12. 2024)
- ¹⁰ www.dgfn.eu/bekanntmachungen-details/empfehlung-zu-impfmassnahmen-gegen-sars-cov-2-und-influenza-fuer-patienten-mit-chronischen-nierenkrankheiten.html (Zugriff am 23. 11. 2024)
- ¹¹ Schulte K et al., Dtsch Arztebl Int 2019; 116:413–419
- ¹² Crespo M et al., Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6:2208–14
- ¹³ DiazGranados CA et al., N Engl J Med 2014; 371:635–45
- ¹⁴ Miskulin DC et al., Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13:1703–1711
- ¹⁵ Butler AM et al., Am J Kidney Dis 2020; 75:72–83
- ¹⁶ Öffentliches Impfprogramm Influenza (ÖIP Influenza) (Zugriff am 5. 12. 2024)

- ▶ Es zeigen sich **keine geschlechts- oder genderspezifischen Unterschiede in den Zielblutdruckwerten.**
- ▶ **Unterschiede in der Ausprägung der arteriellen Hypertonie** zeigen sich vor allem hormonell bedingt, jedoch auch durch soziale Faktoren und möglicherweise auch durch die Morphologie der Gefäße.
- ▶ In der **Planung einer antihypertensiven Medikation** sind pleiotrope Effekte, aber auch unterschiedlich stark ausgeprägte Nebenwirkungen zu bedenken.



Gender- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Arterielle Hypertonie: Frauen vs. Männer

Aus unserem beruflichen Alltag sind uns Unterschiede in der Gestalt und Therapie der arteriellen Hypertonie zwischen Frauen und Männern bewusst, jedoch präsentierte sich die wissenschaftliche Datenlage über die letzten Jahrzehnte als unzureichend.

Es bestehen sowohl geschlechts- als auch genderspezifische Unterschiede, woraus sich eine unterschiedliche diagnostische und therapeutische Herangehensweise ergibt.

Die Gesamtprävalenz der arteriellen Hypertonie in Europa liegt für Frauen gering höher als für Männer (23 % vs. 21 %), wobei sich Österreich hier gleichauf mit dem Mittelwert in der EU präsentiert. ▶



Prim.^a Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ
Julia Kerschbaum,
MSc MPH¹



Priv.-Doz. Dr. Christian
Koppelstätter, PhD²

¹ Abteilung für Innere Medizin 1, Landesklinikum Horn

² Universitätsklinik für Innere Medizin IV – Nephrologie und Hypertensiologie, Medizinische Universität Innsbruck

Berücksichtigung in Leitlinien-Empfehlungen

Die Grenzwerte zur Einteilung einer arteriellen Hypertonie zeigen sich sowohl in den 2023 veröffentlichten Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESH) als auch der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) zwar in einigen Bereichen unterschiedlich, jedoch wird keine geschlechtsspezifische Aufteilung vorgenommen.

Die 2023 publizierten ESH-Richtlinien beschreiben erstmals ausführlich die Epidemiologie, das kardiovaskuläre Risiko sowie die Unterschiede in den klinischen Phänotypen bezogen auf geschlechtsspezifische Unterschiede. Außerdem werden die Auswirkungen auf Behandlung sowie auch auf die Zielblutdruckwerte diskutiert.

Dies ist in den 2024 publizierten ESC-Richtlinien etwas kürzer umschrieben, jedoch wird auf die Rolle des biologischen Geschlechtes wie auch auf die Genderidentität Rücksicht genommen. Unabhängig davon gelten in beiden Richtlinien klare Empfehlungen zur Behandlung der arteriellen Hypertonie in der Schwangerschaft, die in diesem Artikel nicht weiter ausgeführt werden.

Was macht die Unterschiede aus?

Life-Stressoren: In einer Übersichtsarbeit von Azizi aus dem Jahr 2023 werden geschlechts- und genderspezifische Unterschiede beleuchtet. Life-Stressoren (durch den Alltag bedingte Stressfaktoren) haben bei Frauen eine stärkere Auswirkung auf Entwicklung und Ausprägung einer arteriellen Hypertonie. Es zeigt sich, dass verheiratete Männer seltener erhöhten Blutdruck aufweisen, wohingegen alleinstehende Frauen seltener zu arterieller Hypertonie neigen. Die soziale Unterstützung ist bei Frauen verstärkt notwendig, um eine ausreichende Blutdruckkontrolle zu erreichen. Für beide Geschlechter gilt, dass ein niedrigerer sozioökonomischer Status ein erhöhtes Risiko für arterielle Hypertonie mit sich bringt.

Hypertonie in einer Schwangerschaft: Geschlechtsspezifisch zeigen Frauen, die unter einer arteriellen Hypertonie in der Schwangerschaft litten, ein erhöhtes Risiko, kardiovaskuläre Erkrankungen, hypertoniebedingte Nierenerkrankung sowie auch Diabetes mellitus in den darauffolgenden Jahren zu entwickeln. Besonders Präeklampsie zeigt ein 4-fach erhöhtes Risiko für arterielle Hypertonie im weiteren Leben und ein 2-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Ein Abort erhöht das Risiko für einen Schlaganfall um 11 %, Infertilität um 14 %.

Endokrinologischer Hintergrund: Ein Anstieg des kardiovaskulären Risikos bei Frauen zeigt sich vor allem nach der Menopause (beziehungsweise äquivalent nach Ovariectomie) und ist mit Alter, Adipositas, Gefäßsteifigkeit und Geschlechtshormonen assoziiert. Als Ursache für die Zunahme der arteriellen Hypertonie bei Frauen nach der Menopause gilt die Reduktion von Östrogen, was zu einer erhöhten endothelialen Dysfunktion führt. Weiters kommt

es zu einem Anstieg des Body-Mass-Index und des Risikos für Diabetes mellitus Typ 2, zum erhöhtem Sympathikotonus und in weiterer Folge auch zur Reninaktivität. Dies resultiert schlussendlich in einem Anstieg von Angiotensin II, das wiederum zu einer vermehrten Verfügbarkeit von Endothelin führt und in weiterer Folge die Salzsensitivität erhöht sowie die Freisetzung von Stickoxiden vermindert. Die Summation dieser Effekte führt zu einer Schädigung des Endothels, aber auch zu einer Vasokonstriktion der arteriellen Blutgefäße und damit zur Ausbildung einer arteriellen Hypertonie (**Abb. 1**).

Geschlechtsunterschiede bei kardiovaskulären Risikofaktoren:

Es zeigen sich außerdem Geschlechtsunterschiede bei der Ausbildung einer arteriellen Hypertonie bezogen auf konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten. So sind Alter, Adipositas, Autoimmunerkrankungen sowie auch eine reduzierte Nierenfunktion bei Frauen höhere Risikofaktoren zur Ausbildung einer arteriellen Hypertonie, wohingegen bei Männern das viszerale Fett, ein metabolisches Syndrom, eine Dyslipidämie, Nikotinkonsum, ein obstruktives Schlafapnoesyndrom und auch die Gicht für eine arterielle Hypertonie prädisponieren.

Kontext Blutdruckmedikation

Blutdruckkontrolle, verwendete Antihypertensiva: In einer Registerstudie aus Schweden (in der Region Västra, über 220.000 Patient:innen, davon 51 % Frauen, 48 % Männer) aus dem Jahr 2023 wurden die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie, die erreichten Zielwerte und die Unterschiede in der Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der erreichten Blutdruckwerte, jedoch konnte man hinsichtlich der Medikation eine deutlich geringere Einnahme an ACE-Hemmern bei Frauen im Vergleich zu Männern registrieren. Bei Männern wurde eine vermehrte Einnahme von Kalziumkanalantagonisten und Alphablockern beobachtet. Dies dürfte sowohl auf das Vermeiden von einer

