

# NEPHRO-NEWS

Forum für Nephrologie und Hypertensiologie



## Seltene Erkrankungen in der Nephrologie: Die komplementäre Nutzung von Registern – ein Beispiel am ERA-EDTA-Registry

Nach der in Europa gültigen Definition ist eine Erkrankung „selten“, wenn weniger als einer von 2.000 Menschen unter einem spezifischen Krankheitsbild leidet. Von den ca. 30.000 gekannten Krankheiten werden über 7.000 zu den seltenen Erkrankungen gezählt. Schätzungen zufolge leiden etwa 4 Millionen Menschen in Deutschland an einer seltenen Erkrankung, in der gesamten Europäischen Union sind es ca. 30 Millionen. Meist gibt es kaum systematische Studienmöglichkeiten, die eine zielgerichtete Therapie erlauben. Eine der Möglichkeiten, seltene Erkrankungen zu erfassen, ist die Sammlung von patientenbezogenen Daten in einem Register. Nach jahrelanger Beständigkeit bestehen Register häufig durch große Fallzahlen, vor allem wenn sie weltweit implementiert sind (z. B. 10

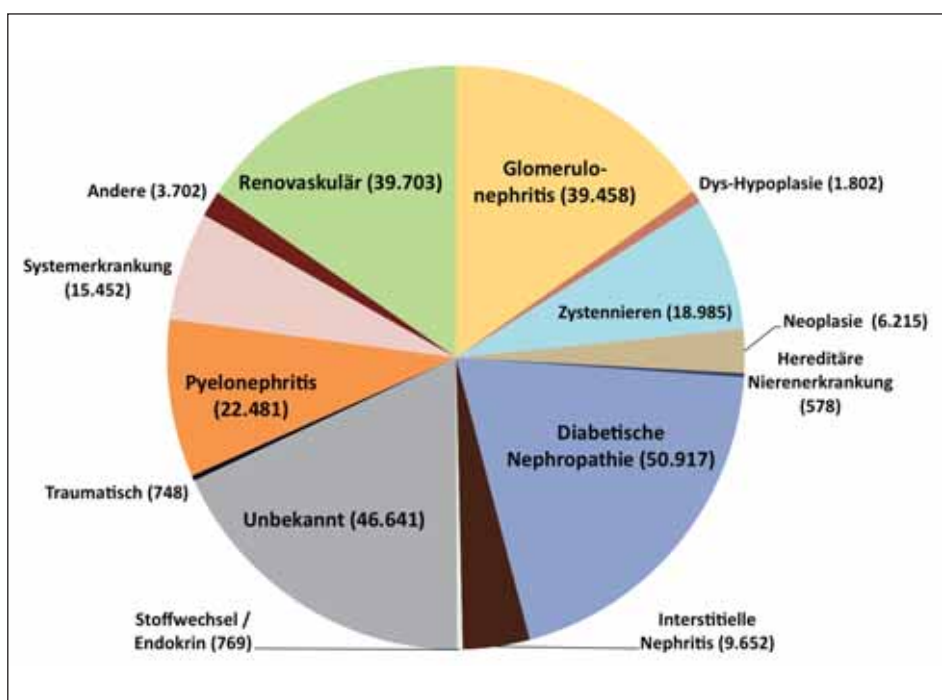
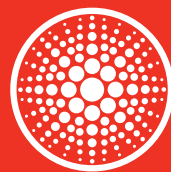


Abb. 1: Die European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Datenbasis gemäß Annual Report 2008 ([www.era-edta.org](http://www.era-edta.org)) und aufgetrennt nach Übergruppen.



# Eisentherapie. Einfach elegant.



**ferinject**<sup>®</sup>  
ferric carboxymaltose

**FERINJECT® (Wirkstoff: Eisen(III)-hydroxid-Polymaltose-Komplex (Ferric Carboxymaltose)) Zusammensetzung:** Wirkstoff: Eisen(III)-hydroxid-Polymaltose-Komplex (Ferric Carboxymaltose), ein Eisen-Kohlehydrat-Komplex (Konzentration: 50 mg Eisen pro Milliliter Lösung); sonstige Bestandteile: Natriumhydroxid, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke. Injektions-/ Infusionslösung in Durchstechflaschen zu 2 ml Lösung, entspricht 100 mg Eisen, und Durchstechflaschen zu 10 ml Lösung, entspricht 500 mg Eisen. **Anwendungsgebiete:** FERINJECT® ist ein Antianämikum und wird für die Behandlung von Patienten mit Eisenmangel angewendet, wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind oder nicht angewendet werden können. Ziel ist das Wiederauffüllen der Eisenspeicher des Körpers und die Beseitigung der Anämie. **Gegenanzeigen, Warnungen, Vorsichtsmaßnahmen, Überdosis:** FERINJECT® darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Eisen(III)-hydroxid-Polymaltose-Komplex (Ferric Carboxymaltose) oder einen der sonstigen Bestandteile von FERINJECT®, einer Anämie, die nicht durch Eisenmangel bedingt ist, einer Eisenüberladung oder Eisenverwertungsstörung, in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von FERINJECT® ist erforderlich bei einer Infektion, Asthma, Ekzemen, Allergien oder Leberfunktionsstörungen. FERINJECT®

darf Kindern unter 14 Jahren nicht verabreicht werden. Wenn FERINJECT® zusammen mit oralen Eisenpräparaten verabreicht wird, ist es möglich, dass diese oralen Präparate weniger wirksam sind. **Nebenwirkungen:** **Häufig:** Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Hautausschlag (Rash), Reaktionen am Verabreichungsort. **Gelegentlich:** Paraesthesie, Hypotension, Flushing, Geschmacksstörungen, Erbrechen, Dyspepsie, Blähungen, Juckreiz, Nesselsucht (Urtikaria), Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Fieber, Müdigkeit, Brustschmerzen, Muskelsteifigkeit (Rigor), Unwohlsein, peripheres Ödem, Überempfindlichkeit und schwerwiegende allergische Reaktionen. **Selten:** Kurzatmigkeit. Manche Blutparameter können vorübergehende Änderungen zeigen, was sich anhand von Laboranalysen nachweisen lässt. **Häufig:** vorübergehende Abnahme des Phosphorspiegels im Blut und Anstieg des Leberenzym Alaninaminotransferase. **Gelegentlich:** Anstieg bestimmter Leberenzyme (Aspartataminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase) und Anstieg des Enzyms Laktatdehydrogenase. **Verschreibungspflichtig.** Pharmazeutischer Unternehmer: Zulassungsinhaber Vifor France SA, 7-13, Bd Paul Emile Victor, 92200 Neuilly-sur-Seine, Frankreich; Vertrieb durch Vifor Pharma Deutschland GmbH, Baierbrunner Straße 29, 81379 München, Deutschland. Stand: August 2009

\* InsightHealth-Daten (NVI Spezialisten Monitor) 2009: internistische Fachärzte für Onkologie und Hämatologie

 **Vifor Pharma**

## i.v.-Eisen zur Korrektur des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie

- bis zu 1000 mg in mindestens 15 Minuten als Kurzinfusion
- bis zu 200 mg als Bolusinjektion
- frei von Dextran, keine Testdosis

i.v.-Eisen Nr. 1 in der  
Onkologie / Hämatologie\*

Jahre Fabry Registry; n=3200 Betroffene). Die Qualität eines Registers, bzw. das Sammeln von Daten, wird immer durch die dateneingebenden Teilnehmer des Registers bestimmt. Heute wird vielfach eine Standardisierung angestrebt, indem ein minimaler Datensatz unter definierten Bedingungen erhoben wird. Dieser Datensatz kann dann bei entsprechenden Bemühungen lückenlos vorliegen. Ein erweiterter Datensatz ist meist optional und stellt sich dem Auswerter lückenhaft dar. Spezifische Fragestellungen können dennoch angegangen werden, wenn bei einer entsprechenden Förderung diese Datensätze durch fokussierte Datenerfassung (focussed data collection) erweitert werden. Man muss sich aber im Klaren sein, dass diese Ansätze meist im retrospektiven Ansatz durchgeführt werden.

Zunehmend wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) der Aufbau von krankheitsspezifischen Netzwerken zu seltenen Erkrankungen gefördert. Hier können in prospektiven Ansätzen relativ umfassende Daten mit Biobanken untermauert werden. Die bisher geförderten 16 Verbände umfassen Epidermolysis bullosa, Leukodystrophien, Neurofibromatose Typ 1, angeborene Störungen der Blutbildung, erbliche Netzhauterkrankungen, zelluläre Ansätze zur Therapie von seltenen Lungenerkrankungen, mitochondriale Erkrankungen, Sarkome, Skelettdysplasien, Imprinting-Erkrankungen, Muskeldystrophien, primäre Immun-

defizienz-Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen bei Kindern und Heranwachsenden, urorektale Fehlbildungen und Ichthyosen. Bisher ist die Nephrologie bei diesen Förderungen nicht vertreten.

Das Gebiet der seltenen Erkrankungen ist eines der Forschungsfelder, die von einer koordinierten internationalen Zusammenarbeit besonders profitieren können. E-Rare (ERA-Net for research programs on rare diseases) ist ein Netzwerk von 10 Partnern - öffentliche Körperschaften, Ministerien und Organisationen mit Forschungsmanagement aus 8 Ländern, die für die Entwicklung und das Management von nationalen/regionalen Forschungsprogrammen für seltene Erkrankungen zuständig sind ([www.e-rare.eu](http://www.e-rare.eu)). Bei den vielen transnationalen Projekten, die das BMBF ebenfalls fördert, hat bisher nur das Internationale Netzwerk für hereditäre Podozyten-Erkrankungen (Pod-net) von Prof. Franz Schäfer, Kinder und Jugendmedizin Univ. Heidelberg, eine Förderung erhalten.

Das BMBF hat 2009 in einer Studie Lösungen aufgezeigt, wie Defizite in der Versorgung am besten mit einer besseren Koordination, Kooperation und Vernetzung von Forschung, medizinischer Versorgung, Patienten und Angehörigen erreicht werden können. Die Gründung eines Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) war die Folge dieser Studie. Es wird bald bekannt werden, wer die Aus-

schreibung für die nationale Koordination gewonnen hat.

Seit 1964 werden im Register der European Renal Association, European Dialysis and Transplantation Association (ERA-EDTA Registry) Daten von Patienten an der Nierenersatztherapie aus 52 nationalen oder regionalen Registern von 30 Ländern in Europa und den Mittelmeeranrainerstaaten zusammengefügt. So haben sich bis heute im Department of Medical Informatics des Academic Medical Centers in Amsterdam (Niederlande) eine große Zahl an Datensätzen angesammelt, zu denen in Jahresabständen ein Bericht verfasst wird (z. B. „Annual Report 2008“ unter [www.era-edta-reg.org](http://www.era-edta-reg.org) als pdf herunterzuladen). Deutschland ist eines der wenigen Länder, die sich bisher, in Ermangelung eines eigenen Dialyseregisters, nicht mit individuellen Patientendaten an dieser europäischen Initiative beteiligen konnte und steht als weißer Fleck in der europäischen Landkarte. Diese Situation könnte sich in den kommenden Jahren ändern, wenn die Bestrebungen der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zusammen mit den Erbringern von Dialyseleistungen verwirklicht werden können.

Im Register der ERA-EDTA wird derzeit die Kohorte 1999-2008 zur Beantwortung der meisten Fragestellungen herangezogen. Typisch sind Publikationen mit dem Titel „Cardiovascular and noncardiovascular mor-

<p><b>VIDEO NEU +kostenlos</b></p>		<p><b>Iron therapy in chronic heart failure</b></p> <p><b>Stefan D Anker, MD PhD</b> Charité Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany</p>	<p><b>MEDICOM ONLINE</b></p> <p>Das Medizinische Forum</p> <p><a href="http://www.medicom.cc">www.medicom.cc</a></p>
--	---	---	--



So finden sich in relativ großer Zahl z. B. seltene familiäre Nierenerkrankungen bzw. mit wesentlicher Nierensymptomatik (u. a. Nephronophthisis, Zystennieren, tubuläre Azidose, nephrotische Syndrome, Glomerulosklerosen, Mittelmeerfieber) sowie Syndrome mit besonderer Nierenbeteiligung (u. a. Bardet-Biedl-Syndrom, Meckel-Gruber-Syndrom, Alport-Syndrom, hämolytisch urämisches Syndrom, Bartter-Syndrom, Gitelman-Syndrom, Morbus Fabry) innerhalb der Untergruppen.

Zum Beispiel ist die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) eine der seltenen Krankheiten, deren Prävalenz bei Geburt 1:40.000 ist, in der Allgemeinbevölkerung beträgt sie 1:85.000.

Die seltenen Erkrankungen wurden im ERA-EDTA-Register noch keiner detaillierten Auswertung unter-

zogen. Möglicherweise liegt dies in der Tatsache, dass es zu vielen der seltenen Erkrankungen bereits separate Register gibt. Keines dieser Register kann aber auf umfassende Daten zu Morbidität und Mortalität an der Nierenersatztherapie zurückgreifen. Somit stellt sich die Frage, ob Daten verschiedener Register für eine Fragestellung genutzt werden können. Tatsächlich haben kürzlich mehrere Anfragen das Register in Amsterdam erreicht und konnten auf Antrag über das QUEST-Programm (*Quality European Studies*) der ERA-EDTA gefördert werden. So formulierte PD Dr. Oliver Gross (Univ.-Klinik Göttingen) eine Analyse mit dem Titel "European Alport Registry joint analysis". Dr. Alberto Ortiz (Univ.-Klinik Madrid) wird eine Fallkontrollstudie an 3 Registern durchführen (*Fabry Registry, ERA-EDTA-Register undUSRDS-Registers*) mit dem Titel

„Case Control studies on outcome on renal replacement therapy in Fabry disease“ (*siehe Registry newsletter 16; www.era-edta.org*). Ein Antrag aus Heidelberg zu Zystinose-Patienten wird erwartet.

Insgesamt kann zusammengefasst werden, dass kaum ein Forschungsfeld so sehr von einer abgestimmten internationalen Zusammenarbeit profitiert, wie seltene Erkrankungen. Das Register der ERA-EDTA kann für neue Fragestellungen zu seltenen Erkrankungen in der Nephrologie genutzt werden und steht Forschergruppen offen.

**Prof. Dr. Christoph Wanner**  
Medizinische Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg  
Schwerpunkt Nephrologie  
wanner\_c@medizin.uni-wuerzburg.de

**Nepro®**  
energiereich ■ ausgewogen ■ komplett

**Jetzt neu:**  
Nepro® auch  
im Tetrapak

**Vanille  
Geschmack**

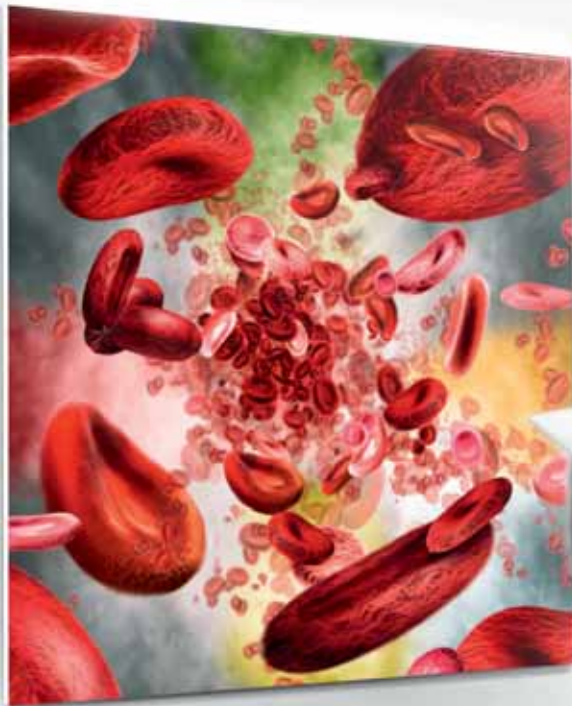
**Aus einer Hand gut versorgt!**

Bestelltelefon (061 22) 58-1177  
Bestellfax (061 22) 58-1316  
Hotline (061 22) 58-2286  
E-Mail: kundenservice.ai@abbott.com  
E-Mail: criticalcare.de@abbott.com

**Abbott  
Nutrition**

# Epoetin alfa HEXAL®. Die Alternative.

## Innovativ im Design. Stark in der Wirkung.



- Die AMK der dt. Ärzteschaft hat zu Biosimilars positiv Stellung genommen.<sup>1</sup>
- Nachweis der Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit gemäß EMA Zulassungsverfahren erbracht.<sup>2</sup>
- Preisvorteil von bis zu 27% zum Referenzprodukt (Erypo®).<sup>3</sup>

Deutschlands Epoetin-Biosimilar Nr. 1.\*



<sup>1</sup> Stellungnahme der AMK der dt. Ärzteschaft zu Biosimilars, 9.12.2008, [www.akdae.de](http://www.akdae.de). <sup>2</sup> Vgl. EPAR for Epoetin alfa HEXAL® (EMA/H/C/726).

<sup>3</sup> Lauer-Taxe, Stand: 15.06.2010, im Vgl. zum Referenzprodukt (Erypo®). \*If. IMS Pharmascope Sell-out in Euro, MAT 04/2010 innerhalb des Nephrologiemarktes.

**Epoetin alfa HEXAL® 1.000 I.E./0,5 ml/- 2.000 I.E./1 ml/- 3.000 I.E./0,3 ml/- 4.000 I.E./0,4 ml/- 5.000 I.E./0,5 ml/- 6.000 I.E./0,6 ml/- 8.000 I.E./0,8 ml/- 10.000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:** Wirkstoff: Epoetin alfa. **Zus.:** 1 Fertigspritze enth. 1.000 I.E./- 2.000 I.E./- 3.000 I.E./- 4.000 I.E./- 5.000 I.E./- 6.000 I.E./- 8.000 I.E./- 10.000 I.E., entspr. 8,4 µg/- 16,8 µg/- 25,2 µg/- 33,6 µg/- 42,0 µg/- 50,4 µg/- 67,2 µg/- 84,0 µg Epoetin alfa. **Sonst. Bestandf.:** Na-Dihydrogenphosphat-Dihydrat, Na-Monohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Na-Chlorid, Glycerin, Polysorbat 80, Wasser f. Inj.-zwecke, Salzsäure, Na-Hydroxid. **Anw.:** Symptomatisch. Anämie bei chron. Niereninsuff. b. Kdr. u. Erw. unter Hämodialyse u. b. Erw. unter Peritonealdialyse (i.v. Gabe); Behandl. d. schw. symptomat. ren. Anämie b. Erw. m. Niereninsuff., die noch nicht dialysepflichtig sind (i.v. Gabe). Bei Anämie u. z. Reduktion d. Transfusionsbedarfs b. Erw. m. solid. Tumoren, malign. Lymphomen od. multipl. Myelom unter Chemother. mit bestehendem Risiko e. Transfusion aufgrund d. Allgemeinzust. (z.B. kardiovask. Status, vorbesteh. Anämie b. Beginn d. Chemother.); Steig. d. autologen Blutgewinn. b. Eigenblutspende-progr.; Reduktion v. Fremdblut vor e. groß. elektiv. orthopäd. Eingriff b. Erw. ohne Eisenmangel, b. hohem Risiko v. Transfusionskomplikat. nur b. Pat. m. mittelschw. Anämie (z.B. Hb 10-13 g/dl) u. erwart. Blutverlust v. 900-1.800 ml, die nicht an e. autologen Blutspende-progr. teilnehmen können. **Gegenanz.:** Überempf. geg. Inhaltsst.; Pat. d. unter Behandl. mit irgendeinem Erythropoetin an PRCA erkrankten. Unkontroll. Hypertonie. In d. Indikat. „Steig. d. autolog. Blutgewinn.“: Herzinfarkt od. Schlaganf. innerh. e. Monats vor d. Behandl., instab. Angina pectoris, erh. Risiko f. tiefe Venenthrombosen. Pat., b. denen keine adäquate Thromboseprophylaxe mögl. ist. Bei Pat., die f. e. groß. elektiv. orthopäd. Eingriff vorgesehen sind u. nicht an autolog. Blutspende-progr. teiln. können: Schw. KHK, PAVK, vask. Erkrank. d. Karotiden od. zerebrovask. Erkrank., b. Pat. m. kürzl. Herzinfarkt od. zerebrovask. Ereignis. **Anw.beschränk.:** Einzelh. s. Fachinfo. **Schwangersch.:** Strenge Ind.stellung! **Stillzeit:** Strenge Ind.stellung! **Nebenwirk.:** Blutdruckanstieg od. Verschlechtl. e. besteh. Hypertonie, Hypertensive Krise m. enzephalopathieähn. Sympt. (mgl. Warnsignale: plötzl. stech. Kopfschm.) Unspezif. Hautausschläge, insbes. b. Behandl.-beg. grippeähn. Sympt. w. Kopfschm., Gelenkschm., Schwächegefühl, Benommenh. u. Müdigk., sehr selten Thrombozytose, thrombot., vaskul. Ereign. wie myokardiale Ischämien, Myokardinfarkte, zerebrovask. Ereign. (Hirnbilutung, Hirninfarkt), TIA, tiefe ven. Thromb., art. Thromb., Lungemb., Aneurysmen, Retinalthromb., Blutgerinnsel in künstl. Nieren, selt. Überempf.-reakt., in Einzelf. Angioödem u. anaphyl. Reakt., antikörpervermittelte PRCA nach monate- bis jahrel. Behandl. m. Epoetin alfa (meist Antikörper geg. Epo). Generalis. ton.-klon. Krämpfe, Shunt-Thrombosen, insbes. b. Pat. m. Neig. zu Hypotonie od. b. Komplikat. an den arteriovenös. Fisteln (z.B. Stenosen, Aneurysmen). B. chirurg. Pat. m. kardiovask. Grunderkrank. nach wiederholt. Blutspende thrombot. u. vask. Komplikat. mögl., Studien b. Pat. m. Ausgangs-Hb. 10-13 g/dl, die f. groß. elekt. orthopäd. Eingriff vorges. waren, ergaben e. vergleichb. Häufigk. thrombot./vaskul. Ereign. (meist tiefe Venenthromb.) unter Verum u. Placebo. Erhöhtes Risiko f. postop. thrombot./vask. Ereign. b. Ausgangs-Hb >13 g/dl mögl. Weitere Hinw. s. Fach- od. Gebrauchsinfo. Verschreibungspflichtig. **Mat.-Nr.:** 3/642824 **Stand:** Februar 2009. HEXAL AG, D-83607 Holzkirchen. <http://www.hexal.de>



Biosimilars

# Hypertonie bei Hämodialysepatienten: Welche Art der Blutdrucksenkung? Welche Konsequenzen? Welche Ziele?

Es gibt gegenwärtig keinen Konsens darüber, ob ein erhöhter Blutdruck bei Hämodialysepatienten überhaupt gesenkt werden soll und wenn ja, welche Zielblutdruckwerte in Abhängigkeit von Alter und Komorbidität angestrebt werden sollen (Agarwal R, *Kidney Int* 67:1-13, 2005; Foley RN, *Semin Dial* 20:518-522, 2007).

