

Newsletter

ERA-EDTA Nachlese

Vom 15. bis zum 18. Juli fand der diesjährige ERA-EDTA-Kongress in Glasgow statt, auf dem die Forschungshighlights der Nephrologie vorgestellt wurden. Da nicht jeder die Zeit und Möglichkeit hatte, sich selbst vor Ort zu informieren, und da es bei der Fülle der Beiträge selbst denjenigen, die in Glasgow waren, nicht gelungen sein dürfte, alle Symposien und Vorträge zu besuchen, entstand die Idee, eine „Nachlese“ zu veranstalten, und die wichtigsten Neuigkeiten kompakt darzustellen. Zu einer solchen Veranstaltung lud am 31. August das Colloquium nephrologicum Thüringen e.V. unter der Leitung von CA Dr. Christoph C. Haufe – unterstützt von der Firma Amgen – nach Erfurt ein. Unter der Fragestellung „Was gab es Neues?“ wurden vier wichtige Themenkomplexe der Nephrologie beleuchtet, nämlich die klinische Nephrologie und Hypertensiologie, der Kalzium- und Phosphatstoffwechsel, einschließlich des sekundären Hyperparathyreoidismus, die renale Anämie sowie die Nierenersatztherapie. Die wichtigsten Inhalte des ERA-EDTA-Kongresses auf diesen vier Gebieten stellten vier prominente Referenten in Erfurt vor: Prof. Dr. H. Rupprecht (Bayreuth), Prof. Dr. F. Strutz (Göttingen), Prof. Dr. H. Geiger (Frankfurt am Main) und Gastgeber Dr. C.C. Haufe (Erfurt).

THEMENKOMPLEX I

Klinische Nephrologie / Hypertensiologie

Zusammengestellt von Prof. Dr. med. H. Rupprecht (Bayreuth)

IgA-NEPHRITIS

ACE-Hemmergabe ist effektiv

Auch wenn zur Zeit nur wenige Patienten mit einer IgA-Nephritis ACE-Hemmer erhalten – in der Studienpopulation von Pozzi et al.¹ sind es beispielsweise nur 14% – so zeigte eine auf dem ERA-EDTA-Kongress vorgestellte Studie, dass mit der Gabe von ACE-Hemmern der Verlust der initialen GFR deutlich gemindert werden kann: Coppo et al.² präsentierten die Ergebnisse ihrer prospektiven, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie („IgACE European Collaborative Study“), bei der die ACE-Hemmer-Gabe (Benazapril) randomisiert gegen ein Placebo überprüft wurde. Es zeigte sich, dass ACE-Hemmer einen protektiven Effekt auf die Nierenfunktion haben: Bei keinem der mit Benazapril behandelten Patienten zeigte sich eine Verschlechterung der Proteinurie, wie sie bei 26,5% der Placebo-Patienten verzeichnet wurde. Im Gegenteil: Bei 56,5% der Benazapril-Patienten fand eine Reduktion der bestehenden Proteinurie statt. Auch im 10-Jahres-Follow-Up zeigten die Autoren: Die Gabe von ACE-Hemmern führt zu einer deutlichen Verbesserung der GFR.

Kombinationstherapie (Steroid und Angiotensin-Rezeptor-Blocker) ist reiner Angiotensin-Rezeptor-Blocker-Therapie überlegen

In einer südkoreanischen prospektiven Studie (Ihm et al.)³ wurde der Effekt einer Kombinationstherapie aus Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) und Steroid (orales Prednisolon) auf die Nierenfunktion und Proteinurie mit dem einer reinen ARB-Therapie verglichen. Es zeigte sich, dass die Kombinationstherapie bei Patienten mit IgA-Nephropathie effektiver ist: Die Proteinurie verringerte sich unter ARB + Steroid von 3,72 auf 0,41 g/d, unter ARB-Therapie lediglich von 3,22 auf 1,71 g/d. Noch drastischer war der positive Effekt auf die Nierenfunktion, die sich unter der Kombinationstherapie nur minimal verringerte (um $-0,30 \times 10^{-3}$), während sie unter der alleinigen ARB-Therapie deutlich abnahm ($-7,13 \times 10^{-3}$).

Hochdosis i.v. Immoglobulin-Gabe (ivlg)

Verschiedene Studien, die in Glasgow vorgestellt wurden, wiesen einen positiven Effekt der ivlg-Therapie bei progressiver IgA-Nephropathie nach. Die – zwar mit sechs Patienten sehr kleine – Studie



Colloquium nephrologicum Thüringen e.V.

