

KONGRESSNACHLESE

40. Nephrologisches Seminar Heidelberg 10.–12. März 2016



Schlüsselrolle von Kathepsin S bei diabetischer Nephro- und Retinopathie

Im Verlauf eines Diabetes mellitus kommt es zu mikrovaskulären Schäden, unter anderem an Nieren und Augen. Da sowohl ein Sehverlust als auch die diabetische Nephrosklerose irreversible Läsionen darstellen, sind für Diagnostik und Therapie frühe Pathomechanismen von besonderem Interesse, wie Prof. Dr. Hans-Joachim Anders, München, hervorhob.

Bei systemischen Erkrankungen mit chronisch-inflammatorischem Stoffwechsellmilieu – so auch beim Diabetes mellitus – spielt zirkulierendes Kathepsin S eine Schlüsselrolle bei der Entstehung mikrovasculärer Schäden, da es zur endothelialen Dysfunktion führt. Kathepsin S erhöht über den Protease-aktivierten Rezeptor-2 (PAR2) die mikrovasculäre Permeabilität [1], wodurch eine Mikroalbuminurie entsteht, im Auge kommt es zum Retinaödem. Folgen der Kathepsin-S/PAR2-induzierten endothelialen Dysfunktion sind im weiteren Verlauf Organdysfunktion und -vernarbung.

In Tiermodellen führte die Injektion von Kathepsin S nach kurzer Zeit zur Albuminurie, histologisch findet man ein Kapillarödem. Die Gabe von Kathepsin-Antagonisten wirkte protektiv, auch ein Podozytenschwund konnte verhindert werden. Dabei ist auch eine späte Blockade von Kathepsin S oder PAR2 noch effektiv. Insgesamt ist der Kathepsin-S-Signalweg

nicht nur ein früher Biomarker, so Anders, sondern könnte einen möglichen künftigen Angriffspunkt für neue Therapien darstellen.

[1] Zhao P et al. J Biol Chem 2014; 289 (39): 27215-34

Nierensteine als CKD-Ursache?

Die Nephrolithiasis wird heute nicht mehr als ungefährliches, urologisches Leiden gesehen, wie Dr. med. Felix Knauf, Erlangen, ausführte, sondern zunehmend als chronisch-metabolische Erkrankung, welche mit einer Kristall-induzierten Nierenerkrankung einhergeht. Wie die Hyperurikämie (mit Urat-Nephropathie) können auch häufige Calcium-Oxalat-Steine mit einer CKD („chronic kidney disease“) assoziiert sein. Die Kristalle führen im Nierengewebe zu immunologischen Reaktionen, sie aktivieren das Inflammasom dendritischer Zellen [1], wodurch es zur Zytokin-freisetzung und renaler Entzündungsreaktion kommt. In Folge führt dies zur Fibrosierung und einer progredienten CKD. Im Tiermodell mit defektem Inflammasom bleibt dieser Prozess dagegen aus, so dass, wie Knauf betonte, das Inflammasom einen möglichen Angriffspunkt neuer Therapien darstellt.

Insgesamt ist die Oxalat-Homöostase komplex. So kann alimentär zugeführtes Oxalat auch enteral wieder ausgeschieden werden, da der epitheliale Oxalat-Transport bidirektional erfolgt: via interzelluläre „tight junctions“ vom Lumen ins Blut und zurück

ins Lumen mittels des membranständigen A6-Transporters [2]. Dieser Weg ist nicht unbedeutend – so leiden A6-Knock-out-Mäuse an einer schweren Oxalurie mit Oxalat-Nephropathie und auch bei Patienten mit zystischer Fibrose konnte als Ursache der assoziierten Lithiasisdisposition ein gestörter A6-Transport nachgewiesen werden. Substanzen zur Beeinflussung des enteralen Oxalatweges werden bereits untersucht.

Wie der Referent zusammenfasste, erhöhen hohe Plasma-Oxalatspiegel das CKD-Risiko [3], was einen Circulus vitiosus in Gang setzt: Bei einer reduzierten Nierenfunktion akkumuliert Oxalat und trägt dann weiter zur CKD-Progression bei.