Schwierigkeiten bei der Definition der Zielblutdruckwerte beruhen aber auch auf den unterschiedlichen Empfehlungen, den Blutdruck bei Hämodialysepatienten zu messen: Vor oder nach Dialysebehandlung, intradialytisch, im Dialyse-freien Intervall durch Selbstmessung oder ambulantes Blutdruckmonitoring? Ein zweites Problem beruht auf der hohen Variabilität und geringen Reproduzierbarkeit der gemessenen Blutdruckwerte (Agarwal R, *Clin J Am Soc Nephrol* 1:389-398, 2006; Li Z, *Am J Kidney Dis* 48:606-615, 2006; Lacson E jr., *Semin Dial* 20:510-517, 2007).

Der peridialytische Blutdruck wird in der Regel vom Pflegepersonal unmittelbar vor und nach der Hämodialysebehandlung gemessen. Diese Form der Blutdruckmessung unterliegt bei jedem einzelnen Patienten innerhalb von mehreren Wochen hohen Schwankungen, die Reproduzierbarkeit der so gemessenen Blutdruckwerte ist gering (Agarwal R, *Kidney Int* 69:900-906, 2006; Rohrscheib MR, *Clin J Am Soc Nephrol* 3:1407-1414, 2008). Dennoch dient diese Form der Blutdruckmes-

sung dem Management der Hypertonie bei der Mehrzahl der Hämodialysepatienten bis zum heutigen Tag (Sinha AD, *Am J Kidney Dis* 54:788-791, 2009).

Die peridialytisch gemessenen Blutdruckwerte korrelieren nur wenig mit Endorganschäden wie z. B. der linksventrikulären Hypertrophie oder kardiovaskulär bedingten Komplikationen (Agarwal R, *Hypertension* 47:62-68, 2006; Alborzi P, *Clin J Am Soc Nephrol* 2:1228-1234, 2007). Komplizierend kommt hinzu, dass vermehrt intradialytische Blutdruckabfälle beobachtet werden, die per se einen Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität darstellen, wenn Zielblutdruckwerte, wie ursprünglich von den NKF-K/DOQI-Guidelines empfohlen (prä-dialytischer Blutdruck <140/90 mmHg, postdialytischer Blutdruck <130/80 mmHg), angestrebt werden (Davenport A, *Kidney Int* 73:759-764, 2007). Umgekehrt fanden Inrig et al., dass ein erhöhter peridialytisch gemessener systolischer Blutdruck durchaus signifikant mit einer erhöhten Mortalität innerhalb von 2 Jahren assoziiert sein kann (Inrig JK, *Am J Kidney Dis* 54:881-890, 2009). Ein Anstieg des peridialytisch gemessenen systolischen Blutdrucks bei einem individuellen Patienten innerhalb mehrerer Dialysebehandlungen gilt als Marker für Hypervolämie (Sinha AD, *Am J Kidney Dis* 54:788-791, 2009) und sollte daher eine Überprüfung des Trockengewichtes nach

sich ziehen. In der Studie von Inrig et al. korrelierte der peridialytisch gemessene systolische Blutdruck allerdings nur wenig mit der Gewichtszunahme im Dialyse-freien Intervall. Ein verminderter Body Mass Index, ein erniedrigtes Serum-Albumin (als Ausdruck der Inflammation oder Malnutrition) oder ein relativ niedriges Serum-Kreatinin (als Ausdruck der verminderten Muskelmasse) sprechen dafür, dass ein erhöhter peridialytisch gemessener systolischer Blutdruck ursächlich durch Begleiterkrankungen bedingt sein kann, die der Abklärung bedürfen (Inrig JK, *Am J Kidney Dis* 50:108-118, 2007).

Die Qualität der Blutdruckkontrolle wird bei Hämodialysepatienten entscheidend verbessert, wenn die peridialytische Blutdruckmessung mit einem intradialytischen Blutdruckmonitoring (d. h. regelmäßig gemessenen Blutdruckwerten während der Dialysebehandlung) kombiniert wird (Agarwal R, *Clin J Am Soc Nephrol* 3:1364-1372, 2008). Als Goldstandard gelten allerdings inter-dialytisch gemessene Blutdruckwerte anhand eines 44-Stunden-Blutdruckmonitorings im Dialyse-freien Intervall oder die Selbstmessung des Blutdrucks durch den Patienten zuhause. Aus diesen Werten ergibt sich eine größere prognostische Information als durch die peridialytisch gemessenen Blutdruckwerte (Alborzi P, *Clin J Am Soc Nephrol* 2:122-1234, 2007). Für die Selbstmessung des Blutdrucks im Dialyse-

freien Intervall wird ein Zeitfenster 18-30 Stunden nach Dialyse empfohlen.

### Antihypertensive Medikation

Die meisten Hämodialysepatienten benötigen unter konventioneller Dialysebehandlung antihypertensiv wirksame Medikamente, um ihre Zielblutdruckwerte zu erreichen (*Levin NW, Kidney Int 77:273-284, 2010; Inrig JK, Semin Dial März 19, 2010*). Prinzipiell kann der Blutdruck bei Hämodialysepatienten mit allen Substanzklassen antihypertensiv wirksamer Medikamente eingestellt werden, allerdings profitieren nur selektionierte Patienten von einer Therapie mit Schleifendiuretika (*Hörl MP, Semin Dial 17:288-294, 2004*). Antihypertensiva reduzieren die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nicht nur in der Allgemeinbevölkerung, sondern auch bei Hämodialysepatienten (*Agarwal R, Hypertension 53:860-866, 2009*). Eine Meta-Analyse von acht relevanten klinischen Studien mit Daten von 1679 Patienten und 495 kardiovaskulären Ereignissen ergab durch medikamentöse Blutdrucksenkung eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 29% (RR 0,71; CI: 0,55-0,92; P=0,009), eine Reduktion der Gesamtmortalität um 20% (RR 0,80; CI: 0,66-0,96; P=0,014) und eine Reduktion der kardiovaskulär bedingten Mortalität um 29% (RR 0,71; CI: 0,55-0,99; P= 0,04). Daher wurden Antihypertensiva für (alle?) Dialysepatienten empfohlen, um die hohe kardiovaskulär bedingte Morbidität und Mortalität dieser Patientenpopulation zu senken (*Heerspink HJ, Lancet 373:1009-1015, 2009*).

Diese Empfehlung wurde als „a sweeping statement“ für mehr als 1,5 Mil-

lionen Dialysepatienten basierend auf Daten von 1679 Personen kritisiert (*Goldsmith DJ, Lancet 373:1945-1946, 2009*). Bei der großen Variabilität der acht Studien der Meta-Analyse im Hinblick auf die Einschlusskriterien und die kardiovaskulären Endpunkte seien globale Empfehlungen verfrüht und möglicherweise sogar fatal für Dialysepatienten (*Goldsmith D, Nephrol Dial Transplant 24:3597-3601, 2009*).

Kritisiert wurde ferner an der Meta-Analyse, dass bei drei der acht Studien überhaupt kein Unterschied bezüglich des Blutdrucks zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe bestand (*Li PK, Ann Intern Med 139:105-112, 2003; Suzuki H, Am J Kidney Dis 52:501-516, 2008; Takahashi A, Nephrol Dial Transplant 21:2507-2512, 2006*) und dass durch die Verwendung eines Angiotensin-II-Blockers lediglich Todesfälle bei Patienten mit Herzinsuffizienz reduziert werden konnten (*Suzuki H, Am J Kidney Dis 52:501-516, 2008*). Da die Überaktivierung des sympathischen Nervensystems einen wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei terminaler Niereninsuffizienz darstellt, ist es nicht überraschend, dass durch den Betablocker Carvedilol bei Hämodialysepatienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz Hospitalisierungsrate und Sterblichkeit signifikant gesenkt werden konnten (*Cice G, J Am Coll Cardiol 41:1438-1444, 2003*).

Dennoch werden Betablocker in der Dialysepopulation viel zu wenig verordnet. Mögliche Nebenwirkungen wie Hypotension, metabolische Störungen oder (leichte) Hyperkaliämien sollten problemarm beherrschbar sein (*Furgeson SB, Semin Dial 21:43-48, 2008*). Eine der acht Studien fand un-

ter Amlodipintherapie zwar keine Reduktion der Sterblichkeit, wohl aber eine signifikante Reduktion des kombinierten Endprodukts aus Sterblichkeit und kardiovaskulären Ereignissen (*Tepel M, Nephrol Dial Transplant 23:3605-3612, 2008*).

Eine weitere Meta-Analyse fand unter Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Blockern bei Hämodialysepatienten eine Reduktion der linksventrikulären Masse, allerdings keine Reduktion fataler und nicht-fataler kardiovaskulärer Ereignisse (*Thai DJ, Clin J Am Soc Nephrol 5:623-630, 2010*). Diese Daten stehen im Gegensatz zu Personen ohne Nierenerkrankung, wo jede Form der Blutdrucksenkung kardiovaskuläre Ereignisse reduziert (*Law MR, Br Med J 338:b1665, 2009*).

### Normovolämie als therapeutisches Ziel

Bei Dialysepatienten gibt es eine direkte Beziehung zwischen Volumenstatus und Blutdruck. Ein Anstieg des prädialytischen systolischen Blutdrucks kann Ausdruck der Hypervolämie des jeweiligen Patienten sein. Daten der CLIMB-Studie bei 442 Hämodialysepatienten und 32.295 Behandlungen über einen Zeitraum von 6 Monaten bestätigen den Zusammenhang zwischen interdialytischer Gewichtszunahme und Anstieg des prädialytischen Blutdrucks. Allerdings waren diese Beziehungen nicht sehr ausgeprägt und auch durch andere Faktoren beeinflusst wie Inflammation der Malnutrition (*Inrig JK, Am J Kidney Dis 50:108-118, 2007*). Unabhängig davon ist ein Anstieg des extrazellulären Volumens um 15% oder mehr mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko assoziiert (*Wizemann V,*

*Nephrol Dial Transplant* 24:1574-1579, 2009).

Von 47 hypertensiven Peritonealdialysepatienten waren 20 Patienten exzellente Salzresponder. Vier Wochen nach Beginn einer diätetischen Salzrestriktion von 4 g/Tag nahmen Körpergewicht sowie systolischer und diastolischer Blutdruck signifikant ab. Bei weiteren 17 Patienten ließen sich die Zielblutdruckwerte durch die Kombination von Salzrestriktion und Ultrafiltration mit hochprozentiger Glukoselösung erzielen (*Günel AI, Am J Kidney Dis* 37:588-593, 2001).

In der DRIP-Studie wurden 100 hypertensive Hämodialysepatienten ohne erkennbare Überwässerung zusätzlich ultrafiltriert, 50 hypertensive Patienten dienten als Kontrollen. In der Ultrafiltrationsgruppe wurde das Gewicht zusätzlich um 0,1 kg/10 kg pro Hämodialysebehandlung gesenkt. Falls die Ultrafiltration nicht toleriert wurde, wurde der Volumenentzug solange um jeweils 50% reduziert, bis der Patient wenigstens einen zusätzlichen Flüssigkeitsentzug von 0,2 kg pro Hämodialysebehandlung tolerierte. Eine mittlere Reduktion des Trockengewichtes um 0,9 kg innerhalb von 4 Wochen führte zu einer Reduktion des systolischen Blutdrucks um 6,9 mmHg (P=0,016) und des diastolischen Blutdrucks um 3,1 mmHg (P=0,037) im Vergleich zum Ausgangswert. Mehr als die Hälfte der Patienten in der Interventionsgruppe hatte durch die Ultrafiltration eine zusätzliche systolische Blutdrucksenkung um 10 mmHg oder mehr. Die zusätzliche Ultrafiltrationstherapie erwies sich als ebenso wirksam wie die Blutdrucksenkung durch eine antihypertensiv wirksame Medikation bzw. als noch wirksamer (*Agarwal R, Hypertension* 53:500-507, 2009). Die Kon-

trolle des Körper-Natriumgehaltes und des extrazellulären Volumens hat daher die höchste Priorität, bei Dialysepatienten den Blutdruck zu normalisieren und die hohe kardiovaskulär bedingte Mortalität zu senken (*Charra B, Hemodial Int* 11:21-31, 2007).

Die Reduktion des Trockengewichtes durch zusätzliche Ultrafiltration kombiniert mit einer strikten diätetischen Kochsalzbeschränkung ist daher die erste Therapieempfehlung bei hypertensiven Dialysepatienten auch ohne klinische Zeichen der Hypervolämie (*Hörl MP, Nat Rev Nephrol* 5:438-439, 2009). Erfahrungsgemäß ist jedoch eine strikte diätetische Kochsalzbeschränkung in der täglichen Praxis schwierig umzusetzen, vor allem in der Langzeittherapie (*Agarwal R, Clin J Am Soc Nephrol* My 27, 2010).

Dennoch haben Özkahya und Mitarbeiter eindrucksvoll gezeigt, dass eine diätetische Kochsalzbeschränkung für mehr als 36 Monate bei Hämodialysepatienten die interdialytische Gewichtszunahme ( $2,9 \pm 1,3$  versus  $1,8 \pm 1,2$  kg), den systolischen Blutdruck ( $173 \pm 17$  versus  $114 \pm 10$  mmHg) und den diastolischen Blutdruck ( $102 \pm 9$  versus  $71 \pm 7$  mmHg) signifikant reduziert (*Özkahya M, Am J Kidney Dis* 34:218-221, 1999).

Eine strikte Volumenkontrolle macht eine antihypertensive Medikation bei Dialysepatienten häufig unnötig oder sogar risikoreich (*Tomson CR, Lancet* 373:981-982, 2009). In zwei Dialysezentren wurden konsequent zwei unterschiedliche Behandlungsprotokolle verfolgt:

Im Zentrum A (190 Patienten) wurde eine Kochsalzrestriktion (5 g/Tag) praktiziert, im Zentrum B (204 Patienten) dagegen eine primär medikamentöse Blutdrucksenkung. Im

Zentrum A bedurften nur 7% der Dialysepatienten antihypertensiv wirksamer Medikamente, im Zentrum B dagegen 42% der Dialysepatienten. Trotz vergleichbarer systolischer und diastolischer Blutdruckwerte hatten Patienten des Zentrums A eine signifikant geringere interdialytische Gewichtszunahme, eine geringere linksventrikuläre Masse, einen geringeren Prozentsatz an linksventrikulärer Hypertrophie, eine bessere systolische und diastolische Herz-Funktion und weniger intradialytische Blutdruckabfälle als Patienten des Zentrums B (*Kayikcioglu M, Nephrol Dial Transplant* 24:956-962, 2009).

Patienten mit intradialytischer Hypotension sind nicht in der Lage, ihren Gefäßtonus den Veränderungen des Plasmavolumens anzupassen. Eine verminderte atriale und ventrikuläre Füllung erlaubt bei diesen Patienten trotz Aktivierung des sympathischen Nervensystems kein adäquates Herzzeitvolumen (*Graziani G, J Nephrol* 23:55-62, 2010).

### Pulsdruck als Risikofaktor

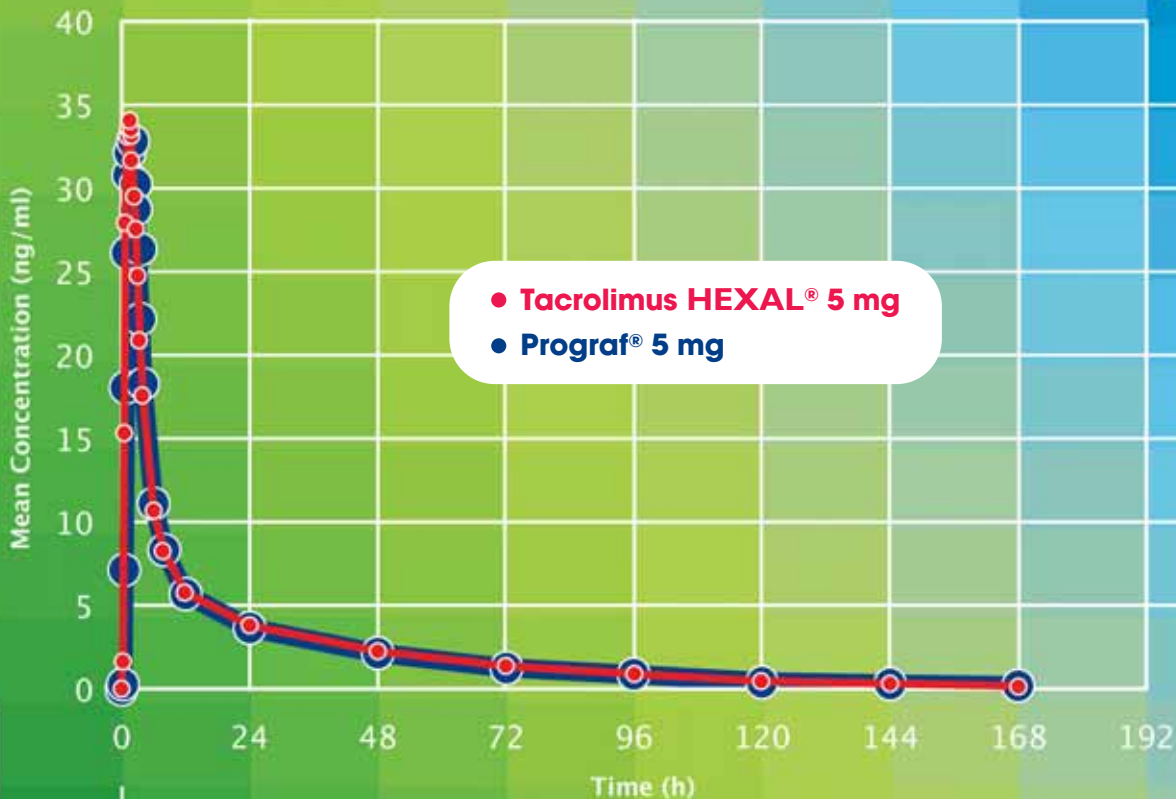
Ein vermehrter Volumenentzug reduziert sowohl den Blutdruck am Tag als auch während der Nacht, ohne ein normales Dipping im Schlaf herzustellen. Da durch Volumenentzug der systolische Blutdruck mehr reduziert wird als der diastolische Blutdruck, resultiert daraus ein verminderter Pulsdruck mit potentiell Überlebensvorteil für die Patienten (*Agarwal R, Hypertension* 54:241-247, 2009).

