

KONGRESSNACHLESE

45. Nephrologisches Seminar Heidelberg 11.–13. März 2021



FESTVORTRAG: COVID-19 und Impfen

SARS-CoV-2 ist ein RNA-Virus mit einem relativ großen Genom von ca. 30.000 Nukleotiden und einer hohen Mutationsfrequenz. „Pro Vermehrungszyklus über ca. 10 Stunden entstehen vermutlich tausende neue Viren pro Zelle, geschätzt jedes hundertste Virus ist eine Mutante“, erläutert Prof. Dr. Ralf Bartenschlager zu Beginn seines Festvortrags beim 45. Nephrologischen Seminar Heidelberg.

Das Immunsystem reagiert normalerweise mit der Bildung von neutralisierenden Antikörpern und zytotoxischen T-Zellen bzw. Gedächtniszellen. Die Immunität nach einer SARS-CoV-2-Infektion ist jedoch relativ kurz: Ersten Arbeiten zufolge findet man einen Monat nach einer Infektion bei ca. 60 % der Betroffenen noch eine weitgehend vollständige Immunantwort, im weiteren Verlauf nehmen aber die einzelnen Immunitätsparameter immer weiter ab. In der Zusammenschau aller Parameter der Immunantwort hatten ca. sechs Monate nach der Infektion noch 95 % der Infizierten ein Immungedächtnis [1]. Zum schnellen Erreichen einer Herdenimmunität sind Impfungen dringend notwendig. Mögliche Wirkprinzipien von Impfstoffen basieren entweder auf attenuierten, replikationsfähigen Viren (Lebendimpfungen) oder bei Totimpfstoffen auf inaktivierten Viren, viralen Bestandteilen, Vektoren (d. h., das SARS-CoV-2-Spike-Gen ist eingebaut in apathogene Viren) oder alleiniger Spike-Gen-DNA bzw. -mRNA.

SARS-CoV-2-Impfstoffe konnten so schnell entwickelt werden, da zum einen die Technologien wie etwa mRNA-Impfstoffe schon seit Langem erprobt werden und zum anderen das Spike-Protein schon im Rahmen der Forschung an SARS-CoV (das erste SARS-Coronavirus) als geeignetes Antigen für die Immunisierung identifiziert wurde.

Die B-Zell-Antwort auf mRNA-Impfstoffe sei ausgesprochen gut [2], betonte Bartenschlager, die Antikörpertiter seien abhängig von der verabreichten mRNA-Dosis und die hervorgerufenen Antikörper erkennen verschiedene Epitope des Spike-Proteins, sodass Immunflucht (Escape-)Mutanten immer noch erkannt würden. Die klinische Effizienz der mRNA-Impfstoffe zur Verhinderung symptomatischer Erkrankungen beträgt 94–95 % [2, 3]. Schwere Verläufe wurden in den Zulassungsstudien vollständig verhindert. Erste Real-Life-Studien, beispielsweise aus Israel, bestätigten diese Zahlen. Eine britische Studie zeigte auch gegen die Variante B.1.1.7 eine Effizienz von 86 % nach der zweiten Dosis [4].

Vektorimpfstoffe nutzen verschiedene harmlose Adenoviren als „Genfähre“ für authentische oder gentechnisch modifizierte SARS-CoV-2-Spike-Gene. Auch hier waren die Ergebnisse besser als erwartet: Die berichtete Schutzwirkung des AstraZeneca-Impfstoffes erreichte nach der zweiten Dosis 82 %, die russische Vakzine ca. 92 %. Gegen schwere Verläufe bzw.

Hospitalisierung schützten beide ebenfalls nahezu vollständig [5, 6]. Der Impfstoff von Johnson & Johnson erreichte nach einer Impfung in Abhängigkeit von der geografischen Region bis zu 85% Schutz vor schweren Verläufen (in Südafrika, wo eine neue Variante aufgetaucht war, ca. 57%) – also vergleichbare Werte wie der AstraZeneca Impfstoff nach der ersten Immunisierung.

Virus-Varianten entstünden durch ungerichtete, zufällige Mutationen, wie Prof. Bartenschlager ausführte. Durch Selektionsvorteile setzen sich bestimmte Varianten durch. B.1.1.7. entstand weitgehend ohne immunologischen Selektionsdruck, da es zum Entstehungszeitpunkt der Variante noch keine ausreichende Immunität in der britischen Bevölkerung gab. Gegen diese Variante sind die vorhandenen Vakzinen gut wirksam. Die südafrikanische Variante B.1.351 zeigt eine geringere Kontrolle durch die Immunantwort nach natürlicher Infektion oder Vektorvakzinierung; ähnlich könnte es sich bei der Variante P.1 verhalten [7]. Impfstoffe der zweiten Generation gegen Mutanten sind bereits in der Entwicklung; außerdem befinden sich zurzeit über 60 weitere Impfstoffe in klinischen Studien und ca. 180 Kandidaten in der präklinischen Phase.

Zum Schluss gibt Prof. Bartenschlager noch einen Ausblick in die „SARS-CoV-2-Zukunft“: So sei künftig der Übergang von einer epidemischen in eine endemische Lage zu erwarten [8]. Analog zu den bekannten Erkältungs-Coronaviren ist es denkbar, dass sich bei einer ausreichenden Herdenimmunität das Erstinfektionsalter in die frühe Kindheit verschiebt – in diesem Fall hätten ältere Menschen zwar Reinfektionen, aber in der Regel weniger schwere Verläufe.

- [1] Dan JM et al.: Science 2021; 371 (6529): eabf4063.
- [2] Sahin U et al.: Nature 2020; 586 (7830): 594–599.
- [3] Polack FP et al.: N Engl J Med 2020; 383: 2603–2615.
- [4] Hall VJ et al.: Preprints with The Lancet. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3790399>.
- [5] Voysey MD et al.: The Lancet 2021; 397: 99–111.
- [6] Logunov DY et al.: The Lancet 2021; 397 (10275): 671–681.
- [7] Liu Y et al.: N Engl J Med 2021; 384: 1466–1468.
- [8] Lavine JS et al.: Science 2021; 371 (6530): 741–745.



Transplantation in Zeiten der COVID-19-Pandemie

Zu Beginn der Pandemie herrschte zunächst Unklarheit, ob Transplantationen auszusetzen seien. Doch wie Prof. Dr. Ulrich Kunzendorf, Kiel, ausführte, kam es nicht zu einem Rückgang der Organspende während der Pandemie. Da es bei kürzlich transplantierten Patienten zu schweren COVID-19-Verläufen kommen kann, sind gemäß aktuellen Empfehlungen [1] nur Spender und Empfänger mit negativer Virus-PCR zu akzeptieren. Von COVID-19 genesene Empfänger sollten außerdem ein unauffälliges Thorax-CT haben.

Bei Transplantierten ist sowohl eine gute humorale als auch T-Zell-vermittelte Immunantwort gegen SARS-CoV-2 vorhanden [2, 3]. Der Antikörper-Switch von IgM zu IgG und die T-Zell-Antwort sind zumindest in vitro ausreichend. Dennoch ist der COVID-19-Verlauf von Transplantierten gegenüber Nicht-Transplantierten etwas ungünstiger [4], wobei der Faktor „Transplantation“ jedoch insgesamt einen viel geringeren Einfluss auf den Verlauf als das Alter hatte. Nach Adjustierung der Risikofaktoren [5] waren schwere Verläufe ähnlich häufig wie bei Nicht-Transplantierten (Mortalität 17,9% versus 11,4%; $p = 0,038$).

Es stellte sich somit die Frage, wie bei SARS-CoV-2-positiven Nierentransplantierten mit der Immunsuppression verfahren werden sollte. Die DESCARTES-Gruppe [6] empfiehlt bei asymptomatischen Patienten keine Änderung der Immunsuppression, wie Prof. Kunzendorf ausführte. Bei Symptomen ist die Immunsuppression hingegen schrittweise zu reduzieren: Bei milder Symptomatik sollte eine duale Immunsuppression (CNI + Steroide) fortgeführt werden, bei leichter Pneumonie sollte die CNI-Dosis reduziert/ausgesetzt werden, Steroide dagegen sind zu erhöhen. Bei beatmeten Patienten ist die Immunsuppression zu stoppen – bei gleichzeitiger Anhebung der Steroiddosis auf 15–25 mg/d oder höher.

Hinsichtlich einer spezifischen Therapie wurden auch bei Transplantierten viele Substanzen untersucht. Für die meisten gibt es keine Empfehlung (Hydroxychloroquin, Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, Azithromycin, Tocilizumab). Monoklonale Antikörper gegen das Spike-Protein zeigten zwar eine Reduktion der Viruslast, jedoch kaum klinische Effekte [7, 8]. Nur für Dexamethason wurde ein klarer Überlebensvorteil für schwerkranke Patienten gezeigt [9].

- [1] Ritschl PV et al.: Am J Transplant 2020; 20 (7): 1826–1836.
- [2] Candon S et al.: Am J Transplant 2021; 21 (2): 854–863.
- [3] Benotmane I et al.: Am J Transplant 2020; 20 (11): 3162–3172.
- [4] Williamson EJ et al.: Nature 2020; 584 (7821): 430–436.
- [5] Caillard S et al.: Am J Transplant 2021 Mar; 21 (3): 1295–1303.
- [6] DESCARTES expert opinion regarding the management of immunosuppressive medication for kidney transplant patients during the COVID-19 pandemic. <https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/04/Expert-opinion-on-ISD-in-Covid-19.pdf>
- [7] Gottlieb RL et al.: JAMA 2021; 325 (7): 632–644.
- [8] Chen P et al.: N Engl J Med 2021; 384 (3): 229–237.
- [9] Horby P et al.: N Engl J Med 2021; 384 (8): 693–704.

Aktuelle klinische Studien

Prof. Dr. Jan C. Galle, Lüdenscheid, fasste in seinem Vortrag Studienhighlights der vergangenen zwölf Monate zu verschiedenen Themen zusammen.

Eingangs zeigte er eine Auswertung des COVID-19-Registers der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zur COVID-19-Prävalenz und -Sterblichkeit bei dauerhaft dialysepflichtigen Patienten. Es zeigte sich eine hohe Vulnerabilität dieser Patientengruppe, die Letalität betrug fast 20%. Die Publikation hat in Folge die STIKO dazu veranlasst, dialysepflichtige Patienten in der Impfpriorisierung hochzustufen.

Des Weiteren ging der Experte auf die neueren Studien mit SGLT-Inhibitoren ein. Bekannt ist seit Längerem, dass diese Substanzen kardiovaskuläre und renale Endpunkte und Mortalität bei Typ-2-Diabetikern reduzieren. Die Studien CREDENCE [1], DAPA-CKD [2] und EMPEROR-Reduced [3] zeigten nun, dass dieses auch bei niedrigerer GFR als bisher angenommen und sowohl bei Patienten mit Herzinsuffizienz sowie auch bei nicht diabetischen Patienten der Fall ist. Die spannende Frage sei nun, wie Prof. Galle ausführte, ob dieser Therapieerfolg auf einen einzigen, alles erklärenden Mechanismus zurückzuführen ist. Studien hierzu seien erforderlich. Ebenfalls wirksam in der Verhinderung der Progression der diabetischen Nephropathie ist Finerenon, ein neuartiger, nicht steroidaler, selektiver Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist, wie die FIDELIO-Studie [4] gezeigt hat. Es sei erfreulich, dass nach jahrelangem Stillstand nun gleich zwei Therapieprinzipien erfolgversprechend seien.

Ein weiteres Thema des Vortrags war die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie (KIN). Neu ist hier ein Konsensuspapier der Arbeitsgemeinschaft „Herz-Niere“ der DKG und DGfN [5], in dem weiterhin die prophylaktische Hydrierung bei Patienten mit einer GFR unter 45 ml/min/1,73 m² empfohlen wird. Wie Prof. Galle betonte, gelte es, eine ausreichende Hydrierung sicherzustellen, ohne den Patienten mit Volumen zu überladen.

Ein im klinischen Alltag besonders relevantes Thema ist Pruritus, der die Lebensqualität vieler Patienten stark beeinträchtigt. Bislang stehen wenige effektive Therapien zur Verfügung. Letztes Jahr zeigte eine im „The New England Journal of Medicine“ publizierte Phase-3-Studie [6] die Wirksamkeit des peripher wirkenden selektiven κ-Opioidrezeptor-Agonisten Difelikefalin. Die FDA führt derzeit ein Verfahren auf Eilzulassung durch.

Am Ende des Vortrags ging Prof. Galle kurz auf die KDIGO-Leitlinien zur Blutdruckeinstellung bei nierenkranken Patienten [7] ein. Wichtigste Empfehlung: Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen sollte nach Möglichkeit der systolische Blutdruck auf < 120 mmHg gesenkt werden.