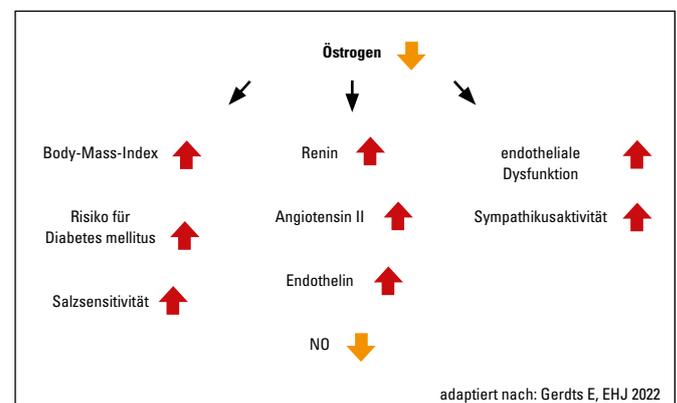


Abb. 1: Auswirkung der Menopause auf physiologische Systeme

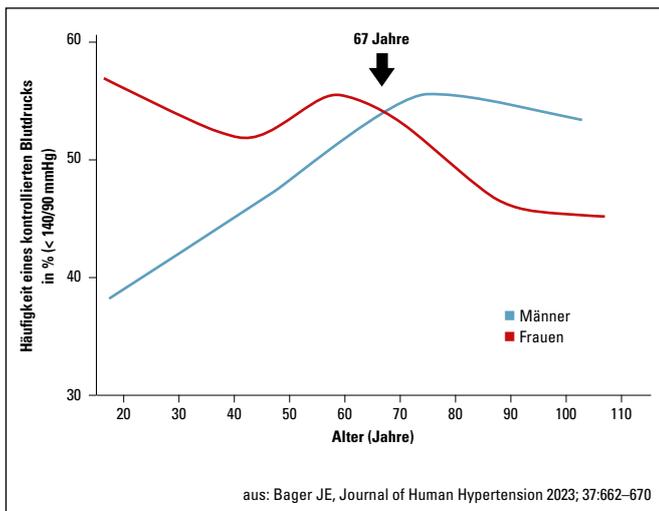


Abb. 2: Epidemiologie zu kontrolliertem Blutdruck nach Geschlecht

Renin-Angiotensin-Aldosteron-Blockade im reproduktionsfähigen Alter der Frau zurückzuführen sein (Kontraindikation für diese Medikation) als auch auf den zusätzlichen Effekt eines Alphablockers bei Männern (Verbesserung der Miktion bei BPH). Der Kalziumkanalantagonist führt bekanntermaßen bei Frauen zu vermehrten Nebenwirkungen, vor allem Ödemen. Auffällig in der Registerstudie war, dass bis zum 67. Lebensjahr Frauen häufiger einen kontrollierten Blutdruck aufwiesen. Ab dieser Altersgrenze zeigte sich ein umgekehrtes Bild, sodass weniger als 50 % der Frauen die erwünschte Blutdruckeinstellung erreichten (**Abb. 2**). Eine weitere Registerstudie aus dem Jahr 2017 in Deutschland konnte Ähnliches nachweisen. Die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie bei Personen zwischen dem 30. und dem 45. Lebensjahr lag bei Frauen bei 14 % bzw. bei 9 % bei Männern. Zwischen dem 45. und dem 64. Lebensjahr lag die Prävalenz bei 31 % bzw. bei 38 %, jedoch über dem 65. Lebensjahr zeigte sich kein Unterschied mehr (64 % vs. 65 %).

Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Blutdruckmedikation, geschlechtsspezifisch: In retrospektiven Analysen bzw. Subgruppenanalysen großer Studien für arterielle Hypertonie der letzten 20 Jahre konnte vor allem in der ALLHAT-Studie aus dem Jahr 2003 ein höheres Risiko für Schlaganfall bei Frauen unter Behandlung mit einer Kombination aus Amlodipin und Lisinopril verglichen zur Einnahme von Chlortalidon gezeigt werden, wohingegen in der VALUE-Studie aus dem Jahr 2006, die Valsartan versus Amlodipin verglich, Frauen unter Amlodipin besser abschnitten. Größere Studien wie ACCOMPLISH und HYVET, aber auch die SPRINT-Studie zeigten keine signifikanten Geschlechtsunterschiede.

In der Zusammenschau ergaben sich jedoch Hinweise, dass pleiotrope Effekte der Blutdruckmedikation geschlechtsspezifisch genutzt werden können, sich aber die Nebenwirkungen der Medikation geschlechtsspezifisch unterschiedlich verteilen. Der Alphablocker weist vor allem bei Männern pleiotrope Effekte bei einer

benignen Prostatahyperplasie auf, bei Frauen kommen häufiger Betablocker als Therapie bei Migräne zum Einsatz (die tendenziell bei Frauen häufiger vorkommt) sowie die Einnahme eines Kalziumantagonisten bei einer Raynaud-Erkrankung. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt sich ein ACE-Hemmer-assoziiierter Husten häufiger bei Frauen, ebenso wie Nebenwirkung der Kalziumkanalantagonisten mit prätibialen Ödemen, Flush und Schwindel. Bei Thiaziden zeigt sich die Hyponatriämie und auch die Hypokaliämie bei Frauen gehäuft. Der Betablocker bei Männern kann zu einer erektilen Dysfunktion führen, der Mineralokortikoidantagonist zu einer Gynäkomastie, wohingegen die Thiazide vor allem bei Männern zur Gicht führen können.

Auf dem Gebiet der renovaskulären Hypertonie ist zu erwähnen, dass die arteriosklerotisch bedingte Nierenarterienstenose bei Männern bedeutend häufiger auftritt, wohingegen die fibromuskuläre Dysplasie primär Frauen im jungen Lebensalter betrifft.

Gefäßsteifigkeit, geschlechtsspezifisch: Inwieweit sich die Geschlechter auf unterschiedliche Pulswellengeschwindigkeiten und damit auf die Ausbildung einer arteriellen Gefäßsteifigkeit auswirken, konnte noch nicht gänzlich geklärt werden. Es zeigt sich jedoch, ähnlich wie in der Ausprägung der Blutdruckkontrolle, eine deutliche Zunahme einer Gefäßsteifigkeit bei Frauen ab dem 65. Lebensjahr im Vergleich zu gleichaltrigen Männern. Als Hintergrund dafür können Körpergröße, Herzfrequenz und morphologische Veränderung der Gefäße vermutet werden. Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass Frauen mit arterieller Hypertonie, die eine Linksventrikelhypertrophie entwickelten, schlechtere Outcomes bei kardialen und kardiovaskulären Erkrankungen aufwiesen.

Resümee

Aufgrund offensichtlicher Einflüsse von geschlechts- und genderspezifischen Faktoren auf die Pathogenese, die Prävalenz und das Outcome der arteriellen Hypertonie ist es in der klinischen Praxis wichtig, auf die unterschiedliche Ausprägung von Risikofaktoren sowie das unterschiedliche Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie zu achten. ■

Literatur:

- Azizi Z et al., The role of sex and gender in hypertension. J Hum Hypertens 2023; 37(8):589–595. DOI: 10.1038/s41371-022-00789-4. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36509989
- Bager JE et al., Hypertension: sex-related differences in drug treatment, prevalence and blood pressure control in primary care. J Hum Hypertens 2023; 37(8):662–670. DOI: 10.1038/s41371-023-00801-5. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36658330; PMCID: PMC10403353
- Gerds E et al., Sex differences in arterial hypertension. Eur Heart J 2022; 43(46):4777–4788. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac470. PMID: 36136303; PMCID: PMC9726450
- Mancia G et al., 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens 2023; 41(12):1874–2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. Erratum in: J Hypertens 2024; 42(1):194. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003621 PMID: 37345492



- ▶ Im Maus-Modell konnte die **Kotransplantation des Spenderorgans mit Spender-Knochenmarkszellen (CKBMT) mit zusätzlicher Infusion von in vitro expandierten autologen polyklonalen T-regulatorischen Zellen (Treg)** einen gemischten Chimärismus und immunologische Toleranz gegenüber dem Transplantat induzieren.
- ▶ In der vorliegenden Studie zu Nierentransplantierten wurde gezeigt, dass diese kombinierte Zelltherapie **zu partieller Deletion von Donor-spezifischen T-Zellen führte und so die alloimmune Abstoßungsreaktion gegenüber den Nierentransplantaten verringern könnte.**
- ▶ **Dabei blieb die Vielfalt und Breite des T-Zell-Rezeptor-Repertoires erhalten**, die wichtig für eine unbeeinträchtigte Immunabwehr des Empfängers sind.

Mit dem **Hans-Krister-Stummvoll-Preis 2024** der ÖGN prämierte Studie*

Combination cell therapy leads to clonal deletion of donor-specific T cells

Background: A longstanding aim of transplantation medicine is the establishment of donor-specific tolerance, a state wherein immune-mediated injury to the transplanted organ is prevented while the immune system remains fully competent to respond to pathogens and tumors. This could not only minimize the chances of organ rejection but also alleviate the need for prolonged immunosuppressive treatments, known to increase susceptibility to infections, malignancies and cardiovascular disease. In a study published this year, our team of doctors and researchers at the Medical University of Vienna present data on a novel kidney transplantation protocol hypothesized to induce tolerance without the need for myeloablative conditioning of the recipient.

Donor-specific tolerance has been achieved in the past through the co-transplantation of bone marrow from the same donor (CKBMT), a protocol designed to transiently induce mixed-chimerism. In a mixed-chimeric state, the donor immune cells in the recipient can eliminate or negatively suppress recipient cells that display reactivity to donor-antigens, inducing the desired tolerance. However, these protocols are not yet ready for widespread clinical application, partly because of unresolved safety concerns linked to the necessary conditioning of the recipient by means of irradiation, such as the possible occurrence of graft-vs-host disease (GVHD).



Ana F. David, PhD
Klinische Abteilung
für Nephrologie
und Dialyse,
Universitätsklinik für
Innere Medizin III,
Medizinische Universität
Wien

Research Aim: We are exploring the potential of a CKBMT protocol wherein bone marrow engraftment is promoted through an infusion of in vitro -expanded polyclonal T regulatory (Treg) cells, an alternative to irradiation which should substantially improve the safety of recipient conditioning. In murine models, this form of “combination cell therapy” has been shown to induce mixed-chimerism and immunological tolerance.

Methods: In this study we investigated changes to the T cell receptor (TCR) repertoires of patients participating in an ongoing prospective, controlled, phase I/IIa trial, the first designed to evaluate the safety and efficacy of combination cell therapy in humans. T cells

are the primary mediators of immune responses in transplantation, and changes to a recipient’s TCR repertoire are understood to play a pivotal role in the establishment of a robust state of tolerance in chimerism-based protocols. Using high-throughput sequencing, we characterized the repertoires of six CKBMT recipients at one, three, and six months post-transplant, and compared them to those of control patients receiving the same immunosuppression regimen but no cell therapy.

