

WISSEN AKTUELL

20 Jahre alt und trotzdem hoch aktuell

Thurgauer Symposium 2015

Das von Ärztinnen und Ärzten der Kantonsspitäler Frauenfeld und Münsterlingen organisierte Thurgauer Symposium feiert dieses Jahr seinen 20. Geburtstag. Unter dem Titel „20 Jahre Thurgauer Symposium – haben wir zu viel versprochen?“ wurde am 3. September in Weinfelden den Fragen nach Qualität, Regulierung, Kontrollen und vor allem, ob es unseren Patienten damit besser gehe, aus medizinischer und philosophischer Sicht differenziert nachgegangen. Die Frage im Titel kann hingegen sehr einfach beantwortet werden: Ja, es hat sich gelohnt, die Zahl und Begeisterung der Teilnehmer hat trotz konkurrierender Fortbildungsanlässe stetig zugenommen.

Nephrologie für Nicht-Nephrologen, update 2015

Dr. med. Andreas Kistler informiert über Diagnose und Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz (CKD), Progressionshemmung, Therapie von Folgeerscheinungen und Nierenersatzverfahren. Ein Stadium 1 entspricht einer Nierenschädigung mit normaler glomerulärer Filtrationsrate (Menge Primärharn pro Zeit, $GFR \geq 90$), ein Stadium 2 einer solchen mit leicht reduzierter (60–89), 3 mittelschwer reduzierter (30–59), 4 schwer eingeschränkter GFR (15–29) und 5 einem Nierenversagen mit $GFR < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Neben dem Grad der GFR -Reduktion spielt der Grad der Albuminurie eine wichtige Rolle als prognostischer Faktor für Dialysepflichtigkeit, kardiovaskuläre Krankheit und Tod in dem Sinn, dass das durch GFR bestimmte Risiko durch den Grad der Albuminurie (A1: < 30 , A2: 30–300, A3: $> 300 \text{ mg/d}$) je um einen Faktor rund 4 erhöht ist. Während für die genaue Bestimmung der GFR ein exogener Tracer nötig ist, hat die Kreatinin-Clearance die Tendenz, die GFR zu überschätzen. Bewährt hat sich die Bestimmung der GFR mit der Formel nach CKD-EPI mit den Parametern Alter, Geschlecht, Rasse und Kreatinin, 2009 beschrieben, an 2750 Fällen entwickelt und an 3896 validiert. Alle

Kreatinin-basierten Formeln sind limitiert durch Extreme der Muskelmasse, bei denen alternativ die Cystatin C-basierte CKD-EPI Formel zur Anwendung kommen soll, und durch die Tatsache, dass sie nur im Steady State, nicht aber bei akuter Niereninsuffizienz valable Resultate liefert. Die Genauigkeit ist mit $\pm$ ca. 30% nicht optimal, sie nimmt aber mit abnehmender GFR , d.h. genau bei den Patienten, bei denen Genauigkeit wichtig ist, zu. Die Bestimmung der Albuminurie erfolgt mit dem Dipstick mit geringer Sensitivität semiquantitativ, der Goldstandard 24-Stunden-Urin ist umständlich und mit Sammelfehlern behaftet. Der Albumin-Kreatinin-Quotient im Spoturin korrigiert die Abhängigkeit von der Konzentriertheit des Urins. Die $\text{mg Albumin pro g Kreatinin}$ und die $\text{mg Albumin pro mmol Kreatinin} \cdot 10$ entsprechen in etwa den $\text{mg Albumin pro Tag}$.

Zur Progressionshemmung der CKD bietet sich primär die Therapie der Hypertonie an mit Zielwerten um $< 140/90$ bei normaler (A1) und $< 130/80 \text{ mmHg}$ bei erhöhter Albuminurie (A2-3). Bei A1 kommen Präparate wie bei anderen Patienten zur Anwendung, bei A2-3 primär ACE-Hemmer/ARB. Bei Stadium A3 sind ACE-Hemmer oder ARB auch bei normalem BD sinnvoll. Sie führen zu einer akuten leichten (aber bei Absetzen reversiblen) und gewollten Reduktion der GFR . Bei $GFR < 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ sind oft Schleifendiuretika nötig. Eine renale Azidose infolge Säurebelastung des Körpers v.a. aus tierischen Proteinen führt via manifeste Azidose zu Muskelschwäche und Knochenabbau und via Überlastung der residuellen Nephronen zu interstitieller Fibrose. Eine Alkalithherapie mit Natriumbikarbonat wird ab einem $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/l}$ notwendig.

An Folgeerscheinungen stehen die CKD-assoziierte Mineralstoff- und Knochenkrankheit (MBD) sowie die renale Anämie im Vordergrund. Die CKD-MBD ist assoziiert mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus, der eine Substitution des 25-OH-D3-Mangels verlangt, eine Therapie der Hyperphosphatämie mittels Ernährungsberatung und Phosphat-Binder. Bleibt darunter

Parathormon hoch Substitution mit aktivem Vitamin D3 (Calcitriol). Vorsicht mit Calcium! Bei der renalen Anämie muss zunächst eine alternative Ursache ausgeschlossen sein, eine Eisengabe erfolgt bei klinisch relevanter Anämie bei Ferritin < 500 ng/ml und Transferrin-Sättigung ≤ 30%. Epo-Präparate, wenn Hb trotz Eisengabe < 100 g/l, Zielwert Hb 100–115 g/l.