[1] Perkovic V et al.: NEJM 2019; 380: 2295-2306.

[2] Heerspink HJL et al.: NEJM 2020; 383: 1436-1446.

[3] Packer M et al.: NEJM 2020; 383: 1413-1424.

[4] Bakris et al.: NEJM 2020; 383: 2219-2229

[5] Latus et al.: Internist 2020; 62: 111-120.

[6] Fishbane S et al.: NEJM 2020; 382: 2064-2066.

[7] KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2021; 99 (3S): S1-S87.

Neue KDIGO-Leitlinie zu glomerulären Erkrankungen (IgAN und MG im Fokus)

Wie Prof. Dr. Jürgen Floege, Aachen, ausführte, war ein Update der KDIGO-Leitlinie zur Glomerulonephritis aus dem Jahr 2012 dringend notwendig, da sich die Datenlage zu verschiedenen glomerulären Erkrankungen maßgeblich erweitert hat. Um zukünftig ein schnelleres Update zu ermöglichen, wird die Leitlinie in eine sogenannte „Magic App“ übertragen, in der jährliche Überarbeitungen vorgenommen werden können. Weitere methodische Neuerungen sind sogenannte „Practice Points“. Bisher hatten die KDIGO-Leitlinien Leerstellen, also keinerlei Empfehlungen, wenn Evidenz fehlte, Practice Points geben nun an, wie Experten in diesen Fällen vorgehen würden.

Was ist inhaltlich bei der IgAN und der membranösen Glomerulonephritis neu? Zur Einschätzung der Progression der IgA-Nephropathie soll das „IgAN-Prediction Tool“ (Website „QxMD“) [1] eingesetzt werden. Limitation des Tools sind, dass das Ergebnis nur für die nächsten sechs Jahre gilt, und auch nur zum Zeitpunkt der Biopsie. Auch betonte Prof. Floege, dass der Rechner nicht für die Auswahl der Therapie validiert sei. Zur Behandlung wird die optimierte Supportivtherapie empfohlen, einschließlich der Überwachung des kardiovaskulären Risikos. Zurzeit laufen mehrere Studien zur IgAN, die hoffentlich bessere Behandlungsmöglichkeiten ergeben als eine systemische Immunsuppression, so Floege.

Zur Risikoeinschätzung der membranösen Glomerulonephritis geben die Leitlinien eine Tabelle an die Hand, mit der anhand verschiedener Laborparameter (neben Proteinurie und GFR spielt der Nachweis von Anti-PLA2R-Antikörpern eine wichtige Rolle) in vier Risikogruppen kategorisiert werden kann. Je nach Einordnung sollte die Therapie angepasst werden: Für die Therapie von Patienten mit membranöser GN und mindestens einem Risikofaktor wird empfohlen, über mindestens sechs Monate mit Rituximab oder Cyclophosphamid und Steroiden oder Tacrolimus-basiert zu behandeln; das Risiko bestimmt dabei die Wahl des Medikaments (1B-Empfehlung). Bei Patienten mit niedrigem Risiko gilt „wait and see“, bei moderatem Risiko gilt: entweder „wait and see“ oder Rituximab oder Calcineurininhibitoren (CNI off-label). Bei hohem Risiko erfolgt die Wahl zwischen Rituximab, Cyclophosphamid oder CNI plus Rituximab (off-label). Bei Patienten mit sehr hohem Risiko ist immer Cyclophosphamid erforderlich; denn nur für Cyclophosphamid gilt als gesichert, dass dadurch die Dialysepflichtigkeit abgewendet werden kann.

Die 2019 publizierte MENTOR-Studie [2] verglich Rituximab (2 x 1 g an Tag 1 und Tag 14) mit Cyclosporin A. Im Ergebnis waren Teil- oder Vollremissionen nach zwölf Monaten unter RTX und CyA praktisch gleich häufig. Nach Beendigung der Therapie nach zwölf Monaten gingen aber die Kurven auseinander – während es nach CyA-Ende schnell zu Rezidiven kam, zeigte RTX einen anhaltenden Effekt konstant über weitere zwölf Monate. Vermutlich beruht der anhaltende RTX-Effekt auf einer fortbestehenden B-Zell-Depletion, wohingegen die Wirkung von CyA mit dem Absetzen abrupt endet.

[1] Barbour SJ et al.: JAMA Intern Med 2019; 179 (7): 942-952.

[2] Fervenza FC et al.: N Engl J Med 2019; 381 (1): 36-46.

Transition des akuten Nierenversagens (AKI) in die chronische Nierenerkrankung (CKD)

Prof. Dr. Dr. Timo Speer, Homburg (Saar), betonte zu Beginn seines Vortrags die Häufigkeit und hohe klinische Relevanz des akuten Nierenversagens (AKI). Von 100 Patienten, die stationär aufgenommen werden, erleiden 12,2% ein AKI, bei den intensivpflichtigen Patienten sind es sogar 57,3%. Die Prävalenz des AKI hat in den vergangenen Jahren stetig zugenommen, was Prof. Speer mit der zunehmenden Alterung der Bevölkerung in Verbindung brachte. Dennoch habe das AKI niemals nur eine Ursache, sondern müsse als komplexes, multifaktorielles Syndrom verstanden werden.

Beim AKI („acute kidney injury“) erholt sich die Nierenfunktion nach sieben Tagen, abzugrenzen davon sei die AKD („acute kidney disease“), bei der die Erholung der Nierenfunktion länger dauert, und zwar bis zu 90 Tagen. Allerdings gebe es auch Patienten, bei denen sich die Nierenfunktion gar nicht erholt, sondern sich im weiteren Verlauf sukzessive verschlechtert, die also chronisch nierenkrank wurden. Kellum et al. [1] zeigten, dass sich bei insgesamt 41,2% der Patienten in den AKI-Stadien 2 und 3 letztlich keine Erholung der Nierenfunktion einstellte. Es kam selbst

bei 14,7% von denen, die sich zunächst erholt hatten, zu Rückfällen und langfristiger Nierenfunktionseinschränkung. Die gleiche Arbeitsgruppe zeigte zudem, dass diese Patienten ein Jahr nach Erleiden des AKI ein deutlich schlechteres Outcome (Tod, Dialysepflichtigkeit) aufwiesen. „Das zeigt uns, dass die Transition des AKI in eine chronische Nierenerkrankung letztlich für die Prognose der Patienten entscheidend ist“, so Prof. Speer.

Entsprechend wichtig sei es, Patienten mit einem AKI und vor allem jene, die ein erhöhtes Risiko für eine Transition in eine CKD haben, zu identifizieren. In diesem Zusammenhang hob Prof. Speer die Bedeutung von Biomarkern hervor, die eine verlässliche Risiko-prädiktion erlauben. Etablierte Marker der AKI-Frühdagnose sind TIMP-2 x IGFBP7, ein sogenannter Stressmarker mit höchster Verlässlichkeit, wie verschiedene Studien zeigten, sowie die Frühschädigungsmarker NGAL, KIM-1 und L-FABP. „Mit solchen Markern ist es möglich, eine biomarkergesteuerte Therapie einzusetzen“, erklärte Prof. Speer. Eine Studie aus Münster [2] zeigte, dass die Stratifizierung von Patienten mit erhöhten TIMP-2 x IGFBP7-Spiegel und die Intervention (Umsetzung der KDIGO-Maßnahmen) zu einer signifikanten Absenkung der AKI-Prävalenz führte.

Für die Transition von AKI in eine CKD spielt der Wnt/β-Catenin-Signalweg eine entscheidende Rolle. DKK-Proteine modulieren diesen Signalweg und DKK3, ein tubulärer Stresssensor, kann, wie der Referent in einer in The Lancet publizierten Arbeit [3] gezeigt hat, präoperativ sowohl ein AKI als auch das Risiko einer dauerhaften Nierenfunktionseinschränkung vorhersagen. DKK3 identifiziere Patienten mit einem Risiko für eine AKI-CKD-Transition und erlaube eine individualisierte, biomarkergesteuerte Therapie, wie Prof. Speer abschließend betonte.

[1] Kellum JA et al.: Am J Resp Crit Care Med 2017; 195 (6): 784-791.

[2] Meersch M et al.: Intensive Care Med 2017; 43 (11): 1551-1561.

[3] Schunk SJ et al.: Lancet 2019; 394 (10197): 488-496.

Autorinnen:
Dr. phil. Bettina Albers, albersconcept
Dr. med. Martina Fliser, Limbach Gruppe
Bildnachweis: Limbach Gruppe
Stand: Juni / 2021

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