

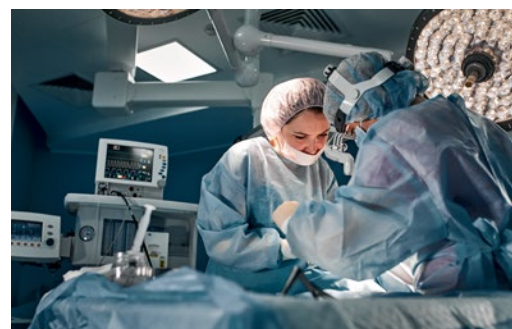
DGfN

SUPPLEMENT 01/2023

Erscheinungsort: Berlin

MITTEILUNGEN

DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR NEPHROLOGIE



ABSTRACTS

der 15. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

„Kongress für Nephrologie“ 2023

5. bis 8. Oktober 2023 in Berlin

INHALTSVERZEICHNIS

FREIE VORTRÄGE	7	P010	42	P058	78
FV01	7	P011	43	P059	79
FV02	7	P012	44	P060	79
FV03	8	P013	44	P061	80
FV04	9	P014	45	P062	81
FV05	9	P015	46	P063	82
FV06	10	P016	46	P065	82
FV07	11	P017	47	P066	83
FV08	12	P018	48	P067	83
FV09	13	P019	48	P068	84
FV10	14	P020	49	P069	85
FV11	15	P021	50	P070	85
FV12	15	P022	50	P071	86
FV13	17	P023	52	P072	86
FV14	17	P024	52	P073	87
FV15	18	P025	53	P074	88
FV16	19	P026	54	P075	88
FV17	20	P027	54	P076	89
FV19	21	P028	55	P077	90
FV20	22	P029	56	P078	90
FV21	22	P030	56	P079	91
FV22	24	P031	57	P080	92
FV23	24	P032	58	P081	93
FV24	25	P033	59	P082	93
FV25	27	P034	60	P083	94
FV26	27	P035	62	P084	94
FV27	28	P036	62	P085	95
FV28	29	P037	64	P086	96
FV29	30	P038	64	P088	96
FV30	30	P039	65	P089	97
FV31	31	P040	66	P090	98
FV32	32	P041	66	P091	98
FV33	34	P042	67	P092	99
FV34	34	P043	68	P093	100
FV35	35	P044	69	P094	100
		P045	69	P095	101
		P046	70	P096	102
POSTER	37	P047	71	P097	102
P001	37	P048	72	P098	103
P002	38	P049	72	P099	104
P003	38	P050	73	P100	105
P004	39	P051	73	P101	105
P005	40	P052	74	P102	106
P006	40	P053	75	P103	106
P007	41	P054	75	P104	107
P008	41	P055	76	P105	107
P009	42	P056	77	P107	108
		P057	77	P108	109

P109	109	P157	144	P205	187
P110	110	P158	145	P206	188
P111	111	P159	145	P207	188
P112	111	P160	147	P208	189
P113	112	P161	147	P209	189
P114	113	P162	148	P210	190
P115	113	P163	150	P211	191
P116	114	P164	150	P212	192
P117	115	P165	151	P213	193
P118	116	P166	151	P214	194
P119	116	P167	152	P215	195
P120	117	P168	153	P216	197
P121	118	P169	154	P217	197
P122	119	P170	155	P218	198
P123	119	P171	155	P219	199
P124	120	P172	156	P220	200
P125	121	P173	158	P221	201
P126	121	P174	159	P222	202
P127	122	P175	160	P223	203
P128	123	P176	160	P224	204
P129	123	P177	161	P225	205
P130	124	P178	162	P226	206
P131	125	P179	163	P227	207
P132	126	P180	164	P228	208
P133	126	P181	164	P229	209
P134	127	P182	167	P230	210
P135	128	P183	169	P231	211
P136	128	P184	169	P232	213
P137	129	P185	171	P233	213
P138	129	P186	172	P234	214
P139	130	P187	173	P235	215
P140	130	P188	173	P236	216
P141	131	P189	174	P237	217
P142	132	P190	175	P238	218
P143	132	P191	176	P239	219
P144	133	P192	176	P240	220
P145	134	P193	177	P241	220
P146	135	P194	178	P242	221
P147	136	P195	179	P243	222
P148	136	P196	180	P244	222
P149	137	P197	182	P245	223
P150	138	P198	182	P246	224
P151	139	P199	184	P247	225
P152	140	P200	184	P248	226
P153	140	P201	185	P249	226
P154	141	P202	186	P250	227
P155	142	P203	186	P251	227
P156	142	P204	187	P252	228

P253.....	229	P302.....	260
P254.....	229		
P255.....	230	AUTORENVERZEICHNIS	261
P256.....	231		
P257.....	231	IMPRESSUM	273
P258.....	233		
P259.....	234		
P260.....	234		
P261.....	235		
P262.....	236		
P263.....	236		
P264.....	237		
P265.....	238		
P266.....	238		
P267.....	239		
P268.....	239		
P269.....	240		
P270.....	241		
P271.....	241		
P272.....	242		
P274.....	243		
P275.....	243		
P276.....	244		
P277.....	245		
P278.....	245		
P279.....	246		
P280.....	247		
P281.....	247		
P282.....	248		
P283.....	248		
P284.....	249		
P285.....	249		
P286.....	250		
P287.....	250		
P288.....	251		
P289.....	252		
P290.....	252		
P291.....	253		
P292.....	253		
P293.....	254		
P294.....	255		
P295.....	255		
P296.....	256		
P297.....	257		
P298.....	257		
P299.....	258		
P300.....	258		
P301.....	259		



FREIE VORTRÄGE

Glomerulonephritis 1

FV01

Glomerulonephritis Diagnosis by Machine Learning on PAS Sections

P. A. Cicalese; H. Q. Vo¹; S. N. Turkevi-Nagy²; J.-B. Gibier³; S. Seshan⁴; S. Sciascia⁵; S. Zare¹; G. Bueno⁶; A. Pedraza⁶; K. Stolle⁷; B. Schröppel⁸; N. Altini⁹; V. Bevilacqua⁹; P. Pontrelli¹⁰; F. Pesce¹⁰; L. Gesualdo¹¹; A. Z. Rosenberg¹²; M. Rossini¹⁰; C. Mohan¹³; H. V. Nguyen; J. U. Becker¹⁴

Department of Electrical & Computer Engineering, University of Houston, Houston/USA; ¹ University of Houston, Houston/USA; ² Department of Pathology, Albert Szent-Györgyi Health Centre, University of Szeged, Szeged/H; ³ University of Lille, Lille/F; ⁴ Department of Pathology, Weill-Cornell Medical Center, New York/USA; ⁵ Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino, Turin/I; ⁶ University of Castilla-La Mancha, Ciudad Real/E; ⁷ Universität Bonn, Bonn; ⁸ Innere Medizin I, Sektion Nephrologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Ulm, Ulm; ⁹ Department of Electrical and Information Engineering, Polytechnic University of Bari, Bari/I; ¹⁰ Department of Emergency and Organ Transplantation, Nephrology, Dialysis and Transplantation Unit, University of Bari „Aldo Moro“, Bari/I; ¹¹ Division of Nephrology, Department of Emergency and Organ Transplantation, University clinic of Bari, „Aldo Moro“ Medicine School Bari, Bari/I; ¹² Johns Hopkins University, Baltimore/USA; ¹³ Biomedical Engineering & Medicine, University of Houston, Houston/USA; ¹⁴ Institut für Pathologie, Universität zu Köln, Köln

Objective: Machine learning (ML) holds great promise for improving diagnostics, prognostication

and theranostics in nephropathology. So far, applications have not gone much further than segmentation of tissue compartments on whole slide images (WSIs) of paraffin sections. As a proof-of-concept, we developed a diagnostic classifier for glomerulonephritis (GN) based on expert-annotated or automatically segmented glomeruli from periodic-acid Schiff (PAS) paraffin sections only, without immunohistology or electron microscopy.

Method: 350 biopsies from 5 institutions with the 12 GN classes of GN anti-basement membrane antibody GN (ABMGN), ANCA-GN, cryoglobulinemic GN (CryoGN), C3-GN, dense deposit disease (DDD), FibrillaryGN, IgAN, infection-associated GN (IAGN), Membranous, idiopathic MPGN, PGNMID, SLE-GN-IV were included. Glomeruli were expert-annotated or automatically segmented with our own transformer-based segmentation model. For classification, we divided the cohort into 5 folds for internal cross-validation, performed sample size augmentation with various methods and trained our proprietary self-attention-based MILx architecture on an EfficientNet backbone with selection of glomerular crop batches by soft Markov chain Monte Carlo sampling in a semi-supervised fashion, with diagnostic class labels. We compared the performance of our proprietary architecture on expert-annotated and automatically segmented glomerular crops with two recently published benchmark architectures (CLAM and DTFD-MIL) for multiple-instance learning.

Results: Automatic glomerular segmentation was excellent with mean AUC over all classes of 0.904, with

near perfect mean average specificity (0.994). Classification performance of MILx with expert-annotated glomerular crops had a mean balanced accuracy of 0.84, with AUC metrics in descending order of 0.95 for Membranous, 0.92 for CryoGN, 0.88 for ABMGN, 0.87 for IgAN, 0.82 for Fibrillary, 0.78 for ANCA, 0.76 for DDD, 0.74 for IAGN, 0.73 for MPGN, 0.71 for both C3-GN and PGNMID, 0.68 for SLEGN-IV. Performance with MILx was similar for automatically segmented glomerular crops. MILx outperformed CLAM and DTFD-MIL by a significant margin. **Conclusion:** This proof-of-concept-study indicates that nephropathology-specific architectures like our MILx can be trained for complex tasks on relatively small biopsy cohorts. We should be able to deliver an end-to-end-pipeline for this diagnostic and other tasks based on training sets with case-labels provided by trusted institutions with only minimal expert labeling or annotation required.

Nephrologische Intensivmedizin

FV02

Uromodulin-Serumspiegel sind mit einer schlechteren Prognose bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatorenalem Syndrom assoziiert

E. M. Schleicher; S. J. Gairing; D. Castven¹; C. S. Hock; H. Dobbermann¹; R. Schlüter¹; S. Heinrich²; L. Kaps; P. R. Galle; J. Weinmann-Menke; M. Nguyen-Tat³; J. U. Marquardt¹; C. Labenz
Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz;
¹ Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck;

² *Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover;* ³ *Gastroenterologie, Klinikum Kempten, Kempten*

Hintergrund: Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist bei Patienten mit Leberzirrhose mit einer schlechten Prognose verbunden. Biomarker zur Identifizierung von Patienten, die schlecht auf die leitliniengerechte Therapie mit Terlipressin und Albumin ansprechen, werden dringend benötigt. Uromodulin ist ein nierenspezifisches Protein und ein zuverlässiger, früher Biomarker für eine eingeschränkte Nierenfunktion. Ziel dieser Studie war es, den prädiktiven Wert der Serumspiegel von Uromodulin (sUMOD) bei Patienten mit Zirrhose und HRS, die mit Terlipressin behandelt werden, zu untersuchen.

Methoden: Insgesamt wurden die Daten von 153 Patienten, die im Cirrhose Centrum Mainz, behandelt wurden, analysiert. sUMOD wurde mittels ELISA bei 81 Patienten mit HRS, bei 39 Patienten mit Zirrhose ohne Nierenschädigung und bei 33 Patienten mit Zirrhose mit prärenal akuter Nierenschädigung (AKI) gemessen. Patienten mit HRS wurden prospektiv hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunkts des Hämodialyse-/Lebertransplantationsfreien Überlebens (HD/LTx-freies Überleben) verfolgt.

Ergebnisse: Von den 81 Patienten mit HRS hatten 40 ein HRS Typ 1 und 41 ein HRS Typ 2. In der Kohorte der mit Terlipressin behandelten HRS-Patienten lag das sUMOD im Median bei 100 ng/ml (Interquartilsbereich (IQR) 64; 144). Das sUMOD unterschied sich

signifikant zwischen Patienten mit HRS im Vergleich zu Patienten ohne AKI ($p=0,001$), jedoch nicht zwischen denen mit HRS und prärenal AKI ($p=0,872$). Bei Patienten mit sUMOD-Werten im untersten Quartil war die Rate des vollständigen Ansprechens des HRS auf eine Behandlung mit Terlipressin signifikant geringer ($p=0,044$). Während der Nachbeobachtung erreichten insgesamt 75 Patienten mit HRS den Endpunkt HD/LTx/versterben. In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse waren sUMOD im untersten Quartil (<64 ng/ml) (HR 1,747, 95 % CI 1,013–3,011, $p=0,045$) und ein höherer MELD (HR 1,081, 95 % CI 1,047–1,116, $p<0,001$) mit schlechterem HD/LTx-freiem Überleben assoziiert. In Subgruppenanalysen zeigte sich eine starke Assoziation zwischen sUMOD-Werten im untersten Quartil und schlechterem HD/LTx-freiem Überleben bei Patienten mit HRS Typ 2 (HR 2.706, $p=0.013$), wohingegen sich keine Assoziation bei Patienten mit HRS Typ 1 zeigte (HR 1.756, $p=0.175$). **Zusammenfassung:** sUMOD könnte ein wertvoller Biomarker sein, um Patienten mit HRS mit schlechter Prognose auf das Ansprechen einer Terlipressintherapie zu identifizieren.

Progression

FV03

Projecting the burden of chronic kidney disease in Germany and modelling the potential impact of SGLT2i treatment

M. C. Banas; J. J. G. Sanchez¹; T. Coker²; L. Retat²; J. A. Davis³; A. Morrin³

Abteilung für Nephrologie, Transplantationszentrum, Universitätsklinikum, Universität Regensburg, Regensburg; ¹ *AstraZeneca, Health Economics, BioPharmaceuticals Medical, Cambridge/UK;* ² *HealthLumen Limited, London/UK;* ³ *Health Economics and Outcomes Research Ltd, Rhymney House, Unit A Copse Walk, Cardiff Gate Business Park, Cardiff/UK*

Objective: Chronic kidney disease (CKD) is a major driver of morbidity and healthcare costs in Germany. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) have been shown to significantly slow the progression of CKD and cardiovascular events. Using patient-level microsimulations and cost estimate calculations, we assessed the clinical and economic burden of CKD and the impact of the SGLT2i dapagliflozin (DAPA) in Germany.

Method: First, the *Inside CKD* microsimulation projected the burden of CKD in Germany (2022–2027) using a virtual population comprising national survey and epidemiological data on demographics, CKD, comorbidities and complications. CKD stages 1–5 were defined according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 recommendations. We then estimated the impact of DAPA use on health economic outcomes over a 3-year period using event rates from the DAPA-CKD study and cost inputs for Germany.

Results: The *Inside CKD* microsimulation found that CKD prevalence was projected to rise from 12.7 % to 13.1 % by 2027 (10.7 M to 10.9 M), with most cases being undiagnosed (84.0 %). From 2022 to 2027, cumulative all-cause deaths in the CKD population were 520,006.

Total annual healthcare costs associated with CKD were projected to increase by 11.8 % by 2027 (€ 8.9 B to € 10.0 B); the cost of kidney replacement therapy contributed disproportionately to this, accounting for 52.3 % of expenditure yet comprising only 5.4 % of CKD cases. Using a cost-offset calculation, DAPA treatment of 100,000 patients was projected to decrease adverse clinical events relative to placebo (standard of care) over a 3-year period by 3547, 2313 and 1709 cases for end-stage kidney disease, hospitalization due to heart failure and acute kidney injury, respectively. This was associated with total cost-savings of € 309.1 M.

Conclusion: *Inside CKD* projects that CKD prevalence will continue to rise in Germany, with a significant impact on healthcare resource use. Based on current clinical data, DAPA use may potentially improve patient outcomes and reduce healthcare costs. These simulations suggest that CKD will continue to incur a significant challenge for policymakers and illustrate an ongoing need for national strategies – such as screening – to improve patient outcomes.

Hereditäre Erkrankungen

FV04

Kidney-Disease-Genetics (KidDisGen) – eine reproduzierbare und kuratierte Datenbank von Nierenkrankheits-assoziierten Genen

N. Rank; C. A. Wolff; J. Halbritter; B. Popp¹

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin,

Berlin; ¹ Berlin Institute of Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Objective: Genetic findings increasingly influence chronic kidney disease (CKD) diagnosis, treatment, and monitoring. Hundreds of genes have been identified to cause monogenic kidney diseases. However, there is no unified and standardized database of kidney disease-associated genes, which leads to diagnostic blind spots and generates comparability issues in current studies on CKD-genetics. Thus, we created “Kidney-Disease-Genetics”, a regularly updated list of all relevant kidney-disease associated genes.

Method: We compiled kidney disease-associated gene information from various sources. These include (1) Genomics England and Australia PanelApp, (2) a comprehensive literature review of published gene lists, (3) clinical diagnostic panels for kidney disease, (4) a Human Phenotype Ontology (HPO)-based search in rare disease databases (OMIM, Orphanet), and (5) a PubTator API-based automated literature extraction from PubMed. We then created a standardized evidence-scoring system to distinguish highly confirmed disease genes from candidate genes.

Results: *Kidney-Disease-Genetics* currently contains information on 2,906 kidney-associated genes. The number of genes extracted from the five analyzed information sources is as follows: (1) 546, (2) 822, (3) 911, (4) 779 and (5) 2032. Of the total 2,906 genes, 439 (15.1 %) are present in three or more sources and fulfilled our evidence criteria, which indicates high confidence that these

could currently be considered for diagnostic use. Of these, 424 (96.6 %) are included in at least one, and 56 (12.8 %) are present in all comprehensive virtual panels from diagnostic labs. Kidney-Disease Genetics will be routinely and automatically updated to ensure currentness of data. To automatically group genes, we will present phenotypic and functional clustering results.

Conclusion: Clinician-scientists, geneticists, and researchers can analyze genomic data using *Kidney-Disease-Genetics*, a kidney disease gene database. Code and results are available on GitHub. A standardized pipeline and automated system keep our database up to date on kidney research and diagnostics. The database allows clinicians and researchers to gain a better understanding of kidney disorders’ genetics. Check against manual curation efforts (such as started by the ClinGen initiative) and the assignment of diagnostic genes to nephrological disease groups (e.g. syndromic vs. isolated; adult- vs. pediatric onset; cystic, nephrotic, etc.) are future development goals.

Ressourcenschonung und Nachhaltigkeit in der Nephrologie

FV05

Green Dialysis – Einsparung von Strom und Wasser durch Umstellung des Dialysatflusses von 500 ml/min auf Auto-flow – welchen Effekt auf Routine-Laborparameter gibt es?

V. David; D.-N. Borchina; T. M. Meyer; J. T. Kielstein

Nephrologie | Rheumatologie | Blutreinigungsverfahren, Medizinische Klinik V, Städtisches Klinikum Braunschweig, Braunschweig

Hintergrund: Die Hämodialyse gehört zu den chronischen Therapieverfahren mit dem höchsten Wasser- und Stromverbrauch. Die Standardeinstellung des Dialysatflusses von 500 ml/min – unabhängig vom Blutfluß – wurde lange nicht hinterfragt, obwohl Dialysesysteme wie das GENIUS-Dialyse-System Blut- und Dialysatfluss im Verhältnis 1:1 aneinander gekoppelt haben. Nach Umstellung des Dialysatflusses von 500 ml/min auf Autoflow (Faktor 1,2) also der Anpassung des Dialysatflusses an den Blutfluss, wollten wir den Effekt auf den Ressourcenverbrauch und Parameter der klinischen Chemie evaluieren. **Methode:** Die retrospektive prä/post Studie verglich sowohl Wasser und Stromverbrauch als auch Parameter der klinischen Chemie

nach Umstellung des Dialysatflusses von 500 ml/min auf Autoflow. Die Auto-flow-Funktion passt den Dialysatfluß automatisch an den Blutfluß an. Bei dem verwendeten Dialysegerät (5008 von Fresenius Medical Care) wurde ein Auto-Flow von 1,2 eingestellt, d. h. der Dialysatfluß lag immer 20 % über dem Blutfluß. Von den prospektiv erfassten Laborwerten der Monats-Routinen wurden die Medianwerte der 3 Monate vor und nach Umstellung des Dialysatflusses miteinander verglichen (Student t-Test). Die eingesparte Dialysatmenge und die daraus resultierenden Effekte auf den Stromverbrauch wurden zu besserer Anschauung auf 10 Patient:innen über einen Zeitraum von einem Jahr berechnet. **Ergebnisse:** Nach Umstellung des Dialysatflusses von 500 ml/min auf Autoflow sank der mediane Dialysatverbrauch pro Dialyse von 127,5 l auf 89,3 l. Pro 10 Patient:innen bedeutete dies eine Reduktion des Wasserverbrauches um 61.000 l im Jahr, was dem Inhalt eines großen Tanklasters entspricht. Die eingesparte Strommenge pro 10 Patient:innen lag pro Jahr bei 190.000 kWh. Diese Strommenge reicht um mit einem e-Auto 10.000 km zu fahren.

Weder Serumkreatinin noch Harnstoff, Kalium oder Phosphat (bei gleicher Menge an Phosphatbindern) stiegen nach Umstellung des Dialysatflusses auf Auto-Flow an.

Zusammenfassung: Eine sichere Möglichkeit zur Reduktion des Ressourcenverbrauchs an der Hämodialyse scheint die Anpassung des Dialysatflusses an den Blutfluß zu sein. In größeren Studien sollte geklärt werden ob es Patient:innen gibt für eine Steigerung des Dialysatflusses auf mehr als 20 % oberhalb des Blutflusses notwendig ist.

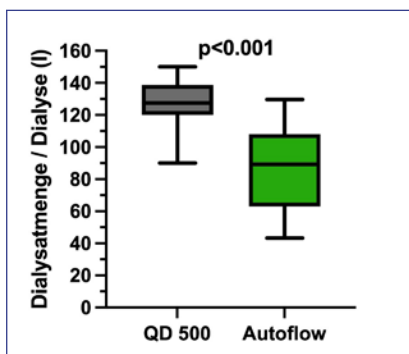
Komplement

FV06

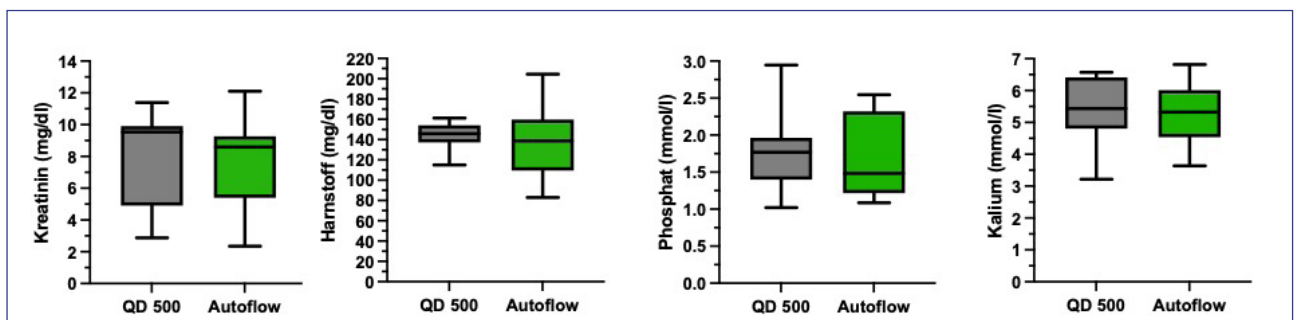
Revealing complement regulatory functions of Thrombospondin-1 as new potential mechanism in renal disease

S. Konwar; J. Kleindienst¹; E. Decker²; M. Pohl; B. Zieger; S. Schroda; X. Liu³; C. Gorzelanny³; T. Tschongov; K. Häffner

Pädiatrische Nephrologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg; ¹ Medizinische Klinik IV, Abteilung Nephrologie, Universitätsklinikum, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg; ² Fakultät für Biologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg;



FV05-1



FV05-2

³ *Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg*

Objective: Complement activation is a relevant driver in the pathomechanisms of vasculitis and thrombotic diseases like ANCA-associated vasculitis or atypical hemolytic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura. The exact mechanisms and involved proteins of the interaction between endothelia, complement, platelets and coagulation in these conditions are only partially understood. Thrombospondin-1 (TSP-1) is a multifunctional, matricellular glycoprotein which is a major compound of α -granules in platelets and can be released from Weibel-Palade bodies of activated endothelial cells. TSP-1 interacts with factor H (FH), the main complement regulator and with von Willebrand factor (VWF) however, a direct regulatory interaction with the complement cascade has not been described before. **Method:** Alternative pathway ELISA, hemolysis, cofactor, decay acceleration and terminal complement complex (TCC) formation assays were performed as described previously (Michelfelder et. al, JASN, 2018). Factor D inhibition assay was performed as described previously (Edwards et. al, J Biol Chem, 1999). Binding assays: TSP-1 was coated on 96 well plates and incubated with increasing amounts of complement proteins. Binding was analysed using HRP-coupled antibodies. Cell culture: HUVEC were transfected with TSP-1 siRNA using lipofectamine as instructed. Immune fluorescence staining was performed with specific antibodies against TSP-1 and C3.

Results: We could show that TSP-1 is a potent, FH-independent inhibitor of alternative pathway of complement activation. TSP-1 binds to factor B and inhibits its cleavage by factor D. TSP-1 prevents the cleavage of C3 and C5. Additionally it inhibits the formation of the membrane attack complex. Complement-regulatory function is confirmed in samples from patients with complement defects in different assays. In a vasculitis model, knockdown of TSP-1 resulted in increased C3 deposition on activated endothelia cells, which could be reversed by TSP-1 supplementation. **Conclusion:** The newly described complement inhibiting function of TSP-1 may represent an important mechanism in the interaction of endothelia, complement, platelets and the coagulation system. In particular, the interplay between released TSP-1, VWF and the complement system might locally, especially on surfaces, influence the balance between complement activation and inhibition auxiliary and could be relevant in various renal vascular or thrombotic diseases.

Zugänge und Komplikationen

FV07

Auf neuen Wegen: Rein Ultraschall-geführte Shuntinterventionen statt Digitaler Subtraktionsangiographie- (DSA) Technik – Ergebnisse und Erfahrungen unserer ersten 100 Fälle nach dem Wechsel

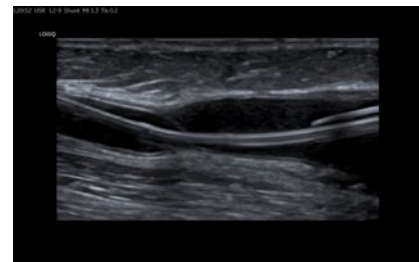
C. Jacke; T. Nowak

Klinik für Gefäßchirurgie und Angiologie, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

Hintergrund: Um Dialysepatienten durch Verzicht auf



FV07-1



FV07-2

Kontrastmittelgabe eine Restauscheidung zu erhalten und die Strahlenbelastung für alle zu minimieren, führten wir Shuntinterventionen im Armbereich ausschließlich Ultraschall-geführt durch.

Methode: Seit 11/2018 boten wir allen Patienten (Dialyseshunt, Aphereseshunt), die für eine Intervention im Armbereich geeignet waren, die ultraschallgeführte Intervention an. Vor und nach der Intervention wurden das Shuntvolumen gemessen, die Zielstenose (V max, Diameter) beschrieben und die Untersuchungsdauer dokumentiert. Eine ambulante Kontrolle nach 4–6 Wochen wurde angeboten. Die Interventionen erfolgten ansonsten unter Standardbedingungen mit üblichem Interventionsmaterial. Als Ultraschallgerät wurde ein Logiq E10 mit den Sonden ML 2–9 und 6–15 eingesetzt. Kollektiv: Frauen 43 %, Intervention im Oberarm 76 %, Shunt links 50 %, Dialyseshunt 88 %, Interventionen:

AV-Fistel 8 %, Punktionsstrecke 63 %, abführenden Vene 28 %, Arterie 1 %.

Ergebnisse: Das Shuntvolumen wurde durchschnittlich von 490 auf 821 ml/min gesteigert; 853 ml/min in der ambulanten Kontrolle. Im Mittel dauerte die Intervention 42 Minuten (± 21 Minuten). Der primäre Erfolg lag bei 100 %. Typische (drohende) Komplikationen wie z. B. Thrombosierung, Dissektion, Hämatombildung konnten erkannt bzw. verhindert werden.

Zusammenfassung: Die ultraschallgeführte Shunt PTA ist sicher, effektiv und mit niedriger Komplikationsrate durchführbar. Das Standardmaterial (Schleusen, Drähte, Ballons) kann sicher erkannt werden, sodass der Wechsel von Intervention in DSA-Technik hin zu ultraschallgeführter Intervention zügig gelingt. Die Lernkurve ist niedrig. Die Methode wurde von den Patienten

und den behandelnden Nephrologen gerne angenommen und ist bei uns nun Standard. Klassische Interventionalisten sollten die Ultraschallgeführte PTA ausprobieren; sie werden nicht enttäuscht sein.

Diabetes und Komplikationen

FV08 Defining the effects of soluble guanylate cyclase modulation in ZSF1 rat diabetic kidney disease at single-cell resolution

M. S. Balzer; M. Pavkovic¹;
J. Frederick²; A. Abedini²;
A. Freyberger¹; J. Vienenkötter¹;
I. Mathar¹; K. Siudak¹; F. Eitner¹;
P. Sandner¹; M. Grundmann¹;
K. Susztak²

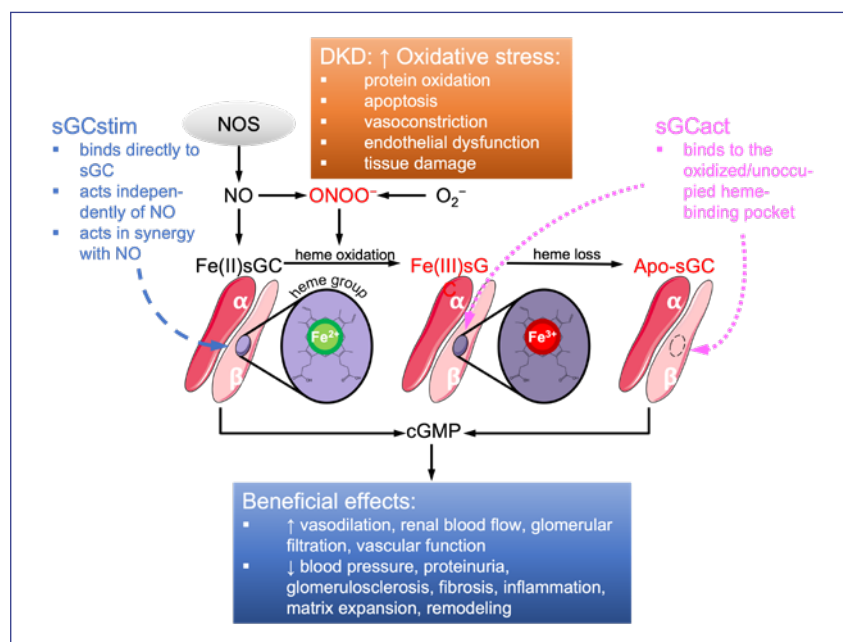
Klinik m. S. Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹Pharma Research Center,

Cardiovascular Research, Bayer Pharma AG, Wuppertal; ²Renal, Electrolyte, and Hypertension Division, Department of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia/USA

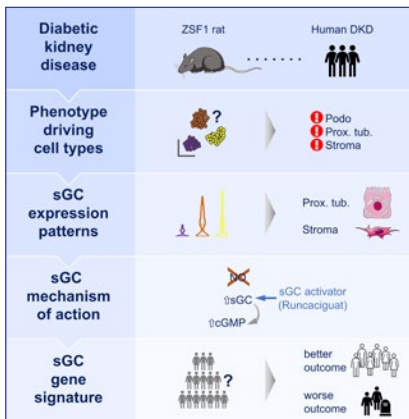
Objective: Diabetic kidney disease (DKD) is the most common cause of renal failure. Therapeutics development is hampered by our incomplete understanding of animal models on a cellular level.

Method: We use histopathological, biochemical, proteomic, and single-cell transcriptomic methods to analyze in detail the ZSF1 rat DKD model. We compare the effect of pharmacological soluble guanylate cyclase (sGC) activation (sGCact, BAY 1101042 = Runcaciguat) and stimulation (sGCstim, BAY-747) in ZSF1 obese rats (n = 10 each). Untreated ZSF1 lean rats (n = 6) serve as controls.

Results: We show that ZSF1 rats recapitulate human DKD on a phenotypic and transcriptomic level. Tensor decomposition prioritizes podocyte, proximal tubule (PT), and stroma as phenotype-relevant cell types exhibiting a continuous lineage relationship. As DKD features endothelial dysfunction, oxidative stress, and nitric oxide depletion, sGC is a promising DKD drug target. sGC expression is specifically enriched in PT and stroma. In ZSF1 rats, pharmacological sGC activation confers considerable benefits over stimulation and is mechanistically related to improved oxidative stress regulation, resulting in enhanced downstream cGMP effects. Finally, we define sGC gene co-expression modules, which allow stratification of human kidney samples by DKD prevalence and disease-relevant measures such as



FV08-1



FV08-2

kidney function, proteinuria, and fibrosis, underscoring the relevance of the sGC pathway to patients.

Conclusion: We present the first single-cell resolution atlas for the ZSF1 rat DKD model and a head-to-head comparison of sGCact and sGCstim effects in DKD. Our single-cell analysis is able to highlight key disease-driving cell types (podocyte, PT, stromal cells) and disease-driving mechanisms. Finally, we show the potential relevance of animal model observations to patient samples and show that sGC co-expression can be used to stratify human DKD kidney samples by parameters relevant for kidney functional and structural outcomes.

Digitale Nephrologie

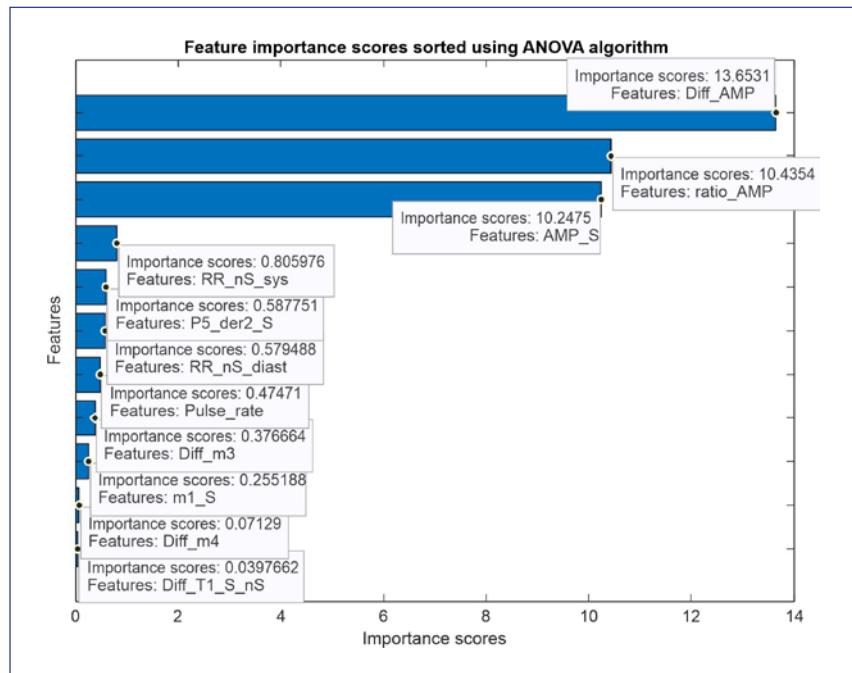
FV09

Machine learning for assessing fistula flow by ambilateral pulse wave analysis

V. Busch; J. Streis; N. Müller¹; S. Müller²; F. S. Seibert³; T. Felderhoff; T. H. Westhoff³

Biomedizintechnik, Fachbereich Informationsverarbeitung, Fachhochschule Dortmund, Dortmund;

¹ Medizinische Klinik III,



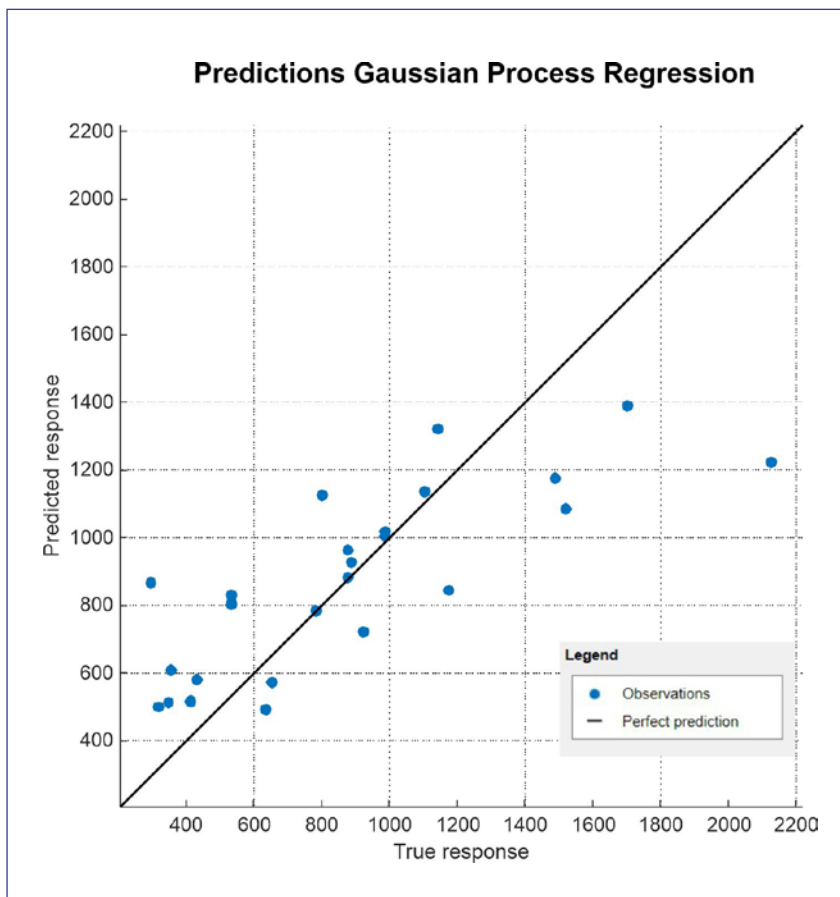
FV09-1

Ludwig-Maximilians-Universität, München; ² Institut für Diskrete Mathematik und Geometrie, Technische Universität Wien, Wien/A; ³ Centrum für Translationale Medizin, Medizinische Klinik I, Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Herne

Objective: We previously demonstrated that pulse wave analysis is useful to assess fistula function of patients on haemodialysis. Given the availability of digitized data and the complex interaction of multiple factors, we wanted to evaluate if machine learning is useful to predict fistula dysfunction and validate parameters.

Method: In 50 patients on haemodialysis pulse waves were measured with the oscillometric Vicorder® device at the fistula and non-fistula arm. For reference, fistula flow was assessed sonographically (“ground truth”).

We recorded 108 pairs of pulse waves sequentially at both arms and exported averaged curves. Later on, we normalized and analyzed pulse waves in a matlab® environment we had specifically programmed. Thereafter, we automatically extracted features of the waveform and of the frequency domain (power-analysis of the first 5 frequencies of normalized pulse waves) and performed supervised machine learning. Models to estimate fistula volume flow by regression and to classify features predicting fistula flow below 500 ml/min (10-fold penalty to avoid false negatives) were established and validated by 5-fold cross-validation. 25% of the data was used for testing without being involved in model generation. **Results:** Of 11 selected features, the most important were the inter-arm difference & ratio of the plethysmographic amplitude in the measuring



FV09-2

cuffs of the pulse wave device and its value at the fistula arm (importance score of 13.7, 10.4 and 10.2 ANOVA algorithm). We furthermore included the blood pressure, the power of the second derivative of pulse waves at the fistula arm, the pulse rate, the inter-arm difference of the mean slopes between dirotic notch & first diastolic inflection point & the end of diastole, the mean slope between the wave foot point & the systolic peak at the fistula arm and the inter-arm delay of the systolic peak. Using Gaussian Process Regression we generated a model, which in the test data predicted fistula

flow with a R2 score of 0.60 and a root mean square error of 285. Applying a model computed by the Naive Bayes approach on the test data, low fistula flow was classified with an accuracy of 85.2% and a low flow fistula was detected with an AUC of 0.927 in ROC-analysis. The according values of a model generated by a quadratic support vector machine were an accuracy of 81.5% and an AUC of 0.927. **Conclusion:** A machine learning assessment of ambilaterally measured pulse waves is promising for application of convenient oscillometric pulse wave analysis to screen for low flow fistulas.

Chronische Hämodialyse

FV10

Better survival and same clinical outcome on (off-label) doac compared to other therapies for atrial fibrillation in HD-patients based on german network data

K. A. Brensing; H. Omran¹;
F.-P. Tillmann²; H. Reichel³;
J. Duttlinger²

Dialyse-Abteilung, Nierenzentrum Bonn-Bad Godesberg, Bonn;
¹ Medizinische Klinik, Kardiologie, St. Marienhospital, Bonn; ² WiNe Wissenschaftliches Institut für Nephrologie, Verband Deutsche Nierenzentren e. V., Düsseldorf; ³ Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen, Villingen-Schwenningen

Objective: Hemodialysis (HD) patients (pts) with atrial fibrillation (AF) have high risk for cardio-vascular events and vascular/valvular calcification. In this pts. use of vitamin-K based oral anticoagulation (VK-OAC) or direct-acting OAC drugs (DOACs) is debated, since 3 smaller RCTs (DOACs: 44–82 pts) gave inconclusive results and DOACs in ESRD are off-label. We evaluated outcomes of DOACs and other therapies in a large German HD-cohort with AF. **Method:** We analyzed anonymized benchmarking data (2019–22; Verband Deutsche Nierenzentren, DN) based on quarterly transmitted data. Diagnoses coded by “International Classification of Diseases (ICD)” and “Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)” drug codes. **Results:** In 2019, 2463 (21%) of 11760 HD-pts had AF; CHA2DS2-VASc (4,2/1,5 Mean/SD), HAS-BLED (3.4/0.9) risk-scores and Charlson Comorbidity

Index (= CCI; 8,7/2.8) were high. Median follow-up was 2.8 yrs (Range: 0.1–4 yrs.). Besides HD-heparin 5 used regimens: VK-OAC (34%), DOAC (5.6%), Heparin (15%), (+/- Aspirin/Clopidogrel = Asp/Clop), 1–2 of Asp/Clop only (27%) or no-active therapy (18%). 2233 pts. (91%) had their final therapy > 6 months (Median 3.7 yrs). We analysed outcomes (de-novo cerebral/systemic ischemia or bleeds; Kaplan-Meier survival) in these pts.

Risk-scores overestimated few clinical events for all active and no-active therapies (total 6.6 vs. 5.4%; cerebral events: ischemic: 2.5 vs. 2.2%; bleeds: 0.4 vs. 0.5%; NS). Survival was significantly better for DOAC (5.6% of total) compared to all other therapies ($p < 0.001$), which was confirmed by multivariate Cox-Model based on mortality risk factors (DOAK = 1): no-active (HR 1.8), VK-OAC (HR 2.9), Hep-based (HR 2.8), Asp/Clop (HR 2.7), age (HR 1.04), CCI (HR 1.04) and albumin (HR 0.94), time of AF (1.08). 4-yr mortality was high (50%; median survival = 2.8 yrs). Survival on no-active therapy (3.2 yrs) was better than for heparin (2.3 yrs; $p < 0.001$), VK-OAC (2.4 yrs; $p = 0.01$) and Asp/Clop (2.7 yrs; NS).

Conclusion: CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores are invalid for outcome in HD pts with AF. Low cerebral ischemic events for active and no-active therapies suggests benefit of HD-heparin supply. We saw best survival for DOAC pts, but this cohort was rather small. Since survival was similar for Asp/Clop, VK-OAC and no-active therapy our data support two regimens: For OAC: DOACs are probably better than VK-OAC;

No-OAC: Asp/Clop or no-active therapy are equally effective. Prospective studies on medical and/or interventional left atrial appendage closure are needed to provide valid guidelines.

Progressionshemmung

FV11 Investigating vasopressin-dependent renal medullary osmolality as a new target for renoprotection

K. Lopez-Cayuqueo; F. Boivin¹; J. Leiz¹; S. Cao¹; C. Hinze; K.M. Schmidt-Ott Klinik für Nieren- und Hochdruck-erkrankungen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ¹Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Objective: The renal medulla is characterized by a hyperosmolality that depends on Avpr2 signaling. High osmolality in the kidney medulla is required for urine concentration mechanisms. However, the role of the hyperosmolar medulla beyond electrolyte-free water reabsorption is not well understood. Here, we investigate the role of high osmolality in regulating kidney injury responses at molecular and cellular levels.

Method: We analyzed kidneys from C57Bl/6N mice treated with tolvaptan (Avpr2 antagonist) and compared them to kidneys from control mice. Our analysis included single-nuclei and bulk RNA sequencing, in situ hybridization, and renal ischemia-reperfusion injury.

Results: Tolvaptan treatment reduced renal medullary osmolality

and caused significant changes in the gene expression of tubular cells in the renal medulla. These changes included decreased expression of stress response and immune activation-related genes (such as Atf4, Ddit3, Hmgb1) and genes influenced by high tissue osmolality (such as Cryab, and Nupr1). The results were confirmed through bulk RNA sequencing and in situ hybridizations. Avpr2 antagonist treatment protected the renal medulla from fibrosis following unilateral renal ischemia-reperfusion injury.

Conclusion: Applying unbiased single-cell transcriptomics and orthogonal validation, we discovered that inhibiting Avpr2 in mice reduced the expression of osmolality-regulated genes in tubular cells of the renal medulla, including those associated with stress and immune responses. Avpr2 inhibition protected the renal medulla from fibrosis development following ischemia-reperfusion injury. These findings suggest that targeting Avpr2-dependent medullary osmolality could be a potential strategy for renoprotection.

Abstoßung

FV12 Immunmonitoring anhand der Torque Teno Viruslast bei nieren-transplantierten Patienten mit kurzfristigen Änderungen der Immunsuppression

*L. Benning; M. Reineke¹; C. Bundschuh²; J. Klein²; T. Kühn¹; M. Zeier; P. Schnitzler²; R. Bartenschlager²; C. Morath; C. Speer
Medizinische Klinik I, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ¹Nierenzentrum, Medizinische Fakultät,*

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ²Molekulare Virologie, Zentrum für Infektologie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg

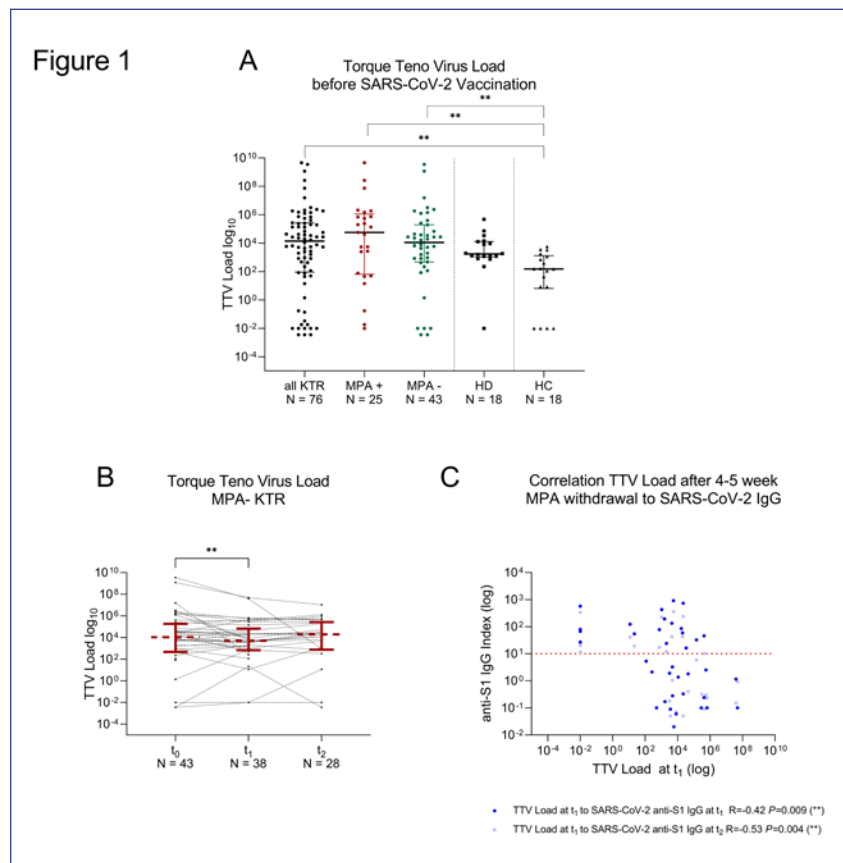
Hintergrund: Die Quantifizierung der Torque Teno Viruslast ist in den letzten Jahren als Surrogatparameter zum Immunmonitoring frisch nierentransplantierten Patienten propagiert worden. Bisher unklar ist, inwiefern die Torque Teno Viruslast kurzfristige Änderungen der immunsuppressiven Therapie bei nierentransplantierten Patienten widerspiegelt, bei denen die Transplantation mehr als 12 Monate zurück liegt.

Methode: In dieser post-hoc Analyse wurde die Torque Teno Viruslast in Sera 76 nierentransplantierten Patienten quantifiziert, von denen 43 Patienten kurzfristig die Mycophenolsäure zur Steigerung der Immunogenität auf COVID-19 Impfung eine Woche vor bis 4 Wochen nach Impfung pausierten. Die Torque Teno Viruslast wurde vor Impfung und vor Entzug der Mycophenolsäure, 4 Wochen nach Impfung zum Zeitpunkt der Wiederaufnahme der Mycophenolsäure, sowie 3 Monate nach Impfung gemessen. Die Ergebnisse wurden mit der Torque Teno Viruslast der 33 nierentransplantierten Patienten,

die ihre Standardimmunsuppression fortführten, sowie zur Torque Teno Viruslast von 18 Dialysepatienten und 18 Gesundkontrollen, die ebenfalls gegen COVID-19 geimpft wurden, verglichen.

Ergebnisse: Die Torque Teno Viruslast vor Impfung war mit einem Median (IQR) von 1.39×10^4 c/mL ($9.17 \times 10^1 - 2.66 \times 10^5$) bei nierentransplantierten Patienten am höchsten, verglichen zur Torque Teno Viruslast von 1.73×10^3 c/mL ($1.07 \times 10^3 - 1.31 \times 10^4$) bei Dialysepatienten und 1.53×10^2 c/mL ($6.38 - 1.29 \times 10^3$) bei Gesundkontrollen (Figure 1A). Bei den nierentransplantierten Patienten mit Entzug der Mycophenolsäure sank die Torque Teno Viruslast signifikant von einem Median (IQR) von 1.11×10^4 c/mL ($4.75 \times 10^2 - 1.92 \times 10^5$) auf 5.24×10^3 c/mL ($6.92 \times 10^2 - 6.91 \times 10^4$) unter Entzug der Mycophenolsäure und stieg nach Wiederaufnahme der Mycophenolsäure wieder an, wenn auch nicht signifikant ($P=0.003$ und $P=0.66$, Figure 1B). Bei Patienten mit Entzug der Mycophenolsäure korrelierte die Torque Teno Viruslast signifikant invers mit der Bildung SARS-CoV-2 spezifischer Antikörper 4 Wochen sowie 3 Monate nach Impfung ($P=0.009$ und $P=0.004$, Figure 1C).

Zusammenfassung: Die Torque Teno Viruslast reflektiert auch kurzfristige Änderungen der immunsuppressiven Therapie nierentransplantierten Patienten, die länger als 12 Monate transplantiert sind. Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen den Beginn randomisierter prospektiver Studien zum Einsatz der Torque Teno Viruslast im Immunmonitoring nierentransplantierten Patienten.



FV12-1

AKI Prävention und Therapie

FV13

Räumliche Einzelzell-Transkriptomik Analysen der Niere nach akuter Nierenschädigung definieren AKI-spezifische Mikroumgebungen und identifizieren neue Zell-Zell-Interaktionen

L. M. S. Gerhardt

Nephrologie, Endokrinologie, Rheumatologie, V. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim

Objective: The native environment of cells within an organ is central to almost all (patho-) physiological processes, particularly in highly complex organs such as the kidney. In this study, we aim to profile the spatial organization of, and cell-cell interactions within, the healthy and diseased mouse kidney with single-cell resolution. We focus on changes induced by acute kidney injury (AKI), since AKI is highly prevalent and can progress to chronic kidney disease (CKD), with no targeted treatment strategy to prevent this AKI-to-CKD transition existing to date.

Method: We use bilateral ischemia-reperfusion injury on C57BL/6J mice as a model of AKI. To characterize the spatial complexity of the kidney with single-cell resolution, we use seqFISH+, a sequential fluorescence in situ hybridization approach that allows multiplexing of thousands of genes by sequential hybridization and confocal imaging, on kidneys in the transition phase from AKI to CKD at 4 weeks after AKI and control kidneys.

Results: Quantifying and clustering 1300 genes in 230,422 cells identified all major cell types of the kidney and revealed changes in the kidneys' cellular composition at 4 weeks post AKI: While the cortical vasculature and cells of the proximal tubule segment 3 were reduced, the abundance of injured proximal tubule cells, immune cells and fibroblasts increased. We identified distinct spatial domains, which share a localized cell type composition. Some of these domains arise *de novo* after AKI forming the effector-units of the AKI-to-CKD transition. Gene expression and cell type composition analysis show that different AKI-specific neighborhoods are centered around distinct biological processes such as antigen presentation, fibrogenesis and inflammation. Ligand-receptor analysis within an AKI-specific domain comprising injured proximal tubule cells, macrophages and fibroblasts revealed *Ccl1-Crfl1* communication between injured proximal tubule cells and fibroblasts as a defining factor of the "pathogenic niche" associated with kidney disease progression.

Conclusion: This study provides a spatial characterization of the kidney with unprecedented resolution, highlights AKI-induced structural changes in the kidney, defines injury-specific spatial domains and reveals cell-cell-interactions relevant to disease progression from AKI to CKD.

CKD-Komplikationen 1

FV14

Efficacy and Safety of Roxadustat in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Patients With or Without Inflammation:

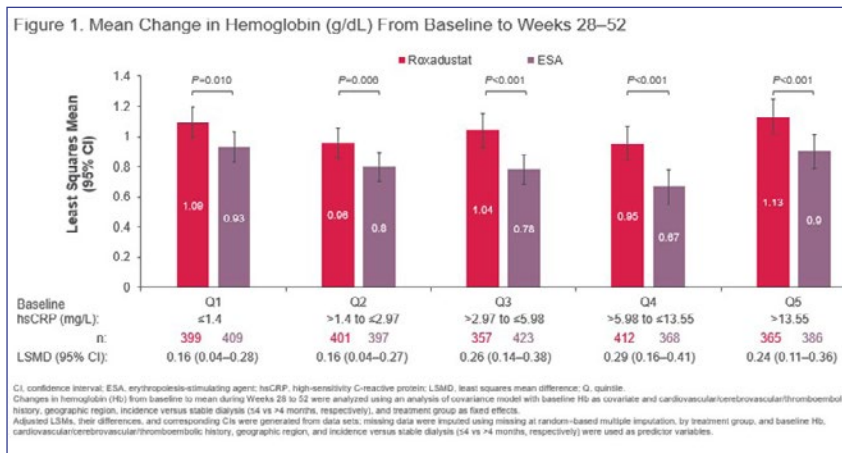
Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies

F. M. Strutz; G. Choukroun¹; A. Harkavyi²; V. Santos³; A. Jiletcovici⁴; L. Del Vecchio⁵

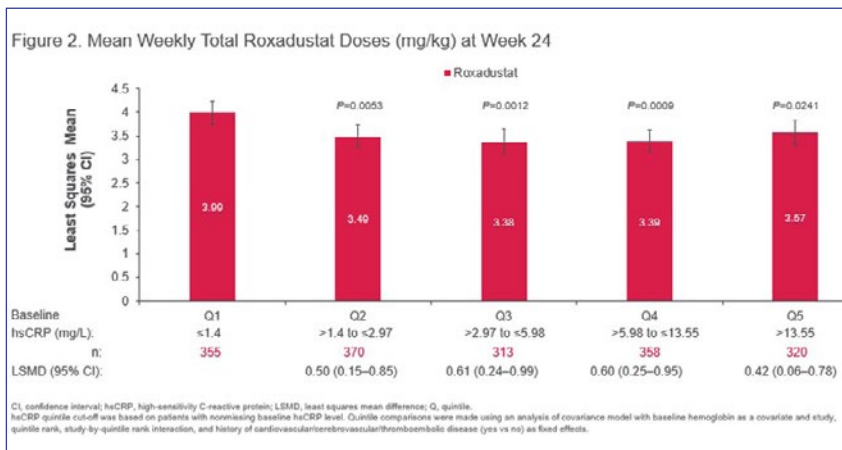
Klaus-Ketzler-Zentrum, KfH-Nierenzentrum, KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e. V., Wiesbaden; ¹CHU Amiens Picardie and Jules Verne University, Amiens/F; ²Astellas Pharma Europe, Addlestone/UK; ³Astellas Pharma, Inc., Northbrook/USA; ⁴Astellas Pharma, Inc, Northbrook/USA; ⁵Sant'Anna Hospital, San fermo della battaglia CO/I

Objective: Chronic kidney disease (CKD)-associated anemia is commonly treated with erythropoiesis-stimulating agents (ESAs). Inflammation may be a cause of ESA hyporesponsiveness. Roxadustat, an oral medication, is a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor that has shown efficacy in patients with anemia of CKD. Is roxadustat efficacious and safe in correcting hemoglobin (Hb) levels in subgroups of patients with non-dialysis-dependent (NDD) CKD with or without inflammation at baseline in this pooled analysis?

