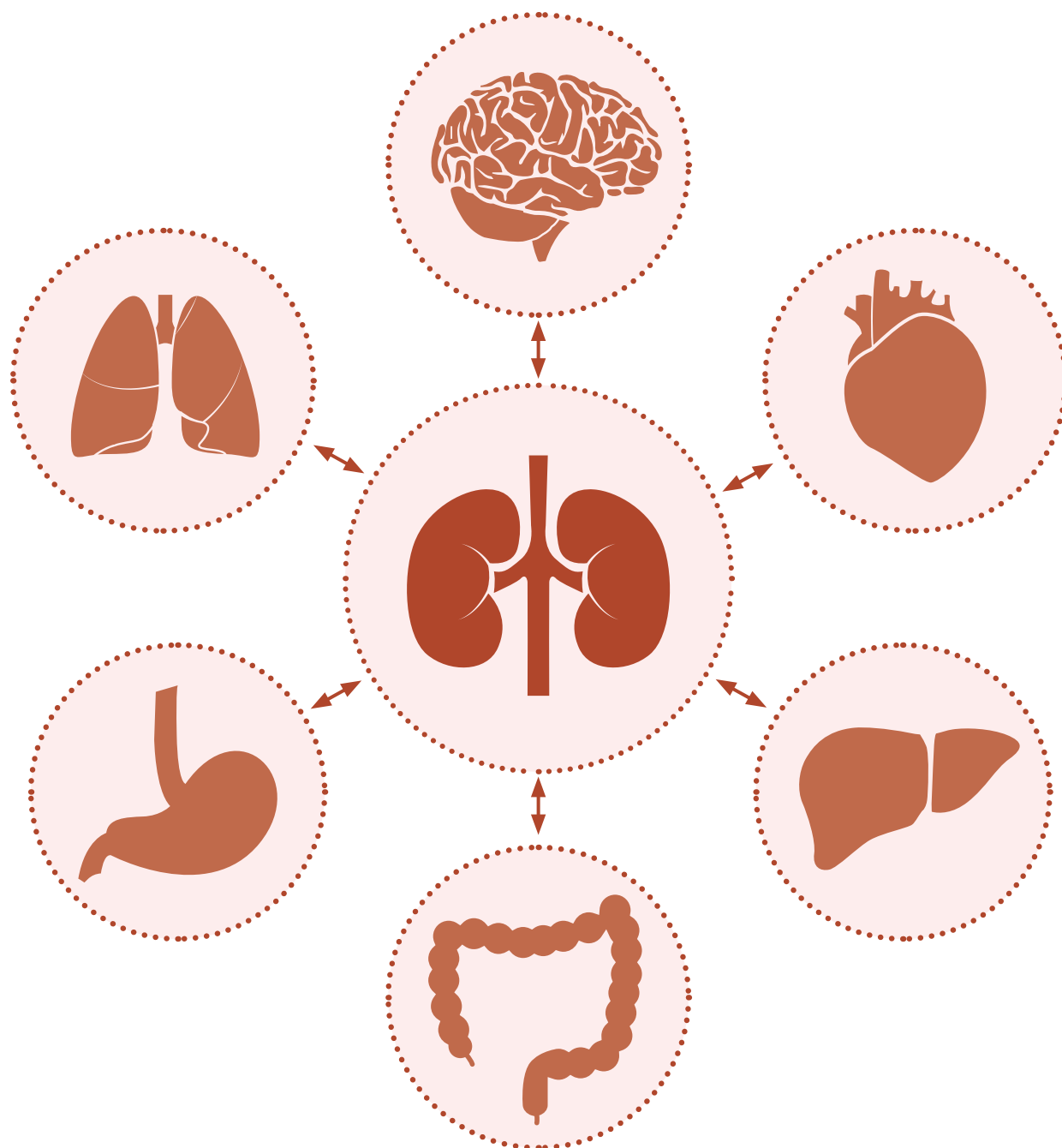


ZUKUNFTSBERICHT Nephrologie



ÖSTERREICHISCHE
GESELLSCHAFT
FÜR NEPHROLOGIE

niere-hochdruck.at

Vorwort

Der medizinische Meilenstein, PatientInnen mit akutem und chronischem Nierenversagen mittels Dialyse ein Überleben zu ermöglichen, markiert in den 1960er Jahren den Anfang der Nephrologie als Subdisziplin der Inneren Medizin. Nach anfänglichen Schwierigkeiten kam es weltweit und auch in Österreich zur Errichtung von Dialysezentren und zur Etablierung von nephrologischen Fachabteilungen. Seither hat sich die Nephrologie zu einem breiten Fach mit einem umfassenden Leistungsspektrum entwickelt.

Der nachfolgende Bericht bietet Ihnen einen Überblick über die zentrale Rolle von NephrologInnen in der Behandlung internistischer und kritisch kranker PatientInnen, sowohl in der Versorgung von Akutfällen, als auch in der dauerhaften, chronischen Behandlung.

Die Attraktivität der Nephrologie begründet sich heute vor allem auf den zukunftsweisenden neuen Entwicklungen auf klinischem und wissenschaftlichem Gebiet. Die Interaktionen mit anderen Fachgebieten werden sich deshalb in der Zukunft weiter intensivieren und ausbreiten. Die Nephrologie kann sich so vor allem für junge KollegInnen als ein Fach der Zukunft präsentieren.

Die Österreichische Gesellschaft für Nephrologie wünscht Ihnen beim Lesen dieser Übersicht viel Freude und hofft Ihr Interesse für die Nephrologie zu wecken und Ihr Verständnis für die Probleme von NierenpatientInnen, aber auch von jenen PatientInnen anderer Disziplinen, die von NephrologInnen mitbetreut werden, vertiefen zu können.

Inhaltsverzeichnis

Einführung und historischer Hintergrund	4
Die Nephrologie – ein zentrales Fach	8
1. Extrakorporale Therapieverfahren	11
1.1 Chronische Hämodialyse	11
ZUKUNFTSSZENARIEN	11
1. Individualisierte Therapie	11
2. Gefäßzugänge	13
3. Biosensorgesteuerte Dialyse	14
4. Die tragbare Niere	14
5. Nierenfunktion ist mehr als glomeruläre Filtration	15
6. „ReBuilding a Kidney“	15
1.2 Hämofiltration als besonderes Nierenersatzverfahren	16
1.3 Peritonealdialyse (CAPD)	17
1.4 Hämoperfusion 2.0	20
1.5 Plasmaseparation	23
2. Interventionelle Nephrologie	26
2.1 Biopsie	26
2.2 Skills	28
2.3 Gefäßzugänge und Monitoring	28
3. Schwangerschaften bei Nierenerkrankungen	30
4. Zelltherapie	34
5. SpezialistInnen für die klassische Nephrologie	36
5.1 Lifestyle	38
5.2 Genetik	38
5.3 Medikamentöse Blutdruck-Therapie	38
5.4 Interventionelle Techniken	39
6. Salz, Wasser und Säure-Basen-Regulation	41
6.1 Salz	41
6.2 Säure-Basen-Haushalt	43
7. Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung	44
8. Nierentransplantation	48
9. Pädiatrische Nephrologie	53

Die Nephrologie – das Fach der Zukunft

Einführung und historischer Hintergrund

In Österreich leben je nach Definition (Reduktion der glomerulären Filtrationsrate unter 60 ml/min/1,73 m² oder Verlust von mehr als 30 mg Albumin/Tag) zwischen 200 und 900 Tausend Menschen mit einem chronischen Nierenleiden. Diese werden von 250 SpezialistInnen (NierenärztInnen) und etwa 100 ÄrztInnen in Ausbildung betreut. Diese Fachkräfte behandeln aber auch PatientInnen mit akuten Nierenerkrankungen, nach einer Transplantation, mit Hypertonie oder Störungen des Elektrolyt- oder Säure-Basenhaushalts umfassend und mit höchster fachlicher Qualifikation. Gemäß der Ärztinnen-/Ärzte-Ausbildungsordnung ist die Nephrologie auch ein eigenes internistisches Sonderfach.

In der Geschichte der klinischen Medizin ist die Nephrologie eine vergleichsweise relativ junge Disziplin, obwohl PhysiologInnen die Nierenfunktion und klinisch tätige ÄrztInnen Nierenerkrankungen bereits seit vielen Jahrhunderten beobachtet und beschrieben haben. Allerdings hatte ein fortgeschrittener Funktionsverlust der Niere praktisch immer den Tod zur Folge. Aufgrund fehlender adäquater Interventionsmöglichkeiten beschränkt sich die Therapie auf Diätvorschriften und soweit möglich, auf eine Linderung der Symptome. Dies änderte sich grundlegend in der Mitte des 20. Jahrhunderts. Basierend auf Erkenntnissen von Graham (dieser prägte 1861 den Begriff „Dialyse“ in seinem Buch „*On Osmotic Force*“, in dem er erstmals den, von einem Konzentrationsgradienten getriebenen Transport von Stoffen durch permeable Membranen beschrieb), führten 1913 Abel, Rowntree und Turner in den USA und 1924 Haas in Deutschland tierexperimentelle, später aber auch humane Versuche durch, mit dem Ziel, Urämietoxine maschinell aus dem Körper zu entfernen.

Der klinische Durchbruch gelang 1945 dem holländischen Arzt Willem Kolff, als er eine 68-jährige Patientin mit einem akuten Nierenversagen mit seiner *Rotating Drum Kidney* erstmals so lange dialysieren konnte, bis es zu einer ausreichenden Wiederaufnahme der Eigennierenfunktion kam. Die Verfügbarkeit der systemischen Antikoagulation (1918 beschrieb Howell die Wirkung von Heparin) und Fortschritte auf dem Gebiet der Dialysetechnik (Einsatz von Cellophan als semipermeables Membranmaterial durch Thalheimer 1938, der Trommel-

In Österreich leben zwischen 200 und 900 Tausend Menschen mit einem chronischen Nierenleiden.

niere durch Alwall 1946, der Plattendialysatoren durch Skeggs und Leonards 1948 und vor allem der Spulenniere (TwinCoil), die der Österreicher Bruno Watschinger gemeinsam mit Kolff 1955 in Cleveland, USA entwickelte, sowie wiederverwendbaren Dialysatoren durch Kiil 1960, ebneten den Weg für den Einsatz der Hämodialyse auch bei chronischem Nierenversagen. Watschinger etablierte die Hämodialyse nach seiner Rückkehr aus den USA auch in seinem Heimatland (einen historischen Überblick der Entwicklung der Nephrologie in Österreich finden Sie in einer 2015 erschienenen Sonderausgabe der Wiener klinischen Wochenschrift).

Ein dauerhaft sicherer Gefäßzugang wurde 1960 von Scribner in Zusammenarbeit mit Quinton entwickelt und 1965 von Cimino durch die native arteriovenöse Fistel verfeinert. Dies stellte eine weitere wichtige Voraussetzung für die Hämodialyse dar. In den 1970er Jahren begann sich mit der Peritonealdialyse auch eine andere Form der Nierenersatztherapie zu etablieren, wobei das Konzept bereits im 18. Jahrhundert von einigen Forschern diskutiert und in durchaus kreativer Form getestet worden war.

Parallel zur „konservativen Nierenersatztherapie“ entwickelte sich das Feld der Transplantation. 1902 führte Ullmann in Wien eine Nierentransplantation am Hund durch. 1936 versuchte dies (allerdings erfolglos) Woronoi erstmals am Menschen in der Ukraine. Nach einer nur kurz erfolgreichen Transplantation durch Hamburger in Paris im Jahr 1953, gelang dem späteren Nobelpreisträger Murray 1954 unter der Leitung des Nephrologen Merrill die erste, längerfristig erfolgreiche Transplantation bei Zwillingbrüdern. Erst die heutigen Fortschritte in

der Immunologie und in der Technik der extrakorporalen Therapieverfahren ermöglichen es, Abstoßungsreaktionen zu minimieren oder Transplantationen über die Blutgruppenbarriere durchzuführen.

Auch auf dem Gebiet der akuten und chronischen Eigennierenerkrankungen gab es enorme Fortschritte. Die Arbeitsgruppe um Brenner in Bosten, USA beschrieb in den 70er und 80er Jahren des 20. Jahrhunderts die intraglomeruläre Hypertonie als entscheidenden Faktor für die Progression von chronischen Nierenerkrankungen. Der daraus resultierende Einsatz von Medikamenten, die die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems reduzieren, hat es vielen PatientInnen ermöglicht, trotz einer Nierenerkrankung ein Leben ohne Nierenersatztherapie zu führen. Auch auf dem Gebiet von immunologischen oder genetischen Nierenerkrankungen gab und gibt es bahnbrechende diagnostische und therapeutische Weiterentwicklungen. In den letzten Jahren wurden Antidiabetika entwickelt, die nicht nur über die Niere selbst ihre Wirkung entfalten (wie die SGLT-2 Hemmer), sondern auch über die blutzuckersenkende Wirkung hinaus die Niere schützen.

Erythropoetin war eines der ersten gentechnologisch hergestellten Hormone und sein Einsatz zur Therapie der renalen Anämie hat die Lebensqualität nicht nur von PatientInnen mit chronischen Nierenerkrankungen massiv verbessert. Pathophysiologische Untersuchungen und epidemiologische Beobachtungen machten auch rasch klar, dass chronisch Nierenkranke an speziellen Problemen leiden. So steht zum Beispiel der plötzliche Herztod und nicht der Myokardinfarkt bei den kardiovaskulären Todesursachen an der Spitze, im Gegensatz zu den typischen stenosierenden Gefäßveränderungen in der „Normalbevölkerung“ kommt es bei einer Nephropathie zu einer rapiden Gefäßalterung mit einer Kalzifizierung der Media. Dies ist verbunden mit einem Verlust der Elastizität der Arterien und einer daraus resultierenden ungünstigen Veränderung der zentralen Hämodynamik. Eine wesentliche Bedeutung haben in diesem Zusammenhang Umstellungen im Bereich des Kalzium-Phosphat-Vitamins D-FGF-23 und des Parathormonhaushalts und so wird rasch klar, wie komplex Nierenerkrankungen sind und wie spezifisch Diagnostik und Therapie sein müssen. Störungen des Elektrolythaushalts wurden ebenso eine Domäne der Nephrologie wie die Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie (obwohl bereits Guyton erkannt hatte, dass ohne eine Störung der Nierenfunktion keine Hypertonie persistieren kann).

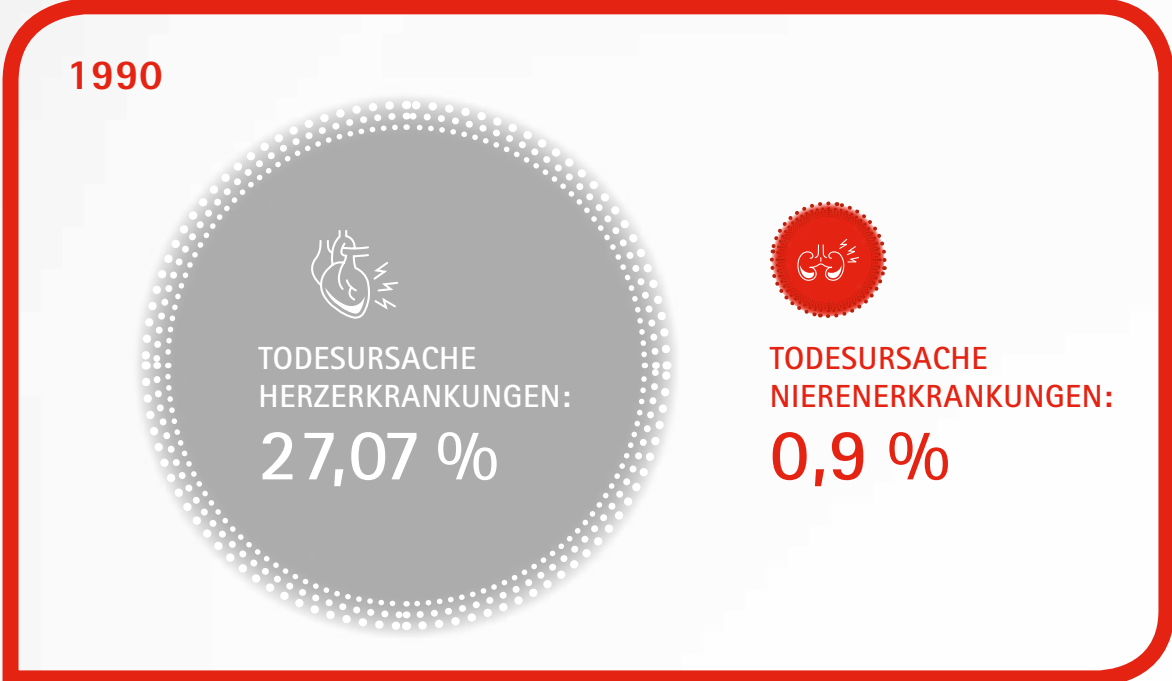
Angetrieben von diesen Entwicklungen entstanden in Österreich vor allem in Spitälern eigene Abteilungen für Nephrologie, in denen neben der Behandlung der oben genannten PatientInnen NephrologInnen aufgrund ihrer

Expertise auch andere extrakorporale Therapieverfahren betreuen. Epidemiologische Studien zeigen, dass die Anzahl von PatientInnen, die diese spezielle Betreuung benötigen, in Europa und global deutlich weiter zunehmen wird (Kainz A et al. NDT 2015; „*Global Burden of Disease*“ 2016: The Lancet: 2017). Dies ist u. a. auf die gestiegene Lebenserwartung und die Zunahme von wesentlichen renalen Risikofaktoren wie Diabetes und Hypertonie zurückzuführen. Ungeachtet der Fortschritte kommt die Studie „Global Burden of Disease“ daher auch nicht ganz überraschend zum Schluss, dass der Verlust an gesunden Lebensjahren durch chronische Nierenerkrankungen in den letzten 25 Jahren jährlich um 0,6 Prozent zugenommen hat. In Österreich stieg die Mortalität durch ein chronisches Nierenversagen in den letzten Jahrzehnten um etwa 4 Prozent und damit stärker als durch andere Erkrankungen, derzeit sind etwa 3 Prozent aller Todesfälle darauf zurückzuführen (siehe Grafik Seite 6–7).

In Österreich stieg die Mortalität durch ein chronisches Nierenversagen um etwa 4 Prozent.

Neben der hohen Mortalität sind chronische Nierenerkrankungen in Österreich auch für 1,5 Prozent aller *Disability Adjusted Life Years* verantwortlich. Diese Zahl bedeutet, dass jährlich bei ein bis zwei von hundert Personen, die ein Lebensjahr in voller Gesundheit verlieren, eine Nierenerkrankung dafür verantwortlich ist. Das ist eine dramatisch hohe Zahl, die von keiner anderen Erkrankung übertroffen wird.

Nierenerkrankungen verursachen auch eine enorme finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem. Wenn neue medizinische Interventionen in Hinblick auf ihre Finanzierbarkeit getestet werden, gelten in vielen Ländern die Kosten für ein Jahr Hämodialyse als obere Grenze. Die USA geben pro Jahr für die Therapie von chronischen Nierenerkrankungen (exklusive der Nierenersatztherapie) 49 Milliarden Dollar aus und in Großbritannien kostet die Behandlung einer Dialysepatientin/eines Dialysepatienten fast 20 mal mehr als die von chronisch Nierenerkrankten.



In Österreich sind etwa drei Prozent aller Todesursachen direkte Folge einer chronischen Nierenerkrankung. In den letzten 25 Jahren stieg diese Rate um fast 4 Prozent pro Jahr.



Quelle: Institute for Health Metrics and Evaluation, Univ. of Washington, USA

Die Nephrologie – ein zentrales Fach

NephrologInnen werden nicht nur aufgrund ihrer Expertise bei extrakorporalen Therapieverfahren und der Behandlung von akuten und chronischen Nierenerkrankungen sowie der Betreuung von transplantierten PatientInnen konsultiert, sondern auch in die Behandlung primär nicht nephrologischer Erkrankungen miteinbezogen.

NephrologInnen übernehmen auch die Durchführung von extrakorporalen Therapieverfahren bei anderen Indikationen (Plasmapherese, Immunadsorption, Lipidapherese, oder Hämo-perfusion, siehe Tabelle 1) Das Fach etablierte sich deshalb als Kooperationspartner für viele konservative wie operative Spezialgebiete.

Tabelle 1: Beispiele für Indikationen von extrakorporalen Therapieverfahren in internistischen Fächern abseits der Nephrologie und Transplantationsmedizin:

	Neurologie	Kardiologie/Angiologie	Onkologie/Hämatologie	Hepatology	Pulmologie	Endokrinologie	Vergiftungen	Rheumatologie/ Systemerkrankungen
Hämodialyse			x	x			x	x
Hämo-filtration		x		x	x		x	x
Peritonealdialyse		x		x				x
Immunadsorption	x	x	x	x	x	x		x
Plasmaseparation	x		x	x	x	x		x
Hämo-perfusion							x	
Lipidapherese		x				x		
Photopherese			x					
Leberersatz Therapie				x			x	

Nephrologie und extrakorporale Therapieverfahren als Partner von KONSERVATIVEN Fächern

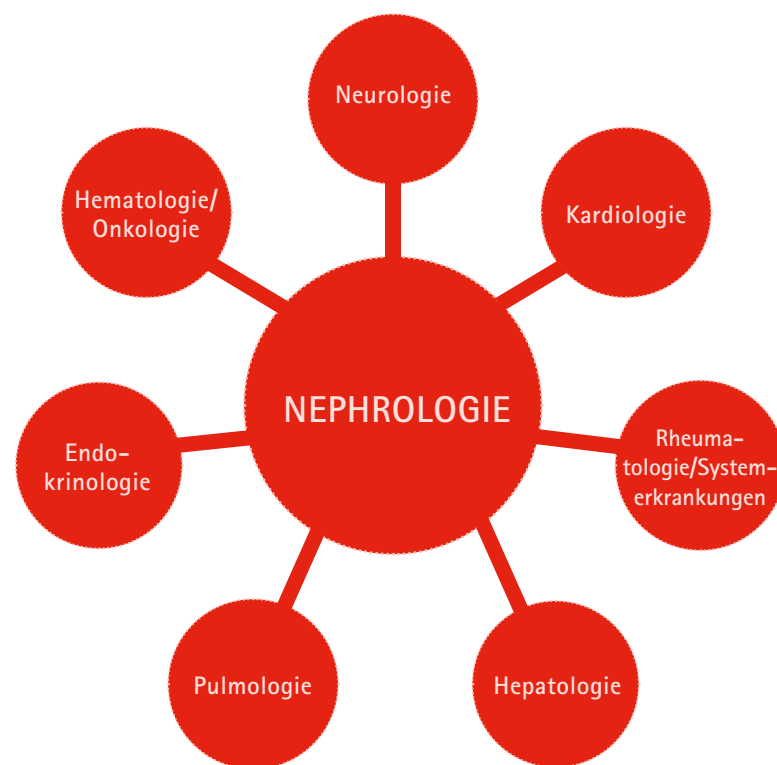
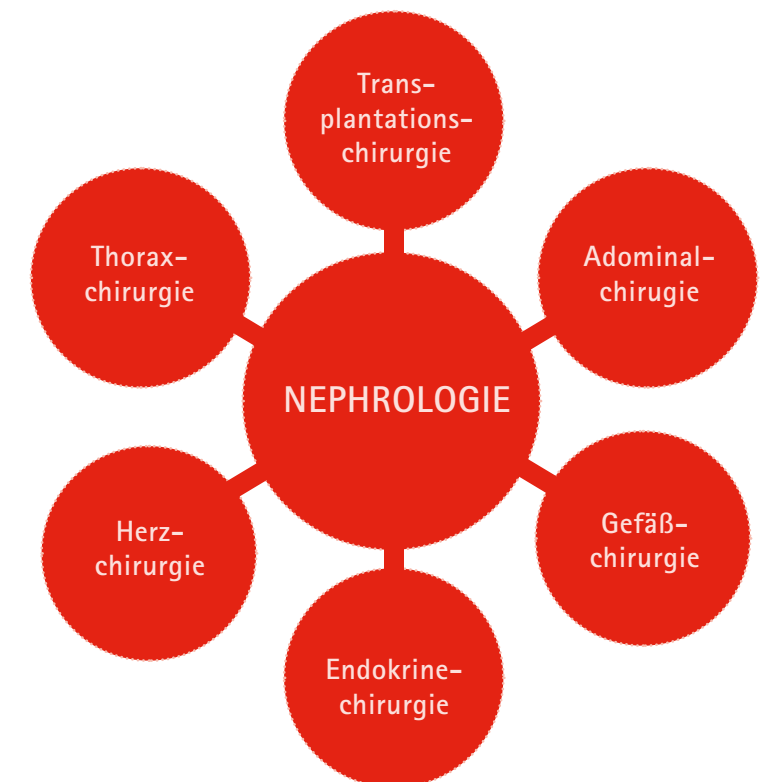


Tabelle 2: Beispiele von nephrologisch interdisziplinär behandelten Erkrankungen im Bereich der operativen Fächer

Abdominalchirurgie	Behandlung von Flüssigkeits-, Elektrolyt-, und Säure-Basen-Haushaltsstörungen bei Kurzdarmsyndromen, Leberersatztherapie nach großen Leberresektionen oder als Bridging-Therapie zur Transplantation, Management eines akuten Nierenversagens
Gefäßchirurgie	Management des akuten Nierenversagens, Indikationsstellung zur Intervention bei renovaskulärer Hypertonie, Indikationsstellung zur invasiven Therapie bei therapieresistenter Hypertonie, Shuntchirurgie
Endokrine Chirurgie	Indikationsstellung zur Parathyreoidektomie
Herzchirurgie	Management des akuten Nierenversagens, Indikationsstellung zur invasiven Therapie von koronaren und valvulären Erkrankungen bei PatientInnen mit chronischen Nierenerkrankungen, Therapie des kardiorenenalen Syndroms
Thoraxchirurgie	Interaktion auf dem Gebiet der Transplantationsmedizin; Therapie von Abstoßungsreaktionen (Plasmaseparation, Immunadsorption, eventuell Photopherese).