Results: To analyze TCR repertoire turnover rates, we measured the overlap between each post-transplant repertoire and the re-

spective pre-transplant baseline. The results indicate that recipients in our study experienced a minimal disruption to their CD4+ and CD8+ repertoires. Importantly, such disruptions were, on average, similar in both treatment groups. We then quantified clonality and R20, two repertoire diversity metrics, and found no between-group difference for either the CD4+ or the CD8+ T cell population. Treg clonality increased slightly in the control group but not in the case group, suggesting combination cell therapy may help to preserve Treg diversity. Overall, the fact that our protocol caused no excessive repertoire shift or loss of diversity speaks to its safety.

To directly monitor the alloimmune response we stimulated recipient cells in vitro and identified which clonotypes reacted to donor antigens. Our study showed that CD4+ donor-reactive clonotypes selectively expanded in blood samples of control patients, but not in the blood of CKBMT patients. This difference was consistently observed at one, three, and six months after transplant, offering a strong indication of early pro-tolerogenic modulation in our case group.

Specifically, the data suggests that combining Treg cell therapy with CKBMT can lead to partial clonal deletion of donor-reactive T cells and thus dampen the alloimmune response to transplanted kidneys.

Conclusion

The induction of donor-specific tolerance is a promising approach to achieve long-term graft patency in transplantation with little to no maintenance immunosuppression. Our study tested in a clinical setting the hypothesis that an infusion of recipient Treg cells can promote it without the need for myeloablation or the associated high risk of GVHD. By supporting this hypothesis, the work advances our understanding of immune responses in humans and invites further study into this therapeutic approach as a promising avenue in transplantation. ■

* David AF et al.: Combination cell therapy leads to clonal deletion of donor-specific T cells in kidney transplant recipients. EBioMedicine 2024 Aug; 106:105239



- ▶ Der CD38-Antikörper Felzartamab stellt eine **neue, vielversprechende Option für die Therapie der späten Antikörper-medierte Abstoßung (AMR)** nach NTx dar.
- ▶ Unter Felzartamab-Therapie konnte eine **Inaktivierung der Antikörper-medierte Abstoßung** beobachtet werden.
- ▶ Der primäre Wirkmechanismus des CD38-Antikörpers scheint die **Depletion von CD38-positiven, Fc-Rezeptor-positiven NK-Zellen** zu sein.

Mit dem **Förderpreis der ÖGN 2024** prämierte Studie*

Felzartamab bei später AMR nach NTx

Hintergrund: Späte Antikörper-medierte Abstoßung (Antibody-mediated Rejection, AMR) ist eine häufige Ursache für einen Transplantatverlust nach Nierentransplantation. Aktuell existieren jedoch keine bewiesenen effektiven bzw. zugelassenen Therapien. Bei der AMR kommt es durch eine Alloimmunreaktion zur Produktion von Spender-spezifischen Antikörpern (DSA) durch Plasmazellen. Diese DSA können über mehrere Mechanismen, zum Beispiel über Komplementaktivierung, aber auch durch Aktivierung von Natürlichen Killer-Zellen (NK-Zellen) über Fc-Rezeptoren eine Inflammation und Schädigung der Mikrozirkulation verursachen. ▶



Dr.ⁱⁿ
Katharina A. Mayer



**Ao. Univ.-Prof. Dr.
Georg A. Böhmig**

Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

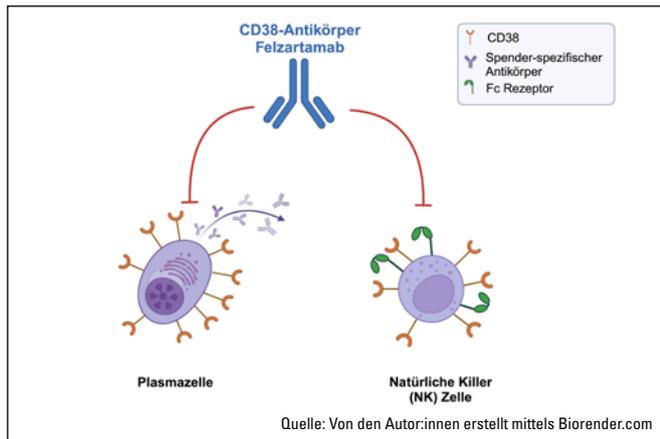


Abb.: Simultane Depletion von Plasmazellen und Fc-Rezeptor-positiven NK-Zellen durch Felzartamab

In einem rezenten Konsensuspapier der internationalen Transplantation Society (TTS) wird im Falle einer späten AMR (meistens der Phänotyp einer chronisch aktiven AMR) lediglich die Optimierung der Basisimmunsuppression empfohlen, nachdem rezente klinische Studien keinen Hinweis auf Wirksamkeit anderer experimenteller Therapien erwiesen hatten (zum Beispiel: B-Zell-Depletion, Komplement-Inhibition, Proteasom-Inhibition, Blockade von Interleukin-6 oder auch die komplette Spaltung des IgG-Pools mittels Imlifidase). Der Einsatz von CD38-Antikörpern, wie zum Beispiel Felzartamab, scheint insofern vielversprechend, da hierdurch neben einer Depletion von DSA-produzierenden Plasmazellen auch eine Depletion von Fc-Rezeptor-positiven NK-Zellen erreicht werden könnte (Abb.).

Studiendesign: Die Studie wurde von Oktober 2021 bis März 2024 als randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-II-Pilotstudie an der Medizinischen Universität Wien und an der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Es wurden 22 Patient:innen mit DSA-positiver AMR in einen Felzartamab-Arm (n = 11) und einen Placebo-Arm (n = 11) randomisiert. Die Intervention bestand aus 9 intravenösen Infusionen des CD38-Antikörpers Felzartamab (oder Placebo) über insgesamt 6 Monate, gefolgt von einer 6-monatigen Observationsphase.

Endpunkte: Der primäre Endpunkt der Studie war die Sicherheit und Verträglichkeit von Felzartamab. Die wichtigsten sekundären

Endpunkte waren der Verlauf der AMR, das Ausmaß der mikrovasculären Inflammation (MVI), die molekulare AMR-Aktivität (Transkriptomanalyse), die Höhe des immunodominanten DSA, die NK-Zell- und Plasmazell-Zahl im peripheren Blut, der Verlauf von AMR-Biomarkern und die Transplantatfunktion.

Ergebnisse: In unserer Studie konnte ein akzeptables Sicherheitsprofil von Felzartamab festgestellt werden. Es zeigte sich zwar eine erhöhte Inzidenz von Adverse Events (AE) bei Felzartamab-behandelten Patient:innen (Felzartamab: 119 AE vs. Placebo: 81 AE), jedoch traten schwerwiegende AE nicht häufiger auf (Felzartamab: 1 Patient vs. Placebo: 4 Patient:innen). Bei 8 Patient:innen in der Felzartamab-Gruppe wurden milde bis moderate Infusionsreaktionen beobachtet (73 %).

Nach 6 Monaten wurde unter Felzartamab-Therapie eine signifikante Reduktion des medianen MVI-Scores beobachtet. Neun von 11 Patient:innen (82 %) im Felzartamab-Arm erreichten sogar eine komplette Inaktivierung der AMR. Unter Felzartamab-Therapie zeigte sich auch eine deutliche Reduktion des molekularen AMR-Scores zu Woche 24. Mittels Durchflusszytometrie konnte eine Depletion von Fc-Rezeptor-positiven NK-Zellen im peripheren Blut beobachtet werden.

Während es unter Felzartamab-Therapie zu einem Abfall der Biomarker für aktiven Transplantat-Schaden kam, änderte sich die Höhe der DSA nicht signifikant im Vergleich zu Placebo. Nach 52 Wochen (am Ende der Observationsphase, das heißt, 6 Monate nach Ende der Therapie) wurde eine partielle Rekurrenz der histologischen AMR-Aktivität in einer Subgruppe der Felzartamab-behandelten Patient:innen detektiert.

Fazit

Die Studienergebnisse liefern erste Daten zur Sicherheit und Effektivität des CD38-Antikörpers Felzartamab bei Patient:innen mit AMR nach Nierentransplantation. Da es nach Ende der Therapie in einer Untergruppe der Felzartamab-behandelten Patient:innen zu einer Rekurrenz der AMR kam, ist möglicherweise ein längeres (oder individualisiertes) Behandlungsschema notwendig. Dieser Aspekt und die Sicherheit und Effektivität in einem größeren Studienkollektiv müssen in einer multizentrischen Phase-III-Studie adressiert werden. ■

* Mayer KA et al.: A Randomized Phase 2 Trial of Felzartamab in Antibody-Mediated Rejection. *N Engl J Med* 2024; 391:122–132

Envarsus 0,75 mg Retardtabletten. Envarsus 1 mg Retardtabletten. Envarsus 4 mg Retardtabletten.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Retardtablette enthält 0,75 mg Tacrolimus (als Monohydrat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 41,7 mg Lactose-Monohydrat. Jede Retardtablette enthält 1 mg Tacrolimus (als Monohydrat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 41,7 mg Lactose-Monohydrat. Jede Retardtablette enthält 4 mg Tacrolimus (als Monohydrat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 104 mg Lactose-Monohydrat. Wirkstoffgruppe: ATC-Code L04AD02. Anwendungsgebiete: Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern. Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist, bei erwachsenen Patienten. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Überempfindlichkeit gegen sonstige Makrolide. Liste der sonstigen Bestandteile: Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Poloxamer 188, Magnesiumstearat, Weinsäure (E334), Butylhydroxytoluol (E321), Dimeticon 350. Inhaber der Zulassung: Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A, 43122 Parma, Italien. Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Rezeptpflicht / Apothekepflicht: Rezept- und apothekepflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Erstellungsdatum/Änderungsdatum: Juli 2022.

