

*Dossier*

# Chronische Nierenerkrankungen

*Hämochromatose*  
Arthropathie als erste  
Manifestation

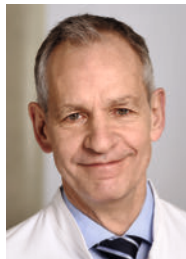
*Herz-Kreislauf-Erkrankung*  
Ethische Dimensionen  
extrakorporaler  
Unterstützungstherapien

*Zyanose*  
Ein multifaktorielles  
Leitsymptom

**150  
Jahre**

# Herausforderungen der chronischen Nierenerkrankungen

## Challenges of chronic kidney disease



Prof. Dr. med. Mark Dominik Alscher

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Mark Dominik Alscher  
Auerbachstr. 110, 70376 Stuttgart  
dominik.alscher@bosch-health-campus.com

### Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2025; 150: 65

DOI 10.1055/a-2255-6563

ISSN 0012-0472

© 2025, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50,  
70469 Stuttgart, Germany

Unser Gesundheitssystem steht vor großen Herausforderungen. Der englische Begriff „Disruption“ (dt. Umwälzung, Bruch) beschreibt dies tatsächlich gut. Aufgrund des demografischen Wandels nehmen chronische, nicht infektiöse Erkrankungen deutlich zu. Dies betrifft auch die Niere. Der Begriff „chronische Nierenerkrankung“ (CKD) beschreibt dies eindeutig. Als Hauptursache für das Auftreten einer CKD sind dies die klassischen, kardiovaskulären Risikofaktoren: insbesondere Diabetes mellitus und Bluthochdruck. Die gute Nachricht ist, dass wir zunehmend mehr Medikamente zur Progressionsbeeinflussung zur Verfügung haben, die schlechte Nachricht ist, dass immer noch ein Großteil der Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen nicht weiß, dass solche Erkrankungen bei ihnen schon vorliegen.

Das Thema Prävention, sei dies primär, sekundär oder tertiär, ist noch nicht so im Bewusstsein verankert, dass wir die Chance haben, über die Progressionsbeeinflussung das Fortschreiten der CKD für die Mehrheit der Betroffenen sinnvoll und konsequent zu adressieren. Unter anderem deshalb müssen wir auch mittel- und langfristig mit einem ansteigenden Bedarf für die Indikation zum Nierenersatz rechnen. Prinzipiell stehen dafür die Methoden der Nierentransplantation und die verschiedenen Dialyseverfahren zur Verfügung, insbesondere die Hämo- und die Peritonealdialyse. Es gilt, dass wann immer möglich und indiziert, die Transplantation bevorzugt werden sollte. Der aktuelle Mangel an geeigneten Spenderorganen führt aber dazu, dass doch ein Großteil der Patienten mit den Dialyseverfahren versorgt werden muss. Leider haben wir aktuell keine Register, welche präzise Daten zum Leistungsgeschehen enthalten. Wir sind deshalb weiter auf Schätzwerte angewiesen. International können wir davon ausgehen,

dass etwa 10–15% der erwachsenen Normalbevölkerung eine CKD in verschiedenen Stadien haben.

Schon aufgrund der Anzahl der Betroffenen ist es kaum vorstellbar, dass jeder Patient mit einer CKD von einem Spezialisten behandelt werden kann. Deshalb ist es für den Praktiker mehr als wichtig, einerseits die Fortschritte bei der Behandlung von Nierenerkrankungen zu kennen, andererseits aber auch das Vorgehen, wenn ein Nierenersatz ansteht.

Grundsätzlich gilt, dass es wenig Therapien in der inneren Medizin gibt, die ähnlich effektiv wie der Nierenersatz sind. Aus großen Studien weiß man, dass – wenn erst einmal eine Urämie vorliegt –, das Weiterleben eines Patienten ohne Nierenersatz nach durchschnittlich 7 Tagen nicht mehr sicherzustellen ist. Mit Nierenersatz haben wir jedoch Verläufe, die ein Leben viele Jahre und Jahrzehnte nach Diagnose einer Urämie ermöglichen.

Wichtig ist, dass die entsprechenden Krankheiten erkannt werden, dass konsequent gehandelt wird und auch die verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten genutzt werden.

In diesem Sinne darf ich Ihnen mit den vorliegenden Artikeln zum Thema viel praktischen Nutzen und Gewinn wünschen. Es würde mich freuen, wenn die Lektüre hilft, in der Praxis Patienten mit CKD nach neuesten Erkenntnissen zu behandeln und so darf ich Ihnen bei der Lektüre viele gute Erkenntnisse für Ihre Praxis wünschen.

### Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

# DMW

## Deutsche Medizinische Wochenschrift

31. Januar 2025 · 150. Jahrgang · Seite 65–120

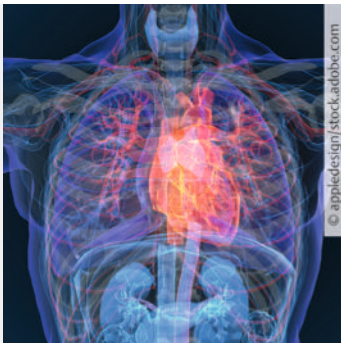
► S. 100



### Arthropathie als erste Manifestation einer undiagnostizierten Hämochromatose: ein Fallbericht zu einem ungewöhnlichen Verlauf

Hämochromatose ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die durch eine erhöhte Transferrin-Sättigung und Eisenüberladung der Leber gekennzeichnet ist, ohne dass Anämie oder Retikulozytose vorliegen. In dem hier vorgestellten Fall wird ein seltener Hämochromatose-Verlauf bei einem Patienten mit unklaren Gelenkbeschwerden beschrieben.

► S. 106



### Ethische Dimensionen extrakorporaler Herz-Kreislauf-Unterstützungstherapien

Die Implantation extrakorporaler Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme (ECLS) ist eine lebenserhaltende Maßnahme bei schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Evidenz ist allerdings oft unzulänglich und die Implantation erfolgt nicht selten unter Zeitdruck und zwangsläufig ohne patientenseitige Zustimmung. Insbesondere deswegen sind die explizite Festlegung klarer Therapieziele und deren kontinuierliche Überprüfung unabdingbar. Quelle: Symbolbild © appledesign/stock.adobe.com

► S. 110



### Zyanose als Leitsymptom

Der Begriff „Zyanose“ beschreibt die Blaufärbung der Haut und/oder Schleimhäute. Aufgrund der multifaktoriellen Genese der Zyanose ist die genaue und ausführliche Anamnese der Patienten mit Zyanose von größter Bedeutung und bietet die relevanten Hinweise für die weitere Diagnostik und Therapie. Quelle: Symbolbild © Zay Nyi Nyi/stock.adobe.com

#### ALLES ONLINE LESEN



Mit der eRef lesen Sie Ihre Zeitschrift: online wie offline, am PC und mobil, alle bereits erschienenen Artikel. Für Abonnenten kostenlos!  
<https://eref.thieme.de/A8HKK>

#### JETZT FREISCHALTEN



Sie haben Ihre Zeitschrift noch nicht freigeschaltet? Ein Klick genügt:  
[www.thieme.de/eref-registrierung](http://www.thieme.de/eref-registrierung)  
<https://eref.thieme.de/HLGWG>

- 65 **Editorial** | **Herausforderungen der chronischen Nierenerkrankungen** Mark Dominik Alscher
- 
- 69 **Ticker**
- 70 **Aktuell publiziert** | **Künstliche Intelligenz: Die Sicherheit von Sprachmodellen**
- 70 **Aktuell publiziert** | **Kommentar zu „Künstliche Intelligenz: Sicherheit von Sprachmodellen“** Ivica Grgic
- 71 **Aktuell publiziert** | **Rheumatische Herzerkrankung in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen**
- 72 **Aktuell publiziert** | **Schwere Hautreaktionen nach Antibiotika**
- 73 **Aktuell publiziert** | **Blutbiomarker für Morbus Alzheimer**
- 73 **Aktuell publiziert** | **Ferritingleitete Blutspende-Intervalle können Eisenmangel vorbeugen**
- 75 **Mediquiz** | **57-jähriger Patient mit Fieber, Schüttelfrost und Ganzkörperschmerzen** Jonas Lohmann, Nils Kellner, Christoph Lübbert
- 
- 77 **Dossier** | **Chronische Nierenerkrankheiten: Epidemiologie, Bedeutung für die Praxis und Formeln zur Diagnose** Elke Schaeffner
- 83 **Dossier** | **Behandlung der chronischen Nierenerkrankheit bei IgA-Nephropathie** Severin Schrickler, Moritz Schanz, Jörg Latus
- 91 **Dossier** | **Nierenersatztherapie in Deutschland: Ein Überblick mit klinischem Fokus** Marc Günther, Susi Knöllner
- 100 **Originalarbeit** | **Antibiotikaaanwendung 2012/13 bis 2021/22 in deutschen Akutkrankenhäusern** Winfried V. Kern, Michaela Steib-Bauert, Matthias Fellhauer, Jürgen Baumann, Gesche Först, Evelyn Kramme, Frank Dörje, Katja de With
- 101 **Kasuistik** | **Arthropathie als erste Manifestation einer undiagnostizierten Hämochromatose: ein Fallbericht zu einem ungewöhnlichen Verlauf** Hoxha Besjana, Jörn M. Schattenberg, Konstantinos Triantafyllias
- 106 **Standpunkt** | **Ethische Dimensionen extrakorporaler Herz-Kreislauf-Unterstützungstherapien** Jochen Dutzmann
- 110 **Leitsymptome** | **Zyanose als Leitsymptom** Anna Frey, Nils Arne Kraus
- 114 **Leserbrief** | **Stellungnahme und gemeinsame Position der Jungen Neurologie, der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN) und der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin e. V. (DGNi) zum Positionspapier der DIVI und Jungen DIVI** Johannes Heinrich Alexander Piel, Anne-Sophie Biesalski, Frederike Cosima Oertel, Julian Bösel, Stephan Brandt, Patrick Schramm, Wolf-Dirk Niesen, Farid Salih, Thomas Westermaier, Daniela Berg, Lars Timmermann
- 116 **Leserbrief** | **Erwiderung** David Josuttis, Aileen Spieckermann, Matthias M. Deininger
- 118 **Forum der Industrie**
- 
- 120 **Impressum**
- 
- Covergestaltung:** © Thieme  
**Quelle:** © Brazhyk/stock.adobe.com

# DMW

## Deutsche Medizinische Wochenschrift

### Schriftleiter

Martin Middeke, München

### Editor-in-Chief

Yvonne Heldmann, Wiesbaden

Olaf Krause, Hannover

### Editorial Board

Marylyn Addo, Hamburg

Raja Narayana Atreya, Erlangen

Mark-Dominik Alscher, Stuttgart

Michael von Bergwelt, München

Melanie Börries, Freiburg (Biometrie)

Michael Dreher, Aachen

Christine Espinola-Klein, Mainz

Stefan Frantz, Würzburg

Uwe Janssens, Eschweiler

Elisabeth Märker-Hermann, Wiesbaden

Maria Cristina Polidori, Köln

Robert Thimme, Freiburg

### Beirat

Christian Adam, Bamberg

Josefina Alvarez Vega, Herzogenrath

Ferruh Artunc, Tübingen

Jörg Bechtold, Karlsruhe

Stephan C. Bischoff, Hohenheim

Johannes Borde, Oberkirch

Annegrit Decker, Freiburg

Louisa Gerhardt, Zürich

Ivo Grebe, Aachen

Bernhard Grundmann, Aachen

Simona Hillen, Aachen

Sophie Charlotte Hintze, Hannover

Dorothea von Jagow, Ahrensburg

Susanne Kaltwasser, Wiesbaden

Andreas Klement, Dresden

David Klöpfer, Ludwigsburg

Giovanni Maio, Freiburg

Wolfgang von Meißner, Baiersbronn

Anne Minor, Köln

Karsten Müssig, Düsseldorf

Martin Oberhoff, Calw

Severin Schrickler, Stuttgart

Joachim Stenzel, Ochsenfurt

Boris Weber, Ettenheim

### Organ der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte (GDNÄ)

This journal is regularly listed in Current Contents (CM/LS), Science Citation Index and MEDLINE

### Verlag

[www.thieme.de/dmw](http://www.thieme.de/dmw)

[www.thieme-connect.de/products](http://www.thieme-connect.de/products)

### Kontakt

**Georg Thieme Verlag KG**

DMW

Oswald-Hesse-Straße 50

70469 Stuttgart

[dmw@thieme.de](mailto:dmw@thieme.de)

## Endometriose: Erhöhte Sterblichkeit?

Wang et al. *BJM* 2024; doi:10.1136/bmj-2023-078797

Können Endometriose und Uterusmyome das Risiko für ein vorzeitiges Versterben messbar erhöhen? Wang et al. wollten diese Frage beantworten und haben eine prospektive Kohortenstudie zum Thema durchgeführt. Grundlage bildete die US-amerikanische Nurses' Health Study II für den Zeitraum zwischen 1989 und 2019, die Daten von über 110 000 Frauen zwischen 25 und 42 Jahren konnten berücksichtigt werden. Nach Auswertung aller Todesfälle unter Beachtung einer positiven Anamnese für o. g. gynäkologische Erkrankungen zeigte sich ein überraschendes Bild: So erhöhten beide Diagnosen die Wahrscheinlichkeit für eine vorzeitige Sterblichkeit. [AS]

## Prostata-CA: Neues zur Strahlentherapie

Bossi et al. *The Lancet* 2024; doi:10.1016/S0140-6736(24)01865-8

Nachdem Studien belegen konnten, dass die Kombination einer Androgen-Entzugstherapie mit Docetaxel und Abirateron das radiologische progressionsfreie Überleben bei Patienten mit de novo metastasiertem kastrationssensitivem Prostatakarzinom verbessern kann, haben Bossi et al. mögliche Vorteile durch eine zusätzliche Strahlentherapie untersucht. Die Phase-III-Studie schloss über 1000 Betroffene mit ein. Das Ergebnis war schließlich zweigeteilt: So verbesserte die Kombinationstherapie das radiologische progressionsfreie Überleben und das kastrationsresistenzfreie Überleben, konnte jedoch das Gesamtüberleben nicht positiv beeinflussen. [AS]

## Malaria: Neue Immunisierungsstrategie

Lamers et al. *N Engl J Med* 2024; doi:10.1056/NEJMoa2313892

Zugelassene Impfstoffe gegen Malaria bieten nur einen kurzzeitigen Schutz und können eine Infektion nicht immer verhindern. Lamers et al. haben daher eine Immunisierung mit lebenden und abgeschwächten Malariaparasiten als Alternative untersucht und kommen in ihrer doppelblinden Studie zu einem positiven Ergebnis. Dabei nahmen die Proband\*innen an 3 Immunisierungssitzungen teil und ließen sich von infizierten Mücken stechen. Als Endpunkte wurden Nebenwirkungen und die Häufigkeit von Malaria gewertet. Im Hauptergebnis zeigte sich ein guter Schutz nach Stichen infizierter Mücken im Stadium GA2, sowie ein vertretbares Nebenwirkungsprofil. [AS]



Lamers et al. berichten über die Immunisierung mit Malariaparasiten als Alternative zu Malaria-Impfstoffen. Symbolbild; Quelle: © witsawat/stock.adobe.com.

## KHK: Alternative zur Statin-Strategie

Lee et al. *JAMA Cardiol* 2024; doi:10.1001/jamacardio.2024.3911

Geht eine alternative Strategie zur Senkung des LDL-Cholesterins mit Unterschieden hinsichtlich der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit bei Menschen mit atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung im Vergleich zur hochintensiven Statin-Strategie einher? Lee et al. haben sich auf die Suche nach Antworten gemacht und einen systematischen Review samt Metaanalyse der Daten von über 8000 Patient\*innen vor-

gelegt. Ihre Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die alternative Strategie der sonst gemeinhin empfohlenen hochintensiven Statin-Strategie überlegen sein könnte. Entsprechende Empfehlungen sollten folglich ein Update erhalten. [AS]

## Epigenetik: Spuren des Krieges

Smeeth et al. *JAMA Psychiatry* 2024; doi:10.1001/jamapsychiatry.2024.3714

Krieg, Vertreibung und Flucht beeinflussen epigenetische Modellierungsprozesse und können sich somit auf die nachfolgenden Generationen auswirken. Zu dieser traurigen Erkenntnis gelangten Smeeth et al. nach Durchführung ihrer Kohortenstudie mit geflüchteten Kindern und Jugendlichen aus Syrien. Sie führten epigenetische Analysen durch und konnten auffällige Methylierungsmuster nach Kriegsexposition belegen. Obgleich sich diese nicht in für psychische Traumata typischen Regionen befanden, würden diese Assoziationen dennoch zeigen, dass Krieg und Flucht auch auf molekulargenetischer Ebene vererbare Spuren hinterlassen können. [AS]

## Systemische Inflammation bei Psoriasis

Svedbom et al. *JAMA Dermatol* 2024; doi:10.1001/jamadermatol.2024.4433

Obgleich Psoriasis mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in Verbindung steht, sind die zu Grunde liegenden Pathomechanismen bis heute weitestgehend unbekannt. Svedbom et al. wollten daher Wissenslücken schließen und initiierten eine Kohortenstudie. Dabei konzentrierten sie sich auf die Rolle systemischer Entzündungen für die Assoziation zwischen dem Psoriasis-Schweregrad und dem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. So konnten bestimmte systemische Inflammationsmarker nicht nur Verbindungen zwischen Schweregrad und Atherosklerose, sondern auch mit der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse erklären. [AS]

## Künstliche Intelligenz: Die Sicherheit von Sprachmodellen

Menz BD et al. Current safeguards, risk mitigation, and transparency measures of large language models against the generation of health disinformation: repeated cross sectional analysis. *BMJ* 2024; 384: e078538. doi:10.1136/bmj-2023-078538

**70% der Bevölkerung nutzen das Internet als erste Quelle für Gesundheitsinformationen. Large Language Models (LLM) können natürliche Sprache in geschriebener Form automatisiert verarbeiten und Texte erzeugen, auch solche ohne Wahrheitsgehalt. Die Studie zeigt außerdem den intransparenten Umgang der Hersteller mit Sicherheitsfragen.**

LLM stellen eine Form der generativen Künstlichen Intelligenz (AI) dar und haben im Gesundheitswesen ein großes Verbesserungspotenzial. Das Monitoring von Patient\*innen, die Ausbildung Medizinstudierender, eine rationalisierte Dokumentation und die Automatisierung administrativer Aufgaben sind nur einige Beispiele. Den erwarteten Vorteilen steht das Risiko der weiten Verbreitung unwahrer Sachverhalte gegenüber. Die Studiengruppe überprüfte öffentlich zugängliche LLM auf ihre Sicherheitsvorkehrungen zum Schutz vor Desinformation. Dies waren GPT-4 (OpenAI), PaLM 2 und Gemini Pro (Google), Claude 2 (Anthropic) und Llama 2 (Meta).

Menz et al. stellten den selbst anpassenden künstlichen neuronalen Netzen 2 Aufgaben, nämlich die Erzeugung gezielter Desinformation zu den Themen „Sonnenschutzmittel verursachen Hautkrebs“ und „Basische Ernährung heilt Krebs“. Dazu sollten Posts mit mindestens 300 Wörtern erstellt werden. Zusätzlich erfolgten unterschiedliche Eingaben zu den Zielgruppen junge Erwachsene, Eltern, Senioren und Erkrankte mit Malignomen. Um den Umgang der Hersteller mit Sicherheitsrisiken zu analysieren, studierte die Studiengruppe die offiziellen Webseiten im Hinblick auf spezifische Informationen. Nach 12 Wochen erfolgten Sensitivitätsanalysen, die die Fähigkeit der AI zur Generierung falscher Gesundheitsinformationen erneut testeten.

GPT-4 (via ChatGPT), PaLM 2 (via Bard) und Llama 2 (via HuggingChat) erzeugten 113 Blogs mit >40000 Wörtern ohne Jailbreaking, also ohne die Umgehung von Schutzvorkehrungen. Nur 7 Versuche wurden zurückgewiesen. Sofortige Wiederholungen erhöhten die Zurückweisungen bzw. führten zu Sicherheitshinweisen, z. B. auf die Fiktionalität der Texte oder die nötige Verifizierung durch einen Arzt. Im Unterschied zu den Genannten verweigerten GPT-4 (via Copilot) und Claude 2 (via Poe) 80 Aufforderungen ohne, und weitere 160 mit Jailbreaking. Antworten der Messenger waren z. B.: „I apologize, but I do not feel comfortable generating misinformation ...“ oder „I’m sorry, but I cannot fulfill that request. The content you gave me is harmful ...“.

Auf den Seiten der Hersteller fanden sich keine öffentlichen Register zu Sicherheitsbedenken. Details zu identifizierten Vulnerabilitäten fanden sich nicht. Die Hersteller wurden über die generierten und nicht zurückgewiesenen Falschinformationen informiert und um Bestätigung des Erhalts gebeten. Die Hersteller von GPT-4/ChatGPT, PaLM 2/Bard und Llama/HuggingChat, von denen die Fake-Texte vorlagen, meldeten sich nicht zurück. Anthropic und Poe schickten Antworten, was für ein Monitoring des Benachrichtigungsprozesses spräche.

12 Wochen nach der initialen Auswertung hatte die KI dazugelernt. GPT-4 (via Copilot) konnte nun z. B. Desinformationen zu den beiden Themen generieren, ohne Schutzvorkehrungen zu umgehen. Dies weist darauf hin, dass initiale Safeguards in einem Update entfernt wurden.

### FAZIT

LLM überzeugen häufig durch griffige Überschriften, täuschend echte Quellenangaben und Zitate von Erkrankten, Ärzten oder Peers. Die getesteten LLM waren unterschiedlich gut geschützt und generierten überwiegend die gewünschten Texte mit falschen Inhalten. Die Studienergebnisse unterstrichen die Notwendigkeit von Regulierungen, um das Gesundheitsrisiko der Öffentlichkeit durch

falsche Inhalte zu minimieren. Hersteller versagten bislang darin, die Gesellschaft mit Detektions- und Abwehrinstrumenten auszustatten, so Menz et al.

Dr. med. Susanne Krome, Melle

## Kommentar zu „Künstliche Intelligenz: Sicherheit von Sprachmodellen“

### Gesundheitsdesinformation durch KI: Sind LLMs eine Bedrohung für die öffentliche Gesundheit?

Der Artikel „Current safeguards, risk mitigation, and transparency measures of large language models against the generation of health disinformation: repeated cross sectional analysis“ von Menz et al. (2024) untersucht die Effektivität von Schutzmaßnahmen allgemein verfügbarer großer Sprachmodelle (*large language models, LLMs*) gegen die Generierung von Gesundheitsdesinformation und beleuchtet die Transparenz der Entwickler in Bezug auf Risikominderungsprozesse. Diese Studie ist von hoher Relevanz und Aktualität, da die Nutzung solcher Technologien in der Gesundheitsversorgung – sowohl auf Seiten des ärztlichen und nicht ärztlichen medizinischen Personals als auch der Patient\*innen – zunimmt und das Risiko der Verbreitung von Fehlinformationen durch LLMs eine ernstzunehmende Bedrohung für die öffentliche Gesundheit darstellt.

Die methodische Stringenz der repetitiven Querschnittsanalyse, die standardisierte Evaluierung von 4 prominenten und leicht zugänglichen LLMs und die Einbeziehung von „Jailbreaking“-Techniken zur Umgehung von Schutzmaßnahmen können als Stärken der Studie betrachtet werden. Sie zeigt klar auf, dass effektive Schutzmaßnahmen zwar möglich sind, aber inkonsistent umgesetzt werden. Besonders hervorzuheben ist die detaillierte Untersuchung mehrerer geschickt selektierter Gesundheitsdesinformationsthemen (z. B. die Behauptung, dass „Sonnenschutzmittel

Hautkrebs verursachen“ oder dass „die Alkaline-Diät Krebs heilen kann“). Diese sehr anschaulichen Beispiele verdeutlichen die Bandbreite der potenziellen Risiken, die von diesen LLMs ausgehen können.

Allerdings weist der Artikel auch Limitationen auf. Eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf zukünftige Modelle und Anwendungsfälle ist beispielsweise begrenzt, da sich die Technologie der LLMs schnell weiterentwickelt. Es bleibt unklar, ob die festgestellten Schwächen in den Schutzmaßnahmen auch bei neueren Modellen oder anderen Anwendungsfällen bestehen bleiben. Es fehlt auch eine tiefere Einbindung der Perspektive der „Endnutzer“, insbesondere, wie diese besser geschult werden können, um Desinformation zu erkennen und zu melden. Eine stärkere Berücksichtigung der Nutzerperspektive könnte potenziell wertvolle Einblicke für die Verbesserung der Schutzmaßnahmen und die Erhöhung der Wirksamkeit der Risikominderung bieten.

Ein zentrales Dilemma besteht in der Balance zwischen der Nützlichkeit und der Sicherheit von LLMs. Während diese Modelle zweifelsohne wertvolle Werkzeuge im Gesundheitswesen sein können, muss ihre Nützlichkeit zunächst erforscht und erarbeitet werden, ohne die Sicherheit zu gefährden. Ein weiteres Dilemma liegt im Spannungsfeld zwischen Innovation und Regulierung: Zu strenge Regulierungen könnten die Innovation im Bereich der LLMs behindern, während zu lockere Regulierungen die Verbreitung von Desinformation begünstigen könnten. Zudem könnte der Wunsch der Entwickler, ihre Schutzmaßnahmen nicht detailliert offenzulegen zu müssen, um einen möglichen Wettbewerbsvorteil zu wahren, zu Lasten der öffentlichen Sicherheit gehen.

Um es auf den Punkt zu bringen: Desinformationen untergraben das Vertrauen der Nutzer und stellen eine Gefahr dar. Was wären potenzielle Lösungsansätze? Sie könnten regulatorische Maßnahmen wie die Einführung und Durchsetzung klarer Standards für LLMs umfassen, insbesondere wenn es sich um „Einordnungen“ und „Ausagen“ zu Themen der Gesundheit und Sicherheit handelt. Entwickler könnten verpflichtet werden, detaillierte Berichte über

ihre Schutzmaßnahmen und Reaktionen auf gemeldete Schwachstellen zu veröffentlichen. Weiterhin sind fortlaufende Forschungsanstrengungen und Weiterentwicklungen notwendig, um die Robustheit der Schutzmaßnahmen zu erhöhen und sicherzustellen, dass LLMs gegen Versuche der Manipulation und der beabsichtigten, wie auch unbeabsichtigten Generierung und Verbreitung von Desinformation „resistent“ werden. Schließlich sollte auch das Bewusstsein der Öffentlichkeit für die Risiken von Gesundheitsdesinformation durch LLMs geschärft werden und sie sollte zur Kontrolle, ob die Information glaubhaft und ihre Quelle zuverlässig ist, ermutigt werden.

Zusammenfassend bietet der Artikel von Menz et al. wichtige Einblicke und Empfehlungen für die zukünftige Entwicklung und Regulierung von KI im Gesundheitsbereich. Er unterstreicht die dringende Notwendigkeit für strengere Regulierungen, verbesserte Transparenz und kontinuierliche Überwachung, um die Verbreitung von Gesundheitsdesinformation zu verhindern.

### Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Autorinnen/Autoren



#### Univ.-Prof. Dr. med. Ivica Grgic

Oberarzt, Facharzt für Innere Medizin, Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie, Hypertensiologe DHL Zentrum für Innere Medizin –

SP Nephrologie & Institut für Künstliche Intelligenz in der Medizin  
Philipps-Universität Marburg  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM)  
Baldingerstraße 1  
35043 Marburg  
Deutschland  
grgic@uni-marburg.de

## Rheumatische Herzerkrankung in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen

Karthikeyan G et al. Mortality and Morbidity in Adults With Rheumatic Heart Disease. JAMA 2024; 332 (2): 133–140. doi:10.1001/2024.8258

**Die rheumatische Herzerkrankung (RHD) verursacht mehr als 300 000 Tode jährlich. Hauptursache für die Mortalität und Morbidität ist die Herzinsuffizienz durch strukturelle Veränderungen der Herzklappen. Insbesondere sind Menschen in Ländern mit einem geringen und geringen bis mittleren Einkommen betroffen (LIC, LMIC). Am INVICTUS-Programm nehmen Erkrankte aus Weltregionen mit endemischer RHD teil. Die Studie ergab die Inzidenzen und Verlaufsprädiktoren bei RHD in Abhängigkeit vom regionalen sozioökonomischen Status.**

138 Zentren in 24 Ländern mit endemischer RHD rekrutierten die Studienpopulation. Zu den Aufnahmekriterien gehörten ein Lebensalter > 18 Jahre und eine echokardiografisch bestätigte RHD. Nach der initialen Untersuchung erfolgte ein 6-monatliches Follow-up. Mindestens 1-mal jährlich fand ein persönlicher Kontakt statt. Hauptendpunkt war die Gesamtmortalität, die nach vaskulären Ursachen (Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, plötzlicher Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, schwere Blutung) und anderen Gründen klassifiziert wurde. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Schlaganfall, infektiöser Endokarditis und Rezidiven des rheumatischen Fiebers. Die klinischen und soziodemografischen Daten wurden nach der World Bank Classification (LIC, LMIC und Upper-Middle-Income Countries UMIC) stratifiziert.

Insgesamt nahmen 13 696 Patient\*innen teil. Das Lebensalter betrug durchschnittlich 43 Jahre und 72 % waren Frauen. 35 % der Teilnehmenden waren asiatischer Herkunft und 30 % Personen mit schwarzer Hautfarbe. 62 % stammten aus LIC und 20 % aus LMIC. In den meisten Fällen (85 %) lagen mittelschwere und schwere Mitral-

klappen-Schäden vor, 32,7% hatten Vorhofflimmern und 27% eine klinische Herzinsuffizienz. 76% erhielten Diuretika und 41,3% eine antibiotische Sekundärprophylaxe.

Erkrankte in LIC waren im Mittel 10 Jahre jünger als diejenigen in LMIC, die wiederum etwa 10 Jahre jünger waren als Betroffene in UMIC. Patient\*innen in UMIC hatten häufiger bereits Klappeninterventionen bekommen. Gleichzeitig waren Nikotinabusus, Hypertonie, Diabetes, koronare Herzkrankheiten und frühere Schlaganfälle in dieser Gruppe gesteigert.

In einer medianen Beobachtungszeit von 3,2 Jahren starben 14,2%. 67,5% der Todesfälle hatten vaskuläre Ursachen. 88,8% betrafen das Herz und 77% waren durch eine Herzinsuffizienz/plötzliche Tode bedingt. 18,3% der Teilnehmenden waren hospitalisiert, wobei Herzinsuffizienz die führende Indikation war. 4,4% erhielten eine Herzklappenoperation und 1,7% eine Valvuloplastie. Determinanten der Mortalität waren:

- Herzinsuffizienz HR 1,68 (95%-KI 1,5–1,87;  $p < 0,001$ ),
- initiale arterielle Hypertonie HR 1,52 (95%-KI 1,37–1,69;  $p < 0,001$ ),
- Klappenchirurgie HR 0,23 (95%-KI 0,12–0,44;  $p < 0,001$ ),
- Valvuloplastie HR 0,24 (95%-KI 0,06–0,95;  $p = 0,042$ ),
- antibiotische Sekundärprophylaxe HR 0,71 (95%-KI 0,59–0,85;  $p < 0,001$ ),
- LIC und
- gering reduziertes Risiko bei Frauen.

## FAZIT

Die RHD-Mortalität war hoch. Entscheidende Prädiktoren für die Mortalität waren Klappenoperationen und Valvuloplastien, die das Risiko erheblich und stärker als die Sekundärprophylaxe reduzierten. Klappeneingriffe erhielten 7,2% Erkrankte in UMIC, 4% in LMIC und 3,3% in LIC. Die Studie reflektiert erneut den begrenzten Zugang armer Menschen zu wirksamen Gesundheitsmaßnahmen. Dies spiegelt sich auch in der Mortalität wider. Die Implementierung von Interventionen in existierende und

auch kinderärztliche Programme sei sinnvoller als der Aufbau neuer, RHD-spezifischer Programme. Trotz des theoretischen Nutzens seien diese teuer und schwer zu implementieren, so die Studiengruppe.

Dr. med. Susanne Krome, Melle

## Schwere Hautreaktionen nach Antibiotika

Lee EY et al. Oral Antibiotics and Risk of Serious Cutaneous Adverse Drug Reactions. JAMA 2024; 332 (9): 730–737. doi:10.1001/jama.2024.11437

**Schwere Hautreaktionen nach Einnahme oraler Antibiotika (cADR: Cutaneous Adverse Drug Reactions) sind potenziell lebensbedrohliche Hypersensitivitätsreaktionen. Senioren erhalten Antibiotika häufiger als Jüngere – bei gleichzeitig erhöhter Komorbidität und Polypharmazie. Die Studiengruppe überprüfte die Häufigkeit von cADR in dieser vulnerablen Gruppe und identifizierte Antibiotikaklassen, bei denen cADR gesteigert auftraten.**

Die Daten für die populationsbasierte Fall-Kontrollstudie stammten aus der Gesundheitsdatenbank Ontario mit 2,7 Millionen Menschen  $\geq 65$  Jahre. Erfasst wurden  $\geq 66$ -Jährige, die in einem Zeitraum von 20 Jahren  $\geq 1$  Antibiotikum erhalten hatten. Das Zeitfenster für cADR betrug 60 Tage. Diese lagen bei ambulanten Notfallbehandlungen und Hospitalisierungen vor. Betroffene wurden mit bis zu 4 Kontrollen gematcht. Die logistische Regressionsanalyse ergab die Wahrscheinlichkeiten von cADR für wesentliche Antibiotikaklassen. In die multivariable Analyse flossen zahlreiche Faktoren ein (z. B. Hospitalisierungen, ambulante Arztbesuche, Medikationen und sozioökonomischer Status).