Nephrologie und extrakorporale Therapieverfahren als Partner von OPERATIVEN Fächern



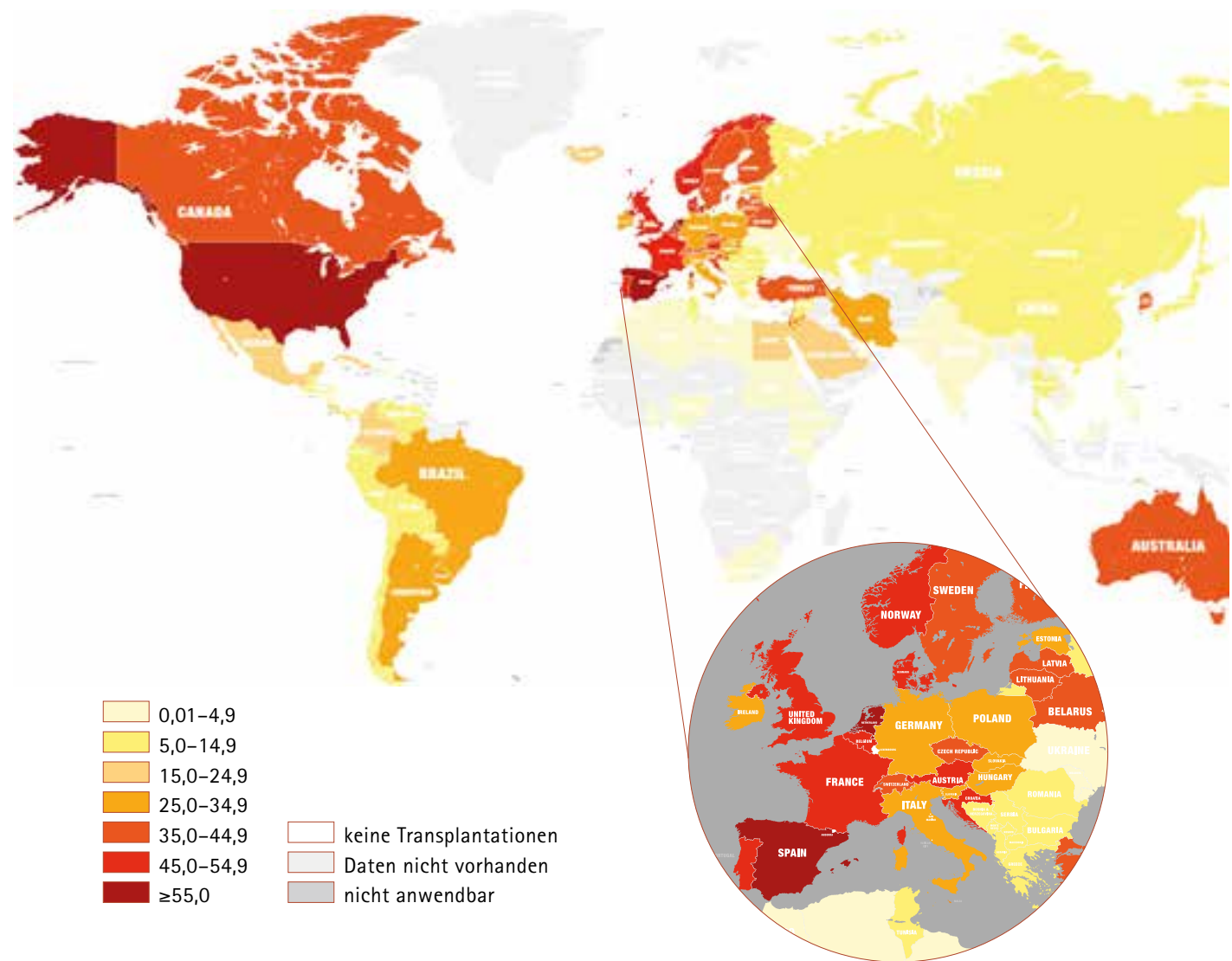
Transplantationschirurgie:

Neben der Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen wie oben beschrieben ist ein wesentlicher Schwerpunkt der Nephrologie die Organisation, das Management und die postoperative Nachsorge von PatientInnen nach Nierentransplantationen. Dies erfolgt in enger Zusammenarbeit mit der Transplantationschirurgie.

Die Nierentransplantation ist zweifellos die beste Form der Nierenersatztherapie für geeignete PatientInnen und die exzellenten Ergebnisse basieren auf der großen Expertise der Transplant nephrologInnen und führen zu einer kontinuierlichen Ausweitung der Indikationen und Akzeptanzkriterien. In den 74 Dialysestationen in Österreich sind derzeit etwa 800 PatientInnen bei Eurotransplant für eine Leichenspenderniere gelistet.

Durch ein ausgezeichnet organisiertes System ist es möglich, die Mehrzahl der PatientInnen innerhalb der ersten drei Jahre nach Wartelistenanmeldung zu transplantieren. PatientInnen, für die eine Lebendnierenspenderin/ ein Lebendnierenspende zur Verfügung steht, sollten und werden auch präemptiv, d. h. knapp bevor die Dialyse überhaupt gestartet werden muss, transplantiert. Hier besteht jedoch in den nächsten Jahren eine deutliche Optimierungsmöglichkeit, da derzeit weniger als 20 Prozent der PatientInnen in Österreich durch eine Lebendspende versorgt werden. In anderen europäischen Ländern wie zum Beispiel Norwegen, Dänemark, Großbritannien oder Holland liegt diese Rate über 30 Prozent. Selbst in den USA, ohne flächendeckende Gesundheitsversicherung, ist dieser Prozentsatz gleich hoch und global betrachtet liegt er sogar bei 58 Prozent.

Anzahl der Nierentransplantationen pro Million Einwohner:



Quelle: WHO Report, *Global Organ Donation and Transplant Activities* GODT 2017

1. Extrakorporale Therapieverfahren

In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Teilgebiete des Faches Nephrologie noch einmal kurz beschrieben und dabei wird insbesondere auf das hohe Entwicklungspotential eingegangen.

1.1 Chronische Hämodialyse

Jährlich unterziehen sich weltweit ca. 2,6 Millionen Menschen einer Nierenersatztherapie (NET), bis zum Jahr 2030 wird diese Zahl auf 5,4 Millionen ansteigen. Gleichzeitig sterben derzeit etwa 2,3 Millionen Menschen, vor allem in Asien und Afrika, weil aus Kosten- und Infrastrukturgründen keine Dialyse verfügbar ist. Die Mortalität ist bei PatientInnen an der NET noch immer exzessiv hoch und die Lebensqualität deutlich reduziert. Dementsprechend benötigen wir noch effektivere und effizientere Maßnahmen, um die Progression von Nierenerkrankungen zu verhindern. Die NET selbst muss günstiger werden und Neuerungen in der Technik sollen die Lebensquantität und -qualität verbessern.

Die Hämodialyse beruht auf dem Prinzip der Diffusion (zwischen dem Blutkompartiment und dem Dialysat-kreislauf) und der Konvektion (Transport höhermolekularer Substanzen mit dem Flüssigkeitsstrom). Während der konvektive Stofftransport bei der Standarddialyse nur eine geringe Rolle spielt, versucht man ihn (weil höhermolekulare Substanzen für die Erkrankung Urämie zumindest mitverantwortlich sind) mit dem Verfahren der Hämodiafiltration zu steigern. Die Hämodialyse ist ein inzwischen durchaus ausge-reiftes Verfahren, trotzdem sind Innovationen in den nächsten Jahren auf einigen Gebieten zu erwarten und notwendig.

Zukunftsszenarien

1. Individualisierte Therapie

Die Hämodialyse ist in der Welt der Therapie einer chronischen Erkrankung ziemlich einzigartig. Zu-mindest in den Industrienationen wird sie (geräte-seitig) relativ einheitlich durchgeführt und die Zahl der Behandelten ist groß. Die PatientInnen werden entweder in Zentren therapiert oder zumindest von Zentren überwacht. Damit können in Datenbanken viele Parameter gespeichert werden, die mit der Prognose quo ad vitam oder dem Risiko des Auftretens von Komorbiditäten assoziiert werden können. Daher überrascht es nicht, dass über Jahrzehnte die Praxis der Dialysetherapie zunehmend von Laborwerten oder anderen Qualitätsparametern dominiert wurde. Bei der Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Einleitung der Therapie spielt(e) das Ausmaß der Reduktion der glomerulären Filtrationsrate eine entscheidende Rolle. Die Qualität der Dialysebehandlung wird über komplexe Werte evaluiert (Kt/V), in die die Harnstoff-Clearance, die effektive Dialysezeit und der Gesamtkörperwassergehalt einfließen. Zusätzlich bemüht man sich auch andere Parameter, die mit dem Überleben assoziiert sind, zu optimieren (nativer Gefäßzugang besser als zentralvenöser Verweilkatheter, gute Kontrolle des Kalzium-, Phosphat- und PTH-Haushalts, Optimierung des Dialyseendgewichtes, Reduktion des Dialysatnatriums, um die interdialyti-sche Gewichtszunahme zu minimieren, gut eingestell-

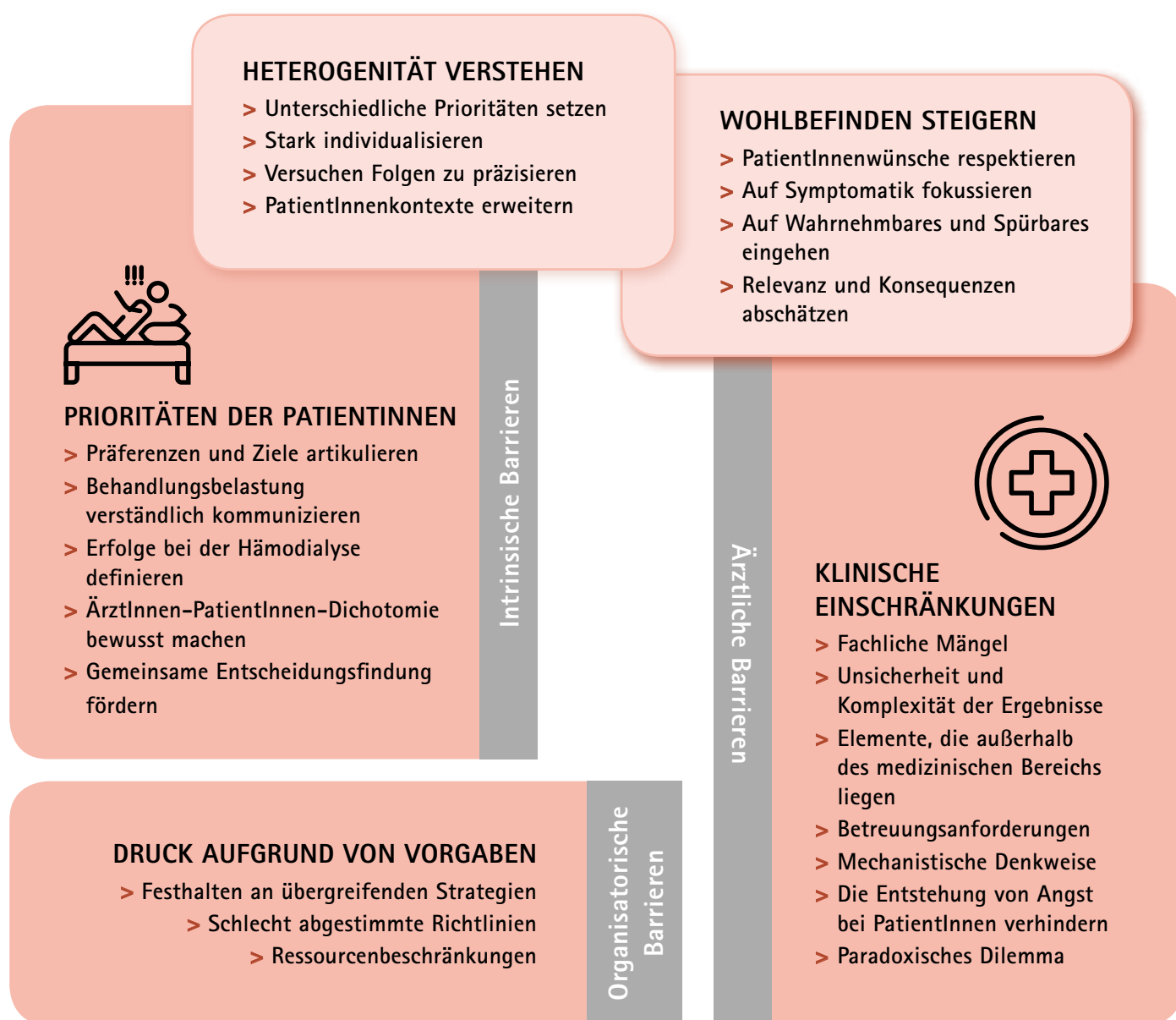
ter Blutdruck, Erreichen eines Zielhämoglobinbereichs etc.). Dieses Bündel an Vorgaben, das von Leitlinien propagiert wird, wird von manchen Kostenträgern inzwischen sogar als Basis für die Refundierung der Dialyse herangezogen. Gute Dialysestationen und NephrologInnen zeichnen sich dadurch aus, dass mög-lichst viele PatientInnen einer Dialysestation diese Vorgaben erreichen. Man darf aber auf der anderen Seite auch nicht vergessen, dass Dialysestationen präzise organisiert werden müssen und individuelle Abweichungen in der Therapie wenig berücksichtigt werden können. Wenn zum Beispiel in Studien vor einer positiven Kalziummassenbilanz bei Verwendung einer hohen Dialysatkalziumkonzentration gewarnt wird, weil die Kalziumzufuhr zur vaskulären Verkalkung beitragen könnte und Leitlinien daraufhin die „optimale“ Dialysatkalziumkonzentration nach unten korrigieren, wird dies wegen einer zentralen Auf-berereitung des Dialysats auf einer gesamten Station umgesetzt. Dabei wird völlig außer Acht gelassen, dass schon Graham 1861 schrieb, dass der Massentransfer durch eine Membran vom Konzentrationsgradienten abhängt und daher bei ein und demselben Dialysatkalzium, eine Patientin/ein Patient mit einer höheren ionisier-ten Serumkalziumkonzentration viel weniger Kalzium zugeführt bekommt, als jemand mit einer niedrigeren

Konzentration im Blut. Das anscheinend so „normierte Verfahren“ der Hämodialyse wird in diesen Fällen völlig ungewollt individualisiert, was unabsehbare Folgen für die Prognose hat. Die organisatorischen Zwänge wirken teilweise angesichts des Qualitätsdogmas manchmal geradezu paradox. Es gibt viele Studien, die beispielsweise zeigen, dass die Mortalität nach dem langen Dialyseintervall am Wochenende höher ist als unter der Woche, jedoch scheint die Organisation des Betriebes mit einer Dialyse jeden zweiten Tag unmöglich.

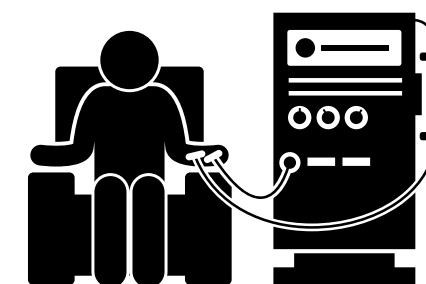
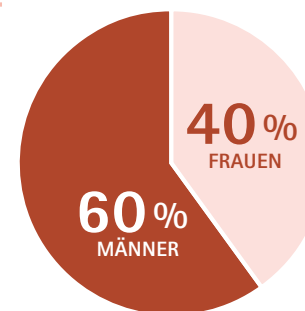
Trotzdem, die „Idealwerte“ für die Maßzahlen wurden aus großen epidemiologischen Studien abgeleitet und haben sicher zur Verbesserung der Dialysetherapie beigetragen. Unabhängig davon zeigte sich in vielen

Umfragen, dass die Lebensqualität an der Dialyse oft als schlecht eingeschätzt wird. Offensichtlich haben ÄrztInnen und PatientInnen (zumindest manchmal) eine sehr verschiedene Sicht, was erreicht werden soll. Insbesondere ist es ein Irrtum zu glauben, dass die Maximierung der Lebensquantität für PatientInnen immer im Vordergrund steht, manchen ist beispielsweise freie Zeit und die Möglichkeit zu Reisen wichtiger. Die Erkenntnis, dass DialysepatientInnen eine heterogene Gruppe darstellen, deren Therapie einen individualisierten Zugang benötigt, ist wahrscheinlich eine der größten Herausforderungen an die Dialysetherapie. Die Zukunft der NephrologInnen als DienstleisterInnen wird darin bestehen, diese PatientInnengruppen voneinander zu unterscheiden und entsprechend zu behandeln.

Diese Grafik visualisiert die Ergebnisse einer Studie zur Implementierung von PatientInnenzentriertheit im Bereich der Hämodialyse. Dazu wurden 58 NephrologInnen aus neun Ländern befragt.



Weltweit sind mehr Männer in Dialysetherapie als Frauen. In Österreich beträgt das Verhältnis seit 2013 zwischen Männern und Frauen 60/40 Prozent.



Quelle: USRDS Coordinating Center

Seit den 1980er Jahren existiert die von Kjellstrand formulierte These einer Ungleichbehandlung von Männern und Frauen beim Beginn der Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation).

Epidemiologische Daten zeigen eindeutig, dass Frauen gleich häufig oder sogar öfter als Männer an einer chronischen Nierenerkrankung leiden. An der NET aber sind Männer mit 60 Prozent häufiger vertreten (ein sehr ähnliches Ungleichgewicht gibt es zwischen Afroamerikanern und Kaukasiern in den USA). Die genauen Ursachen für diese Imbalance sind trotz langjähriger Forschungstätigkeit immer noch nicht klar. Auf der einen Seite steht die Hypothese einer Diskriminierung gegen Frauen, bzw. dass psychosozio-ökonomische Faktoren eine Rolle spielen und

dass Frauen, bevor sie mit der Dialysetherapie beginnen können, an den Folgen einer Nierenerkrankung oder an den Folgen inadäquat behandelter kardiovaskulärer Erkrankungen versterben. Diese Annahme wird durch Ergebnisse einer Meta-Analyse des *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium* bei zwei Millionen Menschen aus der Allgemeinbevölkerung unterstützt. Blickt man auf die Geschichte der Hämodialysetherapie zurück, fällt auf, dass schon unter den ersten 13 DialysepatientInnen, die von einer Kommission ausgesucht und in England zur Dialysebehandlung zugelassen wurden („lucky thirteen“), 11 Männer waren. In Österreich ist zumindest seit 2013 das Verhältnis zwischen Männern und Frauen stabil bei 60/40 Prozent. Wir erwarten uns von einer Nephrologie der Zukunft, dass diese Frage beantwortet wird.

2. Gefäßzugänge

Ohne funktionierenden Dialysezugang ist eine Hämodialyse nicht möglich und leider ist die Komplikationsrate in diesem Bereich noch immer hoch. Damit verbunden ist ein hohes medizinisches Risiko (inadäquate Dialyse bis hin zur Unmöglichkeit noch eine Hämodialyse durchzuführen), aber auch ein enormer Stress für die PatientInnen de facto bei jeder Punktion. Wegen einer erhöhten Infektion- und Dysfunktionsrate, sind zentralvenöse Zugänge nur zweite Wahl, präferiert wird eine sogenannte native Fistel. Klassischerweise wird diese durch eine operative Verbindung zwischen einer Arterie und einer Vene angelegt und kann nach einer Reifezeit von 3–6 Wochen verwendet werden. Inzwischen wurden minimalinvasive Techniken entwickelt, die bei geeigneter Gefäßmorphologie einen chirurgischen Eingriff ersetzen. Bei diesen Techniken werden dünne, magnetische Katheter in zwei eng benachbarte Gefäße (eine Arterie und eine Vene) eingeführt. Durch die magnetische Anziehung der Katheter nähern sich diese, bis sie sich schlussendlich berühren; über einen elektrischen Impuls wird dann eine Verbindung hergestellt und damit ein arteriovenöser Shunt geschaffen. Die ersten großen Studien aus Kanada zeigen vielversprechende Daten.

Oft ist es möglich, über eine lange Zeit mit nativen Arterien bzw. Venen der Patientin/des Patienten das Auslangen zu finden. Trotzdem gibt es Menschen, bei denen dies nicht mehr möglich ist (Out-of-vein-Syndrom). Im Bioreaktor gezüchtete menschliche Blutgefäße können hier eine Alternative sein. Wurden ursprünglich tierische Ausgangsmaterialien (wie glatte Gefäßmuskelzellen von Schweinen) verwendet, versucht man nun funktionell hochwertige Gefäße aus Arterien von jüngeren LeichenspenderInnen herzustellen. Diese arteriellen „Grafts“ werden mit Hilfe von Detergenzien und Salzen komplett von Zellen befreit und werden daher vom Immunsystem nicht mehr als fremd erkannt. Nach einer Implantation wachsen Zellen der Empfängerin/des Empfängers ein. Eine erste prospektive multizentrische Phase-II-Studie und eine multizentrische randomisierte open-label Phase-II-Studie wurde bereits begonnen.

3. Biosensorgesteuerte Dialyse

Moderne Dialysemaschinen sind mit Feedback-Schleifen ausgestattet, diese überwachen und steuern die Therapie. Die kontinuierlichen Messungen von Elektrolyten, der Ultrafiltration, der Temperatur und des Blutdrucks steuern das Dialysegerät und passen die Abläufe an die momentanen Bedürfnisse der PatientInnen an. Bei einem plötzlichen Blutdruckabfall wird die Liege zum Beispiel automatisch in eine Schocklagerung gebracht. Die Integration weiterer, durch das Dialysegerät erhobener Daten, wird eine

zunehmende Personalisierung der Nierenersatztherapie ermöglichen. „Sense more and solve more“ ist das Schlagwort für *pervasive sensing*, die Erfassung eines Maximums gesundheitsrelevanter Daten (Hämodynamik, Elektrolyte, Wasserhaushalt, Bewegung, ...). Durch Dialysegeräte, mobile Apps, an der Bekleidung befestigte Sensoren oder das Einbinden sozialer Netzwerke, kann in Zukunft die Dialysebehandlung verbessert werden.

4. Die tragbare Niere

Ein grundlegendes Problem der konventionellen Hämodialyse ist ihr zyklischer Charakter (z. B. drei mal pro Woche/vier Stunden). Diese Art der Entgiftung ist nicht physiologisch, aber dem Umstand geschuldet, dass die Therapie ein Kompromiss zwischen der Lebensqualität der PatientInnen und der zumindest

theoretisch maximal erreichbaren Nierenersatztherapie-Dosis ist (dies wäre die Behandlung über 24 Stunden sieben Tage pro Woche). Die tragbare künstliche Niere (*wearable kidney*) ist hier eine Möglichkeit der Weiterentwicklung.

Die großen Herausforderungen bei der Weiterentwicklung der tragbaren künstlichen Niere sind unter anderem die Regenerierung des Dialysats (bei Hämodialyse mit Diffusion) sowie der kontinuierlich notwendige Gefäßzugang. Trotzdem ist es vorstellbar, dass in einigen Jahren Dialysezentren nur mehr für unselbstständige PatientInnen mit vielen Begleiterkrankungen benötigt werden und hoffentlich ein Großteil der mobilen PatientInnen die Nierenersatztherapie zu Hause durchführen können.



5. Nierenfunktion ist mehr als glomeruläre Filtration

Die derzeitigen Dialyseverfahren versuchen vor allem die glomerulären Aspekte der Toxin-Elimination über das Prinzip der Diffusion und Konvektion zu kopieren. Tubuläre Funktionen werden nur teilweise ersetzt. Zwar werden auch der Flüssigkeits-, Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushalt korrigiert, andere wichtige tubuläre Funktionen wie z. B. die tubuläre Sekretion, aber auch Reabsorption von bestimmten Metaboliten

können (noch) nicht übernommen werden. Derzeit laufende Versuche eine bessere Entgiftung z. B. von Protein gebundenen Urämie-Toxinen durch den zusätzlichen Einbau von Adsorber-Systemen (z. B. Albumin) zu erreichen, sind erste Ansätze dafür, letztendlich auch die tubulären Aspekte der Nierenfunktion zu ersetzen.

