



08/19

skriptum

Kongressjournal

wmw Wiener Medizinische Wochenschrift



3. – 5. Oktober 2019, Gmunden

Gemeinsame Jahrestagung 2019 der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH) und der **Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie (ÖGN)**



Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für Nephrologie

Wissenschaftliche Leitung: **OA Dr. Manfred Wallner, Prim.^a Dr.ⁱⁿ Katharina Hohenstein-Scheibenecker**

08/19

Inhalt

brief der herausgeber

2 Editorial

Manfred Wallner, Wels-Grieskirchen, Katharina Hohenstein-Scheibenecker, Wien

beiträge

4 ANCA-Vaskulitis

Irmgard Neumann, Wien

6 Hypertonie bei Nierenerkrankungen

Friedrich C. Prischl, Wels

7 Nephrotisches Syndrom abseits von FSGS

Klaus Arbeiter, Wien

9 „Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract“ (CAKUT)

Dagmar Csaicsich, Wien

10 Hypertonie bei Jugendlichen

Klaus Arbeiter, Wien

12 Wie gefährlich sind Kontrastmittel bei fortgeschrittener Nierenerkrankung?

Martin Windpessl, Wels

14 Lost in Transition

Thomas Müller-Sacherer, Wien

15 Adherence von Blutdruck-PatientInnen

Christian Koppelstätter und Julia Kerschbaum, Innsbruck

18 Seltene im Kindesalter beginnende nephrologische Krankheiten

Alexander Schneider, Wien

20 Hypertonie im Alter

Katharina Hohenstein-Scheibenecker, Wien

21 Barorezeptor-Aktivierungstherapie (BAT)

Mathias C. Brandt und Uta C. Hoppe, Salzburg

24 Das Smartphone als Medizinprodukt in der Hypertensiologie

Marlies Antlanger, Linz

ÖGN Abstracts 2019

26 Gemeinsame Jahrestagung der ÖGN und ÖGH 2019 Abstracts des Fachbereichs Nephrologie

25 Impressum

Gemeinsame Jahrestagung 2019 der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH) und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie (ÖGN) 3. – 5. Oktober 2019, Gmunden



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Nephrologie

Willkommen in Gmunden!

INNOVATION UND BEWÄHRTES

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Es ist uns eine große Freude und Ehre, Sie zu der diesjährigen gemeinsamen Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaften für Hypertensiologie und Nephrologie in Gmunden begrüßen zu dürfen!

Von nephrologischer Seite widmen wir uns heuer dem oft schwierigen Übergang von der Kinder- in die Erwachsenenephrologie mit spannenden Vorträgen aus der Pädiatrie, blicken beim Festvortrag in die Zukunft der „Artificial Intelligence“ in unserem Fachgebiet und behandeln praxisbezogene Themen an der Schnittstelle von Dialyse und Transplantation. Bei der fortgeschrittenen chronischen Niereninsuffizienz beschäftigen wir uns mit den „heißen Eisen“ Kontrastmittel, RAS-Blocker und orale Antikoagulation. Neue Therapieaspekte beleuchten wir in einer „How to treat“-Session. Auch der Tubulus wird noch in den Fokus des Interesses gerückt.

Das hypertensiologische Spektrum dieser Jahrestagung wird heuer geprägt von nationalen und internationalen Experten mit State-of-the-Art Übersichten neuester wissenschaftlicher Erkenntnis zu Organmanifestationen, sekundärer Hypertonie, Blutdruck bei Jung und Alt, Lifestyle und (Poly)pharmazie.

Aufgrund der hervorragenden Resonanz letztes Jahr wird es auch heuer wieder Seminare für niedergelassene Kolleginnen, Kollegen und OrdinationsassistentInnen sowie eine interdisziplinäre Podiumsdiskussion geben. Ein innovatives Rahmenprogramm soll Möglichkeit für fachlichen Austausch und Diskussion bieten.

Wissenschaft und Forschung sind ein integraler Bestandteil der Nephrologie und Hypertensiologie, daher freuen wir uns besonders auf Beiträge des wissenschaftlichen Nachwuchses.

Die Unterstützung der Industrie kommt in interessanten Satellitensymposien mit hochrangigen Experten zum Ausdruck.

Wir freuen uns auf erfüllte Tage mit Bewährtem und Innovativem und hoffen auf einen lehrreichen und unterhaltsamen Kongress.

OA Dr. Manfred Wallner
Tagungspräsident ÖGN

Prim.^a Dr.ⁱⁿ Katharina Hohenstein-Scheibenecker
Tagungspräsidentin ÖGH



© privat

OA Dr. Manfred Wallner
Tagungspräsident ÖGN



© foto-prudlo 1130

Prim.^a Dr.ⁱⁿ Katharina Hohenstein-Scheibenecker
Tagungspräsidentin ÖGH

ANCA-Vaskulitis

Therapiestrategien 2019

Die ANCA-assoziierte Vaskulitis (AAV) ist eine systemische, potentiell lebensbedrohliche und chronisch relapsierende Autoimmunerkrankung, welche durch eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinsten Gefäße charakterisiert ist. Eine renale Beteiligung tritt in Form einer pauci-immune nekrotisierenden crescentic Glomerulonephritis in 70 % der Patienten auf. Das Krankheitsbild umfasst die klinischen Diagnosen der mikroskopischen Polyangiitis (MPA), der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) sowie Organ limitierte Formen, wie die renal limitierte Vaskulitis.

Neben der klinischen Diagnose ist aus heutiger Sicht vor allem die vorliegende ANCA-Serologie für die Einschätzung der Prognose entscheidend. PR3- und MPO-ANCA Vaskulitis unterscheiden sich genetisch und im klinischen Phänotyp und weisen ein unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie auf. PR3 positive Patienten haben ein vergleichsweise hohes Relapse-Risiko, während MPO positive Patienten, z. B. mit renal limitierter Vaskulitis, ein relativ niedriges Relapse-Risiko auszeichnet.

Mit den aktuellen Therapiestrategien werden bei generalisierter Vaskulitis Remissionsraten von 80–90 % erreicht, Rezidive treten jedoch, insbesondere nach Absetzen der Therapie, unverändert häufig in bis zu 40–50 % innerhalb von 5 Jahren auf. Die Mortalität wird derzeit weniger von der Aktivität der Vaskulitis als von frühen und späten Infektionen sowie von kardio-vaskulären Events bestimmt. Wichtige

Ziele sind daher, neben einer möglichst raschen Remissions-Induktion, effektive Kortikosteroid-sparende Strategien sowie die Einschätzung des individuellen Risikos, um die Therapie besser individualisieren zu können.

Remissions-Induktion

Nach der Diagnosestellung ist ein unmittelbarer Therapiebeginn für die Prognose entscheidend. Zur Remissions-Induktion der generalisierten AAV werden Cyclophosphamid (CYC) oder Rituximab (RIT) in Kombination mit hochdosierten Glukokortikoiden (GC) empfohlen.

RIT hat sich bei generalisierter AAV auch bei renaler Beteiligung im Vergleich mit CYC als gleich wirksam erwiesen und war in der Therapie von Rezidiven CYC überlegen (RAVE) [1]. PR3 positive Patienten sprachen auf RIT besser an, unabhängig davon, ob ein Rezidiv oder eine Erstmanifestation behandelt wurde. Die zweite entscheidende Studie zeigte, dass bei Patienten mit schwerster AAV und deutlich eingeschränkter, dialysepflichtiger Nierenbeteiligung die Kombination von RIT mit low dose CYC (2x i.v. Bolus) gleich effektiv wie eine CYC Standardtherapie war (RITUXIVAS) [2].

Überraschende Langzeitdaten betreffen das Malignom-Risiko. Im Vergleich zur Normalpopulation zeigte sich ein 3-fach erhöhtes Risiko für CYC, während das Risiko für CYC in Kombination mit RIT nicht erhöht war und unter RIT selbst sogar weniger Malignome beobachtet wurden. Aktuell ist der bevorzugte Einsatz von RIT in

klinischen Szenarien wie in der Therapie von Relapsen, PR3 positiven Patienten, jungen Patienten (keine Gonadentoxizität!), hoher kumulativer CYC-Exposition, ältere Patienten mit Gefahr der Myelosuppression (> 80 a), sowie in speziellen Situationen wie bei begleitenden Infektionen und Malignomen zu empfehlen. CYC stellt nach wie vor eine gute Option bei niedrigerem Risiko dar, wie z. B. bei MPO positiver AAV.

Kortikosteroide sind ein wichtiger Baustein in der Induktion, da sie rasch wirken und sehr effektiv sind. Sie sind jedoch zu einem Großteil für frühe und späte Infektionen verantwortlich. Meist werden sie initial als i. v. Methylprednisolon appliziert und in Form hoch dosierter oraler GC fortgeführt, wobei die Daten betreffend Dosierung und Dauer uneinheitlich sind. Die bisher größte AAV-Studie (PEXIVAS, n = 704, GFR < 50 ml/min und / oder Lungenblutungen) verglich zwei GC-Schemata. Rezente Ergebnisse zeigten, dass ein niedrig dosiertes Steroid-Schema in Kombination mit RIT oder CYC gleich effektiv wie die GC-Standard-Dosis ist, aber mit signifikant weniger Infektionen assoziiert. Patienten mit dem dosisreduzierten Schema erhielten nur 54 % der kumulativen Dosis der Standardtherapie. In derselben Studie wurde auch die Rolle der Plasmaseparation zur Standardtherapie untersucht, wobei kein Benefit für die Plasmaseparation betreffend ESRD oder Mortalität nachgewiesen werden konnte [3].

Steroid sparende Strategien

Während ANCA nach der Applikation von RIT meist relativ rasch abfallen, tritt der klinische Effekt häufig etwas später ein. Bei Vorliegen einer schweren/renalen Vaskulitis ist eine rasch einsetzende und effektive Therapie für die Prognose entscheidend. Die Kombination von low dose CYC mit RIT hat sich bereits in der RITUXIVAS-Studie bei schwerer renaler Beteiligung bewährt. Rezente retrospektive Studien zeigten mit dieser Kombination eindrucksvolle Steroid-sparende Effekte und ausgezeichnete Remissionsraten von

Zur Person



Univ.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Irmgard Neumann

Fachärztin für Innere Medizin, Nephrologie und Nuklearmedizin
Konsiliarärztin im Immunologiezentrum Zürich (IZZ)
Esslinggasse 18/17
1010 Wien
www.vasculitis.at

> 90 % nach 6 Monaten [4]. Im Vergleich mit gematchten Kohorten aus EUVAS-Trials konnte mit low CYC/RIT / low CS eine Verbesserung von Mortalität, Relapse-Rate und ESRD erreicht werden [5].

Avacopan, ein oraler C5aR Antagonist, stellt einen neuen innovativen Ansatz dar. In einer Phase-II-Studie wurden hoch dosierte OCS durch Avacopan bei gleicher Effizienz ersetzt. Die Substanz wurde ausgezeichnet toleriert und trug entscheidend zu einem verbesserten Wohlbefinden der Patienten bei [6]. Weitere Studien sind im Laufen.

Erhaltungstherapie

Ist eine Remission erreicht, meist nach 3 bis 6 Monaten, wird eine Erhaltungstherapie zur Prävention von Rezidiven etabliert. Als therapeutische Optionen stehen Azathioprin (AZA), RIT oder Mycophenolat mofetil (MMF) zur Verfügung, und werden häufig mit niedrig dosierten GC kombiniert. Bei leichteren Formen der AAV kann auch Methotrexat verwendet werden, ist aber bei Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Im Vergleich mit AZA wurden unter MMF mehr Rezidive beobachtet [7]. MMF stellt jedoch nach wie vor eine gute Alternative bei Patienten mit AZA-Unverträglichkeit oder mit niedrigem Relapse-Risiko dar – sofern es gut toleriert und ausreichend dosiert werden kann.

RIT hat in den letzten Jahren auch die Erhaltungstherapie revolutioniert. Bei Patienten mit relapsierender AAV wurden nach einer RIT-Induktion unter einer RIT-Erhaltung (1 g RIT/ 6 Monate, 2 Jahre) nur 13 % Rezidive beobachtet. Der Langzeitverlauf zeigte jedoch, dass 3 Jahre nach der letzten RIT-Infusion etwa 50 % der Patienten erneut relapsierten [8]. Eine randomisierte Studie verglich nach CYC-Induktion RIT (2x 500 mg / 2 Wo, danach 500 mg /

6 Monate) mit AZA. Nach 28 Monaten traten unter AZA 29 % und unter RIT 5 % Rezidive auf (MAINRITSAN) [9]. Etwa 3 Jahre nach der letzten RIT-Infusion wurde eine Rezidivrate von 30 % beobachtet, erst im AZA-Arm, und – nach einer Verzögerung von etwa 12 Monaten – im RIT-Arm, speziell bei PR3 positiven Patienten [10].

Zu beachten ist, dass es unter Therapie mit RIT (aber auch unter CYC!) zu Hypogammaglobulinämien kommen kann, sodass eine regelmäßige Bestimmung von Immunglobulinen (IG) empfohlen wird. Niedrige IG-Spiegel sind aber nicht immer mit Infektionen assoziiert, und eine Substitution ist nur sehr selten erforderlich. Ein Phänomen, das nicht vergessen werden sollte, ist die „late onset neutropenia“, welche in bis zu 12 % zu beliebigem Zeitpunkt nach RIT auftreten kann, meist selbstlimitierend verläuft, nicht zwingend mit einer Infektion assoziiert ist und gut auf G-CSF anspricht. Sie stellt bei einmaligem Auftreten keine Kontraindikation für eine weitere RIT-Gabe dar.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol ist einerseits als Pneumocystis jirovecii-Prophylaxe unter jeder hohen Immunsuppression indiziert, andererseits kann es bei täglicher Gabe auch die Relapserate bei GPA reduzieren, insbesondere im HNO-Bereich.

Als Dauer der immunsuppressiven Erhaltungstherapie sollten mindestens 2 Jahre nach erreichter Remission angestrebt werden, bei hohem Rezidiv-Risiko eher 3 Jahre. Rezidivierende Verlaufsformen benötigen oft über viele Jahre, mitunter auch lebenslang eine Therapie.

Zusammenfassung

RIT ist eine effektive Alternative zu CYC zur Remissions-Induktion und sollte bei relapsierender AAV, PR3 positiven und jungen Patienten, sowie in speziellen Situ-

ationen bevorzugt werden. Ein reduziertes GC-Schema zur Induktion ist effektiv und mit weniger Infektionen assoziiert. Mit Kombinationen von low CYC/RIT werden auch bei renaler Beteiligung hohe Remissionsraten erreicht und weiter Steroide gespart. Eine RIT-Erhaltungstherapie ist in der Prävention von Rezidiven effektiv, nach Absetzen von RIT werden jedoch Rezidive nicht verhindert. ■

LITERATUR

1. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al (2010) Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363:221-232.
2. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al (2010) Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 363:211-220.
3. Walsh M, Merkel P, Jayne D (2019) The effect of plasma exchange on end-stage renal disease and death in patients with severe ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 58 (Suppl 2):ii161; Abstract 360, kezo63.084.
4. Cortazar FB, Muhsin SA, Pendergraft WF 3rd, et al (2018) Combination Therapy With Rituximab and Cyclophosphamide for Remission Induction in ANCA Vasculitis. *Kidney Int Rep* 3:394-402.
5. McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, et al (2019) Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 34:63-73.
6. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al (2017) Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 28:2756-2767.
7. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al (2010) Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 304:2381-2388.
8. Alberici F, Smith RM, Jones RB, et al (2015) Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 54:1153-1160.
9. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al (2014) Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 371:1771-1780.
10. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et al (2018) Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 77:1150-1156.

Hypertonie bei Nierenerkrankungen

Update 2019 der Österreichischen Hypertonie-Leitlinien

Hypertonie kann Folge oder Ursache von Nierenerkrankungen sein und tritt bei etwa 80 % aller Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen (CKD = chronic kidney disease) auf. Die hypertensiv-vaskuläre Nephropathie ist nach Diabetes die zweithäufigste Ursache für dialysepflichtiges Nierenversagen, wobei nach internationalem Vergleich die Inzidenz in Europa leicht rückläufig, in anderen Teilen der Welt aber stark steigend ist [1]. Hypertonie ist auch als Progressionsfaktor bei CKD von großer Relevanz. Je höher der systolische Blutdruck liegt, umso höher ist der jährliche Verlust an glomerulärer Filtrationsrate (GFR) [2]. Als verlässlichste Methode, die Hypertonie zu diagnostizieren, gilt die 24-Stunden-Blutdruckmessung. Die automatisierte unbeobachtete oszillometrische Ordinationsmessung (wie in der SPRINT-Studie angewendet) könnte in der Zukunft an Bedeutung gewinnen, ist gegenwärtig aber bei CKD nicht validiert [3].

Ursachen

Pathophysiologisch spielen neuronale wie humorale Mechanismen eine wichtige Rolle [4]. Zu erwähnen ist die Überaktivierung des sympathischen Nervensystems, die eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems zur Folge hat. Dadurch ausgelöst erhöht sich die periphere Vasokonstriktion, es kommt zu gesteigerter Natrium-Rückresorption, extrazellulärer Volumenexpansion und letztlich Blutdruckanstieg. Die reduzierte Zahl funktionierender Nephrone, eine endotheliale Dysfunktion wie erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit tragen ebenfalls zur Hypertonie bei CKD bei [4].

Hypertensiv-vaskuläre Nephropathie

Die Diagnose einer hypertensiven Nephropathie ist genau genommen unsicher. Es ist eine Ausschlussdiagnose, eine Diagnosesicherung mittels Nierenbiopsie (Befund einer sogenannten benignen Nephrosklerose) ist mangels spezifischer Konsequenzen nicht indiziert. Möglicher-

Zur Person



© Klinikum Wels-Grieskirchen

Univ.-Doz. Dr. Friedrich Prischl

Abteilung für Innere Medizin IV
Klinikum Wels-Grieskirchen
Grieskirchnerstraße 42
4600 Wels
E-Mail: friedrich.prischl@klinikum-wegr.at

weise verbergen sich hinter der Diagnose hypertensiv-vaskuläre Nephropathie auch andere Erkrankungen, die, vielleicht erst spät in ihrem Endstadium entdeckt, nur mehr mit dem sonographischen Bild mehr oder weniger stark ausgeprägter „Schrumpfnieren“ sichtbar werden. Anamnese und Befunde, die die Diagnose sehr wahrscheinlich machen, finden sich in (Tabelle 1).

Therapie der Hypertonie bei Nierenerkrankungen

Ident zu nierengesunden Hypertonikern ist allen Patienten eine Lebensstil-Modifikation mit Gewichtsnormalisierung, regelmäßiger körperlicher Betätigung (Ausdauersport wie Gehen, Wandern, Radfahren, Schwimmen usw.), Mäßigung des Alkoholkonsums (Männer maximal 24 g/Tag, Frauen 12 g/Tag; 12 g Alkohol entsprechen 0,3 l Bier 5%ig oder 1/8 l Wein 12%ig), Ernährung mit viel Obst, Gemüse, Salat. Bei Nierenpatienten mit Neigung zur

Ödembildung kommt der Reduktion des Salzkonsums auf ca. 5 g/Tag große Bedeutung zu. Dies bewirkt eine Blutdrucksenkung um -6/-3 mmHg [6, 7] und verbessert das Ansprechen auf Blocker des Renin-Angiotensin-Systems [8].

Für die medikamentöse Therapie kommen grundsätzlich alle antihypertensiven Substanzklassen in Betracht. Auch ältere, wie die zentralen Sympatholytika oder Vasodilatoren, haben bei Nierenpatienten in ausgewählten Situationen Bedeutung. Betreffend die Beurteilung der einzelnen Substanzklassen, ihrer Vor- und Nachteile sei auf die detaillierte Diskussion im Kapitel „Blutdruck und Nierenerkrankungen“ des Österreichischen Blutdruckkonsens - Update 2019 verwiesen [5].

Vorgangsweise

Substanzklassen mit nachgewiesener Wirkung auf die Reduktion klinischer Ereignisse wie Schlaganfall, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz usw. sollen zum

TABELLE 1

Anamnese und Klinik bei hypertensiver Nephropathie (aus [5])

▪ Anamnestisch jahre-/jahrzehntelange Hypertonie
▪ Hypertensive Retinopathie
▪ Linksherz-Hypertrophie (EKG, Echokardiographie)
▪ (Meist) langsam progredienter Anstieg von BUN und Serum-Kreatinin und dementsprechend Abfall der glomerulären Filtrationsrate (eGFR)
▪ Milde (bis 1 g/24 h), progredient zunehmende Proteinurie
▪ Hyperurikämie
▪ Unauffälliges Harnsediment (wenig Zellen, hyaline Zylinder)
▪ Kein Hinweis auf andere Genese der Niereninsuffizienz

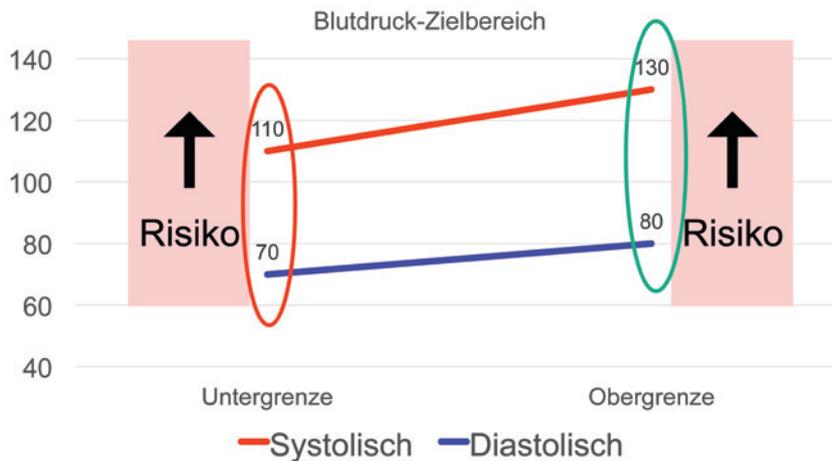


Abb. 1: Blutdruck-Zielkorridor bei Patienten mit Niereninsuffizienz (aus [5])

Einsatz kommen [9]. Außerdem soll das Therapeutikum die Progredienz der Niereninsuffizienz verzögern [10]. Begonnen wird mit ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), welche wegen der nachgewiesenen Wirkung bei Herzinsuffizienz und Mortalitätsreduktion günstig sind [5, 11]. Nachfolgend oder bei Bedenken hinsichtlich ACE-Hemmer/ARBs kommen Dihydropyridin-Kalziumkanal-Blocker zum Einsatz [11]. Als weitere Kombinationspartner sind Diuretika zu empfehlen, vor allem bei Volumenüberladung. Individualisiert können, abhängig von Alter, antiproteinurischer Wirkung, Risiko für akutes Nierenversagen usw., auch andere Substanzklassen als Kombinationspartner herangezogen werden. Zumeist sind ohnedies Kombinationstherapien mit durchschnittlich drei Substanzklassen erforderlich.

Therapieziel

Bei Jüngeren, Patienten mit koronarer Herzkrankheit, anamnestischem Insult wie auch bei Niereninsuffizienz sind nach Möglichkeit niedrigere systolische Zielwerte, möglichst unter 130 mmHg, anzustreben. Zu bedenken sind die subjektive Verträglichkeit und Individualfaktoren wie etwa Orthostaseneigung, sodass eventuell auch höhere Zielwerte akzeptiert werden müssen. Wie in (Abbildung 1) schematisch gezeigt, ergibt sich nach umfangreicher Literaturrecherche eigentlich ein Zielwert-Korridor von systolisch 110–130 und diastolisch 70–80 mmHg, da sowohl unterhalb wie oberhalb das Risiko ansteigt [5]. ■

LITERATUR

1. Stel VS, Awadhpersad R, Pippas M, et al (2018) International comparison of trends in patients commencing renal replacement therapy

by primary renal disease. *Nephrology* (Carlton) 2018 Nov 19. doi: 10.1111/nep.13531. [Epub ahead of print].

2. Bakris G (2019) Major advancements in slowing diabetic kidney disease progression: Focus on SGLT2 inhibitors. *Am J Kidney Dis* 2019 Jun 28. pii: S0272-6386(19)30776-0. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.05.009. [Epub ahead of print].

3. Andreadis EA, Geladari CV, Angelopoulos ET, et al (2018) Attended and unattended automated office blood pressure measurements have better agreement with ambulatory monitoring than conventional office readings. *J Am Heart Assoc* 7;7(8).

4. Ku E, Lee BJ, Wie J, et al (2019) Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 74(1):120-131.

5. Weber T (Koordinator BD-Konsens), et al (2019) Österreichischer Blutdruckkonsens 2019. *Wien Klin Wochenschr* (Suppl) (in press).

6. He FJ, Pombo-Rodriguez S, MacGregor GA (2014) Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischemic heart disease. *BMJ Open* 4(4):e004549.

7. He FJ, MacGregor GA (2002) Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 16:761-770.

8. Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, et al (2012) Moderation of sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 82:330-337.

9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al (2018) 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 71(6):e13-e115.

10. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al (2013) Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 185(11):949-957.

11. Sinha AD, Agarwal R (2019) Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 14(5):757-764.

Klaus Arbeiter, Wien

Nephrotisches Syndrom abseits von FSGS

Genetische Formen können auch erst im jungen Erwachsenenalter auftreten

Aus Sicht der pädiatrischen Nephrologie gehört das nephrotische Syndrom (NS) zu den häufigen Zuweisungen. Meist handelt es sich dabei um ein steroidsensibles nephrotisches Syndrom (histologisch: minimal change Nephropathie), welches sich

mit sehr unterschiedlichen Verläufen – manchmal mit nur wenigen, manchmal mit multiplen Episoden – präsentiert, aber nicht in ein chronisches Nierenversagen (CNV) mündet. Eine weitere Form stellen die steroidresistenten nephrotischen Syn-

drome dar, welche in der Histologie oft unter dem Bild einer fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) erscheinen. Diese können manchmal mit einer intensivierten Immunsuppression in Voll- oder zumindest Teilremission gebracht werden.

Eine spezielle Gruppe innerhalb der steroidresistenten nephrotischen Syndrome stellen genetische Formen dar, bei welchen eine Remission auch auf eine intensive immunsuppressive Therapie in der Regel nicht zu erwarten ist.

Die ersten Publikationen über genetische NS kamen in den 1960er Jahren aus Finnland, wo eine hohe Inzidenz an kongenitalen NS mit autosomal rezessivem Vererbungsmodus gefunden wurde – das „Nephrotische Syndrom vom finnischen Typ“. In den letzten 20 bis 30 Jahren sind viele neue Beschreibungen von genetischen NS dazu gekommen. Alle beschriebenen Mutationen betreffen Proteine im Bereich der Podozyten und deren Verbindung zur glomerulären Basalmembran. Die Entdeckung und präzise Beschreibung dieser Proteine haben auch viel zum Verständnis der glomerulären Filterfunktion beigetragen.

Präsentation und Verlauf

Einige genetisch bedingte NS präsentieren sich, wie der „finnische Typ“ schon bei Geburt (congenitales NS) oder in den ersten Lebensjahren (infantiles NS). Es gibt aber auch Formen, die sich deutlich später, nämlich im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter präsentieren. Die Entwicklung des CNV verläuft dabei mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. Wenige Monate bis zu mehreren Jahren werden bis zur Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie beobachtet. Gemeinsam ist allen genetischen Formen des NS, dass nach einer erfolgreichen Transplantation kein Relaps zu erwarten ist. Nur selten wurde im Rahmen des kongenitalen NS „vom finnischen Typ“ nach Transplantation eine Wiederkehr der Proteinurie beobachtet. Diese ist aber mit Antikörpern gegen Nephritin im transplantierten Organ zu erklären, welche wegen trunkierenden Mutationen und damit völliger Abwesenheit von Nephritin im kranken Organ entstehen können, und ist mit Immunsuppression behandelbar.

Genetische Diagnostik

Die Möglichkeit zur genetischen Diagnose stellt einen Meilenstein in der Betreuung und Behandlung dieser Patienten dar.

Es ist für die meisten Patienten und Familien sehr wichtig, eine eindeutige Ursache für die Erkrankung zu finden. Somit beendet eine genetische Diagnose viele Unsicherheiten. Dies trifft auch auf einige erwachsene Patienten zu, die als Kinder und Jugendliche erkrankt sind und

Zur Person



© Foto Wilke

Ao. Univ.-Prof. Dr. Klaus Arbeiter

Klinische Abteilung für Pädiatrische Nephrologie und Gastroenterologie
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
E-Mail: klaus.arbeiter@meduniwien.ac.at

bisher keine präzise Diagnose, bis auf die histologische Beschreibung z. B. einer FSGS, erfahren konnten.

Eine genetische Diagnose erspart den Patienten bei positivem Befund das Fortsetzen bzw. Ausweiten einer eventuell schon begonnenen Immunsuppression, welche immer mit sicht- und spürbaren Nebenwirkungen einhergeht. Es kann aber auch manchmal eine gezielte Therapie angeboten werden, welche eine eventuelle Verbesserung der renalen Erkrankung bringen, aber auch extrarenale Komplikationen verhindern kann (s. u.).

Die genetische Diagnose stellt, wie schon erwähnt, auch einen wichtigen prognostischen Parameter in Bezug auf das Relapsrisiko nach Transplantation dar. Weiters ist sie Grundlage in der Beratung von (auch zukünftigen) Eltern in Hinblick auf Wiederholungsrisiken. Und nicht zuletzt kann anderen betroffenen Familienmitgliedern eventuell eine Nierenbiopsie erspart werden.

Therapie

Generelles Ziel der Therapie bei gesicherter genetischer Diagnose stellt die Verhinderung von Komplikationen und die Behandlung der typischen Folgen im Rahmen des CNV dar. Die Präsentation eines kongenitalen NS ist ein dramatisches Ereignis, welches mit einem extrem hohen Eiweißverlust einhergeht und ohne rasche Therapie zum Tod führt. Hier steht an erster Stelle die Substitution mit Albumin (zu Beginn täglich). Die größte Gefahr in dieser Situation geht von lebensbedrohlichen Thrombosen und Infektionen aus. Durch hochdosierte Gabe von ACE-Hemmern und Indomethacin („pharmakologische Nephrektomie“) wird versucht, die Perfusion der Nieren und damit die Proteinurie zu drosseln. Eine weitere Möglichkeit besteht in der einseitigen Nephrektomie, wenn dies nicht erfolgreich ist, in der beidseitigen Nephrektomie und konsekutiver Dialyse bis zur Möglichkeit der Transplan-

tation. Man kann aber trotz der dramatischen Präsentation sagen, dass das Outcome dieser Kinder vergleichbar mit dem von Kindern mit anderen nierenersatzpflichtigen Erkrankungen ist.

Ein weiterer Grund für die Notwendigkeit einer Nephrektomie könnte eine Mutation des WT1 Gens sein, das nicht nur ein kongenitales oder infantiles NS verursacht, sondern auch Auslöser von Wilmstumoren sein kann.

Bei späterer Präsentation ist eine so massive Ausprägung wie oben beschrieben selten und die Therapie besteht vor allem in der Behandlung der Folgen CNV.

Ein Beispiel, bei der eine spezifische Therapie angeboten werden kann, zeigt die ADCK4 Mutation, welche bei Kindern, aber auch jungen Erwachsenen nachgewiesen wurde: Hier kann durch rechtzeitige Substitution mit CoQ10 eine Verbesserung der Nierenerkrankung, aber auch von extrarenalen Manifestationen erwartet werden.

Nicht unerwähnt sollen auch einzelne beschriebene Fallberichte bleiben, bei denen trotz genetischer Diagnose eine Remission oder Teilremission mit einer Immunsuppression – vor allem mit Cyclosporin A – erreicht werden konnte. Dies wird auf einen direkten, stabilisierenden Effekt auf die Podozyten zurückgeführt. ■

LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

„Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract“ (CAKUT)

Eine Bürde für's Leben

CAKUT steht für „Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract“ und umfasst eine Vielzahl von Fehlbildungen, die den Urogenitaltrakt und damit oft auch die Nieren betreffen.

Die embryonale Entwicklung der Nieren hängt sehr eng mit der Entwicklung des Harn- und Genitaltraktes zusammen, mit sich gegenseitig beeinflussenden Faktoren. Daher hat eine Fehlentwicklung des „einen Ende“ (z. B. des Harnleiters) oft große Auswirkungen auf das „andere Ende“ des Systems (z. B. Nieren). Der Sammelbegriff CAKUT setzt sich für diese große Gruppe von Fehlbildungen international immer mehr durch. CAKUT gehört neben den Herzfehlbildungen zu den häufigsten angeborenen Malformationen.

Zum Glück sind viele der dazugehörigen Anomalien, wie zum Beispiel ein Großteil der Hydronephrosen oder auch unkomplizierte Doppelnieren, klinisch nicht relevante „Schönheitsfehler“ des Urogenitaltraktes. Doch etliche CAKUT verursachen chronische Nierenerkrankungen, teilweise stellen sie sogar einen lebenslimitierenden Faktor dar.

So stellen CAKUT im Säuglings- und Kindesalter die häufigsten Ursachen für eine chronische Niereninsuffizienz (CNI) dieser Altersklasse dar.

Urethralklappe

Bei Buben ist zum Beispiel die Urethralklappe die häufigste angeborene Ursache für die CNI, oft bereits mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie im Säug-

lingsalter (Abb. 1). Zusätzlich zur Nierenersatztherapie, bei der in der Regel eine Nierentransplantation angestrebt wird, ist eine Behandlung der Grunderkrankung notwendig. Die Entfernung der Urethralklappe ist meist nur der erste Schritt dieser Therapie. Häufig entwickelt sich als Folge der Obstruktion im Bereich der Harnröhre eine mehr oder weniger ausgeprägte Blasenfunktionsstörung, die eine altersabhängige Dynamik aufweist. Die Behandlung dieser Blasenfunktionsstörung ist komplex und besteht aus medikamentösen, aber oft auch urologisch-chirurgischen Eingriffen. So kann letztendlich eine Blasenaugmentation notwendig werden, die eine lebenslange, mehrmals tägliche Katheterisierung notwendig macht [1, 2].

Reflux

Eine relativ häufige Ursache für CNI ist die sogenannte „Refluxnephropathie“. Dieser Begriff hat sich in der Bedeutung in den letzten Jahren bzw. Jahrzehnten etwas gewandelt. Zunächst wurde der Begriff „Refluxnephropathie“ bei Diagnose eines vesicoureteralen Reflux (VUR) im Zusammenhang mit Harnwegsinfektionen mit oder ohne bereits bestehender CNI verwendet. Es wurde angenommen, dass der angeborene VUR ein erhöhtes Risiko für fieberhafte Harnwegsinfektionen und Pyelonephritiden darstellt, wodurch das Nierengewebe mit der Zeit vernarbt und eine „Refluxnephropathie“ verursacht wird. Mit der Verbesserung und Ausweitung der pränatalen Ultra-

schall-Screeninguntersuchungen wurden viele Kinder gefunden, die einen asymptomatischen VUR hatten. Andererseits wurden Kinder mit VUR und schon bei Geburt geschädigten Nieren diagnostiziert. War man also früher der Ansicht, dass durch eine frühzeitige Diagnose und Therapie des VUR die sogenannte „Refluxnephropathie“ zu verhindern sei, wissen wir jetzt, dass oft ein Großteil der Schäden an den Nieren bereits angeboren und nicht immer die Folge von stattgehabten Harnwegsinfektionen ist. Postnatal wird versucht, eine weitere Schädigung des Nierengewebes zu verhindern. Daher liegen die therapeutischen Ansätze in erster Linie bei der Vermeidung von Harnwegsinfektionen und der Abklärung und Behandlung von Blasenfunktionsstörungen, die Ursache oder auch Folge eines VUR sein können.

Da angeborene VUR eine Rückbildungstendenz haben, versucht man primär konservativ zu behandeln. Eine Operation erfolgt, wenn das konservative Management nicht funktioniert und das Kind an rezidivierenden Harnwegsinfektionen erkrankt.

Chronische Niereninsuffizienz und andere Spätfolgen

Trotz all dieser Maßnahmen lässt sich bei einigen Kindern die Entwicklung einer CNI nicht verhindern. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass Mädchen mit VUR später ein erhöhtes Risiko für Komplikationen in der Schwangerschaft haben. Im Vordergrund stehen hier Pyelonephritiden, die Entwicklung einer schwangerschaftsinduzierten arteriellen Hypertension, eine (Pre)eklampsie und durch Schwangerschaftskomplikationen notwendig gewordene vorzeitige Entbindungen. Dieses Risiko ist vor allem für Frauen mit bereits nachgewiesenen Parenchymschäden erhöht. Generell scheint das Risiko bei Erwachsenen, bei denen in der Kindheit ein VUR diagnostiziert wurde, für arterielle Hypertension, Proteinurie und in weiterer Folge auch für chronische CNI erhöht [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Zur Person



Dr.ⁱⁿ Dagmar Csaicsich

Abteilung für pädiatrische Nephrologie und Gastroenterologie
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
E-Mail: dagmar.csaicsich@meduniwien.ac.at



© Cealcsch / Medizinische Universität Wien

Abb. 1: Miktionszysto-urethrographie bei einem Neugeborenen mit Urethralklappe. Man sieht die ausgeprägten Veränderungen der Blasenwand mit Divertikeln und die oberhalb der Urethralklappe deutlich erweiterte Harnröhre

Kloakenfehlbildungen

Eine weitere Gruppe angeborener Fehlbildungen, die oft mit CAKUT verknüpft sind, betreffen die Kloakenfehlbildungen. Dabei kommt es in der Embryonalphase zu einer fehlgesteuerten Entwicklung des Enddarmes, des Genital- und Harntraktes. Einige Formen dieser Fehlbildungen gehen mit Analatresie und persistierendem Sinus urogenitalis einher. Dabei mündet der Enddarm mit der Harnblase und bei weiblichen Betroffenen auch mit der Vagina in einen gemeinsamen Sinus. Das führt oft zu einem obstruktiven oder funktionell fehlerhaften Urin-Abfluss aus dem Harntrakt, was in weiterer Folge zur Beein-

trächtigung der Nierenentwicklung und renalen Funktionsverschlechterung führen kann. Bei solch komplexen Malformationen sind die Nieren oft primär nicht normal angelegt. Durch eine frühzeitige operative Behandlung kann ein gutes Überleben dieser Kinder garantiert werden, trotzdem einige eine CNI entwickeln. Auch haben diese Patienten neben der Bürde der CNI eben auch eine komplexe funktionelle Problematik, die eine lebenslange urologische Betreuung notwendig macht. Die Fehlbildungen der Genitale, die meist mehrmals im Laufe des Lebens operativ behandelt werden müssen, beeinträchtigen zusätzlich die Lebensqualität der Betroffenen [7].

Solitäre Niere

Ist man lange davon ausgegangen, dass eine angeborene solitäre Niere eine harmlose Variante von CAKUT darstellt – solange diese Einzelniere normal angelegt ist –, haben Studien diese Hypothese teilweise widerlegt beziehungsweise in Frage gestellt. Es gibt Daten, die doch ein erhöhtes Risiko für chronische Niereninsuffizienz bei angeborenen solitären Nieren im Laufe des Lebens aufweisen. Zusätzliche Risikofaktoren dürften jedenfalls das Vorhandensein eines VUR und eventuell auch eine kontralateral multizystisch-dysplastisch angelegte Niere sein. Allerdings gibt es diesbezüglich noch relativ wenig valide Daten, daher gilt es vor allem prospektive Studien durchzuführen [1].

LITERATUR

1. Sanna-Cherchi S, et al (2009) Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 76(5):528-533.
2. Woodhouse CRJ, et al (2012) Adult care of children from pediatric urology. *J Urol* 187(4):1164-1171.
3. Fitzpatrick A, et al (2019) The Spectrum of Adverse Pregnancy Outcomes Based on Kidney Disease Diagnoses: A 20-Year Population Study. *Am J Nephrol* 49: 400-409.
4. Craig JC, et al (2000) Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy? *Pediatrics* 2000; 105:1236-1241.
5. Roihuvuo-Leskinen HM, et al (2015) Pregnancies in women with childhood vesicoureteral reflux. *Acta Obstet Gynecol Scand* 94(8): 847-851.
6. Lhades-Vasama T, et al (2006) Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood. *Nephrol Dial Transplant* 21:2491-2497.
7. Caldwell BT, et al (2016) Long-term urological outcomes in cloacal anomalies. *Semin Pediatr Surg* 25(2):108-111.

Klaus Arbeiter, Wien

Hypertonie bei Jugendlichen

Steigende Häufigkeit zusammen mit Übergewicht

Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bei Jugendlichen wird in entwickelten Ländern mit einer Inzidenz von bis zu 5 % angegeben. Der Body Mass Index gilt dabei als stärkster bestimmender Faktor für die Erhöhung des Blutdruckes. Durch die Zunahme der Anzahl von übergewichti-

gen und adipösen Kindern und Jugendlichen in den letzten Jahrzehnten ist der Blutdruck bei dieser Altersgruppe nun auch mehr in den Vordergrund gerückt. Neben der primären Hypertonie ist bei Jugendlichen aber auch an eine sekundäre Hypertonie zu denken. Der Anteil an

sekundärer Hypertonie ist bei Jugendlichen zwar deutlich niedriger als bei präpubertären Kindern, trotzdem muss an eine, bisher noch nicht entdeckte Grunderkrankung gedacht werden und in die diagnostischen Überlegungen einfließen.

Es kann zwar keine direkte Kausalität zwischen der jugendlichen Hypertonie und späteren kardiovaskulären Ereignissen, wie Myokardinfarkt und zerebralem Insult, hergestellt werden, jedoch können Endorganschäden wie Linksventrikelhypertrophie, oder erhöhte Intima-Media-Dicke und Pulswellengeschwindigkeit beobachtet werden.

Auch zeigt die Hypertonie typischerweise ein Tracking-Phänomen, also ein Fortbestehen ins Erwachsenenalter, und ist damit auch ein Transitionsthema. Somit betrifft dies in der Betreuung Kinderärzte wie Ärzte für Allgemeinmedizin und Internisten gleichermaßen.

Definitionen und Methoden

Bis zum Alter von 16 Jahren wird die Hypertonie als statistische Überschreitung von geschlechts-, alters- und längenabhängigen Referenzwerten (Perzentilen) beschrieben. Die dafür am besten evaluierten Referenzwerte sind die in Deutschland an normalgewichtigen und gesunden Kindern erhobenen Werte, welche oszillometrisch gemessen wurden. Ab dem Alter von 16 Jahren werden die Grenzwerte für Erwachsene herangezogen (Tab. 1 und 2).

Die Messungen sollten immer in ausreichender Ruhe (mind. 5 Minuten sitzen) und mit adäquaten Manschetten erfolgen. In Ordinationen und Ambulanzen gemessene Werte sind häufig zunächst im hypertensiven Bereich. Deshalb beinhaltet eine adäquate Messung drei Werte (3 Minuten Abstand), wobei der Durchschnitt der

letzten beiden Messungen herangezogen wird. Bei hypertensiven Werten sollte eine auskultatorische Bestätigung erfolgen.

Wenn trotz Mehrfachmessungen hypertensive Werte erhoben werden, sollte eine ambulante 24-h-Blutdruckmessung erfolgen, da diese dann wieder in bis zu 50 % der Fälle im Normalbereich ist (Weisskittelhypertonie). Dadurch sollen weitere unnötige Abklärungen und nicht indizierte Behandlungen vermieden werden. Dies gilt natürlich nicht für eine schwere, sofort behandlungsbedürftige bzw. krisenhafte Hypertonie (20 mmHg über der 95. Perzentile).

Symptome

Meist ist die arterielle Hypertonie symptomlos und ein Zufallsbefund. Beschriebene Symptome sind oft unspezifisch (z. B. Kopfschmerzen, Nasenbluten, Schwindel, Tinnitus, Konzentrationsstörungen) und können auch auf ganz andere Erkrankungen hinweisen, sollten aber immer zu einer Messung des Blutdruckes veranlassen.

Stufenweise Abklärung

Der erste Abklärungsschritt zielt auf die Aufdeckung von (häufigeren) Ursachen und dient der Feststellung von Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus, Adipositas). Weiters zielt er auf den Nachweis von eventuell schon vorhandenen Endorganschäden, wobei hier die Echokardiographie derzeit im Vordergrund steht.

Im Falle einer sekundären Hypertonie sind am häufigsten renoparenchymatöse, gefolgt von renovaskulären Ursachen zu erwarten.

Bei Jugendlichen mit einer milden Hypertonie (Grad 1) kann zunächst auf eine erweiterte Abklärung verzichtet werden. Bei schwerer Hypertonie (ab Grad 2) oder Hinweisen auf eine sekundäre Hypertonie aus der Anamnese oder dem ersten Abklärungsschritt bedarf es einer eingehenden Abklärung durch (pädiatrische) Nephrologen.

Die Auswahl der weiteren Untersuchungen sollte dann den klinischen Verdachtsmomenten folgen (z. B. DMSA-Szintigraphie bei Verdacht einer Nierenparenchymschädigung durch rezidivierende Pyelonephritiden).

Behandlung

Prinzipielles Ziel der Behandlung ist die Reduktion des Risikos für spätere kardiovaskuläre Ereignisse und die günstige Beeinflussung einer eventuell schon bestehenden Erkrankung.

Grundsätzlich ist die Senkung des Blutdruckes auf Werte unter der 90. Perzentile oder unter 130/85 mmHg (ab 16 Jahre) anzustreben. Deutlich niedrigere Ziele (50. Perzentile) sind bei chronischen Nierenerkrankungen mit Proteinurie anzustreben.