Method: Data from four phase 3, randomized, placebo-controlled (OLYMPUS [NCT02174627], ALPS [NCT01887600], ANDES [NCT01750190]) or erythropoiesis-stimulating agent-controlled (ESA; DOLOMITES [NCT02021318]) studies in patients with NDD CKD were pooled for this analysis. Mean Hb change from baseline to Weeks 28–52 and mean weekly total roxadustat dose at Week 24 in patients with or without inflammation at baseline (as determined by high-sensitivity



FV14-1



FV14-2

C-reactive protein [hsCRP] levels divided into quintiles) were evaluated with an Analysis of covariance model with baseline Hb and baseline estimated glomerular filtration rate as covariates. Safety data were summarized descriptively. **Results:** In total, 3573 patients with NDD CKD (roxadustat N = 2068; placebo N = 1212; ESA N = 293) were evaluated. At baseline, the mean (SD) Hb levels (g/dL) for roxadustat, placebo, and ESA were similar across hsCRP quintiles. The mean Hb change from baseline to Weeks 28–52 was greater

with roxadustat than with placebo, and comparable between roxadustat and ESA, regardless of inflammation at baseline (Figure 1). At Week 24, roxadustat dose (mg/kg body weight) was similar in patients across hsCRP quintiles (Figure 2), indicating that patients with increased inflammation at baseline did not consistently require a higher roxadustat dose. The overall percentages of patients with at least one treatment-emergent adverse event were similar across hsCRP quintiles for patients treated with roxadustat, placebo, and ESA.

The most common treatment-emergent adverse events were hypertension, end-stage renal disease, and decreased glomerular filtration rate. **Conclusion:** Independent of baseline inflammation status, roxadustat increased Hb levels greater than placebo and comparable to ESA with a similar safety profile. Patients with high baseline hsCRP did not require increased roxadustat doses to maintain Hb levels up to Week 24. These data suggest that roxadustat is effective in patients with anemia of NDD CKD regardless of inflammation status.

Seltene Nierenerkrankungen

FV15 Unified Cross-Species Kidney Single-Cell Atlas: Unraveling Conserved Cellular Features and Species-Specific Adaptations

K. Klötzer; A. Abedini¹; M. S. Balzer²; X. Liang¹; J. Levinsohn¹; K. Susztak¹
 Klinische Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz/A; ¹Renal, Electrolyte, and Hypertension Division, Perelman School of Medicine – Department of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia/USA; ²Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Objective: The kidney plays a critical role in controlling the intracellular environment, yet our current understanding of species differences, health states, and changes in disease states remains limited. Owing to the kidney’s complex cellular architecture, single-cell tools

can provide pivotal insight into these processes. In this study, we aimed to generate an integrated interspecies renal single-cell atlas, marking a significant advancement in translational nephrology. **Method:** We processed seven large renal single-nucleus RNA sequencing (snRNA-seq) and spatial transcriptomics datasets derived from healthy and disease-affected mouse, rat, and human samples. Following meticulous quality controls, we harmonized gene symbols and integrated data using deep generative modeling (scVI). A variety of computational tools were utilized to comprehend cell type conservations as well as species and disease state-specific changes. **Results:** We present the first comprehensive, fully integrated interspecies renal snRNA-seq atlas, comprising more than 140 samples and over 1 million cells – the largest kidney cell atlas to date. Our atlas uncovers over 100 distinct cell states, providing a detailed understanding of conserved biological functions, marker genes, species-specific differences, and cellular adaptations in response to disease. Conserved cell types were anatomically positioned using spatial transcriptomics data. By employing the concept of Differentially Expressed Gene Ontology terms (DEGOs) – which focus on mean expression values for functional gene sets rather than individual genes – we highlighted the conserved renal physiology at the single-cell and spatial level. We observed notably fewer proximal tubule S3 segment cells in the human kidney compared to rodents. We identified a conserved injured proximal tubule subset with its unique markers. Additionally, we discovered

novel cell types in the loop of Henle cluster expressing developmental process-related gene signatures. **Conclusion:** This comprehensive kidney single-cell atlas serves as a valuable resource, offering a consistent reference across species with standardized cell terminology. It enables a deeper understanding of kidney biology and paves the way for developing novel therapeutic strategies.

Ernährung

FV16

Cardiac Metabolic Remodeling in CKD: Role of FGF23 and FGFR4

M. Fuchs; E. Burke; N. Latic¹; R. Erben¹; P. Rosenberg²; N. Bursac³; K. Fisher-Wellman⁴; M. Wolf; A. Grabner
Division of Nephrology, Department of Medicine, Duke University, Durham/USA; ¹Department of Biomedical Sciences, University of Veterinary Medicine Vienna, Wien/A; ²Division of Cardiology, Department of Medicine, Duke University, Durham/USA; ³Department of Biomedical Engineering, Duke University, Durham/USA; ⁴Department of Physiology, Brody School of Medicine, East Carolina University, Greenville/USA

Objective: Left ventricular hypertrophy (LVH) is a common feature of cardiovascular disease in chronic kidney disease (CKD) that contributes to diastolic dysfunction, congestive heart failure, arrhythmias and sudden death. In CKD, serum levels of the phosphate regulating hormone fibroblast growth factor (FGF) 23 continuously rise as kidney function declines. Several large prospective cohort studies identified powerful and

dose-dependent associations between serum FGF23 levels and increased rates of LVH and greater risk of mortality among CKD patients. We previously demonstrated and others confirmed that FGF23 directly induces hypertrophic growth of cultured cardiomyocytes and structural cardiac remodeling in rodents via cardiac FGF receptor (FGFR) 4. Emerging data indicates that metabolic remodeling and mitochondrial dysfunction precede most, if not all other pathological alterations in cardiac remodeling and heart failure. The aim of the current project is to investigate cardiac metabolic remodeling and heart failure specific to CKD and demonstrate a direct role for FGF23 and FGFR4. **Method:** Wildtype mice, FGFR4 global knock out mice and mice with inducible-cardiomyocyte specific deletion of FGFR4 were fed a 0.2% adenine diet for 16 weeks to induce progressive renal injury followed by a detailed analysis of cardiac structure and function, mitochondria and metabolism. Similarly, the cardiac phenotype of a knock in mouse model carrying a FGFR4 gain-of-function mutation (G385R) was studied. In neonatal rat ventricular myocytes and bioengineered cardio-bundles we analyzed mitochondrial function, substrate utilization and cellular hypertrophy in response to FGF23 and inhibition of FGFR4. **Results:** CKD induces robust changes to the cardiac metabolome and mitoproteome that precede overt signs of cardiac remodeling and heart failure. In mice, activation of FGFR4 is sufficient to impair cardiac metabolism whereas deletion of FGFR4 attenuates cardiac

metabolic remodeling, mitochondrial dysfunction and heart failure in CKD. In cardio-bundles and cultured cardiomyocytes, FGF23 transcriptionally regulates metabolism, mitochondrial respiration and substrate utilization via FGFR4. **Conclusion:** These findings indicate that cardiac metabolic remodeling is an early complication of CKD that contributes to LVH and heart failure. Mechanistically, FGF23-mediated activation of FGFR4 causes mitochondrial dysfunction including impaired respiration and increased glycolysis. We postulate that timely inhibition of FGFR4 might serve as novel pharmacologic intervention to prevent or treat heart failure in patients with CKD.

Altersnephrologie und Rehabilitation

**FV17
Reference values for kidney function and kidney function decline for the general population aged 25 to 95 years, for healthy adults, and individuals with diabetes from Germany**

J. M. Herold¹; S. Wiegrebe¹; J. Nano²; B. Jung³; M. Gorski; B. Thorand⁴; M. E. Zimmermann; B. Banas⁵; H. Küchenhoff¹; C. A. Böger⁶; K. Stark; A. Peters⁴; I. Heid
 Institut für Epidemiologie und Präventivmedizin, Universitätsklinikum, Universität Regensburg, Regensburg;
¹ Statistical Consulting Unit StaBLab, LMU München, München; ² German Research Center for Environmental Health (GmbH), Helmholtz Zentrum München, München; ³ Nephrologie, Diabetologie, Rheumatologie, Klinikum Traunstein, Traunstein; ⁴ Institut für Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg; ⁵ Abteilung für

Nephrologie, Universitätsklinikum, Universität Regensburg, Regensburg;
⁶ Medizinischen Abteilung – Nephrologie, Klinikum Traunstein, Kliniken Südostbayern, Traunstein

Objective: Glomerular filtration rate, a key parameter to assess kidney function, is typically estimated via serum creatinine (eGFR_{crea}) or cystatin (eGFR_{cys}). Population data

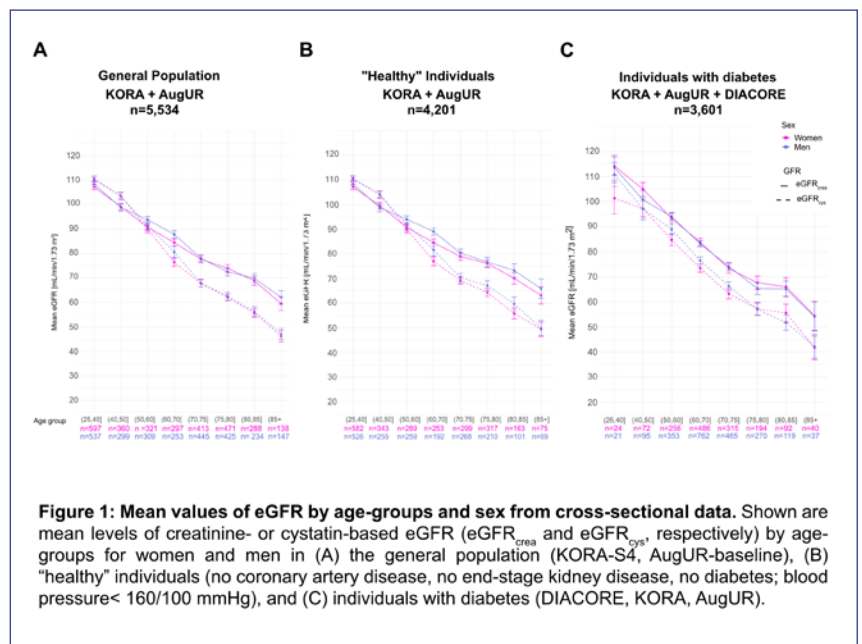


Figure 1: Mean values of eGFR by age-groups and sex from cross-sectional data. Shown are mean levels of creatinine- or cystatin-based eGFR (eGFR_{crea} and eGFR_{cys}, respectively) by age-groups for women and men in (A) the general population (KORA-S4, AugUR-baseline), (B) "healthy" individuals (no coronary artery disease, no end-stage kidney disease, no diabetes; blood pressure < 160/100 mmHg), and (C) individuals with diabetes (DIACORE, KORA, AugUR).

FV17-1

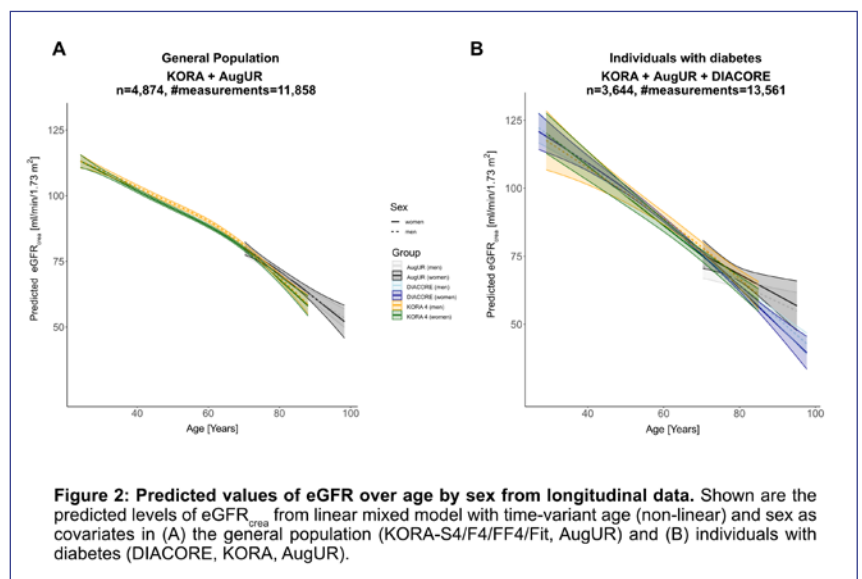


Figure 2: Predicted values of eGFR over age by sex from longitudinal data. Shown are the predicted levels of eGFR_{crea} from linear mixed model with time-variant age (non-linear) and sex as covariates in (A) the general population (KORA-S4/F4/FF4/Fit, AugUR) and (B) individuals with diabetes (DIACORE, KORA, AugUR).

FV17-2

for reference values on eGFR and eGFR decline are scarce. We aimed to provide such values for the general population, for healthy individuals, and for individuals with diabetes mellitus (DM).

Method: We analyzed eGFR_{crea}⁽¹⁾ and eGFR_{cys}⁽²⁾ in 8,533 individuals from three German cohorts: KORA and AugUR, two population studies (25–74 or 70–95 years, respectively), and DIACORE (DM individuals). Participants were subjected to interview, medical exams, blood draw in study centers. We found little between-study differences in the overlapping age range.

⁽¹⁾ 34554658, ⁽²⁾ 22762315

Results: In cross-sectional analyses of 5,534 individuals aged 25 to 95 years from the two population studies, we found eGFR_{crea} to decrease linearly across the full age range; for eGFR_{cys}, mean levels were similar to eGFR_{crea} up to the age of 60 (Figure 1A). Linear regression with age and sex as covariates yielded an eGFR_{crea} decrease of 0.67 ml/min/1.73 m² (95 % CI=0.64–0.71) per year of age for 25- to 70-year-old, 1.01 ml/min/1.73 m² (95 % CI=0.88–1.15) for 70+, significantly higher levels for men vs. women in 25- to 70-year-old (+1.63 ml/min/1.73 m²), but no sex difference in 70+. In the “healthy” subgroup (no coronary artery disease, no end-stage kidney disease, no diabetes, blood pressure < 160/100 mm Hg; n = 4,201) or DM individuals (n = 3,601 including DIACORE), we found similar levels and a similar decrease by age (Figure 1B & C). Longitudinal analyses used up to 5 measurements over a maximum follow-up time of 18, 7.5, and 9 years in KORA, AugUR,

DIACORE, respectively, via linear mixed models for eGFR_{crea} with age as time-dependent covariate and sex. We observed a linear slope over age in the two population studies (n = 4,874, Figure 2A) and in DM (n = 3,644, Figure 2B): the (linear) decline per year was 0.76 ml/min/1.73 m² (95 % CI=0.74–0.78; p_{sex} < 0.001) and 1.16 (95 % CI=1.12–1.20, p_{sex}=0.401), respectively.

Conclusion: We provide reference values for eGFR and eGFR decline in a general population aged 25 to 95 years, in healthy individuals and in individuals with DM. The predominant impact of age was similar in each of these groups. The impact of sex was limited, as was the impact of focusing on healthy or DM individuals. These reference values can support the clinical judgement of values in patients in the respective age-groups, particularly for the old-aged.

Glomerulonephritis 2

FV19

Proteinuria reduction with sparsentan in immunoglobulin A nephropathy (IgAN): PROTECT study interim results

A. Schreiber; J. Radhakrishnan¹; M. G. Wong²; H. J. Heerspink³; R. Komers⁴; A. Mercer⁵; V. Perkovic⁶
 ECRC-Kooperation von MDC und Charité, Experimental and Clinical Research Center, Berlin; ¹ Columbia University Medical Center, New York/USA; ² Concord Repatriation General Hospital, Concord Clinical School, University of Sydney, Concord/AUS; ³ University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen/NL; ⁴ Travere Therapeutics, Inc., San Diego/USA; ⁵ JAMCO Pharma Consulting AB,

Stockholm/S; ⁶ The George Institute for Global Health, University of New South Wales, Sydney/AUS

Objective: Treatments that reduce proteinuria and risk of kidney disease progression in IgAN are urgently needed. The Phase 3 PROTECT study examines the long-term antiproteinuric and nephroprotective potential and safety of sparsentan, a novel, oral, non-immunosuppressive, single molecule that is a dual endothelin and angiotensin receptor antagonist, compared with an active control, angiotensin receptor blocker (ARB) irbesartan, in adults with IgAN. The PROTECT pre-specified interim primary efficacy endpoint and safety outcomes are reported.

Method: PROTECT is an ongoing, global, multicentre, randomized, double-blind, active-controlled study evaluating the efficacy and safety of sparsentan versus the active control irbesartan in adults with IgAN with proteinuria ≥ 1.0 g/day despite maximized treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and/or ARB that is the patient’s maximum tolerated dose and ≥ 50 % of the maximum labelled dose. The double-blind period is 114 weeks (110 treatment; 4 follow-up). The pre-specified interim primary efficacy endpoint of change from baseline in urine protein/creatinine ratio (UP/C, based on a 24-hour urine sample) at Week 36 was analyzed using a mixed model repeated measures analysis. Treatment-emergent adverse events were assessed.

Results: A total of 671 patients were screened, 406 met eligibility criteria, and the 404 randomized patients who received study drug were

included in the primary analysis population. Patients who received sparsentan had significantly greater mean reduction in UP/C from baseline at 36 weeks (-49.8%) vs irbesartan (-15.1%, $P < 0.0001$). Sparsentan was generally well-tolerated. **Conclusion:** Treatment with sparsentan compared to irbesartan produced a robust and clinically meaningful reduction in proteinuria with safety comparable to previous studies in focal segmental glomerulosclerosis.

Langzeitkomplikationen nach Transplantation

FV20

Charakterisierung und 12-Monats-Follow up der Lebendniere-spender in Deutschland – Ergebnisse des Deutschen Lebendniere spende Registers SOLKID-GNR (Safety of the Living Kidney Donor-German National Register)

C. Sommerer¹; J. Wegner¹; E. Bormann²; S. Riepenhausen³; P. Neubaus³; J. Gerß²; M. Dugas⁴; M. Koch⁵; B. Suwelack¹; on behalf of the SOLKID-GNR Investigators Medizinische Klinik I, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ¹Allg. Innere Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ²Institut für Biometrie und Klinische Forschung, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ³Institut für Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Münster, Universität Münster, Münster; ⁴Institut für Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg; ⁵Klinik für Allgemein-

Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

Hintergrund: Living kidney donation (LKD) represents the optimal treatment for patients with end-stage renal failure. The prospective National Living Donation Register SOLKID-GNR was established to provide clinical outcome data on living kidney donors in Germany.

Methode: 31 of 38 transplant centers in Germany evaluated living kidney donors (LD) in an interdisciplinary approach (01/2020 to 03/2023). Clinical baseline data collected prior and 12 months after LKD were summarized to characterize LD in Germany.

Ergebnisse: Altogether, 626 LD were enrolled (37% male, mean age 54 ± 10 years, range 28–83 years) representing 80% of the recruitable LDs in Germany. Pre-emptive LKD was performed in 30.4%, ABO-incompatible LKD in 26.4%, and 13.99% immunized LKD with donor-specific antibodies. Prior LKD S-creatinine was 0.81 ± 0.15 mg/dl and CKD_e eGFR was 95 ± 13 ml/min/1.73 m². Alb/Crea ratio was 8 ± 20 mg/g; microalbuminuria showed 6.1% of the LD. BMI was 26.1 ± 3.58 kg/m² (range 17–39 kg/m²) with 7 donors BMI > 35 kg/m². Most of the LDs (80.83%) reported to be completely healthy. LD reported to take regular medication against 25.8% hypertension, 0.64% diabetes, 8.6% hyperlipidemia, 3.9% sleeping disorders, 2.7% restlessness. 4.3% of LD reported to have chronic pain, 4.2% cardiovascular diseases, 4.0% autoimmune/immunological diseases, 3.4% former malignancies, 5.4% psychological/psychosomatic

diseases and 3.9% depressive symptoms; 3.1% LD had psychotherapeutic support at the time of LKD and 1 LD reported fatigue symptoms prior LKD. For 270 LD (43.1%) one-year follow-up data were available. 4 to 18 weeks and 12 months after LKD S-creatinine increased to 1.22 ± 0.23 mg/dl and 1.19 ± 0.24 mg/dl, and CKD_e decreased to 62 ± 13 ml/min/1.73 m², respectively. LD showed no obvious change in BMI, and blood pressure after LKD and a slight increase of microalbuminuria 12 month after LKD (6.1% prior to 8.8% after 12 month). Physicians reported an increase of hypertensive medication from 25.6% prior to 31.6% 12 month after LKD. **Zusammenfassung:** About 20% LDs in Germany are persons with pre-existing medical problems. A 35% drop of renal function after LKD and a risk for hypertension was confirmed. Structured regular follow-ups of LD at the transplant center is mandatory to provide adequate medical care, especially in LD with a medical history.

CKD-Komplikationen 2

FV21

Die InspeCKD Studie – Datenanalyse aus Praxen deutscher Hausärzt:innen zur Untersuchung von CKD-Prävalenz, Diagnose-raten, Diagnoseverhalten und Behandlungsmustern

C. Wanner¹; E. Schäffner¹; U. Opfermann²; C. Weber³; P. Stahl⁴; F. Radowsky⁵; F. Burckhardt⁶; F. Scherg⁶; T. Frese⁷ Medizinische Klinik und Poliklinik I, Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinikum, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg;

¹Institut für Public Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ²SYMEDICUM Berlin MVZ GmbH, Berlin; ³Praxis Rheinlanddamm, Dortmund; ⁴Hausärztliche Gemeinschaftspraxis Meinecke & Stahl, Burg; ⁵Allgemeinmedizinische Praxis Radowsky, Leipzig; ⁶AstraZeneca GmbH, Hamburg; ⁷Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale)

Hintergrund: Trotz einer hohen Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) in Deutschland wird derzeit nur ein kleiner Anteil der Patient:innen auch diagnostiziert. Insbesondere Patient:innen mit Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und/oder kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) haben ein deutlich erhöhtes Erkrankungs- und Progressionsrisiko und sollten gemäß internationaler Empfehlungen engmaschig gescreent bzw. überwacht werden. Ziel der InspecKD-Studie war es, die Prävalenz der CKD bei den bekannten Risikogruppen in Praxen deutscher Hausärzt:innen zu ermitteln und

die aktuelle Versorgungssituation hinsichtlich Screening, Diagnostik und Therapie der CKD zu erfassen.

Methode: Die vorliegende Interimsanalyse untersucht die Häufigkeit des Einsatzes CKD-spezifischer Labordiagnostik durch Hausärzt:innen bei diesen Risikogruppen. Es wurden elektronische Patient:innen-datensätze (EMR) aus Praxen deutscher Hausärzt:innen im Studienzeitraum 2020–2023 analysiert. Eingeschlossen wurden erwachsene Patient:innen mit Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2) und/oder arterieller Hypertonie und/oder CVD mit einer dokumentierten Beobachtungsdauer von mindestens einem Jahr. Diagnosen wurden anhand der ICD-10-Kodierung definiert.

Ergebnisse: Die Interimsanalyse im April 2023 wertete Daten von n = 411.405 Patient:innen aus Praxen von n = 902 Hausärzt:innen aus. Der Beobachtungszeitraum betrug im Median 1,9 Jahre. Bei 42,58 % der eingeschlossenen CKD-Risikopatient:innen wurde im Beobachtungszeitraum keine Bestimmung des Serumkreatinins und bei 99,21 % keine Messung

des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses im Urin (UACR) durchgeführt. Eine einmalige Bestimmung des Serumkreatinins erfolgte bei 17,34 % und der UACR bei 0,37 % der Patient:innen. 40,09 % bzw. 0,42 % der Patient:innen erhielten ≥ 2 Messungen von Serumkreatinin bzw. UACR im Beobachtungszeitraum. Die durchschnittliche jährliche Anzahl der Serumkreatinin- bzw. UACR-Messungen pro Patient:in (mit mindestens einer Messung) betrug 1,77 bzw. 1,04.

Zusammenfassung: Diese Analyse von Datensätzen von mehr als 400.000 Patient:innen zeigt, dass trotz bekannter Risikofaktoren und dem relevanten Einfluss der CKD auf die Prognose der Patient:innen eine entsprechende CKD-Labordiagnostik in der hausärztlichen Versorgung in Deutschland selten durchgeführt wird. Die weitere Datenauswertung der InspecKD-Studie wird zu einem tieferen Verständnis der CKD-Versorgungssituation in Deutschland beitragen und könnte die Ableitung von Maßnahmen zur Verbesserung der Prognose dieses Risikokollektivs ermöglichen.

Tabelle 1: Ausgangscharakteristika

Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	196.976 (47,88)
Weiblich	213.320 (52,09)
Unbekannt/divers*	109 (0,03)
Risikofaktoren, n (%)	
Diabetes mellitus	152.249 (37,49)
Hypertonie	337.006 (81,92)
CVD	176.229 (42,84)
Mittlerer BMI, kg/m² \pm STD	29,36 \pm 6,15
Mittleres Alter, Jahre \pm STD	65,28 \pm 14,72

*Schließt: unbekannt, nicht bestimmt, divers und verschiedene ein.

Nierenphysiologie

FV22

Phosphat reguliert seine renale Ausscheidung unabhängig von FGF23 und PTH über die ERK1/2-vermittelte Reduktion von NPT2a

M. Leifheit-Nestler; S. Walter; F. Walles; B. Richter; D. Haffner
Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Hintergrund: Die phosphaturischen Hormone *Fibroblast growth factor 23* (FGF23) und Parathormon (PTH) fördern die renale Phosphatausscheidung durch eine FGFR1/Klotho- bzw. PTH1R-vermittelte ERK1/2-Aktivierung, die zur Inhibition der Natrium-Phosphat-Cotransporter NPT2a (*SLC34A1*) und NPT2c (*SLC34A3*) in proximalen Tubuluszellen (PT) führt. In Knochenzellen aktiviert hohes extrazelluläres Phosphat ERK1/2 via PiT-1 (*SLC20A1*) und PiT-2 (*SLC20A2*). Bisher ist unklar, ob eine hohe Phosphatkonzentration auch von PT-Zellen wahrgenommen wird und inwieweit Phosphat unabhängig von FGF23 und PTH seine eigene renale Ausscheidung regulieren kann.

Methode: Um die Rolle von Phosphat bei der Regulation der Phosphathomöostase näher zu untersuchen wurden männliche C57BL/6-Mäuse für 6 Monate auf eine 0,8 % Kontrollphosphatdiät (Ctrl) oder eine 2 % Hochphosphatdiät (HPD) gesetzt. Eine HPD-Gruppe wurde nach 4 Monaten zusätzlich mit einem Kalziummimetikum (Etelcalcitid) zur Senkung von FGF23 und PTH behandelt. *In vitro* wurden

PT-Zellen mit Phosphat, FGF23 oder PTH \pm dem Phosphattransporter-Inhibitor Foscarnet stimuliert.

Ergebnisse: Die HPD führte zu erhöhten Plasmakonzentrationen von FGF23 und PTH, die mit einer reduzierten tubulären Phosphatrückresorption und einer erhöhten fraktionierten Phosphatausscheidung einhergingen. RNAseq-Analysen aus isolierten PT-Zellen zeigten eine Reduktion von *Fgfr1*, *Kl*, *Slc34a1* und *Slc34a3* und eine Induktion von *Slc20a2* in der HPD-Gruppe im Vergleich zur Ctrl. qPCR- und Immunoblot-Analysen des gesamten Nierengewebes bestätigten die Reduktion des FGF23-Co-Rezeptors Klotho in der HPD-Gruppe, während *Fgfr1* nicht signifikant verändert war. Die Proteinexpression von NPT2a war in isolierten Vesikeln der Bürstensaummembran von HPD-gefütterten Mäusen verringert, und Immunfluoreszenzfärbungen zeigten eine Internalisierung von NPT2a aus der apikalen Bürstensaummembran. Eine Behandlung mit Etelcalcitid führte zu einer Reduktion von zirkulierendem FGF23 und PTH, wohingegen die Phosphatausscheidung im Urin der HPD-Mäuse weiterhin erhöht blieb. In kultivierten PT-Zellen induzierte hohes Phosphat die Phosphorylierung von ERK1/2 und die mRNA-Expression von *Slc20a2*, während *Slc34a1* supprimiert war. Die Phosphat-vermittelte PiT-2/ERK1/2-Aktivierung konnte durch die gleichzeitige Behandlung mit Foscarnet geblockt werden.

Zusammenfassung: Unsere Daten sprechen dafür, dass hohes Phosphat unabhängig von FGF23 und PTH über die Aktivierung der PiT-2/ERK1/2-Signalkaskade zur Internalisierung von NPT2a führt und es dadurch zu einer erhöhten renalen Phosphatausscheidung kommt.

Hypertonie und Komplikationen

FV23

Significance of the Nav 1.8. voltage-gated, tetrodotoxin-resistant sodium channel for renal sensory innervation in mice and rats

K. Rodionova; T. Ditting¹; K. Holzmann; F. Bach; N. Cordasic; S. Loosen; K. F. Hilgers; P. Linz²; C. Ott¹; R. E. Schmieder; M. Schiffer; K. Amann³; R. Veelken
Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen;
¹ Medizinische Klinik 4, Schwerpunkt Nephrologie/Hypertensiologie, Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Nürnberg; ² Institut für Radiologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ³ Institut für Nephropathologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Objective: Our previous work repeatedly showed that the sensory innervation of the kidney in rats has a peculiarity containing predominantly (more than 50 %) highly active tonic neurons to electrical stimulation. In a previous publication (DOI: 10.1152/ajprenal.00011.2012) we demonstrated an increased mRNA expression of the TTX-resistant sodium channel Nav1.8 in renal sensory neurons. Hence, we tested the hypothesis that tonic firing pattern is related to the specific expression of Nav1.8 on the cell surface of neurons with renal sensoric axons in the dorsal root ganglia (DRG Th12-L2). **Method:** Harvested dorsal root ganglion neurons (DRG Th11-L2)

from male Sprague Dawley (SD) with renal afferents were investigated in primary neuronal cell culture using current clamp mode to assess action potential generation during current injection and to characterize neurons as tonic highly active and phasic less active neurons using a Nav1.8 blocker (A-803467) before and after stimulation. Further, renal DRG neurons from a Nav1.8 knock out mouse (C57BL6J-Scn10atm1Jwo) were investigated in a current clamp mode. C57BL6 mouse was used as control.

Results: At a concentration of 0.3 μ M the maximum AP firing frequency was blocked from 13 \pm 1.1 APs/600ms to 7.6 \pm 1.4 APs/600ms under superfusion with a Nav1.8 blocker. No blocker effects were seen at a concentration of 0.1 μ M and due to superfusion with the solvent methanol alone. The firing pattern of renal neurons in the C57BL6 mouse was similar to that in the SD rat with a dominance of the tonic highly active neurons. In a Nav1.8 knock out mouse (C57BL6J-Scn10atm1Jwo) in the population of neurons with dendrites from the kidney only a single cell out of 70 showed tonic firing behavior (control vs Nav1.8 KO mouse, z-test, $p < 0.05$).

Conclusion: Under physiological conditions, renal sensory neurons exhibit predominantly a firing pattern associated with higher excitability. Our findings in this study support the significance of the TTX-resistant sodium channel Nav1.8 for the specific tonic firing pattern of neurons with renal projections. That might be of importance for pharmacological interventions to influence

renal nerve activity, which likely plays a crucial role in the regulation of blood pressure and control of cardiovascular function.

Interstitielle Erkrankungen

FV24

DKK3 im Urin zeigt eine kurzfristige Verschlechterung der Nierenfunktion bei Kindern mit CKD an und identifiziert diejenigen, die von nephroprotektiven Interventionen profitieren

S. J. Schunk; T. Speer¹; D. Fliser; F. Schaefer²

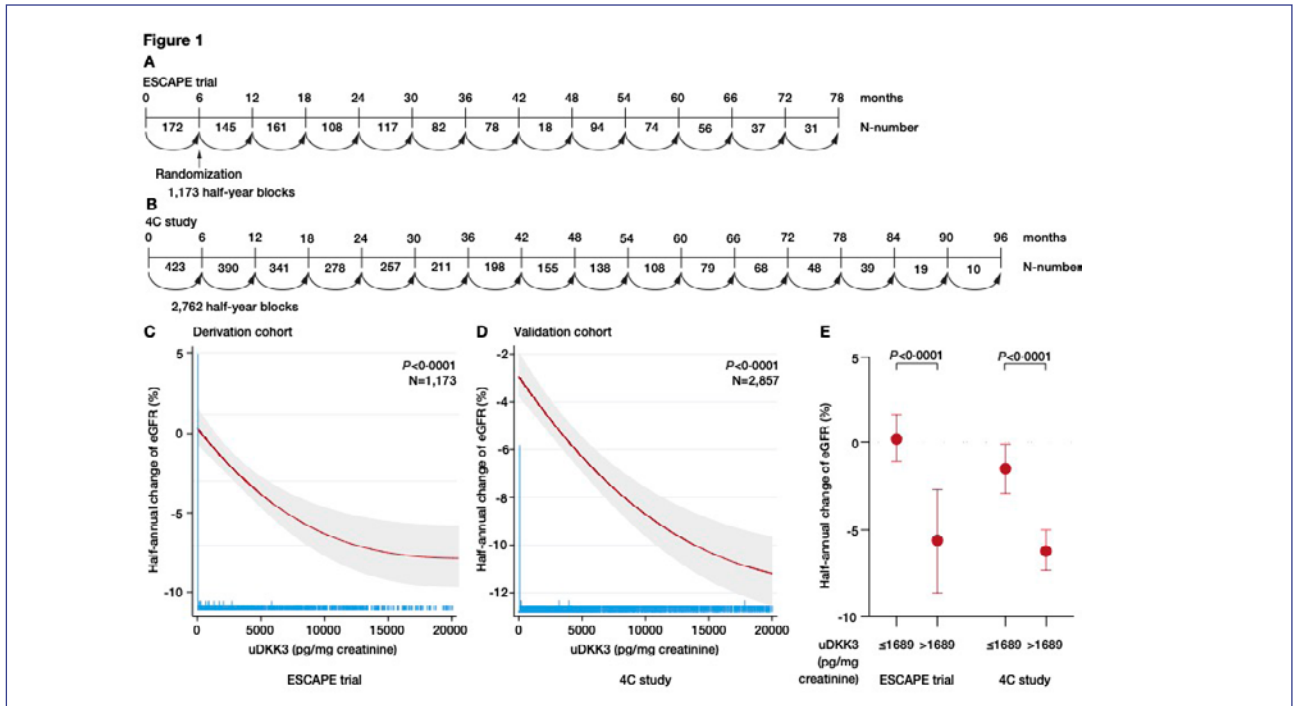
Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Klinik für Innere Medizin [^]IV, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar; ¹Medizinische Klinik 4, Universitätsklinikum, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt a. M.; ²Pädiatrische Nephrologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg

Hintergrund: CKD im Kindesalter ist eine fortschreitende Erkrankung mit erheblichen Auswirkungen auf die Lebenserwartung und -qualität. Wir haben die Aussagekraft des tubulären Stressmarkers Urin-Dickkopf-3 (uDKK3), bei der Bestimmung des kurzfristigen Risikos eines Fortschreitens der CKD bei Kindern und bei der Identifizierung derjenigen, die von spezifischen nephroprotektiven Maßnahmen profitieren werden, untersucht.

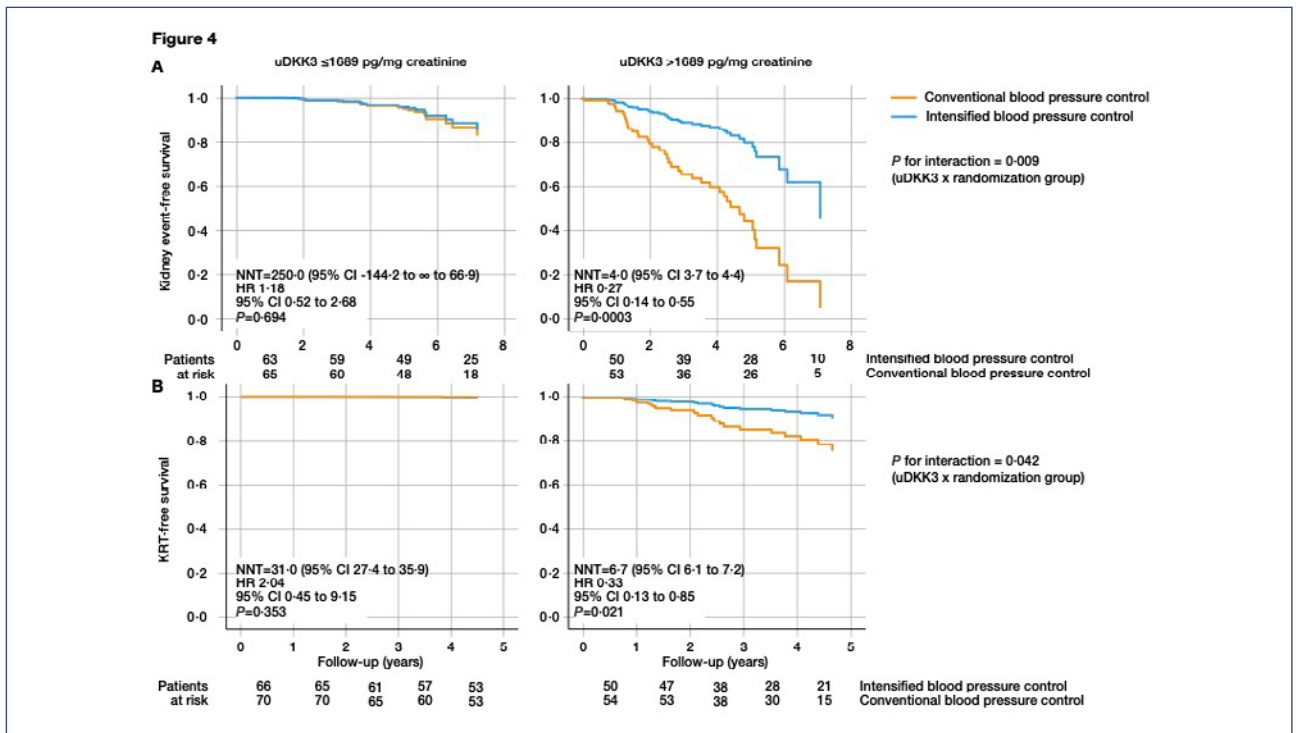
Methode: Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen uDKK3 und nephrologischen Endpunkten sowie die Wechselwirkung von uDKK3 mit einer intensivierten Blutdruckeinstellung in der randomisiert-kontrollierten

ESCAPE-Studie. Darüber hinaus wurden uDKK3 und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bei 659 Kindern mit CKD, die an den prospektiven multizentrischen ESCAPE- (Primärkohorte) und 4C-Studien (Validierungskohorte) teilnahmen, zu Studienbeginn und bei halbjährlichen Nachuntersuchungen quantifiziert, was 3.935 halbjährliche Auswertungsblöcke ergab. **Ergebnisse:** In beiden Kohorten war uDKK3 über dem Median, d. h. > 1.689 pg/mg Kreatinin, mit einem signifikant stärkeren 6-Monats-Abfall der eGFR verbunden (ESCAPE: -5 – 6 %, 95 % CI: -8 – 6 , -2 – 7 % vs. 1 , 0 %, 95 % CI: -1 – 9 , 3 – 9 %, $P < 0,0001$; 4C: -6 – 2 %, 95 % CI: -7 – 3 , -5 – 0 vs. -1 – 5 %, 95 % CI: -2 – 9 , -0 – 1 , $P < 0,0001$), unabhängig von Diagnose, eGFR und Albuminurie. In der ESCAPE-Studie beschränkte sich der positive Effekt einer intensivierten Blutdruckkontrolle auf das Nierenüberleben und die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie auf Kinder mit uDKK3 > 1.689 pg/mg (HR 0–27, 95 % CI: 0–14, 0–55; NNT 4–0 vs. 250–0 und HR 0–33, 95 % CI: 0–14–0–85; NNT 6–7 vs. 55–6).

In 4C führte die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems zu signifikant niedrigeren uDKK3-Spiegeln (12.235 vs. 6.861 pg/mg, $P < 0-0001$). **Zusammenfassung:** uDKK3 weist auf das kurzfristige Risiko einer nachlassenden Nierenfunktion bei Kindern mit CKD hin und könnte einen personalisierten medizinischen Ansatz ermöglichen, indem diejenigen identifiziert werden, die von einer pharmakologischen Nephroprotektion, wie z. B. einer intensiveren Blutdruckeinstellung, profitieren.



FV24-1



FV24-2

Peritoneal- und Heimdialyse

FV25

The DiaTT-Trial: Exercise during hemodialysis in patients with chronic kidney failure

K. Anding-Rost; G. von Gersdorff¹; P. von Korn²; G. Iborst³; M. Kaufmann³; T. Bär; S. Zeißler⁴; S. Höfling²; N. Gärtner¹; M. J. Haykowsky⁵; S. Degenhardt; C. Wanner⁶; M. Halle² ReNi e. V., KfH-Nierenzentrum Bischofs- werda, Bischofswerda; ¹QiN-Gruppe, Innere Medizin II, Uniklinik Köln, Köln; ²Präventive Sportmedizin und Sportkardiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München; ³Zentrum Klinische Studien, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg; ⁴Physiotherapie Zwickau, Zwickau; ⁵College of Health Sciences, University of Alberta, Edmonton/USA; ⁶Medizinische Klinik und Poliklinik I, Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinikum, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg

Objective: Kidney failure patients on hemodialysis experience physical deconditioning and multi-morbidity. Exercise interventions may counteract this cycle of high health economic burden, but the clinical role is unclear.

Method: This multi-center, cluster-randomized, controlled trial assessed combined endurance and resistance exercise training versus usual care during hemodialysis in chronic kidney failure regarding physical functioning, quality of life, hospitalizations, and overall survival. The primary outcome was the change in the 60 seconds sit-to-stand test (STS60) between baseline and 12 months.

Results: A total of 1,211 patients underwent randomization, 917 of

whom (65.9 ± 14.4 years; 38.9 % female) were included in the full analysis (exercise intervention: n = 446; usual care: n = 471). At 12 months, the STS60 repetitions improved from 16.2 ± 7.6 to 19.2 ± 9.1 in the exercise group but declined from 16.2 ± 7.1 to 14.7 ± 7.9 in the usual care group (group difference 3.85 repetitions; 95 % CI: 2.22; 5.48; P < 0.0001). The timed up-and-go test (-1.1 s; 95 % CI: -1.9; 0.3; P = 0.0078) and distance walked in 6 min (+37.5 m; 95 % CI: 14.7; 60.4; P = 0.0013) improved in the exercise group versus usual care. Regarding SF-36 quality of life, the physical summary score (P = 0.0495) and vitality subscale (P = 0.0005) improved in the exercise group versus usual care, but the other subscales did not change. Median days spent in hospital annually were 2 in the exercise group and 5 in the usual care group (P = 0.036). Mortality and dialysis-specific adverse events were not affected.

Conclusion: Twelve months of intradialytic exercise in patients with kidney failure significantly improves physical function compared to usual care.

Genetik

FV26

Implication of FOXD2 in syndromic congenital anomalies of the kidney and urinary tract with proteinuria – linking monogenic with multifactorial disease

K. M. Riedhammer; T.-M. T. Nguyen¹; C. Kosukcu²; J. Calzada-Wack³; U. Heemann; A. Köttgen⁴; S. Arnold⁵; F. Ozaltin⁶; M. Schmidts⁷; J. Höfele⁸ II. Medizinische Klinik, Nephrologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München;

¹Department of Human Genetics, Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud University Medical Center, Nijmegen/NL; ²Department of Bioinformatics, Institute of Health Sciences, Hacettepe University, Ankara/TR; ³Institute of Experimental Genetics, German Mouse Clinic, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg; ⁴Medizin IV, Nephrologie und Institut für genetische Epidemiologie, Universitätsklinikum, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg; ⁵Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsklinikum, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg; ⁶Department of Pediatric Nephrology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara/TR; ⁷Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg; ⁸Institut für Humangenetik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München

Objective: Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) are the leading cause for chronic kidney disease (CKD) up to the age of 30 years. Comprehensive genetic testing like exome sequencing (ES) resulted in the discovery of multiple monogenic forms of CAKUT. However, diagnostic yield for monogenic CAKUT is still low. This study aimed to elucidate the molecular mechanism in two consanguineous families of Arabic and Turkish origin, respectively, with syndromic CAKUT in several affected individuals.

Method: ES in the index individuals. Generation of CRISPR/Cas9-derived *Foxd2* knock-out (KO) mice. CRISPR/Cas9-mediated KO of *Foxd2* in ureteric-bud-induced mouse metanephric mesenchyme cells with subsequent RNA

sequencing. *FOXD2* genome-wide association study (GWAS) of albuminuria fine-mapping.

Results: ES identified two different rare homozygous variants in *FOXD2*: a frameshift in the Arab and a missense variant in the Turkish family with segregation fitting to autosomal recessive inheritance. CRISPR/Cas9-derived *Foxd2* KO mice had a CAKUT phenotype. Extrarenal features included mandibular, ophthalmologic, and behavioral anomalies, recapitulating the phenotype in humans. Transcriptomics in CRISPR/Cas9-derived *Foxd2* KO in metanephric mesenchyme cells showed enrichment of numerous differentially expressed genes important for renal/urogenital development, among these *Pax2* and *Wnt4*, as well as differential expression hinting at a cell identity shift towards a stromal cell identity. Interestingly, the *FOXD2* locus (1p33) has been linked to albuminuria in GWAS meta-analyses in adults. Affected individuals of this study showed proteinuria up to the nephrotic range, one of them with focal segmental glomerulosclerosis on kidney biopsy. Fine-mapping of the *FOXD2* locus signal revealed a common single nucleotide polymorphism upstream of *FOXD2*, rs17453832, overlapping accessible chromatin regions exclusively in podocytes, implicating a podocyte-specific regulatory variant affecting *FOXD2* expression.

Conclusion: Our data implicate *FOXD2* dysfunction in autosomal recessive syndromic CAKUT and suggest that disturbance of the PAX2-WNT4 axis may be contributing to the phenotype. Intriguingly, GWAS data alludes to a role of *FOXD2* in maintenance of podocyte integrity during adulthood. In summary, our

data links *FOXD2* to both monogenic and multifactorial disease, making it a promising target to tackle kidney fibrosis and CKD.

AKI Langzeitkomplikationen

FV27

Kidney function predicts mortality in geriatric ICU patients

E. Alba Schmidt; K. Roedl¹; J. Müller²; S. Kluge¹; T. B. Huber; C. Schmidt-Lauber
Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ¹*Klinik für Intensivmedizin, Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg;* ²*Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Krankenhaus Tabea, Hamburg*

Objective: The age of patients admitted to intensive care units (ICU) increased over recent decades. While the risk of comorbidities and acute complications rises with advanced age, there also is a physiological decline in several organ functions. Both explicitly applies to kidney function. However, the incidence and relevance of pre-existing chronic kidney disease (CKD) as well as acute kidney injury (AKI) in elderly ICU patients remains poorly understood. This study aims to investigate the epidemiology and relevance of kidney function in this population.

Method: We conducted a retrospective analysis of all adult patients ≥ 90 years admitted to ICUs at a tertiary care center in Hamburg, Germany, from January 1st 2008 to April 30th 2019. Baseline kidney function was determined

by chart review of the last year's creatinine values and AKI was defined by creatinine slopes according to the KDIGO criteria. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated with the 2009 CKD-Epi formula for creatinine. Patients were followed for one year after discharge. Cox regression models were used to analyze the impact of CKD and AKI on mortality. Analyses were adjusted for age, sex, body mass index, Charlson Comorbidity Index (CCI) without CKD scoring, hypertension, need of mechanical ventilation or vasopressor use.

Results: A total of 1054 patients were identified (mean age 93 years, 67.2 % female). Mean baseline eGFR was 48 ml/min/1.73 m² (standard deviation 21) and 70.4 % suffered from CKD defined by an eGFR < 60 ml/min/1.73 m². In-hospital and one-year mortality were 28.8 % and 57.8 %, respectively. Even after adjustment for competing risk factors, cox regression models showed an increased risk for in-hospital and one-year mortality by pre-existing CKD with Hazard Ratios (HR) of 1.41 (95 %-confidence interval (CI) 1.98–1.85) and 1.32 (95 %-CI 1.1–1.59), respectively. AKI occurred in 251 patients (23.8 %) and was accompanied by adjusted HR for in-hospital and one-year mortality of 2.17 (95 %-CI 1.71–2.76) and 1.8 (95 %-CI 1.5–2.515), respectively. Effects on mortality were even obvious for the 190 patients with AKI stage I (HR 1.74, 95 %-CI 1.36–1.74 for in-hospital and 1.63, 95 %-CI 1.34–1.98 for one-year mortality). HR for AKI and CKD were higher than for CKD censored CCI. **Conclusion:** Pre-existing CKD and AKI are common and highly important, independent risk factors

for short- and long-term outcomes of geriatric ICU patients. This highlights the importance of kidney function and the need of a thorough nephrological evaluation in elderly patients at ICUs.

Immunkompetenz und Impfung

FV28

SARS-CoV2-Neutralisierungskapazität bei Hämodialysepatienten vor und nach einer fünften Impfung mit dem aktualisierten Impfstoff Comirnaty Original/Omicron BA.4–5

L. Platen; B.-H. Liao¹; M. Tellenbach; C.-C. Cheng¹; C. Holzmann-Littig; E. Platen²; C. Schmaderer; U. Heemann; L. Renders; U. Protzer¹; M. C. Braunisch
II. Medizinische Klinik, Nephrologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München;
¹Institut für Virologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München; ²Nierenzentrum Meckernich, Meckernich

Hintergrund: Hämodialyse Patienten entwickeln eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung reduzierte serologische Immunität nach SARS-CoV-2 Impfungen und haben ein erhöhtes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko im Falle einer SARS-CoV-2 Durchbruchinfektion.

Methode: 52 Hämodialysepatienten, die vierfach mit den ursprünglichen SARS-CoV-2 Impfstoffen (BNT162b2, AZD1222, mRNA-1273) immunisiert wurden, erhielten einen Booster mit dem Update-Impfstoff *Comirnaty Original/Omicron BA.4–5* 8,3 Monate nach der 4. Impfung. Zwei Monate vor der 5. Impfung (6,3 Monate nach der 4. Impfung) und 28 Tage nach der 5. Impfung wurde die

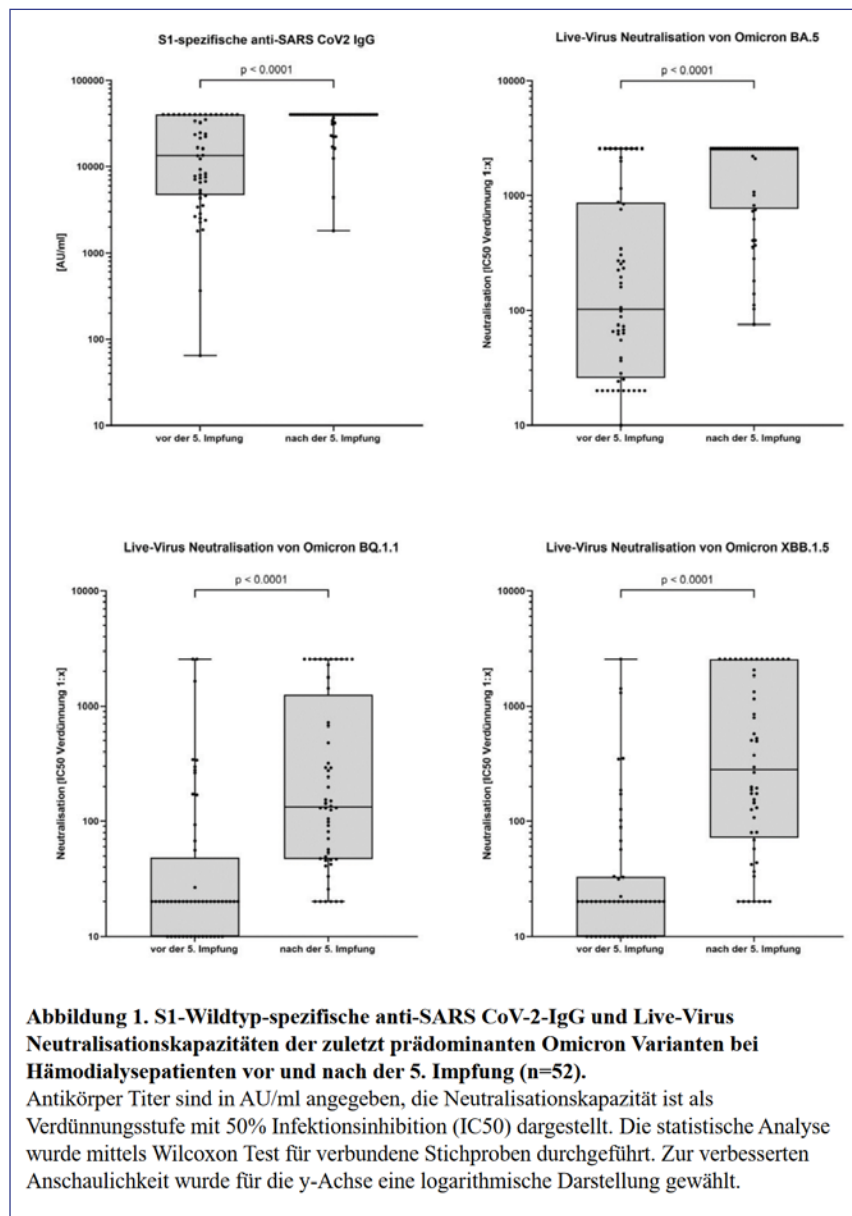


Abbildung 1. S1-Wildtyp-spezifische anti-SARS CoV-2-IgG und Live-Virus Neutralisationskapazitäten der zuletzt prädominanten Omicron Varianten bei Hämodialysepatienten vor und nach der 5. Impfung (n=52).

Antikörper Titer sind in AU/ml angegeben, die Neutralisationskapazität ist als Verdünnungsstufe mit 50% Infektionsinhibition (IC50) dargestellt. Die statistische Analyse wurde mittels Wilcoxon Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Zur verbesserten Anschaulichkeit wurde für die y-Achse eine logarithmische Darstellung gewählt.

FV28-1

Live-Virus-Neutralisationskapazität der Omicron Varianten BA.5, BQ.1.1 und XBB.1.5 im S3-Labor sowie die S1-Wildtyp-spezifischen anti-SARS-CoV-2 IgG Antikörper bestimmt. **Ergebnisse:** Vier Wochen nach der 5. SARS-CoV-2 Impfung mit dem Update Impfstoff zeigte sich eine

signifikant verbesserte Neutralisationskapazität für alle untersuchten SARS CoV-2 Omicron Varianten (Abb. 1), sowie signifikant erhöhte S1-Wildtyp spezifische IgGs. **Zusammenfassung:** Eine 5. SARS CoV-2 Impfung mit dem Update-Impfstoff *Comirnaty Original/*

Omicron BA.4–5 verbessert sowohl die Wildtyp-spezifischen Antikörpertiter als auch die Neutralisationskapazität der aktuell prädominanten Omicron Varianten BA.5, BQ.1.1 und XBB.1.5 bei Hämodialysepatienten. Daher ist anzunehmen, dass eine 5. Auffrischungsimpfung mit dem Update Impfstoff die Immunität gegen aktuelle und ursprüngliche SARS CoV-2 Varianten bei Dialysepatienten verbessert und zu empfehlen ist. Inwieweit diese Auffrischung Durchbruchinfektionen vermeidet, müssen weitere longitudinale Untersuchungen zeigen.

Systemerkrankungen

FV29

Targeting tissue-specific T cell plasticity by pooled single cell CRISPR-screening in preclinical mouse models

M. Hellmich; L. Enk¹; K. Riecken²; T. Neben; S. Jauch-Speer; P. Datlinger³; A. Borchers; H.-J. Paust¹; Y. Zhao⁴; S. Liu; T. Agalioti⁵; P. Pelczar⁵; T. Wiech⁶; C. Bock³; T. B. Huber; S. Huber⁵; S. Bonn⁷; N. Gagliani⁸; B. Fehse²; U. Panzer; C. F. Krebs¹ Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ¹ Sektion für Translationale Immunologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ² Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation, Zentrum für Onkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ³ CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Wien/A; ⁴ Medizinische Systembiologie. ZMNH, Universitätsklinikum

Hamburg-Eppendorf, Hamburg;

⁵ Sektion für Molekulare Immunologie und Gastroenterologie, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ⁶ Institut für Pathologie, Sektion Nephropathologie, Zentrum für Diagnostik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg;

⁷ Zentrum für Molekulare Neurobiologie (ZMNH), Institut für Medizinische Systembiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg;

⁸ Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Objective: Treatment of autoimmune diseases demands a shift from unspecific immunosuppression towards targeted therapies. This could be achieved by turning pro-inflammatory T helper cells into anti-inflammatory subsets. However, the molecular pathways involved in T cell plasticity and stability are not fully understood. Single cell CRISPR-screens are a powerful tool to simultaneously analyze the impact of multiple genes on cellular phenotypes. **Results:** By combining single cell gene expression analysis and T cell receptor sequencing, we uncover Th17 to Th1 cell plasticity in the human kidney in renal autoimmunity. To investigate the molecules involved in T cell plasticity in disease settings, we established *in vivo* single cell CRISPR droplet sequencing (iCROP-seq). By applying this technique to *in vivo* models of inflammatory diseases in the kidney and intestine, we demonstrate that CRISPR-induced alterations in T cell polarization can be identified and

ranked according to corresponding transcriptional perturbations. In particular, we targeted pro-inflammatory Th17 cells in models of immune-mediated diseases and quantified polarization biases into Th1 and regulatory T cells. **Conclusion:** iCROP-seq will facilitate the identification of therapeutic targets by highly efficient functional stratification of genes and pathways in a disease- and tissue-specific manner.