6. „ReBuilding a Kidney“

Nieren-Organoid sind nephronartige Vorläuferstrukturen, welche unter anderem nach einer speziellen Umprogrammierung (Induzierung) von z. B. embryonalen oder humanen pluripotenten Stammzellen gebildet werden können. Je nach Ansatz enthalten sie tubuläre Strukturen oder (frühe und späte) Podozyten. In einigen Modellen können teilweise auch schon fast glomeruläre d. h. Kapillaren enthaltende Gebilde generiert werden. Die komplette Erstellung einer

sogenannten *Kidney in a Dish* oder sogar eine für die Transplantation fähige, gezüchtete Niere, liegt nach dem derzeitigen Stand der Forschung noch außer Reichweite. Herausforderungen hier sind vor allem die Vaskularisierung der Organoid bis zum Erreichen einer funktionell hochwertigen Nephroneneinheit und die vollständige Differenzierung. Unerreichbar ist dieses Ziel jedoch nicht.



1.2 Hämofiltration als besonderes Nierenersatzverfahren

Während die Hämodialyse vor allem in der Therapie des chronischen Nierenversagens eingesetzt wird, ist die primäre Domäne der Hämofiltration (Abfiltrieren von Plasmawasser mit Substitution) die Behandlung des akuten Nierenversagens (ANV oder acute kidney injury, AKI), einer plötzlichen, potentiell aber reversiblen Reduktion der Elimination von Toxinen und/oder der Harnmenge.

Bei einem schweren akuten Nierenversagen kann eine extrakorporale Nierenersatztherapie notwendig werden. Prinzipiell wäre auch die Hämodialyse dazu geeignet, allerdings ist ihr intermittierender Charakter vor allem bei schwerer kranken PatientInnen (Sepsis, schwere Myokardiopathien, postoperatives



akutes Nierenversagen etc.) problematisch und unter anderem mit einer erhöhten hämodynamischen Instabilität verbunden, die die PatientInnen noch mehr gefährdet. In diesen Fällen ist es angezeigt auf eine kontinuierliche Form der NET (Nierenersatztherapie) wie die Hämofiltration zurückzugreifen. Diese Methode, die in der englischen Fachliteratur als *continuous renal replacement therapy (CRRT)* bezeichnet wird, kann für mehrere Tage ununterbrochen durchgeführt werden und ermöglicht damit eine optimale Steuerung der Entgiftung und der Volumenbilanz. Ein wesentlicher Unterschied zur Hämodialyse ist, dass (oft) kein Dialysatkreislauf mitgeführt wird und die Elimination

von Toxinen ausschließlich über Konvektion erfolgt. Pro Stunde entfernt ein Hämofiltrationsgerät typischerweise circa 1,5–2,5 Liter Plasmawasser, welches dann kontinuierlich durch eine gepufferte, pyrogenfreie Elektrolytlösung (Substitutat) ersetzt wird. Um auch eiweißgebundene Toxine (wie z. B. Medikamente) entfernen zu können, kombiniert man die Hämofiltration auch mit anderen Verfahren (z. B. einer Hämo-perfusion). Moderne Hämofiltrationsgeräte können in verschiedenen Behandlungseinstellungen (CVVH = kontinuierliche venovenöse Hämofiltration mit prä/post Dilution, CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse, CVVHDF = kontinuierliche venovenöse Hämo-diafiltration mit Prä/Postdilution) den Bedürfnissen der PatientInnen angepasst werden, je nachdem, ob in erster Linie Flüssigkeit entfernt werden soll, oder ob die Entgiftung im Vordergrund steht.

Die Antikoagulation bei der Hämofiltration, die bei allen länger andauernden extrakorporalen Verfahren durchgeführt werden muss, kann durch eine systemische Antikoagulation mit nieder- oder hochmolekularem Heparin erfolgen oder mittels Zitrat. Dieses wird vor der Filtrationsmembran dem Blut beigemischt und bindet Kalzium. Damit ermöglicht man eine regionale Antikoagulation, da die normale Blutgerinnung nach dem Dialysator durch Zugabe von Kalzium wieder hergestellt wird. Diese Form der Gerinnungshemmung wird vor allem bei PatientInnen mit Blutungen, Blutungsneigung und vor bzw. nach Operationen favorisiert.

Zukunftsszenarium

Die Fortschritte der Hämofiltration und deren Modifikationen haben dieses Verfahren in den letzten Jahrzehnten zum Goldstandard der Therapie für kritisch kranke, kreislaufinstabile PatientInnen mit akutem Nierenversagen gemacht. Dies wird wohl auch eine absehbare Zeit so bleiben. Trotzdem werden verbesserte Monitoringsysteme mit Feedback-Funktion, neue Algorithmen zur Vermeidung von Behandlungsunter-

brechungen, eine Reduktion des benötigten extrakorporalen Blutvolumens, eine bessere Mobilität und Größe der Hämofiltrationsgeräte sowie die Weiterentwicklung von biokompatiblen Materialien die Zukunft bestimmen. Darüber hinaus ist es notwendig, genauer zu untersuchen, ab wann eine Hämofiltration begonnen werden und wie lange und mit welcher Intensität sie durchgeführt werden muss.

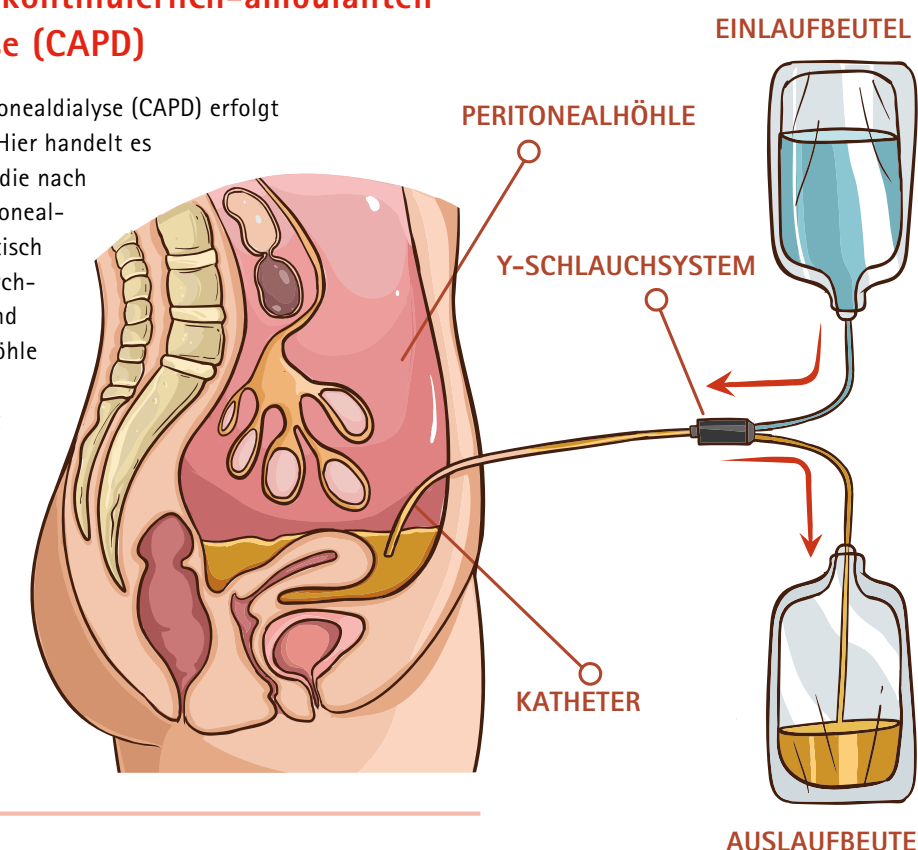
1.3 Peritonealdialyse (CAPD)

Bei der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD) werden 1,5 bis 2,5 Liter Peritonealdialysatlösung drei- bis fünfmal täglich im Austausch über einen in Lokalanästhesie oder Vollnarkose implantierten Katheter in die Peritonealhöhle instilliert. Die Peritonealdialyseflüssigkeit enthält ein osmotisches Agens (z. B. Glukose), um durch den Aufbau eines osmotischen Gradienten einen Flüssigkeitsentzug aus den peritonealen Kapillaren in die Peritonealhöhle zu ermöglichen. Das Ausmaß der peritonealen Ultrafiltration ist dabei von der Glukosekonzentration der Dialysatlösung abhängig, welche individuell den Bedürfnissen der Patientin/des Patienten angepasst werden kann. Die Elimination der Urämietoxine erfolgt

durch Diffusion und in geringerem Ausmaß auch durch konvektiven Transport aus den peritonealen Kapillaren in das Dialysat in der Peritonealhöhle. Für den Dialysatwechsel werden Doppelbeutelssysteme, Y-Schlauchsystem mit Einlauf- und Auslaufbeutel verwendet, die an den Katheter konnektiert und nach Beendigung des Dialysatauslaufes und der Füllung der Peritonealhöhle mit frischer Dialysatlösung wieder diskonnektiert werden. Nach entsprechender Einschulung können die PatientInnen diese Therapie selbstständig zu Hause durchführen. Eine ambulante Kontrolle ist etwa alle vier Wochen notwendig. Für funktionell eingeschränkte PatientInnen mit Sehbehinderung werden auch entsprechende Wechselhilfen angeboten.

Das Prinzip der kontinuierlich-ambulanten Peritonealdialyse (CAPD)

Die automatisierte Peritonealdialyse (CAPD) erfolgt mit Hilfe eines Cyclers. Hier handelt es sich um eine Maschine, die nach Konnektion an den Peritonealdialysekatheter automatisch den Dialysatwechsel durchführt. Der Cycler füllt und entleert die Peritonealhöhle in einem Rhythmus der zu Beginn programmiert werden kann. Dies kann zum Beispiel auch während der Nachtstunden durchgeführt werden.



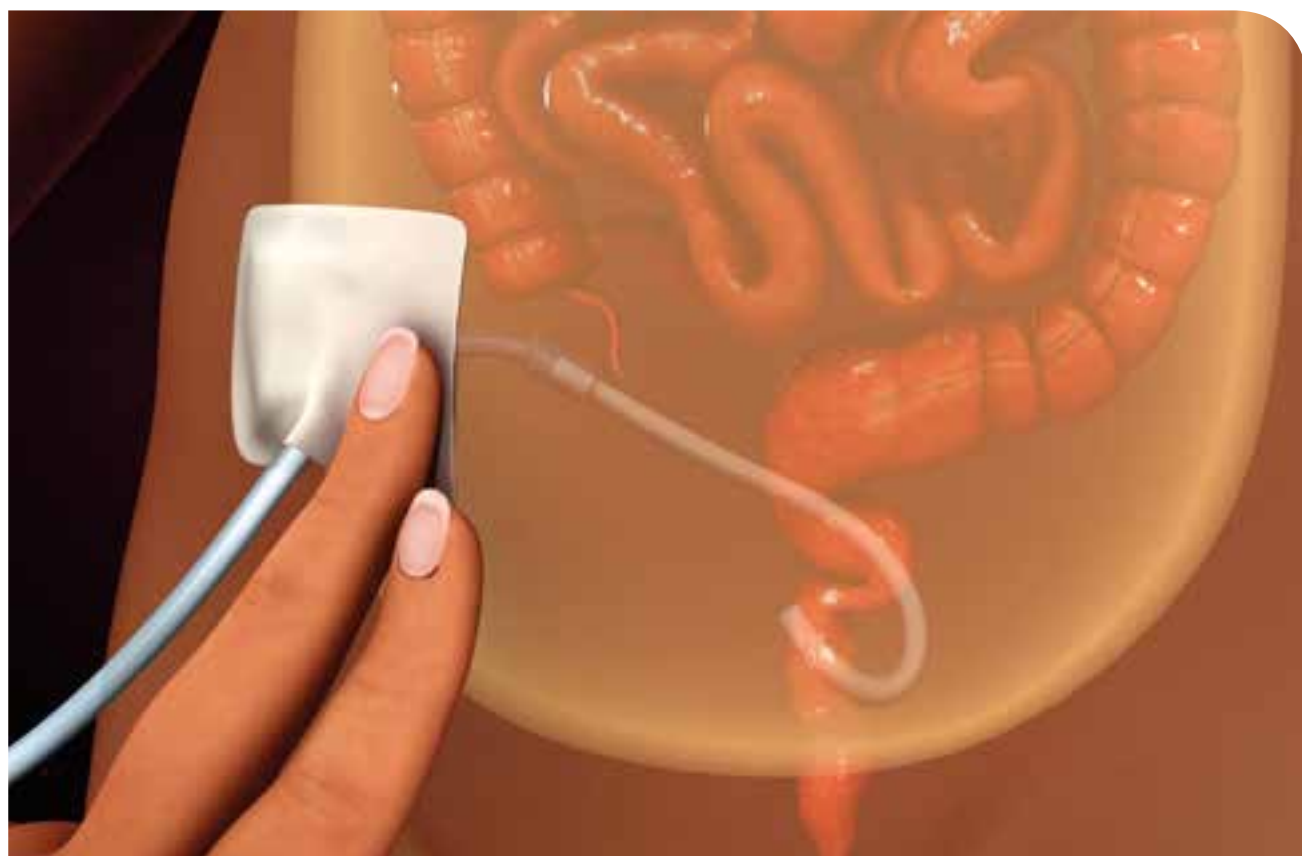
Schematische Darstellung eines Cyclers

Diese Form der Peritonealdialyse können PatientInnen üblicherweise selbstständig nach entsprechender Einschulung zu Hause durchführen. Für PatientInnen, die aufgrund funktioneller oder kognitiver Einschränkungen die Behandlung nicht zu Hause durchführen können, steht noch die intermittierende Peritonealdialyse (IPD) zur Verfügung. Sie wird meistens dreimal pro Woche im Zentrum durchgeführt. Die Effektivität der IPD ist allerdings geringer als jene der anderen Verfahren.

Neben der größeren Unabhängigkeit von einem Zentrum, bietet die Peritonealdialyse noch einige andere Vorteile gegenüber der Hämodialyse. Darüber hinaus eignet sich die Peritonealdialyse zur Therapie bei Volumenüberladungen (schwere Herzinsuffizienz oder therapierefraktärer Aszites).

Vorteile der Peritonealdialyse

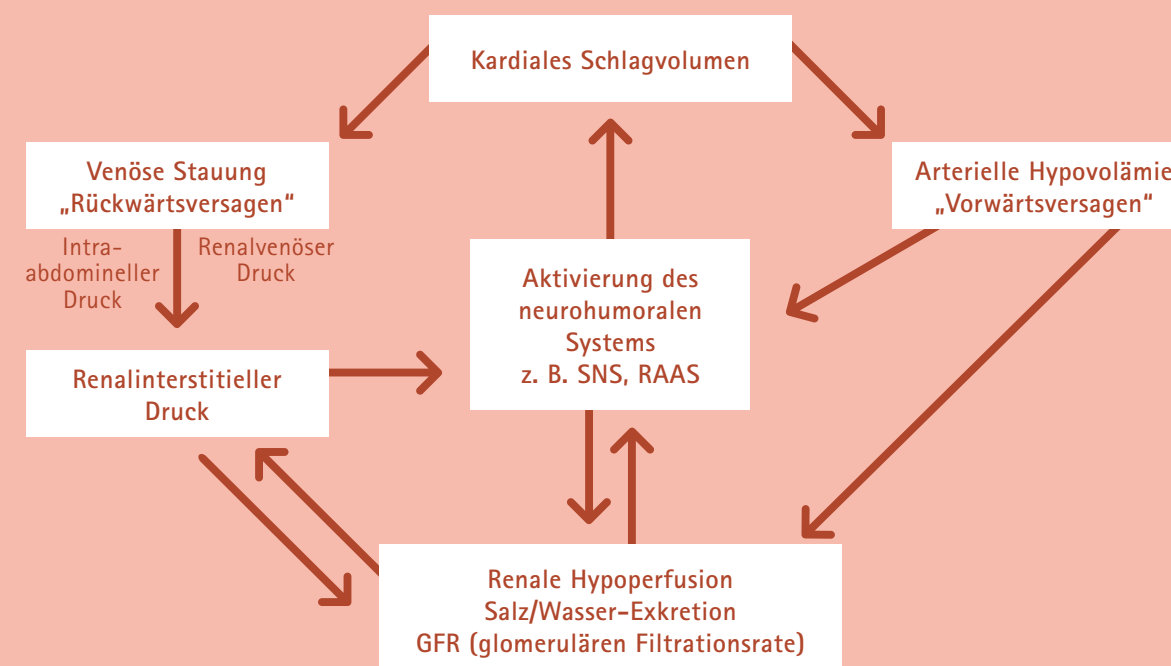
- KONTINUIERLICHE ULTRAFILTRATION – ZU HAUSE MÖGLICH**
 eine kontinuierliche Volumen- und Elektrolyt-kontrolle und eine damit verbundene größere hämodynamische Stabilität
- GERINGERE INFEKTIONSGEFAHR ALS MIT ZENTRALVENENKATHETER**
 Es besteht zwar das potentielle Risiko einer periton-eladialyseoassoziierten Infektion (katheterassoziierte Infektion, Peritonitis), vor allem bei bestimmten PatientInnengruppen (ältere Menschen, Menschen mit Herzinsuffizienz etc.), jedoch ist dieses Risiko geringer als jenes einer Sepsis, die durch einen zentralvenösen Katheter bedingt wird. Dieser wäre aber gerade in diesen Fällen oft der einzige Zugang für eine chronische Hämodialyse, da ein Shunt wegen der zusätzlichen kardialen Belastung nicht toleriert werden würde.
- ASZITES SEHR LEICHT MOBILISIERBAR**
 Die Mobilisation eines Aszites ist mittels der Peri-tonealdialyse wesentlich einfacher als durch eine Hämodialyse. Eine kontinuierliche Hämodialyse oder Hämofiltration ist wiederum nur temporär auf der Intensivstation durchführbar.
- KEIN SHUNT NOTWENIG**
- GERINGE HYPERKALIÄMIEGEFAHR**
 Die Dialyselösung für die Peritonealdialyse ist kalium-frei. Somit ist die Gefahr einer Hyperkaliämie sehr gering und herzinsuffizienzwirksame Medikamente wie z. B. Spironolacton oder ACE-Hemmer können leichter eingesetzt und adäquater dosiert werden.
- SCHONENDER, KONTINUIERLICHER FLÜSSIGKEITSENTZUG**



Zukunftsszenarium

Zirka ein Prozent aller Menschen über 60 Jahre sind wegen einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz wiederholt hospitalisiert, bei den über 80-Jährigen etwa 10 Prozent. Die absolute Zahl der Betroffenen wird in den nächsten Jahrzehnten mit Zunahme der Lebenserwartung massiv steigen. Damit wird auch jene Gruppe wachsen, die mit medikamentöser Therapie nur mehr insuffizient behandelt werden kann. Dabei spielt eine begleitende Nierenfunktionseinschränkung, die bei etwa 60 Prozent der herzinsuffizienten PatientInnen auftritt, eine wichtige Rolle. Dieses „kardiorenale

Syndrom“ wird nicht nur durch das „Vorwärtsversagen“ (eingeschränkte linksventrikuläre Auswurfleistung mit reduzierter Nierenperfusion und Aktivierung entsprechender gegenregulatorischer Mechanismen, wie z. B. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), sympathisches Nervensystem (SNS)) verursacht, auch das „Rückwärtsversagen“ (venöse Stauung und Erhöhung des renalvenösen Druckes) spielt eine wichtige Rolle. Die Folge ist die zunehmende Nierenfunktionseinschränkung, Diuretikaresistenz, Salz- und Wasserretention und oft auch Aszites.



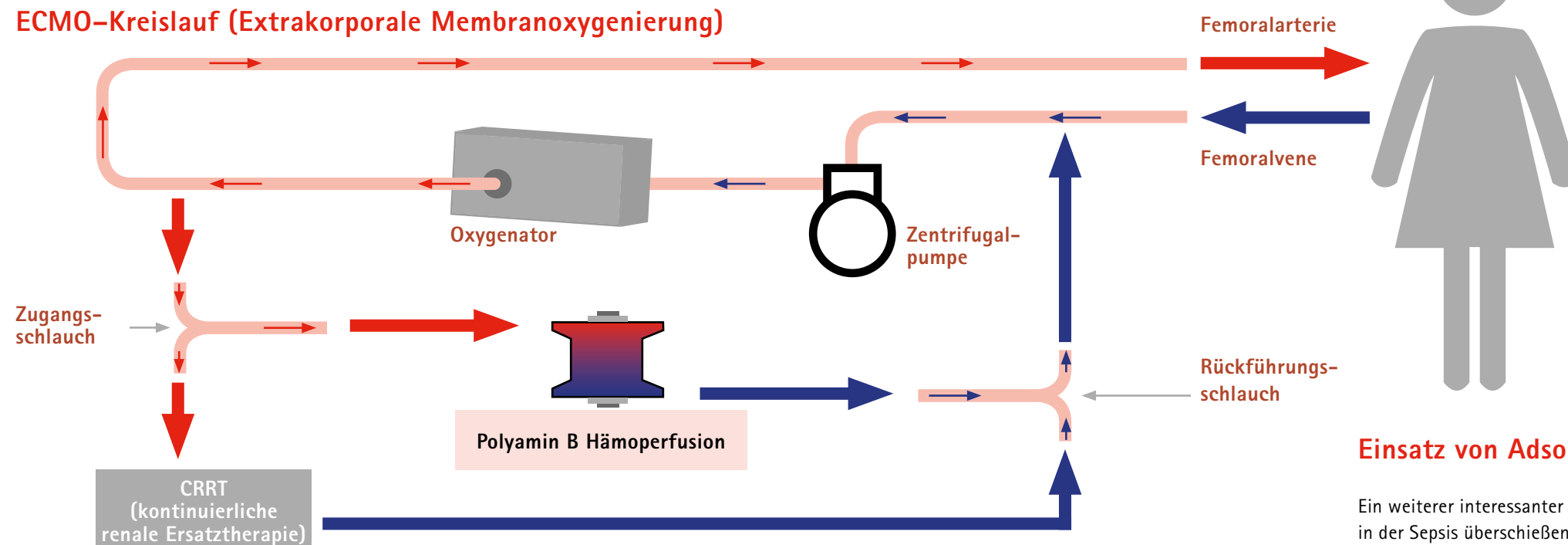
Pathophysiologie des kardiorenalen Syndroms

Bei etwa vierzig Prozent der, wegen einer Dekompensation der Herzinsuffizienz stationär aufgenommenen PatientInnen besteht eine (wenn auch mildere) Form der Überwässerung. 30 Prozent dieser PatientInnen müssen innerhalb von drei Monaten abermals stationär aufgenommen werden. Das hat zur Folge, dass die Mortalität, wie auch die Kosten deutlich ansteigen und die Lebensqualität sinkt. Um eine Optimierung des Salz- und Flüssigkeits-haushalts sowie der medikamentösen Therapie zu erreichen, sollte eine Kooperation zwischen Kardiologie und Nephrologie bei PatientInnen mit schwerer Herzinsuffizienz schon sehr früh beginnen. Bei medikamentöser Therapieresistenz kann die Nephrologie tatsächlich entscheidende Impulse geben. Eine therapeutische Möglichkeit ist die extrakorporale Ultrafiltration (Aquapherese), bei der primär der Salz-

und Wasserentzug aus dem Blut im Vordergrund steht. Die Entnahme des Blutes und die Rückführung in den Körper nach der Flüssigkeitselimination ist zumindest bei einem Teil der PatientInnen über periphere Venen möglich. Für die Aquapherese stehen relativ kleine, teilweise auch tragbare Geräte zur Verfügung. Da diese Entwässerung vollkommen unabhängig von der medikamentösen Therapie stattfindet, kann damit auch eine Rekompensation bei herzinsuffizienten PatientInnen mit Diuretikaresistenz erreicht werden. Natürlich eignet sich auch die Hämodialyse bzw. die Hämofiltration für diese PatientInnen. Eine besondere Rolle kommt der Peritonealdialyse zu. Sie ermöglicht den PatientInnen das „Heimverfahren“ – wiederholte stationäre Aufnahmen können vermieden werden. PatientInnen sind dadurch weitgehend unabhängig und können so ein besseres Leben führen.

1.4 Hämo-perfusion 2.0

ECMO-Kreislauf (Extracorporale Membranoxygenierung)



Schematischer Aufbau eines Schaltkreises zur Integration einer Hämo-perfusion mittels Polymyxin B im intensivmedizinischen Setting bei gleichzeitigem Membranoxygenierungs- und Nierenersatzverfahren.