NEWSTICKER

Termine in der Nephrologie im 1. Halbjahr 2007:

Praxisupdate ASN

11.1.2007, 16:30 - 19:45 Uhr,
Tagungshotel Linderhof, Erfurt
Veranstalter: Colloquium nephrologicum Thüringen

PostASN

27. - 28.1.2007, Berlin
Veranstalter: DN

NephroSchool

1. - 3.3.2007, München, Freising
Veranstalter: Prof. Hörl

Heidelberger Dialyseseminar

22. - 24.3.2007, Heidelberg
Veranstalter: Prof. Ritz

World Congress of Nephrology (WCN, ISN)

21.4. - 25.4.2007, Rio de Janeiro

2. Sächsischer Fortbildungskongress Nephrologie

31.5. - 1.6.2007, Leipzig

ERA-EDTA-Kongress

21. - 23.6.2007, Barcelona

Kontaktadresse

Dr. med. Christoph C. Haufe
FA für Innere Medizin / Nephrologie
FA für Laboratoriumsmedizin
Leitender Arzt der Abt. Nephrologie / 2. Med. Klinik
Ärztlicher Leiter des KfH-Nierenzentrums Erfurt
HELIOS-Klinikum Erfurt
Nordhäuser Straße 74, 99089 Erfurt
Tel. +49 / 361 / 781- 5250
Fax +49 / 361 / 781- 5249
email: cchaufe@erfurt.helios-kliniken.de



Colloquium
nephrologicum
Thüringen e.V.

von Rasche et al.⁴ zeigte, dass unter ivlg ein Rückgang der Nierenfunktionsverluste von -1,05 auf -0,15 ml/min/Mo stattfand sowie eine signifikante Reduktion der Proteinurie (von 2,4 auf 1,0 g/l). Auch das mediane renale Überleben war mit 4,7 zu 1,2 Jahren unter ivlg-Therapie signifikant verbessert. Eine spanische Studie⁵ zeigte darüber hinaus, dass ivlg auch in Kombination mit Steroiden zu einem Benefit führt. Ivlg+Steroid war hier einer Steroid-Monotherapie deutlich überlegen. Allerdings war die Anzahl von Rückfällen in beiden Gruppen nahezu gleich hoch, so dass man den Behandlungsbenefit der Kombinationstherapie eher als einen temporären Effekt werten muss.

MEMBRANÖSE GLOMERULONEPHRITIS

Effizienz von Rituximab

Dass sich unter Rituximab-Therapie die Proteinuriewerte bei idiopathischer membranöser Glomerulonephritis verbessern, ist bekannt. Allerdings ist auch bekannt, dass Patienten auf diese CD20 Antikörper-Therapie bei einem Rezidiv nicht mehr ansprechen. Eine auf dem EDTA vorgestellte Studie⁶ befasst sich daher mit der Effizienz von Rituximab nach Vortherapien. Von sieben Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, zeigte sich bei fünf ein Rückgang der Proteinurie, bei vier Patienten sogar ein Rückgang auf unter 0,5 g/d. Lediglich zwei Patienten blieben Non-Responder. Eine Erklärung für ein grundsätzliches Nicht-Ansprechen könnte Cohens Untersuchung⁷ zu CD20-positiven Infiltraten bei membranöser Glomerulonephritis geben. Laut dieser Studie weisen nicht alle Patienten diese CD20-positiven Infiltrate auf, doch möglicherweise sprechen nur diese Patienten auf die Rituximab-Therapie an. Cohen sieht hier zukünftig ein diagnostisches Fenster für die Therapieselektion.

SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES

Cyclophosphamid – hoch oder niedrig dosiert?

Houssiau et al. stellten auf dem diesjährigen EDTA-Kongress die 8-Jahres-Follow-Up-Daten der 2002 publizierten „Euro-Lupus-Nephritis“-Studie⁸ vor. In dieser Studie hatte die Forschungsgruppe die Effizienz einer Hochdosis- versus einer Niedrigdosis-Therapie untersucht (8 Pulse innerhalb eines Jahres, Beginn mit 0,5 g/m² KOF bis zu 1500 mg versus 6 Pulse à 500 mg alle 14 Tage). Die Studie ergab, dass das Outcome generell in etwa gleich war; jedoch hinsichtlich der Nebeneffekte schnitt die Hochdosistherapie schlechter ab. Schwere Infektionen traten in diesem Patientenarm häufiger auf, weshalb zur niedriger dosierten Therapie (gleicher Behandlungsbenefit bei weniger unerwünschten Nebenwirkungen) geraten wurde. Die Überlegenheit der low-dose-Therapie bestätigte sich auch in der Langzeitbeobachtung. Es gab keine erhöhte Inzidenz von Tumoren und nach 8 Jahren haben 74% der Patienten im low-dose-Arm nicht mehr als 3g Cyclophosphamid erhalten.

Sequentielle Therapie

Contreras et al.⁹ untersuchten die Möglichkeiten einer sequentiellen Therapie. Lupusnephritis-Patienten wurden im Rahmen der Studie zunächst mit Steroiden und Cyclophosphamid für maximal 7 Monate behandelt. Als Erhaltungstherapie erhielten die Patienten Steroide und entweder Cyclophosphamid i.v. alle 3 Monate (0,5 – 1,0 g/m²), Azathioprin (0,5 – 3,0 mg/kg/d) oder Mycophenolat Mofetil (0,5 – 3,0 g/d). Hinsichtlich der Endpunkte Tod oder Nierenversagen (Verdopplung S-Crea) schnitten Azathioprin und Mycophenolat signifikant besser als Cyclophosphamid – und das bei weniger häufig auftretenden Infektionen. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin

oder Mycophenolat ein besseres Nutzen-Risikoprofil hat als mit Cyclophosphamid. Eine zukünftige Studie („ASPREVA Lupus Maintenance Study“), deren Rekrutierungsschema auf dem Kongress vorgestellt wurde, soll nun die Wirkung von Azathioprin und Mycophenolat hinsichtlich der Remissionserhaltung vergleichen.