- [1] Knauf F, Asplin JR, Granja I et al. *Kidney Int* 2013; 84 (5): 895-901
[2] Knauf F, Yang CL, Thomson RB et al. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98 (16): 9425-30
[3] Rule AD, Krambeck AE, Lieske JC *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (8): 2069-75

Der lösliche Urokinase-Rezeptor suPAR als „Podozyten-Killer“

Viele Zellen, besonders Immunzellen, exprimieren den Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor (uPAR). Der uPAR ist über einen GPI-Lipid-Anker in der Zellmembran befestigt [1]. Am GPI-Anker hängen drei extrazelluläre Domänen mit Ligandenbindungsstellen, was zur Signalübertragung führt (vermittelt z. B. Proteolyse, Zellmobilisation, Entzündung). Physiologisch kann uPAR von seinem Anker abgespalten werden, es entsteht suPAR, die lösliche (soluble) Form, die im Blut zirkuliert. Je nach Schnittstelle zwischen den drei Signaldomänen gibt es suPAR-Varianten mit verschiedener Molekül-Konfiguration, die im Körper unterschiedliche Mediator-Funktionen haben, wie Prof. Dr. Jochen Reiser, Chicago, ausführte.

In der Niere bindet suPAR an podozytäre Adhäsionsproteine/Zellmatrix-Rezeptoren (v. a. $\alpha\beta 3$ -Integrin), wodurch – abhängig von der suPAR-Konzentration – die Podozyten-Motilität zunimmt. Diese physiologische Podozyten-Dynamik reguliert die Permeabilität der Filtermembran. Bei exzessivem suPAR-Anstieg kommt es zum Auseinanderweichen bzw. zur Ausdünnung der Podozyten und in Folge zur Proteinurie. Mäuse mit uPAR-Gen-Knock-out sind vor solcher Hypermotilität geschützt [2]. Nach Reinsertion des uPAR-Gens sind die Tiere wieder empfänglich für eine $\alpha\beta 3$ -Integrin-Aktivierung. Nicht jede injizierte suPAR-Domänen-Variante führt dabei zur gleichen Symptomatik.

Passend zur Beobachtung, dass nicht alle suPAR-Varianten gleichermaßen pathogen sind, sind die suPAR-Spiegel bei verschiedenen Erkrankungen unterschiedlich erhöht (wie Sepsis, Malignome, CKD). Nicht immer geht dies mit einem Nierenfunktionsverlust einher. Bei fokal-segmentaler Glomerulosklerose

(FSGS) findet sich im Gegensatz zu anderen glomerulären Erkrankungen bei zwei Dritteln der Patienten eine suPAR-Erhöhung und mittels Plasmapherese kann suPAR entfernt werden. Hohe initiale Spiegel bei der FSGS-Diagnose sind mit einem hohen Risiko für ein terminales Nierenversagen (stärker prädiktiv als Hypertonus oder Diabetes) sowie mit einem großen Rezidivrisiko nach Transplantation assoziiert [3]. Bei Diabetikern scheinen sogar nur Patienten mit suPAR-Erhöhung eine Nephropathie zu entwickeln [4].

Mittels spezifischer ELISA-Tests kann suPAR im Serum gemessen werden, wobei bisher keine Differenzierung der Domänen möglich ist. Wenn dies künftig gelingt, könnte suPAR als Screening bei verschiedenen Erkrankungen dienen, um besonders schwer erkrankte Patienten zu identifizieren.

Therapeutisch könnte suPAR bald mittels eines speziellen Gerätes aus dem Patientenblut entfernt werden („Supar-ex“), wie Reiser ausführte. Eine weitere denkbare Therapieoption sei, die $\beta 3$ -Integrin-Aktivierung durch suPAR-Antikörper zu blockieren und so den pathogenen Prozess zu unterbinden.

- [1] Blasi F, Carmeliet P *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3 (12): 932-43
[2] Wei C, Möller CC, Altintas MM et al. *Nat Med* 2008; 14 (1): 55-63
[3] Wei C, El Hindi S, Li J et al. *Nat Med* 2011; 17(8): 952-60
[4] Hayek SS, Sever S, Ko YA et al. *N Engl J Med* 2015; 373 (20): 1916-25

Routinekontrollen nach Nierentransplantation im Überblick

Die KDIGO-Leitlinie [1] gibt Empfehlungen für die Nachsorge Nierentransplantierte an die Hand. Insgesamt ist ein weites Feld im Auge zu behalten, auch individuelle Risikofaktoren sind zu berücksichtigen. Dazu gehören spezielle renale Grunderkrankungen, schwierige Transplantationskonstellationen (z. B. CMV, präexistente Antikörper), eine durchgemachte Rejektion, Medikationen mit Wechselwirkungsrisiko sowie andere Begleiterkrankungen.

