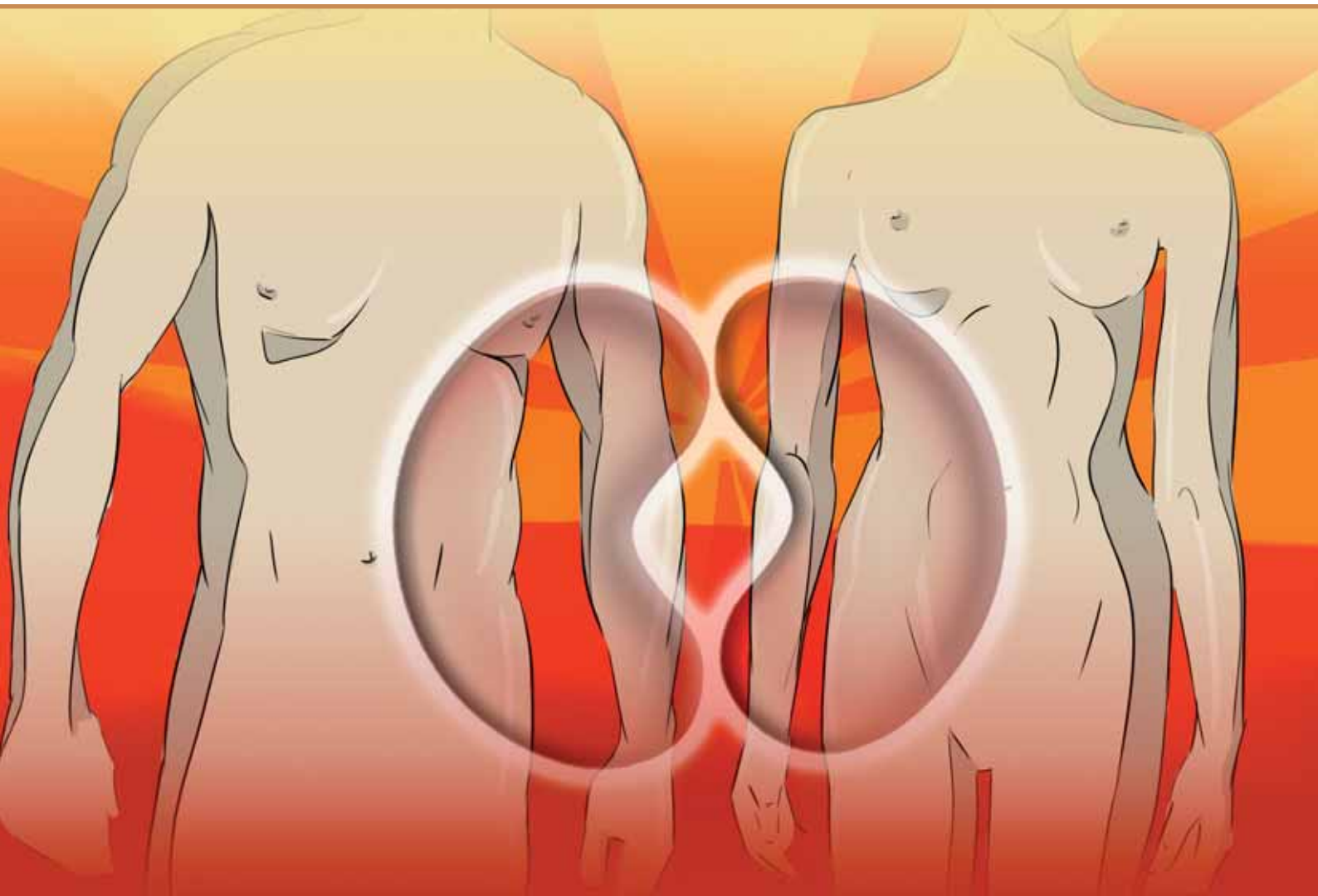


NEPHRO Script



ÖGN



Abstracts
zur Jahrestagung der ÖGN
Mautern an der Donau, 12.–13. Oktober 2007



MedMedia
Medical Opinion
Network

EDITORIAL



ao. Univ.-Prof. Dr.
Alexander Rosenkranz

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

erstmal hat sich die Österreichische Gesellschaft für Nephrologie entschlossen, aufgrund der zahlreichen Abstracts zur Jahrestagung der Gesellschaft gemeinsam mit dem Verlag MedMedia einen Abstract-Band herauszugeben. Es soll Ihnen einen Überblick über die nephrologische Forschungslandschaft in Österreich geben und zugleich Motivation für alle KollegInnen sein, für die nächsten Jahrestagungen Abstracts einzureichen.

Heuer wurde auch erstmals aus den eingereichten Arbeiten der „ERA-EDTA National Grant“-Preis nach Evaluierung der eingereichten Abstracts durch vier Vorstandsmitglieder der Gesellschaft vergeben. Mag. Julia Huber aus Innsbruck mit der Arbeit „Der Einfluss des Proteasomeninhibitors Bortezomib auf die renale Ischämie und Reperfusion“ wurde als Erster dieser Preis zugesprochen – sie wird diesen im Rahmen der Tagung entgegennehmen. Die Gesellschaft gratuliert herzlich. Die Preisträgerin erhält ein Abonnement der Zeitschrift *Nephrology Dialysis and Transplantation* für drei Jahre sowie eine kostenlose Registrierung am nächstjährigen EDTA-Kongress. Nachdem dieser Preis bis auf Weiteres jährlich vergeben wird, hoffen wir in Zukunft auf noch mehr Einreichungen zu den Jahrestagungen.

In den letzten Jahren haben auch die Einreichungen für den Forschungspreis der ÖGN dramatisch zugenommen (heuer 19 eingereichte Arbeiten), und erfreulicherweise waren alle eingereichten Arbeiten zuletzt aus den „top 10 %“ der Impactliste des jeweiligen Fachgebietes. Die Jahrestagung der

ÖGN soll also nicht nur ein „Update“ zur klinischen Nephrologie sein, sondern in Zukunft auch Treffpunkt des nephrologischen wissenschaftlichen Nachwuchses zur Präsentation ihrer Arbeiten, zum Gedankenaustausch und zur Anknüpfung von Kooperationen. Vernetzung auch in der Forschung ist das Schlagwort der Zeit, und so sollte auch die internationale Konkurrenzfähigkeit weiter gesteigert werden.

Zum Schluss möchte ich allen Abstract-Einreichern für Ihre Bemühungen zum Gelingen der Veranstaltung danken, dem Verlag MedMedia unter der Ägide von Frau Maierhofer zum gelungenen Heft gratulieren, der Industrie für Ihre finanzielle Unterstützung durch die Inserate danken und letztendlich hoffen, dass dieses Heft keine Eintagsfliege bleiben wird.

Mit besten Grüßen und den Wünschen für einen erfolgreichen und informativen Kongress!

ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz
Sekretär der ÖGN

IMPRESSUM

Verlag: MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H. **Herausgeber:** Österreichische Gesellschaft für Nephrologie, Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer und ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck. **Anzeigen/Organisation:** MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Alser Straße 21/8, 1080 Wien, Tel.: 01/407 31 11. **Projektleitung:** Friederike Maierhofer. **Produktion:** Alexandra Kogler. **Redaktion:** Peter Lex. **Layout/DTP:** Martin Grill. **Lektorat:** Peter Lex. **Druck:** Bauer Druck, Wien. **Druckauflage:** 400 Stück. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers.

rPTH-THERAPIE BEI ADYNAMER KNOCHENSTOFFWECHSELSTÖRUNG (ABD)

Behandlung der adynamen Knochenstoffwechselstörung („adynamic bone disease“) mit rekombinantem Parathormon – eine Pilotstudie

D. Cejka¹, K. Kodras², T. Bader³, M. Haas²¹ Universitätsklinik für klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Wien² Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universität Wien³ Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Klinische Abteilung für Osteologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse:

ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Haas,

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich, Tel.: 00431-40400-7255, Fax: 00431-40400-4392,

E-Mail: martin.haas@meduniwien.ac.at

Hintergrund: Die adyname Knochenstoffwechselstörung (Adynamic Bone Disease; ABD) ist mit einer Abnahme der Knochendichte (Bone Mineral Density; BMD) sowie vaskulärer Kalzifikation (Vascular Calcification; VC) vergesellschaftet. Als Hauptursache für die Entstehung der ABD wird eine Suppression oder eine abgeschwächte Wirkung von Parathormon (PTH) diskutiert. Eine Behandlung mit rekombinantem Parathormon (rPTH) erscheint daher ein rationaler Therapieansatz, um einen relativen oder absoluten PTH-Mangel auszugleichen.