Eine Reduktion des Pulsdrucks unter der Hämodialysebehandlung reduziert Hospitalisierungsrate und Mortalität (*Inrig JK, Kidney Int* 76:1098-1107, 2009). Bei inzidenten Dialysepatienten, die einen Schlaganfall entwickel-

# Tacrolimus HEXAL®

Bioäquivalent zu Prograf®

NEU



- Tacrolimus HEXAL® 5 mg
- Prograf® 5 mg

Quelle: Data on file



[www.tacrolimus-hexal.de](http://www.tacrolimus-hexal.de)

- Bioäquivalent zu Prograf® Hartkapseln
- Bis zu **25 %** Preisvorteil\*
- **HEXAL:** Langjährige Erfahrung mit Immunsuppressiva



Immunologie

\* Tacrolimus HEXAL® 0,5 mg Hartkapseln (N3) im Vergleich zu Prograf® 0,5 mg Hartkapseln (N3), Lauer-Taxe Stand: 01.06.2010

**Tacrolimus HEXAL® 0,5/- 1/- 5 mg Hartkapseln:** Wirkstoff: Tacrolimus. **Zusammensetzung:** 1 Hartkapsel. enth. 0,5/1/5 mg Tacrolimus (als Tacrolimus 1 H<sub>2</sub>O), Hypromellose (Methocel E6 LV), Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Gelatine, Titandioxid (E 171), Natriumdocecylsulfat, Sorbitanlaurat. Zusätzlich: Tacrolimus HEXAL® 0,5 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Tacrolimus HEXAL® 1 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Tacrolimus HEXAL® 5 mg: Eisen(III)-oxid (E 172). Jede Hartkapsel. enth. 48,5/47,4/236,9 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgeb.:** Prophylaxe d. Transplantatabstoßung b. Leber-, Nieren- od. Herztransplantatempfängern. Behandlung d. Transplantatabstoßung, d. sich gegenüber and. Immunsuppressiva als therapieresistent erweist. **Gegenanz.:** Überempf. geg. Inhaltsstoffe od. and. Makrolide. **Nebenwirk.:** Viele NW sind reversibel u./od. dosisabhängig. *Sehr häufig:* Hyperglykäm. Zustände, Diab. mell., Hyperkaliämie, Schlaflosigkeit, Tremor, Kopfschmerzen, Hypertonie, Durchfall, Übelkeit, Nierentunkt.stör. *Häufig:* Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, Leukozytose, abnorme Erythrozytenwerte, Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie, Flüssigk.überbelast., Hyperurikämie, Appetitvermind., Anorexie, metabol. Azidose, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, and. Elektrolytstör., Angsterschein., Verwirrth. u. Desorientierth., Depression, depressive Verstimm., Affektstör. u. Stimmungsstör., Alpträume, Halluzinat., Geisteskrankh., Krampfanfälle, Bewusstseinsstör., Parästhesien u. Dysästhesien, periph. Neuropathien, Schwindelgefühl, Schreibstör., Stör. d. Nervensystems, verschwomm. Sehen, Photophobie, Augenerkrank., Tinnitus, ischäm. Stör. d. Herzkranzgefäße, Tachykardie, Hämorrhagie, thromboembol. u. ischäm. Stör., periph. Gefäßerkrank., hypotensive Gefäßerkrank., Dyspnoe, Erkrank. d. Lungenparenchyms, Pleuraerguss, Pharyngitis, Husten, Nasenhöhlenverlegung, Entzünd. d. Nasenschleimhaut, Entzünd. im Gastrointestinaltrakt, Magen-Darm-Geschwür u. Perforation, gastrointest. Blutungen, Stomatitis u. Ulzeration, Aszites, Erbrechen, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich u. Abdomen, dyspept. Zeichen u. Symptome, Obstipation, Flatulenz, Blähung u. Aufgeblähth., lockere Stühle, Zeichen u. Symptome im Magen-Darm-Bereich, Veränd. d. Leberenzymwerte u. Leberfunkt., Cholestase u. Ikterus, Leberzellschäden u. Hepatitis, Cholangitis, Pruritus, Exanthem, Alopezie, Akne, vermehrt. Schwitzen, Arthralgie, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Niereninsuff., akute Niereninsuff., Oligurie, Tubulusnekrose, tox. Nephropathie, Veränd. d. Harns, Stör. v. Harnblase u. Harnröhre, asthen. Zustände, fieberhafte Stör., Ödem, Schmerzen u. Beschwerden, erhöh. Blutspiegel d. alkal. Phosphatase, Gewichtszunahme, gestör. Empfinden d. Körpertemp., primäre Funktionsstör. d. Transplantats. *Gelegentl.:* Blutgerinnungsstör., abnorme Gerinnungs- u. Blutungswerte, Panzytopenie, Neutropenie, Dehydratation, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie, Hypoglykämie, psychot. Stör., Koma, Blutungen im Zentralnervensystem u. Apoplexie, Paralyse u. Parese, Enzephalopathie, Sprachstör., Dysmenorrhö u. Uterusblut., multiples Organversagen, grippeähn. Erkrank., Temperaturunverträglichk., Druckgefühl in d. Brust, Zitterigk., Krankh.gefühl, erhöh. Laktatdehydrogenase-Konz. im Blut, Gewichtsverlust. *Selten:* thrombot. thrombozytopen. Purpura, Hypoprothrombinämie, Hirnsutismus, Hypertonie, Blindh., neurosensor. Taubh., Perikarderguss, akutes Atemnotsyndr., Subileus, Pankreaspseudozyste, Thrombose d. Leberarterie, m. Venenverschluss einhergeh. Lebererkrank., tox. epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndr.), Durst, Sturz, Beklemmung in d. Brust, beeinträcht. Beweglichk., Ulkus. *Sehr selten:* Myasthenie, eingeschr. Hörvermögen, abnorm. Echokardiographie-Befunde, Leberinsuff., Gallengangstenose, Stevens-Johnson-Syndr., Nephropathie, hämorrhag. Zystitis, Zunahme d. Fettgewebes. *Wie b. and. hochwirks. Immunsuppressiva erhöh. Anfälligk. f. virale, bakt., mykot. u. protozoale Infekt. Besteh. Infekt. können sich verschlechtern. Infekt. können sich lokal od. system. manifest. Fälle v. BK-Virus-assoziiert. Nephropathie u. JC-Virus-assoziiert. progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) b. Pat. unter immunsuppr. Therap., einschließl. Tacrolimus-Therap. Erhöh. Risiko einer Tumorentwickl. Berichte über gutartige od. bösartige Neoplasmen einschließl. EBV-assoziiert. lymphoprolifer. Erkrank. u. Hauttumoren. Allerg. u. anaphylakt. Reakt. wurden beobachtet. Anwend.fehler, einschl. unachtsamer, unbeabsicht. od. unbeaufsicht. Umstell. zw. Tacrolimus-Formulier. m. unmittell. od. retard. Freisetz. wurden beobachtet. In diesem Zus.hang Fälle v. Transplantatabstoß. (Häufigk. auf Grundlage der verfügb. Daten nicht abschätzbar). *Weit. Einzelh. u. Hinw. s. Fach- u. Gebrauchsinfo. Verschreibungspflichtig. Mat.-Nr.:* 3/643784 *Stand:* Februar 2010. HEXAL AG, 83607 Holzkirchen, www.onkologie.hexal.de*

ten, war der Pulsdruck höher als bei Patienten ohne Schlaganfall. Bei den Patienten mit und ohne Schlaganfall waren interessanterweise die Blutdruckwerte nicht unterschiedlich (*Sozio SM, Am J Kidney Dis 54:468-477, 2009*).

### Intradialytischer Blutdruckanstieg

Ein Blutdruckanstieg unter der Hämodialysebehandlung kann verschiedene Ursachen haben, eine Ursache kann Volumenexzess sein. Daher sollte zunächst das Trockengewicht überprüft werden (*Agarwal R, Nephrol Dial Transplant April 16, 2010*).

Alternativ kommt ein Endothelinexzess in Frage, eine Überaktivierung des sympathischen Nervensystems, eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems oder Dialyse-spezifische Faktoren wie ein Nettogewinn an Natrium durch die Dialysebehandlung, ein zu hohes Kalzium im Dialysat, eine Dialyse-induzierte Hypokaliämie oder die Entfernung Blutdruck-senkender Medikamente durch die Dialysebehandlung. Üblicherweise wird die intradialytische Hypertonie definiert als Anstieg des arteriellen Mitteldrucks um 15 mmHg oder mehr (während oder nach der Hämodialysebehandlung) oder als Anstieg des systolischen Blutdrucks >10 mmHg zwischen Dialysebeginn und Dialyseende. Da die Ursachen für den intradialytischen Blutdruckanstieg vielfältig sind, sind auch die Therapieempfehlungen vielfältig, allerdings kaum validiert (*Inrig JK, Am J Kidney Dis 55:580-589, 2010*).

### Blutdruck und Dialysestrategie

Eine langdauernde Hämodialysebehandlung (z. B. 3x8 Stunden während der Woche), tägliche, kurzdauernde

Hämodialysebehandlungen (z. B. 6x2-3 Stunden während der Woche) oder die tägliche Hämodialysebehandlung über Nacht senken den Blutdruck und die linksventrikuläre Hypertrophie (*Hörl MP, Am J Kidney Dis 39:227-244, 2002*).

Cravedi et al. fanden beispielsweise eine Reduktion des systolischen Blutdrucks von  $149,4 \pm 16,6$  mmHg auf  $128,4 \pm 26,0$  mmHg ( $P=0,0001$ ) und eine Reduktion des diastolischen Blutdrucks von  $87,7 \pm 11,1$  mmHg auf  $79,6 \pm 16,7$  mmHg ( $P<0,05$ ) bei sieben chronischen Hämodialysepatienten innerhalb von zwei Jahren nach Beginn der täglichen nächtlichen Hämodialysebehandlung. Interessanterweise ging die Normalisierung des Blutdrucks mit einer Reduktion der antihypertensiven Medikation ( $1,17 \pm 1,19$  versus  $0,47 \pm 0,89$ ;  $P<0,05$ ) einher, trotz einer beträchtlichen Zunahme des Körpergewichts von  $61,4 \pm 21,8$  auf  $67,1 \pm 16,4$  kg ( $P<0,001$ ) (*Cravedi P, Int J Artif Organs 32:12-19, 2009*).

Die Nierenersatztherapie ermöglicht nicht nur die Entfernung von Urämietoxinen und Wasser, sondern auch die Elimination von Natrium und Salzen, die zwischen zwei Dialysebehandlungen akkumulieren. Durch einen negativen Natriumgradienten können mehr als 10% des Gesamtkörpernatriums unter der Hämodialysebehandlung entfernt werden. Umgekehrt führt ein positiver Natriumgradient zur Nettonatriumaufnahme und zur Gewichtszunahme (*Lindley EJ, Semin Dial 22:260-263, 2009*).

Das Ausmaß der interdialytischen Gewichtszunahme korreliert mit der Mortalität der Hämodialysepatienten (*Kalantar-Zadeh K, Circulation 119:671-679, 2009*). Daher lässt sich durch

Reduktion der interdialytischen Gewichtszunahme bei Dialysepatienten vermutlich auch die hohe Mortalität reduzieren.

### Zusammenfassung

Die Hypertonie ist ein Risikofaktor für die kardiovaskulär bedingte Morbidität und Mortalität nicht nur in der Allgemeinbevölkerung, sondern auch in der Dialysepopulation. Die Mehrzahl der Hämodialysepatienten ist hypertensiv. Da prospektive Daten zur bestmöglichen Blutdruckmessung und zu Zielblutdruckwerten fehlen, ist es unmöglich, für ein außerordentlich heterogenes Patientengut klar definierte Behandlungsempfehlungen zu geben. Für einen 20-jährigen Hämodialysepatienten mögen prä-dialytische systolische Blutdruckwerte um 120 mmHg optimal sein, für einen multimorbiden 80-jährigen Hämodialysepatienten jedoch intradialytische Hypotension und Excessmortalität bedeuten. Die direkte Beziehung zwischen Volumenstatus und Blutdruck zeigt jedoch, dass die Normovolämie des Dialysepatienten vorrangig angestrebt werden sollte. Die strikte Volumenkontrolle und Kochsalzrestriktion erlaubt eine Blutdrucknormalisierung ohne antihypertensive Medikation bei der Mehrzahl der Hämodialysepatienten, bedeutet jedoch Lebensstiländerung und Schwierigkeiten bei der Implementierung.

**Prof. Dr. Dr. W. H. Hörl, FRCP**  
Klin. Abteilung für Nephrologie  
und Dialyse  
Klinik für Innere Medizin III  
Medizinische Universität Wien  
walter.hoerl@meduniwien.ac.at

# Primär- und Sekundärprävention bei Stenosen der hirnzuführenden Gefäße mit Blick auf Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

## Einleitung

Der Schlaganfall ist nach Herz-/Kreislaufkrankungen und malignen Tumoren weltweit eine der häufigsten Todesursachen. Etwa 20% aller zerebralischemischen Ereignisse gehen auf Stenosen extrakranieller Gefäße zurück. Zu unterscheiden ist zwischen asymptomatischen Stenosen, solchen, die bisher nicht zu einer zerebralen oder okulären Durchblutungsstörung geführt haben und symptomatischen Stenosen, die bereits ein klinisches Ereignis ausgelöst haben.

Bisher wird diese Unterscheidung nach klinischen Kriterien getroffen. Das Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis ist abhängig von dieser Differenzierung, vom Stenosegrad, den vaskulären Risikofaktoren und bei bereits symptomatischen Stenosen, vor allem auch von der Latenz zum Ereignis. Der häufigste Pathomechanismus einer karotisbedingten zerebralen Ischämie ist die arterio-arterielle Embolie; hämodynamische Infarkte sind aufgrund der zumeist ausreichenden intrakraniellen Kollateralisierung über den Circulus arteriosus Willisii in weniger als 10% der Fälle zu beobachten. Das Schlaganfallrisiko einer asymptomatischen Stenose <50% liegt bei <1%, für Stenosen zwischen 50 und 80% bei 0,8-2,4% und für Stenosen >80% bei 1-5% pro Jahr. Bedeutsam ist, dass bei niereninsuffizienten Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose das Risiko ebenfalls erhöht ist (*Nicolaides AN, Eur J Vasc Endovasc Surg 30:275-284, 2005*).

Das Rezidivrisiko einer symptomatischen Karotisstenose beträgt innerhalb

des ersten Monats ca. 10%, im ersten Jahr 15% und im zweiten Jahr 5%. In den folgenden Jahren ist das Rezidivrisiko mit ca. 2% mit dem asymptomatischen Stenosen vergleichbar (*Rothwell PM, Stroke 31:615-621, 2000*).

Das zu erwartende Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, ist wesentliche Grundlage bei der Entscheidung für eine invasive Behandlung. Mit interventioneller Therapie höhergradiger Stenosen (>70% European Carotid Surgery Trial (ECST)) kann eine Risikoreduktion erreicht werden. Eine Beseitigung insbesondere einer symptomatischen Karotisstenose wird in allen Leitlinien mit höchster Evidenz empfohlen.

Es gibt hierzu zwei Verfahren: Die Karotisendarterektomie (TEA) und die Stentangioplastie (CAS). Der Nachweis der Effektivität beider Verfahren wurde in großen, randomisierten Studien geführt. Allerdings wurden in diesen Studien Patienten mit chronischem Nierenversagen ausgeschlossen. Daher beruhen die meisten Daten im Umgang mit Patienten mit chronischem Nierenversagen und Karotisstenosen auf kleineren klinischen Studien und Expertenmeinungen. Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen leiden häufig unter Komorbiditäten wie Bluthochdruck und Diabetes mellitus, sind höheren Alters und haben damit ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, peripher-arterielle Erkrankungen und Schlaganfälle. Zudem entwickeln Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erwiesenermaßen schwerwiegendere arteriosklerotische Veränderungen der Karotiden als Pa-

tienten mit normaler Nierenfunktion (*Govindarajan G, Adv Chronic Kidney Dis 15:347-354, 2008*). Es konnte gezeigt werden, dass das altersadjustierte relative Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden (hämorrhagisch und ischämisch), bei Dialysepatienten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung in den USA auf 6,1 erhöht war (95% CI 5,1-7,1) (*Seliger SL, Kidney Int 64:603-609, 2003*).

Da Karotisstenosen aber auch Indikator für kardiale Morbidität und Mortalität sind, kann ihre Behandlung nur im Rahmen eines die Systemerkrankung Arteriosklerose betreffenden Gesamtkonzeptes erfolgen.

## Primärprävention

Die Behandlung Niereninsuffizienz-assoziiierter Komorbiditäten ist essenziell für die Prävention zerebral-ischämischer Ereignisse. Gemäß den Leitlinien der European Stroke Organisation (ESO) wird bei Patienten mit grenzwertig hohen Blutdruckwerten (120-139/80-90 mmHg), die zusätzlich an Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Diabetes mellitus oder chronischer Niereninsuffizienz leiden, eine medikamentöse Therapie empfohlen. Angestrebt werden normale Blutdruckwerte von 120/80 mmHg. Wenn möglich, sollte die Behandlung einen Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer oder einen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten umfassen.

Erhöhte Cholesterinwerte (z. B. LDL >150mg/dl) sollten sowohl diätetisch als auch medikamentös mit einem Statin behandelt werden. In einer Untersuchung in 178 Zentren in Deutsch-

land mit insgesamt 1255 dialysepflichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus konnte der protektive Effekt von 20 mg Atorvastatin gegenüber Placebo hinsichtlich dem Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse nicht bestätigt werden. Es zeigte sich sogar eine Erhöhung des relativen Risikos für das Auftreten tödlicher Schlaganfälle (RR 2,03; 95% CI 1,05 – 3,93) (Wanner C, *N Engl J Med* 353:238-248, 2005). Aufgrund des Studiendesigns ist es jedoch möglich, dass geringer ausgeprägte und langfristige positive Statineffekte nicht gezeigt werden konnten. Aktuelle Daten konnten die deutliche Erhöhung tödlicher Schlaganfälle unter Rosuvastatin nicht bestätigen, zeigen aber auch keine signifikante Verminderung vaskulärer Ereignisse unter Statintherapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Fellstrom BC, *N Engl J Med* 360:1395-1407, 2009). Da Nikotinkonsum das Hirninfarktrisiko verdoppelt, ist eine Beendigung des Nikotinkonsums erforderlich. Hinsichtlich des Blutzuckerspiegels konnten bisher eindeutige wissenschaftliche Belege für eine Reduktion des Schlaganfallrisikos durch optimierte Blutzuckerkontrolle nicht geführt werden.