Wie Prof. Dr. Martin Zeier, Heidelberg, ausführte, wird empfohlen, anfänglich engmaschiger zu kontrollieren als im späteren Verlauf. Das bedeutet in den ersten drei Monaten wöchentlich (bis 14-tägig): Kontrolle der Transplantatfunktion (Kreatinin mit eGFR, ggf. Kreatinin-Clearance, Harnstoff, Urinstatus und -sediment, Sonografie), des Stoffwechsels (bis zu 30 % sind Diabetiker), der Inflammationsmarker, Immunsuppressiva-Spiegel und Blutdruckeinstellung (ca. 90 % der Patienten benötigen Antihypertensiva). Vom vierten bis zwölften Monat sollten die Patienten dann monatlich gesehen werden. Zu den genannten Laborparametern kommen dann noch die Erhebung des Parathormonspiegels sowie die Virusdiagnostik hinzu, insbesondere auf BK-Polyoma- und Cytomegalieviren. Falls eine CMV-Prophylaxe erfolgte, ist, wie

Zeier betonte, nach deren Beendigung erhöhte Vorsicht hinsichtlich der Virusreaktivierung geboten. Nach dem ersten Jahr post transplantationem sollten die genannten Untersuchungen noch einmal pro Quartal erfolgen. Hinzu kommen gemäß den Leitlinien einmal im Jahr die DSA-Diagnostik (donorspezifische Antikörper), ein kardiovaskuläres Screening und die Tumurvorsorge bzw. -früherkennung. Je nach Risikoprofil (Steroidgabe oder andere Risikofaktoren) sind auch Knochendichtemessungen sinnvoll.

[1] <http://kdigo.org/home/guidelines/care-of-the-kidney-transplant-recipient/>

CAPD: Bedeutung der peritonealen Transportgeschwindigkeit

Nach dem Ergebnis des peritonealen Äquilibrationstests (PET) kann ein Patient dem peritonealen Transporter-Typ zugeordnet werden (low, low-average, high-average, high). Ein schneller Transport ist ungünstig, denn er führt zum schnellen Konzentrationsausgleich zwischen Dialysat und Blut bzw. zur raschen Resorption der Dialysatglukose. Mit Abnahme des osmotischen Gradienten verschlechtern sich die Ultrafiltration und die Dialyseeffizienz, wie Prof. Dr. Mark Dominik Alschér, Stuttgart, ausführte. In den letzten 10–15 Jahren schien sich durch Einsatz moderner Lösungen das Outcome der einzelnen Transporter-Typen einander anzugleichen, jedoch zeigt eine aktuelle Studie [1], dass Schnell-Transporter-Typen mehr Hospitalisierungen, mehr kardiovaskuläre Ereignisse, ein schlechteres Methoden- und Patientenüberleben aufweisen. Die initiale peritoneale Permeabilität stellt trotz biokompatibler Lösungen einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor dar. Die Korrelation von PET-Ergebnis mit dem Outcome wurde auch 2015 in einer systematischen Studie an über 10.000 Patienten bestätigt [2].

Je nach den peritonealen Transporteigenschaften werden individuell der am besten passende PD-Modus, geeignete Dialysatlösungen und die Verweilzeiten gewählt. Bei High-Transportern hat sich die APD als vorteilhaft erwiesen; es sollte Icodextrin mit kurzen Verweilzeiten gewählt werden.

Auch sei es wichtig, einen Rückgang der Ultrafiltration (Beutelauslauf) möglichst frühzeitig zu bemerken. Neben PET-Kontrollen gibt die Bestimmung des „Natrium-Sieving“ (Natrium-Knick-Kurve) Auskunft über den Membrantransport, speziell zur Funktion der Aquaporin-Kanäle. Wenn eine Verschlechterung der Dialyseeffizienz frühzeitig erkannt wird, kann durch verschiedene Interventionen das Peritoneum- und damit das Methodenüberleben oft noch günstig beeinflusst werden.