Patienten und Methode: In dieser prospektiven, klinischen Open-Label-Studie wurden 10 terminal niereninsuffiziente Patienten mit ABD (iPTH < 100 ng/ml oder histologisch diagnostiziert) und Osteopenie (T-Score < -1) rekrutiert. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 6 Monaten 20 µg Teriparatid

(rPTH; Forsteo™) als tägliche, subkutane Injektion. Serologische Knochenstoffwechselmarker sowie die BMD (LWS, Femur, Radius) wurden zu Beginn und nach Beendigung der Studie bestimmt. Basierend auf den BMD-Messungen wurde die monatliche Änderung der Knochendichte berechnet. Weiters wurde die koronararterielle Verkalkung (Coronary Artery Calcification; CAC) als Maß für die VC mittels Multidetektor-CT vor und nach der Teriparatid-Therapie gemessen. 7 Patienten nahmen vollständig an der Studie teil.

Ergebnisse: Unter Behandlung mit Teriparatid kam es zu einer signifikanten Steigerung der lumbalen ($0,885 \pm 0,08$ vs. $0,914 \pm 0,09$ g/cm²; $p < 0,02$), nicht aber der femoralen BMD ($0,666 \pm 0,170$ vs. $0,710 \pm 0,189$ g/cm²; $p = n. s.$). Die monatliche Änderung der BMD zeigte jedoch sowohl lumbal als auch femoral einen signifikanten Anstieg. Serum-Phosphat zeigte einen statistisch signifikanten Abfall. Andere serologische Marker sowie die CAC zeigten im Verlauf keine statistisch signifikanten Änderungen.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend scheint eine Behandlung mit Teriparatid bei Patienten mit ABD die BMD zu steigern, wogegen der Effekt auf die CAC unklar bleibt. ■

rPTH-THERAPIE NACH NIERENTRANSPLANTATION

Effekte von rekombinantem Parathormon auf den Knochenverlust nach Nierentransplantation

D. Cejka¹, K. Kodras², Th. Benesch³, T. Bader⁴, P. Roschger⁵, K. Klaushofer⁵, M. Haas²¹ Universitätsklinik für klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Wien² Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universität Wien³ Department of Medical Statistics, Medizinische Universität Wien⁴ Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Klinische Abteilung für Osteologie, Medizinische Universität Wien⁵ Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie; 4. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, und UKH Meidling, Wien

Korrespondenzadresse:

ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Haas,

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich, Tel.: 00431-40400-7255, Fax: 00431-40400-4392,

E-Mail: martin.haas@meduniwien.ac.at

Hintergrund: In den ersten Monaten nach Nierentransplantation kommt es zu deutlichen Verlusten an Knochenmasse, ein Umstand,

der zur erhöhten Morbidität von Transplant-Patienten führen kann. Klinische Studien haben gezeigt, dass unter gewissen Voraussetzungen intermittierend verabreichtes, rekombinantes Parathormon (rPTH) osteoanabol wirkt.

Patienten und Methode: In dieser prospektiven, randomisierten, 6-monatigen, klinischen Studie wurde der Effekt von rPTH auf den früh nach Nierentransplantation auftretenden Knochenverlust ►

untersucht. 26 Patienten wurden rekrutiert und erhielten zusätzlich zu Kalzium (0,6–1,2 g/d) und Vitamin D (400–800 IU/d) tägliche, subkutane Injektionen von 20 µg Teriparatid (Forsteo™) oder Placebo.

Intaktes PTH (iPTH) sowie serologische Marker des Knochenstoffwechsels wurden zu Beginn der Studie, nach 3 sowie nach 6 Monaten gemessen. Knochendichtemessungen (Bone Mineral Density, BMD) wurden an Radius, Femur und Lendenwirbelkörpern durchgeführt. Darüber hinaus wurden von 14 Patienten zu Beginn und von 13 Patienten am Ende der Studie Knochenbiopsien entnommen und histomorphometrisch ausgewertet. 24 der 26 eingeschlossenen Patienten haben vollständig an der Studie teilgenommen.

Ergebnisse: Der Abfall von Serum-Kreatinin, iPTH, Osteocalcin, C-Telopeptid-Cross-Links sowie der Anstieg von Calcitriol

war in beiden Gruppen ähnlich. Die lumbal und radial gemessene BMD blieb in beiden Gruppen unverändert. Die femorale BMD zeigte einen leichten, statistisch nicht signifikanten Anstieg in der rPTH-Gruppe (0,72 g/cm² vs. 0,73 g/cm²; p = n. s.), wohingegen die Placebo-Gruppe einen signifikanten Abfall der femoralen BMD zeigte (0,69 g/cm² vs. 0,65 g/cm²; p < 0,05).

Demgegenüber kam es zu einem signifikanten Anstieg des mittleren trabekulären Kalziumgehalts in der Placebo-Gruppe, nicht jedoch in der rPTH-Gruppe.

Schlussfolgerung: Wir schlussfolgern aus diesen Daten, dass eine Therapie mit rPTH im unmittelbaren Anschluss an eine Nierentransplantation keinen additiven Effekt zur Behandlung mit Kalzium und Vitamin D zeigt. ■

CINACALCET BEI HYPERKALZÄMISCHEN NIERENTRANSPANTIERTEN

Mechanism of action of cinacalcet on hypercalcemic hyperparathyroidism in kidney transplant recipients (KTRs)

K. A. Borchhardt, MD¹, E. Mayerwöger¹, H. Heinzl, PHD², W. H. Hörl, MD, PHD¹, M. Haas, MD¹, G. Sunder-Plassmann, MD¹

¹ Department of Internal Medicine III, Division of Nephrology and Dialysis, Medical University Vienna

² Core Unit for Medical Statistics and Informatics, Medical University Vienna

Background: Cinacalcet reduces serum calcium concentration in hypercalcemic patients after kidney transplantation. The mechanism of action, however, is unknown. We hypothesized that Cinacalcet increases renal elimination of calcium, thereby improving hypercalcemia in KTRs.

Study aims: We prospectively examined the effect of Cinacalcet (30 mg per day) on fractional calcium clearance in patients with sustained hypercalcemic hyperparathyroidism (PTH > 80 pg/ml, Ca > 2.65 mmol/l). Secondary end-points were serum-calcium, -phosphorus, and -PTH concentration as well as graft function.

Results: The mean age of 33 KTRs was 54 ± 10 years (11 females), and the transplant vintage was 6 months–10 years. Serum calcium concentrations decreased in all patients, whereas the fractional excretion of calcium increased rapidly in the first two weeks of treatment and decreased thereafter remaining at a higher level as compared to the pre-treatment period. Graft function remained stable throughout the study. The most important results are shown in **table 1**.

Conclusions: We provide evidence that the calcium lowering effect of Cinacalcet in patients with persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation is caused, at least in part, by an increase of the fractional calcium clearance. ■

Table 1: Pre- and post-treatment laboratory parameters

	Study period (days)		
	–42–0	0–14	15–42
Fractional calcium clearance	1.06	1.78*	1.35**
Serum calcium (mmol/l)	2.77	2.51*	2.50
Serum phosphorus (mmol/l)	0.79	0.85**	0.88
Serum PTH (pg/ml)	188	172	175
Serum creatinine (mg/dl)	1.56	1.59	1.60

least square means: *: p < 0.0001, **: p < 0.05, vs. pre-treatment

CASE-REPORT: GLUKOSURIE ALS FOLGE EINER TUBULÄREN TRANSPORTSTÖRUNG

Glukosurie – wirklich immer Diabetes?