NIERE UND KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN

Keine Senkung der kardiovaskulären Mortalität durch Senkung des Homocystein-Spiegels

Wie in der Gesamt-HOPE-2-Studie konnte auch in der auf niereninsuffiziente Patienten konzentrierte Auswertung der Daten („Renal-HOPE-2“) kein signifikanter Benefit einer Homocystein-Senkung durch Folsäure und Vitamin B6 und B12 nachgewiesen werden. In der mit Placebo behandelten Patientengruppe war die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse nur minimal höher als in dem behandeltem Patientenarm (nach fünf Jahren: 948:965 Ereignisse).

Im Gegensatz zu Dialysepatienten: Bei Prädialysepatienten ist ein hoher BMI ein Mortalitätsrisiko

Während ein guter Ernährungszustand bei Dialysepatienten lebensverlängernd wirkt, ist einer niederländischen Studie zufolge im Prädialysestadium genau das Gegenteil der Fall. Voormolen et al.¹⁰ zeigten, dass schweres Übergewicht (BMI > 30,0), jedoch auch ein extremes Untergewicht (BMI < 18,5) mit einer deutlich erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist. Bei extremen Übergewicht vervierfacht sich beispielsweise das Risiko. Extrem über- wie auch untergewichtige Patienten sollten daher im Prädialysestadium unbedingt behandelt und in Richtung Normalgewicht geführt werden.

THEMENKOMPLEX II

Kalzium-/ Phosphat-Stoffwechsel, sHPT

Zusammengestellt von Prof. Dr. med. F. Strutz (Göttingen)

NEWSTICKER

Behandlung der AA-Amyloidose mit NC-503

Das Glykosaminoglykan-Mimetikum reduzierte das Risiko für den Endpunkt „Verschlechterung der Nierenfunktion“ signifikant um 42%. [Lachmann H. et al. NDT 21: iv. 294; MO 019, 2006]

Kontrazeption bei Patientinnen mit systemischen Lupus erythematoses

C. Ponticelli erläuterte in der Session Literature Update die Studie von Sanchez-Guero¹¹, der zufolge die drei Kontrazeptionsmethoden „Pille“, „Minipille“ und „Spirale“ hinsichtlich der Krankheitsaktivität des Lupus vollkommen äquivalent waren. Lupus-Patientinnen dürfen demzufolge auch hormonell verhüten.

PHOSPHATKONTROLLE

Sevelamer – Ergebnisse der RIND-Studie

Auf dem EDTA kommentierte Geoffrey Block die Ergebnisse der RIND-Studie¹², innerhalb derer 129 Patienten randomisiert und entweder mit kalziumhaltigen Phosphat oder mit Sevelamer behandelt werden. Block führte aus, dass bei gleicher Effizienz der Phosphatbildung der mediane Gefäßkalzifizierungsscore im Sevelamer-Arm deutlich geringer war.

Doch die wohl wichtigste Erkenntnis dieser Studie war, dass der ausschlaggebende Faktor für das Fortschreiten der Kalzifikation der Ausgangszustand der Gefäße ist. Bei den Patienten, die zum Zeitpunkt des Dialysebeginns keinerlei Ansätze einer Arterienverkalkung zeigten, war auch nach 18 Monaten kaum eine Verschlechterung zu verzeichnen – unabhängig von der Phosphatbindertherapie. Bei denen die schon die ersten Anzeichen der Gefäßverkalkung vor der Dialyse entwickelt hatten, sah es anders aus: Hier schritt die Kalzifikation, die mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert ist, rasant fort – und zwar unter der Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern erheblich schneller als unter Sevelamer. Möglicherweise resultiert diese gefäßprotektive Eigenschaft auch aus der beobachteten Senkung der Cholesterinwerte unter Sevelamer. Aufschluss darüber, ob die Senkung des LDL-Spiegels der Grund für das Aufhalten der Kalzifizierung ist, könnte de facto nur eine vergleichende Studie zwischen Sevelamer und einer Kombinations-therapie aus kalziumhaltigen Phosphatbindern mit CSE-Hemmer geben.

Lanthankarbonat – geringere Tablettenlast

Da die Compliance der Patienten auch von der Anzahl der einzunehmenden Tabletten abhängt, untersuchten Vemuri et al.¹³ die Effizienz und Tablettenlast von Lanthankarbonat (LC) im Vergleich zu den herkömmlichen Phosphatbindertherapien und stellten ihre Ergebnisse in Glasgow vor. Es zeigte sich, dass die Patienten mit einer erheblich geringeren Tablettenanzahl auskommen. Die Zahl der Tabletten reduziert sich im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern um 35%, im Vergleich zu Sevelamer sogar um 40%. Mit dem neuen Präparat

(Fosrenol®) erreichen und halten nun vielleicht mehr Dialysepatienten ihre Phosphatwerte im Zielbereich.