Zukunft der Transplantation

FV30

Clinicopathological scores with optional nephropathology for the prognostication of outcome for deceased donor kidneys in Eurotransplant

A. Ernst; H. Regele¹; C. Chatzikyrkou²; A. L. Dendooven³; S. N. Turkevi-Nagy⁴; I. Tieken⁵; R. Oberbauer⁶; R. Reindl-Schwaighofer⁷; D. Galesic Ljubanovic⁸; P. Senjug⁹; C. Schleicher¹⁰; B. Maksimovic¹¹; N. Kojc¹²; F. Scurt¹³; L. Lukomski¹⁴; D. Stippel¹⁴; J. Roelofs¹⁵; J. Kers¹⁵; I. Girolami¹⁶; A. Harth¹⁷; C. Jungck¹⁸; W. Arns¹⁹; M. Hellmich; M. Abbas²⁰; M. Clahsen-van Groningen²¹; A. Eccer²²; F. Vasuri²³; J. U. Becker²⁴

Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie, Universitätsklinikum Köln, Köln; ¹ Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien, Wien/A; ² Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ³ Faculty of medicine, University of Antwerp, Wilrijk/BE; ⁴ Department of Pathology, Albert Szent-Györgyi Health Centre, University of Szeged, Szeged/H; ⁵ Eurotransplant Foundation, Leiden/NL; ⁶ Nephrologie

und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien/A; ⁷Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Univ. Klinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, Wien/A; ⁸Division of Renal Pathology and Electron Microscopy, Department of Pathology, Galesic Ljubanovic, Zagreb/HR; ⁹Division of Renal Pathology and Electron Microscopy, Department of Pathology, Dubrava University Hospital, Zagreb/HR; ¹⁰Region Baden-Württemberg, Deutsche Stiftung Organtransplantation, Stuttgart; ¹¹Clinical Hospital Merkur, Zagreb/HR; ¹²Institute of Pathology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana/SLO; ¹³Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie, Universitätsklinikum, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg; ¹⁴Klinik für Allgemein-Viszeral- und Tumorchirurgie, Universitätsklinikum, Universität zu Köln, Köln; ¹⁵Department of Pathology, Amsterdam Infection & Immunity, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam UMC, Amsterdam/NL; ¹⁶Department of Pathology, Provincial Hospital of Bolzano (SABES-ASDAA), Bolzano-Bozen/I; ¹⁷Medizinische Klinik I, Krankenhaus Merheim, Universität Witten-Herdecke, Köln; ¹⁸Medizinische Klinik I, Krankenhaus Köln-Merheim, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Köln; ¹⁹Transplantationszentrum, Krankenhaus Köln Merheim, Kliniken der Stadt Köln, Köln; ²⁰Department of Pathology, Gerhard-Domagk Institute for Pathology, Münster; ²¹Department of Pathology, Erasmus Medical Center Rotterdam, Rotterdam/NL; ²²Department of Pathology and Diagnostics, University and Hospital Trust of Verona, Verona/I; ²³Department of Radiology, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di

Bologna, Bologna/I; ²⁴Institut für Pathologie, Universität zu Köln, Köln

Objective: The decision about discard or acceptance of the rare and increasingly marginal deceased donor kidneys in Eurotransplant (ET) countries has to be made without solid evidence. We developed and validated flexible clinicopathological scores for the prognostication of delayed graft function (DGF) and 1-year death-censored graft loss reflecting current practice and the geographic distance of ET countries including Croatia and Belgium.

Method: The training dataset was n=583 DGF and n=717 for 1-year graft loss, with validation datasets n=159 and n=165, respectively. In step 1, stepwise logistic regression models including solely clinical predictors were applied to estimate the risk of each outcome. In step 2, risk estimates were updated for statistically useful, intermediate risk-percentiles with histological predictors.

Results: Prevalence of DGF was 27% in the training- and 29% in the test-set; it was 9% and 8% for 1-year graft loss. Step 1 revealed an increased risk of DGF with increased cold ischemic time, donor BMI, recipient BMI, dialysis vintage, number of HLA-DR mismatches or recipient CMV IgG positivity. Net benefit was maximized at a risk threshold of 26% (Δ NB = 6%); on training- and test-set overall c-statistics were 0.673 and 0.708, with calibration slopes of 1.00 (0.69–1.31) and 0.79 (0.40–1.19), respectively. At a range between 18% and 31%, accuracy of DGF-prognostication improved with histology including number of glomeruli and Banff cv. Risk of 1-year graft loss was increased in recipients with increased

cold ischemic time, sum of HLA-A, -B, -DR mismatches and donor age. Net benefit was maximized at a risk threshold of 8% (Δ NB = 2%). Comparing training- and test-set, c-statistics were 0.693 and 0.788, with calibration slopes of 1.00 (0.59–1.41) and 1.76 (0.66–2.86), respectively. Accuracy of 1-year graft loss prognostication marginally improved (c-statistics = 0.701 and 0.791) on the whole set with inclusion of Banff ct (ct0/1 vs. ct2/3) without change in net benefit.

Conclusion: Our novel simple flexible scores with optional inclusion of time consuming and often unavailable expert nephropathology should deliver good results for clinical practice in ET. Our flexible scores should undergo further validation and adjustment for donation after cardiac death and the increasing use of perfusion pumps.

Häufig übersehene Ursachen der CKD

FV31

Whole-exome sequencing identified nine phenocopies and three potential candidate genes in a large cohort of nephronophthisis patients

F. Petzold; C. C. Jeanpierre¹; S. Dritsa²; A. Rausell²; A. Benmerah¹; L. Heidet³; C. Antignac¹; S. Saunier¹
Sektion Nephrologie, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig; ¹Laboratory of Inherited Kidney Diseases, Imagine Institute, Université de Paris, Paris/F; ²Clinical Bioinformatics Laboratory, Imagine Institute, Université de Paris, Paris/F; ³Laboratory of Hereditary Kidney Diseases, Imagine Institute, Université de Paris, Paris/F

Objective: Nephronophthisis (NPH) represents an autosomal recessive tubulointerstitial kidney disease and the most frequent genetic causes of kidney failure (KF) in children. The broad clinical spectrum and genetically overlapping syndromes make NPH a burden and heterogeneous disease with challenging diagnoses and a limited gene panel detection rate of still 71 % (Petzold *et al* 2023). Factors contributing to missed diagnosis include phenocopying condition mimicking NPH associated symptoms or extrarenal features and the interpretation of hypomorphic variants. **Method:** Whole-exome sequencing (WES) was applied to 55 individuals (51 families) with a clinical diagnosis of NPH after targeted gene panel failed to identify diagnostic variants. Candidate genes were screened in comparison with two lists of potential ciliopathy candidate genes: one genome-wide screening in human kidney organoids (Ungricht *et al* 2022) and one computed with known interacting ciliopathy genes neighbours. **Results:** ES provided a genetic diagnosis in 35 % of

patients (17/48 families). The detection rate was comparably higher in patients presenting with early KF, syndromic form of disease and consanguineous parents (Figure 1A, B). Hypomorphic variants in known NPH genes including *CEP164* and *BBS7*, or variants in more recently identified NPH genes *ADAMTS9* and *SCLT1* could be detected. Kidney diseases such as ADPKD (*PKD1*; #173900), nephrotic syndrome (*COQ8B* and *LAMB2*; #615573 and 614199), and FSGS (*PAX2*; #616002) were diagnosed in five families phenocopying NPH kidney phenotype of cysts and hyperchogenicity. Systemic disorders including Primary Hyperoxaluria (*AGXT*; #259900), Shukla-Vernon syndrome (*BCORL1*; #301029), and Cortical dysplasia (*TUBB3*; #600638), as well as specific hereditary eye or skeletal diseases including Retinitis pigmentosa (*DHX38*; #618220), Cone-rod retinal dystrophy (*CRX*; #120970), and Polydactyly (*IQCE*; #617642) mimicked extrarenal ciliopathy symptoms. Two families revealed variants in a nephropathy in combination with a non-kidney-disease

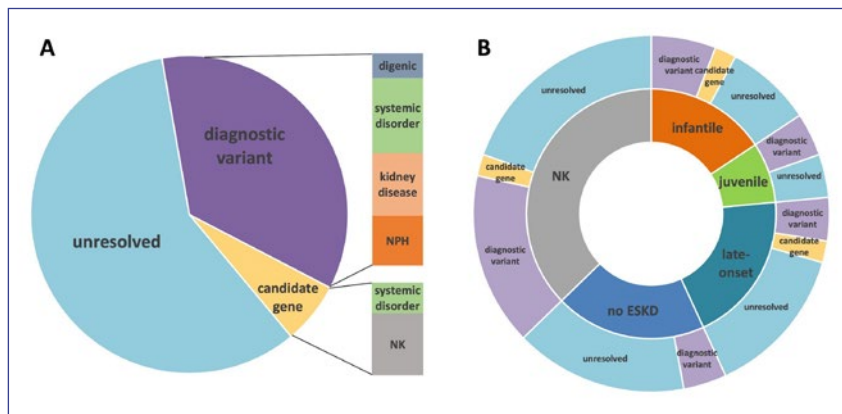
gene (*SLC22A12* + *RPGR* and *COL4A3* + *CCDC40*). Furthermore, in three families WES unravelled potential candidate genes playing a role in the structure and function of cilia (*LRRCC1* and *CFAP46*) or podocytes (*PTPRQ*). **Conclusion:** WES clarified pathogenic variants in known NPH genes as well as in genes associated to kidney and systemic diseases improving accurate diagnosis even in incomplete or unusual phenotypes, thus suggesting specific diagnostic and therapeutical approaches. Three potential candidate genes need to be further investigated with regard to their pathogenic effect.

Apherese- und Immunadsorption

FV32

Plasma exchange-free management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura

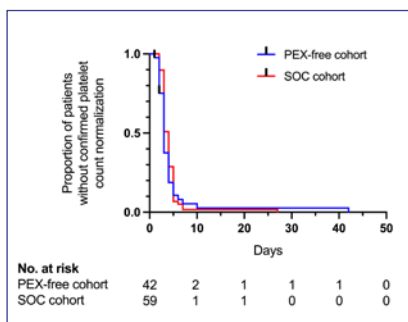
L. Kühne; P. Knöbl¹; K. Eller²; J. Kaufeld³; J. Menne⁴; F. Özcan⁵; F. S. Seibert⁶; T. H. Westhoff⁶; K. Schönfelder⁷; A. Gäckler⁷; W. Jabs⁸; A. Schreiber⁹; E. Seelow⁹; V. Schwenger¹⁰; A. S. Mühlfeld¹¹; L. Völker; P. T. Brinkkötter
Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin, Klinik II für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Köln;
¹ Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, Wien/A; ² Klinische Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz/A; ³ Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ⁴ Klinik für Nephrologie, Angiologie,



FV31-1

Hypertensiologie + Rheumatologie, Klinikum Siloah, Klinikum Region Hannover, Hannover; ⁵ Medizinische Klinik, Klinik für Nephrologie, Klinikzentrum Mitte, Klinikum Dortmund gGmbH, Dortmund; ⁶ Centrum für Translationale Medizin, Medizinische Klinik I, Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Herne; ⁷ Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum, Universität Duisburg-Essen, Essen; ⁸ Klinik für Nephrologie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin; ⁹ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹⁰ Transplantationszentrum, Klinik für Nieren-, Hochdruck- und Autoimmunerkrankungen, Klinikum Stuttgart – Katharinenhospital, Stuttgart; ¹¹ Medizinische Klinik II, Nephrologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Aachen

Objective: Immune thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) is a rare, chronic autoimmune disease, that may present with life-threatening acuity. The approval of the anti-VWF nanobody caplacizumab has added a new principle to iTTP management,



by preventing fatal microthrombi formation and subsequent organ ischemia. Beyond the major impact on clinical management and patient outcomes, caplacizumab has enabled a plasma exchange-free treatment in a growing number of cases. Here, we report the first comprehensive analysis of the largest to date iTTP patient cohort, managed with a modified treatment protocol, aiming to withhold PEX and monitor the initial platelet response to caplacizumab.

Method: Patients were identified from the REACT-2020 TTP registry and an Austrian cohort of iTTP patients. For the PEX-free cohort 41 patients were identified, with a total of 42 acute iTTP episodes, that were managed with a modified treatment regimen, aiming to avoid PEX if platelet count robustly increased after a first dose of caplacizumab. Baseline characteristics, treatment modalities and outcome parameters were compared to a control group of 59 iTTP patients, receiving

Table 1. Outcome parameters of plasma exchange-free cohort and standard of care cohort with frontline caplacizumab treatment.

Parameter	PEX-free cohort (n=42)	SOC cohort (n=59)	P Value
Primary outcome			
Median time to platelet count normalization – days (range)	3 (1-42)	3.5 (2-27)	0.2155
Key secondary outcomes			
No. of patients achieving a clinical response (%), without requiring PEX in the PEX-free cohort	38 (90.5)	57 (96.6)	0.2304
Total no. of patients achieving a clinical response (%)	41 (97.6)	57 (96.6)	>0.999
No. of patients with a clinical exacerbation (%)	2 (4.8)	9 (15.3)	0.1159
No. of patients refractory to therapy (%)	0 (0)	1 (1.7)	-
TTP-related death – no. (%)	0 (0)	1 (1.7)	
Other secondary outcomes			
Median change in platelet count after first dose of caplacizumab (range), x10E9/l	15.5 (-53 to 90)	16 (-7 to 81)	0.8394
Median time to recovery of ADAMTS13 activity to >20% after caplacizumab start – days (range)	24 (6-278)	35 (6-281)	0.0057
Patients without confirmed recovery of ADAMTS13 activity to >20% at end of follow-up – no. (%)	4 (9.5)	10 (16.9)	0.3854
No. of days in hospital			
Mean (IQR)	13 (5-18)	18 (9-21)	
Median (range)	10.5 (0-44)	14 (6-137)	0.0318
No. of patients admitted to ICU (%)			
Data missing	6 (14.3)	42 (71.2)	
	7 (16.7)	11 (18.6)	<0.001
Days on ICU (range)			
Mean	8 (2-4)	6 (2-6)	
Median (range)	4 (2-32)	3.5 (2-30)	0.7191
Bleeding reported – no. (%)	5 (11.9)	2 (3.3)	0.1240
Major bleeding according to ISTH – no. (%)	2 (4.8)	0 (0)	0.1705

frontline treatment with caplacizumab, in addition to PEX and immunosuppression (SOC cohort).

Results: Median time to platelet count normalization was 3 days in the PEX-free cohort and 3.5 days in the SOC cohort. There was no significant difference in time to platelet count normalization, based on Kaplan Meier analysis. The number of patients achieving a clinical response without PEX was 38 (90.5%), compared to 57 patients (96.6%) in the SOC cohort ($p=0.2304$). Four patients of the PEX-free cohort did not respond to PEX-free treatment and PEX was initiated. Active CMV infection, active HIV and hepatitis B infection and diagnosis of teratoma were identified as likely reasons for missing response to PEX-free approach. Duration of hospital stay was significantly shorter in the PEX-free cohort, and fewer patients were admitted to the ICU.

Conclusion: Our modified treatment protocol was successfully implemented in the majority of iTTP patients. In particular, we observed no significant difference in time to platelet count normalization between iTTP patients treated with and without PEX. Analysis of key secondary outcomes did not find significant differences in proportion of patients achieving a clinical response, experiencing exacerbations or refractoriness. These findings indicate that the efficacy of caplacizumab in controlling microvascular thrombosis and attaining a clinical response is independent of concomitant PEX.

Immunologie

FV33

Gut versteckt: Die Mikrozirkulation als Immun-Schnittstelle der Niere

K. Buscher; R. Rixen; P. Schütz; C. Walter; V. von Marck¹; B. Heitplatz¹; H. Pavenstädt

Allg. Innere Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ¹Institut für Pathologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster

Hintergrund: Die Mikrozirkulation ist an metabolischen und immunologischen Prozessen beteiligt. Traditionell wird sie mit einer transendothelialen Leukozyteninfiltration in entzündetes Nierengewebe in Verbindung gebracht. Wir postulieren, dass die renale Mikrozirkulation als Immun-Schnittstelle deutlich komplexer ist und neben Endothelzellen zahlreiche weitere Zelltypen beinhaltet.

Methode: Wir etablierten ein Protokoll zur Unterscheidung von mikrovaskulären und parenchymalen Leukozyten der Niere. Die Zellpopulationen wurden mit dem peripheren Blut von C57Bl6 Mäusen verglichen mittels Durchflusszytometrie und Einzelzellsequenzierung. Neben gesunden Mäusen setzen wir ein Modell der Sepsis und des akuten Nierenschadens ein. Konfokalmikroskopie ermöglichte die Visualisierung der mikrovaskulären Schnittstelle.

Ergebnisse: Etwa 75 % aller Leukozyten einer gesunden Maus-Niere sind intravaskulär lokalisiert, während nur ein kleiner Teil parenchymal vorliegt. Im Vergleich zum peripheren Blut zeigen sich ausgeprägte Unterschiede: Einige Zelltypen sind

fast ausschließlich in der renalen Mikrozirkulation lokalisiert und im peripheren Blut nicht detektierbar. Fünf phagozytäre Zellpopulationen bevölkern sowohl parenchymale als auch intravaskuläre Abschnitte der Niere. Bei und nach einer Nierenschädigung und auch bei systemischer Sepsis kommt es zu starken qualitativen und quantitativen Veränderungen. Eine vergleichende Analyse der Mikrozirkulation der Leber und Lunge weisen auf organ-spezifische Antworten und neue Mechanismen des „remote organ injury“ hin.

Zusammenfassung: Die Mikrozirkulation der Niere als organ-spezifische Immun-Schnittstelle ist komplex und bislang noch nicht verstanden. Peripheres Blut bildet die leukozytäre Aktivität in der renalen Mikrozirkulation nicht ab. Die weitere Aufklärung dieses Konzepts könnte zu neuen Erkenntnissen bei inflammatorischen und immunologischen Nierenerkrankungen führen.

Kardiovaskuläre Prävention

FV34

Cardiovascular pathology and inflammatory profile in children with chronic kidney disease

J. B. Holle; H. Anandakumar¹; A. Dueck²; J. Schlender; V. Vecera¹; H. Sallmon³; J. Oh⁴; D. Müller; J. Thumfart; H. Bartolomaeus¹; N. Wilck¹

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Nephrologie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹ECRC-Kooperation von MDC und Charité, Experimental and Clinical Research Center, Berlin; ²Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Technische Universität München, München; ³Universitäres Herzzentrum

Graz, Graz/A; ⁴ Pädiatrische Nephrologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Objective: Chronic kidney disease (CKD) is a major risk factor for cardiovascular disease (CVD). CKD-related chronic inflammation, which is already present in children, contributes to the increased CV risk. The underlying mechanisms are incompletely understood, but gut microbial dysbiosis seems to play an important role. Here, we aimed to describe the cardiovascular and immune phenotype of children with CKD in the absence of confounding comorbidities, which are very common in the adult CKD population. **Method:** We analyzed the CV phenotype by echocardiography, carotid intima-media thickness (cIMT), measurements of office blood pressure (BP) and pulse wave velocity (PWV) in 38 children (normal kidney function (HC), CKD stage G3–G4 (CKD), G5 treated by hemodialysis (HD)). Additionally, we performed CITE-seq enhanced single cell RNA sequencing (scRNA-seq) and flow cytometry of peripheral immune cells, targeted plasma proteomics (OLINK) and shotgun sequencing of the fecal microbiome. Lastly, from a subset of HC and HD kids, we performed fecal microbiota transplantation into germ-free mice and analyzed immune cells and vascular function. **Results:** Children with CKD showed increased BP and PWV despite anti-hypertensive medication. Our echocardiographic analysis demonstrated increased cIMT and cardiac hypertrophy, together with signs of diastolic dysfunction.

Immune cell analysis by flow cytometry revealed a pro-inflammatory profile with a reduction of circulating regulatory T cells. This finding could be confirmed by scRNAseq. Additionally, we found a stage-dependently dysregulated transcriptome in T cells from CKD and HD. Using the OLINK Target 96 Inflammation Panel, we found 55 out of 92 measured proteins to be dysregulated, with for example an increase in TNF, PD-L1 and MCP-1. Ongoing analysis of the fecal microbiome showed a reduction of alpha-diversity and evenness in the microbiome of children from the HD group. Transfer of microbiota from HD patients compared to HC, led to early signs of immune aging and a reduced endothelial dependent vasorelaxation in C57BL6/J mice. **Conclusion:** In the absence of classical CV risk factors seen in adults, pediatric CKD leads to pathologies like cardiac hypertrophy, diastolic dysfunction, and atherosclerosis. Our analysis revealed a strong pro-inflammatory immune cell profile and reduced microbial diversity in CKD. Using fecal microbiome transplantation into germ-free mice, we have preliminary evidence on a potential causal link between the CKD microbiome, inflammation, and CV risk. Thus, the data highlight the importance of the microbiota-immune axis in CKD.

Moderne Diagnostikverfahren in der Nephrologie

FV35

Pathomics-basierte Risiko-prognose für Kortikosteroide bei IgA-Nephropathie

D. L. Hölscher; N. E. J. Schmitz; N. Bouteldja; M. Russo¹; V. Tesar²;

J. Barratt³; I. Roberts⁴; R. Coppo⁵; P. Boor; R. D. Bülow
Institut für Pathologie, Universitätsklinikum, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Aachen; ¹ Fondazione Ricerca Molinette, Turin/I; ² Department of Nephrology, Charles University, Prag/CZ; ³ The Mayer IgA Nephropathy Laboratories, Leicester/UK; ⁴ Department of Cellular Pathology, Oxford University Hospitals National Health Services Foundation Trust, Oxford/UK; ⁵ Dialysis and Transplantation Unit, Regina Margherita Children's Hospital, University of Turin, Turin/I

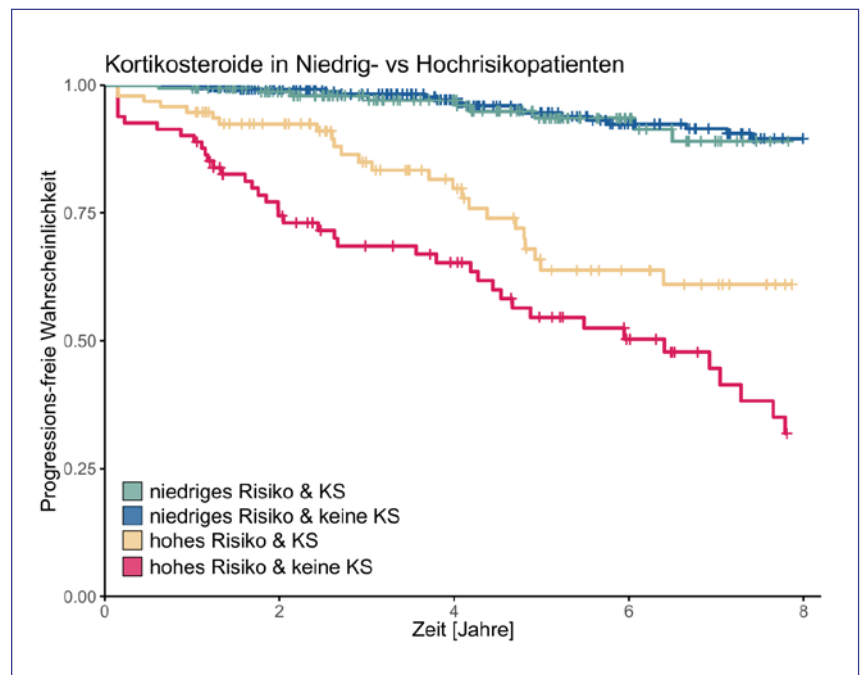
Hintergrund: Kann ein Cox-Regressionsmodell basierend auf digitalen Pathomics-Biomarkern (quantitative Hochdurchsatz-Histomorphometrie) von Nierenbiopsien Hochrisikopatienten mit IgA-Nephropathie (IgAN) identifizieren, die besonders von einer Kortikosteroidtherapie profitieren?

Methode: Wir analysierten retrospektiv 604 Patienten mit IgAN aus der multizentrischen VALIGA-Kohorte. Der gemeinsame Endpunkt für eine Progression wurde als Halbierung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) zum Zeitpunkt der Biopsie und/oder chronische Nierenerkrankung Grad V innerhalb von 8 Jahren nach der Biopsie definiert. Aus allen Biopsien wurden mit dem von uns entwickelten Pathomics-Framework über 30 digitale Biomarker extrahiert. Mittels LASSO-Regression wurden relevante Biomarker und klinische Daten für ein Cox-Regressionsmodell ausgewählt. Das endgültige Modell wurde intern durch 10-fache Kreuzvalidierung validiert und anhand des C-Index, R² und des Akaike-Informationskriteriums (AIC)

bewertet. Auf der Grundlage des linearen Prädiktors wurden Patienten in eine Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppe stratifiziert.

Ergebnisse: Von den insgesamt 604 eingeschlossenen Patienten erreichten 89 Patienten (14,74%) den gemeinsamen Endpunkt (mediane Beobachtungszeit 4,49 Jahre). Das endgültige Modell umfasste sechs klinische und Pathomics-basierte Prädiktoren: eGFR, Proteinurie, mittlerer arterieller Druck, Tubulusabstand, glomeruläre Fläche und glomeruläre Zirkularität. Das Modell erreichte einen C-Index von 0,84, einen R²-Wert von 0,31 und einen AIC-Wert von 927,74, was auf eine hohe Genauigkeit und gute Kalibrierung hinweist. Patienten, die als Hochrisikopatienten eingestuft wurden, hatten einen signifikant höheren mittleren eGFR-Verlust pro Jahr (3,62 mL/min, 95 % CI [2,03–5,2]) als Patienten mit niedrigem Risiko (1,31 mL/min, 95 % CI [0,55–2,06]). Hochrisikopatienten hatten ein signifikant höheres prognostiziertes 8-Jahres-Risiko, den Endpunkt zu erreichen (56,46 % vs. 9,34 %, $p < 0,01$), und profitierten signifikant von einer Kortikosteroidtherapie ($p < 0,01$), während Patienten aus der Niedrigrisikogruppe dies nicht taten ($p = 0,78$, Abbildung 1).

Zusammenfassung: Unser Pathomics-basiertes Modell kann das Risiko einer IgAN-Progression präzise vorhersagen und ermöglicht die Stratifizierung von Patienten mit hohem Risiko, die von einer Kortikosteroidtherapie profitieren könnten.



FV35-1: Kaplan-Meier Diagramm basierend auf der Risikostratifizierung von Patienten mit IgAN und der Verabreichung einer Kortikosteroidtherapie (KS vs. keine KS) während des Beobachtungszeitraumes.

POSTER

Akutes Nierenversagen

P001

Anstieg der registrierten akuten Nierenversagen in deutschen Krankenhäusern

L. Matrisch; H. Karsten¹; J. Schücke; Y. Rau

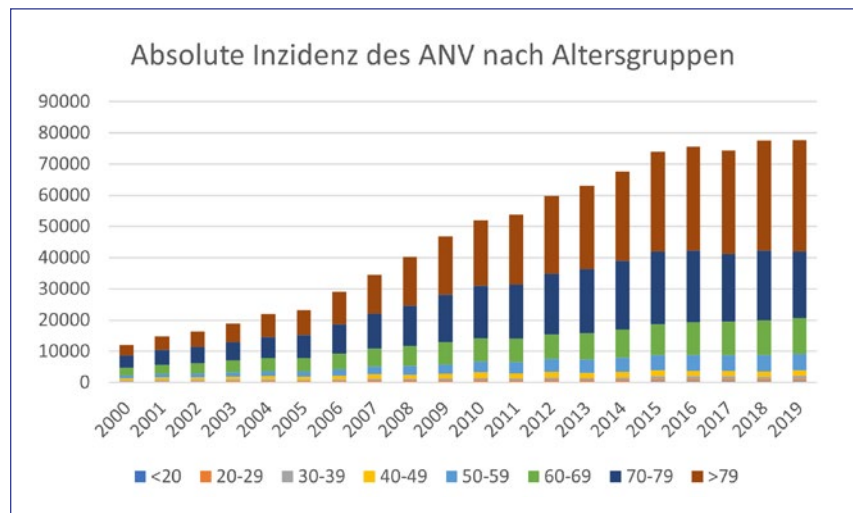
Universität zu Lübeck, Lübeck;

¹I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg

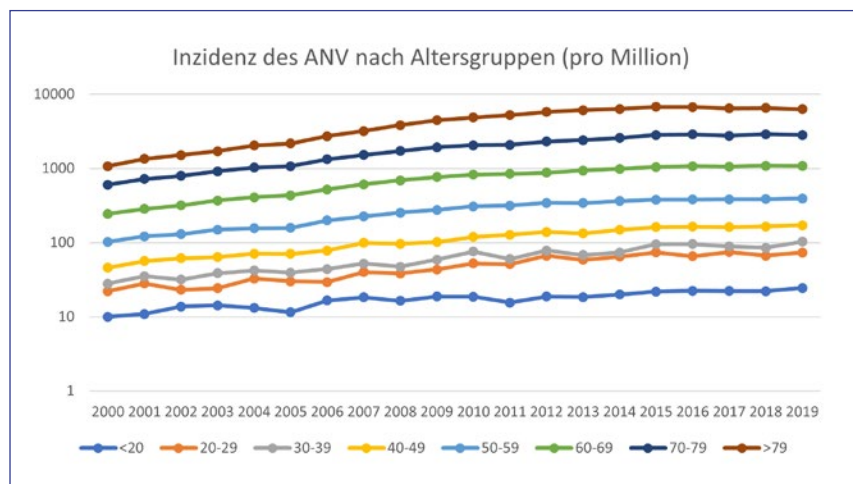
Hintergrund: Derzeit ist die flächendeckende Inzidenz des akuten Nierenversagens (ANV) sowie dessen Entwicklung in Deutschland unklar. Ziel dieser Studie war es, diese Wissenslücke zu schließen.

Methode: Mithilfe der Datenbank der Gesundheitsberichterstattung des Bundes wurden die Daten für den ICD-Code N.17 (Akutes Nierenversagen) zwischen den Jahren 2000 und 2019 extrahiert. Die Inzidenzen wurden mithilfe der jeweils jahresaktuellen Bevölkerungsdaten für die Altersgruppen auf 1 Mio Einwohner normalisiert. Wir führten eine Poisson-Regressionsanalyse durch, um das Verhältnis zwischen den Kalenderjahren und den ANV-Inzidenzen zu quantifizieren.

Ergebnisse: 933.684 akute Nierenversagen wurden im betrachteten Zeitraum registriert. Dabei waren es im Jahr 2000 11.964 und im Jahr 2019 77.719. Relativ am häufigsten treten ANV im hochbetagten Patientenkollektiv auf (2019: 6300,5/Mio. bei >79 versus 2824,71/Mio. bei 70–79 Jahre). Die Poisson-Regressionsanalyse zeigte ein akkurates Modell ($X^2=3082$, $df=19$, $p<0.001$) mit einem β von 6,43 (2019–2000).
Zusammenfassung: Es ist zweifelsohne ein drastischer Anstieg



P001-1



P001-2

der registrierten akuten Nierenversagen in deutschen Krankenhäusern seit der Jahrtausendwende zu beobachten. Welcher Teil davon einen realen Anstieg widerspiegelt, ist unklar. Seit dem Jahre 2000 sind die Klassifikationskriterien des ANV über RIFLE, AKIN zu KDIGO konstant sensitiver geworden und haben sich insbesondere im Bereich der akut-auf-chronischen Nierenversagen für Patienten geöffnet, die vorher nicht mit

einem ANV diagnostiziert worden wären. Entsprechend ist ein Teil dieses Anstiegs nur Ergebnis veränderter Krankheitsklassifikation. Dieser Effekt ist auch in anderen Ländern in vergleichbarer Form zu sehen.

Akutes Nierenversagen

P002

Altersabhängige Geschlechterdisparitäten beim akuten Nierenversagen

L. Matrisch; H. Karsten¹; J. Schücke; Y. Rau

Universität zu Lübeck, Lübeck;

¹I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg

Hintergrund: Es ist inzwischen bekannt, dass Männer häufiger ein akutes Nierenversagen (ANV) erleiden als Frauen. Nicht bekannt ist allerdings, welche Rolle das Alter der Patienten in diesem Kontext spielt. Dieser Fragestellung haben wir uns in dieser Arbeit gewidmet.

Methode: Wir werteten die im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes registrierten und veröffentlichten ANV zwischen 2000 und 2019 aus. Zur Normalisierung der alters- und geschlechtsspezifischen demographischen Veränderungen wurden die Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamts

herangezogen. Wir verglichen die Quotienten der relativen ANV-Inzidenzen zwischen Männern und Frauen mittels einer Varianzanalyse. **Ergebnisse:** Insgesamt gab es im beobachteten Zeitraum 933.684 Fälle von ANV. Über alle beobachteten Altersgruppen hinweg traten ANV bei Männern häufiger auf als bei Frauen. Es gab jedoch signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen. Während bei den unter 20-Jährigen die beiden Geschlechter fast gleich häufig an einem ANV litten (Quotient 1,08), stieg der Quotient bereits in der angrenzenden Altersgruppe der 20–29-Jährigen signifikant an (1,89). In den hochbetagten Altersgruppen (> 79) nähern sich die beiden Geschlechter wieder an, erreichen jedoch keine Parität (Quotient 1,43). Die Quotient wurden einer Varianzanalyse unterzogen. Bis auf einige angrenzende Altersgruppen zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen. **Zusammenfassung:** Wir schlussfolgern, dass die

Geschlechterdisparitäten beim ANV altersabhängig sind. Die Geschlechterdisparitäten zeigen sich dabei erst ab der Altersgruppe > 20 Jahre. In der Literatur ist dabei ein Effekt der Sexualhormone auf das ANV beschrieben. Insbesondere Östrogen wird dabei ein renoprotektiver Effekt zugeschrieben. Das würde Teile der hier beschriebenen Ergebnisse erklären – unter anderem den Beginn erst in der Altersgruppe > 20.

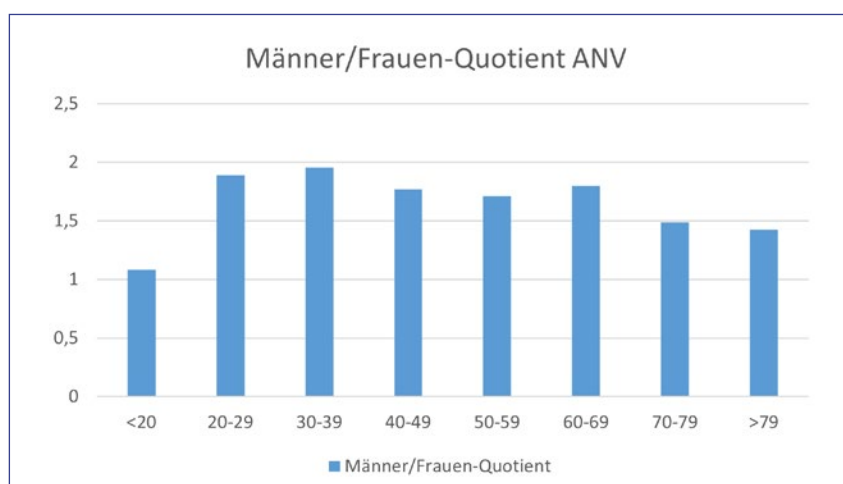
Akutes Nierenversagen

P003

Intensive care unit admission electrolytes and blood gas variables predict survival in critically-ill AKI subjects

B. Khader; D. S. Petrus; S. Erfurt; I. Matyukhin; R. Lehmann; O. Ritter; S. Patschan; D. Patschan
Kardiologie, Pulmologie, Angiologie und Nephrologie, Innere Medizin I, Medizinische Hochschule Brandenburg, Brandenburg

Objective: Acute kidney injury (AKI) affects increasing numbers of hospitalized patients, particularly under intensive care conditions. New AKI biomarkers have been identified in recent years, some candidates even provide prognostic information. AKI typically affects the electrolyte and acid base metabolism in a potentially life-threatening manner. The data on electrolyte-/blood gas variable-based risk prediction in emerging AKI are however limited. We therefore aimed to analyze whether ICU admission electrolytes and blood gas variables are suitable for risk assessment in de novo emerging AKI at the ICU. The endpoints of



P002-1

Comparison		Mean Difference	SE	df	t	p
age group	age group					
<20	- 20-29	-0.8069	0.0567	152	-14.235	< .001
	- 30-39	-0.8727	0.0567	152	-15.396	< .001
	- 40-49	-0.6870	0.0567	152	-12.120	< .001
	- 50-59	-0.6312	0.0567	152	-11.136	< .001
	- 60-69	-0.7169	0.0567	152	-12.647	< .001
	- 70-79	-0.4050	0.0567	152	-7.145	< .001
	- >79	-0.3439	0.0567	152	-6.067	< .001
20-29	- 30-39	-0.0658	0.0567	152	-1.161	0.247
	- 40-49	0.1199	0.0567	152	2.115	0.036
	- 50-59	0.1757	0.0567	152	3.099	0.002
	- 60-69	0.0900	0.0567	152	1.589	0.114
	- 70-79	0.4019	0.0567	152	7.091	< .001
30-39	- >79	0.4630	0.0567	152	8.168	< .001
	- 40-49	0.1857	0.0567	152	3.276	0.001
	- 50-59	0.2415	0.0567	152	4.260	< .001
	- 60-69	0.1559	0.0567	152	2.750	0.007
	- 70-79	0.4677	0.0567	152	8.252	< .001
40-49	- >79	0.5288	0.0567	152	9.329	< .001
	- 50-59	0.0558	0.0567	152	0.984	0.327
	- 60-69	-0.0298	0.0567	152	-0.527	0.599
	- 70-79	0.2820	0.0567	152	4.976	< .001
50-59	- >79	0.3431	0.0567	152	6.053	< .001
	- 60-69	-0.0856	0.0567	152	-1.511	0.133
	- 70-79	0.2263	0.0567	152	3.992	< .001
60-69	- >79	0.2873	0.0567	152	5.069	< .001
	- 70-79	0.3119	0.0567	152	5.502	< .001
70-79	- >79	0.3729	0.0567	152	6.580	< .001
	- >79	0.0611	0.0567	152	1.077	0.283

Abbreviations: SE=standard error; df=degrees of freedom

P002-2

interest were ICU survival and need of kidney replacement therapy.

Method: Retrospective, observational, monocentric study. Identification of AKI subjects at the ICU via the in-hospital AKI alert system. Documentation of 4 admission electrolytes (serum sodium, potassium, ionized calcium, and phosphate) and of 3 admission

blood gas variables (pH, actual bicarbonate, pCO₂). Endpoints: death at the ICU and need of kidney replacement therapy (KRT).

Results: In total, 217 patients were included. The ICU mortality was 30.9%, 23% of all subjects required at least one individual KRT session. Admission serum sodium and phosphate significantly differed

between survivors and non-survivors, the same applied for arterial pH and actual bicarbonate. Admission potassium, phosphate and arterial pH, actual bicarbonate and pCO₂ significantly differed between patients with versus without the need of KRT. Finally, all of these variables except one were identified as independent predictors of either ICU death or KRT.

Conclusion: The integration of admission electrolytes/blood gas variables may potentially help to identify AKI subjects at risk of death/the need of KRT earlier.

Akutes Nierenversagen

P004

Multiple blood gas variables predict AKI survival in an independent manner

R. Lehmann; O. Ritter; S. Patschan; D. Patschan

Kardiologie, Pulmologie, Angiologie und Nephrologie, Innere Medizin I, Medizinische Hochschule Brandenburg, Brandenburg

Objective: Acute kidney injury (AKI) affects increasing numbers of in-hospital patients, the prognosis is poor. New biomarkers potentially allow a more sophisticated recognition of emerging AKI but the prediction of severe endpoints (dialysis, death) remains challenging if not impossible. Blood gas analyzes (BGA) allow the diagnosis of life-threatening AKI complications. Aim of the study was to evaluate the role of BGA as biomarker panel in emerging and established AKI.

Method: Retrospective, observational study. Inclusion of subjects with de novo-AKI. Documentation

of venous and arterial pH, pCO₂, and actual bicarbonate at hospital admission and at AKI onset. Endpoints: in-hospital death, kidney replacement therapy, and recovery of kidney function.

Results: In total, 202 individuals were finally included. Four variables were identified as independent predictors of in-hospital survival: venous pH at AKI onset, admission arterial pH, arterial pH at AKI onset, and arterial pCO₂ at AKI onset.

Conclusion: Our study indicates an essential role of blood gas analysis in AKI risk prediction. The costs are neglectable and several variables are predictive in an independent manner.

Akutes Nierenversagen

P005

Serum Nostrin – a risk factor of death, kidney replacement therapy and acute kidney disease in acute kidney injury

M. Hoffmeister; S. Erfurt; M. Lauxmann; S. Oess; D. Patschan
Kardiologie, Pulmologie, Angiologie und Nephrologie, Innere Medizin I, Medizinische Hochschule Brandenburg, Brandenburg

Objective: Acute kidney injury (AKI) affects increasing numbers of hospitalized patients in Central Europe. Individuals are at higher risk of death in the short-term, and at higher risk of chronic kidney disease (CKD) over time. Persistent kidney dysfunction in AKI has been referred to as AKD (acute kidney disease). The F-BAR protein Nostrin (NO synthase traffic inducer) is an important regulator of endothelial cell function. Loss of Nostrin

in animal models leads to endothelial dysfunction, hypertension and heart failure. Aim of this pilot study was to analyze the potential role of serum Nostrin as AKI-related biomarker.

Method: A total number of 150 patients with de novo-AKI were analyzed for serum Nostrin at the time of AKI diagnosis. Sixteen healthy individuals served as controls. The following primary endpoints were defined: in-hospital death, the need of kidney replacement therapy (KRT), and recovery of kidney function (ROKF) until discharge.

Results: AKI patients showed higher serum Nostrin than controls, the concentration gradually increased with increasing severity of the syndrome. Patients that died during in-hospital treatment, that required KRT and those without ROKF showed higher serum levels. The marker was higher in subjects with established coronary artery disease and in patients with the transient need of vasopressor therapy.

Conclusion: Serum Nostrin has been identified as risk factor of death, KRT and AKD in-hospital AKI. Current studies focus on the role of Nostrin in the prediction of so-called major adverse kidney events (MAKE) in sepsis/septic shock.

Akutes Nierenversagen

P006

Epidemiologie und Outcome des kardiorenenalen Syndroms Typ 5

C. Mund; D. Patschan¹
Brandenburg; ¹Kardiologie, Pulmologie, Angiologie und Nephrologie, Innere Medizin I, Medizinische Hochschule Brandenburg, Brandenburg

Hintergrund: Das kardiorenale Syndrom Typ 5 (CRS Typ 5) ist durch eine simultane Funktionsstörung von Herz und Nieren durch eine primär extrakardiale und extrarenale Ursache gekennzeichnet. Ätiologisch relevant ist in vielen Fällen eine Sepsis mit akuter Nierenschädigung und septischer Kardiomyopathie. Bislang existieren nur vergleichsweise wenige Daten zur Prognose von septischen CRS 5-Pat. im Vergleich zu septischen Acute Kidney Injury (AKI)-Individuen ohne kardiale Beteiligung.

Methode: Retrospektive Observationsstudie, *screening* von septischen Individuen, welche im Zeitraum von Januar bis Mai 2022 in der Klinik für Innere Medizin 1 des Universitätsklinikums in Brandenburg behandelt wurden. Diagnose einer AKI bei Erfüllung der KDIGO-Kriterien 1 oder 2. Definition von kardialer Beteiligung sofern folgende Kriterien erfüllt: (I) echokardiographische LV-EF < 50 % oder (II) regionale Wandbewegungsstörungen echokardiographisch und/oder (III) periphere Ödeme bzw. radiologische Kongestion pulmonal, in Verbindung mit (IV) einem über die Norm erhöhten NT-proBNP.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 61 Individuen eingeschlossen (30 septische AKI-Patient:innen ohne sowie 31 septische AKI-Pat. mit Herzbeteiligung respektive CRS Typ 5). Zwischen beiden Kohorten zeigten sich keine signifikanten Differenzen in den Outcome-Kategorien Überleben im Krankenhaus, Notwendigkeit zu KRT (kidney replacement therapy) oder renale Restitution bis Entlassung oder Tod. In der analysierten Stichprobe waren Pat. mit CRS Typ 5 signifikant älter.

Zusammenfassung: Die bisherigen Daten deuten nicht per se auf eine schlechtere Prognose von septischen AKI-Individuen mit versus ohne Herzbeteiligung hin.

Akutes Nierenversagen

P007

Ist eine Hypernatriämie im Vergleich zur Hyponatriämie mit einem überproportional hohen Risiko für AKI und innerklinischen Tod assoziiert?

C. Jänsch; D. Patschan

Kardiologie, Pulmologie, Angiologie und Nephrologie, Innere Medizin I, Medizinische Hochschule Brandenburg, Brandenburg

Hintergrund: Die Hyponatriämie gilt als häufigste Elektrolytstörung im innerklinischen setting. Eine Hypernatriämie hingegen wird im stationären Betrieb laut aktueller Studienlage zu 10-malig seltener diagnostiziert. In der aktuellen Erhebung wurde eruiert, ob eine Hyper- im Vergleich zur Hyponatriämie mit einem überproportional hohen Risiko für akute Nierenschädigung (AKI) sowie innerklinischen Tod assoziiert ist.

Methode: Retrospektive, monozentrische Observationsstudie am Universitätsklinikum Brandenburg der Medizinischen Hochschule Brandenburg. Observationszeitraum 11/2020 bis 05/2021. Stichprobenumfang n = 100 Patient:innen, je n = 50 mit Hyper- bzw. Hyponatriämie.

Ergebnisse: Individuen mit Hyponatriämie waren für längere Zeit auf eine Krankenhausbehandlung angewiesen (25,1 +/-2,7 vs. 17,6 +/-1,5 Tage, p = 0,049). Zudem benötigten hyponatriämie Individuen

häufiger eine intensivmedizinische Therapie (85,7 vs. 48 %, p < 0,001). Bezüglich der folgenden Variablen fanden sich zwischen den beiden Elektrolytstörungen keine Differenzen: Beatmungstherapie, Vasopressor-Einsatz, Sepsis-Inzidenz, innerklinischer Tod, AKI, Notwendigkeit zur KRT (*kidney replacement therapy*). **Zusammenfassung:** Im untersuchten Kollektiv ließen zwischen hyper- und hyponatriämien Individuen keine Unterschiede in den klinisch relevanten Endpunkten Mortalität sowie AKI-Inzidenz identifizieren.

Akutes Nierenversagen

P008

Mortalität und renales Outcome nach akutem Nierenversagen werden nicht durch dessen Ätiologie oder eine vorbestehende Nierenerkrankung beeinflusst

A. Buckenmayer; N. Siebler; C. S. Haas
Klinik für Innere Medizin, Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Standort Marburg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg

Hintergrund: Das akute Nierenversagen (ANV) ist eine häufige Diagnose im Krankenhaus mit signifikantem Einfluss auf Morbidität und Mortalität. Unklar ist, ob diesbezüglich eine vorbestehende chronische Nierenerkrankung (CKD), systemische Infektionen oder die Ätiologie des ANV eine relevante Rolle spielen. Ziel der vorliegenden Studie war es, ihren Einfluss auf das renale Outcome und die Gesamtmortalität bei hospitalisierten Patienten mit ANV im kurz- und langfristigen Verlauf zu untersuchen.

Methode: Retrospektiv wurden Patienten mit einem ANV, die im Zeitraum vom 1. Januar 2020 bis

31. Dezember 2020 in einer universitären nephrologischen Klinik stationär behandelt wurden, identifiziert. Patienten mit postrenalem ANV sowie nierentransplantierte Patienten wurden ausgeschlossen. Daten zu Genese und Schweregrad des ANV, Ausprägung einer etwaigen CKD und Infektionen wurden erhoben. Primärer Endpunkt war die Kombination aus terminaler Niereninsuffizienz und Tod; als sekundäre Endpunkte wurden Liegedauer, intrahospitale Dialysepflichtigkeit bzw. Mortalität definiert. Patienten wurden bis zum 31. Dezember 2022 nachverfolgt.

Ergebnisse: Von 1402 gescreenteten Patienten wurden 432 Patienten mit einem mittleren Alter von 67,9 ± 15,4 Jahren eingeschlossen; die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 304 Tagen. Eine CKD – meist in fortgeschrittenen Stadien – lag bei ca. der Hälfte der Patienten vor. Weder die Genese des ANV noch eine vorbestehende CKD hatten einen signifikanten Einfluss auf den primären Endpunkt (log rank 0,433 und 0,909). CKD-Patienten wurden im Vergleich zu bis dato nierengesunden Patienten häufiger dialysepflichtig entlassen (13,9 % vs. 5,2 %, p = 0,004), die intrahospitale Mortalität war jedoch geringer (1,7 % vs. 3,4 %, p = 0,032). Urosepsis-Patienten benötigten bei Entlassung am seltensten ein Nierenersatzverfahren (4,4 %) und hatten den kürzesten Krankenhausaufenthalt (9,7 ± 6,6 Tage). Die übrigen Sepsis-Patienten zeigten die höchste intrahospitale Mortalität (23,5 %) und den längsten Krankenhausaufenthalt (30,0 ± 22,8 Tage, p < 0,001). **Zusammenfassung:** Wir konnten zeigen, dass: (1) die Ätiologie des ANV keinen Einfluss auf

renales Outcome und Mortalität hat; (2) das Langzeit-Outcome nach ANV unabhängig von einer vorbestehenden CKD ist; (3) der Schweregrad des ANV negativ mit dem Outcome korreliert; und (4) sich Urosepsis-Patienten bei gleicher Schwere eines ANV schneller erholen.

Akutes Nierenversagen

P009

NT-proBNP/urine hepcidin-25 ratio and cardiorenal syndrome type 1 before TAVI in patients with severe symptomatic aortic stenosis

J. Nübel; M. Hoffmeister¹; M. Hauptmann²; J. Schön³; G. Fritz; M. Haase⁴; C. Butter; A. Haase-Fielitz
Herzzentrum Brandenburg, Immanuel Diakonie Bernau, Bernau; ¹Institut für Biochemie, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Hochschule Brandenburg, Brandenburg; ²Institut für Biometrie und Registerforschung, Medizinische Hochschule Brandenburg, Neuruppin; ³Anästhesie und Intensivmedizin, Ruppiner Kliniken GmbH, Neuruppin; ⁴Klinik für Nieren und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Objective: The balance between inflammatory and repair processes is important in maintaining cardiac and renal homeostasis in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). This study aimed to characterize patients with and without cardiorenal syndrome (CRS) type 1 before TAVI and to determine whether concentrations of novel and conventional cardiorenal biomarkers may be associated with CRS type 1.

Method: We prospectively enrolled patients undergoing TAVI. CRS type 1 before TAVI was defined as cardiac dysfunction indicated by clinical symptoms or pre-TAVI NT-proBNP concentration > 500 pg/mL and acute kidney injury. In addition to serum NT-proBNP, serum creatinine and urine biomarkers (hepcidin-25, NGAL, IL-6) were measured before and 24 hours after TAVI.

Results: Of 95 patients, 16 (16.8 %) had CRS type 1 before TAVI. Such patients were characterized by female gender and higher EuroScore II. Patients with CRS type 1 had a longer length of stay in hospital (12.5 [9.0–16.0] days vs.

9.0 [8–12] days, $p=0.025$) and were more frequently readmitted to hospital within 6 months after discharge from index-hospital stay (46.7 % vs. 15.6 %, odds ratio 4.7 (95 % CI 1.5–15.5), $p=0.007$) compared to those without CRS type 1. Adjusting for EuroSCORE II, NT-proBNP/urine hepcidin-25 ratio before TAVI (OR 2.89, 95 % CI 1.30–6.41, $p=0.009$) was an independent modifier of CRS type 1. **Conclusion:** CRS type 1 before TAVI appears to be common and associated with worse patient outcome. Adjusted NT-proBNP/urine hepcidin-25 ratio before TAVI appears to be a modifier of risk of CRS type 1.

Akutes Nierenversagen

P010

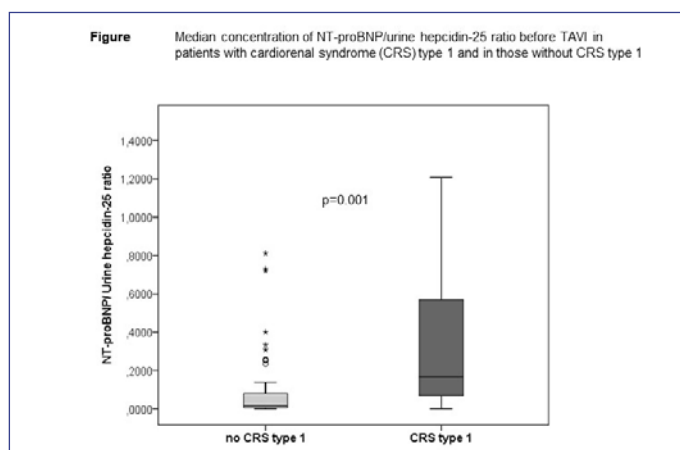
Sekundäre Hyperoxalurie beim Diabetes mellitus-Seltene Ursache für eine akute Nierenschädigung

C. Herzog; M. J. Ganz; J. Schiefer; P. R. Mertens

Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie, Universitätsklinikum, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg

Hintergrund: Eine Hyperoxalurie resultiert in Folge einer genetischen Prädisposition mit vermehrter hepatischer Produktion von Oxalat (primäre Hyperoxalurie) oder durch eine gesteigerte intestinale Resorption (sekundäre Hyperoxalurie).

Methode: Oxalat wird in der Leber produziert, intestinal absorbiert und renal sowie intestinal eliminiert. Primäre Formen der Hyperoxalurie führen zur Oxalatablagerung in Knochen, Nieren, Haut, Augen, ZNS und dem kardiovaskulären



P009-1

System. Lange Zeit stellte die Lebertransplantation die einzige kausale Therapieform dar. In den IL-LUMINATE-Studien wurde erstmals der Effekt der RNA-Interferenz bei der Primären Hyperoxalurie Typ 1 untersucht und daraufhin der Wirkstoff Lumasiran zugelassen. Ursächlich für die sekundäre Hyperoxalurie sind entweder die gesteigerte Aufnahme von Oxalat über die Nahrung, eine enterale Dysbiose oder eine Fettmalassimilation, welche im Darmlumen zu erhöhten freien Oxalatspiegeln führen. Darüberhinaus führen Diabetes mellitus und Adipositas zu einer Hyperoxalurie. Durch eine Hyperglykämie entsteht bei der Glykierung von Proteinen und der Lipidperoxidation Glyoxal als Präkursor von Oxalat. Im Fall der Adipositas konnte die systemische Inflammation als Ursache für eine reduzierte intestinale Sekretion und vermehrte enterale Aufnahme von Oxalat identifiziert werden. Die renale Ablagerung von Calciumoxalatkristallen führt über eine sterile Inflammation durch Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms zur tubulointerstitiellen Schädigung und Fibrose.

Ergebnisse: In unserer Klinik wurde ein 51-jähriger Patient mit Diabetes mellitus Typ I (HbA1c 9,5 %) und einer Adipositas Grad I (BMI 33 kg/m²) bei akuter Nierenschädigung KDIGO 3 vorstellig, sodass bei bestehender Anurie mit Hypervolämie sowie metabolischer Azidose und Hyperkaliämie die intermittierende Hämodiafiltration eingeleitet wurde und eine Nierenbiopsie erfolgte. Histologisch zeigte sich eine noduläre diabetische Glomerulosklerose mit interstitieller Nephritis, Nephrokalzinose und

intratubulärer Oxalatkristallablagerung. Weitere Organmanifestationen, welche mit einer primären Hyperoxalurie vereinbar gewesen wären, zeigten sich nicht. Dem Patienten wurde eine oxalatarme Kost empfohlen und calciumhaltige Phosphatsenker eingesetzt. Eine Dialysepflicht blieb bestehen.

Zusammenfassung: Neben der klassischen diabetischen Nephropathie kann ein Diabetes mellitus selten mit einer Oxalatnephropathie einhergehen. Eine biopsische Sicherung bei betroffenen Patienten ist daher unabdingbar. Kausale Therapieoptionen sind limitiert. Die orale Applikation von Oxalatdecarboxylase wird aktuell in Studien untersucht.

Akutes Nierenversagen

P011

Analysis of the RNA-binding protein landscape in porcine kidneys following ischemia reperfusion injury.

S. Hinrichs; M. Ignarski¹; K. Bobl¹; H. Göbel²; T. Neumann³; B. Pollmann³; S.-R. Finke³; T. Benzing¹; R.-U. Müller¹
Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin, Klinik II für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Köln;
¹ *Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Universität zu Köln, Köln;*
² *Institut für Pathologie, Universität zu Köln, Köln;*
³ *Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln, Köln*

Objective: RNA-binding-proteins (RBPs) are key regulators of RNA biology with an impact on expression regulation, translation and posttranscriptional modification.

Vice versa, RNA can influence the function of RBPs. Due to their key role in cellular biology, RBPs are especially interesting in the pathological context e.g. ischemia reperfusion injury (IRI) because of the need for a rapid and efficient cellular response to this stressor. IRI, a critical ischemic phase lasting longer than 30 minutes, leads among other organs to harmful changes in kidneys, also known as acute kidney injury (AKI). Although AKI has a high prevalence (20–50 %) in patients treated in the intensive care unit, no effective therapy has been developed yet. Our aim was to unravel changes in the renal RNA-binding-proteome (RBPome) occurring during AKI. We used ischemia reperfusion injury to induce AKI in porcine kidneys, a model resembling the human physiology closer than rodent models. To ensure that the found RBPs are of relevance to humans, we have also characterized the renal RBPome of the human renal cortex and medulla.

Method: Ischemia reperfusion injured porcine kidneys were obtained from a large-scale pig resuscitation study. In addition, healthy renal cortex and medulla were harvested from three tumor nephrectomy patients. RBPs were isolated from these kidneys by enhanced RNA interactome capture (eRIC) and measured by LC-MS/MS. The RBPome data was complemented with whole proteome and transcriptome analysis.

Results: We identified 839 RBPs in the porcine kidney and 623 RBPs in the human renal cortex and medulla. 439 RBPs were shared between the human and the pig datasets. 6 % of the identified RBPs have not been described previously. Following

IRI, 21 RBPs showed differential binding to their targets. Furthermore, 18 of these were found in the human RBPome or were previously described as RBPs in human. **Conclusion:** With our combined eRIC and proteome approach we have identified differentially bound RBPs following IRI in porcine kidneys, among them RBPs that have been previously associated with AKI. A deeper understanding of the role these RNA-protein interactions play in AKI will potentially lead to the identification of novel therapeutic targets for AKI in human.