R. Edlinger, M. Auinger, R. Prager, W. Ulrich
3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Hietzing, Wien

Falldarstellung: Wir berichten über einen 62-jährigen Patienten, der 7/2006 wegen eines zufällig aufgefallenen positiven Harnstreifens auf Glukose und Protein in unserer nephrologischen Ambulanz vorgestellt wurde. Der Patient präsentiert sich klinisch völlig gesund, die Anamnese hinsichtlich eines Diabetes mellitus oder einer Nierenerkrankung ist negativ.

Im Spontanharn kann eine massive Glukosurie bestätigt werden. Auffallend sind neben einem Kreatinin von 1,9 mg/dl ein erniedrigtes Serumphosphat von 0,6 mmol/l sowie eine Harnsäurekonzentration von 1,4 mg/dl. Ein Diabetes mellitus kann bei einem Nüchtern-Blutzucker von 103 mg/dl, einem normalen OGTT und einem HbA_{1c} 5,0 % ausgeschlossen werden.

Anhand des 24-h-Sammelharns finden sich eine Kreatinin-Clearance von 60 ml/min, eine Proteinurie von 1,8 g/24 h sowie eine deutlich erhöhte Harnsäure- und Phosphat-Exkretion. Darüber hinaus besteht eine massive Aminoazidurie, eine renal-tubuläre Azidose kann ausgeschlossen werden. Wegen einer Paraproteinämie vom Typ IgG-kappa wird eine Beckenkammibiopsie durchgeführt,

die bei einem Plasmazellanteil unter 5 % den Befund einer MGUS ergibt.

Die Nierenbiopsie zeigt eine mäßiggradige chronisch-interstitielle Nephritis mit geringer Fibrose und immunhistochemisch tubulären Leichtkettenablagerungen, glomeruläre Veränderungen im Sinne einer Amyloidose oder Leichtkettennephropathie finden sich nicht. Von klinischer Seite zeigt sich seither unter oraler Phosphatsubstitution ein stabiler Verlauf, zur Vermeidung einer Uratpräzipitation wird der Harn-pH bei 7,0 gehalten.

Schlussfolgerung: Während eine Glukosurie als Folge einer Überschreitung des tubulären Resorptions-Maximums bei Diabetikern mit Blutzuckerwerten über 180–200 mg/dl häufig zu finden ist, ist eine renale Glukosurie im Rahmen einer generalisierten proximal-tubulären Transportstörung beim Erwachsenen äußerst selten. Bei einem erworbenen Fanconi-Syndrom sollte differenzialdiagnostisch immer auch an eine Leichtkettenkrankung gedacht und eine entsprechende Diagnostik durchgeführt werden. ■

ERGEBNISSE AUS DEM LIFE-IN-LIFE-PROJEKT

Der nephrologische Hypertoniker in Österreich

S. Enayati, T. Weber, B. Eber für das LIL-Board

Hintergrund und Studienziel: Im LIFE-in-LIFE-Projekt wurden seit Mai 2004 20.610 Hypertoniker eingeschlossen und 2 Jahre lang im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung in über 900 Zentren beobachtet. Ziel dieses Projekts war es, die antihypertensive, Losartan-basierte Therapie unter Praxisbedingungen zu evaluieren und epidemiologische Daten über Bluthochdruckpatienten in Österreich zu sammeln.

Patienten: Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Dokumentation bei einem durchschnittlichen BMI von 28,15 im Schnitt 65,5 Jahre

alt. 8 % davon sind als nephrologische Patienten im Sinne einer diagnostizierten, chronischen Nierenerkrankung dokumentiert.

Ergebnisse: Die Blutdrucksenkung war gegenüber dem Totalkollektiv vergleichbar, wobei durch die erhöhten Risikofaktoren die nephrologischen Patienten ihre Zielblutdruckwerte im Schnitt nicht erreicht haben.

Schlussfolgerung: Bei kardiovaskulären Patienten mit ausgeprägtem Risikoprofil, wie sich die Population der nephrologischen ▶

Nephrologische Variablen LIL-Projekt	Altersklasse (Jahre)					Total
	≤ 49 a	50–59 a	60–69 a	70–79 a	≥ 80 a	
Nierenerkrankung/männlich	4,66 %	5,69 %	7,78 %	12,54 %	18,47 %	8,76 %
Nierenerkrankung/weiblich	5,64 %	3,99 %	5,51 %	8,89 %	12,64 %	7,49 %
KREA > 1 < 2 mg/dl/männlich	36,34 %	39,12 %	47,86 %	55,53 %	62,59 %	47,54 %
KREA > 1 < 2 mg/dl/weiblich	16,60 %	14,79 %	22,51 %	30,34 %	38,51 %	26,05 %
KREA > 2 mg/dl/männlich	1,74 %	1,29 %	1,14 %	1,71 %	5,59 %	1,73 %
KREA > 2 mg/dl/weiblich	0,00 %	0,79 %	0,32 %	0,85 %	1,44 %	0,74 %

Patienten darstellt, ist eine Blutdrucksenkung von $-20/9$ mmHg in der Regel nicht ausreichend. Intensivere Bemühungen zur

Erreichung der Zielwerte sind anzustreben, eine kombinierte Hochdosis-Therapie ist oft erforderlich. ■

Blutdrucksenkung	Nephrologische Patienten		Totalkollektiv	
	Systole	Diastole	Systole	Diastole
Baseline, mmHg	157,1	89,0	157,0	90,3
nach 7 Quartalen, mmHg	136,4	80,0	136,9	80,3
Blutdrucksenkung, Δ mmHg	20,7	9,0	20,1	10,0

BORTEZOMIB BEI RENALEM ISCHÄMIE-REPERFUSIONSSCHADEN

The influence of the proteasome inhibitor bortezomib on renal ischemia reperfusion injury

J. Huber, A. Tagwerker, D. Heiningger, G. Mayer, A. R. Rosenkranz, K. Hochegger
Innsbruck Medical University, Clinical Division of Nephrology, Innsbruck



Background: Bortezomib (Velcade®), a selective and reversible proteasome inhibitor, is approved for the second-line treatment of multiple myeloma (MM). It is a highly selective and reversible inhibitor of the proteasome, which is a ubiquitous and essential enzyme for the selective degradation of many regulatory proteins involved in apoptosis and cell-cycle.

Study aims: Since patients with MM are prone to develop acute renal failure, we evaluated the influence of bortezomib on experimental renal ischemia reperfusion injury (IRI).

Methods: We performed an established model of renal IRI, by clamping the renal pedicles for 30 min followed by reperfusion for 24, 48 and 72 hours. Mice were either pre-treated with 0.5 mg/kg body weight (BW) bortezomib or vehicle intravenously 24 h before ischemia. Mice were evaluated for serum-creatinine, and expression of p21, p53 and pro- as well as anti-apoptotic factors on transcriptional level by real-time PCR and on translational level by Western blotting and immunohistochemistry.

Results: Bortezomib slightly increased serum-creatinine after 24 h. After 72 h of reperfusion the difference in serum-creatinine increased, but did not reach significance. Bortezomib is known to indirectly increase the intracellular p53 levels due to the inhibition of the proteasomal degradation. In line, p53 was found to be significantly increased in nuclear extracts isolated from ischemic kidneys of bortezomib- as compared to vehicle-treated mice 24 h after ischemia. In contrast, the p53 expression was not altered in the cytoplasmic cell fractions. The mRNA level of proapoptotic proteins fas and bax, known transcriptional targets of p53, were significantly upregulated in kidneys of bortezomib treated mice after 24 h reperfusion. The transcription of the p53 dependent cell cycle dependent kinase inhibitor p21 was also increased, but did not reach significance after 24 h of reperfusion.

Conclusions: In summary, we provided evidence that bortezomib leads to increased p53 expression in ischemic tubular cells, which is followed by increased transcription of proapoptotic proteins. This increased expression of proapoptotic factors might worsen the outcome of renal IRI. ■

Frau Julia Huber ist Gewinnerin des diesjährigen ERA-EDTA National Grant.