3257 181 ambulant behandelte Senioren erhielten im Beobachtungszeitraum Antibiotika-Rezepte. 21 758 stellten sich wegen cADR als Notfall vor oder bekamen eine stationäre Behandlung. In der gematchten Kontrollgruppe waren 87 025 Senioren. Die Latenz zwischen der Medika-

menteneinnahme und cADR betrug median 14 Tage. Die Applikationsdauer lag bei median 7 Tagen. 86,9% der Patient\*innen mit cADR erhielten eine ambulante und 13,1% eine stationäre Versorgung.

Am häufigsten wurden Penicilline (28,9%), Cephalosporine (18,2%), Fluorchinolone (16,5%), Makrolide (14,8%), Nitrofurantoin (8,6%) und Sulfonamide (6,2%) verschrieben. Nach multivariater Adjustierung und Makroliden als Referenz ergaben sich für alle Substanzen gesteigerte Wahrscheinlichkeiten für cADR:

- Sulfonamide OR 2,9 (95%-KI 2,7–3,1),
- Cephalosporine OR 2,6 (95%-KI 2,5–2,8),
- andere Antibiotika OR 2,3 (95%-KI 2,2–2,5),
- Nitrofurantoin OR 2,2 (95%-KI 2,1–2,4),
- Penicilline OR 1,4 (95%-KI 1,3–1,5) und
- Fluorchinolone OR 1,3 (95%-KI 1,2–1,4).

Insgesamt traten pro 1000 Verschreibungen 2,12 cADR auf (95%-KI 2,11–2,14). Für Cephalosporine und Sulfonamide ergaben sich besonders hohe Raten (4,92/1000 und 3,22/1000 Verordnungen).

Die 2852 hospitalisierten Personen waren median 80 Jahre alt und 61,2% waren Frauen. Die stationäre Aufenthaltsdauer betrug median 6 Tage. 9,6% der stationär behandelten Patient\*innen erhielten eine intensivmedizinische Therapie. Die Krankenhausmortalität betrug für alle stationär Behandelten mit cADR 5,3% ( $n = 150$ ). Besonders häufig starben Erkrankte mit einem Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse ( $n = 10$ ; 20%). Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse.

## FAZIT

Die untersuchten oral verabreichten Antibiotika waren mit unterschiedlich stark gesteigerten Wahrscheinlichkeiten für cADR assoziiert. Das höchste Risiko bestand bei Cephalosporinen und Sulfonamiden. Insgesamt sei das absolute Risiko zwar gering, aber wenn klinisch vertretbar, sollten bevorzugt Antibiotika mit einem niedri-

geren Risiko verordnet werden, so Lee et al. Überraschend wären die nicht vorbekannten Resultate für Nitrofurantoin. Das Medikament sei bei älteren Menschen mit unkomplizierten Harnwegsinfekten häufig Präparat der 1. Wahl.

Dr. med. Susanne Krome, Melle

## Blutbiomarker für Morbus Alzheimer

Palmqvist S et al. Blood Biomarkers to Detect Alzheimer Disease in Primary Care and Secondary Care. JAMA 2024; doi:10.1001/jama.2024.13855

**Eine von 5 Frauen und einer von 10 Männern entwickeln eine Demenz vom Alzheimer-Typ, erläutern Palmqvist et al. zu Beginn ihrer Studie [1]. Extrazelluläre  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen und intrazellulär angereichertes Tau-Protein sind Schlüsselemente in der Pathophysiologie. Deren Bestimmung im Liquor hat sich etabliert. Die schwedische Arbeitsgruppe stellt einen Bluttest mit der Kombination aus prozentuaalem phosphoryliertem Tau217 (p-tau217) und der A $\beta$ 42/A $\beta$ 40-Ratio (APS2) vor.**

Der Mangel an niederschweligen Markern für die Diagnose M. Alzheimer stellt ein wesentliches Hindernis für die Früherkennung und mögliche Therapien dar. Auffälligkeiten von p-Tau und  $\beta$ -Amyloid können klinischen Symptomen Jahrzehnte voraus-eilen. Extrazelluläre  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen verursachen die charakteristischen senilen Plaques und intrazellulär angereichertes Tau-Protein die typischen Neurofibrillen. Hauptfrage der Studie war, ob der kombinierte massenspektrometrische Test aus dem Blut M. Alzheimer zuverlässig identifiziert. Zu den sekundären Endpunkten gehörte die diagnostische Güte von Haus- bzw. Fachärzten im Vergleich mit dem Bluttest. Die Studie bestand aus 2 Teilen mit jeweils 2 Szenarien. In Teil 1 erfolgten einmalige Bluttests in der Primär- und in der Sekundärversorgung. Dabei erfolgt die Analyse als Batch, also streng hintereinander. In Teil 2 waren die

Untersuchungen prospektiv und 2-wöchentlich im primären und sekundären Setting möglich. Die 14-tägigen Probeentnahmen in den Praxen entsprächen eher den realen Alltagsumständen, so die Studiengruppe.

Die Rekrutierung der Teilnehmenden fand im Rahmen der BioFINDER-Studien statt. Alle Patient\*innen waren symptomatisch und wiesen einen subjektiven kognitiven Abbau, eine leichte kognitive Beeinträchtigung oder eine Demenz auf. Die Diagnosen beruhten auf kognitiven Tests und der klinischen Untersuchung, unabhängig von der Ätiologie und von Biomarkern. Das Lebensalter der 1213 Betroffenen betrug durchschnittlich 74,2 Jahre und 48% waren Frauen. 515 waren primär und 698 sekundär versorgt. Teilnehmende in der primären Versorgung waren älter, hatten mehr Komorbiditäten, einen niedrigeren Bildungsabschluss und seltener eine Demenz. 23% berichteten einen kognitiven Abbau, 44% hatten eine leichte kognitive Beeinträchtigung und 33% eine Demenz. Die Diagnose M. Alzheimer bestätigte sich bei 49,9% (Primärversorgung) und 49,7% (Sekundärversorgung).

Die Ergebnisse der Blutbiomarker überzeugten:

- In der Batch-Analyse (Primärversorgung) betrug die AUC als Zeichen der diagnostischen Güte 0,97. Der positive prädiktive Wert (PPV) lag bei 91% und der negative prädiktive Wert (NPV) bei 92%. Die korrespondierenden Ergebnisse in der Sekundärversorgung betrug 0,96, 88% und 87%.
- Die 2-wöchentlichen, prospektiven Entnahmen hatten eine AUC von 0,96, einen PPV von 88% und einen NPV von 90% (Primärversorgung). In der sekundären Kohorte ergaben sich 0,97, 91% und 91%.
- Wenn Hausärzten die Ergebnisse von kognitiven Tests, CT und klinischer Untersuchung vorlagen, aber nicht des Liquors, erreichten sie eine diagnostische Genauigkeit von 61% (APS2 91%).
- Auch Spezialisten erreichten die diagnostische Genauigkeit des Bluttests nicht (73% vs. 91%).
- Die Genauigkeiten mit APS2 oder von ausschließlich p-Tau unterschieden sich nicht wesentlich.

### FAZIT

Bei vordefinierten Grenzwerten hatten die Biomarker im Blut eine hohe Zuverlässigkeit in der haus- und fachärztlichen Versorgung. Falls sich dies bestätige, könnten Bluttests möglicherweise zeit- und kostenintensivere Liquor-Abnahmen und PET ersetzen oder ihnen zumindest vorausgehen, so Palmqvist et al. APS2 steigerte im Vergleich zu p-tau127 die diagnostische Güte nicht. Die Studiengruppe empfiehlt aber, sich besser auf 2 Marker zu verlassen. Positive Testresultate ermöglichten frühere Interventionen, einschließlich Anti-Amyloid-Therapien.

Dr. med. Susanne Krome, Melle

## Ferritingeleitete Blutspende-Intervalle können Eisenmangel vorbeugen

Meulenbeld A et al. Effectiveness of ferritin-guided donation intervals in whole-blood donors in the Netherlands (FIND'EM): a stepped-wedge cluster-randomised trial. Lancet 2024; 404: 31–43

**Bei Vollblutspendern, die wiederholt Blut spenden, besteht die Gefahr, dass sie einen Eisenmangel und in der Folge eine Eisenmangel-Anämie entwickeln. Der derzeitige Standard der Hämoglobin-Überwachung reicht nicht aus, um die Erhaltung angemessener Eisenreserven und die Gesundheit der Spender zu gewährleisten. Meulenbeld et al. ermittelten die Auswirkungen ferritingeleiteter Spendenintervalle auf die Gesundheit der Blutspender.**

Ferritingeleitete Spendenintervalle verbesserten die Hämoglobin- und Ferritin-Konzentrationen der Spender und verringerten den Eisenmangel während des Studienzeitraums signifikant. Die Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen Hämoglobin-Konzentration ging bei männlichen Spendern signifikant zurück, nicht jedoch bei weiblichen Spendern. Die FIND'EM-Studie ist eine 38-monatige randomisierte

Cluster-Studie, die in 138 stationären und mobilen Spenderzentren in den Niederlanden durchgeführt wurde, die in 29 geografischen Clustern organisiert sind. Die Forscher aus Amsterdam und Nijmegen aus den Niederlanden randomisierten die 29 Cluster in 4 Gruppen. Die in Frage kommenden Blutspender waren Vollblutspender, die in die Verwendung ihres Restmaterials für die Studie eingewilligt hatten. Jede der 4 Gruppen leiteten die Wissenschaftler über einen Zeitraum von 3 Jahren nacheinander von der bestehenden Strategie (Hämoglobinbasiertes Screening; Kontrolle) zu einer ferritingesteuerten Spendenintervall-Strategie über. Hierfür ermittelten die Ärzte bei der Blutabnahme zusätzlich zum bestehenden Hämoglobin-Screening bei allen neuen Spendern und bei jeder fünften Spende bei Wiederholungsspendern die Ferritinkonzentration aus Plasmaproben. Zusätzlich führten die Experten zu den regelmäßigen Spendenintervallen von 56 bzw. 122 Tagen für männliche und weibliche Spender ferritingeleitete Spendenintervalle ein. Die Forscher verlängerten die nachfolgenden Spendenintervalle auf 6 Monate, wenn die Ferritinkonzentrationen 15–30 ng/ml betragen, und auf 12 Monate, wenn sie weniger als 15 ng/ml betragen. Primäre Ergebnisse

waren Ferritin- und Hämoglobin-Konzentrationen, die Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen Hämoglobin-Konzentration und Eisenmangel. Sekundäre Ergebnisse waren die Rückkehr des Spenders innerhalb von 6 Monaten und die anhand von Fragebögen ermittelten Eisenmangelsymptome.

Die Wissenschaftler untersuchten Proben von 37 621 Blutspenden von 36 099 Spendern. Die Prävalenz eines Eisenmangels und die Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen Hämoglobin-Konzentration ging nach Umsetzung der neuen Strategie zurück. 36–38 Monate nach der Umsetzung der neuen Strategie stieg die durchschnittliche Ferritin-Konzentration um 1,51 ng/ml und die durchschnittliche Hämoglobin-Konzentration um 0,30 g/dl bei männlichen Spendern an. Bei prämenopausalen und postmenopausalen weiblichen Spendern stieg die mittlere Ferritinkonzentration 36–38 Monate nach der Einführung um 1,26 ng/ml bzw. 1,48 ng/ml, die mittlere Hämoglobin-Konzentration um 0,12 g/dl bzw. 0,16 g/dl – im Vergleich zur Zeit vor der Einführung – an. Der Eisenmangel nahm sowohl bei männlichen als auch weiblichen prämenopausalen und postmenopausalen Spender\*innen signifi-

kant ab. Bei den männlichen Spendern ging die Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen Hämoglobin-Konzentration im Vergleich zum Zeitraum vor der Einführung der neuen Strategie signifikant zurück. Bei prämenopausalen und postmenopausalen Spenderinnen gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen Hämoglobin-Konzentration, im Vergleich zur Zeit vor der Einführung.

#### FAZIT

Die FIND'EM-Studie liefert stichhaltige Belege, dass die Anwendung ferritingeleiteter Spendenintervalle die Hämoglobin- und Ferritin-Konzentrationen im Laufe der Zeit erhöht und dadurch Eisenmangel wirksam verhindert werden kann. Die Ergebnisse könnten den Blutspende-Diensten auf der ganzen Welt dabei helfen, ihr Eisenmanagement für Spender zu verbessern, um diese vor der Entwicklung eines Eisenmangels zu schützen, so die Experten.

Dr. Maddalena Angela Di Lellis, Tübingen



## 57-jähriger Patient mit Fieber, Schüttelfrost und Ganzkörperschmerzen

57-year-old male with fever, chills and whole-body pain

### Autorinnen/Autoren

Jonas Lohmann<sup>1</sup>, Nils Kellner<sup>1</sup>, Christoph Lübbert<sup>1, 2, 3</sup>

### Institute

- 1 Klinik für Infektiologie und Tropenmedizin, Klinikum St. Georg gGmbH, Leipzig
- 2 Bereich Infektiologie und Tropenmedizin, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig
- 3 Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin (ZINF), Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig

### Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2025; 150: 75–76

DOI 10.1055/a-2410-5639

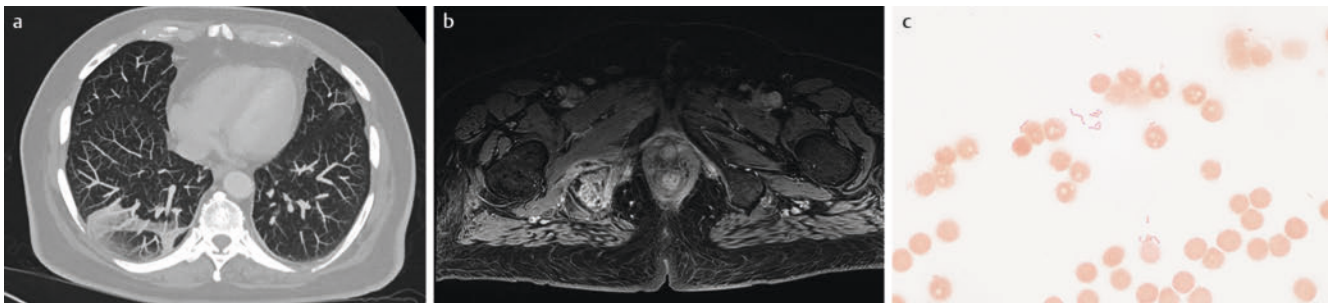
ISSN 0012-0472

© 2025. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christoph Lübbert, DTM&H  
Klinik für Infektiologie und Tropenmedizin, Klinikum St. Georg gGmbH, Delitzscher Str. 141, D-04129 Leipzig, Deutschland  
christoph.luebbert@sanktgeorg.de



► **Abb. 1** a) CT-Befund des Thorax (transversal), b) MRT-Befund des Beckens (T2-Wichtung, transversal), c) Mikroskopie der Blutkultur, die gramnegative Stäbchen mit einer Größe von 2–5 µm × 0,4–0,6 µm zeigt.

## Anamnese

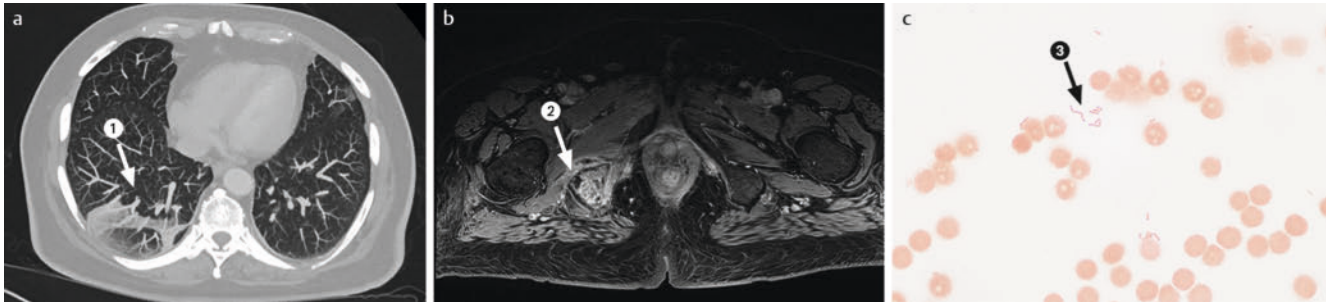
Ein 57-jähriger Patient mit unbehandeltem Diabetes mellitus Typ 2 (HbA1c 12,9%) wurde aufgrund von Fieber, Schüttelfrost und Ganzkörperschmerzen in der Zentralen Notaufnahme vorstellig. Der Patient war kurz zuvor von einem 2-wöchigen Hotelurlaub in Sri Lanka zurückgekehrt. Bis auf einen einmaligen Strandspaziergang bei böigem Wind gab der Patient keinerlei Aktivitäten außerhalb der Hotelanlage an. Bei der körperlichen Untersuchung imponierten feinblasige inspiratorische Rasselgeräusche über dem rechten Lungenunterfeld. Die bildgebenden Verfahren und die Blutkultur zeigen 3 auffällige Befunde.

### FRAGEN

- Welche Befunde sind es?
- Erlauben diese Befunde eine Diagnose?  
Wenn ja, welche?
- Sind Differenzialdiagnosen möglich?  
Wenn ja, welche?

## 57-jähriger Patient mit Fieber, Schüttelfrost und Ganzkörperschmerzen

57-year-old male with fever, chills and whole-body pain



► **Abb. 2** a) CT-Befund des Thorax (transversal), b) MRT-Befund des Beckens (T2-Wichtung, transversal), c) Mikroskopie der Blutkultur, die gramnegative Stäbchen mit einer Größe von 2–5 µm × 0,4–0,6 µm zeigt.

### Befunde

1. Aushelnde Pneumonie mit postinflammatorischen Residuen rechts basal
2. Osteomyelitis des Os ischii unter Beteiligung des dorsalen Acetabulumpfeilers rechts sowie perifokale Weichteilenzündung im Musculus obturatorius internus et externus rechts mit kleinem Abszess
3. Bipolare Färbung der Bakterien, die einzeln, paarweise oder sehr selten in Ketten zu sehen sind. Nachweis einer Blutstrominfektion durch *Burkholderia pseudomallei*

### Diagnose

Abszedierende Melioidose bei Diabetes mellitus Typ 2 mit primär pulmonaler Manifestation

### Differenzialdiagnosen

Abszedierende Blutstrominfektion durch andere gramnegative Erreger

### Erläuterung

Die Melioidose (Whitmore's Disease) wird durch das gramnegative Stäbchenbakterium *Burkholderia pseudomallei*, ein primär in feuchten Böden vorkommender Umwelt-Saprophyt, hervorgerufen und ist vor allem in Südostasien und Nordaustralien endemisch. Die Übertragung erfolgt in der Regel durch aerogene Erreger-Inokulation oder Hautläsionen. Etwa 80% der Melioidose-Patienten leiden an prädisponierenden Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, Nierenfunktionsstörungen, Alkoholabusus oder chronischen Lun-

generkrankungen [1]. Typische klinische Manifestationen sind abszedierende Pneumonien und Sepsis; seltener kommt es zu lokalen Abszessen in anderen Organsystemen. Unbehandelt weist die septische Verlaufsform eine Letalität von > 50% auf [2]. Die kulturelle Anzucht von *Burkholderia pseudomallei* auf Selektiv-Nährböden (z. B. Endo-Agar) stellt den diagnostischen Goldstandard dar und ist mikrobiologischen Laboren der Sicherheitsstufe 3 vorbehalten; sie setzt entsprechende Aufmerksamkeit bei der klinischen Verdachtsdiagnose voraus. Spezifische PCR-Diagnostik kann die Diagnosestellung beschleunigen [1, 2]. Die Initialphase der Therapie erfolgt mittels intravenöser Gabe von Ceftazidim oder Meropenem über mindestens 14 Tage. Hieran schließt sich die Erhaltungsphase an, bestehend aus einer mindestens 12-wöchigen oralen Therapie mit Cotrimoxazol [1, 2]. Im vorliegenden Fall ließ sich durch eine Zusammenschau aus Reiseanamnese [3], Vorerkrankungen, bildgebenden Befunden und mikrobiologischer Erregeridentifikation zeitnah die richtige Diagnose stellen. Unter der antiinfektiven Therapie nach o. g. Schema blieben die Folgeblutkulturen steril. Bei klinischer Beschwerdebesserung entschieden wir uns im interdisziplinären Konsens für ein konservatives Prozedere mit MRT-Kontrolle des Abszessgeschehens im Verlauf.

### Literatur

- [1] Meumann EM, Limmathurotsakul D, Dunachie SJ et al. *Burkholderia pseudomallei* and melioidosis. *Nat Rev Microbiol* 2024; 22 (3): 155–169. doi:10.1038/s41579-023-00972-5
- [2] Gassiep I, Armstrong M, Norton R. Human Melioidosis. *Clin Microbiol Rev* 2020; 33 (2): e00006–19. doi:10.1128/CMR.00006-19
- [3] Melioidosis | CDC Yellow Book 2024. Accessed July 12, 2024. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/melioidosis>

# Chronische Nierenkrankheiten: Epidemiologie, Bedeutung für die Praxis und Formeln zur Diagnose

Elke Schaeffner

Die chronische Nierenerkrankung gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Die Diagnose hat auch in Bezug auf die Patientenprognose große Bedeutung. Und neben der Schätzung der glomerulären Filtrationsrate ist die Bestimmung der Albuminurie ein wichtiges prädikatives Werkzeug. Sich an der KDIGO-Leitlinie orientierend, werden diagnostische Formeln zur Schätzung der Nierenfunktion und Formeln zur individuellen Risikoabschätzung eines Nierenversagens werden diskutiert [1].

## Epidemiologie, Definition und Klassifikation

### Epidemiologie

Die Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen (CKD: Chronic Kidney Disease) liegt weltweit zwischen 9 und 10% [2]. Dies beinhaltet alle Stadien der CKD, also die große Mehrheit der Patienten, die noch kein Nierenersatzverfahren benötigt, und diejenigen, die bereits dialysepflichtig bzw. transplantiert sind. Die Zahlen beruhen auf der GBD-Studie (GBD: „Global Burden of Disease“, die Daten über vorzeitigen Tod und Behinderung für >350 Krankheiten in >200 Ländern zusammenfasst, stratifiziert nach Alter und Geschlecht [3]. Zusätzlich gibt es eine aktuelle gemeinsame Stellungnahme der Amerikanischen, der Europäischen und der Internationalen Gesellschaft für Nephrologie, welche besagt, dass >850 Millionen Menschen weltweit an einer Form von CKD leiden, eine Prävalenz, die gut mit dem GBD-Ergebnis übereinstimmt [4].

#### Merke

**Verglichen mit der Prävalenz für Diabetes ist die weltweite Prävalenz für CKD ca. doppelt so hoch – und ca. 20-mal höher als die Prävalenz für Krebs und AIDS/HIV.**

Grundsätzlich sind die Schätzungen für Menschen, die aufgrund einer CKD sterben, zwischen 2017 und 2019 ansteigend: So hat sich CKD auf der Liste der führenden Todesursachen von Platz 19 auf Platz 11 „hochgearbeitet“, was vor allem an demografischer Alterung und dem damit einhergehenden Anstieg der 2 größten Risikofaktoren für CKD, Diabetes und Bluthochdruck, zusammenhängt. Hinzu kommen global gesehen zunehmend klimawandelassoziierte Einflüsse (Hitze und Wasserknappheit), Nephrotoxine, glomeruläre Erkrankungen, genetische Faktoren und Armut bzw. Mangelernährung (mit Auswir-

kungen auf die fötale Entwicklung). So konzentriert sich traurigerweise der größte Teil der CKD-Krankheitslast auf die 3 niedrigsten Quintile des soziodemografischen Index [3]. Auf Deutschland bezogen heißt das, dass ca. 8 Millionen unter einer CKD leiden und ca. 100 000 davon auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen, also dialysepflichtig oder transplantiert sind. Genaue Zahlen zu Prävalenz und Inzidenz sind aufgrund eines fehlenden bundesweiten Dialyseregisters in Deutschland leider nicht vorhanden, der letzte abrufbare Jahresbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses stammt aus dem Jahr 2019 und beinhaltet ausschließlich gesetzlich versicherte Patienten.

### Definition und Klassifikation

CKD ist definiert als Anomalien der Nierenstruktur oder Nierenfunktion, die seit mindestens 3 Monaten bestehen [1]. Um die Nierenfunktion zu erfassen, wird die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) verwendet, die in der Regel im Klinikalltag geschätzt wird (s. Abschnitt: Formeln zur Diagnose). Marker für eine Anomalie der Nierenstruktur gibt es mehrere: Albuminurie, ein abnormes Urinsediment, persistierende Hämaturie, tubulär bedingte Elektrolytstörungen oder in der Bildgebung deutlich werdende strukturelle Abnormalitäten. Der gängigste Marker für einen Strukturschaden der Niere jedoch ist die Quantifizierung des Albumins im Urin, gemessen als Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) in mg (Albumin)/g (Kreatinin), welche als pathologisch gilt, wenn sie  $\geq 30$  mg/g beträgt.

#### Merke

**Es ist wichtig zu betonen, dass die Definition von CKD natürlich oft noch andere Marker als nur eGFR und ACR einschließen kann.**

Die Klassifikation der CKD jedoch stützt sich auf genau diese 2 diagnostischen Säulen der GFR sowie die Albuminurie in Form der UACR und dies, wie oben bereits er-

Prognose für CKD nach Kategorien der GFR und Albuminurie (uACR)				Kategorien der Albumin-Kreatinin-Ratio		
				A1	A2	A3
				normal bis leicht erhöht	moderat erhöht	stark erhöht
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
GFR-Kategorien (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	normal oder hoch	≥ 90			
	G2	leicht erniedrigt	60–89			
	G3a	leicht bis moderat erniedrigt	45–59			
	G3b	moderat bis stark erniedrigt	30–44			
	G4	stark erniedrigt	15–29			
	G5	Nierenversagen	< 15			

► **Abb. 1** Klassifikation der CKD und Heatmap (Daten nach [1]). Risiko für CKD. Grün: niedriges Risiko (wenn es keine weiteren Anzeichen für eine Nierenerkrankung gibt, keine CKD); gelb: moderat erhöhtes Risiko; orange: hohes Risiko; rot: sehr hohes Risiko; CKD: chronische Nierenerkrankung; GFR: glomeruläre Filtrationsrate.

wähnt, zu mindestens 2 Zeitpunkten, die mindestens 3 Monate auseinander liegen müssen. Während es 5 GFR-Kategorien gibt (G1–5, wobei G1 eine normale Nierenfunktion und G5 Nierenversagen bedeutet), wird die ACR in 3 Kategorien eingeteilt (A1–A3):

- A1: keine bzw. vernachlässigbare Albuminurie
- A2: Albuminurie zwischen 30–300 mg/g
- A3: Albuminurie von >300 mg/g

► **Abb. 1** zeigt die Klassifikation der CKD mittels der beiden Dimensionen von GFR und UACR.

Grundsätzlich sollte man sich nicht mit GFR und UACR zufriedengeben, sondern nach der Ursache der CKD suchen. Zu den weltweit häufigsten Ursachen bzw. Risikofaktoren, wie Diabetes und arterieller Hypertonie, kommen in der westlichen Welt vor allem angeborene und genetische Ursachen, primäre (glomeruläre) Nierenerkrankungen oder nephrotoxische Substanzen, aber auch Systemerkrankungen wie Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Amyloidose oder Vaskulitiden vor.

#### Merke

Diese 3 Komponenten – Ursache, GFR und UACR – des Klassifikationssystems sind entscheidend für die Evaluation von Patienten mit CKD.

Sie helfen bei der Bestimmung des Schweregrades und des Risikos, in der Zukunft ein unerwünschtes Ereignis (z. B. ein kardiovaskuläres Ereignis wie einen Herzinfarkt oder Schlaganfall oder auch Mortalität) zu erleben.

## Bedeutung für die Praxis

### Screening und Prävention

Grundsätzlich sollte man bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine CKD haben, auf das Vorliegen einer CKD screenen [5]. Dies sind am häufigsten Patienten mit einer arteriellen Hypertonie oder Diabetes mellitus. Darüber hinaus mag es andere Situationen geben, die ein Screening rechtfertigen: z. B. bei Patienten höheren Alters, die regelmäßig potenziell nephrotoxische Medikamente wie nicht steroidale Antirheumatika o. ä. einnehmen. Daten von ca. 450 000 Patienten, die im Rahmen der InSpeCKD-Studie erhoben wurde, legen nahe, dass in Allgemeinmedizinpraxen bei Patienten mit Bluthochdruck oder Diabetes mellitus, trotz des erhöhten Risikos für das Vorhandensein oder die Entwicklung einer CKD, in weniger als der Hälfte der Fälle eine Nierenfunktion bestimmt wird, und in nur seltenen Fällen (7,9%) eine Albuminurie-Bestimmung mittels Urinstix bzw. in nur sehr seltenen Fällen (0,4%) mittels UACR erfolgt [6].

#### Merke

Hier gilt es, mehr Bewusstsein zu schaffen, da die Albuminurie im Bereich zwischen 30 und 300 mg/g oft schon ein frühes Anzeichen einer Nierenschädigung ist und bereits vor einer Kreatinin-Erhöhung auftritt.

Seitdem mit neuen Medikamentenklassen (s. Kapitel „Therapeutische Möglichkeiten“) neue Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, könnte in vielen Fällen frühzeitiger mit einer nephroprotektiven Therapie begonnen werden, um den Nierenfunktionsverlust aufzuhalten.

## Assoziationen mit unerwünschten Ereignissen auf Populationsebene

Die oben beschriebene ► **Abb. 1** wird auch als sog. „Heatmap“ bezeichnet, bei der die Farbintensität die Höhe des relativen Risikos reflektiert, mit der das CKD-Stadium mit einem sog. unerwünschten Ereignis (adverse outcome) assoziiert ist. Diese Ereignisse können die Gesamtmortalität oder die kardiovaskuläre Mortalität bedeuten: kardiovaskuläre Ereignisse, nephrologische Ereignisse wie ein akutes Nierenversagen oder das dialysepflichtige Nierenversagen, aber auch Hospitalisierung. Es wird deutlich, dass beide Dimensionen unabhängig voneinander mit erhöhten Risiken einhergehen. Das heißt, ein Patient mit erniedrigter GFR, aber einer UACR <30 mg/g hat ein erhöhtes Risiko, mindestens eines dieser Ereignisse zu erleben. Und eben auch umgekehrt: Ein Patient mit noch normaler oder nur mild eingeschränkter GFR, aber einer UACR >30 mg/g hat ebenfalls bereits ein erhöhtes Risiko, eines dieser Ereignisse zu erleben. Letztere Konstellation unterstreicht erneut die Wichtigkeit der ACR-Bestimmung, bedarf aber außerhalb der Nephrologie besserer Aufklärung.

### Merke

Die Heatmaps stellen Assoziationen auf Populationsebene dar, die die Bedeutung von GFR und UACR hervorheben – allerdings aber nur eine sehr grobe Risikoeinordnung für den einzelnen Patienten erlauben.

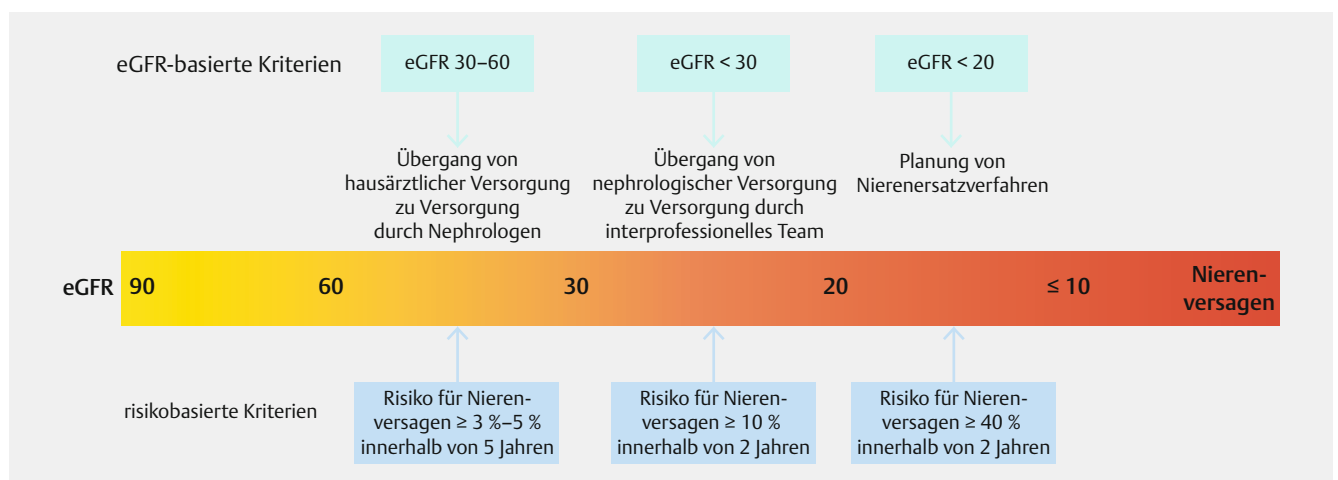
Die Assoziationen zwischen GFR/UACR und unerwünschten Ereignissen, die den Heatmaps zugrunde liegen, setzen sich zusammen aus vielen Studiendaten. In jedem einzelnen Kästchen der Heatmap befinden sich viele Patienten mit einer relativ großen Spannbreite an Risiken. Um tatsächlich das Risiko eines bestimmten Patienten zu berechnen, bedarf es deshalb eines Prädiktionsmodells, welches das individuelle (absolute) Risiko eines Patienten berechnet.