Filspari 200 mg Filmtabletten, Filspari 400 mg Filmtabletten.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 200 mg Sparsentan. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 42 mg Laktose. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Laktose, Natriumstärkeglykolat (Typ A), kolloidales Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat; Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol, Talk, Titandioxid (E171); Anwendungsgebiete: Filspari wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von $\geq 1,0$ g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von $\geq 0,75$ g/g). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Schwangerschaft; Gleichzeitige Verabreichung von Angiotensin-Rezeptorblockern (ARB), Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) oder Reninhemmern. Wirkmechanismus: Sparsentan ist ein dualer Endothelin-Angiotensin-Rezeptorantagonist. Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; ATC Code: C09XX01. Inhaber der Zulassung: Vifor France, 100–101 Terrasse Boieldieu, Tour Franklin La Défense 8, 92042 Paris La Défense Cedex, Frankreich. Abgabe: Rezept- und apothekepflichtig. Weitere Angaben zu Besonderen 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: April 2024. AT-SPT-2400007



- ▶ Die Analyse von Harnproben mittels Flüssigchromatografie mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) stellt eine **direkte, nicht-invasive und objektive Methode zur Bestimmung der Medikamenten-Adhärenz** dar.
- ▶ Schätzungen zufolge nehmen ca. 30–40 % aller Patient:innen mit Diabetes mellitus ihre Dauermedikation nicht wie verordnet ein. In der vorliegenden Studie waren **42,0 % der Patient:innen teilweise nichtadhärent und 1,7 % vollständig nichtadhärent**.
- ▶ Die **Nichtadhärenz gegenüber Antihypertensiva** war mit einer schlechteren renalen Prognose, die **Nichtadhärenz gegenüber Thrombozytenaggregationshemmern** mit einer schlechteren kardiovaskulären Prognose assoziiert.

Mit dem Förderpreis der ÖGN 2024 prämierte Studie*

Nichtadhärenz zu kardiometabolischen Medikamenten bei Typ-2-Diabetiker:innen

Studienhintergrund: Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) ist eine weit verbreitete chronische Erkrankung, deren Prävalenz kontinuierlich zunimmt.¹ Renale und kardiovaskuläre Komplikationen tragen entscheidend zur Prognose und Lebensqualität von Patient:innen mit DMT2 bei.^{2,3} Erfreulicherweise steht eine Vielzahl evidenzbasierter Therapieoptionen zur Verfügung, um sowohl den Diabetes selbst als auch dessen Endorganschäden zu behandeln. Aktuelle Leitlinien empfehlen eine medikamentöse Kombinationstherapie, um eine bestmögliche glykämische, Blutdruck- und Lipidkontrolle sowie kardiorenale Protektion zu ermöglichen.^{4,5} Allerdings stellt Nichtadhärenz eine häufige Hürde in der Behandlung chronischer Erkrankungen dar. Schätzungen zufolge nehmen 30–50 % aller Patient:innen mit chronischen Erkrankungen ihre Dauermedikation, aus unterschiedlichen Gründen, nicht wie verordnet ein.⁶ Bei Diabetes mellitus liegt diese Rate bei etwa 30–40 %.^{7,8}

Objektivierung der Nichtadhärenz mittels Flüssigchromatografie mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS): Zur Erfassung von Nichtadhärenz stehen verschiedene direkte und indirekte Methoden zur Verfügung.⁹ Indirekte Verfahren wie Fragebögen, ärztliche Einschätzungen oder die Auswertung von Rezepteinlösungen basieren auf der Annahme, dass Medikamente entsprechend den Verschreibungen eingenommen wurden, können dies jedoch nicht zweifelsfrei beweisen. Frühere Studien bei Patient:innen mit DMT2



Dr.ⁱⁿ Sara Denicolò



Univ.-Prof.
Dr. Gert Mayer

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

stützten sich hauptsächlich auf indirekte und teilweise auch subjektive Methoden zur Adhärenz-Erfassung.¹⁰ Die Analyse von Harnproben mittels Flüssigchromatografie mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) stellt hingegen eine direkte, nicht-invasive und objektive Methode dar.¹¹

Studiendesign: In der Studie*, welche unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer durchgeführt und im April 2024 in der Fachzeitschrift „Diabetologia“ veröffentlicht wurde, wurden Harnproben von Patient:innen mit DMT2 mittels LC-MS/MS auf das Vorhandensein von 79 verschiedenen antidiabetischen und kardiovaskulären Medikamenten (Antidiabetika, Antihypertensiva, Lipidsenker, Diuretika und Thrombozytenaggregationshemmer) analysiert. ▶

Für diese Studie wurden 1.125 Teilnehmer:innen der PROVALID-Studie¹² – eine Beobachtungsstudie, welche 4.000 Patient:innen mit DMT2 auf Ebene der Primärversorgung in 5 verschiedenen europäischen Ländern umfasst, analysiert. Die LC-MS/MS-Messungen wurden in Kooperation mit der Core Facility Metabolomics des Instituts für Gerichtliche Medizin der MedUni Innsbruck (Univ.-Prof. Dr. Herbert Oberacher; Vera Reinstadler, PhD) durchgeführt. Patient:innen wurden als vollständig adhärenz eingestuft, wenn alle verschriebenen Medikamente im Urin nachweisbar waren. War mindestens ein Medikament nicht nachweisbar, galten die Patient:innen als teilweise nichtadhärenz, und wenn kein Medikament nachweisbar war, als vollständig nichtadhärenz.

Ergebnisse zu Adhärenzunterschieden nach Medikamenten und Subgruppen: Die Auswertung ergab, dass 56,3 % der Patient:innen vollständig adhärenz, 42,0 % teilweise nichtadhärenz und 1,7 % vollständig nichtadhärenz waren. Thrombozytenaggregationshemmer und Antidiabetika wiesen die höchsten Adhärenzraten auf, während Lipidsenker die niedrigste Adhärenz zeigten. Insgesamt nahm die Adhärenz ab, je mehr Medikamente verschrieben wurden. Ex-Raucher:innen zeigten eine höhere Adhärenz im Vergleich zu aktiven Rauchern und Nie-Rauchern. Zwischen Frauen und Männern wurden keine signifikanten Unterschiede in der Adhärenz festgestellt.

Einfluss der Nichtadhärenz auf renale und kardiale Outcomes: Die Nichtadhärenz gegenüber Antihypertensiva war mit einer schlechteren renalen Prognose assoziiert. Der kombinierte renale Endpunkt umfasste einen anhaltenden eGFR-Abfall von ≥ 40 %, eine

anhaltende Verschlechterung der Albuminurie (von A1 zu A2 oder A3 bzw. von A2 zu A3 mit einem Anstieg von mindestens 30 % gegenüber dem Ausgangswert), den Beginn einer Nierenersatztherapie oder einen renalen Tod. Nichtadhärenz gegenüber Thrombozytenaggregationshemmern war hingegen mit einer schlechteren kardiovaskulären Prognose vergesellschaftet. Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt schloss Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulären Tod ein.

Fazit

Die Studie zeigt mittels eines direkten und objektiven Analyseverfahrens, dass Nichtadhärenz bei Patient:innen mit DMT2 häufig ist und negative Auswirkungen auf die kardiorenale Prognose hat. ■

* Denicolò S et al.: Non-adherence to cardiometabolic medication as assessed by LC-MS/MS in urine and its association with kidney and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2024; 67(7):1283–94. Diese Studie wurde über die EU-Projekte BEAT-DKD (grant agreement No. 115974) und DC-ren (grant agreement No. 848011) finanziert.

¹ GBD 2021 Diabetes Collaborators, *Lancet* 2023; 402(10397):203–34

² Tancredi M et al., *N Engl J Med* 2015; 373(18):1720–32

³ Wong ND et al., *Nat Rev Cardiol* 2023; 20(10):685–95

⁴ American Diabetes Association Professional Practice Committee, *Diabetes Care* 2024; 47(Suppl. 1):S158–S78

⁵ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, *Kidney Int* 2022; 102(5S):S1–S127

⁶ WHO. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization 2003. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/42682>