ROLLE VON REGULATORISCHEN T-ZELLEN UND MASTZELLEN BEI IMMUNKOMPLEX-MEDIERTER GLOMERULONEPHRITIS

A model of immune complex-mediated chronic membranoproliferative glomerulonephritis

K. Hochegger¹, A. Soleiman², A. Tagwerker¹, G. Mayer¹, A. R. Rosenkranz¹

¹ Medical University Innsbruck, Clinical Division of Nephrology, Innsbruck

² Medical University Vienna, Institute of Pathology, Vienna

Background, study aims, and methods: Recently, we demonstrated that regulatory T cells (Treg) as well as mast cells (MC) play a regulatory role in the autologous phase of an accelerated model of

anti-glomerular basement (GBM) glomerulonephritis (GN). Both regulate the influx of pro-inflammatory cells from the lymph node to the kidney. ►

So far, the model has not been evaluated later than 3 weeks after induction of anti-GBM GN. Therefore, we induced disease and followed the course of anti-GBM GN in C57BL/6 mice for 5 months.

Proteinuria increased within 7 days and reached its maximum between one and two months after induction of disease (58 mg/mg albumin/creatinin). Thereafter, it settled down to a stable level (4 mg/mg albumin/creatinin). Despite the impressive proteinuria, the serum creatinine was only marginally elevated as compared to healthy controls.

Results: After 5 months histology revealed a picture of a membranoproliferative GN with increased mesangial matrix, thickened capillary walls, protein deposits in the capillaries and with only a small amount of glomerula crescent formation. A massive interstitial infiltrate with beginning interstitial fibrosis was accompanying. The infiltrate was analyzed by immunohistochemistry, which

revealed a massive infiltration of CD4+ T cells and F4/80 positive, but ER-HR3 negative cells. Surprisingly, Treg were—in contrast to our data after 2 weeks of anti-GBM GN—now found to infiltrate the kidneys by detection of the Treg marker FoxP3. In line with our data after 2 weeks of anti-GBM GN, no MC were detected in the kidney. MC were still found in the regional draining lymph nodes of nephritic mice after 5 months, but their number has significantly increased.

Summary and Conclusions: Taken together, we present a murine model resembling the features of chronic human membranoproliferative GN. Regulatory cells, such as MC and Treg, still seem to play key regulatory roles to limit the inflammatory response in anti-GBM GN. But interestingly, after 5 months of disease Treg seem to exert their anti-inflammatory activities locally in the kidney, whereas MC are still located in the regional draining lymph nodes. ■

GENREGULATION IN TUBULUSZELLEN BEI PROTEINURISCHEN NIERENERKRANKUNGEN

VEGF- und Hypoxie/HIF-Signaltransduktionswege in proximalen Tubuluszellen bei stabilen und bei chronisch-progredienten humanen proteinurischen Nierenerkrankungen

M. Rudnicki¹, P. Perco², J. Enrich¹, S. Eder¹, H. Schramek¹, A. Bernthaler³, M. Wiesinger³, B. Mayer³, R. Oberbauer², G. Mayer¹

¹ Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck

² 3. Interne Abteilung mit Schwerpunkt Nephrologie, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

³ emergentec biodevelopment GmbH, Wien

Hintergrund: Die Proteinurie ist ein etablierter Risikofaktor für die Progression chronischer Nierenerkrankungen. Es konnte gezeigt werden, dass proximale Tubuluszellen (PTZ) aktiv zum Fortschreiten der tubulointerstitiellen Fibrose beitragen, wobei jedoch nicht jede glomeruläre proteinurische Erkrankung zur terminalen Niereninsuffizienz führt.

Patienten und Methode: Wir haben PTZ aus Nierenbiopsien von Patienten mit proteinurischen Glomerulopathien mit stabiler Nierenfunktion (n = 14) und mit progressiver Verschlechterung der Nierenfunktion (n = 7; Follow-up 30 Monate) mikrodiseziert und die isolierte RNA einer Microarray-Analyse unterzogen. Mittels Informationen aus der PANTHER-Datenbank identifizierten wir signifikant differenziell regulierte biologische Funktionen und molekulare Signaltransduktionswege.

Ergebnisse: 122 Gene waren signifikant unterschiedlich reguliert. Bei den progredienten Nierenerkrankungen überwogen Gene, die in der Synthese der extrazellulären Matrix, der Inflammation, bei der Kontrolle des Zellzyklus, beim Metabolismus, in der Signaltransduktion und bei der Regulation der Transkription eine Rolle spielen. Die systembiologische Netzwerkanalyse zeigte eine Aktivierung des Hypoxie/HIF-, VEGF- und PDGF-Pathways in PTZ aus der progressiven Patientenkohorte. Interessanterweise war die Expression eines der wichtigsten angiogenetischen Faktoren – VEGF – bei progressiven Patienten deutlich reduziert. In einer

prospektiven Patientengruppe konnten wir eine Überexpression des Hypoxie-induzierten Transkriptionsfaktors HIF-1 alpha als auch eine Überexpression des Zellzyklus-Regulators p21 und erneut eine Minderexpression von VEGF mittels Real-Time-PCR nachweisen.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse sind mit einer Hypoxie-induzierten Aktivierung von HIF-1 alpha und mit einem Hypoxie-assoziierten Zellzyklus-Arrest sowie mit einer Reduktion der Angiogenese bei Patienten mit progredienten proteinurischen Glomerulopathien vereinbar. ■



POLYPHARMAZIE UND DIALYSE

Multimorbidität und Polypragmasie bei Dialysepatienten

R. Otto, R. Roller-Wirnsberger, G. Wirnsberger, H. Holzer

Klinische Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse, Medizinische Universitätsklinik Graz

Hintergrund: Dialysepatienten weisen ein hohes Maß an Multimorbidität auf. Für die meisten Diagnosen bestehen Leitlinien für medikamentöse Therapieoptionen.

Patienten und Methode: Bei 116 dialysepflichtigen geriatrischen Patienten, die älter als 65 Jahre sind, wurde die medikamentöse Therapie den Diagnosen gegenübergestellt. Die tatsächlichen Medikationen wurden mit den Diagnosen und Laborparametern abgeglichen und nach Sinnhaftigkeit der Verordnungen in Gruppen „notwendige Verordnung“, „fraglich notwendige Verordnung“ und „nicht notwendige Verordnung“ eingeteilt. Therapien, deren Nutzen nicht sicher wissenschaftlich belegt war, wurden als „fraglich notwendige Verordnung“ gewertet.

Ergebnisse:

1. Die mittlere Anzahl der Arzneimittelverordnungen lag bei 13 (2–26).
2. 99 % der Patienten erhielten mehr als 5 Arzneimittel.
3. Die mittlere Zahl der Diagnosen lag sowohl bei Männern als auch bei Frauen bei 8 (3–16).
4. 91 % der Patienten wiesen mehr als 5 Diagnosen auf.
5. Bei 30 % der Diagnosen fand sich kein Therapieäquivalent.
6. Bei 52 % der Patienten (313 Verordnungen) konnte keine adäquate Diagnose zur verordneten Medikation dokumentiert werden. ■

CASE-REPORT: DENS-AXIS-FRAKTUR DURCH DIALYSEASSOZIIERTE AMYLOIDOSE

Kurzer Sturz – langer Fall

F. Knoll, I. Hofinger, E. Seiringer, G. Dieplinger, R. Kramar, H. Hiertz¹, W. Höbling², F. Prischl

¹ Department Wirbelsäulenchirurgie,

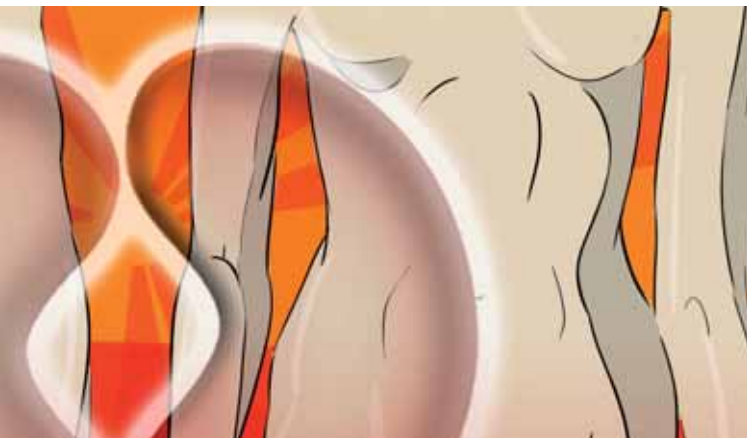
² Pathologie 1, III. Interne Abteilung/Nephrologie, Klinikum Kreuzschwester, Wels

Hintergrund: Die dialyseassoziierte Amyloidose ist durch Ablagerung von Amyloidfibrillen bestehend aus β_2 -Mikroglobulin gekennzeichnet. Sie findet sich in 100 % der Patienten mit mehr als 13 Jahren Dialysedauer. Häufige klinische Manifestationen sind das Karpaltunnelsyndrom, schmerzhafte Gelenkschwellungen, die Spondylarthropathie, Knochenzysten und pathologische Frakturen.