VITAMIN D-THERAPIE

Vitamin D: geringere Calciumresorption unter Paricalcitol

Zwar nicht „brandneu“, aber dennoch in vielen Sitzungen auf dem EDTA ein Thema: Die Vitamin D-Therapie. So wurden die Studienergebnisse von Teng et al.¹⁴ diskutiert. Diese große, mit 500.000 Patienten durchgeführte Studie, ergab, dass Paricalcitol Calcitriol hinsichtlich der Mortalität überlegen ist. Ein Grund dafür könnte die geringere Calciumresorption unter Paricalcitol-Therapie sein. Studienergebnisse der Arbeitsgruppe um Lund¹⁵, die in Glasgow vorgestellt wurden, zeigten, dass bei vergleichbarer PTH-Senkung unter Paricalcitol weniger Calcium resorbiert wird als unter Calcitriol.

Cinacalcet – bei frühem Einsatz höchst effektiv

Zahlreiche Arbeiten zu Cinacalcet wurden auf dem EDTA vorgestellt. Allein vier Abstracts befassten sich mit der Auswertung der OPTIMA-Daten. Eine wichtige Erkenntnis lieferte der Beitrag von Messa et al.¹⁶, in dem die Effektivität von Cinacalcet in Abhängigkeit des sHPT-Schweregrades untersucht wurde: Zwar ist die prozentuale Senkung des Parathormons bei einem weniger stark ausgeprägten sHPT mit PTH-Ausgangswerten von 300-500 pg/ml geringer als bei weiter fortgeschrittenem sHPT mit PTH-Ausgangswerten von 500-800 pg/ml (mittlere PTH-Senkung von -40% vs. -53 %), allerdings können bei mäßig ausgeprägtem sHPT deutlich mehr Patienten in den K/DOQI-Zielbereich für PTH gebracht werden (80% vs. 64% bei fortgeschrittenem sHPT). Bei Patienten mit einem weniger stark ausgeprägten sHPT betrug die mittlere Tagesdosis zugleich nur 42 mg im Vergleich zu 60 mg bei einem PTH-Ausgangswert von 500-800 pg/ml. Hinzu kommt, dass mit Cinacalcet bei frühem Einsatz auch mehr Patienten in die kombinierten Zielbereiche für PTH und Ca x P kommen (65% vs. 55%). Cinacalcet ist also bei mäßig ausgeprägtem sHPT höchst effektiv.

- 1 Pozzi C. et al., Lancet 353:883, 1999
- 2 Coppo R. et al., NDT 21: iv. 293; MO 018, 2006
- 3 Ihm C-G. et al., NDT 21: iv. 62; MP 094, 2006
- 4 Rasche FM. et al., NDT 21: Suppl. 4: iv. 330; MP 094, 2006
- 5 Segarra A, NDT 21 Suppl 4: uv. 327; MP 085, 2006
- 6 Lionaki S NDT 21 Suppl. 4: iv. 334; MP 107, 2006
- 7 Cohen C et al. J Nephrology 18: 328, 2005
- 8 Houssiau FA, The Euro Lupus Nephritis Trial, Arthritis & Reum, 46: 2121, 2002
- 9 Contreras G, NEJM 350: 971, 2004
- 10 Voormolen N et al. NDT 21 Suppl. 4: iv. 125, SP 335
- 11 Sanchez-Guero J, NEJM 353: 2539, 2005



Colloquium
nephrologicum
Thüringen e.V.

THEMENKOMPLEX III

Renale Anämie

Zusammengestellt von Dr. med. C.C. Haufe (Erfurt)

Die Überlegung, die daran anknüpft, ist, ob nicht per se eine frühere Gabe von Cinacalcet sinnvoll sein könnte. Zum einen sprechen die Daten dafür, dass man dann mit einer geringeren Dosis auskommt – was auf Dauer auch ökonomischer ist –, zum anderen liegt die Vermutung nahe, dass eine frühe Gabe von Cinacalcet das Fortschreiten des sekundären Hyperparathyreoidismus verhindern könnte. Klinische Daten dazu stehen noch aus, erste Ergebnisse einer Outcomestudie (durchgeführt in Jena von Prof. G. Wolf) werden 2006 erwartet.

Hohe Verträglichkeit von Cinacalcet

Die Daten der SENSOR-Studie bestätigen die hohe Wirksamkeit des Kalzimumimetikums – auch bei fortgeschrittenem sHPT (PTH 500–800 pg/ml) konnten bei über 60% der Patienten die Parathormonwerte in den K/DOQI-Zielbereich gebracht werden. Zusätzlich zeigte sich, dass Cinacalcet sehr gut verträglich ist. Lediglich 2,5% der in die Studie eingeschlossenen Patienten brachen die Therapie wegen Übelkeit und / oder Erbrechen ab. Wie Schäfer et al.¹⁷ erläuterten, traten in der Gruppe, die Cinacalcet zur ersten Hauptmahlzeit nach der Dialyse einnahm, weniger Patienten die Therapie ab als in dem Arm, der Cinacalcet zu einer Mahlzeit während der Dialyse erhielt (5 vs. 12 Patienten).