Einsatz von Adsorber

Ein weiterer interessanter Ansatz ist die Möglichkeit, in der Sepsis überschießend produzierte, körpereigene schädliche Entzündungsmediatoren (Zytokine, Chemokine, Anaphylatoxine etc.) mittels HP zu entfernen. Dabei werden Adsorber eingesetzt, die mit winzigen *Beads* aus porösem Polymer gefüllt sind, die durch ihre Struktur ein breites Spektrum von Entzündungsmediatoren binden. Erste randomisierte Studien deuten

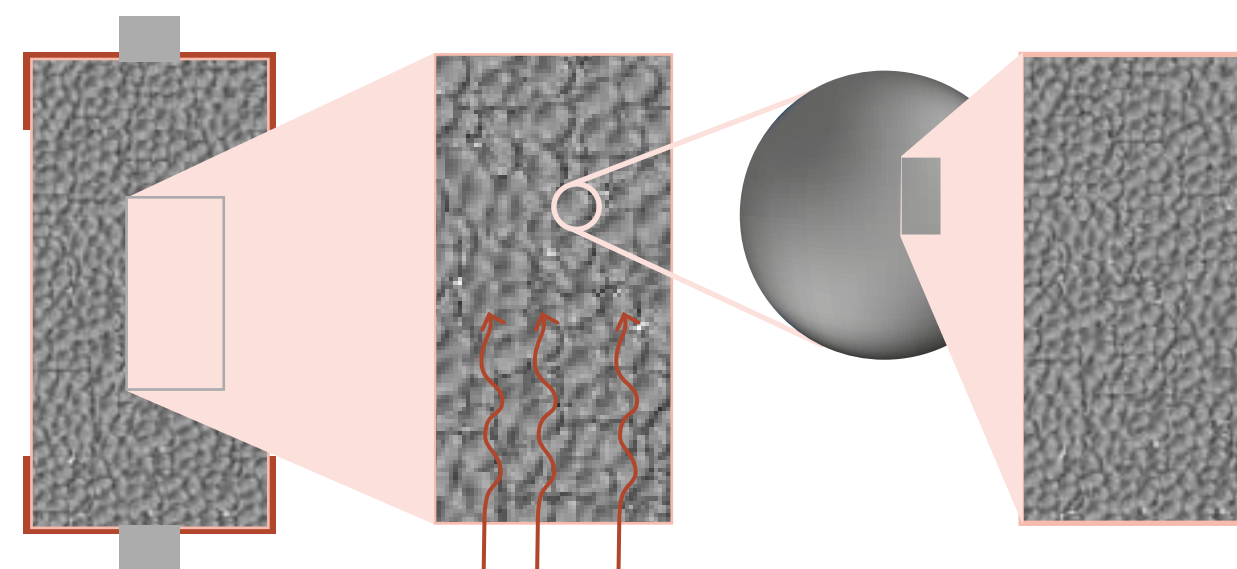
darauf hin, dass sich durch den Einsatz solcher Adsorber eine Verbesserung der Hämodynamik und der Organfunktion in kritisch kranken, septischen PatientInnen erzielen lassen kann. Sollten sich diese Ergebnisse weiter bestätigen lassen, könnte in naher Zukunft eine weitere Therapieoption für die Sepsis zur Verfügung stehen, die seitens der Nephrologie angeboten werden kann.

Die Hämo-perfusion (HP) ist ein bereits seit den siebziger Jahren bekanntes Verfahren zur Elimination von Toxinen, das gerade eine Renaissance erlebt und in Zukunft im klinischen Alltag der Nephrologie eine wichtige Rolle spielen wird. Neben den klassischen Indikationen wie Medikamentenvergiftungen könnten vor allem Verfahren zur CO₂- und Endotoxin-elimination ein breites Einsatzgebiet in der Intensivmedizin haben und damit die Bedeutung der Nephrologie in diesem Fachgebiet untermauern.

Bei der klassischen Hämo-perfusion wird das Blut der intoxikierten PatientInnen durch eine Säule mit adsorptiven Eigenschaften (Adsorber), meist Aktivkohle oder Austauscherharze gepumpt, um die toxischen Substanzen zu entfernen. Dabei werden insbesondere mittlere Moleküle eliminiert, die früher bei einer konventionellen Hämodialyse (HD) nur schwer entfernt werden konnten. In den letzten Jahren wurde allerdings durch Einführung neuer Dialysemembranen (High-Flux-Dialysatoren, *medium* und *high cut-off* Membranen) die klassische Hämo-perfusion zur Behandlung von Arzneimittel- oder Chemikalienintoxikationen ersetzt. Somit konnte die *Clearance* (Eliminationsrate) für viele Gifte vergrößert werden und gleichzeitig konnten auch teilweise proteingebundene Toxine entfernt werden. So hat die Hämo-perfusion eine Grad 1 Empfehlung der *Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup* (extrip-workgroup.org) zur Behandlung von Intoxikationen einer großen Anzahl in der Klinik aktuell breit angewendeter Medikamente wie z. B. Salizilaten, Theophyllin, Lithium, Phenytoin und Valproinsäure aber auch von Metallen oder Alkoholen, die zu Intoxikationen führen.

Neben der klassischen Hämo-perfusion zur Elimination von Arzneimittel- oder Chemikalienintoxikationen wurde in den letzten Jahren ein neuer Indikationsbereich für die Hämo-perfusion in der Intensivmedizin geschaffen. Hier sind vor allem Verfahren zur CO₂- und Endotoxinelimination zu nennen. Bei der Endotoxinelimination werden Adsorber eingesetzt, die mit Stoffen beschichtet sind, die bakterielle (z. B. Lipopolysaccharide, LPS) oder körpereigene (z. B. Cytokine wie IL-6) Toxine binden. So wurde z. B. in einer rezenten Metaanalyse eine Mortalitätsreduktion bei PatientInnen mit schwerer Sepsis und septischem Schock gezeigt, die mit Polymyxin B beschichteten Adsorbent behandelt wurden. Polymyxin B ist ein gegen Gram-negative Bakterien antibiotisch wirksames Protein, das unter anderem LPS binden und neutralisieren kann. Der Polymyxin-B-Adsorber kann dabei parallel zu bestehenden extracorporalen Membranoxygenierungs- oder Nierenersatzverfahren geschaltet werden. Die Ergebnisse sind klinisch von größter Bedeutung, da in den letzten Jahrzehnten kaum neue therapeutische Möglichkeiten etabliert wurden, um die Mortalität bei Sepsis zu senken.

Diese Abbildung zeigt den Querschnitt eines Adsorbers für Endotoxine. Der Adsorber ist mit winzigen *Beads* aus porösem Polymer gefüllt, die eine Gesamtoberfläche von mehr als 40.000 Quadratmetern (> 4 Fußballfelder) ergeben. Dabei können hauptsächlich hydrophobe (wasserunlösliche) Moleküle bis zu einer Größe von 55 kDa entfernt werden.

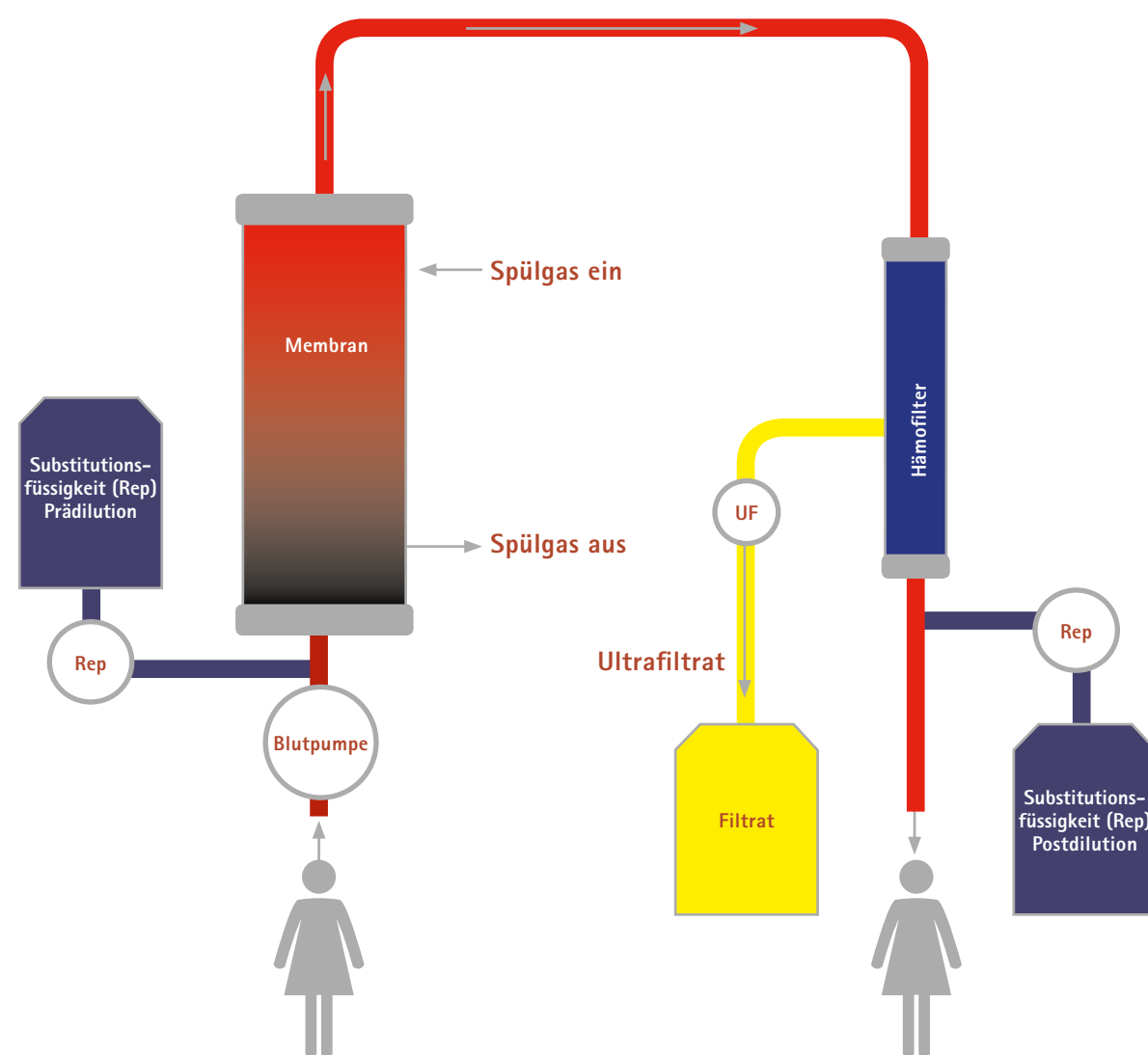


Extrakorporale Kohlendioxidentfernung

Eine weitere Neuerung auf dem Gebiet der Hämo-perfusion (HP) ist die Ausweitung der Indikation zur extrakorporalen Kohlendioxidentfernung (ECCO₂R) bei IntensivpatientInnen mit Lungenversagen. Eliminiert die Lunge im Rahmen einer Funktionseinschränkung nicht genügend CO₂ kann dies zu einer toxischen Störung des Säure-Basenhaushalts (respiratorische Azidose) führen, wenn die Niere nicht ausreichend durch Bikarbonatregeneration gegensteuert. ECCO₂R ist eine Therapie, bei der über einen extrakorporalen Kreislauf CO₂ aus dem Blut der PatientInnen entfernt wird. Somit kann ECCO₂R bei PatientInnen eine erhöhte CO₂-Konzentration im Blut und eine damit verbundene Störung des Säure-Basenhaushalts behandeln. Interessanterweise wurde ECCO₂R kürzlich mit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie zur spezifischen

kombinierten Lungen-Nieren-Unterstützung gekoppelt (siehe Grafik unten). Die Ergebnisse aus den ersten experimentellen und klinischen Anwendungen sind ermutigend. Sollten sich diese in einem randomisierten und kontrollierten Studiendesign bestätigen lassen, kann ein System mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie und ECCO₂R als Mehrorganunterstützungsplattform entwickelt werden, das als Routineinstrument in der Intensivmedizin eingesetzt werden kann. Die Nephrologie rückt damit von der Versorgung des reinen Nierenversagens ins Zentrum der Behandlung des Mehrorganversagens. Es ist anzunehmen, dass die HP in Zukunft eine wichtige Rolle in der Intensivmedizin spielen wird und damit die Nephrologie zur zentralen Fachrichtung innerhalb der Betreuung kritisch kranker PatientInnen wird.

Schematischer Aufbau einer Kombination aus Nierenersatzverfahren und extrakorporaler CO₂-Elimination. Das Blut kommt dabei mit einer Membran in Kontakt, an deren Gegenseite ein Gasmisch fließt. Durch ein Druckgefälle kommt es zu einer CO₂-Elimination. Anschließend wird das Blut einer herkömmlichen Hämodiafiltration zugeführt.



1.5 Plasmaseparation

Extrakorporale Verfahren in der Nephrologie beinhalten neben Hämodialyse, Hämo-filtration, Hämodiafiltration auch den Plasmaaustausch nach Plasmaseparation und die Immunapherese mit Immunadsorption sowie Lipidadsorption. Allen Verfahren gemeinsam ist die Entfernung von Blutbestandteilen, was zumeist einen hohen medizinischen Aufwand erfordert, so dass intensivmedizinische Bedingungen unabdingbar sind. Beim Plasmaaustausch und der Plasmapherese können als Blutzugang periphere Armvenen verwendet werden, wobei nach dem venovenösen Prinzip über eine Unterarmvene das Blut entnommen und anschließend mit Hilfe einer Blutpumpe über eine zweite Punktionsnadel – vorzugsweise am kontralateralen Arm – das ausgetauschte bzw. das gereinigte Plasma gemeinsam mit den zellulären Blutbestandteilen rückgeführt wird.

1.5.1 Plasmaaustausch

Beim Plasmaaustausch (PA) werden in einem kontinuierlichen Verfahren große Plasmamengen (2–5 Liter pro mehrstündiger Behandlung) aus der Zirkulation der PatientInnen entfernt und durch *Fresh Frozen Plasma* (FFP) oder konservierte Plasmaproteinlösungen ersetzt. Es können aber auch Substitutionslösungen wie 5-prozentige Humanalbumin-Lösungen oder Kombinationen aus FFP und Humanalbumin verwendet werden. Bei jedem Plasmaaustausch werden die korpuskulären Blutbestandteile mittels Zentrifugation vom Plasma getrennt. Die bisherigen Indikationen reichen vom hämolytisch-urämischem Syndrom (eine Erkrankung die vor Jahren in Deutschland durch kontaminierte Lebensmittel eine medizinische Notsituation mit hunderten von gleichzeitig notwendigen PA-Behandlungen zur Folge hatte), bis zu vielen Autoimmuner-

krankungen, die neben dem Nierenversagen auch zu Lungenblutungen führen können. Es werden mit dieser Therapieform Erkrankungen aus unterschiedlichen medizinischen Gebieten wie Neurologie, Rheumatologie, oder Hämatonkologie abgedeckt und sie stellt somit eine zentrale Therapieform im Rahmen der Tertiärversorgungsstruktur dar.

Bei massiven Hypertriglyzeridämien mit Triglyzeridwerten über 1000 mg/dl kann eine triglyzeridassoziierte Pankreatitis auftreten, da zirkulierende Triglyzeride laufend zu einer Schädigung des Pankreasgewebes führen. Wenn durch konservative Therapieansätze keine ausreichende Heilung erzielt werden kann, kommt der Plasmaaustausch zum Einsatz, da durch einen einzelnen Plasmaaustausch die Triglyzeride um mehr als 50 Prozent gesenkt werden können.

1.5.2 Immunapherese/Immunadsorption

Basierend auf den Erfahrungen mit der Plasmaaustausch-Behandlung wurde kontinuierlich nach Möglichkeiten gesucht, pathogene Substanzen spezifisch aus dem Blut zu entfernen, ohne dass eine begleitende Substitution von Plasma bzw. kolloidalen Lösungen erforderlich ist. Dadurch sollten wesentlich größere Plasmavolumina im extrakorporalen Kreislauf therapierbar und wesentlich drastischere Absenkungsraten der IgG- bzw. Auto-AK-Spiegel (als Auslöser für verschiedene Autoimmunerkrankungen) möglich sein. In den letzten 25 Jahren wurden auch Apheresetechnologien entwickelt, die spezifisch in der Therapie von Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden. Über die Membrandoppelfiltration und den Tryptophan-Alanin-Adsorber führte der Weg zu den heute umfangreich eingesetzten Systemen der Protein-A-

Immunadsorption, dem Ig-Immunadsorber auf Basis von polyklonalen Schaf-AK und dem Globaffin-System, bei dem ein an Sepharose gekoppeltes synthetisches Peptid Eigenschaften ähnlich dem Protein A aufweist.

Im Bereich der Nierentransplantation sind hier einerseits der Einsatz von semiselektiven Adsorbentien (z. B. Protein A) zur Desensibilisierung von PatientInnen mit einer hohen Zahl an schon vorhandenen, potentiell schädlichen Antikörpern gegen ihre Organspenderin/ihren Organspender, sowie andererseits die Behandlung einer schon manifesten antikörpervermittelten Abstoßung nach der Transplantation notwendig. Bartel et al. konnten hierbei 2008 zeigen, dass sich der Einsatz von Immunadsorption im Rahmen des Transplantationsvorganges insbesondere auch dann lohnt, wenn

ein kritischer immunologischer Test, der sogenannte Cross-Match-Test, der die Verträglichkeit zwischen SpenderIn und EmpfängerIn abbildet, positiv ist, und durch die Immunadsorption erfolgreich negativiert werden kann, um eine ansonsten „unerlaubte“ Transplantation zu ermöglichen (Bartel et al. Am J Transplant. 2008).

Böhmig et al. gelang es in einer weiteren vielzitierten randomisierten Studie den eindeutigen Nachweis zu erbringen, dass Immunadsorption bei schwerer antikörpervermittelter Abstoßung eine wirksame Therapie darstellt, um ein Nierentransplantat zu retten (Böhmig et al. Am J Transplant. 2007). Ein ungelöstes Problem der semiselektiven Immunadsorption bei der Bekämpfung von antikörpervermittelten Schäden, stellt allerdings deren Unvermögen dar, Antikörper bestimmter Typen und Subklassen wie z. B. IgM oder IgG3 oder aber auch Komponenten des schadenverstärkenden Komplementsystems zu eliminieren.

1.5.3 Lipidapherese

Lipidapheresen werden zur Therapie der familiären Hypercholesterinämie (FH) eingesetzt, einer Erkrankungsform, die auf Mutationen im Gen des Rezeptors für Lipoproteine (Lp) geringer Dichte (*low-density* Lipoprotein/LDL) zurückzuführen ist. Über 700 verschiedene Mutationen können Defekte im LDL-Rezeptor verursachen, wobei das Ausmaß der Defekte den Schweregrad der Stoffwechselstörung bestimmt. Die schwerste Form ist mit einem kompletten Fehlen der Rezeptoren assoziiert, es kann aber auch nur ein Funktionsverlust der Rezeptoren auftreten. Als Folge sind die hepatische Aufnahme und der lysosomale Abbau von LDL-Cholesterin (LDL-C) gestört, was zu erhöhtem LDL-C im Plasma führt. Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) ist mit etwa einer Häufigkeit von 1:500.000 und die heterozygote Form mit einer Häufigkeit von 1:200 bei Personen europäischer Abstammung zu erwarten. Bei bestimmten Populationen ist die Häufigkeit der Erkrankung aufgrund eines genetischen Gründereffekts höher, zum Beispiel bei Franko-Kanadiern, Südafrikanern, Libanesen und Finnen. Es besteht ein Gendosis-Effekt, das heißt, homozygot Betroffene haben deutlich höhere LDL-C-Spiegel als heterozygote Individuen. Bei PatientInnen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) werden LDL-C-Werte von > 400 bis > 1000 mg/dl, bei heterozygoten von > 250 mg/dl gemessen. Bei Kindern sind LDL-C-Werte > 300 mg/dl bereits suspekt für eine HoFH.

Betroffene zeigen oft bereits in sehr frühen Jahren eine höhere Rate an kardiovaskulären Erkrankungen

Für die Lösung dieses Problems konnte als innovatives neues Tool, die sogenannte Kaskadenfiltration in Kombination mit Immunadsorption weiterentwickelt werden (Eskandary et al. Nephrol Dial Transplant. 2014). Damit gelingt es uns nun schwerste therapierefraktäre und komplementabhängige Abstoßungen zu behandeln und in einem Großteil der bisher behandelten Fälle wieder eine akzeptable Nierentransplantatfunktion zu erreichen – und dies bei einigen PatientInnen, die teils sogar schon wieder dialysieren mussten! Ein weiterer wichtiger Einsatz in der Transplantationsmedizin stellt die Elimination von Blutgruppen-Antikörpern dar, die eine Voraussetzung für die Durchführung einer Nierentransplantation bei Lebendspende zwischen blutgruppeninkompatiblen Paaren dar. Somit erhöht sich die Möglichkeit DialysepatientInnen mit einem Nierentransplantat zu versorgen, und ist mittlerweile ein Routineverfahren an allen Transplantationszentren in Österreich.

und Männer erkranken durchschnittlich früher als Frauen. Bei homozygot Erkrankten treten kardiovaskuläre Ereignisse besonders frühzeitig auf. Das Erkrankungsalter ist um den Faktor 10 früher als bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie. So wurden Herzinfarkte bei Kindern mit HoFH schon im Alter von 4–5 Jahren beschrieben, während diese bei heterozygot Betroffenen häufig zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auftreten. Typische klinische Symptome wie Haut- und Sehnen-Xanthome finden sich häufiger bei HoFH, fehlen aber andererseits in circa 20–30 Prozent der PatientInnen mit gesicherter FH. Die Prävalenz eines Arcus lipoides liegt bei circa 30 Prozent.

Bevor aufgrund einer FH mit Lipidapherese begonnen wird, müssen Lebensstilmaßnahmen, die allerdings meistens nur wenig Wirksamkeit zeigen und wodurch fast nie eine Normalisierung der Lipidwerte erreicht wird, erfolglos geblieben sein. Des Weiteren sollte eine primäre medikamentöse Therapie durch die konsequente, hochdosierte Gabe von Statinen (primärer Wirkmechanismus LDL-C-Senkung durch hepatische Aufnahme) ausgeschöpft worden sein, ebenso wie eine Kombinationstherapie mit Resorptionshemmern wie Colestyramin und Ezetimib. Der zentrale Wirkmechanismus der Lipoprotein-Apherese (Lp-Apherese) besteht in einer extrakorporalen, selektiven Elimination atherogener Lp. Die früher übliche Bezeichnung LDL-Apherese wurde in Lp-Apherese abgeändert, da neben LDL-C auch andere Lipoproteine, insbesondere Lp(a), durch die Behandlung eliminiert werden.

Nachdem in den 1970er Jahren erstmals Methoden zur Behandlung der HoFH mittels Plasmaaustausches beschrieben wurden, kommen heute vier unterschiedliche Methoden der therapeutischen Hämapherese in Frage. Diese Methoden, welche alle auf akademischen nephrologischen Abteilungen durchgeführt werden sind:

- Immunadsorption (Therasorb LDL und Lipocollect)
- Dextranulfatadsorption (DALI und Kaneka)
- heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (HELP)
- direkte Adsorption von Lipoproteinen (DALI)



1.5.4 Die Zukunft des Plasmaaustausches, der Immunadsorption und der Lipidapherese

Neue Therapieansätze bei den Fettstoffwechselstörungen beruhen inzwischen auf medikamentöser Therapie. Lipoprotein(a) (Lp(a)) kann mit PCSK9-Hemmern aber nur um ca. 25 Prozent gesenkt werden, somit stellt dieser Therapieansatz keinen Ersatz für die Apherese dar. Ein wesentlicher weiterer Aspekt ergibt sich durch die Zunahme von Lipid- und Immunapherese/Immunadsorption in der Schwangerschaft.

Die Antwort auf die Frage, wohin sich Plasmaaustausch, Immunadsorption inklusive Kaskadenfiltration und Lipidapherese in den nächsten 20 Jahren entwickeln wird, ist einfach: „*more and better forms of the same*“. Schon jetzt sind Wartelisten für die Lipidapherese notwendig, so dass der Bedarf nur mit Ausbau der therapeutischen Optionen an den österreichischen Nephrologen gedeckt werden kann.

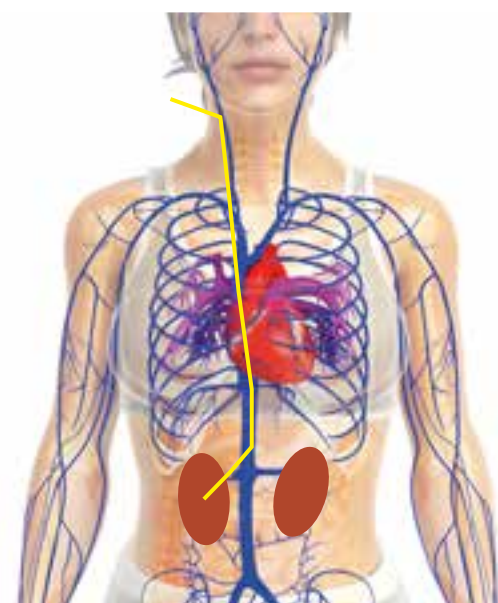
2. Interventionelle Nephrologie

In der letzten Dekade konnte das interventionelle Spektrum in der Nephrologie deutlich erweitert werden.