Akutes Nierenversagen

P012

Prioritizing pathways shared between humans and murine models in acute kidney injury-to-chronic kidney disease transition

K. Abdank; S. Z. Cetin; A. Abedini¹; K. Susztak¹; K.-U. Eckardt; M. S. Balzer
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹Renal, Electrolyte, and Hypertension Division, Department of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia/USA

Objective: Gaps in our understanding of the transition from acute kidney injury (AKI) to chronic kidney disease (CKD) remain a major unmet medical need due to the lack of effective therapeutics for CKD in >850 million people worldwide. Pathways that play important roles in AKI-to-CKD transition have not been prioritized on a cross-species level, potentially impairing the development of new target approaches and drugs for

human kidney disease due to the lack of transitioning knowledge from animal models to the human.

Method: Here, we analyzed recent single-cell datasets from humans with AKI and CKD as well as several mouse models along the AKI-to-CKD spectrum. Using 3 human datasets including healthy controls, AKI, and CKD patients as well as 3 mouse datasets featuring ischemia reperfusion injury (IRI) and unilateral ureteral obstruction (UUO) models from various research groups, respectively, we performed differential gene expression analysis between disease conditions. Differentially expressed genes (DEGs) were mapped to orthologous genes of the human genome, if necessary, and fed into pathway enrichment analysis, allowing for a standardized, unified comparison between datasets and disease conditions on the pathway level. Finally, we validated our results on 2 separate human and mouse proximal tubule trajectory datasets.

Results: We demonstrate that despite an unexpectedly low overlap among top DEGs of clinically similar models/conditions along the AKI-to-CKD axis (suggesting high disease state specificity), biological processes and pathways along this continuum were well-conserved: processes already enriched during mild AKI, such as hypoxia, TNF α /NF κ B signaling, immune processes, epithelial-to-mesenchymal transition, and IL18 signaling, were sustained and increasingly enriched as AKI severity increased and AKI transitioned to CKD. Conversely, cell matrix and adhesion pathways were enriched specifically in milder AKI, whereas SLC-mediated ion transport predominated in successfully

repaired and healthy control states. Our studies inform on commonalities of human and murine renal pathophysiology after AKI. Nonetheless, our analysis enabled us to call out inconsistencies and considerable inter-dataset variability, which is important when considering future research prioritizing potential drug targets for people with AKI. **Conclusion:** Our studies inform on the consensus of human and murine renal pathophysiology after AKI, call out inconsistencies between single-cell datasets, and are meant to serve as a primer to prioritize efforts of future research in the AKI-to-CKD community.

Akutes Nierenversagen

P013

Stimulation of NO-sGC-cGMP signaling prevents vasoconstriction in ex vivo acute kidney injury model

M. Xu; F. Lichtenberger; C. Erdogan; E. Y. Lai¹; K. Mutig; P. B. Persson; A. Patzak; P. H. Khedkar
Institut für Translatiional Physiologie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹Department of Physiology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou/CN

Objective: Ischemic acute kidney injury (AKI) is a common clinical event associated with high morbidity due to the high risk of ensuing chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal disease. Prolonged ischemia of the renal tissue leads to irreversible nephron loss thus setting up a relatively short time frame for therapeutic interventions. Rapid and efficient vasodilation of renal arteries is obviously

the best option to restore the adequate perfusion and oxygen supply of kidney tissue. Though, glomerular filtration and perfusion of the renal cortex depend on a fine balance between the afferent (AA) and efferent (EA) arteriolar tone arising from paracrine factors, such as adenosine or eicosanoids, and endocrine modulation by the angiotensin II (Ang II) and other vasoactive hormones. The renal medulla functions upon physiologic hypoxia and critically relies on vasa recta (VR). The present study addresses the hypothesis that pharmacologic stimulation of cGMP-signaling exerts renoprotective potential in AKI via the relaxation of renal microvessels.

Method: To this end, hypoxia/re-oxygenation (achieved by a hypoxia chamber) and oxidative stress (induced by ODQ) were performed on isolated perfused rodent AA, EA, and descending VR (DVR). Activation or inhibition of NO-sGC-cGMP-pathway at the levels of NO biosynthesis (L-NAME for inhibition), soluble guanylate cyclase (sGC) activity (cinaciguat, runcaciguat or BAY 60-2770 for activation or ODQ for inhibition), or cGMP degradation by the phosphodiesterase 5 (PDE5, sildenafil for inhibition) were assessed in the context of AKI microenvironment.

Results: The supraphysiologic concentration of Ang II (10^{-6} mol/L) was applied for pre-constriction, as it may occur upon AKI. At normal oxygenation, pretreatment with L-NAME or ODQ exerted moderate albeit significant vasoconstriction in AA, EA, and DVR. Hypoxia/re-oxygenation produced vasoconstriction in AA, EA, and DVR, whereas sGC activation

partially abolished this effect. Similar to sGC activators, inhibition of PDE5 caused vasodilating effects in all three microvessel types.

Conclusion: The present data suggest that stimulation of the NO-sGC-cGMP signaling may exert renoprotective effects via maintaining adequate microperfusion thus supporting the glomerular filtration and oxygen supply of kidney zones at risk for hypoxic damage.

Akutes Nierenversagen

P014

Kosten-Nutzen Analyse: Labor Screening auf Akutes Nierenversagen im Krankenhaus

F. Keller; H. Frank¹; W. Hofmann²; J. E. Scherberich³

Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm; ¹Leitung Sektion Nephrologie und Dialyse, Klinikum Ansbach, Anregiomed, Ansbach; ²Klin. Immunologie und Inst. Klinische Chemie, Klinikum München-Harlaching, Ludwig-Maximilians-Universität München, München; ³KfH-Nierenzentrum, KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e. V., München

Hintergrund: Ein ambulantes Screening auf chronische Nierenerkrankheiten war bis 2021 noch umstritten [1]. Unsere Hypothese lautet: Das Screening auf Akute Nierenerkrankheiten bei stationären Patienten im Krankenhaus ist medizinisch sinnvoll und langfristig kosteneffektiv.

Methode: Wir recherchierten PubMed Daten zu Inzidenz und Therapieerfolg der Rapid progressiven Glomerulonephritis (RPGN). Daraus erstellten wir eine Modellrechnung für ein 1000 Betten

Krankenhaus der Allgemeinversorgung mit jährlich 36.500 Behandlungsfällen (durchschnittliche Verweildauer 10 Tage). Das Modell berücksichtigt nur den einfachsten Fall der direkten Kosten.

Ergebnisse: Eine Akute Nierenerkrankheit tritt bei 10% aller stationär behandelten Patienten auf (3650 Fälle) [2]. Von diesen muss bei jedem 10-ten mit einer RPGN gerechnet werden (365 Fälle) [3]. Wird eine RPGN rechtzeitig, also mit einer Serum-Kreatininkonzentration < 3 mg/dl diagnostiziert, lässt sich die RPGN in 98% erfolgreich therapieren (358 Fälle), bei später Diagnose und einer Serum-Kreatininkonzentration > 3 mg/dl jedoch nur noch in 62% (226 Fälle) [4]. Die Differenz sind 131 RPGN Patienten, bei denen durch rechtzeitige Diagnose die Dialyse hätte verhindert werden können. Dialysekosten sind mit jährlich 100.000 Euro zu veranschlagen [5]. Um die Dynamik einer RPGN zu erfassen benötigt man 3 Kreatinin Messungen und 3 Messungen kosten 1,20 Euro (EBM 32067). Ein Kreatinin Screening kostet das Krankenhaus pro Jahr 43.800 Euro. Damit hätte man aber bei 131 Patienten die Dialyse verhindern können. Bezogen auf einen Patient-in spart man also mit 334 Euro Laborkosten 100.000 Euro Dialysekosten pro Jahr.

Zusammenfassung: Im Krankenhaus ist die routinemässige Laboruntersuchung auf Kreatinin im Serum kosteneffektiv. Es bleibt aber ein Interessenkonflikt: Die Laborkosten bezahlt das Krankenhaus, die Dialysekosten spart die Krankenversicherung. Ausserdem entgehen dem Krankenhaus die DRGs der Nierenersatztherapie.

- Literatur:** [1] Perera R, et al. NIHR Journals Library; 2021 Aug. PMID: 34469090.
 [2] Alscher MD, et al. Dtsch Arztebl Int. 2019 Mar 1;116(9):149–158.
 [3] Pesce F, et al. Front Med (Lausanne). 2021 Mar 2;7:582272.
 [4] Kaneko S, et al. Clin Exp Nephrol. 2022 Mar;26(3):234–246.
 [5] Elshahat S, et al. PLoS One. 2020 Mar 24;15(3):e0230512.

Akutes Nierenversagen

P015

Dual-Energy CT Muskelfettquantifizierung als Follow-Up Parameter einer Nierenersatztherapie und Überlebensprädiktor auf der Intensivstation

J. Erley; K. Roedl¹; N. Schubert; G. de Heer¹; C. Burdelski¹; E. Tabir; J. Yamamura; S. Kluge¹; T. B. Huber²; G. Adam; I. Molwitz
 Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ¹Klinik für Intensivmedizin, Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ²Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Hintergrund: Die Analyse von Veränderungen der Körperzusammensetzung und des prädiktiven Wertes eines neuen muskulären Parameters, basierend auf der Dual-Energy Computertomographie (DECT), bei Patienten auf der Intensivstation (ITS).
Methode: ITS-Patienten, die zwei DECT-Untersuchungen (SOMATOM Force, Siemens, Germany) innerhalb von mindestens 10 Tagen

nach ITS-Aufnahme (CT1) zwischen November 2019 und September 2022 erhielten, wurden retrospektiv eingeschlossen. Der muskuläre Fettanteil (DECT FF) wurde in der paraspinalen Muskulatur auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers mittels eines Algorithmus quantifiziert, der die Dual-Energy-Daten in drei verschiedene Komponenten (Jod, Weichgewebe und Fett) aufteilt. Der skelettale Muskelindex (SMI, Muskelfläche bezogen auf Körpergröße) und die Muskeldichte in Hounsfield Einheiten (MRA) wurden erhoben. Ebenso Daten zu Beginn einer Nierenersatztherapie, Erkrankungen (z. B. Nierenerkrankungen, Herzerkrankungen, chronische Krankheiten, Malignome oder chronisch-entzündliche Erkrankungen), Therapie-regimen und Mortalität. Statistische Analysen basierten auf linearen gemischten Modellen, Intraklassen-Korrelationen, Cox-Regressionen und dem Chi-Quadrat-Test.
Ergebnisse: Es wurden 82 Patienten untersucht (43 % weiblich, Alter 60 ± 13 Jahre). Bei ITS-Aufnahme waren bereits 14 % nierenersatzpflichtig und weitere 53 % benötigten eine Nierenersatztherapie (RRT) im Verlauf. Patienten mit RRT bei ITS-Aufnahme zeigten nach Stratifizierung für Geschlecht, Alter, BMI, Aufnahmegrund und Vorerkrankungen einen niedrigeren SMI ($-8,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ [$-13,7$ bis $-2,7$], $p = 0,004$), aber eine vergleichbare DECT FF/MRA zu Patienten ohne RRT. Insgesamt zeigte sich ein Abfall des SMI ($-4,3 \pm 6,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, $p < 0,001$) wie auch der MRA ($-3,1 \pm 6,3 \text{ HU}$, $p < 0,001$) von CT1 zu CT2 (31 ± 27 Tage). Die DECT FF nahm zu ($+6,0 \pm 6,2 \%$, $p < 0,001$). Eine Zunahme der DECT

FF ($p = 0,011$) und eine Abnahme des SMI ($p = 0,034$), jedoch nicht die MRA, waren mit einer neu aufgetretenen RRT auf der ITS assoziiert. Die DECT FF war als alleiniger CT-Parameter mit der Krankenhausmortalität assoziiert (Hazard Ratio: 3,2 [95 % Konfidenzintervall 1,2–8,7], $p = 0,022$).

Zusammenfassung: Patienten mit bekannter Nierenersatzpflichtigkeit zeigten bei ITS-Aufnahme bereits eine erniedrigte Muskelmasse. Die intramuskuläre Fettquantifizierung mittels Dual-Energy CT wies eine Assoziation mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie auf der ITS und der Krankenhausmortalität auf und könnte somit konventionellen CT-Parametern wie der Muskeldichte zur Beurteilung der Muskelqualität überlegen sein.

Akutes Nierenversagen

P016

Algorithmus-gestützte Erkennung der akuten Nierenschädigung nach herzchirurgischem Eingriff auf Intensivstation

M. Schanz; N. Göbel¹; N. Schmid²; M. Christ²; S. Schricker; U. Franke¹; M. Ghinescu¹; M. D. Alscher; M. Ketteler; J. Latus
 Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart; ¹Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart; ²Abteilung für Mathematik, Robert-Bosch-Gesellschaft für medizinische Forschung, Stuttgart; Abteilung für Mathematik, Robert-Bosch-Gesellschaft für medizinische Forschung, Stuttgart

Hintergrund: Automatisierte Datenanalyse und -verarbeitung hat das Potenzial, die Entscheidungen

im klinischen Alltag zu unterstützen und zu verbessern. Bislang haben sie sich jedoch noch nicht flächendeckend Einzug im klinischen Alltag etabliert. Wir stellen erstmalig die Anwendung eines Algorithmus zur Diagnose von postoperativer akuter Nierenschädigung (AKI) unter Einbeziehung der Urinausscheidung auf Intensivstation nach herzchirurgischem Eingriff vor.

Methode: Zunächst wurden Daten aus Krankenakten von N=21.045 erwachsenen Patienten zwischen 2012 und 2022 extrahiert und bereinigt. Zweitens wurde eine Softwarefunktionalität entwickelt, um die AKI-Inzidenz gemäß der *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*-Kriterien, einschließlich der Urinausscheidung zu erfassen. Inzidenz, Schweregrad und zeitliche Entwicklung der AKI wurden erhoben.

Ergebnisse: Bei Verwendung unseres automatisierten Analysemodells lag die Inzidenz der postoperativen AKI bei 65,4%. Aufgeteilt nach Stadien war AKI 2 mit 30,5% der Patienten das häufigste maximale Krankheitsstadium (Stadium 1 bei 17,6%, Stadium 3 bei 17,2%). Es bestand eine erhebliche zeitliche Divergenz zwischen der Erstdiagnose und dem maximalen AKI-Stadium: 51% der Patienten entwickelten AKI-Stadium 2 oder 3, nachdem zuvor ein niedrigeres Stadium festgestellt worden war. Die Verweildauer auf der Intensivstation war bei AKI-Patienten signifikant länger (8,8 vs. 6,6 Tage, $p < 0,001$) und erhöhte sich bei höheren AKI-Stadien auf durchschnittlich 10,1 Tage. In Bezug auf die AKI-Kriterien erwies sich die Urinausscheidung als am wichtigsten und trug in 87,3% (N=12.004) der Fälle zur Erkennung bei.

Zusammenfassung: Die Inzidenz der postoperativen AKI nach herzchirurgischen Eingriffen ist mit 65,4% auffallend hoch, wenn alle KDIGO-Kriterien einschließlich der Urinausscheidung Anwendung finden. Die automatisierte Datenanalyse zeigt eine zuverlässige Früherkennung der AKI, die bei der Mehrheit der Patienten eine fortschreitende Verschlechterung aufweist, was eine frühere therapeutische Intervention ermöglicht. Zudem soll der Algorithmus Grundlage für artificial intelligence (AI)-basierte prädiktive Modelle sein.

Akutes Nierenversagen

P017 Modulation of STING signaling changes outcomes of acute kidney injury

W. Tonnus; A. Brucker; J. Becker; M. Tmava; K. Flade; A. Linkermann
Medizinische Klinik III, Nephrologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden

Objective: Activation of cGAS/STING signaling leads to both type I interferon production and NF κ B-dependent transcription. During acute kidney injury (AKI), we recently described a population of innate immune cells expressing gasdermin D to be recruited to the surroundings of acute tubular necroses. Interestingly, these GSDMD+ cells seemed to signal back on the ongoing cell death, a concept termed necroinflammation. As recent work demonstrated a crucial role for free DNA and RNA fragments in the pathogenesis of AKI, we hypothesized that these might contribute

to innate immune activation via the cGAS/STING pathway.

Method: We tested STING-deficient mice in two established models of AKI, which reflect toxic tubular injury (cisplatin-induced AKI, CP-AKI) and redox stress (ischemia/reperfusion injury, IRI). Furthermore, pharmacological activation of STING by diABZI or inhibition by C-176 was investigated. Next to blood values, organ injury was determined by histological workup. Mechanistic insights were derived from immunohistochemistry and Western Blot analyzes from murine tissues. Additionally, cell culture was utilized to investigate the impact of STING modulation on regulated cell death.

Results: STING-deficient mice were less susceptible to IRI as exemplified by less strongly elevated values of serum creatinine and urea as well as lower tissue injury scores, whereas STING activation by diABZI did not worsen AKI. In contrast, STING-deficiency did not influence CP-AKI, but co-treatment with diABZI led to massively accelerated lethality. We found this to be dependent on regulated cell death, which was neither apoptosis, necroptosis, nor ferroptosis. Interestingly, GSDMD-deficient mice (the effector protein of pyroptosis) could not be further sensitized by STING-activation. Western Blot analyzes from primary tissue confirmed a correlation between pSTING and both GSDMD expression and proteolytic activation.

Conclusion: We found STING to be critically involved in different models of AKI. Unexpectedly, the results of STING activation seem to be context-dependent, as STING-deficiency was protective in IRI, whereas concomitant STING activation accelerated lethality in CP-AKI. Further

workup is ongoing to identify underlying mechanisms. Furthermore, it underlines the importance of specific activation mechanisms of innate immune cells during AKI to control its progression.

Akutes Nierenversagen

P018

Plasma Proenkephalin in clinical routine may indicate successful weaning from renal replacement therapy.

D. Gabriel; J. Grenz; D. Göth; L. Benning; F. C. F. Schmitt¹; U. Merle²; M. Zeier; C. Morath; M. Fiedler¹; M. A. Weigand¹; C. Nusslag
 Medizinische Klinik I, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ¹Klinik für Anästhesiologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ²Gastroenterologie, Infektionskrankheiten, Vergiftungen, Klinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

Objective: Acute kidney injury (AKI) is associated with fatal outcomes, particularly in patients requiring renal replacement therapy (RRT). Conventional kidney function biomarkers such as serum creatinine (SCr) are incapable of indicating kidney function in patients receiving RRT. Proenkephalin A (penKid) is a novel kidney function biomarker with unique characteristics that may allow assessment of kidney function under RRT conditions. In this preliminary analysis, we hypothesized that penKid would provide a more accurate prediction of successful weaning from RRT than established standards of care.

Method: Measurement of penKid plasma levels were implemented in the morning blood routine at our center. So far, data of 1473 patients were gathered. The start of a weaning trial was defined as 48 hours without RRT, and weaning was considered successful if a patient did not require RRT for five consecutive days.

Results: RRT procedures were performed in 234 patients of whom 54 patients were chronically dependent on hemodialysis prior ICU admission. Baseline and maximum penKid levels showed a stepwise increase with rising AKI stage (KDIGO criteria). Median penKid levels at RRT start were 128.2 pmol/L and increased further under running RRT. In contrast, SCr levels decreased in association with RRT procedures. In patients with pre-existing chronic kidney failure, penKid levels were significantly higher than in patients with acute RRT requirements at any time after RRT initiation (Day 3 after RRT Start: 134.7 vs. 403.9 pmol/L), while SCr was already indifferent on day 3 (1.60 vs. 1.49 mg/dL). Differing RRT modalities had no effect on penKid levels, whereas continuous forms of RRT were more effective than intermittent RRT in clearing SCr. On the day of last RRT, the area under the curve (AUC) for predicting successful RRT weaning was higher for penKid compared to UO with 0.76 (95 % CI 0.58–0.94, $p=0.014$) and 0.74 (95 % CI 0.55–0.94, $p=0.039$), respectively. One day earlier, predictive performance was even more favorable for penKid compared to UO (AUC 0.72 [95 % CI 0.54–0.91, $p=0.036$] vs. 0.58 [95 % CI 0.36–0.80, $p=0.879$]).

Conclusion: In contrast to established kidney function indicators,

our preliminary analysis suggest that penKid provides additional information about kidney integrity under RRT, making it a valuable biomarker to predict successful liberation from RRT. This has large clinical implications given the importance of avoiding unnecessary treatments and disseminating consistent standards of care.

Akutes Nierenversagen

P019

ROLE OF YB-1 IN THE EARLY PATHOGENESIS OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS) AND ASSOCIATED RENAL DAMAGE

A. Leitz; D. Hermert; V. Jankowski¹; Y. Gao; X. Liu; J. Floege; S. Uhlig²; T. Ostendorf; L. K. Reiss; U. Raffetseder
 Medizinische Klinik II, Nephrologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Aachen; ¹Institut für Molekulare Herz-Kreislaufforschung, Universitätsklinikum, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Aachen; ²Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Aachen

Objective: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a life-threatening lung impairment that is associated with a mortality of 25 % up to 45 %. It is caused by acute inflammation and currently patients with ARDS can only be stabilized by mechanical ventilation and intensive care. Acute kidney injury (AKI) is the most common extrapulmonary organ dysfunction associated with ARDS, affecting more than 35 % of the patients. Proteins with alarmin function, such

as the highly conserved Y-box binding protein (YB-1), are good candidates for early progression of ARDS and the crosstalk between lung and kidney. YB-1 functions as a translation or transcription factor and is also secreted during inflammation.

Method: Mice were mechanically ventilated in a mouse intensive care unit (MICU). The role of YB-1 in murine ARDS and its effect on the kidneys was evaluated in a two-hit- (intratracheal (i. t.) application of hydrochloric acid & ventilation) and a triple-hit- (hydrochloric acid i. t., lipopolysaccharide (LPS)-i. t. & ventilation) model in heterozygous *Yb1*-deficient (*Yb1*^{+/-})-mice and after i. t.-application of recombinant YB-1 protein. In addition, urine and serum from ARDS patients were analyzed for (post-translationally modified) extracellular YB-1 by mass spectrometry.

Results: In both models, *Yb1*^{+/-} mice were protected in terms of pulmonary inflammatory parameters. In the two-hit model, the improved lung function in the *Yb1*^{+/-} mice deteriorated to wild-type (WT) level by additional i. t. application of recombinant YB-1. Interestingly, however, heterozygous YB-1 deficiency in the kidneys led to more intense inflammatory reactions. Intratracheal YB-1 (i. t. instillation in the absence of lung injury) already triggered nephritis. Extracellular YB-1 in murine and human ARDS was post-translationally modified, and mass spectrometric analysis of ARDS patient samples showed a correlation of guanidinylated YB-1 levels in urine and serum and disease severity.

Conclusion: Taken together, YB-1 expression in ARDS mouse models has opposite effects on the inflammatory process in the primarily

damaged lung and the secondarily affected kidney. In addition, the intracellular or extracellular localization of YB-1 also determines its protective or destructive character.

Akutes Nierenversagen

P020

Proenkephalin A 119–159 predicts acute kidney injury following liver transplantation

P. Jafapour; C. Nussbag¹; J. Schulte²; B. Arlt²; T. Brenner³; M. A. Weigand; S. O. Decker

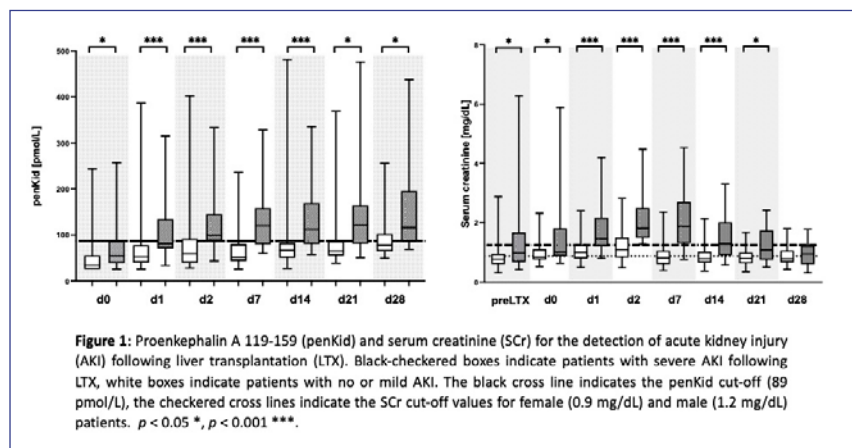
Klinik für Anästhesiologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ¹Medizinische Klinik I, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ²Research and biostatistics, SphingoTec GmbH, Hennigsdorf; ³Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Essen, Essen

Objective: Acute kidney injury (AKI) is a common complication following liver transplantation (LTX). The diagnosis of AKI in LTX patients is often difficult due

to preexisting liver cirrhosis in combination with malnutrition and decreased muscle mass, causing lower serum creatinine (SCr) levels combined with an overestimated glomerular filtration rate (GFR). Proenkephalin A 119–159 (penKid) is a promising novel kidney function biomarker which strongly correlates with the measured GFR in stable and non-stable settings. The aim of this study was to evaluate penKid as a biomarker for early AKI diagnosis in patients following LTX.

Method: This secondary analysis of an observational clinical study included 93 patients following orthotopic, deceased donor LTX due to severe chronic liver disease. PenKid was measured in EDTA plasma samples collected directly after LTX, as well as at day 1, 2, 7, 14, 21 and day 28 following LTX using the immunoluminometric sphingotest[®] assay. Severe AKI was defined as AKI Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) stage ≥ 2 within the first 28 days following LTX.

Results: Patients with preexisting AKI or need for renal replacement therapy (RRT) were excluded



P020-1

from the here presented analysis (n = 17). Out of the 76 remaining patients, 31 patients (40.7%) developed severe AKI following LTX, of which 11 patients required RRT. PenKid and SCr levels were significantly elevated in patients with severe AKI as compared to patients with no or mild AKI, starting from day 1 onwards (Figure 1). Plasma levels of SCr increased up to day 7 and decreased back to baseline levels before LTX by day 28. In contrast, penKid plasma levels stayed above the cut-off (89 pmol/L) up to day 28. In patients with severe AKI, penKid was an early predictor for the need of RRT (day 0: AUC 0.849 [95% CI 0.730–0.964]; day 1: AUC 0.824 [95% CI 0.683–0.964], day 2: AUC 0.808 [95% CI 0.670–0.64]. Moreover, penKid was able to assess kidney function in patients receiving RRT.

Conclusion: PenKid seems to be a promising biomarker for early detection of AKI following LTX and may be used for the prediction as well as monitoring of RRT-dependency in patients with severe AKI.

Akutes Nierenversagen

P021

The role of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on renal function in patients with liver cirrhosis with or without hepatorenal syndrome (HRS)

A. Goldbeck; A. Buckenmayer; A. Mahnken¹; S. Gebring²; C. S. Haas
Klinik für Innere Medizin, Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Standort Marburg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg; ¹Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,

Universitätsklinikum Marburg, Philipps-Universität Marburg, Marburg; ²Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie, Stoffwechsel und klinische Infektiologie, Philipps Universität, Marburg

Objective: Liver cirrhosis is often associated with portal hypertension, which may be addressed with a TIPS. It remains controversial though if a TIPS is beneficial or harmful with respect to renal function in those patients. While impaired kidney function is common in this cohort, this condition is called HRS in the absence of an underlying renal disease, with the acute form HRS-AKI distinguished from a more chronic type, HRS-CKD. The objective of this study was to evaluate the effect of a TIPS procedure on renal function.

Method: We retrospectively evaluated data of patients who had received a TIPS between 2015 and 2021 at the University Hospital Marburg. Cause and stage of liver cirrhosis as well as indication for the procedure were identified; pre- and postinterventional lab values were obtained; where available, follow-up data after 1, 6 and 12 months were used. In addition, the amount of contrast medium (CM) used for the procedure was assessed. Patients were grouped into 3 categories at the nephrologist's discretion (HRS-AKI, HRS-CKD, no HRS), and data analyzed accordingly. Data are presented as mean ± SD; a p-value < .05 was considered significant.

Results: Overall, 74 patients were identified with a median age of 58.2 ± 10.1 years (male 58.1%). The Child-Pugh-Score was C in 25 patients (33.8%), B in 42 individuals (56.8%) and A in 7 patients (9.5%). About 2/3 of the

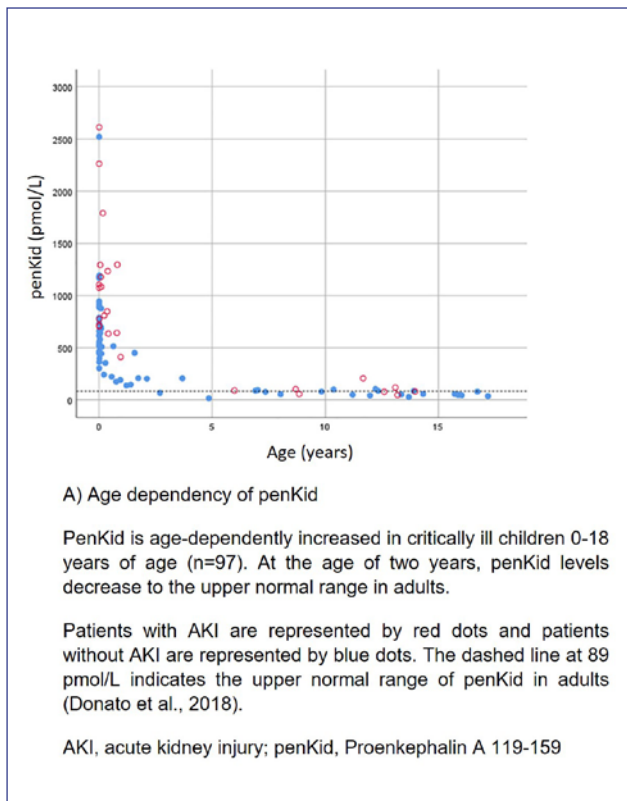
patients had a liver cirrhosis solely due to excessive alcohol consumption; hepatitis C was the underlying cause in 10%. Esophageal varicosis and refractory ascites were the most common indication for the TIPS procedure, while HRS was named 4 times as reason. Baseline creatinine was 1.23 ± 0.76 mg/dL prior the procedure, postinterventional values remained constant (1.13 ± 0.85 mg/dL). Of note, in 50 patients (67.6%) serum creatinine was lower than before, while 24 patients (32.4%) had a significant increase (p < .005), reflecting a relevant deterioration of the GFR. Impairment of the GFR was associated with the use of more CM (98 ± 74 ml vs. 70 ± 30 ml, p < .05). On average, creatinine did not change significantly in the 1-year follow-up period. Post-hoc analysis revealed 15 patients with HRS of whom 5 had HRS-AKI and 10 HRS-CKD. Overall outcome following TIPS was significantly worse in patients with HRS-AKI compared to patients with HRS-CKD or no HRS. **Conclusion:** We showed that: (1) a TIPS does not improve kidney function in patients with liver cirrhosis; (2) renal outcome may be affected by the amount of CM used for TIPS; and (3) HRS-AKI is associated with worse outcome.

Pädiatrische Nephrologie

P022

Validation of Proenkephalin A as a marker for glomerular filtration rate in critically ill children

N. Smeets; O. Hartmann¹; J. Schulte¹; M. Schreuder; S. de Wildt
Pediatric Nephrology, Amalia Childrens Hospital, Radboud University Medical Center, Nijmegen/NL; ¹Research



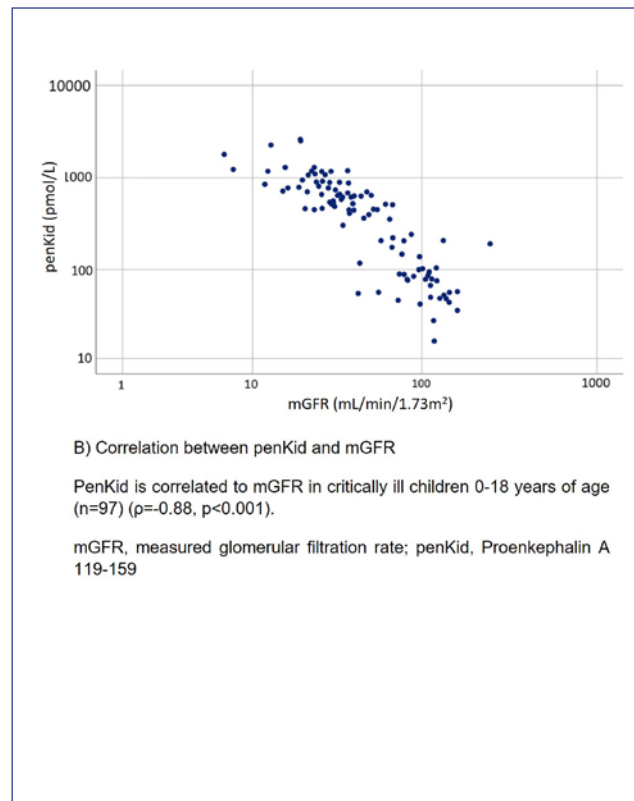
P022-1

and biostatistics, SpingoTec GmbH, Hennigsdorf

Objective: Acute kidney injury (AKI) is a frequent and highly relevant condition associated with a substantial risk for development of chronic kidney disease and an increased mortality. In clinical routine, glomerular filtration rate (GFR) is estimated using endogenous biomarkers such as serum creatinine (SCr) and cystatin C (cysC). These methods of GFR estimation (eGFR) have been developed for adult patients during steady state and are prone to inaccuracy in pediatric and critically ill patients. Proenkephalin A 119-159 (penKid) is a novel and promising kidney biomarker that is highly correlated

with measured GFR (mGFR) in adults. There is, however, a lack of information on the relation of penKid and GFR in children. The present study aimed to investigate penKid over the entire age range in critically ill children, to validate penKid against gold standard iohexol GFR measurements and to compare penKid to traditional GFR markers.

Method: In this single-centre, prospective study, critically ill children 0-18 years of age were included. Post-hoc analysis of penKid was performed in 97 patients (41 term-born neonates and 56 children > 28 days of age) and correlated to iohexol-based mGFR as well as SCr, cysC and eGFR (Schwartz formula, including SCr and height) using Spearman correlation.



P022-2

Results: In critically ill children, penKid levels were substantially higher than the reported reference range in adults and decreased to adult reference values by the age of two years. Patients with AKI had higher penKid levels than patients without AKI: 1088 (IQR 731-2,020) pmol/L vs. 632 (IQR 490-891) pmol/L ($p=0.005$) in neonates and 523 (IQR 87-1,106) pmol/L vs. 92 (interquartile range [IQR] 54-211) pmol/L ($p=0.005$) in children > 28 days of age. PenKid levels were highly correlated with mGFR ($\rho=-0.88$, $p<0.001$), similar to the correlation between eGFR and mGFR ($\rho=-0.87$, $p<0.001$) and stronger than the correlations of cysC and

SCr with mGFR ($\rho = -0.77$ and $\rho = -0.46$, respectively, $p < 0.001$).

Conclusion: For the first time, we confirmed penKid as useful surrogate marker of GFR in critically ill neonates and children. PenKid was age-dependently increased in patients with low GFR and patients with AKI. These promising results need further validation in future studies.

Pädiatrische Nephrologie

P023

Case report: Nephrotic syndrome in a 4-year old Wilson's patient treated with D-penicillamine

K. K. Brüning; D. Müller; J. Thumfart; S. Henning

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Nephrologie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Objective: By documenting this rare association between D-penicillamine and nephrotic syndrome, we anticipate that our case report will not only contribute to the existing literature but also heighten awareness regarding the diverse and uncommon etiologies of nephrotic syndrome in the pediatric population.

Method: Clinical case report, literature work

Results: We present a 4-year-old pediatric patient who developed nephrotic syndrome while undergoing D-penicillamine therapy for Wilson's disease. The patient exhibited proteinuria exceeding 1 g/m² BSA, edema, and hypoalbuminemia seven months after the initiation of D-penicillamine treatment. Subsequent cessation of D-penicillamine therapy, coupled with the administration of prednisone in a

dose of 60 mg/m²/d, led to a rapid reduction in edema and proteinuria. Our case strongly suggests that D-penicillamine therapy may have been a probable cause of nephrotic syndrome in this young child.

Conclusion: The inclusion of rare etiologies in the diagnostic framework enables more accurate diagnoses, timely interventions, and improved patient outcomes. Furthermore, further investigation and additional case reports are warranted to elucidate the underlying mechanisms driving the development of nephrotic syndrome in the context of D-penicillamine therapy. In conclusion, our report not only provides valuable insights into the diverse etiologies of nephrotic syndrome but also underscores the need for vigilance when considering rare causes such as D-penicillamine therapy in pediatric patients.

Genetik in der Nephrologie

P024

Disease-causing variants in LMX1B associated with nail-patella syndrome and focal segmental glomerulosclerosis

C. Schaaf; K. M. Riedhammer; M. C. Braunisch; A. Lungu¹; M. Wagner²; J. Comic²; L. Renders; C. Schmaderer; U. Heemann; J. Höfele²
II. Medizinische Klinik, Nephrologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München;
¹ Pediatric Nephrology, Institutul Clinic Fundeni, Bucharest/RO; ² Institut für Humangenetik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München

Objective: Nail-patella syndrome (NPS) is a rare autosomal dominant inherited syndrome with

a broad phenotypic spectrum comprising dysplasia of the nails, patellae, elbows and the presence of iliac horns. Up to 50 % of the individuals show renal involvement ranging from hematuria and proteinuria to end stage kidney failure (ESKF). Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a rare histopathological pattern seen in these individuals. NPS is caused by heterozygous disease-causing (likely pathogenic and pathogenic) variants in *LMX1B* encoding the LIM homeodomain transcription factor. Here we report on four families with different disease-causing variants detected by exome sequencing (ES) and the histological finding of FSGS in kidney biopsy.

Method: In addition to a detailed phenotypic characterization of affected individuals, ES was performed in the index followed by targeted Sanger sequencing of available relatives.

Results: In a young Romanian male and his father the heterozygous likely pathogenic variant p.(Trp266Arg) in *LMX1B* was identified. Both individuals presented with ESKF, thorax malformations, antebrachial skin pterygium, hypoplastic nails and completely missing patellae. In a German female with childhood onset proteinuria leading to kidney transplantation at the age of 29 years, dystrophic nails and a shortened fourth toe, the heterozygous pathogenic variant p.(Met306fs*50) was identified. In a second German family, the heterozygous pathogenic variant p.(Arg246Gln) was detected in two individuals presenting with isolated nephropathy and subsequent ESKF. In a Turkish female



Figure 1: Index case with antibrachial skin pterygium and radiogram of right elbow region with skin pterygium

Figure 2: Index case with completely missing patellae in the radiogram.

P024-1

presenting with microscopic hematuria and proteinuria since adolescence, the paternally inherited heterozygous pathogenic variant p.(Pro311Argfs*48) was identified. In three of the four families, kidney biopsy was performed and FSGS was seen histologically in all cases. **Conclusion:** Despite its very small size, this study highlights that in individuals with isolated nephropathy and the histological pattern of FSGS, NPS should be considered as causative. Therefore, in individuals with FSGS and the possibility of a hereditary cause, molecular examination of *LMX1B* should also be initiated.

Genetik in der Nephrologie

P025

Der CNDP1 (CTG)₅ Polymorphismus ist nicht mit einer längeren Dialysezeit, längeren Diabetesdauer oder verringerten Mortalität in der 4D-Studie assoziiert

S. Hettler; G. Delgado Gonzales de Kleber; M. E. Kleber; C. Drechsler¹; W. März; C. Wanner¹; B. K. Krämer; B. A. Yard

Nephrologie, Endokrinologie, Rheumatologie, V. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim; ¹ Medizinische Klinik und Poliklinik I, Abteilung für Nephrologie,

Universitätsklinikum, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg

Hintergrund: Homozygotie für das (CTG)₅-Allel des Carnosinase-1-Gens (CNDP1) ist mit einer geringeren Prävalenz für diabetische Nephropathie in Querschnittstudien mit Diabetes mellitus Typ 2 Patienten assoziiert. Da die Frequenz dieses Genotyps mit der Dialyседauer zuzunehmen scheint (Albrecht et al., 2017), wurde postuliert, dass dialysepflichtige Patienten mit zwei (CTG)₅-Allelen einen Überlebensvorteil an der Dialyse besitzen. Daher stellt sich die Frage, ob unter Diabetikern Homozygotie für das (CTG)₅-Allel selbst dann noch vorteilhaft ist, wenn der Träger dennoch aufgrund einer diabetischen Nephropathie dialysepflichtig geworden ist. **Methode:** Wir untersuchten insgesamt 1091 Teilnehmer der „Die Deutsche Diabetes Dialyse“ (4D) Studie mit bekanntem CNDP1 (CTG)_n-Polymorphismus. Die Genotypen verteilten sich wie folgt: (CTG)₅ homozygot (n = 378), (CTG)₅/(CTG)₆ oder ₇ heterozygot (n = 515), (CTG)₆ homozygot (n = 150) und (CTG)₆ oder ₇/(CTG)₇ heterozygot (n = 48). Die Analyse erfolgte über einen

Beobachtungszeitraum bis 5 Jahre nach Studienbeginn. Innerhalb dieses Zeitraums starben 353 der eingeschlossenen Patienten.

Ergebnisse: Es zeigte sich keine Zunahme der Frequenz des homozygoten (CTG)₅-Allels mit zunehmender Diabetesdauer (Betrachtung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses) [< 15 Jahre: 35,8 %, 15–25 Jahre: 33,1 %, > 25 Jahre: 36,0 %, p = 0,94]. Ebenfalls zeigte sich keine Zunahme der Frequenz des homozygoten (CTG)₅-Allels mit zunehmender Dialyседauer (inklusive Zeitraum vor Studieneinschluss) [> 30 Monate: 36,1 %, 30–50 Monate: 35,8 %, > 50 Monate: 32,2 %, p = 0,28]. Auch bei Betrachtung der Frequenz des heterozygoten (CTG)₅/(CTG)₆ oder ₇-Genotyps zeigte sich in beiden oben genannten Analysen kein Zusammenhang. Weiterhin zeigte sich innerhalb des Beobachtungszeitraums keine verringerte Mortalität bei homozygoten Trägern des (CTG)₅-Allels [HR (95 % KI): 0,993 (0,797–1,24)].

Zusammenfassung: In der 4D-Studie konnte keine Assoziation von Homozygotie für das (CTG)₅-Allel und einer längeren Diabetes- oder Dialyседauer oder einer verringerten Mortalität gezeigt werden. Unter den diabetischen Dialysepatienten scheint der CNDP1-Genotyp das Überleben also nicht zu beeinflussen. Offen ist jedoch, ob es bereits im Verlauf der Diabeteserkrankung vor der Dialysepflichtigkeit zu einer Änderung der Allelverteilung gekommen ist. Ebenso ist noch zu klären, ob möglicherweise bei Dialysepatienten mit bestimmten nicht-diabetischen Nierenerkrankungen das Überleben durch den CNDP1-Genotyp beeinflusst wird.

Genetik in der Nephrologie

P026

EURECA – ein europäisches Register für familiäre CAKUT-Fälle

S. Weber; J. Höfele¹

Klinik II für Pädiatrische Nephrologie, Transplantationsnephrologie und Allgemeine Kinderheilkunde, Standort Marburg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg;

¹Institut für Humangenetik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München

Hintergrund: Angeborene Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT) sind für ca. 40 % der Patienten mit chronischem Nierenversagen bis zum 30. Lebensjahr verantwortlich. Die Prävalenz von CAKUT liegt bei ca. 1 % und betrifft auch erwachsene Patienten. Eine Familiariät wird in ca. 15 % beobachtet. Inzwischen wurden über 40 Gene mit monogenem CAKUT verknüpft, welche jedoch nur ca. 20 % der Fälle erklären. Familiäre Häufung und Studien am Mausmodell legen nahe, dass weitere monogene Ursachen existieren. Ein GPN- und ESPN-gestütztes Europäisches Register für familiäres CAKUT soll eine Datenbank und Datengrundlage schaffen, um Genotyp-Phänotyp-Korrelationen des CAKUT-Spektrums besser untersuchen und neue monogene (familiäre) CAKUT-Formen identifizieren zu können. Über die Fokussierung auf familiäre Formen wird eine Erhöhung der Detektionsrate relevanter Varianten erwartet.

Methode: Mit Unterstützung der Working Group „CAKUT/UTI/Bladder Dysfunction“ der ESPN wurde ein standardisiertes Register

für familiäre CAKUT-Fälle eingerichtet (European Registry of familial CAKUT cases, EURECA; <https://www.eurecakat.org>), welches systematisch und europaweit klinische und genetische Daten von CAKUT-Patienten sowie deren Familienanamnese erfasst. Zudem soll zweijährlich der Krankheitsverlauf dieser Patienten erhoben werden. Bei fehlender molekulargenetischer Analyse wird diese über das Register durchgeführt.

Ergebnisse: Die Website des Registers steht ab sofort zur Verfügung. Da es sich bei CAKUT um ein genetisch sehr heterogenes Krankheitsbild handelt, sind hierfür komplexe molekulargenetische Untersuchungen vorgesehen (u. a. Exom-Sequenzierung, Genom-Sequenzierungen). Von besonderer Bedeutung wird sein, auch erwachsene Studienpatienten mit einzuschließen, deren Nachkommen ein signifikantes Risiko haben, ebenfalls CAKUT zu entwickeln.

Zusammenfassung: Aufgrund der hohen Prävalenz bei pädiatrischen und adoleszenten nephrologischen Patienten bzgl. CAKUT bei jedoch aktuell geringer genetischer Detektionsrate ist ein Register mit familiären Fällen von besonderer Bedeutung. Durch eine standardisierte Aufarbeitung dieser Patienten können Erkrankungen genetisch gesichert, neue Kandidatengene identifiziert und das Verständnis für den Pathomechanismus verbessert werden. Über die Identifikation möglicher protektiver Faktoren wird in der Langzeitperspektive die Entwicklung von modifizierenden, therapeutischen Ansätzen anvisiert. Eine Vernetzung mit der DGfN und Inklusion adulter Patienten mit CAKUT wird angestrebt.

Genetik in der Nephrologie

P027

Expanding the genotypic, phenotypic, and functional spectrum of ROBO1-associated CAKUT

S. Seltzsa; F. Mirzaei¹; C. Brasch-Andersen²; P. M. Topping²; H. Bas³; B. Ergin⁴; N. Ajami¹; E. Hantmann⁵; J. Münch⁵; B. Popp⁶; R. Schönauer⁵; J. Halbritter⁵

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Virchow Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹Department of Medical Genetics, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad/IR; ²Department of Clinical Genetics, Odense University Hospital, Odense/DK; ³Department of Medical Genetics, Diyarbakir Gazi Yasargil Training and Research Hospital, Diyarbakir/TR; ⁴InterGen Genetic Diagnosis and Research Center, Ankara/TR; ⁵Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ⁶Berlin Institute of Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Objective: Congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) are the leading cause for chronic kidney disease in children and young adults. Although in many cases the etiology is unclear, various monogenic forms account for up to 13 % of cases (PMID: 34906515). One such example is Roundabout guidance receptor 1 (ROBO1), which encodes for a transmembrane receptor that is part of the SLIT-ROBO signaling pathway. Recently, we were able to link recessive ROBO1 variants

to syndromic CAKUT (MIM #620305, PMID: 35227688). With this study, we sought to expand the genotypic and phenotypic spectrum of *ROBO1*-associated CAKUT and aimed at establishing a functional read-out for identified missense variants.

Method: Using GeneMatcher, we queried for additional patient cases with variants in *ROBO1*. An in-vitro functional assay is currently under development to help understand the pathophysiology and unravel the functional impact of missense variants as compared to truncating variants in *ROBO1*.

Results: We identified three additional patients harboring biallelic variants in *ROBO1*. The first patient, a female from consanguineous Iranian descent, presented with congenital-onset vesicoureteral reflux, increased renal echogenicity, and extrarenal features (including heart anomalies, hearing loss, dolichocephaly, dysmorphic facial features, and strabismus). Next-generation sequencing identified an ultra-rare homozygous missense variant in *ROBO1* (NM_002941.4: c.2708 T>C, p.(Ile903Thr)). The second patient, a seven-year-old boy from Danish descent, presented with renal hypoplasia and extensive extrarenal manifestations (muscular hypotonia, unilateral ptosis, persistent foramen ovale, and pulmonary artery stenosis). Trio exome sequencing identified that he is compound heterozygous for two rare missense variants in *ROBO1* (NM_002941.4: c.4565C>T, p.(Ser1522Leu) and c.3259A>C, p.(Met1087Leu)). The third patient, a female from Turkish descent, presented with complex malformations of the urogenital tract and various extrarenal

features, including cardiac, skeletal, and brain malformations. Here, genetic analysis identified a previously unreported homozygous splice site variant (NM_002941.4: c.1799+1G>T, p.(?)), leading to skipping of exon 12 and consecutive truncation upon transcriptomic analysis in primary fibroblasts.

Conclusion: Our results suggest that *ROBO1* defects are a yet underdiagnosed cause of syndromic CAKUT. Establishment of a functional read-out will help distinguishing benign from pathogenic variants in this gene.

Genetik in der Nephrologie

P028

Knockout of nephrotic syndrome gene *Gapvd1* in *Drosophila* and mice

K. Lang; L. Gerstner; M. Brettel; H. Heinkele; J. Milosavljevic; T. Hermle
Medizinische Klinik IV, Abteilung Nephrologie, Universitätsklinikum, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg

Objective: Variants in the gene *GAPVD1* cause nephrotic syndrome in humans. *GAPVD1* interacts with RAB5 and but the subcellular localization of *GAPVD1* is unclear. Silencing of *Gapvd1* in podocyte-like *Drosophila* nephrocytes by RNA-interference resulted in mislocalization of fly nephrin.

Method: We generated a stable genetic deletion of *Drosophila Gapvd1* by CRISPR/Cas9 and used microhomology-mediated end joining to introduce a genomic HA-tag into the *Gapvd1* c-terminus. We further generated a podocyte-specific *Gapvd1* knockout mouse and characterized both models phenotypically.

Results: *Drosophila* carrying double frameshift mutations were homozygous viable without any overt phenotype. However, the podocyte-like nephrocytes revealed a severely altered slit diaphragm morphology with mislocalization of fly nephrin and the orthologue of NEPH1 and partial loss of both proteins from the surface. This phenotype was similar but considerably stronger than the phenotype observed by RNAi-mediated silencing. The phenotype was further confirmed by conditional CRISPR/Cas-mediated silencing using two different gRNAs. Deletion of *Gapvd1* in the *Drosophila* model thus results in a phenotype that manifests exclusively in disturbed slit diaphragms. This recapitulates the phenotype observed in human patients that was limited to nephrotic syndrome. To study the subcellular localization of *Drosophila Gapvd1*, we introduced an HA-tag into the c-terminus of the genomic *Gapvd1* locus. Immunofluorescence of nephrocytes derived from the knock-in lines showed strong co-localization of the protein with *Drosophila* Rab5, supporting that *Gapvd1* primarily resides in early endosomes. In mice, a podocyte-specific knockout of *Gapvd1* lacked a spontaneous phenotype, suggesting compensation by other Rab5 regulators. However, in contrast to control animals, *Gapvd1* knockout mice exhibited proteinuria, podocyte loss, foot process effacement and focal segmental glomerulosclerosis following Adriamycin exposure. Thus, loss of *Gapvd1* in podocytes sensitized mice towards Adriamycin stress.

Conclusion: We established new *Drosophila* and mouse loss-of-function models to study the

function of Gapvd1 and our findings support a role of GAPVD1 for the glomerular filter.

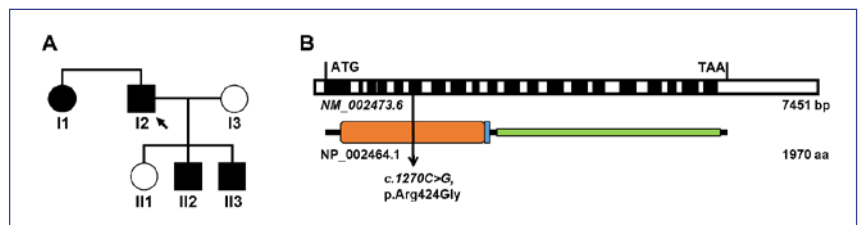
Genetik in der Nephrologie

P029

The novel MYH9 variant, c.1270C>G, p.Arg424Gly, causes a hepato-renal disease

L. Pollinger; J. Greve¹; A. Wiesener²; M. Kubánková³; F. Wopperer; J. R. Haak; D. Manstein¹; M. Schiffer; M. Wiesener; T. Jobst-Schwan
Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen;
¹Institut für Biophysikalische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ²Institut für Human-genetik, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ³Guck Division, Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts, Erlangen

Objective: We sought to identify the underlying mutation in a family with hepato-renal disease. Subsequent functional testing should validate the finding as the primary cause of disease. **Method:** Whole exome sequencing was performed in a patient with end-stage renal disease. Segregation analysis in affected and unaffected family members was done by Sanger sequencing. Patient biopsies of kidney and liver as well as blood samples and skin fibroblasts were investigated. Blood smears were inspected by light microscopy for Döhle-like bodies and stained for Myosin IIA. Blood cell deformability was analyzed by microfluidic technique. Functional analysis of recombinant protein was performed using



P029-1: MYH9 variant c.1270C>G, p.Arg424Gly affects the motor domain. (A) All affected family members carry the variant in a heterozygous state. (B) The variant is located in the exon sequence coding the motor domain (orange bar) of Myosin IIA (NP_002464.1).

in vitro motility assays and visualized by epifluorescence microscopy.

Results: We identified the putative deleterious MYH9 variant c.1270C>G, p.Arg424Gly (ACMG class 4, CADD score 22, evolutionary highly conserved), heterozygously in 4 affected family members (Fig. 1 A). The variant affects the α -helix of the motor domain according to *in silico* analysis (Fig.1B). The gene MYH9 encodes the heavy chain of non-muscular myosin IIA. Mutations in MYH9 cause a rare monogenic disorder including macrothrombocytopenia, proteinuric kidney disease and elevated liver enzymes. Granulocytes in the blood smears presented neither Döhle-like bodies nor Myosin IIA-positive conglomerates, the typical findings of MYH9-related disease. However, all 4 patients presented with proteinuria, elevated liver enzymes and intermittent thrombocytopenia. Further functional testing revealed 22% elevated movement velocity at the molecular level compared to wild-type protein, and increased stiffness of patient erythrocytes. Patient skin fibroblasts showed elongated morphology and reduced surface area.

Conclusion: We identified a novel variant in the gene MYH9 in a family with hepato-renal disease as the major phenotype of the intrafamilial

syndrome. Despite the segregation and the matching clinical pattern in all affected family members, the typical microscopic phenotypes of MYH9-related disease like Döhle-like bodies and Myosin IIA conglomerates were not detected. As MYH9 variants affecting the motor domain have a high risk for manifestations in adulthood (Pecci *et al.*, *Hum Mutat* 29:409, 2008), our functional data supports the pathogenicity of this novel MYH9 variant.

Genetik in der Nephrologie

P030

PodoTRAP uncovers distinct Translational Signature in Trpc6-deficient Renal Podocytes

J. Einloft; A. Hofmeister; S. Bedenbender; H. L. Meyer¹; S. Weber²; N. Weissmann³; T. Gudermann⁴; J. Hoyer; A. Dietrich⁴; I. Grgic
Klinik für Innere Medizin, Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Standort Marburg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg;
¹Labor Nephrologie, Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum Marburg, Marburg; ²Klinik II für Pädiatrische Nephrologie, Transplantationsnephrologie und Allgemeine Kinderheilkunde, Standort Marburg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,

Marburg; ³ Medizinische Klinik und Poliklinik II, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Gießen; ⁴ Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, München

Objective: Podocytopathies are closely associated with the progression of glomerular kidney disease, imposing significant burdens on both the healthcare system and individual patients. In order to identify new biomarkers and potential treatment targets, it is crucial to gain a better understanding of the podocyte-specific gene expression patterns throughout the disease progression. Our previous research introduced Podo^{TRAP}, an innovative technique based on Translational Ribosome Affinity Purification (TRAP), which enables the selective extraction and analysis of high-quality, polysomally bound mRNA from live mice's healthy as well as diseased podocytes (Grgic, 2014). While gain-of-function mutations in the TRPC6 ion channel expressed in podocyte foot processes have been identified as causative factors in hereditary FSGS, emerging evidence **Method:** To better understand the pathogenesis and impact on gene expression profiles and adaptations in podocytes lacking Trpc6, we crossed Podo^{TRAP} with Trpc6^{-/-} mice to enable podocyte-specific TRAP. **Results:** First, we characterized the double-transgenic offspring and found no overt abnormalities. Next, polysomal mRNAs of podocytes from young adult (9 weeks) and aged (78 weeks) Podo^{TRAP};Trpc6^{-/-} mice as well as age-matched Podo^{TRAP};Trpc6^{+/+} control animals

were obtained through TRAP technology and studied with next-generation RNA sequencing followed by comprehensive bioinformatic analyses. Moreover, detailed histological studies were conducted on fixed kidney tissue from both genotypes using light, fluorescence and electron microscopy. Bioinformatic analyses of the RNA-Seq data sets identified a uniquely distinct pattern and age-dependent regulation of gene expression in Trpc6^{-/-} compared to Trpc6^{+/+} podocytes. subsequent gene ontology and pathway analyses suggested possible impairment of actin-cytoskeleton and other signal transduction pathways in podocytes lacking Trpc6 ion channels. **Conclusion:** In summary, we employed a novel approach to selectively investigate the biology of podocytes in various states, including health, genetic susceptibility, disease, and advanced senescence, within an in vivo context. This research aims to enhance our understanding of the underlying pathophysiology associated with subtle and overt glomerular diseases, remodeling processes, and aging. Additionally, it holds the potential for identifying novel biomarkers and discovering new target structures for the treatment of glomerular diseases.