⁷ Khunti K et al., *Diabetes Care* 2017; 40(11):1588–96

⁸ Iglay K et al., *Curr Med Res Opin* 2015; 31(7):1283–96

⁹ Osterberg L, Blaschke T, *N Engl J Med* 2005; 353(5):487–97

¹⁰ Denicolò S et al., *J Diabetes Complications* 2021; 35(7):107931

¹¹ Lane D et al., *Hypertension* 2022; 79(1):12–23

¹² Eder S et al., *Kidney Blood Press Res* 2018; 43(1):181–90

PREVYMIS 240 mg Filmtabletten. PREVYMIS 480 mg Filmtabletten. PREVYMIS 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. PREVYMIS 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Filmtabletten: PREVYMIS 240 mg Filmtablette enthält 240 mg Letermovir. PREVYMIS 480 mg Filmtablette enthält 480 mg Letermovir. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 240-mg-Filmtablette enthält 4 mg Lactose (als Monohydrat). Jede 480-mg-Filmtablette enthält 8 mg Lactose (als Monohydrat). Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: PREVYMIS 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Jede Durchstechflasche enthält 240 mg (12 ml pro Durchstechflasche) Letermovir. Jeder Milliliter enthält 20 mg Letermovir. PREVYMIS 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Jede Durchstechflasche enthält 480 mg (24 ml pro Durchstechflasche) Letermovir. Jeder Milliliter enthält 20 mg Letermovir. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 23 mg (1 mmol) Natrium pro 240-mg-Durchstechflasche. Dieses Arzneimittel enthält 46 mg (2 mmol) Natrium pro 480-mg-Durchstechflasche. Jede 240-mg-Dosis (12-ml-Durchstechflasche) dieses Arzneimittels enthält 1.800 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin). Jede 480-mg-Dosis (24-ml-Durchstechflasche) dieses Arzneimittels enthält 3.600 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin). Liste der sonstigen Bestandteile: Filmtabletten: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium (E468), Povidon (E1201), Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b). Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (nur in 480-mg-Filmtablett) (E172), Carnaubawachs (E903). Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin), Natriumchlorid, Natriumhydroxid (E524), Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: PREVYMIS wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern (R+) einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) angewendet. PREVYMIS wird zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben (D+/R-). Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Die gemeinsame Anwendung mit Pimozid. Die gemeinsame Anwendung mit Mutterkornalkaloiden. Die gemeinsame Anwendung mit Johanniskraut (Hypericum perforatum). Bei Kombination von Letermovir mit Ciclosporin: Die gemeinsame Anwendung mit Dabigatran, Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin ist kontraindiziert. Ausgewählte besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Bitte beachten Sie die vollständigen Warnhinweise in der aktuellen Fachinformation zur Überwachung der CMV-DNA bei HSCT-Empfängern, Risiko von Nebenwirkungen oder verminderter therapeutischer Wirkung durch Arzneimittelwechselwirkungen, Wechselwirkungen, sonstige Bestandteile und Anwendung unter Verwendung eines sterilen 0,2 µm oder 0,22 µm Polylethersulfon(PES)-Inlinen-Filters für Prevymis Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Ausgewählte Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen: Die klinischen Auswirkungen der Wechselwirkungen sind abhängig vom gewählten Letermovir-Therapieprogramm und davon, ob Letermovir mit Ciclosporin kombiniert wird oder nicht. Bitte beachten Sie die allgemeinen Informationen in der aktuellen Fachinformation zu Wechselwirkungen mit Induktoren/Inhibitoren von Transportern und/oder Enzymen zu CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, BCPR, UGT1A1 und 3, OATP2B1, OAT3, P-gp, OATP1B1/3 sowie die Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen für die gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln. Bitte beachten Sie vor allem die Tabelle 1 in der aktuellen Fachinformation. Fertilität: Schwangerschaft und Stillzeit: Schwangerschaft: Es liegen keine Daten über die Anwendung von Letermovir bei Schwangeren vor. Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt. PREVYMIS wird während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung verwenden, nicht empfohlen. Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Letermovir in die Muttermilch übertritt. Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten von Tieren zeigten, dass Letermovir in die Muttermilch übertritt. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Vorteils des Stillens für das Kind und des Vorteils der Therapie für die stillende Frau ist zu entscheiden, ob abzustellen ist oder die Anwendung von PREVYMIS zu beenden ist bzw. auf die Anwendung verzichtet wird. Fertilität: Bei Ratten zeigten sich keine Auswirkungen auf die weibliche Fertilität. Eine irreversible testikuläre Toxizität und eine Beeinträchtigung der Fertilität wurden bei männlichen Ratten beobachtet, jedoch nicht bei männlichen Mäusen oder männlichen Affen. Ausgewählte Nebenwirkungen: Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) wurden die Nebenwirkungen Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen berichtet. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, direkt

wirkende Antivirale ATC-Code: J05AX18. Inhaber der Zulassung: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, NR. Stand der Information: November 2023. Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, Pharmakologische Eigenschaften und Pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Tolvaptan ratiopharm SIADH 15 mg Tabletten. Tolvaptan ratiopharm SIADH 30 mg Tabletten.

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Tolvaptan ratiopharm SIADH 15 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 15 mg Tolvaptan. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 15 mg Tablette enthält ca. 20 mg Lactose (als Monohydrat). Tolvaptan ratiopharm SIADH 30 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 30 mg Tolvaptan. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 30 mg Tablette enthält ca. 41 mg Lactose (als Monohydrat). Anwendungsgebiete: Tolvaptan ratiopharm SIADH wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Hyponatriämie als sekundäre Folge des Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Benzazepin oder Benzazepin-Derivate (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation); Anurie; Volumendepletion; Hypovolämische Hyponatriämie; Hypermatriämie; Patienten ohne Durstgefühl; Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation); Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumdodecylsulfat, Povidon, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]. Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika, Vasopressin-Antagonisten, ATC-Code: CO3XA01. Inhaber der Zulassung: TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande. Rezeptpflichtig/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand der Information: 08/2024

Tolvaptan ratiopharm 15 mg + 45 mg Tabletten. Tolvaptan ratiopharm 30 mg + 60 mg Tabletten.

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Tolvaptan ratiopharm 15 mg + 45 mg Tabletten: Jede 15 mg Tablette enthält 15 mg Tolvaptan. Jede 45 mg Tablette enthält 45 mg Tolvaptan. Jede 15 mg Tablette enthält ca. 20 mg Lactose (als Monohydrat). Jede 45 mg Tablette enthält ca. 61 mg Lactose (als Monohydrat). Tolvaptan ratiopharm 30 mg + 60 mg Tabletten: Jede 30 mg Tablette enthält 30 mg Tolvaptan. Jede 60 mg Tablette enthält 60 mg Tolvaptan. Jede 30 mg Tablette enthält ca. 41 mg Lactose (als Monohydrat). Jede 60 mg Tablette enthält ca. 82 mg Lactose (als Monohydrat). Tolvaptan ratiopharm 30 mg + 90 mg Tabletten: Jede 30 mg Tablette enthält 30 mg Tolvaptan. Jede 90 mg Tablette enthält 90 mg Tolvaptan. Jede 30 mg Tablette enthält ca. 41 mg Lactose (als Monohydrat). Jede 90 mg Tablette enthält ca. 123 mg Lactose (als Monohydrat). Anwendungsgebiete: Tolvaptan ratiopharm wird angewendet, um die Progression von Zystenentwicklung und Niereninsuffizienz bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 1 bis 4 zu Behandlungsbeginn mit Anzeichen für rasch fortschreitende Erkrankung zu verlangsamen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Benzazepin oder Benzazepin-Derivate (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation); Erhöhte Leberenzyme und/oder Anzeichen oder Symptome von Leberschäden vor der Einleitung der Behandlung, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen von Tolvaptan erfüllen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation); Anurie; Volumendepletion; Hypermatriämie; Patienten, die keinen Durst empfinden oder nicht auf Durstgefühl reagieren können; Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation); Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumdodecylsulfat, Povidon, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]. Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika, Vasopressin-Antagonisten, ATC-Code: CO3XA01. Inhaber der Zulassung: TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande. Rezeptpflichtig/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand der Information: 08/2024. Weitere Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sowie Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Letermovir mit besserem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Valganciclovir

CMV-Prophylaxe nach Nierentransplantation

Valganciclovir (VGCV) ist aktuell die Standardtherapie zur CMV-Prophylaxe bei Patient:innen nach Nierentransplantation (NTx).¹ Die langfristige Anwendung von VGCV ist häufig mit Leuko- und Neutropenien verbunden. Letermovir ist eine neue therapeutische Alternative mit besserem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu VGCV. Redaktion: PD Dr. Christoph Österreicher

CMV-Prophylaxe nach NTx: Cytomegalovirus(CMV)-Infektionen (CMV-I) tragen wesentlich zur Morbidität und Mortalität bei Patient:innen nach NTx bei. CMV-Erkrankungen (CMV-E) werden am häufigsten beobachtet, wenn CMV-seronegative Patient:innen (R-) eine Niere von CMV-seropositiven Spender:innen (D+) erhalten.¹⁻³ Aktuelle Richtlinien empfehlen als CMV-Prophylaxe (CMV-P) bei Hochrisikopatient:innen mit guter Nierenfunktion (> 60 ml/min) 900 mg VGCV täglich für bis zu 6 Monate.¹

Valganciclovir – CMV-Prophylaxe mit Nebenwirkungen: Die langfristige Anwendung von VGCV ist mit einer Reihe von Nebenwirkungen verbunden, insbesondere Leukopenie und Neutropenie. Eine systematische Analyse von Beobachtungsstudien ergab, dass 63 % der Patient:innen ein Leukopenie (< 3.000 Leukozyten/ μ l) und 39 % eine Neutropenie (< 3.000 neutrophile Granulozyten/ μ l) innerhalb einer 6-monatigen CMV-P mit VGCV entwickelten.⁴ In 15 % der Fälle führt dies zu einer Dosisreduktion und in 19 % der Fälle zu einem Abbruch der VGCV-P.⁴ VGCV ist ein Valin-Ester von Ganciclovir (GCV) mit höherer Bioverfügbarkeit und wird nach Absorption schnell in GCV metabolisiert, welches zu 90 % unverändert über die Niere ausgeschieden wird. Eine Dosisanpassung an die glomeruläre Filtrationsrate ist somit erforderlich.¹