Bei der Wahl der optimalen Nierenersatztherapie muss in Betracht gezogen werden, dass die Nierentransplantation (NTPL) insgesamt zu besserem Überleben führt als die Hämodialyse, dass eine frühe NTPL besser abschneidet als eine späte, dass eine Hämodialyse vergleichbare Resultate zeigt wie eine Peritonealdialyse, dass aber eine nächtliche intensive Heim-Dialyse kaum schlechter ist als eine NTPL einer Kadaverniere. Besser wäre eine NTPL von einem Lebendspender. Die Wahl und Vorbereitung des optimalen Nierenersatzverfahrens braucht Zeit.

Antithrombotika heute: Mehr Wahl, mehr Qual

Mit diesem provokanten Titel weckt Prof. B. Frauchiger das Interesse der Zuhörer an Fragen der Antikoagulation (AK) und erinnert in einer kleinen Geschichte des Thurgauer Symposiums an Referate über Fondaparinux 2002, 1*täglich niedermolekulare Heparine (NMH) 2008 und Rivaroxaban und andere NOAKs ab 2008. Ab der Jahrtausendwende beginnen sich Inhibitoren von Faktor Xa und Thrombin zu etablieren und damit kommt man dem Traum von Ärzten und Patienten eines idealen Antikoagulans (peroral, 1*täglich, keine INR-Kontrolle, wirksam und sicher) einen Schritt näher, wenn der Weg auch von Rückfällen begleitet war, wie z.B. der Rückzug von Ximelagatran wegen lebertoxischen Eigenschaften.

Stand September 2015 stehen 11 Medikamente zur Wahl. Kumarine sind durch kleine therapeutische Breite und Notwendigkeit der Kontrollen belastet. Trotzdem bleiben sie Goldstandard und sind im Zweifelsfall vorzuziehen. Ihre grösste Bedeutung haben sie in der Behandlung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. Folgende Aspekte der antithrombotischen Therapie werden beleuchtet:

Es besteht hohe Evidenz, dass NMH während allen Phasen der Schwangerschaft Antikoagulans der Wahl sind. In der SS stellen v.a. linksseitige und proximale Thrombosen eine Bedrohung dar.

Mehrere Studien belegen, dass NMH bei aktivem Krebs den Kumarinen überlegen sind.

Die Dauer der AK bei provozierten venösen Thromboembolien (VTE) beträgt 3 Monate, bei nicht provozierten mindestens 3 Monate, dann je nach Risikoevaluation ev. Dauer-AK. Dabei ist die Frage, was provoziert ist: klassische Faktoren und Situationen sind frühere VTE (RR 7.9), Malignom (in 34%), familiäre Belastung, Gerinnungsstörung. Weiter Bettlägerigkeit (45%), Hospi-

talisation (65%), Operationen (34%), Trauma, lange Reisen, SS/ Wochenbett u.a. Bei 11% konnten keine dieser klassischen Risiken erfasst werden, bei einem Teil davon aber andere, seltene Risiken wie hormonelle Ersatztherapie, Testosteron-Therapie, Tamoxifen, Steroide, Nierenkrankheiten, spez. mit nephrotischem Syndrom, Leberkrankheiten, kardiovaskuläre Erkrankungen, Rauchen, Übergewicht, Alter, hämatologische Erkrankungen, Heparin-induzierte Thrombopenie, chronisch entzündliche Darmerkrankungen IBD, anatomische venöse Varianten und nicht-Blutgruppe O. Die Dichotomie „provoziert – nicht provoziert“ ist eine Übersimplifikation, provoziert heisst, „von einem mehr oder weniger reversiblen Faktor verursacht“. In der Klinik ist die Frage nach „nicht-provozierten“ VTE wichtig, da sich in der Anamnese oft Risiken finden mit entsprechendem Einfluss auf die Dauer der AK.

Vorhofflimmern ist ein häufiges Krankheitsbild mit zunehmender Prävalenz im Alter. Die Wirksamkeit von allen NOAKs, d.h. Verhinderung von Schlaganfällen/syst. Embolien, ist mind. so effektiv wie die von VKA mit einer absoluten Risikoreduktion NOAK vs. VKA von ca. 0.46%/Jahr. Bezüglich Sicherheitsendpunkt schwere Blutungen treten intrakranielle Blutungen unter NOAKs signifikant seltener auf als unter VKA, gastrointestinale Blutungen tendenziell häufiger.

Bei allen NOAKs stellt eine mittel- bis schwere Niereninsuffizienz eine Kontraindikation dar (Apixaban GFR < 15, Dabigatran < 30, Edoxaban < 15 und Rivaroxaban < 30). Damit bleibt eine GFR 15–30 ml eine Problemzone, in welcher Patienten laut Expertenmeinung vorerst bei VKA bleiben sollen. Weitere Kontraindikationen für NOAKs sind: VKA, NMH, Heparin, ASS+Thienopyridin, GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Konazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenytoin. Weiter Dialyse, Schwangerschaft/Stillzeit, aktive Blutung, aktives Magenulkus, akute bakterielle Endokarditis, Störungen der Homöostase, schwere Lebererkrankungen, mechanische Herzklappen, Makrolide (können Spiegel erhöhen bei CKD), valvuläres VHF mit mittelschwerer oder schwerer Mitralklappenstenose.

Die Frage, ob ein NOAK besser sei als ein anderer kann nicht beantwortet werden, es bestehen keine direkt vergleichende Studien, der Vergleich erfolgte immer mit Kumin, die Studienpopulationen waren ähnlich aber nie ganz gleich. Die Medikamente haben aber unterschiedliche Pharmakokinetik, Wirkmechanismen und Dosierungen.

▼ Dr. med. Hans Kaspar Schulthess

Quelle: 10. Thurgauer Symposium Innere Medizin, 3. 9. 2015, Weinfelden