2.1 Biopsie



Durchführung einer Nierenbiopsie unter Ultraschallsicht



Die Nierenbiopsie ist ein essentieller Baustein der nephrologischen Diagnostik. Eine verlässliche Unterscheidung zwischen immun- und nichtimmunvermittelten Ursachen einer Nierenerkrankung ist aufgrund klinischer Befunde alleine letztlich oft nicht möglich, so dass eine Nierenbiopsie zur weiteren Klärung durchgeführt werden muss. Die feingewebliche Aufarbeitung des Materials ermöglicht eine detaillierte Beschreibung der zugrundeliegenden Pathologie, die Zuordnung zum primär erkrankten Kompartiment der Niere (Glomerulum, Tubulus, Interstitium, Gefäße) als auch eine Unterscheidung zwischen entzündlichen und nicht entzündlichen Ursachen einer Nierenerkrankung und ist somit unabdingbar zur Therapieentscheidung.

Eine Nierenbiopsie wird nach entsprechender Vorbereitung in nephrologischen Zentren meistens perkutan durchgeführt. Die Biopsie wird nach vorheriger steriler Desinfektion und adäquater Lokalanästhesie unter Ultraschallkontrolle mit automatisierten Schussgeräten durchgeführt.

Das gewonnene Gewebe wird routinemäßig lichtmikroskopisch, immunohistochemisch und elektronenmikroskopisch aufgearbeitet. Nach dem Eingriff werden die PatientInnen für 24 Stunden stationär beobachtet, um die wesentlichste und häufigste Komplikation des Eingriffs, die Blutung, gegebenenfalls versorgen zu können. Seit Einführung der ultraschall-gezielten Biopsie konnte die Komplikationsrate dieses Eingriffs deutlich reduziert werden.

Alternativ kann in speziellen Situationen auch eine transjuguläre Biopsie durchgeführt werden, also über einen zentralvenösen Katheter, welcher in die Halsvenen implantiert wird. Da hierbei die Nierenkapsel nicht verletzt wird, ist das Blutungsrisiko deutlich geringer. Allerdings sind zugangsimmanente Komplikationen wie Pneumothorax ebenfalls zu berücksichtigen.

Weg der transjugulären Punktion der Niere über die rechte Polararterie, welche aufgrund ihrer anatomischen Verhältnisse meistens gut zur Durchführung der Biopsie geeignet ist.

Zukunftsaussichten

Zukünftige technische Fortschritte könnten die Durchführung der Nierenbiopsie wesentlich verbessern und vereinfachen. Diese Fortschritte erstrecken sich vom Einsatz von modernen Hämostyptika und deren routinemäßige Verabreichung über den Stichkanal, die die Blutungsrate auf ein Minimum reduzieren könnten bis hin zur Verwendung von Biopsienadeln mit Mikrokameras welche explizit anzeigen, ob genügend Nierengewebe vorhanden ist.

Weitere Innovationen könnten die Etablierung von Überwachungsmöglichkeiten der PatientInnen im ambulanten Bereich z. B. durch kontinuierliche Kontrolle des Blutbildes und der Vitalparameter darstellen, welche die Observanzzeit nach einer Biopsie komplett in den ambulanten Bereich verlegen und damit die Kosten des Eingriffes dramatisch reduzieren würden. Trotz der dargestellten möglichen technischen Fortschritte muss die zukünftige Forschung die Maxime haben, einen Ersatz zur Durchführung der Nierenbiopsie zu etablieren. Der Ersatz des invasiven Prozederes der Nierenbiopsie im klinisch-nephrologischen Alltag ist seit mehr als 50 Jahren einer der heiligen Gräler der Nephrologie. Jegliche Versuche über Harn- oder Blutmarker eine Diagnose zur Eigennierenerkrankung zu stellen sind gescheitert. Ähnliches gilt für die Transplantpathologie, wo man erhofft hatte, durch detaillierte Messung von Antikörpern gegen HLA-Moleküle die Biopsie unnötig zu machen.

Aktuelle Innovationen im Bereich der Diagnostik betreffen vorwiegend die Aufarbeitung des biopsierten Gewebes. Neue Plattformen wie MMdX® oder NanostrippingNcounter® mittels derer die Genexpressionsanalyse des Biopsiematerials untersucht werden kann, verheißen durch Präzisionsmedizin eine genauere Diagnose und Prognose eines Transplantates, verhindern aber nicht die Notwendigkeit der Gewinnung von biopsiertem Material.

Trotzdem muss man davon ausgehen, dass die Nierenbiopsie zur Etablierung der oben genannten neuen Techniken, ebenso wie zur Erforschung des Verlaufes von Erkrankungen die die Niere schädigen (wie Diabetes, Hypertonie u. a.) eine notwendige Maßnahme darstellen wird, um einerseits entsprechende nichtinvasive Marker zu finden, aber andererseits verschiedene pathomechanistische Abläufe, wie sie z. B. bei der diabetischen Nierenerkrankung zu finden sind, zu diagnostizieren, und somit eine maßgeschneiderte Therapie anzuwenden. Es ist davon auszugehen, dass in den nächsten 20 Jahren dieses Tool in der Nephrologie

Ein neuer Lichtblick, welcher in der Lage sein könnte die invasive Nierenbiopsie zu ersetzen, stellt die In-vivo-Mikroskopie dar. Seit einigen Jahren werden im *Massachusetts General Hospital* im *Terneylab* (Leiter Prof. Tearney) die Möglichkeiten der nichtinvasiven Pathologie ausgelotet. Hierbei wird die optische Kohärenztomographie verwendet, eine Methode, bei der vereinfacht ausgedrückt mittels Reflexeigenschaften eines Lichtstrahls und eines Referenzstrahls Tiefendarstellungen von Gewebe ermöglicht werden. Es sind somit zwei- oder dreidimensionale Abbildungen bis in den Nanometerbereich möglich. Diese Technik wird routinemäßig bei Netzhauterkrankungen angewendet, die Anwendungsgebiete im Bereich der In-vivo-Mikroskopie expandieren jedoch: vor kurzem wurde die Möglichkeit beschrieben, dass durch Verwendung von speziellen Sonden beim Herzkatheter eine detaillierte Auflösung der Herzkranzgefäße in den Nanometerbereich möglich ist. Es ist somit möglich z. B. In-vivo die beginnende Plaqueruptur, welche durch weiße Blutkörperchen vermittelt wird, zu beobachten und im Bedarfsfall zu versorgen.

Ob die Technik der in-vivo Mikroskopie im Bereich der Nephrologie zum Einsatz kommen wird, ist noch offen. Die wahrscheinlichste Anwendung ergibt sich insbesondere bei Nierentransplantaten, die relativ oberflächlich im Bereich der Beckenschaukel implantiert werden. Durch die Implantation von einem Chip an die Nierenoberfläche simultan zur Transplantation könnte man z. B. mittels eines Ablesedetektors in-vivo Abstoßungsvorgänge beobachten und rechtzeitig intervenieren. Alternativ könnten über Zugänge der großen Körpervenen, wie der Femoralvene, ähnlich wie beim Herzkatheter, Abstoßungsvorgänge in-vivo beobachtet werden. Somit könnte im Bereich der Nierentransplantatbiopsie der invasive Vorgang in naher Zukunft obsolet bzw. das Komplikationsrisiko minimiert werden.

einen noch höheren Stellenwert erhalten wird, bevor daran zu denken sein wird, diesen durch nichtinvasive Maßnahmen zu ersetzen. Vor diesem Szenario sind in der neuen Ärztinnen-/Ärzte-Ausbildungsordnung (ÄAO 2015) der selbstständigen Durchführung von Nierenbiopsien ein zentraler Raum gegeben worden, und deren Vermittlung stellt eine unabdingbare Voraussetzung für ein anerkanntes Ausbildungszentrum dar.

2.2 Skills

NephrologInnen brauchen in naher Zukunft nicht nur komplexes medizinisches Wissen, sondern auch interventionelle Fähigkeiten. Einrichtungen, in denen sich junge Kolleginnen und Kollegen diese Fähigkeiten unter Aufsicht aneignen können, müssen auf- und ausgebaut werden. Die klaren Vorteilstragenden sind unsere PatientInnen.

2.3 Gefäßzugänge und Monitoring

Die Nephrologie der Zukunft wendet sich in Richtung Eingriffe und delegiert dieses spannende Aufgabenfeld nicht mehr an andere Disziplinen. Dadurch entsteht ein neuer Schwerpunkt mit der Bezeichnung „interventionelle Nephrologie“.

So werden, trotz intensiver unerlässlicher Kooperation mit den Fächern Radiologie und Chirurgie, die Zugänge für alle extrakorporalen Verfahren großteils von NephrologInnen selbst vorbereitet, geplant,

implantiert, auf Ihre Qualität geprüft und bei Bedarf auch mit minimalinvasiven Techniken wieder instand gesetzt. Auch die Probenentnahme, die sogenannte Biopsie, wird eine Revolution erleben und nicht nur an einer zufällig ausgesuchten und somit vielleicht für die Diagnose „falschen“, sondern an der von der Krankheit tatsächlich betroffenen Stelle der Niere erfolgen. Hier einige Beispiele der bereits begonnenen Zukunft der interventionellen Nephrologie:

Dialysekatheter der Zukunft

Wenn eine Dialyse oder ein anderes ähnliches Verfahren zwecks „Befreiung“ des Blutes von toxischen, krankheitserregenden Substanzen sofort notwendig ist und die Situation keine Zeit bis zur Reifung eines Shunts erlaubt, wird ein Dialysekatheter in einer großen zentralen Vene notwendig. Diese Katheter unterscheiden sich in ihrer Verwendungsdauer von nur wenigen Wochen bis zur Langzeitanwendung im Bereich von Jahren sowie im Herstellungsmaterial. Die Hauptrisiken dieser Katheter sind Infektionen und die Verwendung von Kunststoff in der Blutbahn stellt immer ein Infektionsrisiko dar. Außerdem kann es zu thrombotischen Verschlüssen der zentralen Venen kommen, da Kunststoff die Entstehung von Blutgerinnseln fördert.

Lage der Katheter: In der heutigen Routine wird bei Bedarf eines Dialysekatheters im Falle einer zentralvenösen Okklusion „einfach“ eine andere Zentralvene in Anspruch genommen. Das hat natürlich zur Folge, dass auch diese Vene okkludieren kann bzw. wird. Neue Verfahren werden uns in naher Zukunft erlauben, routinemäßig nur mehr eine Vene für diesen Katheter in Anspruch zu nehmen, da die Katheteranlage immer durch dieselbe Vene, auch wenn sie bereits zu stark thrombosiert ist, erfolgen kann. Dadurch werden andere Venen nicht belastet, die unter anderem für Shunts erhalten werden sollen.

Material der Katheter: Der technische Fortschritt erlaubt die Produktion von Kathetern mit speziellen Materialien, die antiinfektive sowie antithrombotische Eigenschaften aufweisen. NephrologInnen der Zukunft arbeiten bereits gemeinsam mit den Katheter-

herstellern sowohl wissenschaftlich als auch klinisch daran, die Qualität der Katheter zu optimieren und die Risiken zu minimieren.

Anlage des Peritonealdialysekatheters: Unsere PatientInnen werden immer älter. Mit dem Alter wird die Anzahl der Erkrankungen sowie deren Ausmaß größer. Das bedeutet auch, dass viele unserer PatientInnen für chirurgisch-operative Katheteranlagen unter Allgemeinnarkose nicht optimal geeignet sind und für diese Eingriffe teilweise nicht freigegeben werden können. Die minimalinvasiven Verfahren, mit denen die Anlage von Peritonealdialysekathetern mit Lokalanästhesie in einem *bedside-Setting* durch NephrologInnen vorgenommen werden, ermöglichen immer häufiger eine für unsere PatientInnen optimale Dialysebehandlung.



Shunt

Monitoring der Zugangsfunktion

Die Qualität des Dialysezuganges bestimmt die Qualität der Dialyse und die Qualität der Dialyse beeinflusst wiederum maßgeblich das Überleben der PatientInnen. Bei der Hämodialyse sind zwei der wichtigsten Indikatoren für Zugangsqualität einerseits der Blutfluss (wie viel Milliliter Blut pro Minute aus dem Körper in die Dialysemaschine befördert werden) und andererseits wie viel Verwirbelung des Blutes im Zugang entsteht (Rezirkulation). Diese Größen werden derzeit noch indirekt und mittels anderer Geräte bei Bedarf gemessen. In naher Zukunft werden sie mittels kleiner Chips, die sich an den Katheter- bzw. Dialyseudelspitzen

befinden, kontinuierlich bestimmt werden. Dies wird nicht nur zu einer besseren Dialysequalität führen, sondern auch als Frühwarnsystem für bevorstehende Katheter- oder Shuntfunktionsstörungen dienen.

Bei Peritonealdialysekathetern (Bauchfelddialyse) wird mit einer ähnlichen Technologie der Innendruck des Bauchraumes kontinuierlich überwacht und somit die Volumina der Dialysatflüssigkeit optimiert, während Komplikationen durch zu hohe Drücke, wie zum Beispiel die Entstehung von Bauchwandhernien, minimiert werden.

Molekularbiologie trifft alltägliche Therapie

Bestrebungen die Dialyseshunts auch zu einer Quelle von „kontinuierlichen“ Therapien zu machen, sind weltweit im Gange. Die aus eigenen Zellen einer Dialysepatientin/eines Dialysepatienten hergestellte Gefäßprothese, die als Teil eines Dialyseshunts verwendet wird, kann auch mit regulierbaren Genen

versehen werden, die für DialysepatientInnen wichtige therapeutische Substanzen produzieren. Zum Beispiel kann ein erhöhter Blutdruck durch bestimmte Zellen in der Prothese wahrgenommen und die Produktion sowie Freisetzung eines blutdrucksenkenden Mittels aus anderen Zellen dadurch angeregt werden.

Perkutane transluminale Angioplastie (PTA)

Wenn Dialyseshunts durch Blutgerinnsel verstopfen, können sie mit speziellen Techniken wieder funktionsfähig gemacht werden. Das kann chirurgisch oder interventionell-radiologisch erfolgen. Bei der chirurgischen Methode erfolgt die direkte Entfernung des Gerinnsels durch eine Gefäßöffnung, jedoch mit dem Nachteil der Entstehung von Wunden, Narben und möglichen Infektionen. Beim interventionell-radiologischen Verfahren hingegen handelt es sich klassischerweise um Katheter, die unter Röntgendurchleuchtung in die Verschlüsse geführt und dann zu Ballons aufgeblasen werden (PTA). Durch diesen Druck soll das Gefäß erweitert und der Shunt an dieser Stelle wieder

passierbar werden. Dies bedarf sowohl Röntgenstrahlungen als auch Kontrastmittel. Neuerdings werden einfache, schnell und ultraschallgezielt einsetzbare Katheter mit mehreren hundert Perforationen in diese Verschlüsse hineingeführt. Blutgerinnselauflösende Substanzen können durch diese Katheter anschließend direkt appliziert und somit der Shunt im ambulanten Setting vor Ort wieder geöffnet werden. Dadurch können von NephrologInnen in vielen Fällen direkt auf einfache, belastungsarme Weise, Shunts vor einem kompletten Funktionsverlust bewahrt werden. Solche Spezialkatheter befinden sich bereits in Erprobung.

Nichtinvasive Shuntanlage

Weltweit werden derzeit Kathetersysteme entwickelt, um nichtinvasive Dialyseshunts anzulegen, welche in Kooperation mit interventionellen AngiologInnen bzw. RadiologInnen durchgeführt werden können. Ähnlich wie die Entwicklung der Kardiologie, wo nichtinvasive Klappenstenosen bzw. -insuffizienz intravaskulär durch entsprechende Devices versorgt werden, werden NephrologInnen unter Verwendung von Hybridräumen mit RadiologInnen, AngiologInnen und ChirurgInnen

selbstständig Shunts anlegen können. Dies erfordert entsprechende Planung, Ausbildung und Weiterverfolgung an der Dialyseeinheit. Damit wäre eine weitere Verbesserung der Versorgung von DialysepatientInnen erreicht, da die Shuntanlage nicht ausgelagert wird, und somit auch das Ergebnis des Prozesses entsprechend evaluiert und korrigiert werden kann. Das soll zu einer Kostenreduktion und ebenso verminderten Komplikationsrate für die PatientInnen führen.

3. Schwangerschaften bei Patientinnen mit Nierenerkrankungen

In den 1950er Jahren lag die fetale Überlebensrate bei Schwangerschaften von Frauen mit Niereninsuffizienz, abhängig vom Grad der Nierenfunktionseinschränkung, zwischen null und 70 Prozent. Die Mortalitätsrate der Mütter lag bei fast 5 Prozent in den ersten zwei Jahren nach der Geburt und eine Nierenfunktionsverschlechterung war die Regel. Schon in der normalen Schwangerschaft spielt die Niere eine bedeutende physiologische Rolle, wodurch es verständlicherweise, mit dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung, zu einer Zunahme vieler schwangerschaftsassoziierter Komplikationen kommt.

Damit stellen Schwangerschaften in diesem Kollektiv ein Hochrisikoszenario dar. Nierenfunktionsverschlechterung, Blutdruckentgleisung und Präeklampsie (Schwangerschaftsvergiftung) treten häufig auf. Die Risiken steigen auch für das intrauterin heranwachsende Kind: Frühgeburtlichkeit, geringes Geburtsgewicht, Notwendigkeit für das Neugeborene auf einer Intensiv- oder Intermediate Care Station betreut zu werden, sind häufige Komplikationen.

In der Vergangenheit war die medizinische Konsequenz, dass von Schwangerschaften in dieser Patientengruppe prinzipiell abgeraten wurde und nicht wenige Schwangerschaften, wegen der drohenden Risiken, auch beendet wurden.

Generell sind Schwangerschaften bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz ein seltenes Ereignis. Die Fertilität dieser Frauen ist im Vergleich zu gesunden Frauen ist das 10-fache herabgesetzt und die Konzeptionsrate ist mit 0,3–1,5 Prozent pro Jahr sehr niedrig. Im Vergleich zu Patientinnen an der Dialyse steigen Fertilität und Reproduktionsrate nach einer Nierentransplantation um das 4-fache an. Die Schwangerschaftsrate liegt jedoch mit 33–45/1000 Frauen bei den nierentrans-

plantierten Patientinnen, im Vergleich zu Frauen der Allgemeinbevölkerung, bei denen diese mit ca. 100/1000 beziffert wird, deutlich niedriger.

Interessanterweise kam es in den Jahren 2000–2013 zu einer Verbesserung der Datenlage, es wurden diese raren Ereignisse häufiger beschrieben und zudem wurde auch ein verbessertes mütterliches und fetales Outcome dokumentiert. Durch die optimale Behandlung der schwangeren Frauen von spezialisierten NephrologenInnen beträgt die Lebendgeburtenrate in diesem Hochrisikokollektiv nun annähernd 100 Prozent. Diese Entwicklung führte zu einer deutlich optimistischeren ärztlichen Haltung in Bezug auf diese Schwangerschaften.



Gegenwart und Zukunft

Durch eine radikale Änderung der Herangehensweise mit Anwendung einer individualisierten Medizin und durch die Verfügbarkeit von neuen und effektiveren Medikamenten und Behandlungsmöglichkeiten, ist es den NephrologInnen in enger Kooperation mit den GeburtshelferInnen und PädiaterInnen gelungen, die Ergebnisse dramatisch zu verbessern.



Die radikale Änderung der Herangehensweise umfasst:

- eine verbesserte und frühere Diagnostik der Grundkrankheiten, gefolgt von optimierter medikamentöser individualisierter Therapie
- Beratung und Aufklärung über mögliche Risiken und Komplikationen für betroffene Frauen, vor der Schwangerschaft (*pre-pregnancy counseling*)
- Etablierung von als in der Schwangerschaft als „sicher“ für Mutter und das intrauterin heranwachsende Kind eingestufte Medikamentenempfehlungen, basierend auf einer empirischen Datenlage
- die konsekutive intensivierete nephrologische Betreuung im Falle des Eintritts einer Schwangerschaft, in Kombination mit einem fächerübergreifenden Patientinnenmanagement (frühzeitige intensive Einbindung der Gynäkologie, Anästhesie und Neonatologie) in hochspezialisierten Zentren

Waren vor Jahrzehnten diese Schwangerschaften noch Raritäten, so konnten in den letzten Jahren NephrologInnen zunehmend Schwangerschaften betreuen und Erfahrungen sammeln.

Genetische Veränderungen

Beispielsweise zu nennen sind: **CAKUT – Congenital Anomaly of Kidney and Urinary Tract (angeborene Fehlbildungen der Niere und der Harnwege), ADPKD – autosomal dominante vererbte Zystennierenerkrankung, M. Fabry, Alportsyndrom, familiäres Mittelmeerfieber, komplementbedingte thrombotische Mikroangiopathien, sowie der systemische Lupus erythematodes und eine Reihe von Glomerulonephritiden.**

Dank moderner molekulardiagnostischer Verfahren können genetische Veränderungen, die potentiell eine Niereninsuffizienz zur Folge haben, früher erfasst werden. Zusätzlich gibt es nun bereits für einige Nierenerkrankungen sogenannte „Biomarker“ für die Diagnostik und den Verlauf (z. B. PLA2-Rezeptor-Antikörper bei membranöser Glomerulonephritis). Für viele dieser Erkrankungen existieren nun basierend auf der Pathogenese maßgeschneiderte medikamentöse Therapien: z. B. Enzymersatztherapie bei M. Fabry, Interleukin-1-Antagonisten bei autoinflammatorischen Erkrankungen und Komplementblocker und diverse andere hoch effektive Biologika für die Therapie von Autoimmunerkrankungen. Durch den Einsatz dieser Therapien entwickeln viele dieser Patientinnen keine wesentliche Nierenfunktionseinschränkung mehr oder erst in einer

sehr viel späteren Lebensphase. Es ist anzunehmen, dass diese Frauen auch weniger Komorbiditäten entwickeln und so auch die Fertilität im gebärfähigen Lebensalter bewahrt werden kann.

Doch auch für Patientinnen, bei denen es derzeit noch nicht gelingt das Fortschreiten der Nierenfunktionsverschlechterung zu verhindern und daher einer Nierenersatztherapie bedürfen, ist es zum medizinischen Umbruch gekommen. Es konnte z. B. gezeigt werden, dass eine intensivierete (tägliche) Hämodialysetherapie nicht nur zu einer Verbesserung der Fertilität führt, sondern auch zu einem deutlich gebesserten Schwangerschaftserfolg mit Lebendgeburtenraten von fast 90 Prozent.

Präeklampsie

Im allgemeinen Sprachgebrauch auch als „Schwangerschaftsvergiftung“ bezeichnet, ist die Präeklampsie eine Multisystemerkrankung, die sich in der zweiten Schwangerschaftshälfte als Symptomenkomplex bestehend aus Hypertonie in Kombination mit entweder Proteinurie und/oder Endorganschaden manifestiert. Obwohl die Inzidenz von 4,5 Prozent in der Allgemeinbevölkerung nicht häufig ist, zählt sie zu den vier häufigsten schwangerschaftsassozierten, mütterlichen Todesursachen. Interessant ist der sehr enge Zusammenhang dieses Symptomenkomplexes mit Nierenerkrankungen. Die Präeklampsie führt oft akut, aber auch anhaltend bei zuvor nierengesunden Frauen zu einer Nierenfunktionsverschlechterung und ist zudem mit einer späten Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung assoziiert. Umgekehrt haben aber gerade Patientinnen mit chronischen Nierenerkrankungen in allen Stadien ein erhöhtes Risiko, diese potentiell lebensbedrohliche Schwangerschaftskomplikation zu entwickeln. In einem fortgeschrittenen Stadium der Nierenerkrankung (CKD 3-5) wird die Inzidenz sogar mit 40–60 Prozent beziffert.



Auch in diesem Gebiet ist es zu beeindruckenden Fortschritten gekommen. Ein Präeklampsiemarker (sFlt-1/PlGF Ratio), der die Vorhersage und die Verlaufsbeurteilung der Erkrankung verbessert, wird nun routinemäßig bei Hochrisikopatientinnen eingesetzt. Zudem ist es erstmals gelungen, mit einem extrakorporalen Verfahren (Immunadsorption) die Schwangerschaftsdauer bei schweren und frühen Formen der Erkrankung positiv zu beeinflussen. „Antiangiogenetische Faktoren“ (Faktoren, die die Blutgefäßentwicklung hemmen), tragen zu den Präeklampsiesymptomen bei. Aber auch andere potentiell mitverantwortliche Substanzen, wie agonistisch wirkende Antikörper gegen Angiotensin-1-Rezeptor, können mit diesem Verfahren sehr spezifisch, effektiv und nebenwirkungsarm von NephrologInnen aus der Blutzirkulation der betroffenen Schwangeren eliminiert werden. Diese Schwangerschaften können um etliche Tage oder Wochen prolongiert werden, was bedeutet, dass der Gewinn im Gestationsalter und der Zeitgewinn für die Durchführung einer Lungenreifung die Überlebensrate der oftmals Frühgeborenen beeinflusst.

Die Ätiologie und Pathogenese dieser schweren Erkrankung ist Inhalt aktueller Forschungsaktivitäten. Man weiß heute, dass diese Erkrankung Folge einer abnormalen Plazentaentwicklung ist, die zu einem Ungleichgewicht zwischen angiogenetischen und antiangiogenetischen Faktoren und letztendlich zu einer systemischen endothelialen Dysfunktion führt. Genetische Faktoren der Mutter, aber auch des Vaters sowie immunologische Begleitfaktoren tragen zur Entwicklung der Präeklampsie bei. Es ist zum Beispiel bekannt, dass die ausreichende Exposition mit väterlichen Antigenen schützt (Kondomgebrauch, lange Intervalle zwischen Schwangerschaften, ivF, Eizellspende). Erstschwangerschaften sind mit einem erhöhten Präeklampsierisiko assoziiert! Aus all diesen Fakten lassen sich potentiell neue Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten für die Zukunft ableiten.

Die Prognose für nierenerkrankte Patientinnen und deren Schwangerschaften hat sich in den letzten 70 Jahren um ein Vielfaches gebessert. Die Kombination aus nephrologischer Expertise, molekulardiagnostischen Methoden und ein ganzes Arsenal an neuen Medikamenten und Behandlungsmethoden verbessern aktuell schon Diagnostik und Therapie, daher ist es realistisch, dass sich diese Entwicklung fortsetzen wird.

4. Zelltherapie

Die personalisierte Therapie

Die Therapie durch Behandlung von ex vivo modifizierten Zellen ist auch die Therapie der Zukunft in der Nephrologie.

Zweifellos werden zellbasierte Therapien für eine Reihe von Erkrankungen in Zukunft etabliert werden und somit das Armamentarium der Behandlungsmöglichkeiten vergrößern. Erfolgreiche Beispiele für Zelltherapien kommen aus der Onkologie aber auch aus der Transplantationsforschung. Hier ist eine breite Expertise von Immunologie, klinischem PatientInnenmanagement und notfalls Behandlung von unerwünschten Nebenwirkungen, die hier besonders gefährlich sein können, gefordert. Diese Expertise haben die Nephro-

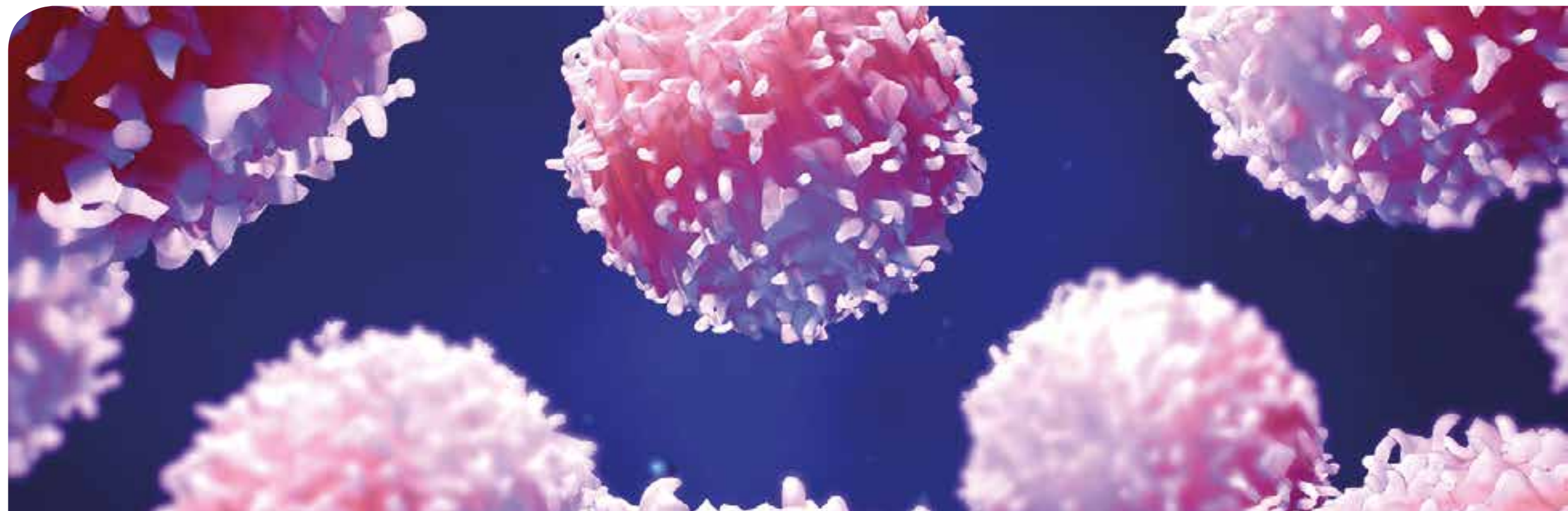
Österreich ist ein globaler Vorreiter auf dem Gebiet der Organtransplantation.

Quelle: WHO – *Global Observatory on Donation and Transplantation* 2014

logInnen im Laufe der letzten Jahre durch ihr Engagement bei der Organtransplantation erworben und werden ein wesentlicher Bestandteil eines Teams von ÄrztInnen sein, die derartige Therapien verabreichen und überwachen können. In den letzten Jahren wurde die erfolgreiche Verwendung von verschiedenen Zellen unter strengen regulatorischen Auflagen durchgeführt. Zur Therapie von onkologischen/hämatologischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und besonders im Bereich der Organtransplantation gibt es vielversprechende Entwicklungen. Bisher wurden entweder mesenchymale und hämatopoetische Stammzellen oder ex vivo expandierte Lymphozyten für diese Indikationen getestet. Dabei muss unterschieden werden zwischen allogenen Zellen, die ex vivo expandiert und modifiziert werden und autologen Zellen, die hier Verwendung finden. Der Vorteil von allogenen Zellen ist, dass diese produziert und gelagert werden können, bis sie gebraucht werden. Die Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen ist eine ethisch derzeit noch heftig diskutierte Methode, die in manchen Ländern zugelassen, in anderen aber verboten ist.

In der Hämatookologie sind bereits Protokolle mit genetisch modifizierten T-Lymphozyten (CAR-T-Zell-Therapie – CAR steht für *Chimeric Antigen Receptor*) erfolgreich in Verwendung. Diese Zellen werden ex vivo gezielt gegen Krebszellen programmiert und bereits zur Behandlung von verschiedenen Leukämieformen und dem Multiplen Myelom eingesetzt. Für diese Behandlung hat sich der Begriff adoptive Immuntherapie etabliert. Es ist zu erwarten, dass viele Länder mit entsprechenden ökonomischen Möglichkeiten diese Therapiemöglichkeit weiter vorantreiben werden.

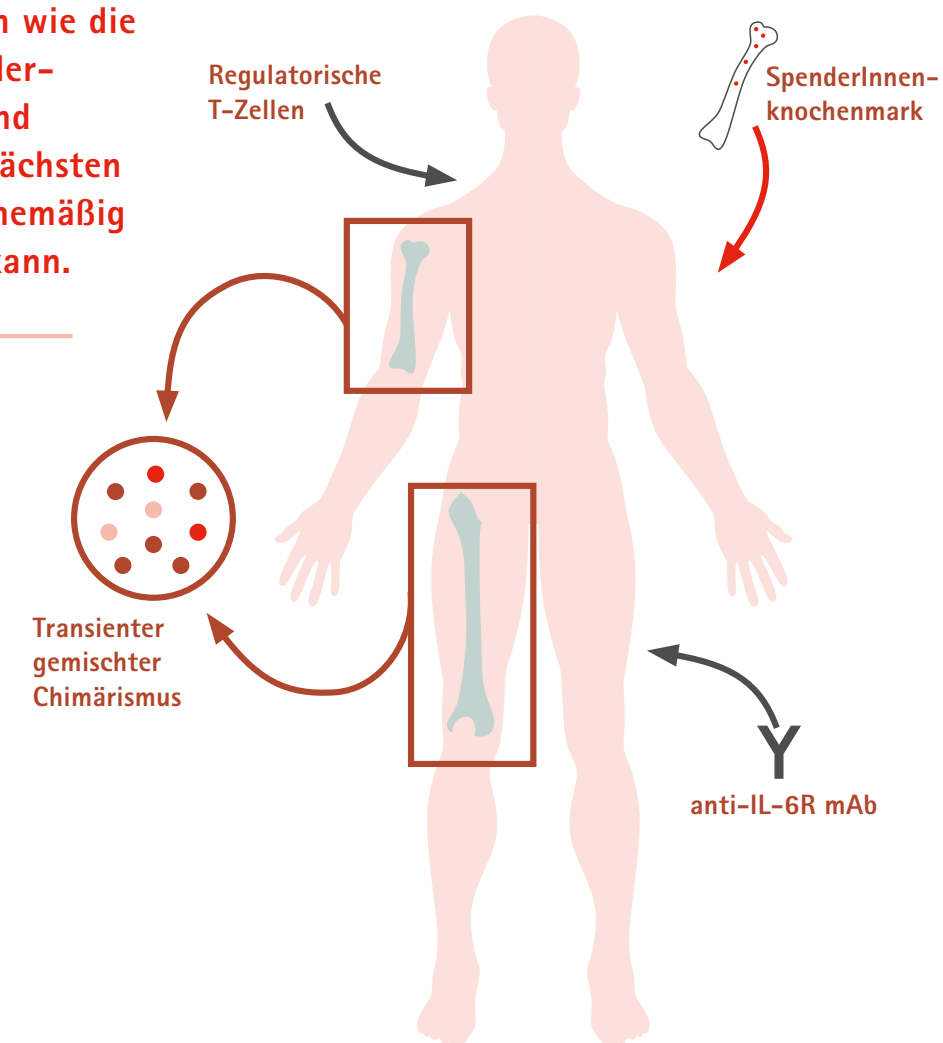
In der Organtransplantation gibt es derzeit einige Zentren, die mit regulatorischen T-Lymphozyten oder Macrophagen und entsprechender Vorbehandlung versuchen, die Abstoßungsrate der Transplantate zu vermindern und in Kombination mit Knochenmarkstransplantation eine spezifische Toleranz zu erzielen. Das transplantierte Organ würde somit auch ohne medikamentöse Immunsuppression nicht abgestoßen werden. Andere wesentliche Funktionen des Immunsystems wie zum Beispiel die Infekt- und Tumorbabwehr würden vollkommen intakt bleiben. Österreich ist einer der Vorreiter auf dem Gebiet der Organtransplantation, sowohl was die Anzahl der Transplantationen pro Einwohner aber auch den wissenschaftlichen Output betrifft.



Als Vorreiter auf diesem Gebiet ist es nur selbstverständlich, dass auch so innovative Therapien wie die Zelltherapie hier federführend erforscht und hoffentlich in den nächsten Dekaden auch routinemäßig eingeführt werden kann.

Hier wird ein illustratives Konzept gezeigt, wie Toleranzinduktion ohne toxische Induktionstherapie funktionieren kann.

- Keine Strahlenbelastung
- Keine zytotoxischen Medikamente
- Immunsuppression mit Belatacept



Lymphozyt unter Mikroskop

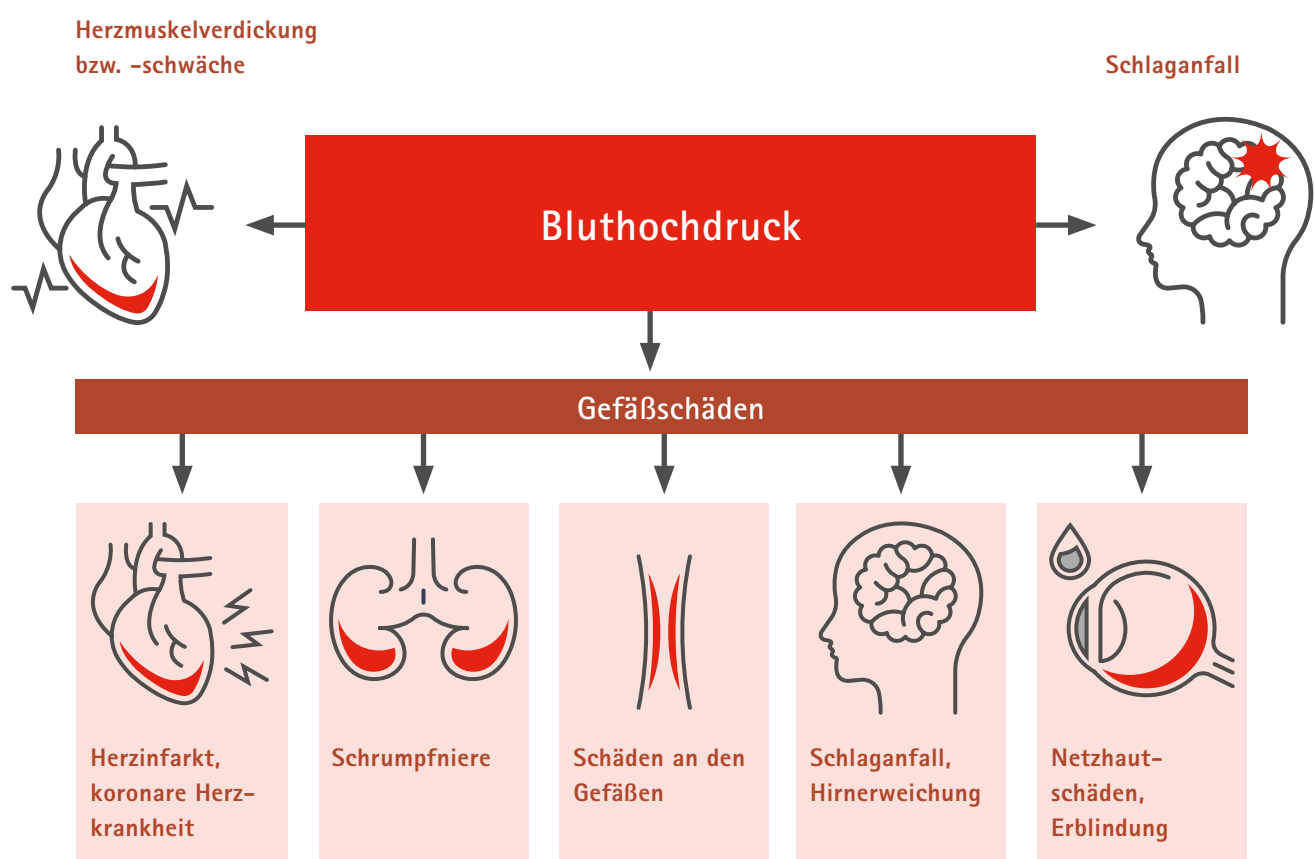
5. SpezialistInnen für die klassische Nephrologie

Die Nephrologie ist als umfassende Disziplin auch für die Diagnose, Abklärung und Behandlung von Bluthochdruck, vor allem durch Nierenerkrankungen verursachte Hypertonieformen zuständig.

Die Zukunft der Hypertoniebehandlung

Bluthochdruck stellt noch vor Rauchen und Alkoholkonsum die größte Gefahr für die Gesundheit dar. Jährlich sterben weltweit etwa 13 Millionen Menschen an den Folgeerkrankungen wie Schlaganfall, Herzkrankheiten, Herzschwäche und Nierenversagen.

Folgeerkrankungen von Bluthochdruck



In Österreich leidet etwa jeder dritte Erwachsene an Bluthochdruck. Laut aktuellen Studien erreicht allerdings nur ca. ein Drittel der betroffenen PatientInnen eine dauerhafte Senkung der Blutdruckwerte (Rohla et al, Hypertension 2016). Häufige Ursachen für das Verfehlen des Therapiezieles sind mangelndes Bewusstsein bei ÄrztInnen und PatientInnen sowie fehlende Therapietreue. Die Behandlung, insbesondere die Betreuung schwierig einzustellender Hypertoniker, gehört in die Hand einer Spezialistin/eines Spezialisten.

In der Nephrologie hat die Blutdruckbehandlung einen besonderen Stellenwert, da sowohl PatientInnen mit essentieller Hypertonie als auch PatientInnen mit sekundären Ursachen wie z. B. renovaskulärer Hypertonie betreut bzw. überhaupt erst diagnostiziert werden. Auch PatientInnen mit einer sogenannten therapieresistenten Hypertonie, die trotz adäquater medikamentöser Therapie dauerhaft erhöhte Blutdruckwerte haben, werden bei NephrologInnen hinsichtlich einer sekundären Ursache abgeklärt und gegebenenfalls einer interventionellen Therapie zugeführt.

Weltweit nimmt die Zahl der PatientInnen mit Hypertonie – vor allem in Entwicklungsländern – stetig zu.

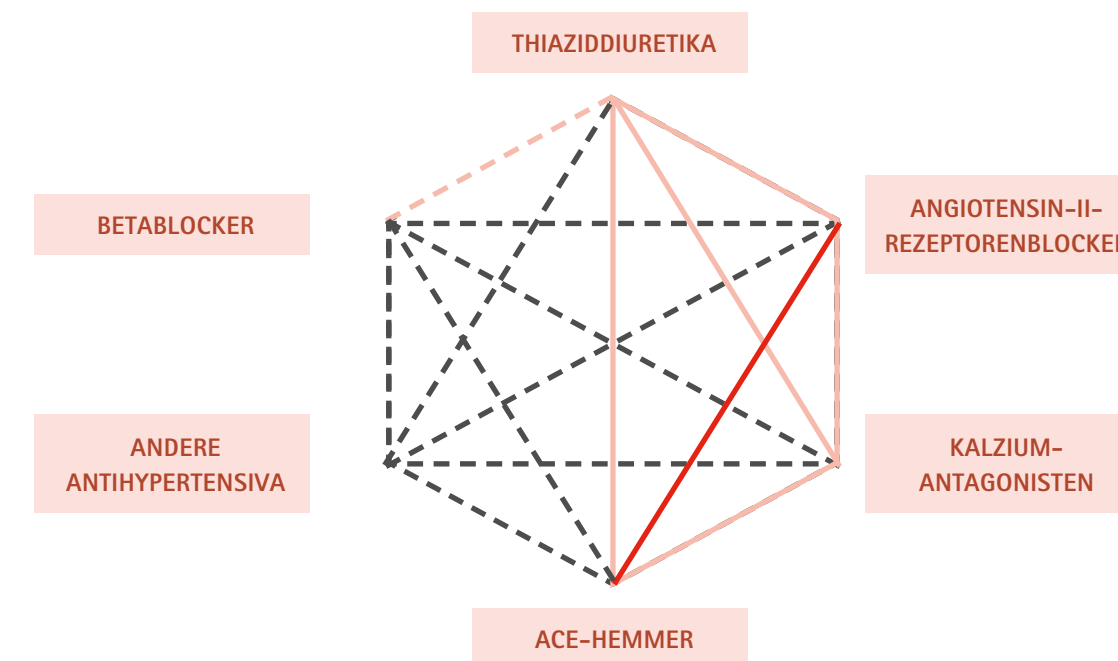


* Erwachsene mit Bluthochdruck (in Millionen)

Therapieoptionen – Status quo

Arterielle Hypertonie ist meist nicht heilbar, aber einstellbar. Somit reduziert sich das Risiko für die PatientInnen hinsichtlich Mortalität und Morbidität. In den letzten Jahrzehnten hat sich neben den nicht-medikamentösen Therapieoptionen wie z. B. Gewichtsreduktion, körperliches Training und Diätmaßnahmen

eine große Auswahl an pharmakologischen Substanzklassen etabliert. In Österreich stehen den hypertensiven PatientInnen mehr als 230 Monotherapeutika und über 120 Kombinationspräparate aus sieben Substanzklassen zur Verfügung, die je nach Begleiterkrankungen und Risikoprofil eingesetzt werden.



5.1 Lifestyle

Durch die Änderung der Lebensgewohnheiten und dem geänderten Körperbewusstsein in der Allgemeinbevölkerung, sollte es gelingen, auch die Inzidenz der PatientInnen mit Hypertonie zu reduzieren. Einen wesentlichen Stellenwert nimmt hier die gesellschaftliche Ächtung von Rauchen (welches zwar nicht per se den Blutdruck erhöht, aber das Risiko potenziert) aber auch von Übergewicht ein. Da beide Hauptrisikofaktoren einem wesentlichen sozialen Gradienten unterliegen, sind die Aufklärung und Therapieange-

5.2 Genetik

Aus Zwillings- und Familienstudien weiß man, dass bei Hypertonie neben Umweltfaktoren auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle spielen. Bestehen bei den Eltern erhöhte Blutdruckwerte, ist das Risiko für die Nachkommen eine Hypertonie zu entwickeln vierfach erhöht. Allerdings handelt es sich bei der überwiegenden Mehrzahl der PatientInnen nicht um eine monogenetische Erkrankung sondern um eine Kombination von genetischen Risikofaktoren (Allelen), die gemeinsam vorhanden sein müssen.

Populationsuntersuchungen durch genomweite Linkage- und Assoziationsstudien führten zur Entdeckung einer Vielzahl von Polymorphismen und somit genetischen Hypertonieursachen.

2011 wurden bei 200.000 PatientInnen 29 SNPs (*single nucleotide polymorphism*), die mit Hypertonie assoziiert werden, identifiziert. Epigenetische Modifikationen (DN-Methylierung, Histon-Modifikation und *non-coding RNA's*) dürften bei pathophysiologischen Prozessen, die den Blutdruck regulieren, eine Rolle spielen und sind Gegenstand zukünftiger Forschungsarbeiten.

5.3 Medikamentöse Blutdruck-Therapie

Die Hormonachse Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAS), in der die Niere eine tragende Rolle spielt, wird auch in Zukunft Ansatzpunkt für medikamentöse Therapien darstellen. Vorstellbar ist eine patientInnenindividuelle RAS-Blockade nach Bestimmung der Angiotensin-Untergruppen. Zur Verbesserung der Therapietreue sind langwirksame, optimalerweise implantierbare Depotpräparate wünschenswert. Neben dem angiotensinkonvertierenden Enzym (ACE) sind auch die Zink-Metalloproteinasen Neprilysin und das Endothelin-konvertierende Enzym (ECE), pharmakologische Targets zur Kontrolle der arteriellen Hypertonie. Man vermutet in der Kombination dieser drei

bote vor allem für sozioökonomisch unterprivilegierte Bevölkerungsschichten wesentlich. Auf Ernährungsempfehlungen, besonders den Salzkonsum wird noch nachfolgend eingegangen.

In naher Zukunft wird auch die Nahrungsmittelindustrie darauf reagieren und weniger anorganische Nitrate, die auch zur Blutdruckerhöhung führen können, ebenso wie einen reduzierten Kalorien- und Kochsalzgehalt in ihren Produkten anbieten.

Auch das Feld der *Pharmacogenomics* wird sich weiter entwickeln. So zeigen PatientInnen mit einer erhöhten Harnausscheidung von Uromodulin eine verstärkte Wirkung von Schleifendiuretika.

Viel seltener sind monogenetische Hypertonieformen. Beispiele sind das Von-Hippel-Lindau-Syndrom, der familiäre Hyperaldosteronismus Typ 1-4, das Gordon-Syndrom oder das Liddle-Syndrom. Es ist zu erwarten, dass weitere monogenetische Hypertonieformen identifiziert werden. Das wird vielen PatientInnen eine weitere Verfeinerung der Blutdrucktherapie ermöglichen.

Neue technisch fortschrittliche Methoden werden bei hypertensiven und nephrologischen PatientInnen dazu beitragen, die genetische Architektur der Hypertonie besser zu verstehen, dies wird die Grundlage für neue Therapieoptionen bei Hypertonikern bilden.

Substanzen nicht nur eine blutdrucksenkende, sondern auch eine antifibrotische und antiinflammatorische Wirkung und somit einen gefäßprotektiven Effekt zu erwirken.

Orale Aminopeptidase-A-Inhibitoren stellen eine neue Klasse zentral wirksamer Antihypertensiva dar. Ein neuer Inhibitor zielt auf das Enzym Aminopeptidase A ab, welches Angiotensin-3 im Gehirn generiert, das zu den wirksamsten Peptiden des Renin-Angiotensin-Systems im Gehirn zur Kontrolle der Arginin-Vasopressin-Freisetzung und des Blutdrucks gehört. Aldosteronantagonisten wie Spironolacton und Eplerenon werden vor allem bei PatientInnen mit

therapierefraktärer Hypertonie eingesetzt. Die geringe Selektivität von Spironolacton gegenüber Mineralokortikoidrezeptoren ist jedoch oft mit unerwünschten hormonellen Nebenwirkungen wie einer Gynäkomastie (Brustschwellung) verbunden. Beide Substanzen können zu Hyperkaliämie führen, vor allem bei PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion stellt dies eine häufige Kontraindikation dar, da ein erhöhter

Kaliumwert Herzrhythmusstörungen auslösen kann. Die Anwendung von Aldosteronantagonisten führt zudem zu einem unerwünschten reaktiven Anstieg der Aldosteron-Plasmakonzentrationen.

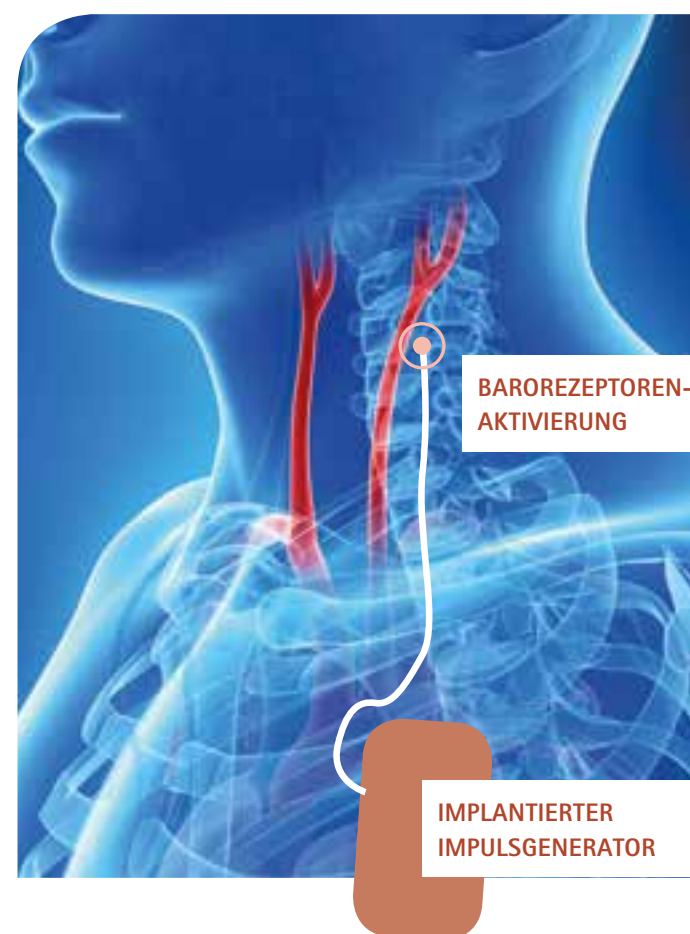
Um die Aldosteronkonzentration unter Vermeidung von Nebenwirkungen zu reduzieren, ist die Hemmung der Aldosteronsynthese eine neue Option, die von NephrologInnen bereits gut beforscht wurde.

5.4 Interventionelle Techniken

Für manche PatientInnen ist trotz dieser großen Auswahl eine medikamentöse Therapie nicht ausreichend, um den Blutdruck dauerhaft im normotonen Bereich zu halten. Für diese PatientInnen stehen seit einiger Zeit interventionelle Methoden zur Verfügung. Eine seit einigen Jahren bekannte Methode ist die renale Sympathikusdenervation, bei der die efferenten und afferenten (ableitenden und zuleitenden) Nervenbahnen zwischen Niere und Gehirn elektrisch verödet werden. Mit Hilfe eines dünnen Katheters, an dessen Ende sich das Verödungsinstrument befindet und der

in die Nierenarterie eingeführt wird, können die Nervenstränge punktgenau verödet und so die elektrische Weiterleitung reduziert werden. In einer vor kurzem publizierten Studie, in der eine Gruppe an PatientInnen einen Scheineingriff erhielt und die andere Gruppe eine Denervation, wodurch ein möglicher Placeboeffekt unwahrscheinlich ist, konnte die blutdrucksenkende Wirkung der Prozedur bei selektionierten PatientInnen glaubhaft nachgewiesen werden (SPYRAL HTN-OFF MED-Trial, Townsend et al, Lancet 2017).

Barorezeptorstimulation

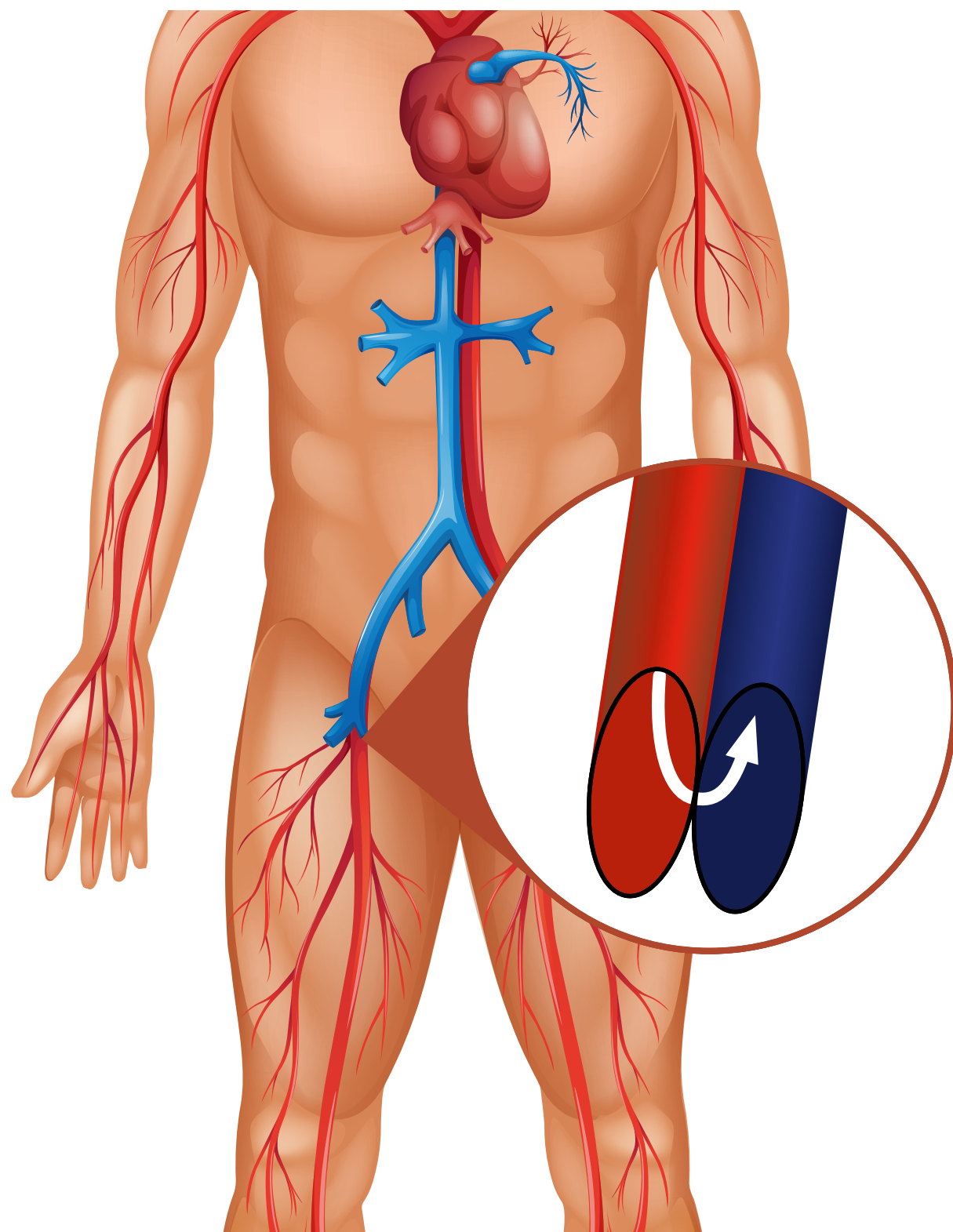


Eine weitere, in Österreich bereits durchgeführte Methode, ist die Barorezeptorstimulation. Dabei werden Druckrezeptoren im Bereich der Carotisbifurkation (Gabelung der Halslagern) über implantierte Elektroden – ähnlich wie bei einem Herzschrittmacher – gereizt. Einzelne Studien zeigen auch hier eine signifikante Blutdrucksenkung.

Methode AV-Fistel – perkutane Technik

Eine ganz neue Methode stellt die perkutane Anlage einer AV-Fistel im Femoralisstromgebiet dar. Durch eine künstliche Verbindung zwischen einer Arterie und einer Vene im Oberschenkel soll der Strömungswiderstand in den Blutgefäßen verringert werden. Durch die Reduzierung des Widerstandes in den Blutgefäßen, kann sich möglicherweise auch der Blutdruck senken.

Schematische Darstellung einer AV-Fistel



6. Salz, Wasser und Säure-Basen-Regulation – die nephrologischen Kernkompetenzen

Die Abklärung und Behandlung von komplexen Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen sowie Störungen im Säure-Basen-Haushalt ist eine der ureigensten Domänen der Nephrologie.

6.1 Salz

Speziell zum Thema Salzzufuhr/Salzrestriktion und kardiovaskuläres Risiko gab es in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl von Studien mit teils widersprüchlichen Ergebnissen. Die gängige Annahme: hohe Salzeinnahme führt zu Bluthochdruck und erhöht das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Doch wieviel „Wahrheit“ steckt in dieser Annahme? Laut aktuellem Österreichischen Ernährungsbericht von 2017 liegt die mittlere Zufuhr von Kochsalz bei beiden Geschlechtern und allen Altersgruppen deutlich über dem Schätzwert für eine angemessene Zufuhr von etwa vier Gramm pro Tag. Die tägliche Kochsalzzufuhr beträgt bei Frauen 5,6 Gramm und bei Männern sogar bis zu 7 Gramm pro Tag. Laut DACH-Referenzwerten (Deutschland, Österreich, Schweiz) ist unter den Lebensbedingungen in Österreich eine Salzzufuhr von 6 Gramm pro Tag ausreichend. Damit würden Männer über dem empfohlenen Referenzwert liegen. Allerdings ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Salzeinnahme deutlich höher liegt, da es selbst bei berichteten Daten besonders bei Speisesalz zu einer massiven Unterschätzung der tatsächlichen Aufnahme kommt. Um das Risiko für Bluthochdruck, kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall und koronare Herzkrankheiten zu reduzieren, empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 2012 sogar eine weitere Reduktion des Salzkonsums.

Resultate großangelegter Übersichtsstudien, welche 269 Publikationen dahingehend ausgewertet haben, ob zu viel Salz Herz-Kreislauf-Erkrankungen fördert, kamen zu folgendem Schluss: 54 Prozent der Studien sprachen dafür, die anderen 46 Prozent äußerten sich dagegen oder kamen zu keinem eindeutigen Ergebnis. Diese widersprüchlichen Ergebnisse weisen darauf hin, dass noch längst nicht restlos geklärt ist, ob zuviel Salz Herz-Kreislauf-Erkrankungen fördert. Trotz der oftmals widersprüchlichen wissenschaftlichen Datenlage klinischer sowie epidemiologischer Studien, konnten in der vergangenen Dekade neue, wegweisende Konzepte zur Regulation des Salz- und Wasserhaushalts erforscht werden. So konnten NephrologInnen zeigen (z. B. Jens Titze, Professor an der *Duke-National University of Singapore*), dass eine „steady-state-Regulation“ des Salz- und Wasserhaushalts durch wochen- und monatsrhythmische Speicherung und Freisetzung von Natrium im Körper, besonders in der Haut gekennzeichnet ist. Aufbauend auf diesen Befunden hat seine Arbeitsgruppe zuletzt die Methode der ^{23}Na -Magnetresonanztomographie weiterentwickelt, um Natriumspeicher nichtinvasiv in den Geweben des Menschen quantifizieren zu können.



Salz, Mars und Mäuse

Generell sind ernährungsbasierte Studien schwierig durchzuführen, da die Ernährung der Probanden streng kontrolliert werden muss. Dies gilt insbesondere auch für Studien zum Thema Salzzufuhr. Studien dieser Art sind jedoch außerhalb eines Labors, also in „nicht kontrollierten Bedingungen“ als schwieriges Unterfangen darstellend. Im Alltag gestaltet es sich für die StudienteilnehmerInnen eher problematisch, sich an die strengen Vorgaben zu halten, was folglich die gemessenen Resultate verzerren kann. Ein dementsprechender Durchbruch war daher die Gelegenheit, im Rahmen des Projekts „Mars 500“, der Simulation eines Marsfluges von 500 Tagen in einer Bodenstation, eine kontrollierte Salzstudie durchzuführen. Eine der bahnbrechendsten Erkenntnisse der Wissenschaftler im Rahmen dieser Studie war die Falsifizierung der etablierten Lehrmeinung, dass der menschliche Körper Speisesalz innerhalb von 24 Stunden wieder über den Urin ausscheidet. Stattdessen speichert der Mensch das Salz über einen längeren Zeitraum hinweg und gibt es dann wieder frei – für die medizinische Untersuchung und Betreuung von PatientInnen eine wichtige Erkenntnis. Die überraschenden Ergebnisse zeigten, dass das aufgenommene Kochsalz in einem Wochenrhythmus ausgeschieden wird. Die beiden Hormone Aldosteron und Cortisol scheinen bei der Regulation dieser Rhythmik eine wichtige Rolle zu spielen. Kurzfristig verstärkt Salz den Durst und es überraschte auch nicht, dass mehr Salz im Essen zu einer höheren Salzkonzentration im Harn und zu einer höheren

Gesamtmenge Urin führt. Doch die größere Menge Flüssigkeit stammte nicht aus Getränken. Die Probanden tranken sogar insgesamt weniger, wenn sie mehr Salz zu sich nahmen. Das Salz löste in den Nieren einen Wasserspar-Mechanismus aus. Bisher galt, dass sich die Natrium- und Chloridionen, aus denen Salz besteht, an Wassermoleküle binden und diese in den Harn ziehen. Stattdessen zeigten die neuen Ergebnisse, dass das Salz im Harn bleibt, während das Wasser in die Niere und den Körper zurücktransportiert wird. Daraufhin stellte sich die Frage, was denn nun das Wasser im Körper zurückhalten könnte. Versuche an Mäusen lieferten erste Hinweise, dass die Substanz Harnstoff (Urea) daran beteiligt sein könnte. Mithilfe von Harnstoff entsorgen Muskeln und Leber Stickstoff. In den Nieren der Mäuse sammelte sich Harnstoff und wirkte dort der wasserbindenden Kraft von Natrium und Chlorid entgegen. Doch die Synthese von Harnstoff kostet viel Energie. Mäuse, denen salzreiche Nahrung verabreicht wurde, hatten größeren Hunger, tranken aber nicht mehr. Auch die menschlichen „Kosmonauten“, die salziges Essen bekamen, klagten über Hunger. Diese neuen Erkenntnisse lassen die Rolle des Harnstoffes in neuem Licht erscheinen. Offenbar ist Harnstoff nicht nur, wie bisher angenommen, ein Abfallprodukt, sondern ein sehr wichtiger Osmolyt, der Wasser an sich bindet und so hilft, es zu transportieren. Harnstoff retiniert demnach das Wasser im Körper, wenn wir Salz ausscheiden.



Eine hohe Salzzufuhr führt zu einer gesteigerten Freisetzung von Glucocorticoid und zu einer niedrigeren Freisetzung von Aldosteron. Diese Effekte aktivieren den energieaufwendigen Harnstoffzyklus in der Leber, was wiederum zu einer Freisetzung von Harnstoff ins Blutplasma führt. Die Harnstoffkonzentrierung erfolgt in der renalen Medulla, was wiederum zu einer gesteigerten Aktivität des Harnstofftransporters UT-A1 führt. Dies wiederum bildet einen osmotischen Gradienten für die Wasserreabsorption. Um genug Energie für den Harnstoffzyklus bereitzustellen, wird Alanin, welches durch Glucocorticoid induzierte Prote-

olyse von Muskelgewebe gebildet wird, in der Leber zu Pyruvat umgewandelt. Andere energieintensive Mechanismen wie Gluconeogenese werden ruhend gestellt. Das Energie-defizit in den Muskeln induziert Oxidation von Fettsäuren (FFAs) und Ketonen sowie kompensatorischer mitochondrialer Aktivität. Dies resultiert in der Produktion von Wasser in Kombination mit gesteigerter renaler Kapazität um Wasser zu konservieren und ermöglicht die präzise Exkretion von überschüssigem Salz, ohne das Volumen an

Körperwasser zu reduzieren. Diese Hypothese wurde auch kürzlich experimentell verifiziert (Kidata et al., JCI 2017). Mit diesen Studien wurde die Theorie ins Wanken gebracht, die seit 200 Jahren Bestand hat: „Salz mache offenbar nicht durstig sondern hungrig!“

Solange die genaue Wirkung von Salz nicht bewiesen ist, ist es jedoch verfrüht, entsprechende Ernährungsempfehlungen auszusprechen. Wenn sich etwas aus den bisherigen Studien lernen lasse, dann dass PatientInnen mit Bluthochdruck generell weniger essen sollten.

6.2 Säure-Basen-Haushalt

Interessante neue Erkenntnisse im Zusammenhang mit Bluthochdruck gibt es auch hinsichtlich der Regulation des Säure-Basen-Haushalts. Die Nieren spielen in der komplexen Rolle der Regulation des Säure-Basen-Haushalts eine zentrale Rolle. Mit zunehmendem Verlust der Nierenfunktion kommt es bei PatientInnen unausweichlich zu Verschiebungen im Säure-Basen-Haushalt, was mit einem schlechten Outcome dieser PatientInnen assoziiert ist. Speziell die Hyperkaliämie ist bei NierenpatientInnen mit dem plötzlich auftretenden Herztod assoziiert. Neue Therapiemöglichkeiten inkludieren die Komplexierung des oral aufgenommenen Kaliums an nicht resorbierbare Polymere, was den Einsatz von Medikamenten aus der Klasse der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Blockade sowie Nephilysin-Hemmung bei PatientInnen mit weit fortgeschrittener Niereninsuffizienz ermöglicht.

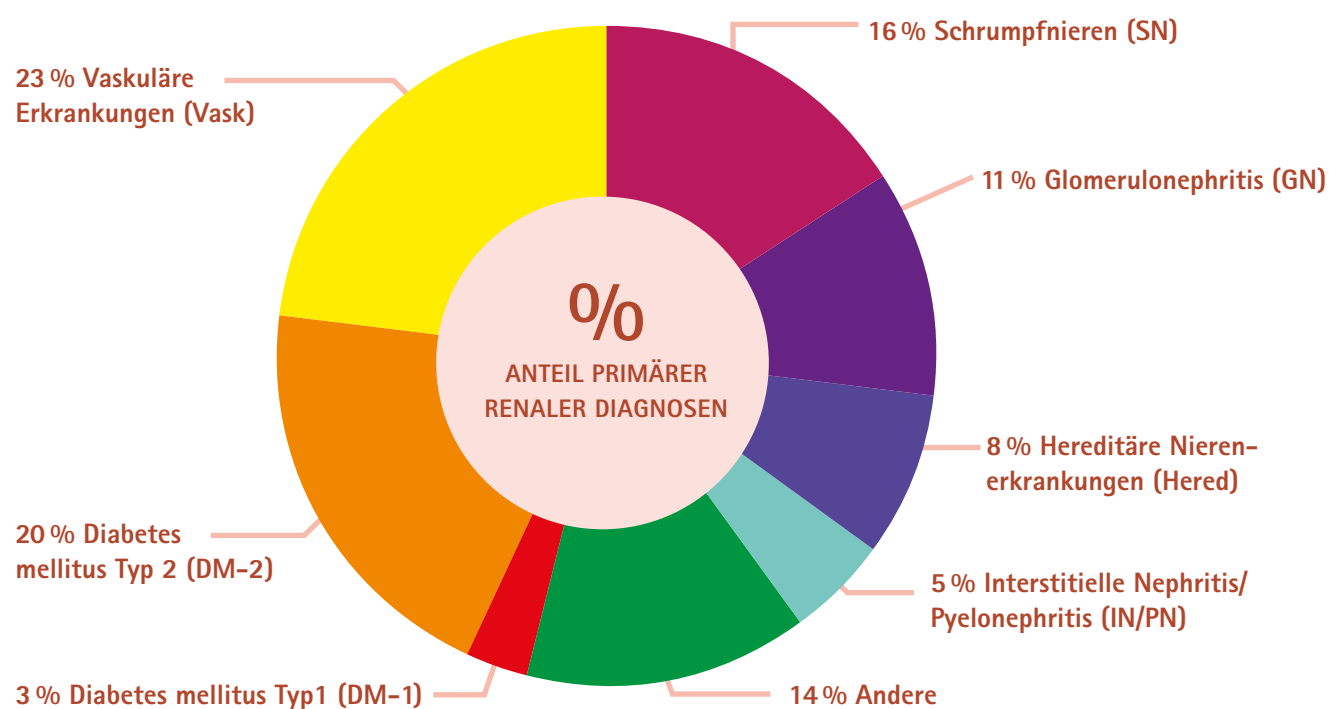
Sämtliche diskutierte Studienergebnisse geben Hinweise, dass bezüglich Salzhaushalt, Wasserhomöostase und Bluthochdruck längst nicht alle offenen Fragen beantwortet sind und möglicherweise etablierte Konzepte künftig neu überdacht werden müssen. Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass trotz rezenter Daten zum Thema „Salz-Wasser-Haushalt, Säure-Basen-Regulation und Bluthochdruck“ noch einiges an weiterer Forschungsarbeit notwendig sein wird und speziell groß angelegte, randomisierte, prospektive Studien durchgeführt werden müssen, um noch gezieltere Empfehlungen auszusprechen, beziehungsweise um spezifische Behandlungsalgorithmen vorzugeben. ÄrztInnen und im Speziellen die Gruppe der nephrologischen FachärztInnen werden in diesem Prozess eine zentrale Rolle einnehmen.

7. Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung

Rolle der NephrologInnen bei sekundären Nierenschädigungen

Die nephrologische Expertise wird in Zukunft in überwiegendem Ausmaß über das komplexe Feld der Nierenerkrankungen hinausgehen. Nur etwa ein Viertel aller Erkrankungen, die zu einer terminalen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz führen, basieren auf einer primären Schädigung der Nieren. In der großen Mehrzahl wird das Organ durch andere systemische Erkrankungen geschädigt, wobei an vorderster Stelle die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus genannt werden können. Beide treten in großer Häufigkeit kombiniert auf und waren im Jahr 2016 für 46 Prozent aller neu begonnenen chronischen Dialysen verantwortlich.

Neue PatientInnen an chronischer Nierenersatztherapie 2016:



Quelle: ÖDTR Jahresbericht R.Kramar 2016

Hypertonie und ihre Risiken

Eine höhergradige arterielle Hypertonie geht neben vieler weiterer Komplikationen mit einem über 10-fach erhöhten Risiko eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz zu erleiden einher. In Österreich sind 23 Prozent aller Dialyseneuzugänge direkt oder indirekt mit einer arteriellen Hypertonie assoziiert. Da Nierenerkrankungen selbst oftmals mit massiv erhöhten Blutdruckwerten einhergehen, ist die Expertise der Nephrologin/des Nephrologen als Spezialistin/Spezialist für komplexeres klinisches Blutdruckmanagement unerlässlich. Neben allen anderen vorteilhaften kardiovaskulären Effekten kann eine gute Blutdruckeinstellung nachweislich die Progression der Niereninsuffizienz verzögern.



Etwa ein Drittel der Weltbevölkerung leidet unter einer arteriellen Hypertonie

Quelle: WHO

Volkskrankheit Diabetes

Diabetes mellitus Typ 1 und 2 sind zusammen mit 23 Prozent für die gleiche Anzahl neuer PatientInnen an der Dialyse verantwortlich wie die arterielle Hypertonie. Die Nephropathie bei PatientInnen mit Diabetes mellitus gehört neben der diabetischen Retinopathie zu den sogenannten mikrovaskulären diabetischen Komplikationen. Obwohl sich in den USA die über die Jahre 1990 bis 2008 steigende Prävalenz stabilisiert hat, wird dort für die Zukunft eine Steigerung aufgrund zunehmender jugendlicher Adipositas befürchtet. Laut internationaler Daten wird bis 2040 von einer deutlichen Zunahme der Anzahl an DiabetikerInnen auf 10,4 Prozent der Weltbevölkerung ausgegangen. Für Europa wird ein geringerer Anstieg der Prävalenz von derzeit 7,3 auf 7,6 Prozent im Jahr 2040 ausgegangen. In Österreich wird die Prävalenz seit 2010 stabil mit etwa 7 Prozent angenommen, wobei sich diese Zahl aus ärztlich diagnostizierten und einer geschätzten Zahl nicht diagnostizierter DiabetikerInnen zusammensetzt. (Quelle: Österreichischer Diabetesbericht 2017)

Laut internationaler Daten wird bis 2040 von einer deutlichen Zunahme der Anzahl an DiabetikerInnen auf 10,4 Prozent der Weltbevölkerung ausgegangen.

Erbkrankheiten mit schweren nephrologischen Folgen

Diagnostisch herausfordernd stellt sich Morbus Fabry dar. Sie zählt zur häufigsten lysosomalen Speichererkrankung, die sehr oft erst spät erkannt wird. Nicht selten führt erst die nephrologische Vorstellung bei unklarer Nierenfunktionsverschlechterung zur korrekten Diagnose. Mittlerweile stehen spezifische Therapieoptionen (Enzyersatztherapien) bei Morbus Fabry zur Verfügung. Die Therapie muss jedoch aufgrund der komplexen Pathophysiologie und der hohen Kosten durch nephrologische ExpertInnen initiiert und überwacht werden. Fundierte nephrologische Kenntnisse zur immunsuppressiven Therapie und deren Komplikationen sind einerseits für die Transplantationsbetreuung, andererseits für die Behandlung einer Vielzahl von Vaskulitiden bzw. Autoimmunerkrankungen mit Nierenbeteiligung unerlässlich. Bestimmte Erkrankungen, wie der Lupus erythematodes oder die Sklerodermie, können mit einer Nierenbeteiligung einhergehen. Bei anderen Erkrankungen steht die Niere sogar im Vordergrund der Organschädigung (z. B. ANCA-assoziierte Vaskulitiden oder das Goodpasture-Syndrom).

8. Nierentransplantation

Die Nephrologie spielt auch in der Transplantation eine entscheidende Rolle. NephrologInnen überprüfen die Eignung der PatientInnen für eine Transplantation, bereiten sie darauf vor und übernehmen die Langzeitbetreuung nach der Operation. Die Transplantation hat sich als die bevorzugte Nierenersatztherapie etabliert und Österreich gehört zu den Vorreitern. Jedes Jahr werden in den vier österreichischen Transplantationszentren ca. 430 Nieren verpflanzt und Österreich ist eines der wenigen Länder, in dem die Zahl der PatientInnen, die mit einem funktionierenden Transplantat leben, jene der DialysepatientInnen übertrifft. Der Prozentsatz erfolgreich transplanteder PatientInnen wird im nächsten Jahrzehnt aufgrund der intensiven

nephrologischen Betreuung nicht nur in Österreich weiter zunehmen. Im Jahr 2017 wurden in der Eurotransplant-Region 4385 Nierentransplantationen durchgeführt.

Zu den Mitgliedern der Eurotransplant-Region zählen Belgien, Deutschland, Kroatien, Niederlande, Österreich, Slovenien und Ungarn. Auf die gesamte Bevölkerung der Eurotransplant-Region von 136 Millionen Menschen kommen 3093 Leichennierentransplantationen, davon 130 kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantationen und 1292 Lebendnierentransplantationen.

Datenquelle: eurotransplant.org

Nierentransplantation – Sitz der Spenderniere im Becken



Die Identifikation und Auswahl von SpenderInnen (LeichenspenderInnen, vor allem aber auch von LebendspenderInnen) ist eine zentrale Aufgabe der Nephrologie. Die exakte Auswahl hilft die Wartezeit auf ein Organ möglichst kurz zu halten und für die PatientInnen ein längeres Überleben und eine wesentliche Verbesserung ihrer Lebensqualität zu sichern. Für praktisch alle PatientInnen besteht heute noch die Notwendigkeit einer lebenslangen Immunsuppression. Wenn auch das immunsuppressive Potenzial in vielen Fällen ein jahrelanges Überleben ermöglicht, ist die Therapie häufig mit Nebenwirkungen vergesellschaftet

und kann in vielen Fällen nicht verhindern, dass immunologische Abstoßungsprozesse eine Funktionsverschlechterung bewirken oder nach Jahren zu einem Transplantatsverlust führen. In den letzten Jahren ist der Anteil bereits vortransplanteder PatientInnen auf den Wartelisten dramatisch auf bis zu 50 Prozent gestiegen.

Neue Entwicklungen der klinischen und experimentellen nephrologischen Forschung lassen auf maßgebliche Verbesserungen, möglicherweise sogar auf Paradigmenwechsel in der Transplantationsmedizin hoffen.

Strategien der Transplantationsmedizin

Ein wichtiger Faktor für die Intensität von immunologischen Abstoßungsreaktionen ist das Maß der Gewebsverträglichkeit zwischen SpenderIn und EmpfängerIn. Möglichkeiten diese zu verbessern werden in der Zukunft eine wichtige Rolle spielen.

Von Seiten der Immunologie und der Nephrologie wird daran gearbeitet, Transplantationsantigene, d. h. die HLA-Antigene („humane Leukozyten-Antigene“) noch exakter zu kartieren und deren immunogene Eigenschaften im Detail zu verstehen. Dieses Wissen wird es in der Zukunft möglich machen, für jede PatientIn/jeden Patienten das immunologisch am besten passende Organ auszuwählen. Wissenschaftliche Bemühungen werden aber auch immunogene polymorphe nicht-HLA Antigene und eine Vielzahl genetischer und epigenetischer Faktoren aufklären können, die das Ausmaß schädigender Immunreaktionen mitbestimmen. In den nächsten Dekaden können wir erwarten, dass eine genaue Charakterisierung derartiger Variablen den NephrologInnen helfen wird, die Organauswahl und -allokation weiter zu verbessern und zu optimieren.

Gleichzeitig werden diese Erkenntnisse auch den Einsatz einer maßgeschneiderten Immunsuppression erlauben. Es wird möglich sein, die Intensität der Behandlung individuell anzupassen. Diese Verfeinerungen in der Organzuordnung und in der Behandlung wird neue immunsuppressive Therapien mit minimalen Nebenwirkungen oder auch die Induktion einer Immuntoleranz, die ein Langzeitüberleben von Organen ohne Notwendigkeit einer Immunsuppression ermöglicht, erlauben und die Transplantationsergebnisse weiter verbessern.

Extrakorporale Verfahren, neue spezielle Immuntherapien (Antikörper gegen B-Zellen, hochdosiertes Immunglobulin, Komplement-Inhibitoren), *Small Molecule Drugs* aber auch zielgerichtete (*targeted*) Zelltherapien werden in der Prävention und Therapie von akuten und chronischen Abstoßungsprozessen zur Verfügung stehen. Erste Versuche die genetisch manipulierten regulatorischen Zellen, die dem Gewebetyp der Spenderin/des Spenders gezielt angepasst werden und eine spezifische Immunität gegen das Transplantat stilllegen können, werden bereits durchgeführt (siehe auch Kapitel 4, Zelltherapie).



Die nephrologische Forschung wird zu jenen Verbesserungen beitragen, die Lebensqualität und Überleben dramatisch ansteigen lassen. So soll Retransplantation nur noch selten notwendig werden. Dieser Wandel wird die Zahl von verfügbaren Organen für wartende PatientInnen erhöhen, die Wartezeiten verkürzen und zu einer rascheren Versorgung dialysepflichtiger PatientInnen führen.

Alternative Strategien



Immunologische Barrieren können auch durch alternative Strategien überwunden werden. Durch Organtausch (KPD, *kidney paired donation*) zwischen mehreren, ebenfalls inkompatiblen Paaren, können sonst unmögliche Transplantationen möglich gemacht werden. Die österreichische Nephrologie spielt

Der erste transnationale Lebendnieren-austausch in Europa erfolgte 2016 zwischen Österreich und der Tschechischen Republik.

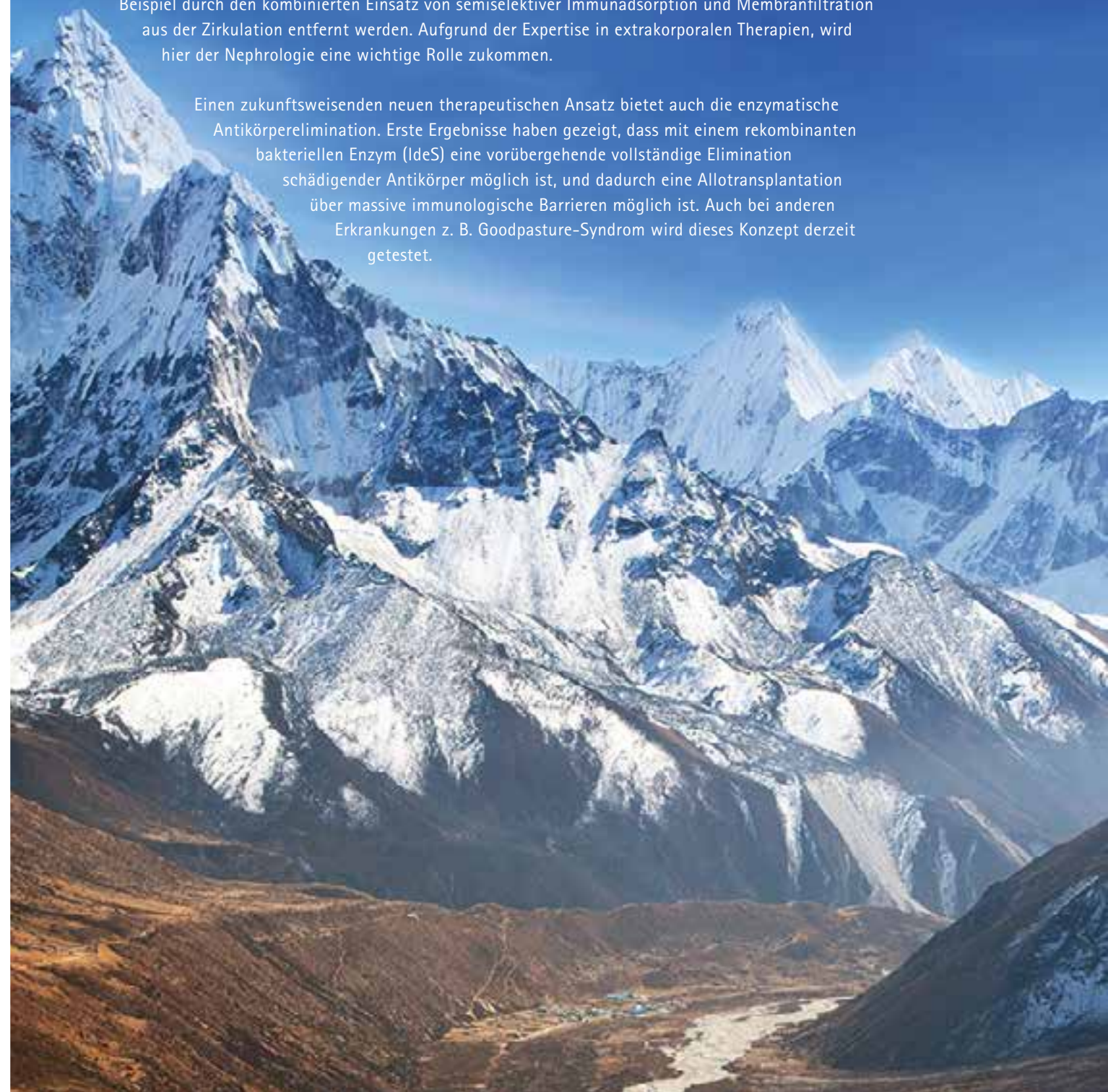
auch auf diesem Gebiet eine Vorreiterrolle: der erste transnationale Lebendnieren-austausch in Europa erfolgte 2016 zwischen Österreich und der Tschechischen Republik. Eine optimale Effizienz solcher Programme erfordert allerdings eine große Anzahl von KPD-gelisteten Lebendnierenpaaren, die regelmäßig in sogenannten *Matchruns* evaluiert werden. Die Organisation dieser Programme und die Auswahl von geeigneten SpenderInnen- und EmpfängerInnenpaaren werden nephrologischen Fachabteilungen zufallen. Große internationale Austauschprogramme erfordern den Transport von Organen über weite Distanzen. Neue Konzepte für eine optimierte extrakorporale Organperfusion und -präservierung, vielleicht bis hin zur dauerhaften Kryokonservierung von Nieren sind derzeit im Entstehen.

Die Nephrologie versetzt Berge

Auch für HLA-inkompatible Transplantationen, z. B. bei PatientInnen mit extrem breiter Sensibilisierung, die auch über innovative Organallokation kein passendes Organ finden können, sind innovative, effizientere Konzepte erforderlich. Die Nephrologie entwickelt dafür neue extrakorporale Therapieprinzipien.

Für blutgruppeninkompatible Transplantationen ist es durch den Einsatz spezieller Aphereseverfahren (blutgruppenantigen-spezifische oder semiselektive Techniken für Antikörperentfernung) in den letzten Jahren gelungen, ein hervorragendes Transplantüberleben zu erreichen. Auch für HLA-inkompatible Transplantationen sind Verbesserungen durch neue Apherese-konzepte in Ausarbeitung. Neben Antikörpern könnten in der Zukunft auch andere pathophysiologisch wichtige Substanzen (z. B. Komplement- oder Gerinnungsfaktoren) zum Beispiel durch den kombinierten Einsatz von semiselektiver Immunadsorption und Membranfiltration aus der Zirkulation entfernt werden. Aufgrund der Expertise in extrakorporalen Therapien, wird hier der Nephrologie eine wichtige Rolle zukommen.

Einen zukunftsweisenden neuen therapeutischen Ansatz bietet auch die enzymatische Antikörperelimination. Erste Ergebnisse haben gezeigt, dass mit einem rekombinanten bakteriellen Enzym (IdeS) eine vorübergehende vollständige Elimination schädigender Antikörper möglich ist, und dadurch eine Allotransplantation über massive immunologische Barrieren möglich ist. Auch bei anderen Erkrankungen z. B. Goodpasture-Syndrom wird dieses Konzept derzeit getestet.



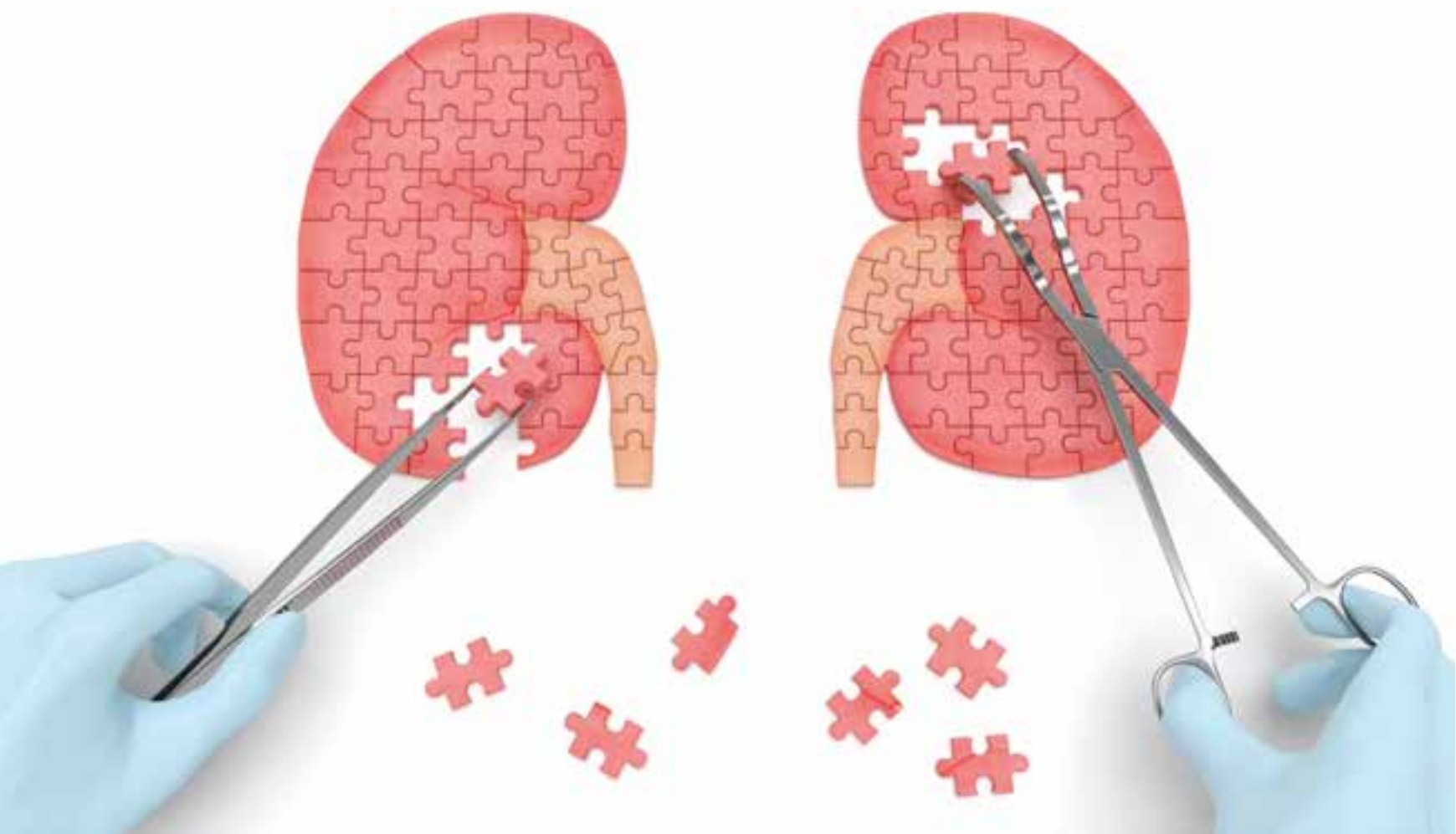
Die Zukunft der Transplantationsmedizin

Vielleicht werden all diese Entwicklungen in der Antikörperelimination auch der Xenotransplantation, also der Transplantation von Organen von Tier auf Mensch (z. B. Organe von gentechnisch-modifizierten Schweinen) zu neuen klinischen Höhen verhelfen. Ob die Entwicklung chimärer Organe oder das Design künstlicher Organe aus Stammzellen der Empfängerin/des Empfängers, vielleicht unter Einsatz von 3D-Printing erfolgreich sein werden, bleibt vorerst abzuwarten.

Für all diese innovativen Entwicklungen ist klar, dass NephrologInnen mit ihrem spezifischen pathophysiologischen und klinischen Wissen für die Bewertung und den klinischen Einsatz erforderlich sein werden.

In den nächsten Dekaden sind in der Transplantationsmedizin, basierend auf den bedeutenden Ergebnissen der letzten Jahre, weitere rasante Fortschritte zu erwarten. Bahnbrechende Entwicklungen in der biomedizinischen Forschung innerhalb und außerhalb der Transplantationsmedizin lassen uns hoffnungsvoll in die Zukunft blicken. Die Nephrologie wird auf diesem Gebiet auch in der Zukunft ein entscheidender Gestalter sein und auf experimenteller und klinischer Ebene Wege zu weiteren Verbesserungen für transplantierte PatientInnen bahnen und beschreiten.

Bahnbrechende Entwicklungen in der biomedizinischen Forschung innerhalb und außerhalb der Transplantationsmedizin, lassen uns hoffnungsvoll in die Zukunft blicken.



9. Pädiatrische Nephrologie

Wie fast alle chronischen Erkrankungen im Kindesalter sind Nierenerkrankungen häufig angeboren und zumeist selten (orphan disease). Viele der pädiatrischen Nierenerkrankungen verlaufen zwar symptomarm, weisen jedoch einen aggressiven Verlauf auf, der zu schweren Folgeschäden im wachsenden Organismus führen kann. Chronische Nierenerkrankungen werden in Österreich, wie in Gesamteuropa, daher nahezu ausschließlich in hochspezialisierten „Level-3-Zentren“ betreut.



Eine Hauptursache schwerer Nierenschäden sind kongenitale Anomalien der Nieren und des Harntrakts (CAKUT – *Congenital Anomaly of Kidney and Urinary Tract*) und können meist bereits intrauterin diagnostiziert werden. Durch die flächendeckende Einführung der Sonographie in der Schwangerschaft wird in etwa 1–3 Prozent aller Föten eine asymptomatische Hydro-nephrose detektiert. Dabei stellt sich die Herausforderung, relevante Harntransportstörungen (Obstruktion) von harmlosen Erweiterungen des Nierenhohlraum-systems zu unterscheiden und eine präzise Risikoabschätzung im Verlauf zu ermöglichen. Die aktuellen Algorithmen zur Abklärung sind komplex und bedürfen der engen Zusammenarbeit der KindernephrologInnen mit KinderchirurgInnen oder UrologInnen. Als Folge einer unkontrollierten pränatalen Selektion, nahm einerseits in Populationen, bei denen ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt wird, die Prävalenz von CAKUT als Ursache des chronischen Nierenversagens in den letzten Jahrzehnten deutlich ab, andererseits ist das Überleben mit schweren Nierenfehlbildungen aufgrund des vermehrten Einsatzes der Dialyse beim Neugeborenen mit CAKUT massiv gestiegen.

Immer mehr und immer kleinere Kinder mit chronischem Nierenversagen bedürfen intensiver Therapie durch die Kindernephrologie. Während der sogenannten konservativen Phase, bedingen bei Kindern Probleme mit der Zufuhr adäquater Ernährung, komplexe und invasive Medikation und renaltubuläre Störungen, enorme Probleme für Wachstum und Entwicklung. Mit Beginn der Nierenersatztherapie stellt das labile Gleichgewicht zwischen Dehydratation und Überwässerung gerade bei kleinen Kindern eine Hochrisikosituation dar. Bezogen auf Körpergewicht ist der normale Volumenumsatz dieser Population ein Mehrfaches des Erwachsenenalters. Daher sind kontinuierliche tägliche Verfahren als Nierenersatztherapie bei Säuglingen und Kleinkindern das Mittel der Wahl. In Folge wird die Peritonealdialyse als kontinuierliche Nierenersatztherapie bei über 90 Prozent der Säuglinge und Kleinkinder von den Eltern zu Hause durchgeführt. Das ermöglicht der Familie zwar nach entsprechender Einschulung im Alltag ein gemeinsames Leben, erfordert aber hohen Zeitaufwand der Eltern und überträgt viel Verantwortung. Nur bei wenigen kleinen Kindern müssen tägliche Hämodiafiltrationen

im Kinderzentrum durchgeführt werden. Erst bei größeren Kindern – vor allem Adoleszenten – wird Hämodialyse die häufigste Form der Nierenersatztherapie. Regelmäßiger Schulbesuch und „normale“ Freizeitaktivitäten sind für diese sozial vulnerable Population kaum mehr möglich. Die Nierentransplantation stellt bei dialysierten Kindern immer das Ziel des Therapieplans dar, im Gegensatz zum Erwachsenen, wo die Dialyse keine akzeptable Dauertherapie darstellt. In der Regel werden Spendernieren von einem Elternteil verwendet, die Empfängerin/der Empfänger sollte die Körpergröße eines normalen einjährigen Säuglings (ca. 10 kg) erreicht haben. Oft kann dieses Gewicht erst nach einer Dialysephase über etwa zwei Jahre nach kongenitalem Nierenversagen erreicht werden. Die durchschnittliche Wartezeit bei Eurotransplant beträgt etwa ein Jahr. Viele der latenten Infektionen (CMV, EBV, etc.), die mit dem Organ übertragen werden, stellen eine infektiologische Herausforderung dar, da noch keine Immunität aufgebaut wurde. Mehr als die Hälfte der Kinder können in Österreich durch eine präemptive Lebendspende durch einen Elternteil nierentransplantiert werden.

Selbst unter optimalen Rahmenbedingungen und strikter Befolgung aktueller Richtlinien bleibt das Nierenversagen im Kindesalter mit schweren Langzeitfolgen für Knochen und Gefäßsystem assoziiert. Die Organersatztherapie – aber auch die Transplantation – greifen extrem in die Physiologie des heranwachsenden Organismus ein. Erst rezent wurde aufgrund des zunehmend guten PatientInnenüberlebens, mit großer Verzögerung, die hohe kardiovaskuläre Morbidität von PatientInnen, die im Kindesalter einer Nierenersatztherapie bedurften, bei Erreichen des Erwachsenenalters klinisch evident. Aktuelle Forschung baut auf der Hoffnung auf, dass eine Therapieoptimierung bei primär „nur“ nierenkranken Kindern eine Reduktion dieser Komplikationen, im Unterschied zum zumeist multimorbiden Erwachsenen, tatsächlich erreichen könnte. Bei transplantierten Kindern wird aufgrund der geringen Co-Morbiditäten besonders offensichtlich, dass Komplikationen des Organversagens durch Komplikationen der Immunsuppression abgelöst werden. Entsprechende immunologische, onkologische und kardiovaskuläre Komplikationen verlangen eine individualisierte Therapiesteuerung, um hochspezialisierter Betreuung seltener und schwerer Erkrankungen gerecht zu werden.

Zusammenfassend stellt die Versorgung von chronisch nierenkranken Kindern und deren Familien eine besondere Herausforderung dar. Adäquate Betreuung der zumeist angeborenen und seltenen Erkrankungen ist aufgrund limitierter Ressourcen (nicht jeder kann immer alles können) nur durch optimale überregionale Vernetzung sinnvoll umsetzbar. Die moderne Kinderneurologie deckt die Spannungsweite zwischen niedriger Betreuungsschwelle und hoher Spezialisierung ab. Derzeit werden europaweit nationale Referenzzentren für pädiatrische Nierenerkrankungen definiert, die sich zu internationalen Exzellenznetzwerken (z. B. ERKNet) zusammenschließen, um den Herausforderungen der hochspezialisierten Betreuung seltener und schwerer Erkrankungen gerecht zu werden.



Impressum:

Medieninhaber und Herausgeber:
Österreichische Gesellschaft für Nephrologie
6020 Innsbruck, Anichstraße 35

Verantwortlich für den Inhalt:

Univ.-Prof. Dr. Rainer Oberbauer PhD
Medizinische Universität Wien/Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien

Grafik und Layout: KOMMUNIKATION + DESIGN thepert.at

Fotos: R. Oberbauer, Shutterstock