- 12 Block et al., *Kidney International* 68, 2005
13 Vemuri et al. *NDT* 21 Suppl. 4: SP 393
14 Teng et al. *NEJM* 349, 2003.
15 Lund et al. *NDT* 21 Suppl. 4: SP 607.
16 Messa et al. *NDT* 21 Suppl. 4: MP 324
17 Schäfer et al. *NDT* 21 Suppl. 4: MO 003

Die Erstellung dieses Newsletters wurde von Amgen® unterstützt. Amgen® hat keinen Einfluss auf die Inhalte genommen. Die Aussagen, die in diesem Newsletter getroffen werden, müssen daher nicht unbedingt den Ansichten von Amgen® entsprechen.

ZIEL-HB UND HB-CYCLING

Therapieziel bei Anämie: Ziel-Hb nicht nur erreichen, sondern auch halten

Locatelli¹⁸ fasste vor zwei Jahren die Therapieziele wie folgt zusammen: Es gilt ein Ziel-Hb von > 11 g/dl für alle Stadien der CKD. Faktoren wie beispielsweise Alter, Rasse oder Begleiterkrankungen können zu individuellen Abweichungen führen. Bei Dialysepatienten sollten jedoch prädialytische Werte von über 14 g/dl vermieden werden. Auch die K/DOQI Richtlinien 2006 definieren 11–13 g/dl als Zielbereich.

Eine Frage, die in diesem Zusammenhang diskutiert wurde, war, wann der „richtige“ Zeitpunkt für den Beginn einer Anämie-therapie ist. Optimal wäre eine Therapie bereits im CKD-Stadium 4, also bevor die Werte extrem zu sinken beginnen – in der Praxis ist das aber bislang nicht realisiert.

Darüber hinaus wurde diskutiert, ob eine Anhebung des Zielwerts auf > 13 g/dl einen Benefit für den Dialysepatienten bringt. Laut NKF-K/DOQI 2006 wurden bereits 24 randomisierte, kontrollierte Studien mit 8902 Patienten durchgeführt, die alle keinen Nachweis dieser Hypothese erbrachten. Ein Beispiel dafür ist die Erhebung einer kanadisch-europäischen Gruppe. Parfrey et al.¹⁹ zeigten, dass die Hebung des Hb-Zielwerts von 9,5–11,5 auf 13,5–14,5 sich nicht positiv auf das Auftreten von Herzerkrankungen, insbesondere von linksventrikulären Hypertrophien, auswirkt. Selbst die Lebensqualität wird von den Patienten lediglich in den ersten 48 Wochen als verbessert eingeschätzt, danach wird kein Unterschied mehr wahrgenommen.

Ähnlich sehen die Studienergebnisse für Nicht-Dialysepatienten aus: In den Studien CREATE (Epoetin beta) und CHOIR (Epoetin alfa) wurde eine normale (10,5–11,5 g/dl) mit einer hoch normalen Hb-Einstellung (13 g/dl – 15 g/dl) bei Prädialyse-Patienten verglichen. Hier zeigte sich für die hochnormale Hb-Einstellung kein signifikanter Benefit. Im Gegensatz zu diesen Studien untersucht die TREAT-Studie (Darbepoetin alfa) den Benefit einer frühen Anämie-korrektur > 11 g/dl Hb versus Placebo bei Prädialyse-Patienten mit Typ II Diabetes. Die Rekrutierung dieser Studie läuft noch.

Als wesentliches Problem wurde diskutiert, dass die Patienten zwar die Zielwerte erreichen, aber oft nicht halten. Collins²⁰ beispielsweise zeigte, dass im allgemeinen nicht einmal 10% der Patienten 6 Monate lang ihren Hb-Wert konstant im Zielbereich der Leitlinien halten. Es darf daher die Hypothese aufgestellt werden, dass dieses Hb-Cycling die positiven Effekte höherer Hb-Ziele verhindert. Als neues, weiteres Therapieziel sollte folglich die Minimierung der Hb-Variabilität definiert werden. Dieses kann durch ein konstantes Eisenmanagement sowie durch eine diffizil abgestimmte ESA-Therapie (kein abruptes Absetzen, stattdessen Abwarten des Steady-state und Dosisänderungen in kleinen Schritten) erreicht werden. – Eine wichtige Kernbotschaft des diesjährigen EDTA-Kongresses lautete daher, dass Hb-Zielwerte nicht nur erreicht, sondern schlichtweg auch gehalten werden müssen, wie beispielsweise K.-U. Eckhardt in seinem Vortrag „From Targets to Reality“ appellierte.

EISENMANAGEMENT

Der State-of-the-Art der Eisentherapie lässt sich wie folgt zusammenfassen: Alle CKD-Patienten mit renaler Anämie und ESA-Therapie benötigen eine Eisensupplementation. Ein Eisen-Status-Monitoring ist bei diesen Patienten in etwa alle 3 Monate erforderlich. Und grundsätzlich gilt: Die i.v.-Gabe von Eisen ist effektiver als die orale Einnahme – das gilt auch in der Prädialyse²¹. Der Vorteil liegt nicht nur in der Anämie-therapie allein, sondern unter i.v.-Gabe wird auch ein langsamerer GFR-Funktionsverlust verzeichnet.²² Der Appell aus Glasgow lautete daher: „Treat early, support gently“.

NEUE ERYTHROPOESE-STIMULIERENDE AGENZIEN (ESA): HAT EPO AUSGEDIENT?

Auf dem EDTA wurden eine Reihe neuerer Wirkstoffe zur Anämiekorrektur diskutiert. Es zeichnete sich ein deutlicher Trend zu länger wirksamen ESAs ab, von denen man in der klinischen Praxis sowohl höhere Kosteneffizienz als auch langfristig stabilere Hb-Werte erwartet.



LANGWIRKSAME ESAs

Darbepoetin alfa (Aranesp®)

Darbepoetin alfa hat eine im Vergleich zu r-HuEPO veränderte Aminosäuresequenz. Dadurch weist Darbepoetin alfa einen höheren Kohlenhydrat- und Sialinsäureanteil im Vergleich zu r-HuEPO auf. Die dadurch geringere Rezeptoraffinität ermöglicht daher eine häufigere Stimulation des Rezeptors im Vergleich zu kurzwirksamen ESAs, was in einer längeren Halbwertszeit resultiert. Mehrere auf dem EDTA vorgestellte Studien²³ bestätigten, dass eine zweiwöchentliche Gabe in der Hämodialyse und eine monatliche Gabe in der Prädialyse ausreicht, um die Hb-Werte im Zielbereich zu halten. Auch sind weniger Dosisanpassungen erforderlich²⁴. Die Schweizer Forschungsgruppe um Glueck et al.²⁵ zeigte, dass im Vergleich zu rHuEPO Aranesp® die selben Therapieziele mit einer um 14% reduzierten Dosis erreicht, und Darbepoetin somit auch ökonomischer ist. Hinzu kommt, dass in der Regel statt 156 nur 52 Injektionen p. a. verabreicht werden müssen (dreimal wöchentliche Gabe von r-HuEPO angenommen). Wikström et al.²⁶ errechneten dadurch eine jährliche Zeitersparnis von 230 Arbeitsstunden in einem Dialysezentrum mit 65 Patienten.

PEG-ylirtes Epoetin beta

Auch PEG-ylirtes* Epoetin beta (CERA) – hat eine zehnfach niedrigere Affinität zum Rezeptor als EPO, löst sich daher leicht wieder ab, bindet erneut und aktiviert so den Rezeptor vielfach. Durch die so verlängerte Halbwertszeit (im Mittel 135 h), wirkt es länger. Sechs klinische Phase-III-Studien, die sich mit Dosierung und Dosisänderungen befassten, wurden im letzten Jahr abgeschlossen und auf dem EDTA diskutiert. Die MAXIMA-Studie²⁷ zeigte, dass eine monatliche Gabe möglich ist. Allerdings wurde auf den Dosisbedarf noch nicht eingegangen. Fishbane et al.²⁸ verglichen die notwendigen Dosisänderungen bei CERA mit denen bei rHuEPO, das dreimal wöchentlich verabreicht werden muss. Unter PegEPO waren nur 2,3 Dosisänderungen erforderlich, bei r-HuEPO hingegen 6,3.

* PEG = Polyethylen Glykol

EPO-Mimetika

EPO-Mimetika – eine Substanzgruppe, die es bis auf das Titelblatt von „Science“ geschafft hat – stimulieren den EPO-Rezeptor allosterisch und sind nicht mit EPO strukturverwandt. Ein Beispiel ist Hematide®, ein Peptid, das keine Kreuzaktivität mit EPO eingeht und nur einmal im Monat verabreicht werden muss. Macdougall et al.²⁹ stellten Zwischenergebnisse der noch laufenden Phase-II-Studie auf dem EDTA vor: Demnach sind die Hematide®-Injektionen gut verträglich und hoch effizient. Mit einer monatliche Gabe von 0,050 mg/kg wird nach 8 Wochen bei 93 % der Patienten eine Anämiekorrektur erreicht, bei einer Dosis 0,075 mg/kg sogar bei 100 %. Fortführende Phase-III-Studien sind in Planung.

Carbamylirtes EPO

Endogenes EPO begrenzt die Größe von Myokardinfarkten und spielt eine protektive Rolle in der Reperusionsphase. Diesen Effekt macht sich der Wirkstoff C-EPO (carbamylirtes Epo) – die Substanz weist im Vergleich zu EPO an sämtlichen Lysinbausteinen eine chemische Modifikation in Form eines angehängten Carbamylrestes auf – zueigen. Brines & Cerami³⁰ wiesen im Tierversuch nach, dass C-EPO vor den Folgen der Hypoxie schützen kann. Die C-EPO vorbehandelten Tiere wiesen eine beachtliche Ischämie-Toleranz auf und verkräfteten die künstlich herbeigeführte, 60minütige warme Ischämie der Niere deutlich besser, wie anhand des Serumkreatininverlaufs gezeigt werden konnte.

HIF-Degradations-Hemmer

HIF (=Hypoxie-induzierbare Faktoren) regulieren das Gen für EPO und sorgen so bei Hypoxie für eine gesteigerte Erythropoetin-Synthese. Normalerweise sind HIF instabil und werden mit einer Halbwertszeit von nur wenigen Minuten degradiert, eine Stabilisierung erfolgt lediglich unter Hypoxie. Der therapeutische Ansatz war daher, die HIF-Degradation bei Normoxie zu hemmen und so eine erhöhte Produktion körpereigenen EPOs anzukurbeln. Zwei solcher HIF-Stabilisatoren werden in Rahmen von

Phase-II-Studien getestet – „FG-2216“ und „FG-4592“ sind oral wirksam und werden dreimal pro Woche verabreicht. Wiecek et al.³¹ zeigten bereits 2005, dass die Hemmung des HIF-Abbaus zum Hb-Anstieg führt.

NEWTICKER

Biosimilars sind keine Generika!

In der jüngsten Zeit ist in den Medien immer wieder über sogenannte Biosimilars zu lesen. Zu beachten ist dabei, dass es sich bei diesen Präparaten nicht um generische Biopharmazeutika handelt. Ihre biologische Aktivität schwankt stark, weshalb die europäische Zulassungsbehörde (EMA) dafür Zulassungskriterien erlassen hat, die nun auch klinische Daten fordern. Außerhalb von USA und Europa produzierte Nachahmerprodukte von rHuEPO weisen in ihrer Aktivität Schwankungen von 71 – 226 % auf³². Die Probleme, die sich daraus ergeben, sind mögliche Über- oder Unterdosierungen, die sich negativ auf das Hb-Cycling auswirken.

18 Locatelli F et al. NDT 19 (2004) Suppl. 2, 1-4

19 Parfrey PS et al. JASN 16 (2005), 2180-2189

20 Collins et al. 2005

21 Siehe: van Wyck et al. ASN 2005, F-FC 051

22 Mircescu G. et al. „Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients“. Nephrol Dial Transplant (2006) 21: 120-124

23 Beispielsweise Carrera et al. (EDTA SP 401), Sousa et al (EDTA SP 422) zeigten sogar, dass eine monatliche Dosis ausreichen kann.

24 Locatelli et al. EDTA SP 411

25 Glueck et al. EDTA SP 415

26 Wikström et al. EDTA SP 451

27 MAXIMA (BA 16738)

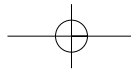
28 Fishbane & Berns 2005, BA 16286

29 Macdougall et al. EDTA; SO 021

30 Brines M, Cerami A, KI 2006

31 Wiecek A et al. EDTA 2005

32 Schellekens H, EJHP 3 – 2004



Colloquium
nephrologicum
Thüringen e.V.

THEMENKOMPLEX IV

Nierenersatztherapie

Zusammengestellt von Prof. Dr. med. H. Geiger (Frankfurt am Main)

DIALYSE

Hämodiafiltration (HDF) vs. Hämodialyse (HD)

Canaud et al.³³ werteten retrospektiv die DOPPS-Daten aus und verglichen Low-flux HD, High-flux-HD, Low-efficiency-HDF und High-efficiency-HDF hinsichtlich der Patientenmortalität. Es zeigte sich, dass die niedrigste Mortalität in der Hocheffizienz-HDF-Gruppe auftrat. Dieses Ergebnis wurde auf dem EDTA lebhaft diskutiert, und auch Geiger riet zu einem kritischen Umgang mit den von Canaud präsentierten Daten. Zum einen handelte es sich um eine retrospektive Analyse, die nicht den Stellenwert einer prospektiven Studie hat, zum anderen weist die Erhebung einige methodische Mängel auf. Die High-efficiency-HD-Patienten wurden länger dialysiert als die anderen Patientengruppen und auch hinsichtlich der Katheder waren die Gruppen nicht vergleichbar (12% vs. 2%). So lässt die Canaud-Studie wichtige Fragen offen und generelle Therapieempfehlungen können daraus nicht generiert werden.

Einfluss der Serum β_2 -Mikroglobulinspiegel auf die klinische Prognose

Die Studiengruppe um Cheung et al.³⁴ untersuchte im Rahmen der HEMO-Studie die Serum β_2 -Mikroglobulinspiegel der Patienten, die einen geeigneten Marker für die Mittelmolekülkonzentration darstellen und damit ebenfalls ein Maß für die Dialyseeffizienz sind. Die Studiengruppe zeigte darüber hinaus, dass erhöhte prädialytischen Serum β_2 -Mikroglobulinspiegel mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet sind. Alle HD-Patienten, die über 3,7 Jahre dialysiert wurden, weisen höhere β_2 -M-Spiegel auf. Interessant ist, dass die Werte invers mit den üblichen Risikofaktoren korrelieren: Alter, Diabetes oder ein hoher BMI halten die Spiegel tief.

Pruritus – Nalfurafine hilft, aber auch Placebos zeigen Wirkung

Der urämische Pruritus ein häufiges Problem im Dialysealltag, Schätzungen gehen von einer Prävalenz zwischen 30 und 50% aus. Aber es ist nicht nur ein häufiges, sondern auch ein für die Patienten sehr belastendes Problem, denn bislang

gab es keine zufriedenstellende Therapie, die den Juckreiz linderte. Die Forschungsgruppe um Wikström³⁵ zeigte, dass der k-opoid-Rezeptor-Agonist Nalfurafine bei einer Dosis von 5 μ g 3x pro Woche i.v. effektiv den Juckreiz bekämpft. Die Gruppe führte zwei randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Multicenter-Studien mit 144 Patienten durch. Bei gleichem Nebenwirkungsprofil wie Placebo reduzierte Nalfurafine signifikant den schweren Juckreiz, die Juckreizintensität sowie die mit dem Juckreiz einhergehenden Schlafstörungen. 94% der Patienten gaben eine signifikante Verbesserung an – allerdings auch 75% der Patienten im Placebo-Arm.

Katheterblock: Citrat besser als Heparin

Für den Dialysealltag ebenfalls hochrelevant waren die Daten von Weijmer et al.³⁶ zum Einsatz von Citrat als Katheterblock. In der niederländischen Erhebung, die 291 Patienten einschloss, wurde das Trinatrium-Citrat 30% gegen Heparin 5000 U/ml randomisiert eingesetzt (bei insgesamt 98 getunnelten und 193 ungetunnelten Kathetern). Die Ergebnisse der Erhebung sprechen eindeutig für eine Citrat-Blockade: In der Heparin-Gruppe mussten 46% der Katheter wegen Komplikationen (Infektionen oder Katheter-Clotting) entfernt werden, in der Citrat-Gruppe lediglich 28%. Die Katheter-assoziierte Bakteriämie lag im Heparinarm bei 4,1 pro 100 Kathetertage, im Vergleichsarm lediglich bei 1,1. Bei getunnelten Kathetern konnte mit Citrat eine Risikoreduktion um 87% erreicht werden, bei ungetunnelten um 64%. Es gab keine Unterschiede im Blutfluss oder hinsichtlich der Thromboserate, jedoch die Blutungsereignisse waren in der Citratgruppe signifikant geringer.

TRANSPLANTATION

Neue Ansätze zur Erweiterung des Spender-Pools

Die Studie von Remuzzi et al.³⁷ beobachtete über 23 Monate (=medianer Wert) die Auswirkungen von Alter und Nierenhistologie auf das Transplantat-überleben. Es zeigte sich, dass die Organe von Spendern über 60 Jahre durchaus exzellent sind, solange histologische Kriterien berücksichtigt

werden. Die Präimplantationshistologie korreliert stärker mit dem Transplantat überleben als das Alter des Spenders. Dieser Ansatz könnte dazu beitragen, den Spenderorgan-Pool für die Nierentransplantation hinsichtlich des Alters zu erweitern.

Eine andere Form der Erweiterung könnten die Daten von Ugarte et al.³⁸ anregen. Im Rahmen seiner Studie wurden Organe von Leichenspendern mit einem Kreatinin > 2,0 mg/dl, z.T. sogar mit milden histologischen Veränderungen, transplantiert. Das Ergebnis überraschte: Nach 6 Jahren waren keine signifikanten Unterschiede im Transplantat- oder Patienten überleben im Vergleich zu gesunden Transplantaten auszumachen, und bereits 6 Monate nach NTx war die GFR dieser Organe nur leicht (=nicht signifikant) vermindert. Möglicherweise lässt sich perspektivisch der Spender-Pool auch in diese Richtung erweitern.

Was riskieren Lebendspender?

Grossmann et al.³⁹ untersuchten die Langzeitauswirkungen von Lebendspenden auf den Spender. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von 1973 bis 2001 – und die Ergebnisse können jeden potenziellen Spender Mut machen. Zwar ist die GFR in der Folge niedriger – es liegt schließlich nur noch eine Niere vor – aber die verminderte GFR korrelierte weder mit Bluthochdruck oder Proteinurie. Die Blutdruckwerte der Spender waren zwar im Vergleich zum Normalwert leicht erhöht, lagen aber unter denen eines alters- und geschlechts-gematchten Vergleichskollektivs. Eine Proteinurie von > 150 mg/d lag bei 50% der Probanden vor, auch war bei 19% das PTH leicht erhöht sowie bei 12% der Spender das 1,25-Vitamin D minimal erniedrigt. Diese Werte sind aber insgesamt unbedenklich. Fazit: Eine Niere zu spenden, verschlechtert nicht den Gesundheitszustand des Spenders, wie viele Menschen noch immer glauben.

- 33 Canaud et al. *Kidney Int.* 2006 Jun; 69(11): 2087-93
- 34 Cheung et al. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 315-316
- 35 Wikström B et al. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3742-7
- 36 Weijmer et al. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(9): 2769-77
- 37 Remuzzi et al. *N Engl J Med* 2006; 354: 2071-2074
- 38 Ugarte et al. *Transplantation* 2005; 80(6): 794-800
- 39 Grossmann et al.

Die Erstellung dieses Newsletters wurde von Amgen® unterstützt. Amgen® hat keinen Einfluss auf die Inhalte genommen. Die Aussagen, die in diesem Newsletter getroffen werden, müssen daher nicht unbedingt den Ansichten von Amgen® entsprechen.