Falldarstellung: Wir berichten über eine 48-jährige Frau mit terminaler Niereninsuffizienz seit 1986 infolge eines hämolytisch-urämischen Syndroms und dialyseassoziiierter Amyloidose.

Durch einen Sturz 09/2006 von einer Leiter kam es zu einer Fraktur des Dens axis. Radiologisch auffällig waren Osteolysen an den Processus articulares am Condylus occipitalis links, an Atlas und Axis und an den Halswirbelkörpern 3 und 4. Diese wurden primär als „braune Tumoren“ bei sekundärem Hyperparathyroidismus gedeutet. Die nicht dislozierte Dens-Fraktur wurde mittels Fixateur externe versorgt. Da nach 3 Monaten der Dens axis zunehmend osteolytisch verändert war und die Osteolysen auch auf den Bogen des Axis übergriffen, wurde 02/2007 eine okzipitozervikale Stabilisierung erforderlich. In Knochenbiopsien aus dem Operationsgebiet fanden sich umschriebene eosinophile, Kongorot-positive amorphe Kondensate, in der Grünfluoreszenz ebenso eindeutig positiv, sodass die Diagnose einer Amyloidose gestellt wurde.

Resümee: Knochenbefall bei dialyseassoziiierter Amyloidose wurde bisher hauptsächlich am Femur beschrieben, weitere Prädispositionsstellen sind alle langen Röhrenknochen, das Becken, Handwurzel- und Fingerknochen. Eine pathologische Dens-axis-Fraktur als Manifestation der dialyseassoziierten Amyloidose wurde unseres Wissens noch nie publiziert. Bei unserer Patientin hatte sich bis dahin die Erkrankung in Form von insgesamt 4 Rezidiven eines Karpaltunnelsyndroms (1998–2004) beidseits manifestiert. Prinzipiell muss bei mehrjähriger Dialysedauer und zystischen Knochenläsionen oder Frakturen an die dialyseassoziierte Amyloidose gedacht werden. ■



BLUTDRUCKMESSUNG BEI DIALYSEPATIENTEN

Einfluss von Messzeitpunkt und Messverfahren auf die Blutdruckbestimmung bei chronischen Dialysepatienten

E. Zitt, O. Freistätter, U. Neyer

Abteilung für Nephrologie und Dialyse, LKH Feldkirch

VIVIT, Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment, Feldkirch

Hintergrund: Die mittels interdialytischer 24-h-Blutdruckmessung (ABDM) erhobenen Blutdruckwerte sind auch bei Dialysepatienten prädiktiv für kardiovaskuläre Endorganschäden und Mortalität. Unklar ist jedoch die Bedeutung der bei der Dialyse routinemäßig bestimmten Einzelwerte.

Patienten und Methode: In unserer prospektiven, cross-sektionalen Untersuchung bei 69 chronischen Dialysepatienten wurden über einen gesamten Monat bei jeder Dialyseeinheit prädialytisch, 30 Minuten nach Dialysebeginn und postdialytisch die Blutdruckwerte aufgezeichnet, über den gesamten Monat gemittelt und mit den im selben Monat mittels Referenzstandardverfahren der interdialytischen 24-h-ABDM aufgezeichneten Werte anhand von Korrelationsanalyse, Berechnung mittlerer Differenzen und Standardabweichung der Differenzen sowie Bland-Altman-Plots verglichen.

Ergebnisse: Der mittlere (\pm SD) 24-h-Blutdruck lag bei $149,2 \pm 18,5/86,8 \pm 12,8$ mmHg, der Tagesmittelwert bei $149,8 \pm 18,1/87,8 \pm 13,1$ mmHg, der Nachtmittelwert bei $147,8 \pm 21,7/83 \pm 12,7$ mmHg, der Monatsmittelwert prädialytisch bei $162,7 \pm 19,3/86,1 \pm 11,1$ mmHg, 30 Minuten nach Dialysebeginn bei $150,4 \pm 17,1/81,1 \pm 10,2$ mmHg und postdialytisch bei $152,2 \pm$

$15,8/82,3 \pm 9,5$ mmHg. In Abhängigkeit vom gewählten Messverfahren und Messzeitpunkt variierten die Häufigkeiten der einzelnen diagnostizierten Hypertonieformen (isolierte systolische oder diastolische Hypertonie, systolisch-diastolische Hypertonie) deutlich. Sowohl systolische als auch diastolische Dialyse- und ABDM-Werte zeigten eine signifikante Korrelation ($r = 0,54-0,7$; $p < 0,01$). Die mittleren Differenzen (95%-CI) zwischen systolischen Dialyse- und ABDM-Werten zeigten für die signifikant höheren ($p < 0,01$) Prädialysewerte eine deutliche und klinisch signifikante Abweichung, bei sehr guter und klinisch relevanter (< 5 mmHg) Übereinstimmung zwischen ABDM und intradialytischem 30-Minuten- sowie Postdialysewert. Hinsichtlich der diastolischen Blutdruckwerte fanden sich deutlich geringere mittlere Differenzen (95%-CI) zwischen Dialyse- und ABDM-Werten (**Tab.**).

Schlussfolgerung: Trotz variierender Hypertonieklassifikation in Abhängigkeit von Messzeitpunkt und Messverfahren zeigen die 30 Minuten nach Dialysebeginn und postdialytisch gemessenen systolischen Blutdruckwerte eine wesentlich bessere Übereinstimmung mit der 24-h-ABDM als der Prädialysewert und sind aufgrund der prognostischen Signifikanz der systolischen 24-h-Blutdruckwerte möglicherweise die besseren Richtwerte in der antihypertensiven Einstellung unserer Dialysepatienten. ■

Tabelle: Übereinstimmung zwischen Routinedialyseblutdruck und 24-h-ABDM (mittlere Differenz, 95%-CI; mmHg)

	Monats-gemittelter Routine-BD bei HD		
	Prä-HD	30 min nach HD-Beginn	Post-HD
Systolisch			
HD-BD minus 24-Stunden-Mittelwert (ABDM)	12,9 (8,6 bis 17,3)	0,9 (-3 bis 4,7)	3,1 (-0,6 bis 6,7)
HD-BD minus Tagesmittelwert (ABDM)	12,3 (8 bis 16,7)	0,3 (-3,5 bis 4)	2,5 (-1,2 bis 6,1)
HD-BD minus Nachtmittelwert (ABDM)	14,7 (9,9 bis 19,6)	2,7 (-2 bis 7,3)	4,9 (0,8 bis 9)
Diastolisch			
HD-BD minus 24-Stunden-Mittelwert (ABDM)	-1,1 (-3,6 bis 1,4)	-6,2 (-8,4 bis -4)	-4,9 (-7,1 bis -2,6)
HD-BD minus Tagesmittelwert (ABDM)	-2,1 (-4,7 bis 0,5)	-7,2 (-9,4 bis -4,9)	-5,9 (-8,2 bis -3,6)
HD-BD minus Nachtmittelwert (ABDM)	2,8 (0,3 bis 5,4)	-2,2 (-4,6 bis 0,1)	-0,9 (-3,4 bis 1,5)

Abkürzungen: ABDM = ambulante Blutdruckmessung; BD = Blutdruck; HD = Hämodialyse

PTH UND KARDIOVASKULÄRES RISIKO UNTER DIALYSE

Die PTH(1–84)/Non-PTH(1–84)-Ratio ist ein unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse bei chronischen Dialysepatienten: eine prospektive 4-Jahres-Verlaufsbeobachtung

E. Zitt^{1,2,3}, M. Haueis³, A. Strasak⁴, G. Mayer³, U. Neyer^{1,2}, A. R. Rosenkranz³

¹ Abteilung für Nephrologie und Dialyse, LKH Feldkirch

² VIVIT, Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment, Feldkirch

³ Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Innsbruck

⁴ Abteilung für Medizinische Statistik, Medizinische Universität Innsbruck

Hintergrund: Störungen im Mineral- und Knochenstoffwechsel sind bei Dialysepatienten mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert. Die so genannte PTH(1–84)/Non-PTH(1–84)-Ratio beschreibt das Verhältnis zwischen biointaktem Parathormon (PTH 1–84) und seinen biologisch aktiven langen C-terminalen Fragmenten.