[1] Hamasaki Y, Doi K, Tanaka M et al. BMC Nephrol 2014; 15: 173

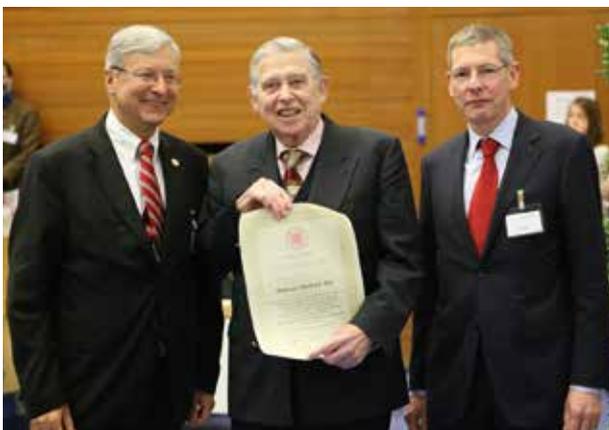
[2] Mehrotra R, Ravel V, Streja E et al. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10(11): 1990-2001

Moderne Präeklampsie-Diagnostik mit sFlt-1 und PlGF

In den letzten Jahren wurde eine Störung angiogenetischer Faktoren als Ursache für eine (Prä-)Eklampsie identifiziert, wie Prof. Dr. Christoph Wanner, Würzburg, in seinem Vortrag ausführte. Während einer komplikationsfreien Schwangerschaft steigt der pro-angiogenetische Faktor PlGF („placenta like growth factor“) im Verlauf an und fällt zum Ende der Schwangerschaft wieder ab. Der anti-angiogenetische Faktor sFlt-1 („soluble fms-like tyrosine kinase 1“) steigt dagegen bis zur Entbindung stetig an.

Bei Präeklampsie ist der sFlt-1/PlGF-Quotient im Serum gegenüber gesunden Schwangeren erhöht. Wie eine prospektive Multizenterstudie [1] an 500 Patientinnen

Verabschiedung von Prof. Dr. Dr. h. c. Eberhard Ritz



Prof. Andrzej Więcek (links) überreichte die Ehrenurkunde der ERA-EDTA an Prof. Dr. Dr. h. c. Eberhard Ritz (Mitte). Rechts Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt.



Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt hielt die Laudatio auf Prof. Dr. Dr. h. c. Eberhard Ritz.

zeigte, ist die sFlt-1/PlGF-Ratio ein starker Prädiktor einer normal verlaufenden Schwangerschaft. Bei einem Cut-off-Wert von sFlt-1/PlGF ≤ 38 lag der negative prädiktive Wert (keine Präeklampsie in der Folgewoche) bei 99,3 % mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 78,3 %.

Viele Labore bieten den Test bereits an, es handelt sich um einen Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA). Er ist indiziert, um die Präeklampsie von einer anderen Schwangerschaftshypertonie zu diskriminieren. Die Messung gewinnt an Bedeutung, da zukünftig auch eine Therapieoption zur Verfügung steht. Wie eine Pilot-Studie [2] zeigte, kann eine Dextran-Sulfat-Apherese zirkulierendes sFlt-1 entfernen. Bei elf Präeklampsie-Patientinnen in der 23.-32. SSW (sFlt-1/PlGF > 85) konnten mittels ein- bis dreimaliger Apherese die sFlt-1-Spiegel um 7-28 % gesenkt werden. In Folge besserte sich die Proteinurie um 44 %, der Blutdruck sank und die Schwangerschaft konnte bei mehrfacher Apherese bis zu 15 (11-21) Tage verlängert werden (bei 22 Kontrollen ohne Apherese nur durchschnittlich drei Tage). Nebenwirkungen fanden sich weder bei den Feten noch den Schwangeren, auch nicht im Verlauf bei den Neugeborenen. Eine größere, placebokontrollierte Studie (Apherese vs. „Schein-Apherese“) wurde bereits begonnen.