Genetik in der Nephrologie

P031

Combined use of MAYO Imaging Classification and PROPKD Score for predicting renal risk in Polycystic Kidney Disease

C. A. Wolff; S. Kursch¹; J. de Fallois¹; R. Schönauer; J. Halbritter
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische

Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹ Sektion Nephrologie, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig

Objective: Polycystic kidney disease (PKD) is a genetic disorder characterized by the development of fluid-filled cysts in the kidneys, leading to progressive kidney damage and end-stage kidney disease (ESKD). The MAYO imaging classification system and the PROPKD score are tools used to assess and predict PKD severity and progression. The aim of this study was to evaluate the performance of a combination of MAYO and PROPKD score in predicting the risk of renal failure in patients with PKD. **Method:** We conducted a retrospective cohort study of PKD patients treated at the University of Leipzig Medical Center and Charité Berlin between 2016 and 2023 to assess score performance in different groups. We calculated MAYO and PROPKD scores for risk group stratification. We then statistically evaluated the efficiency of the different groups in predicting renal survival, eGFR progression, and total kidney volume (TKV). The primary endpoint was the development of advanced kidney disease (KD), defined as chronic kidney disease (CKD) stage G4-G5, or the initiation of dialysis or kidney transplantation. **Results:** A total of 236 patients were included in the study. The mean age was 47 years, 54.7 % were female, 45.3 % male. Of these, 41 patients (17.37 %) developed advanced KD during the follow-up period. In contrast to the PROPKD score, we found the MAYO classification

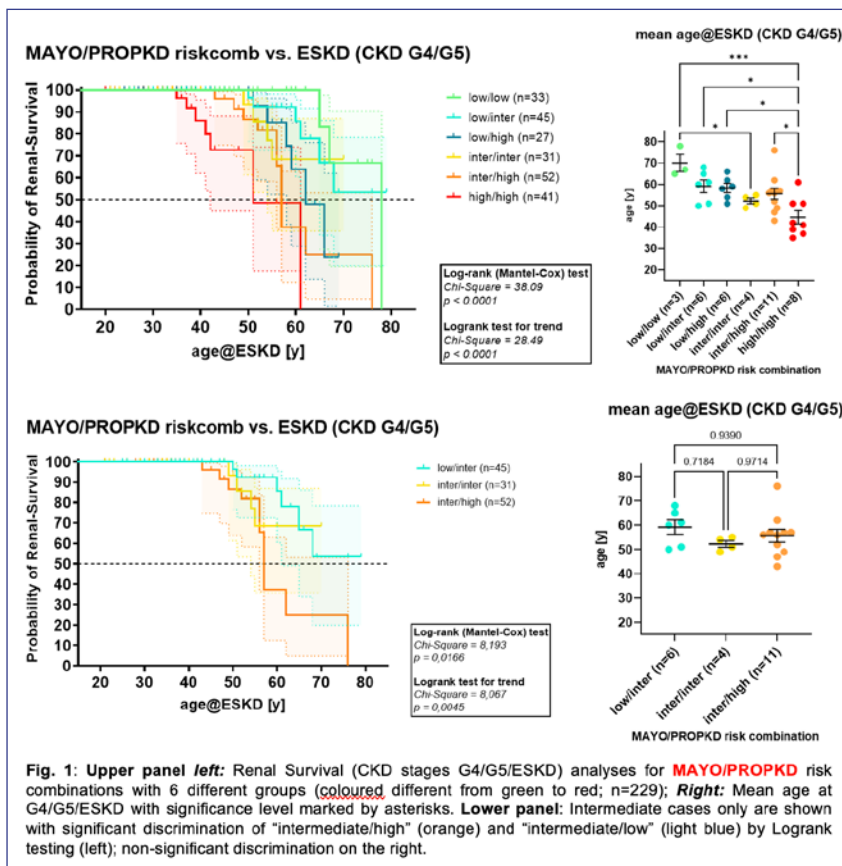


Fig. 1: Upper panel *left*: Renal Survival (CKD stages G4/G5/ESKD) analyses for **MAYO/PROPKD** risk combinations with 6 different groups (coloured different from green to red; n=229); *right*: Mean age at G4/G5/ESKD with significance level marked by asterisks. Lower panel: Intermediate cases only are shown with significant discrimination of “intermediate/high” (orange) and “intermediate/low” (light blue) by Logrank testing (left); non-significant discrimination on the right.

P031-1

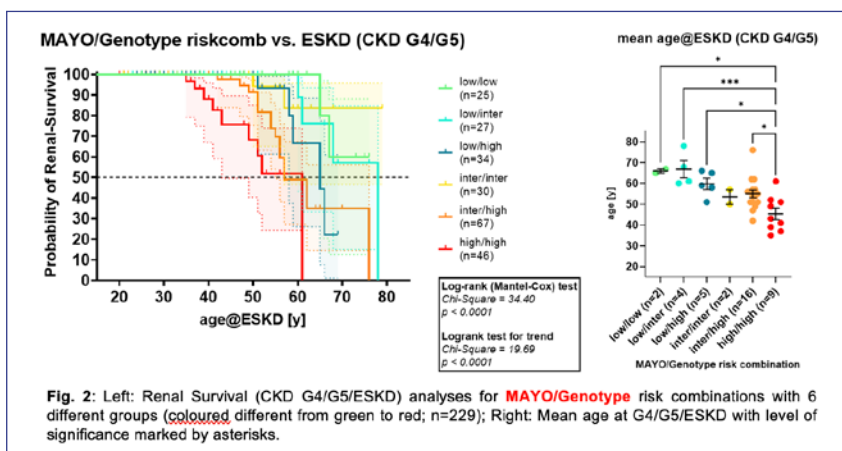


Fig. 2: Left: Renal Survival (CKD G4/G5/ESKD) analyses for **MAYO/Genotype** risk combinations with 6 different groups (coloured different from green to red; n=229); Right: Mean age at G4/G5/ESKD with level of significance marked by asterisks.

P031-2

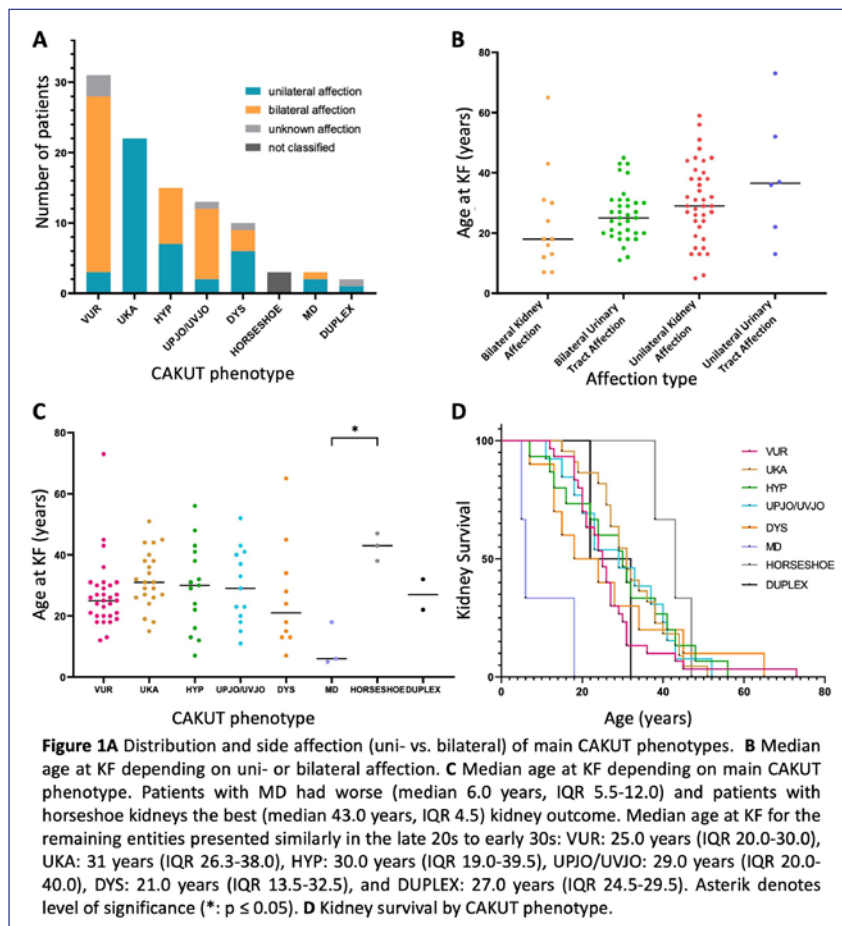
to reliably predict risk of advanced KD in our cohort. In order to improve individual risk assessment, we combined both risk scores into 6 sub-categories based on concordance and discordance. Although this model was able to significantly distinguish between most sub-categories, differentiation of ESKD in intermediate risk classes remained non-significant. Nevertheless, patients classified as having “intermediate risk” by one of the scores, additional use of the second score provided more distinct assignment into either “intermediate/high” or “intermediate/low”, which allowed for predictive discrimination regarding risk of advanced KD. **Conclusion:** Our study suggests that a combination of the MAYO and PROPKD scores may improve risk-prediction of renal survival in ADPKD. However, with the limited sample size, we were unable to further inform prognosis in intermediate risk patients. Further studies are needed to validate our findings and determine the clinical utility of a combined scoring system for decision-making in PKD patients.

Genetik in der Nephrologie

P032

OFD1 – an underestimated differential diagnosis of PKD in adult females

C. A. Wolff; C. Hammett¹; C. Rosenberger²; M. Schüler; R. Schönauer; C. Bergmann³; J. Halbritter
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹ Klinik m. S. Nephrologie und internistische Intensivmedizin, Charité Universitätsmedizin – Berlin, Berlin;



P033-1

up to 7% of KF in adults (*Capone et al 2017*). As progression to KF and extrarenal involvement is highly variable, risk stratification is necessary in order to inform patient-care in different CAKUT-categories. However, data on adult kidney outcomes is still scarce. In this study, we present a bicentric cohort of 102 adult CAKUT patients (101 families) with KF that underwent genetic analyses and detailed clinical phenotyping. **Method:** Adult CAKUT patients with KF were recruited at Charité Berlin and University Hospital Leipzig between 2020 and 2022 and analyzed for diagnostic

genetic alterations in known CAKUT genes. CAKUT phenotypes were categorized into vesico-ureteral reflux (VUR), uretero-pelvic/uretero-vesical junction obstruction (UPJO/UVJO), unilateral kidney agenesis (UKA), multicystic dysplasia (MD), hypoplasia (HYP), dysplasia (DYS), horseshoe kidney (HORSESHOE), and duplicated kidney, pelvis or ureter (DUPLEX). **Results:** VUR represented the most frequent phenotype observed in 31.4% ($n=32$) of patients, followed by UKA (21.8%, $n=22$), and HYP (14.7%, $n=15$) (**Figure 1A**). The median age at KF was 27.0

years (IQR 19.8–31.3), whereas patients with MD had worse and patients with horseshoe kidney the best kidney outcome (**Figure 1C, D**). Upon bilateral kidney affection, the median age at KF was lower (median 18.0 years, IQR 12.8–30.3) compared to unilateral kidney affection (median 30.0 years, IQR 24.0–39.5) (**Figure 1B**). Genetic analysis identified diagnostic variants in 20 patients (diagnostic yield 19.6%, **Figure 2A**). In total, 20 (likely) pathogenic genetic variants (16 novel) were detected in 15 genes. *HNF1B* (20.0%, $n=4$) represented the main causative gene (**Figure 2B**). The genetically solved cases showed earlier KF compared to the unresolved patients, but some with longer preserved kidney function (**Figure 2D**). 31.4% ($n=32$) of patients presented with extrarenal manifestations, such as genital malformations (12.8%, $n=13$), hearing impairment (4.9%, $n=5$), or diabetes mellitus (3.9%, $n=4$).

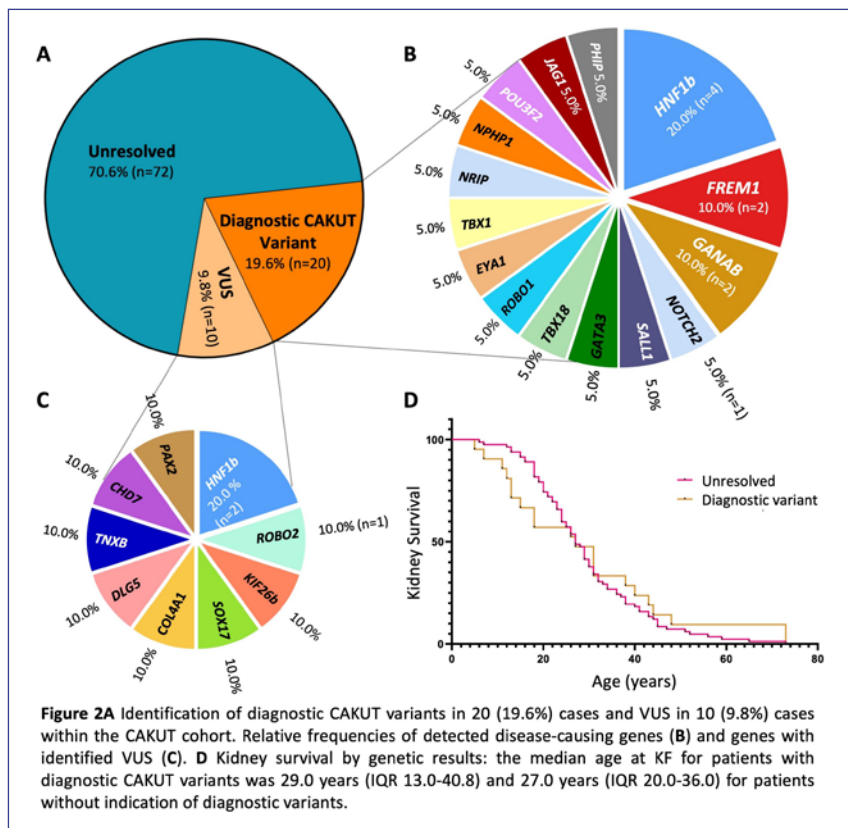
Conclusion: CAKUT-related KF majorly occurs in adulthood. Our cohort demonstrates genetic heterogeneity and efficacy of genetic testing, as about 20% harbored diagnostic variants. As expected, bilateral kidney affection is associated with worse renal outcomes compared to unilateral affection.

Genetik in der Nephrologie

P034

Trio exome sequencing reveals PRPF8 and the EDVP-complex as potential ciliopathy candidate genes phenocopying CAKUT

L. Merz¹; S. Shril¹; N. D. Mertens¹; T. J. Carrocci²; N. Zeps²; C. Kolvenbach¹; C. K. Rezi³; S. R. L. Johansen³; S. Yoshida⁴;



P033-2

L. Pederson³; A. Hoskins²; F. Buerger¹; F. Hildebrandt¹

Nephrologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Leipzig, Leipzig; ¹ Department of Pediatrics, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston/USA; ² Department of Biochemistry, University of Wisconsin-Madison, Madison/USA; ³ Department of Biology, Universitetsparken, University of Copenhagen, Copenhagen/DK; ⁴ Department of Biochemistry, Jikei University School of Medicine, Tokio/J

Objective: Congenital abnormalities of the kidneys and urinary tract (CAKUT) represent the most frequent birth defect and discovery of ≥ 45 monogenic causes of CAKUT

has generated novel insights into its pathogenesis. PRPF8 is a highly conserved core component protein of the spliceosome. Furthermore, it localizes to the distal mother centriole, as a receptor for ubiquitin chains of a E3 ligase, the EDVP complex. Thereby, the interplay of PRPF8 and the EDVP-complex facilitates the removal of CP110 from the mother centriole, promoting ciliogenesis. Recent studies suggest that CEP78 and CEP350 negatively regulate CP110 levels via an EDVP-complex-dependent mechanism.

Method: Performing exome sequencing in children with CAKUT, evaluating 128 trios from 556 families, we detected *de novo* variants in

PRPF8 changing amino acid residues that are highly conserved between yeast and human spliceosomes. We assessed deleteriousness by using *S. cerevisiae* growth and ACT1-CUP1 reporter assays (*PRP8* orthologue in yeast). Next, we performed Co-IP studies to test whether variants in CEP78 abrogate binding to the EDVP-complex. To test impairment of phosphorylation capacity in *DYRK2* variants, we analyzed phosphorylation state of NDEL1. **Results:** We first hypothesized that variants in *PRPF8* can cause CAKUT by altering its splicing capacity. First, we investigated effects of the *PRP8* CAKUT variants on the transition from pre-B to B^{act}-Complex of the spliceosome. We could show that *PRP8* CAKUT variants do not suppress the *prp28-1* cold sensitive phenotype. However, *PRPF8*^{R1681W} (*PRP8*^{R1753W}) and *PRPF8*^{K1239C} (*PRP8*^{K1311C}) appear synthetically sick at higher temperatures. Furthermore, *PRPF8*^{R1681W} (*PRP8*^{R1753W}) and *PRPF8*^{P1612L} (*PRP8*^{P1540L}) show a splicing effect at non-consensus splice with potential inhibition of exon ligation. We, next, interrogated CAKUT families for variants in genes encoding for proteins of the EDVP complex (*EDD*, *DDB1*, *DYRK2* and *CEP78*), identified additional *de novo* variants in 4 genes and hypothesized that these variants impair ciliogenesis. First, we showed that truncating variants in *CEP78* abrogate binding to the EDVP-complex. Secondly, we tested the phosphorylation capacity in *DYRK2* variants and showed that it is well maintained. **Conclusion:** We identified *de novo* variants in *PRPF8* and 4 genes of the EDVP-complex in families

with CAKUT, tested first effects on splicing and currently study variant impact on kinase-independent functions, to further elaborate the role within ciliogenesis.

Genetik in der Nephrologie

P035

Characterization of liver damage in ARPKD mouse model

*M. Stein; H. S. Burmester; J. Fox; D. Haffner; W. H. Ziegler
Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover*

Objective: Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) constitutes a hereditary, multi-systemic ciliopathy with incidence of an estimated 1:20,000 in Caucasian live births affecting both kidney and liver. It is caused by a loss of function of the fibrocystin/polyductin (FPC) protein. FPC exerts multiple roles related to epithelial morphogenesis and homeostasis. Differential sensitivity of humans and mice to loss of FPC renders generation of a suitable model challenging. Here, we analyze the age-dependent liver phenotype in *Pkhd1*-knockout mice which is characterized by distinct, organ-specific hallmarks of disease development. **Method:** BALB/c targeted mutation *Pkhd1*-knockout mice were sacrificed at different ages, with serum, plasma and urine samples taken prior to dissection. Homozygous *Pkhd1*-knockout animals were compared to heterozygous and wild-type controls. In addition to histology, liver damage was assessed by means of protein and mRNA

analysis. MRI exams were conducted in order to monitor organ function.

Results: In liver, we observe cyst formation already at 8 weeks. Cyst development is accompanied by enhanced proliferation, inflammation, and fibrosis. Cholangiocytes readily demonstrate reduced cilia formation, altered functional properties (i. e. CFTR, EGFR), and the expression of CK14, indicating embryonic origins of liver defects. Periportal fibrotic tissue primarily comprises collagen type I with α -SMA positive myofibroblasts. LYVE-1 staining reveals dilated lymphatic vessels. The inflammatory reaction is driven by macrophages and T cells. Unlike kidneys, cyst lining epithelia in liver reveal no discernible induction of pSTAT3 in histology. Tissue expression analyses of *Pkhd1*-knockout mice yield an increase in pY416-Src, inflammatory chemokines including Ccl2, and a reproducible trend of enhanced STAT3 phosphorylation as compared to wildtype animals. In contrast, liver function is effectively retained at all time points.

Conclusion: In our model, ARPKD liver disease manifests as progressive cyst formation, inflammation, and periportal fibrosis with concomitant portal hypertension, representing Caroli disease, in addition to alterations pertaining to an embryonic persistence, e. g. cilia length, CK14 expression, and proliferation. We propose this BALB/c-based model might prove suitable for elucidating the underlying pathomechanisms of ARPKD and testing for therapeutic interventions.

Genetik in der Nephrologie

P036

Cracking the Code: Genetic Insights from the Swiss Kidney Stone Cohort

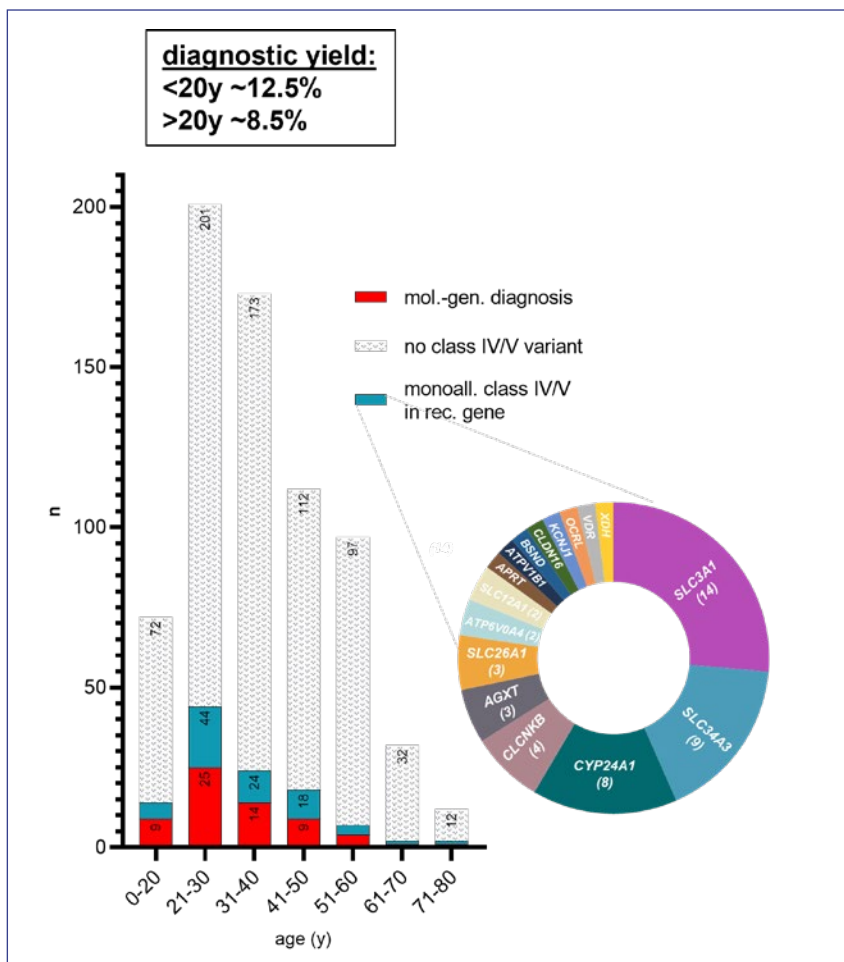
*J. Münch; R. Bachmann¹; J. Figuero da Silva¹; E. Cabello¹; D. G. Fuster²; H. Seeger³; T. Hernandez⁴; F. Buchkremer⁵; G. Würzner⁶; N. Dhayat²; A. Ritter⁷; C. Stoermann⁴; S. Seeger⁵; T. Häusermann⁸; A. Pasch⁸; M.-J. Kim⁵; M. Mayr⁹; R. Krapp⁸; B. Roth¹⁰; M. Bochud¹¹; N. Mohebbi¹²; A. Rauch¹; O. Bonny¹³; C. A. Wagner¹²
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹Institute of Medical Genetics, University of Zurich, Schlieren/CH; ²Nephrologie, Hypertonie und Klinische Pharmakologie, Inselspital, Universitätsklinik Bern, Bern/CH; ³Klinik für Nephrologie, UniversitätsSpital Zürich, Universität Zürich, Zürich/CH; ⁴Service of Nephrology, Geneva University Hospitals, Geneva/CH; ⁵Klinik für Nephrologie, Dialyse und Transplantation, Kantonsspital, Aarau/CH; ⁶Service of Nephrology & Hypertension, Lausanne University Hospital | CHUV, Lausanne/CH; ⁷Medizinische Klinik IV, Abteilung Nephrologie, Universitätsklinikum, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg; ⁸National Center of Competence in Research NCCR Kidney, Zurich/CH; ⁹Medizinische Universitätspoliklinik, UniversitätsSpital Basel, Basel/CH; ¹⁰Department of Urology, Lausanne University Hospital, Lausanne/CH; ¹¹Center for Primary Care and Public Health (Unisanté), University of Lausanne, Lausanne/CH; ¹²Physiologisches Institut, UniversitätsSpital Zürich, Universität Zürich, Zürich/CH; ¹³Department of Pharmacology and Toxicology, Faculté*

de biologie et de médecine, University of Lausanne, Lausanne/CH

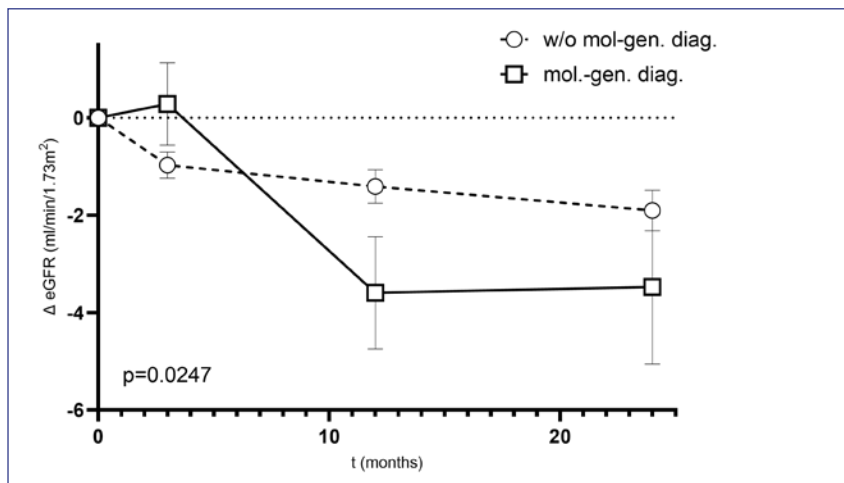
Objective: Kidney stones (KS), affecting 10 % of people during their lifetime, result in severe short-term symptoms and an increased risk of chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular mortality. KS pathogenesis is multifactorial, involving dietary habits, fluid consumption, metabolic abnormalities, and genetic predisposition. Comprehensive understanding of genetic and biochemical factors is vital for improving KS treatment, but data from larger cohorts and comparative genetic analysis in unaffected populations is missing.

Method: We leveraged data from the Swiss Kidney Stone Cohort (SKSC), a multicenter, longitudinal observational study comprising two groups: kidney stone formers (KSF) and non-kidney stone formers (NKSF; status confirmed by low-dose CT scans). Blood and urine samples were collected at baseline and regularly over three years for KSF. Whole exome sequencing was performed for all participants, and variants for monogenic forms of KS were evaluated according to ACMG/AMP criteria with ensuing genotype/phenotype analysis.

Results: We included 731 KSF and 201 NKSF in our study. Monogenic KS disease diagnosis was established in 8.9 % of KSF, with a diagnostic yield of 12.5 % for those with manifestation before age 20, and 8.5 % for those older. Disease-causing variants were primarily found in genes involved in phosphate/calcium metabolism (*SLC34A1*, *ALPL*, *CASR*) or associated with cystinuria (*SLC3A1*, *SLC7A9*). Significant genotype/



P036-1



P036-2

phenotype associations were noted, such as the SLC34A1 variant c.398C>T (p.Ala133Val), previously deemed a variant of unknown significance, which showed significant enrichment in KSF and altered biochemical markers. KSF with monogenic KS showed more pronounced decline in eGFR over 24 months (Δ eGFR -3.5 vs. -1.9 mL/min/1.73 m², $p=0.027$).

Conclusion: The SKSC, to our knowledge, is hitherto the largest KS cohort with an additional NKSF control group. Findings provide significant insights into KS genetic and environmental risk factors and precise biochemical phenotype characterizations. Genetic analysis in KS might reveal underlying disease mechanisms in order to optimize treatment strategies and identify patients with an elevated risk of kidney function decline.

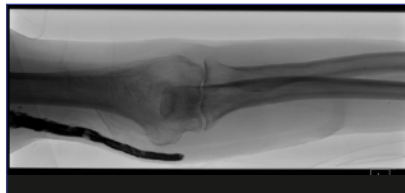
Case-Reports

P037

Nephrologisch-interventionelle Gore-loop Shunt Thrombektomie

M. Brzoska; C. Dorbath; R. Veith¹; G. H. Heine; T. Pham Son
Nephrologie, Hochdruck- und Gefäßkrankheiten, Medizinische Klinik II, AGAPLESION Markus-Krankenhaus, Frankfurt a. M.; ¹Institut für Radiologie, AGAPLESION Markus-Krankenhaus, Frankfurt a. M.

Hintergrund: Dialyse-Patienten mit nativen AV-Fisteln weisen eine hohe Inzidenz von Fistelthrombosen auf, die konventionell mittels chirurgischer Thrombektomie, simultaner oder konsekutiver Angiographie in PTA-Bereitschaft behandelt werden. Die Einführung des Rotarex® Rotationsthrombektomiekateters

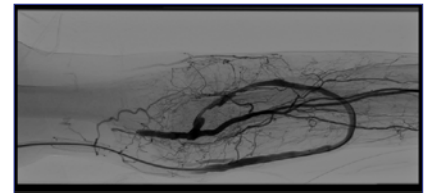


P037-1

könnte die Option einer rein interventionellen Shunt-Thrombektomie erlauben.

Methode: Dieser Case-Report soll aufzeigen, dass die Einführung der interventionellen Shunt-Thrombektomie eine sinnvolle Erweiterung des nephrologischen Prozedurenspektrums erlaubt.

Ergebnisse: Ein Patient (73 J) präsentierte sich mit der Thrombose seines 34 Monate alten Gore-Prothesenshunts. Im Vorjahr erfolgte bereits eine Thrombektomie mit Dilatation einer fistelnahen Stenose. Vor Verlegung in die Gefäßchirurgie musste ein Shaldonkatheter angelegt werden. Gefäßchirurgisch wurde eine Kontraindikation zur Thrombektomie bei präsumptiv zentraler Stenose gesehen. Die Thrombektomie wurde folgend mit einer zeitlichen Latenz von 9 Tagen mittels Rotarex® Rotationsthrombektomiekateter (Fa. BD) erfolgreich behandelt. Hierzu erhielt der Patient nach Lokalanästhesie eine 8F Schleuse in die V. basilica am linken Oberarm. Nach erfolgreicher Thrombektomie zeigte sich angiographisch die ursächliche Stenose an der arteriellen Einmündung in den Gore-loop, die mittels Ballonangioplastie beseitigt wurde. Bei einliegenden SM-Sonden war keine zentrale Stenose darstellbar. Eine Umstellung des Dialysezugangs auf einen Vorhofkatheter war nicht erforderlich, die Entlassung am Tag der Intervention war medizinisch möglich.



P037-2

Zusammenfassung: Wir berichten eine interventionelle Shunt-thrombektomie durch die behandelnden Nephrologen, welche neben klinischen Vorteilen auch berufspolitisch strategische Optionen eröffnet: Limitierte Prozedurenkataloge in der stationären Nephrologie und das Fehlen von prozedurbezogenen stationären Fällen bei gleichzeitiger konservativer Versorgung von multimorbiden Patienten ergeben lange Liegezeiten in nephrologischen Fachabteilungen. Interventionelle Shuntthrombektomien könnten erlauben, das Leistungsspektrum nephrologischer Kliniken zu erweitern und aufzuwerten. Da die Versorgung der Shuntkomplikation nicht delegiert wird, verbleibt die Nephrologie primärer Versorger. Zeitverluste durch Verlegungen in andere Fachkliniken können verhindert werden. Die Erlöskalkulation erbrachte einen Betrag von 7.652 € abzüglich Kosten für den Thrombektomiekateter und Verbrauchsmaterialien, die der eigenen Klinik zugerechnet wurden.

Case-Reports

P038

Akute interstitielle Nephritis durch Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren: Segen mit Nebenwirkung

M. J. Ganz

Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie,

Universitätsklinikum Magdeburg, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg

Kasuistik: Ein 59-jähriger Patient wurde unserer Klinik aus einer externen Lungenfachklinik bei akut auf chronischer Nierenschädigung KDIGO 3 bei vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz im Stadium G2A2 zugewiesen. Beim Patienten war ein Plattenepithelkarzinom der Lunge im UICC-Stadium IVA (cT4 CN2 CM1b LYM) mit Infiltration des Ösophagus und Kompression der oberen Hohlvene bekannt sowie ossären und lymphonodalen Metastasen bekannt. Eine aktivierende EGFR-, ROS1- oder ALK- Mutation wurde nicht nachgewiesen. Die PD-L1-Expression lag bei < 1 %. Es erfolgte daher aktuell der zweite Zyklus einer Immun-Chemotherapie mit Carboplatin, Paclitaxel und dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab, in dessen Folge ein Anstieg der Retentionsparameter aufgetreten war. Im ersten Therapiezyklus waren Carboplatin und Paclitaxel allein verabreicht worden. An weiteren Komorbiditäten bestand eine Steatosis hepatis. Anamnestisch ließ sich ein Nikotinabusus von 30 py erheben. Bei Übernahme des Patienten imponierte klinisch ein urämisches Bild mit laborchemischer metabolischer Azidose und Hyperkaliämie. Eine Proteinurie bestand nicht. Es erfolgte somit die Einleitung der Hämodialyse und die Durchführung einer Nierenbiopsie. Histologisch zeigte sich im Interstitium ein dichtes entzündliches Infiltrat mit diffuser Tubuluschädigung, vereinbar mit einer mäßiggradigen floriden interstitiellen Nephritis. Wir initiierten daraufhin eine Prednisolonthherapie mit 1 mg/

kg, welche zunächst über zwei Wochen fortgeführt und anschließend reduziert wurde. Im weiteren Verlauf konnte ein Dialyseausschlussversuch erfolgen. Die onkologische Therapie wurde mit Paclitaxel und Carboplatin in reduzierter Dosierung fortgeführt. Im Rahmen eines erneuten Stagings ließ sich dennoch eine progressive disease feststellen, sodass der Patient einer palliativmedizinischen Behandlung zugeführt wurde.

Case-Reports

P039

Dialysepflichtiges Nierenversagen bei renaler Metastasierung eines Plattenepithelkarzinoms des Larynx

N. Ayasse; J. Marinez; C. Daschner; Z. V. Popovic¹; B. Reibe¹; A. Lammert²; B. K. Krämer
Nephrologie, Endokrinologie, Rheumatologie, V. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim; ¹Pathologisches Institut, Universitätsmedizin Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Mannheim; ²Klinik für Hals-Nasen-und Ohrenheilkunde, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim

Hintergrund: Die lokale Metastasierung von Plattenepithelkarzinomen des Larynx, insbesondere in die lokoregionalen Lymphknoten, ist häufig. Im Gegensatz dazu ist eine Fernmetastasierung dieser Tumorentität selten. Wir berichten hier über den Fall eines Patienten mit akutem dialysepflichtigem Nierenversagen aufgrund einer diffusen renalen Metastasierung eines supraglottischen Plattenepithelkarzinoms des Larynx. Dieser Fallbericht unterstreicht die Wichtigkeit an eine renale Beteiligung

dieser Tumorentität bei akutem Nierenversagen zu denken.

Ergebnisse: Ein 59-jähriger Mann stellte sich mit zunehmender Dyspnoe, Appetitlosigkeit und Anurie über die zentrale Notaufnahme vor. Zweieinhalb Jahre zuvor war bei dem Patienten ein rechtsseitiges supraglottisches Plattenepithelkarzinom des Larynx cT3cN2bcM0 diagnostiziert worden.

Bei Aufnahme zeigte sich ein akutes Nierenversagen AKIN-3. Eine postrenale Genese konnte sonographisch ausgeschlossen werden. Bei der Untersuchung viel auf, dass sich das Nierenparenchym beidseits deutlich echogemischt darstellte. Aufgrund von zunehmender Urämiesymptomatik wurde die Indikation zur akuten intermittierenden Hämodialyse über einen Shaldonkatheter gestellt. Im Verlauf wurde bei persistierender Anurie eine perkutane Nierenbiopsie aus der rechten Niere entnommen. Die histopathologische Untersuchung ergab Karzinominfiltrate des Plattenepithelkarzinoms, die mit einer renalen Metastasierung übereinstimmten (Abbildung 1). Das benachbarte gesunde Nierenparenchym zeigte nur wenige vitale Glomeruli ohne Anzeichen einer glomerulären Schädigung. Bei ausbleibender Besserung der Nierenfunktion erfolgte die Anlage eines tunnelierten Dialysekatheter und die intermittierende Hämodialysebehandlung wurde dauerhaft fortgesetzt. Im Verlauf wurde eine zielgerichtete Immuntherapie mit dem „programmed death-1 (PD-1)“ Inhibitor Nivolumab begonnen.

Zusammenfassung: Wir kamen zu dem Schluss, dass die Ursache für das terminale Nierenversagen eine diffuse renale Metastasierung des

primären Tumors war. In der Literatur sind unseres Wissens bisher nur drei Fälle einer renalen Metastasierung eines Plattenepithelkarzinoms des Larynx beschrieben. Allerdings war hier jeweils eine einseitige renale Metastasierung beschrieben worden. Der hier präsentierte Fall ist insofern einzigartig, da es hier zu einer diffusen beidseitigen renalen Metastasierung mit konsekutivem dialysepflichtigem Nierenversagen gekommen war. Es wäre interessant zu wissen, welche Tumor-/Wirtsfaktoren diesen einzigartigen Krankheitsverlauf gefördert haben.

Case-Reports

P040

Risiko der Übertragung einer PLA2R1-Antikörper positiven membranösen Glomerulonephritis von der Mutter zum Neugeborenen während der Schwangerschaft

A.-L. Müller; L. Reinhard¹; J. Bramstedt; E. Hoxha¹

Nephrologie und Dialyse, Medizinische Klinik II, Klinikum Bremerhaven Reinkenheide, Bremerhaven; ¹Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Hintergrund: Die membranöse Glomerulonephritis (MGN) ist die häufigste Ursache eines nephrotischen Syndroms bei Erwachsenen und wird zu 80 % durch PLA2R1-Antikörper (Ak) verursacht. Nur vereinzelte Fallberichte einer PLA2R1-Ak positiven MGN während einer Schwangerschaft sind beschrieben und das Risiko der Krankheitsübertragung auf das Kind ist unklar.

Methode: PLA2R1-Ak wurden mittels ELISA, IFT und Western blot im

Blut der Mutter, des Neugeborenen und in der Muttermilch bestimmt.

Ergebnisse: Eine 38-jährige Patientin präsentierte sich in der 19 + 6 Schwangerschaftswoche (SSW) mit dem Vollbild eines nephrotischen Syndroms (Proteinurie 7,5 g/g Kreatinin) und PLA2R1-Ak von 1:100 (IFT). Während der Schwangerschaft erfolgten wöchentliche Vorstellungen, in denen sich eine uneingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin zwischen 0,55–0,69 mg/dl) bei einer Proteinurie zwischen 7–8 g/g Kreatinin zeigten. Die PLA2R1-Ak in der 21. und 23. SSW lagen bei 1:100, bzw. 1:40 (IFT). In der 25. SSW lagen die PLA2R1-Ak mit 19 U/ml (ELISA) im sehr niedrigen Bereich.

Aufgrund des stabilen Verlaufs und nach entsprechender Nutzen-Risiko Analyse wurde auf eine Nierenbiopsie in fortgeschrittener Schwangerschaft verzichtet und zunächst ein konservatives Vorgehen gewählt. Hierunter war der klinische Zustand der Patientin stabil. Bei vorzeitigem Blasensprung erfolgte in der 35. SSW eine komplikationslose Sectio. Hiernach imponierte beim Säugling eine Proteinurie von 695 mg/g Kreatinin, bei nur 75 mg Albuminurie/g Kreatinin. Die Nierenwerte waren im Normbereich. Zum Zeitpunkt der Geburt lagen die PLA2R1-Ak im Blut der Mutter mit 6 U/ml bereits im negativen ELISA-Bereich. Nur durch die sensitiveren Verfahren IFT und Westen blot waren die Ak noch nachweisbar. Sowohl im Nabelschnurblut, als auch im Urin des Neugeborenen und in der Muttermilch waren mit allen Methoden keine PLA2R1-Ak nachweisbar. Der Neugeborene erholte sich rasch nach der Geburt, das Gewicht entwickelte

sich normal. Die Proteinurie und Albuminurie zeigten sich einen Monat nach der Geburt unverändert. Die Proteinurie fiel bei der Mutter von 7,5 g/g Kreatinin am Tag der Geburt auf 0,6 g/g Kreatinin 4 Wochen nach der Geburt.

Zusammenfassung: Trotz der ausgeprägten Proteinurie zeigte die Patientin während der Schwangerschaft sehr niedrige, und im Verlauf fallende PLA2R1-Ak. Dem spontanen Abfall der Ak folgte nach der Geburt ein Abfall der Proteinurie, sodass eine immunsuppressive Therapie der Mutter und dem Ungeborenen erspart bleiben konnte. Bei dem Neugeborenen konnten keine Ak nachgewiesen werden, am ehesten aufgrund der sehr niedrigen immunologischen Aktivität der Mutter.

Case-Reports

P041

Shunt-Nephritis – Eine diagnostische Herausforderung

L. Grasshoff; S. C. Werth; M. Nitschke
Nephrologie/Dialyse/Transplantation, Medizinische Klinik I, Campus Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck

Hintergrund: Die Inzidenz Infekt-assoziiierter Glomerulonephritiden (GN), wie z. B. der Poststreptokokken-Glomerulonephritis, ist seit Jahren stabil, allerdings verlagert sich der Schwerpunkt zu Glomerulonephritiden als Folge von chronischen Infektionen bei älteren, häufig vorerkrankten Patienten. Wir berichten über einen Fall eines Patienten mit sog. „Shunt-Nephritis“, einer seltenen Komplikation einer chronischen Infektion eines zerebroventrikulären Shuntsystems.

Ergebnisse: Ein 61-jähriger Patient mit implantiertem ventrikulo-atrialen Shunt (VA-Shunt) stellte sich nach hausärztlicher Zuweisung aufgrund einer akuten Nierenschädigung (Serumkreatinin: 442 µmol/l eGFR n. CKD-EPI 12 ml/min/1,73 m²) und fieberhaftem Infekt vor. Circa ein Jahr zuvor wurde der Patient aufgrund einer Spondylodiszitis des Diskus LWK4/5 stationär behandelt; damals konnte in einer CT-gesteuerten Biopsie des Bandscheibenfachs und blutkulturell eine Infektion durch *Staphylococcus capitis* (*S. capitis*) nachgewiesen werden. Es folgte eine antibiogrammgerechte Therapie mit u. a. Daptomycin und Levofloxacin über insgesamt ca. 2 Monate. Nachfolgend fand sich jedoch eine fortschreitende chronisch-progrediente Nierenschädigung, woraufhin eine Nierenbiopsie mit Nachweis einer endokapillären GN erfolgte. Es konnte erneut eine Blutstrominfektion mit *S. capitis* festgestellt werden. Eine Quelle konnte zunächst nicht erkannt werden. Bei trotz antibiotischer Therapie mit Daptomycin und Gentamicin verbleibender Bakteriämie wurde der einliegende VA-Shunt als Infektquelle vermutet und letztlich operativ explantiert. Nach Kultivierung des Shunt-Materials gelang hier der Nachweis einer Besiedelung durch *S. capitis*. Unter Neuanlage eines Shunt-Systems und langfristiger antibiotischer Therapie kam es letztlich zur Infektaussheilung und vollständiger Rekonstitution der renalen Funktion.

Zusammenfassung: Eine sog. „Shunt-Nephritis“ ist eine seltene Immunkomplex-vermittelte GN als Folge einer Infektion von zerebrovaskulären Shuntsystemen. Die Diagnosestellung kann, wie

unserer Fallbericht zeigt, eine Herausforderung sein. Im geschilderten Fall ist davon auszugehen, dass die Spondylodiszitis bereits eine unerkannte Erstmanifestation einer chronischen Shuntinfektion darstellte. Somit sollte bei Patient:Innen mit implantierten Shunt-Systemen und akuter Nierenschädigung eine Shunt-Nephritis in Betracht gezogen werden und konsequent ausgeschlossen werden.

Case-Reports

P042

Die renale AA-Amyloidose als unerwartete Manifestation einer Immuncheckpoint-Inhibitor assoziierten Nephrotoxizität

J. Schiefer; A. A. Abou Watfa; C. Gross; T. Wiech¹; C. Helmke²; V. Zeremski³; P. R. Mertens

Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie, Universitätsklinikum, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg; ¹Institut für Pathologie, Sektion Nephropathologie, Zentrum für Diagnostik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg;

²Dialyse Tangermünde, Tangermünde;

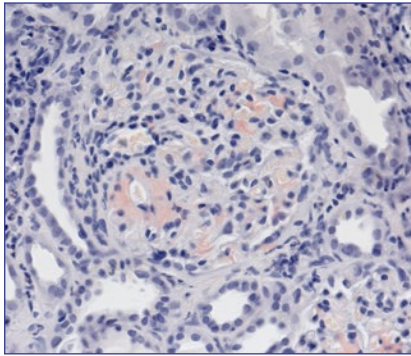
³Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg

Hintergrund: Das Auftreten eines nephrotischen Syndroms bei hämato-onkologischen Patienten ist ein prognostisch ungünstiges Ereignis, welches ein interdisziplinäres Management erfordert.

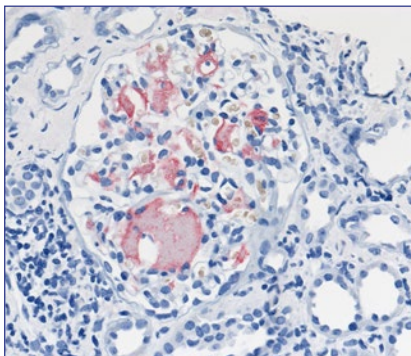
Methode: Es wird der Fall einer der 59-j. Patientin mit EBV-negativem klassischem Hodgkin-Lymphom vorgestellt.

Ergebnisse: Bei der Patientin wurden in den letzten Jahren mehrere

Chemotherapien und zuletzt eine palliative Immuntherapie mittels Pembrolizumab durchgeführt, welche zu einer partiellen Remission führte. Etwa 6 Mo. nach Beginn der Immuntherapie manifestierten sich ein nephrotisches Syndrom mit Anasarka, Albuminurie 10 g/g Kreatinin sowie Hypalbuminämie von 15 g/l und eine akute Nierenschädigung (eGFR 35 ml/min/1,73 m² KOF n. CKD-EPI). Es erfolgte eine Nierenbiopsie. Histologisch präsentierte sich mesangial, vaskulär und interstitiell Kongorot-positives Material mit immunhistochemisch Positivität für Amyloid A (AA). Elektronenmikroskopisch wurden Amyloidfibrillen dargestellt. Im Serum wurde niedrigtitrig ein monoklonales IgG-Kappa nachgewiesen, jedoch nicht im Biopat. Es wurde die Diagnose einer AA-Amyloidose mit renaler Manifestation gestellt. Eine Colitis ulcerosa als mögliche inflammatorische Grunderkrankung war klinisch und endoskopisch seit Jahren inaktiv. Hinweise für eine andere Autoimmunerkrankung, chronische Infektion oder Zweitmalignom fanden sich nicht. Die Produktion von AA in der Leber wird durch proinflammatorische Zytokine wie IL-1β, IL-6 sowie TNF-α induziert. Während Lymphome typischerweise mit AL-Amyloidosen assoziiert sind, wurden AA-assoziierte Formen nur anekdotisch beschrieben. Seit Einführung von PD1-Inhibitoren wie Pembrolizumab oder Nivolumab wurden vermehrt renale AA-Amyloidosen unter Immuntherapie solider Malignome beschrieben. Als Ursache wird eine im Rahmen der chronischen Anti-Tumor-Immunreaktion vermehrte Amyloid A-Produktion



P042-1



P042-2

angenommen. Die Prozesse, welche eine Polymerisation von AA auslösen sind noch nicht ausreichend verstanden. Die Pembrolizumab-Therapie der Patientin wurde im interdisziplinären Konsens beendet. Im Verlauf musste eine Hämodialyse eingeleitet werden. Die Patientin verstarb ca. 2 Monate später aufgrund infektiöser Komplikationen im Rahmen des nephrotischen Syndroms und der malignen Grunderkrankung.

Zusammenfassung: Innovative onkologische Therapien können mit unerwarteten Mechanismen einer Nephrotoxizität einhergehen. Die klinische Abgrenzung zu einer Schädigung durch die Grunderkrankung kann schwierig sein. Eine histologische Diagnostik per Nierenbiopsie

trägt zur differentialdiagnostischen Klärung und Planung des weiteren Vorgehens bei.

Case-Reports

P043 Efficacy of ANCA autoantibody clearance by high-dose immunoglobulins prior to plasma exchange in severe pulmonary renal syndrome

B. Tampe

Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Göttingen

Objective: Plasma exchange rapidly depletes pathogenic anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) and is considered for induction therapy in severe ANCA-associated vasculitis. The aim of plasma exchange is to remove putative disease mediators from the circulation, such as toxic macromolecules and pathogenic ANCAs.

Method: PEX was performed on alternate days with a total plasma volume of 3000 mL using the Plasauto Σ and Plasmaflo OP-08W(L) filter according to the manufacturer's protocol, additional IVIGs at a dosage of 1 g/kg body weight (70 g in total) were infused two hours prior to PEX treatments. Assessment of serum levels for myeloperoxidase (MPO)- and proteinase 3 (PR3)-ANCAs was performed using immunoassays (ImmunoCAP 250, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). ANCA immunofluorescence was conducted according to the manufacturer's protocol (EUROIMMUN AG, Lübeck, Germany).

Results: To our knowledge, we here provide the first report of applying

high-dose IVIGs prior to plasma exchange and assessment of ANCA autoantibody elimination in a patient with severe pulmonary renal syndrome due to ANCA-associated vasculitis. After high-dose application of intravenous immunoglobulins (IVIGs) prior to plasma exchange treatment, efficacy of myeloperoxidase (MPO)-ANCA autoantibody elimination was substantially increased, associated with rapid clearance of MPO-ANCA autoantibodies. High-dose IVIGs resulted in marked reduction of MPO-ANCA autoantibody levels and did not directly affect autoantibody clearance by plasma exchange itself, as also confirmed by comparable MPO-ANCAs in the exchange fluid relative to serum levels. Moreover, measurements of serum creatinine and albuminuria confirmed that high-dose IVIGs were well tolerated and did not exacerbate kidney injury.

Conclusion: We are aware that our observations require validation in larger study populations, that kinetics may have also been affected by previous induction therapy, pretreatment time of IVIGs or ANCA autoantibody subtypes, and that the exact mechanisms contributing to our observations require further investigation. Furthermore, the immunoassay is not fully accurate due to values higher than the manufacturer's reference range. Nevertheless, this ANCA level-driven approach might contribute to novel therapeutic strategies to increase efficacy of pathogenic ANCA autoantibody clearance in severe AAV.

Case-Reports

P044

Medikamentös-bedingte Hypophosphatämie unter Desloratadin aufgrund einer Urtikaria-Vaskulitis bei Granulomatose mit Polyangiitis

*D. Nell; S. Stracke; H.-L. Heiß
Abteilung für Nephrologie und Hypertensiologie, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald*

Hintergrund: Hypophosphatämien können durch verringerte Aufnahme, erhöhte Ausscheidung, Umverteilungen oder Störungen der Regulationsmechanismen verursacht werden. Durch die essentielle Rolle des Phosphats am Energiehaushalt, Membranaufbau und Knochenstoffwechsel, führt eine Hypophosphatämie zu Symptomen wie Myopathien, Myolysen und Mineralisierungsstörungen des Knochens.

Ergebnisse: Beschrieben wird ein 48-jähriger Patient, welcher sich mit einer seit 2017 bekannten Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) in unserer Behandlung befindet. Diese wurde nierenbiopsisch gesichert und mit Rituximab induziert. Als Erhaltungstherapie erhielt der Patient Azathioprin und Prednisolon. Im weiteren Verlauf präsentierte sich der Patient in anhaltender klinischer Remission, entwickelte jedoch ein Exanthem, das nach dermatologischer Rücksprache auf das Azathioprin zurückgeführt wurde. Nach Umstellung der Erhaltungstherapie auf Rituximab besserte sich der Befund zunächst. Im Verlauf traten jedoch wiederholt ähnliche Beschwerden auf. Nach der Prüfung anderer Medikamente und Schilderung einer

mechanischen Auslösbarkeit, wurde die Diagnose einer Urtikaria factitia und Urtikariavaskulitis sekundär bei GPA gestellt. Es wurde eine antihistaminerge Therapie mit Desloratadin begonnen, wodurch sich das Exanthem besserte. Im Verlauf der Therapie fiel jedoch laborchemisch eine neu aufgetretene Hypophosphatämie mit einem minimalen Phosphat von 0,32 mmol/l auf. Weitere Diagnostik wurde durchgeführt. Da das Serumcalcium, PTH, Vitamin D_{1,25} sowie Vitamin D₂₅ normwertig und das Urinphosphat mit 6 mmol/l erniedrigt war, wurde der Verdacht auf medikamenteninduzierte, verminderte Phosphataufnahme und hierdurch bedingte Hypophosphatämie gestellt. Aufgrund des zeitlichen Auftretens wurde Desloratadin als ursächlich vermutet. Eine Umstellung auf Levoceterizin und Phosphatsubstitution folgte, woraufhin das sich Phosphat normalisierte und seit Umstellen der Therapie keine erneute Hypophosphatämie mehr auftrat.

Zusammenfassung: Auch wenn schwere Hypophosphatämien selten sind und für den H1-Blocker Desloratadin nur in einem weiteren Fallbeispiel beschrieben wurde, sollte bei entsprechender Klinik und/oder Befunden daran gedacht werden. Da bei Nierenerkrankten Polypharmazie häufig ist, steigt auch das Risiko von Interaktionen und Aufnahmestörungen von Medikamenten, Nährstoffen und anderen Substanzen und sollte somit regelmäßig evaluiert werden, um mögliche Folgen zu vermeiden.

Case-Reports

P045

Patientin mit Gitelman-Syndrom – Therapie in der Schwangerschaft

*H.-L. Heiß; S. Stracke; D. Nell
Abteilung für Nephrologie und Hypertensiologie, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald*

Hintergrund: Das Gitelman-Syndrom, als Ausfall des thiazid-sensitiven NCCT-Kanals, ist, wie das Bartter-Syndrom, eine angeborene Kanalopathie, welche sich durch einen chronischen Salzverlust mit entsprechenden Symptomen und Folgen auszeichnet. Im Falle einer Schwangerschaft stellt sich die Herausforderung der intensivierten Überwachung und Therapie der Erkrankung sowie der Kontraindikation bestimmter Medikamente.

Ergebnisse: Bei der 1979 geborenen Patientin wurde im Alter von 11 ein Bartter-Syndrom diagnostiziert. Die Untersuchung auf genetische Varianten des NCCT- und des NKCC-Kanals zeigte keine bekannte Variante. Später wurde aufgrund laborchemischer Einschätzungen die Diagnose zu einem Gitelman-Syndrom geändert und eine erneute Testung durchgeführt. Diese fand eine, bisher in Datenbanken nicht erfasste, Insertion in Exon 8 des SLC12A3-Gens. Die Patientin wurde mit Magnesium, Kalium, Indometacin und Spironolacton behandelt. Aufgrund einer Schwangerschaft; ergaben sich in Hinblick auf ihre vorbekannte Erkrankung Herausforderungen. Man entschied sich, in gynäkologischer Rücksprache, für 2 × wöchentliche Elektrolytkontrollen und eine Erhöhung der Kaliumsubstitution, wobei

aufgrund ihrer Adaptation niedrigere Kaliumwerte akzeptiert wurden. Das Spironolacton wurde, aufgrund der möglich feminisierenden Wirkung, zunächst durch Amilorid ersetzt. Zur Elektrolyttherapie wurde die Patientin 2 × stationär aufgenommen. Später wurde das Spironolacton, wieder angesetzt, da dass das erwartete Kind weiblich, eine Leberwerterhöhung aufgetreten und das Kalium stabil war. Die Therapie mit Amilorid wurde beendet. Ab der 25 SSW klagte die Patientin über Muskelkrämpfe. Sie erhielt das Magnesium nun zusätzlich 1 × wöchentlich i. v. Die Patientin gebär ein gesundes Mädchen.

Zusammenfassung: Eine Schwangerschaft ist für Gitelman-Patientinnen, unter verstärkter Elektrolytüberwachung, ohne Komplikationen und Folgen; für Mutter und Neugeborenes; möglich. Es fordert jedoch Wachsamkeit und interdisziplinäres Vorgehen, um die optimale Therapie zu. Regelmäßige Elektrolytkontrollen und ggf. Therapieanpassungen sind essentiell. Bei rezidivierenden Elektrolytstörungen sollte eine Kanalopathie in Erwägung gezogen werden, da diese erst durch die Schwangerschaft symptomatisch werden kann und der oben dargestellten Therapie bedarf.

Case-Reports

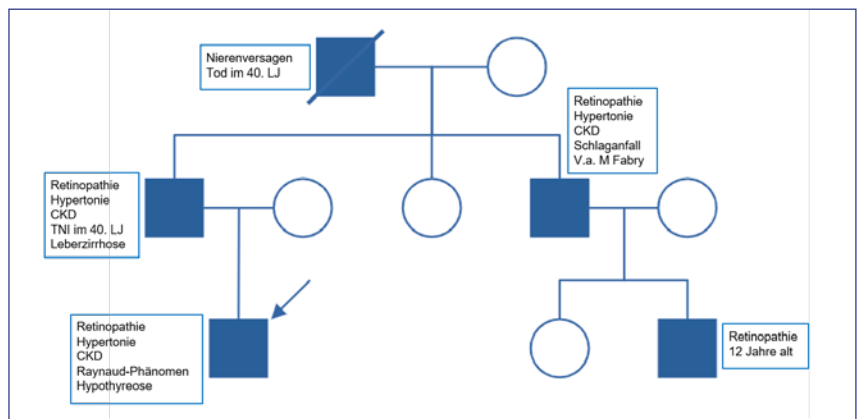
P046 Pathogene TREX1 Varianten als Ursache renaler und systemischer TMA – eine Fallserie

E. Seelow; S. Unger¹; K. Amann²; J. de Fallois³; J. Halbritter
 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin,

Berlin; ¹ Rheumatologie, Klinikum Sankt Georg, Leipzig; ² Institut für Nephro-pathologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ³ Sektion Nephrologie, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig

Hintergrund: Thrombotische Mikroangiopathien (TMA) mit Nierenbeteiligung werden zumeist

durch eine Dysregulation des Alternativwegs der Komplementkaskade ausgelöst. Genetische und erworbene TMA-Ursachen treten jedoch auch Komplement-unabhängig auf. Wir berichten über zwei Fälle einer spezifisch-monogenen Form der komplement-unabhängigen TMA, die sich als SLE-Phänokopie oder als retinale Vaskulopathie mit zerebraler Leukoenzephalopathie (RVCLS, MIM# 192315) präsentiert.



P046-1

P046-2

Methode: Exom-Sequenzierung zur Identifizierung der genetischen Ursache. Retrograde und vertiefte prospektive Phänotypisierung mit Abgleich zu veröffentlichten Fallberichten.

Ergebnisse: Patient 1 (45 Jahre) präsentierte sich mit progredienter Nierenfunktionsverschlechterung, Leberfunktionsstörung und positiven Doppelstrang-DNA-Antikörper zur nierenbiopsischen Abklärung. Hierbei zeigte sich eine glomeruläre TMA ohne Zeichen der klassischen Lupusnephritis. Die Komplement-Genpaneldiagnostik blieb unauffällig. Wenige Jahre später entwickelte der Patient rezidivierende bihemisphärische mikrovaskuläre Hirninfarkte sowie eine ischämische Retinopathie. Die anschließende Exom-Sequenzierung zeigte eine heterozygote Abbruchvariante im Gen der 3'-DNA-Reparatur-Exonuclease 1, *TREX1* (NM_033629.6: c.703dup, p.(Val235Glyfs*6)). Patient 2 (23 Jahre) fiel erstmalig mit einer symptomatischen hypertensiven Entgleisung auf. Paraklinisch zeigte sich eine bis dato unbekannte Nierenerkrankung mit großer Proteinurie. Eine diagnostische Nierenbiopsie ergab das Bild einer glomerulären TMA. Zwei Jahre zuvor war eine unklare Retinopathie diagnostiziert worden. Außerdem berichtete der Patient von einer Raynaud-Symptomatik. Die Autoimmun-diagnostik inklusive antinukleärer und Doppelstrang-DNA-Antikörper war unauffällig. Aufgrund der Familienanamnese mit vier weiteren betroffenen Familienmitgliedern wurde eine Exom-Sequenzierung veranlasst, welche eine heterozygote Deletionsvariante in *TREX1* zeigte (NM_033629.6: c.868_930del, p.(Pro290_Ala310del)).

Zusammenfassung: *TREX1* kodiert für eine intrazelluläre DNase, die im Zytosol lokalisierte Doppel- und Einzelstrang-DNA abbaut. Krankheitsmutationen im *TREX1*-Gen wurden bei familiärem Lupus, Chilblain-Lupus und der RVCLS beschrieben.^{1,2} Die RVCLS ist eine seltene genetische Differentialdiagnose bei komplement-unabhängiger TMA mit endotheldysfunktionsbedingter Mikrozirkulationsstörung verschiedener Organsysteme, insbesondere von Niere, ZNS und Retina.

Case-Reports

P047

Akute Nierenschädigung als klinisches Erstsymptom einer chronisch lymphatischen Leukämie

S. Bender; M. D. L. M. Noriega¹;

P. R. Mertens; C. Gross

Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie, Universitätsklinikum, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg; ¹Institut für Pathologie, Sektion Nephropathologie, Zentrum für Diagnostik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Hintergrund: Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) gilt als die häufigste Leukämieform im Erwachsenenalter. Durch Akkumulation immuninkompetenter B-Lymphozyten meist im lymphatischen Gewebe kommt es im Verlauf der Erkrankung, die zum Zeitpunkt der Diagnose häufig symptomlos ist, zu den typischen Manifestationen. Extranodale symptomatische Manifestationen sind selten, insbesondere bei Erstdiagnose. Eine symptomatische renale Beteiligung als Erstmanifestation einer CLL ist eine Rarität.

Methode: Ein 77-jähriger Patient wurde mit akuter Nierenschädigung (AKIN 3) in unserer nephrologischen Abteilung vorgestellt. Er beschrieb Leistungsminderung und Schwäche als Beschwerden. Die Umfelddiagnostik (Infektion, Autoimmunserologie, Abflussbehinderung, Urinanalyse) blieb blande, sodass eine Nierenbiopsie durchgeführt wurde mit dem überraschenden histologischen Bild einer Infiltration durch ein niedrig malignes B-Zell Lymphom vom Typ der CLL. Die Laborparameter zeigten ein weitgehend normales Blutbild ohne Lymphozytose oder Hämolyse. Die anschließende hämatologische Diagnostik bestätigte durch Durchflusszytometrie und Knochenmarkbiopsie die Diagnose einer CLL Binet Stadium A. Eine Immuntherapie ist geplant.

Ergebnisse: Die interstitielle Infiltration der Nieren durch eine CLL kann klinisch manifest symptomatisch werden. Aufgrund nur weniger Fallberichte ist die Nierenschädigung durch Infiltration bislang nur unzureichend beschrieben und verstanden.

Zusammenfassung: Der vorliegende klinische Fall einer CLL mit symptomatischer Erstmanifestation als akute Nierenschädigung durch Infiltration von CLL-Zellen beschreibt eine Rarität und die Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Hämatonkologie und Nephrologie um zur Diagnosestellung zu kommen.

Case-Reports

P048

IL-5-Blockade bei Gleich-Syndrom, einer seltenen Erkrankung mit episodischer Ödemneigung und Hypereosinophilie

V. Gödecke; J. H. Bräsen¹; T. Ripperger²; K. M. Schmidt-Ott

Klinik für Nieren- und Hochdruck-erkrankungen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ¹Nephropathologie, Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ²Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Hintergrund: Wir stellen die erfolgreiche Behandlung einer 32-jährigen Patientin mit Gleich-Syndrom mittels IL-5-blockierender Therapie vor.

Methode: Eine 32-jährige Patientin stellte sich bei rezidivierender Ödemneigung und Eosinophilie unter Prednisolontherapie zur weiteren Abklärung vor. Nach Reduktion der Prednisolondosis kam es wiederholt zu Rezidiven mit generalisierter Ödemneigung, urtikariellem Hautausschlag, einer Gewichtszunahme von bis zu 15 kg und Hypalbuminämie. Antihistamika waren ohne Effekt. Es war bereits eine umfassende hämatologische, dermatologische und infektiologische Diagnostik erfolgt. In der Knochenmarkhistologie zeigte sich eine deutliche Vermehrung der eosinophilen Granulozyten, kein Hinweis auf ein klonales Geschehen. Eine LGL Leukämie und ein monoklonales T-Zell-Rezeptor-Rearrangement wurden ausgeschlossen. Der Rheumafaktor zeigte sich positiv, Kryoglobuline waren negativ. Im

Rahmen der nephrologischen Diagnostik zeigte sich eine Proteinurie sowie Erythrozyturie mit vereinzelt dysmorphen Erythrozyten. Daraufhin erfolgte eine Nierenbiopsie. Es zeigten sich immunhistochemisch keine Auffälligkeiten, lediglich IgM war teilweise im Mesangium anfärbbar. Die peripheren Basalmembranen waren segmental ausgedünnt als Hinweis auf eine dünne Basalmembran. Aus der Familienanamnese ergab sich, dass die 58-jährige Mutter unter einer chronischen Niereninsuffizienz CKD G4A2 leidet, es besteht ein Lentikonus. Der 59-jährige Vater ist gesund. Die Trio-Exom-Sequenzierung ergab dann den Nachweis einer heterozygoten wahrscheinlich pathogenen Genveränderung im COL4A5 Gen bei der Patientin und ihrer Mutter.

Ergebnisse: Es wurde die Diagnose eines Gleich-Syndroms als Ursache der Beschwerden gestellt, sowie nach nephrologischer und human-genetischer Diagnostik ein Alport-Syndrom diagnostiziert. Eine Assoziation eines Gleich-Syndroms mit einem Alport Syndrom ist bislang nicht beschrieben und stellt am ehesten eine Koinzidenz dar. Beim Gleich-Syndrom handelt es sich um eine seltene Erkrankung, bislang wurden ca. 60 erwachsene und 17 pädiatrische Fälle beschrieben. Die Therapie mit Glukokortikoiden ist effektiv, geht jedoch im Verlauf mit Nebenwirkungen einher. Eine IL-5-blockierende Therapie wurde bislang bei zwei Patienten zur Behandlung des Gleich-Syndroms beschrieben. Zur Glukokortikoideinsparung begannen wir daher eine Therapie mit dem IL-5-Blocker Mepolizumab. Hierunter besteht seit 24 Monaten eine komplette steroidfreie Remission.

Zusammenfassung: Eine IL5-Blockade mit Mepolizumab stellt eine gut verträgliche und effektive steroidsparende Therapie bei rezidivierendem Gleich-Syndrom dar.

Hypertensiologie

P049

Hypertension after non-severe COVID-19

C. Schmidt-Lauber; E. L. Petersen¹; S. Hänzelmann; E. Alba Schmidt; C.-A. Behrendt¹; R. Twerenbold¹; S. Blankenberg¹; T. B. Huber; U. Wenzel
Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ¹Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Objective: Various sequelae have been described after non-severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) but post-acute effects on blood pressure remain poorly understood. This study aims to investigate a possible hypertensive sequela of mild to moderate COVID-19.

Method: This is a cross sectional analysis of blood pressure profiles in individuals after non-severe COVID-19 in comparison to matched individuals from a random population-based cohort without prior COVID-19. Data derive from the ongoing and prospective Hamburg City Health Study, a population-based cohort study in Hamburg, Germany, and its associated COVID-19 program, which included individuals at least 4 months after COVID-19. Matching was

performed by age, sex, education, and pre-existing hypertension in a 1:4 ratio. All blood pressure readings were performed in highly standardized procedures and according to current guidelines.

Results: 432 individuals after COVID-19 (mean age 56.1 years) were matched to 1,728 controls without prior COVID-19 (56.2 years). 92.8% of COVID-19 courses were mild or moderate, only 7.2% were hospitalized, and no individual had been treated on an intensive care unit. Even after adjustment for relevant competing risk factors, diastolic blood pressure was significantly higher in individuals after COVID-19 (+4.7 mm Hg, 95%-confidence interval (CI) 3.97–5.7, $P < 0.001$). For systolic blood pressure a trend towards increased values was observed (+1.4 mm Hg, 95%-CI -0.4–3.2, $P = 0.120$). Hypertensive blood pressures of at least 130/80 mm Hg (according to the ACC/ASH diagnosis criteria for hypertension) or 140/90 mm Hg (ESC/ESH criteria) occurred significantly more often in individuals after COVID-19 than matched controls (odds ratios 2.0, 95%-CI 1.5–2.7, $P < 0.001$ and 1.6, 95%-CI 1.3–2.0, $P < 0.001$, respectively). These effects were mainly driven by changes in diastolic blood pressure.

Conclusion: Our study indicates that non-severe COVID-19 has a significant hypertensive sequela with strong effects on diastolic blood pressure. Further studies are needed to investigate the relevance of this sequela on observed cardiovascular consequences of COVID-19.

Hypertensiologie

P050

Blood pressure and Mortality in the 4D Study

B. Yazdani; M. E. Kleber; G. Delgado Gonzales de Kleber; G. Yücel¹; A. Asgari; A. Gerken²; C. Daschner; N. Ayasse; W. März; C. Wanner³; B. K. Krämer
Nephrologie, Endokrinologie, Rheumatologie, V. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim; ¹Kardiologie, I. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim; ²Gefäßchirurgie, Chirurgische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim; ³Medizinische Klinik und Poliklinik I, Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinikum, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg

Objective: Systolic (SBP), diastolic (DBP) and mean arterial pressure (MAP) are risk factors for cardiovascular mortality (CVM). Pulse pressure (PP) is an easily available parameter of vascular stiffness, but its impact on CVM in chronic dialysis patients with diabetes is unclear.

Method: Therefore, we have examined the predictive value of predialytic PP, SBP, DBP and MAP in the German Diabetes and Dialysis (4D) study, a prospective, randomized, double-blind trial enrolling 1255 patients with type 2 diabetes on hemodialysis in 178 German dialysis centers.

Results: Mean age was 65.7 years, mean blood pressure 146/76 mm Hg, mean time suffering from diabetes 18.1 years and mean time on maintenance dialysis 8.4 months. Considered as continuous variables, PP, MAP, SBP and DBP could not provide a significant mortality prediction for

either cardiovascular or all-cause mortality. After dividing the cohort into corresponding tertiles, we did also not detect any significant mortality prediction for PP, SBP, DBP or MAP, both for all-cause mortality and CVM after adjusting for age and sex. Nevertheless, when comparing the HR plots of the corresponding blood pressure parameters, a pronounced U-curve was seen for PP for both all-cause mortality and CVM, with the trough range being 70–80 mm Hg. **Conclusion:** In patients with end-stage renal disease and long-lasting diabetes mellitus predialytic blood pressure parameters are not predictive for mortality, presumably because there is a very high rate of competing mortality risk factors, resulting in overall very high rates of all-cause and cardiovascular mortality, that may no longer be significantly modulated by blood pressure control.

Hypertensiologie

P051

Vasopressin modulates calcium oscillations in adrenal cortex via V1 a receptor

H. A. Dinb; K. Mutig¹; P. B. Persson¹; U. Scholl²; G. Stöling³

Institut für Translationale Physiologie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin;

¹*Institut für Translationale Physiologie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin;*

²*Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin;*

³*Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum,*

Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Berlin

Objective: Aldosterone is critical for renal sodium and potassium handling thereby participating in the arterial pressure regulation and maintenance of intact extracellular potassium concentration. Angiotensin II (Ang II) and increased plasma K⁺ levels belong to classical stimuli for aldosterone production and release in ZG cells of the adrenal gland. The stimulation is mediated by calcium influx via T-type and L-type voltage-gated calcium channels (VGCC) resulting in transient calcium oscillations, whereby the Ca_v3.2 T-Type calcium channel is postulated to play a major role. Vasopressin (VP), often referred to as the antidiuretic hormone, has been shown to modulate the aldosterone plasma levels as well, but the underlying mechanisms remain poorly characterized. The present study addresses the hypothesis that VP exerts direct effects in cells of ZG.

Method: We combined localization studies with RNA sequencing and calcium imaging recordings in murine adrenal glands to characterize the calcium response to VP and identify the relevant VP receptor type. Using selective blockers of T-type or L-type VGCCs and Ca_v3.2-deficient mice (Ca_v3.2^{-/-}) we assessed the balance between T-type and L-type calcium channels in mediating the VP action.

Results: Immunofluorescence labeling using an antibody to vasopressin V1a receptor (V1aR) produced signals in all three zones of the murine adrenal cortex, whereas application of antibodies to V1b- or V2 receptor types yielded no detectable signals. RNA sequencing revealed only

expression of *Avpr1a* mRNA (encodes V1aR) in adrenal cortical cells. In line with the localization data, acute application of VP on freshly prepared murine adrenal slices elicited calcium oscillations in ZG in a dose-dependent fashion. The character of observed calcium response to VP reflected the pattern of well-established stimulation by Ang II. Selective inhibition of L- or T-type VGCCs suggested involvement of both calcium channel types in the VP signaling. Moreover, evaluation of Ca_v3.2^{-/-} mice revealed no deviations in plasma aldosterone levels suggesting a certain evolutionary redundancy for the two channel types.

Conclusion: Our data thus far demonstrate VP-induced stimulation of ZG activity mediated by V1aR activation and calcium influx via both T-type and L-type VGCCs. These events are expected to result in enhanced aldosterone secretion and release thus deserving further characterization *in vivo*.

Hypertensiologie

P052

Potassium chloride as a salt substitute improves myogenic arterial tone in hypertensive mice

D. Arifaj; L. S. Dunaway¹; B. E. Isakson¹; L. C. Rump; J. Stegbauer
Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf; ¹University of Virginia, Charlottesville/USA

Objective: High salt intake aggravates vascular injury. Dysfunctional arterial myogenic response is an important feature of hypertension, chronic heart failure, and ischemic stroke. Salt substitutes containing potassium chloride have

recently emerged as a means for reduction of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients. Until now, it is not known whether the positive outcome can be accredited to sodium chloride (NaCl) reduction or potassium chloride (KCl) substitution.

Method: 8–10 weeks old wild type mice were fed with high salt (6% NaCl 1% KCl), reduced salt (4% NaCl 1% KCl), substitute salt (4% NaCl, 3% KCl) or a control diet (1% NaCl, 1% KCl) throughout the experimental period. Two weeks after diet start, mice were infused with angiotensin (Ang)II (500 ng/kg/min) for 28 days. At the end of the treatment, hindlimb blood flow was analyzed *in vivo* by using PeriCam PSI system and the myogenic tone of 4th order resistant-sized mesenteric arteries (MA) was determined by pressure myography.

Results: The myogenic tone of MAs from Ang II infused mice fed with high salt and reduced salt was dramatically increased, reaching peak constriction of ≈ 50 μm at 100 mm Hg perfusion pressure, indicating an impaired myogenic response. In contrast, the myogenic tone in MAs from Ang II infused mice fed with salt substitution (4% NaCl 3% KCl) was improved and similar to the myogenic tone observed in mice treated with control diet. The same observation was evident in the active tone component, which showed a rescue of myogenic tone by salt substitution. The passive tone did not differ between the groups, suggesting that the different salt diets did not affect extracellular matrix composition. Of note, all MAs of salt treated mice produced similar dilation when exposed to 1 μM NS309

and 10 μ M acetylcholine. This suggests that the hypercontraction of resistance arteries in Ang II infused mice treated with high and reduced salt is attributed to impaired SMC Ca²⁺ signaling mechanisms. In addition to blood pressure, myogenic tone has a crucial role in regulating blood flow. Hindlimb blood flow was lower in mice treated with high salt diet compared to reduced salt or substitute salt treated mice.

Conclusion: This study provides the first evidence for a protective role of salt substitution by KCl in resistant arteries under hypertensive conditions.

Hypertensiologie

P053

Prävalenz der maskierten Hypertonie bei beobachteter im Vergleich zu unbeobachteten Praxis Blutdruckmessung

S. Bertram; F. Bauer¹; R. Shhadi; M. Seidel; A. Doevelaar; F. S. Seibert; B. Rohn; P. Zgoura; N. Babel; T. H. Westhoff
 Centrum für Translationale Medizin, Medizinische Klinik I, Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Herne; ¹Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Elisabeth-Krankenhaus Essen, Essen

Objective: The publication of SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) raised a debate, whether unattended blood pressure (BP) measurement should be regarded as the gold standard of office BP monitoring, since it eliminates the white-coat effect and reduces external influences on the patient. On the other hand, it might underestimate real life BP. In the present study, we

compare the rates of masked hypertension using attended vs. unattended office BP measurement.

Method: We performed a cross-sectional study in 213 patients in an outpatient clinic and compared attended and unattended office BP with 24 h-ambulatory blood pressure monitoring (24 h ABPM). Masked (systolic) hypertension was defined as systolic pressure \geq 135 mm Hg in daytime ABPM with office systolic BP < 140 mm Hg.

Results: Median attended and unattended office BPs were 140/86 and 134/80 mm Hg with median 24 h-BP of 129/79 mm Hg and daytime-ABP of 133/82 mm Hg. The number of patients with masked hypertension was 43/213 (20.18%) using unattended and 23/213 (10.8%) using attended office BP measurement ($p < 0.0001$). Bland-Altman analysis revealed biases of 7.36 mm Hg systolic and 6.18 mm Hg diastolic between the attended vs. unattended office BP and biases of 1.98 systolic and -1.7 diastolic between unattended office BP and daytime ambulatory BP. In linear regression an unattended office BP of 134 mm Hg corresponded to 140 mm Hg in attended BP measurement.

Conclusion: Unattended office BP measurement results in a substantial increase in the prevalence of masked hypertension using the traditional definition of hypertension. Since unattended BP values resemble values obtained in daytime ABPM monitoring, it might be reasonable to use the same BP definition of 135/85 mm Hg.

Hypertensiologie

P054

Differential regulation of matrix metalloproteases in a rat model of malignant versus non-malignant hypertension

A. Hartner; N. Cordasic¹; R. Veelken¹; M. Schiffer¹; J. Wölfle; K. Amann²; C. Daniel²; K. F. Hilgers¹
 Kinder- und Jugendklinik, Pädiatrische Nephrologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ¹Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ²Institut für Nephropathologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Objective: In malignant hypertension, far more severe kidney injury occurs than in the “benign” form of the disease. In a previously reported RNA-Seq analysis of renal cortical tissue from a rat model of malignant hypertension, we observed an altered expression of several matrix metalloproteases (MMP) and their inhibitor (TIMP1). We now investigated the expression of these MMPs in detail.

Method: Renovascular hypertension in rats was induced by placing a 0.2 mm clip on the left renal artery (2K1C), controls were sham operated (sham). Five weeks later, all 2K1C rats had developed hypertension. Rats were sacrificed, and renal cortical RNA was extracted from the right kidney exposed to high blood pressure. To distinguish malignant from non-malignant hypertension, we considered two factors: weight loss and

typical renovascular lesions. The expression of MMPs and TIMPs were measured by RT-PCR; immunohistochemical staining was performed for MMP-9 and TIMP-1. **Results:** Mean blood pressure measured intra-arterial was elevated to a similar degree in malignant (220 ± 6.5 mm Hg) and non-malignant (192 ± 6.4 mm Hg) hypertension, compared to controls (119 ± 1.7 mm Hg, $p < 0.05$). MMP-2, -7, -8, -10, -12, -16 and -19 were all elevated in non-malignant and significantly higher increased in malignant hypertension (e.g. MMP-7: 7.6-fold in non-malignant and 77.2-fold in malignant hypertension, $p > 0.05$ versus sham and versus non-malignant). The only exception was MMP-9: its expression was barely changed (1.2-fold versus sham) in non-malignant but downregulated by 0.5-fold in malignant hypertension ($p < 0.05$). By immunohistochemistry, MMP-9 staining was observed in proximal tubules, some infiltrating cells, and vascular smooth muscle cells of intact or hypertrophic preglomerular vessels. However, MMP-9 was absent from malignant vascular lesions (onion-skin or fibrinoid necroses). TIMP-1 expression was increased in non-malignant (8.0-fold) and even more increased (20.3-fold) in malignant hypertension. Marked TIMP-1 staining was observed in podocytes of largely intact glomeruli as well as in proximal tubules; however, staining was mostly absent from severely damaged glomeruli and vascular lesions. **Conclusion:** In malignant hypertension of 2K1C rats, most MMPs are upregulated, broadly consistent with enhanced tissue injury (and possibly repair). MMP-9,

however, displays a strikingly different regulation, including its absence in the most severe lesions. We speculate that the downregulation of MMP-9 may contribute to impaired angiogenesis and vascular injury in malignant hypertension.

Hypertensiologie

P055

The effect of treatment on the inflammation profile in patients with primary aldosteronism

*M. Kantauskaite; B. Duvnjak; C. Schmidt; E. Königshausen; U. Zierbut; L. C. Rump; J. Stegbauer
Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf*

Objective: Due to direct and indirect effects of aldosterone various pathways of inflammation cascade are activated which lead to further end-organ damage and higher cardiovascular risk among patients with primary aldosteronism (PA). To what extent the pro-inflammatory effects occur and, more importantly, if they are affected by the PA treatment remain unclear. Therefore, we aimed to analyze the inflammation profile among patients with PA before and after the treatment.

Method: 46 patients with PA (43% with adrenal adenoma and 57% with bilateral hyperplasia) were included into this study. Patient serum samples were collected at the study entry and 6 months after the treatment of PA was initiated. Demographic, clinical and laboratory data were collected retrospectively. Inflammatory cytokines and proteins were measured in patient's serum using

proximity extension assay (O-link Inflammation panel, Olink Proteomics, Uppsala, Sweden).

Results: There were 52% woman and 48% men with a mean age of 50.2 ± 12 years. The median aldosterone-renin-quotient (ARQ) was 96 and the blood pressure values were ranging between $142 \pm 17/89 \pm 12$ mm Hg. 6 months following the treatment a significant reduction in blood pressure and ARQ was achieved. Analysis of association between clinical factors and biomarker expression has shown that patients with adrenal adenoma have significantly higher levels of FGF21, whereas female gender was associated with lower expression of pro-inflammatory cytokines such as IL-18, TNFRSF9, CXCL9 and higher expression of protective cytokines such as TWEAK and MCP-4, especially among females with bilateral hyperplasia. According to proteomic analysis at study entry, we have identified 4 patient clusters. Interestingly, young females with adrenal adenoma have composed a separate cluster with significantly higher levels of IL-6, IFN- γ , MCP-1, MMP1 and FGF21 and robust reduction of these parameters following the treatment. In general, volcano plot analysis of whole study cohort has demonstrated the significant reduction in expression of pro-inflammatory cytokines (EN-RAGE, CCL23, OPG, IL-10, FGF21 etc). **Conclusion:** The treatment of primary aldosteronism leads to reduced expression of pro-inflammatory proteins. The extent of inflammatory activation as well as response to treatment is highly associated with gender and the cause of aldosterone excess.

Hypertensiologie

P056

Monocyte derived cytokines induce endothelial dysfunction in patients with primary aldosteronism

R. Wieners; M. Kantauskaite; M. Rahman; A. Knipping; F. Srugies; B. Duvnjak; C. Schmidt; L. C. Rump; J. Stegbauer

Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf

Objective: Due to aldosterone excess and its pleotropic effects, patients with primary aldosteronism (PA) are exposed to high rates of cardiovascular events. Endothelial dysfunction is the first step in the development of vascular disease and monocytes are an important immune cell type inducing vascular damage. Therefore, we ought to compare endothelial function between PA patients and healthy controls and to analyze the impact of monocytes on the development of endothelial dysfunction.

Method: Endothelial function was measured in 13 healthy controls, 42 PA patients before and in 22 patients after the treatment using flow mediated dilation method (FMD). Monocytes were isolated from 8 PA patients before and after the treatment and 6 healthy individuals. Cytokine profile was measured by a Human Cytokine 17-plex Assay (Bio-rad). The effects of monocyte-derived cytokines on endothelial function were studied by wire myography in pre-constricted thoracic aortic pieces from healthy mice.

Results: FMD was significantly lower among PA patients (6.3 (3.8–8.1)% vs 10.5 ± 3 %, p < 0.05) whereas

the PA treatment was associated with improved endothelial function (10.1 ± 3.9 %). Monocytes from patients with PA before the treatment secreted significantly higher concentrations of following cytokines and growth factors than healthy controls: G-CSF, IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-10, IL-8, IL-17, and MCP-1. Especially concentrations of IL-6 (388 (351–580) pg/ml vs 36 (4–268) pg/ml, p < 0.05) and TNF- α (95 (48–135) pg/ml vs 17 (5–41) pg/ml, p < 0.05) were much higher among PA patients. In pre-constricted murine aortas, incubation of this secretome for 24 hours induced a maximal dilation of 85.8 ± 8.8 % whereas a dilation of 97.3 ± 0.9 % was reached in controls, p < 0.05. After the PA treatment, not only a reduction in pro-inflammatory cytokine levels produced by monocytes was observed, but an increase of maximal dilation of pre-constricted aorta pieces up to 94.9 ± 4 %, p > 0.05 in comparison to before the treatment.

Conclusion: PA patients demonstrate endothelial dysfunction measured by FMD. Moreover, monocytes isolated from these patients are characterized by high secretion of pro-inflammatory cytokines which induce endothelial dysfunction in experimental setting. PA treatment is associated with reduced pro-inflammatory activity of monocytes and improved endothelial function.

Hypertensiologie

P057

Relation between waist circumference and the renal hemodynamic in patients with uncomplicated hypertension grade 1–2

A. Bosch; D. Kannenkeril; C. Ott¹; M. Günes-Altan²; K. Striepe; M. Schiffer; R. E. Schmieder

Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ¹Medizinische Klinik 4, Schwerpunkt Nephrologie/Hypertensiologie, Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Nürnberg; ²Department of Cardiology, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Objective: Abdominal adiposity, measured by waist circumference (WC), is associated with increased mortality in patients with hypertension. Little is known about the impact of abdominal obesity on the renal perfusion and function in patients with hypertension. We analyzed whether abdominal adiposity changes renal hemodynamics in 36 patients with uncomplicated hypertension grade 1–2 without other cardiovascular (CV) disease.

Method: We analysed the renal hemodynamic using steady state input clearance with infusion of para-aminohippuric acid and inulin, respectively. Intraglomerular pressure and resistances of the afferent (RA) and efferent (RE) arterioles were calculated according to the Gomez equation. The study population was divided in into two groups based on median of WC of the total study population.

Table 1:

Renal parameters	Waist circumference			
	>median	<median	p-value	p-value adjusted*
Renal plasma flow (ml/min)	537±101	566±99	0.392	0.027
Glomerular filtration rate (ml/min/KOF)	106±15	118±18	0.028	< 0.001
Filtration fraction (-)	25±3.4	24±3.1	0.488	0.281
Renal blood flow (ml/min)	954±202	1013±187	0.369	0.037
Renal vascular resistance (mmHg/(ml/min))	119±33	99±25	0.050	0.004
Intraglomerular pressure (mmHg)	36.8±2.4	37.5±2.7	0.411	0.005
Resistance vas afferens (dyn*s/cm5)	6268±2136	4862±1543	0.031	0.002
Resistance vas efferens (dyn*s/cm5)	2733±541	2590±428	0.390	0.264

Table 1: Data are presented as mean ± SD, *p-value after adjustment for age using regression analysis

P057-1

Results: The study cohort consisted of 36 male, non-smoking individuals, aged 36 ± 10 years with mean WC of 96.1 ± 10.4 cm and mean BMI of 27 ± 3.8 kg/m². True hypertension was confirmed using 24-hour ambulatory blood pressure (BP) measurement. Patients in the high WC group (19 patients) showed mean office BP of 145/90 mm Hg and mean 24-hour ambulatory BP of 139/86 mm Hg, whereas patients in the low WC group (17 patients) showed mean office BP of 144/88 mm Hg and mean 24-hour-ambulatory BP of 140/86 mm Hg (office BP: $p=0.895$ / $p=0.662$, 24-hour-ambulatory BP: $p=0.645$ / $p=0.918$). Renal vascular resistance and RA were higher in the high WC compared to the low WC group, whereas glomerular filtration

rate and renal plasma flow were lower in the high WC compared to the low WC group (table 1).

Conclusion: Higher WC in young, male patients with hypertension grade 1–2 without other cardiovascular disease was associated with increased renal vascular resistance predominantly at the afferent site leading to reduced glomerular filtration rate.

Hypertensiologie

P058

The positive effect of renal denervation persists even through regrowth of afferent axons improving renal afferent nerve activity during high sodium intake in rats

K. Rodionova; T. Ditting¹; S. Lindner; N. Cordasic; S. Loosen; K. F. Hilgers;

P. Linz²; C. Ott¹; R. E. Schmieder; M. Schiffer; K. Amann³; R. Veelken
Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen;
¹ Medizinische Klinik 4, Schwerpunkt Nephrologie/Hypertensiologie, Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Nürnberg; ² Institut für Radiologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ³ Institut für Nephropathologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Objective: Previous work of ours suggests that pathologically decreased sensitivity of renal afferent neurons (reduced number of highly active tonic neurons) due to high salt diet is normalized 1 week after renal denervation (DNX). Now we tested the hypothesis that normalized sensitivity of renal neurons persists after DNX even through regrowth of afferent axons after 12 wk. This morphological regrowth of afferent nerves 12 weeks after renal DNX (postDNX) was shown in a previous publication (DOI: 10.1152/ajpregu.00227.2014).

Method: 6 male Sprague Dawley (SD) rats were put on high salt diet (HS; 8% NaCl) for 10 days. In another group of 12 rats on high salt diet (HS) left kidneys were denervated (postDNX) 12 weeks prior to examination. Rats on standard diet were used as controls. Harvested dorsal root ganglion neurons (DRG Th11-L2) with renal afferents were investigated in primary neuronal cell culture using current clamp mode to assess action potential generation during

current injection and to characterize neurons as tonic highly active and phasic less active neurons.

Results: In renal neurons from rats on HS the relation of tonic to phasic neurons shifted towards less active phasic units (62 % tonic neurons in control vs. 42 % on HS, $p < 0.05$, z-test). Denervation of the left kidney in rats on high salt diet (HS-DNX) led to a recovery of afferent renal DRG neurons after 1 wk (42 % tonic neurons on HS vs. 72 % tonic neurons on HS + DNX). Even 12 weeks after renal denervation this regained electrophysiological property of tonic firing persists (42 % tonic neurons on HS vs. 69 % tonic neurons on HS-postDNX, $p < 0.05$, z-test).

Conclusion: The reduced proportion of highly active tonic neurons increased 1 week after renal denervation to control levels. Even 12 weeks after renal denervation, this effect of renal denervation persisted, and the sensitivity of renal neurons to electrical stimuli did not change despite high-salt diet. Hence, the positive effects of renal denervation persisted even through the regrowth of renal afferent axons to the kidney.

Hypertensiologie

P059

Mechanosensitive Potassium Channels in the Afferent Limb of the Cardio-Renal Baroreflex

K. Rodionova; T. Ditting¹; K. F. Hilgers; C. Ott¹; R. E. Schmieder; M. Schiffer; K. Amann²; R. Veelken; P. Linz³
 Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen;
¹Medizinische Klinik 4, Schwerpunkt Nephrologie/Hypertensiologie,

Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Nürnberg; ²Institut für Nephropathologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ³Institut für Radiologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Objective: We have recently shown that the cardiorenal baroreflex (CRB) is impaired already in congestive heart failure with preserved ejection fraction. There might be a number of possibly involved mechano-sensitive channels and receptors in the afferent limb of the CRB. Since cardiac function is dependent on tight control of serum potassium levels, we tested the hypothesis that mechano-sensitive potassium channels are expressed in the afferent limb of the CRB.

Method: We used inside-out-patches from cultured cardiac nodose ganglion neurons of rats that comprise the first neuron of the afferent limb of the CRB. The channels were activated by applying suction to the patch in a stepwise protocol.

Results: Using the pipette perfusion technique two MS channels could be distinguished: One could be blocked extracellularly with 10 μM gadolinium, a known blocker of MS ion channels. It exhibited a slope conductance of 116.4 ± 5.3 pS in symmetrical potassium concentrations. The other was not affected by gadolinium and had a slope conductance of 76.1 ± 6.5 pS. The channels exhibited also sodium- besides potassium-conductivity. The relative conductivity from potassium to sodium was 3.4 in both groups of channels, which

allows membrane depolarization to levels where voltage-activated sodium-channels open.

Conclusion: Hence, through mechano-sensitive cation channels putatively also influenced by extracellular potassium concentrations, the CRB might indirectly influence serum potassium levels via altered salt and water excretion.

Hypertensiologie

P060

A novel method for the analysis of renal sympathetic nerve activity (RSNA) from multi-fiber recordings

K. Rodionova; L. Pickny; N. Cordasic; S. Loosen; K. F. Hilgers; P. Linz¹; C. Ott²; R. E. Schmieder; M. Schiffer; K. Amann³; R. Veelken; T. Ditting²
 Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen;
¹Institut für Radiologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen;
²Medizinische Klinik 4, Schwerpunkt Nephrologie/Hypertensiologie, Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Nürnberg;
³Institut für Nephropathologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Objective: Measurement of RSNA via bipolar electrodes from multi-fiber preparations in various species has been used for decades in the context of autonomic regulation research. Traditionally, raw neurograms are usually integrated over short time intervals and this approach works perfectly for the analysis of dynamic RSNA changes

due to acute intervention. However, comparability of baseline activities between groups is limited. We present a novel analysis method, based on the raw neurogram sampled at rate of 25 kHz. **Method:** For RSNA-burst analysis a software based programmable algorithm was used. Continuous activities longer than three single spikes (i. e., > 8 ms) were defined as bursts, followed by silent periods with some single spikes. Approximately 10.000 bursts/rat were analyzed and burst amplitude, burst duration, burst area (i. e., duration integral), as well as the burst frequencies were analyzed. **Results:** In rats with myocardial infarction (n = 11) we found no difference in integrated baseline RSNA as compared to controls (n = 10). However, the new method revealed higher higher burst rate per cardiac cycle [CC] (2.65 ± 0.39 vs. 1.61 ± 0.38 bursts/CC; $P < 0.001$) and burst frequency (15.09 ± 2.42 vs. 8.52 ± 1.54 Hz; $P < 0.001$)

compared to healthy controls, indicating increased RSNA. **Conclusion:** Our new method of RSNA baseline analysis was able to detect subtle differences between groups of animals that could not be detected by the traditional method of integrated RSNA analysis. Furthermore, this method has the potential to give further insights into RNSA patterns and synchronization to afferent regulatory input from the kidney itself or other organs.

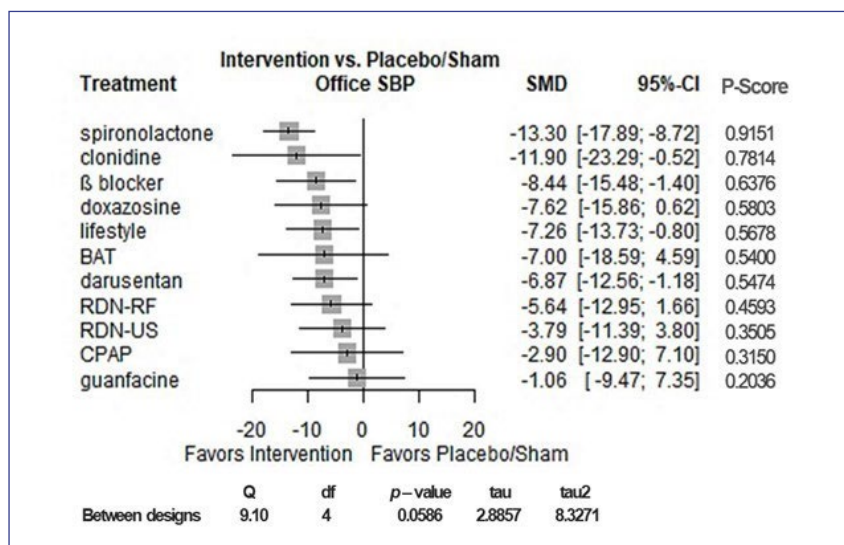
Hypertensiologie

P061 Treatment of resistant hypertension – a network metaanalysis

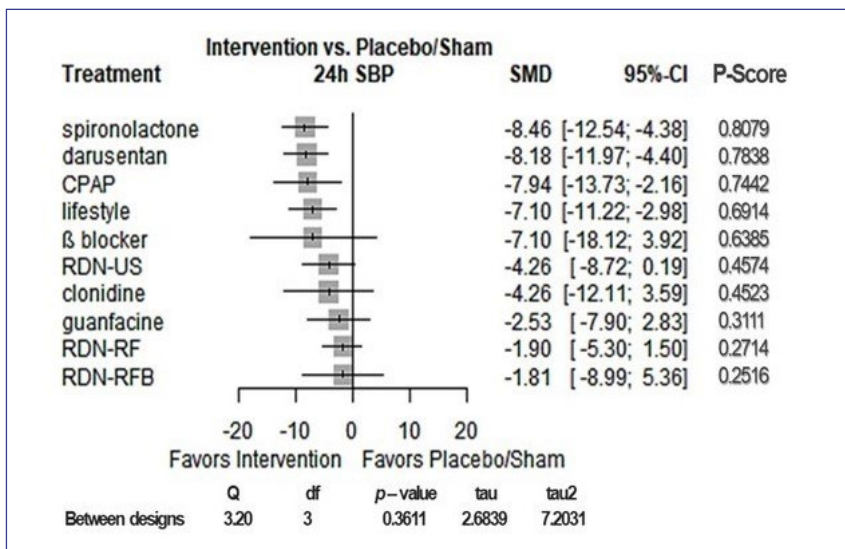
Z. Tian; C. Vollmer Barbosa; H. Lang; J. Bauersachs¹; A. Melk²; B. M. W. Schmidt
 Klinik für Nieren- und Hochdruck-erkrankungen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ¹Klinik für Kardiologie und Angiologie, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische

Hochschule Hannover, Hannover; ²Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Objective: Therapie-resistente arterielle Hypertonie ist mit einem hohen Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronische Nierenerkrankungen und Sterblichkeit verbunden. Die Behandlung ist jedoch schwierig. Ziel dieser Untersuchung ist es, die vergleichende Effektivität von pharmakologischen und interventionellen Behandlungen durch eine Netzwerk-Metaanalyse zu ermitteln. **Method:** Wir durchsuchten systematisch MEDLINE, das Cochrane Register of Controlled Trials und die Web of Science Core Collection am 2. März 2022. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien zu Therapieoptionen für die Behandlung der Therapie resistenten Hypertonie. Primärer Endpunkt waren die Veränderungen des systolischen Blutdrucks in der Praxismessung. Sekundäre Endpunkte waren der diastolische Blutdruck in der Praxismessung sowie die Blutdruckänderung in der ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung. Wir nutzten ein frequentistisches „random effects“-Modell, um eine Netzwerk-Meta-Analyse durchzuführen. **Results:** Von den 4771 identifizierten Studien erfüllten 24 Studien die Einschlusskriterien. Dies ermöglichte die Analyse von 12 aktiven Behandlungsalternativen bei 3458 Patienten. Unter allen Vergleichsmedikamenten hatte Spiro-nolacton die höchste Wahrscheinlichkeit und wurde als die wirksamste Behandlung zur Senkung



P061-1



P061-2

des systolischen Praxis-Blutdrucks (-13,30 mm Hg [-17,89; -8,72]; $P < 0,0001$) (Abbildung 1) und des systolischen 24-Stunden-Blutdrucks (-8,46 mm Hg [-12,54; -4,38]; $P < 0,0001$) (Abbildung 2) bei Patienten mit resistenten Hypertonie angesehen.

Conclusion: Unter allen pharmakologischen und interventionellen Behandlungen erwies sich Spironolacton als die wirksamste Therapie der Therapie-resistenten Hypertonie.

Hypertensiologie

P062

Der Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor vermittelt die Indoxylsulfat-bedingte Schädigung des vaskulären Endothels bei CKD

N. Kompalla; J. B. Holle¹;

H. Bartolomaeus²; K. Kusche-Vibrog;

B. Fels

Institut für Physiologie, Universität

zu Lübeck, Lübeck; ¹ Klinik für

Pädiatrie mit Schwerpunkt Nephro-

logie, Campus Virchow-Klinikum,

Charité – Universitätsmedizin Berlin,

Berlin; ² ECRC-Kooperation von MDC und Charité, Experimental and Clinical Research Center, Berlin

Hintergrund: Kardiovaskuläre Ereignisse gehören zu den Haupttodesursachen bei chronischen Nierenerkrankungen (CKD). Unter anderem bedingt die CKD eine vermehrte vaskuläre Entzündungsreaktion und trägt zur Entstehung einer endothelialen Dysfunktion (ED) bei. Kürzlich konnte die mechanische Steifigkeit der endothelialen Oberfläche als Marker einer ED identifiziert werden, da diese mit der Bioverfügbarkeit des vasoaktiven Stickstoffmonoxids (NO) korreliert. Vor allem die Eigenschaften der endothelialen Glykokalyx (eGC) und des aktinreichen Kortex stehen hierbei im Fokus. Wir konnten bereits nachweisen, dass Seren CKD-erkrankter pädiatrischer PatientInnen *in vitro* zu einer Endothelschädigung führen. Mit steigendem CKD-Schweregrad (Grad 3–5) nahmen hierbei die eGC-Schädigung und die

Kortex-Steifigkeit zu. Eine positive Korrelation des Endothelschadens mit den Serumkonzentrationen der urämischen Toxine Indoxylsulfat (IS) und p-Cresyl-Sulfat (PCS) war hierbei auffällig. Ziel der Studie war es, spezifische Effekte von IS und PCS auf die mechanischen Eigenschaften der eGC und des Kortex zu untersuchen. Ebenso sollten Rückschlüsse auf den zugrundeliegenden Signalweg durch die Blockierung des durch IS modulierten Aryl-Hydrocarbon-Rezeptors (AhR) mithilfe seines spezifischen Inhibitors CH223191 (CH) ermöglicht werden.

Methode: Primäre humane Nabelvenen-Endothelzellen (HUVEC) wurden mit IS und PCS kultiviert. Messungen der Kortex- und eGC-Steifigkeit wurden mit Hilfe der Rasterkraftmikroskopie (AFM) durchgeführt. **Ergebnisse:** Nach *in vitro*-Behandlung von HUVEC mit IS (500 μ M) war die Kortex-Steifigkeit um 16 % erhöht (Kontrolle (K): 0,82 \pm 0,14 pN/nm, IS: 0,94 \pm 0,18 pN/nm). Unter den gleichen Bedingungen verringerte sich die Höhe der eGC um ca. 11 % (K: 198,9 \pm 82,6 nm, IS: 177,8 \pm 77,6 nm) und die Steifigkeit der eGC erhöhte sich um ca. 19 % (K: 0,34 \pm 0,13 pN/nm, IS: 0,41 \pm 0,17 pN/nm). Die spezifische Hemmung vom AhR mit CH milderte den IS-Effekt auf den Kortex, erreichte aber nicht das Kontrollniveau (K: 0,82 \pm 0,14 pN/nm, IS: 0,95 \pm 0,18 pN/nm, IS + CH: 0,89 \pm 0,16 pN/nm). Darüber hinaus schwächte die AhR-Hemmung die IS-Effekte auf die eGC-Höhe (K: 140,1 \pm 43,8 nm, IS: 118,1 \pm 36,0 nm, IS + CH: 136,1 \pm 44,6 nm) und die

eGC-Steiifigkeit (K: 0,34 +/- 0,09 pN/nm, IS: 0,37 +/- 0,09 pN/nm, IS + CH: 0,33 +/- 0,09 pN/nm) ab.
Zusammenfassung: Die Ergebnisse geben Hinweise auf eine Schädigung der Endotheloberfläche *in vitro* durch das urämische Toxin IS, die durch CH-Behandlung der Zellen abgeschwächt werden kann. Diese Daten lassen vermuten, dass der AhR ein wichtiger Modulator der IS-induzierten Schädigung der Endotheloberfläche ist.

Hypertensiologie

P063

Prädiktoren einer Blutdruckreduktion unter Therapie eines obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom

M. Seidel; M. Kiziler; S. Bertram; S. Wang; F. S. Seibert; N. Babel; T. H. Westhoff

Centrum für Translationale Medizin, Medizinische Klinik I, Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Herne

Objective: Sleep apnea is associated with hypertension. Meta-analyses indicate that treatment of sleep apnea by continuous positive airway pressure (CPAP) reduces blood pressure (BP) by a mean of 3 mm Hg. To date, predictors of BP response to CPAP remain incompletely understood.

Method: We performed a retrospective study on the association of BP response to CPAP with polysomnographic readings, intensity of sleepiness (measured by Epworth Sleepiness Scale, ESS), and epidemiologic parameters in 924 patients with obstructive sleep apnea. BP response was defined as the difference between office BP

at polysomnographies before and after initiation of CPAP.

Results: Data were successfully obtained in all 924 patients. Median monthly CPAP usage was 135.8 h (77.95 – 192.4). BP was significantly higher at baseline than at follow-up (132.2 ± 48.72 vs. 129.2 ± 16.53 , $p = 0.0174$) resulting in mean reduction of BP of 1.64 ± 19.15 mm Hg. Subjects with a higher than median baseline apnea hypopnea index (AHI, median 21) showed a significantly more pronounced reduction of BP than those with lower AHI (AHI ≥ 21 : 134.5 ± 66.2 vs. 129.3 ± 17.0 , $p = 0.0446$; AHI < 21 : 129.7 ± 15.99 vs. 129.0 ± 16.0 , $p = 0.1828$). Furthermore, we observed a significant reduction in sleepiness (8.3 ± 4.9 vs. 6.6 ± 4.5 , $p < 0.0001$). BP reduction, however, was not significantly different in those subjects with higher vs. lower than median sleepiness score (ESS ≥ 8). Receiver-operating characteristic (ROC) curve analyses investigating the accuracy of AHI and ESS to predict a BP reduction ≥ 5 mm Hg revealed an AUC of 0.51 and 0.52, respectively.

Conclusion: In this large cohort a higher initial AHI was associated with a greater effect of CPAP therapy on BP. A cut-off value to predict a BP reduction of ≥ 5 mm Hg, however, could not be determined.

Apherese und andere Extrakorporale Verfahren

P065

Evaluation of iron deficiency and mechanisms of potential iron loss in patients undergoing immunoabsorption

N. Ginthör; T. Niedrist¹; A. H. Kirsch; W. Ribitsch; A. Deak; M. Kolland;

A. Meisnitzer¹; K. Eller; A. R. Rosenkranz; K. Artinger

Klinische Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz/A; ¹Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz, Graz/A; Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz, Graz/A

Objective: Immunoabsorption (IAS) is a well-established tool for the removal of autoantibodies in a variety of antibody-mediated diseases where conventional therapy has reached its limits and is also used to prepare recipients for ABO-incompatible kidney transplantation. Anaemia has a high global prevalence and is caused in over 80 % by iron deficiency. Data on the prevalence of iron deficiency in patients undergoing IAS is scarce and limited mainly to patients treated with lipoprotein apheresis. Direct evidence of iron loss through apheresis is still lacking. The aim of this prospective observational study was to evaluate the potential role of IAS in the development of iron deficiency due to loss of iron through binding and removal during apheresis.
Method: Eighteen patients undergoing therapeutic IAS were prospectively included. Serum parameters specific for anemia and iron loss (iron status, Vitamin B12, folic acid, red blood cell count) were measured before and after IAS at initiation as well as one, two and three weeks after initiation of treatment. The last IAS in this time period was regarded as “last visit”. Eluted solution was evaluated for the abundance of iron, ferritin and transferrin.

Results: Five patients underwent therapeutic apheresis for desensitization before ABO-incompatible kidney transplantation, three patients for underlying neurological diseases and ten patients for post-transplantation complications. All patients undergoing therapeutic apheresis before ABO-incompatible kidney transplantation received at least one dose of i. v. iron. Iron substitution was not followed by a significant rise in serum iron parameters. Patients undergoing therapeutic IAS for other reasons than desensitization before ABO-incompatible kidney transplantation did not receive i. v. iron. In these patients, a 16.6% decrease in serum hemoglobin from initiation to last visit as well as a non-significant decrease in serum iron parameters was found. Ferritin was found in significant amounts after eluting columns with glycine.

Conclusion: We observed anaemia and low iron status in patients undergoing IAS. Our findings show that iron deficiency is common in patients undergoing immunoadsorption and suggest that ferritin is at least in part lost during apheresis.

Apherese und andere Extrakorporale Verfahren

P066

Comparison of open albumin dialysis (OPAL) with Prometheus and standard medical treatment in acute-on-chronic liver failure

J. Friebus-Kardash; A. Louzi; A. Kribben; H. H.-J. Schmidt¹; U. Jost²; M. Jahn; A. Zeller³

Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum, Universität Duisburg-Essen, Essen; ¹Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Klinik B, Westfälische

Wilhelms-Universität Münster, Münster; ²Hepanet GmbH, Hannover; ³Klinik für Gastroenterologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen

Objective: Extracorporeal albumin dialysis belong to the artificial liver systems that are widely used in patients having acute-on-chronic liver failure (AOCLF) in order to bridge patients to liver transplantation or to recovery. Open albumin dialysis (OPAL) is a new mode of albumin dialysis. The current study was conducted to determine the effectiveness of OPAL and to compare the effects of OPAL, Prometheus and standard medical treatment on biochemical and clinical parameters in patients with AOCLF.

Method: In the present retrospective cohort study, 14 AOCLF patients underwent therapy with OPAL and 40 patients with Prometheus in addition to standard medical treatment and 16 AOCLF patients received standard medical treatment including hemodialysis at the University Hospital Essen.

Results: OPAL treatment led to a significant drop of total bilirubin ($p=0.003$), alkaline phosphatase ($p=0.01$), gamma-glutamyltransferase ($p=0.0002$) and lactate dehydrogenase ($p=0.01$) in AOCLF patients. Levels of transaminases, creatinine and urea were not significantly altered by OPAL therapy. Additionally, a significant reduction of the MELD ($p=0.02$) and CLIF-C-ACLF ($p=0.009$) score was achieved after OPAL therapy. Initial MELD and CLIF-C-ACLF scores as well as the frequency of therapy sessions were similar between the three groups. Reduction of total bilirubin was significantly higher after OPAL compared to

standard medical treatment (OPAL +33.9% vs. SMT -19.1%, $p=0.001$). Indeed, removal of total bilirubin was similar comparing OPAL and Prometheus. There were no significant differences between the three groups considering changes of transaminases, cholestasis parameters, creatinine and urea. A decline of the MELD (OPAL +11.3% vs. SMT -4.7%, $p=0.006$) and CLIF-C-ACLF score (OPAL +6.9% vs. SMT -1.7%, $p=0.03$) was significantly stronger in the OPAL group than in the standard treatment group. OPAL and Prometheus therapies resulted in comparable reduction of MELD and CLIF-C-ACLF scores. Interestingly, the length of hospital stay was significantly shorter after OPAL treatment than after Prometheus (19 vs. 28 days, $p=0.05$). Our analysis revealed a significant diminishment of hemoglobin values after OPAL compared to Prometheus ($p=0.006$), whereas the rates of bleeding events were similar.

Conclusion: Our analysis revealed OPAL as an efficient mode of albumin dialysis aiding adult patients to recover of AOCLF. OPAL was superior to standard medical treatment and on the other hand not inferior to Prometheus in terms of efficacy on average reduction of relevant biochemical parameters.

Apherese und andere Extrakorporale Verfahren

P067

Prüfung des Effekts einer Immunsorptions-therapie auf die Symptomlast von Erwachsenen mit Post-COVID-Syndrom

M. Stortz; D. Kraus¹; P. Klimpke; A. Kommer; P. Gründer¹; J. Weinmann-Menke¹

Nephrologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz; ¹Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz

Hintergrund: Im Rahmen der Immunadsorptionsstudie bei Erwachsenen mit Post-Corona Virus Disease (COVID)-Syndrom (PCS), soll der mögliche Nutzen der Immunadsorption (IA) zur Reduktion der Symptomschwere eines PCS evaluiert werden. Weiterhin ist vorgesehen durch die Bestimmung verschiedener Autoantikörper (Antikörper gegen α 1- und α 2- sowie β 1-, β 2-, β 3-Adrenorezeptoren, sowie Antikörper gegen muskarinerge Acetylcholinrezeptoren vom Subtyp M1-M4) die Prävalenz dieser Autoantikörper bei Personen mit PCS zu untersuchen und zu prüfen, ob ein Zusammenhang des Autoantikörpernachweises sowie deren Entfernung durch die IA und der Art und Schwere der Symptome besteht. **Method:** 40 Proband*innen, die die WHO-Definition für ein PCS erfüllen und eine Symptomschwere von mindestens 2 Punkten auf der Post-COVID-Functional Scale (PCFS) erreichen, werden in eine randomisierte Sham-Prozedur-kontrollierte einfach verblindete Studie im Crossover-Design eingeschlossen. Alternative Ursachen für die Symptome sollen mittels Labordiagnostik, neurologischen und psychosomatischen Untersuchungen ausgeschlossen werden. Es werden bei allen Teilnehmer*innen 5 IA-Therapien mit eingesetztem Adsorber und 5 Scheinbehandlungen ohne eingesetzten Adsorber durchgeführt. Zwischen den beiden

Therapiezyklen liegt eine 8-wöchige Therapiepause. Welche Behandlung zuerst erfolgt wird randomisiert, die Teilnehmer*innen werden dahingehend verblindet. Vor und nach jedem Therapiezyklus werden die Konzentrationen der Autoantikörper bestimmt, die Symptomschwere mittels Bell-Skala, PCFS, Multidimensionalem Fatigue Inventar-20, Chalder-Fatigue-Skala und Medical Research Council-Dyspnoe-Score gemessen, sowie die kognitiven Funktionen mittels Montreal cognitive Assessment erhoben und der physische Status mittels Griffkraftmessung objektiviert. **Ergebnisse:** Bislang erfolgte der Einschluss von 6 Patient*innen, die den ersten Therapiezyklus durchlaufen haben. Bis Oktober sollten Daten zu einer größeren Anzahl von Patient*innen vorliegen, die beide Therapiezyklen durchlaufen haben, die dann auf dem DGfN präsentiert werden können. **Zusammenfassung:** Bislang gibt es keine Ergebnisse aus kontrollierten Studien zur Immunadsorption bei PCS. Auch zur Therapie des PCS generell steht nur begrenzt Evidenz zur Verfügung.

Apherese und andere Extrakorporale Verfahren

P068

Neurological Long-COVID symptoms are associated with a certain autoantibody pattern and low inflammatory level

*F. S. Seibert; U. Stervbo; L. Wiemers; S. Skrzypczyk; M. Hogeweg; S. Bertram; J. Kurek; M. Anft; T. H. Westhoff; N. Babel
Centrum für Translationale Medizin, Medizinische Klinik I, Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Herne*

Objective: The Long-COVID syndrome constitutes a plethora of persisting symptoms with neurological disorders being the most prominent and disabling ones. Although the pathogenesis of Long-COVID is currently under investigation, humoral autoimmunity and inflammation are two possible mechanisms. There are conflicting data on the association between autoantibodies (AAb) to G-protein coupled receptors (GPCR) and Long-COVID, which might be caused by several differences in analyzed Long-COVID cohorts, including inflammatory stage. The aim of the present study was to explore the level of GPCR AAb and inflammatory status in relation to neurological Long-COVID symptoms. **Method:** We performed a cross-sectional study on 71 patients with Long-COVID, 53 individuals with prior SARS-CoV-2 infection without persisting symptoms and 68 apparently healthy controls without a history of SARS-CoV-2 infection. GPCR AAb concentrations were measured by ELISA. Long-COVID symptoms with the focus on neurological disorders were quantified using a 19 items questionnaire based on the ISARIC COVID-19 follow-up study protocol; SF-36, Chalder and Bell scale; and CERAD test. Cytokines were measured using the LEGENDplex assay. **Results:** The prevalence of positive antibody findings were significantly higher in Long-COVID compared to 2 other groups ($p < 10^{-8}$) with a significantly higher number of patients with simultaneous detection of more than 1 AAb in Long-COVID group ($p = 0.0419$). Similar to the prevalence, levels of AAb targeting ADRB1, AGTR2,

and a-CHRM3 showed highest concentrations in Long-COVID. Importantly, the overall inflammatory state defined by cytokine profile was low in all 3 groups. Noteworthy, severity of neurological disorders correlated with AAb levels. Thus, AAb against CHRM3 correlated with the amount of symptoms as well as the fatigue intensity, while AAb targeting AGTR2, ADRB1, ADRB2, and EDNRA were inversely associated with mnemonic function in the CERAD Trail Making tests A and B.

Conclusion: Long-COVID cohort was characterized by a low inflammatory response and AAb pattern targeting certain GPCR that mainly regulate autonomous nervous system and vasoconstriction. Concentrations of AAb correlated with intensity of neurological disorders including psychomotor speed, visual search, attention and fatigue. Although the study was not designed to explore the mechanism of Long-COVID, our finding might contribute to the development of new therapeutic targets towards autoantibody depleting (immuno)therapy.

Diabetes

P069

FGF23 is associated with the development of gestational diabetes mellitus

C.-F. Hocher; X. Chen¹; J. Zuo¹; K. Horvathova²; B. Hocher; B. K. Krämer; C. Chu

Nephrologie, Endokrinologie, Rheumatologie, V. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim; ¹ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ² Dúbravka/SK

Objective: Besides its established impact on bone and mineral metabolism, it was suggested that FGF23 might play an important role in the pathogenesis of type 2 diabetes. The impact of FGF23 on gestational diabetes mellitus (GDM), however, is not well understood. iFGF23 ELISAs measure the intact FGF23 molecule, whereas cFGF23 assays measure intact FGF23 as well as degradation products of FGF23.

Method: The aim of this study is to compare the association of maternal and fetal cFGF23 and iFGF23 with GDM in a German birth cohort. Therefore, cFGF23 and iFGF23 were analysed in 826 random mother/child pairs from the Berlin Birth Cohort.

Results: Our results show that mothers who developed GDM had higher concentrations of iFGF-23 compared to mothers who did not suffer from GDM (19.73 vs. 13.23 pg/ml, $p < 0.0001$), but not higher concentrations of cFGF-23. Multivariate regression analyses showed that gestational diabetes is associated with iFGF23 independently of confounding factors such as age, BMI, ethnic background, family history of diabetes, smoking during pregnancy, and recurrent pregnancy loss. This, however, was only seen when using an iFGF23 ELISA measuring just the full-length FGF23 and not in addition FGF23 fragments. No differences in both iFGF23 and cFGF23 concentrations between the GDM and non-GDM group were detected in cord blood samples of the offspring.

Conclusion: This study of a representative German birth cohort showed that maternal, but not fetal iFGF23 is independently associated with GDM.

Diabetes

P070

Differentielle Expression von WNK1 Isoformen in der Diabetischen Nephropathie

J.J. Jarrin Carriel; L. Zanon Rodriguez; E. Dahlke; F. Thelig
Forschung für Nieren- und Volumenregulation, Anatomisches Institut, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel

Hintergrund: Frühe Zeichen der Diabetische Nephropathie (DN) sind die Mikroalbuminurie und eine gesteigerte glomeruläre Filtrationsrate. Im weiteren Verlauf der DN kommt es zum Voranschreiten des glomerulären Schadens und auch zu weiteren Komplikationen wie der Bluthochdruckbildung. Eine proximale tubuläre Hypoxie scheint in der frühen Pathogenese eine bedeutende Rolle zu spielen. Änderungen in der With-no-lysin-Kinase 1 (WNK1) Expression wurden im Menschen und Mäusen mit DN beschrieben, dessen Rolle in der DN ist jedoch noch nicht geklärt. Ziel dieser Arbeit ist die Identifikation der Expression und Lokalisation der WNK1 Isoformen in der Niere sowie die Aufklärung deren Rollen in der DN.

Methode: In Kontroll und SGLT2^{cre}/Vhl^{fllox} Mäuse wurde die DN über Streptozotocin (STZ) Injektion an zwei aufeinander folgenden Tagen induziert und nach zehn Wochen analysiert. Die Nieren wurden für die morphologischen Analysen perfusionsfixiert oder für biochemische Analysen schockgefroren. RT-PCR, Base-scope, RNA-scope, Immunhistochemie, Western Blots und Luciferase Assays wurden durchgeführt.

Ergebnisse: In der Niere ist L-WNK1 in den glomerulären Mesangiumzellen, Podozyten und entlang des Nephrons sowie in den Renin-produzierenden Zellen und Endothelzellen exprimiert, wohingegen KS-WNK1 ausschließlich im distalen Tubulus und Verbindungstubulus/Sammelrohrsystem anzutreffen war. L-WNK1 mRNA war signifikant erhöht in SGLT2^{cre}/Vhl^{fllox} Mäusen und hier besonders in den proximalen Tubuli und den Endothelzellen. KS-WNK1 mRNA war signifikant erhöht in beiden STZ-behandelten Gruppen mit typischer Expression im distalen Tubulus der Niere. Die Western Blot Analyse zeigte für L-WNK1 eine Erhöhung in SGLT2^{cre}/Vhl^{fllox} Mäusen und bei den STZ-behandelten Gruppen, KS-WNK1 zeigte eine Erhöhung in STZ-behandelten Kontroll und SGLT2^{cre}/Vhl^{fllox} Mäusen. Luciferase Assays zeigten eine erhöhte humane L-WNK1 und KS-WNK1 Promotoraktivität unter Hypoxie und eine reduzierte humane KS-WNK1 Promotoraktivität unter Hypoxie und hoher Glukosekonzentration (diabetischer Situation *in vitro*).

Zusammenfassung: L-WNK1 und KS-WNK1 sind differenziell in der Niere unter DN reguliert. Dies ist auf eine z. T. unterschiedliche Funktion beider Isoformen zurückzuführen.

Diabetes

P071

Genauigkeit der Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate bei PatientInnen mit Diabetes mellitus

M. Neumann; F. Eisinger; M. Wörn; N. Heyne; A. L. Birkenfeld; F. Artunc

Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum, Medizinische Klinik IV, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

Hintergrund: Die Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mittels Kreatinin- und Cystatin C basierten Schätzformeln spielt eine zentrale Rolle für die Prognoseabschätzung und die Therapiesteuerung bei PatientInnen mit Diabetes mellitus. In dieser Studie wollen wir die Genauigkeit beider Schätzmethoden anhand einer Referenzmessung mit Iohexol überprüfen.

Methode: In einer Population bestehend aus PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ I und II erfolgte die Bestimmung der GFR nach Injektion von 10 ml Accupaque (Iohexol) und Abnahme von 4 Plasmaproben im Abstand von 30 min nach einer zweistündigen Verteilungszeit. Die Plasma-Iohexol-Konzentration wurde mittels High Performance Liquid Chromatography (HPLC) gemessen. Der ermittelte Wert wurde mit der abgeschätzten GFR auf Basis der Kreatinin-CKD-EPI Formel (eGFR-CKD-EPI_{Krea}), der Cystatin-CKD-EPI Formel (eGFR-CKD-EPI_{Cys}) und der kombinierten Kreatinin-Cystatin CKD-EPI Formel (eGFR-CKD-EPI_{Krea-Cys}) verglichen.

Ergebnisse: Die Studienkohorte umfasste n = 75 PatientInnen, davon 25 mit Diabetes mellitus Typ I und 50 mit Diabetes mellitus Typ II. Der Körper-Massen-Index lag im Mittel bei 29,8 kg/m², der durchschnittliche HbA1c bei 8,7%. Das mittlere PatientInnenalter betrug 56,7 Jahre. Die gemessene mGFR betrug im Median 76 ml/min/1,73 m² (Interquartilbereich

64–102). Die mediane Plasma-Kreatininkonzentration betrug 0,8 mg/dl (0,6–0,9), die mediane Plasma-Cystatinkonzentration 1,1 mg/dl (0,9–1,3). Daraus errechnete sich eine mediane eGFR-CKD-EPI_{Krea} von 113 ml/min/1,73 m² (95–136), eine eGFR-CKD-EPI_{Cys} von 69 ml/min/1,73 m² (50–93) sowie eine eGFR-CKD-EPI_{Krea-Cys} von 83 ml/min/1,73 m² (59–101). Im Paarvergleich betrug die mediane Abweichung der geschätzten zur mGFR für Kreatinin +35 ml/min/1,73 m², für Cystatin -10 ml/min/1,73 m² und für Kreatinin-Cystatin 0 ml/min/1,73 m². 7 PatientInnen zeigten eine Hyperfiltration mit einer mGFR > 120 ml/min/1,73 m² (bei eGFR Krea/Cys/Krea-Cys: 29 vs. 0 vs. 4 Fälle), 16 PatientInnen zeigten eine Niereninsuffizienz mit einer mGFR < 60 ml/min/1,73 m² (bei eGFR Krea/Cys/Krea-Cys: 0 vs. 26 vs. 19 Fälle).

Zusammenfassung: Bei PatientInnen mit Diabetes mellitus stimmte die mGFR mit den Werten der kombinierten Formel nach eGFR-CKD-EPI_{Krea-Cys} besser überein als mit den Werten aus den Formeln nach eGFR-CKD-EPI_{Krea} sowie nach eGFR-CKD-EPI_{Cys}. Die Schätzformel auf der Basis von Kreatinin unterschätzte den Anteil von Patienten mit einer reduzierten GFR, während dieser Anteil bei Verwendung von Cystatin C überschätzt wurde.

Diabetes

P072

Renal compartment-specific proteasome alterations in a murine type-2 diabetes model

L. Blume; M. Wang; S. Liu¹; Y. Zhao²; J. Brand; S. Zielinski;

T. B. Huber¹; D. Loreth; W. Sachs;
C. Meyer-Schwesinger
Institut für Zelluläre und
Integrative Physiologie, Zentrum
für Experimentelle Medizin,
Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf, Hamburg; ¹Nephrologie/
Rheumatologie und Endokrinologie/
Diabetologie, III. Medizinische Klinik,
Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf, Hamburg; ²Medizinische
Systembiologie. ZMNH, Universitäts-
klinikum Hamburg-Eppendorf,
Hamburg

Objective: In contrast to the significance of autophagy in diabetic nephropathy (DN), little is known about the involvement of the ubiquitin-proteasome system (UPS). Therefore, this study aims to characterise the changes in compartment-specific proteasome levels and activity in the development of type-2 DN using BTBR *ob/ob* mice and to assess the efficiency of Empagliflozin (EMPA) treatment in reverting underlying proteasome alterations.

Method: Kidney tissue, isolated glomeruli, urine and sera from BTBR *ob/ob* and control mice were collected. Transcript and protein levels of proteasome subunits were assessed *via* scRNAseq and Western blot analysis. Proteasome composition and activity were quantified *via* in-gel activity assays and activity-based probes targeting the proteolytic subunits. Immunohistochemical analyses in mice and patient biopsies with DN were used to localize proteasome alterations to renal cell-types. The effect of EMPA treatment (6-week treatment from 15 weeks of age) on proteasome functionality in BTBR *ob/ob* mice was assessed.

Results: A with clinical disease progression exacerbating decrease in proteasome subunit expression was present in diabetic kidneys, both for subunits of the regulatory caps and of the 20S core particle. This downregulation impacted kidney proteasome functionality at multiple levels. 26S proteasomes were lost, shifting protein degradation towards 20S proteasomes, which favour ubiquitin- and ATP-independent degradation. Further, the proteolytic activity of individual 20S proteasomes was impaired in progressive disease, suggesting alteration of proteasome functionality at the molecular level. In line, exposure of purified 20S proteasomes to high glucose decreased proteolytic activity. Contrasting whole kidney tissue, an early proteasome switch towards the immunoproteasome was observed in isolated glomeruli, which is thought to relieve proteostatic stress through a higher proteolytic activity. In humans and mice, the proteasome switch was strongest in glomerular endothelial cells followed by podocytes, but did not relate to an enhanced proteasome activity. Persistent high levels of 20S proteasomes were present in sera of BTBR *ob/ob* mice, which were normalized by EMPA treatment.

Conclusion: Compartment-specific proteasome alterations are present in type 2 DN, mostly relating to loss of ubiquitin- and ATP-dependent degradation in tubular cells and a proteasome switch in glomerular cells. High glucose directly impairs 20S proteasome functionality, which correlates to albuminuria, indicating that proteasome impairment plays a major part in the pathogenesis of DN.

Experimentelle Nephrologie 1

P073

ROS-Scavenging blockiert glukosebedingte oxidative Peritonealzellschäden in vitro

T. Oberacker; S. Schrickler¹;
M. Schanz¹; M. Ketteler¹; J. Latus¹
Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut
für Klinische Pharmakologie, Robert-
Bosch-Krankenhaus, Stuttgart;
¹ Abteilung für Allgemeine Innere
Medizin und Nephrologie, Robert-
Bosch-Krankenhaus, Stuttgart

Hintergrund: Die Peritonealdialyse (PD) ist eine Form der chronischen Nierenersatztherapie, bei der die Peritonealmembran (PM) als Dialysemembran fungiert. Durch ständige Exposition der PM gegenüber glukosebasierten PD-Flüssigkeiten ist die Langzeit-PD durch strukturelle Veränderungen limitiert. Insbesondere die Peritonealfibrose führt zur Abnahme der Dialysequalität und dann zum (Ultrafiltrations-)Versagen der PM. Es wurde gezeigt, dass glukosebasierte PDFs oxidative DNA-Schäden in der PM aufgrund einer verminderten Thioredoxin (TRX)-Aktivität induzieren. Ziel dieser Studie war es, medikamentöse Behandlungen zur Abschwächung von oxidativem Stress und oxidativen DNA-Schäden aufgrund der glukoseabhängigen Induktion der TXNIP-Expression zu untersuchen.

Methode: Die Mesotheliom-Zelllinie (NCI-H28) wurde mit hochzuckerhaltigem Medium (1,5 %, 2,3 % und 4,25 % Glukose) im Vergleich zu Kontrollmedien behandelt. mRNA-Expression von TXNIP, TRX und weiteren

Redox-Genen wie Superoxiddismutasen (SODs) oder Katalase wurde mittels qPCR untersucht. Da TRX durch TXNIP negativ reguliert wird, wurde die TRX-Aktivität in Zelllysaten untersucht. Die ROS-Produktion wurde mit einem Biolumineszenz-Assay und Immunfluoreszenz analysiert. Der Gehalt an oxidativer DNA-Schädigung wurde mittels Immunfluoreszenz ermittelt. Darüber hinaus existieren erste Analysen an primären peritonealen Mesothelzellen.

Ergebnisse: Während die TXNIP-Expression (1,5x) auf mRNA-Ebene hochreguliert wird, ändert sich die Expression von TRX, SODs und Katalase nicht. Trotzdem verringert sich die TRX-Aktivität bei Glukose-Stimulation um etwa 20 % im Vergleich zur Kontrolle. Diese Ergebnisse stimmen mit den zuvor veröffentlichten Daten aus menschlichen Peritonealbiopsien überein. Darüber hinaus konnten ein dosisabhängiger Anstieg der ROS-Produktion und eine Zunahme an oxidativen DNA-Schäden aufgezeigt werden. Die ROS-Produktion und die oxidative DNA-Schädigung konnten jedoch durch Prä-Inkubation mit dem ROS-Fänger N-Acetylcystein (NAC) verhindert werden.

Zusammenfassung: Es wurde gezeigt, dass die ROS-Produktion und oxidative DNA-Schäden, welche durch die Glukose-induzierte TXNIP-Expression verursacht werden, durch ROS-Fänger verringert werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass weitere antioxidative Substanzen potenzielle Arzneimittel sein könnten, die auch in der klinischen Praxis zur Behandlung von Parkinson-Patienten eingesetzt werden könnten.

Experimentelle Nephrologie 1

P074

Knockout von P2Y2R hemmt das Zystenwachstum in einem ADPKD Mausmodell

A. Kraus; K. Skoczynski; M. Schiffer; B. Buchholz

Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Hintergrund: Die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist charakterisiert durch ein kontinuierliches Zystenwachstum. Hierbei spielt die Flüssigkeitssekretion in das Zystenlumen eine wesentliche Rolle. Wir konnten zeigen, dass hierbei eine ATP- & Ca²⁺-abhängige Chloridsekretion durch den Chloridkanal TMEM16A wesentlich zum Zystenwachstum beiträgt. Bislang war der Mechanismus, der zur Aktivierung von TMEM16A führt unbekannt. Unsere Vordaten legten nahe, dass eine ATP-abhängige Stimulation des purinergen Rezeptors P2Y2R hierfür verantwortlich sein könnte. Deshalb untersuchten wir in einem ADPKD Mausmodell den Einfluss von P2y2r auf das Zystenwachstum.

Methode: Unter Zuhilfenahme des bei uns etablierten *KspCreER^{T2};Pkd1^{lox/lox}*-Mausmodells konnten wir eine Doppel Knockout-Linie mit *P2y2r^{-/-}* generieren (*KspCreER^{T2};Pkd1^{lox/lox};P2y2r^{-/-}*). Der Knockout von Pkd1 wurde an Tag 20–22 induziert und die Organe nach 10 Wochen histologisch und immunhistochemisch aufgearbeitet sowie das Nierengewicht-Körpergewicht-Verhältnis bestimmt. Zudem wurden sowohl die Einfach- als auch

Doppelknockout-Mäuse mittels eines PHD-Inhibitors (ICA), zur Stabilisierung von HIF-1 α behandelt. Darüber hinaus wurden Pkd1-defiziente Mäuse mit dem unselektiven P2-Rezeptorantagonisten Suramin behandelt.

Ergebnisse: Die Deletion von P2Y2R reduzierte das Zystenwachstum im Pkd1-Knockout-Mausmodell signifikant. Dies korrelierte mit einer verringerten Proliferationsrate (ki-67), Makrophageninfiltration (F4/80) sowie Fibrose (Sirius Rot Färbung) bei der Doppel Knockout-Linie. Die Induktion von HIF-1 α durch ICA führte wie vorbeschrieben zu einer massiven Steigerung des zystischen Phänotyps, der durch KO des HIF-1 α Zielgens P2y2r signifikant abgemildert, aber nicht vollständig verhindert werden konnte. Suramin führte ebenfalls zu einem geringeren Zystenwachstum, der Effekt lag dabei unter dem des P2y2r-KO.

Zusammenfassung: Der purinerge Rezeptor P2Y2 trägt wesentlich zum Zystenwachstum in einem PKD1 orthologen Mausmodell bei. Die HIF-abhängige Induktion des Zystenwachstums ist hierbei teilweise, aber nicht ausschließlich über P2Y2R vermittelt. Die Reduktion des Zystenwachstums durch Suramin zeigt, dass die Entwicklung eines selektiven und gleichzeitig potenten Antagonisten von P2Y2R eine sinnvolle Strategie zur Therapie der ADPKD darstellen könnte.

Experimentelle Nephrologie 1

P075

Analysis of Pkd1 gene function in a 3D tubuloid assay

L. Westermann; K. Rhein; J. Jahn; F. Schöler; M. Niedermoser; N. Moser;

E. Seidl; S. Seyed Tarrab; T. Busch;
B. Neubauer; M. Köttgen
Medizinische Klinik IV, Abteilung
Nephrologie, Universitätsklinikum,
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg,
Freiburg

Objective: Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common monogenic disease with a potential lethal outcome. Most patients develop end-stage renal disease during their lifetime and there is no effective treatment. The majority of ADPKD patients (85%) harbors mutations in *PKD1*. Modelling *PKD1* gene function in animals has expanded our knowledge about ADPKD. However, animal studies are time consuming and provide limited insights into molecular function. The establishment of a cellular readout for *PKD1* gene function mimicking impaired tubular morphogenesis observed in ADPKD could help to overcome these roadblocks. **Method:** Wildtype mIMCD-3 cells were seeded in a Matrigel-collagen-scaffold in the presence of hepatocyte growth factor (HGF) in 8-well chamber slides. Cells were incubated for 7 days. Within 7 days cells organized to complex structures (tubules and spheroids, respectively). Structures were imaged with a confocal microscope. Data analysis was performed by training and using a neural network (U-net). Automated segmentation provided unbiased and rapid quantification of structural morphogenesis, e. g. tubule ratio (tubules/tubules + spheroids) and tubule area. To allow for high-throughput, the protocol was modified to induce and image complex structures in 96-well plates.

Results: Automated segmentation revealed a mean tubule area of $4913 \mu\text{m}^2$. In contrast, two isogenic *Pkd1* knockout (KO) clones showed predominantly spheroids and significantly smaller tubules compared to the wildtype control (mean tubule area of 2152 and $2830 \mu\text{m}^2$, respectively; $p < 0.0001$). Structural differences between wildtype and *Pkd1* KO clones were also demonstrated in a multiwell format (96-well plates). To validate these findings, inducible *Pkd1* knockdown mIMCD-3 cell lines were generated. Induction with $0.1 \mu\text{g/mL}$ doxycycline led to impaired tubulogenesis with significantly decreased tubule area compared to doxycycline negative samples, corroborating the finding of an impaired tubulogenesis in this 3D tubuloid assay. **Conclusion:** In appropriate extracellular matrix, mIMCD-3 cells develop into complex structures with key features of kidney tubules. Moreover, this assay is able to interrogate *Pkd1* gene function. *Pkd1* KO cells develop significantly smaller tubules compared to wildtype cells. The molecular mechanisms for impaired tubule formation in *Pkd1* KO cells will be determined and may reveal novel insights to *Pkd1* gene function. Furthermore, the establishment of a workflow for automated segmentation enables us to generate and analyze large data sets with high-throughput.

Experimentelle Nephrologie 1

P076

Collagen VIII as a modulator of sex-dependent effects of ageing on the kidney

N. D. N. Vo; A. Berndt¹; G. B. Wolf²;
I. Löffler²

Nephrologisches Forschungslabor, Klinik für Innere Medizin III, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena; ¹ Pathologie, Institut für Rechtsmedizin, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena; ² Abteilung für Nephrologie, Klinik für Innere Medizin III, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena

Objective: Die Datenlage zu Geschlechtsunterschieden bei Nierenpathologien ist kontrovers. Bei der diabetischen Nephropathie fanden wir heraus, dass die Schwere der Nierenschäden mit der renalen Expression des nicht-fibrillären Kollagen VIII (Col8) assoziiert ist. Hohe bzw. niedrige Col8-Expressionen in beiden Geschlechtern wirken sich unterschiedlich (schädlich oder protektiv) auf die Nierenpathologie aus. Da in der alternden Niere ähnliche Mechanismen (z. B. Fibrosierung) wie in der diabetischen Niere stattfinden, stellte sich die Frage, ob die Col8-Expression auch im Alter eine kritische Variable darstellt. Deshalb soll im Mausmodell untersucht werden, ob die Col8-Ketten (Col8A1 und Col8A2) alters- und/oder geschlechtsabhängig reguliert werden und ob der Col8-Genotyp den geschlechtsabhängigen Effekt des Alters auf die Niere beeinflusst. **Method:** Mittels RT-PCR wurde die renale mRNA-Expression von Col8A1/A2 in männlichen und weiblichen Wildtypen aus 5 Altersgruppen (je $n = 5-9$) bestimmt. Signifikante Unterschiede wurden mittels multispektraler Immunfluoreszenz (mIF) an Nierenschnitten auf Proteinebene bestätigt. Mögliche Col8-abhängige Geschlechtsunterschiede bei altersinduzierten Nierenpathologien wurde an männlichen und weiblichen Wildtyp- und Col8-Knockout-Mäusen untersucht,

die in jung (<20 Wochen) und alt (>70 Wochen) eingeteilt wurden (n=5–10). Mittels Histochemie, IHC und mIF wurde die renale Schädigung (z. B. NGAL), Inflammation (z. B. Immunzellinfiltration) und Fibrose (z. B. CTGF) beurteilt.

Results: Col8 wird in der Mausniere sowohl geschlechts- als auch altersabhängig reguliert. Bei Weibchen wurde besonders in den prämenopausalen Gruppen eine stärkere renale Col8-Expression als bei Männchen entsprechenden Alters nachgewiesen. Im männlichen Geschlecht konnte jedoch eine signifikante Steigerung übers Alter festgestellt werden. Die Col8-Expression in den ältesten Weibchen scheint tendenziell geringer zu sein als in den gleichalten Männchen. Gleichzeitig wiesen die postmenopausalen Weibchen weniger Nierenfibrose als die postandropausalen Männchen auf. Im Col8-Knockout konnte der renoprotektive Effekt des weiblichen Geschlechts nicht mehr beobachtet werden. Unsere vorläufigen Daten zur Inflammation und Nierenschädigung deuten darauf hin, dass sich hier ebenfalls Col8-abhängige Geschlechtsunterschiede im Alter zeigen.

Conclusion: Col8 scheint in Abhängigkeit von den Sexualhormonen bei der altersinduzierten Nierenpathologie eine Rolle zu spielen. Detailliertere Untersuchungen sind nötig, um die zugrundeliegenden Pathomechanismen zur Wirkung von Col8 in der alternden Niere zu verstehen.

Experimentelle Nephrologie 1

P077

Physiologische und pathophysiologische Einflüsse auf die renale MORG1-Expression im Mausmodell

L. Mizko; A. Berndt¹; G. B. Wolf; I. Löffler

Abteilung für Nephrologie, Klinik für Innere Medizin III, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena; ¹Pathologie, Institut für Rechtsmedizin, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena

Hintergrund: Das Gerüstprotein MORG1 (*MAPK organizer 1*) ist Bindungspartner im HIF- und im Erk-Signalweg, aber auch an der apikobasalen Polarität von Epithel- und Endothelzellen beteiligt. Frühere Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe haben ergeben, dass MORG1 eine Rolle bei Hypoxie/Ischämie-, Diabetes- sowie Alterns-induzierten Nierenschädigungen spielt. Bisher ist noch nicht abschließend geklärt, wie sich der Diabetes mellitus (DM) oder das Alter auf die MORG1-Expression auswirken und ob es hierbei Geschlechtsunterschiede gibt.

Methode: Für die Alternsuntersuchungen wurden männliche und weibliche Wildtyp-Mäuse in 5 Altersgruppen (jung, jung-mittelalt, mittelalt, mittelalt-alt, alt) eingeteilt (n=5–9/Gruppe). Für die Untersuchungen zum Typ 2 DM wurden diabetische Tiere des *db/db*-Modells (mittelalt, beide Geschlechter, n=10–15/Gruppe) einbezogen. In einem *in vitro*-Ansatz wurden Maustubuluszellen (MTC) mit 30 mM D- bzw. L-Glukose für unterschiedliche Zeitpunkte stimuliert. Mittels RT-PCR wurde die renale mRNA-Expression von

MORG1 bestimmt und signifikante Unterschiede mittels multispektraler Immunfluoreszenz (mIF) an Nierenschnitten (*in vivo*-Ansätze) oder Western Blot (*in vitro*-Ansatz) auf Proteinebene bestätigt. **Ergebnisse:** Wir fanden in männlichen Tieren eine kurvenförmige Steigerung von renalem MORG1 von jung zu alt mit einem Peak in der mittelalten Gruppe. Die mittelalten diabetischen Männchen wiesen dagegen eine Senkung im Vergleich zu den gesunden Gleichaltrigen auf. Bei Weibchen fanden wir im prämenopausalen Alter im Vergleich zu den Jungtieren eine starke Senkung der MORG1-Expression, die im postmenopausalen Alter über das Niveau der gleichalten männlichen Tiere anstieg. Der Einfluss des T2DM auf MORG1 beim weiblichen Geschlecht ist aktuell noch unklar. Ebenso stehen die Ergebnisse zu den *in vitro*-Analysen noch aus.

Zusammenfassung: Unsere vorläufigen Daten lassen darauf schließen, dass MORG1 in beiden Geschlechtern testosteronabhängig gesteigert und estradiol-abhängig gesenkt wird. Inwieweit die hyperglykämischen Bedingungen hierauf einen weiteren Einfluss haben, ist Gegenstand derzeitiger Untersuchungen.

Experimentelle Nephrologie 1

P078

PHD inhibition impedes monocyte recruitment in inflammatory chronic kidney disease and protects kidney function in a Nur77 dependent manner

M. Schauer; V. Schatz¹; M. Schiffer; J. Jantsch²; C. Willam; G. Schley
Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinikum,

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ¹Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Universität Regensburg, Regensburg; ²Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universitätsklinikum Köln, Köln

Objective: Progressing kidney inflammation culminates in chronic kidney disease. Hallmarks of progressing inflammation are an influx of immune cells into the kidney and declining kidney function. Treatment with prolyl hydroxylase domain enzyme (PHD) inhibitors that stabilise Hypoxia Inducible Factors (HIF) can improve the general outcome, yet the mechanism of PHDi-mediated nephroprotection is not fully understood.

Method: Adenine nephropathy (AdNP) as an experimental model of crystal-induced chronic nephropathy was induced in mice by an adenine-rich diet. Kidney function and kidney damage were assessed by serum biochemistry and kidney histopathology. Flow cytometry was used to quantify mononuclear phagocytes (MNP) in the kidney and blood. CD-11b^{hi}; F4/80^{lo} macrophages (MΦ) and Ly6C⁺ monocytes in the kidney were analysed. Protein and RNA were extracted from tissue for Western blot and qPCR analysis. In vitro migration assays and ELISA were utilised to investigate the effect of PHDi on cytokine expression and cellular mobility. Immunofluorescence imaging was used to illustrate protein expression in bone marrow-derived macrophages.

Results: Treatment with PHDi improved kidney function and ameliorated kidney inflammation.

MNPs were reduced in blood and the kidney. The chemokine Ccl2, which plays a key role in MNP recruitment, was reduced by PHDi in vitro and in AdNP. Deficiency of the corresponding receptor Ccr2 reduced MNP infiltration in kidneys with AdNP but was dispensable for PHDi-mediated nephroprotection. Since the transcription factor Nur77 is involved in the regulation of patrolling MNP and may present an alternative pathway to induce immunological tolerance, we investigated role of Nur77 in AdNP and PHD-mediated nephroprotection. Indeed Nur77 expression was reduced in AdNP kidneys. PHDi treatment restored Nur77 expression during AdNP. Accordingly, mice lacking functional Nur77 were not protected from AdNP by PHDi treatment.

Conclusion: Our results illustrate a protective effect of PHDi treatment in AdNP. Whereas the CCL2/CCR2-axis did not contribute to PHDi-mediated nephroprotection, the transcription factor Nur77 was required for attenuating kidney dysfunction by PHDi in AdNP.

Experimentelle Nephrologie 1

P079

Optimierung von polyklonalen Antikörpern gegen die Beta-Untereinheit des epithelialen Natriumkanals ENaC

M. Wörn; M. Z. Kalo; H. Kalbacher¹; F. Artunc

Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum, Medizinische Klinik IV, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen;

¹Interfakultäres Institut für Biochemie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

Hintergrund: Polyklonale Antikörper (AK) gegen die Beta-Untereinheit des epithelialen Natriumkanals ENaC (b-ENaC) werden gewöhnlich in Kaninchen generiert, die mit einer C-terminalen Sequenz bestehend aus den Aminosäuren (AS) 617–638 immunisiert werden. So hergestellte kommerziell erhältliche polyklonale AK zeigen jedoch unspezifische Kreuzreaktionen. Bislang ist nicht bekannt, ob sich die Spezifität durch Aufreinigung mit einer verkürzten immunogenen Sequenz verbessern lässt.

Methode: Es wurden polyklonale AK gegen die b-ENaC-Sequenz NYDSLRLQPLDTMESDS-EVEAI (AS 617–638) in Kaninchen generiert (Proteogenix, FR) und nach Affinitätschromatographischer Aufreinigung geliefert. Diese AK wurden im ELISA auf die Reaktivität gegen Peptide untersucht, die um jeweils 3 AS von C- bzw. N-terminaler Seite verkürzt waren. Die AK wurden dann gegen das optimal verkürzte Peptid erneut aufgereinigt. Die Validierung erfolgte mit Nieren von Wildtypmäusen und Mäusen mit Trunkierung des C-Terminus von b-ENaC (sog. Liddle-Mutation) sowie Kontrolle der AK-Spezifität durch blockierende Vorinkubation mit dem Ausgangs-peptid. In der Western Blot (WB)-Analyse von Nierenlysaten wurde die b-ENaC-AK-Bindung mit fluoreszierenden Sekundär-AK detektiert (IRDye® 800CW, Li-Cor), in der Immunhistochemie (IHC) von Formalin-fixierten und Paraffin-eingebetteten Schnitten erfolgte die Detektion im Komplex mit biotinylierten Sekundär-AK und Streptavidin-HRP mittels DAB-Farbstoff-Umsetzung. **Ergebnisse:** Die kommerziell generierten polyklonalen AK zeigten

unspezifische Kreuzreaktionen im WB mit unspezifischen Hintergrund-Banden v. a. bei 70–80 kDa neben der spezifischen 90 kDa-Bande und in der IHC durch ein hohes Hintergrund-Signal, auch neben der erwarteten Expression im distalen Tubulus. Die Reaktivität auf das immunogene Peptid nahm im ELISA mit Verkürzung der C-terminalen AS-Sequenz nur wenig ab und ließ vermuten, dass das Epitop die N-terminale Sequenz mit NYDSLRLQPLDTM (AS 617–629) umfasst. Nach Aufreinigung der Antikörper mit dieser Sequenz zeigte sich eine deutlich verbesserte Spezifität im WB und in der IHC, da die unspezifischen WB-Banden bzw. das IHC-Hintergrundsignal verschwanden. Dieses spezifische b-ENaC-Signal zeigte sich nicht bei Maus-Nieren mit der Liddle-Mutation und nicht bei Inkubationen mit dem Blocking-Peptid.

Zusammenfassung: Eine Aufreinigung von polyklonalen AK gegen b-ENaC mit einem auf das AK-Epitop verkürzten Peptid erbrachte eine deutliche Verbesserung der Spezifität. Die identifizierte Sequenz könnte somit direkt für die Generierung neuer hoch-spezifischer AK in Kaninchen herangezogen werden.

Experimentelle Nephrologie 1

P080

Atypical chemokine receptor 4 is expressed in glomerular parietal epithelial cells and mitigates the severity of experimental glomerulonephritis

K. Artinger; S. Russo¹; J. Gutjahr¹; E. Hub¹; M. Samus¹; A. H. Kirsch; S. Nadkarni¹; P. Eller²; A. R. Rosenkranz; K. Eller; A. Rot¹

Klinische Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz/A; ¹Department of Biochemical Pharmacology, William Harvey Research Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London/UK; ²Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz/A

Objective: In addition to GPCRs, chemokines importantly interact with atypical chemokine receptors (ACKRs). ACKR4 is prominently expressed in the primary and secondary lymphoid organs, thymus, bone marrow, lymph nodes and spleen where it regulates distinct cell migratory steps driven by its cognate ligands. Currently it is not entirely clear how chemokine scavenging by ACKR4 in these organs might affect their pathophysiology. Here we investigated the expression of ACKR4 in murine kidney and assessed its contribution to nephrotoxic serum nephritis (NTSN), an experimental murine model of immune complex glomerulonephritis.

Method: The expression of renal ACKR4 was evaluated in healthy ACKR4-eGFP reporter mice as well as after the induction of NTSN. To investigate the contribution of ACKR4 to NTSN, ACKR4-deficient mice and WT controls were subjected to NTSN and the parameters of immunopathogenesis and the ensuing kidney disease were evaluated at 7 and 14 days after the immunization.

Results: Multicolour immunofluorescence confocal microscopy

revealed that ACKR4 is expressed in the kidney exclusively in the glomeruli by a discrete subset of parietal epithelial cells localising adjacently to the vascular glomerular pole. In mice with NTSN, the overall proportion of ACKR4-expressing cells in glomeruli at the vascular pole did not change as compared to healthy mice, however ACKR4+ cells were not detected in glomeruli corresponding with the increased abundance of alpha-SMA, a marker of renal fibrosis. The ACKR4-deficient mice showed delayed antibody response following immunisation and reduced readouts of cellular immunity. However, disease parameters of NTSN were significantly increased in ACKR4-deficient mice as compared to the WT controls. Renin, a hormone secreted by the cells adjacent to ACKR4+ cells in the kidney was significantly increased in serum of nephritic ACKR4^{-/-} mice.

Conclusion: We report for the first time that ACKR4 is expressed in the kidney by a small subpopulation of parietal epithelial cells. Reduced parameters of humoral and cellular immunity in ACKR4-deficient mice contrast with a more severe manifestations of NTSN seen in these mice, suggesting a tissue-specific functional bias of ACKR4 in the kidney that limits the development of NTSN. Furthermore, the immediate proximity of ACKR4-expressing cells to the juxtaglomerular apparatus and the observed increased renin secretion in ACKR4^{-/-} mice suggest a potential contribution of ACKR4 to the regulation of renin-driven pathways, by a yet unclear mechanism.

Experimentelle Nephrologie 1

P081

The anti-fibrotic therapy potential of PDIA3 inhibition

M. Yaronosian; G. H. Dibazi¹;
P. K. Natramilarasu; B. Tampe;
H. Dibazi

Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Göttingen; ¹Institut für Klinische Chemie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Göttingen

Objective: We previously demonstrated that transforming kidney cells increase the expression and secretion of Protein Disulfide Isomerase Family A Member 3 (PDIA3). Moreover, we established that the secreted PDIA3 acts as a key protein in extracellular matrix turnover. Inhibition of PDIA3 may represent a new potential therapeutic pathway in renal fibrosis.

Method: For the *in vivo* investigation of the therapeutic benefit of PDIA3 inhibition on renal fibrosis progression, 12 mice were subjected to unilateral ureteral obstruction (UUO) to generate a renal fibrosis animal model and 6 animals were treated with the PDIA3 inhibitor Loc14 (solved in DMSO) intraperitoneally at an optimal concentration of 15 mg/kg. The other 6 UUO animals were used as controls and subjected to DMSO treatment (10 % v/v DMSO). The treatment was carried out for 10 days after UUO procedure. Histochemistry, Western blot and RT-qPCR were used to evaluate the impact of the treatment on kidney fibrosis.

Results: Analysis of the kidney tissues revealed a significant decrease

in tubular damage and interstitial collagen deposition in Loc14 treated UUO kidneys when compared to controls. Immunofluorescence staining of renal fibrosis marker confirmed a significant reduction in tubular interstitial deposition of collagen-1 revealing the anti-fibrotic effect of Loc14. Moreover, the expression of fibrosis markers in glomerular was significantly decreased in Loc14 treated UUO mice compared to controls. Investigation of the cDNA expression of selective molecular markers of renal fibrosis by RT-qPCR showed that there was a significant down-regulation of *FSP1* and *Col1a1* expressions upon Loc14 treatment.

Conclusion: Inhibition of PDIA3 *in vivo* significantly reduces kidney fibrosis during ongoing renal injury and as such represents a new potential therapeutic pathway.

Experimentelle Nephrologie 1

P082

MORG1 expression is augmented by higher glucose levels in HEK 293 cells

T. Bondeva; S. Reuter¹; R. Mrowka²;
G. B. Wolf

Abteilung für Nephrologie, Klinik für Innere Medizin III, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena; ¹ThIMEDOP – Thüringer Innovationszentrum für Medizintechnik-Lösungen, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena; ²Experimentelle Nephrologie, Klinik für Innere Medizin III, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena

Objective: Recently we have shown that reduced expression of MAPK-organizer 1 (MORG1) in *MORG1^{+/-}* mice improved the renal damage in animal models of

T1- and T2-DM, and systemic hypoxia. To further investigate the regulation of the *MORG1* gene we generated stable clones fusion to Firefly *luciferase* gene in HEK 293 cells using a CRISPR/Cas9 technology. Here we report, that using this system, we depict that high glucose up-regulates *MORG1* expression in HEK 293 cells.

Method: Using a CRISPR/Cas9 method we genomically modified HEK 293 cells and introduced the Firefly *luciferase* gene after the human *MORG1* gene. The stable clones were selected with 10 µg/ml puromycin for 5 passages, followed by 5 µg/ml puromycin for another 5 passages. The *MORG1* expression was monitored by luciferase assays. The cells were treated for 24 h with 5.5-, 10-, 20- and 30 mM D-glucose and the effect of D-glucose was analysed by reporter assays. In parallel, the influence of 5.5- and 30 mM L-glucose on *MORG1* expression was also measured by reporter assays. The results from luciferase assays were verified as well by detection of the *MORG1* expression by real-time PCR and Western blot analyses from non-modified HEK 293 cells.

Results: We recently reported that application of 500 µM 3,4-DHB, a PHDs inhibitor, increased the wild-type h *MORG1* promoter luciferase activity 24 h post treatment in transient transfection studies in HEK 293 cells. Thus, we first analyse the stable clones reporter activity when treated with 500 µM 3,4-DHB. We confirmed our findings from the transient transfection experiments as well in stable clones. Furthermore, as *MORG1^{+/-}* mice showed a milder renal damage in animal models of T1- and T2-DM, we monitor the influence of increased

concentrations of D-glucose on the *MORG1*-luciferase activity. We found that compare with 5.5 mM D-glucose (control), 10-, 20- and 30 mM D-glucose significantly elevated the luciferase activity in stable clones. The exposure of the stable clones to 5.5- and 30 mM L-glucose did not show such an effect. The luciferase results were as well supported from real-time PCR studies performed in non-modified HEK 293 cells. Detection of the *MORG1* protein by Western blot was increased in HEK 293 cells treated with 30 mM D-glucose relative to control.

Conclusion: Our data present that elevated D-glucose levels in stable clones of *MORG1*-fusion to Firefly *luciferase* gene in HEK 293 cells significantly up-regulate the luciferase activity respectively *MORG1* expression. Further studies are needed to understand the mechanisms of high glucose action on *MORG1* expression.

Experimentelle Nephrologie 1

P083

Assessment of hyperfiltration in diabetic obese mice by means of transcutaneous GFR measurements is age-dependent

D. O. Pastene Maldonado; S. Hettler; B. A. Yard; B. K. Krämer
Nephrologie, Endokrinologie, Rheumatologie, V. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim

Objective: Previously we have demonstrated that in obese diabetic BTBR^{ob/ob} mice vasodilation of the afferent glomerular arteriole correlates with glomerular size. This suggests increased intraglomerular pressure and consequently

these mice likely are hyperfiltrating. However, transcutaneous assessment of glomerular filtration rate (tGFR) did not disclose significant differences between 24-week-old diabetic BTBR^{ob/ob} and lean non-diabetic BTBR^{wt/-}. In the present study, we included additional groups of mice in which tGFR as well as plasma FITC-sinistrin clearance were assessed at 12 weeks.

Method: Male 24-week-old obese diabetic (BTBR^{ob/ob}) and lean non-diabetic mice (BTBR^{wt/-}) were studied with respect to glomerular size, vasodilation of the afferent arterioles and FITC-sinistrin half-life ($t_{1/2}$). Physiological parameters (i. e. albuminuria, body weight, glycosuria, urinary sodium excretion and diuresis) were in line with severe diabetes and the presence of diabetic kidney disease. A second cohort of 12-week-old BTBR^{ob/ob} and BTBR^{wt/-} was used to determine simultaneous plasma clearance and tGFR at an earlier time point.

Results: The diameter of the afferent arteriole was significantly larger in 24-week-old diabetic vs. non-diabetic mice ($p=0.0007$) and associated with increased glomerular size ($p=0.0136$). Neither $t_{1/2}$ of FITC-sinistrin nor calculated body weight normalized GFR values were different between the groups at this age. In addition, no correlation was found between glomerular size or diameter of the afferent arteriole and GFR. In contrast to 24-week-old mice, normalized tGFR significantly differed in 12-week-old diabetic vs. non-diabetic mice ($p=0.0069$). This was in line with plasma clearance ($p=0.0140$), and $t_{1/2}$ of FITC-sinistrin (plasma $t_{1/2}$ $p=0.0004$, transcutaneous $t_{1/2}$ $p=0.0081$).

Conclusion: Our data indicate that hyperfiltration can be detected in diabetic obese mice by tGFR provided that it is performed early in the course of disease. In keeping with the findings that no difference in tGFR was found at 24 weeks despite morphological parameters that indicate hyperfiltration, our data might be explained by progressive loss of functional nephrons later in the disease. Accordingly, this will reduce total glomerular filtration while increased glomerular pressure and dilation of the afferent glomerular arterioles (and presumably single nephron glomerular hyperfiltration) remain constant.

Experimentelle Nephrologie 1

P084

The treatment with the macrocyclic lactone Oxacyclododecindione reduces renal fibrosis after ischemia/reperfusion

S. Saurin; M. Meineck¹; T. Möckel¹; T. Opatz²; G. Erkel³; A. Pautz⁴;
J. Weinmann-Menke
Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz;
¹Nephrologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz;
²Department Chemie, Johannes Gutenberg Universität Mainz, Mainz;
³Technische Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern; ⁴Institut für Pharmakologie, Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg Universität Mainz, Mainz

Objective: Renal Fibrosis is the most serious consequence of acute and chronic kidney disease (CKD). Fibrosis is characterized by inflammation and deposition of extracellular

matrix (ECM) through activation of myofibroblast. To date, they are a very limited number of therapeutic options that can slow fibrosis. A drug that reduce inflammation and ECM deposition could be an interesting therapeutic option.

Method: We tested whether the natural product Oxacyclododecindione (OXA) had an anti-fibrotic effect *in vivo* in an ischemia reperfusion (I/R) model in C57BL/6 mice. Here, the compound was administered immediately after injury or after the manifestation of fibrosis. Also the effect from OXA and a synthetic derivate was tested under inflammatory conditions *in vitro* in primary human renal tubule epithelial cells (TEC) and under fibrotic conditions in HK2 cell line. This was evaluated by mRNA expression and immunohistochemistry.

Results: Treatment with OXA reduced myofibroblast marker proteins, renal damage, immune cell infiltration as well as collagen expression and deposition *in vivo*. The positive properties could also be observed when OXA was administered after the manifestation of fibrosis, which is close to the treatment in clinical situation. *In vitro* experiments shown similar anti-inflammatory properties of OXA and the derivate in primary human TEC by reduced mRNA expression of pro-inflammatory mediators. OXA treatment also reduced fibrotic mediators in the TEC-cell line HK2 under fibrotic conditions.

Conclusion: The combination of the anti-inflammatory and anti-fibrotic effects make OXA to an interesting candidate for a new therapeutic option in the treatment of fibrosis. Before that, open questions such as possible side effects still need to be investigated.

Experimentelle Nephrologie 1

P085

Persistente endotheliale Dysfunktion im post-COVID-19 Syndrom und ihre Zusammenhänge mit der Schwere der Symptome und chronischer Entzündung.

T. Kuchler; R. Günther; A. Ribeiro¹; R. I. Hausinger; L. Streese²; A. Wöhlml³; V. Kesseler³; J. Negele³; T. Assali; J. Carbajo-Lozoya; M. Lech¹; K. Adorjan⁴; H. C. Stubbe⁵; H. Hanssen⁶; K. Kotliar⁷; B. Haller; U. Heemann; C. Schmaderer
II. Medizinische Klinik, Nephrologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München;
¹Nephrologisches Zentrum, Medizinische Poliklinik Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München, München; ²Faculty of Health Care, Hochschule Niederrhein, Krefeld; ³Nephrologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München; ⁴Psychiatrie und Psychotherapie, Innenstadt Klinikum, Ludwig-Maximilians-Universität München, München; ⁵Medizinische Klinik und Poliklinik II, Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München, München; ⁶Bereich Sport- und Bewegungsmedizin, Department Sport, Bewegung und Gesundheit, Universität Basel, Basel/CH; ⁷Fachbereich 9 – Medizintechnik und Technomathematik, Fachhochschule Aachen, Jülich

Hintergrund: Das post-COVID-19 Syndrom (PCS) ist eine Erkrankung, die mit lang anhaltenden Symptomen wie Fatigue, Brustschmerzen, Palpitationen und kognitiven Beeinträchtigungen einhergeht und einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten hat. Das Verständnis der

Pathophysiologie des PCS hat eine hohe Priorität im öffentlichen Gesundheitswesen, da die Diagnosestellung und Behandlung für Ärzte nach wie vor eine Herausforderung darstellen. Aufgrund möglicher Autoantikörper wurde die Anwendung von Plasmapherese- und Immunadsorptionsverfahren als potenzielle Therapieoptionen diskutiert. Um ein besseres Verständnis der Erkrankung zu erhalten, zielt die „All Eyes on PCS“ Studie darauf ab, eine umfassende Charakterisierung der retinalen Mikrozirkulation als Surrogat für die endotheliale Dysfunktion vorzunehmen.

Methode: In dieser prospektiven Kohortenstudie haben wir mittels Retinaler Gefäßanalyse (RVA) die retinale Mikrozirkulation bei einer Kohorte von PCS-Patienten (n = 41) analysiert und sie mit einer alters- und geschlechtsgemachten gesunden Kohorte verglichen (n = 41, ausgewählt aus einer Gesamtzahl von n = 204).

Ergebnisse: PCS-Patienten zeigten eine anhaltende endotheliale Dysfunktion, was sich in signifikant niedrigeren Werten der venösen Flicker-induzierten Dilatation (vmax; 3,42 % ± 1,77 % vs. 4,64 % ± 2,59 %; p = 0,02), engere retinale Arteriolen (CRAE; 178,1 [167,5 – 190,2] vs. 189,1 [179,4 – 197,2], p = 0,01) und einer niedrigeren arteriolar-venösen Ratio (AVR; 0,84 [0,8 – 0,9] vs. 0,88 [0,8 – 0,9], p = 0,007) zeigte. Durch die Kombination von AVR und vmax konnten die vorhergesagten Werte die Gruppen gut voneinander unterscheiden (Area under the curve: 0,75). Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen höheren PCS-Schweregradwerten und einer niedrigeren AVR festgestellt (R = -0,37, p = 0,017). Die

Assoziation zwischen mikrovaskulären Veränderungen und dem Schweregrad des PCS wurde bei Patienten verstärkt beobachtet, die erhöhte entzündliche Parameter aufwiesen. **Zusammenfassung:** Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine anhaltende endotheliale Dysfunktion ein charakteristisches Merkmal des PCS ist und dass Störungen der Mikrozirkulation möglicherweise die anhaltenden Symptome bei den Patienten erklären können. Eine persistierende chronische Entzündung könnte die Ursachen der lang anhaltenden Störungen der Mikrozirkulation sein. Im Hinblick auf mögliche Therapien für das PCS könnten RVA-Parameter als klinische Biomarker zur Diagnosestellung und zum Monitoring des Verlaufs verwendet werden.

Experimentelle Nephrologie 1

P086

Ketogenic Diet Mitigates Renal Fibrosis and Partially Preserves Kidney Function in Nephrotoxic Serum Nephritis

K. Klötzer; M. Schuller; M. Krall; K. Artinger; A. Mooslechner; C. Schabbüttl; T. Madl¹; P. Eller²; A. R. Rosenkranz; K. Eller
Klinische Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz/A; ¹Gottfried Schatz Research Center for Cell Signaling, Metabolism and Aging, Lehrstuhl für Molekularbiologie und Biochemie, Medizinische Universität Graz, Graz/A; ²Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz/A

Objective: A ketogenic diet (KD) has garnered medical interest

due to its potential health benefits in various diseases including a significant regulatory impact on inflammatory processes. Our study examined the effects of a KD on an experimental mouse model of immune-complex-mediated glomerulonephritis (GN). **Method:** Male C57BL/6 mice were put on a KD or continued with standard chow (SC) three days after the induction of nephrotoxic serum nephritis (NTS). Mice were observed for 21 days post-induction. Key parameters like the albumin-to-creatinine ratio (ACR) in spot urine and kidney histology were evaluated. Further, we transitioned mice back to SC on day 21 and observed them for an additional 5 weeks. During this period, kidney function was monitored using transdermal glomerular filtration rate measurement devices. Kidney fibrosis was assessed using Sirius Red staining. To thoroughly examine the molecular mechanisms associated with a ketogenic diet, we employed a multifaceted approach incorporating comprehensive immunophenotyping of blood and lymphatic tissues via flow cytometry and immunohistochemistry, renal NMR spectroscopy (metabolomics), and renal bulk RNA-sequencing. **Results:** KD significantly reduced levels of albuminuria. We noticed fewer crescents and lower PAS scores, indicating an improved glomerular phenotype in the KD group, but a trend toward increased tubular injury associated with tubular fat deposition. Mice switched back to SC after the initial KD phase demonstrated a reduction in kidney fibrosis and preserved kidney function with regression of the tubular fat deposits. KD

mice showed major systemic immunological and metabolic adaptations like a reduction in blood leukocyte numbers and an increase in the concentration of renal ketone bodies. We further observed an increase of renal neutrophil infiltrates but changes in bulk inflammatory signatures including a decrease in *Mpo* expression. Notably, transcriptomics analysis revealed a decrease in extracellular matrix production. **Conclusion:** A therapeutic KD was protective in a mouse model of GN, leading to a reduction in albuminuria, preserved kidney function, and reduced renal fibrosis. The KD treatment might be related to high fat-associated side effects including reversible tubular fat deposits. These findings were associated with significant immunological and metabolic changes as well as a reduction in extracellular matrix production. Further research is needed to fully understand these protective mechanisms and to evaluate the translational potential of a KD for human GN patients.

Experimentelle Nephrologie 1

P088

Association of a new variant of complement regulator FHR2 with C3 glomerulopathy

L. Perie; S. Afonso; A. Hartmann; N. Papac-Milicevic¹; C. J. Binder¹; C. Skerka; P. F. Zipfel
Abteilung Infektionsbiologie, Hans-Knöll-Institut, Leibniz Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e. V., Jena; ¹Department of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Vienna/A

Objective: C3 glomerulopathy (C3G) is caused by a

dysregulation of the complement system leading to C3 deposition and formation of glomerular deposits. Several C3G patients harbor mutations or copy number variations in the human Factor H (FH) and/or Factor H-Related (FHRs) genes. Therefore, FH and FHRs are emerging immune targets for inhibition of the complement cascade, as well as markers to monitor patients on complement regulatory drugs to test their efficiency. Here, we focused our study on FHR2, known to inhibit *in vitro* formation of the terminal complement complex.

Method: We identified new variants for the *FHR2* gene in a cohort of C3G patients and performed detailed functional studies on the novel variant FHR2_{L46}, which has the Pro at position 46 replaced by Leu. Patients with FHR2_{L46} variant presented increased FHR2 plasma level, as compared to controls and displayed FHR2 deposits in glomeruli. We generated a recombinant FHR2_{L46} mutant protein to gain insight into the effect of this novel FHR2 variant on complement regulation.

Results: As the amino acid exchange occurred in the first short consensus repeat (SCR1), we first tested if the Leu at position 46 altered FHR2 homodimerization and heterodimerization of FHR2 with FHR1 and FHR5. We observed that FHR2_{L46} binds significantly less to FHR2 and FHR1 but more to FHR5. Furthermore, FHR2_{46L} acquired the capacity to bind to cell surfaces by interacting with glycosaminoglycans heparin and malondialdehyde (MDA)-modified amino group (MAA) epitopes. FHR2_{L46} also bound substantially more to necrotic cells compared

to wild-type FHR2 (FHR2_{WT}). In contrast, no difference was observed between FHR2_{46L} and FHR2 WT binding to C3 and C5.

Conclusion: Taken together, the present study identified a novel FHR2_{L46} variant in a C3G patient and suggests that the FHR2_{L46} mutant forms stable oligomers with FHR5 and enhances complement activation.

Experimentelle Nephrologie 1

P089

Protektives Potential des Erythropoietin-Analogs Continuous Erythropoietin Receptor Activator (CERA) bei diabetes-induzierten Nierenschädigungen

A. Wastl; A. Lübke; A. Berndt¹; G. B. Wolf; I. Löffler

Abteilung für Nephrologie, Klinik für Innere Medizin III, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena; ¹ Pathologie, Institut für Rechtsmedizin, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena

Hintergrund: Es ist noch nicht geklärt, ob die EPO-Behandlung der renalen Anämie bei diabetischer Nephropathie (DN) neben den hämatopoetischen Effekten auch einen direkten positiven Einfluss auf die Nierenschädigung hat. Unsere Studien zeigten einen renoprotektiven Effekt bei CERA-behandelten Mäusen mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM). Die Gabe von nicht-hämatopoetisch wirksamen Dosen von CERA verminderte in den diabetischen Tieren Zellzyklus-Arrest und Hypertrophie der Podozyten sowie die tubulointerstitielle Fibrose (TIF). Außerdem wiesen Tubuluszellen weniger EMT-ähnliche Veränderungen auf, die

Myofibroblasten-Akkumulation im Interstitium war reduziert und es zeigten sich geringere TGF- β 1-Spiegel im Nierengewebe und im Urin. In dieser Studie soll überprüft werden, ob die bei der DN reduzierte regenerative Kapazität der Tubuluszellen und/oder die gesteigerte Myofibroblastenaktivierung durch CERA beeinflusst werden.

Method: Es wurden nicht-diabetische und diabetische Mäuse aus der *db/db*-Linie (Modell für T2 DM) im Alter von 20–22 Wochen für 4 Wochen mit Placebo oder mit CERA behandelt (n = 5–8 pro Gruppe). Die Nieren wurden mittels OPAL-basierter multispektraler Immunfluoreszenz (mIF) mit dem Seneszenzmarker p21, dem Schadens-induzierten Transkriptionsfaktor SOX9 und dem Proliferations-/Quieszenzmarker Ki67 mehrfachgefärbt. Als Zelltypmarker wurden Synaptopodin (spezifisch für Podozyten) und Gamma-glutamyl-Transferase (Ggt) (spezifisch für proximale Tubuluszellen) verwendet. Die Anzahl und Lokalisation der einfach-/mehrfach-positiven Zellen wurden mit Hilfe der Auswertesoftware Inform[®] (Akoya) analysiert und quantifiziert.

Ergebnisse: Unsere vorläufigen Daten zeigen eine erhöhte Anzahl an SOX9- sowie Ki67-positiven Zellen im Nierengewebe diabetischer Mäuse (Placebo-Gruppe). Die Anzahl der positiv für SOX9 gefärbten Zellen war in diabetischen Tieren, die mit CERA behandelt wurden, auf das Niveau der gesunden Tiere gesunken. Bei den Ki67-positiven Zellen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Eine detailliertere Analyse deckte allerdings auf, dass in den Placebo-behandelten

Diabetes-Tieren mehr interstitielle als tubuläre Zellen Ki67-positiv gefärbt waren, was sich in den Tieren unter CERA-Gabe umkehrte. Weitere Untersuchungen zu SOX9 in den Tubuluszellen und den interstitiellen Myofibroblasten stehen momentan noch aus.