Studienziel, Patienten, Methode: Ziel dieser prospektiven Kohortenstudie mit 70 chronischen Dialysepatienten (mittleres Alter: 66 Jahre; W/M: 34/36, mittlere Dialysedauer: 40 Monate) war es, die Assoziation zwischen der PTH(1–84)/Non-PTH(1–84)-Ratio und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse während

einer 4-jährigen Beobachtungsperiode zu untersuchen. Klinische Daten und Laborparameter wurden bei Studieneintritt erhoben. Der Studienendpunkt war definiert als tödliches oder nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis und umfasste akutes Koronarsyndrom, ACBP, PTCA, ischämischen Insult, TIA und plötzlichen Herztod.

Ergebnisse: Eine Ratio > 1 fand sich bei 34 Patienten (48,6 %), eine Ratio < 1 bei 36 Patienten (51,4 %). Während einer medianen Beobachtungsdauer von 1.114 Tagen waren 27 Patienten von einem kardiovaskulären Ereignis betroffen mit einem signifikant häufigeren Auftreten bei Patienten mit einer Ratio > 1 (18 vs. 9; ►

$p = 0,026$). Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis zeigten auch eine signifikant höhere Ratio im Vergleich zu Patienten ohne Ereignis ($p = 0,033$). Bei Patienten mit einer Ratio > 1 ließ sich mittels Kaplan-Meier-Kurven eine signifikant kürzere ereignisfreie Überlebenszeit beobachten ($p = 0,032$, Log-Rank-Test). Im Cox-proportionalen Hazard-Modell adjustiert für verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Ca x P, Hb, CRP, Dialysedauer, Rauchen, Diabetes, Hypertonie, kardiovaskuläre Komor-

bidität, Transplantation) zeigte die PTH(1–84)/Non-PTH(1–84)-Ratio eine starke und unabhängige Assoziation mit zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen mit einer HR von 3,8 (95%-CI: 1,06–13,63; $p = 0,04$). s

Schlussfolgerung: Die PTH(1–84)/Non-PTH(1–84)-Ratio stellt einen starken und unabhängigen Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse bei chronischen Dialysepatienten dar. ■

RAUCHENDE PANKREAS-NIEREN-TRANSPLANTIERTE DIABETIKER

Einfluss des Rauchens auf die Progression der Makroangiopathie bei Typ-1-Diabetikern mit simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation

H. Pieringer, G. Biesenbach

2. Medizinische Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Linz

Hintergrund: Rauchen ist bei nierentransplantierten Patienten ein Risikofaktor für das Transplantatüberleben. Untersucht wurde der Einfluss des Rauchens auf die Progression der Makroangiopathie bei Typ-1-Diabetikern mit simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation (SPNT).

Patienten und Methode: 33 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, davon waren 11 Raucher und 22 Nicht-Raucher (Alter 42 ± 7 versus 45 ± 7 Jahre). Alle Raucher waren 1 Jahr postoperativ rauchfrei, 12 Monate nach SPNT begannen diese Patienten wieder mit dem Rauchen in geringerer Dosis. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 7 (1–14) versus 7 (1–19) Jahre. Gemessen wurden in beiden Gruppen der Blutdruck (RR), die Serumlipide, der HbA_{1c}-Spiegel sowie S-Kreatinin (Kr) und Kr-Clearance. Retrospektiv wurde die Prävalenz einer zerebrovaskulären Erkrankung (CVE), einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und einer peripheren vaskulären Erkrankung (PVE) vor der SPNT sowie nach einer im Mittel 7-jährigen Beobachtungsphase evaluiert. Weiters wurde die Inzidenz vaskulärer Komplikationen (Insult, Myokardinfarkt, Amputation) in beiden Gruppen verglichen und das Transplantat- sowie Patientenüberleben berechnet.

Ergebnisse: Der systolische RR war in der Rauchergruppe tendenziell höher (137 ± 12 versus 131 ± 14 mmHg) und ebenso

der diastolische RR (81 ± 6 versus 79 ± 6 mmHg). Die übrigen Laborparameter waren annähernd gleich. Die Prävalenz der vaskulären Erkrankungen war bei den Rauchern höher, die Prävalenz einer KHK betrug 45 % vor der SPNT und 64 % am Ende der Beobachtungsphase versus 27 und 45 % bei den Nichtrauchern (NS). Die Inzidenz der vaskulären Komplikationen/Patienten/Jahre war in der Rauchergruppe signifikant höher (0,104 versus 0,051, $p < 0,05$). 4 Raucher (36 %) verstarben während der Beobachtungsphase, aber nur ein einziger Nichtraucher. Die Mortalitätsrate (Todesfälle/Patienten/Jahr) während der Beobachtungsphase betrug 5 % bei den Rauchern und 0,6 % bei den Nichtrauchern ($p < 0,05$). Das 1- und 5-Jahres-Patientenüberleben war bei den Rauchern mit 100 und 73 % etwas geringer als bei den Nichtrauchern mit 100 und 91 %. Auch das Pankreas-Transplantat-Überleben war in beiden Gruppen mit 100 und 73 % versus 100 und 82 % nicht signifikant unterschiedlich. Die Todesursachen waren Infektionen und kardiovaskuläre Ereignisse.

Schlussfolgerung: Rauchen ist bei Patienten mit SPNT mit erhöhtem Blutdruck und einer höheren Prävalenz von vaskulären Erkrankungen und einer höheren Inzidenz von vaskulären Komplikationen assoziiert. Zugleich ist die Mortalitätsrate bei den Rauchern höher. ■

DIAGNOSTISCHER WERT VON SPEICHEL-HARNSTOFF

Anwendung einer semiquantitativen Bestimmung der Harnstoffkonzentration im Speichel zur Diagnose von Nierenversagen

K. Huberth, H. Nitz, M. Elsnigg, W. Kirisits, P. Kotanko

Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz

Hintergrund: Akutes Nierenversagen tritt in Entwicklungsländern häufig als Folge von Infektionskrankheiten und Schwangerschafts-

assoziierten Komplikationen auf. In vielen Regionen dieser Länder sind Labormethoden zur Bestimmung der Nierenfunktion ▶

nicht verfügbar. Die Konzentration von Speichelharnstoff (Saliva Urea Nitrogen; SUN) verläuft parallel zum BUN (Blood Urea Nitrogen), was die Möglichkeit eröffnet, von SUN auf den BUN rückzuschließen. Wir untersuchten die diagnostische Wertigkeit von SUN zur Diagnose von Niereninsuffizienz (NINS).

Methode: 40 Patienten mit NINS Stadium 1–5 (21 im Stadium 5) sammelten 0,5–1,0 ml Speichel in einem Plastikbecher. 50 bis 100 µl Speichel wurden auf das Farbstreifenfeld eines speziell entwickelten Teststreifens aufgetragen. Nach 60 Sekunden wurde die Farbe des Testfeldes mit 6 Referenzfarben verglichen. Der Zusammenhang zwischen SUN und BUN wurde mittels Spearman-Rank-Korrelationsanalyse untersucht. Die diagnostische Wertigkeit von SUN wurde mittels ROC-Analyse und dem Fisher-Exakt-Test bestimmt.