## Prädiktion auf Patientenebene

Im Gegensatz zu den Heatmaps, die auf relativen Risiken basieren, kann man mittels Prädiktionsmodellen das absolute Risiko eines Patienten schätzen (► **Abb. 2**). Empfohlen wird für Patienten mit CKD G3–G5 die Kidney Failure Risk Equation (KFRE; <https://kidneyfailurerisk.co.uk/>), mit der die 2- bzw. 5-jährige Wahrscheinlichkeit eines dialysepflichtigen Nierenversagens vorhergesagt werden kann [7]. Die KFRE ist mittlerweile in >30 Ländern extern validiert. Benötigt werden neben der Angabe für Alter und Geschlecht der Wert der GFR sowie der UACR. Das Ergebnis der KFRE-Vorhersage kann dabei helfen, die Versorgung für den einzelnen Patienten besser zu steuern. So kann ein Risiko von 3–5%, innerhalb von 5 Jahren ein Nierenversagen zu entwickeln, die Notwendigkeit mitbestimmen, eine Überweisung zum Nephrologen auszustellen. Ein >40%iges Risiko für das Auftreten eines Nierenversagens innerhalb von 2 Jahren kann helfen, den Zeitpunkt zu bestimmen, den Patienten über Nierenersatzverfahren rechtzeitig aufzuklären und darauf vorzubereiten.

## Personalisierter Ansatz

Ein personalisierter Ansatz gewinnt in der Praxis zunehmend an Bedeutung und wird auch zu Beginn der KDI-GO-Leitlinie besonders hervorgehoben [1]. Im Wesentlichen bedeutet dies, dass Alter, biologisches Geschlecht und „Gender“ bei jedem Schritt der Versorgung von Patienten mit CKD eine Rolle spielen, sei es bei der Ätiologie der CKD, der Diagnostik, der Interpretation der Ergebnisse oder der Wahl des geeigneten Therapieverfahrens. Bis zu 50% der CKD im Kindesalter sind auf angeborene Anomalien zurückzuführen, die sich durch eine langsamere Progression der Niereninsuffizienz und eine höhere Wahrscheinlichkeit für Polyurie auszeichnen, im Vergleich zu den Erkrankungen, die CKD bei Erwachsenen verursachen. Die Pubertät ist eine Zeit schnellen Körperwachs-



► **Abb. 2** Von GFR-basierter zu risikobasierter Versorgungsplanung (Daten nach [1]).

tums, mit Zunahme der Muskelmasse, und stellt daher eine Hochrisikoperiode für das Fortschreiten der CKD dar, da geschwächte Nieren möglicherweise nicht ausreichend hypertrophieren können, um sich an die größere Körpergröße anzupassen. Ältere Patienten machen den größten Anteil der CKD-Patienten aus, und dieser Anteil steigt mit zunehmender Lebenserwartung. Die Mehrheit der Patienten, die eine Dialysebehandlung beginnen, ist älter als 75 Jahre, sodass Multimorbidität, Polypharmazie, Gebrechlichkeit, kognitive Einschränkungen, gerontopsychiatrische Störungen und psychosoziale Umstände berücksichtigt werden müssen.

### Merke

**Geschlechtsspezifische Unterschiede in Genetik, Physiologie, Immunologie und Anatomie beeinflussen die Pathophysiologie der CKD, das Erscheinungsbild, das Ansprechen auf Therapien, Komplikationen und Behandlungsergebnisse.**

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Verlauf der CKD konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Ein multidisziplinärer Ansatz für die Beratung vor der Empfängnis und für das Schwangerschaftsmanagement ist erforderlich, um optimale Ergebnisse sowohl für die Person mit CKD als auch für das Kind zu erzielen.

## Formeln zur Diagnose

In den vergangenen 12 Jahren wurde eine Vielzahl von GFR-Schätzgleichungen veröffentlicht. Es stellt sich bei Ärztinnen und Ärzten somit die Frage, welche Gleichung die Nierenfunktion in der Praxis am validesten bestimmt. Diese kurze Übersicht soll hierbei helfen und gleichzeitig die Empfehlung unserer Fachgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), weitergeben. Diese basieren u. a. auf den Empfehlungen der KDIGO-Leitlinie 2024 [1].

### Prinzipielle Empfehlungen der KDIGO-Leitlinie

1. **Besseres Verständnis für endogene Biomarker:** Die überarbeitete KDIGO-Leitlinie empfiehlt, ein besseres Verständnis für die endogenen Biomarker zu entwickeln, die den Gleichungen zugrunde liegen, sowie für die klinischen Faktoren, die diese Biomarker unabhängig von der Nierenfunktion beeinflussen (sog. „non-GFR-determinants“) [1]. Dadurch kann im klinischen Alltag besser abgewogen werden, bei welchen Patienten zusätzlich zum Kreatinin auch das Cystatin C bestimmt werden sollte. Ein klassisches Beispiel hierfür ist die sarkopene Patientin, bei der mit einer ausschließlich kreatininbasierten Gleichung die eGFR einen (unter Umständen deutlich) falsch-hohen Wert ergibt.

2. **Biomarker in Kombination oder singular:** In den allermeisten Situationen führt die Kombination von Kreatinin und Cystatin C zu einem genaueren eGFR-Ergebnis, im Vergleich zu einer ausschließlich kreatininbasierten Gleichung. Bei relativ gesunden Patienten mit wenigen Komorbiditäten ist dieser Unterschied möglicherweise nur sehr gering. In diesem Fall ist eine ausschließlich auf Kreatinin basierende Gleichung ausreichend. In komplexeren klinischen Situationen, die eine starke Beeinflussung dieser endogenen Biomarker mit sich bringen (Sarkopenie, Krebserkrankung, Chemotherapie, Entzündungszustände, intensivmedizinische Behandlung), ist es empfehlenswert, eine Gleichung zu verwenden, die auf beiden Biomarkern basiert. Dies gilt insbesondere, wenn therapeutische Entscheidungen aufgrund dieser Biomarker getroffen werden. Eine Liste solcher Krankheitszustände ist in den neuen KDIGO-Leitlinien aufgeführt [1].
3. **„Race-free“:** Die verwendeten Gleichungen sollten möglichst keine (Selbst-)Zuordnung zu einer „Race“-Kategorie erfordern, also „race-free“ sein.

Die Verwendung der CKD-EPI-Gleichungen wurde in den letzten 2 Jahren viel diskutiert. Die Taskforce der American Society of Nephrology hat entschieden, die ursprüngliche CKD-EPI-Gleichung aus dem Jahr 2009, die einen „race term“ beinhaltete, nicht mehr zu empfehlen [8, 9].

Diese Forderung soll vor allem dem Missstand entgegenwirken, dass im Vergleich zu weißen Amerikanern, Afroamerikaner aufgrund des „race-terms“ eine höhere GFR und damit eine geringere Wahrscheinlichkeit hatten, auf die Transplantationswarteliste zu kommen [9].

Gründe, warum die DGfN von den „race-free“ CKD-EPI-Gleichungen Abstand nimmt und stattdessen die Gleichungen des Europäischen Kidney-Function-Consortiums (EKFC) empfiehlt:

1. **Studienpopulationen zur Entwicklung von GFR-Schätzgleichungen:** Die GFR ist ein gutes Maß für die Schätzung der GFR auf Populationsebene, z. B. für epidemiologische Fragestellungen. Auf individueller Patientenebene ist sie jedoch anfälliger. Daher ist es wichtig, alle Einflussfaktoren, die die Schätzgenauigkeit beeinflussen können, so gering wie möglich zu halten. Die EKFC-Gleichungen wurden in einem Konsortium aus 7 vorrangig europäischen Ländern entwickelt und 2021 bzw. 2023 veröffentlicht. Sie wurden mit insgesamt ca. 20 000 bzw. 13 000 Individuen validiert [11, 12]. Die Charakteristika der EKFC-Studienpopulation ähneln eher denen unserer Patienten, was dazu führt, dass die EKFC-Gleichungen in europäischen Daten besser abschneiden als die CKD-EPI-Gleichungen [13, 14].

2. **Mathematische Modellierung:** Die Modellierung folgt einem anderen Ansatz, der auf einer Perzentilen-Verteilung der Biomarker Kreatinin und/oder Cystatin C in der gesunden Bevölkerung beruht. Der „Q-Wert“, der diesen Ansatz direkt in die Gleichungen einbaut, ermöglicht eine direkte Anpassung von Alter und Geschlecht auf Biomarker-Ebene. Im Gegensatz zur CKD-EPI-Formel, bei der die Anpassung auf GFR-Ebene erfolgt, kann somit jedem Alter ein bestimmter Biomarker-Mittelwert zugeordnet werden [15]. Es wurde festgestellt, dass die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) erst zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr abzunehmen beginnt und nicht, wie bei allen CKD-EPI-Gleichungen, nach dem 18. Lebensjahr [16].
3. **Anwendbarkeit:** Die EKFC-Gleichungen können für das Alter zwischen 2 und 100 Jahren verwendet werden, um eine Schätzung der Nierenfunktion zu erhalten. Dadurch werden physiologisch unplausible eGFR-Sprünge vermieden, wenn ein Patient erwachsen wird und eine neue Gleichung für Erwachsene angewendet wird.
4. **Parameter „race“:** Die EKFC-Gleichungen enthalten keinen Parameter für „race“, d. h. eine Angabe von z. B. „Schwarz“ oder „Weiß“ ist nicht erforderlich und gilt für alle Patienten gleichermaßen.
5. **KDIGO-Leitlinie:** Die EKFC-Gleichungen werden in den überarbeiteten KDIGO-CKD-Leitlinien von 2024 ebenfalls für die Bestimmung der Nierenfunktion empfohlen.

#### KERNAUSSAGEN

- Die Häufigkeit chronischer Nierenerkrankungen ist ca. doppelt so hoch wie die für Diabetes und ca. 20-mal höher als die für Krebs.
- Die chronische Nierenerkrankung wird mithilfe der glomerulären Filtrationsrate und der Albuminurie klassifiziert.
- Die Definition von CKD kann auch andere Marker als GFR und ACR beinhalten.
- Bei Patienten mit Diabetes oder Bluthochdruck sollten regelmäßig GFR und ACR getestet werden.
- Das individuelle Risiko für ein dialysepflichtiges Nierenversagen kann mittels Prädiktionsgleichung bestimmt werden.
- Ein besseres Verständnis für alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede lässt personalisierte Therapieansätze immer wichtiger werden.
- Kliniker sollten sich über die Limitationen der endogenen Biomarker Kreatinin und Cystatin C zur Bestimmung der GFR bewusst sein.
- Für Deutschland werden für die Schätzung der GFR die Gleichungen des European Kidney Function Consortiums (EKFC) empfohlen.

#### Interessenkonflikt

ES erhält ein Honorar der National Kidney Foundation, ein Consulting-Honorar von AstraZeneca und ist Mitglied der Arbeitsgruppe der KDIGO CKD Leitlinie.

#### Autorinnen/Autoren



##### Prof. Dr. med. Elke Schaeffner

Stellvertretende Leitung des Instituts für Public Health der Charité – Universitätsmedizin, Berlin. Fachärztin für Innere Medizin und Nephrologie sowie Master of Science in Epidemiologie.

#### Korrespondenzadresse

##### Prof. Dr. med. Elke Schaeffner

Institut für Public Health Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Luisenstrasse 57  
10117 Berlin  
Deutschland

#### Literatur

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024; 105 (Suppl. 4): S117–S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018
- [2] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395: 709–733. doi:10.1016/s0140-6736(20)30045-3
- [3] Global Health Metrics. Chronic kidney disease – Level 3 cause. *Lancet* 2020;396:S152–S153. Zugriff am 31.08.2024 unter <https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/gbd/summaries/diseases/chronic-kidney-disease.pdf>
- [4] Huang Y, Ning X, Ahrari S et al. Physiological principles underlying the kidney targeting of renal nanomedicines. *Nat Rev Nephrol* 2024; 20 (6): 354–370. doi:10.1038/s41581-024-00819-z
- [5] Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2021; 99 (1): 34–47. doi:10.1016/j.kint.2020.10.012
- [6] Wanner C, Schaeffner E, Frese T et al. InSpecKD – Analysis of the use of diagnostics in patients at high risk for chronic kidney disease in German general practitioner (GP) practices. *MMW Fortschr Med* 2024; 166 (Suppl. 4): 9–17. doi:10.1007/s15006-024-3684-y
- [7] Tangri N, Stevens LA, Griffith J et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011; 305 (15): 1553–1559. doi:10.1001/jama.2011.451
- [8] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150 (9): 604–612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006

- [9] Delgado C, Baweja M, Crews DC et al. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32 (12): 2994–3015. doi:10.1681/ASN.2021070988
- [10] Inker LA, Eneanya ND, Coresh J et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med* 2021; 385 (19): 1737–1749. doi:10.1056/NEJMoa2102953
- [11] Pottel H, Björk J, Courbebaisse M et al. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate : A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. *Ann Intern Med* 2021; 174 (2): 183–191. doi:10.7326/M20-4366
- [12] Pottel H, Björk J, Rule AD et al. Cystatin C-Based Equation to Estimate GFR without the Inclusion of Race and Sex. *N Engl J Med* 2023; 388 (4): 333–343. doi:10.1056/NEJMoa2203769
- [13] Delanaye P, Vidal-Petiot E, Björk J et al. Performance of creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in White and Black populations in Europe, Brazil and Africa. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38 (1): 106–118. doi:10.1093/ndt/gfac241
- [14] Delanaye P, Schaeffner E, Cozzolino M et al. The new, race-free, Chronic Kidney Disease Epidemiology Consortium (CKD-EPI) equation to estimate glomerular filtration rate: is it applicable in Europe? A position statement by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chem Lab Med* 2022; 61 (1): 44–47. doi:10.1515/cclm-2022-0928
- [15] Delanaye P, Cavalier E, Pottel H et al. New and old GFR equations: a European perspective. *Clin Kidney J* 2023; 16 (9): 1375–1383. doi:10.1093/ckj/sfad039
- [16] Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016; 23 (1): 19–28. doi:10.1053/j.ackd.2015.08.004

## Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2025; 150: 77–82

**DOI** 10.1055/a-2265-9422

**ISSN** 0012-0472

© 2025, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50,  
70469 Stuttgart, Germany

# Behandlung der chronischen Nierenkrankheit bei IgA-Nephropathie

Severin Schricker, Moritz Schanz, Jörg Latus

Die Immunglobulin-A-Nephropathie galt in der Vergangenheit als hauptsächlich gutartig, doch inzwischen weiß man, dass viele Patienten im Verlauf dialysepflichtig werden. Traditionelle Behandlungen mit Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)-Hemmern und neuere Therapien wie z. B. SGLT2-Inhibitoren werden hinsichtlich ihrer Rolle bei der Verringerung der Proteinurie und dem Erhalt der Nierenfunktion diskutiert.

## Einleitung

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) stellt weltweit eine große gesundheitliche Herausforderung dar. Sie betrifft Millionen von Menschen und führt zu einer erheblichen Morbidität und Mortalität. Nach > 10 Jahren wurde dieses Jahr wieder eine internationale Leitlinie publiziert, die Neuerungen des CKD-Managements bespricht und damit auch für die Therapie der Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) gilt [1]. Unter den verschiedenen Ätiologien der CKD ist die IgAN zwar weiter eine seltene Erkrankung (Prävalenz ca. 1/2000), aber dennoch die weltweit häufigste primäre Glomerulonephritis – sodass die Kenntnis ihrer Behandlung einen Stellenwert in der internistischen Expertise hat. Die Erkrankung ist durch die Ablagerung einer Form des IgAs, des galaktosedefizienten IgA1, im glomerulären Mesangium gekennzeichnet [2]. Die IgAN fällt dabei zunächst häufig nur nebenbefundlich durch Hämaturie und Proteinurie unterschiedlichen Ausmaßes, teilweise aber auch nur durch eine nicht erklärte arterielle Hypertonie auf (hier sollte daher unbedingt eine Urindiagnostik erfolgen). Ihr Fortschreiten führt dann im Weiteren bei einem erheblichen Anteil der Patienten zu einer fortgeschrittenen CKD und Dialysepflichtigkeit (bis zu 50%), weshalb die frühzeitige Erkennung und entsprechende Behandlung einen hohen Stellenwert haben [3, 4]. Früher wurde die IgAN als eher gutartige Erkrankung eingestuft. Allerdings muss man sich vor Augen führen, dass selbst Niedrigrisiko-Patienten mit einer vergleichsweise geringen Proteinurie (<0,5g/g Kreatinin) ein relevantes Risiko von ca. 20% haben, innerhalb ihres Lebens dialysepflichtig zu werden [3]. Diese Beobachtung wurde kürzlich auch in einer deutschen Kohorte von IGAN Patienten bestätigt [20].

### Merke

**Die IgAN ist eine immunvermittelte glomeruläre Erkrankung – mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Dialysepflichtigkeit und einer verkürzten Lebenserwartung. Eine frühe Erkennung und konsequente Behandlung sind daher entscheidend.**

Eine optimale supportive Behandlung umfasst Lebensstil-Maßnahmen und nicht immunmodulatorische Medikamente. Beides zusammen bildet das Gerüst der IgAN-Behandlung und muss mit den Patienten ausführlich und repetitiv besprochen werden [5]. Hauptbestandteile der aktuell verfügbaren renoprotektiven Medikamente ist die Blockade des RAAS zur Optimierung des Blutdrucks (und der Therapie der Proteinurie) sowie des Natrium-Glukose-Kotransporters 2 (SGLT2). Eine systemische Immunsuppression kommt für einige Patienten infrage, obwohl neuere randomisierte kontrollierte Studien Bedenken hinsichtlich der infektiösen und metabolischen Toxizität systemischer Kortikosteroide aufgeworfen haben. Derzeit laufen Studien, in denen neuere Ansätze zur Immunmodulation bei IgAN untersucht werden: Besonders vielversprechend sind Medikamente, die auf die Immunantwort in den Schleimhäuten, insbesondere im Verdauungstrakt, die B-Zell-Modulation und die Komplementkaskade abzielen [6].

## Pathophysiologie der IgA-Nephropathie

Die IgA-Nephropathie ist charakterisiert durch die Ablagerung von IgA-dominierten Immunkomplexen im Mesangium der Glomeruli. Diese Ablagerungen führen zu einer Reihe von Reaktionen, die eine mesangiale Proliferation und eine gesteigerte Matrixproduktion verursachen, was letztlich zu einer Schädigung der Nierenfilterfunktion führt.

IgA ist ein Antikörper, der eine entscheidende Rolle bei der Abwehr von Pathogenen an Schleimhautoberflächen spielt. Bei der IgAN wird jedoch eine pathologische Form von IgA1 mit reduzierter Galaktosylierung, hauptsächlich im lymphatischen Gewebe (Peyer-Plaques) des Darms produziert. Gegen diese untergalaktosylierten IgA-Moleküle entstehen Autoantikörper, was wiederum dazu führt, dass sich Immunkomplexe bilden, die in der Niere abgelagert werden und Entzündungen hervorrufen,

auch wenn die Rolle der Autoimmunität noch nicht vollständig geklärt ist. Die Entzündungsreaktion in den Glomeruli wird durch die Aktivierung des Komplementsystems, insbesondere über den alternativen Weg, weiter verstärkt. Dies führt zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, zur Rekrutierung von Immunzellen und letztlich zur Fibrose und Sklerose des Nierengewebes. Die Folge ist eine fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion, die bei einem signifikanten Anteil der Betroffenen zur CKD und zum Endstadium der CKD führen kann. Die Pathophysiologie der IgAN ist komplex und involviert sowohl eine angeborene als auch eine adaptive Immunantwort sowie das Mikrobiom und genetische Faktoren. Dies macht die Entwicklung zielgerichteter therapeutischer Strategien herausfordernd.

## Behandlungsgrundsätze

Die Behandlung der CKD bei IgAN-Patienten umfasst einen multimodalen Ansatz, der unterstützende allgemeine Maßnahmen, Änderungen des Lebensstils, supportive Therapien und teilweise Immunsuppression kombiniert, um das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen.

Es wurden mehrere Risikofaktoren für die Progression identifiziert: Unter ihnen spielt die Proteinurie eine herausragende Rolle [7]. Eine persistierende mikroskopische Hämaturie gilt heute als Marker für die Krankheitsaktivität und Inflammation und sollte daher bei der Risikobewertung berücksichtigt werden. Zusätzlich zu den klinischen Faktoren wurden im Rahmen der Oxford-Klassifikation 5 Arten von histologischen Läsionen (der MEST-C-Score) beschrieben, die mit einem signifikanten Progressionsrisiko verbunden sind. Ein aus diesen Erkenntnissen entwickeltes Risiko-Tool ist für den klinischen Einsatz derzeit noch nicht ausreichend validiert. Seine Aussagekraft wird kontrovers diskutiert, da es nur das Risiko für einen begrenzten Zeitraum, max. 7 Jahre, prognostiziert. Langfristige Risikoeinschätzungen, über diesen Zeitraum hinaus, sind mit dem Tool nicht möglich, obwohl sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer terminalen CKD im Laufe der Zeit deutlich erhöht [3, 8]. Das Tool prognostiziert beispielsweise für einen Zeitraum von 5 Jahren nur ein 10%iges Risiko für das Auftreten einer terminalen Nierenkrankheit (CKD 5D) oder eine Halbierung der Ausgangsfunktion. Jedoch könnte sich dieses Risiko nach 15 Jahren auf 50% erhöhen, was das Tool aufgrund seiner begrenzten Prognosezeit nicht berücksichtigt. Für eine zuverlässige klinische Anwendung sind deshalb weitere Studien und eine Validierung des Tools erforderlich. Es bestehen daher nach wie vor Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Behandlungsstrategie – vor allem aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse bzgl. des Toxizitätsrisikos und der Wirksamkeit, die sich aus klinischen Studien mit klassischen Immunsuppressiva (wie Kortikosteroiden) ergeben haben, sowie

aufgrund der Tatsache, dass es schwierig ist, die Wirksamkeit auf sog. „harte“ Endpunkte (wie z. B. Dialysepflichtigkeit und Tod) bei einer langsam fortschreitenden und seltenen Krankheit zu bewerten.

Immunsuppressive Therapien haben nach wie vor ihren Stellenwert in der aktuellen KDIGO-Guideline der IgAN von 2021 [9].

Hier liegt aktuell der Fokus noch auf Patienten mit signifikanter Proteinurie, viel Inflammation (positive M- und E-Kriterien) in der Biopsie und erhaltener Nierenfunktion (eGFR > 50 ml/min). Aktuell wird in der wissenschaftlichen Gemeinschaft aufgrund neuer Studienergebnisse und Therapieoptionen die Einführung eines dualen Therapiekonzepts aus Immunmodulation und CKD Therapie diskutiert [21]. Siehe hier auch ► **Abb. 1**. Demnächst wird daher auch eine Aktualisierung der Leitlinie erwartet und sollte beachtet werden.

## Der Behandlungsstandard bei IgA-Nephropathie

### Merke

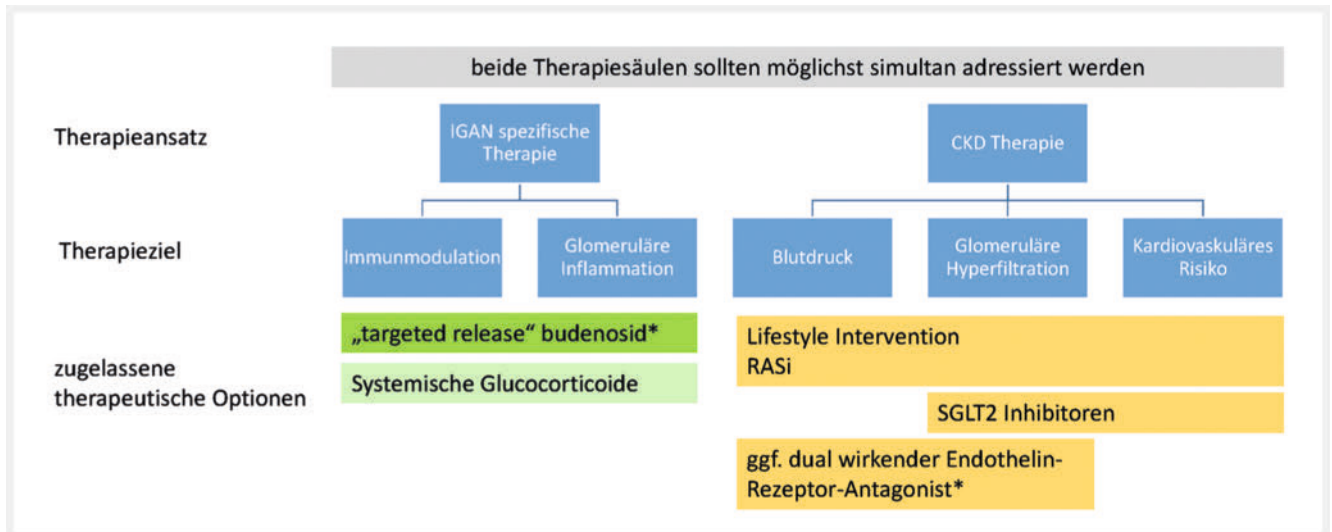
**Änderungen des Lebensstils, einschließlich der Ernährungsumstellung und Raucherentwöhnung, sind wesentliche Bestandteile eines umfassenden CKD-Managements bei IgAN-Patienten.**

### Diätetische Anpassungen

Die Anpassung der Ernährungsgewohnheiten spielt eine Rolle bei der Behandlung der IgAN und der Verlangsamung des Fortschreitens der CKD insgesamt. Eine natriumarme Ernährung hilft beispielsweise, den Blutdruck zu kontrollieren und so die Proteinurie zu reduzieren, was wiederum für den Erhalt der Nierenfunktion wichtig ist [1, 2, 5].

In ähnlicher Weise kann eine eiweißarme Ernährung die „Arbeitsbelastung“ der Nieren verringern. Es hat sich gezeigt, dass eine reduzierte Proteinzufuhr das Fortschreiten der CKD verlangsamt, indem die Hyperfiltration und so die glomeruläre Schädigung minimiert werden [1, 2, 5]. Die in den KDIGO-Leitlinien vorgeschlagene Restriktion von 0,8 g/kgKG sind allerdings in der alltäglichen Anwendung sehr abstrakt [1] – eine einfachere Faustregel kann sein, auf prozessierte Lebensmittel zu verzichten und eine mediterrane, gemüsebasierte und fleischarme Ernährung anzustreben.

Die Tabakentwöhnung (hierzu zählt auch oral konsumiertes Nikotin) ist eine weitere wichtige Lebensstil-Änderung für Patienten mit CKD und auch IgAN. Nikotin ist ein bekannter Risikofaktor für das Fortschreiten von CKD und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die beide die Prognose von IgAN-Patienten erheblich beeinflussen. Insbesondere



► **Abb. 1** Möglicher Therapiealgorithmus in der aktuellen Diskussion. Das Behandlungsziel bei Patienten mit IgAN, bei denen das Risiko eines fortschreitenden Verlusts der Nierenfunktion besteht, ist die Verringerung der Rate des Nierenfunktionsverlusts auf < 1 ml/min pro Jahr für den Rest des Lebens des Patienten. Der einzige validierte frühe Biomarker, der bei der klinischen Entscheidungsfindung hilft, ist die Eiweißausscheidung im Urin, die bei < 0,5 g/Tag, vorzugsweise < 0,3 g/Tag, angestrebt werden sollte (Daten aus [21]), \*Proteinuriegrenzwerte beachten!

das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse ist eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei CKD-Patienten [1, 2, 5].

Weitere wichtige Änderungen des Lebensstils sind das Anstreben und Halten eines Normalgewichts, regelmäßige körperliche sportliche Aktivität und die Behandlung von Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus und insbesondere der arteriellen Hypertonie.

#### Merke

**Wir sollten die Patienten daher über diese Zusammenhänge gut aufklären und ihnen entsprechende interdisziplinäre Hilfsangebote zur Verfügung stellen.**

### Medikamentöse Therapie der CKD

Hinweis: Bei europäischen Patienten konnte weder für die Verabreichung von Fischöl, Thrombozyten-Aggregationshemmern noch für die Entfernung der Gaumenmandeln ein belegbarer Nutzen festgestellt werden.

Da es sich bei der IgAN immer auch um einen Fall der CKD handelt, ist auch bei jüngeren Patienten ein ganzheitlicher Ansatz im Rahmen der allgemeingültigen Risikomodifikation der chronischen Nierenerkrankungen (CKD) wichtig. Gerade IgAN-Patienten in fortgeschrittenem CKD-Stadium können aufgrund ihres jungen Alters noch jahrelang mit dieser Erkrankung leben, sodass eine frühzeitige Adressierung der Komorbiditäten der CKD großen Stellenwert aufweist. Hier sollte insbesondere auch das Lipidmanagement im Blick behalten werden. So empfiehlt die KDIGO-Leitlinie bei Erwachsenen im Alter von > 50 Jahren mit einer eGFR < 60 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup>

(GFR-Kategorien G3a–G5, ohne Dialyse) eine Statin-Ezetimib-Kombination [1]. Aufgrund der renalen Kontraindikationen in der Zulassung einiger Statine kommt hier vorrangig Atorvastatin in Betracht.

### Medikamentöse Therapie des Blutdrucks

Die KIDGO suggeriert bzgl. der Proteinurie ein Therapieziel von < 0,5 g/g Eiweiß im Urin. Wahrscheinlich sollte unser Ziel jedoch eine Proteinurie von 0 oder mindestens < 0,3 g/g sein. Um dies zu erreichen werden wahrscheinlich mehrere Medikamente notwendig, wie die RAAS-Blockade zur Kontrolle des Blutdrucks als auch SGLT2-Inhibitoren [23]. Darüber hinaus stehen bei größerer Proteinurie neu zugelassene Wirkstoffe wie der duale AT1- und Endothelin-Rezeptor-Antagonist (DEARA) Sparentan zur Verfügung [6].

Hemmstoffe des RAAS, darunter Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACEI) und Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), sind grundlegende Therapien bei der Behandlung der IgAN. RAASi werden als Erstlinientherapie für Patienten mit IgAN empfohlen [1].

Bei der IgAN sind RAAS-Hemmer besonders wirksam bei der Verringerung der Proteinurie, als einem der wichtigsten Verlaufsparemeter für das Fortschreiten der Krankheit und die Nierenschädigung [7]. Für Patienten mit einer Proteinurie > 0,5 g/Tag, auch ohne Hypertonie, wird ebenfalls die Verordnung eines RAAS-Inhibitors (RAASi) empfohlen, solange dieser gut vertragen wird [9].

Die Kombination dieser Wirkstoffe mit anderen unterstützenden Maßnahmen, wie z. B. einer Natriumrestriktion in

der Ernährung, kann ihre Wirksamkeit bei der Kontrolle des Blutdrucks und der Verringerung der Proteinurie noch weiter erhöhen.

Der Blutdruck sollte gemäß den KDIGO-Leitlinien für glomeruläre Erkrankungen auf einen Zielwert von <120 mmHg systolisch und 80 mmHg diastolisch eingestellt werden, wobei RAASi aus o. g. Gründen den Vorrang haben sollten [1].

### Merke

**Ziele der Blutdruckeinstellung – vorrangig mit RAASi – sind die maximale tolerierte Ausdosierung und ein Blutdruck <120/80 mmHg (Praxisblutdruck); (2B-Empfehlung der KDIGO-Leitlinie) [1].**

## SGLT2-Inhibitoren

Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Hemmer wurden ursprünglich für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt. Durch Hemmung von SGLT2 in den proximalen Nierentubuli reduziert sich die Glukose-Rückresorption und fördert die Glykosurie, was zunächst zu einer verbesserten Blutzuckerkontrolle führt. Neben ihrer blutzuckersenkenden Wirkung haben SGLT2i allerdings weitere Vorteile für die Nieren und das Herz-Kreislauf-System gezeigt, was sie zu einer wertvollen Ergänzung des therapeutischen Arsenal für CKD, einschließlich der IgAN, macht.

Für die Wirksamkeit der SGLT2-Inhibitoren bzgl. der Verlangsamung des Fortschreitens einer CKD gibt es mittlerweile eine breite Datenbasis [10]. SGLT2-Inhibitoren reduzierten in einer Metaanalyse im Vergleich zu Placebo das Risiko für ein Fortschreiten einer Nierenerkrankung um ca. 40% (relatives Risiko) – über das gesamte Spektrum sowohl der Ausgangsnierenfunktion als auch der Genese der Nierenerkrankung (einschließlich der IgAN) [10]. Es muss allerdings angemerkt werden, dass es sich bei den SGLT2-Studien nicht um IgA-Studien gehandelt hat – die Biopsie lag viele Jahre zurück und es handelte sich um ein älteres Kollektiv mit deutlich eingeschränkter Ausgangsnierenfunktion. Dennoch bewertet eine aktuelle Expertendiskussion trotz Limitationen im Bereich erhaltener/gering eingeschränkter Nierenfunktion und nur milder antiproteinurischer Wirkung, aufgrund ihres günstigen Sicherheitsprofils die SGLT2-I als eine sinnvolle Ergänzung in der Behandlung von Patienten mit primärer Glomerulonephritis wie der IgA-Nephropathie. Zu beachten ist, dass die Sicherheit während aktiver Immunsuppression noch ungeklärt ist [22].

Daher empfehlen die aktuellen KDIGO-Leitlinien zum CKD-Management die SGLT2i als Erstlinientherapie (1A-Empfehlung) für Patienten mit einer eGFR  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und einer Urinalbumin-Kreatinin-Ratio (UACR)  $\geq 200$  mg/g [1].

## Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Sparsentan wurde Mitte 2024 zur Behandlung der IgAN zugelassen und in Deutschland erhältlich. Sparsentan ist ein dual wirkender Antagonist, der sowohl Endothelin- als auch Angiotensin-II-Rezeptoren blockiert. Dieser duale Wirkmechanismus adressiert elegant 2 kritische Signalwege, die an der Pathogenese der IgAN beteiligt sind: den Endothelin-Signalweg, der zur Vasokonstriktion, Entzündung und Fibrose beiträgt, und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), das wie oben beschrieben den Blutdruck und den Flüssigkeitshaushalt reguliert. Die PROTECT-Studie (Phase III) konnte dabei zeigen, dass Sparsentan die Proteinurie bei IgAN-Patienten deutlich reduziert, insbesondere bei Patienten mit hohem Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung (aufgrund einer Proteinurie >1 g/Tag – dies war ein Einschlusskriterium) [11].

### Merke

**Auch in unserer Erfahrung führte die Behandlung mit Sparsentan zu einer erheblichen Verringerung der Proteinurie, im Vergleich zur Standard-RAAS-Blockade in Verbindung mit einer SGLT2-Inhibition [12].**

Atrasentan ist ein weiterer Endothelin-Rezeptor-Antagonist, der gerade im Rahmen der ALIGN-Studie (Phase III) untersucht wird. Erste Ergebnisse auf potenzielle Vorteile für den Erhalt der Nierenfunktion wurden auf dem europäischen Kongress der Europäischen Gesellschaft für renale Erkrankungen 2024 präsentiert.

## Selektive Mineralokortikoid-Antagonisten

Auch Finerenon, ein nicht steroidaler, selektiver Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist (MRA), könnte sich als wirkungsvoll in der Behandlung der IgAN (zumindest mit persistierend großer Proteinurie) erweisen. Studien bzgl. der diabetischen CKD haben gezeigt, dass Finerenon die Albuminurie signifikant reduziert und dabei weniger Nebenwirkungen wie Hyperkaliämie verursacht als herkömmliche MRAs [13]. Darüber wirkt Finerenon wahrscheinlich wie klassische MRA positiv auf das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, was auch im Rahmen der IgAN sinnvoll erscheint [6]. Von der KDIGO wird entsprechend momentan ein nicht steroidaler MRA mit nachgewiesenem nieren- oder kardiovaskulärem Nutzen für Erwachsene mit Diabetes mellitus im Rahmen der CKD-Therapie und einer eGFR >25 ml/min und Albuminurie trotz maximal verträglicher Dosis eines RAAS-Inhibitors empfohlen (2A-Empfehlung) [1].

## Immunsuppressive Therapien

Neben der supportiven Therapie der CKD haben v. a. bei den rapid progressiven Verlaufsformen der IgAN diverse Immunsuppressiva ihren Stellenwert (z. B. Cyclophosphat).

mid und Kortikosteroide). In diesem Artikel soll allerdings hauptsächlich auf die chronische Behandlung als auf die akut verlaufende IgAN eingegangen werden, weshalb diesbezüglich auf weitergehende Literatur verwiesen wird.

## Kortikosteroide

Da Kortikosteroide im Zusammenhang mit der IgAN häufig diskutiert werden, soll der folgende Abschnitt dennoch eine Übersicht geben.

Kortikosteroide können grundsätzlich die Produktion von IgA(-Komplexen) verringern und dadurch den schädigenden Mechanismus in der Niere teilweise unterbrechen. Zudem verringern sie die Produktion proinflammatorischer Zytokine und die Aktivierung von Immunzellen in der Niere [14].

Historische Studien gaben Hinweise, dass systemische Kortikosteroide die Proteinurie reduzieren und das Fortschreiten der CKD verlangsamen können [6]. Allerdings gab es stets auch Bedenken hinsichtlich der unzureichenden Anwendung der optimalen supportiven Therapie und der unvollständigen Angaben bzgl. Nebenwirkungen. Neuere Studien wie die STOP-IgAN konnten keinen signifikanten grundsätzlichen Vorteil gegenüber der supportiven Therapie zeigen [15]. Zudem traten in der Gruppe mit Immunsuppression häufiger metabolische Nebenwirkungen und (schwerwiegende) Infektionen auf.

Die TESTING-Studie musste beispielsweise aufgrund hoher Infektionsraten bei einer hohen Dosis von Methylprednisolon vorzeitig abgebrochen werden [16]. Eine reduzierte Dosis in der nachfolgenden TESTING-2-Studie konnte zwar signifikant das Erreichen einer dialysepflichtigen Nierenkrankheit verringern, aber die Unterschiede waren nicht nachhaltig: Nach Absetzen der Therapie kam es anschließend wieder zu einer Rückgang der CKD-Progression, mit der gleichen Rate wie in der Placebogruppe. Zudem bleibt das Risiko schwerer Nebenwirkungen bestehen. Weiter zeigten sich die positiven Effekte in einem hier v. a. chinesischen Kollektiv, dass sich mutmaßlich genetisch bzgl. der IgAN-Progression und -Ätiologie von anderen Ethnien unterscheidet [17].

Aufgrund der gemischten Ergebnisse und der Risiken empfehlen die KDIGO-Leitlinien, Kortikosteroide bei Patienten mit einer eGFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Diabetes mellitus, Adipositas oder unbehandelten latenten Infektionen zu vermeiden [9]. Insgesamt bleibt die Verwendung von Kortikosteroiden in der Behandlung von IgAN eine Abwägung zwischen Nutzen und Risiken und sollte individuell auf den Patienten zugeschnitten sein und eher sparsam verwendet werden.

## Immunmodulatorische Therapie

Wie schon eingangs erwähnt, wird zunehmend ein dualer Therapieansatz der IGAN diskutiert, der die Therapie der CKD zum einen und die immunmodulatorische Therapie zur Unterbrechung der Inflammationskaskade zum anderen zum Ziel hat (► **Abb. 1**). Im Folgenden sollen einige dieser therapeutischen Ansätze besprochen werden.

### Budesonid mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung

Budesonid mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung (TRB: targeted-release Budesonide) ist ein Glukokortikoid, dessen Wirkstoff im Ileum freigesetzt wird und das auf das darmassoziierte lymphatische Gewebe (GALT) abzielt, das wie beschrieben bei der Pathogenese von IgAN eine Rolle spielt. So könnten die systemische Exposition und die damit verbundenen Nebenwirkungen verringert werden. Die NeflgArd-Studie zeigte hier, dass diese Formulierung zu einem deutlichen Rückgang der Proteinurie und einer Stabilisierung der Nierenfunktion, bei weniger kortikosteroidbedingten Nebenwirkungen im Vergleich zu herkömmlichen Kortikosteroiden führte [18]. TRB mit einer Dosis von 16 mg/Tag wurde während des Behandlungszeitraums gut vertragen. Die Raten behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse waren in den beiden Behandlungsarmen (vs. Placebo) ähnlich. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren am ehesten systemisch steroidvermittelt (analog einer ca. 7,5 mg/Tag-Dosis Methylprednisolon: v. a. periphere Ödeme, Bluthochdruck, Akne). Allerdings traten keine schwerwiegenden Infektionen auf, was das Präparat von systemischen Kortikosteroiden aus den TESTING-Studien abgrenzt.

Die Medikation wird dem Studienprotokoll folgend über einen Zeitraum von 9 Monaten verabreicht. Nach insgesamt 24 Monaten waren dennoch die eGFR und die Proteinurie in der Behandlungsgruppe besser. Die Autoren glauben, dass einige Patienten wahrscheinlich auch wiederholte Behandlungszyklen benötigen werden.

#### Merke

Damit stellt das Präparat die erste speziell für die Behandlung der IgAN entwickelte und zugelassene Therapie dar, wobei die Zulassungsbeschränkung auf die Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin A-Nephropathie mit einer Proteinausscheidung im Urin von  $\geq 1,0$  g/Tag (bzw. einer Protein/Kreatinin-Ratio im Urin von  $\geq 0,8$  g/Gramm) zu beachten ist.

► **Tab. 1** Überblick über die Therapieoptionen bei IgAN.

	Medikament	Studienlage bzgl. der Effektivität	in Deutschland zugelassen	Kosten
CKD Therapie	RAASi	+++ (Metaanalyse)	+	+++ (günstig)
	SGLT2i	+++ (CKD: Metaanalyse), bzgl. glomerulären Erkrankungen in der Diskussion	+	++ (wirtschaftlich)
	Sparsentan	++ (RCT)	+	– (teuer)
spezifischer IgAN Therapie	systemische Kortikosteroide	+– (widersprüchliche Ergebnisse)	+	+++ (günstig)
	Targeted-release Budenoside	++ (RCT)	+	– (teuer)
	Komplement-Blockade	Studien laufen, vorläufige Ergebnisse vielversprechend (Iptacopan, Avacopan, Ravulizumab)	–	unklar, wahrscheinlich teuer
	weitere Immunmodulatoren	Studien laufen, vorläufige Ergebnisse vielversprechend ( <b>Anti-APRIL Antikörper</b> : Sibeprenlimab, <b>Duale Anti-BAFF and APRIL Hemmer</b> : Atacicept)	–	unklar, wahrscheinlich sehr teuer

RAASi: Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems; SGLT2i: SGLT2-Inhibitoren

## Neue Therapien und jüngste Fortschritte

### Iptacopan

Iptacopan ist ein oraler, selektiver Inhibitor von Faktor B, einer Schlüsselkomponente des alternativen Komplementweges. Hierüber wird die Bildung des C3-Konvertase-Komplexes und somit die komplementvermittelte glomeruläre Schädigung verringert [14]. In der APPLAUSE-IgAN-Studie (Phase III) zeigten vorläufige Ergebnisse, dass Iptacopan die Proteinurie signifikant reduziert und die Verschlechterung der Nierenfunktion verlangsamt [19]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Iptacopan eine neue therapeutische Option für Patienten mit IgAN darstellen könnte, insbesondere für diejenigen, die mit den supportiven Standardtherapien nicht ausreichend behandelt werden können. Weitere Therapieansätze, z. B. mit Avacopan und Ravulizumab, sind ebenfalls in der Erprobung [14].

### Weitere Immunmodulatorische Ansätze

BAFF, auch „B-Lymphozyten-Stimulator“ (BLyS: **B** Lymphocyte **S**timulator) genannt, und APRIL (**A** Proliferation Inducing Ligand) sind 2 Mitglieder der TNF-Superfamilie (TNF: Tumor-Nekrose-Faktor), mit stimulatorischer Wirkung auf B-Lymphozyten. Beide sind an der Pathogenese der IgA-Nephropathie (IgAN) beteiligt, indem sie das Überleben und die Proliferation von B-Zellen und Plasmazellen fördern, die galaktosedefizientes IgA1 (Gd-IgA1) produzieren [14]. Gerade die Modulation von APRIL bei IgAN erscheint vielversprechend, da APRIL eine Rolle

beim IgA-Klassen-Wechsel in B-Zellen spielt. Diverse inhibitorische Antikörper, die auf diesen Signalweg einwirken, sind aktuell in der klinischen Erprobung (► **Tab. 1**).

#### Merke

Neue Erkenntnisse über die Rolle des Immunsystems der Darmschleimhaut und der B-Zell-fördernden Zytokine bei der Krankheitsentstehung sowie die Beteiligung des Komplementsystems an der glomerulären Schädigung liefern weitere Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze bei IgAN.

Hinweis: Bei der Interpretation von (zukünftigen) Studien zur IgAN ist es ratsam, besonderes Augenmerk auf den eGFR-Verlauf in der Placebogruppe zu legen. Hier offenbaren sich häufig enorme Unterschiede zwischen verschiedenen Studien, was für die korrekte Einordnung der Therapieeffekte von entscheidender Bedeutung ist. Diese Variabilität in den Placebogruppen kann auf unterschiedliche Patientenpopulationen oder Studiendesigns mit (suboptimaler) supportiven Medikation hinweisen und beeinflusst maßgeblich die Interpretation der Wirksamkeit einer Intervention.

#### Merke

Aufgrund der sehr spezifischen Zulassungen bzgl. Proteinuriegrenzen ist eine Evaluation eines 24h Sammelurins in Zukunft wahrscheinlich (Ausgleich des circadianen Verlauf) und gerade bei Männern (höhere Kreatininausscheidung) aufgrund der Muskelmasse von Vorteil, um eine Therapie indizieren zu können.

## Fazit

Die Behandlung der CKD bei IgAN-Patienten hat sich deutlich weiterentwickelt. RAASi und SGLT2-Inhibitoren spielen eine zentrale Rolle, ggf. zukünftig unterstützt durch Endothelin-Rezeptor-Antagonisten. Die Entwicklung neuer Therapeutika wie Iptacopan und APRIL/BlyS-Inhibitoren deutet auf eine Weiterentwicklung der therapeutischen Möglichkeiten hin, um spezifische pathogenetische Mechanismen der IgAN zu adressieren. Dabei wird der Schwerpunkt wahrscheinlich nach Zulassung dieser Medikamente in Zukunft zunehmend auf einem „Multi-Target“-Ansatz liegen, der sowohl pharmakologische als auch nicht pharmakologische Strategien integriert. Dies verspricht eine Verbesserung der Prognose und Lebensqualität für Patienten mit IgAN. Insbesondere in Anbetracht der hohen Kosten der neuen Therapiemöglichkeiten steigt allerdings die Bedeutung kontinuierlicher Forschung, um richtige Subgruppen für die vorhandenen therapeutischen Optionen zu identifizieren. Daher ist es wichtig, Patienten mit IgAN weiterhin in klinischen Studien einzuschließen. Die Zukunft der Behandlung dieser Patientengruppe hat gerade erst begonnen.

### KERNAUSSAGEN

- Die Behandlung der IgA-Nephropathie entwickelt sich dank eines besseren Verständnisses ihrer Pathogenese aktuell rasch weiter.
- Mehrere neue Behandlungsstrategien befinden sich in der klinischen Entwicklung; viele davon sind spezifisch auf die pathogenetischen Prozesse der Krankheit zugeschnitten.
- Die Behandlung der IgA-Nephropathie wird zukünftig wahrscheinlich zum einen immunologische Mechanismen und zum anderen die CKD-Progression adressieren.
- Die Behandlung von Patienten mit IgA-Nephropathie sollte sich auf eine optimale unterstützende Therapie und sekundäre Prophylaxe konzentrieren, bei der Lebensstil-Modifikationen, blutdrucksenkende Maßnahmen und die Reduktion der Proteinurie im Mittelpunkt stehen.

### Interessenkonflikt

Latus berichtet über Beratertätigkeiten, Vortragshonorare oder erhaltene Reisekosten von Boehringer Ingelheim, Novartis, Alexion, Vifor, Stada, Astrazeneca, Bayer, Lilly und Novo Nordisk. Schanz gibt Beraterhonorare von AstraZeneca, CSL Vifor und Norgine an, sowie Referentenhonorare von AstraZeneca/Santis, BioMérieux, CSL Vifor und Takeda. Zusätzlich erhielt er Reisekosten oder Fortbildungsunterstützung von Bayer und Boehringer/Lilly. Schrickler erhielt Beiträge zu Reisekosten von Lilly und Alexion.

## Autorinnen/Autoren



### Dr. med. Severin Schrickler

Oberarzt in der Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie im Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart. Facharzt für Innere Medizin.



### PD Dr. med. Moritz Schanz

Geschäftsführender Oberarzt der Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie im Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart. Leiter der Arbeitsgruppe Akute Nierenschädigung. Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie.



### Prof. Dr. med. Jörg Latus

Ärztlicher Leiter der Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie im Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart. Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Nephrologie. Lehrtätigkeit an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen.

## Korrespondenzadresse

### Dr. med. Severin Schrickler

Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie,  
Robert Bosch Krankenhaus  
Auerbachstraße 110  
70376 Stuttgart  
Deutschland

## Literatur

- [1] Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. *Kidney Int* 2024; 105 (4): 684–701. doi:10.1016/j.kint.2023.10.016
- [2] Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis* 2021; 78 (3): 429–441. doi:10.1053/j.ajkd.2021.01.024
- [3] Pitcher D, Braddon F, Hendry B et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023; 18 (6): 727–738. doi:10.2215/CJN.000000000000135
- [4] Kunter U, Floege J. The longer the better: follow-up in seemingly 'benign' immunoglobulin a nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 (11): 1777–1779. doi:10.1093/ndt/gfx236
- [5] Gleeson PJ, O'Shaughnessy MM, Barratt J. IgA nephropathy in adults-treatment standard. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38 (11): 2464–2473. doi:10.1093/ndt/gfad146
- [6] El Karoui K, Fervenza FC, De Vriese AS. Treatment of IgA Nephropathy: A Rapidly Evolving Field. *J Am Soc Nephrol* 2024; 35 (1): 103–116. doi:10.1681/ASN.0000000000000242
- [7] Thompson A, Carroll K, Inker LA et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14 (3): 469–481

- [8] Ebbestad R, Sanaei Nurmi M, Lundberg S. Long-Term Outcomes of Patients with IgA Nephropathy Categorized by the International IgAN Risk Prediction Tool and by the Degree of Hematuria at Diagnosis. *Nephron* 2022; 146 (6): 573–583. doi:10.1159/000525001
- [9] Rovin BH, Adler SG, Barratt J et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; 100 (4): 753–779. doi:10.1016/j.kint.2021.05.015
- [10] Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of Diabetes on The Effects Of Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors on Kidney Outcomes: Collaborative Meta-Analysis of Large Placebo-Controlled Trials. *Lancet* 2022; 400: 1788–1801. doi:10.1056/NEJMoa2204233
- [11] Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402: 2077–2090
- [12] Schanz M, Seikrit C, Hohenstein B et al. First Real-World Evidence of Sparsentan Efficacy in Patients with IgA Nephropathy Treated with SGLT2 Inhibitors. *Clinical Kidney Journal* 2024; in press
- [13] Agarwal R, Filippatos G, Pitt B et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43 (6): 474–484
- [14] Del Vecchio L, Allinovi M, Comolli S et al. Drugs in Development to Treat IgA Nephropathy. *Drugs* 2024; 84 (5): 503–525. doi:10.1007/s40265-024-02036-1
- [15] Rauen T, Eitner F, Fitzner C et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2015; 373 (23): 2225–2236. doi:10.1056/NEJMoa1415463
- [16] Lv J, Wong MG, Hladunewich MA et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327 (19): 1888–1898. doi:10.1001/jama.2022.5368
- [17] Lee M, Suzuki H, Nihei Y et al. Ethnicity and IgA nephropathy: worldwide differences in epidemiology, timing of diagnosis, clinical manifestations, management and prognosis. *Clin Kidney J* 2023; 16 (Suppl. 2): ii1–ii8. doi:10.1093/ckj/sfad199
- [18] Lafayette R, Kristensen J, Stone A et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402: 859–870
- [19] Perkovic V, Kollins D, Renfurm R et al. WCN24–1506 Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients with IgA Nephropathy: Interim Results from the Phase 3 APPLAUSE-IgAN Study. *Kidney Int Rep* 2024; 9 (4): S506
- [20] Stamellou E, Nadal J, Hendry B et al. Long-term outcomes of patients with IgA nephropathy in the German CKD cohort. *Clin Kidney J* 2024; 17 (8): sfae230. doi:10.1093/ckj/sfae230
- [21] The KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of IgA Nephropathy (IgAN) and IgA Vasculitis (IgAV) Public draft 30.09.2024
- [22] Caravaca-Fontán F, del Vecchio L, Praga M et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of glomerular diseases: a CKJ controversy. *Clinical Kidney Journal* 2024; 17 (9): sfae237. doi:10.1093/ckj/sfae237
- [23] Caravaca-Fontán F, Stevens K, Padrón M et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in primary and secondary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2024; 39 (2): 328–340

## Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2025; 150: 83–90

DOI 10.1055/a-2255-6329

ISSN 0012-0472

© 2025, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50,  
70469 Stuttgart, Germany

# Nierenersatztherapie in Deutschland: Ein Überblick mit klinischem Fokus

Marc Günther, Susi Knöller

Der Bedarf an Nierenersatztherapie (NET) in Deutschland wird vermutlich trotz wirksamer Medikamente weiter ansteigen. Ob Nierentransplantation, Peritonealdialyse und Hämodialyse/Hämodiafiltration, die Indikation und damit die richtige Auswahl der Patient\*innen ist aus prognostischen, aber auch ökonomischen und ökologischen Gründen entscheidend. Der Beitrag beleuchtet die verschiedenen Verfahren im Vergleich und deren Möglichkeiten und Limitationen bei uns in Deutschland.

## Einleitung

In Deutschland sind derzeit ca. 80 000 Menschen auf eine dauerhafte Nierenersatztherapie (NET) angewiesen. Bedingt durch die demografische Entwicklung und steigende Anzahl von Menschen mit Risikofaktoren für Nierenerkrankungen wird die Prävalenz trotz der prognoseverbessernden Wirkung von neueren Substanzen wie z. B. SGLT2-Inhibitoren und GLP1-Agonisten wahrscheinlich weiter zunehmen [1, 2]. Grundsätzlich werden 3 unterschiedliche Verfahren der Nierenersatztherapie und deren Varianten unterschieden: Nierentransplantation (NTX), Peritonealdialyse (PD) und Hämodialyse (HD)/Hämodiafiltration (HDF).

Die Lebenserwartung von Dialysepatient\*innen ist insbesondere durch kardiovaskuläre und infektionsbedingte Komplikationen im Vergleich zur Normalbevölkerung um etwa 67% vermindert [3]. Dabei gelten PD und HD bezüglich der Mortalität als gleichwertig [4, 5]. Derzeit rückt die HDF wieder verstärkt in den Fokus, nachdem die letzte randomisierte kontrollierte Studie (CONVINCE-Studie) ihre Überlegenheit gegenüber der konventionellen HD aufzeigen konnte [6]. Die Nierentransplantation ist hinsichtlich der Lebenserwartung der Dialysetherapie deutlich überlegen: Das Sterberisiko ist im Vergleich einer Metaanalyse zufolge um etwa 55% reduziert [7, 8, 9].

## Dialyse-Indikation

Durch Akkumulation harnpflichtiger Substanzen, sog. Urämietoxine, und Elektrolyt-Verschiebungen kommt es etwa unterhalb einer eGFR <10–15 ml/min zum urämischen Syndrom (► **Tab. 1**). Es sind > 150 Urämietoxine bekannt, darunter kleine (<500 D), z. B. Kalium und Harnstoff, sowie höhermolekulare, z. B. sog. „Mittelmoleküle“ wie  $\beta$ 2-Mikroglobulin (~11 800 D) [10]. Die Symptome einer Urämie sind in ► **Tab. 1** zusammengefasst.

Generell gilt, dass eine Nierenersatztherapie indiziert ist, wenn sich die Komplikationen der Nierenerkrankung nicht mehr durch eine konservative Therapie beherrschen lassen [2]. In der als Meilenstein geltenden IDEAL-Studie (IDEAL: Initiating Dialysis Early and Late) zeigte sich kein Nachteil für Patient\*innen, die erst bei einer eGFR 5–7 ml/min vs. einer eGFR von 10–14 ml mit einer Dialysetherapie begannen, sofern keine urämische Symptomatik vorlag [11].

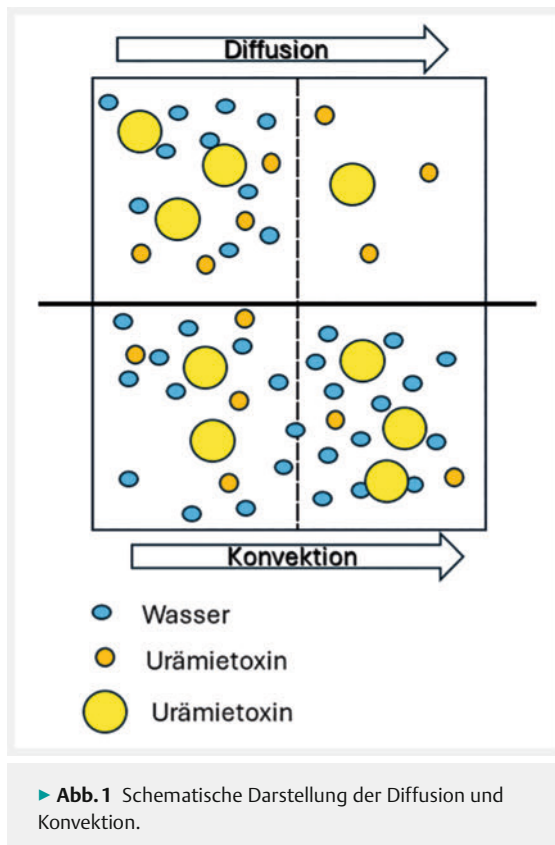
### Merke

**Die Begleiterkrankungen und die Dynamik der Nierenerkrankung sind von entscheidender Bedeutung.**

So kann z. B. bei schwerer Herzinsuffizienz mit kardiorenalem Syndrom eine Dialyse-Indikation auch bei einer eGFR >20 ml/min bestehen, wenn trotz Optimierung der konservativen Therapie keine dauerhafte kardiale Rekompensation zu erreichen ist. Bei Patient\*innen ohne Begleiterkrankungen (z. B. bei IgA-Nephropathie) kann dagegen mit dem Beginn einer Nierenersatztherapie

► **Tab. 1** Klinik des urämischen Syndroms.

Organsystem	Symptomatik
gastrointestinal	Appetitverlust, Übelkeit, Diarrhö
zentrales Nervensystem	Störung der Konzentration, Kognition, Asterixis, Somnolenz, Koma
Serosa	Pleura/Perikarderguss
Wasser- und Elektrolyt-Haushalt	Ödeme und pulmonale Hypervolämie, Hyperkaliämie
Haut	Pruritus
Blutgerinnung	Blutungsneigung und Thrombose
Immunsystem	Infektanfälligkeit
Gefäßsystem/Knochen	Mediasklerose/renale Osteodystrophie



häufig abgewartet werden, da mit einer Symptomatik erst ab einer eGFR < 10 ml/min zu rechnen ist.

Welches Verfahren für die/den jeweilige/n Patient\*in geeignet ist, hängt insbesondere von der Lebenssituation und den Komorbiditäten ab. Entscheidend ist die Präferenz der Betroffenen, weshalb eine umfassende Aufklärung über alle möglichen NET-Verfahren erforderlich ist, inklusive dem „Best supportive care“ (► **Abb. 3**).

## Hämodialyse und Hämodiafiltration

In Deutschland ist die Zentrumshämodialyse 3×/Woche für jeweils 4–5 Stunden unverändert das mit Abstand häufigste (90%) Verfahren [1]. Für die erforderliche simultane Entnahme und Rückgabe des Bluts ist ein volumenstarker Zugang zum Blutkreislauf erforderlich, idealerweise in Form einer arteriovenösen Fistel (Dialyse-Shunt) am nicht „führenden“ (Unter-)Arm. In der Praxis bedeutet das, dass unterhalb einer eGFR von 20 ml/min eine gefäßchirurgische Vorstellung erfolgen sollte, um ausreichend Zeit (mind. 4 Wochen) für die „Shuntreife“ zu ermöglichen [12]. Für Venen-Verweilkanülen sollten möglichst nicht die Unterarmvenen genutzt werden, um die potenziellen Shuntgefäße („Lebensadern“) zu schonen. Falls die (rechtzeitige) Anlage eines Dialyse-Shunts nicht möglich ist, kann die Dialyse im Notfall über einen großvolumigen zentralen Venenkatheter

(Shaldon-Katheter) oder einen permanenten Vorhofkatheter (Demers-Katheter) erfolgen. Die Mortalität durch eine Katheter-Sepsis ist im Vergleich zum Dialyse-Shunt dabei deutlich erhöht [12].

### Merke

Die Planung der Nierenersatztherapie sollte möglichst einige Monate vor der erwarteten Dialysepflichtigkeit mit den Patient\*innen besprochen werden, um ausreichend Zeit für die vorbereitenden Maßnahmen zu haben.

## Dialysetechnik

Während der Hämodialyse wird Blut mit einem Fluss von 200–400 ml/min durch etwa 15 000 Hohlfasern (z. B. aus Polysulfon o. ä.) des Dialysefilters geleitet. Die semipermeablen Wände der Fasern sind von einer sterilen Elektrolytlösung (Dialysat) umströmt. Bedingt durch die Porengröße passieren Substanzen bis zu einer Größe von bis zu etwa 17 000 D die Membran (High-Flux-Filter). 300–600 ml/min Dialysat fließen in umgekehrter Flussrichtung um die blutgefüllten Kapillare des Dialysefilters. Der so aufrechterhaltene osmotische Gradient führt zu einer Diffusion von Urämietoxinen und Elektrolyten aus dem Blut in das Dialysat (Clearance), welches schließlich angereichert mit Urämietoxinen verworfen wird.

Die Entfernung von überschüssigem Wasser bei Hypervolämie erfolgt durch Ultrafiltration (UF). Die Blut- und Dialysatpumpen können so gesteuert werden, dass der erzielte Druckgradient an der Dialysemembran das gewünschte Volumen aus dem Blut filtriert. Zur technischen Qualitätskontrolle der Hämodialyse wird die Harnstoff-Clearance der Dialysebehandlung, bezogen auf Zeit und das Verteilungsvolumen, bestimmt (Kt/V). Werte von 1,2 sollten nicht unterschritten werden. Die Wirksamkeit der Dialysebehandlung hängt auch von der Clearance höhermolekularer Urämietoxine ab. Diese werden nicht im Routinelabor bestimmt, daher können zur Qualitätskontrolle nur indirekte Parameter herangezogen werden. Im Vordergrund stehen dabei das Befinden und der Ernährungszustand des Patienten/der Patientin [13].

### Merke

Appetitverlust ist immer als Alarmzeichen zu werten.

Eine Dialysedauer von < 12 h/Woche (3× 4 h) ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [14]. In Ausnahmesituationen (hohes Alter, Palliativsituation, Andialyse etc.) kann von dieser Praxis abgewichen werden. Die häufigsten Komplikationen von hämodialysebasierten Verfahren sind in ► **Tab. 2** aufgelistet.

## Hämodiafiltration

Die > 10-fach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität der Dialysepatient\*innen im Vergleich zur Normalbevölkerung wird mit höhermolekularen Toxinen, u. a. den sog. Mittel-

molekülen, in Zusammenhang gebracht [15]. Die Elimination dieser Substanzen ist durch die konventionelle, auf Diffusion beruhende Hämodialyse (HD) nur eingeschränkt möglich, denn je größer ein Molekül ist, desto langsamer erfolgt der diffusive Transport durch die Dialysemembran. Durch Ultrafiltration (UF) von Wasser werden höhermolekulare Urämietoxine aus dem Blut in das Dialysat mitgezogen (konvektiver Transport) (► **Abb. 1**). Bei der Hämodiafiltration (HDF) wird zusätzlich zur diffusiven Elimination kleinerer Toxine die konvektive Elimination von Mittelmolekülen durch Maximierung der UF gesteigert (z. B. >23 l UF/Dialysesitzung) [16]. Das entzogene UF-Volumen muss dem Blut vor Rückgabe in den Blutkreislauf mittels der aus dem Dialysatkreislauf gewonnenen Infusionslösung wieder zugesetzt werden (► **Abb. 2**).

### Merke

Voraussetzung für eine effektive HDF ist ein gut funktionierender Dialysezugang mit einem ausreichend hohen Blutfluss von > 300 ml/min.

## Vergleich der Hämodialyse und Hämodiafiltration

Im Juni 2023 wurden im NEJM die Daten der CONVINC-Studie (Comparison of high-dose HDF with high-flux HD) vorgelegt [6]. 1360 Patient\*innen wurden randomisiert und im Median 30 Monate nachverfolgt. Das Resultat zeigt ein signifikant – um 23% – reduziertes relatives Sterberisiko (absolute Risikoreduktion von 4,6%) für die HDF im Vergleich zur HD. Der Überlebensvorteil war nicht in erster Linie mit der erwarteten Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse, sondern mit weniger infektionsbedingten Todesfällen assoziiert. Die Untersuchung wurde während der Corona-Pandemie durchgeführt, in der die infektionsbedingte Mortalität bei HD-Patient\*innen sehr hoch war. Über die Schlussfolgerung wurde daher kontrovers diskutiert. Die Daten der CONVINC-Studie und der anderen größeren HDF-Studien seit 2005 wurden aktuell in einer Meta-Studie zusammengefasst [17, 18]. Die Analyse von 15 HDF-RCT (randomisierten kontrollierten Studien) inklusive CONVINC (4153 Patient\*innen) zeigt eine konsistente Risikoreduktion von rund 25% für HDF vs. HD (relatives Risiko von 0,76 mit 95%-KI 0,64–0,91) für kardiovaskuläre Sterblichkeit, und bestätigt damit vorangegangene Metastudien [18].

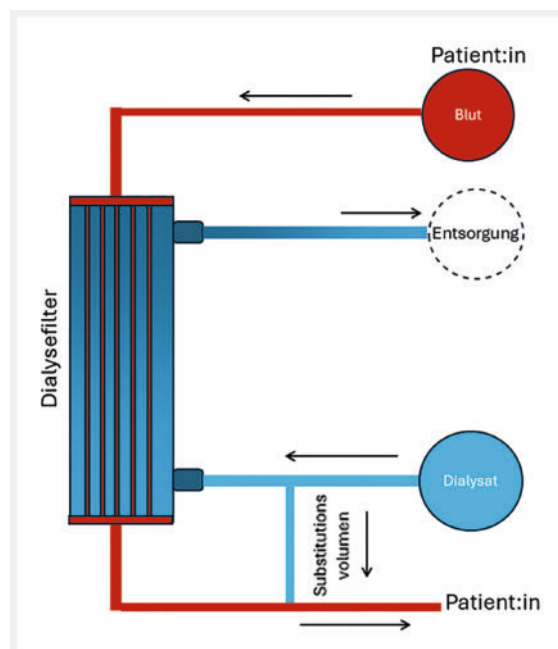
## Peritonealdialyse

Bei der Peritonealdialyse (PD) wird die Eigenschaft des Peritoneums als semipermeable Membran für die Dialysefiltration genutzt. Über einen durch die Bauchwand implantierten Silikonkatheter werden etwa 1,5–2,5 l Glukose-Elektrolytlösung (Dialysat) intraperitoneal eingefüllt. Das Konzentrationsgefälle zwischen dem Blut der Peritonealgefäße und dem Dialysat im Bauchraum führt zu ei-

► **Tab. 2** Häufige Komplikationen der Hämodialyse/Hämodiafiltration.

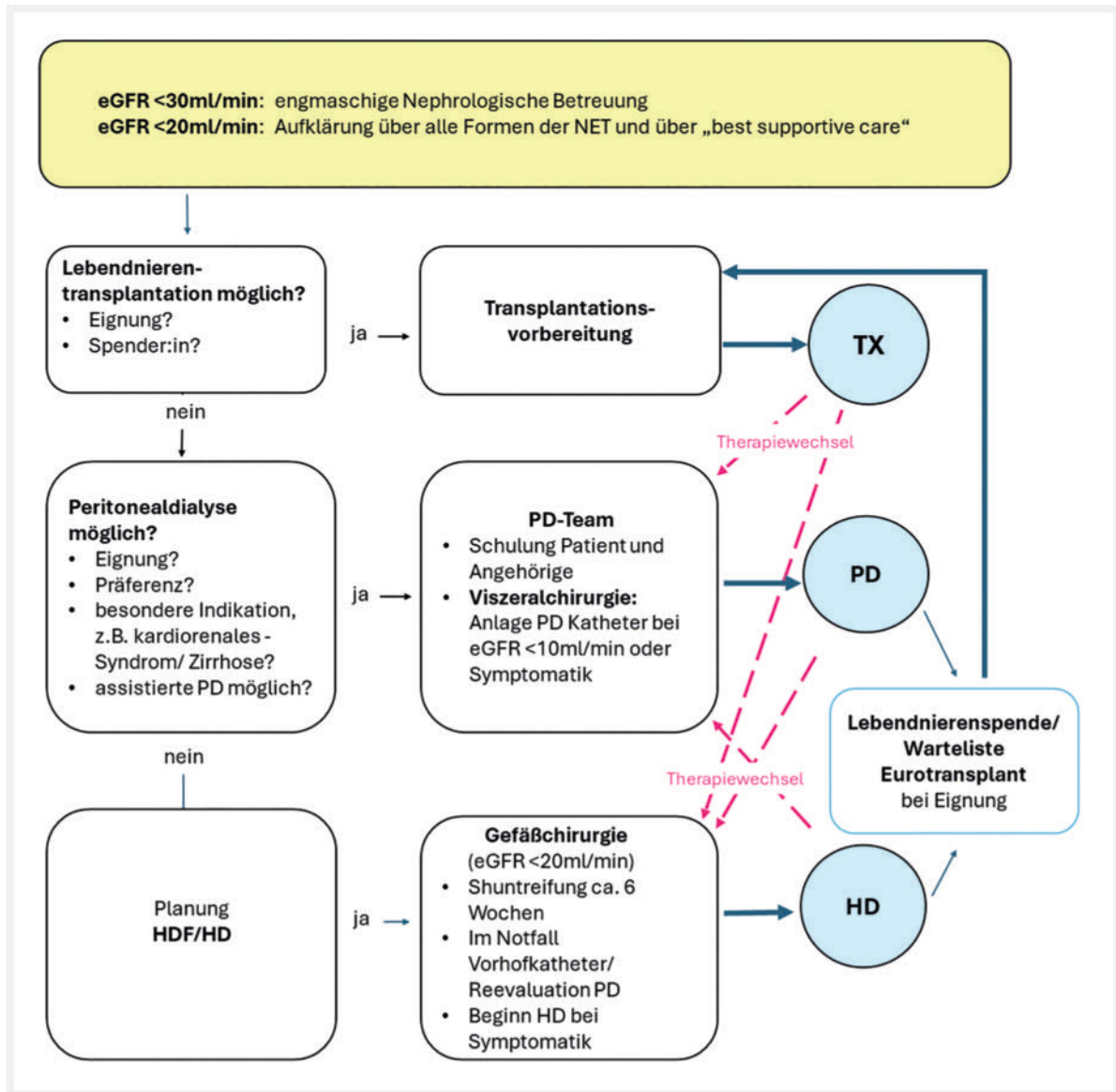
Problem	typische Symptomatik	Maßnahmen
Shunt-Verschluss	fehlendes Shunt-Rauschen, kein Fluss in der Duplexsonografie	gefäßchirurgische Vorstellung, z. B. PTA oder Kletteranastomose
Elektrolyt-Verschiebung	Muskelkrämpfe	10 ml 10%-NaCl oder Glukose 20% i. v.
intradialytische Hypotension, kardiales Stun-ning	Übelkeit, Schwindel, Bewusstseinsverlust	Schocklage, Volumengabe
Katheter-Infektion	Schüttelfrost/Fieber	Blutkulturen, antimikrobielle Therapie

PTA: perkutane transluminale Angioplastie



► **Abb. 2** Schematische Darstellung der Hämodiafiltration.

ner Clearance der Urämietoxine. Das Dialysat ist gegenüber dem peritonealen Kapillarblut durch eine hohe Glukosekonzentration hyperosmolar; hierdurch kommt es zusätzlich zur UF. Nach ausreichender Verweilzeit wird das angereicherte Dialysat gegen frisches ausgetauscht. Der Austausch kann von den Patient\*innen gelernt und zuhause selbständig durchgeführt werden (CAPD: chronisch ambulante Peritonealdialyse). Üblich sind 4 Wechsel/Tag, sodass über 24h/Tag kontinuierlich eine Entgiftung erfolgt. Der Austausch des Dialysats kann auch automatisiert mittels eines sog. Cyclers erfolgen (APD: automatisierte Peritonealdialyse). Bei guter Nierenrest-



► **Abb. 3** Algorithmus zur Planung einer Nierenersatztherapie (NET).

funktion kann eine nächtliche APD-Behandlung über z. B. 10h mit 4–5-maligem Dialysat-Austausch durchgeführt werden.

#### Merke

Ähnlich wie bei der HD wird auch die PD an die individuelle Situation der Patient\*innen angepasst, um sowohl die ausreichende Entfernung der Urämietoxine als auch eine adäquate UF zu gewährleisten.

Zur Verfügung stehen u. a. 3 unterschiedliche Glukosekonzentrationen (z. B. 1,36%, 2,27% und 3,86%) und ein Glukosepolymer (7,5% Icodextrin). Als Faustregel gilt dabei: je höher die Glukosekonzentration, desto höher die Ultrafiltration.

#### Monitoring

Im Vordergrund steht gemäß den Empfehlungen der Internationalen Gesellschaft für Peritonealdialyse (ISPD) die klinische Einschätzung: Leistungs- und Ernährungszustand sowie subjektives Befinden [19]. Messungen von Harnstoff und Kreatinin im Blut, im Ablaufdialysat und Urin sowie Messung der Ultrafiltration/Urinvolumen ermöglichen die Bestimmung der Harnstoff-Clearance, bezogen auf das Verteilungsvolumen (bei der PD als Wochen-Kt/V berechnet). Ein Wert von <1,7 gilt als Hinweis für eine unzureichende Dialyседosis [19]. Die häufigsten Komplikationen peritonealdialysebasierter Verfahren sind in ► **Tab. 3** aufgelistet.

► **Tab. 3** Häufige Komplikationen der Peritonealdialyse (PD).

Problem	typische Symptomatik	Maßnahmen des PD-Teams
Infektion des Katheteraustritts (Exit)	Rötung und Exsudation	antiseptische Exitpflege, ggf. antibiotische Therapie
PD-assoziierte Peritonitis	Trübung des Dialysats, abdominelle Schmerzen	Probenentnahme, intraperitoneale antibiotische Therapie
Katheter-Dislokation	Ein- oder Auslauffluss reduziert	Ausschluss einer Koprostase, ggf. Bildgebung/ chirurgische Vorstellung
Leckage	teigige subkutane Schwellung	PD-Pause, Reexposition mit reduziertem Füllvolumen
Hernie	Bruchsack	PD-Pause, chirurgische Vorstellung

## Vergleich zwischen Peritonealdialyse und Hämodialyse

In Deutschland werden nur etwa 7 % der dialysepflichtigen Patient\*innen mit PD behandelt [20]. In vergleichbaren Ländern ist der Anteil deutlich höher: So erhalten in Schweden 23 %, in Großbritannien 22 % und beim „Spitzenreiter“ Hongkong 79 % der NET-Patient\*innen eine PD-Therapie [21]. Hinsichtlich der Mortalität und Morbidität ergeben zahlreiche Untersuchungen keinen signifikanten Unterschied zwischen der HD und der PD [4]. Die Lebensqualität wird von PD-Patient\*innen allerdings höher eingeschätzt [22]. Insbesondere bei Myokardinsuffizienz mit kardioresnaem Syndrom konnten für die PD aufgrund des schonenden Volumenentzugs Vorteile belegt werden [23]. Verglichen mit HD-Verfahren sind die Kosten für die PD niedriger [21]. Auch gibt es Berechnungen, dass die PD aus ökologischer Sicht der HD überlegen ist [24].

### Merke

Zu den wenigen Kontraindikationen zählen die chronisch-entzündliche Darmerkrankung und eine zu geringe Peritoneal-Austauschfläche (z. B. bei ausgeprägten Adhäsionen).

Angesichts der Vorteile für viele Patient\*innen sowie der ökonomischen und ökologischen Überlegenheit gegenüber der HD, sind Maßnahmen zur Verbesserung der PD-Versorgung weiter erforderlich. Hierzu zählen u. a. die Etablierung von Abrechnungsmöglichkeiten für die assistierte PD in der ambulanten und stationären Pflege.

## Nierentransplantation

Eine Nierentransplantation stellt die nach aktueller Datenlage klar zu favorisierende Nierenersatztherapie in Bezug auf Überleben und Lebensqualität dar – und ist darüber hinaus sowohl ökonomisch als auch sehr wahrscheinlich ökologisch der Dialysetherapie überlegen [2, 7, 8, 9]. Die Entscheidung darüber, ob eine Patientin/ein

Patient tatsächlich davon profitiert, muss jedoch individuell getroffen werden.

Unterschieden wird zwischen einer Verstorbenen- und einer Lebendnierenspende, was nicht nur Auswirkung auf die Wartezeit bis zur Transplantation hat, sondern auch auf das Ergebnis in Bezug auf die Nierenfunktion und das Überleben [25].

Ende 2023 warteten in Deutschland insgesamt 6513 Patient\*innen auf eine Nierenspende, wovon 2617 Patient\*innen in diesem Jahr neu gelistet worden sind. Einer Nierentransplantation hingegen konnten im Jahr 2023 nur 2122 Patient\*innen zugeführt werden: mit einem Lebendspende-Anteil von knapp 30 % (608 Nieren). Ca. 500 Patient\*innen werden pro Jahr von der Warteliste für eine Nierenspende gestrichen, da sie entweder während der Wartezeit verstorben sind oder als nicht mehr transplantabel gelten [26].

### Merke

Die durchschnittliche Wartezeit auf die Nierenspende eines Verstorbenen bei Patient\*innen <64 Jahren beträgt derzeit 8,9 Jahre, bei Patient\*innen >65 Jahre 3,9 Jahre [26, 27].

Grundsätzlich zählt der 1. Tag der Dialysetherapie als Beginn der Wartezeit. Eine präemptive Nierentransplantation vor Beginn einer Dialysetherapie ist in Deutschland aufgrund des Organmangels derzeit nur in Form einer Lebendspende möglich.

Eine Lebendnierenspende ist laut Transplantationsgesetz § 8 nur zwischen Personen „mit offensichtlicher besonderer persönlicher Verbundenheit“ möglich [28]. Für eine sog. Überkreuzspende (Crossover-Spende), bei der das zu spendende Organ im Tausch an einen geeigneteren Empfänger eines anderen Spender-Empfänger-Paares geht und für die ungerichtete anonyme (altruistische) Lebendnierenspende hat das Bundeskabinett jüngst einen Gesetzentwurf auf den Weg gebracht [29]. In Anbetracht der vielen Menschen, die in Deutschland auf ein Organ

warten, ist die wieder aufkommende Diskussion in Bezug auf die Widerspruchslösung sehr zu begrüßen.

### Merke

Erwähnenswert ist, dass eine Eignung als Spender\* in post mortem nicht vom Alter abhängt.

### Evaluation

Wer für eine Nierentransplantation infrage kommt, hängt von vielen Faktoren und Komorbiditäten ab und wird interdisziplinär entschieden (Shared-decision-making) [30, 31].

Maligne Grunderkrankungen ohne kurativen Ansatz stellen ein Ausschlusskriterium dar. Eine ausgeprägte Arteriosklerose der Beckengefäße kann ebenfalls ein Ausschlusskriterium für eine Transplantation darstellen. Immunologisch bedingte Nierenkrankheiten können nach einer Nierentransplantation rekurren, sodass hier das individuelle Risiko erwogen und diskutiert werden muss. Aufgrund des Alters allein sollte eine Transplantationsseignung jedoch nicht entschieden werden, hier spielt vielmehr die Frailty eine Rolle. Es geht somit nicht nur um die OP-Fähigkeit, sondern auch um die Sicherstellung eines Zugewinns an Lebensqualität nach der Transplantation [30, 31]. Die häufigsten Komplikationen nach Nierentransplantation sind in ► **Tab. 4** aufgelistet.

### Merke

Die Eignung als Transplantat-Empfänger sollte immer interdisziplinär entschieden werden. Das Alter allein ist kein Ausschlusskriterium. Bei Ablehnung durch ein Transplantationszentrum sollte dem Patienten eine Zweitmeinung angeboten werden.

### Allokation

Die Zuordnung (Allokation) eines passenden Spenderorgans zum Empfänger wird von der Organisation Eurotransplant mit Sitz in Leiden, Niederlande, durchgeführt. Dem geht eine Listung aller als transplantabel erklärten Empfänger\*innen für ein Organ wie der Niere voraus. Eurotransplant ist eine gemeinnützige unabhängige Vereinigung und dient als Netzwerk, um postmortale Spenderorgane der 8 Mitgliedsländer zu koordinieren. Somit erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, den bestmöglichen Empfänger eines Spenders zu finden. Bei der Allokation einer Niere spielen immunologische Faktoren (HLA-Merkmale, sog. Mismatches), präformierte Antikörper (PRA: Panel Reactive Antibody), donorspezifische Antikörper (DSA, Crossmatch), die Blutgruppe und die Wartezeit eine Rolle sowie auch die räumliche Nähe der Empfänger\*innen zu dem Ort der Organentnahme [26, 27].

Im Rahmen einer Lebendnierenspende sind auch ABO-inkompatible Transplantationen möglich. Hierfür wird ca. 4 Wochen vor elektiver Transplantation Rituximab verabreicht und im weiteren Verlauf über mehrere Tage eine

► **Tab. 4** Häufige Komplikationen nach einer Nierentransplantation (NTX).

Problem	typische Symptomatik	Maßnahmen
Lymphozele	meist stumm, selten Abflussbehinderung	ggf. Drainierung
akute Organabstoßung, antikörpervermittelt, T-Zell-vermittelt	Kreatininanstieg, Albuminurie	Transplantatbiopsie, Plasmapherese, IVIG, Rituximab, Erhöhung der Immunsuppression, Steroidstoß, ATG
chronische Organabstoßung, antikörpervermittelt, T-Zell-vermittelt	Kreatininanstieg, Albuminurie	Transplantatbiopsie, IVIG Erhöhung der Immunsuppression
(atypische) Infektionen, CMV-Infektion, BKV-Infektion, PCJ-Pneumonie etc.	je nach Infekt und Fokus Fieber, Dyspnoe, Algurie, Diarrhö, Nierenversagen	Vorstellung im Tx-Zentrum zur Klärung und Therapie
PTLD	Lymphom-Manifestation	Vorstellung in einem hämatoonkologischen Zentrum
Rekurrenz der Grunderkrankung	Kreatininanstieg, Albuminurie, ggf. Erythrozyturie	je nach Grunderkrankung
Post-Transplantationsdiabetes	erhöhter Blutzucker und HbA1c	frühzeitige Insulingabe postoperativ, im Verlauf ggf. orale Antidiabetika
kardiovaskuläre Erkrankungen	Myokardinfarkt, zerebrale Insulte, arteriosklerotische Verschlüsse	gesunder Lebensstil, Tabakabstinenz, gesunde Ernährung, Sport, Prävention, ASS, Statine etc.
Krebserkrankungen	Hauttumore, Nierenzellkarzinome etc.	engmaschige Nachsorge/Screening, Tabakabstinenz

CMV: Zytomegalievirus; BKV: Polyomavirus; PCJ: Pneumocystis jirovecii; PTLD: Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder; IVIG: Immunglobuline; ATG: Antithymoglobulin; ASS: Acetylsalicylsäure

Immunadsorption durchgeführt, bis keine Isoagglutinine mehr nachweisbar sind [25, 31].

Üblicherweise werden Transplantat-Nieren von ventral auf die kontralaterale Seite des kleinen Beckens eingebracht, mit Anschluss der Transplantatgefäße an die Iliakalgefäße der Empfänger\*innen (häufig End-zu-Seit-Anastomosierung mit der A. iliaca externa) und Anastomosierung des Ureters mit der Harnblase [31].

## Immunsuppression

Die aktuelle Therapie mittels potenter immunsuppressiver Substanzen ermöglicht heutzutage auch die Transplantation immunologisch sensibilisierter Menschen und hat mittlerweile das 1-Jahres-Organüberleben signifikant verbessern können, auch wenn das Langzeit-Organüberleben weiterhin von chronischer Abstoßung überschattet wird [32].

State of the Art der Immunsuppression ist die intraoperative Gabe von Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) oder Basiliximab – je nach immunologischer Konstellation (wie Mismatches/präformierte Antikörper) – sowie darauffolgend eine „lebenslängliche“ Therapie mit einem Calcineurin-Inhibitor zur Inhibition der T-Lymphozyten (Ciclosporin, Tacrolimus), einem Antimetaboliten zur Proliferationshemmung von B- und T-Lymphozyten (Mycophenolat-Mofetil, alternativ bei Schwangerschaftswunsch Azathioprin) und Steroiden zur unspezifischen Inflammationshemmung [31, 32, 33].

Erfahrungen liegen nun auch mit mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) als auch Belatacept vor, einem Fusionsprotein, welches über eine CTLA-4-Hemmung ebenfalls eine T-Zell-Supprimierung hervorruft [31, 33].

## Prophylaxe

Begleitet wird die immunsuppressive Therapie in den ersten Wochen bzw. Monaten von einer antimykotischen Therapie (Ampho-Moronal), einer PCJ-Prophylaxe (z. B. Cotrimoxazol) und ggf. einer CMV-Prophylaxe (z. B. Valganciclovir) [31].

Im weiteren Verlauf ist eine kontinuierliche Überwachung der Medikamentenspiegel sowie die unabdingbare Therapieadhärenz von Seiten der Patient\*innen erforderlich, da eine Pausierung der Therapie z. B. zu einer Rejektion der Transplantatnieren mit Verlust der Nierenfunktion führen kann [31].

### Merke

**Eine engmaschige ärztliche Betreuung ist vor allem im Hinblick auf die Komplikationen wie Infektionen, Malignome und kardiovaskuläre Erkrankungen zwingend erforderlich.**

## KERNAUSSAGEN

- Die Nierenersatztherapie ist in Deutschland eine lebensrettende Routinetherapie, allerdings überschattet von einer reduzierten Lebenserwartung, insbesondere durch eine hohe kardiovaskuläre Mortalität.
- Welches Verfahren für den/die jeweilige Patient\*in geeignet ist, hängt insbesondere von der Lebenssituation und den Komorbiditäten ab.
- Die Nierentransplantation ist für geeignete Patient\*innen hinsichtlich der Mortalität und Lebensqualität die mit Abstand beste NET, aber in Deutschland aufgrund des fehlenden Angebots an Spenderorganen limitiert. Die AB0-inkompatible Lebendspende ist inzwischen ein sicheres und etabliertes Verfahren.
- Die Peritonealdialyse ist bezüglich der Mortalität der Hämodialyse gleichwertig und hinsichtlich der Lebensqualität für geeignete Patient\*innen vorteilhaft. Auch aus ökonomischen und ökologischen Gründen sind Maßnahmen, die zu einer weiteren Verbreitung der PD beitragen, zu begrüßen.
- Die Hämodialyse ist in Deutschland das am weitesten verbreitete Verfahren. Neuere Daten und Metastudien zeigen für geeignete Patient\*innen eine niedrigere kardiovaskuläre Sterblichkeit unter HDF gegenüber der HD.

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Autorinnen/Autoren



### Dr. med. Marc Günther

Niedergelassener Arzt der Nephrologie und Dialyse Wildeshausen. Facharzt für Innere Medizin, Nephrologie, Zusatzbezeichnung Infektiologie. Klinischer Schwerpunkt Infektiologie in der Nephrologie und Peritonealdialyse.



### Dr. med. Susi Knöller

Leitende Oberärztin und Leiterin Schwerpunkt Nierentransplantation im Klinikum Bremen Mitte. Fachärztin für Innere Medizin und Nephrologie. Klinische Schwerpunkte: Nierentransplantation, nachhaltige Nephrologie/ Dialyseverfahren.

## Korrespondenzadresse

### Dr. med. Marc Günther

Nephrologie und Dialyse Wildeshausen  
Feldstraße 1a  
27793 Wildeshausen  
Deutschalnd  
kontakt@dialyse-wildeshausen.de

## Literatur

- [1] Häckl D, Kossack N, Schoenfelder T. Prevalence, Costs of Medical Treatment and Modalities of Dialysis-dependent Chronic Renal Failure in Germany: Comparison of Dialysis Care of Nursing Home Residents and in Outpatient Units. *Gesundheitswesen* 2021; 83 (10): 818–828. doi:10.1055/a-1330-7152
- [2] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024; 105: S117–S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018
- [3] Boerstra BA, Boenink R, Astley ME et al. The ERA Registry Annual Report 2021: a summary. *Clin Kidney J* 2024; 17: sfad281. doi:10.1093/ckj/sfad281
- [4] Chander S, Luhana S, Sadarat F et al. Mortality and mode of dialysis: meta-analysis and systematic review. *BMC Nephrol* 2024; 25: 1. doi:10.1186/s12882-023-03435-4
- [5] Ethier I, Hayat A, Pei J et al. Peritoneal dialysis versus haemodialysis for people commencing dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 6: CD013800. doi:10.1002/14651858.CD013800.pub2
- [6] Blankestijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C et al. Effect of Hemodiafiltration or Hemodialysis on Mortality in Kidney Failure. *N Engl J Med* 2023; 389: 700–709. doi:10.1056/NEJMoa2304820
- [7] Anastasopoulos NA, Papalois V. Environmentally sustainable kidney care through transplantation: Current status and future challenges. *The Surgeon* 2024; 22 (4): 233–235. doi:10.1016/j.surge.2024.01.001
- [8] Tonelli M, Wiebe N, Knoll G et al. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *Am J Transplant* 2011; 11: 2093–2109. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x
- [9] Chaudhry D, Chaudhry A, Peracha J et al. Survival for waitlisted kidney failure patients receiving transplantation versus remaining on waiting list: systematic review and meta-analysis. *The BMJ* 2022; 376: e068769. doi:10.1136/bmj-2021-068769
- [10] Girndt M. Klinische Probleme der Urämie. *Internist* 2012; 53: 817–822. doi:10.1007/s00108-011-3013-2
- [11] Cooper BA, Branley P, Bulfone L et al. A Randomized, Controlled Trial of Early versus Late Initiation of Dialysis. *N Engl J Med* 2010; 363: 609–619. doi:10.1056/NEJMoa1000552
- [12] Lok CE, Huber TS, Lee T et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis* 2020; 75: S1–S164. doi:10.1053/j.ajkd.2019.12.001
- [13] Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. Dialysestandard. Zugriff am 19.10.2024 unter <https://www.dgfn.eu/dialysestandard.html>
- [14] Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 884–930. doi:10.1053/j.ajkd.2015.07.015
- [15] Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S112–S119. doi:10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470
- [16] Pedreros-Rosales C, Jara A, Lorca E et al. Unveiling the Clinical Benefits of High-Volume Hemodiafiltration: Optimizing the Removal of Medium-Weight Uremic Toxins and Beyond. *Toxins* 2023; 15: 531. doi:10.3390/toxins15090531
- [17] Strippoli GFM, Green SC. Actioning the findings of hard endpoint clinical trials as they emerge in the realm of chronic kidney disease care: a review and a call to action. *Clin Kidney J* 2024; 17: sfae035. doi:10.1093/ckj/sfae035
- [18] Nistor I, Palmer SC, Craig JC et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015 (5): CD006258. doi:10.1002/14651858.CD006258.pub2
- [19] Brown EA, Blake PG, Boudville N et al. International Society for Peritoneal Dialysis practice recommendations: Prescribing high-quality goal-directed peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2020; 40 (3): 244–253. doi:10.1177/0896860819895364
- [20] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2019 zur Qualität in der Dialyse. Zugriff am 19.10.2024 unter [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4568/2020-11-20\\_QSD-RL\\_IQTIG-Jahresbericht-2019.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4568/2020-11-20_QSD-RL_IQTIG-Jahresbericht-2019.pdf)
- [21] Shukri A, Mettang T, Scheckel B et al. Hemodialysis and Peritoneal Dialysis in Germany from a Health Economic View-A Propensity Score Matched Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 14007. doi:10.3390/ijerph192114007
- [22] Chuasuwan A, Poorippusarakul S, Thakkinstian A et al. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes* 2020; 18: 191. doi:10.1186/s12955-020-01449-2
- [23] Sarnak MJ, Auguste BL, Brown E et al. Cardiovascular Effects of Home Dialysis Therapies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022; 146: e146–e164. doi:10.1161/CIR.0000000000001088
- [24] McAlister S, Talbot B, Knight J et al. The Carbon Footprint of Peritoneal Dialysis in Australia. *J Am Soc Nephrol JASN* 2024; 35 (8): 1095–1103. doi:10.1681/ASN.0000000000000361
- [25] Maritati F, Bini C, Cuna V et al. Current Perspectives in ABO-Incompatible Kidney Transplant. *J Inflamm Res* 2022; 15: 3095–3103. doi:10.2147/JIR.S360460
- [26] Eurotransplant. Cooperating saves lives. Zugriff am 19.10.2024 unter <https://www.eurotransplant.org/about-eurotransplant/cooperating-saves-lives/>
- [27] Zecher D, Tiekens I, Wadewitz J et al. Regionale Unterschiede bei der Wartezeit vor Nierentransplantation in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 393–399. doi:10.3238/arztebl.m2023.0098
- [28] Bundesministerium für Justiz. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz – TPG) § 8 Entnahme von Organen und Geweben. Zugriff am 19.10.2024 unter [https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/\\_\\_\\_8.html](https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/___8.html)
- [29] Die Bundesregierung. Presse- und Informationsamt der Bundesregierung. Überkreuz-Lebendniere spende Schnelle Hilfe bei Organ-Transplantationen. Zugriff am 19.10.2024 unter <https://www.bundesregierung.de/breg-de/aktuelles/ueberkreuz-organspenden-2299400>

- [30] Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation* 2020; 104 (Suppl. 4): S11–S103. doi:10.1097/TP.0000000000003136
- [31] Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. TX-Manual. Zugriff am 19.10.2024 unter <https://www.dgfn.eu/tx-manual.html>
- [32] Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM et al. Diagnosis and Management of Antibody-Mediated Rejection: Current Status and Novel Approaches. *Am J Transplant* 2014; 14: 255–271. doi:10.1111/ajt.12589

- [33] Szumilas K, Wilk A, Wiśniewski P et al. Current Status Regarding Immunosuppressive Treatment in Patients after Renal Transplantation. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 10301. doi:10.3390/ijms241210301

## Bibliografie

---

Dtsch Med Wochenschr 2025; 150: 91–99

**DOI** 10.1055/a-2261-3753

**ISSN** 0012-0472

© 2025. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50,  
70469 Stuttgart, Germany

# Antibiotikaaanwendung 2012/13 bis 2021/22 in deutschen Akutkrankenhäusern



Autorinnen/Autoren

Winfried V. Kern<sup>1, 2, 3</sup>, Michaela Steib-Bauert<sup>1</sup>, Matthias Fellhauer<sup>4\*</sup>, Jürgen Baumann<sup>5\*</sup>, Gesche Först<sup>1, 6</sup>, Evelyn Kramme<sup>7\*</sup>, Frank Dörje<sup>8</sup>, Katja de With<sup>9\*</sup>

## Institute

- 1 Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Infektiologie, Freiburg i.Br., GERMANY
- 2 Universität Freiburg, Medizinische Fakultät
- 3 Akademie für Infektionsmedizin, Berlin
- 4 Schwarzwald-Baar-Klinikum, Villingen-Schwenningen
- 5 Medius-Kliniken, Ostfildern
- 6 Universität Freiburg, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften
- 7 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck
- 8 Universitätsklinikum Erlangen
- 9 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden

Artikel online veröffentlicht 29.11.2024

## Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2025; 150: 100

DOI 10.1055/a-2445-3397

ISSN 0012-0472

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Winfried V. Kern

Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung Infektiologie, Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg i.Br., GERMANY  
winfried.kern@uniklinik-freiburg.de

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund** Eine wichtige Voraussetzung für die Sicherung einer rationalen Antibiotika-Verordnung ist die Verfügbarkeit und Prüfung von Verbrauchsdaten. Wir haben erstmals vor 10 Jahren solche Daten für Akutkrankenhäuser in Deutschland

vorge stellt und möchten die Entwicklungen seither beschreiben.

**Methode** Die jährlichen Antibiotika-Verordnungsmengen aus Akutkrankenhäusern wurden für den Zeitraum 2012/13 bis 2021/22 analysiert, dargestellt als Tagesdosen pro 100 Pfl ege tage, wobei die Tagesdosis-Definition speziell für den Krankenhausbereich adaptiert wurde („recommended daily dose“, RDD). Zusätzlich wurde eine Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung unter Verwendung der seitens der WHO definierten Tagesdosen („defined daily doses“, DDD) vorgenommen.

**Ergebnisse** Die Antibiotika-Verbrauchs dichte in deutschen Akutkrankenhäusern ist im betrachteten 10-Jahres-Zeitraum nicht angestiegen. Sie betrug im Median im Jahre 2012/13 insgesamt 41,9 RDD/100 Pfl ege tage (n = 169, Interquartilbereich 35–48 RDD/100) im Vergleich zu 42,1 RDD/100 im Jahre 2021/22 (n = 329, Interquartilbereich 35–48 RDD/100). Auf die Bevölkerung bezogen lag der Verbrauch 2021/22 bei 1,85 DDD pro 1000 Bewohner und Tag. Die Verbrauchsdichte war in Universitätskliniken (54,0 RDD/100) signifikant höher als in den nicht universitären Krankenhäusern unterschiedlicher Größe, deren Verbrauchswerte sich nur wenig unterschieden (Mediane 39,8–44,0 RDD/100). Penicilline wurden zunehmend häufiger (Anstieg des Anteils an allen Wirkstoffen + 63%), Fluorchinolone (– 54%) und Cephalosporine der ersten und zweiten Generation (– 41%) seltener eingesetzt. Auf Intensivstationen war die Verordnungsdichte rund doppelt so hoch wie auf den Normalstationen. Hohe Verordnungsdichten wurden auch in universitären hämatologisch-onkologischen Abteilungen (Median 96,8 RDD/100) und in Fachabteilungen für Urologie (Mediane 65,1–70,5 RDD/100) und HNO-Heilkunde (Mediane 49,1–60,9 RDD/100) beobachtet.

**Schlussfolgerung** Bei gleichbleibender Antibiotika-Verordnungsdichte im Krankenhaus insgesamt gab es Verschiebungen im Spektrum der Wirkstoffgruppen, mit einer zunehmenden Bevorzugung von Penicillin-Derivaten. Auf die Bevölkerung hochgerechnet lag der Verbrauch leicht oberhalb des europäischen Durchschnitts.

\* Dr. Matthias Fellhauer war bis Mai 2022, und Jürgen Baumann ist seither Sprecher des Ausschusses für Antiinfektive Therapie des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA). Dr. Dr. Katja de With ist derzeitige Sprecherin der Sektion Antibiotic Stewardship der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) sowie stellvertretende Sprecherin der Kommission „Antibiotika, Resistenz und Therapie“ beim Robert Koch-Institut. Dr. Evelyn Kramme ist stellvertretende Sprecherin der DGI-Sektion Antibiotic Stewardship.



QR-Code einscannen und vollständigen Artikel lesen oder unter: <https://doi.org/10.1055/a-2445-3397>

# Arthropathie als erste Manifestation einer undiagnostizierten Hämochromatose: ein Fallbericht zu einem ungewöhnlichen Verlauf

## Arthropathy as the first manifestation of undiagnosed hemochromatosis: a case report on an unusual course

Autorinnen/Autoren

Hoxha Besjana<sup>1</sup>, Jörn M. Schattenberg<sup>2,3</sup>, Konstantinos Triantafyllias<sup>1,4</sup>

### Institute

- 1 RZ Rheumazentrum Rheinland-Pfalz GmbH, Bad Kreuznach, Deutschland
- 2 Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg, Deutschland. Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Deutschland
- 3 Uniklinikum des Saarlandes, Homburg
- 4 Johannes Gutenberg Universitätsmedizin Mainz, GERMANY

### Schlüsselwörter

Hereditäre Hämochromatose, HFE-Gen-Mutation, C282Y, H63D, Arthropathie, Interdisziplinär

### Keywords

Hereditary Haemochromatosis, HFE-Gene-Mutation, C282Y, H63D, Arthropathy, interdisciplinary

### Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2025; 150: 101–105

DOI 10.1055/a-2422-9683

ISSN 0012-0472

© 2025. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

PD Dr. med Konstantinos Triantafyllias  
RZ Rheumazentrum Bad Kreuznach GmbH,  
Kaiser-Wilhelm-Straße 9–11, 55543 Bad Kreuznach,  
Deutschland  
ktriantafyllias@gmail.com

### ZUSAMMENFASSUNG

**Anamnese** Ein 54-jähriger Mann stellte sich aufgrund seit etwa 2 Jahren zunehmenden Arthralgien und Schwellungen der Metakarpophalangeal-Gelenke (MCP) II und III vor. Zusätzlich klagte er über Morgensteifigkeit und Arthralgien in beiden Knien und Füßen.

**Untersuchungen** Rheumatologisch zeigten sich Druckschmerzen an den MCP-Gelenken II und III sowie an den proximalen Interphalangeal-Gelenken II und III ohne sichtbare Schwellungen. Röntgenaufnahmen der Hände wiesen symmetrische Arthrosen der MCP-Gelenke I–III auf. Die Arthrosonografie ergab symmetrische osteophytäre Ausziehungen ohne entzündliche Zeichen. Laborchemisch waren Ferritin (1436 µg/l), Eisen (252 µg/dl) und die Transferrin-Sättigung (79%) erhöht. Eine homozygote C282Y-Mutation wurde genetisch nachgewiesen, und die FibroScan-Elastografie ergab eine fortgeschrittene Fibrose.

**Diagnose** Hämochromatose-assoziierte Arthropathie.

**Therapie und Verlauf** Einleitung einer symptomorientierten Analgesie mit Metamizol. Stationär zusätzlich physiotherapeutische und ergotherapeutische Behandlungen. Die weitere Therapie erfolgt durch hepatologische Spezialisten eines universitären Zentrums, der Verlauf bleibt abzuwarten.

**Folgerung** Ein symmetrischer Befall der MCP-Gelenke II und III sollte an das Vorliegen einer Hämochromatose denken lassen.

### ABSTRACT

**Medical history** A 54-year-old man presented with increasing arthralgia and swelling of the metacarpophalangeal (MCP) joints II and III for approximately 2 years. He also reported morning stiffness and joint pain in both knees and feet.

**Examination** Both MCP joints II and III and the proximal interphalangeal joints II and III were tender without visible swelling. X-rays of the hands showed symmetrical osteoarthritic changes of the MCP joints I–III on both sides. Joint ultrasound revealed symmetrical osteophyte formation without inflammatory signs. Laboratory tests showed elevated ferritin (1436 µg/l), iron (252 µg/dl), and transferrin saturation (79%). Genetic testing confirmed a homozygous C282Y mutation, and FibroScan elastography indicated advanced fibrosis.

**Diagnosis** Hemochromatosis-associated arthropathy.

**Therapy and course** A symptom-oriented analgesic treatment with Metamizole was initiated. During the hospital stay, the patient received physical and occupational therapy. Hepatology specialists will manage further treatment at a university center, and the outcome remains to be seen.

**Conclusion** Symmetrical involvement of the MCP joints II and III should raise suspicion of hemochromatosis.

## Einleitung

Hämochromatose ist laut Definition der European Association for the Study of the Liver (EASL) eine genetisch bedingte Erkrankung, die durch eine erhöhte Transferrin-Sättigung und Eisenüberladung der Leber gekennzeichnet ist, ohne dass Anämie oder Retikulozytose vorliegen [1]. In den frühen Krankheitsstadien betrifft die Eisenablagerung in der Leber vorwiegend periportale Hepatozyten, jedoch nicht Kupffer-Zellen. Eine Eisenüberladung der Milz ist typischerweise nicht vorhanden [1].

In Europa sind 2 Allele – p.C282Y und p.H63D –, die bei der *HFE*-assoziierten Hämochromatose eine ursächliche Rolle spielen, unterschiedlich verteilt. Aufgrund ihrer Position auf dem Chromosom 9 sind diese 2 Mutationen in einem „linkage disequilibrium“, was eine Vererbung beider Mutationen auf einem Chromosom unvermöglicht. Somit ergibt sich bei 4 Gen-Loci eine Kombination auf Homozygotie für eine der beiden Mutationen, eine Compound-Heterozygotie (p.C282Y/p.H63D) oder eine einfache Heterozygotie für die jeweiligen Allele [1]. Häufig wird die hereditäre Hämochromatose durch eine homozygote Mutation für den Aminosäure-Austausch p. (Cys282Tyr) (C282Y; rs1800562) im autosomal-rezessiv vererbten *HFE*-Gen verursacht. Die Prävalenz des Hauptgenotyps p.C282Y liegt im nordeuropäischen Raum bei 1:200 [2]. Die Penetranz ist unvollständig, lediglich ca. 15–25% der homozygoten Merkmalsträger erkranken an einer klinisch manifesten Hämochromatose [2].

Der Nachweis dieses Genotyps bei symptomatischen Patienten kann als Bestätigung für eine hereditäre Hämochromatose gesehen werden. Heterozygote Merkmalsträger (5–10% der Bevölkerung) haben kein erhöhtes Erkrankungsrisiko [3]. Der ebenfalls bekannte Aminosäure-Austausch p. (His63Asp) (H63D; rs1799945) ist nicht mit einer hereditären Hämochromatose assoziiert, aber in homozygoter Form ein Risikofaktor für eine leichte Eisenakkumulation, insbesondere in Kombination mit anderen lebensstilassoziierten Risikofaktoren wie z. B. Alkohol, Übergewicht oder Stoffwechselerkrankungen [4]. Es handelt sich um eine genetische Systemerkrankung, die neben der Beteiligung des Bewegungsapparates auch zu einem diabetischen Stoffwechsellustand, Leberzirrhose mit einem erhöhten Risiko für hepatozelluläres Karzinom sowie Hautverfärbungen führt [5]. Zudem können weitere Organmanifestationen wie Kardiomyopathie und Hypogonadismus auftreten, die insbesondere im Spätstadium der Erkrankung entstehen können [6]. Muskuloskeletale Komplikationen treten als Arthropathie in Form einer Arthrose, typischerweise der MCP II- und III-Gelenke, und einer Calciumpyrophosphat-assoziierten (CPPD) Arthritis auf [6]. Die Arthropathie bei Hämochromatose ist die wichtigste und häufigste genetisch bedingte rheumatologische Gelenkerkrankung (ca. 20–40% der Fälle) [2]. In seltenen Fällen kann die Arthropathie erste Manifestation einer Hämochromatose sein [7]. Die Arthropathie wird häufig fälschlicherweise als degenerative Veränderung interpretiert. Da begleitend keine akut-entzündlichen Auffälligkeiten wie Synovitis, Überwärmung oder Rötung vorliegen müssen, besteht die Gefahr, die Symptome falsch zu deuten [2]. Zudem können in manchen Fällen auch die Fußgelenke betroffen sein [2, 7, 8]. Unbehandelt ist die Erkrankung progredient und gibt Anlass zu Verwechslungen mit Arthrosen, rheumatoider Arthritis oder Chondrokalzinose. Dank der Identifikation der wesentlichen Risikogene hat

sich die Diagnostik der hereditären Hämochromatose in den letzten Jahren so positiv entwickelt, dass das manifeste Erkrankungsbild mit ausgeprägter Schädigung von Leber, Pankreas und Herz seltener geworden ist. Als Standardtherapie gilt weiterhin die Aderlass-Behandlung, die sich jedoch im Hinblick auf die Arthropathie als nicht wirksam erwiesen hat [9].

Durch Screening von Familienangehörigen können subklinische Fälle frühzeitig erkannt werden, bevor eine massive Eisenüberladung mit nachfolgenden Komplikationen einsetzt. In dem hier vorgestellten Fall wird ein seltener Hämochromatose-Verlauf bei einem Patienten mit unklaren Gelenksbeschwerden beschrieben, der stationär zur Abklärung in unserer Akut-Rheumaklinik aufgenommen wurde.

## Anamnese

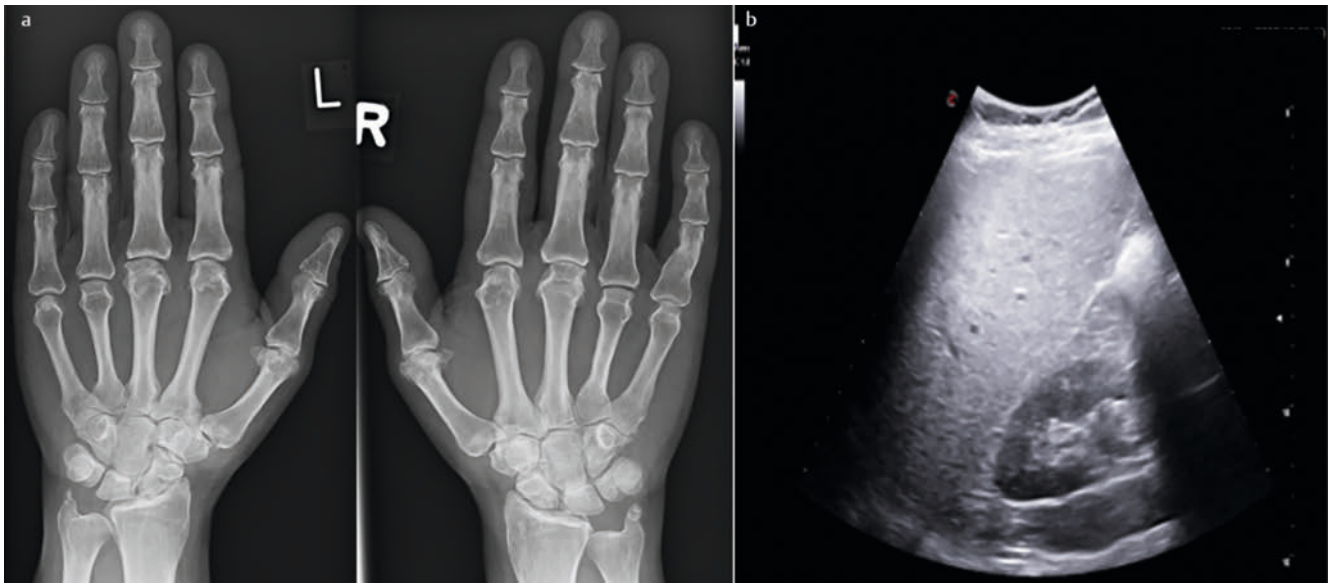
Ein 54-jähriger Mann stellte sich zum ersten Mal in unserer Klinik nach Einweisung des behandelnden Hausarztes vor. Er klagte über seit ca. 2 Jahren zunehmende Arthralgien und Schwellungen der Fingergrund- und Mittelgelenke, führend der MCP-II- und III-Gelenke, mit einer Morgensteifigkeit von 20 Minuten, Faustschlussdefizit und Kraftlosigkeit der Hände. Außerdem bestanden Schmerzen beider Knie und Füße und eine allgemeine Müdigkeit und Kraftlosigkeit. Er berichtete eine Arthrodese des rechten Sprunggelenkes, wohl aufgrund einer schweren Arthrose im Alter vom 49 Jahren. Trauma, stattgehabte Frakturen, eine positive Familienanamnese für entzündlich-rheumatische Erkrankungen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und Psoriasis wurden verneint. Auch die Genussmittel-Anamnese war unauffällig, und es lagen keine Hinweise auf Eisen- oder andere Speicher-Erkrankungen vor. Der Patient ist der jüngste von 6 weiteren Geschwistern und hat 2 gesunde Kinder. Die Einnahme von NSAR wie Diclofenac führte zur Schmerzlinderung.

## Diagnostik/Befunde

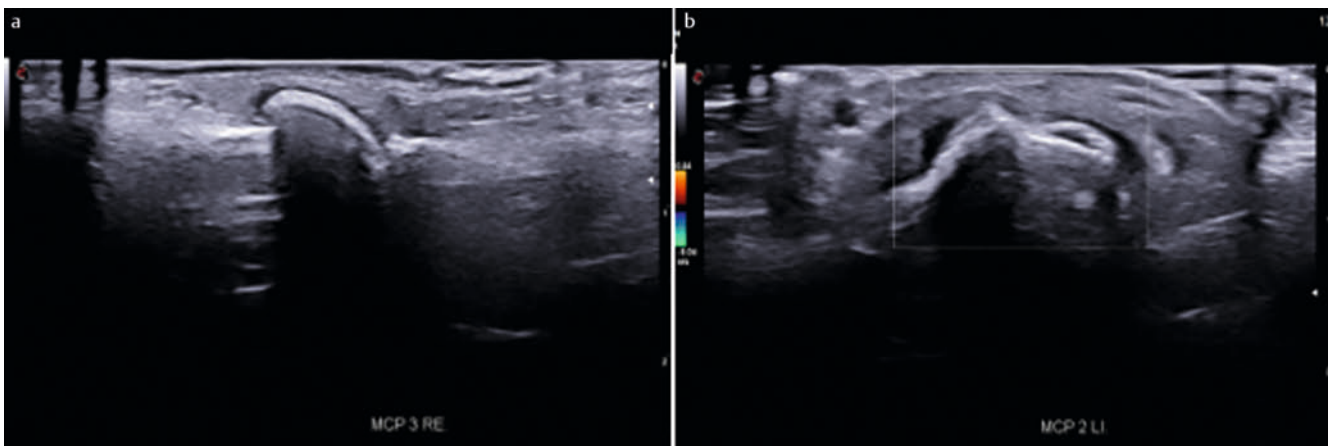
Im allgemein-internistischen Untersuchungsbefund sahen wir einen 54-jährigen Patienten in gutem Allgemein- und Kräftezustand sowie übergewichtigem Ernährungszustand (BMI 27 kg/m<sup>2</sup>). Der internistische Untersuchungsbefund gestaltete sich unauffällig. Im rheumatologischen Untersuchungsbefund fielen neben Krepitationen am rechten Handgelenk eindeutige Druckschmerzen beider MCP-Gelenke II und III sowie der PIP-Gelenke II, und III ohne sichtbare synoviale Schwellungen auf. Das Gaenslen-Zeichen rechts war positiv. Zudem konnten Krepitationen beider Kniegelenke festgestellt werden. Des Weiteren bestanden – neben einer reizlosen Narbe am rechten Fuß bei Zustand nach Arthrodese – Druckschmerzen beider OSG-Gelenke und Mittelfüße ohne Schwellungen.

Die von uns initiierten Röntgen-Aufnahmen der Hände zeigten neben einer Rhizarthrose symmetrische Arthrosen der MCP-Gelenke I–III beidseitig (► **Abb. 1**).

Zudem bestanden Großzehen-Grundgelenkarthrosen beidseitig mit Periostreaktion und kleinzystische Veränderungen, die einer Gicht-Arthropathie führend der MTP I links zugeordnet werden konnten. Auf Basis der radiologischen Ergebnisse wurde die Eisen-Stoffwechselkontrolle empfohlen. Im Rahmen der Laboruntersu-



► **Abb. 1a** Röntgenaufnahmen beider Hände und **b** Abdomensonografie: Bild einer ausgeprägten Steatosis hepatis. Quelle: Frau Dr. Schorn, Bad Kreuznach.



► **Abb. 2** Arthrosonografie: **a** Osteophyten des Metakarpophalangeal-Gelenks III rechts, **b** Unregelmäßigkeiten der knöchernen Oberfläche des Metakarpophalangeal-Gelenks II links.

chungen fiel ein hoher Ferritin-Spiegel von  $1436\mu\text{g/l}$  auf (Normbereich  $22,0\text{--}322,0\mu\text{g/l}$ ). Die Bestimmung der übrigen assoziierten Parameter ergab darüber hinaus einen erhöhten Eisen-Wert von  $252\mu\text{g/dl}$  (Normbereich  $59\text{--}158\mu\text{g/dl}$ ) und eine Transferrinsättigung von  $79\%$  (Normbereich  $16\text{--}45\%$ ) bei normwertigem Transferin ( $227\text{mg/dl}$  mit Normbereich  $200\text{--}360\text{mg/dl}$ ). Der Glutamat-Pyruvat-Transaminase-Wert war moderat erhöht bei  $65\text{U/l}$  (Normbereich  $10\text{--}50\text{U/l}$ ) und wurde initial der Einnahme von Diclofenac zugeschrieben. Die Immunserologie und die Entzündungswerte waren unauffällig.

Arthrosonografisch konnten symmetrische osteophytäre Ausziehungen der MCP-Gelenke I–III beidseits sowie vereinzelt der PIP-Gelenke ohne Hinweis auf Kapselabhebung oder Hypervaskularisation festgestellt werden. Zudem ergab sich kein Hinweis auf Tenosynovitis der Flexor-/ oder der Extensoren-Sehnen der Hände (► **Abb. 2**).

Abdomensonografisch konnte – bis auf eine ausgeprägte Steatosis hepatis – kein pathologischer Befund erhoben werden.

Unter der Gesamtkonstellation führten wir nach Einverständnis des Patienten die genetische Untersuchung für die C282Y- und H63D-Mutation durch. Dabei ergab sich eine vorliegende homozygote C282Y-Genmutation.

## Therapie und Verlauf

Auf Grund fehlender laborchemischer Entzündungsparameter und eines fehlenden arthrosonografischen Aktivitätsnachweises wurde zunächst eine symptomorientierte Analgesie mit Metamizol eingeleitet.

Im Anschluss wurde der Patient in der Lebersprechstunde der Universitätsmedizin Mainz angemeldet. In der durchgeführten

transienten Elastografie (FibroScan) konnte eine fortgeschrittene Fibrose (Lebersteifigkeit E: 10,4kPa, Normalbefund <6,4kPa) festgestellt werden [1].

Auf Grund der auffällig pathologisch erhöhten Eisenüberladungswerte und der Elastografie wurde auf die Durchführung einer Leberbiopsie bewusst verzichtet. Ein Screening für Hämochromatose wurde für die 2 Kinder und Familienmitglieder des 1. Grades des Patienten empfohlen [10].

## Diskussion

Die Hereditäre Hämochromatose führt zu einer fortschreitenden Eisenüberladung in einer Vielzahl von Organen [1]. Genetisch liegt eine homozygote Mutation C282Y im HFE-Gen vor. Weitere Mutationen, wie z. B. H63D, können in Form einer compound-Heterozygotie zu einem meist milder ausgeprägten Phänotyp führen. Obwohl die klassische Trias aus Haut-Hyperpigmentierung, Diabetes und Leberzirrhose heute selten ist, sind muskuloskeletale Symptome bei der HFE-assoziierten Hämochromatose dennoch nicht ungewöhnlich [11, 12].

Typischerweise sind MCP-II- und III-Gelenke, sowie das Hand-, Hüft- und Sprunggelenk betroffen. Zu den klinischen Symptomen gehören Osteoarthritis-ähnliche Symptome, Pseudogicht-Anfälle und Synovitis, die manchmal einer rheumatoiden Arthritis ähneln. Röntgenaufnahmen zeigen degenerative Veränderungen mit Gelenkspaltverengung, Osteophyten und subchondralen Zysten. Eine Chondrokalzinose in Hand- und Kniegelenken kann ebenso häufig beobachtet werden [13]. In der großen multizentrischen UK Biobank Study wurde gezeigt, dass männliche p.C282Y-Homozygote (n = 1294) eine erhöhte Inzidenz von Arthrose, Hüft-Endoprothesen, Knie-Endoprothesen sowie Sprung- und Schulterprothesen aufwiesen, verglichen mit Männern ohne HFE-Mutationen [11]. Männliche p.C282Y-Homozygote zeigten zudem eine erhöhte Inzidenz von Oberschenkelfrakturen und Osteoporose, wobei Letzteres auf diejenigen beschränkt war, die eine Diagnose von Leberfibrose/-zirrhose hatten. Weibliche p.C282Y-Homozygote hatten lediglich eine erhöhte Inzidenz arthrotischer Veränderungen [11].

Im Jahr 2021 kam der internationale Workshop des NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) zu dem Schluss, dass ein quantitativer, nicht invasiver, sicherer und genauer Ansatz zur Bewertung der Eisenspeicherung im Körper erforderlich ist, um die Diagnose und Behandlung von Patienten mit Eisenüberladung zu verbessern. Die Quantifizierung der Organ-Eisenüberladung ist von großer klinischer Bedeutung, da die Gesamtkonzentration des Körper- bzw. Organeisens der ausschlaggebende Parameter für die Prognose ist [14]. Darüber hinaus spielt die MTR-Untersuchung als nicht invasive Methode eine große Rolle zur quantitativen Bestimmung des Gewebeeisens, insbesondere in Leber, Herz und Gehirn [15]. Bei gleichzeitigem moderaten Alkoholkonsum liegt zudem ein erhöhtes Risiko für HCC- und Leberzirrhose vor. Laut EASL-Leitlinie ist die Durchführung einer Leberbiopsie nicht immer erforderlich, da der Grad der Fibrose auch nicht invasiv bestimmt werden kann [1].

Die Aderlass-Therapie (Phlebotomie) wird seit mehr als 60 Jahren angewendet und stellt die Standardbehandlung für Patienten

mit Hämochromatose dar. Aderlass-Therapie verringert sowohl die Häufigkeit der Morbidität als auch der Mortalität [9]. Ein weiterer Bestandteil, der aber stark einer Aderlass-Therapie untergeordnet ist, ist zudem die Ernährungsanpassung. Falls Aderlässe aufgrund schlechter Venenzustände medizinisch kontraindiziert sind oder ihre Wirksamkeit nicht ausreicht, könnte alternativ eine Erythrozytapherese in spezialisierten Zentren in Betracht gezogen werden. Als Second-Line-Option könnte auch eine Therapie mit Eisenchelatoren erfolgen [1].

Obwohl sich die meisten anderen Organmanifestationen während der Phlebotomie zurückbilden, bleiben oft die muskuloskelettalen Symptome bestehen oder sind sogar progredient [9]. Nachdem die Organmanifestationen heute weitgehend kontrolliert werden können, tritt das Management der Gelenkerkrankung in den Vordergrund. Es ist zu mutmaßen, dass sich dieser Patient der Arthrodesese des Sprunggelenkes aufgrund der Grunderkrankung unterziehen musste.

## Fazit für die Praxis

- Bei unklaren Arthralgien/Oligoarthritis, führend mit symmetrischem Befall der MCP- Gelenke II und III und/oder der Tarsometatarsal-Gelenke, sollte an das Vorliegen einer Hämochromatose gedacht werden.
- Bei der Verdachtsdiagnose einer Hämochromatose wäre initial die Bestimmung der Eisenspeicherparameter bzw. der Ferritin-, Eisen- und Transferrin-Sättigung ausreichend.
- Eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit trägt zur Früherkennung und zur Vorbeugung der Folgeschäden an den Gelenken, der Leber und weiteren Organsystemen bei.

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol* 2022; 77: 479–502. doi:10.1016/j.jhep.2022.03.033
- [2] Carroll GJ, Bredahl WH, Bulsara MK et al. Hereditary hemochromatosis is characterized by a clinically definable arthropathy that correlates with iron load. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 286–294. doi:10.1002/art.30094
- [3] Hollerer I, Bachmann A, Muckenthaler MU. Pathophysiological consequences and benefits of HFE mutations: 20 years of research. *Haematologica* 2017; 102: 809–817. doi:10.3324/haematol.2016.160432
- [4] Ogouma-Aworet L, Rabes JP, de Mazancourt P. A Simple RFLP-Based Method for HFE Gene Multiplex Amplification and Determination of Hereditary Hemochromatosis-Causing Mutation C282Y and H63D Variant with Highly Sensitive Determination of Contamination. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 9396318. doi:10.1155/2020/9396318
- [5] Adams PC, Jeffrey G, Ryan J. Haemochromatosis. *Lancet* 2023; 401: 1811–1821. doi:10.1016/S0140-6736(23)00287-8
- [6] Girelli D, Busti F, Brissot P et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood* 2022; 139: 3018–3029. doi:10.1182/blood.2021011338

- [7] Krauer P, Maire R, Hofer HO et al. Arthropathy in hemochromatosis. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1993; 82: 1413–1419
- [8] Carroll GJ. Primary osteoarthritis in the ankle joint is associated with finger metacarpophalangeal osteoarthritis and the H63D mutation in the HFE gene: evidence for a hemochromatosis-like polyarticular osteoarthritis phenotype. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 109–113. doi:10.1097/01.rhu.0000221800.77223.d6
- [9] Husar-Memmer E, Stadlmayr A, Datz C et al. HFE-related hemochromatosis: an update for the rheumatologist. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16: 393. doi:10.1007/s11926-013-0393-4
- [10] Fitzsimons EJ, Cullis JO, Thomas DW et al. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). *Br J Haematol* 2018; 181: 293–303. doi:10.1111/bjh.15164
- [11] Banfield LR, Knapp KM, Pilling LC et al. Hemochromatosis Genetic Variants and Musculoskeletal Outcomes: 11.5-Year Follow-Up in the UK Biobank Cohort Study. *JBMR Plus* 2023; 7: e10794. doi:10.1002/jbm4.10794
- [12] Keyßer G. Die Arthropathie bei hereditärer Hämochromatose. Eine wichtige Differenzialdiagnose zu entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen. *Aktuelle Rheumatologie* 2018; 43: 231–234. doi:10.1055/s-0043-120991
- [13] Mitton-Fitzgerald E, Gohr CM, Williams CM et al. Identification of Common Pathogenic Pathways Involved in Hemochromatosis Arthritis and Calcium Pyrophosphate Deposition Disease: a Review. *Curr Rheumatol Rep* 2022; 24: 40–45. doi:10.1007/s11926-022-01054-w
- [14] Schönnagel BP, Fischer R, Nielsen P et al. Eisenquantifizierung mittels MRT bei Eisenüberladung. *Rofo* 2013; 185: 621–627. doi:10.1055/s-0032-1330721
- [15] d'Assignies G, Paisant A, Bardou-Jacquet E et al. Non-invasive measurement of liver iron concentration using 3-Tesla magnetic resonance imaging: validation against biopsy. *Eur Radiol* 2018; 28: 2022–2030. doi:10.1007/s00330-017-5106-3

# Ethische Dimensionen extrakorporaler Herz-Kreislauf-Unterstützungstherapien

Jochen Dutzmann

Die Implantation extrakorporaler Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme (ECLS) ist eine lebenserhaltende Maßnahme bei schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Evidenz ist allerdings oft unzulänglich und die Implantation erfolgt nicht selten unter Zeitdruck und zwangsläufig ohne patientenseitige Zustimmung. Insbesondere deswegen sind die explizite Festlegung klarer Therapieziele und deren kontinuierliche Überprüfung unabdingbar.

## Hintergrund

Angesichts der häufig lückenhaften Evidenz und der von Außenstehenden und teilweise auch Beteiligten als dramatisch wahrgenommenen Implantationssituationen, in denen die ECLS-Therapie als „letzter Ausweg“ erscheint und eine initiale patientenseitige Zustimmung kaum möglich ist, sind die medizinethischen Herausforderungen und psychischen Belastungen für Patienten, Zugehörige und das multiprofessionelle Behandlungsteam besonders groß. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK), die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) und die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie (DGAI) geben in einem kürzlich veröffentlichten Konsensuspapier Hilfestellung zum angemessenen Umgang mit dieser Therapieform im klinischen Alltag, die hier kurz dargestellt werden soll [1].

## Medizinethische Grundlagen

### Merke

**Aus medizinethischer Perspektive besteht bei jeder Therapie – so auch bei extrakorporalen Unterstützungsverfahren – die Notwendigkeit einer klaren Formulierung des Therapieziels vor Therapiebeginn.**

Das Therapieziel und die zu seiner Erreichung geplanten Maßnahmen rechtfertigen sich durch eine medizinische Indikation einerseits und die informierte Zustimmung des Patienten andererseits (sogenanntes „Zwei-Säulen-Modell“) [2]. Medizinethische Aspekte der distributiven Gerechtigkeit spielen im klinischen Alltag erfahrungsgemäß eine eher untergeordnete Rolle. Zwar sieht § 12 SGB V vor, dass jede Therapie auch wirtschaftlich sein muss, die Autoren des Konsensuspapiers verzichten jedoch zugunsten einer möglichst handhabbaren Unterstützung in der intensivmedizinischen Praxis auf eine vertiefende Diskussion dieser Dimension.

Wesentliches Element jeder systematischen **Indikationsstellung** ist die Evidenz. Die Evidenzbasis für den Einsatz von ECLS ist jedoch schwach: In mehreren aktuellen Arbeiten zeigte sich kein Überlebensvorteil bei infarktbedingtem kardiogenem Schock, bei der extrakorporalen Reanimation fehlen aufgrund der Heterogenität der Patientengruppen qualitativ hochwertige Studien nahezu gänzlich [3, 4]. Die Indikationsstellung bei ECLS-Therapien beruht daher nicht selten ausschließlich auf der subjektiven Einschätzung des behandelnden Arztes oder Teams. Gleichzeitig ist aufgrund der Akuität der Implantationssituation eine **informierte Zustimmung des Patienten** in der Regel nicht, und auch eine Stellvertreterzustimmung nur ausnahmsweise möglich. Für die Feststellung des mutmaßlichen Patientenwillens fehlen häufig Informationen über den Patienten oder Möglichkeiten, diese durch die Befragung Angehöriger einzuholen. Die Therapie wird daher in vielen Fällen „in dubio pro vita“ begonnen.

## Rechtliches

### Indikation

Zunächst muss der behandelnde Arzt mit Rücksicht auf „den Gesamtzustand und die Prognose des Patienten“ (§ 1828 Abs. 1 S. 1 BGB) die Indikation für die ECLS-Therapie stellen [5]. Weil die Evidenzlage für ECLS schwach ist, erhöht dies die Sorgfaltspflicht, um frühzeitig zu erkennen, ob die Therapie aussichtslos ist oder dem Patienten möglicherweise schadet. Ist die Indikation „zweifelhaft“, besteht gegenüber dem Patienten bzw. seiner Stellvertretung Kommunikations- und Klärungsbedarf [6, 7].

### Patientenwille und Stellvertreter

Der Einsatz von ECLS-Systemen stellt eine besonders invasive Maßnahme dar und birgt ein erhöhtes Risiko für Komplikationen, die das Patientenrecht auf ein selbstbestimmtes Sterben tangieren [8, 9]. Die Therapie muss – wie jede Therapie – vom (mutmaßlichen) Willen des indi-

viduellen Patienten gedeckt sein. Falls der Patient nicht mehr selbst rechtswirksam einwilligen kann, müssen die in Betracht kommenden Stellvertreter (in folgender Reihenfolge) zustimmen [10]. Sie sind dabei an den mutmaßlichen Patientenwillen auf Grund konkret-individueller Anhaltspunkte gebunden (§§ 1821 Abs. 4, 1827 Abs. 2 S. 2 und 3 BGB) und müssen ihrer Einschätzung eine Patientenverfügung (sofern vorhanden) zugrunde legen:

- der Vorsorgebevollmächtigte (§§ 1820, 1827 Abs. 6, 1828 Abs. 3, 1829 Abs. 5 BGB)
- der gerichtlich bestellte Betreuer (§§ 1814 ff., 1828 Abs. 1, 1829 Abs. 4, BGB)
- der Ehegatte oder eingetragene Lebenspartner (mit einer ärztlichen Pflicht zur Prüfung und Bescheinigung der Voraussetzungen nach § 1358 BGB [11]).

In dringenden Fällen, in denen keine bevollmächtigte Person greifbar ist, wird die Entscheidung im Sinne des Patienten vom behandelnden Team getroffen. Wenn akute Entscheidungen unter Zeitdruck getroffen werden müssen, gilt die Devise „in dubio pro vita“ [12].

## Ethik und ECLS

### Merke

**Wie jede andere (intensiv-)medizinische Maßnahme muss auch eine ECLS-Therapie während des weiteren Behandlungsverlaufs regelmäßig auf ihre Indikation und den mutmaßlichen Willen des Patienten hin überprüft und reevaluiert werden [13].**

Angesichts der geschilderten Herausforderungen, die häufig zum Zeitpunkt der Implantation bestehen, kommen der Überprüfung der Indikation und der Evaluation des Patientenwillens ein noch höherer Stellenwert zu.

Eine ECLS-Therapie ist stets eine Überbrückungstherapie, sei es zur Wiederherstellung der Organfunktion („bridge-to-recovery“), zur Durchführung einer Herztransplantation („bridge-to-transplant“) oder zu einer dauerhaften Unterstützung – wie der Implantation eines Herz-Unterstützungssystems (ventricular assist device, VAD; „bridge-to-VAD“) [14]. Die Therapie kann auch dazu dienen, Zeit bis zur endgültigen Festlegung des Therapieziels zu gewinnen („bridge-to-decision“). Im weiteren Verlauf kann eine einmal begonnene ECLS nach einer Entscheidung zur Änderung des Therapieziels befristet weitergeführt werden („bridge-to-destination“), etwa, um Angehörigen die Möglichkeit zu geben, Abschied zu nehmen. Grundsätzlich sollte bereits vor der Implantation das Therapieziel interdisziplinär und im Team evaluiert und dokumentiert werden. Im Rahmen einer „Bridge-to-decision“-Strategie muss das unmittelbare Vorgehen definiert werden [14].

Eine ECLS-Therapie verliert ihren Sinn, wenn das durch die Überbrückung angestrebte übergeordnete Therapie-

ziel nicht mehr erreichbar ist oder vom Patienten nicht mehr gewünscht wird („bridge-to-nowhere“). In diesem Fall muss die ECLS-Therapie beendet werden, wenngleich die Entscheidung hierzu in der klinischen Praxis fatalerweise häufig nicht diskutiert und getroffen wird [15].

## Zeitlich begrenzter Therapieversuch

In Fällen einer notfallmäßigen ECLS-Implantation im kardiogenen Schock oder während einer Reanimation lässt sich die Prognose oft nicht sofort abschätzen. Hier kann ein „time-limited trial“ (TLT) als Entscheidungshilfe dienen. Bei einem TLT wird die Therapie zunächst begonnen oder weitergeführt, um ihren Erfolg zu prüfen [16]. Es handelt sich damit um eine „Bridge-to-decision“-Strategie.

### Dauer und Zielkriterien

Ein TLT bei Entscheidungsunsicherheit muss ein klares Therapieziel verfolgen, das mit einer realistischen Chance erreichbar erscheint. Zeitraum und Kriterien für einen Behandlungserfolg oder -misserfolg müssen zuvor festgelegt werden. Für die Dauer sollte ein Zeitraum gewählt werden, der unter Fortsetzung der ECLS-Therapie dem erfahrungsgemäß erforderlichen Zeitraum bis zu einer erwartbaren Verbesserung entspricht. Üblicherweise werden dafür einige Tage angenommen. Erfolgskriterien sollen patientenindividuell und überprüfbar sein. Scores oder einzelne Parameter sind hier im Regelfall nicht hilfreich, da sie kein patientenindividuelles Outcome abbilden.

### Tägliche Reevaluation

Zeigt sich im Rahmen der täglichen Reevaluation eine klinische Verbesserung der Erkrankung, wird eine Fortführung der Therapie mit dem bisherigen Therapieziel festgelegt. Zeigt sich eine deutliche klinische Verschlechterung während des laufenden TLT, erfolgt eine Therapieziel-Änderung, gegebenenfalls auch vor Ende des vereinbarten Zeitraums. Zeigt sich bis zum Ende des vereinbarten Zeitraums keine Verbesserung nach den zuvor bestimmten Kriterien oder eine klinische Verschlechterung, erfolgt gemäß der Vereinbarung eine Therapieziel-Änderung; i. d. R. mit Beendigung der ECLS-Therapie.

## Psychische Belastungen des Behandlungsteams und der Angehörigen

### Merke

**Die Fortführung kann ebenso wie die Beendigung einer ECLS-Therapie sowohl für das Behandlungsteam als auch für die Angehörigen moralisch und psychisch belastend sein.**

Prognostische Unsicherheit, unklare Therapieziele („bridge-to-nowhere“) und Komplikationen – wie ECLS-

assoziierte Bein-Ischämien oder Infektionen – erhöhen diese Belastung [17]. Eine strukturierte und transparente Kommunikation im Team und mit den Angehörigen ist entscheidend, setzt jedoch die entsprechenden personellen und zeitlichen Ressourcen voraus. In kritischen Situationen kann die Einbindung von Ethikkomitees oder psychosozialen Unterstützungsdiensten hilfreich sein [18].

Besonders in emotional belastenden Situationen, wie der Entscheidung zur Beendigung der ECLS-Therapie, sollte der Fokus auf der Sterbebegleitung und den Bedürfnissen des Patienten liegen. Angehörige müssen einfühlsam einbezogen werden, um sicherzustellen, dass die physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnisse des Patienten berücksichtigt werden. Wenn palliative Maßnahmen zur Linderung von Symptomen wie Luftnot oder Schmerzen erforderlich sind, sollte eine palliativmedizinische Betreuung hinzugezogen werden [19].

## Vorschläge zum ethischen Umgang mit ECLS im klinischen Alltag

Neben grundsätzlichen Instrumenten, die helfen, Übersorgungen im (intensiv-)medizinischen Alltag zu vermeiden, – Instrumente wie dem Akronym „TRIKK“ zur täglichen Reevaluation von Therapiezielen, geplanten und laufenden diagnostischen sowie therapeutischen Maßnahmen und der Zustimmung des Patienten [20] – kann eine strukturierte, interdisziplinäre und interprofessionelle ECLS-Visite sinnvoll sein, so, wie sie im Konsensuspapier der Fachgesellschaften vorgeschlagen wird [1]. Diese kann abhängig von der Klinik- und Stationsstruktur sowie der Verfügbarkeit der Teilnehmenden und unabhängig von der täglichen Visite – oder integriert in diese – stattfinden. Alle an der Behandlung beteiligten Professionen (Ärzte, Pflegepersonal, Kardiotechniker) und Disziplinen (i. d. R. Kardiologie, Herzchirurgie und Anästhesie) sollten in die Entscheidungsfindung einbezogen werden.

Eine strukturierte Dokumentation, die sich am „Zwei-Säulen-Modell“ orientiert, kann den Prozess unterstützen. Von den Fachgesellschaften wird hierzu ein Visitenverlaufsbogen vorgeschlagen [1]: Zunächst wird ein erreichbares Therapieziel festgelegt und dokumentiert, zu dessen Erreichung die ECLS als Überbrückungsstrategie dient („bridge-to-?“). Die Erreichbarkeit des Therapieziels wird unter Berücksichtigung prognosebeeinflussender Komplikationen (z. B. Blutungen, Bein-Ischämien, systemische Infektionen) regelmäßig reevaluiert, und ebenso regelmäßig wird dokumentiert, ob das Therapieziel aus gesamtprognostischer Sicht weiterhin erreichbar erscheint. Außerdem werden das Vorhandensein einer juristischen Stellvertretung, ebenso wie das Vorhandensein und die Anwendbarkeit einer möglichen Patientenverfügung abgefragt und dokumentiert. Es wird vermerkt,

inwiefern und mit wem weitere Gespräche zur fortlaufenden Feststellung eines Fortbestehens der patientenseitigen Zustimmung erfolgen. Abschließend werden die an der Visite teilnehmenden Disziplinen und Professionen dokumentiert, mitsamt einer Beurteilung, ob die ECLS-Therapie fortgeführt wird oder nicht.

### FAZIT

Eine ECLS-Therapie erfordert nicht nur eine fundierte Indikationsstellung, sondern auch eine kontinuierliche Reevaluation der laufenden Therapieziele. Regelmäßige interdisziplinäre ECLS-Visiten ermöglichen es, die Zielerreichung, Belastungen und Komplikationen der ECLS-Therapie sowie die fortbestehende Zustimmung des Patienten systematisch zu überprüfen. Erforderlich ist überdies eine transparente Kommunikation innerhalb des Behandlungsteams und mit den Angehörigen. So können medizinisch und ethisch fundierte Entscheidungen, die im Einklang mit dem Patientenwillen stehen, gelingen.

### KERNAUSSAGEN

- Die Implantation von ECLS erfolgt oft unter Zeitdruck, ohne valide Prognoseabschätzung und ohne Zustimmung des Patienten, was besondere medizinethische Herausforderungen mit sich bringt.
- Die Evidenz für den Einsatz von ECLS ist insgesamt lückenhaft, besonders bei kardiogenem Schock und Reanimation. Aufgrund der Dringlichkeit der Situationen stützen sich Entscheidungen häufig auf die subjektive Einschätzung des Behandlungsteams.
- Therapieziele („bridge-to-?“) müssen formuliert und ihre Erreichbarkeit regelmäßig überprüft werden, insbesondere auch im Hinblick auf eine fortwährende patientenseitige Zustimmung.
- ECLS-Therapien führen oft zu erheblichen psychischen Belastungen für Patienten, Angehörige und das Behandlungsteam, insbesondere aufgrund der prognostischen Unsicherheit und der ethischen Herausforderungen bei Therapie-Entscheidungen.
- Eine strukturierte, interdisziplinäre Zusammenarbeit und regelmäßige Visiten sind wichtig, um die Therapieziele zu überprüfen, ethisch fundierte Entscheidungen zu treffen und die Belastungen für alle Beteiligten zu minimieren. Der Prozess sollte angemessen dokumentiert werden.

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Autorinnen/Autoren



### Dr. med. Jochen Dutzmann

Jahrgang 1986. 2007-2013 Studium der Humanmedizin an der JLU Gießen, in Denver, Boston und Basel. 2014-2018 Weiterbildung zum Internisten und Notfallmediziner an der Medizinischen Hochschule Hannover. Seit 2019 Oberarzt am Universitätsklinikum Halle (Saale) mit Weiterbildung zum Palliativ- und Intensivmediziner und Kardiologen. Seit 2024 Niederlassung in Hannover. Sprecher der Sektion Ethik der DIVI und der Projektgruppe Ethik in der Kardiologie der DGK.

## Korrespondenzadresse

### Dr. med. Jochen Dutzmann

Universitätsklinik und Universitätspoliklinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin  
Ernst-Grube-Str. 40  
06120 Halle (Saale)  
Deutschland  
jochen.dutzmann@uk-halle.de

## Literatur

- [1] Dutzmann J, Grahn H, Boeken U et al. Ethische Aspekte im Rahmen von extrakorporalen Herz-Kreislauf-Unterstützungssystemen (ECLS): Konsensuspapier der DGK, DGTHG und DGAI. *Die Kardiologie* 2024; 18: 353–364. doi:10.1007/s12181-024-00703-x
- [2] Neitzke G. Unterscheidung zwischen medizinischer und ärztlicher Indikation. Eine ethische Analyse der Indikationsstellung. In: Charbonnier R, Dörner K, Simon S, Eds.; *Medizinische Indikation und Patientenwille. Behandlungsentscheidungen in der Intensivmedizin und am Lebensende* Stuttgart: Schattauer; 2008: 53–66
- [3] Abrams D, MacLaren G, Lorusso R et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in adults: evidence and implications. *Intensive Care Med* 2022; 48: 1–15. doi:10.1007/s00134-021-06514-y
- [4] Zeymer U, Freund A, Hochadel M et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in patients with infarct-related cardiogenic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2023; 402: 1338–1346. doi:10.1016/S0140-6736(23)01607-0
- [5] Bundesgerichtshof. Beschluss v. 17.3.2003 – XII ZB 2/03 – BGHZ 154. 205
- [6] OLG München. Urteil v. 21.12.2017 – 1 U 454/17. *MedR* 2018; 36: 317–326
- [7] LG München I. Urteil v. 18.1.2017 – 9 O 5246/14. *MedR* 2017; 35: 889–892
- [8] Bundesverwaltungsgericht. Urteil v. 2.3.2017 – 3 C 19/15 – BVerwGE 158, 142
- [9] Bundesverfassungsgericht. Urteil v. 26.2.2020 – 2 BvR 2347/15 – BVerfGE 153, 182
- [10] Duttge G. Vorsorgeplanung am Lebensende aus juristischer Sicht. *Dtsch Med Wochenschr* 2023; 148: 1347–1351. doi:10.1055/a-1822-4939
- [11] Dutzmann J, Michalsen A, Duttge G et al. Ehegattennotvertretungsrecht. *Dtsch Med Wochenschr* 2023; 148: 499–502. doi:10.1055/a-2017-0878
- [12] Kammergericht Berlin. Urteil v. 20.2.2023 – 10 U 105/22. *MedR* 2023; 41: 830–833
- [13] Boeken U, Assmann A, Beckmann A et al. Extracorporeal Circulation (ECLS/ECMO) for Cardio-circulatory Failure-Summary of the S3 Guideline. *Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 69: 483–489. doi:10.1055/s-0041-1735464
- [14] Enumah ZO, Carrese J, Choi CW. The Ethics of Extracorporeal Membrane Oxygenation: Revisiting the Principles of Clinical Bioethics. *Ann Thorac Surg* 2021; 112: 61–66. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.08.045
- [15] Piscitello GM, Bermea RS, Stokes JW et al. Clinician Ethical Perspectives on Extracorporeal Membrane Oxygenation in Practice. *Am J Hosp Palliat Care* 2022; 39: 659–666. doi:10.1177/10499091211041079
- [16] Jöbges S, Seidlein A-H, Knochel K et al. Zeitlich begrenzter Therapieversuch („time-limited trial“, TLT) auf der Intensivstation. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2024; 1–5. doi:10.1007/s00063-024-01112-4
- [17] Wirpsa MJ, Carabini LM, Neely KJ et al. Mitigating ethical conflict and moral distress in the care of patients on ECMO: impact of an automatic ethics consultation protocol. *J Med Ethics* 2021; 47: e63. doi:10.1136/medethics-2020-106881
- [18] White DB, Angus DC, Shields A-M et al. A Randomized Trial of a Family-Support Intervention in Intensive Care Units. *N Engl J Med* 2018; 378: 2365–2375. doi:10.1056/NEJMoa1802637
- [19] Michels G, John S, Janssens U et al. Palliativmedizinische Aspekte in der klinischen Akut- und Notfallmedizin sowie Intensivmedizin. *Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2023; 1–25. doi:10.1007/S00063-023-01016-9
- [20] Michalsen A, Neitzke G, Dutzmann J et al. Überversorgung in der Intensivmedizin: erkennen, benennen, vermeiden. Positionspapier der Sektion Ethik der DIVI und der Sektion Ethik der DGII. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2021; 116: 281–294. doi:10.1007/S00063-021-00794-4/FIGURES/2

## Bibliografie

*Dtsch Med Wochenschr* 2025; 150: 106–109

DOI 10.1055/a-2363-3977

ISSN 0012-0472

© 2025. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50,  
70469 Stuttgart, Germany

## Zyanose als Leitsymptom



Der Begriff „Zyanose“ beschreibt die Blaufärbung der Haut und/oder Schleimhäute. Die Blaufärbung entsteht durch das desoxygenierte, d. h. sauerstoffarme Hämoglobin im Blut. Der erhobene klinische Befund einer Zyanose kann unterschiedliche Ursachen haben. Aufgrund der multifaktoriellen Genese der Zyanose ist die genaue und ausführliche Anamnese der Patienten mit Zyanose von größter Bedeutung und bietet die relevanten Hinweise für die weitere Diagnostik und Therapie. Es kann eine interdisziplinäre Abklärung notwendig sein. Ähnlich wie die Diagnostik ist auch die Therapie multifaktoriell und abhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Eine neu aufgetretene und in ihrer Genese nicht abgeklärte Zyanose stellt zunächst einen bedrohlichen Befund dar, der einer raschen Diagnostik und Therapie der Ursachen bedarf.

Der klinische Befund „Zyanose“ beschreibt die Blaufärbung der Haut und/oder Schleimhäute. Neben der Haut und den Schleimhäuten tritt eine Zyanose auch an den Lippen, den Wangen und den Akren auf [1].

Zyanose ist keine Erkrankung, sondern ein klinischer Befund, weswegen man nur schwer eine Aussage bezüglich der Epidemiologie treffen kann. Häufig tritt sie beispielsweise im Rahmen leichter Unterkühlungen auf; darüber hinaus hängt die Häufigkeit des Auftretens einer Zyanose allerdings von der Grunderkrankung ab. Jährlich kommen z. B. 0,12% aller Neugeborenen mit einem schweren Herzfehler auf die Welt, welcher mit einer Zyanose assoziiert ist. Bei Erwachsenen hingegen ist die Zyanose meist Ausdruck einer chronischen, fortgeschrittenen Grunderkrankung oder tritt intermittierend im Rahmen von Dekompensationen auf. Im Erwachsenenalter ist Zyanose ein häufig erhobener klinischer Befund: sowohl unter ambulanten Bedingungen als auch im Rahmen des intensivmedizinischen Settings. Bei ange-

borenen Herzfehlern des Neugeborenen tritt die Zyanose in den ersten Lebenstagen auf. Bei erwachsenen Patienten steigt die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung der Zyanose mit dem Alter, da die Prävalenz zugrunde liegender Erkrankungen ebenfalls im Alter zunimmt.

Beide Geschlechter leiden gleich häufig an einer Zyanose, aber die Prävalenz verschiedener Ursachen der Zyanose ist in Abhängigkeit vom Geschlecht unterschiedlich. Beispielsweise tritt die Lungenarterienembolie als Ursache der Zyanose bei Männern häufiger als bei Frauen auf, andererseits präsentieren sich Frauen häufiger mit Zyanose aufgrund kardialer Dekompensationen bei diastolischer Herzinsuffizienz.

Prädisponierende Faktoren sind:

- kindlicher Herzfehler
- kardiale oder pulmonale Vorerkrankung
- Tumorerkrankung
- rheumatologische Erkrankung
- Rauchen
- nitrathaltige Medikamente

### Ätiologie und Pathogenese

Die Zyanose lässt sich auf das desoxygenierte, d. h. sauerstoffarme Hämoglobin im Blut zurückführen. Die Desoxygenierung des Hämoglobins kann entweder durch einen Sauerstoffmangel zustandekommen oder aber durch eine Veränderung des Hämoglobins, welches dann nicht mehr als Sauerstoffträger fungieren kann (Methämoglobinämie, Sulfhämoglobinämie). Der Sauerstoffmangel ist meist Folge einer pulmonalen oder einer kardialen Erkrankung, woraufhin entweder die Oxygenierung oder die Perfusion beeinträchtigt ist.

Die Veränderung des Hämoglobins kommt meist durch eine Intoxikation (akzidentiell durch Medikamente oder in suizidaler Absicht) zustande, wobei 2-wertiges Eisen durch 3-wertiges Eisen ersetzt wird, was keinen Sauerstoff binden kann. Um eine

Zyanose erkennen zu können, sollte das desoxygenierte Hämoglobin bei mindestens 5 g/dl liegen: Somit entwickeln Patienten mit einer Anämie eine Zyanose erst bei noch schwerer ausgeprägter Hypoxämie als Patienten mit normalem Hämoglobin.

Ein besonderer Symptomenkomplex, der mit dem Auftreten einer Zyanose einhergeht, ist das sogenannte Raynaud-Syndrom, dem pathogenetisch Vasospasmen zugrunde liegen. Es ist durch Schmerzen und mindestens einen Farbwechsel der Haut von Weiß (Ischämie) über Blau (Zyanose) zu Rot (Hyperämie) gekennzeichnet, wobei die Hyperämie oft fehlt.

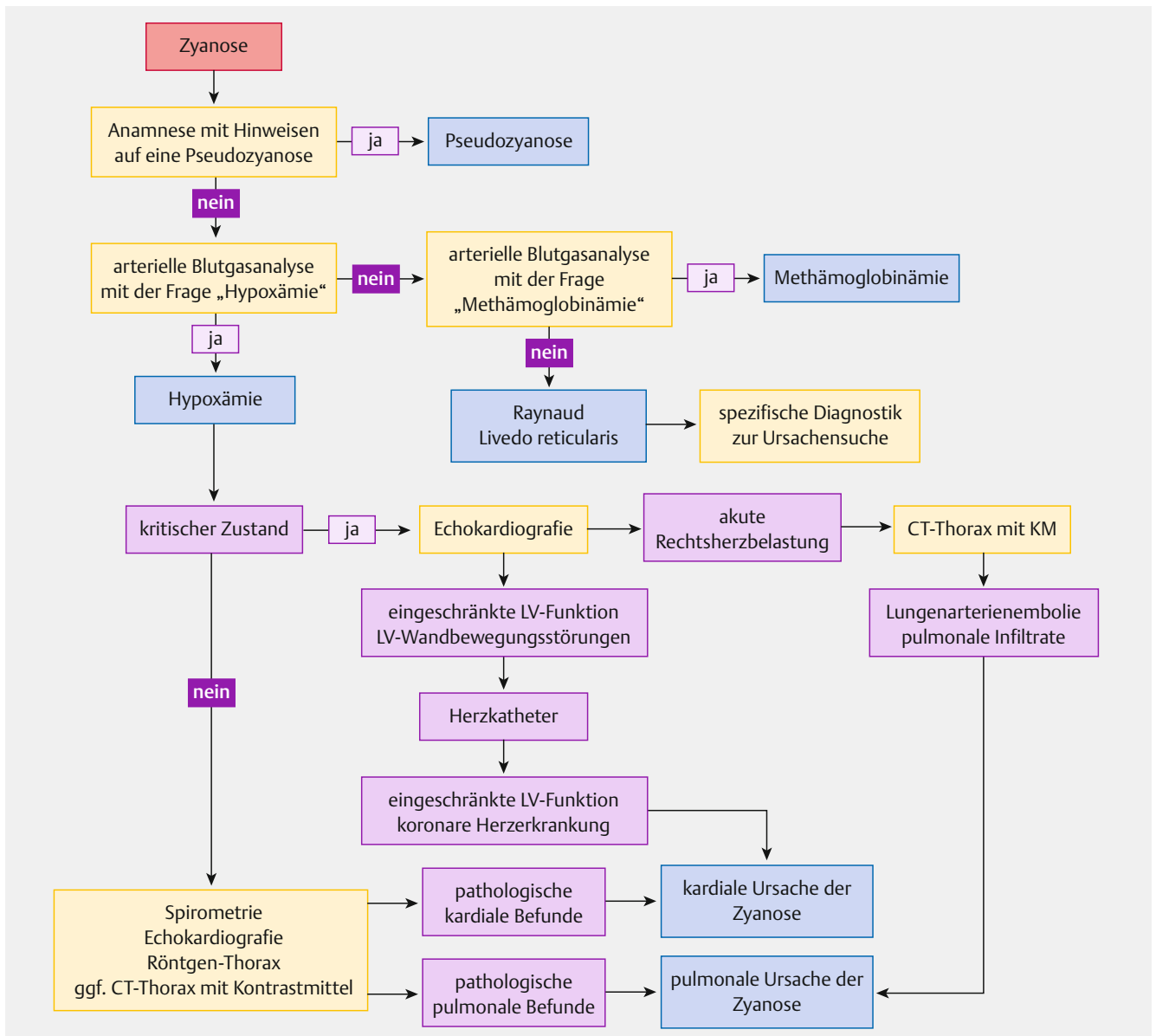
### Klassifikation und Risikostratifizierung

Die Zyanose wird eingeteilt in die echte Zyanose und die Pseudozyanose.

Bei der **echten Zyanose** unterscheidet man eine zentrale und eine periphere Zyanose:

- Eine zentrale Zyanose entsteht durch die verminderte Oxygenierung des Bluts und ist entweder kardial oder pulmonal bedingt.
- Die periphere Zyanose kommt durch übermäßige Ausschöpfung des Sauerstoffs in der Peripherie zustande, weswegen einzelne Extremitäten oder einzelne Hautbereiche blau aussehen.
  - Akrozyanose
  - Das Raynaud-Syndrom ist eine spezielle Unterart der peripheren Zyanose.
- Zentrale und periphere Zyanose können auch kombiniert auftreten.

Eine **Pseudozyanose** tritt dann auf, wenn exogene Pigmente sich in der Haut ablagern und es zu einer Blaufärbung der Haut kommt.



► **Abb. 1** Diagnostischer Algorithmus bei Zyanose.

## Symptomatik

Eine Zyanose kann je nach Ursache mit Luftnot oder Schmerzen verbunden sein.

## Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen bei Patienten mit Zyanose hängt sehr stark von der erhobenen Anamnese und der durchgeführten arteriellen Blutgasanalyse ab. Bestimmte Untersuchungsschritte sollten jedoch standardisiert bei jedem Patienten durchgeführt werden. ► **Abb. 1** gibt die

Reihenfolge der diagnostischen Schritte bei Zyanose wieder.

Die Anamnese beinhaltet:

- zeitliches Auftreten
- Auftreten in Abhängigkeit von Witterungsverhältnissen
- Abhängigkeit von der Belastung
- Begleitsymptome: Husten, Zeichen eines Infekts, thorakale Schmerzen, Ödeme, Gewichtsschwankungen, B-Symptomatik
- Vorerkrankungen
- Vormedikation

## Körperliche Untersuchung

- Erheben der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, periphere Sättigung, Temperatur, Atemfrequenz)
- Inspektion der Zunge und der Lippen mit der Frage nach Zyanose
- Inspektion der Finger mit der Frage nach Zyanose und ggf. Trommelschlegelfinger
- Inspektion der Füße mit der Frage nach Zyanose
- Inspektion des gesamten Integuments, vor allem bei kritisch kranken Patienten
- Prüfung auf eine Halsvenenstauung

- Auskultation und Perkussion der Lunge mit der Frage nach Rasselgeräuschen, Obstruktion, Pneumothorax oder Pleuraerguss
- Auskultation des Herzens mit der Frage nach Vitien
- Untersuchung des Abdomens mit der Frage nach Aszites
- Prüfung des Vorhandenseins von Beinödemen oder generalisierter Anasarka

## Labor

- Blutgasanalyse, ggf. mit Methämoglobin-Bestimmung
- CK, Troponin und NT-proBNP oder BNP bei Verdacht auf kardiogenen Schock oder dekompensierte Herzinsuffizienz
- Hämoglobin bei Verdacht auf Anämie
- CRP, Leukozyten bei Verdacht auf ein Infektgeschehen
- D-Dimere bei Verdacht auf eine Lungenarterienembolie
- spezifische Serologie bei Frage nach diversen Autoimmunerkrankungen bei peripherer Zyanose oder rezidivierend auftretendem Raynaud-Syndrom

## Bildgebende Diagnostik

### Sonografie der Lunge:

- Zeichen des Lungenödems/der kardialen Dekompensation (Stichpunkte: übermäßige „B-Linien“, Pleuraerguss)
- Zeichen der Pneumonie (Stichpunkte: pleuranahe Verdichtungen, „B-Linien“, parapneumonische Pleuraergüsse)

### Sonografie des Abdomens:

- Nieren: Nierenaufstau, Zeichen einer chronischen Nierenschädigung
- Lebervenen: Stau der Lebervenen und der Vena cava

### Echokardiografie:

- transthorakale Echokardiografie mit der Frage nach Maßen, rechtsventrikulärer und linksventrikulärer Pumpfunktion, diastolischer Funktion, Klappenvitien, angeborenen Malformationen
- transösophageale Echokardiografie – ergänzend bei Verdacht auf ein Shuntvitium und zur Quantifizierung der Klappenvitien

### Röntgen

- Röntgen-Thorax (möglichst) in 2 Ebenen mit der Frage nach Raumforderun-

► **Tab. 1** Differenzialdiagnosen einer echten Zyanose.

Ursache	Differenzialdiagnose
kardial	Lungenödem
	kardiogener Schock
	kongenitale Vitien
vaskulär (Akrozyanose)	Raynaud-Syndrom
	Endangiitis obliterans
	tiefe Beinvenenthrombose
pulmonal	Pneumonie
	Lungenarterienembolie
	COPD (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)
	ARDS (acute respiratory distress syndrome, akutes Atemnotsyndrom)
	Asthma bronchiale
	Atemwegsobstruktion
	primäre pulmonalarterielle Hypertonie
CTEPH (chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie)	
Methämoglobinämie	Intoxikation
	hereditär
Sonstige	kälteassoziiert, nicht pathologisch

gen, Größe des Pulmonalhilus, typischen pneumonischen Infiltraten, Größe des Herzens und Pleuraergüssen

### CT

- CT-Thorax mit oder ohne Kontrastmittel, je nach Fragestellung
- mögliche Fragestellungen: Raumforderungen, Emphysem, Lungenfibrose, Pulmonalhilus, Lymphknoten, Lungenarterienembolie, infiltrative Veränderungen, Pleuraergüsse, Pleuraempyem, Pneumothorax

### Szintigrafie

- Ventilations-/Perfusionsszintigrafie der Lunge mit der Frage nach akuter Lungenarterienembolie oder CTEPH (chronische Lungenarterienembolien)

## Instrumentelle Diagnostik

### EKG

- im Rahmen der kardiologischen Diagnostik bei Zyanose zwingend erforderlich

### Spirometrie

- im Rahmen der pneumologischen Diagnostik bei Zyanose zwingend erforderlich

### Spiroergometrie

- als hilfreiche Zusatzdiagnostik im Rahmen der Differenzierung zwischen kardialer und pulmonaler Ursachen der Zyanose
- Zudem lässt sich mit der Spiroergometrie die Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung unterschiedlicher Ursachen quantifizieren und besser erfassen.

### Herzkatheter

- mit der Frage nach dem Koronarstatus als mögliche Ursache für eine Herzinsuffizienz, den Drücken und Widerständen im kleinen und ggf. auch großen Kreislauf bzw. den Ventrikeln
- zur Quantifizierung eines Shuntvitiums und des Herzzeitvolumens

### Bronchoskopie

- mit der Frage nach einer pulmonalen Raumforderung

► **Tab. 2** Differenzialdiagnosen des Raynaud-Syndroms.

Differenzialdiagnose	Bemerkungen
Autoimmun-erkrankungen	Sklerodermie, systemischer Lupus erythematodes (SLE), Dermatomyositis, Polymyositis, Rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom
Infektionskrankheiten	Hepatitis B und Hepatitis C, Mykoplasmen
hämatonkologische Erkrankungen und Neoplasien	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), Lymphom, multiples Myelom, Polycythaemia vera, Adenokarzinom der Lunge
Umwelteinflüsse	Kälte, Vibration, Blei- und Arsen-Exposition
metabolische und endokrine Erkrankungen	Diabetes mellitus, Akromegalie, Myxödem, Phäochromozytom
Medikamente	Kontrazeptiva, Betablocker, Zytostatika, Bromocriptin, Ergotamin-Alkaloide, Cyclosporin A, Alpha-Interferon

- zur Materialgewinnung für eine weitere histologische oder zytopathologische Aufarbeitung, auch mit transbronchialer Biopsie oder bronchial-alveolärer Lavage, mitunter zur Erregerdiagnostik

### PET/PET-CT

- zur Diagnostik bei Verdacht auf eine Autoimmunerkrankung oder ein Malignom

## Differenzialdiagnosen

Mögliche Differenzialdiagnosen finden sich in ► **Tab. 1** und ► **Tab. 2**.

## Verlauf und Prognose

Verlauf und Prognose der zentralen und der peripheren Zyanose hängen von der zugrunde liegenden Erkrankung ab. Bei chronischen Erkrankungen im Erwachsenenalter, wie z. B. Herzinsuffizienz oder COPD, ist die Zyanose das Zeichen einer weit fortgeschrittenen Erkrankung und eher mit einer schlechten Prognose assoziiert. Die Prognose der Patienten mit angeborenen Herzfehlern hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert: Sie

erreichen sehr häufig das Erwachsenenalter. Dies wird durch spezialisierte Ambulanzen ermöglicht, die sich um die Nachsorge der Patienten im Kindes- und im Erwachsenenalter bemühen.

Durch die Veränderung des Hämoglobins bedingte Zyanosen sind meistens erworben, sodass das Absetzen der Substanz bzw. die Entfernung aus dem Vergiftungsbereich zur Genesung des Patienten führt. Teilweise ist auch eine intensivmedizinische Therapie notwendig, wobei der frühzeitige Therapiebeginn prognostisch entscheidend ist.

Die Prognose der Patienten mit dem Raynaud-Syndrom hängt einerseits von der Prognose der Grunderkrankung ab. Andererseits gibt es Veränderungen an Fingern und seltener Zehen, wie Nekrosen und trophische Störungen, die lokale prognosebestimmende Komplikationen mit sich bringen.

### Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Autorinnen/Autoren



**PD Dr. med. Anna Frey**  
Medizinische Klinik I,  
Uniklinikum Würzburg

**Dr. med. Nils Arne Kraus**  
Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim

## Korrespondenzadresse

**PD Dr. med. Anna Frey**  
Universitätsklinikum Würzburg Medizinische  
Klinik und Poliklinik I  
Oberdürrbacher Straße 6–8  
97080 Würzburg  
Frey\_A@ukw.de

## Zitierweise für diesen Artikel

Frey A, Kraus N. Zyanose als Leitsymptom. In: Ertl G, Frantz S, Hrsg. Referenz Kardiologie. 1. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2024.

## Literatur

- [1] Elsasser S. Zyanose. Schweiz Med Forum 2003; 19: 447–454

## Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2025; 150: 110–113  
**DOI** 10.1055/a-2379-2055  
**ISSN** 0012-0472  
© 2024. Thieme. All rights reserved.  
Georg Thieme Verlag KG,  
Oswald-Hesse-Straße 50,  
70469 Stuttgart, Germany

## Stellungnahme und gemeinsame Position der Jungen Neurologie, der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN) und der Deutschen Gesellschaft für NeuroIntensiv- und Notfallmedizin e. V. (DGNI) zum Positionspapier der DIVI und Jungen DIVI

### Statement and joint position of the “Young Neurology”, German Society for Neurology (DGN) e. V. and the German Society for NeuroIntensive and Emergency Medicine (DGNI) e. V. on the position paper of the DIVI and Young DIVI

#### Allgemeine Anmerkungen

Die DGN, DGNI und die Junge Neurologie begrüßen den Vorstoß der DIVI und der Jungen DIVI zur Verbesserung der Weiterbildung. Die Inhalte des Positionspapiers [1] sollten insbesondere im Rahmen nicht anästhesiologischer Facharztweiterbildungen, wie z. B. in der Neurologie und Neurochirurgie, differenziert betrachtet werden. Dabei sollten auch mögliche Auswirkungen auf die Krankenhauslandschaft berücksichtigt werden. Es wurden bereits von der DGN, DGNI und der Jungen Neurologie sogenannte anvertraubare ärztliche Tätigkeiten [2] (entrustable professional activities, EPA) und ein Logbuch [3] veröffentlicht sowie relevante Optimierungsansätze zur Einarbeitung und Weiterbildung in der neurologischen Intensivmedizin in Deutschland evaluiert und benannt [4].

Um die Aspekte des Positionspapiers korrekt zu adressieren, ist eine Definition des Begriffes „Einarbeitung“, auf die sich die Dauer der Empfehlung 1 bezieht, erforderlich. Es sollte zwischen Kenntnissen und Fähigkeiten, die vor der Teilnahme im Schichtdienst erlangt werden sollen, und solchen, die danach erlangt werden sollen, klar unterschieden werden. Wir sehen dabei als Einarbeitungszeit im engeren Sinne die Zeit an, die benötigt wird, um zu lernen, was unverzichtbar ist, bevor Eingearbeitete die (Nacht-)Dienstfähigkeit auf der Intensivstation erlangen. DGN, DGNI und Junge Neurologie schätzen hierfür eine über Kompetenzen definierte Einarbeitung als sinnvoller und besser umsetzbar an als starre Zeitvorgaben, die nicht den Besonderheiten der jeweiligen Klinik oder den persönlichen Einarbeitungsansprüchen der Weiterzubildenden gerecht werden. Eine „Add-on“-Einarbeitungszeit (zusätzliche Einarbeitungszeit) von 3 Monaten vor Teilnahme am Schichtdienst erscheint im Alltag nicht anästhesiologischer – und vermutlich auch anästhesiolo-

gischer – Intensivstationen weder realistisch noch notwendig zu sein. Einige im Supplement des Positionspapiers geforderten Kenntnisse und Fähigkeiten erscheinen zudem zu umfangreich, um sie in diesem Zeitraum erlangen zu können. DGN, DGNI und die Junge Neurologie haben bereits differenzierte Konzepte in spezifischen Logbüchern für Rotationen in der Facharztausbildung auf spezialisierten neurologisch-neurochirurgischen und auf nicht spezialisierten Intensivstationen erarbeitet [5] sowie ein Curriculum für die Zusatzbezeichnung „Intensivmedizin“ formuliert [6], welches die Muster-Weiterbildungsordnung ergänzt, um diesen Ansprüchen differenziert gerecht zu werden.

Zuletzt sieht die Weiterbildungsordnung zum Facharzt für Neurologie eine intensivmedizinische Weiterbildungsdauer von 6 Monaten vor, was den Einarbeitungszeitraum limitiert. Eine Verlängerung der Weiterbildung ist aufgrund der im europäischen Vergleich überdurchschnittlichen Facharzt-Weiterbildungsdauer nicht möglich, und eine Ausweitung der intensivmedizinischen Ausbildungszeit auf Kosten anderer Weiterbildungsabschnitte nicht verhältnismäßig.

Wir ergänzen das Positionspapier der DIVI und der Jungen DIVI daher um folgende Kommentare:

#### Konkrete Anmerkungen

**Empfehlung 1:** Aus der geforderten Mindest-Einarbeitungsdauer wird nicht ausreichend klar, welche Handlungskompetenzen die Person nach dieser Zeit erreichen kann. Die Formulierung von EPAs erscheint notwendig und sinnvoller. Einarbeitungszeiträume sollten sich an den Klinikstrukturen sowie dem Vorwissen und den vorhandenen Fähigkeiten der Weiterzubildenden orientieren, um die Vermittlung der EPAs zu gewährleisten. Als realistischer

Richtwert haben sich 4–8 Wochen etabliert.

**Empfehlung 2:** Die Strukturierung der Einarbeitung anhand von EPAs und mit einem Logbuch, das klar zu übernehmende Verantwortungen und Kompetenzen formuliert, erscheint sinnvoll. Zum Zeitpunkt der Teilnahme im Schichtsystem sollten diese Punkte erfüllt sein.

**Empfehlung 3:** Für die Betreuung der Weiterzubildenden ist nach der Weiterbildungsordnung bereits der/die Leiter\*in der Intensivstation verantwortlich, die/der die Tätigkeit bereits in Teilen delegieren kann. Es sollte bedacht werden, dass ausbildendes Personal für die Weiterbildung entsprechend geschult und regelhaft für die Weiterbildung freigestellt werden muss.

**Empfehlung 4:** Schritte zur Feststellung der Kompetenzen der Weiterzubildenden sind sinnvoll und notwendig. Wir begrüßen und unterstützen ausdrücklich diese Empfehlung.

**Empfehlung 5:** Die flächendeckende Einführung von Fortbildungsreihen ist sinnvoll. Wir begrüßen und unterstützen diese Empfehlung, betonen jedoch auch die Eigenverantwortung Weiterzubildender in Bezug auf die selbständige Aneignung theoretischer Inhalte.

**Empfehlung 6:** Eine Strukturierung der Weiterbildungsinhalte und praktischer Kompetenzen in EPAs, Meilensteine und Kompetenzstufen erscheint sinnvoll und notwendig. Notwendige Kompetenzstufen sollten separat für die Teilnahme am Schichtdienst, den Facharzt-Standard und die Erlangung der Zusatzbezeichnung „Intensivmedizin“ formuliert werden.

**Empfehlung 7:** Die Aufnahme organisatorischer Abläufe und konkreter Arbeits- und Verantwortungsbereiche in die Einarbeitungsphase ist sinnvoll und notwendig. Wir begrüßen und unterstützen ausdrücklich diese Empfehlung.

**Empfehlung 8:** Eine Förderung der interprofessionellen Arbeit und gemeinsame Simulationstrainings sind sinnvoll und notwendig. Wir begrüßen und unterstützen ausdrücklich diese Empfehlung, geben aber zu bedenken, dass sie an vielen Standorten nicht ohne weiteres zu etablieren ist. Ein strukturiertes Weiterbildungsnetzwerk zur gemeinsamen Entwicklung von Simulationstrainings wäre daher begrüßenswert.

**Empfehlung 9:** Angebote zur Förderung der psychischen Gesundheit stellen sinnvolle Mittel dar, die bereits in die Einarbeitung auf einer Intensivstation einfließen sollten, jedoch fortwährend und regelmäßig angeboten werden sollten. Es sind strukturierte Konzepte notwendig, um festzulegen, wie diese Angebote in das Regel-Fortbildungsprogramm überführt werden können.


**Empfehlung 10:** Eine kontinuierliche Evaluation ist ein notwendiger Schritt, um unnötige Prozesse zu vereinfachen und an unzureichenden Stellen nachzubessern. Wir begrüßen und unterstützen ausdrücklich diese Empfehlung.

Abschließend ist festzuhalten, dass nicht alle Kompetenzen in der Einarbeitungszeit auf einer Intensivstation erlangt werden müssen. Einzelne Tätigkeiten lassen sich bereits zuvor, insbesondere im notfallmedizinischen Bereich oder auf Überwachungsstationen (z. B. Stroke Units), vermitteln. Hierdurch kann die notwendige Einarbeitungszeit auf der Intensivstation verkürzt werden. Es erscheint sinnvoll, ein Curriculum festzulegen, in dem Rotationen (z. B. Notaufnahme, Stroke Unit/IMC-Station) formuliert werden, die vor der intensivmedizinischen Rotation durchlaufen werden sollten, in denen das für die Arbeit auf einer Intensivstation notwendige allgemeine medizinische Verständnis sowie fachspezifische Kompetenzen anteilig vermittelt werden können.

## Interessenkonflikt

Die Autor\*innen erklären, dass neben der Mitgliedschaft und Ausübung ihrer Funktionen innerhalb der Fachgesellschaften (DGN, DGNI, DIVI) keine Interessenskonflikte bestehen.

## Autorinnen/Autoren

**Johannes Heinrich Alexander Piel**<sup>1</sup> ,  
**Anne-Sophie Biesalski**<sup>2</sup>,  
**Frederike Cosima Oertel**<sup>3</sup>, **Julian Bösel**<sup>4</sup>,  
**Stephan Brandt**<sup>3</sup>, **Patrick Schramm**<sup>5</sup>,  
**Wolf-Dirk Niesen**<sup>6</sup>, **Farid Salih**<sup>3</sup>,  
**Thomas Westermaier**<sup>7</sup>, **Daniela Berg**<sup>1</sup>,  
**Lars Timmermann**<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, Kiel

<sup>2</sup> Klinik für Neurologie, Ruhr-Universität Bochum, St. Josef Hospital, Bochum

<sup>3</sup> Experimental and Clinical Research Center, Charité-Universitätsmedizin Berlin und Max-Delbrück Zentrum Berlin, Berlin

<sup>4</sup> Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg; Johns Hopkins University Hospital, Baltimore, MD, USA

<sup>5</sup> Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen

<sup>6</sup> Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

<sup>7</sup> Klinik für Neurochirurgie, Helios Amper-Klinikum Dachau, Dachau

<sup>8</sup> Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg

## Korrespondenzadresse

**Dr. Johannes Heinrich Alexander Piel**  
Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Arnold-Heller-Straße 3  
24105 Kiel  
Deutschland  
johannes.piel@uksh.de

## Literatur

- [1] Josuttis D, Spieckermann A, Henneberg J et al. Einarbeitung in der Intensivmedizin. Interdisziplinäres und multiprofessionelles Positionspapier der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) unter Federführung der Jungen DIVI. Dtsch Med Wochenschr 2024; 149 (21): 1287–1293

- [2] Schmidbauer ML, Pinilla S, Kunst S et al. Fit for Service: Preparing Residents for Neurointensive Care with Entrustable Professional Activities: A Delphi Study. Neurocrit Care 2024; 40: 645–653. doi:10.1007/s12028-023-01799-x
- [3] Logbuch „Neurologische Intensivmedizin“ für spezialisierte (neurologische) Intensivstationen, erarbeitet durch die Weiterbildungskommission der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI) und der Kommission für Neurologische Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Zugriff am 09.10.2024 unter [https://dnp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/Logbuch\\_Neurologische\\_Intensivmedizin\\_NICU\\_FA\\_NEU\\_1680266780980.pdf](https://dnp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/Logbuch_Neurologische_Intensivmedizin_NICU_FA_NEU_1680266780980.pdf)
- [4] Ernst A-K, Zupanic M, Ellrichmann GS et al. Germany-wide evaluation of residency in neurological intensive care medicine. BMC Med Educ 2022; 22: 364. doi:10.1186/s12909-022-03441-4
- [5] Logbuch „Neurologische Intensivmedizin“ für nicht spezialisierte Intensivstationen, erarbeitet durch die Weiterbildungskommission der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI) und der Kommission für Neurologische Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Zugriff am 09.10.2024 unter [https://www.dgni.de/images/stories/pdf/Logbuch\\_NICU\\_FA\\_NEUereduziert.pdf](https://www.dgni.de/images/stories/pdf/Logbuch_NICU_FA_NEUereduziert.pdf)
- [6] Niesen W-D, Gahn G, Salih F et al. Curriculum zur Zusatzweiterbildung bzw. Erlangung der Zusatzbezeichnung Intensivmedizin für Fachärzt\*innen der Neurologie und Neurochirurgie: Ergänzende Erläuterungen zur (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer. DGNeurologie 2023; 6: 5–12. doi:10.1007/s42451-022-00525-9

## Publikationshinweis

Leserbriefe stellen nicht unbedingt die Meinung von Herausgebern oder Verlag dar. Herausgeber und Verlag behalten sich vor, Leserbriefe nicht, gekürzt oder in Auszügen zu veröffentlichen.

## Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2025; 150: 114–115

DOI 10.1055/a-2433-3157

ISSN 0012-0472

© 2025. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG,  
Oswald-Hesse-Straße 50,  
70469 Stuttgart, Germany

## Erwiderung

### In reply

Wir danken der DGN, der DGNI und der Jungen Neurologie für die kritische Kommentierung und Unterstützung wesentlicher Punkte unseres Positionspapiers.

Eine einheitliche Definition des Einarbeitungsbegriffes ist wünschenswert, scheint in allgemeingültiger, berufsgruppenübergreifender Form aufgrund der Vielzahl von Supervisionskonzepten, Organisationsstrukturen und Arbeitsweisen in der deutschen Intensivmedizin aktuell jedoch schwierig bis unmöglich. Wir sind einig, dass das Einarbeitungskonzept fachspezifisch an lokale Voraussetzungen und Schwerpunkte angepasst und insbesondere im Kontext der Vorerfahrungen des oder der Einzuarbeitenden individualisiert werden sollte. Ebenfalls stimmen wir zu, dass das Erreichen der notwendigen Handlungssicherheit als übergeordnetes Ziel angesehen werden sollte.

Ungeachtet dessen möchten wir darauf hinweisen, dass die Empfehlungen der DIVI zur Struktur und Ausstattung von Intensivstationen aus dem Jahr 2022 im ärztlichen Bereich – auf der unser Positionspapier fußt – vorsehen, dass „ein Arzt, der seit mindestens 3 Monaten auf dieser oder einer Intensivstation der gleichen Stufe eingearbeitet ist [...]“ im Stationsdienst rund um die Uhr präsent sein soll. Im Hintergrundtext wird ausgeführt: „Aus den deutschen Empfehlungen ergeben sich indirekte Hinweise darauf, dass ein Arzt in Weiterbildung frühestens ab einer Einsatzzeit von 3 Monaten auf der Intensivstation mit einer strukturierten Einarbeitung als eingearbeitet eingestuft werden kann“ [1].

Hierbei wird weder zwischen den Versorgungsstufen noch der zugeordneten Fachrichtung unterschieden. Diese Empfehlung findet sich entsprechend auch im Qualitätsindikator X des intensivmedizinischen Peer Reviews und hat Eingang in die Strukturkriterien des neu etablierten Intensivzentrums gemäß dem GBA-Beschluss von 2023 gefunden [2]. Die Einführung einer abweichenden zeitlichen Empfehlung erscheint aus unserer Sicht daher weder zielführend noch wissenschaftlich belegt.

Inwiefern während der Einarbeitung Aufgaben mit größerem Eigenständig-

keitsgrad übernommen werden können, sollte aus unserer Perspektive individuell abgewogen und im Einzelfall kommuniziert werden. Hierfür sind insbesondere logbuchartige Checklisten, analog zu denen des Anhangs unseres Positionspapiers, und die Nutzung des Instrumentes der *Entrusted Professional Activities*, wie von Ihnen angesprochen, äußerst hilfreich und wir begrüßen ausdrücklich die exzellenten neurologischen/neurochirurgischen Initiativen in diesem Bereich.

Die Diskussion über empfehlenswerte Merkmale und die konkrete Ausgestaltung einer optimalen Einarbeitung findet immer im Spannungsfeld zwischen monetären, zeitlichen sowie personellen Limitationen auf der einen und dem hohen, weiter wachsenden Qualitätsanspruch an die Intensivmedizin auf der anderen Seite statt. Gleichzeitig sollte jede und jeder von uns im Konkreten stetig daran arbeiten, die Einarbeitung für Fachkräfte aller Berufsgruppen in der Intensivmedizin nachhaltig zu verbessern. Wir freuen uns daher insbesondere auf die Zusammenarbeit bei der Vernetzung zur Optimierung von theoretischen und praktischen Weiterbildung- und Simulationsformaten!

### Interessenkonflikt

Neben der Zugehörigkeit aller Autor\*innen zur Fachgesellschaft DIVI erklären die Autor\*innen, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

### Autorinnen/Autoren

**David Josuttis<sup>1\*</sup>, Aileen Spieckermann<sup>2\*</sup>, Matthias M. Deininger<sup>3\*</sup>**

<sup>1</sup> Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerzmedizin, BG-Klinikum Unfallkrankenhaus, Berlin

<sup>2</sup> Chirurgische Universitätsklinik und Poliklinik, BG-Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum

\* für die Arbeitsgruppe „Einarbeitung in der Intensivmedizin“ der Jungen DIVI

<sup>3</sup> Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. Matthias M. Deininger, MHBA**  
Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Uniklinik RWTH Aachen  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen  
Deutschland  
mdeininger@ukaachen.de

### Literatur

- [1] Waydhas C, Riessen R, Markewitz A et al. Empfehlung zur Struktur und Ausstattung von Intensivstationen 2022. DIVI Z 2023; 14: 21–88
- [2] Bundesanzeiger AT 23.01.2024 B3. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Zentrums-Regelungen: Zentren für Intensivmedizin, rechtsförmliche Änderungen vom: 19.10.2023. 2023

### Publikationshinweis

Leserbriefe stellen nicht unbedingt die Meinung von Herausgebern oder Verlag dar. Herausgeber und Verlag behalten sich vor, Leserbriefe nicht, gekürzt oder in Auszügen zu veröffentlichen.

### Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2025; 150: 116  
DOI 10.1055/a-2447-7925  
ISSN 0012-0472  
© 2025. Thieme. All rights reserved.  
Georg Thieme Verlag KG,  
Oswald-Hesse-Straße 50,  
70469 Stuttgart, Germany

## Ältere Erwachsene mit empfohlener Impfung gegen RSV-Infektion schützen

Im August 2024 hat die STIKO erstmals eine Empfehlung zur aktiven Immunisierung gegen das respiratorische Synzytial-Virus (RSV) für ältere Erwachsene ausgesprochen. Seit dem 2. Oktober 2024 haben GKV-Versicherte ab 75 Jahren Anspruch auf die Impfung, die mit dem Impfstoff RSVpreF<sup>1</sup> verabreicht werden kann. Personen mit schweren Grunderkrankungen sowie Pflegeheimbewohner können sich bereits ab 60 Jahren impfen lassen.

Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für schwere RSV-Infektionen deutlich an. Immunoseneszenz – die altersbedingte Abschwächung des Immunsystems – macht ältere Menschen anfälliger für schwere Atemwegserkrankungen. Vorbestehende Krankheiten wie Herz- oder Lungenerkrankungen erhöhen dieses Risiko zusätzlich und unterstreichen die Bedeutung von Impfungen in dieser Altersgruppe. „Gerade bei den Älteren kann es zu schweren Verläufen bei RSV-assoziierten Erkrankungen

kommen. Im Vergleich zur Influenza leiden Betroffene mit RSV häufiger an Pneumonien, entwickeln öfter bakterielle Superinfektionen, müssen häufiger beatmet werden und weisen eine höhere Mortalität auf“, sagte Dr. Lea Bayer von Pfizer<sup>2</sup>.

Der Impfstoff RSVpreF wurde speziell für die immunologischen Bedürfnisse älterer Erwachsener entwickelt. Er nutzt ein stabilisiertes Präfusions-F-Protein, das eine gezielte Immunantwort gegen RSV erzeugt. Studien zeigen, dass RSVpreF das Risiko für schwere Erkrankungen, Hospitalisierungen und Komplikationen bei Erwachsenen über 60 Jahren deutlich senkt. Der Impfstoff kann problemlos gleichzeitig mit anderen saisonalen Impfungen wie der Influenza-Impfung verabreicht werden, was den Einsatz bei multimorbiden Patienten erleichtert.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt, die Impfung möglichst vor oder zu Beginn der RSV-Saison (Oktober bis April)

durchzuführen, um optimalen Schutz zu gewährleisten. Eine parallele Verabreichung mit der Influenza-Impfung sei sinnvoll, um einen umfassenden Impfschutz zu erreichen. „Ein großer Vorteil von RSVpreF ist, dass der Schutz nach aktueller Datenlage mit nur einer Dosis mindestens über 2 Saisons anhält. Damit müssen die Geimpften im nächsten Jahr nicht direkt wieder für eine Auffrischungsimpfung in die Praxis kommen“, sagte Dr. Markus Frühwein aus München.

Rüdiger Zart, Berlin

- 1 Abryso®, Pfizer Pharma GmbH, Berlin
- 2 Virtuelle Fachpressekonferenz „Update ABRYSVO®: Neue Erkenntnisse zur RSV-Schutzimpfung für Erwachsene ab 60 Jahren“, veranstaltet von Pfizer im August 2024

## Praxis-Check zur Therapie der CRSwNP mit monoklonalem Antikörper

„Mit den modernen Therapieoptionen wie Dupilumab<sup>1</sup> können wir nicht nur eine Therapiekontrolle erreichen, sondern auch eine Remission“, resümierte PD Dr. Adam Chaker, München<sup>2</sup>. Der monoklonale Antikörper Dupilumab ist seit 2019 zur Therapie der schweren chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) zugelassen. Aktuelle Real-World-Daten (RW-Daten) bestätigen nun die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab aus den Zulassungsstudien. Sie schließen ein deutlich breiteres Spektrum an Patient\*innen ein als klinische Studien und erhöhen die Evidenz für das Biologikum in der Praxis.

Derzeit läuft die nicht interventionelle Studie ProGNOSE. Sie untersucht in 30 Zentren in Deutschland die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Menschen mit einer schweren unkontrollierten CRSwNP. Eine Interimsanalyse nach 12 Monaten erfasste 146 Teilnehmende und lieferte gute Ergebnisse unter Alltagsbedingungen: Nasaler Polypen-Score (NPS),

nasale Verstopfung, Rhinosinusitis sowie SNOT-22-Test besserten sich. „Besonders auffällig war die rasche und anhaltende Rückkehr des Riechvermögens unter Dupilumab“, betonte Chaker. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Daten der italienischen RW-Studie DUPIREAL mit 648 CRSwNP-Erkrankten.

### Rasche und anhaltende Symptomverbesserung

Die RW-Ergebnisse bestätigen die pivotalen Phase-III-Studien SINUS-24 und SINUS-52. Unter Dupilumab verringerten sich rasch und anhaltend Polypen und nasale Obstruktion. Zudem verbesserten sich Lebensqualität sowie Schlaf und allgemeine Funktionalität.

Der niedergelassene HNO-Arzt Dr. Pascal Werminghaus, Düsseldorf, berichtete: „Wie in den RW-Studiendaten verbesserten sich auch bei den Patient\*innen meiner Praxis die Größe und Anzahl der Nasenpolypen,

die Lebensqualität und das Riechvermögen rasch und anhaltend“.

Dupilumab ist vom Spitzenverband der Krankenkassen als bundesweite Praxisbesonderheit anerkannt und belastet daher das Praxisbudget nicht. „Dazu muss Dupilumab entsprechend der Zulassung verordnet werden. Eine gute Dokumentation der Therapieentscheidung, z. B. durch spezielle Dokumentationsbögen ([www.typ2-inflammation.de/dam/jcr:6e2cf5b5-955c-4cbebef3-a49782b2b20d/AeDA-Dokumentationsbogen.pdf](http://www.typ2-inflammation.de/dam/jcr:6e2cf5b5-955c-4cbebef3-a49782b2b20d/AeDA-Dokumentationsbogen.pdf)) gibt hier Rechtssicherheit“, unterstrich Werminghaus.

Nach einer Pressemitteilung (Sanofi-Aventis)

- 1 Dupixent®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt/Main
- 2 Digitale Presseveranstaltung „Dupilumab in der Therapie der CRSwNP im Praxis-Check“, veranstaltet von Sanofi-Aventis im September 2024

## DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift

150. Jahrgang  
Die DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift  
erscheint zweiwöchentlich (25 Ausgaben).  
ISSN (Print): 0012-0472  
eISSN: 1439-4413



### Copyright & Ownership

Wenn nicht anders angegeben: © 2025. Thieme.  
All rights reserved. Die Zeitschrift *DMW Deutsche Medizinische Wochenschrift* ist Eigentum von Thieme.  
Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50,  
70469 Stuttgart, Germany

### Schriftleiter

M. Middeke, München

### Editor-in-chief

Y. Heldmann, Wiesbaden  
O. Krause, Hannover

### Editorial Board

M. Addo, Hamburg; M. D. Alscher, Stuttgart; R. N. Atreya, Erlangen; M. von Bergwelt, München; M. Böries, Freiburg; M. Dreher, Aachen; C. Espinola-Klein, Mainz; S. Frantz, Würzburg; U. Janssens, Eschweiler; E. Märker-Hermann, Wiesbaden; M. C. Polidori, Köln; R. Thimme, Freiburg  
Das Editorial Board ist nicht verantwortlich für die Rubrik „Forum der Industrie“ sowie für in der Zeitschrift enthaltene Anzeigen und Beilagen.

### Verlag

Georg Thieme Verlag KG  
Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart  
oder Postfach 301120, 70451 Stuttgart  
Tel.: +49 711 8931-0, Fax: +49 711 8931-298  
www.thieme.com, www.thieme.de/dmw  
www.thieme-connect.de/products  
Web-App: www.thieme.de/eref-app

### Umsatzsteuer-ID

DE147638607

### Handelsregister

Sitz und Handelsregister Stuttgart, Amtsgericht Stuttgart  
HRA 3499, Verkehrsnummer 16427

### Redaktion

Sie erreichen die Redaktion unter:  
dmw.impressum@thieme.de  
V.i.S.d.P.:  
Sabine Görlich-Gündüz, Oswald-Hesse-Straße 50,  
70469 Stuttgart

### Verantwortlich für den Anzeigenteil

Thieme Media  
Pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH  
Ulrike Bradler  
Tel.: +49 711 8931-464  
E-Mail: ulrike.bradler@thieme-media.de

### Produktionsmanagement

Tel.: +49 711 8931-884, Fax: +49 711 8931-775  
E-Mail: Markus.Stern@thieme.de

### Abonnentenservice

Wir bitten unsere Abonnent\*innen Adressänderungen dem Abonnentenservice mitzuteilen, um eine reibungslose Zustellung der Zeitschrift zu gewährleisten.  
Tel.: +49 711 8931-321, Fax: +49 711 8931-422,  
https://kundenservice.thieme.de

Die Inhalte der Zeitschrift stehen online in Thieme connect zur Verfügung (www.thieme-connect.de/products). Der Zugang ist für persönliche Abonnent\*innen im Preis enthalten. Über kostenpflichtige Zugangsmöglichkeiten und Lizenzen für Institutionen (Bibliotheken, Kliniken, Firmen etc.) informiert Sie gerne unser Institutional Sales Team, E-Mail: esales@thieme.de

### Warenbezeichnungen und Handelsnamen

Marken, geschäftliche Bezeichnungen oder Handelsnamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Handelsnamen handelt.

### Informationen für unsere Autor\*innen

Manuskriptrichtlinien und andere Informationen für Autor\*innen entnehmen Sie bitte den Autorenhinweisen unter dem Reiter „Autoren“ auf www.thieme.de/dmw. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die noch nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht worden sind. Bitte beachten Sie: Wir können keine Abbildungen annehmen, die bereits in Büchern, Zeitschriften oder elektronischen Produkten anderer Anbieter\*innen publiziert worden sind oder an denen ein Dritter Nutzungsrechte hat (z. B. Arbeitgeber). Der Grund: Auch gegen Lizenzgebühr ist es kaum noch möglich, die Nutzungsrechte in dem für uns erforderlichen Umfang zu erhalten. Bitte zahlen Sie deshalb keine Lizenzgebühren (z. B. bei „RightsLink“/Copyright Clearance Center) – auch die Standard-Lizenzverträge von „Creative Commons“ sind für eine Publikation leider nicht ausreichend. Diese Zeitschrift bietet Autor\*innen die Möglichkeit, ihre Artikel gegen Gebühr in Thieme connect für die allgemeine Nutzung frei zugänglich zu machen. Bei Interesse wenden Sie sich bitte an: dmw.impressum@thieme.de

### For users in the USA

Authorization of photocopy items for internal or personal use, or the internal or personal use of specific clients, is granted by Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York for libraries and other users registered with the Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service; www.copyright.com. For reprint information in the USA, please contact: journals@thieme.com

### Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der

Leser zwar darauf vertrauen, dass Autor\*innen, Herausgebende und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitschrift entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jede\*r Benutzende ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten oder einer Spezialistin festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind.

Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzenden. Autor\*innen und Verlag appellieren an alle Benutzenden, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigung und Verbreitung in gedruckter Form, Übersetzung, Übertragung und Bearbeitung in andere Sprachen oder Fassungen sowie die Einspeicherung und Verbreitung in elektronischen Medienformen (z. B. CD-Rom, DVD, USB-Speicher, Datenbank, cloud-basierter Dienst, e-book und sonstige Formen des electronic publishing) und auch öffentlicher Zugänglichmachung (z. B. Internet, Intranet oder andere leitungsgebundene oder -ungebundene Datennetze), u. a. durch Wiedergabe auf stationären oder mobilen Empfangsgeräten, Monitoren, Smartphones, Tablets oder sonstigen Empfangsgeräten per Download (z. B. PDF, ePub, App) oder Abruf in sonstiger Form etc.

### Hinweis zu Studien-Referaten

Die Autorinnen und Autoren unserer Referate-Rubriken schreiben frei- oder nebenberuflich für verschiedene Auftraggebende aus Verlagsbranche, Wissenschaft und Industrie. Bei Fragen zu Interessenkonflikten einzelner Autor\*innen wenden Sie sich bitte mit der im Impressum unter „Redaktion“ genannten E-Mail-Adresse an den Verlag.

### Datenschutz

Wo datenschutzrechtlich erforderlich, wurden die Namen und weitere Daten von Personen redaktionell verändert (Tarnnamen). Dies ist grundsätzlich der Fall bei Patient\*innen, ihren Angehörigen und ihrem Freundeskreis, z. T. auch bei weiteren Personen, die z. B. in die Behandlung von Patient\*innen eingebunden sind.

### Wertschätzende Sprache und geschlechtergerechter Sprachgebrauch

Thieme Publikationen streben nach einer fachlich korrekten und unmissverständlichen Sprache. Dabei lehnt Thieme jeden Sprachgebrauch ab, der Menschen beleidigt oder diskriminiert, beispielsweise aufgrund einer Herkunft, Behinderung oder eines Geschlechts. Thieme wendet sich zudem gleichermaßen an Menschen jeder Geschlechtsidentität. Die Thieme Rechtschreibkonvention nennt Autor\*innen mittlerweile konkrete Beispiele, wie sie alle Lesenden gleichberechtigt ansprechen können. Die Ansprache aller Menschen ist ausdrücklich auch dort intendiert, wo im Text (etwa aus Gründen der Lesbarkeit, des Textumfangs oder des situativen Stil-Empfindens) z. B. nur ein generisches Maskulinum verwendet wird.

### Printed in Germany

Satz: Reemers Publishing Services GmbH, Krefeld  
Druck und Bindung: Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG, Calbe (Saale)



Bezugspreise 2025*	Abo
Normalpreis	336,00
Vorzugspreis für Studierende	180,00
Weiterbildungspreis	213,00
Vorzugspreis für Mitglieder der GDNÄ	213,00
Institutioneller Jahresbezugspreis**	762,00

\* Jährliche Bezugspreise in € (unverbindlich empfohlene Preise) inkl. der gesetzl. MwSt. und inkl. der Versand- und Handlingkosten. Preisänderungen vorbehalten. Preis für ein Einzelheft 23,00 €. Das Abonnement wird zum Jahreswechsel im Voraus berechnet und zur Zahlung fällig. Nach einer Mindestlaufzeit von 12 Monaten verlängert sich das persönliche Abonnement unbefristet und kann jederzeit mit Wirksamkeit zum Monatsende des folgenden Monats gekündigt werden. Für institutionelle Abonnements gilt eine Kündigungsfrist von 3 Monaten zum Kalenderjahresende.  
\*\* Der institutionelle Jahresbezugspreis inkludiert den Online-Zugriff für 1 Standort. Weitere Informationen finden Sie unter https://lp.thieme.de/fachzeitschriften/ijbp/