Die Strategien zur Erreichung der Behandlungsziele bestehen aus der Behandlung einer möglichen Ursache, Führen eines gesunden Lebensstils und der pharmakologischen Therapie.

Lebensstil

Eine nichtpharmakologische Therapie (Lebensstil-Modifikation) ist der erste Schritt und Therapie der Wahl bei der Behandlung einer milden essentiellen Hypertonie.

Pharmakologische Therapie

Bei sekundärer Hypertonie, symptomatischer Hypertonie, nachweisbaren Endorganschäden sowie höhergradiger Hypertonie sollte primär eine pharmakologische Therapie erfolgen. Bei fehlendem Effekt einer Lebensstiländerung über längere Zeit (zumindest 6 Monate) wird von den meisten Autoren ebenfalls eine pharmakologische Therapie empfohlen. Dies liegt aber im Ermessen des behandelnden Arztes, wobei die nichtpharmakologische Therapie unbedingt fortgesetzt werden sollte. Qualitativ hochwertige Studien zur

TABELLE 1
Referenzwerte bei gesunden Jugendlichen

Alter	Knaben		Mädchen	
	50. Perzentile (mmHg)	95. Perzentile	50. Perzentile (mmHg)	95. Perzentile (mmHg)
12 Jahre	108/66	(mmHg)	108/66	124/76
15 Jahre	113/68	125/76	113/68	128/80
≥16 Jahre	Normal	128/80	Hochnormal	130 – 139/85 – 89

Blutdruckwerte vereinfacht dargestellt. Diese Daten wurden in Deutschland von gesunden und normalgewichtigen Jugendlichen mittels oszillometrischer Messung erhoben. Eine ausführliche Darstellung nach Alter und Länge siehe: KiGGS Survey (2003-2006) <https://www.kiggs-studie.de>

TABELLE 2
Klassifikation und Grenzwerte des Blutdrucks bei Kindern und Jugendlichen

	Bis < 16 Jahre	≥ 16 Jahre (mmHg)
Normal	< 90. Perzentile	< 130/< 80
Hochnormal	90. – 94. Perzentile	130 – 139/80 – 84
Hypertonie Grad 1	95. – 99. Perzentile +5 mm Hg	140 – 159/90 – 99
Hypertonie Grad 2	> 99. Perzentile +5 mmHg	160 – 179/100 – 109

Langzeitanwendung von Antihypertensiva (AHT) sind rar, was dazu führte, dass auch Studiendaten von Erwachsenen zur Anwendung von AHT bei Kindern und Jugendlichen herangezogen wurden. Vor allem gibt es keine Evidenz für eine pharmakologische Therapie von Jugendlichen mit essentieller Hypertonie über den tatsächlichen Nutzen hinsichtlich späterer kardiovaskulärer Ereignisse.

Es sollten in der Folge die Substanzklassen verwendet werden, für die es auch gute Daten hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen gibt. Das betrifft die Gruppe der ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Kalzium-Kanal-Blocker, Betablocker und Diuretika. Hier gibt es mittlerweile viele für Jugendliche zugelassene Substanzen.

Zur Person



Ao. Univ.-Prof. Dr. Klaus Arbeiter

Klinische Abteilung für Pädiatrische Nephrologie und Gastroenterologie
 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
 Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18-20
 1090 Wien
 E-Mail: klaus.arbeiter@meduniwien.ac.at

Grundlage der Substanz-Wahl sollte einerseits die möglichst einfache Anwendung (z. B. Einmalgabe) sein. Auch die Kombinationsmöglichkeiten entsprechen den bei Erwachsenen erprobten Kombinationen. ■

LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

Martin Windpessl, Wels

Wie gefährlich sind Kontrastmittel bei fortgeschrittener Nierenkrankheit?

Überschätzte Bedeutung?

Jodhaltige Kontrastmittel (KM) gelten seit Jahrzehnten als eine führende Ursache für im Krankenhaus auftretendes akutes Nierenversagen (ANV). Erst seit vergleichsweise kurzer Zeit wird dieses Dogma kritisch hinterfragt.

Der Begriff „Kontrastmittel-Nephropathie“ (*contrast-induced nephropathy* – CIN) stammt aus den 1970er Jahren [1]. Durch die großen Fortschritte in der Radiologie und Kardiologie gewann die neue Entität rasch an Relevanz. Heutzutage werden weltweit geschätzt 80 Millionen KM-basierte Prozeduren pro Jahr durchgeführt [2].

Bereits 1983 fanden Hou et al. in einer Kohorte von 2216 Patienten mit „hospital-acquired renal insufficiency“ 16 Episoden im Kontext einer KM-Applikation, mit 12% entsprach dies nach Nierenischämie und „chirurgischem ANV“ der dritthäufigsten Ursache für eine akute Nierenschädigung im Krankenhausalltag [3]. Bei genauerer Analyse zeigt sich, dass 12 dieser Untersuchungen Angiographien der Aorta bzw. der Karotiden waren, mit entsprechendem Risiko für Cholesterin-Embolien als „competitor strikes“, die KM-Menge deutlich über den heute üblichen Dosierungen lag

und hochosmolare KM zur Anwendung kamen. Trotz dieser wichtigen Limitationen wird die Arbeit in der Literatur unverdrossen als Beleg der KM-Toxizität zitiert [4].

Seit den Achtzigerjahren stehen neuere KM-Mittel mit niedrigerer Osmolalität zur Verfügung, seit gut 20 Jahren existiert mit Iodixanol (Visipaque®) ein isoosmolares KM, welches vor allem im Rahmen von Koronarinterventionen bei Risikopatienten zur Anwendung kommt. Allerdings fand sich in der CARE-Studie kein Benefit von Iodixanol im Vergleich zu Iopamidol [5]; bemerkenswerterweise kam es bei keinem einzigen der 414 Patienten, von denen immerhin 32 eine eGFR < 30 ml/min/1,73m² aufwiesen und 40% Diabetiker waren, zu einer dialysepflichtigen Nierenschädigung. Das nephrotoxische Potenzial moderner KM ist daher als deutlich geringer anzusehen.

KM-Nephropathie: Viel Lärm um wenig?

Newhouse et al. zeigten als erste, dass fast alle früheren Studien zur Inzidenz der CIN am Fehlen einer adäquaten Kontrollgruppe erkrankten, und es auch bei Patienten

ohne KM-Exposition in ähnlichem Ausmaß zu Anstiegen des Serum-Kreatinin kam („contrast nephropathy without contrast“), was sich durch verschiedene andere Umstände bei akuten Erkrankungen erklärt („Hintergrundrauschen“ infolge von Hypotonie, Exsikkose und nephrotoxischen Medikamenten) und reflektorische „post hoc, ergo propter hoc“ Schlussfolgerungen oftmals in einer ätiologischen Fehlzuordnung resultieren [6].

Eine jüngere und viel beachtete Analyse aus dem US-amerikanischen Nationwide Inpatient Dataset fand bei fast 6 Millionen Hospitalisierungen keinen Unterschied in der Inzidenz von ANV, unabhängig davon, ob die Patienten KM erhielten oder nicht [7]. Trotz sorgfältigem propensity-matching bleiben derartige „Big-Data“-Studien durch die Möglichkeit nicht erkannter Confounder in ihrer Aussagekraft limitiert. Eine prospektive, Placebo-kontrollierte Studie war zwar geplant (ClinicalTrials.gov NCT03119662), wurde aber vor einem Jahr aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten abgebrochen.

Auch der Stellenwert der traditionellen Prophylaxe-Strategien wurde zuletzt kritisch beleuchtet, und erst seit kurzem fin-

den klinisch relevante Endpunkte in der Studienlandschaft Einzug. So hatte die bekannte Arbeit von Tepel et al., die den Hype um die N-Acetylcystein (NAC)-Prophylaxe auslöste, als Endpunkt „Delta-Kreatinin“ 48 Stunden nach KM-Gabe (bei einer Fallzahl von 83 Patienten) [8]. Es brauchte große Studien wie ACT und PREVENT, um nachzuweisen, dass NAC keine Bedeutung in der KM-Prävention zukommen dürfte [9, 10]. Selbst die Rolle der periprozeduralen Volumexpansion wird nach Veröffentlichung der AMACING-Studie zurückhaltender gesehen, wobei diese Studie keine wirklichen Hochrisiko-Patienten einschloss, sondern viele trotz formaler CKD3 mit vergleichsweise niedrigen Kreatinin-Werten *qua* Alter eine entsprechende eGFR zugeschrieben bekommen („renal senescence“ statt genuiner Nierenerkrankung) [11]. Jedenfalls ist auch eine übermäßige Bewässerung mit schlechterem Outcome assoziiert. Mit Publikation der (invasiven) PRINCE-Studie ist die Bedeutung „guter Harnmengen“ (> 150 ml/min) nach KM-Gabe anerkannt [12]. Die Strategie einer bilanzneutralen forcierten Diurese, wie sie zum Beispiel das RenalGuard®-System ermöglicht, wird insbesondere in der Kardiologie mit Interesse verfolgt [13]. Wenngleich eine Beschränkung des KM-Volumens intuitiv als weitere sinnvolle Präventionsstrategie erscheint, gibt es nur für die intraarterielle KM-Applikationen Hinweise für einen Zusammenhang zwischen KM-Dosis und -Toxizität [14].

Risiko ab CKD 3b?

Wie bei allen Formen des ANV steht die chronische Nierenerkrankung (CKD) bei den nicht-modifizierbaren Risikofaktoren an oberster Stelle. Im Umkehrschluss gibt es keine KM-Nephropathie bei normaler Nierenfunktion. Ab wann eine CKD bei geplanter KM-Verabreichung problematisch wird, bleibt offen; immer öfter wird jedoch eine eGFR < 45 statt < 60 ml/

min/1,73 m² als Grenze angegeben [15]. Eine diesbezüglich wichtige Publikation wurde von einer Londoner Gruppe publiziert [16]. Kumar et al. fanden in ihrer Kohorte (86 Patienten mit einer mittleren eGFR von 12,5 ml/min/1,73 m², die zur Transplantationsevaluierung koronarangiografiert wurden) nach 6 Monaten ein dialysefreies Überleben von knapp 90 %, wobei 22 Patienten nach Evaluierung präemptiv transplantiert werden konnten, mit den bekannten positiven Implikationen bezüglich Morbidität und Mortalität. Aus Dänemark stammt eine prospektive Folgepublikation, die bei einer vergleichbaren Population (n = 81) weder vorzeitige Dialysepflicht noch eine akzelerierte Progression der Nierenerkrankung fand [17].

Insgesamt scheint die Sorge, Nierenkranken durch KM-Gabe „die Nieren abzuschießen“, übertrieben, zumal eine CIN meist nur als transientser Kreatinin-Anstieg manifestiert. Die Folgen der daraus resultierenden Zurückhaltung sind potenziell weitreichend. Chertow et al. prägten den Begriff „Renalism“, um aufzuzeigen, dass Patienten mit CKD bei gleicher Indikation eine Koronarangiografie öfter vorenthalten wird und dieses Vorgehen mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist [18]. Trotzdem ist die Datenlage insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien der Nierenerkrankung (CKD4-5) zu dünn, um einen bedenkenlosen KM-Einsatz in dieser Population zu propagieren.

Was soll man bei CKD und Notwendigkeit einer KM-Gabe berücksichtigen?

Medizinischen Entscheidungen sollte immer eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung zugrunde liegen, was eine Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit, allfällige therapeutische Konsequenzen und diagnostische Alternativen beinhaltet [19]. Vor allem bei potenziell weitreichenden Konsequenzen (zum Beispiel Verdacht auf Mesenterialischämie) sollte

auch bei fortgeschrittener Nierenerkrankung nicht vor einer KM-Gabe zurückgeschreckt werden, aus Notaufnahmen liegen diesbezüglich beruhigende Daten vor [20]. Allerdings müssen Für und Wider mit den Patienten sorgfältig besprochen werden. Eine Kontaktaufnahme mit dem Interventionisten vor der Untersuchung kann dazu beitragen, das KM-Volumen gering zu halten; Euvolämie und Harnbilanzierung sind weitere sinnvolle Ziele bzw. Maßnahmen, um die Gefahr einer KM-Toxizität zu minimieren.

Fazit

Zusammengefasst erhärtet die geringe Inzidenz der CIN in den jüngeren Studien die Einschätzung, dass ihre Bedeutung lange überschätzt wurde. Diese Erkenntnis schlug sich zuletzt auch in der englischen Nomenklatur nieder: Statt „contrast-induced nephropathy“ wird immer häufiger von „contrast-associated nephropathy“ gesprochen, was einen korrelativen anstatt eines kausalen Zusammenhang impliziert. ■

LITERATUR

1. Older R (1979) *Radiology* 131:553–554.
2. Katzberg RW, et al (2006) *Kidney int Suppl* 100:S3–S7.
3. Hou SH, et al (1983) *Am J Med* 74:243–248.
4. Rudnick MR, et al (2008) *Clin J Am Soc Nephrol* 3:261–262.
5. Solomon RJ, et al (2007) *Circulation* 115:3189–3196.
6. Newhouse JH, et al (2008) *Am J Roentgenol* 191:376–382.
7. Wilhelm-Leen, et al (2017) *J Am Soc Nephrol* 28:653–659.
8. Tepel M, et al (2000) *N Engl J Med* 343:180–184.
9. ACT Investigators (2011) *Circulation* 124:1250–1259.
10. Weisbord SD, et al (2018) *N Engl J Med* 378:603–614.
11. Nijssen EC, et al (2017) *Lancet* 389:1312–1322.
12. Stevens MA, et al (1999) *J Am Coll Cardiol* 33:403–411.
13. Marenzi G, et al (2012) *JACC Cardiovasc Interv* 5:90–97.
14. ACR Committee on Drugs and Contrast Media (2018) *ACR Manual on Contrast Media* Version 10.3. American College of Radiology [online]. Available at: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual> [Accessed August 25 2019].
15. Vanmassenhove J, et al (2017) *Lancet* 389:2139–2151.
16. Kumar N, et al (2009) *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1907–1913.
17. Winther S, et al (2016) *Am J Transplant* 16:897–907.
18. Chertow GM, et al (2004) *J Am Soc Nephrol* 15:2462–2468.
19. Windpessl M, et al (2018) *Nephrol Dial Transplant* 33:1317–1319.
20. Hinson J, et al (2017) *Ann Emerg Med* 69:577–586.

Zur Person



Dr. Martin Windpessl

Innere Medizin IV – Bereich Nephrologie
Klinikum Wels-Grieskirchen
Grieskirchner Straße 42
4600 Wels
E-Mail: Martin.Windpessl@klinikum-wegr.at

Lost in Transition

Argumente für eine gelungene Übergabe

Die Verbesserung der medizinischen Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen hat dazu geführt, dass immer mehr Patienten das Erwachsenenalter erreichen. Diese – oft komplizierten Patienten – gilt es nun ohne Qualitätsverlust weiterzubetreuen.

Transition ist also im Idealfall ein gut geplanter Vorgang, der über eine gewisse Zeit passiert und den erfolgreichen Übergang von der pädiatrischen Betreuung in die Erwachsenenbetreuung zum Ziel hat. Dazu gehören Beibehaltung oder sogar Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Gesundheitskompetenz, der psychosozialen Rehabilitation, der Selbstbestimmung und der Entscheidungskompetenz. Ziel ist der unabhängige Patient mit guter Lebensqualität.

Transition war über Jahrzehnte lang ein unbeachtetes Thema. Entweder sind die Patienten sowieso nicht alt genug für die Erwachsenenbetreuung geworden oder, wenn doch, wurden sie relativ konzeptlos in die „Erwachsenen-Ambulanz“ geschickt. Nach dem Motto: „Es kann ja nicht so ein Problem sein, ab jetzt in eine neue Ambulanz zu gehen“.

Hin und wieder haben wir eher zufällig von unseren Ex-Patienten gehört, dies meistens dann, wenn es für sie nicht „gut gelaufen“ ist. Dieser zugegebenermaßen beeinflusste Eindruck (negative Selektion) hat dazu geführt, dass ein Umdenken in der Pädiatrie stattgefunden hat und begonnen wurde, das Thema der Transition systematisch zu untersuchen. Dabei zeigte sich, dass Transition doch nicht so komplikationslos ist, wie oft angenommen. Exem-

plarisch für zahlreiche Analysen konnten Keith et al. zeigen, dass die Rate an Nierentransplantatverlusten durch chronische Allograftnephropathie am höchsten in den Dekaden 10–19 und 20–29 Jahre ist [1]. In der Zeit der Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter – und auch das ist durch Daten belegt – nimmt die Rate an Non-Adhärenz dramatisch zu. Und genau in diese ohnehin schon vulnerable Phase kommt nun ein weiterer potentieller „Störfaktor“ hinzu: Das Verlassen der seit Jahren gewohnten medizinischen Betreuungsinstitution und das Wechseln in eine neue und unbekannte Institution. Vor fast 20 Jahren konnten Watson et al. in einer kleinen retrospektiven Studie erstmals zeigen, dass Transition ein Risikofaktor für Transplantatverlust sein kann [2]. Von 20 Patienten (11 m/9 w), die zwischen 1985 und 1997 „transiiert“ sind, haben 35 % (7 von 20) im Median nach 12 Monaten ihr Transplantat verloren. 5 der 7 Patienten hatten zusätzlich ungünstige psychosoziale Faktoren (Geisteskrankheit der Eltern, häusliche Gewalt, Trennung, sexueller Missbrauch, Fremdunterbringung, u. a.).

In einer Diplomarbeit an unserer Institution mit dem Titel „Das Schicksal der Abgegebenen“ [3] konnte Frau Wolf hingegen zeigen, dass der Wechsel in die Erwachsenen-Medizin KEINE signifikante Verschlechterung der Transplantatfunktion brachte.

Weder soll die Studie von Watson beweisen, dass die Betreuung in der Erwachsenen-Medizin schlechter ist, noch sollen unsere eigenen Beobachtungen uns glauben lassen, dass ohnehin alles bes-

tens ist. Es sollte vielmehr die Sensibilität auf beiden Seiten für diese hochriskante Phase für die Patienten und ihr Transplantat erhöht werden.

Wie soll also die ideale Transition beschaffen sein?

2011 wurde ein Konsensus Statement der ISN und IPNA zum Thema Transition publiziert [4]:

1. Transition nur nach Evaluierung und Aufklärung des Patienten und der Angehörigen
2. Volle medizinische Information an das Erwachsenen-Zentrum
3. Transition in einer stabilen medizinischen Phase
4. Transition nach abgeschlossenem Lebensabschnitt (Schule, Ausbildung)
5. Einhalten eines Transitionsprozesses
6. Etablierung einer Transitions-Ambulanz
7. Betreuungskoninuität

Idealerweise sollte der Transitionsprozess ab dem 14. Lebensjahr angesprochen werden bzw. „zart“ beginnen. So versuchen wir beispielsweise die Jugendlichen ab diesem Alter ohne Eltern in der Ambulanz zu betreuen. Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, dass der psychosoziale Hintergrund wesentlich über eine gelungene Transition entscheidet. So ist es auch wichtig, Risikofaktoren zu erkennen und mit einem multiprofessionellen Team (Pflege, Psychologie, Sozialarbeit) zu „behandeln“. Wünschenswert wäre ein ähnliches Team in der Erwachsenenabteilung, dem der Patient eventuell schon vor der Abgabe vorgestellt werden kann. Überhaupt ist eine Kontinuität in der Betreuung einer der Schlüsselfaktoren einer erfolgreichen Transition. Aus eigener Erfahrung wissen wir, dass ständig wechselnde Betreuungspersonen – v. a. Ärzte – die Jugendlichen am meisten stört und sie dazu veranlasst, nicht mehr regelmäßig oder überhaupt nicht mehr zu Kontrollen zu kommen: „Die kennen mich ja dort gar nicht und interessieren sich eh nicht für

Zur Person



Univ. Prof. Dr. Thomas Müller-Sacherer

Abteilung für pädiatrische Nephrologie und Gastroenterologie
 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
 Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18-20
 1090 Wien
 E-Mail: thomas.mueller@meduniwien.ac.at

mich“. Die Etablierung von Transitions-Ambulanzen, in denen Pädiater und Internisten (am besten immer die Gleichen) gemeinsam jugendliche Patienten betreuen, bevor sie dann endgültig in die Erwachsenenbetreuung (zum bereits bekannten Internisten) übertreten, ist zwar wahrscheinlich die idealste Lösung, aber – so fürchte ich – räumlich und v.a. personell schwer durchführbar. Ein auch sehr wesentlicher Faktor für eine erfolgreiche Transition ist eine möglichst gute Edukation der jugendlichen Patienten. Non-Adhärenz ist der Hauptgrund für Transplantatverlust in dieser Alterskohorte. Nur wer über die Erkrankung und die notwendigen Medikamente Bescheid weiß, nimmt diese auch. Wir veranstalten deshalb Seminare mit den Jugendlichen, unserem Team und – ganz wichtig – dem zukünftigen Team, in denen medizinische, psychologische, diätetische und

auch simple logistische Fragen besprochen werden. Weiters gibt es eine spezielle Reha-Einrichtung (Ederhof, Stronach, Osttirol; <https://www.ederhof.eu>), wo ein eigenes Programm für jugendliche Patienten, die vor der Transition stehen, angeboten wird. „Gleichgesinnte“ kennenlernen und das gemeinsame Bewältigen der Krankheit (Peer support) ist ein wichtiger Baustein, um den schwierigen Übertritt in die neue Betreuungssituation zu meistern. Last but not least müssen auch die neuen Betreuer geschult werden. Fordernde, freche und oft von uns Pädiatern „verhättschelte“ Patienten sind eine Herausforderung für Pflege und Ärzte. Und dann haben diese jungen Patienten oft auch noch Krankheiten bzw. Diagnosen, die in der Erwachsenen-Medizin nicht so bekannt sind, was zu weiteren Missverständnissen führen kann, wenn sich „der neue Doktor damit nicht sofort auskennt“.

Fazit

Eine erfolgreiche Transition ergibt sich nicht von alleine, sondern stellt eine echte Herausforderung für das pädiatrische und das internistische Betreuungsteam dar. ■

LITERATUR

1. Keith DS, et al (2006) Recipient age and risk of chronic allograft nephropathy in primary deceased donor kidney transplant. *Transplant Int* 19: 649-656.
2. Watson AR (2000) Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol* 14: 469-472.
3. Wolf B (2014/2015) Das Schicksal der Abgegebenen – eine retrospektive Datenanalyse. Approbierte Diplomarbeit im Studienjahr 2014/2015 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien.
4. Watson AR, et al (2011) Transition from paediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol* 26: 1753-1757.

Christian Koppelstätter und Julia Kerschbaum, Innsbruck

Adherence von Blutdruck-PatientInnen

Sex, Drugs and...

Charles Everett Kopp (1916–2013), einer der einflussreichsten Mediziner Amerikas, gab einmal folgenden Kommentar ab: „Medikamente wirken nur in Patienten, die ihre Medikamente auch einnehmen“.

Mangelnde Adhärenz wird zunehmend als limitierender Faktor in der erfolgreichen Behandlung von Blutdruck-PatientInnen angesehen. Verglichen mit der großen Anzahl an randomisierten Multizenter-Studien zu den einzelnen antihypertensiven Substanzen ist die Zahl der Studien zum Thema Adhärenz klein und damit sind evidenzbasierte Aussagen nur bedingt möglich. Gesichert ist jedoch, dass mangelnde Adhärenz einen großen Anteil am Nicht-Erreichen der Blutdruckziele unserer PatientInnen hat, was wiederum die Raten an Schlaganfällen, Herzinfarkten, Herzinsuffizienz und Tod erhöht [1].

So befolgen nur mehr zwei Drittel bereits 6 Monate nach Therapiebeginn und nach einem Jahr nur mehr 50% der Pati-

entInnen die vereinbarte Therapiestrategie [2]. Studien, welche die Adhärenz durch Messungen der Metaboliten von antihypertensiven Substanzen im Harn untersuchten, konnten nur eine niedrige Adhärenz (unter 50%) zur Medikation, welche verordnet wurde, feststellen. Die mangelnde Adhärenz ist mit bis zu 50% die Hauptursache für Therapieresistenz bei Hypertonie und korreliert dabei direkt mit der Zunahme der verordneten Tablettenanzahl pro Tag [3,4,5].

Als einer der wesentlichen Gründe für fehlende Adhärenz bei Männern ist die durch einige Antihypertensiva ausgelöste Nebenwirkung der erektilen Dysfunktion anzuführen, aus diesem Grund sollte auch bei jeder Therapieeinstellung danach gefragt werden, da meist alternative Präparate zur Verfügung stehen und mit dem Patienten gemeinsam ausgetestet werden sollten [6]. Werden PatientInnen gefragt, warum die verordneten Antihypertensiva nicht eingenommen wurden, so lautet die

häufigste Antwort „aufgrund der Nebenwirkungen“ [7]. Einzelne Betablocker können zur männlichen erektilen Dysfunktion führen [8], weniger bekannt ist, dass es sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen PatientInnen bei höheren Dosierungen von Hydrochlorothiaziden oder ACE-Hemmern zu Störungen der Sexualfunktion kommen kann [9-11]. Oft bestehen Störungen der sexuellen Funktion schon vor Einleiten oder Erweitern einer antihypertensiven Therapie und sind eher als Langzeitfolge der arteriellen Hypertonie zu interpretieren. Dies sollte besprochen werden und bei der Wahl des Antihypertensivums berücksichtigt werden.

Periphere Ödeme nach der Einnahme von Kalziumkanalblockern sind relativ häufig, können aber durch niedrigere Dosierungen deutlich reduziert werden. Im Falle eines durch ACE-Hemmer ausgelösten Reizhustens, welcher in 10 bis 20% der PatientInnen auftritt, kann eine Umstellung auf ATII-Rezeptor-Blocker erfolgen.

Eine erhöhte Komplexität der Medikation (mehrere unterschiedliche Substanzen als Einzeltherapeutika über den Tag verteilt) führt ebenfalls zu verminderter Adhärenz. Im Speziellen kann mit einer Single-Pill-Kombination nur eine geringfügige Non-Adhärenz von < 10 % registriert werden (< 20 % mit zwei, < 40 % mit drei Tabletten und noch geringer Adhärenz mit fünf oder mehr Tabletten pro Tag). Eine bereits bei Therapiebeginn durchgeführte Kombinationstherapie bestehend aus zwei Substanzen geht mit einer besseren Langzeit-Adhärenz einher [5].

Die Empfehlungen zur Verbesserung der Adhärenz unter antihypertensiver Therapie beinhalten ein ausführliches Gespräch mit den PatientInnen, wie die Durchführung der medikamentösen Therapie für die Betroffenen am unkompliziertesten durchgeführt werden kann (inklusive Abklärung finanzieller und örtlicher Barrieren: Rezeptkosten, Entfernung zum Arzt/zur Ärztin oder zur Apotheke).

Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Blutdruck-Selbstmessung durch die PatientInnen zu Hause die Adhärenz zur Medikation begünstigt [12,13]. Zudem kann auch die telemetrische Rückmeldung (SMS, Nachrichtendienste) von Selbstmessungen die Adhärenz deutlich verbessern [14].

Eine finanzielle Erleichterung stellt bereits eine Single-Pill-Kombination im Vergleich zu drei Einzelsubstanzen (Rezeptgebühren reduzieren sich auf ein Drittel) dar.

Nicht vergessen werden darf auf die somatische Seite der PatientInnen, welche aufgrund visueller Einschränkungen, eingeschränkter Mobilität und fehlenden Bildungsgrads mangelnde Adhärenz aufweisen können. Frühe Stadien einer Demenz sowie eine manifeste Depression führen ebenfalls zu einer deutlichen Reduktion der kontinuierlichen Medikamenteneinnahme. Auch hier ist es wichtig, durch ein Gespräch mit dem Patienten/der Patientin sowie mit möglicherweise vorhandenen pflegenden Angehörigen herauszufinden, inwiefern die Einnahme der verordneten Medikation vereinfacht werden kann, um die Therapieadhärenz zu steigern.

Hinzuweisen ist auf die Unterschiede der Begriffe Adhärenz und Compliance. Letztere zeichnet sich primär durch eine Befolgung und Einhaltung der vom Arzt/von der Ärztin vorgegebenen Medikation durch den Patienten aus, wobei die Autorität und Entscheidungshoheit vollkommen beim Arzt/bei der Ärztin liegt. Sollte ein Patient/eine Patientin die vollständige Führung durch den Arzt/die Ärztin wünschen, ist dies offen anzusprechen und zu vereinbaren.

Nur ein Patient/eine Patientin, der/die seine/ihre Erkrankung versteht, die Folgen kennt und diese entsprechend einschätzen kann, wird auch akzeptieren, dass eine Umstellung des Lebensstils und/oder eine adäquate und dauerhafte medikamentöse Therapie unerwünschte Langzeitfolgen verhindern kann. Ein regelmäßiges Abfra-

gen über Verständnis und mögliche Nebenwirkungen gehört zur Adhärenzbildung unbedingt dazu. Eine zeitintensivere Ersteinstellung kann somit langfristig die Adhärenzraten garantieren, die wir zur erfolgreichen Behandlung eines Bluthochdrucks benötigen. ■

LITERATUR

1. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS (2009) Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 119(23):3028-3035.
2. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS (2012) Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 125:882-887.e1.
3. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al (2011) Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 29:610-618.
4. Gupta P, Patel P, Strauch B, et al (2017) Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension* 70:1042-1048.
5. Corrao G, Parodi A, Zambon A, et al (2010) Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 28:1584-1590.
6. Viigimaa M, Doumas M, Vlachopoulos C, et al (2011) Hypertension and sexual dysfunction: time to act. *J Hypertens* 29:403-407.
7. Pucci M, Martin U (2017) Detecting non-adherence by urine analysis in patients with uncontrolled hypertension: rates, reasons and reactions. *J Hum Hypertens* 31(4):253-257.
8. Cleophas TJM, van der Mey N, van der Meulen J, et al (1996) Quality of life before and during antihypertensive treatment: a comparative study of celiprolol and atenolol. *Int J Clin Pharm Ther* 34: 312-317.
9. Haynes RB, Sackett DL, Taylor DW, et al (1978) Increased absenteeism from work after detection and labeling of hypertensive patients. *N Engl J Med* 299: 741-744.
10. Williams GH (1987) Quality of life and its impact on hypertensive patients. *Am J Med* 82:98-105.
11. Prisant LM, Carr AA, Bottini PB, et al (1994) Sexual dysfunction with antihypertensive drugs. *Arch Int Med* 154:730-736.
12. McManus RJ, Mant J, Bray EP, et al (2010) Telemonitoring and selfmanagement in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 376:163-172.
13. McManus RJ, Mant J, Haque MS, et al (2014) Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomised clinical trial. *JAMA* 312:799-808.
14. Fletcher BR, Hartmann-Boyce J, Hinton L, et al (2015) The effect of selfmonitoring of blood pressure on medication adherence and lifestyle factors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 28:1209-1221.

Zur Person



Dr. Christian Koppelstätter

Universitätsklinik für Innere Medizin IV – Nephrologie und Hypertensiologie
Department Innere Medizin
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
E-Mail: christian.koppelstätter@tirol-kliniken.at

© Sabine Koppelstätter

Zur Person



Dr. Julia Kerschbaum, MSc, MPH

Universitätsklinik für Innere Medizin IV – Nephrologie und Hypertensiologie
Department Innere Medizin
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
E-Mail: christian.koppelstätter@tirol-kliniken.at

© Sabine Schneider

Seltene im Kindesalter beginnende nephrologische Krankheiten

Sie haben was???

Wie bereits aus dem Titel und auch anhand der anderen Artikel unserer Arbeitsgruppe erkennbar, gibt es Erkrankungen, die hauptsächlich die Pädiater und erst nach – hoffentlich – erfolgreicher Transition auch den Internisten betreffen. Einige dieser zunächst im Kindes- und Jugendalter auftretenden Erkrankungen der Nieren möchte ich im Folgenden kurz darstellen.

Cystinose

Bei der Cystinose handelt es sich um eine angeborene (autosomal rezessiv) lysosomale Stoffwechselerkrankung mit vermehrter Ablagerung von Cystin in verschiedenen Organen und Geweben, die in weiterer Folge zu deutlich eingeschränkten Organfunktionen, vorwiegend der Nieren und Augen, führen kann.

Insgesamt stellt diese Erkrankung, mit einer Inzidenz von 1:200.000, die klassische Form einer so genannten „rare disease“ dar. Es werden drei Formen der Cystinose beschrieben, die ihrerseits alle auf einen Defekt des CTNS Gens, welches am Chromosom 17p13 lokalisiert ist, zurückgehen: die infantile-nephropathische, die juvenile bzw. late onset und die adulte Form.

Die Diagnose der Erkrankung wird einerseits über den Nachweis erhöhter Cystinkonzentration in Leukozyten erbracht, beinhaltet aber auch den Nachweis von Cystinkristallen in der Cornea durch eine Spaltlampenuntersuchung. Gerade in den letzten Jahren wurde die Diagnose aber stets durch eine genetische Untersuchung mit dem Nachweis einer Mutation im CTNS Gen mittels FISH Analyse bestätigt.

Die infantile Form dieser Erkrankung ist, wenn nicht behandelt, mit dem Auftreten einer end stage renal disease (ESRD) um das 10. Lebensjahr gekennzeichnet, während die juvenile Form im frühen Erwachsenenalter dieses erreicht. Kinder, die bei Geburt durchaus normal entwickelt und gesund erscheinen, beginnen ab dem 6. Lebensmonat mit verschiedenen Symptomen vorstellig zu werden. Hierbei können renale von extrarenalen Symptomen unterschieden werden. Extrarenale Symptome, wie

Gedeihstörung, muskulärer Hypotonus sowie Erbrechen und Dehydratation, stellen oftmals die initialen Vorstellungsgründe dar. Mit der Zeit zeigen die PatientInnen eine typische Facies und auch im Labor finden sich zunehmend Zeichen eines renalen Fanconi-Syndrom, die sich klinisch als Natriumverlust mit Polyurie und Polydypsie, aber auch einer massiven Hypokaliämie sowie einer Glucosurie, Bicarbonaturie und Phosphaturie präsentieren. Gerade in dieser Phase stellt die symptomatische Therapie des Flüssigkeit- und Elektrolytverlusts, die oftmals nur über eine Magensonde oder gar nur parenteral funktioniert, einen ersten wichtigen therapeutischen Zugang dar. Als zweiter therapeutischer Ansatz ist eine sofortige Therapie mit Cysteamin indiziert. Cysteamin stellt durch Bildung von Cysteamin-Cystin-Komplexen eine cystindepletierende Therapie dar. Aufgrund der fehlenden Vaskularisierung der Cornea ist zusätzlich eine topische Therapie mit Cysteamin Augentropfen notwendig, um corneale Ablagerungen von Cystin zu verhindern.

Vor allem die orale Therapie stellt die PatientInnen oftmals vor eine Herausforderung, die eine Einschränkung der Lebensqualität und damit eine höhere Non-Compliance-Rate mit sich bringen. Hauptgründe dafür sind einerseits eine hohe Einnahmefrequenz, aber auch eine unangenehme „schwefelige“ Halitosis. Das Transplantatüberleben ist mit anderen renalen Diagnosen vergleichbar, wobei die cystindepletierende Therapie unbedingt weiter zu führen ist. Eine, zumindest vierteljährliche Kontrolle der

Cystinspiegel ist (auch nach ev. stattgefundener TX) obligat.

Primäre Hyperoxalurie

Auch die primäre Hyperoxalurie ist mit einer Inzidenz von 1:100.000 eine so genannte „rare disease“. Es handelt sich hierbei um eine autosomal rezessive Störung des Glyoxalatstoffwechsels, der zur Anhäufung und Ablagerung von Kalziumoxalatkristallen in vielen Organen – vor allem in der Niere – führt.

Es finden sich 3 verschiedene Formen der Oxalose:

1. PH Typ 1 zeichnet sich durch einen Defekt des Gens, welches für die in der Leber gebildete Glyoxalat Aminotransferase (AGT) kodiert, aus. AGT wandelt normalerweise Glyoxalat in Glycin um. Durch den Defekt im AGXT Gen kommt es nun zu einem Anstieg des Glyoxylats und auch zu einer Oxalatüberproduktion. Da hohe Mengen an Oxalat über die Nieren ausgeschieden werden, kommt es zur Nephrokalzinose und Urolithiasis. Dies führt wiederum zum Auftreten einer chronischen Inflammation und Fibrose, die zur ESRD führt. Die sichere Diagnose wird durch den Nachweis einer Mutation des AGXT Gens erbracht. Beim Auftreten einer Nephrokalzinose bzw. rezidivierenden Steinepisoden sollte immer auch an eine PH gedacht werden. Gerade im Harnsediment finden sich hier die typischen Briefkuvert-Formen.

Die definitive Heilung der Patienten mit einer PH Typ 1 stellt eine Leber-

Zur Person



Dr. Alexander Schneider

Klinische Abteilung für pädiatrische Nephrologie und Gastroenterologie
Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
E-Mail: alexander.schneider@meduniwien.ac.at

transplantation dar. Hohe Flüssigkeitszufuhr, sowie die Vermeidung oxalathaltiger Speisen (Schokolade, Spinat, Rhabarber oder Tee, etc.) sind primäre therapeutische Ziele. Ein Therapieversuch mit Pyridoxin (Co-Enzym von AGT) führt nur in 10–30% der Patienten zum Erfolg [3]. Bei schon eingetretener Niereninsuffizienz ist die kombinierte Leber-Nierentransplantation der derzeit beste Therapieansatz.

2. Im Gegensatz zur PH Typ1 stellt die PH Typ 2 eine Erkrankung im GRHPR Gen dar und betrifft ca. 10% aller Oxalosepatienten. Die PH2 manifestiert sich jedoch klinisch wesentlich milder als die PH1 und zeigt hier vor allem rezidivierende Urolithiasisgeschehen. Auch bei dieser Form der Erkrankung wird eine hohe Flüssigkeitszufuhr empfohlen, ein Therapieversuch mit Pyridoxin ist nutzlos. Nur wenige Patienten mit ESRD sind beschrieben.

3. Die PH Typ 3 ist einem Defekt des HOGA1 Gens geschuldet. Diese Patienten haben in den ersten Lebensjahren wiederkehrende Episoden von Urolithiasis, die jedoch nach dem 6. Lebensjahr sistieren und zu keiner Progression einer Nierenfunktionsverschlechterung führen. Dementsprechend ist hier keine weiterführende Therapie notwendig.

Juvenile Nephronoptise

Die juvenile Nephronoptise (JN) gehört wie die polyzystischen Nierenerkrankungen zu den Ziliopathien (autosomal rezessiv, NPHP1 Gen). Hier finden sich auch syndromale Formen mit Beteiligung von Knochen, Cerebrum, Augen und anderen Organen (Joubert, Sennsenbrenner, Cogan etc.). Neben der JN gibt es auch die selteneren infantilen und adulten Erscheinungsformen.

Erste typische Zeichen der Erkrankung liegen in einer gestörten Konzentrationsfähigkeit des Harns mit daraus resultierender Polyurie und Polydypsie und können sich mit einer Enuresis präsentieren. Typischerweise haben die Patienten ein unauffälliges Harnsediment und meist altersentsprechende Blutdruckwerte. Da es keine kausale oder krankheitsmodifizierende Therapie der juvenilen NP gibt, stellt die Nierentransplantation im Alter von 12–14 Jahren die Therapie der Wahl dar.

LITERATUR

1. Markello TC, et al (1993) Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Eng J Med* 328:1157-1162.
2. Gahl WA, et al (2007) Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med* 147:242-250.
3. Hoyer-Kuhn H, et al (2014) Vitamin B6 in primary hyperoxaluria I: first prospective trial after 40 years of practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:468-477.

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: LisAm® 10 mg/5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 10 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat). Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium; (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **LisAm® 20 mg/5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat). Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **LisAm® 20 mg/10 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 10 mg Amlodipin (als Besilat). Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen. LisAm® ist als Substitutionstherapie für erwachsene Patienten bestimmt, deren Blutdruck mit gleichzeitiger Verabreichung von Lisinopril und Amlodipin in derselben Dosis angemessen eingestellt ist. Gegenanzeigen: Bezogen auf Lisinopril: Überempfindlichkeit gegen Lisinopril oder einen anderen Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer. Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren Therapie mit ACE Hemmern. Hereditäres oder idiopathisches Angioödem. Schwangerschaft im 2. oder 3. Trimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Die gleichzeitige Anwendung von LisAm® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Bezogen auf Amlodipin: Überempfindlichkeit gegen Amlodipin oder andere Dihydropyridinderivate. Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des Ausflusstrakts des linken Ventrikels (hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. Bezogen auf LisAm®: Alle oben beschriebenen Gegenanzeigen, die sich auf die individuellen Einzelbestandteile beziehen, beziehen sich ebenso auf die feste Kombination LisAm®. Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** ACE Hemmer und Calciumkanalblocker, Lisinopril und Amlodipin; **ATC-Code:** C09BB03. **LisAm® 10 mg/5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. LisAm® 20 mg/5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. LisAm® 20 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** pluspharma arzneimittel gmbh, A-8054 Graz, E-Mail: pluspharma@pluspharma.at. **CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 101,95 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Lactose Monohydrat; Maisstärke; Carmellose-Calcium; Macrogol 8000; Hydroxypropylcellulose; Magnesiumstearat. Kapselhülle von CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln: Chinolingelb (E104); Eisenoxid, gelb (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. Kapselhülle von CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln: Chinolingelb (E104); Titandioxid (E171); Gelatine. Kapselhülle von CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln: Titandioxid (E171); Gelatine. **Schwarze Drucktinte bei CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln:** Schellack (E904); Eisenoxid, schwarz (E172); Propylenglycol, konzentrierte Ammoniaklösung; Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** CandAm® ist angezeigt als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Candesartan und Amlodipin in gleicher Dosierung ausreichend kontrolliert wird. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Obstruktion der Gallengänge und schwere Leberinsuffizienz. Schock (einschließlich kardiogenem Schock). schwere Hypotonie. Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. Die gleichzeitige Anwendung von CandAm® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker. **ATC-Code:** C09DB07. **CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at. **Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 2,5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselfüllung: mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat, pregelatinisierte Maisstärke, Natriumstärkeglycolat (Typ A), Natriumstearylfumarat. Kapselhülle Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5 mg/10 mg; Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. Kapselhülle Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg; Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen. Ramipril/Amlodipin Genericon ist angezeigt als Substitutionstherapie bei Patienten, deren Blutdruck bei gleichzeitiger Gabe von Ramipril und Amlodipin als Einzeltabletten in gleicher Dosisstärke wie im Kombinationspräparat ausreichend eingestellt ist. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Ramipril, Amlodipin, andere ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. In Bezug auf Ramipril: Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten. Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5). Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Ramipril darf nicht bei hypotonen oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden. In Bezug auf Amlodipin: Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmer und Kalziumkanalblocker. **ATC-Code:** C09BB07. **Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.********



Hypertonie im Alter

Therapie ohne Grenzen?

Bluthochdruck im fortgeschrittenen Alter ist häufig – insbesondere die bei über 65-Jährigen häufige isolierte systolische Hypertonie (ISH) [1] als Folge einer erhöhten Gefäßsteifigkeit – und stellt den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktor in der älteren Bevölkerung dar.

Diagnostik

Ältere Patienten neigen in der Regel stärker zu Blutdruckschwankungen als junge. Dies sollte bei der Blutdruckmessung beachtet werden. Eine 24-h-Blutdruckuntersuchung ist sehr gut dazu geeignet, Blutdruckspitzen, aber auch mögliche hypotone Phasen zu erkennen. Mehrmalige, korrekte Selbstmessungen zu Hause ermöglichen eine Therapiekontrolle. Einmalige Ordinationsmessungen sind aus genanntem Grund in dieser Population weniger zuverlässig und sollten nicht als alleiniger Grund zur Therapieadaptierung führen.

Risikoreduktion

Durch die Blutdrucksenkung kommt es auch bei älteren Patienten zu einer Reduktion des relativen und absoluten Risikos für kardiovaskuläre Events [2, 3]. Diese Erkenntnis stützt sich unter anderem auf die Daten einer großen Meta-Analyse sowie der SPRINT-Studie, in der über 2500 Patienten älter als 75 Jahre waren. Das Patientenkollektiv mit dem niedrigeren Blutdruckziel von durchschnittlich erreichten 123 mmHg systolisch zeigte eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit von 33 % im Vergleich zur Kontrollgruppe, die durchschnittlich 135 mmHg erreichte [4].

Zielwerte

Bei Patienten > 75 Jahre sollten Werte von systolisch 130–140 und diastolisch 60–80 mm Hg (Selbstmessung 125–135 / 60–80) angestrebt werden, sofern diese gut toleriert werden. Bei Patienten > 80 Jahre in einigermaßen gutem Allgemeinzustand kann eine behutsame Senkung von mehrfach bestätigten systolischen Werten von

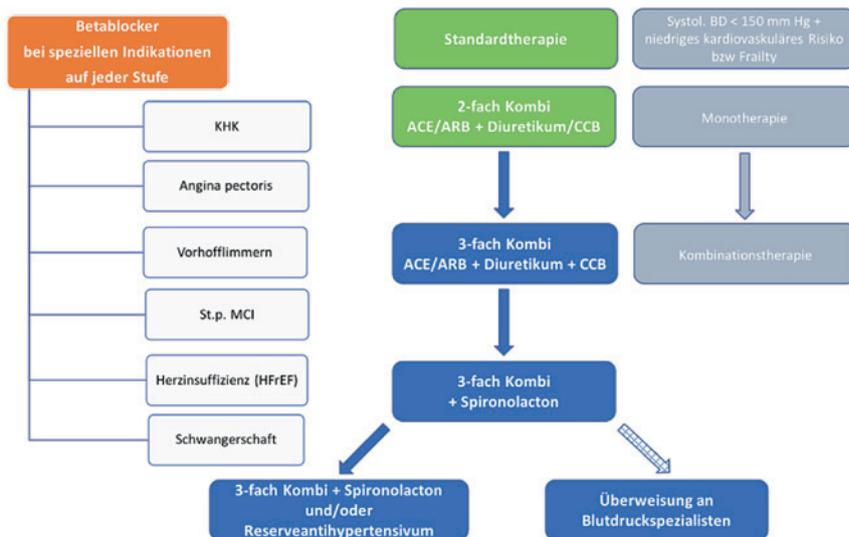


Abb. 1: Medikamentöse antihypertensive Therapie bei PatientInnen mit unkomplizierter Hypertonie. Quelle: Blutdruckkonsens der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie 2019

> 150 (Selbstmessung 140) mm Hg auf etwa 130–140 (Selbstmessung 125–135) mm Hg Schlaganfälle, kardiovaskuläre Ereignisse und Herzinsuffizienz signifikant reduzieren [3, 5].

Auch gebrechliche Patienten, die noch zu Hause leben und über 75 Jahre (SPRINT) bzw. über 80 Jahre (HYVET) alt sind, scheinen nach derzeitiger Datenlage von diesem Blutdruckzielwert zu profitieren. Allerdings sind prinzipiell die Komorbiditäten und das Nebenwirkungsprofil zu beachten (in der SPRINT-Studie waren nebenwirkungsgefährdete Patienten mit z. B. Orthostase und manifester Herzinsuffizienz ausgeschlossen) [6].

Für Menschen über dem 85. Lebensjahr

sowie für pflegebedürftige oder bettlägerige alte PatientInnen gibt es derzeit aufgrund fehlender Daten keine verbindlichen Empfehlungen. Hier gilt es im besonderen Maße ein individuelles Therapieziel mit dem Augenmerk auf Lebensqualität zu definieren und das Sturzrisiko und andere unmittelbare Nebenwirkungen einer erhofften längerfristigen Reduktion der kardiovaskulären Events gegenüber zu stellen.

Therapie

Die Therapie beim älteren Hypertoniker kann den gleichen Algorithmen wie bei jüngeren folgen (Abb. 1), somit wird in

Zur Person



Prim.^a Dir.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Katharina Hohenstein-Scheibenecker
 Sozialmedizinisches Zentrum Ost
 Pflegewohnhaus Donaustadt
 Langobardenstraße 122a
 1220 Wien
 E-Mail: katharina.hohenstein-scheibenecker@wienkav.at

den meisten Fällen eine Kombinationstherapie sinnvoll sein. Lediglich bei hochbetagten bzw. gebrechlichen Patienten sollte primär eine Monotherapie eingeleitet werden. Die Wahl der Medikamente wird in erster Linie durch die Komorbiditäten bestimmt. Alphablocker und Schleifendiuretika sollten, wenn nicht aus anderen Gründen indiziert, vermieden werden.

Ältere Patienten mit Bluthochdruck profitieren von einer antihypertensiven Therapie, die individuell nach Risiko und Nutzen, orientiert an den Komorbiditäten und dem körperlichen Zustand, angepasst und überwacht wird. ■

LITERATUR

1. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, et al (1997) Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 96:308-315.
2. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al (2008) Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 358(18):1887-1898.
3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A (2018) Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 13 - benefits and adverse events in older and younger patients with hypertension: overview, meta-analyses and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 36(8):1622-1636.
4. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al (2016) Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Rando-

mized Clinical Trial. *JAMA*. 315(24):2673-2682.

5. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH (2017) Outcomes of Intensive Blood Pressure Lowering in Older Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol* 69(5):486-493.

6. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al (2015) No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med* 9:13:78.

Mathias C. Brandt und Uta C. Hoppe, Salzburg

Barorezeptor-Aktivierungstherapie (BAT)

Revolution oder Sackgasse?

Verschiedene chronische kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterielle Hypertonie (aHTN), chronische Herzinsuffizienz und kardio-renales Syndrom sind mit autonomer Dysregulation assoziiert. Bei der Herzinsuffizienz (HI) bewirkt eine chronische exzessive Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) ein negatives ventrikuläres und vaskuläres Remodeling sowie eine pathologische kardi-ale Signaltransduktion. Klinisch korreliert der Noradrenalin Spiegel als Ausdruck der Überaktivität des SNS direkt mit der Prognose der Patienten [1]. Bei aHTN geht die Überaktivität des SNS der klinischen Manifestation um Jahre voraus. Eine inadäquate Aktivierung des SNS und sekundär des RAAS bewirken eine Volumen- und Natriumretention und begünstigen einen pathologischen Circulus vitiosus mit weiterer Blutdrucksteigerung, chronischer Zunahme der Gefäßsteifigkeit, linksventrikulärer Hypertrophie und letztlich weiterer Steigerung der SNS-Aktivität [2, 3].

Die aHTN ist eine Domäne der medikamentösen Therapie, welche mit RAAS-Blockern, Thiazid-Diuretika, Aldosteron-Antagonisten, Vasodilatoren und zentralen Sympathicus-Inhibitoren eine enorme Verbesserung des Blutdrucks (RR) und der klinischen Prognose ermöglicht. Dennoch gilt

je nach untersuchter Population ein Anteil von 2–30% der behandelten Hypertoniker als therapieresistent (TRH). Hier ist trotz Ausschöpfung einer medikamentösen 3-fach Kombinationstherapie eine RR-Senkung unter 140/90 mmHg nicht möglich [4], es besteht eine besonders ungünstige

klinische Prognose [5]. Für PatientInnen mit therapieresistenter Hypertonie (TRH) sind innerhalb der letzten Jahre zahlreiche interventionelle oder Device-gestützte Therapien vorgestellt worden, um durch Modulation der autonomen Dysbalance eine Verbesserung der Blutdruckkontrolle

Zur Person

PD Dr. Mathias C. Brandt

Universitätsklinik für Innere Medizin II,
Kardiologie und Internistische Intensivmedizin
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
Müllner Hauptstraße 48
5020 Salzburg
E-Mail: m.brandt@salk.at

Zur Person

Univ.-Prof. Dr. Uta C. Hoppe

Universitätsklinik für Innere Medizin II,
Kardiologie und Internistische Intensivmedizin
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
Müllner Hauptstraße 48
5020 Salzburg
E-Mail: u.hoppe@salk.at

zu ermöglichen. Während bei der renalen Sympathicusdenervation (RSD) die Aktivität renaler Sympathikus-Efferenzen reduziert wird, werden durch die BAT dehnungs-sensitive Nervenenden im Bereich der Carotis-Bifurkation elektrisch stimuliert und so über den Baroreflex ein Feedback-Mechanismus ausgelöst, der die Sympathikus-Aktivität reduziert [6].

Das BAT-System besteht aus einem Impulsgenerator zur elektrischen Stimulation (etwa in der Größe eines ICD-Aggregates), welches in typischer Position subklavikulär implantiert wird, sowie einer Sonde und einem Programmiergerät. Das BAT-System der ersten Generation (BAT-Rheos; Abb. 1 A/B) verfügte über zwei Sonden, die mittels mehrarmiger bipolarer Elektroden beidseits an beiden Carotis-Bifurkationen implantiert wurden. In der zweiten Generation (Barostim Neo; Abb. 1 C/D) konnte der Impulsgenerator verkleinert und die Lebensdauer der Batterie auf ca. 5 Jahre verlängert werden. Zudem wird nur noch eine 40 cm lange unilaterale Sonde mit 2 mm breiter knopfartiger unipolarer Elektrode verwendet (Abb. 1 C). Die Stimulation erfolgt permanent ohne efferenten Schenkel. In Oberflächen-EKGs führt dies zu typischen spike-artigen Arterfakten insbesondere der Extremitätenableitungen. Zur adäquaten EKG-Beurteilung erfolgt hier die Aufzeichnung unter Auflage eines Ringmagneten, wodurch der Impuls-generator deaktiviert wird.

Therapierefraktäre Hypertonie

Der Großteil der derzeit verfügbaren Daten wurde mit dem älteren BAT-Rheos System erhoben. Im Rheos Pivotal Trial wurden 265 Patienten mit TRH 2:1 randomisiert in eine Behandlungs- und Kontrollgruppe (CTR), wobei in der Kontrollgruppe erst nach 6 Monaten das System aktiviert wurde [7]. Der RR-Abfall versus Baseline unter BAT war zwar beachtlich (-26 ± 30 mmHg BAT vs. -17 ± 29 mmHg CTR; $p = 0,03$), zwei der fünf Endpunkte der Studie (primäre Effektivität BAT versus CTR innerhalb der verblindeten Phase und prozedurale Sicherheit) wurden jedoch verfehlt [7].

In einem gepoolten open-label Follow-up über 6 Jahre mit insgesamt 383 Patienten zeigte sich dagegen ein anhaltender RR-Rückgang um etwa 35/18 mmHg systolisch/diastolisch ($p < 0,001$) [8].

Das neuere Barostim Neo System ist derzeit das einzige in klinischer Anwendung mit CE-Zertifikat, Daten aus Sham-kontrollierten Studien existieren derzeit

jedoch nicht. In einer prospektiven Beobachtungsstudie des 24h-Blutdrucks an 52 Patienten mit TRH konnte im Durchschnitt ein Rückgang von 148/82 mmHg auf 140/77 mmHg systolisch/diastolisch gezeigt werden ($p < 0,001$), wobei nur bei 55% der Patienten ein Abfall des durchschnittlichen systolischen Blutdrucks um mehr als 5 mmHg gemessen wurde [9]. In einer doppelblinden Crossover-Studie mit Deaktivierung des Barostim Neo Systems nach 2,7 Jahren Betrieb konnte nach 4 Wochen ein Anstieg des 24h-RR um $10 \pm 4/8 \pm 3$ mmHg und des Office-Blutdrucks um $10 \pm 2/4 \pm 1$ mmHg gezeigt werden [10].

Daten zur Prognose mit klinischen Endpunkten liegen für die BAT derzeit nicht vor. Im Kontext der Daten aus 24h-Blutdruck Messungen ist für die BAT in der

Praxis eine RR-Senkung von 8–10 mmHg realistisch [11]. Dieser Wert liegt, ähnlich wie bei den Daten für renale Sympathicusdenervation, unterhalb der in unverblindeten Studien gemessenen Effekte [12], es kann dennoch von einer klinisch relevanten Verbesserung der Prognose in dieser therapeutisch schwierigen Patientengruppe ausgegangen werden [13].

Bei TRH und zuvor ineffektiver RSD konnte für die BAT bei 28 Patienten eine gute klinische Effektivität gezeigt werden [14], sodass sich die BAT als bail-out Verfahren bei schweren TRH und Ausschöpfung anderer interventioneller Verfahren anbietet.

Das Sicherheitsprofil der Implantation und die Verträglichkeit des Systems mit subkutaner Elektrode und Impulsgenera-

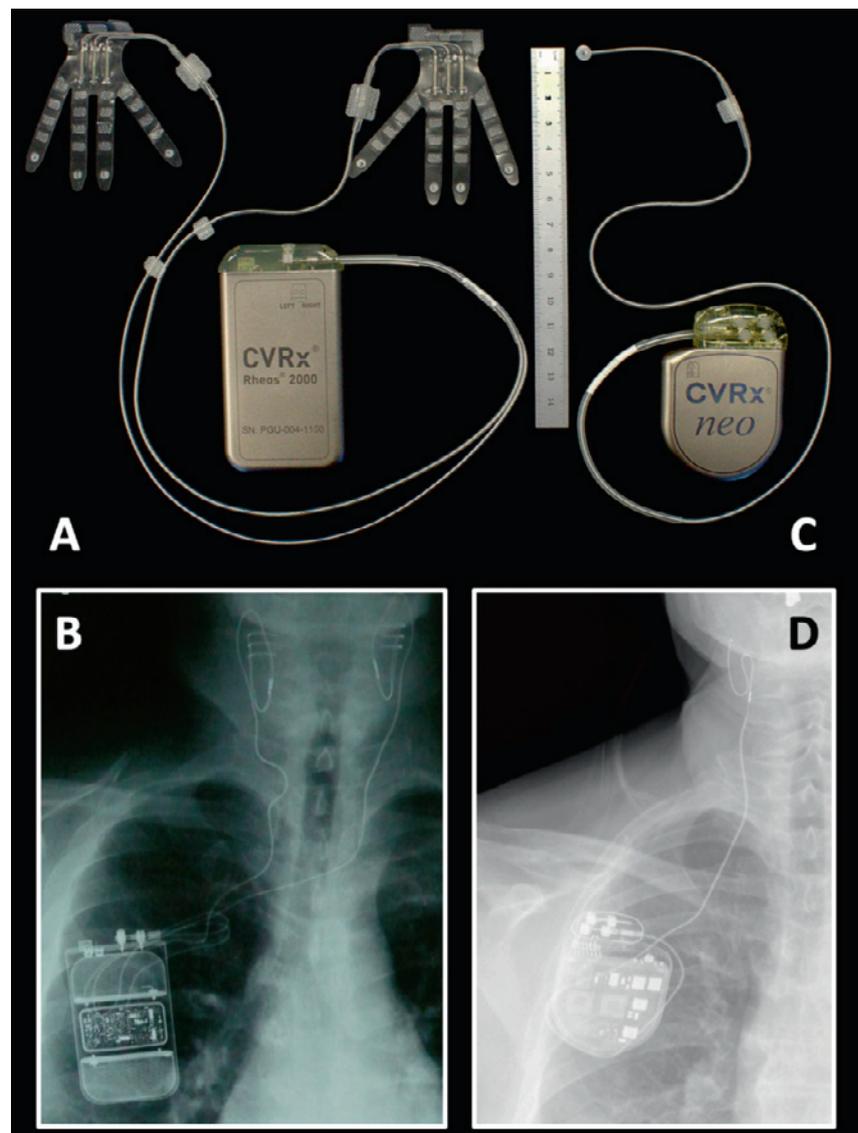


Abb. 1: Übersicht über die BAT Systeme der Firma CVRx. Links das Rheos System (A/B) mit 2 bipolaren mehrarmigen Sonden, rechts das aktuelle Barostim Neo System (C/D) mit einer unipolaren Sonde. Modifiziert nach [27]

tor hat sich vom BAT-Rheos System zum Barostim Neo System [15] und im Zeitverlauf mit verfeinerter OP-Technik deutlich verbessert [16]. 97% der PatientInnen klagten unmittelbar post Implantation über Missempfindungen im Bereich der Implantationsstelle, dieser Anteil reduzierte sich nach einem Median von 51 Monaten auf 16% [17].

In den aktuellen Leitlinien der ESC/ESH zur Behandlung der arteriellen Hypertonie wird die BAT ebenso wie andere Device-basierte Therapien bis zum Vorliegen robusterer Daten aus Sham-kontrollierten Studien nicht empfohlen (Empfehlungsklasse III, Evidenzgrad C) [4]. Aus ähnlichen Gründen wurde in 2018 vom Ludwig Boltzmann Institut die Aufnahme der BAT in den Österreichischen Erstattungskatalog nicht empfohlen [18].

Chronische Herzinsuffizienz (HI)

Durch die Abnahme der kardialen Kontraktilität und progrediente Aktivierung kardio-pulmonaler Mechanorezeptoren mit Steigerung der SNS Aktivität kommt es bei HI zu einer zunehmenden autonomen Dysbalance mit zunehmender Verringerung des inhibierenden Einflusses des Baroreflex auf die Aktivität des SNS [19]. Dennoch ist der Baroreflexbogen bei HI prinzipiell funktionell intakt [20], sodass die therapeutische Möglichkeit der elektrischen Stimulation des Baroreflex auch bei HI pathophysiologisch sinnvoll erscheint, sofern nicht die Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) besteht.

In einer open-label Studie aus 2015 wurden 146 Patienten mit NYHA III und LVEF \leq 35% unter leitliniengerechter Herzinsuffizienztherapie (GDMT) randomisiert zur Fortführung der medikamentösen Therapie versus zusätzliche BAT-Implantation [21]. Nach 6 Monaten zeigte sich eine Verbesserung funktioneller Parameter (Zunahme der Gehstrecke im 6-min. Gehstest um $59,6 \pm 14$ m BAT vs. $1,5 \pm 13,2$ m GDMT, $p < 0,001$), der NYHA-Klasse und der Lebensqualität. Unter BAT sank das NT-pro-BNP gegenüber der GDMT Gruppe signifikant ab [21]. Eine nachfolgende Subgruppenanalyse zeigte, dass die beobachteten Effekte sowohl bei ischämisch bedingter HI, als auch bei nicht-ischämischer HI eingetreten waren [22].

In der aktuell laufenden BeAT-HF Studie ist bei 800 Patienten mit HI NYHA Klasse III eine Randomisierung zwischen BAT+GDMT und GDMT geplant [23]. Aktuell wurden Zwischenergebnisse nach Einschluss von 271 Patienten vorgestellt, wobei eine Verbesserung der Gehstrecke

im 6-min. Gehstest, des Zeitintervalls ohne kardiovaskuläres oder neurologisches Ereignis (MANCE-free survival) und der Lebensqualität gezeigt werden konnte [24].

Fazit

In der Zusammenschau zeigt die BAT einen pathophysiologisch gut etablierten Zugang zur Regulation der autonomen Dysregulation bei TRH und HI. Bei Patienten mit TRH zeigen die neuesten Daten aus Sham-kontrollierten Studien zur RSD robuste Daten für die Effektivität dieses Verfahrens, welches deutlich weniger invasiv ist [25, 26]. Daher ist hier die BAT eher als bail-out Verfahren bei nicht anwendbarer oder nicht erfolgreicher RSD in Betracht zu ziehen. Bei der HI dagegen existieren derzeit noch uneinheitliche Ergebnisse für die RSD, sodass die BAT als Verfahren mit skalierbarem Effekt bei Patienten mit relevanter klinischer Einschränkung klinisches Potential zu besitzen scheint, sofern eine GDMT etabliert und die CRT keine therapeutische Option darstellt. Für den breiteren klinischen Einsatz müssen Morbiditäts- und Mortalitätsdaten aus den derzeit laufenden klinischen Studien abgewartet werden. ■

LITERATUR

- van Bilsen M, Patel HC, Bauersachs J, et al (2017) The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 19:1361-1378.
- Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, et al (2014) Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 34:724-728.
- Mancia G, Grassi G (2014) The autonomic nervous system and hypertension. *Circulation research* 114:1804-1814.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 39:3021-3104.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al (2012) Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 125:1635-1642.
- Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, et al (2014) Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail* 16:977-983.
- Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al (2011) Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 58:765-773.
- de Leeuw PW, Bisognano JD, Bakris GL, et al (2017) Sustained Reduction of Blood Pressure With Baroreceptor Activation Therapy: Results of the 6-Year Open Follow-Up. *Hypertension* 69:836-843.
- Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, et al (2016) Effects of Baroreflex Activation Therapy on Ambulatory Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension* 67:701-709.
- Beige J, Jentzsch T, Wendt R, et al (2017) Blood pressure after blinded, randomized withdrawal, and resumption of baroreceptor-activating therapy. *J Hypertens* 35:1496-1501.
- Wallbach M, Koziolok MJ (2018) [Therapy-resistant and therapy-refractory arterial hypertension]. *Der Internist* 59:567-579.
- Wallbach M, Koziolok MJ, Wachter R (2018) [Baroreflex activation therapy: Indication and evidence in resistant hypertension and heart failure]. *Der Internist* 59:1011-1020.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al (2016) Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 387:957-967.
- Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Dwyer TM, et al (2007) Renal denervation does not abolish sustained baroreflex-mediated reductions in arterial pressure. *Hypertension* 49:373-379.
- Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, et al (2012) Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *J Am Soc Hypertens* 6:270-6.
- Weaver FA, Abraham WT, Little WC, et al (2016) Surgical Experience and Long-term Results of Baroreflex Activation Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 28:320-328.
- Wallbach M, Bohning E, Lehnig LY, et al (2018) Safety profile of baroreflex activation therapy (NEO) in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 36:1762-1769.
- Hawlik KW, Winkler R (2018) Baroreceptor-activation therapy for treatment-resistant hypertension. *Decision Support Document No. 113*. Vienna: Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH, pp 1-64.
- Gronda E, Francis D, Zannad F, et al (2017) Baroreflex activation therapy: a new approach to the management of advanced heart failure with reduced ejection fraction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 18:641-649.
- Floras JS (2009) Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol* 54:375-385.
- Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, et al (2015) Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 3:487-496.
- Halbach M, Abraham WT, Butcher C, et al (2018) Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in patients with and without coronary artery disease. *Int J Cardiol* 266:187-192.
- Zile MR, Abraham WT, Lindensfeld J, et al (2018) First granted example of novel FDA trial design under Expedited Access Pathway for premarket approval: BeAT-HF. *Am Heart J* 204:139-150.
- Zile MR (2019) A randomized, controlled trial of baroreflex activation therapy (BAT) in patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFREF): BeAT-HF. HRS 2019. San Francisco, CA.
- Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F, et al (2018) Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 391:2346-2355.
- Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al (2017) Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 390:2160-2170.
- Schmidli J, von Allmen RS, Mohaupt MG (2014) Electrical carotid baroreceptor stimulation *Wien Med Wochenschr* 164:508-514.

Das Smartphone als Medizinprodukt in der Hypertensiologie

Neue Messmethoden in der Pipeline?

In den vergangenen Jahren hat die Messung und kontinuierliche Kontrolle von Körperfunktionen nicht nur im Freizeitbereich im Sinne von Smartwatches mit Herzfrequenz-, VO₂ Max-, und mittlerweile sogar EKG-Monitoring an Bedeutung gewonnen, sondern es hat auch im medizintechnischen Bereich, allen voran in der Diabetologie, eine immense Weiterentwicklung diverser Messsysteme gegeben. Mittels kontinuierlichem/Flash-Glukosemonitoring ist es mittlerweile selbstverständlich, durch Push-Funktion den aktuellen Blutzuckerwert ständig am Smartphone verfügbar zu wissen und diese Information mit dem Arzt teilen zu können.

Bei kommerziell verfügbaren Systemen scheint hier die Hypertensiologie aktuell hinterherzuhinken, was großteils der wesentlich komplexeren Messtechnik geschuldet ist. Dennoch gibt es auch in diesem Bereich signifikante Fortschritte.

Seit über 100 Jahren ist die sphygmanometrische Blutdruckmessung nach Riva-Rocci und Korotkoff der allseits gebräuchliche Standard, und die darauf basierende Langzeitblutdruckmessung gilt als nicht-invasiver Goldstandard in der Bluthochdruckdiagnostik. Doch auch diese liefert lediglich eine Momentaufnahme eines Tages mit insgesamt relativ wenigen Werten, um eine nachfolgende zuverlässige und sinnhafte medikamentöse Einstellung gewährleisten zu können. Darüberhinaus kommt es oft zu Fehlmessungen, oder die Messung erfolgt an nicht-repräsentativen Tagen.

Demgegenüberstehend erfolgt im intensivmedizinischen Bereich eine inva-

sive kontinuierliche Blutdruckmessung, bei welcher mittels direkter Druckabnahme und Umrechnung durch Druckwandler eine verlässliche Beat-to-Beat Analyse gewährleistet ist.

Eine Erhöhung der Messfrequenz bei zeitgleich weiterhin bestehender Nicht-Invasivität scheint somit naheliegend und notwendig, um antihypertensive Diagnostik und Therapien zu optimieren. Neue anwenderfreundliche Messtechniken kombiniert mit direkter Übertragung auf Smartphones können hier künftig von großer Bedeutung werden.

Nicht-invasive Blutdruckmessmethoden

Alternative nicht-invasive, hier der Vollständigkeit wegen genannte Blutdruckmessmethoden sind unter anderem die Tonometrie sowie die Photoplethysmographie [1, 2]. Bei ersterer wird der zentrale Blutdruck mittels Applanationstonometrie (Kompression eines Gefäßes) bestimmt, was als Limitation die Notwendigkeit der Druckausübung auf das entsprechende Gefäß aufweist und somit im Alltag bei Bewegung nicht als kontinuierliche Methode geeignet ist. Zweitere basiert auf der stetigen Veränderung des Blutvolumens in der Peripherie und fand bislang seinen Einsatz vorrangig in der Pulsoxymetrie, bei der mit jedem Herzschlag eine Pulskurve aufgezeichnet wird; in der Blutdruckmessung sah sich dieses Verfahren vor allem mit der Messungengenauigkeit bezüglich Druckwerten in größeren Gefäßen – und somit dem zentralen Blutdruck –

konfrontiert. Es findet jedoch bei zahlreichen Smartphones- bzw. Watches Anwendungen zur Herzfrequenzmessung.

Eine der nicht-invasiven kontinuierlichen Blutdruckmessung etwas näher kommende Methode basiert auf der schon in den 1960er Jahren erstbeschriebenen Volume Clamp Technik (aktuelle Systeme z. B. Finapres®, CNAP®, ClearSight® Systeme) [3]. Hier erfolgt die Messung peripher an einem oder zwei Fingern mittels Mini-Manschette; die Messtechnik selbst basiert letztlich auf Infrarot-Plethysmographie und stellt eine Verfeinerung der Messung der arteriellen Kurve durch eine manschettens-bedingte Konstanthaltung des Gefäßdurchmessers dar. Der zentrale bzw. brachiale Blutdruck wird rückgerechnet. Letztlich ist jedoch auch diese Methode als kontinuierliche Blutdruckmessung für den Alltag nicht ideal geeignet.

Blutdruckmessung in der Zukunft

In Hinblick auf simple und regelmäßige Verwendung durch den Patienten bleiben jedoch noch weitere wesentliche und vielversprechende Entwicklungen zu diskutieren: Dies sind einerseits weiterentwickelte photoplethysmographische bzw. oszillometrische Verfahren, welche direkt in Smartphones- oder Watches integriert sind, eine radar-basierte Methode sowie ultraschall-gestützte Messung mittels Mikrodevices.

Seit dem Jahr 2018 ist in Samsung Smartphones bzw. seit 2019 in der entsprechenden Smartwatch ein optischer Sensor integriert [4]. Von Firmenseite wurden bislang kaum technische Daten freigegeben, und das Gerät ist nicht als Medizinprodukt von der amerikanischen Behörde freigegeben; klinische Daten zur Genauigkeit sowie Vergleiche mit Goldstandards gibt es keine. Es handelt sich, soweit bekannt, um einen photoplethysmographischen Sensor, welcher mittels eines rechnerischen Algorithmus nach vorheriger Kalibrierung Blutdruckwerte ermittelt. Problematisch ist auch zu sehen, dass alle AnwenderInnen als Studienteilnehmer der University of San Francisco

Zur Person



Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Marlies Antlanger

Klinik Interne 2

Med Campus III

Kepler Universitätsklinikum

Krankenhausstraße 9

4021 Linz

E-Mail: Marlies.Antlanger@kepleruniklinikum.at

fungieren, da eine Verwendung nur durch die entsprechende App möglich ist.

Beim Konkurrenten Apple ist bislang kein entsprechendes Produkt kommerziell erhältlich, und im Portfolio gibt es aktuell lediglich die Datenübertragung via Bluetooth von kabellosen Riva-Rocci-Messgeräten (z. B. Qardio®, Omron®) an das Endgerät. Eine erste – auch publizierte – Analyse eines oszillometrischen Verfahrens mittels des eingebauten Fingerdrucksensors am neuesten Smartphone von Apple lieferte jedoch positive Ergebnisse, was eine künftige Weiterentwicklung dieser Methodik nahelegt [5].

Zur kontinuierlichen Anwendung könnte auch ein radar-basiertes Messverfahren des Start-Ups Blumio kommen, bei welchem an einem schmalen Oberarm- oder Handgelenkband ein entsprechender Sensor zur Messung der Pulswellenvariabilität der Brachial- oder Radialarterie angebracht ist [6]. Auch hier wird der Blutdruckwert errechnet und nicht direkt gemessen; präliminäre, unpublizierte Daten sind positiv, das Gerät ist allerdings noch nicht kommerziell erhältlich.

Weiters sollte eine ebenfalls noch nicht erwerbbar, allerdings interessante Methodik erwähnt werden: mittels ultradünner, elastischer Ultraschallblättchen, welche an verschiedenen Körperstellen (u. a. im Bereich der A. carotis, A. brachialis und A. radialis) aufgeklebt werden können, misst eine US-amerikanische Gruppe die blutdruckabhängigen Abstände zwischen vorderer und hinterer Gefäßwand [7]. Nach Optimierung hinsichtlich Datenübertragung, Stromverbrauch und Signalprozessierung wäre auch für diese Methode ein Übertritt in das alltägliche Blutdruckmonitoring und somit letztlich die Betreuung hypertensiver PatientInnen vorstellbar.

Fazit

In Zusammenschau mit dem großen finanziellen Potential der globalen IT-Firmen, die in diesem Gebiet tätig sind, bleiben baldige Neuerungen und Fortschritte zu erwarten; Studiendaten und eine kritische Evaluierung werden jedoch ebenso notwendig sein. ■

LITERATUR

1. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, et al (2010) Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc* 85(5):460-472.
2. Sharma M, Barbosa K, Ho V, et al (2017) Cuff-Less and Continuous Blood Pressure Monitoring: A Methodological Review. *Technologies* 5(2), 21.
3. Bogert LW, Wesseling KH, Schraa O, et al (2010) Pulse contour cardiac output derived from non-invasive arterial pressure in cardiovascular disease. *Anaesthesia* 65(11):1119-1125.
4. Chen A (2019) Samsung's Galaxy Watch is supposed to measure blood pressure – but how accurate will it be? <https://www.theverge.com/2019/2/25/18236373/samsung-galaxy-watch-blood-pressure-monitoring-health-fda> Abgerufen: 06.09.2019.
5. Chandrasekhar A, Natarajan K, Yavarimanesh M, et al (2018) An iPhone Application for Blood Pressure Monitoring via the Oscillometric Finger Pressing Method. *Sci Rep* 8(1):13136.
6. Dai L (2018) Feasibility study of a novel noninvasive RF sensor for blood pressure measurements. <https://www.sbir.gov/sbirsearch/detail/1572099> Abgerufen: 06.09.2019.
7. Wang C, Li X, Hu H, et al (2018) Monitoring of the central blood pressure waveform via a conformal ultrasonic device. *Nat Biomed Eng* 2(9):687-695.

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Cenipres 10 mg/20 mg Tabletten

Zusammensetzung: 10 mg Enalaprilmaleat, 20 mg Nitrendipin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette Cenipres 10 mg/20 mg enthält 63,58 mg Laktose-Monohydrat. **Hilfsstoffe:** Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Povidon, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von essenzieller arterieller Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck mit Enalapril bzw. Nitrendipin als Monotherapie nicht hinreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Cenipres darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden: • bei Überempfindlichkeit gegenüber Enalapril, Nitrendipin oder einem der sonstigen Bestandteile • bei Patienten mit anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem infolge einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) sowie hereditärem/idiopathischem angioneurotischem Ödem • Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft • bei Patienten mit hämodynamisch instabilen Zuständen, insbesondere Herz-Kreislauf-Schock, akuter Herzinsuffizienz, akutem Koronarsyndrom, akutem Schlaganfall • bei Patienten mit Nierenarterienstenose (beidseitig oder bei Einzelniere) • bei Patienten mit hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose und hypertropher Kardiomyopathie • bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) und Hämodialyse-Patienten • bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. • Die gleichzeitige Anwendung von Cenipres mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE)-Hemmer und Kalziumkanalblocker. **ATC-Code:** C09B06 **Packungsgröße(n):** Packung mit 30 Tabletten. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig **Kassenstatus:** Green Box **Zulassungsinhaber:** FERRER INTERNACIONAL S.A. Gran Via de Carlos III, 94 08028 – Barcelona (Spanien) **Stand der Information:** Februar 2016. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewinnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

IMPRESSUM

Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8 – 10, 1040 Wien, Austria, Tel.: +43/1/330 24 15-0, Fax: +43/1/330 24 26; Internet: www.springer.at, www.SpringerMedizin.at; **Geschäftsführung:** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber; **Leitung Journale und Redaktionen:** Gabriele Hollinek; **Redaktion:** Prim. Dr. Herbert Kurz; **Redaktionssekretariat:** Susanna Hinterberger; **Produktion und Layout:** K&M Satz und Repro, Wiesbaden; **Leitung Verkauf Medizin:** Robert Seiwald; **Anzeigen:** Dipl.Tzt. Elise Haidenthaler, Gabriele Popernitsch. Es gilt die Anzeigenpreisliste 2019; **Erscheinungsweise:** 10x jährlich; **Abonnement:** WMW-Skriptum ist eine Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift (WMW); Die aktuellen Preise finden Sie auf www.springer.com; **Verlagsort:** Wien; **Herstellungsort:** Linz; **Erscheinungsort:** Wien; **Verlagspostamt:** 1040 Wien P.b.b.; **ISSN Print:** 1613-3803; Band 16, Heft 8/2019; **Design:** Wojtek Grzymala; **Druck:** Friedrich Druck & Medien GmbH, Linz, Austria. Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte. Mit „Sonderbericht“ oder „Advertorial“ gekennzeichnete Seiten sind entgeltliche Einschaltungen nach §26 Mediengesetz. **Allgemeiner Teil/Rechtliche Hinweise für Autoren:** Die Autorin/der Autor erklärt, dass ihr/sein Manuskript in dieser Form bislang nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht wurde. Die Autorin/der Autor überträgt mit der Übergabe des fertigen Manuskripts und der Veröffentlichung in der Fachzeitschrift die notwendigen Nutzungsrechte zur Vervielfältigung und Verbreitung an den Verlag, insbesondere das Recht der Nutzung zu gewerblichen Zwecken durch Druck, Nachdruck, Verbreitung in elektronischer Form oder andere Verfahren und Medien durch Springer Nature. Die Autorin/der Autor holt, falls notwendig, die Nutzungsrechte an Texten und Bildern Dritter vor Übergabe des fertigen Manuskripts ein, eventuelle Ansprüche Dritter sind somit geklärt. **Hinweise zur Verwertung:** Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, auch auszugsweise, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Verarbeitung in elektronischen Systemen. **Produkthaftung:** Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften. Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt hierfür keine Gewähr. **Eigentümer und Copyright-Inhaber:** © 2019 Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 13-14/2019.

Gemeinsame Jahrestagung der ÖGN und ÖGH 2019 Abstracts des Fachbereichs Nephrologie

01

Hämorrhagische Colitis als Vorbote eines pulmorenalen Syndroms: Granulomatose mit Polyangiitis

Astrid Teufel¹, Andrea Zittmayr², Elisabeth Lassnig³, Eva Seiringer¹, Pius Steiner², Manfred Wallner¹, Martin Windpessl¹

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

² Abteilung für Innere Medizin I (Gastroenterologie), Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels, Österreich

³ Abteilung für Innere Medizin II (Kardiologie), Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels, Österreich

Grundlagen: Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) ist eine nekrotisierende Entzündung kleiner und mittelgroßer Gefäße, sie gehört zur Gruppe der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) und manifestiert sich typischerweise im Respirationstrakt und in den Nieren, prinzipiell kann aber jedes Organ betroffen sein. Wir berichten von einer Patientin, bei der eine hämorrhagische Colitis offener Ätiologie bestand, bevor das Vollbild eines pulmorenalen Syndroms auftrat und die Diagnose einer GPA gestellt werden konnte.

Fallbericht: Eine 63-jährige Patientin wurde wegen akut aufgetretener blutiger Durchfälle und Bauchschmerzen hospitalisiert. Im Aufnahmelabor fanden sich neben deutlich erhöhten Entzündungswerten ein akutes Nierenversagen sowie eine Mikrohämaturie, die Nierenwerte normalisierten sich im Lauf der nächsten Tage. Endoskopisch zeigte sich eine ulzeröse Pankolitis, der histologische Befund war nicht wegweisend. Unter empirischer antibiotischer Therapie besserte sich die Symptomatik der Patientin vorübergehend, Stuhlkulturen blieben negativ. Wegen persistierender CRP-Erhöhung und anhaltender Mikrohämaturie wurden Autoimmunparameter bestimmt, welche hochpositiv ausfielen (PR3-ANCA 967 AU/ml). Aufgrund eines neuerlichen Kreatininanstiegs erfolgte eine Nierenbiopsie und es wurde eine systemische Glukokortikoidtherapie in mittelhoher Dosierung begonnen. Drei Tage später traten Hämoptysen auf, radiologisch fanden sich – neu zum Vorbefund – massiv ausgeprägte Verschattungen über beiden Lungen, sodass die Patientin unter der Annahme einer dif-

fusen alveolären Hämorrhagie (DAH) umgehend auf die Intensivstation verlegt wurde. Praktisch zeitgleich traf der histologische Befund ein, in dem eine pauci-immune crescentic Glomerulonephritis mit Halbmonden beschrieben wurde. Eine Induktionstherapie erfolgte in Form von Methyprednisolon und Rituximab, die respiratorische Situation machte in der Folge eine Intubation notwendig, es erfolgten insgesamt 7 Plasmaseparationen. Die Extubation war nach 10 Tagen möglich, nach vierwöchigem Aufenthalt konnte die Patientin in die ambulante Betreuung entlassen werden. Vier Monate nach Erstmanifestation bleibt die Patientin in anhaltender Remission, eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist geplant.

Schlussfolgerungen: Vaskulitiden sind seltene und vielgesichtige Krankheiten, eine unübliche Erstmanifestation kann die Diagnosestellung gravierend erschweren. Macht eine DAH eine Intubation notwendig, ist die Mortalität hoch. Durch zeitgerechte Diagnostik im Vorfeld lagen die diagnostischen Befunde zum Zeitpunkt der akuten Verschlechterung bereits vor, sodass umgehend eine spezifische Therapie eingeleitet werden konnte. Obwohl eine gastrointestinale Mitbeteiligung im Krankheitsverlauf einer AAV in etwa 6 % der Fälle klinisch evident werden kann, stellt eine intestinale Erstmanifestation eine absolute Rarität dar.

⁵ Institute for Medical Informatics, Statistics and Documentation, Medical University of Graz, Graz, Austria

Background: Patients with chronic kidney disease (CKD) have dramatically increased cardiovascular risk. Therefore, those CKD patients, who are candidates for kidney transplantation (KT), are carefully screened before KT to avoid post-transplant cardiovascular complications. In 2007 all Austrian KT centres published a Consensus of comprehensive cardiovascular screening program prior to KT. The Consensus places a particular emphasis on screening for coronary artery disease (CAD) with cardiac CT (CCT) or coronary angiography (CAG) in high-risk patients: those with diabetes, known CAD or those having multiple conventional cardiovascular risk factors. The evaluation, how the Consensus affected cardiovascular risk stratification and whether it has improved post-transplant cardiovascular outcome, is still lacking.

Methods: In a single-centre retrospective analysis we evaluated 551 patients, who underwent KT between 2003 and 2015 in our centre. Patients were divided in 3 cohorts: KT before (2003-2007, n = 184), directly after (2008-2011, n = 157) and 5 years after (2012-2015, n = 210) the Consensus. We included standard demographic and clinical characteristics, duration and type of renal replacement therapy, medication and typical cardiovascular co-morbidities in the analysis. Furthermore, we recorded the rate of CCTs, CAGs and coronary interventions prior to KT. The primary outcome measure was the rate of post-transplant major adverse cardiac events (MACE), a composite of all-cause mortality, acute coronary syndrome, stroke and heart failure within 2 years after KT. Statistical significance of the differences between groups was tested using Mann-Whitney-U and chi-square tests respectively. Significance level was set to alpha = 0.05.

Results: The three study-cohorts with a median age of 52 years and with a majority of male sex (67.2%) showed a homogenous distribution of clinical characteristics, co-morbidities and medication. Significantly more CCTs (13.6% vs 44.8%; p = 0.002) and CAGs (39.6% vs 56.2%; p = 0.003) were performed 5 years after the Consensus. In 7.6%

02

Retrospective evaluation of cardiovascular risk stratification prior to kidney transplantation

Andras T. Deak¹, Francesca Ionita¹, Balazs Odler¹, Peter Rainer², Reinhard Kramar³, Katharina Eberhard⁴, Andrea Berghold⁵, Alexander R. Rosenkranz¹

¹ Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

² Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

³ Austrian Dialysis and Transplant Registry, Innsbruck, Austria

⁴ Core Facility Computational Bioanalytics, Medical University of Graz, Graz, Austria

of cases (n = 42/551) was a coronary intervention necessary without any significant differences between the cohorts. The cumulative MACE incidence was 8.7% (n = 48/551) and did not show a significant difference in the three groups.

Conclusions: Cardiovascular risk stratification has become “more intensive and invasive” after the implementation of the Consensus, yet an improvement of cardiovascular outcome is not reflected by our data.

03

Torque Teno Virus – Assoziation mit subklinischer Alloreaktivität nach Nierentransplantation, eine prospektive Kohortenstudie

Konstantin Doberer¹, Robert Strassl¹, Martin Schiemann¹, Irene Görzer², Elisabeth Puchhammer-Stöckl², Johannes Philipp Kläger³, Roman Reindl-Schwaighofer¹, Georg A. Böhmig¹, Gregor Bond¹

¹ Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

² Zentrum für Virologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

³ Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Grundlagen: Immunologisch-vermittelte Abstoßungsreaktionen stellen nach Nierentransplantation die wichtigste Ursache für eine chronische Transplantatdysfunktion dar. Aktuell verfügbare Monitoring-Strategien erlauben jedoch lediglich eine lückenhafte Identifizierung von Patienten mit aktiver Alloreaktivität. Torque Teno Virus (TTV) spiegelt die Immunkompetenz des Transplantatempfängers wider und eignet sich zur Prädiktion von klinischen Abstoßungsreaktionen.

Methodik: Um eine mögliche Assoziation von peripheren TTV Spiegeln mit subklinischer Transplantatabstoßung zu testen, wurde eine Interimsanalyse der prospektiven „TTV POET“ Kohortenstudie (DRKS00012335) über alle Datenpunkte bis inklusive 31.01.2019 durchgeführt. Für eine Inklusion kamen die verfügbaren 12-Monats-Protokollbiopsien aller konsekutiver Nierentransplantatempfänger seit 01.12.2016 an unserem Zentrum in Frage (n = 308). Die histologischen Befunde wurden nach der aktuellen BANFF Klassifizierung im Kontext von peripheren TTV-Spiegeln (qPCR) analysiert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 47 Protokollbiopsien in einem Median von 12,5 Monaten nach Nierentransplantation (IQR 12,1-13,5) durchgeführt. Die Nieren-

funktion war zum Zeitpunkt der Biopsie mit einer medianen eGFR von 57 ml/min (IQR 45-69; MDRD) und einer medianen Protein-Kreatinin Ratio von 92 mg/g im Urin (IQR 67-188) in allen Patienten stabil. In 20 Fällen (43%) lag histologisch eine akute Alloreaktivität vor (nach BANFF-Klassen: suspicious/borderline for acute TCMR, n = 16; ABMR, n = 3; TCMR Typ I, n = 1). TTV Level waren in dieser Gruppe niedriger als bei Transplantierten ohne histologische Evidenz für eine akute Abstoßungsreaktion. Das Risiko für Alloreaktivität stieg mit Abnahme der TTV-Level um 11% pro Log-Stufe (RR 0,89, 95% CI 0,85-0,93; p < 0,001, verallgemeinertes lineares Modell; primärer Outcome). Unterschiede in TTV Spiegeln zeigten sich bereits mehr als sechs Wochen vor der Biopsie (Median: 44 Tage, IQR: 34-54).

Schlussfolgerungen: Die Interimsanalyse unserer prospektiven Kohortenstudie spricht für eine Assoziation von TTV Spiegeln mit dem Vorhandensein subklinischer Alloreaktivität zwölf Monate nach Nierentransplantation. Zukünftige Studien werden den Effekt einer TTV-gezielten Immunsuppression hinsichtlich der Reduktion der Inzidenz subklinischer Abstoßungsreaktionen untersuchen müssen.

04

Eine ungewöhnliche Komplikation von Rinderpericardium Graft für Hämodialyse

Bruna Brunetta Gavranic¹, Mathias Huber¹, Gerfried Gratze¹

¹ Abteilung für Innere Medizin, LKH Oberwart, Oberwart, Österreich

Grundlagen: Der arteriovenöse Shunt ist der Zugang der Wahl für chronische Hämodialysepatienten, jedoch ein großer Anteil von ihnen weist keine für primären Shunt geeignete Venen auf. In diesem Fall benötigt man einen prothetischen Graft, welcher aus synthetischem oder biologischem Material hergestellt wird. Wir präsentieren den Fall einer 65-jährigen Patientin, die nach Implantation eines biologischen Rinderpericardium Graft (RPG) eine Kontaktdermatitis entwickelte, welche anfangs als Infektion fälschlicherweise behandelt wurde.

Fallbericht: Die Patientin hatte bis dato schon mehrere Shunt-Primärversagen, Dysfunktionen sowie Austrittstellen-Infektionen von angelegten permanenten Dialysekathetern. Unmittelbar nach der Graft-Implantation war der gesamte Arm der Patientin stark geschwollen und sie klagte über Schmerzen und Juckreiz ent-

lang der gesamten Strecke des Grafts. Die Wunde heilte langsam und die Haut über dem Graft verfärbte sich bräunlich. Die Entzündungsparameter waren unauffällig, aber der Wundabstrich war positiv auf Enterobacter cloace, sodass eine antibiotische Therapie nach Antibiotogramm mit Levofloxacin für 14 Tage begonnen wurde. Danach verbesserte sich die Wundheilung, doch der Arm blieb geschwollen und die Haut über dem Graft verändert.

Nach drei Wochen zeigten sich auf vier verschiedenen Stellen über dem Graft Wunden mit seröser Sekretion. Die Wundabstriche (14) und die Blutkulturen (5) waren aber alle steril und Entzündungsparameter weiterhin unauffällig. Aus diesem Grund erhielt die Patientin keine weitere antibiotische Therapie.

Da es nun zu keiner Besserung kam, wurde entschieden, den Graft zu explantieren. Die intraoperativen Abstriche und die Sonikation des Graft waren steril. Die Histologie zeigte eine unspezifische chronische Entzündung mit eosinophilem Infiltrat. Die Wunde heilte diesmal ohne weitere Komplikationen. Aufgrund der mikrobiologischen und histologischen Befunde kamen wir zum Schluss, dass es sich um eine Kontaktdermatitis handelte. Um die Diagnose zu bestätigen, würden wir noch einen Epikutantest brauchen, welchen die Patientin jedoch ablehnt.

Schlussfolgerungen: Rinderperikard wurde im Vergleich zu synthetischen Materialien mit einem geringeren Infektions- und Thromboserisiko in Verbindung gebracht und aufgrund der Inertheit werden allergische Reaktionen für extrem selten erachtet. Nach unserer Kenntnis ist dies der erste Fall von Kontaktdermatitis, verursacht durch vasculäre RPG.

05

Prophylaktische Shuntligatur verhindert Auftreten von high-output heartfailure und Rechtsherzinsuffizienz

Patrick Hetz¹, Martin Tiefenthaler¹

¹ Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Schwerpunkte: Nephrologie und Hypertensiologie), Department Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Grundlagen: Die chronische Nierenerkrankung als kardiovaskulärer Risikofaktor ist allgemein anerkannt. Die Nierentransplantation führt hier zu einer deutlichen kardiovaskulären Risikominderung. In weiterer Folge bedarf aber auch der posttransplant verbleibende ar-

teriovenöse Shunt Aufmerksamkeit, besonders in Hinblick auf eine damit einhergehende high-output Herzinsuffizienz. Dies wird in der Literatur aktuell sehr widersprüchlich diskutiert – retrospektiv konnte eine Vorgängerstudie bereits zeigen, dass das Auftreten von Rechtsherzversagen mit 25,7 % nicht selten ist.

Methodik: Für die Studie wurden PatientInnen nach Nierentransplantation (mind. 3 Monate postoperativ) rekrutiert, die einen Shuntflow von > 1,5 l bei stabiler Transplantatfunktion hatten. Ursprünglich multizentrisch geplant, konnten wir in Innsbruck letztendlich 28 PatientInnen randomisieren. Ausschlusskriterien waren eine vorbestehende Herzinsuffizienz (EF < 25 %; NT-proBNP > 1.400 ng/l, NYHA Stadium ≥ III). Die PatientInnen der Interventionsgruppe wurden nach Einschluss shuntligiert, PatientInnen der Kontrollgruppe erst bei Auftreten von entsprechender Symptomatik mit mind. zwei erfüllten Shuntligatur-Kriterien (u. a. Dilatation rechtes Atrium, sPAP > 35 mmHg etc.). Dies stellt den primären Endpunkt dar. Kontrollen der Nierenfunktion, NT-proBNP sowie LDH erfolgten vierteljährlich, Echokardiographie-Kontrollen halbjährlich bzw. jederzeit bei entsprechender Symptomatik.

Ergebnisse: Bei fünf der 14 Kontrollgruppen-PatientInnen kam es im Nachbeobachtungszeitraum von 24 Monaten zum Auftreten von Dyspnoe und reduzierter Belastungsfähigkeit und Erfüllung mind. zweier Ligatur-Kriterien bei shunt-assoziiertem Rechtsherzbelastung. Die Patienten wurden entsprechend shuntligiert und der Endpunkt „High-output-failure“ erreicht. In der Interventionsgruppe blieben alle PatientInnen in ihrer Rechtsherzfunktion stabil und zeigten nach Ligatur eine klinische und/oder echokardiographische Befundbesserung. Damit verhinderte die prophylaktische Shuntligatur das Auftreten von Rechtsherzinsuffizienz in unserem Kollektiv (p-value 0,0124, t-test). Weiters mussten drei TeilnehmerInnen der Kontrollgruppe wegen Aneurysmabildung bzw. Steal-Phänomen ligiert werden. Eine weitere Ligatur erfolgte bei Belastungsdyspnoe auf Patientenwunsch, ohne dass die Echokriterien erfüllt wurden. Somit wurden insgesamt neun PatientInnen der Kontrollgruppe ligiert (64,2%). Der mediane Shuntflow pro m² Körperoberfläche lag zum Einschlusszeitpunkt in der Kontrollgruppe bei 1,0 l, in der Interventionsgruppe annähernd gleich bei 0,98 l. Die Nierenfunktion blieb nach Ligatur stabil. Inkludierend beschreiben wir zwei Kasuistiken, die Komplikationen (Pul-

monalembolie, Thrombose der A. radialis) nach Ligatur in der Kontrollgruppe zeigen.

Schlussfolgerungen: Das häufige Auftreten einer symptomatischen Rechtsherzbelastung unter hohem Shuntflow kann die prophylaktische Ligatur rechtfertigen. Dabei sind auch andere Komplikationen wie Steal-Phänomen und Shuntaneurysma in die Überlegungen miteinzubeziehen.

06

Zwei Patienten mit rezidivierender Calciumoxalat-Nephrolithiasis assoziiert mit renaler Hypourikämie infolge einer Mutation im SLC2A9- bzw. SLC22A12-Gen

Martin Windpessl¹, Ursula Hinterwirth², Clemens G. Wiesinger³, Manfred Wallner¹

¹ Abteilung für Innere Medizin IV, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels, Österreich

² Interne Abteilung, Kepler Universitätsklinikum Linz, Linz, Österreich

³ Urologische Abteilung, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels, Österreich

Grundlagen: Die renale Hypourikämie (RHU) ist eine genetisch heterogene Erkrankung, die mit belastungsabhängigem akuten Nierenversagen manifestieren kann; der Erbgang ist autosomal-rezessiv. Während diese Entität im asiatischen und arabischen Raum sporadisch gefunden wird, stellt sie in Europa eine Rarität dar. Zugrunde liegt eine Mutation im SLC22A12- bzw. im SLC2A9-Gen, welche für die maßgeblichen Harnsäuretransporter URAT-1 (apikal) bzw. GLUT-9 (basolateral) kodieren. Beide sind im proximalen Tubulus lokalisiert. Patienten mit RHU weisen auch ein erhöhtes Risiko für Nephrolithiasis auf, meist in Form von Uratsteinen. Wir berichten über zwei Patienten mit rezidivierender Nephrolithiasis (Calciumoxalat [CaOx]), bei denen sich in der Abklärung einer chronischen Hypourikämie eine Mutation in einem dieser Gene fand.

Patient 1: Ein 30-jähriger türkischstämmiger Mann wurde wegen rezidivierender Nephrolithiasis und Hypourikämie vorgestellt. Die Eltern sind konsanguin. Berichtet wurden drei Episoden von Nierenkoliken. Bis auf eine geringe Hyperkalziurie war die Harnbiochemie unauffällig. Anhand der erhobenen Befunde (Harnsäure 0,8 mg/dl; fraktionelle Harnsäureelimination 43 %) wurde eine familiäre renale Hypourikämie suspekt und eine genetische Abklärung veranlasst. Es fand sich eine homozygote Mutation im SLC22A12-Gen, welches für URAT-1 kodiert.

Patient 2: Bei einer 47-jährigen gebürtigen Bosnierin waren seit ihrem 30. Lebensjahr mehr als zehn Steinepisoden

aufgetreten, weshalb sie nephrologisch vorgestellt wurde. Ihre Harnsäurewerte lagen zwischen 1,5 und 2,1 mg/dl. Die Harnanalyse zeigte eine Hyperkalziurie bei normaler Zitratt- und Oxalatausscheidung. Auch bei der (asymptomatischen) Mutter sowie einer Tochter fanden sich niedrige Harnsäurewerte. In der molekulargenetischen Analyse zeigte sich eine heterozygote Variante im SLC2A9-Gen (c.1139G>A, für GLUT-9 kodierend), die als klinisch relevant anzusehen ist, weil eine Veränderung im selben Aminosäurerest als mit Hypourikämie assoziiert beschrieben ist.

In beiden Fällen wurde eine Metaphylaxe etabliert, die neben allgemeinen Empfehlungen ein Thiaziddiuretikum sowie eine Citrat-Therapie beinhaltet.

Schlussfolgerungen: Nierensteine sind häufig und ihre Inzidenz nimmt zu, die Ätiologie ist meist multifaktoriell. CaOx-Steine stellen die häufigste Form dar, allerdings dürfen in ihrer Abklärung seltene (monogenetische) Ursachen nicht übersehen werden, weil diese häufiger rezidivieren und mit einem erhöhten Risiko für chronische Nierenerkrankung einhergehen; Angehörigen-Screening ist eine weitere praktische Konsequenz. Eine erhöhte renale Harnsäureelimination begünstigt das Entstehen von Uratsteinen. Der Entstehungsmechanismus von CaOx-Steinen im Kontext der RHU bedarf noch einer exakten Abklärung.

07

Akutes Nierenversagen bei Leptospirose: Sieben Jahre, 16 Fälle

Martin Windpessl¹, Eva Seiringer¹, Manfred Wallner¹, Ludwig Wimmer¹, Wolfgang Prammer², Rainer Gattringer², Friedrich C. Prischl¹

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

² Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels, Österreich

Grundlagen: Die Leptospirose ist eine ubiquitäre Zoonose mit großer Manifestationsbreite, Nagetiere gelten als Hauptservoir. Infektionen resultieren meist aus Kontakt mit kontaminiertem Wasser. Neben der klassischen Präsentation mit fieberhaftem Infekt und Ikterus (Morbus Weil) ist selbst bei schwerem Verlauf eine anikterische Präsentation möglich. Extrahepatale Organmanifestationen umfassen Meningitis, Kardiomyopathie sowie pulmonale Involvierung bis zur alveolären Hämorrhagie. Eine Nierenbeteiligung findet sich häufig und reicht von subtilen

Auffälligkeiten im Harnbefund bis zum dialysepflichtigen Nierenversagen. Weltweit stellt Nierenversagen die häufigste Todesursache dar. Histopathologisch liegt eine tubulointerstitielle Nephritis zugrunde, hämodynamische Instabilität und Hyperbilirubinämie können als zusätzliche Faktoren die Nierenfunktion beeinträchtigen. Eine Endotoxin-vermittelte Kaliurese erklärt die im Kontext des Nierenversagens oft disproportional niedrigen Kaliumwerte. Wir berichten über unsere Erfahrung mit dieser vielgestaltigen Infektionskrankheit aus einem nephrologischen Blickwinkel.

Methodik: Retrospektive Datenerhebung der mikrobiologischen Befunde im Klinikum Wels-Grieskirchen von Jänner 2012 bis Juni 2019. Nur Patienten, bei denen eine Kontrollserologie die Diagnose bestätigte, gingen in die Analyse ein.

Ergebnisse: Seit 2012 wurden in unserem Krankenhaus 530 Proben zur Leptospirosediagnostik eingesandt. Bei 16 Patienten (männl.: $n = 11$, mittleres Alter: $53,5 \pm 16,6$ Jahre) bestätigte sich die Diagnose, bei allen Patienten lag zum Aufnahmezeitpunkt ein akutes Nierenversagen vor (AKI-Stadium 3: $n = 11$, AKI 2: $n = 2$, AKI 1: $n = 3$ [AKIN-Kriterien]), 5 benötigten Nierenersatztherapie. Das Kreatinin-Maximum lag im Mittel bei $4,5 \pm 2$ mg/dl (Bereich: 1,6 – 7,6 mg/dl). Bei 8 Patienten bestand zum Aufnahmezeitpunkt eine absolute ($< 3,5$ mmol/l) oder relative Hypokaliämie (≤ 4 mmol/l), eine Thrombozytopenie (< 150 G/l) fand sich 10mal. Eine Rhabdomyolyse zeigte sich bei 4 Patienten. Die Nierenfunktion normalisierte sich im Verlauf bei allen Patienten, Todesfälle waren nicht zu verzeichnen. Bei 14 der 16 Patienten wurde die Diagnose von Nephrologen gestellt.

Schlussfolgerungen: Bei Patienten, die sich mit einem septischen Zustandsbild, akutem Nierenversagen, einem pulmonalen Syndrom oder einer thrombotischen Mikroangiopathie präsentieren, sollte an eine Leptospirose als wichtige Differentialdiagnose gedacht werden. Die konventionelle mikrobiologische Diagnostik bleibt negativ, die Labordiagnose erfolgt serologisch (Bestätigungstest im Verlauf!). Eine frühzeitige antibiotische Therapie ist für die Prognose bedeutsam. Berücksichtigt man, dass die Leptospirose in Österreich meldepflichtig ist und im selben Zeitraum bundesweit lediglich 167 Fälle dokumentiert wurden (fünf mit letalem Ausgang), ist davon auszugehen, dass diese Infektionskrankheit in Österreich unterdiagnostiziert ist.

08

Rescue Nierenarterien-Angioplastie bei atherosklerotisch bedingtem akutem Nierenversagen

Mathias C. Brandt¹, Hermann Salmhofer², Erika Prinz¹, Willi Wintersteller¹, Christiana Scherthner¹, Lukas Motloch¹, Thomas Weber³, Uta C. Hoppe¹

¹ Universitätsklinik für Innere Medizin II, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich

² Universitätsklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Hepatologie, Nephrologie, Stoffwechsel und Diabetologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich

³ Abteilung für Innere Medizin II, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels, Österreich

Grundlagen: Nierenarterienstenosen (NA-SPTA) sind die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie und können sowohl akute Herzinsuffizienz als auch akute Niereninsuffizienz auslösen. Nicht eindeutig geklärt ist, welche Patienten mit hämodynamisch bedeutsamer NAST am meisten von einer interventionellen Angioplastie und Stentimplantation (NA-SPTA) profitieren. Im Kontext von akutem Nierenversagen existieren kontroverse Daten zur Sicherheit der NA-SPTA.

Methodik: Wir zeigen anhand von 3 Patientinnen die technische Machbarkeit und den klinischen Verlauf einer NA-SPTA im akuten Nierenversagen bei schwerer atherosklerotischer NAST.

Ergebnisse: Fall 1: Eine 77-jährige Patientin mit schwer einstellbarer arterieller Hypertonie wurde mit akutem Nierenversagen und Serum Kreatinin (S-Krea) Anstieg von 1,3 mg/dl auf 2,8 mg/dl stationär aufgenommen. Duplexsonographisch zeigte sich der Verdacht auf beidseitige hochgradige NAST. Die Angiographie ergab in beiden Nierenarterien schwer verkalkte subtotale Stenosen. Es wurde gleichzeitig beidseits erfolgreich eine NA-SPTA durchgeführt. Postinterventionell zeigte die Nierenzintigraphie eine funktionelle Verbesserung. Klinisch folgte ein Rückgang des S-Krea auf 1,2 mg/dl, sowie eine deutliche Besserung der Hypertonie, sodass 2 antihypertensive Medikamente abgesetzt werden konnten.

Fall 2: Eine 80-jährige Patientin mit chronischer Niereninsuffizienz G3b2 (eGFR 39 ml/min/KOF), Schrumpfnieren rechts und subtotaler Nierenarterien-Stenose links wurde im akut auf chronischen Nierenversagen mit S-Krea Anstieg von 2,0 mg/dl auf 3,9 mg/dl aufgenommen. In der linken NA wurde eine NA-SPTA durchgeführt. Postinterventionell kam es inner-

halb von 3 Tagen zu einem Rückgang des S-Krea auf präinterventionelle Werte, innerhalb von 5 Tagen auf Werte um 1,3 mg/dl. Die seitengetrennte Nierenzintigraphie zeigte eine Besserung der Nierenfunktion, die antihypertensive Medikation konnte reduziert werden.

Fall 3: Eine 74-jährige Patientin mit bekannter pAVK wurde mit intermittierend dialysepflichtigem akut auf chronischem Nierenversagen und S-Krea Anstieg von 1,3 mg/dl auf 5,3 mg/dl bei subtotaler NAST links stationär aufgenommen. In der linken NA wurde bei subtotaler Stenose eine NA-SPTA durchgeführt. Postinterventionell ging das S-Krea innerhalb von 2 Tagen auf 1,2 mg/dl zurück, die antihypertensive Medikation konnte reduziert werden.

Schlussfolgerungen: Diese Fallserie zeigt anhand eines Hochrisikokollektivs, dass bei sorgfältiger Patientenselektion und KM-sparender Intervention eine NA-SPTA im akuten Nierenversagen infolge kritischer Minderperfusion möglich ist und eine nachhaltige funktionelle und klinische Verbesserung erreichen kann.

09

30 Jahre Nierenlebendspende – eine Zentrumsanalyse

Julia Kerschbaum¹, Katrin Kienzl-Wagner², Katharina Leeb², Stefan Scheidl², Dietmar Öfner², Michael Rudnicki¹, Gert Mayer¹, Stefan Schneeberger²

¹ Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Schwerpunkte: Nephrologie und Hypertensiologie), Department Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

² Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Department für Operative Medizin, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Grundlagen: Die Nierenlebendspende stellt die optimale Nierenersatztherapie dar. Hier berichten wir unsere Ergebnisse von 30 Jahren Nierenlebendspende an der Universitätsklinik Innsbruck.

Methodik: Wir konnten retrospektiv den Verlauf von 333 Nierenlebendspenden in den Jahren 1985 bis 2016 erheben. Für die deskriptive Analyse wurden Mittelwerte und Prozente berechnet. Das personen- sowie transplantatbezogene Überleben wurde mittels Kaplan Meier-Kurven evaluiert.

Ergebnisse: 87% der Empfänger erhielten ihr erstes Transplantat, 13% wurden retransplantiert. 71% der Spender waren mit dem Empfänger verwandt, 29% waren nicht verwandt. 3% der Spenden waren

AB0-inkompatibel. 86,5 % konnten im Verlauf nachbeobachtet werden mit einer mittleren Beobachtungszeit von 9 Jahren.

Das Patientenüberleben war 97,6 %, 92,2 %, 72,6 % und 69,5 % nach 1, 5, 10, 20 und 25 Jahren. Das Transplantatüberleben betrug 96,3 %, 84,1 %, 69,2 %, 38,2 % und 26,2 % nach 1, 5, 10, 20 und 25 Jahren mit einem medianen Transplantatüberleben von 15 Jahren. Eine verzögerte Transplantatfunktion trat in 7,6 % auf, 34 % hatten eine Episode einer akuten Abstoßungsreaktion. Die postoperativen Komplikationen beinhalteten chirurgische Komplikationen in 11,1 % sowie infektiöse Komplikationen in 12,6 % der Fälle.

Schlussfolgerungen: Über einen Zeitraum von 30 Jahren zeigte sich ein zufriedenstellendes Langzeit-Patienten- sowie Transplantatüberleben, welches mit dem anderer Zentren in Europa vergleichbar ist.

10

No association between serum 25-hydroxyvitamin D and major infections during the first year after transplantation in kidney transplant recipients

Balazs Odler¹, Jasmin Bozic¹, Andras T. Deak¹, Lukas Söllinger¹, Lukas Höflechner¹, Anna Goritschan¹, Alexander Avian², Stefan Pilz³, Karl Lhotta⁴, Emanuel Zitt⁴, Alexander R. Rosenkranz¹

¹ Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

² Institute for Medical Informatics, Statistics and Documentation, Medical University of Graz, Graz, Austria

³ Clinical Division of Endocrinology and Diabetology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

⁴ Department of Internal Medicine 3, Academic Teaching Hospital Feldkirch, Feldkirch, Austria

Background: Kidney transplantation (KT) is the most effective way to reduce morbidity and mortality risk of patients with end-stage kidney disease. However, higher risk of infections is encountered in kidney transplant recipients (KTR). The pleiotropic role of vitamin D has been widely investigated over the past decades, including its effects on the immune system. 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) requires conversion to its active metabolite, calcitriol, for most biological effects. Recent studies have reported an increased risk of infection for vitamin D-deficient KTR, but studies investigating the association of both 25(OH)D and 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) on major infections of KTR are lacking.

Methods: Serum 25(OH)D (n = 343) and 1,25(OH)₂D (n = 144) were measured in a retrospective cohort of KTR (2005–2015) within 3 months after KT, respectively. 25(OH)D insufficiency was classified as 25(OH)D₃ < 30 ng/mL, respectively. Detailed anamnestic data on clinical characteristics, infection incidence, infection-related hospital admissions and mortality data were recorded during the first year after KT. The primary outcomes were infection-related hospital admission and all-cause mortality after KT.

Results: Median 25(OH)D and 1,25(OH)₂D concentrations were 23,5 ng/mL (IQR: 15,2–31,1) and 63,5 pg/mL (IQR: 31,0–97,5) and 248 patients (72,3%) were vitamin D insufficient (25(OH)D₃ < 30 ng/mL). Incidence of infections did not differ between the patients with sufficient and insufficient 25(OH)D and 1,25(OH)₂D concentrations (all p > 0,05, respectively). Unadjusted Kaplan-Maier analysis revealed no significant difference between 25(OH)D insufficiency and the lowest tertile of 1,25(OH)₂D and increased hospital admissions due to major infection-related complications (hazard ratio [HR]: 0,90; 95% confidence interval [CI]: 0,48–1,71 and HR: 1,16; 95%CI: 0,48–2,83). The mortality rate was 3,79% (13/343) and only 6 patients (1,75%) died due to infections. All-cause mortality during the first post-transplant year was also not associated with 25(OH)D insufficiency (HR: 1,27; 95%CI: 0,38–4,28).

Conclusions: Serum 25(OH)D and 1,25(OH)₂D concentrations were not associated with infection-related hospital admissions or all-cause mortality. Our data do not argue for an association between vitamin D status and infections during the first year after KT. Data on late onset infections and major infection-related complications associated with vitamin D status should be investigated.

11

Fallbericht: Adalimumab-induzierte membranproliferative Glomerulonephritis mit ausgeprägter hilärer und mediastinaler Lymphadenopathie

Balazs Odler¹, Holger Flick², Marion J. Pollheimer³, Anna Goritschan¹, Alexander R. Rosenkranz¹, Kathrin Eller¹

¹ Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

² Klinische Abteilung für Pulmonologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

³ Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Fallbericht: Die Vorstellung des 49-jährigen Patienten erfolgte bei akutem Nierenversagen (AKI II) unklarer Genese, hypertensiver Entgleisung und Wadenschmerzen. Die physikalische Untersuchung blieb bis auf Lidödeme unauffällig. Anamnestisch bestand bei dem Patienten eine rheumatoide Arthritis (RA), welche mit Adalimumab (anti-Tumornekrosefaktor(TNF)- α -Antikörper) behandelt wurde, ansonsten bestand eine unauffällige Anamnese, insbesondere keine Einnahme von nephrotoxischen Medikamenten.

Im Labor zeigte sich ein Kreatinin von 2,07 mg/dL, (Ausgangswert von 04/2017: 0,84 mg/dL), Harnstoff von 61 mg/dL bei normaler Thrombozytenzahl, kein Nachweis von Fragmentozyten, normalem Haptoglobin, sowie grenzwertig erhöhter Laktatdehydrogenase. Weiters waren eine deutliche Proteinurie (Albumin/Kreatinin Ratio(ACR): 5028 mg/g Kreatinin) mit nephritischem Harnsediment, sowie eine Hypalbuminämie (2,8 g/dL) und nur gering erhöhtes C-reaktives Protein (23,1 mg/L) zu beobachten. Die immunologische Diagnostik blieb bis auf eine unspezifische Erhöhung des ANA-Titers unauffällig. Hepatitis- und HIV-Serologie war negativ. Die Nierenultraschalluntersuchung zeigte die Zeichen eines AKIs. Das Thorax-Röntgen zeigte parahilär streifigen Verdichtungen. Nach Durchführung einer Nierenbiopsie zeigte die Histologie eine rapid-progressive Glomerulonephritis (RPGN) mit 100 % nachweisbaren Halbmonden bei diffus-proliferativer Glomerulonephritis (GN) auf Immunkomplexbasis, wobei die weitere elektronmikroskopische Subtypisierung eine membranproliferativen Glomerulonephritis (MPGN, Typ III) ergab. Aufgrund von, im Thorax-Röntgen festgestellten parahilär streifigen Verdichtungen wurde eine weiterführende CT-Diagnostik durchgeführt, wobei eine mediastinale und bilaterale Lymphadenopathie, sowie multiple noduläre Verdichtungen im Lungenparenchym festgestellt werden konnten. Nachdem histologische Proben einer endobronchial-gesteuerten Lymphknotenpunktion nicht aussagekräftig waren, wurde eine Mediastinoskopie veranlasst. Histologisch stellte sich eine nicht-nekrotisierende epitheloidzellige granulomatöse Lymphadenitis (mikroskopisch, kulturell und molekulargenetisch kein Anhalt für Tuberkulose) dar. Nach Ausschluss eines malignen Geschehen wurde neben der bereits eingeleiteten Hochdosis Kortison-Therapie eine Cyclophosphamid Bolus-Therapie (15 mg/kg 6 Stöße im initial 2- dann 3-wöchigem In-

tervall) begonnen und Adalimumab pausiert. Daraufhin kam es zu einer deutlichen Nierenfunktionsverbesserung und einer signifikant regredienten Albuminurie sowie zur Regression der mediastinalen und hilären Lymphadenopathie.

Schlussfolgerungen: In dem hier vorliegenden Fall manifestierte sich unter

laufender Adalimumab-Therapie eine Typ III MPGN mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls durch Adalimumab-induzierten sarkoid-ähnlichen Reaktion im Mediastinum und der Lunge. Beide Adalimumab-assoziierten Komplikationen sind als isoliert auftretende Entitäten bekannt und stellen für sich eine differenzi-

aldiagnostische Herausforderung dar und das gleichzeitige Auftreten beider Komplikationen wurde in der Fachliteratur bisher noch nicht beschrieben. Die Verwendung einer eskalierten immunsuppressiven Therapie kann zur Regression der mediastinalen Veränderungen und Glomerulonephritis führen.

Referenzen

1. Im Vergleich zu vorbehandelten Patienten bei Umstieg auf Lercanidipin. Barrios V. et al.; Antihypertensive Efficacy and Tolerability of Lercanidipine in Daily Clinical Practice. The EL YPSE Study. Blood Pressure 2002; 11: 95-100.
2. Im Vergleich zu Betablockern und HCT. Elliot W, Meyer P; Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201-07.
3. Fachinformation Acetan 5 mg - Tabletten/Acetan 10 mg - Tabletten/Acetan 20 mg - Tabletten, Stand: 04/2019
4. Butler R. et al; Lisinopril improves endothelial function in chronic cigarette smokers. Clinical Science 2001; 101, 53-58.
5. Bakris GL. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition to Enhance Vascular Health—Clinical and Research Models. Am J Hypertens. 2001 Aug; 14(8 Pt 2):2645-2695.
6. Chaturvedi N. et al; Effect of Lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. Lancet. 1998 Jan 3;351(9095):28-31.
7. Neal B. et al. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other bloodpressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet. 2000 Dec 9;356(9246):1955-64.

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: ZANIDIP*10 mg-Filmtabletten, ZANDIP*20 mg-Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Zanidip 10 mg-Filmtabletten, Eine Filmtablette enthält 10 mg Lercanidipinhydrochlorid, entsprechend 9,4 mg Lercanidipin. Zanidip 20 mg-Filmtabletten, Eine Filmtablette enthält 20 mg Lercanidipinhydrochlorid, entsprechend 18,8 mg Lercanidipin. **Anwendungsgebiete:** Zanidip ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. • Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes. • Unbehandelte Stauungsinsuffizienz. Instabile Angina pectoris oder kürzlich (innerhalb eines Monats) erfolgter Herzinfarkt. • Schwere Leberfunktionsstörungen. • Schwere Nierenfunktionsstörungen (GFR < 30 ml/min), einschließlich Dialyse-Patienten. • Gleichzeitige Verabreichung von: • starken CYP3A4-Inhibitoren, • Cyclosporin, • Grapefruitsaft oder Grapefruitsaft. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglykolat, Povidon K30, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Talkum, Titaniumdioxid (E 171), Macrogol 6000, Eisenoxid (E 172). **Inhaber der Zulassung:** Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Wirkstoffgruppe:** Selektive Kalziumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung – Dihydropyridin-Derivate, ATC-Code: C08CA13. **Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Stand: November 2018

In Lizenz von  Recordati

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Zanipril 10 mg/ 10 mg Filmtabletten, Zanipril 20 mg/ 10 mg Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Zanipril 10 mg/ 10 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat (entspricht 7,64 mg Enalapril) und 10 mg Lercanidipinhydrochlorid (entspricht 9,44 mg Lercanidipin). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 102,0 mg Lactose-Monohydrat, Zanipril 20 mg/ 10 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat (entspricht 15,29 mg Enalapril) und 10 mg Lercanidipinhydrochlorid (entspricht 9,44 mg Lercanidipin). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 92,0 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Zanipril 10 mg/ 10 mg Filmtabletten: Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Patienten, bei denen unter Enalapril-Monotherapie (10 mg) keine angemessene Blutdruckkontrolle erzielt werden kann. Die Fixkombination Zanipril 10 mg/10 mg sollte nicht für die initiale Behandlung von Bluthochdruck verwendet werden. Zanipril 20 mg/ 10 mg Filmtabletten: Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Patienten, bei denen unter Enalapril-Monotherapie (20 mg) keine angemessene Blutdruckkontrolle erzielt werden kann. Die Fixkombination Zanipril 20 mg/10 mg sollte nicht für die initiale Behandlung von Bluthochdruck verwendet werden. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen einen ACE-Hemmer oder einen Dihydropyridin- • Calciumkanalblocker oder gegen einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels. • Anamnestic bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer Behandlung mit ACE-Hemmern • Hereditärem oder idiopathischem Angioödem • Schwangerschaft im zweiten und dritten Trimenon (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6) • Gemeinsamer Anwendung mit Aliskiren-haltigen Produkten bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1) • Linksventrikulärer Ausflussbehinderung, einschließlich Aortenstenose • Unbehandelter (kongestiver) Herzinsuffizienz • Instabiler Angina pectoris • Innerhalb von 1 Monat nach Auftreten eines Myokardinfarkts • Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), einschließlich • Patienten unter Hämodialyse • Schwere Leberfunktionsstörung • Gleichzeitige Anwendung von: • starken CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5) • Cyclosporin (siehe Abschnitt 4.5) • Grapefruitsaft (siehe Abschnitt 4.5) **Wirkstoffgruppe:** ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker: Enalapril und Lercanidipin. **ATC-Code:** C09BB02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zanipril 10 mg/ 10 mg Filmtabletten: Kern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglykolat Typ A, Povidon K30, Natriumhydrogencarbonat, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose 5 cP, Titandioxid (E 171), Talk, Macrogol 6000. Zanipril 20 mg/ 10 mg Filmtabletten: Kern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglykolat Typ A, Povidon K30, Natriumhydrogencarbonat, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose 5 cP, Titandioxid (E 171), Talk, Macrogol 6000, Chinolingelb, Aluminiumlake (E 104), Eisenoxid gelb (E 172). **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Inhaber der Zulassung:** Recordati Ireland Limited, Raheens East, Ringaskiddy Co. Cork, Irland. **Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Stand der Information: Dezember 2014

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Bisocor 5 mg-Tabletten, Bisocor 10 mg-Tabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 5 mg Bisoprololhemifumarat, 1 Tablette enthält 10 mg Bisoprololhemifumarat, Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Hypertonie. Chronisch stabile Angina Pectoris. **Gegenanzeigen:** • akute Herzinsuffizienz oder während der Dekompensation einer Herzinsuffizienz, die eine i.v. Therapie mit inotropen Substanzen erfordert, • kardiogener Schock, • AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher), • Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom), • sinuatrialer Block, • symptomatische Bradykardie, • symptomatische Hypotonie, • schweres Asthma bronchiale oder schwere chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen, • Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und Raynaud-Syndrom, • metabolische Azidose, • unbehandeltes Phäochromozytom (siehe 4.4.), • Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol oder einem anderen Tablettenbestandteil. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: selektive β -Blocker. **ATC-Code:** C07AB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E 460), Magnesiumstearat (E 572), Crospovidon (E 1201), Beige PB 27215 (Lactose monohydrat und Eisenoxid rot und gelb (E 172)). **Inhaber der Zulassung:** Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information: 05/2016

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Acetan* 5 mg-Tabletten, Acetan* 10 mg-Tabletten, Acetan* 20 mg-Tabletten, Co-Acetan* - Tabletten, Co-Acetan* mite - Tabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Acetan 5 mg/10 mg/20 mg - Tabletten: 1 Tablette enthält 5 mg/ 10 mg/ 20 mg Lisinopril. Co-Acetan - Tabletten/Co-Acetan mite - Tabletten: 1 Tablette enthält 20 mg Lisinopril und 25, mg/ 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Anwendungsgebiete:** Acetan 5 mg/10 mg/20 mg - Tabletten: Hypertonie: Behandlung einer Hypertonie. Herzinsuffizienz: Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz. Akuter Myokardinfarkt: Kurzzeitige Behandlung (6 Wochen) von hämodynamisch stabilen Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einem akuten Herzinfarkt. **Nierenkomplikationen bei Diabetes mellitus:** Behandlung von Nierenkrankungen bei Bluthochdruck-Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und beginnender Nephropathie. **Co-Acetan - Tabletten/Co-Acetan mite - Tabletten:** Hypertonie: wenn eine Monotherapie mit Lisinopril oder einem anderen ACE-Hemmer keinen ausreichenden Behandlungserfolg gezeigt hat. **Gegenanzeigen:** Acetan 5 mg/10 mg/20 mg - Tabletten: • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen anderen Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile in der veröffentlichten Fachinformation • Angioneurotisches Ödem in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorhergehenden Behandlung mit ACE-Hemmern • Angeborenes oder idiopathisches angioneurotisches Ödem • Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.6 der veröffentlichten Fachinformation) • Die gleichzeitige Anwendung von Acetan mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 der veröffentlichten Fachinformation). • Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Acetan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5 der veröffentlichten Fachinformation). **Co-Acetan - Tabletten/Co-Acetan mite - Tabletten:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lisinopril oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme), Hydrochlorothiazid, andere Thiaziddiuretika, Sulfonylamidderivate (mögliche Kreuzreaktionen mit Thiaziden beachten!) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile der veröffentlichten Fachinformation • Angioödem in der Anamnese im Zusammenhang mit der Einnahme eines Angiotensin Converting Enzym (ACE) Hemmers • Hereditäres oder idiopathisches Angioödem • Anurie bzw. schwere Nierenfunktionsstörung (Serum-Kreatinin > 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) • Schwere Leberfunktionsstörung • Hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie • Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6 der veröffentlichten Fachinformation) • Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der veröffentlichten Fachinformation) • Die gleichzeitige Anwendung von Co-Acetan mite mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 der veröffentlichten Fachinformation). • Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Co-Acetan mite darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5 der veröffentlichten Fachinformation). **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (eingeschränkter Verbraucherkreis):** Acetan 5 mg/10 mg/20 mg - Tabletten. Der Arzt soll unbedingt über die vorangegangene Therapie informiert sein. Die Behandlung mit Acetan bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. **Anwendung bei Kindern:** Es gibt nur beschränkte Erfahrungen zu Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern über 6 Jahren mit Hypertonie und keinerlei Erfahrungen über eine Anwendung bei anderen Indikationen (siehe Abschnitt 5.1 der veröffentlichten Fachinformation). Acetan wird bei Kindern für andere Indikationen außer Hypertonie nicht empfohlen. Acetan wird für Kinder unter 6 Jahren oder für Kinder mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der veröffentlichten Fachinformation). Für weitere Hinweise zur Anwendung im eingeschränkten Verbraucherkreis siehe Abschnitt 4.4 der veröffentlichten Fachinformation. **Co-Acetan - Tabletten/Co-Acetan mite - Tabletten:** Der Arzt soll unbedingt über die vorangegangene Therapie informiert sein. Die Behandlung mit Co-Acetan bzw. Co-Acetan mite bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. **Kinder und Jugendliche:** Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von Co-Acetan bzw. Co-Acetan mite in dieser Altersgruppe nicht empfohlen. (s. Abschnitt 4.2 der veröffentlichten Fachinformation). Für weitere Hinweise zur Anwendung im eingeschränkten Verbraucherkreis siehe Abschnitt 4.4 der veröffentlichten Fachinformation. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Acetan 5 mg - Tabletten: Mannitol, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Maisstärke, vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat. **Acetan 10 mg - Tabletten:** Mannitol, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Maisstärke, vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat, Eisenoxid gelb (E 172). **Acetan 20 mg - Tabletten:** Mannitol, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Maisstärke, vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat, Eisenoxid rot, gelb (E 172). **Co-Acetan - Tabletten:** Calciumhydrogenphosphat, Mannitol (E 421), Maisstärke, vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat, Eisenoxid gelb (E 172). **Co-Acetan mite - Tabletten:** Calciumhydrogenphosphat, Mannitol (E 421), Maisstärke, vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat, Eisenoxid gelb (E 172). **Inhaber der Zulassung:** Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Acetan 5 mg/10 mg/20 mg - Tabletten: ACE-Hemmer, ATC-Code: C09AA03. **Co-Acetan - Tabletten/Co-Acetan mite - Tabletten:** ACE-Hemmer + Diuretika ATC-Code: C09BA03 Stand: April 2019. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

12

Fallbericht: Prädominante interstitielle Nephritis in einer 18-jährigen Patientin mit systemischem Lupus Erythematoses

Balazs Odler¹, Marion J. Pollheimer², Alexander H. Kirsch¹, Florentine Moazed-Fürst³, Alexander R. Rosenkranz¹, Kathrin Eller¹

¹ Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

² Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

³ Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

Fallbericht: Die Vorstellung der 18-jährigen Patientin erfolgte wegen akutem Nierenversagen (AKI I) bei serologisch gesichertem systemischen Lupus Erythematoses (SLE). Anamnestisch bestand bei der Patientin Arthralgien im Rahmen des SLE ohne weitere Organmanifestationen oder Komorbiditäten. Bei Kreatinin Anstieg (von 0,95 auf 1,38 mg/dL) wurde eine niedrig-dosierte Kortison- und Hydroxychloroquine (HCQ) Therapie eingeleitet, sowie bei Arthralgien nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente eingenommen.

Im Zeitpunkt der Erstvorstellung in unserem Zentrum zeigte das Labor einen weiteren Kreatinin Anstieg auf 1,55 mg/dL. Die Harnanalyse ergab keine Protein- und Albuminurie, sowie ein unauffälliges Harnsediment. Als herausragender Befund war eine erhöhte β 2-Mikroglobulin/Kreatinin-Ratio (691,95 μ g/g) im Harn zu sehen. Dadurch bei Verdacht auf eine tubulointerstitielle Nephritis (TIN) wurden die potentiell nephrotoxische Medikamente (inklusive HCQ) pausiert und eine Hochdosis Kortison-Therapie (1 mg/kg Körpergewicht) eingeleitet. Daraufhin kam es zur Stabilisierung der Nierenfunktion und Reduktion der β 2-Mikroglobulin/Kreatinin Ratio. Nach Reduktion der Kortison Therapie beobachteten wir eine Steigerung des Kreatinins auf 1,78 mg/dL und der β 2-Mikroglobulin/Kreatinin-Ratio auf 9478,3 μ g/g mit weiterhin unauffälligem Harnbefund. Daher wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt. Hier zeigte sich eine fokale-proliferative Glomerulonephritis auf Immunkomplexbasis mit einem älteren Halbmond in 1/16 Glomerula entsprechend einer Lupus-Nephritis der Klasse II. Darüber hinaus war eine schwere tubulointerstitielle Begleitnephritis (mit einer Dominanz von CD5-positiven Lymphozyten und mit CD-20 positiven Lymphfollikel-artigen Strukturen im Interstitium)

mit bis zu 25% Parenchymatrophie zu beobachten. Somit neben der bestehenden Kortison-Therapie eine Cyclophosphamid (CYC) Bolus-Therapie nach Eurolupus Schema (500 mg/Infusion 6 Stöße im 2-wöchigem Intervall) begonnen wurde. Nach der Verabreichung des zweiten Zyklus CYC und Reduktion der Kortison Dosis hat sich die Nierenfunktion erneut verschlechtert mit einem Anstieg der β 2-Mikroglobulin/Kreatinin Ratio und einer Schub der Grunderkrankung. Daher wurde eine niedrig-dosierte Mycophenolat Mofetil Therapie (1 g/Tag) parallel zum CYC und Hochdosis-Kortison begonnen. Daraufhin kam es zu einer Nierenfunktionsstabilisierung und einer signifikant progredienten β 2-Mikroglobulin/Kreatinin-Ratio. Die Nierenwerte blieben im Verlauf stabil.

Schlussfolgerungen: In dem hier vorliegenden Fall ergab sich das Bild eine prädominante TIN ohne deutliche glomeruläre Veränderungen in der Nierenbiopsie im Rahmen eines SLE. Die Urin β 2-Mikroglobulin/Kreatinin-Ratio stellt für sich eine gute Biomarker bei der Diagnosestellung und Verfolgung der Progression der TIN dar. Ein eskaliertes immunsuppressives Regime ist zur Stabilisierung der Nierenfunktion bei SLE Patienten mit prädominanter interstitieller Nephritis nötig.

13

„Collapsing focal segmental glomerulosclerosis“ bei einem HIV-positiven Westafrikaner: nachgewiesene Assoziation mit der homozygoten APOL1-Genvariante G1 auf Chromosom 22

Gernot Tiefenthaler¹, Astrid Teufel¹, Eva Seiringer¹, Friedrich C. Prischl¹, Ludwig Wimmer¹, Martin Windpessl¹, Manfred Wallner¹

¹ 4. Interne Abteilung – Bereich Nephrologie, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels, Österreich

Grundlagen: Afroamerikaner weisen gegenüber europäisch-stämmigen Amerikanern ein 3- bis 4fach erhöhtes Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz (ESKD) auf. Neben sozio-ökonomischen und Lebensstil-Faktoren werden genetische Ursachen vermutet. In Assoziationsstudien wurden ursprünglich Mutationen in der MYH9-Region am Chromosom 22 (kodiert die schwere Kette des Nicht-Muskel-Myosins 9) dafür verantwortlich angenommen. Dieses Gen steht in starkem „linkage disequilibrium“ mit der benachbarten APOL1-Genregion. Zwei Varianten dieses Gens, G1 und G2, die in Subsahara-Afrika

weit verbreitet sind (40%), weisen eine hohe Korrelation mit nicht-diabetischer Nierenerkrankung (fokal-segmentale Glomerulosklerose und hypertensive Nephropathie) auf. ApoL1 ist ein trypanolytischer Faktor im humanen Blut. Die beiden Varianten schützen vor einer Infektion mit Trypanosoma brucei rhodesiense (Erreger der Schlafkrankheit).

Fallbericht: Ein 40-jähriger Westafrikaner wurde aufgrund einer Pneumonie hospitalisiert, wo neben einer HIV-Infektion auch ein nephrotisches Syndrom diagnostiziert wurde. Die Nierenbiopsie zeigte eine „collapsing focal segmental glomerulosclerosis“. Nach initialem Ansprechen auf eine Kortikoidtherapie entwickelte der Patient innerhalb eines Jahres eine ESKD. Wegen seiner HIV-Erkrankung steht er unter einer antiretroviralen Dreifachtherapie. Interkurrente schwere Infekte verhinderten bislang eine Nierentransplantation.

Ergebnisse: Das von APOL1 kodierte Apolipoprotein L1 ist ein Serumfaktor zur Lyse von Trypanosomen. Evolutionsbedingt kam es ausschließlich im afrikanischen Erbgut zu einer Veränderung eines 2-Allel-Haplotyps im letzten Exon von APOL1, genannt G1, wie auch zu einer 6-Basen-Deletion nahe der G1-Region, die als G2 bezeichnet wird. Beide Mutationen verhindern eine Inaktivierung von APOL1 durch das „serum resistance-associated protein“ von Trypanosoma brucei rhodesiense. Dieser Schutz besteht bereits bei Vorliegen eines Variationsallels. Während für die Entwicklung einer HIV-assoziierten Nephropathie bereits ein Allel ausreicht, entwickelt sich bei Vorhandensein von zwei Hochrisiko-Allelen eine besonders ausgeprägte Podozytenschädigung in Form der collapsing glomerulopathy. Durch eine Sanger-Sequenzierung konnte bei unserem Patienten das G1-Allel in homozygoter Form nachgewiesen werden.

Schlussfolgerungen: Die ApoL1-Varianten G1 und G2 sind evolutionsbedingt zum Schutz vor Trypanosomeninfektionen in Westafrika häufig. Allerdings führen sie über unbekannte Mechanismen zur raschen Progression der Niereninsuffizienz bei FSGS und hypertensiver Nephropathie, wodurch das vielfach erhöhte Risiko für ESKD bei Afroamerikanern erklärt werden kann. Beide Allele finden sich einzeln oder kombiniert bei der HIV-assoziierten wie auch bei der idiopathischen „collapsing focal segmental glomerulosclerosis“. Der Nachweis des homozygoten G1-Allels bei unserem Patienten erklärt die rasche Progression zur ESKD.