Letermovir mit weniger Leuko- und Neutropenien: Mit Letermovir steht seit Dezember 2023 eine Arzneispezialität mit neuem Wirk-

mechanismus für die CMV-P nach NTx bei (D+/R-) zur Verfügung. Letermovir ist ein Inhibitor des DNA-Terminase-Komplexes des CMV, welcher für die Produktion viraler DNA und Bildung reifer Viruspartikel notwendig ist.⁵

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir als CMV-P wurde im Rahmen einer randomisierten, aktiv-komparator-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie bei erwachsenen Nierentransplantatempfänger:innen untersucht.⁶ Primärer Endpunkt der Nicht-Unterlegenheits-Studie war das Auftreten einer CMV-E bis Woche 52 nach Transplantation bei Hochrisiko-Patient:innen, die entweder täglich 480 mg Letermovir oral (zusammen mit Aciclovir) oder täglich 900 mg VGCV oral (angepasst an die Nierenfunktion) für bis zu 200 Tage nach der Transplantation erhielten. Von den 601 randomisierten Teilnehmer:innen erhielten 589 mindestens eine Dosis des Studienmedikation (durchschnittliches Alter: 49,6 Jahre, 422 [71,6 %] Männer). Letermovir war als CMV-P bis Woche 52 nach NTx gegenüber VGCV nicht unterlegen (10,4 % vs. 11,8 % stratumadjustierter Unterschied: -1,4 % [95%-KI -6,5 bis 3,8 %]).⁶

Ein vorab definierter kombinierter Endpunkt war das Auftreten einer Leukopenie, einer Neutropenie, Leukozyten < 3.500 Zellen/ μ l oder neutrophile Granulozyten < 1.000 Zellen/ μ l. Dieser wurde signifikant seltener im Letermovir-Arm beobachtet (26,0 vs. 64,0 %; Differenz: -37,9 % [95%-KI -45,1 bis -30,3 %]; $p < 0,001$). Leukopenien bzw. Neutropenien traten seltener im Letermovir- als im VGCV-Arm auf (11,3 % vs. 37,0 % bzw. 2,7 % vs. 16,5 %, **Abb.**).

Fünf Patient:innen (1,7 %) im Letermovir-Arm bzw. 21 (7,1 %) im VGCV-Arm erhielten mehr als einmal G-CSF (vordefinierter Endpunkt). Im Letermovir-Arm wurde eine CMV-P seltener aufgrund von unerwünschten Ereignissen (4,1 % vs. 13,5 %) oder arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen (2,7 % vs. 8,8 %) beendet.⁶

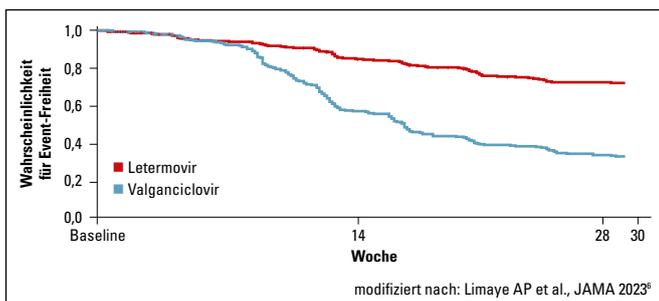


Abb.: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Leukopenie oder Neutropenie

¹ Kotton CN et al., Transplantation 2018; 102(6):900–31

² Beam E et al., Curr Infect Dis Rep 2012; 14(6):633–41

³ Lentine KL et al., American Journal of Transplantation 2023; 23(2):S21–120

⁴ Raval AD et al., Transplant Infectious Dis 2023; 25(1):e14000

⁵ Griffiths P et al., Nat Rev Microbiol 2021;19(12):759–73

⁶ Limaye AP et al., JAMA 2023; 330(1):33

Sparsentan (Filspari®)

IgA-Nephropathie: Verlust der Nierenfunktion verzögern

Der duale Rezeptor-Antagonist Sparsentan zielt auf zwei wichtige Signalwege der IgA-Nephropathie ab und verlangsamt sowohl die Geschwindigkeit der eGFR-Abnahme als auch die Progression der Nierenerkrankung.¹ Das Medikament ist seit Mai 2024 in Österreich zugelassen und eine sinnvolle Erweiterung der Therapiemöglichkeiten, so das Fazit eines Symposiums bei der ÖGN-Jahrestagung in Graz.¹ Redaktion: Dr. med. Uli Kiesswetter

Die Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) ist eine seltene, progressive glomeruläre Erkrankung^{2,3}, die mit Nierenversagen und reduzierter Lebenserwartung assoziiert ist.³⁻⁵ Die IgAN stellt weltweit die häufigste primäre chronische Erkrankung der Glomeruli dar.⁶ Die Punktprävalenz in Europa liegt bei 2,53 pro 10.000 Einwohner:innen.⁷ Charakteristisch sind Ablagerungen von IgA in den Nieren, die zu einer Störung der normalen Filtrationsmechanismen führen. Die Folge sind Hämaturie, Proteinurie und ein fortschreitender Verlust der Nierenfunktion, aber auch Ödeme und Hypertonie.⁶

Pathogenese und Prognose

„Die Pathogenese der IgAN entspricht einem Multi-Hit-Modell“, berichtete *Prim. Priv.-Doz. Dr. Daniel Cejka*, Leitung Nephrologie und Transplantationsmedizin, Interne 3 – Nephrologie, Ordensklinikum Linz Elisabethinen, bei einem ÖGN-Symposium in Graz.* „Es kommt zu einer polygenetisch determinierten Produktion von Galaktose-defizientem IgA1 (Gd-IgA1), das vom Körper als fremd angesehen wird. In der Folge werden IgA- oder IgG-Autoantikörper gegen Gd-IgA1 sowie Immunkomplexe gebildet.⁶ Die Immunkomplexe werden im Mesangium abgelagert und das Komplementsystem wird aktiviert.“⁶

„Je höher die Proteinurie, desto ungünstiger ist die Prognose. Auch eine Proteinurie von < 1 g/g UPCr ist maligner als früher angenommen, ein Drittel dieser Patient:innen erleidet innerhalb von 10 Jahren ein Nierenversagen“, betonte Cejka.⁸ Für den Verlust der glomerulären Filtrationsrate (GFR) gilt das Gleiche: je höher der GFR-Verlust, desto ungünstiger die Prognose der Erkrankung.⁸ Als prognostisch relevant gilt auch die Hämaturie.⁹ „Bei persistierender Hämaturie ist das Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease, ESRD) oder einen 50-prozentigen Verlust der Nierenfunktion im Vergleich zu Patient:innen ohne bzw. mit minimaler Hämaturie deutlich höher“, hob Cejka hervor.



**Prim. Priv.-Doz.
Dr. Daniel Cejka**

Leitung Interne 3 –
Nieren- und Hoch-
druckerkrankungen,
Transplantationsmedizin,
Rheumatologie,
Ordensklinikum Linz
Elisabethinen

ÖGN-Leitlinien und Therapie

„Die wichtigste therapeutische Maßnahme bei IgAN besteht in einer Optimierung der supportiven Therapie: Dazu zählen konsequente Kontrolle des Blutdrucks, Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) und die Gabe eines SGLT-2-Hemmers“, zitierte Cejka aus den aktuellen ÖGN-Leitlinien.¹⁰ Der therapeutische Algorithmus ist dem jeweiligen Risiko angepasst, das sich in Faktoren wie Hämaturie, Proteinurie, Nierenfunktionseinschränkung und der zeitlichen Dynamik dieser Befunde widerspiegelt.¹⁰ Eine neue und vielversprechende Therapie ist laut ÖGN-Leitlinien der duale Endothelin-A/Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor-Antagonist (DEARA) Sparsentan.¹⁰

Sparsentan und die PROTECT-Studie

Die Progression der IgAN wird über Endothelin-1 (ET_A) und Angiotensin II (AT₁) vermittelte Prozesse gefördert.¹ Sparsentan ist der erste und bisher einzige duale ET_A- und AT₁-Rezeptor-Antagonist (DEARA), der auf diese beiden entscheidenden Signalwege der IgAN abzielt, indem es die Aktivierung von ET_AR und AT₁R hemmt.¹¹ Dadurch wird die Proteinurie verringert und die Progression der Nierenerkrankung verlangsamt.¹¹ In der randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie PROTECT wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Sparsentan im Vergleich zu maximal dosiertem Irbesartan bei Personen mit IgAN untersucht.¹²⁻¹⁴ Patient:innen wurden entweder auf Sparsentan (200 mg) oder Irbesartan (150 mg) randomisiert und nach 2 Wochen auf die Zieldosis 400 mg Sparsentan bzw. 300 mg Irbesartan aufdosiert. Der primäre Endpunkt nach 36 Wochen war die Abnahme der Proteinurie, ein wesentlicher sekundärer Endpunkt war die Änderungsrate („Slope“) der eGFR (estimated GFR, geschätzte GFR) bis Woche 114.¹² Im Anschluss folgte eine 4-wöchige Behandlungspause, bevor allen Patient:in-

nen die Teilnahme an einer Open-Label-Extension mit Sparsentan ermöglicht wurde (200 bzw. 400 mg; Studiendauer insgesamt 156 Wochen).¹²