Ergebnisse: SUN und BUN sind korreliert ($r = 0,845$; $p < 0,001$); SUN liegt im Mittel 12 mg/dl unter BUN. Die Sensitivität von SUN zur Identifikation eines BUN > 50 mg/dl beträgt 95 %, die Spezifität 74 %. Die Fläche unter der ROC-Kurve beträgt 0,891 ($p < 0,0001$). Wird ein SUN > 50 mg/dl als Indikator für eine höhergradige NINS herangezogen, werden 15 von 21 Patienten mit NINS-Stadium 5 korrekt und nur 2 von 19 Patienten mit NINS der Stadien 1–4 falsch klassifiziert ($p = 0,001$).

Schlussfolgerung: Die Bestimmung des SUN ist ein einfaches, rasches und kostengünstiges Testverfahren zur Diagnose einer fortgeschrittenen NINS. In medizinisch isolierten Regionen könnten Patienten von dieser Untersuchung der Nierenfunktion profitieren. ■

NIERENINSUFFIZIENZ UND SCHLAFAPNOE

Hohe Prävalenz von zentralem Schlafapnoesyndrom bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 3

G. Fleischmann, G. Fillafer, H. Matterer, F. Skrabal, P. Kotanko
Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz

Hintergrund: In der Literatur finden sich nur spärlich Daten zum Schlaf-Apnoe-Syndrom (SAS) bei Patienten mit nicht-dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (NINS).

Methode: Wir untersuchten Patienten mit Verdacht auf SAS und dokumentierten Serumkreatininwerte unter stationären Bedingungen mittels Polysomnographie. Die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR; ml/min/1,73 m²) wurde mit der modifizierten MDRD-Formel geschätzt und basierend darauf wurden 3 Gruppen gebildet: 1. eGFR 90+ (eGFR > 90), 2. NINS-Stadium 2 (eGFR 60–89); 3. NINS-Stadium 3 (eGFR 30–59). Diese Gruppen wurden mittels ANCOVA (Alter als Covariate) verglichen.

Ergebnisse: Die wesentlichsten Resultate (Mittelwert; 95%-CI) von 158 Patienten zeigt die **Tabelle**. Während obstruktive Apnoen (OA) und Schlafdauer (TST) zwischen den Gruppen ident waren, traten zentrale Apnoen (CA) fast 7-mal häufiger bei Patienten mit NINS 3 auf.

Schlussfolgerung: Patienten mit NINS-Stadium 3 leiden häufig an zentralen Apnoen. Die Ursachen dafür sind unklar, Urämietoxinen könnte jedoch eine kausale Rolle zukommen. Der Tatsache, dass bei NINS 3 CA gehäuft auftreten, sollte bei der klinischen Beurteilung dieser Patientengruppe beachtet werden. ■

Variable	eGFR 90+ (n = 70)	NINS 2 (n = 70)	NINS 3 (n = 18)	p-Wert (ANCOVA)
Alter (Jahre)	57 (55–60)	62 (59–66)	71 (67–75)	$< 0,0001$
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	105 (102–108)	76 (74–78)	49 (45–53)	
BMI (kg/m ²)	29 (28–31)	29 (28–31)	31 (28–34)	n. s.
CA (Anzahl/TST)	6,7 (2,5–10,9)	6,4 (3,8–9,0)	42,9 (0–88,2)	$< 0,001$
OA (Anzahl/TST)	41 (27–54)	35 (23–47)	48 (20–77)	n. s.
REM-Phasen (Anzahl/TST)	7,4 (6–8,7)	4,6 (3,8–5,4)	4,7 (3–6,4)	0,004
CA mit O ₂ -Entsättigung > 3 %	4,4 (0,3–8,3)	2,5 (1,1–3,9)	38 (0–83)	$< 0,0001$

ZWIESPÄLTIGE ROLLE VON RAPAMYCIN BEI IMMUNKOMPLEX-MEDIERTER GLOMERULONEPHRITIS

The two faces of rapamycin in anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis

K. Hochegger¹, G. L. Jansky¹, A. M. Wolf², A. Soleiman³, G. Mayer¹, A. R. Rosenkranz¹

¹ Innsbruck Medical University, Division of Nephrology, Innsbruck

² Innsbruck Medical University, Division of Haematology and Oncology, Innsbruck

³ Medical University of Vienna, Department of Pathology, Vienna

Background: The mTOR-inhibitor rapamycin, an immunosuppressive drug, is now widely used in solid organ transplant recipients and is more and more used in the therapy of autoimmune diseases as well as lymphomas.

Study aims: Recent studies in kidney transplant patients suggest that rapamycin might lead to the development of diverse forms of glomerulonephritis (GN). Therefore, we evaluated the effect of rapamycin in the autologous phase of an accelerated model of anti-glomerular basement membrane (GBM) GN.

Methods: Anti-GBM GN was induced by preimmunizing the animals with rabbit IgG three days before the administration of rabbit-anti mouse GBM antiserum. Treatment with Rapamycin (1 mg/kg body weight/day) or vehicle was started at three different time points: three days before (day -3; experiment 1), two days after (day +2; experiment 2), or 14 days after (day +14; experiment 3) induction of disease. Mice were followed for 14 or 21 days in the experiment 1 and 2. In the experiment 3 mice were followed for 35 days. Afterwards albuminuria, cellular infiltration and cytokine profiles were evaluated.

Results: The outcome of anti-GBM GN was comparable in the experiments 1 and 2. All mice treated with Rapamycin were signifi-

cantly protected from anti-GBM GN. In line with these results, we detected significantly decreased influx of inflammatory cells as well as Th1-cytokine expression in kidneys of rapamycin treated animals. In splenocyte restimulation experiments, we detected significantly decreased proliferation of inflammatory cells as well as significantly decreased cytokine production of Th1- and Th2-cytokines. Importantly, significantly decreased autologous antibody-production, which is essential to induce anti-GBM GN, was found. Performing electron microscopy, we did not detect any subendothelial immune-complex deposits in the glomerula of Rapamycin-treated mice, whereas nice deposition was found in vehicle treated animals. In contrast, experiment 3 showed an increase in proteinuria as well as infiltration of inflammatory cells into the kidneys of Rapamycin-, compared to vehicle-treated mice, whereas the B-cell response reflected by antibody production was not influenced.

Conclusions: In conclusion, we found Rapamycin to have the potential to significantly reduce the B-cell response and thereby lead to protection from immune-complex-mediated GN when disease and antibody production are not established. But once disease is imminent, as reflected by high antibody titers and proteinuria, Rapamycin seems to worsen anti-GBM GN. ■

DIALYSEZUGANG UND INFEKTIONSRISIKO

Zugangsassoziierte infektiöse Komplikationen bei Hämodialysepatienten: Ergebnisse eines prospektiven, qualitätsorientierten Surveillanceprogramms in Vorarlberg

E. Meusburger¹, G. Hartmann², E. Zitt¹, D. Schneider², G. Dünser³, F. Offner³, U. Neyer¹

¹ Abteilung für Nephrologie und Dialyse, LKH Feldkirch

² Krankenhaushygiene, LKH Feldkirch

³ Institut für Pathologie, LKH Feldkirch

Methode: Bislang sind wenige Daten zur Inzidenz von zugangsassoziierten infektiösen Komplikationen bei Dialysepatienten bekannt. Im Rahmen eines Qualitätssicherungsprogramms wurden alle zugangsbedingten Infektionen gemeldet und bei Vorliegen der CDC-Kriterien einer primären Sepsis als zugangsassoziiertes Ereignis gewertet.