- [1] Zeisler H, Llurba E, Chantraine F et al. N Engl J Med 2016; 374 (1): 13-22
[2] Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W et al. J Am Soc Nephrol 2016; 27 (3): 903-13

Autoren:
Dr. phil. Bettina Albers, albersconcept
Dr. med. Martina Berthold, albersconcept
Dr. med. Martina Fliser, Limbach Gruppe
Bildnachweis: Nephrologisches Seminar Heidelberg
Stand: Mai/2016

Hinweis

Register für C3-Glomerulopathie und Immunkomplex-vermittelte MPGN

Seit dem Jahr 2010 werden C3-Glomerulopathie und Immunkomplex-vermittelte MPGN auf Basis ihrer Ursachen eingeteilt. Die Häufigkeit dieser Erkrankungen wird auf ca. 1-5/Million Personen pro Jahr geschätzt, diese sind damit ausgesprochen selten. Auch wenn es eine Reihe von möglichen Behandlungsansätzen gibt, ist bis heute kein Therapieansatz bei einer größeren Zahl Betroffener untersucht. Die systematische Erfassung möglichst vieler Erkrankungsfälle, möglicher Ursachen und Erkrankungsverläufe ist daher wichtig und bildet die Basis für Therapiestudien in der näheren Zukunft. Wie Prof. Dr. Bernd Hohenstein, Dresden, auf dem Nephrologischen Seminar in Heidelberg darstellte, wurde daher ein entsprechendes Register auf den Weg gebracht. Nephrologen werden gebeten, ihre C3-Glomerulopathie- und Immunkomplex-vermittelte-MPGN-Fälle vollständig in das Register einzugeben!

www.c3gnet.de

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

Für Sie vor Ort

Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen
Tel.: +49 241 47788-0

Berlin

MDI Laboratorien GmbH
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin
Tel.: +49 30 443364-200
www.mdi-labor.de

Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR
Aroser Allee 84 | 13407 Berlin
Tel.: +49 30 890645-0
www.mvz-labor-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH
Schieffelingsweg 28 | 53123 Bonn
Tel.: +49 228 928975-0
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

Gemeinschaftslabor Cottbus
MVZ für Labormedizin, Mikrobiologie und
Infektionsepidemiologie GbR
Uhlandstraße 53 | 03050 Cottbus
Tel.: +49 355 58402-0
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau
Tel.: +49 340 54053-0
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund
Tel.: +49 231 86027-0
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Dresden Labor Möbius, Quasdorf GbR
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden
Tel.: +49 351 47049-0
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt
Tel.: +49 361 781-2701
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen GbR
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen
Tel.: +49 201 8379-0
www.labor-eveld.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR
Merzhäuser Straße 112a | 79100 Freiburg
Tel.: +49 761 31905-0
www.labor-clotten.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg
Tel.: +49 40 709755-0
www.praxis-chilehaus.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte
Tel.: +49 5132 8695-0
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 3432-0
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim
Tel.: +49 6192 9924-0
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe
Tel.: +49 721 85000-0
www.laborvolkmann.de

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen
Tel.: +49 511 97230-0
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen GbR
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig
Tel.: +49 341 6565-100
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg
Tel.: +49 7141 966-0
www.mvz-labor-lb.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg
Tel.: +49 391 62541-0
www.gerinnungszentrum-md.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach
Tel.: +49 2161 8194-0
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München GmbH
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München
Tel.: +49 89 9992970-0
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster GbR
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster
Tel.: +49 251 60916-0
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg
Tel.: +49 911 817364-0
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau GbR
Wörth 15 | 94034 Passau
Tel.: +49 851 9593-0
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg
Tel.: +49 751 502-0
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR
Pettenkoferstraße 10 | 83022 Rosenheim
Tel.: +49 8031 8005-0
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt
Tel.: +49 9721 533320
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin
Tel.: +49 385 64424-0
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Stralsund GmbH
Große Parower Straße 47-53
18435 Stralsund
Tel.: +49 3831 668770
www.mdz-vorpommern.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen GbR
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl
Tel.: +49 3681 39860
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm
Tel.: +49 731 850773-0
www.humangenetik-ulm.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal
Tel.: +49 202 450106
www.endokrinologie-wuppertal.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 17 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com