Rund 70 % der 404 Teilnehmer:innen waren Männer, zwei Drittel Kaukasier:innen, das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 40 Jahre, die durchschnittliche Erkrankungsdauer 4 Jahre.¹² Ein Ausschlusskriterium in der randomisierten Phase war eine SGLT-2-Hemmung. „Im primären Endpunkt nach 36 Wochen zeigte Sparsentan eine rasche und anhaltende, um 41 % höhere relative Reduktion der Proteinurie als Irbesartan“, fasste Cejka zusammen.^{12,13} „Im sekundären Endpunkt jährliche eGFR-Veränderungsrate lag der Unterschied zwischen Sparsentan und Irbesartan in der eGFR bei etwa 1 ml/min/1,73 m²/Jahr zugunsten von Sparsentan“,¹² ergänzte Cejka. „Zudem gab es einen zusammengesetzten sekundären Endpunkt mit 40%iger eGFR-Reduktion, ESRD und Mortalität jeder Ursache. Dieser wurde von 9 % der Sparsentan-Patient:innen erreicht, hingegen von 13 % unter Irbesartan, was einer relativen Risikoreduktion von 30 % entspricht. Unter Sparsentan gab es zudem eine 2,5-mal höhere Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Proteinurie-Remission (< 0,3 g/Tag) und eine 1,5-mal höhere Wahrscheinlichkeit für eine partielle Remission (< 1,0 g/Tag).¹²

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen in der PROTECT-Studie waren periphere Ödeme, Hypotonie, Schwindel und Hyperkaliämie.¹² „Die Rate von peripheren Ödemen waren unter Sparsentan etwas höher als unter Irbesartan (15 vs. 12 %), die Gabe von neuen Diuretika war allerdings unter Irbesartan etwas höher (27 vs. 24 %)“, so Cejka.¹² Das Körpergewicht veränderte sich unter Sparsentan kaum.¹²

Fazit und Diskussion

„Im Rahmen der IgAN tritt eine terminale ESRD häufig bereits bei Patient:innen mit wenig ausgeprägter Proteinurie (< 1 g/Tag) auf. Sparsentan reduziert den eGFR-Verlust um rund 1 ml/min/1,73 m²/Jahr im Vergleich zu maximal dosiertem Irbesartan“, resümierte Cejka.

Univ.-Prof. Dr. Rainer Oberbauer, PhD, Leiter der Klinischen Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, MedUni Wien, bestätigte als Vorsitzender des Meetings bei der anschließenden Podiumsdiskussion: „In der allgemeinen Behandlung der chronischen Nierenerkrankung (CKD) sehe ich Sparsentan als First-Line-Therapie gemeinsam mit anderen Präparaten inklusive SGLT-2-Hemmern.“ Oberbauer ergänzte, dass die IgAN letztlich pathophysiologisch eine Erkrankung des Knochenmarks sei, sodass derzeit auch Myelomtherapien, Anti-

Zulassung und Anwendung von Sparsentan

Der duale Endothelin-A/Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor-Antagonist (DEARA) Sparsentan (Filspari®) wurde im April 2024 von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA für die Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von $\geq 1,0$ g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotient im Urin von $\geq 0,75$ g/g) zugelassen.¹ Sparsentan ist eine orale, nicht-immunsuppressiv wirksame Substanz, die die Proteinurie reduziert und die Progression der Nierenerkrankung verlangsamt.¹ Die Therapie mit Sparsentan sollte mit einer Dosis von 200 mg 1-mal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen eingeleitet werden und dann auf eine Erhaltungsdosis von 400 mg 1-mal täglich erhöht werden, in Abhängigkeit von der Verträglichkeit. Sparsentan kann mit oder ohne Nahrung, am besten als ganze Tablette geschluckt eingenommen werden.¹ Sparsentan wurde bisher weder bei dialysepflichtigen Patient:innen noch nach Nierentransplantation untersucht.¹

B-Zell-Therapien, Komplementfaktoren und Komplementinhibitoren untersucht werden, „mit wechselndem Erfolg und Nebenwirkungsraten“. Seine Schlussfolgerung: „Die Therapie der IgAN ist derzeit im Fluss und erfordert in der Regel einen multimodalen Ansatz.“ Cejka pflichtete bei, bezugnehmend auf seine einleitenden Ausführungen: „Wir gehen bei der IgAN derzeit von einem Multi-Hit-Modell aus. Daher macht es auch Sinn, eine Multi-Hit-Antwort zu forcieren. Aktuell ist jedenfalls die deutliche Senkung der Proteinurie ein wesentliches Ziel.“

Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Horn, Leiterin der Abteilung für Innere Medizin, LKH Villach, machte aufmerksam, dass junge Frauen, die Sparsentan erhalten, konsequent verhüten müssten, da Sparsentan eine teratogene Wirkung habe.¹ Im Sinne einer multimodalen Therapie erinnerte Horn, dass initiale Ergebnisse aus der PROTECT-Open-Label-Extension vorliegen, bei denen 39 Patient:innen zusätzlich einen SGLT-2-Hemmer über 48 Wochen erhalten haben. „Es zeigte sich ein additiver Effekt hinsichtlich der Proteinurie“,¹⁵ so ihr Fazit. ■

Quelle: „IgAN im Fokus: Fortschritt durch dualen Wirkmechanismus.“ Satellitensymposium der Fa. CSL Vifor im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie (ÖGN) und Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH), 4. 10. 2024, Graz

¹ Fachinformation Filspari, Stand September 2024

² Kwon CS et al., J Health Econ Outcomes Res 2021; 8:36–45

³ Yeo SC et al., Pediatr Nephrol 2018; 33:763–77

⁴ Hastings MC et al., Kidney Int Rep 2018; 3:99–104

⁵ Jarrick S et al., J Am Soc Nephrol 2019; 30:866–76

⁶ Pattrapornpisut P et al., Am J Kidney Dis 2021; 78(3):429–441

⁷ Willey CJ et al., Nephrol Dial Transplant 2023; 38:2340–2349

⁸ Pitcher D et al., Clin J Am Soc Nephrol 2023; 18(6):727–738

⁹ Sevillano AM et al., J Am Soc Nephrol 2017; 28(10):3089–3099

¹⁰ Schimpf J et al., Wien Klin Wochenschr 2023; 135(5):S621–S627

¹¹ Syed YY et al., Drugs 2023; 83(6):563–8

¹² Rovin B et al., Lancet 2023; 402(10417):2077–90

¹³ Heerspink HJL et al., Lancet 2023; 401(10388):1584–94

¹⁴ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03762850>; Zugriff 14. 10. 2024

¹⁵ Kooienga L et al., Abstract Nr. SA-PO903, ASN Kidney Week 2023, Philadelphia, USA

LCP-Tacrolimus-Formulierung (Envarsus®) vs. Extended-Release(ER)-Tacrolimus nach Lebertransplantation

Mit LCP-Tacrolimus veränderbare Risiken reduzieren

Im ersten Head-to-Head-Vergleich zwischen LCP-Tacrolimus-Formulierung 1-mal täglich (Envarsus®) und ER-Tacrolimus zu Calcineurininhibitor-bezogener Nephrotoxizität sowie metabolischen Nebenwirkungen nach Leber-Tx (MOTTO-Studie)¹ erreichte Envarsus® eine signifikante Risikoreduktion um 20 Prozentpunkte, bei vergleichbarer Wirksamkeit. Redaktion: Peter Lex

Einfluss veränderbarer Risiken auf Transplant- und Patientenüberleben nach Leber- und Nierentransplantation: Für Lebertransplantierte mit Post-Transplant-Hypertonie und -Diabetes ist die Wahrscheinlichkeit, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, etwa doppelt so hoch.² Ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wiederum ist mit einem erhöhten Abstoßungsrisiko verbunden.³ Die COMMIT-Empfehlungen⁴ (Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation) betonen die Bedeutung der regelmäßigen Überwachung und des Managements von modifizierbaren Risikofaktoren der Immunsuppression, um die langfristigen Ergebnisse nach Transplantation zu verbessern.

Hintergrund zum primären Endpunkt der MOTTO-Studie¹: Zwei wichtige und potenziell durch unterschiedliche Formulierungen oder Dosisregime modifizierbare Einflussfaktoren der mit Tacrolimus (Tac) assoziierten Nebenwirkungen sind die kumulative Substanzexposition sowie Peak-Through-Fluktuationen der Tac-Blutspiegel.⁴ So weist die 1-mal tägliche LCP-Tac-Formulierung Envarsus® ein signifikant unterschiedliches pharmakokinetisches Profil vs. ER-Tac auf: mit einer höheren Bioverfügbarkeit, einem geringeren Dosisbedarf und weniger Fluktuationen.⁵ Ziel der randomisiert-kontrollierten Open-Label-Studie MOTTO¹ war es zu untersuchen, ob und wie sich diese Unterschiede auf die Prävalenz der Nebenwirkungen Post-Transplant-Diabetes, Hypertonie und chronische Nierenerkrankung (CKD) 12 Monate nach der Lebertransplantation auswirken.

Ergebnisse der MOTTO-Studie¹: In der ITT-Population (n = 105 Lebertransplantierte, 1:1 randomisiert) wurde der zusammengesetzte primäre Endpunkt aus anhaltendem (> 3 Monate nach Randomisierung) Post-Transplant-Diabetes, neu auftretendem Bluthochdruck und/oder CKD (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² für > 3 Monate) nach 12 Monaten in der LCP-Tacrolimus-Gruppe von 50,9 % (95%-KI 37,9–63,9 %) der Lebertransplantierten erreicht vs. 71,2 % (95%-KI 57,7–81,7 %) in der ER-Tacrolimus-Gruppe.¹ Die Risikoreduktion in der ITT-Gruppe mit Envarsus® betrug damit 20 Prozentpunkte (Risikodifferenz: 0,202; 95%-KI 0,002–0,382; p = 0,046). Es wurden keine Unterschiede bei Abstoßungsrate sowie Transplantat- und Patient:innenüberleben festgestellt.¹ ■

¹ Midas B Mulder et al. Transplant Direct 2024;10(4). ² Albeldawi M et al., Liver Transpl 2012;18: 370–375. ³ Kasiske BL et al., J Am Soc Nephrol. 1996;7:158–165. ⁴ Neuberger et al Transplantation 2017;101: S1–S56. ⁵ Tremblay S. et al., Am J Transplant 2017; 17 (2): 432–42

MEINUNGSFORUM: Expert:innen antworten

Wie beurteilen Sie den klinischen Wert der COMMIT-Empfehlungen⁴ zur Minimierung von beeinflussbaren Ursachen für frühzeitigen Transplantatverlust und Tod nach Leber- und Nierentransplantation – wie Nierenfunktionsverlust, Post-Transplant-Diabetes, Hypertonie etc. – und die Umsetzung der Empfehlungen in der Praxis?

Die MOTTO-Studie¹ ist der erste Head-to-Head-Vergleich zwischen der 1-mal täglichen LCP-Tac-Formulierung (Envarsus®) und Extended-Release(ER)-Tac zur Tac-assoziierten Nephrotoxizität und metabolischen Nebenwirkungen. Welche Schlüsse ziehen Sie aus dem signifikant besseren Abschneiden von Envarsus® nach 12 Monaten – bei vergleichbarer immunsuppressiver Wirksamkeit?

Sind nach Ihrer Einschätzung die Ergebnisse der MOTTO-Studie zu Patient:innen mit Lebertransplantation auf die Situation bei Nierentransplantierten übertragbar?

Gibt es Subgruppen bzw. Risikogruppen von Transplant-Patient:innen, die besonders durch das pharmakokinetische Profil von Envarsus® profitieren? Nach welchen Präferenzen würden Sie sich für den Einsatz von Envarsus® entscheiden?

Welche großen Herausforderungen bzw. Hoffnungen sehen Sie für die Zukunft der immunsuppressiven Therapie in der Transplantationsmedizin?

**Univ.-Prof.
Dr. Gert Mayer**
Universitätsklinik für
Innere Medizin IV
(Nephrologie und
Hypertensiologie),
Medizinische
Universität Innsbruck



**Prim. Priv.-Doz.
Dr. Daniel Cejka**
Leitung Interne 3 –
Nieren- und Hoch-
druckerkrankungen,
Transplantationsmedi-
zin, Rheumatologie,
Ordensklinikum Linz
Elisabethinen



**Univ.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ
Dr.ⁱⁿ Kathrin Eller**
Stv. Abteilungsleiterin;
Klinische Abteilung für
Nephrologie,
Universitätsklinik für
Innere Medizin,
Medizinische
Universität Graz



Alle die von Neuberger et al. aufgelisteten Punkte haben für Gruppen von Patient:innen nach wie vor Relevanz. Wie in vielen Bereichen der Medizin gibt es aber leider keine individualisierten Risikoprofile, die in die klinische Praxis, sozusagen „bedside“, übernommen werden könnten.

Sobald das transplantierte Organ seine Funktion aufgenommen hat, was natürlich bei einer Organtransplantation das Allerwichtigste ist, nimmt die Bedeutung der Begleiterkrankungen wieder zu. Die COMMIT-Empfehlungen betonen den Stellenwert des Managements der Begleiterkrankungen und sind somit von hoher praktischer Relevanz.

Uns fehlen aktuell gute Biomarker, die auch entsprechend in Studien getestet wurden, um eine personalisierte Medizin bei unseren NTx-Patient:innen durchführen zu können und die Transplantatfunktion möglichst lange zu erhalten. Dies betrifft v. a. die Stärke der Immunsuppression und damit verbundene Nebenwirkungen, infektiöse und maligne Komplikationen einerseits und andererseits Abstoßungen (insbesondere chronische humorale Abstoßungen).

Letztendlich sind direkte Vergleiche von Medikamenten mit ähnlichem Wirkmechanismus sinnvoll, aber in der Umsetzung schwierig. Das Ergebnis der MOTTO-Studie ist interessant, sollte aber in einer größeren Untersuchung bestätigt werden. Man muss z. B. berücksichtigen, dass in beiden Gruppen mehr als 45 % der 105 inkludierten Patient:innen vorzeitig ausgeschieden sind.

Die Ergebnisse der MOTTO-Studie sind sehr erfreulich. In Summe gab es weniger Begleiterkrankungen unter LCP-Tacrolimus als unter ER-Tacrolimus. Dies spricht für den Einsatz von LCP-Tacrolimus nach Lebertransplantation.

Ich denke, dass man die Daten mit Vorsicht interpretieren muss. Es handelt sich um Lebertransplantationen bei Patient:innen mit sehr guter Nierenfunktion. Der GFR-Verlauf zeigte sich auch bekanntermaßen stark schwankend im Einzelindividuum in beiden Interventionsarmen.

Nur sehr bedingt, das renale und kardiovaskuläre Risikoprofil unterscheidet sich zwischen beiden Kollektiven doch deutlich.

Je nach Art des Organs ergeben sich Besonderheiten von Seiten der Empfänger, der transplantierten Organe und der Immunsuppression. Daher sind die Ergebnisse der MOTTO-Studie nach Leber-Tx nicht unbedingt auf Patient:innen nach Nieren-Tx extrapolierbar. Nichtsdestotrotz wären sie auch günstig für Nierentransplantierte, da diese Komorbiditäten nach Nieren-Tx ausgesprochen häufig sind.

Hier muss man auf Daten bei Patient:innen nach Nierentransplantation zurückgreifen. In den bisherigen Studien zeigte sich zumindest im Vergleich zu Tacrolimus 2-mal täglich kein signifikanter Unterschied in der Nierenfunktion.

In einem kürzlich veröffentlichten Expertenstatement wurde festgehalten, dass ER-Tacrolimus im De-novo-Setting dem Gebrauch von kurzwirksamen Formulationen vorzuziehen ist. Ein Wechsel auf Envarsus® wird vor allem bei Zeichen der Neurotoxizität empfohlen (Wiseman A., Ann Transplant 2024).

Weniger Begleiterkrankungen sind grundsätzlich für alle Patientengruppen prognostisch günstig. Je höher die bereits bestehende Morbidität der Patient:innen, desto größer ist der absolute Benefit bezüglich der Prognose. LCP-Tacrolimus erscheint daher als günstige Option bei Patient:innen mit höherer Krankheitslast.

Gerade Patient:innen mit einem hohen Tacrolimusbedarf („high metabolizer“) profitieren von dem pharmakokinetischen Profil von Envarsus®. Dies konnten auch die großen Zulassungsstudien zeigen.

Meines Erachtens ist die Individualisierung der Therapie (Wahl der Art und Dosis) einer der wichtigsten Punkte.

Die Verfügbarkeit von Spenderorganen war immer schon ein wesentlicher limitierender Faktor. Leider beobachten wir eine stetige Abnahme, was große Probleme mit sich bringt, z. B. auch bei Bedarf einer Re-Tx. Umso wichtiger ist die langfristig gute Funktion des Transplantats. CAR-T-Zell-Therapien sind aktuell ein Hot Topic. Sie könnten bei Hochsensibilisierten gezielte, langfristige Desensibilisierung und somit überhaupt erst eine erfolgreiche Tx ermöglichen.

Wir streben natürlich langfristig danach, eine Toleranz zu erreichen und damit einen vollständigen Verzicht auf jegliche Immunsuppression. In näherer Zukunft würden uns schon Marker (z. B. TTV oder Zellbasierte Marker) für die Steuerung der individuellen immunsuppressiven Therapie helfen.

NEUE THERAPIE FÜR IgAN

BASISTHERAPIE WEITERGEDACHT

MIT **DUALEM WIRKANSATZ**¹

JETZT UMSTEIGEN AUF FILSPARI[®]
für eine anhaltende Reduktion
der Proteinurie und zum Erhalt
der Nierenfunktion.^{1,2}

Die Progression der IgA-Nephropathie verlangsamen,
mit dem ersten und einzigen selektiven dualen
ET_A- und AT₁-Rezeptorantagonisten (DEARA):



Innovativer, nicht immunsuppressiver Wirkmechanismus



Anhaltende Proteinurie-Reduktion^{1,2}



Erhalt der Nierenfunktion^{1,2}



Zwei Wirkansätze in nur
einer Tablette¹

FILSPARI[®] wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von > 1,0 g/Tag oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von $\geq 0,75$ g/g.

AT₁ = Angiotensin II Typ 1; **DEARA** = dualer Endothelin-Angiotensin-Rezeptorantagonist;
ET_A = Endothelin Typ A; **IgA** = Immunglobulin A; **IgAN** = Immunglobulin-A-Nephropathie.

1 FILSPARI[®] Fachinformation, aktueller Stand. **2** Rovin B, et al. *Lancet*. 2023; 402(10417): 2077–90.