Im Beobachtungszeitraum vom 1. 1. 2006 bis 30. 6. 2007 wurden in Vorarlberg 39.005 Hämodialysebehandlungen durchgeführt, davon 57,4 % über eine native AV-Fistel, 30,1 % über einen Prothesenhunt, 10,6 % über einen getunnelten und 1,8 % mit einem ungetunnelten Dialysekatheter. ►

Ergebnisse: Insgesamt traten 15 primäre Septikämien auf. Die Ereignisrate pro 100 Dialysemonate (Dm) lag bei insgesamt 0,49. Aufgegliedert nach Dialysezugang fanden sich folgende Infektionsraten: bei AV-Fisteln 0/100 Dm, bei Prothesenhunts 0,54/100 Dm, bei getunnelten Kathetern 2,16/100 Dm und bei nicht-getunnelten Kathetern 5,5/100 Dm.

Die kulturell nachgewiesenen Keime waren: 8 x *Staphylococcus aureus*, 3 x *Staphylococcus epidermidis*, 2 x MRSA, 1 x *Serratia marcescens*. In einem Fall gelang kein Keimnachweis.

Im Rahmen unseres Surveillanceprogramms fanden sich im Vergleich zu bisher publizierten Daten geringere Infektionsraten.

Schlussfolgerung: Unsere Resultate sprechen für die bevorzugte Wahl von AV-Fisteln als Dialysezugang, da bei diesen das geringste zugangsassoziierte Infektionsrisiko besteht. Die Erfassung von zugangsassoziierten Komplikationen sollte Bestandteil eines Qualitätssicherungsprogramms für Hämodialysebehandlungen sein. ■

MAKROPHAGEN-FRAKTIONEN IM DIALYSAT VON CAPD-PATIENTEN

Isolation and separation of different cell populations in nocturnal peritoneal effluents of Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) patients

K. Hasslitzer¹, J. M. Roob², I. Sundl¹, B. Tiran³, H. Holzer², P. Sedlmayr⁴, B. M. Winklhofer-Roob¹

¹ Human Nutrition & Metabolism Research and Training Center, Institute of Molecular Biosciences, Karl-Franzens University, Graz

² Division of Clinical Nephrology, Department of Internal Medicine, Medical University, Graz

³ Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University, Graz

⁴ Clinical Institute of Cell Biology, Histology and Embryology, Medical University, Graz

Background: Macrophages act in the non-specific as well as specific defense system. Their discharged proteolytic enzymes can cause cell and tissue damage, leading to a deterioration of the peritoneum, which is a main problem in the course of CAPD treatment.

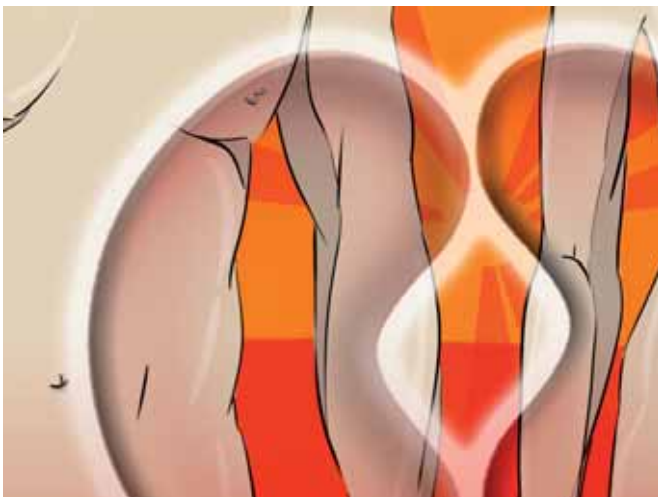
Study aim: The aim of this study was to characterize the population of macrophages in peritoneal effluents of CAPD patients and to compare these findings with biomarkers of inflammation, including total leukocyte count in whole blood and concentrations of circulating C-reactive protein (CRP) in plasma.

Methods: Blood was drawn after an overnight fast and cells were collected from nocturnal peritoneal effluents of 22 CAPD pa-

tients by centrifugation and counted in a counting chamber. Cell populations were analyzed by fluorescence-activated cell sorting (FACS analysis), using CD14 (macrophage-specific) and CD45 (leukocyte-specific) antibodies. Cells were also stained with fluorescein isothiocyanate (FITC)-labelled annexin V for identification of apoptotic peritoneal macrophages. The results obtained were compared with routine clinical chemistry blood test results.

Results: FACS analysis showed a substantial between-patient variability in leukocyte counts and macrophage fractions of leukocytes in dialysate effluents. There was a significant relationship between number of macrophages in dialysate effluents and number of leukocytes in whole blood ($r = 0.49$, $P = 0.02$), but not between number of leukocytes and fraction of macrophages in dialysate effluents. Time on CAPD decreased leukocyte counts ($r = -0.49$, $P = 0.03$) and macrophage fractions ($r = -0.40$, $P = 0.07$) in dialysate effluents. CRP concentrations increased with increasing number of leukocytes in dialysate effluents ($r = 0.56$, $P = 0.01$). FACS analysis of dialysate effluents showed two distinct macrophage populations which differed in size and annexin V. The smaller population of macrophages, representing $14.8 \pm 11.2\%$, was identified as apoptotic cells.

Conclusions: This study shows two distinct populations of macrophages in dialysate effluents of CAPD patients, of which the smaller population of small macrophages has been identified as apoptotic cells. Future studies should focus on elucidating possible determinants of between-patient variability (besides time on CAPD), including composition of dialysate fluids, genetic variations, diet and drug exposure. ■



PREDICTIONS-PROJEKT: VITAMIN-C-STATUS UND DIABETISCHE NEPHROPATHIE

Identification of risk factors for the PREvention of Diabetic ComplicaTIONS (PREDICTIONS Project): Vitamin C status

S. Fuchs¹, U. Fasching¹, A. Knopf¹, S. Sourij³, G. Sauer³, H. Sourij³, B. Tiran⁴, H. Holzer², Th. Wascher³, J. M. Roob², B. M. Winklhofer-Roob¹

¹ Human Nutrition & Metabolism Research and Training Center, Institute of Molecular Biosciences, Karl-Franzens University, Graz

² Division of Clinical Nephrology and Hemodialysis, Department of Internal Medicine, Medical University, Graz

³ Division of Diabetes and Metabolic Diseases, Department of Internal Medicine, Medical University, Graz

⁴ Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University, Graz

Background: The EU-funded FP6 project PREDICTIONS is focused on the identification of genetic and biochemical risk factors for the development of diabetic nephropathy (DN) in patients with type 2 diabetes.

Study aims: The aim of this part of the case-control study was to compare patients with DN (cases) and patients without DN (controls) with respect to clinical and biochemical variables.

Patients and methods: Patients qualified as cases if they had proteinuria > 500 mg/24 h, diabetic retinopathy, and were not on renal replacement therapy, or as controls, if type 2 diabetes was known \geq 5 years and they did not show microalbuminuria nor any kind of nephropathy. Patients (20 cases and 16 controls) performed 24 h urine collections and completed food frequency questionnaires. Blood was drawn after an overnight fast. Plasma and urinary vita-

min C concentrations were determined by HPLC, along with clinical assessment and routine clinical chemistry analyses.

Results: Cases had significantly lower plasma vitamin C concentrations compared to controls ($P = 0.018$). Plasma vitamin C concentrations decreased with duration of diabetes ($r = -0.55$, $P = 0.003$) and were inversely related to kidney function (serum creatinine: $r = -0.62$, $P < 0.001$; serum urea: $r = -0.45$, $P = 0.016$; glomerular filtration rate: $r = 0.57$, $P = 0.002$; creatinine clearance: $r = 0.48$, $P = 0.014$). There was no correlation with proteinuria.

Summary and Conclusions: These results demonstrate (1) that in patients with type 2 diabetes vitamin C status deteriorates with the duration of diabetes and (2) that vitamin C status is associated with DN, either as a nutritional risk factor, as a consequence of differential handling or consumption of vitamin C as a function of DN. ■



An den Vorstand der

Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

Sekretariat: Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, Fax: +43 (0) 512 – 504 DW 25857

Ich ersuche um Aufnahme in die
Österreichische Gesellschaft für Nephrologie

- als Ordentliches Mitglied
 Außerordentliches Mitglied
 Unterstützendes Mitglied

Name/Titel: _____

Dienstanschrift: _____

Telefon: _____ Fax: _____

E-Mail: _____

Netzpräsenz: _____

Privatanschrift: _____

Datum:

Unterschrift:

