

KONGRESSNACHLESE

46. Nephrologisches Seminar Heidelberg 17.–19. März 2022



Impfung gegen SARS-CoV-2 bei dialysepflichtigen und nierentransplantierten Patientinnen und Patienten in jedem Fall mit einem Nutzen verbunden

Dr. Claudius Speer, Heidelberg, sprach über die Impfung gegen SARS-CoV-2 bei dialysepflichtigen und nierentransplantierten Menschen. Beide Patientengruppen sind hochvulnerabel und haben in Vergleich zu anderen eine deutlich erhöhte COVID-19-assoziierte Mortalität [1]. Eine suffiziente Impfantwort wäre daher von Bedeutung, doch beide Gruppen, in besonderem Maße aber die der Transplantierten, erreichen nur eine eingeschränkte humorale und zelluläre Immunität – bei Dialysepatientinnen und -patienten liegt die Antikörperantwort nach zweifacher Gabe des Vakzins bei 82 % [2], während bei den Nierentransplantierten überhaupt nur ein Drittel eine humorale Immunantwort entwickelt [3]. Besonders stark beeinträchtigt war diese bei Nierentransplantierten unter Therapie mit MMF.

Wie Dr. Speer ausführte, ist die Immunantwort auch abhängig vom Vakzin, so scheint Moderna am effektivsten, gefolgt von BioNTech und AstraZeneca. Zudem gebe es Hinweise, dass eine heterologe mRNA-/Vektor-Impfung die Serokonversionsrate erhöhe. Darüber hinaus konnte die Dritt- (oder Viert)impfung mit einem mRNA-Vakzin die Impfantwort deutlich steigern – „das spricht für die Boosterung von immun-kompromittierten Patientinnen und Patienten“. Das gelte insbesondere für Varianten mit Immune-Escape (Delta, Omikron), allerdings unterstrich Speer, dass

der Nachweis der Serokonversion mit handelsüblichen Tests nicht automatisch einen Schutz gegen diese Varianten bedeute. Wie eine aktuelle Erhebung [4] zeigte, entwickelten nur die Hälfte der nierentransplantierten Patientinnen und Patienten eine neutralisierende Aktivität gegen die Omikron-Variante. Dennoch sei kein Platz für Impf-Nihilismus – im Gegenteil: Wie Real-World-Daten nahelegen, scheint die Höhe der SARS-CoV-2-spezifischen Antikörper mit dem Risiko für Durchbruchinfektionen sowie der Schwere der COVID-19-Erkrankung assoziiert zu sein.

[1] Williamson E] et al.: Nature 2021; doi: 10.1038/s41586-020-2521-4

[2] Speer C et al.: CJASN 2021; doi:10.2215/CJN.03700321

[3] Benning et al, CJASN 2022; doi: 0.2215/CJN.11820921

[4] Benning et al.: American Journal of Transplantation 2022; doi: 10.1111/ajt.17054

Notwendige Hygienemaßnahmen in Dialysepraxen

Die Surveillance-Daten zeigen, dass die Impfung auch bei Omikron eine hohe Wirksamkeit gegen schwere COVID-19-Verläufe bietet, betonte PD. Dr. Uta Kunter, Aachen. Dennoch sei nach wie vor ein verantwortungsbewusstes Handeln aller erforderlich. Das beinhaltet auch, dass – selbst bei unklarer Quarantäne-Regelung – sich jeder mit neuer Atemwegserkrankung isolieren sollte, auch wenn der Schnelltest zunächst negativ ausfällt.

Denn trotz Beibehaltung der Hygieneregeln wurde in den medizinischen Einrichtungen ein Anstieg der Aus-

brüche verzeichnet (Stand Mitte März). Um vulnerable Menschen zu schützen, seien, so Dr. Kunter, vor allem drei Maßnahmen notwendig: gute Nachweismethoden, gute Hygienekonzepte, gute Adhärenz. Was den sicheren Nachweis angeht, gibt es gute Nachrichten: Die Antigentests sind für den Nachweis der Omikron-Variante geeignet, da sie sich gegen das Nukleoprotein im Inneren des Virus richten, nicht gegen das äußere Spike-Protein, das dem Mutationsdruck unterliegt. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) führt eine Liste mit Tests, welche sich laut Herstellerangaben gemäß den Vorgaben des Medizinproduktegesetzes rechtmäßig in Verkehr befinden und alle von Paul-Ehrlich-Institut und RKI festgelegten Mindestkriterien erfüllen. Allerdings wurden die Tests, wie Dr. Kunter einschränkend hervorhob, anhand der Sensitivität geprüft, nicht anhand der Spezifität. Ein weiterer wichtiger Aspekt für die Praxis: „Natürlich müssten die Tests vorschriftsgemäß durchgeführt werden und es ist erforderlich, die angegebenen 15 Minuten bis zum Ablesen des Tests auch abzuwarten.“

Daten von Yu et al. [1] zeigten, dass der Anstieg der Fallzahlen von BA.2 nicht Resultat einer weiteren Steigerung der Immunevasion ist, sondern wahrscheinlich durch eine höhere Übertragbarkeit bedingt ist. Mögliche Erklärungen seien z. B., dass sich das Virus länger in der Luft hält, sich schneller vermehrt oder mehr asymptomatische Infektionen verursacht, was verhindert, dass Infektionsketten durch Selbstisolierung durchbrochen werden. Das zeige erneut, wie wichtig das Testen ist.

Abschließend ging PD Dr. Kunter auf die Therapieoptionen nach Infektion zur Prophylaxe schwerer COVID-19-Verläufe ein. Hervorzuheben sind die neuen Arzneimittel Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid®) und Molnupiravir (Lagevrio®), allerdings sollte Paxlovid® gemäß Zulassung bei eGFR < 30 ml/min und bei Dialysepatientinnen und -patienten nicht angewendet werden [2]. Lagevrio® kann bei diesen Patientengruppen angewendet werden, allerdings muss die Gabe innerhalb von 5 Tagen nach dem Einsetzen von COVID-19-Symptomen erfolgen und das Medikament darf nicht bei Schwangeren eingesetzt werden.

[1] Yu J et al.: NEJM 2022; doi:10.1056/NEJMc2201849

[2] Stellungnahme zur Anwendung von Paxlovid® und Lagevrio® bei Patienten mit CKD und bei Nierentransplantierten. <https://www.dgfn.eu/stellungnahmen-details/stellungnahme-zu-paxlovid-und-lagevrio-bei-ckd-und-nierentransplantierten.html>

Post-COVID bei nierenkranken Patientinnen und Patienten

Das Post-COVID-Syndrom steht stark im Fokus der öffentlichen Wahrnehmung und wird medial immer wieder thematisiert. Man spricht von Post-COVID, wenn noch 12 Wochen nach der Akuterkrankung Symptome und/oder deviante Laborwerte persistieren und andere Ursachen ausgeschlossen wurden. Komorbiditäten und die Schwere der durchgemachten COVID-19-Erkrankung gehören zu den Determinanten des Post-



COVID-Syndroms, das aufgrund der Vielfältigkeit der Symptome nur schwer gefasst werden kann. „Überall im Körper, wo sich ACE2-Rezeptoren befinden, ist eine Infektion von Zellen möglich – daher können die verschiedensten Organsysteme in Mitleidenschaft gezogen werden, und zwar auch längerfristig“, erklärte Prof. Dr. Martin Zeier, Heidelberg.

Auch die Niere gehört zu den „Target-Organen“ des Virus. Die Infektion von Nierenzellen konnte bereits frühzeitig histopathologisch nachgewiesen werden [1]. Ein Fallbericht aus Erlangen zeigte [2], wie das Virus glomeruläre Zellen infiziert, und wies thrombotisches Material in glomerulären Kapillaren nach. Auch wurde die akute Tubulusnekrose (ATN) als Anzeichen des akuten Nierenversagens gesehen. Eine Biopsie-Studie [3] aus den USA zeigte ebenfalls: Der Anteil der ATN bzw. der akuten tubulären Nekrose war deutlich größer im Vergleich zu den prä-COVID durchgeführten Biopsien.

Klinisch auffallend war schon zu Beginn der Pandemie, dass der Anteil schwer erkrankter Patientinnen und Patienten mit akutem Nierenversagen (AKI) bei 30 % lag und damit sehr hoch war [4]. Doch was bedeutet das für die Nierenfunktion nach der Akuterkrankung? Mehrere Studien zeigten, dass auch ein COVID-19-assoziiertes AKI das Risiko für eine chronische Nierenkrankheit erhöht, wobei der Grad des AKI offenbar mit der Abnahme der Nierenfunktion korrelierte [5]. Auch eine im JASN publizierte Studie [6] bestätigte: Je mehr die Niere beteiligt war, desto höher der GFR-Verlust, allerdings sah man in dieser Studie auch bei den Betroffenen, die kein AKI erlitten hatten, eine Abnahme der GFR von 2 ml/min/1,73 m². Wie eine Auswertung der „STOP COVID“-Kohortenstudie [6] zeigte, war das „Nieren-Outcome“ nach COVID-assoziiertem AKI abhängig von der Baseline-GFR und der Urinausscheidung zum Zeitpunkt der Dialysepflichtigkeit. Zeiers Fazit für die Klinik lautete: „Wir müssen in der Nachsorge also eine spezielle Aufmerksamkeit auf die Patienten richten, die post-AKI eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen.“

[1] Su H et al.: Kidney Int 2020; doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003

[2] Amann K et al.: Pathologie 2021; doi: 10.1007/s00292-020-00900-x

[3] May RM et al.: Kidney Int 2021; doi: 10.1016/j.kint.2021.07.015

[4] Yang X et al.: Lancet 2020; doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5

[5] Lumlertgul N et al.: Ann Intensive Care 2021; doi: 10.1186/s13613-021-00914-5

[6] Bowe B et al.: JASN 2021; doi: 10.1681/ASN.202106073

[6] Flythe JE et al.: AJKD 2021; 10.1053/j.ajkd.2020.09.003

siRNA – von der Entdeckung zur klinischen Anwendung

Bei „small interfering RNA“, abgekürzt siRNA, handelt es sich um kurze, einzel- oder doppelsträngige Ribonukleinsäure-Moleküle, die sich mit komplementären einzelsträngigen Ribonukleinsäure-Molekülen verbinden und die Proteinsynthese hemmen oder auch zur Entfaltung von Proteinen beitragen können. Als Herausforderung stellt sich jedoch dar, dass man die synthetisierte RNA in das Zielorgan bringen muss, wie Prof. Dr. Felix Knauf, Berlin, zu Beginn seines Vortrags betonte. Transportmoleküle sind häufig Lipidnanopartikel, die über sogenannte Konjugate (z. B. Galsomannin-Komplex) in die Zielstruktur geleitet werden. Dieses Grundprinzip wurde bislang sehr erfolgreich in der Hepatologie eingesetzt, weshalb siRNA-Therapien bei Erkrankungen des Leberstoffwechsels bereits häufig zum Einsatz kommen.

Die erste Zulassung einer siRNA-Therapie erfolgte 2018 für die hereditäre Transthyretin-Amyloidose. Aber es gibt auch bereits andere Einsatzgebiete, z. B. onkologische Erkrankungen oder die Atherosklerose. Aktuell wurden Phase-1-Daten zum Einsatz eines siRNA-Medikaments (Olpasiran) bei erhöhtem Lipoprotein(a) publiziert [1]. In dieser Erhebung konnte gezeigt werden, dass spezifisch Lp(a) mit dieser Therapie um 71 bis 97 % gesenkt werden konnte. Doch nicht nur das: Der Effekt hielt nach einmaliger Gabe mehrere Monate an – und somit könnte diese Therapie perspektivisch die Lipidapherese ablösen, so Knauf. Ein weiteres siRNA-Medikament, Inclisiran, hat 2021 die Zulassung der EMA zur Therapie von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (familiär heterozygot oder nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie begleitend zu einer lipidsenkenden Ernährung erhalten. Es konnte gezeigt werden, dass es die LDL-Konzentration um bis zu 50 % reduziert.

Die Leber ist ein geeignetes Zielorgan für siRNA, während die Niere ein sehr komplexes Organ ist und derzeit geeignete Konjugate, um die synthetisierte RNA in die Nierenzellen zu bringen, fehlen. Im Bereich der Nephrologie können siRNA (Lumasiran/Nedosiran) zur Therapie der primären Hyperoxalurie eingesetzt werden, denn die Oxalatproduktion erfolgt in der Leber. Die Oxalatsenkung hat, wie Knauf hervorhob, eine klinische Relevanz: Zum einen führt die Hyperoxalurie zu Nierensteinen, zum anderen die Nephropathie bis hin zu Nierenversagen, hinzu kommt, dass Oxalat mit der kardiovaskulären Mortalität korreliert [2]. Die siRNA-Medikamente konnten zu einer 60–80 %igen Reduktion der Oxalatausscheidung im Urin führen, noch gibt es aber keine Daten zur Langzeittherapie bzw. dem Potenzial der Therapie, Lebertransplantationen zu vermeiden. Größter limitierender Faktor für den Einsatz in der Praxis seien derzeit die hohen Therapiekosten.

Neue Therapiestrategien bei Inflammation und CKD

Prof. Dr. Dr. Timo Speer, Homburg (Saar), ging den Fragen nach, welche klinische Bedeutung die Inflammation bei CKD-Patientinnen und -Patienten hat und welche therapeutischen Konsequenzen sich daraus ergeben.

Viele epidemiologische Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen Inflammation und kardiovaskulärem Risiko, die CRP-Konzentrationen korrelieren beispielsweise mit dem KHK-Risiko [1]. Bedeutsam ist auch der Zusammenhang zwischen Inflammation und CKD: Die Inflammation nimmt mit zunehmender Schwere der CKD zu, ist aber auch mit der CKD-Progression assoziiert [2], Nierenkranke mit erhöhtem CRP haben ein erhöhtes Risiko, dass der GFR-Verlust weiter voranschreitet [3]. Zudem korrelieren auch bei CKD-Patientinnen und -Patienten hohe Inflammationsmarker (Interleukin-6) mit der kardiovaskulären Ereignisrate [4].

Wie der Experte weiter ausführte, ist die Inflammation durch das angeborene Immunsystem vermittelt. Eine besondere Rolle kommt dem NLRP3-Inflammasom zu. Es hat die Aufgabe, verschiedene Vorläuferstufen von proinflammatorischen Zytokinen wie das Interleukin-1 β in dessen aktive Form zu spalten, die dann freigesetzt werden und zu einer systemischen Inflammation führen. Ein Therapietarget ist daher die Hemmung einer überschießenden Aktivierung. Speer und Kollegen konnten 2020 einen Aktivierungsweg des angeborenen Immunsystems identifizieren, der insbesondere für CKD-Patientinnen und -Patienten relevant ist [5]. „Wir haben gesehen, dass Apolipoprotein C3 (ApoC3) über einen zuvor nicht bekannten Signalweg zur Inflammasom-Aktivierung führt – und dadurch eine systemische Inflammation triggert.“ Darüber hinaus fand die Arbeitsgruppe heraus, dass ApoC3 bei Patientinnen und Patienten mit CKD guanidinyliert ist, was die entzündungskatalysierende Wirkung noch verstärkt [6]. Auch zeigten die Daten: Je stärker die Guanidinylierung von ApoC3, desto höher ist das Risiko, dass eine CKD voranschreitet. Insofern legte die Studie nahe, dass eine durch das NLRP3-Inflammasom verursachte Entzündung eine zentrale Rolle bei der Nierenschädigung, aber auch der kardiovaskulären Schädigung spielt. Weitere Mechanismen, die zur chronischen Inflammation führen können, sind das Training des angeborenen Immunsystems und die klonale Hämatopoese.

Doch welche therapeutischen Optionen resultieren aus diesen Erkenntnissen? Die CANTOS-Studie [7] zeigte günstige Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte durch Canakinumab, ein monoklonaler Antikörper, der Interleukin-1 β blockiert. Die LoDoCo2-Studie [8] ergab, dass auch das Gichtmedikament Colchicin, welches die NLRP3 Inflammasom hemmt, bei KHK-Patientinnen und -Patienten die kardiovas-

[1] Koren MJ et al.: Nat Med 2022; doi: 10.1038/s41591-021-01634-w
[2] Pfau A et al.: J Am Soc Nephrol 2021; doi: 10.1681/ASN.2020121793

kuläre Ereignisrate senkte. Bei CKD-Patientinnen und -Patienten konnte die Inflammation durch die IL-6-Hemmung mit Ziltivekimab reduziert werden. „Solche anti-inflammatorischen Therapien stellen also ein vielversprechendes therapeutisches Add-on für die Behandlung nierenkranker Menschen dar“, so das Fazit von Prof. Speer. Allerdings müsste angesichts der hohen Therapiekosten eine kluge Patientenselektion erfolgen, beispielsweise durch Response-Tests oder eine Genotyp-basierte Auswahl.

- [1] Emerging Risk Factors Collaboration. Lancet 2010; doi: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7
- [2] Shankar A et al.: Kidney Int 2011; doi: 10.1038/ki.2011.283
- [3] Amdur RL et al.: Clin J Am Soc Nephrol 2016; doi: 10.2215/CJN.13121215
- [4] Batra G et al.: JAMA Cardiol 2021; doi: 10.1001/jamacardio.2021.3079
- [5] Zewinger S et al.: Nature Immunology 2020; doi: 10.1038/s41590-019-0548-1
- [6] Schunk et al.: J Am Soc Nephrol 2021
- [7] Ridker PM et al.: Eur Heart J 2018; doi: 10.1093/eurheartj/ehy310
- [8] Nidorf SM et al.: N Engl J Med 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2021372

TMA – Nutzen der maßgeschneiderten genetischen Diagnostik

Wie Prof. Dr. med. Carsten Bergmann, Medizinische Genetik Mainz, ausführte, sei der „one size fits all“-Ansatz in der Medizin weder zeitgemäß noch zielführend, heute könne durch den frühen Einsatz innovativer Diagnostik eine gezielte Prävention und maßgeschneiderte Therapie erfolgen. Die Genetik biete interessante Möglichkeiten, wenn sie mit Sinn und Verstand eingesetzt wird, und erhalte auch zunehmend Einzug in den klinischen Alltag. „Eine wichtige Voraussetzung ist jedoch die interdisziplinäre Zusammenarbeit und der enge Austausch zwischen Klinikern und Genetikern, denn oft gibt es noch eine Hemmschwelle, genetische Diagnostik anzuwenden, obwohl viele Patienten davon profitieren würden“, erklärte Bergmann. Er hob in diesem Zusammenhang hervor, dass die Genetik – sowohl die Diagnostik wie auch die Beratung – eine Standardleistung der gesetzlichen Krankenkassen ist und auch der Wirtschaftlichkeitsbonus in keiner Weise tangiert wird.

Die genetische Diagnostik habe eine hohe Praxisrelevanz, denn es gibt verschiedene Erkrankungen, die klinisch zwar ähnlich oder identisch imponieren, aber auf verschiedene Mutationen in unterschiedlichen Genen zurückzuführen sind und somit auch unterschiedliche Therapieregime verlangen. „Das ‚Next Generati-

on Sequenzierung (NGS)‘ war in dieser Hinsicht ein „Game Changer“, da es die parallele Untersuchung aller relevanten Gene ermöglicht, einschließlich aller Differenzialdiagnosen, somit bei effizienter Kostenstruktur höchst aussagekräftig ist“, so der Experte. Ein Krankheitsbild, bei dem sie zum Einsatz kommt, sind thrombotische Mikroangiopathien (TMA) wie z. B. das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS). Hier sei es wichtig, die Ursachen genau zu differenzieren und primäre Formen von sekundären abzugrenzen. Je nach Ursache komme ein anderer Therapieweg zum Einsatz, um Endorganschäden zu vermeiden – gerade die Niere ist sehr suszeptibel. Wo es insbesondere auf eine frühe und schnelle Differenzierung ankommt, sind schwangerschaftsassozierte TMA, da es hier zu fulminanten Verläufen kommt: Innerhalb eines Monats erleiden etwa zwei Drittel der Patientinnen mit schwangerschaftsassoziertem aHUS ein terminales Nierenversagen.

Beim aHUS habe die Bedeutung der genetischen Testung zugenommen, nachdem gezielte Therapien mittels monoklonaler Antikörper zur Verfügung stehen, die allerdings nur bei den komplementvermittelten Formen eine Wirkung zeigen. Ein beträchtlicher Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf aHUS weist aber keine Komplementmutation auf, sondern Mutationen in anderen Genen. Wichtig ist die Ätiologie zudem für die Prognose der Betroffenen, Kenntnis des Erkrankungsspektrums und das Rezidivrisiko bei Transplantation.

Doch was ist der richtige Test? „NGS ist nicht gleich NGS“, erklärte Prof. Bergmann. „Die Exom-Sequenzierung birgt diagnostische Lücken, weil sie ein Produkt ‚von der Stange‘ ist. Wenn die Zielgene komplex sind, wie es z. B. beim aHUS oder bei den Zystennieren (ADPKD) der Fall ist, erleidet man damit Schiffsbruch.“ Hier müsse man stattdessen maßgeschneidert vorgehen, was eine hohe Expertise seitens des Labors erfordere, da sowohl die Nasslaboranalyse als auch die Auswertung und Interpretation komplex sind. Mittlerweile wurde daher von Bergmanns Team in Mainz das „NGS Nephro Panel“ entwickelt, das alle Gene, die bei Nierenerkrankungen bekannt sind, einschließt, und sie parallel sowie mit sehr hoher Qualität untersucht und Differenzialdiagnosen erlaubt.

Autorinnen:
Dr. phil. Bettina Albers, albersconcept
Dr. med. Martina Fliser, Limbach Gruppe
Bildnachweis: Limbach Gruppe
Stand: April/2022

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