Durch die Karotischirurgie kann bei asymptomatischen Stenosen eine Verringerung der Inzidenz für ipsilaterale Ischämien (RR 0,47-0,54) und jedweden Schlaganfall erreicht werden. Es bleibt jedoch festzustellen, dass der absolute Benefit hinsichtlich einer Risikoreduktion für Schlaganfälle mit etwa 1%/Jahr nur sehr klein ist. Karotisthrombendarteriektomien sollten bei asymptomatischen Patienten nur in Zentren mit einer perioperativen Komplikationsrate unter 3% erfolgen (ESO Executive Committee and ESO Writing Committee, *Cerebrovasc Dis* 25:457-507, 2008). Dabei profitieren vor allem Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko (Männer mit Stenosen von 80% und mehr nach NASCET und einer Lebenserwartung von mindestens 5 Jahren) von einer TEA in erfahrenen Zen-

ten. Das Risiko ipsilateraler Schlaganfälle steigt mit dem Grad der Stenose. Asymptomatische Patienten, die stentangioplastisch behandelt werden, haben nach aktuell veröffentlichten Daten ein periprozedurales Risiko für Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod von 3,5% (Brott TG, *N Engl J Med* 363:11-23, 2010).

Zur optimalen Schlaganfallprävention bei asymptomatischen Karotisstenosen liegen derzeit noch keine evidenzbasierten Empfehlungen vor. Dabei ist ein Vergleich zwischen den zwei interventionellen Verfahren (CEA und CAS) und der konservativen Therapie erforderlich. Wichtige Ergebnisse soll dabei die aktuell in Deutschland, Österreich und der Schweiz laufende SPACE-2-Studie liefern.

### Sekundärprävention

#### Konservative Therapie

Bei Patienten, deren Schlaganfall nicht hämodynamischer Natur ist bzw. nicht mit bilateralen Karotisstenosen assoziiert ist, sind normotensive Blutdruckwerte (<120/80 mmHg) anzustreben. Antihypertensiva senken nach Schlaganfall oder TIA das Rezidivrisiko (RR 0,76; 95% CI 0,63-0,92). Auch Statine haben einen positiven Effekt in der Sekundärprävention. Durch Gabe von 80 mg Atorvastatin/Tag konnte das Schlaganfallrezidivrisiko gesenkt werden (HR 0,84; 95% CI 0,71-0,99). Zu beachten ist jedoch auch eine geringe Erhöhung des Risikos einer Hirnblutung unter Statintherapie.

#### Thrombendarteriektomie (TEA)

Besteht eine symptomatische, hochgradige Karotisstenose (70-99% NASCET), profitieren die Patienten von einer Karotisoperation durch Risikoreduktion bzgl. behinderndem Schlaganfall oder Tod (RR 0,52). Der Vorteil schwächt sich bei geringergradigen Stenosen ab. Während bei Patienten mit mäßiggradiger Stenose (50-69% NASCET) noch ein Benefit nachweisbar ist, überwiegen

möglicherweise bei geringen Stenosen (<50% NASCET) die Nachteile.

Entscheidend ist, dass die Operation zeitnah durchgeführt wird, optimalerweise innerhalb von 14 Tagen nach qualifizierendem Ereignis. Auch Patienten >75 Jahre profitieren von einer TEA, wenn kein Organversagen oder eine schwere kardiale Dysfunktion besteht. Es besteht die Empfehlung, die TEA nur bei einer perioperativen Komplikationsrate von ≤6% durchzuführen (ESO Executive Committee and ESO Writing Committee, *Cerebrovasc Dis* 25:457-507, 2008). Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurden zu meist bei großen Studien zur TEA aufgrund des vermuteten, erhöhten perioperativen Risikos ausgeschlossen. Gemäß den Daten einiger retrospektiver Untersuchungen mit zum Teil kleinen Patientenzahlen ist bei diesem Patientenkollektiv in der Tat von einer erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität auszugehen (Govindarajan G, *Adv Chronic Kidney Dis* 15:347-354, 2008). In einer Untersuchung konnte eine mit 3,9% erhöhte perioperative Mortalitätsrate bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gegenüber 1,0% bei Patienten ohne Niereninsuffizienz gezeigt werden (p=0.013) (Debing E, *Ann Vasc Surg* 20:609-613, 2006).

#### Carotis-Stenting (CAS)

Bereits in den 1980er Jahren wurden die ersten Erfahrungen mit der perkutanen, transluminalen Angioplastie gemacht. Um eine stabile Lumenexpansion zu erreichen und Embolien durch Fixierung von Plaquematerial zu verringern, wurde 1989 erstmals ein Stent in die A. carotis implantiert (Carotid artery stenting, CAS). Seither hat sich das CAS stetig weiterentwickelt und wird zunehmend häufiger angewandt. Der Nutzen des CAS wurde vor allem im Vergleich zur etablierten TEA untersucht.

#### Vergleich TEA zu CAS

Inzwischen liegen die Ergebnisse einiger großer randomisierter Studien zum

seit 6.4.2010 mit  
S.C.-Zulassung

Kosten senken!

Leistung erhalten!

Jetzt wechseln!

• Effektive Therapie der renalen Anämie.<sup>1,2</sup> • Gut abgesicherte Verträglichkeit.<sup>1,2</sup> • Positives Sicherheitsprofil.<sup>1,2,3</sup>

Das Follow-on-EPO Ihrer Wahl.

**SILAPO®**  
Epoetin zeta

1 Krivoshiev S, Todorov VV, Manifius J, Czekalski S, Scigalla P, Koytchev R, on behalf of the Epoetin Zeta Study Group (2008) Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta and epoetin alfa in the correction of renal anaemia. *Curr Med Res Opin.* 24 (5): 1407-1415 / 2 Wizemann V, Rukowski B, Baldamus C, Scigalla P, Kolychev R, on behalf of the Epoetin Zeta Study Group (2008) Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta and epoetin alfa in the maintenance phase of renal anaemia treatment. *Curr Med Res Opin.* 24 (3): 625-637 / 3 Baldamus C et al.: Long term safety and tolerability of Epoetin Zeta, administered intravenously, for maintenance treatment of renal anaemia. *Adv Ther.* 2008; 25 (11): 1215-1228

**SILAPO® 1000 I.E./0,3 ml / -2000 I.E./0,6 ml / -3000 I.E./0,9 ml / -4000 I.E./0,4 ml / -5000 I.E./0,5 ml / -6000 I.E./0,6 ml / -8000 I.E./0,8 ml / -10 000 I.E./1,0 ml / -20 000 I.E./0,5 ml / -30 000 I.E./0,75 ml / -40 000 I.E./1,0 ml Injektionslösung in Fertigspritze.** Wirkstoff: Epoetin zeta. **Zusammensetzung:** SILAPO® 1000 I.E./0,3 ml: 1 Fertigspritze m. 0,3 ml Inj.-Lsg. enth. 1000 I.E. Epoetin zeta; SILAPO® 2000 I.E./0,6 ml: 1 Fertigspritze m. 0,6 ml Inj.-Lsg. enth. 2000 I.E. Epoetin zeta; SILAPO® 3000 I.E./0,9 ml: 1 Fertigspritze m. 0,9 ml Inj.-Lsg. enth. 3000 I.E. Epoetin zeta; SILAPO® 4000 I.E./0,4 ml: 1 Fertigspritze m. 0,4 ml Inj.-Lsg. enth. 4000 I.E. Epoetin zeta; SILAPO® 5000 I.E./0,5 ml: 1 Fertigspritze m. 0,5 ml Inj.-Lsg. enth. 5000 I.E. Epoetin zeta; SILAPO® 6000 I.E./0,6 ml: 1 Fertigspritze m. 0,6 ml Inj.-Lsg. enth. 6000 I.E. Epoetin zeta; SILAPO® 8000 I.E./0,8 ml: 1 Fertigspritze m. 0,8 ml Inj.-Lsg. enth. 8000 I.E. Epoetin zeta; SILAPO® 10000 I.E./1,0 ml: 1 Fertigspritze m. 1,0 ml Inj.-Lsg. enth. 10000 I.E. Epoetin zeta; SILAPO® 20000 I.E./0,5 ml: 1 Fertigspritze m. 0,5 ml Inj.-Lsg. enth. 20000 I.E. Epoetin zeta; SILAPO® 30000 I.E./0,75 ml: 1 Fertigspritze m. 0,75 ml Inj.-Lsg. enth. 30000 I.E. Epoetin zeta; SILAPO® 40000 I.E./1,0 ml: 1 Fertigspritze m. 1,0 ml Inj.-Lsg. enth. 40000 I.E. Epoetin zeta. **Sonst. Bestandteile:** Na-Dihydrogenphosphat-2H<sub>2</sub>O, Na-Monohydrogenphosphat-2H<sub>2</sub>O, Na-Chlorid, Ca-Chlorid-2H<sub>2</sub>O, Polysorbat 20, Glycerin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Glutaminsäure, Phenylalanin, Wasser f. Inj.-Zwecke, Na-Hydroxid (pH-Einstell.), Salzsäure (pH-Einstell.) **Anwendungsgebiete:** Behandl. d. sympt. Anämie b. chron. Niereninsuffizienz b. Erw. u. pädiatr. Pat. unter Hämodialysebehandl. und b. Erw. unter Peritonealdialysebehandl. Behandl. d. schweren sympt. renalen Anämie bei Erw. m. Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind. Behandl. d. Anämie u. Reduktion d. Transfusionsbedarfs b. Erw., die wg. sol. Tumore, mal. Lymphome od. mult. Myelome Chemother. erhalten u. bei denen Transfusions-Risiko wg. des Allgemeinzustands (z.B. kardiovask. Status, vorbest. Anämie b. Beginn d. Chemother.) besteht. Steigerung d. autol. Blutgewinnung b. Pat. im Eigenblutspendeprogramm: nach Risikoabwägung hinsichtl. thrombembol. Ereignisse, nur b. mittelschwerer Anämie (kein Eisenmangel), falls blutsparende Maßn. nicht verfügbar / unzureichend, sofern geplanter gr. operativer Eingriff gr. Blutmengen erfordert (Frauen: ≥ 4 Einheiten Blut, Männer: ≥ 5 Einheiten Blut). **Gegenanzeigen:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff od. sonst. Bestandteile. Pat., bei denen nach Behandl. m. Erythropoetin eine Erythroblastopenie auftrat, dürfen weder SILAPO® noch ein and. Erythropoetin erhalten. Unkontroll. Hypertonie. Bei Steigerung d. autol. Blutgewinnung: Herzinfarkt od. Schlaganfall innerhalb 1 Monat v. d. Behandl., instabile Angina pectoris, erhöhtes Risiko tiefer Venenthrombosen (z.B. anamn. bek. Thromboembolie). Pat., bei denen keine adäquate Thromboseprophyl. mögl. ist. **Nebenwirkungen:** Sicherheitsprofil nach klin. Prüfung v. SILAPO® in Übereinstimmung m. and. zugelassenen Erythropoetinen; Nebenwirk. b. ca. 8% der Pat., hauptsächlich Pat. m. chron. Niereninsuffizienz od. mal. Grunderkrank., meistens Kopfschmerzen u. dosisabhäng. Blutdruckanstieg. Hypertens. Krise m. enzephalopathieähn. Sympt. (mögl. Warnsignal: plötzliche stechende, migräneart. Kopfschmerzen). **Allgemein:** Unspez. Hautausschläge (nach Epoetin alfa), grippeähn. Sympt. (Kopf-, Gelenkschmerzen, Schwächegefühl, Benommenh., Müdigk.). Sehr selten Thrombozytose. Thrombot., vaskul. Ereignisse: Myokardischämie, -infarkt, zerebrovask. Ereignisse (Hirnblutung, -infarkt), transit. ischäm. Attacke, tiefe venöse od. arterielle Thrombose, Lungenembolie, Aneurysma, Retinalthrombose, Blutgerinnsel i. künstl. Nieren. Selten (nach Epoetin alfa): Überempfindlichkeitsreakt. Einzelfälle (nach Epoetin alfa): Angioödem, anaphylakt. Reakt., Antikörpervermitt. Erythroblastopenie n. monate- od. jahrelanger Behandl. m. Epoetin alfa, meist Erythropoetin-AK beob. **Erw. u. pädiatr. Hämodialysepat., erw. Peritonealdialysepat. u. erw. Präldialysepat. m. Niereninsuffizienz:** häufigste Nebenwirk. nach Epoetin alfa: dosisabhäng. Blutdruck-Anstieg od. Verschlechterung besteh. Hypertonie (kann m. Arzneim. behandelt werden, Blutdruck-Überwach. insbes. zu Ther. -beginn). Einzelne Pat. m. normalem / erniedrigtem Blutdruck: Hypertens. Krise m. enzephalopathieähn. Sympt. (z.B. Kopfschmerzen, Konfusion), general. ton.-klon. Krampfanfälle (sofort ärztl. u. intensiv-med. Behandl. erfordert., mögl. Warnsignal: plötzliche stechende, migräneart. Kopfschmerzen). Shunt-Thrombosen, bes. b. Hypotonie-Neigung od. Komplikationen an arteriovenösen Fisteln (z.B. Stenose, Aneurysma, etc.), frühzeit. Shuntrevision u. Thromboseprophyl. (z.B. ASS-Gabe) empfohlen. **Erw. Tumorp. m. sympt. Anämie die Chemother. erhalten:** Bluthochdruck (nach Epoetin alfa; Hb-Wert, Blutdruck sorgfält. überwachen), Erhöhte Inzidenz thrombovaskul. Ereignisse. **Pat. in präoperat. autol. Blutspendeprogramm:** Unabhängig von Erythropoetin-Behandl. bei chirurg. Pat. mit kardiovaskul. Erkrank. n. wiederholten Blutspenden: thrombot., vaskul. Komplikationen (routinemäßig. Volumenersatz durchführen). **Warnhinweise:** enthält Phenylalanin, ggf. schädlich b. Pat. m. Phenylketonurie. **Dosierungs- und Anwendungshinweise:** siehe Fach- und Gebrauchsinformation. Verschreibungspflichtig.

cell  pharm

Ein Unternehmen der STADA Arzneimittel AG

Stand der Information: April 2010.

Zulassungsinhaber: STADA Arzneimittel AG, Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel.

Örtlicher Vertreter: cell pharm GmbH, Theodor-Heuss-Str. 52, 61118 Bad Vilbel.

Vergleich von TEA zu CAS vor: Die *SPACE-Studie* (Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients) konnte die Nicht-Unterlegenheit der CAS im Vergleich zur CEA nicht belegen, erbrachte aber auch keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Verfahren. Für den Endpunkt ipsilateraler Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen betrug die Ereignisrate nach Einschluss von 1.200 Patienten 6,8% in der CAS- und 6,3% in der CEA-Gruppe (absolute Differenz 0,5%; 95% CI -1,9% to +2,9%; p=0,09) (*Ringleb PA, Lancet 368: 1239-1247, 2006*).

Die französische *EVA3S* (Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) Studie wurde nach Einschluss von 527 Patienten wegen Sicherheitsproblemen vorzeitig gestoppt. Das relative Risiko für jedweden Schlaganfall oder Tod nach CAS im Vergleich zur CEA war 2,5 (95% CI 1,2-5,1) (*Mas JL, N Engl J Med 355:1660-1671, 2006*).

In *ICSS* (International Carotid Stenting Study) wurden die Daten von 1713 Patienten aus 50 Zentren in Europa, Australien, Neuseeland und Kanada ausgewertet. Es zeigte sich ein periprozedurales Risiko für Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod von 8,5% in der CAS-Gruppe und 5,2% in der Operationsgruppe. Der Unterschied zugunsten der TEA war signifikant (HR 1,69; 1,16-2,45; p=0,006) (*Ederle J, Lancet 375:985-997, 2010*). In 7 Zentren wurde eine CMRT-Substudie mit 231 Patienten durchgeführt, die signifikant ein deutlich häufigeres Auftreten von frischen zerebral-ischämischen Läsionen bei einer Behandlung mit CAS (50%) gegenüber TEA (17%) zeigten (OR 5,21; 95% CI 2,78-9,79; p< 0,0001) (*Bonati LH, Lancet Neurol 9:353-362, 2010*).

Die kürzlich veröffentlichten *CREST-Daten* (Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial) zeigten bei 1321 Patienten aus den USA und Kanada mit symptomatischer Ka-

rotisstenose ein periprozedurales Risiko für jedweden Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod von 6,7% für CAS und 5,4% für TEA. Die Hazard ratio CAS gegenüber TEA zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Verfahren (1,26; 95% CI 0,81-1,96). In der CAS-Gruppe zeigten sich mehr Schlaganfälle, in der OP-Gruppe mehr Herzinfarkte, die Beeinträchtigung der Patienten war durch das Auftreten von Schlaganfällen größer (*Brott TG, N Engl J Med 363:11-23, 2010*).

In allen Studien zeigt sich, dass es nach der periprozeduralen Phase von 30 Tagen unabhängig von der Behandlungsmodalität nur zu sehr wenigen zerebrovaskulären Ereignissen kommt. Derzeit kann aber die Stentangioplastie weiter nicht als Routineverfahren angesehen werden. Übereinstimmend in *SPACE* und *CREST* zeigte sich ein Vorteil bei älteren Patienten (>70 Jahre) für die Operation und bei jüngeren Patienten für die Stentangioplastie. Ursächlich werden hierbei eine erhöhte Kalzifizierung und Schlingelung der Gefäße mit konsekutiver arterio-arterieller Embolisation während der Katheterisierung angenommen.

Da alle klinischen Studien zum CAS Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ausgeschlossen hatten, sind für dieses Kollektiv kaum Daten verfügbar und evidenzbasierte Entscheidungen damit limitiert (*Govindarajan G, Adv Chronic Kidney Dis 15:347-354, 2008*). Probleme in diesem Zusammenhang sind sicher auch bei Durchführung eines CAS die Gefahr eines kontrastmittelinduzierten Nierenversagens bzw. eine erhöhte Blutungsgefahr im Rahmen der passager notwendigen doppelten Thrombozytenaggregationshemmung. Daher ist bei diesen Patienten eine interdisziplinäre Abstimmung unter Einbeziehung von Nephrologen, Neurologen, Gefäßchirurgen, Interventionalisten und Anästhesisten zu empfehlen, um das individuell sicherste Therapieverfahren auszuwählen.

### Zusammenfassung

Etwa 20% aller Schlaganfälle werden durch Stenosen der extrakraniellen Gefäße verursacht. Vor allem bei symptomatischen Stenosen - in geringerem Ausmaß auch bei asymptomatischen Stenosen - kann eine Risikoreduktion durch Beseitigung höhergradiger Stenosen erreicht werden. Aktuell bleibt neben der medikamentösen Optimierung der vaskulären Risikofaktoren weiterhin die operative Behandlung der Goldstandard zur Therapie symptomatischer Karotisstenosen. Eine Ablösung durch die Stentangioplastie ist auch nach Veröffentlichung der aktuellen Daten von *ICSS* und *CREST* nicht gerechtfertigt. Die verbreitet durchgeführte endovaskuläre Behandlung von asymptomatischen Karotisstenosen ist nicht evidenzbasiert. Es ist somit sinnvoll, die Behandlung von Patienten mit CAS im Rahmen randomisierter Studien (z. B. *SPACE-2*) durchzuführen. Da Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz aus den Studien zur Behandlung von Karotisstenosen ausgeschlossen wurden, gibt es zu diesem Kollektiv nur wenige Daten. Die Einstellung der zerebrovaskulären Risikofaktoren erscheint vor dem Hintergrund eines erhöhten Schlaganfallrisikos bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz umso wichtiger. Zu beachten ist jedoch, dass es bei Dialysepatienten Hinweise auf zumindest einen geringeren Benefit durch Statingabe gibt. In der Entscheidungsfindung bzgl. einer operativen Therapie bei Karotisstenosen sind die erhöhte perioperative Mortalität und Morbidität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu beachten und eine interdisziplinäre Abstimmung zu empfehlen.

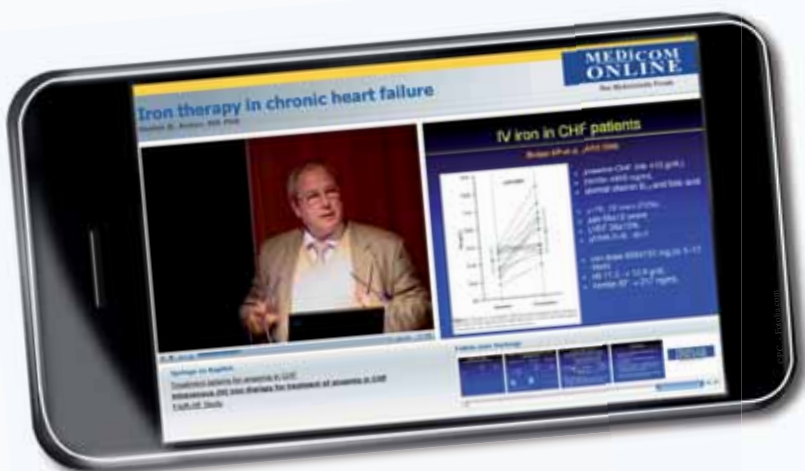
**Dr. Tilman Reiff, Dr. Peter A. Ringleb, Prof. Dr. Dr. Werner Hacke**  
Neurologische Universitätsklinik  
Heidelberg  
tilman.reiff@med.uni-heidelberg.de

**MEDiCOM  
ONLINE**

# Das medizinische Videoportal

## Fachsymposien:

1. Neueste WISSENSCHAFTLICHE Informationen
2. BEQUEME Fortbildungsmöglichkeit
3. Rund um die Uhr, SCHNELL und kostenlos



Auch für SmartPhones.

**Versäumen Sie keinen Vortrag! Jetzt einloggen:**



# NEU

+kostenlos

## Iron therapy in chronic heart failure

Stefan D. Anker, MD PhD

MEDICOM ONLINE  
Das Medizinische Forum



### IV iron in CHF patients

Bolger AP et al. JACC 2006

- Anaemic CHF (Hb  $\leq 12$  g/dL)
- Ferritin  $\leq 400$  ng/mL
- Normal vitamin B<sub>12</sub> and folic acid
- n=16, 12 men (75%)
- Age  $68 \pm 12$  years
- LVEF  $26 \pm 13\%$
- NYHA II-9, III-7
- Iron dose  $950 \pm 137$  mg (in 5-17 days)
- Hb  $11.2 \rightarrow 12.6$  g/dL
- Ferritin  $87 \rightarrow 217$  ng/mL

Folien zum Vortrag:

Springe zu Kapitel:  
[Treatment options for anaemia in CHF](#)  
[Intravenous \(IV\) iron therapy for treatment of anaemia in CHF](#)  
[FAIR-HF Study](#)

### Alle Beiträge

- [Iron therapy in chronic heart failure](#)  
Stefan D Anker, MD PhD
- [Iron metabolism in heart failure](#)  
Piotr Ponikowski, MD, PhD, FESC
- [Anaemia and iron deficiency in heart failure](#)  
Helmut Drexler MD

### Service

- ➔ Beitrag weiterempfehlen
- ➔ verwandte Themen im Print
- ➔ Download für Smartphones
- ➔ weitere Informationen zum Vortrag

# Akutes Nierenversagen und das „urämische Gedächtnis“: Nachher ist nichts mehr so wie vorher!

## Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease.

Lo LJ, Go AS, Chertow GM et al.

Kidney Int 76:893-899, 2009

Department of Medicine, University of California, San Francisco, 94143-0532, USA.

To determine whether acute renal failure (ARF) increases the long-term risk of progressive chronic kidney disease (CKD), we studied the outcome of patients whose initial kidney function was normal or near normal but who had an episode of dialysis-requiring ARF and did not develop end-stage renal disease within 30 days following hospital discharge.

The study encompassed 556,090 adult members of Kaiser Permanente of Northern California hospitalized over an 8 year period, who had pre-admission estimated glomerular filtration rates (eGFR) equi-

valent to or greater than 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and who survived hospitalization. After controlling for potential confounders such as baseline level of eGFR and diabetes status, dialysis-requiring ARF was independently associated with a 28-fold increase in the risk of developing stage 4 or 5 CKD and more than a twofold increased risk of death. Our study shows that in a large, community-based cohort of patients with pre-existing normal or near normal kidney function, an episode of dialysis-requiring ARF was a strong independent risk factor for a long-term risk of progressive CKD and mortality.

Bis vor wenigen Jahren bestand ein Dogma in der Beurteilung des akuten Nierenversagens (ANV/AKI) in der Auffassung, dass - wenn ein Patient die ein ANV auslösende Grundkrankheit überlebt - sich die Nierenfunktion (weitgehend) wieder erholt und nachher alles so ist wie vorher.

Inzwischen ist durch verschiedenste Studien belegt worden und damit allgemein anerkannt, dass die „renale Prognose“ nach einem ANV keineswegs so gut ist, wie zunächst angenommen, dass bei einem relevanten Teil der Patienten eine bleibende Nierenschädigung zu beobachten ist (Bagshaw SM, *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:544; Wald R, *JAMA* 2009; 302:1179). Der Anteil dieser Patienten kann je nach Studie zwischen 5 bis 20% der Fälle von ANV betragen. Als wichtigste Risikofaktoren für eine chronische Nierenschädigung wurden das Alter, Begleiterkrankungen und eine vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung identifiziert.

Nach dieser neuen Studie von Lo et al. hatten Patienten mit einem dialysepflichtigen ANV ein um das 28-fache erhöhtes Risiko, ein chronisches Nierenversagen der Stadien 4 oder 5 zu entwickeln (Lo LJ, *Kidney Int* 2009; 76:893) (Abb. 1). Eine weitere Analyse dieser Datenbasis von Hsu und Mitarbeitern hat gezeigt, dass die Überlebensrate von Patienten mit chronischem Nierenversagen, die ein akut-auf-chronisches ANV erlitten, drastisch verkürzt war (Hsu C-Y, *Clin JASN* 2009; 4:891) (Abb. 2).

Die Bedeutung von Langzeitfolgen eines ANV wurde in den letzten Monaten durch eine Reihe neuer Untersuchungen unterstrichen, die übereinstimmend zeigten, dass das ANV in einer beträchtlichen Zahl von Patienten nicht nur für die Niere selbst schwerwiegende Folgen zeitigt, sondern - und das ist entscheidend - auch unabhängig von der Erholung der Nierenfunktion massive negative Auswirkungen auf den wei-

teren Lebensverlauf und die Langzeitprognose hat. Das ANV ist damit nicht nur, wie ebenfalls in den letzten Jahren klar geworden ist, eine wesentliche Determinante der Kurzzeitprognose (Metnitz PGH, *Crit Care Med* 2002; 30:2051), sondern übt einen schwerwiegenden Einfluss auf die Langzeitmorbidity und -mortality aus.

Wie wohl den meisten aus der klinischen Erfahrung offensichtlich, ist eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz der wesentlichste Risikofaktor für eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion nach einem ANV. Bezüglich dieser Auswirkungen eines ANV auf die Niere selbst interessant sind tierexperimentelle Studien, in denen nachgewiesen wurde, dass ein ischämischer Insult bei einer vorgeschädigten Niere wesentlich ausgeprägtere Folgen zeitigt als auf eine gesunde Niere. So haben Kelly und Mitarbeiter gezeigt, dass bei adipösen/diabetischen Ratten eine re-

nale Ischämie zu einer Augmentation der inflammatorischen Reaktion und akzelerierten Progression des Nierenversagens führt (Kelly KJ, *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297:F923). Die Autoren haben diesen Sachverhalt als „postischämisches inflammatorisches Syndrom“ bezeichnet und als kritischen Faktor in der Progression einer diabetischen Nephropathie identifiziert. Ähnliche Mechanismen gelten sicherlich auch für andere Formen des akut-auf-chronischen Nierenversagens.

Diese Befunde sind klinisch äußerst relevant. Das Durchschnittsalter von nephrologischen Patienten liegt bei über 65 Jahren. Wenige Menschen in diesem Alter sind „nieren-naiv“, die meisten haben Begleiterkrankungen, wie Diabetes mellitus oder Hypertonie, die die Nierenfunktion beeinflussen. Die meisten Patienten haben also eine chronische Schädigung, die die Nieren gegenüber einem akuten zusätzlichen Insult besonders empfindlich machen und zu einer augmentierten (inflammatorischen?) Reaktion und beschleunigten Progression des Nierenversagens führt.

Dieses Faktum eröffnet interessante Perspektiven für neue therapeutische Ansätze, um die Progression des Nierenversagens nach einem akuten Ereignis zu verzögern. Bislang stehen wir dabei sicherlich am Anfang; antiinflammatorische Strategien sind wohl am vielversprechendsten. Ebenfalls von Kelly et al. wurde tierexperimentell versucht, durch Hemmung der Inflammation mit Mycophenolat Mofetil die renale Schädigung nach einer Ischämie zu vermindern. Im Modell der adipösen/diabetischen Ratten hat diese Therapie zu einer Verminderung der Inflammationsreaktion, der interstitiellen Fibrose und der Entstehung von mikrovaskulären Veränderungen geführt und damit langfristig die Nierenfunktion verbessert (Kelly KJ, *NDT* 2010, *e-pub*).

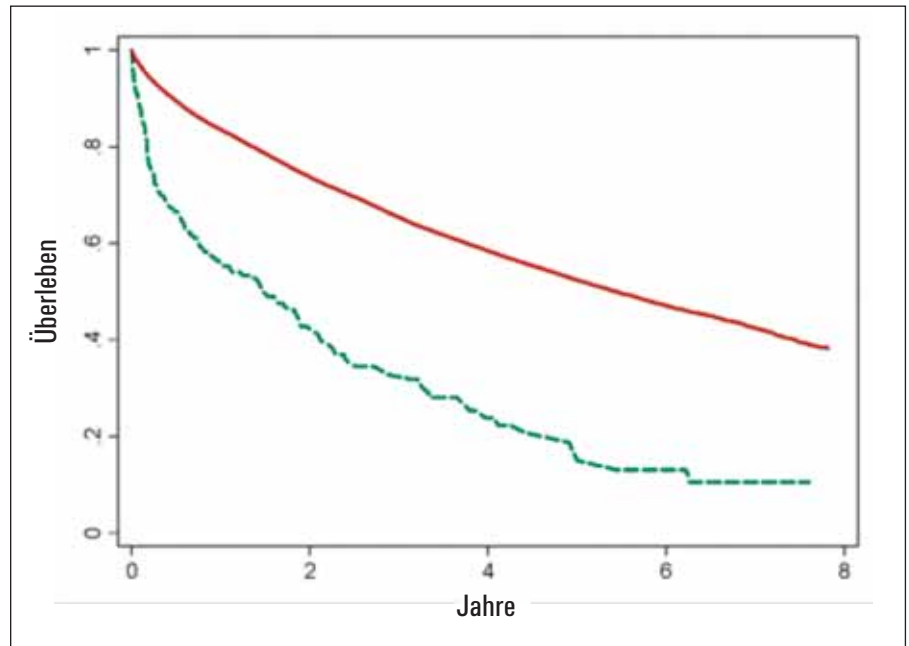


Abb 1: Langzeit-Überleben (ohne Tod bzw. ESRD) von Patienten mit CKD, die nicht innerhalb von 30 Tagen nach Spitalentlassung verstorben waren oder ein ESRD entwickelt hatten (modifiziert nach Hsu CY, *Clin JASN* 2009; 4:89).

Grüne Linie: Patienten mit (n = 213), rote Linie: Patienten ohne akut-auf-chronisches Nierenversagen (n = 34,721).

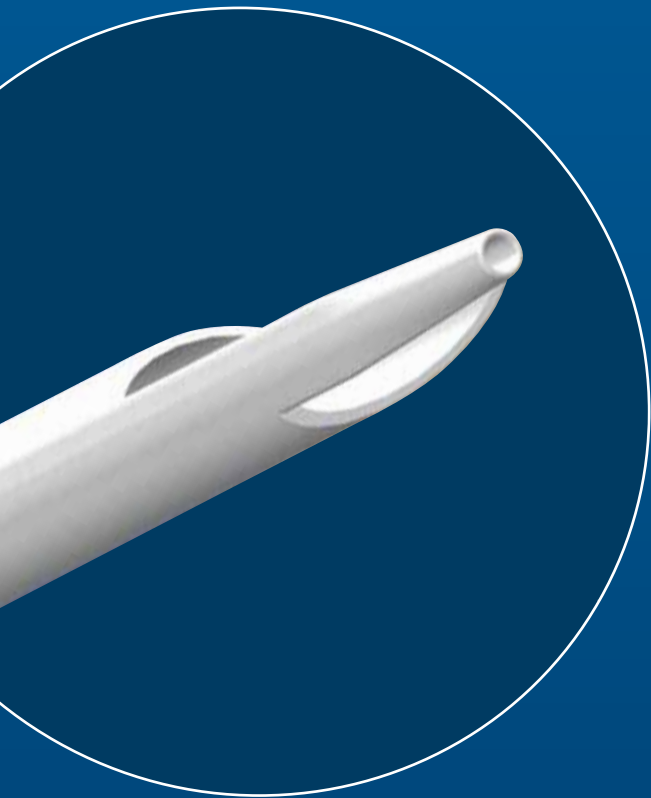
Verschiedenste neuere Studien haben inzwischen gezeigt, dass die Langzeitprognose nach einem Krankenhausaufenthalt, bei dem ein ANV aufgetreten war, wesentlich schlechter ist, als bei Patienten, die kein ANV durchgemacht hatten - und zwar unabhängig davon, ob sich die Niere (vollständig) erholt hat oder nicht (z. B. Coca SG, *Am J Kidney Dis* 2009; 53:961). War man vielfach der Meinung, dass nur schwere Formen des ANV diese negativen Auswirkungen zeitigen, zeigt eine neue Studie aus Boston, dass auch bei Patienten mit leichteren Stadien des ANV schwere Folgen zu beobachten sind. Patienten mit einem niedrigen AKIN-Stadium 1 oder Stadium 2 hatten eine ähnlich schlechte Langzeitprognose wie jene, die dialysiert werden mussten (Lafrance J-P, *JASN* 2010; 21:345).

Ein ANV hat also nicht nur Folgen für die Niere selbst, sondern führt zu einer Verschlechterung der Langzeitprognose der betroffenen Patienten. Wie kürzlich von Murugan und Mitarbeitern eindrucksvoll gezeigt, haben Patienten mit

einer ambulant erworbenem Pneumonie, die ein ANV erlitten hatten, nach der Krankenhausaufenthaltes auch nach Erholung der Nierenfunktion eine wesentlich schlechtere Prognose als Patienten ohne ANV während des Krankenhausaufenthaltes. Die Langzeitmortalität korrelierte dabei mit dem Stadium des ANV (AKIN 1-2-3) (Murugan R, *Kidney Int* 2010; 77:527). Dieser negative Effekt auf die Prognose war unabhängig von Grundkrankheit, vom Alter oder begleitenden Komorbiditäten.

Dieser von der Nierenfunktion unabhängige negative Effekt eines ANV auf die Langzeitprognose wurde von Hostetter und Mitarbeitern in einem begleitenden Editorial als „urämisches Gedächtnis“ bezeichnet. In Analogie zum „hyperglykämischen Gedächtnis“, wo eine auch kurzdauernde Hyperglykämie zu massiven langdauernden Änderungen der Genexpression und inflammatorischen Reaktionen führt, soll dieser Terminus all jene pathophysiologischen Faktoren umfassen, die den weiteren Krankheitsverlauf eines Patienten nach einem

# DIE NEUE SPITZE IN DER AKUT-DIALYSE



- 13 French Highflow-Dreilumen-Dialysekatheter
- Große Innenlumen ermöglichen hohe Blutflüsse
- Knickstabiler Nitinol-Seldinger-Draht
- In den Längen 15, 17.5, 20 und 25 cm
- Das thermosensitive Katheterschaftmaterial aus Polyurethan wird bei Erreichen der Körpertemperatur weicher und verringert damit die Gefahr von Gefäßwandverletzungen ohne die Stabilität des Lumens zu verlieren
- Lieferbar als komplettes Katheterset



Deutschland: Langer Brauck 15 · D-58640 Iserlohn · Telefon +49 2371 9763-0 · Telefax +49 2371 44919 · Email: [info@akut-dialyse.de](mailto:info@akut-dialyse.de)  
Österreich: Theresiengasse 11 · A-1180 Wien · Telefon +43 1 4030858-0 · Telefax: +43 1 4030858-18 · Email: [info@akut-dialyse.at](mailto:info@akut-dialyse.at)  
Internet: [www.akut-dialyse.de](http://www.akut-dialyse.de)

**Achim Schulz-Lauterbach**  
Vertrieb medizinischer Produkte GmbH

**VMP**

ANV negativ beeinflussen können (*Golestaneh L, Kidney Int 2009; 76:813*). Die Inzidenz des ANV ist schon seit vielen Jahren stetig im Zunehmen begriffen. Dies gilt sowohl für im Krankenhaus aquirierte Formen, die die weitest größte Gruppe ausmachen (*Xue JL, JASN 2006; 17:1135*) als auch - wie kürzlich gezeigt - für ambulant erworbene Fälle (*Hsu Y, Kidney Int 2007; 72:208*). Die gesundheitspolitischen Dimensionen dieser negativen Auswirkungen eines ANV sind damit kaum zu überschätzen. In den USA ist das ANV bzw. das akut-auf-chronische ANV zur dritt wichtigsten Ursache eines terminalen Nierenversagens (ESRD) geworden. Das ANV ist damit eine wichtige Ursache der „Epidemie des terminalen Nierenversagens“, die in den meisten Staaten zu beobachten ist.

Ein ANV ist also eine Katastrophe für den Patienten, nicht nur für Krankheitsverlauf und Prognose im Krankenhaus, sondern auch nach der Entlassung. Nachher ist nichts mehr so wie vorher!

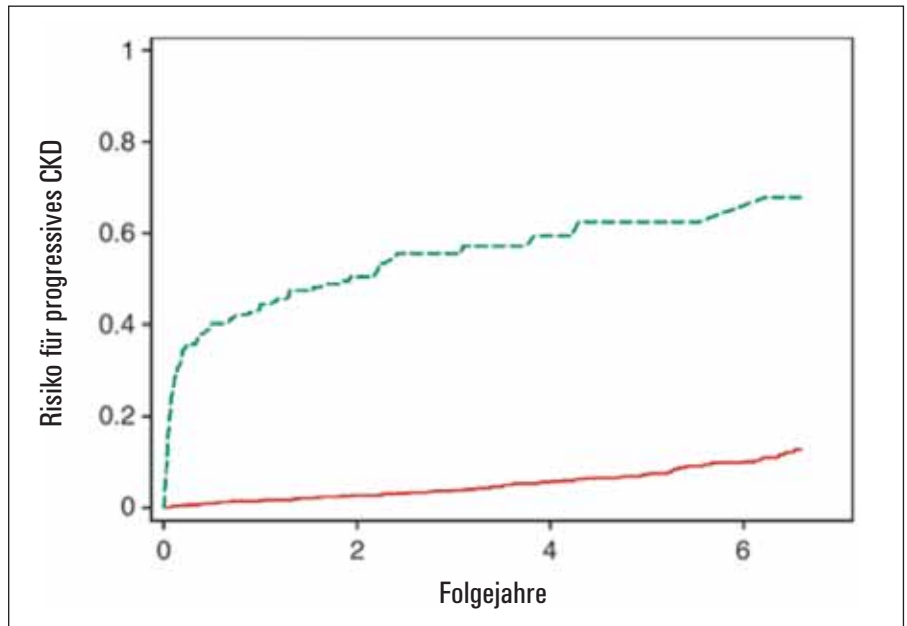


Abb 2: Kaplan-Meier-Diagramm des Langzeit-Risikos für ein progressives chronisches Nierenversagen (CKD-Stadium 4 oder höher) von Patienten, die ein ANV erlitten (grüne Linie) oder nicht erlitten hatten (rote Linie) (modifiziert nach *Lo LJ, Kidney Int 2009; 76:893*).

**Prof. Dr. Wilfred Druml**

Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse  
Medizinische Universität Wien  
wilfred.druml@meduniwien.ac.at

## IMPRESSUM

### Herausgeber:

Gesellschaft für Nephrologie, c/o Abteilung für Nephrologie, Klinik für Innere Medizin III,  
Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien

**Erscheinungsort:** Wien, **Verbreitung:** Deutschland - Österreich - Schweiz

### Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. Th. Benzing, Köln, Prof. Dr. W. Druml, Wien, Prof. Dr. K.-U. Eckardt, Erlangen-Nürnberg, Prof. Dr. W. Fassbinder, Fulda, Prof. Dr. J. Floege, Aachen, Prof. Dr. F. Frey, Bern, Prof. Dr. H. Geiger, Frankfurt, Prof. Dr. M. Girndt, Halle, Prof. Dr. B. Grabensee, Düsseldorf, Prof. H. Haller, Hannover, Prof. Dr. Dr. W. H. Hörl, Wien, Prof. Dr. D. Kerjaschki, Wien, Prof. Dr. H. Köhler, Homburg/Saar, Prof. Dr. K. Kühn, Karlsruhe, Prof. Dr. A. Kurtz, Regensburg, Prof. Dr. F. Lang, Tübingen, Prof. Dr. J. Mann, München, Prof. Dr. G. Mayer, Innsbruck, Prof. Dr. M. Mihatsch, Basel, Prof. Dr. G. A. Müller, Göttingen, Prof. Dr. H. Murer, Zürich, Prof. Dr. R. Oberbauer, Wien, Prof. Dr. H. Pavenstädt, Münster, Prof. Dr. J. Pfeilschifter, Frankfurt, Prof. Dr. E. Ritz, Heidelberg, Prof. Dr. B. Rossier, Lausanne, Prof. Dr. D. Schlöndorff, München, Prof. Dr. J. Steiger, Basel, Prof. Dr. C. Wanner, Würzburg, Prof. Dr. G. Wolf, Jena, Prof. W. Zidek, Berlin

Der Inhalt namentlich gekennzeichnete Beiträge spiegelt die Meinung der Verfasser wider und muss nicht mit jener der Redaktion und dem Verlag übereinstimmen. Bei Beiträgen mit der Kennzeichnung Pharma- bzw. Med. Tech.-Forum haftet für den Inhalt der Auftraggeber (Wirtschaft).

### Ziele der NEPHRO-News:

Diskussionsforum und Informationen zu aktuellen Themen der klinischen Nephrologie und Hypertensiologie für Nephrologen, nephrologisch interessierte Krankenhausärzte, aber auch niedergelassene Internisten und Allgemeinmediziner.

### Kommentare und Zuschriften erbeten an:

Abteilung für Nephrologie, Klinik für Innere Medizin III, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien

Fax: +43 (1) 40400 4392, E-Mail: walter.hoerl@meduniwien.ac.at

Heftpreis: € 10,-, Jahresabonnement: € 60,-

### Copyright & allgemeine Hinweise:

Mit der Annahme eines Beitrags zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Nutzungsrechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung und Verbreitung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren sowie im Internet. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

### Verleger/Anzeigen:

Medicom Verlags GmbH, Koloman-Wallisch-Platz 12, Postfach 1, A-8600 Bruck/Mur, Tel.: +43/3862/56 400-0, Fax: +43/3862/56 400-16  
Medicom Schweiz Verlags GmbH, Baarerstrasse 86a, CH-6300 Zug, E-Mail: office@medicom.cc, Nephro-News-Archiv unter: www.medicom.cc



# Erfahrung gibt die Richtung vor.

Das erste Epo – mit der längsten Erfahrung.<sup>1</sup>  
Erfolgreich bewährt.<sup>2</sup> Stets aktuell.

Schon immer wegweisend.



1 Erstzulassung: 11. November 1988 2 Macdougall IC. Novel Erythropoiesis-Stimulating Agents: A New Era in Anemia Management. Clin J Am Soc Nephrol 2007; epub.

## Verschreibungsinformationen

**ERYPO® FS 1000 I.E./0,5 ml, 2000 I.E./0,5 ml, 3000 I.E./0,3 ml, 4000 I.E./0,4 ml, 10 000 I.E./ml, 40 000 I.E./ml**, Injektionslösung in Fertigspritzen. **Wirkstoff:** Epoetin alfa. **Zusammensetzung:** 1 Fertigspr. ERYPO® FS 1000/2000/3000/4000 enth. 1000/2000/3000/4000 I.E. entspr. 8,4/16,8/25,2/33,6 µg Epoetin alfa, 1 Fertigspr. ERYPO® FS 10000 enth. 5000 I.E./0,5 ml, 6000 I.E./0,6 ml, 8000 I.E./0,8 ml, 10000 I.E./ml entspr. 42,0/50,4/67,2/84,0 µg Epoetin alfa, 1 Fertigspr. ERYPO® FS 40000 enth. 20000 I.E./0,5 ml, 30000 I.E./0,75 ml, 40000 I.E./ml entspr. 168/252/336 µg Epoetin alfa, gentechn. hergestellt aus Ovarialzellen d. chin. Hamsters, Zelllinie CHO-K1. Sonst. Bestandt.: Natriummono- und Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbit 80, Glycerin, Wasser für Injektionszwecke. **Anw.geb.:** ERYPO® FS 1000, 2000, 3000, 4000, 10000: Anämie b. chron. Nierenvers. b. Hämodialys.-Pat. (Erw. u. Kdr.) u. b. Peritonealdialys.-Pat. (Erw.). Schw. sympt. renale Anämie b. Erw. m. Niereninsuff., d. noch nicht dialysepflichtig sind. ERYPO® FS 1000, 2000, 3000, 4000, 10000, 40000: Anämie u. Redukt. d. Transfusionsbedarfs b. Erw. m. solid. Tumoren, malign. Lymph. u. multipl. Myelom unter Chemother. u. b. denen d. Risiko einer Transfus. aufgr. d. Allgemeinzust. (z.B. kardiovask. Status, vorbest. Anämie b. Beginn d. Chemother.) besteht. Steiger. d. autol. Blutgew. b. Pat. in Spendeprgr. zur Vermeid. v. Fremdblutkons.; Anw. gegenüb. d. Risiko thromboemb. Ereignisse abwägen, nur b. Pat. m. mittelschw. Anämie (Hb 10–13 g/dl [6,21–8,07 mmol/l], kein Eisenmangel), falls Blutgew. Maßn. nicht verfügb. od. unzureich., oder b. gepl. groß. Operat. m. großem Blutvolumenersatz (≥ 4 Einheit. Blut b. Frauen od. ≥ 5 Einheit. b. Männern). Redukt. v. Fremdblut vor großem orthopäd. Eingriff b. Erw. ohne Eisenmangel m. hohem Risiko v. Transfusionskomplik.; nur b. Pat. m. mittelschw. Anämie (z.B. Hb 10–13 g/dl) u. erwart. Blutverlust v. 900–1800 ml, d. nicht an autol. Blutspendeprgr. teilnehmen. ERYPO FS® 40000 I.E./ml: Zur Anw. b. Erw. **Gegenanz:** Pat., d. unter irgendeinem Erythropoetin an Erythroblastopenie erkrankt, sollten kein ERYPO® od. and. Erythropoetin erhalten. Unkontr. Hypertonie. Überempfg. gg. d. Wirkstoff od. einen der Hilfsstoffe. Chirurg. Pat. ohne adäqu. Thromboseprophyl. Alle Gegenanz. die b. autologem Blutspendeprgr. beacht. werden müssen, sind ebenf. zu berücksicht.. Bei Pat., d. für elektiv. orthopäd. Eingriff vorges. sind, u. d. nicht an autolog. Blutspendeprgr. teiln. können, nicht anw. b. folg. Vor-, Begleit- od. Grunderkr.: schw. koronare Herzkr., periph. art. Verschlusskrankh., vask. Erkr. d. Karotiden od. zerebrovask. Erkr., kürzli. Herzinf. od. zerebrovask. Ereignis. **Warnhinw. u. Vors.mäßn.:** Regelmäß. Blutbildkontr. (Hb, Thrombozytenwerte) durchführen. B. Pat. m. chron. Niereninsuff. u. termin. Nierenvers. sow. b. Tumopat. regelm. Hb-Bestimmg. durchf. bis stab. Hb-Wert erreicht wurde, diesen in regelm. Abst. überprüfen. Aufgr. potent. erhöht. Risiko thromboembol. Ereign. u. tödl. Ausgang, wenn Pat. b. Hb-Spiegeln üb. d. Zielwert für d. zu bhdl. Indik. behandelt werden, b. allen Pat. engmaschige Überw. d. Hb-Spiegel. Bei Pat. m. chron. Nierenvers. sollte d. Hb-Erhalt.konz. d. Obergrenze d. Hb-Zielkonz. nicht überschreiten. In klin. Studien wurde e. erhöhtes Risiko hinsichtl. Tod u. schwerwieg. kardiovask. Ereign. beob., wenn d. Erythropoese stimulier. Wirkst. üb. e. Hb-Zielwert > 12 g/dl gegeben wurden. Abh. von d. individ. klin. Situat. kann e. Bluttransfus. vorzuziehen sein. Pat. sollen nur unter geeign. Überw. v. einem ESA auf ein anderes umgestellt werden. B. Hämodialysepat. wird e. frühzeit. Shuntkorrektur u. Thromboseprophyl. durch Verabr. v. z.B. Acetylsalicylsäure empf. **Erythroblastopenie:** B. Pat. m. chron. Nierenvers., denen ERYPO® subkutan verabr. wird, regelmäß. Kontrollen hinsichtl. e. Wirkverlustes, definiert als Nicht- od. vermind. Ansprechen e. ERYPO®-Therapie b. Pat., d. zuvor auf d. Therapie angesprochen haben, durchführen. Dieses zeigt sich durch e. anhalt. Vermind. d. Hb-Werte trotz Steigerung d. ERYPO®-Dosis. Bei erhöh. od. steig. Kaliumwert Unterb. d. Ther. bis Kaliumwerte im Normber. empfohlen. Wie b. allen Wachstumsf. gibt es Bedenken, dass Epoetine d. Wachstum v. Tumoren anregen können. In mehr. kontr. Studien zeigten Epoetine keine Verbesserung d. Gesamtüberleb. od. e. Risikovermind. e. Tumorprogr. b. Pat. m. tumorasso. Anämie. Wg. erhöh. Inzidenz v. thrombot., vask. Ereignissen vorsichtige Nutzen-Risikoabwägung bei erhöh. Risiko für TVE. B. Pat., d. für elektiv. orthopäd. Eingriff vorges. sind, u. d. nicht an autolog. Blutspendeprgr. teiln. können wg. erhöh. Risiko f. thromb./vask. Erkr., spezielle Vors.mäßnahmen b. Disposition für tiefe Venenthrombose notw. (z.B. Thromboseprophylaxe), bei Pat. m. Ausgangs-Hb > 13 g/dl nicht anwenden. Es liegen keine ausreich. u. gut kontroll. Studien b. Schwang. vor. Untersuch. i. Tiermodell zeigten e. Reprodukt.toxizität. B. Schwang. m. chron. Nierenversagen nur anw., wenn mögl. Nutzen d. mögl. Risiko für d. Fötus rechtfertigt. Bei schwang. od. still. Pat., d. an autologem Blutspendeprgr. teilnehmen, ERYPO® nicht anw. **Vorsicht bei:** Unbehandl., unzureich. behand. od. schlecht einstellb. Bluthochdruck; falls nicht kontrollierbar, Bhdlg. beenden. **Vorsicht b. Epilepsie und chron. Leberinsuffizienz.** Sehr selten Entwickl. od. Exazerbat. e. Porphyrie, daher vorsicht. Anw. v. Epoetin alfa b. Pat. m. Porphyrie. Falls eine anti-Erythropoetin, antikörpervermitt. PRCA vermutet wird, ERYPO® sofort absetzen. D. Anw. v. ERYPO® kann b. Dopinkontr. zu positiven Ergeb. führen. D. Missbrauch durch Gesunde (z.B. für Dopingszw.) kann zu e. übermäß. Anstieg d. Hb-Wertes führen. Dies ist m. d. Risiko lebensbedroh. Komplikat. d. Herz-Kreislauf-Syst. (Thromboserisiko durch Hämokonzentr. b. Polyglobulie) verbunden. Enth. Natriummono-, dihydrogenphosphat-Dihydrat u. Natriumchlorid. Packungsbeil. beachten. **Nebenw.:** Allg.: B. Tumopat. u. b. Pat. m. chron. Nierenvers. am häufigst. dosisabh. Bluthochdruck od. Verschlecht. e. bereits besteh. Hypertonie. Andere häufige Nebenwirk. aus klin. Studien m. Epoetin alfa: tiefe Venenthromb., Lungenart.embolie, Krampfanf., Diarrhö, Übelk., Kopfschm., Influenza-ähn. Sympt., Fieber, Rash u. Erbl. Influenza-ähn. Sympt. einschli. Kopf-, Gelenk-, Muskelschmerzen u. Fieber bes. zu Ther.beginn mögl.. Die häufig. können in Abhängigk. v. d. Indik. variieren (s.u.). Schwerwieg. Nebenwirk. beinhalt. venöse u. arter. Thromb. u. Embolien (einschl. einig. Fälle m. tödl. Ausgang), wie z.B. tiefe Venenthromb., Lungenart.embolie, art. Thromb. (einschl. Myokardinf. u. Myokardischäm.), Retinathromb. u. Shuntthromb. (einschl. Dialysevorricht.). Des Weit. zerebr. Durchblut.störg. (einschl. Hirninf. u. Hirnblutg.) u. transient. ischäm. Attacken. Aneurysmen. Überempf.reakt., einschli. Fälle v. Rash, Urtik., anaphylakt. Reakt. u. angio-neurot. Ödem. Hyperten. Krisen m. Enzephalop. u. Krampfanf., sind währ. Epoetin-alfa-Ther. auch b. Pat. m. zuvor norm. od. niedr. Blutdr. aufgetr., daher bes. Aufmerksamk. f. plötzl. auftr., stech., migräneart. Kopfschm. als mögl. Warnsign. Sehr selten anti-körpervermitt. Erythroblastopenie in < 1/10.000 Fällen/Pat.jahr nach monate- bis jahrelanger Bhdlg. Nebenwirk. b. ≥ 0,2% der m. ERYPO® bhdl. Pat. dies. Prüfungen, aus zus. klin. Prüf. u. n. Vermarkt. sind n. Syst.organklasse u. Häufigk. aufgelistet: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentl. (≥ 1/1.000 bis < 1/100), nicht bek. (Häufigk. aufgr. d. verfügb. Daten nicht abschätzbar). **Blut u. Lymphsyst.:** Gelegentl.: Thrombozythämie. Nicht bek.: Erythropoetin-Antikörpervermitt. Erythroblastopenie<sup>1</sup>, Thrombozyth. (Pat. m. chron. Nierenvers.), **immunsyst.:** Nicht bek.: Anaphylakt. Reakt., Überempfg., **Nervensyst.:** Sehr häufig: Kopfschm. (Tumopat.), Häufig: Krampfanf. (Pat. m. chron. Nierenvers.), Kopfschm. (Pat. m. chron. Nierenvers.), Gelegentl.: Hirnblut<sup>2</sup>, Krampfanf. (Tumopat.). Nicht bek.: zerebrovask. Durchblut.störg.<sup>3</sup>, hyperten. Enzephal., trans. ischäm. Att. **Augenerkr.:** Nicht bek.: Retinathromb., **Gefäßberk.:** Häufig: tiefe Venenthromb. (Tumopat.),<sup>4</sup> Hyper-t. Nicht bek.: tiefe Venenthromb., (Pat. m. chron. Niereninsuff.), art. Thromb., hyperten. Krise. **Atemw., Brusttraum u. Mediastinum:** Häufig: Lungenart.emb.<sup>2</sup> (Tumopat.). Nicht bek.: Lungenart.emb.<sup>2</sup> (Pat. m. chron. Niereninsuff.). **Gastrointest.trakt:** Sehr häufig: Übelk., Häufig: Diarrhö (Tumopat.), Erbr., Gelegentl.: Diarrhö (Pat. m. chron. Nierenvers.), **Haut u. Unterhautzellgew.:** Häufig: Rash. Nicht bek.: Angio-neurot. Ödem, Urtik., **Skelettmusk., Bindegewebs- u. Knochenerkr.:** Sehr häufig: Gelenkschm. (Pat. m. chron. Nierenvers.), Häufig: Gelenkschm. (Tumopat.), Gelegentl.: Muskelschm. (Tumopat.). Nicht bek.: Muskelschm. (Pat. m. chron. Nierenvers.), **Kongenit., famil. u. genet. Erkr.:** Nicht bek.: Porphyrie, **Allg. Erkr. u. Beschw. a. Verabr.ort:** Sehr häufig: Fieber (Tumopat.), Influenza-ähn. Sympt. (Pat. m. chron. Nierenvers.), Häufig: Influenza-ähn. Sympt. (Tumopat.), Nicht bek.: unzureich. Wirksamk.; periph. Ödem; Fieber (Pat. m. chron. Nierenvers.), Reakt. a. d. Injekt.stelle. **Untersuch.:** Nicht bek.: Anti-Erythropoetin-Antikörperpositiv<sup>1</sup>, **Verletz., Vergift. u. durch Eingr. bed. Komplikat.:** Häufig: Shuntthromb. inkl. Dialysevorricht. (Pat. m. chron. Nierenvers.), Häufigk. anh. v. klin. Studien nicht zu bestimmen. <sup>1</sup>Inkl. Fälle m. tödl. Ausgang. **Stand d. Inform.:** 04/2009. Verschreibungspflichtig. **JANSSEN-CILAG GmbH**, 41457 Neuss.

# EU Projekt SysKid – Systems Biology towards Novel Chronic Kidney Disease Diagnosis and Treatment

## SysKid – ein integrativer Ansatz

Am 1. Jänner dieses Jahres wurde das Forschungsprojekt „SysKid“, ein Akronym für „Systems Biology towards Novel Chronic Kidney Disease Diagnosis and Treatment“, gestartet. Bei dieser Initiative handelt es sich um ein multi-nationales, „large scale integrating“ Forschungsprojekt des 7. Rahmenprogramms der Europäischen Union mit einem Projektvolumen von 15.9 Millionen Euro. Das SysKid Konsortium umfasst 25 Forschergruppen aus 15 Ländern, und wurde von Dr. Rainer Oberbauer (*Medizinische Universität Wien*), Dr. Gert Mayer (*Medizinische Universität Innsbruck*) und Dr. Bernd Mayer (*emergentec biodevelopment GmbH, Wien*) initiiert. Letzterer hat mit seiner Firma auch die Koordination von SysKid übernommen.

SysKid setzt auf das Konzept der Systembiologie, einer auf der „Omics revolution“ aufbauenden Forschungsrichtung zur integrativen Analyse des molekularbiologischen Hintergrundes komplexer Erkrankungen: Seit der umfassenden Einführung von Hochdurchsatzverfahren (Omics-Methoden) kann das Muster von Erkrankungen auf Genom-, Transkript-, Protein- und Metabolitenebene erfasst werden. Die Verschneidung dieser Daten unter gleichzeitiger Integration klinischer und epidemiologischer Daten erlaubt in weiterer Folge die präzise Charakterisierung der Pathophysiologie eines klinischen Phänotyps - wie im Falle von SysKid der chronischen Nierenerkrankung. Eckpunkte der Systembiologie im klinischen Kontext der chronischen Nierenerkrankung sind in Abbildung 1 dargestellt.

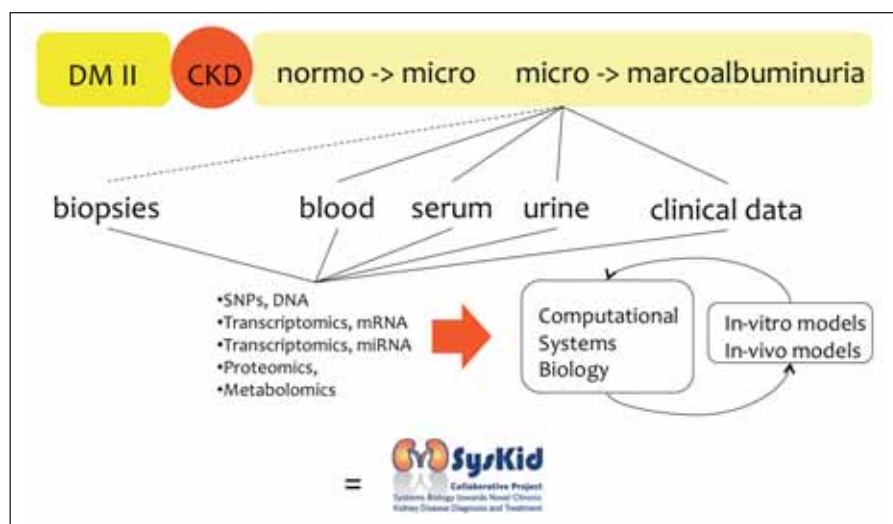


Abb 1: Komponenten von SysKid: Ausgehend von einem klinischen Phänotyp (Frühstadium der chronischen Nierenerkrankung (CKD, hier spezifisch diabetische Nephropathie) wird aus Gewebe, Blut und Harn ein umfassendes Omics repository aufgebaut. Die Integration dieser Daten im Kontext klinischer Daten (Computational Systems Biology) soll Hypothesen zur Beschreibung der Pathophysiologie der Erkrankung liefern – um diese in Modellsystemen (*in vitro* und *in vivo*) und in weiterer Folge im Humansystem zu validieren.

*Folgende zentrale Zielsetzungen sind seitens des SysKid Konsortiums festgelegt:*

1. Identifikation von Personen ‚at risk‘ für die Entwicklung von chronischer Nierenerkrankung unter Verwendung von epidemiologischen und molekularbiologischen Werkzeugen.
2. Ein verbessertes Verständnis der molekularen Grundlage der Frühstadien der Erkrankung, um daraus verbesserte Biomarker abzuleiten.
3. Entwicklung von neuen diagnostischen und therapeutischen Werkzeugen, um das Fortschreiten der Erkrankung zu erkennen und entsprechend gegenzusteuern.
4. Präklinische Verifikation von neuen Therapieansätzen und klinische Validierung von neuen diagnostischen und prognostischen Biomarkern.

Auf Grund der technologischen Spezialisierung und Komplexität kann die

ser Forschungszugang nur in Teams umgesetzt werden, um die Omics Komponenten, molekularbiologische Validierungstechniken, klinische Expertise, Proben, Statistik und Bioinformatik in definierten klinischen Fragestellungen und Zielsetzungen wie oben angegeben ein- und umzusetzen: Identifikation von Patienten ‚at risk‘ für chronische Nierenerkrankung sowie bei Eintreten des Frühstadiums der Erkrankung eine Abschätzung zum Fortschreiten der Erkrankung (*progression*) – beides wesentliche Parameter zur verbesserten Patientenbetreuung. Umfassendes Verständnis der Molekularbiologie der chronischen Nierenerkrankung verspricht weiters Unterstützung der Prävention als langfristiges Ziel.

Abbildung 2 zeigt die SysKid Arbeitsgruppen, Tabelle 1 listet die Teilnehmer des Konsortiums.

## Klinischer Bedarf

Das Ziel von SysKid ist ein verbessertes Verständnis der Pathophysiologie der frühen Stadien der chronischen Nierenerkrankung, um daraus klinisch-molekularbiologische Modelle, Biomarker und Therapieansätze abzuleiten und zu testen. Die zentrale medizinische Bedeutung dieser Fragestellungen wird aus Tabelle 2 evident. Auch aus gesundheitsökonomischer Sicht bedarf die chronische Nierenerkrankung gesteigerter Erforschung, und eine frühzeitige Erfassung und Therapie von Risikopopulationen könnte eine wesentliche finanzielle Entlastung erbringen, wie in Tabelle 3 dargestellt (*Daten aus Smith, J Am Soc Nephrol 15, 1300–1306, 2004*).

## Stand der Technik, Früherkennung

Chronische Nierenerkrankungen sind oftmals eine Folge von Diabetes und Bluthochdruck (und diese beiden Auslöser sind auch zentraler Fokus von SysKid). Gegenwärtig wird meist das Serumkreatinin als Marker für die Nierenfunktion verwendet, allerdings gelingt es mit diesem Marker nicht, Patienten in frühen Stadien der Nierenerkrankung (CKD Stadium I oder II) sicher zu erfassen. Darüber hinaus erlaubt die Bestimmung des Serumkreatinins im Frühstadium keine Abschätzung der Prognose der Erkrankung. Derzeit gilt in frühen Stadien vor allem das Ausmaß der Albuminurie, besonders wenn diese über 300 mg/Tag liegt, als bester prädiktiver Marker für die Einschätzung der Progression. Allerdings ist der ‚positive predictive value‘ der Albuminurie nicht sehr gut und sollte daher durch ein Panel an neuen Markern ergänzt und verbessert werden. Aus diesen Limitierungen heraus wurde SysKid konzipiert, und wird in einer Reihe von Modulen bis 2014 umgesetzt.

## SysKid Module

### Klinische Proben und Daten

Sowohl für den epidemiologischen als auch experimentellen Teil der Arbeiten



Abb 2: Klinische Forschung, molekulare Forschung, die integrative Komponente aus Epidemiologie und Systembiologie, unterstützt durch Entwicklungspartner aus KMUs und Industrie bilden die Arbeitsgruppen von SysKid. Ein starkes advisory board unterstützt das Projekt.

Tabelle 1: SysKid Konsortium und Gruppenleiter

Institution	Gruppenleiter
<b>Angewandte klinische Forschung</b> Medical University of Innsbruck, Austria Medical University of Silesia, Poland Medical University of Vienna, Austria Semmelweis University, Hungary University Clinics Erlangen, Germany University Medical Center Groningen, The Netherlands University of Glasgow, UK	Gert Mayer Andrzej Wiecek Rainer Oberbauer Laszlo Rosival Johannes Mann Dick de Zeeuw Alan Jardine
<b>Molekulare Forschung</b> Bellvitge Institute for Biomedical Research, Spain Charite Universitätsmedizin Berlin, Germany Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Italy Medical University of Innsbruck, Austria Saarland University Medical Center, Germany University College Dublin, Ireland	Josep Grinyo Duska Dragun, Joachim Jankowski Carlamaria Zoja Alexander Hüttenhofer, Herbert Schramek Danilo Fliser Michael Ryan
<b>Epidemiologie und Systembiologie</b> Academic Medical Center Amsterdam, The Netherlands Consiglio Nazionale Delle Ricerche, Italy Medical University of Vienna, Austria University of Bordeaux 2, France Weizmann Institute of Science, Israel	Kitty Jager Carmine Zoccali Georg Heinze Karen Lefondre Doron Lancet
<b>KMUs und Industrie</b> Amgen Europe GmbH, Switzerland Biocrates Life Science AG, Austria Biogazelle NV, Belgium Biomarker Design Forschung GmbH, Austria Celera Corp., USA emergentec biodevelopment GmbH, Austria mosaiques diagnostics GmbH, Germany Proscience Communications GmbH, Germany Steno Diabetes Center, Denmark	Philippe Jager Klaus Weinberger Joke Vandesompele Wolfgang Woloszczuk Dov Shiffman Paul Perco Harald Mischak Barbara Ritzert Peter Rossing

kann das SysKid Konsortium auf Proben und klinische Daten großer Interventionsstudien zurückgreifen. SysKid wird sich vor allem der Erfassung von Patienten mit dem Risiko für Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ II widmen. Normoalbuminurische Patienten, die in weiterer Folge Mikro- oder Makroalbuminurie entwickeln bzw. massiv glomeruläre Filtrationsrate verlieren, werden untersucht. Darüber hinaus werden jene Patienten mit rascher Progression im Detail erfasst. Nachdem von einer Vielzahl an Studien zu spezifischen Fragestellungen und Zeitbereichen der Erkrankung die klinischen Daten zur Verfügung stehen, ist es die Aufgabe der SysKid-Statistiker, neue Wege zu beschreiten, um den Verlauf der diabetischen Nephropathie durch Verknüpfung der einzelnen Studien zu modellieren, da derzeit keine detaillierte klinische, longitudinale Erfassung zu Patienten über den gesamten Verlauf von Normoalbuminurie bis zum terminalen Nierenversagen vorliegt. Ein weiterer Schwerpunkt von SysKid ist es, eine große prospektive, europäische Kohortenstudie zu initiieren. Diese soll der Verifizierung von Biomarkerkandidaten dienen, aber auch vergleichend die Epidemiologie und die Betreuung von Diabetes mellitus Typ-II-Patienten im Kontext der Nierenfunktion in Europa analysieren.

### Omics

Ziele von SysKid sind Beiträge zur Prävention, sowie die Verbesserung der Früherkennung und Therapie der chronischen Nierenerkrankung mit Fokus diabetische Nephropathie. Eine Voraussetzung ist das Verständnis der involvierten molekularen Prozesse. Um dies zu erreichen, werden Daten aus den verschiedenen Omics Teilgebieten gewonnen. SysKid greift unter anderem auf Genomics (Untersuchung der Erbinformation), Transcriptomics (Erfassung der aktivierten Gene), Proteomics (beteiligte Proteine) und schließlich Metabolomics (beteiligte Stoffwechselprozesse) zurück.

### Modellsysteme und Evaluierung

Zusätzlich zu der Analyse von Human-

Anzahl von Patienten, Inzidenz	
<b>Akutes Nierenversagen</b>	
Patienten auf Intensivstationen	1,0 Mio
Nierenversagen als Folge von Herzinsuffizienz/Herzversagen	2,75 Mio
Nierenversagen nach Kontrastmittelexposition	130 Mio
Nierenversagen nach Einnahme von NSAR	100 Mio
<b>Chronische Nierenerkrankung (CKD), Prävalenz</b>	
Stadium 1-3 CKD (3%)	67.4 Mio
Stadium 4 und 5 CKD (0.15%)	3.2 Mio

CKD Stadium	Kosten bei Vorliegen einer Nierenschädigung	Vergleichskosten ohne eine Schädigung der Niere
2	38,000	16,000
3	33,000	18,000
4	42,000	19,000

systemen auf epidemiologischer sowie molekularer Ebene kommen Modellsysteme (Zellkultur und Tiermodelle) zum Einsatz. Die pathophysiologischen Abläufe zu Modellen der diabetischen Nephropathie werden erhoben und vergleichend mit den Humandaten analysiert. Erfolgversprechende therapeutische Ansätze sollen in den Modellsystemen getestet werden, und Biomarkerkandidaten zur Bestimmung von Patienten ‚at risk‘ und ‚progressors‘ werden in retro- und prospektiven humanen Probenkohorten evaluiert. Im Rahmen dieser Anstrengungen wird auch versucht zu validieren, welche Tiermodelle der humanen Pathogenese am nächsten kommen und damit für eventuelle Interventionsstudien besonders geeignet sind.

### Integration

Eine wesentliche methodische Herausforderung in SysKid ist die Integration der gewonnenen Daten aus klinischer Epidemiologie, Omics-Verfahren und Modellsystemen. Die Vielzahl an Methodiken in SysKid zeigen als gemeinsamen Nenner einen Zusammenhang zwischen Beschreibern der klinischen

Phänomenologie und molekularer Kennungen (Gene, Transkripte, Proteine, Metaboliten), und diese Verknüpfung bietet auch den Kern der Integration. SysKid hat bereits das Rahmenwerk für diese systembiologische Analyse konzipiert und mit der Datenintegration begonnen.

Aufgrund des Forschungsansatzes und der integrierten Struktur wurde SysKid kürzlich auf einer Veranstaltung der Europäischen Kommission zum 7. Rahmenprogramm als „Erfolgsstory“ präsentiert. Weitere Informationen sowie die Anmeldung zum Bezug des SysKid Newsletters sind unter [www.syskid.eu](http://www.syskid.eu) verfügbar.

**Dr. Alexander Kainz**  
Medizinische Universität Wien

**Prof. Dr. Gert Mayer**  
Medizinische Universität Innsbruck

**Prof. Dr. Rainer Oberbauer**  
Medizinische Universität Wien  
Krankenhaus der Elisabethinen Linz

**Dr. Bernd Mayer**  
emergentec biodevelopment GmbH  
Wien  
[rainer.oberbauer@meduniwien.ac.at](mailto:rainer.oberbauer@meduniwien.ac.at)



© Stephan Große Ruchkamp

# BEDINGUNGSLOS MENSCHLICH.

Mit **ÄRZTE OHNE GRENZEN** helfen Sie Menschen in Not.

Bitte schicken Sie mir unverbindlich Informationen

- über **ÄRZTE OHNE GRENZEN**
- für einen Projekteinsatz
- zur Fördermitgliedschaft
- zu Testamentsspenden
- zu Spendenaktionen

Name .....

Anschrift .....

E-Mail .....

1100924

ÄRZTE OHNE GRENZEN e.V.  
Am Köllnischen Park 1 • 10179 Berlin  
[www.aerzte-ohne-grenzen.de](http://www.aerzte-ohne-grenzen.de)

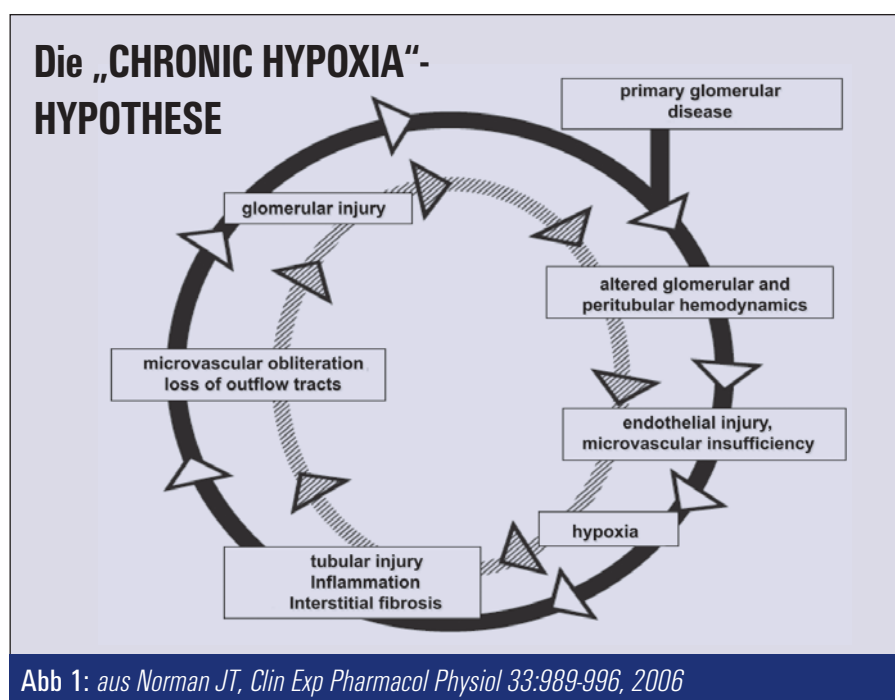
Spendenkonto 97 0 97  
Bank für Sozialwirtschaft  
BLZ 370 205 00



# Verlust postglomerulärer, peritubulärer Kapillaren, Hypoxie, VEGF und Angiogenese: Bedeutung bei chronischen Nierenerkrankungen

## Verlust peritubulärer Kapillaren bei Nierenerkrankungen

Obwohl für die Stadieneinteilung chronischer Nierenerkrankungen hauptsächlich die glomeruläre Filtrationsrate herangezogen wird, ist weitgehend akzeptiert, dass auf histopathologischem Niveau die tubulointerstitielle Schädigung viel besser als die glomeruläre Pathologie die Prognose bestimmt. Eine tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose sind typische Kennzeichen einer fortgeschrittenen (und wahrscheinlich irreversiblen) Nierenerkrankung, weitgehend unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie. Dies gilt aber auch für die Verödung des postglomerulären, peritubulären Kapillarbettes. Da diese zu einer weiteren Reduktion der Sauerstoffversorgung im ohnehin sauerstoffarmen tubulo-interstitiellen Kompartiment beiträgt, kommt ihr aber möglicherweise über eine Hypoxie-mediierte Inflammation und/oder Fibrose sogar eine direkte Bedeutung für die Progression der Erkrankung zu (Fine L, *Kidney Int* 57[Suppl 75]:S22-S26, 2000). Die Verödung des postglomerulären Kapillarbettes („capillary rarefaction“, CR) wurde erstmals von Bohle et al. systematisch aufgearbeitet und bei diabetischer Glomerulosklerose, Amyloidose, benigner Nephrosklerose und chronischer interstitieller Nephritis gleichermaßen beschrieben (Bohle A, *Kidney Blood Press Res* 19:191-195, 1996). CR wurden aber auch als typischer Befund bei unterschiedlichen Formen der experimentellen Glomerulonephritis (Ohashi R, *J Am Soc Nephrol* 11:47-56, 2000), nach 5/6-Nephrektomie (Kang DH, *J Am Soc Nephrol* 12:1434-1447, 2001), experimen-



teller Ureterobstruktion (Ohashi R, *J Am Soc Nephrol* 13:1795-1805, 2002) oder Nierenarterienstenose (Zhu XY, *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 24:1854-1859, 2004) und bei renalen Alterungsprozessen (Futrakul N, *Ren Fail* 30:353-356, 2008) beobachtet. Interessanterweise bestimmt die Pathologie im postglomerulären Stromgebiet auch die Langzeitprognose nach experimenteller Ischämie/Reperfusion. Nach bilateralem Klemmen der Nierenarterien für 45-60 Minuten erreicht die glomeruläre Filtrationsrate bei Sprague-Dawley-Ratten innerhalb von 1-2 Wochen wieder Normalwerte. Auch histologisch findet sich zu diesem Zeitpunkt keine Pathologie. Nach ca. 40 Wochen entwickeln die Versuchstiere jedoch eine Proteinurie und eine ausgedehnte interstitielle Fibrose, welche mit einer 30-50%igen Reduktion der tubulointerstitiellen Kapillardichte einhergeht (Basile DP, *Am J Physiol Renal Physiol*

281:F887-F899, 2001). Diese Befunde könnten auch erklären, warum beim Menschen ein akutes Nierenversagen einer der stärksten Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz ist (Ishani Y, *J Am Soc Nephrol* 20:223-228, 2009; Wald R, *JAMA* 302:1179-1185, 2009).

## Tubulointerstitielle Hypoxie bei Nierenerkrankungen

Wie bereits erwähnt, ist eine unmittelbare Konsequenz der CR im tubulointerstitiellen Kompartiment eine Reduktion der Sauerstoffzufuhr. Paradoxe Weise ist die renale Medulla bereits unter physiologischen Bedingungen wegen der komplexen Gefäßanatomie durch eine extrem niedrige Sauerstoffspannung ausgezeichnet, obwohl die tubulären Epithelzellen einen hohen Sauerstoffbedarf auf Grund der hohen Transportaktivitäten in diesen Segmenten aufweisen. Eine

verstärkte Hypoxie, die fast immer mit dem Ausmaß der CR korreliert, konnte durch unterschiedlichste Methoden (Nachweis von Pimonidazolproteinaddukten, BOLD MRI oder in „hypoxia responsive element driven luciferase vector“-Tieren) bei experimenteller Glomerulonephritis und nach 5/6-Nephrektomie, bei diabetischer Nephropathie, polyzystischer Nierenerkrankung aber auch im Alterungsprozess beschrieben werden (*Fine LG, Kidney Int 74:867-872, 2008*).

Die Reduktion der Sauerstoffverfügbarkeit ist ein potenter Stimulus für eine entzündliche Reaktion, welcher zusätzlich die Fibroseneigung fördert (*Kong T, Proc Nat Acad Sci USA 101:10440-10445, 2004; Ricardo SD, Nephrol 15:276-282, 2005*). Die Hypoxie trägt auch zu tubulärer Atrophie bei und fördert in tubulären Epithelzellen eine epithelial-mesenchymale Transition (*Nakagawa T, Curr Opin Nephrol Hypertens 12:233-241, 2003; Nakagu M, J Mol Med 85:1325-1330, 2007*). Die Ausdehnung der extrazellulären Matrix reduziert den peritubulären kapillären Blutstrom weiter und erschwert die Sauerstoffdiffusion, wodurch ein Circulus vitiosus entsteht, der so typisch für chronische Nierenerkrankungen ist (Abb. 1). In proximalen Tubulusepithelzellen erhöht eine Hypoxie die Expression von TGF-beta und Endothelin, aber auch jene von pro-angiogenetischen Faktoren wie dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Angiotensin 4 (*Fine LG, Kidney Int 74:867-872, 2008*).

### Die Rolle der hypoxia inducible factors

In der Niere wird, so wie in anderen Organen, unter Hypoxiebedingungen ein genetisches Programm aktiviert, in dessen Zentrum die so genannten „hypoxia inducible factors“ (HIFs) stehen. Es handelt sich dabei um Transkriptionsfaktoren, die aus einer labilen Alpha- und einer stabilen Beta-Subeinheit bestehen. Wenn beide heterodimerisieren, bildet sich ein Transkriptionskomplex, welcher

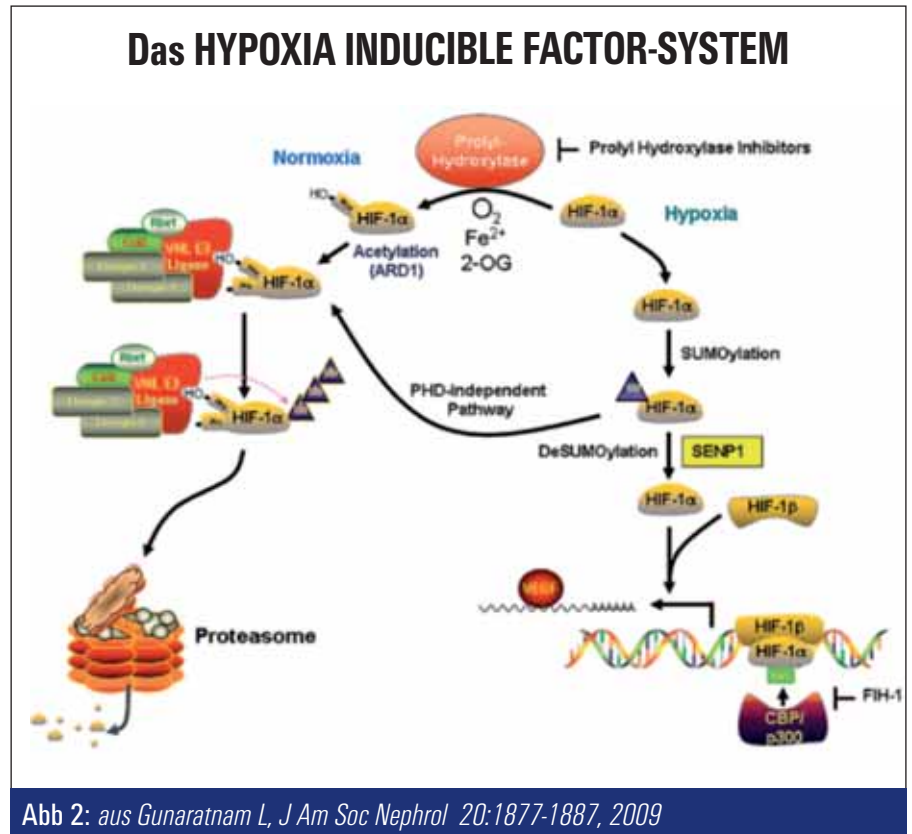


Abb 2: aus Gunaratnam L, *J Am Soc Nephrol* 20:1877-1887, 2009

im Zellkern an das „hypoxia responsive element“ bindet und ca. 100-200 Gene aktiviert, die hauptsächlich in der Angiogenese, der Erythropoese und im Energiestoffwechsel eine Rolle spielen (*Gunaratnam L, 20:1877-1887, 2009*). Die Aktivität der HIFs wird durch proteasomale Degradation der Alpha-Untereinheit reguliert (Abb. 2). Unter Normoxiebedingungen hydroxylieren Prolylhydroxylasedomänproteine HIFα. Dieses wird von der VHL E3 Ubiquitin-Ligase erkannt und im 26s-Proteasom abgebaut. Bei Hypoxie bleibt HIFα unmodifiziert erhalten und kann so an den stabilen Betasubfaktor binden. Neben diesem Regulationsweg kann HIF-Aktivität auch noch durch eine Asparaginylhydroxylase gesteuert werden und durch viele andere essentielle Kofaktoren wie reaktive Sauerstoffradikale, Ascorbinsäure, Succinat, Fumarat oder NO (*Gunaratnam L, J Am Soc Nephrol 20:1877-1887, 2009*). Diese komplexe Regulation deutet auf eine wesentliche Bedeutung dieses Faktors hin. Die Aktivität des HIF-Systems ist bei unterschiedlichsten Formen der experimentellen,

aber auch humanen Nierenerkrankung erhöht (*Manotham K, J Am Soc Nephrol 15:1277-1288, 2004; Higgins DF, J Clin Invest 117:3810-3820, 2007*). Allerdings ist derzeit noch unklar, ob sich diese HIF-Aktivierung positiv oder negativ auf den Verlauf der Erkrankung auswirkt (*Higgins DF, J Clin Invest 117:3810-3820, 2007; Nangaku M, Nephron Exp Nephrol 110:e1-7, 2008*).

### VEGF und Angiogenese bei Nierenerkrankungen

Wie bereits erwähnt, regulieren die HIFs die Expression von Erythropoietin, aber auch von VEGF. VEGF stimuliert dosisabhängig die Angiogenese (*Bahlmann FH, Circulation 110:1006-1012, 2004*) und somit könnte prinzipiell davon ausgegangen werden, dass im Rahmen einer CR und Hypoxie eine VEGF-Aktivierung und Neovaskularisation positive Effekte auf den Verlauf der Erkrankung haben sollte. Tatsächlich dürfte dies aber nur teilweise zutreffen. So wurde zum Beispiel wiederum im Modell der Ischämie-Reperfusion gezeigt, dass eine frühe Gabe von VEGF nach

dem Eingriff in der Lage war, die Proteinurie in der Spätphase massiv zu reduzieren. Dies konnte allerdings nur erreicht werden, wenn die Therapie nach 14 Tagen beendet wurde, eine prolongierte Gabe hatte sogar eher negative Folgen (Leonard EC, *Am J Physiol Renal Physiol* 295:F1648-1658, 2008). Dies deutet darauf hin, dass die Effekte von VEGF im Laufe klinischer Erkrankungsphasen unterschiedlich sind. Steht eine reine Hypoxie im Vordergrund und gelingt es, eine intakte Neoangiogenese zu induzieren, kann VEGF im tubulointerstitiellen Raum nephroprotektiv wirken. Wenn allerdings zum Beispiel eine entzündliche Komponente der Nierenerkrankung im Vordergrund steht, muss man berücksichtigen, dass jede Neoangiogenese auch proinflammatorisch wirkt (Lerman O, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 18:160-165, 2009). Somit könnte auch die von unserer Arbeitsgruppe bei progredienten humanen Nierenerkrankungen trotz HIF-Aktivierung beschriebene Reduktion der VEGF-Expression auf Gen- aber auch Proteinebene einen endogenen Schutzmechanismus darstellen (Rudnicki M, *Lab Invest* 89:337-346, 2009) (Abb. 3 und 4).

Schlussendlich muss auch bedacht werden, dass selbst, wenn eine Hypoxie im Vordergrund steht, die VEGF-induzierte Neoangiogenese korrekt ablaufen muss, um die renale Sauerstoffversorgung zu verbessern (Lerman LO, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 18:160-165, 2009). Die Bildung neuer Blutgefäße ist ein komplexer Vorgang; wenn die verschiedenen Mediatoren nicht exakt ineinander greifen, kommt es zur Bildung defekter Gefäße (Aicher A, *Nat Med* 9:1370-1376, 2009; Westerweel PE, *Am J Physiol Renal Physiol* 292:F1132-1140, 2007; Futrakul N, *Clin Hemorheol Microcirc* 38:201-207, 2008; Fliser D, *J Nephrol* 23:369-376, 2010). Diese sind jedoch nicht in der Lage, die Hypoxie zu beseitigen, sondern fördern diese sogar noch weiter (Distler O, *Circ Res* 95:109-116, 2004). Eventuell gelingt es durch die Gabe von

Was unterscheidet chronisch progrediente von stabilen Nierenerkrankungen?

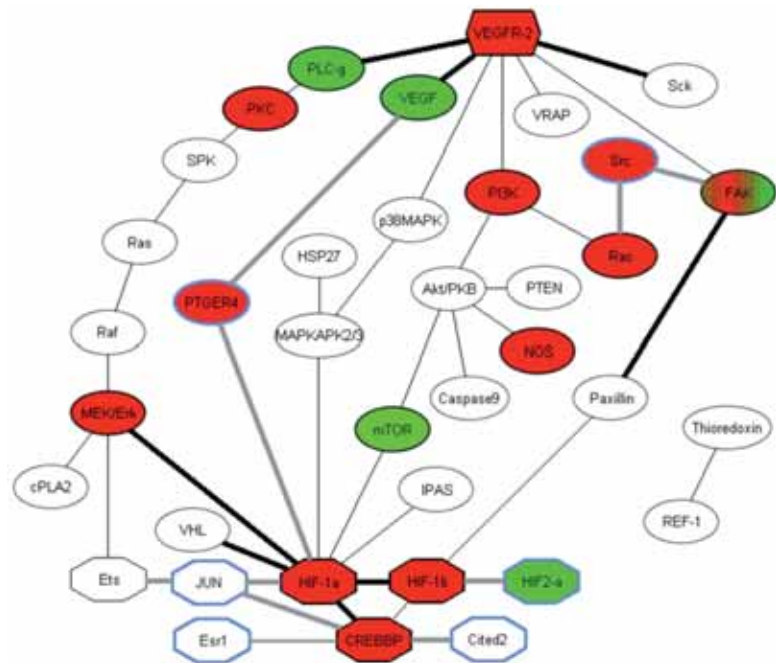


Abb 3: aus Rudnicki M, *Lab Invest* 89:337-346, 2009  
 Die RNA wurde mittels Laser Capture Mikrodisektion aus proximalen Tubulusepithelzellen aus humanen Nierenbiopsien gewonnen. Nach einer Mikroarrayanalyse wurden die Daten bioinformatisch aufgearbeitet. Dabei zeigte sich, dass Patienten, die im postbiopischen Verlauf eGFR verloren (progrediente Patienten) im Gegensatz zu jenen, bei denen die eGFR stabil blieb, eine Aktivierung des Hypoxie- und VEGF-pathways aufwiesen. Allerdings war eines der wesentlichen Zielgene dieser Aktivierung, VEGF, in der Expression reduziert. (rot: aktivierte Gene, grün: unterdrückte Gene)

Die zwei „Gesichter“ von VEGF

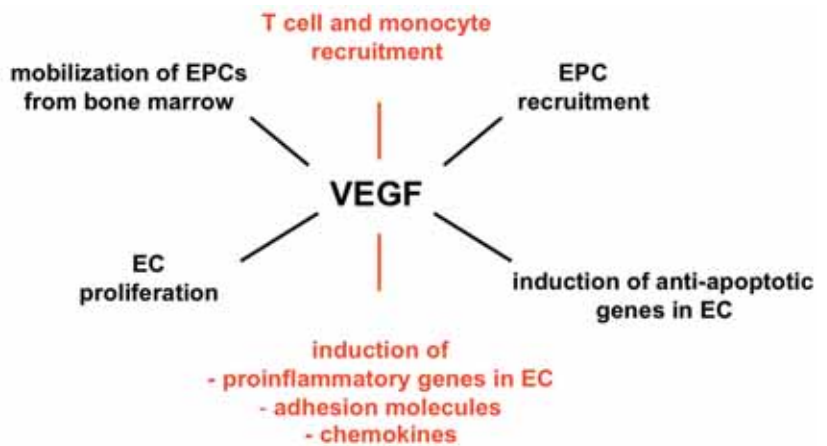


Abb 4: aus Reinders MEJ, *J Am Soc Nephrol* 17:932-942, 2006

endothelialen Vorläuferzellen besser, die Abläufe korrekt zu modulieren, wie Chade et al. kürzlich in einem Modell der chronischen ischämischen Nephropathie gezeigt haben (Chade AR, *Circulation* 119: 547-557, 2009).

**Prof. Dr. Gert Mayer**  
 Univ.-Klinik für Innere Medizin IV  
 Nephrologie und Hypertensiologie  
 Medizinische Universität Innsbruck  
 gert.mayer@i-med.ac.at

■ **41. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für INNERE MEDIZIN**

Der internistische Akutpatient zwischen Klinik und Praxis

**Congress Salzburg**

**SALZBURG, Österreich**

29. September - 2. Oktober 2010

Information: Ärztezentrale Med.Info

Tel.: +43 / 1 / 531 16 - 32

E-Mail: azmedinfo@media.co.at, www.oegim.at

■ **1. Curriculum Nephrologie Teil I MÜNCHEN, Deutschland**

1. - 2. Oktober 2010

Information: Akademie f. Fort- u. Weiterbildung

Nieren- und Hochdruckkrankheiten

Tel. +49 / 211 / 60069-297 oder 99

E-Mail: samland@akademie-niere.de

■ **19. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft HAMBURG, Deutschland**

7. - 9. Oktober 2010

Information:

Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V.

Tel.: +49 / 941 / 944 7324

E-Mail: dtg.sekretariat@klinik.uni-regensburg.de  
www.dtg2010.de

■ **Gemeinsame Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie EISENSTADT, Österreich**

15. - 16. Oktober 2010

Information: Ärztezentrale Med.Info

Tel.: +43 / 1 / 531 16 - 32

E-Mail: azmedinfo@media.co.at

■ **Nephrologisches Jahresgespräch 2010 Verband Deutsche Nierenzentren (DN) e.V. für INNERE MEDIZIN**

**MANNHEIM, Deutschland**

12. - 14. November 2010

Information: www.dnev.de, E-Mail: info@dnev.de

■ **43<sup>rd</sup> Annual Meeting and Scientific Exposition of the American Society of Nephrology and Renal Week DENVER/COLORADO, USA**

16. - 21. November 2010

Information: www.asn-online.org

■ **42. Jahrestagung der Swiss Society of Nephrology LUGANO, Schweiz**

1. - 3. Dezember 2010

Information: SGN-SSN Congress Management

MCI Schweiz AG

Tel.: +41 / 44 / 809 42 80

E-Mail: sgn@congress-org.ch, www.sgn-ssn.ch

■ **34. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® / Deutsche Hypertonie Gesellschaft BERLIN, Deutschland**

9. - 11. Dezember 2010

Information: <http://hypertonie-2010.de>

■ **6. Annual Post-ASN-Meeting Verband Deutsche Nierenzentren (DN) e.V. BERLIN, Deutschland**

22. - 23. Jänner 2011

Information: www.dnev.de

E-Mail: info@dnev.de

■ **35. Heidelberger Nephrologen Seminar HEIDELBERG, Deutschland**

24. - 26. März 2011

Information: Veranstalter Collegium

Nephrologicum

E-Mail: info@nephrologisches-seminar.de

■ **ERA-EDTA-Congress PRAG, Tschechien**

23. - 26. Juni 2011

Information: congress@era-edta.org

# Das Gleiche oder das Selbe?



Durchschnittlich  
**38%** unter  
Festbetrag!



## Bewährt hochqualitativ vom Nephrologie-Spezialisten

- Über 2 Jahre erfolgreich in der effektiven Anämietherapie
- Kostengünstig aus einer Hand: EPO + Eisen
- Breites Produktportfolio, qualitativ hochwertige Therapie, fairer Preis – das ist MEDICE!

## Abseamed®

Wirkstoff: Epoetin alfa

**Abseamed® 1.000 I.E./0,5 ml/- 2.000 I.E./1 ml/- 3.000 I.E./0,3 ml/- 4.000 I.E./0,4 ml/- 5.000 I.E./0,5 ml/- 6.000 I.E./0,6 ml/- 8.000 I.E./0,8 ml/- 10.000 I.E./1 ml**  
**Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektionszubereitung):** **Wirkst.:** Epoetin alfa. **Zus.:** 1 Fertigspritze enth. 1.000 I.E./- 2.000 I.E./- 3.000 I.E./- 4.000 I.E./- 5.000 I.E./- 6.000 I.E./- 8.000 I.E./- 10.000 I.E. entspr. 8,4 µg/- 16,8 µg/- 25,2 µg/- 33,6 µg/- 42,0 µg/- 50,4 µg/- 67,2 µg/- 84,0 µg Epoetin alfa. **Sonst. Bestandt.:** Na-Dihydrogenphosphat-Dihydrat, Na-Monohydrogenphosphat-Dihydrat, Na-Chlorid, Glycin, Polysorbat 80, Wasser f. Inj.-zwecke, Salzsäure, Na-Hydroxid. **Anw.:** Symptomat. Anämie bei chron. Niereninsuff. b. Kdr. u. Erw. unter Hämodialyse u. b. Erw. unter Peritonealdialyse (i.v. Gabe); Behandl. d. schw. symptomat. ren. Anämie b. Erw. m. Niereninsuff., die noch nicht dialysepflichtig sind (i.v. Gabe). Bei Anämie u. z. Reduktion d. Transfusionsbedarfs b. Erw. m. solid. Tumoren, malign. Lymphomen od. multipl. Myelom unter Chemother. mit bestehendem Risiko e. Transfusion aufgrund d. Allgemeinzust. (z.B. kardiovask. Status, vorbesteh. Anämie b. Beginn d. Chemother.); Steig. d. autologen Blutgewinn. b. Eigenblutspendeprgr. Risikoabwägung thromboembolischer Ereignisse. Reduktion v. Fremdblut vor e. groß. elektiv. orthopäd. Eingriff b. Erw. ohne Eisenmangel, b. hohem Risiko v. Transfusionskomplikat. nur b. Pat. m. mittelschw. Anämie (z.B. Hb 10–13 g/dl) u. erwart. Blutverlust v. 900–1800 ml, die nicht an e. autologen Blutspendeprgr. teilnehmen können. **Gegenanz.:** Überempf. gegen Inhaltsst.; Pat., d. unter Behandl. mit irgendeinem Erythropoetin an PRCA erkrankten. Unkontroll. Hypertonie. Pat., b. denen keine adäquate Thromboseprophylaxe durchgef. werden kann. In d. Indikat. „Steig. d. autolog. Blutgewinn.“: Herzinfarkt od. Schlaganf. innerh. e. Monats vor d. Behandl., instab. Angina pectoris, erh. Risiko f. tiefe Venenthrombosen. Bei Pat., die f. e. groß. elektiv. orthopäd. Eingriff vorgesehen sind u. nicht an autolog. Blutspendeprgr. teiln. können: Schw. KHK, PAVK, vask. Erkrank. d. Karotiden od. zerebrovask. Erkrank., b. Pat. m. kürztl. Herzinfarkt od. zerebrovask. Ereignis. **Anw.beschränk.:** Einzelh. s. Fachinfo. **Schwangersch.:** Strenge Ind.stellung! **Stillzeit:** Strenge Ind.stellung! **Nebenwirk.:** Thrombozythämie, Erythropoetin-antikörpervermittelte Erythroplastopenie, anaphylakt. Reakt., Überempfindlichk., Kopfschmerzen, Krampfanfälle, zerebrale Blutungen, Krämpfe, zerebrovask. Komplikat., hypert. Enzephalopathie, transit. ischäm. Attacken, Retinathrombose, tiefe Venenthromb., Hypertonie, arterielle Thromb., hypertone Krise, Lungenembolie, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Hautausschlag, angioneurotisches Ödem, Urtikaria, Arthralgie, Myalgie, Porphyrie, Pyrexie, grippeähn. Sympt., Arzneimittel unwirksam, peripheres Ödem, Reakt. a. d. Inj.stelle, Anti-Erythropoetin-Antikp.test. pos., Shunt-Thromb. einschl. Thromb. im Dialysesystem. Weit. Einzelh. u. Hinw. s. Fach- u. Gebrauchsinf. Verschreibungspflichtig. Zulassungsinhaber und lokaler Ansprechpartner: MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Kuhlweg 37, 58638 Iserlohn Stand: 01/2010



Richtungsweisend in der Nephrologie

# Das perfekte Team:

5008 Therapiesystem und FX-class® Hämodiafilter



- Deutlich höhere Substitutionsvolumina
- Reduzierte Vorbereitungszeit und geringes Vorspülvolumen
- Hohe Durchlässigkeit für Mittelmoleküle
- In 3 Varianten erhältlich: FX HDF 600, FX HDF 800, FX HDF 1000

## ONLINE HDF



Fresenius Medical Care

Fresenius Medical Care GmbH · Else-Kröner-Str. 1 · 61346 Bad Homburg v. d. H.  
Telefon: +49 (0) 6172-609-0 · Fax: +49 (0) 6172-609-8740 · [www.fmc-ag.com](http://www.fmc-ag.com)