Zusammenfassung: Wir postulieren, dass CERA nicht nur auf die Myofibroblasten oder Tubuluszellen seine protektiven Effekte ausübt, sondern auch auf die Interaktion zwischen diesen beiden Zelltypen, vermutlich über TGF- β 1.

Experimentelle Nephrologie 1

P090

IL-28 promotes Lupus Nephritis in MRL-Fas^{lpr} mice and is a potential therapeutic target

M. Meineck; A. Kommer; S. Linsel; S. Saurin¹; T. Möckel; A. Pautz¹; A. Schwarting; J. Weinmann-Menke²
Nephrologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz;
¹*Institut für Pharmakologie, Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg Universität Mainz, Mainz;*
²*Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz*

Objective: Lupus nephritis (LN) is a common and severe manifestation of the autoimmune disease systemic lupus erythematosus (SLE). LN-flares result in irreversible tissue damage, and thus may lead to renal failure. In order to be able to assess potential new therapeutic approaches, understanding the mechanisms promoting LN is inevitable. Here we evaluated the functional role of

IL-28 (IFN λ , a type III Interferon) signaling in murine LN and tested the hypothesis that neutralizing IL-28 diminished the progression of LN. Moreover, we determined the expression of type III Interferons (IL-28/IL-29) in LN patients to further explore their role in human LN.

Method: Progression of LN as well as systemic autoimmune symptoms were observed in IL-28R Knockout (KO) MRL-Fas^{lpr} lupus mice and compared to WT littermates. Furthermore, MRL-Fas^{lpr} mice were treated with neutralizing anti IL-28 antibody during the development of LN for a total of four weeks. In LN patients, we determined the IL-28/IL-29 expression via IHC in renal biopsies and tested the expression in blood and urine samples.

Results: We observed a reduced LN in IL-28R KO MRL-Fas^{lpr} mice. Moreover, Lymphadenopathy, the level of serum antibodies were reduced and the progression of Sialadenitis was less severe. We confirmed the disease promoting role of IL-28 by therapeutic treatment of MRL-Fas^{lpr} mice with an anti IL-28 antibody. We observed an enhanced expression of IL-28/29 and as well as their receptor (IL-28R) in renal biopsies of LN patients. The urine IL-29 levels in LN patients decreased during roughly one year after diagnosis/flare, while the C3c levels increased and the proteinuria tended to decrease.

Conclusion: Deficiency of IL-28R as well as neutralizing IL-28 via antibody treatment resulted in a less severe LN in MRL-Fas^{lpr} mice. Therefore, we conclude that IL-28

inhibition should be considered as a therapeutic target for human LN. Moreover, we suggest to further evaluate urine IL-29 as potential disease activity marker.

Experimentelle Nephrologie 1

P091

PTPRZ signaling in Chronic Kidney Disease and Fibrosis

M. Meineck; S. Saurin¹; M. Nickeleit¹; V. R. Kelley²; J. Weinmann-Menke¹
Nephrologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz;
¹*Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz;*
²*Laboratory of Molecular Autoimmune Disease, Renal Division, Brigham and Womes Hospital Boston, Harvard Insititutes of Medicine, Boston/USA*

Objective: In our past work on mechanisms responsible for chronic kidney disease (CKD) in LN we observed a positive correlation of serum CSF-1 and nephritis activity in SLE patients. Both CSF-1 and IL-34 affect M α and M β by interacting with the CSF-1 Receptor (CSF-1R). However, the CSF-1R ligand IL-34 is able to bind to one more receptor: the Protein-Tyrosine Phosphatase Zeta (PTPRZ). Next to IL-34 other ligands of PTPRZ were described to play a role in the progression of renal fibrosis, namely Pleiotrophin (PTN), Midkine (MDK) and Tenascin C (TNC). We aim to evaluate the functional role of PTPRZ

signaling during CKD and fibrosis in patients who underwent kidney transplantation (KTx).

Method: The expression of PTPRZ as well as its ligands PTN, MDK and TNC was tested on KTx biopsy slices via immunohistochemistry. Blood samples of KTx Patients were taken before transplantation, as well as 1 week and 3 months afterwards. The PTPRZ expression was determined via ELISA. A murine model to explore and dissect the mechanisms (acute versus chronic) leading to kidney fibrosis is ischemia/reperfusion (I/R), which was used to examine the role of PTPRZ in both acute kidney injury (AKI) and CKD.

Results: We observed PTPRZ expression as well as its ligands in KTx biopsies. After KTx the blood PTPRZ expression was enhanced, compared to donors as well as healthy controls. Notably, the expression of PTPRZ in blood of rejects was higher compared to engrafts. In murine I/R kidneys the PTPRZ expression did increase until d20 after I/R, indicating its role during CKD. Tubules as well as accumulating immune cells were identified as PTPRZ expressing cells.

Conclusion: The increasing expression of PTPRZ during CKD hints towards a disease promoting role. PTPRZ blood expression could further serve as biomarker for transplant rejection. The next step is to further determine the function of PTPRZ and the ligands PTN, MDK, TNC next to IL-34 during CKD by *in vitro* approaches as well as *in vivo*, by comparing the course of disease after I/R in WT vs. PTPRZ KO mice.

Experimentelle Nephrologie 1

P092

Crosstalk of injured podocytes with parietal epithelial cells through Wnt4/ β -Catenin signaling

E. Schwartz; E. Pfister; N. Endlich¹; T. Endlich¹; J. Pippin²; S. J. Shankland²; K. Amann; M. Büttner-Herold; C. Daniel

Institut für Nephropathologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ¹*Institut für Anatomie und Zellbiologie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald;* ²*Division of Nephrology, University of Washington School of Medicine, Seattle/USA*

Objective: With changing demographics, chronic kidney disease (CKD) and its treatment have become a major public health concern. However, glomerulopathies such as FSGS have limited treatment options. Therefore, understanding the pathogenesis of these lesions, including gender differences, is critical to expanding therapeutic options.

Method: Here we investigated podocyte injury and crosstalk with parietal epithelial cells (PECs) using both male and female transgenic rats expressing the human diphtheria toxin receptor (hDTR) in podocytes under the control of the podocin promoter. Podocyte injury was induced by injection of 15 ng/kg bw diphtheria toxin and disease progression/repair was assessed on days 3, 7, 14, 21, 28 and 42 by immunohistochemistry and real-time PCR. Analyses focused on podocyte markers and crosstalk with PECs via the Wnt/ β -catenin axis. An *in vitro* podocyte injury model and PECs

were used to further investigate the mechanisms of cellular crosstalk.

Results: After injection of diphtheria toxin into transgenic animals, we observed a loss of WT1-positive podocytes starting on day 7. The percentage of glomeruli with FSGS lesions and the number of Pax8-positive PECs on the glomerular tuft increased with time and correlated significantly ($r=0.927$, $p<0.001$). Using structured illumination microscopy, we observed changes in podocyte foot process structure and filtration slit density, with faster recovery in female rats. Interestingly, proteinuria at day 14 was approximately twice as high in males, and FSGS lesions and Pax8-positive cells on the tuft tended to be higher in males compared to females. From d14, both glomerular mRNA and protein expression of Wnt4 were increased, which was also more pronounced in male animals. Wnt4 was localized in podocytes and β -catenin in Pax8-positive lesions as shown by confocal microscopy. The Wnt4 target gene CD44 was strongly upregulated at d7 after model induction and then slowly increased after an initial decrease until the end of the experiment (d42). In cell culture, we confirmed that injured podocytes expressed and secreted Wnt4. Cell culture supernatants stimulated the expression of Wnt target genes Axin2 and β -catenin in PECs but not in podocytes.

Conclusion: Taken together, these data suggest that the canonical Wnt/ β -catenin axis plays a critical role in the crosstalk between PECs and injured podocytes and the subsequent migration of PECs onto the tuft. Furthermore, sex-specific differences in podocyte injury and regeneration appear to be, at least in part, Wnt4-mediated.

Experimentelle Nephrologie 1

P093

Analyse von humanem ADPKD-Nierengewebe im Chorion-Allantois-Membran Modell mit Visualisierung und Perfusion von kleinen Nierenzysten mittels Ultraschalluntersuchungen

J. Schüler; A. Thüsing; R. Behncke¹; R. Hägerling¹; D. Fuchs²; B. Huang; D. Merhof; A. Kraus³; B. Buchholz³; K. Schmidt⁴; C. Hackl⁵; T. Aung⁶; S. Härteis⁷

Universität Regensburg, Regensburg;

¹Berlin Institute of Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin;

²Fujifilm VisualSonics, Amsterdam/NL;

³Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg, Erlangen;

⁴Institut für Physiologie/Nephrologie, Klinik für

Innere Medizin II, Universität Regens-

burg, Regensburg;

⁵Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinikum,

Universität Regensburg, Regensburg;

⁶TH Deggendorf, Deggendorf;

⁷Lehrstuhl für Molekulare und Zelluläre Anatomie,

Institut für Anatomie, Universität

Regensburg, Regensburg

Hintergrund: Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist die häufigste Form einer monogenetischen Nierenerkrankung. Kürzlich konnten wir zeigen, dass humanes ADPKD-Nierengewebe über 7 Tage auf einer Chorion-Allantois-Membran (CAM) des Hühneris gezüchtet und untersucht werden kann und das CAM-Modell somit ein wichtiger Baustein präklinischer Studien darstellen könnte. Unklar war jedoch, weshalb das Zystennierengewebe im Gegensatz zu

anderen Nativpräparaten über diese lange Zeit vital bleiben konnte.

Methode: Das von elektiven Zysten-nephrektomien stammende, separierte Nierenzystengewebe wird für eine Woche auf einer CAM, einem 3D-in-vivo-Modell, kultiviert. Um das Wachstum des Zystengewebes auf der CAM zu quantifizieren, stehen verschiedene Methoden zur Verfügung: Ein 71-MHz-Hochfrequenz-ultraschallkopf nimmt den Blutfluss im Gewebe in Form eines Videos auf und kann durch Anwendung moderner Bildverarbeitungsmethoden verfolgt werden; zudem wird die Probe mittels eines Lichtblatmikroskops optisch geschnitten und anschließend 3D-rekonstruiert. Hierdurch können die gesamte Gefäßarchitektur und relevante Marker mit räumlicher und zellulärer Auflösung visualisiert werden.

Ergebnisse: Die histologischen Schnittbilder zeigten am Ende der 7-tägigen Untersuchungsphase zahlreiche kernhaltige Hühnererythrozyten im humanen Zystengewebe. Basierend auf der mittels Ultraschalls detektierten Verteilung der aktiven Blutgefäße konnten wir entsprechende funktionelle Anastomosen zwischen Hühnergefäßen und Gefäßen des humanen Gewebes bereits 12 Stunden nach Inkultation des Nierenzystengewebes auf die CAM feststellen. Diese Ergebnisse konnten in den 3D-Rekonstruktionen bestätigt werden.

Zusammenfassung: Entgegen unserer Annahme, dass die Nutrition des humanen Zystengewebes auf der CAM ausschließlich durch Diffusion erfolgen würde, zeigen wir hier, dass innerhalb kürzester Zeit auch eine signifikante Blutversorgung erfolgt. Diese kann sowohl funktionell mittels Ultraschalls als

auch strukturell mittels 3D-Rekonstruktionen der Gefäßanastomosen zwischen CAM und humanem Gewebe nachgewiesen werden. In weiteren Schritten wollen wir untersuchen, ob dies an besonderen Eigenschaften von ADPKD-Nieren liegt, da wir vergleichbare Beobachtungen im gesunden Nierengewebe (der Maus) nicht nachvollziehen konnten.

Experimentelle Nephrologie 1

P094

Auswirkungen von Hypoxie auf die Trimethylierung von H3K27 in den Podozyten

J. Barth; M. Liebisch; G. B. Wolf
Abteilung für Nephrologie, Klinik für Innere Medizin III, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena

Hintergrund: Epigenetische Veränderung spielen bei der Pathogenese chronischer Erkrankungen, wie dem *Diabetes mellitus*, eine wichtige Rolle. Frühere Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass diabetische Bedingungen die Trimethylierung von H3K27 in den Podozyten vermindert und damit die Expression zahlreicher Schädigungsrelevanter Moleküle induziert, die charakteristisch für diabetische Nierenerkrankungen sind. Dabei spielen NIPP1 (*nuclear inhibitor of protein phosphatase 1*) und EZH2 (*enhancer of zeste homolog 2*) eine entscheidende Rolle. In der Literatur ist eine Korrelation in der Expression von HIF (*hypoxia inducible factor*)-1 α und NIPP1 beschrieben. Hypoxie induziert Mechanismen, welche die Proteinurie begünstigen und wesentlich zur Progression von Nierenerkrankungen beitragen. Dabei sind die genauen Vorgänge noch

weitestgehend unbekannt. Studien zeigen, dass HIF-1 α die Expression von Proteinen des Schlitzdiaphragmas in den Podozyten unterdrückt und damit die Auslöschung der Füßchenfortsätze fördert. Das Ziel dieser Untersuchungen war, die Rolle von Hypoxie und HIF-1 α bei epigenetischen Veränderungen in den Podozyten zu untersuchen. Dabei sollte im speziellen die Expression von NIPP1 und EZH2 analysiert werden in Verbindung mit Veränderungen von H3K27me3.

Method: Murine, differenzierte Podozyten wurden *in vitro* für 24 Stunden bei 10 % O₂ inkubiert. Die mRNA-Expression wurde mit Real-Time PCR untersucht, die Proteinexpression wurde über Western Blot und Immunfluoreszenz (IF)-Analysen visualisiert. Für die *in vivo*-Analysen nutzten wir IF-Doppelfärbungen mit Synaptopodin (einem Marker für Podozyten) an Nieren-Paraffin- bzw. Kryoschnitten zweier Tierversuche. In dem einen Projekt waren die Mäuse für 3 Tage 10 % O₂ ausgesetzt. In dem anderen Tierversuch wurden die Mäuse mit einem PHD (Prolyl Hydroxylase)-Inhibitor für 24 Stunden behandelt. PHDs vermitteln den Abbau von HIF-1 α bei Normoxie. PHD-Inhibitoren stabilisieren also HIF-1 α und imitieren damit hypoxische Bedingungen.

Ergebnisse: Sowohl 10 % Hypoxie als auch die Stabilisierung von HIF-1 α durch Inhibierung der PHDs vermindern signifikant die Expression von NIPP1 und EZH2 in Podozyten *in vitro* und *in vivo*. Die Suppression von NIPP1 und EZH2 bedingte eine signifikant verminderte Trimethylierung von H3K27 in den Podozyten, die wir *in vitro* und *in vivo* in der Maus beobachten konnten.

Zusammenfassung: Hypoxie induziert epigenetische Veränderungen in den Podozyten über die Suppression von NIPP1 und EZH2.

Experimentelle Nephrologie 1

P095

Treg derived amphiregulin mediates tissue reparative effects in murine lupus nephritis

L.-I. Ebnold; S. Melderis; J. Hagenstein; M. T. Warkotsch; V. Laas; F. C. Feindt; H. Wu; S. C. Satchell¹; F. Grahammer; O. M. Steinmetz

Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ¹Academic Renal Unit, Southmead Hospital, University of Bristol, Bristol/UK

Objective: Systemic Lupus erythematosus (SLE) is a common autoimmune disease involving multiple organ systems. One of the most severe manifestations, which causes particularly high morbidity, is Lupus nephritis (LN). The etio-pathogenesis of LN is still poorly understood. In this respect, we could recently identify Amphiregulin (AREG), one of the Ligands of the epidermal-growth-factor-receptor (EGFR), as a potent anti-inflammatory mediator of renal tissue damage in LN via down regulation of CD4⁺ T cell activation. AREG, can be produced by a variety of cells, particularly including regulatory T cells (Tregs) and monocytes/macrophages (M/M). Interestingly, AREG's functions seem to relevantly differ according to the producing cell type. This study thus aimed to unravel

the relevance of cell type specific AREG secretion by Tregs and M/M for renal outcome in LN.

Method: We made use of conditional knockout mice, to investigate the cell type specific role of AREG secreted by Foxp3⁺ Tregs and LysM⁺ myeloid cells in the pristane model of chronic LN. *In vitro*, AREG effects on epithelial tissue regeneration and vascular healing were studied.

Results: Mice with Treg restricted AREG deficiency showed a worse outcome of LN at 12 and 15 months after disease induction. Interestingly, and in contrast to the situation in pan-AREG deficient mice, cellular and humoral immune responses remained unaffected. However, we observed increased glomerular cell proliferation and renal tissue fibrosis. These effects were specific for lack of Treg derived AREG, since outcome of LN was unchanged in mice with M/M restricted deficiency of AREG secretion. To further investigate this phenomenon, we used *in vitro* scratch assays of murine mesangial and tubulus cells, as well as human glomerular endothelial cells (hGEnC). Indeed, we found improved wound healing in all three cell types after incubation with recombinant AREG. In addition, we explored AREG's effects on growth and tube formation of hGEnC, which was much facilitated by recombinant AREG, as indicated by increased branch length and branching points of the endothelial tubes formed.

Conclusion: Taken together our data show an important role of Treg derived AREG for tissue regeneration and protection from detrimental fibrosis in LN.

Experimentelle Nephrologie 1

P096

Loss of co-chaperone function causes ADPKD

B. Neubauer; T. Busch; L. Schmitt¹; M. Köttgen

Medizinische Klinik IV, Abteilung Nephrologie, Universitätsklinikum, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg; ¹Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg

Objective: More than 12 million people worldwide suffer from Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) leading to endstage kidney disease and renal failure in the 6th decade of life. 90 % of the patients harbor a mutation in the genes PKD1 or PKD2, whereas 10 % remain genetically unresolved. Recently a new ADPKD-gene has been discovered by whole exome sequencing. Loss of the co-chaperone Erdj3 results in atypical PKD with relatively small cysts, tubular atrophy and interstitial fibrosis. Here we sought to establish an animal model that recapitulates the human phenotype and allows to investigate the genetic mechanism for dominant inheritance and the underlying cause of cyst formation.

Method: A EUCOMM knockout-first mouse strain, harboring a LacZ reporter cassette was used to analyze the tempo-spatial expression pattern of Erdj3. We generated a constitutive and a kidney-specific conditional knockout mouse to investigate cyst formation as well as interstitial fibrosis using microscopy. Furthermore, we evaluated parameters of kidney function (serum creatinine, serum urea nitrogen, urinary albumin to creatinine ratio).

Results: Erdj3 was expressed ubiquitously from embryonic day 10.5 throughout the mouse embryo. The constitutive homozygous deletion of the gene leads to embryonic lethality with incomplete penetrance and early cyst formation. Despite cyst formation and moderate interstitial fibrosis, the kidney function of knockout animals remained normal. Heterozygous mice are healthy. A conditional knockout shows normal viability but evidence for a late-onset-cystogenesis.

Conclusion: Loss of the co-chaperone Erdj3 in mice causes polycystic kidney disease through a mechanism which appears to be recessive at the cellular level. The phenotype resembles the human disease providing an orthologous mouse model for future investigation of ADPKD-causing signaling pathways.

Experimentelle Nephrologie 1

P097

Advanced disease modeling of the Fabry disease cardiorenal phenotype with organoids from patient-derived human induced pluripotent stem cells.

A. Reinelt; S. Laufer¹; M. N. Wong; F. Haas; N. Liaukouskaya; K. von Cossel; L. Förster; L. Blomberg²; C. Kurschat²; N. Wanner; N. Muschol; V. G. Puelles Rodriguez; A. Hansen; T. B. Huber; F. Braun
Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ¹Institut für Experimentelle Pharmakologie, ZEM, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ²Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin, Klinik II für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Köln

Objective: Fabry disease is a multi-systemic lysosomal storage disorder resulting from mutations in the *GLA* gene. This complex lysosomal storage disorder can currently not be modelled accurately in animal models. Our project, therefore, aims at establishing advanced human in vitro systems to further our molecular understanding of the disease's pathology. To establish these informative systems, we employ human induced pluripotent stem cells (hiPSC) of Fabry patients and differentiate them into disease-relevant organoid systems.

Method: We reprogrammed hiPSC from primary urinary cells (PUCs) collected from Fabry patients with different mutations (classical, classical and chaperone amenable, late onset, unclear significance).

Isogenic control lines were created by CRISPR Cas9 gene editing. Using published protocols, we differentiated these cell lines into kidney and heart organoids as well as engineered heart tissue (EHTs) using published protocols.

Results: We confirmed the loss of alpha-galactosidase A protein, enzyme activity and the accumulation of globotriaosylceramide in patient-derived hiPSC lines and organoids. This phenotype did not impair the differentiation into organoids and EHTs. We established the treatment with enzyme replacement and, where applicable, chaperone therapy. Kidney organoids contained different nephron segments and confirmed the recently published pathologic accumulation of synuclein alpha in Fabry nephropathy. Heart organoids contracted and depicted several cardiac cell types including cardiomyocytes with sarcomeres and Z-Disc formation.

Fabry EHTs contracted with reduced force and were prone to arrhythmias mirroring the clinical phenotype seen in Fabry patients. **Conclusion:** We have established a novel unique discovery platform for human *in vitro* disease modelling to study Fabry disease. Ongoing experiments focus on single cell analyses of the established systems in combination with deep proteomic and spatial phenotyping combined with the application of available therapies.

Experimentelle Nephrologie 1

P098

Visualization of Glycocalyx by electron and confocal microscopy in mouse kidneys

C. C. Drost; A. Unger¹; W. Linke¹; H. Vink²; H. Pavenstädt³; P. Kümpers⁴
 Allg. Innere Medizin sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ¹Institut für Physiologie II, Universitätsklinikum, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ²Kardiovaskuläres Forschungsinstitut, Universität Maastricht, Maastricht/NL; ³Allg. Innere Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ⁴Sektion Interdisziplinäre Notaufnahme, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster

Objective: The endothelial glycocalyx (eGC) has emerged as highly variable carbohydrate-rich layer maintaining vascular quiescence and homeostasis. In the kidney, the eGC contributes to glomerular filter function. Though essential for

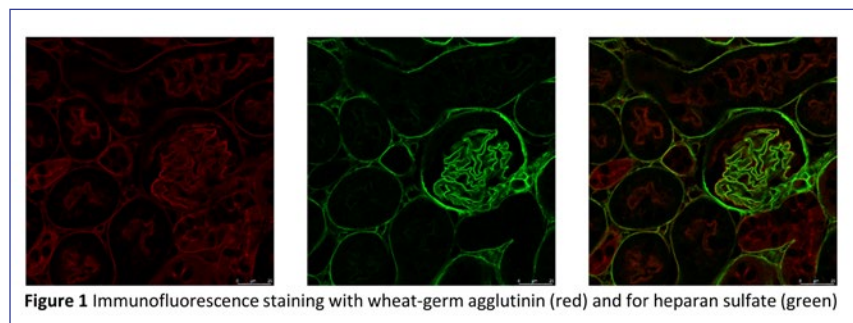


Figure 1 Immunofluorescence staining with wheat-germ agglutinin (red) and for heparan sulfate (green)

P098-1

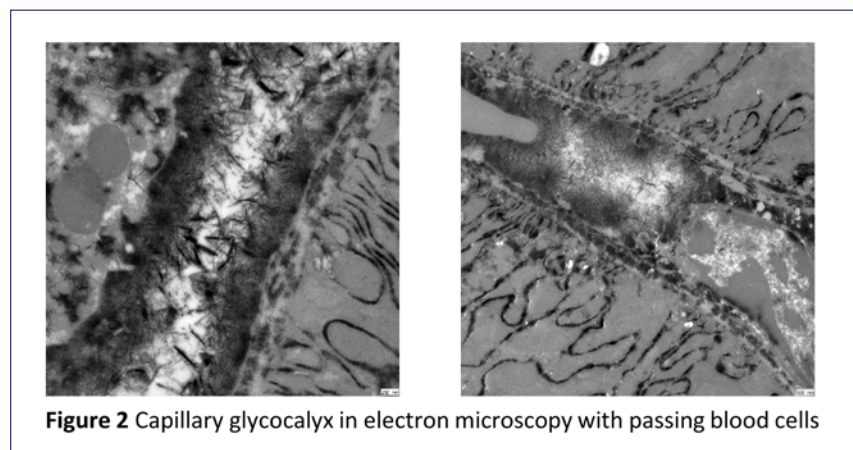


Figure 2 Capillary glycocalyx in electron microscopy with passing blood cells

P098-2

eGC research, direct visualization of GC remains difficult. Confocal microscopy (CM) allows identification of eGC components and coverage but lacks the resolution to visualize the ultrastructural composition of this delicate layer. While electron microscopy (EM) provides ultrastructural insight it is notably that eGC is highly susceptible to artefacts upon perfusion and fixation in EM. In this study, we aimed to establish EM and CM protocols applicable for further eGC research. **Method:** Mouse kidneys were explanted after perfusion via the left ventricle with NaCl 0.9% followed by fixation buffer. Samples were fixated with freshly prepared sodium-cacodylate buffer (pH 7.3, 0.1 M, 2%

glutaraldehyde, 2% lanthanum, 2% sucrose), treated with osmium tetroxide, counterstained with uranyl acetate in 70% ethanol, dehydrated, and embedded in Durcupan resin for EM. For CM, samples were fixated in 4% paraformaldehyde and stained unselectively with wheat-germ agglutinin (WGA) and specifically for heparan sulfate (HS). All experiments were conducted in accordance with the guidelines from Directive 2010/63/EU of the European Parliament and approved by the local authorities. **Results:** CM reveals positive WGA (red) staining on vascular surfaces as well as in non-endothelial areas, whereas staining for HS (green) – as crucial component

of endothelial glycocalyx – remains positive in rather vascular compartments, especially in the glomerulus. EM revealed an extensive eGC layer up to 800 nm height, partly squeezed by passing blood cells indicating rapid and complete re-expansion capability of the eGC. Here, the ultrastructural image is convincingly consistent with the highly dynamic properties attributed to this layer.

Conclusion: The eGC has emerged as structure of interest in pathophysiology of kidney filter function. Though methodologically difficult, visualization of the eGC appears valuable to extend our understanding of the complex filtration barrier and associated pathologies. The combination of existing methods is inevitable to reliably approach this elusive layer. Here, we provide protocols that allow insight into ultrastructural composition via EM and general distribution via specific immunofluorescence staining assessed with CM.

Experimentelle Nephrologie 1

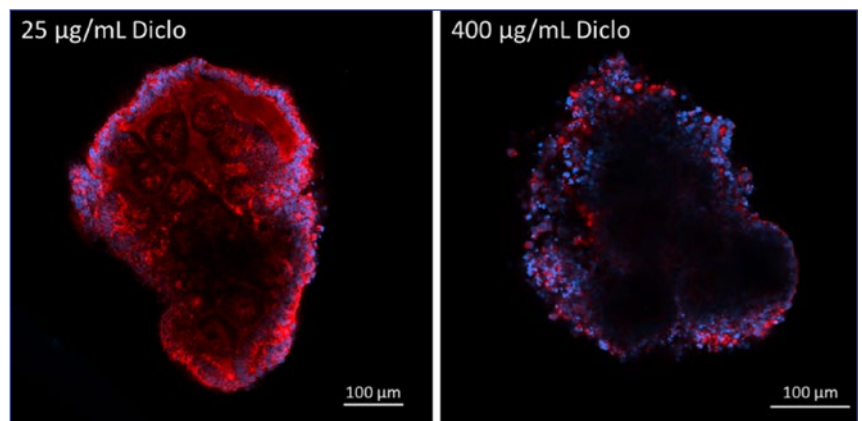
P099

Optical and quantitative analysis of diclofenac-induced changes of cellular and nuclear morphology in renal organoids

J. Dilz; I. Auge; K. Groeneveld;
R. Mrowka

Experimentelle Nephrologie, Klinik für Innere Medizin III, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena

Objective: Renal organoids are emerging as valuable tools for screening drug toxicity. In this study, we investigated the impact of diclofenac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, on organoid viability and



P099-1: Confocal images of renal organoids treated with diclofenac.

morphological changes associated with cell death. Cell death can occur through different pathways, including apoptosis and necrosis. Apoptosis involves cell shrinkage, nuclear condensation, deformation, fragmentation, and the formation of apoptotic bodies. Necrosis, on the other hand, involves cell swelling, nuclear and cell membrane disintegration, and release of cellular contents. Apoptotic cells in vitro can undergo a late stage of necrosis characterized by cell membrane damage. To analyze nuclear morphological changes associated with apoptosis, we utilized the nuclear area factor (NAF). A low NAF value indicates early signs of cell death, based on previous studies.

Method: Human induced pluripotent stem cells were differentiated into 3D kidney organoids and cultured for 11 days. The organoids were treated with different concentrations of diclofenac (25–400 µg/mL) for 48 hours. Cell viability was assessed using a luciferase-ATP assay. The treated organoids were visualized through whole-mount fluorescence staining and confocal imaging. The built-in positive cell detection tool of QuPath v0.4.2 was used to measure the cells and near

fragments. The NAF was calculated by dividing the nuclear area by nuclear circularity. At least 7 images were analyzed per organoid. The parameters were adjusted to allow for the detection of both larger and smaller nuclei per concentration.

Results: The ATP-luciferase assay demonstrated a dose-dependent decrease in organoid viability, with a minimum viability of approximately 28% compared to untreated controls. Confocal microscopy analysis further supported these findings, showing renal tubule loss, membrane disintegration, and nuclear fragmentation in organoids treated with 200 and 400 µg/mL diclofenac. Analysis of cellular and nuclear morphology revealed a decrease in nuclear area with higher diclofenac concentrations, further indicating increased nuclear fragmentation. Additionally, a dose-dependent decrease in cell area, perimeter, and NAF was observed with higher diclofenac doses, suggesting involvement of apoptotic events.

Conclusion: These results imply that our model setup could potentially be utilized to identify apoptotic processes during drug toxicity screenings in renal organoids.

Experimentelle Nephrologie 1

P100

FcRn $-/-$ knockout führt zu einem CKD-ähnlichen Phänotyp

E. Dablke; L. Klie; Y. Anan; A. Hartkopf; F. Theilig

Forschung für Nieren- und Volumenregulation, Anatomisches Institut, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel

Hintergrund: Die diabetische Nephropathie ist eine der Hauptursachen für die Entwicklung der chronischen Nierenerkrankungen (CKD). GWAS-Studien zeigten eine starke Assoziation zwischen dem neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) und Diabetes mellitus. Ergebnisse unserer Gruppe zeigen eine starke Reduktion der FcRn mRNA in STZ-behandelten diabetischen Mäusen. Welchen Einfluss die FcRn-Reduktion auf die Progression zur CKD ausübt, ist unbekannt und Teil dieser Analyse.

Methode: 3-, 6- und 15-Monate-alte FcRn-Knockoutmäuse (FcRn $-/-$) wurden im Vergleich zu Wildtypen (WT) analysiert. Die Morphologie sowie renale Funktionssparameter wurden untersucht und RNA Sequenzierungsanalysen durchgeführt. Für *in vitro*-Analysen wurde ein FcRn-CRISPR/Cas9 Knockout in BN16-Zellen generiert.

Ergebnisse: 3-Monate-alte FcRn $-/-$ Mäuse wiesen eine Reduktion der glomeruläre Filtrationsrate sowie der Proteinkonzentration im Plasma und Urin auf. In 6- und 15-Monate-alten FcRn $-/-$ war der Nierenkortex sowie die Endozytosekapazität reduziert. Ursache für die Kortexreduktion war eine Verkürzung des proximalen Tubulus, u. a. aufgrund einer Reduktion

Ki67-positiver Tubuluszellen. Zudem waren Gene, die eine Rolle in der Autophagie und Ziliogenese spielen, in FcRn $-/-$ erhöht. Eine Längenzunahme der Zilien im proximalen Tubulus wurde durch morphometrische Analysen bestätigt. *In vitro* Analysen an FcRn CRISPR/Cas9 Knockout-Zellen zeigten ebenfalls eine verminderte Anzahl Ki67-positiver Zellen sowie eine Abnahme des invers-korrelierten Autophagiemarkers p62. Zusätzlich wiesen FcRn Knockout-Zellen einen höheren Sauerstoffverbrauch auf.

Zusammenfassung: Der Verlust von FcRn führt zu einer Änderung des Zellmetabolismus mit einer gesteigerten Autophagie und Zellatmung, begleitet von einer Reduktion des proximalen Tubulus und funktionellen Einschränkung. Zusammenfassend führt ein Verlust von FcRn zu einer Reduktion der Nierenfunktion und spiegelt somit einige Eigenschaften der CKD wider.

Experimentelle Nephrologie 1

P101

RAPGEF1 (C3G) is essential for an intact glomerular filtration barrier.

L. A. Stöveken; C. Lepa; A. Stöber; H. Pavenstädt; B. George

Allg. Innere Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster

Objective: Podocytes are essential for maintaining proper kidney filtration function. The characteristic morphology of podocyte foot processes allows for the correct formation and function of slit diaphragms. Damage to podocytes causes remodelling of the actin

cytoskeleton resulting in foot process effacement. This is accompanied by loss of slit diaphragms – a hallmark of proteinuric kidney disease. The mechanisms underlying this disease are still poorly understood. The cell adhesion protein nephrin is known to be essential for slit diaphragm integrity by building intercellular junctions between two neighbouring foot processes. We demonstrated that nephrin transmits signals from the slit diaphragm to focal adhesions *via* the small GTPase Rap1 and its activating factor C3G. Thus, we now hypothesize that C3G – like nephrin – is necessary for the integrity of slit diaphragm and focal adhesion complexes.

Method: To test this hypothesis in a mammalian model *in vivo*, C57BL/6 C3G flox mice were crossed with C57BL/6 Six2-Cre transgenic mice to generate a C3G knockout (C3G-KO) in the metanephric mesenchyme. Proteinuria, renal histology, and glomerular ultra-structure were analysed. Localization of slit diaphragm and focal adhesion components was determined by immunofluorescence analysis. Bulk RNA sequencing of C3G-KO mice glomeruli was performed.

Results: Nephron-specific C3G-KO mice developed proteinuria 4 to 6 weeks after birth. Ultrastructural analysis revealed foot process effacement in C3G-KO animals which progressed to focal segmental glomerulosclerosis. C3G-KO mice exhibited significant podocyte loss during disease progression. Immunofluorescence analyses revealed mislocalization of slit diaphragm and focal adhesion proteins. RNA sequencing of C3G-KO mice glomeruli showed significantly regulated genes highly enriched in biological

processes and pathways involved in cell adhesion, neurogenesis, organization of extracellular matrix (ECM), and cell signaling. **Conclusion:** C3G is essential for an intact glomerular filtration barrier. C3G may play a role in anchoring podocytes to the basement membrane as C3G deficiency in the nephron results in podocyte loss and regulates the expression of genes that play a role in cell adhesion and organization of ECM.

Experimentelle Nephrologie 1

P102

Nephron-specific TrkC knockout aggravates tubular kidney injury

M. Krakow; C. Lepa; H. Pavenstädt; B. George

Allg. Innere Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster

Objective: The neurotrophic tyrosine receptor kinase 3 (TrkC) regulates neuronal differentiation and mediates survival signaling. We previously showed that loss of TrkC in the nephron in mice results in glomerular injury leading to proteinuria and FSGS during aging. Histological changes in the tubulointerstitial compartment were not apparent in nephron-specific TrkC knockout (TrkC-KO) mice. TrkC expression in kidney tubules is significantly regulated in kidney biopsy specimens of patients with chronic glomerular disease. Thus, we hypothesized that TrkC plays a role in tubular injury. **Method:** Three-month-old C57BL/6 mice with

nephron-specific TrkC knockout (TrkC-KO) received a 0.2% adenine-enriched diet for 8 days. Due to this diet, mice developed crystal nephropathy, which resembles the clinical course of tubulointerstitial injury. Weight, BUN, creatinine and serum electrolytes were determined. Kidney sections were evaluated histologically and by immunofluorescence analysis. MDCKII cells were treated with adenine to analyze the effects on TrkC signaling. **Results:** We prepared glomeruli, proximal tubules and a fraction consisting of distal tubules and cortical collecting duct (DT/CCD) of wild-type mice. TrkC was expressed in glomeruli and in the combined fraction of DT and CCD shown by qPCR. Adenine-enriched diet resulted in deposition of crystals in the kidneys accompanied by tubulointerstitial inflammation. Mice lacking TrkC in the nephron showed more severe kidney injury after 8 days of adenine-enriched diet compared to adenine-fed control mice accompanied with increased weight loss and significantly increased BUN. Histologically, an increased tubulointerstitial inflammation and tubular atrophy was detected in TrkC-KO mice. Distal tubules in TrkC-KO mice showed increased NF- κ B in immunofluorescence analysis. MDCKII cells exogenously expressing TrkC exhibited increased TrkC phosphorylation and down-stream signaling when treated with adenine. **Conclusion:** In crystal-induced kidney injury loss of TrkC in the nephron aggravates tubular injury. Thus, TrkC signaling in distal tubules may be protective during kidney injury.

Experimentelle Nephrologie 1

P103

Characterization of pre-existing anti-PEG and anti-AGAL antibodies towards PRX-102 in patients with Fabry disease

M. Lenders; L. M. Feidicker; S.-M. Brand¹; E. Brand

Allg. Innere Medizin sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ¹Molekulare Genetik Kardiovaskulärer Erkrankungen, Institut für Sportmedizin, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster

Objective: Polyethylene glycol (PEG)ylated drugs are used for human treatment, since PEGylation either decreases drug clearance or/and shields the protein from undesirable immunogenicity. This PEGylation was implemented in the development of a new enzyme replacement therapy for Fabry disease (FD), pegunigalsidase-alfa (PRX-102; approved in Europe: 5. May 2023). Exposure to PEG via lifestyle products and vaccination with mRNA-based PEGylated vaccines can result in the formation of anti-PEG antibodies of unclear clinical impact. **Method:** We demonstrate the *de novo* formation of functional anti-PEG antibodies in a healthy male after the second mRNA-based vaccination against SARS-CoV-2. Consequently, we performed a single center study with 102 FD patients to assess the frequency and inhibitory function of anti-PEG and anti-AGAL antibodies.

Results: We identified 29 out of 87 (33.3%) patients with low anti-PEG titers. Sera from patients without anti-AGAL antibodies [n=70] showed a significant higher rescued AGAL activity of agalsidase-beta [$85 \pm 7\%$ versus $25 \pm 32\%$; $p < 0.0001$] and PRX-102 [$89 \pm 6\%$ versus $49 \pm 26\%$; $p < 0.0001$] compared to those with anti-AGAL antibodies [n=15]. In addition, sera from both anti-AGAL antibody-negative and -positive patients had significantly less inhibitory effects on PRX-102 compared to agalsidase-beta (rescued AGAL activity: $89 \pm 6\%$ versus $85 \pm 7\%$ and $49 \pm 26\%$ versus $25 \pm 32\%$, respectively; $p < 0.0001$). Enzyme stability assays demonstrated that AUC in anti-AGAL-negative sera (n=20) was 7.6-fold higher for PRX-102 compared to agalsidase-beta, while AUCs of both enzymes in anti-AGAL-positive sera (n=6) was significantly decreased. However, AUC for PRX-102 was still approx. 33% of non-anti-AGAL-positive sera treated PRX-102 and 5-fold higher compared to agalsidase-beta. The presence of anti-PEG antibodies in the sera of 13 patients had no significant effects on serum half-life of PRX-102, probably due to low titers.

Conclusion: To the best of our knowledge, this is the first study demonstrating the effects of anti-PEG antibodies against PRX-102. It is conceivable that therapy efficacy may be better under next-generation PRX-102 therapy than under current ERTs in terms of reduced inhibitory effects of anti-AGAL and minor (marginal or insignificant) inhibitory effect of anti-PEG antibodies.

Experimentelle Nephrologie 1

P104

Plasma proteome profiling for remission diagnosis in ANCA vasculitis

U. Jerke; M. Kirchner; T. U. P. Bartolomaeus; M. Ebert; K. Lovis; S. Forslund; P. Mertins; K.-U. Eckardt¹; A. Schreiber; R. Kettritz
ECRC-Kooperation von MDC und Charité, Experimental and Clinical Research Center, Berlin; ¹Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Objective: Systemic anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) requires intensive immunosuppressive treatment that is deescalated once patients achieved remission. Thus, reliably diagnosing remission has therapeutic implications but remains challenging. We hypothesized that the plasma proteome harbors objective information that may assist clinicians in diagnosing AAV remission.

Method: Plasma proteomes from 50 healthy controls (HC), 59 active, and 55 remission AAV patients were analyzed with LC-MS/MS based proteomics. For data analysis, a machine learning pipeline was established, containing confounder analysis, LASSO regression and Likelihood ratio test. After “leave-one-out” validation the final biomarker combination for ANCA disease status assignment was tested on the 20/80 data split.

Results: From 970 identified proteins, 605 passed the quality check for quantification and 325 were differentially expressed. The principal

component analysis showed excellent separation of active and remission AAV patients. Using machine learning, we identified a 5-protein biomarker combination with the potential to separate active AAV from remission patients, namely leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1, beta-2-microglobulin, insulin-like growth factor-binding protein 3, tenascin X, and alpha-2-HS-glycoprotein. Assessing all AAV patients, the 5-protein panel showed an AUC of 0.94 with a negative predictive value (NPV) of 87.5% and performed better than ANCA titer (AUC 0.75, NPV 63.6%) or c-reactive protein (CRP) (AUC 0.91, NPV 73.3%) using a binary logistic regression model of remission diagnosis. In challenging remission patients with positive ANCA, the panel was the better classifier compared to CRP (AUC 0.96, NPV 85.7% versus AUC 0.92, NPV 75.0%), and better than ANCA in challenging remission patients with increased CRP (AUC 0.82, NPV 83.3% versus AUC 0.68 without any value in diagnosing remission).

Conclusion: Using proteomics combined with machine learning, we identified a protein signature that may assist clinicians in diagnosing AAV remission and guiding immunosuppressive treatment.

Experimentelle Nephrologie 1

P105

An integrated organoid omics map extends modeling potential of kidney disease

M. Lassé; J. El Saghir¹; C. Berthier¹; S. Eddy¹; M. Fischer¹; M. Kretzler¹; F. Demir²; J. L. Harder¹; M. Rinschen
Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie,

III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ¹ Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor/USA; ² Institut for Biomedicine, Aarhus University, Aarhus/DK

Objective: Kidney organoids are a promising model to study kidney disease, but use is constrained by limited knowledge of their functional protein expression profile. Here we defined the organoid proteome and transcriptome trajectories over culture duration and upon exposure to TNF α , a cytokine stressor. **Method:** We used proteomics to compare organoids with existing model systems such as native glomeruli and cultured podocytes. We characterize the trajectory of organoid differentiation and delineate innate immune responses in organoids to expand its scope as a model system in nephrology. We also compared our proteomics with bulk and single cell transcriptomic data. **Results:** Older organoids increased deposition of extracellular matrix but decreased expression of glomerular proteins. Single cell transcriptome integration revealed that most proteome changes localized to podocytes, tubular and stromal cells. TNF α treatment of organoids effected 322 differentially expressed proteins, including cytokines and complement components. Transcript expression of these 322 proteins was significantly higher in individuals with poorer clinical outcomes in proteinuric kidney disease. Key TNF α -associated protein (C3 and VCAM1) expression was increased in both

human tubular and organoid kidney cell populations, highlighting the potential for organoids to advance biomarker development.

Conclusion: By integrating kidney organoid omic layers, incorporating a disease-relevant cytokine stressor and comparing with human data, we provide crucial evidence for the functional relevance of the kidney organoid model to human kidney disease. We show that genes involved in kidney organoid proteomic response to TNF α segregate a subset of individuals with poor outcomes in proteinuric kidney disease, demonstrating the relevance of kidney organoid modeling to human kidney disease.

Experimentelle Nephrologie 1

P107

Die divergenten Therapieeffekte von Febuxostat und Allopurinol bei der granulomatösen Uratnephropathie

L. Ehreiser; Q. Li; J. Anders; L. Li; S. Steiger
Nephrologisches Zentrum, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Ludwig-Maximilians-Universität München, München

Hintergrund: Granulomatöse interstitielle Nephritiden (GIN) gehören zu den seltenen chronischen Nierenerkrankungen (*chronic kidney disease*, CKD), zu denen die chronische Uratnephropathie gehört, die mit einer Hyperurikämie und renalen Harnsäurekristallablagerungen einhergeht. Es ist bisher unklar, ob Patienten mit einer chronischen Uratnephropathie von einer Therapie profitieren könnten. Um dies genauer zu untersuchen, haben wir unser innovatives

Mausmodell zur Hyperurikämie mit chronischer Uratnephropathie herangezogen und eine Vielzahl an Medikamenten als Monotherapie oder Kombinationstherapie miteinander verglichen.

Methode: Alb-creERT2; *Glut-9^{lox/lox}* Mäuse wurden auf eine azidogene Diät mit Inosin gesetzt. Nach Etablierung einer chronischen Uratnephropathie an Tag 14 wurde mit der zweiwöchigen Therapie mit entweder einem harnsäure-senkenden, entzündungshemmenden oder pH-neutralisierenden Medikament bzw. einer Kombination derer begonnen. Folgende Analysenparameter wurden ermittelt: Serum-Harnsäurespiegel, Nierenfunktion (GFR), Entzündung, Zellinfiltration, interstitielle Fibrose, Harnsäurekristalle im Urin und renale Harnsäurekristallgranulome.

Ergebnisse: Unsere Daten zeigen, dass die Therapien mit XOIs die Serum-Harnsäurespiegel senken. Die Therapie mit Febuxostat verbesserte deutlich die GFR im Vergleich zur Kontrollgruppe, was auf einen verminderten Nierenschaden und -entzündung zurückzuführen war. Im Gegensatz dazu beschleunigte Allopurinol die Progression der chronischen Uratnephropathie. Natriumbikarbonat hat den Urin pH-Wert gesenkt und somit das Ausfallen der Harnsäure und die Bildung von Granulomen reduziert, was folglich zur Verbesserung der GFR beigetragen hat. Die Therapie mit Anakinra reduzierte die Anzahl infiltrierende Immunzellen in der Niere. Interessant ist, dass die Kombinationstherapien Febuxostat mit Anakinra oder Natriumbikarbonat stark reno-protectiv auf die Harnsäurekristallisation, Entzündungsreaktion, Nierenschädigung

und interstitielle Fibrose im Vergleich zu den Monotherapien wirken und somit zur Verbesserung der Nierenfunktion und Verlangsamung der CKD Progression beitragen.

Zusammenfassung: Unsere interventionelle Studie ist die erste präklinische Studie, die zeigt, dass die XOIs Allopurinol und Febuxostat unterschiedliche Effekte auf die chronische Uratnephropathie haben. Wir haben gezeigt, dass die Kombinationstherapien aus Febuxostat mit Anakinra oder Natriumbikarbonat den größten Effekt auf die Verlangsamung der CKD Progression im Tiermodell zeigen und somit vielversprechende Therapieansätze für Patienten mit Hyperurikämie und chronischer Uratnephropathie darstellen.

Experimentelle Nephrologie 1

P108

Usage of an alternative cell line for the detection of vascular calcification in compliance with the 3R

M. Schuchardt; A. Greco; J. Hoffner; M. Tölle; M. van der Giet; K.-U. Eckard¹
Medizinische Klinik IV, Klinik für Nephrologie, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Objective: Arteriosclerosis, a hallmark of cardiovascular disease (CVD), consists in the abnormal synthesis and deposition of hydroxyapatite (HAP) into the vessel wall. Recent studies point out a role for the innate immune system and specifically for the pro-inflammatory

cytokine IL-1 β as molecular player able to trigger and intensify, alongside with serum amyloid (SAA), the detrimental advance of vascular calcification (VC). Given the intricate variety of influencing factors, which makes the study of VC very complex, the research progresses advance at a slow pace with a high number of animals sacrificed for the isolation of primary cells in the in vitro experimentation. Therefore, we aim at validating an alternative in vitro model that is able, not only to detect vascular calcification upon drug screening in a more specific fashion, but also to align more closely with the ethical requirements of the 3Rs.

Method: High-phosphate medium serves as a positive control to induce calcification. MOVAS-1 cell line was stimulated with either control or calcification medium, supplemented with the pro-inflammatory cytokine IL-1 β and serum amyloid (SAA), for 3, 5, 7 and 10 days. HAP was assessed through the HAP-specific probe OsteoSense™. MOVAS-1 cells were further stimulated with the senescence inducer Doxorubicin and senescence evaluated upon in vitro staining with the polyclonal antibody against γ -H2Ax. Gene expression analyses was performed onto MOVAS-1 cell line stimulated with Doxorubicin, IL-1 β , SAA and the magnitude of IL-6, p21, BMP-2, IL-1b and SAA mRNA expression was assessed through RT-qPCR.

Results: The quantification of OsteoSense™680EX intensity signal revealed a higher amount of HAP crystals in 7 days CAM treated MOVAS-1 than control. No significant increase of calcification was detected upon stimulation with IL-1 β and SAA. Calcium c assay show a substantial increase in calcium

content levels for CAM treated cells at day 7 and day 10. Gene expression show a significant increase of IL-6 and p21 mRNA expression levels upon treatment with IL-1 β and Doxorubicin; respectively.

Conclusion: MOVAS are able to calcify under stimulation of high-phosphate medium for 7 days. However, gene expression profile show results that are only partially coherent with those previously obtained with primary cells. Further studies are needed to investigate for which parts of experimental settings MOVAS might be an opportunity to partly replace primary rat vascular smooth muscle cells in the in vitro experimentation of vascular calcification in the light of 3R.

Experimentelle Nephrologie 1

P109

Mögliche Relevanz einer ATP-Kalzium-vermittelten Chloridsekretion über P2Y2R und TMEM16A in humanen ADPKD Nieren

K. Skoczynski; A. Kraus; K. Amann¹; M. Büttner-Herold¹; B. Buchholz
Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ¹Institut für Nephropathologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Hintergrund: In zahlreichen präklinischen Modellen zur Untersuchung der Zystenprogression bei ADPKD konnten wir eine signifikante Beteiligung der kalzium-aktivierten Chloridsekretion am Zystenwachstum nachweisen. Hierbei stimuliert luminales ATP purinerge P2Y2

Rezeptoren, was schließlich zur Aktivierung des kalzium-aktivierten Chloridkanals TMEM16A (ANO1) führt. Die durch das expansive Wachstum verursachte Hypoxie in den Nieren führt zusätzlich zur Induktion des Hypoxie-induzierbaren Faktors (HIF) 1 α im Zystenepithel, der durch Regulation seines Zielgens P2Y2R den sekretorischen Signalweg noch zusätzlich verstärkt. Die wesentlichen funktionellen Daten hierfür wurden in Tiermodellen erhoben. Eine funktionelle Relevanz im Menschen wurde bislang nicht gezeigt. Deshalb untersuchten wir in einem weiteren Schritt ob und in welchem Ausmaß die genannten Moleküle in humanen ADPKD Nieren überhaupt exprimiert werden. **Method:** Humanes ADPKD Nierengewebe aus n=27 Nephrektomien wurde nach entsprechender Aufklärung akquiriert. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 55 Jahren mit doppelt so viel männlichen wie weiblichen Probanden. N=24 Patienten waren zu dem Zeitpunkt bereits nierenersatzpflichtig, n=20 führten eine chronische Hämodialysetherapie durch. Die Dauer der Nierenersatztherapie bis zur Nephrektomie lag im Mittel bei 4,4 Jahren und das durchschnittliche Gesamtnierenvolumen der untersuchten Präparate bei 2384 ml. Sämtliche Proben (n=3 pro Präparat) wurden immunhistochemisch hinsichtlich der Expression von HIF-1 α , P2Y2R, TMEM16A sowie des cAMP-abhängigen Chloridkanals CFTR untersucht und automatisiert quantifiziert. **Ergebnisse:** Sämtliche untersuchte ADPKD Nierenpräparate zeigten einen hohen Anteil HIF1- α -positiver Zellkerne der Zystenepithelien.

Zudem konnten P2Y2R und TMEM16A in der luminalen Membran zahlreicher Zysten nachgewiesen werden. CFTR konnte ebenfalls in der apikalen Membran von Zysten in allen Präparaten gefunden werden, machte nominell jedoch einen signifikant geringeren Anteil aus als P2Y2R und TMEM16A. **Zusammenfassung:** Der Nachweis von HIF-1 α , P2Y2R und TMEM16A in einer relevanten Zahl humaner ADPKD Nieren lässt zwar keine Rückschlüsse auf deren Funktion oder deren Anteil an der Chloridsekretion im Vergleich zu CFTR zu, ermutigt aber deren funktionelle Bedeutung auch im Menschen weiter zu untersuchen.

Experimentelle Nephrologie 1

P110 Targeted Antibiotic Modulation of the Gut Microbiome Ameliorates Hypertensive Organ Damage

H. Bartolomaeus; M. I. Wimmer; V. Vecera; H. Anandakumar; U. Löber; S. Forslund; D. N. Müller; N. Wilck ECRC-Kooperation von MDC und Charité, Experimental and Clinical Research Center, Berlin

Objective: Gut microbiota play an important role in the development of hypertension. To better understand the role of the gut microbiota in modulating hypertensive organ damage, we used narrow-spectrum antibiotics without enteral absorption to specifically deplete gram-negative or -positive bacteria in double transgenic rats (dTGR).

Method: Four-week-old dTGR (transgenic for human renin and angiotensinogen) were treated with oral Vancomycin (Vanco),

Polymyxin B (Poly) or Vehicle (Veh) for 3 weeks. Seven-week-old SD rats were included as healthy controls. Flow cytometry, echocardiography, telemetric blood pressure (BP) measurement, shotgun metagenomic sequencing, clinical chemistry, and gene expression analyses (qPCR & bulk RNAseq) were employed to analyze the microbiome, clinical and immune phenotype. **Results:** Hypertensive kidney damage was ameliorated in Vanco treated dTGR, as assessed by renal *Lcn2* expression, blood urea nitrogen and albuminuria. Vanco treated dTGR had significantly decreased cardiac hypertrophy. Poly treatment showed no effect. BP levels for both antibiotic treatments were not significantly different from Veh, despite a significantly improved endothelium-dependent and -independent vasorelaxation in isolated mesenteric arteries in both treated groups. Surprisingly, Vanco treatment led to a massive increase of gram-positive *Lactobacilli*. As the microbiome and immune system are closely connected, we performed in-depth flow cytometry of immune cells isolated from the heart, kidney, blood, spleen, and intestine. We observed a broad shift to pro-inflammatory immune cell subsets in dTGR. Vanco treatment could partially rescue the kidney inflammation as observed by a reduction in Th17 cells, classical dendritic cells and tissue infiltrating monocytes. Poly treatment did not alter the inflammatory signature. **Conclusion:** Modulation of the intestinal microbiome by narrow-spectrum antibiotics affects hypertensive organ damage. Depletion of gram-positive intestinal bacteria by oral Vanco ameliorates organ damage independent of BP. Our

data underscores the importance of the gut microbiome in modulating hypertensive organ damage and helps to identify potential therapeutic strategies in the microbiome (e. g. *Lactobacilli*).

Experimentelle Nephrologie 1

P111

Mechanism and function of CD4⁺ T cell exit from the kidney in crescentic Glomerulonephritis

J. Engeßer; J.-H. Riedel¹; H.-J. Paust¹; Y. Zhao¹; N. Asada¹; A. Kaffke; A. Peters; F. Hausmann²; C. Meyer-Schwesinger³; T. Wiech⁴; S. Bonn²; C. F. Krebs¹; U. Panzer

Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ¹Sektion für Translationale Immunologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ²Zentrum für Molekulare Neurobiologie (ZMNH), Institut für Medizinische Systembiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ³Institut für Zelluläre und Integrative Physiologie, Zentrum für Experimentelle Medizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ⁴Institut für Pathologie, Sektion Nephropathologie, Zentrum für Diagnostik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Objective: CD4⁺ T cells orchestrate immune responses and play a key role in autoimmune diseases such as crescentic GN (cGN). During kidney inflammation, T cell migration into the tissue dramatically increases; however, the function and mechanisms of T cell emigration from the inflamed kidney are poorly characterized. Here,

we aim to decipher the trafficking “exit” and retention receptors for CD4⁺ T cells and to analyze the relevance of T cell egress as a potential control point of resolution vs. chronification of tissue inflammation. Therefore, we established an experimental system for the labeling and *in vivo* tracking of T cells in the kidney, using transgenic mice ubiquitously expressing the photoconvertible fluorescent protein *Kaede*. **Method:** cGN was induced in *Kaede*-transgenic mice ubiquitously expressing the photoconvertible *Kaede* protein by injection of nephrotoxic sheep serum. On day 7 the left kidney was carefully accessed via the left flank and exposed to UV-A light (385 nm) leading to a photoconversion of exposed cells from green to red. Mice were sacrificed between days 8 to 10. The draining renal lymph nodes (dLN) were FACS-sorted for emigrated (“*Kaede-red*”) cells and scRNAseq was performed. For targeting CCR7-receptor CCR7^{-/-}-deficient mice were used. For analysis of the CXCR6/CXCL16 axis a depleting CXCL16-antibody was used. Migration of T cells was accessed via flow cytometry. Morphological examination was performed using PAS-staining of FFPE sections of kidneys and dLN. **Results:** Analysis of differentially expressed genes of emigrating CD4⁺ T cells compared to resident T cells showed distinct changes in the expression of the chemokine receptor CXCR6, downregulated in emigrated T cells, and *S1PR1*, upregulated in emigrated T cells. *CCR7* was also slightly upregulated in emigrated CD4⁺ T cells but showed to be dispensable

for emigration out of the inflamed kidney to the draining lymph node. Depleting *CXCL16*, the sole ligand of *CXCR6*, led to an increased rate of emigrating CD4⁺ T cells to dLN, while blocking *S1PR1* with FTY720 resulted in an increased CD4⁺ T cell retention in the inflamed kidney and higher grade of tissue injury. **Conclusion:** While the *CXCR6*/*CXCL16* axis acts as a retention signal for CD4⁺ T cells in cGN, the emigration of CD4⁺ T cells is mediated via the *S1P*/*S1PR1* axis. Prevention the emigration of CD4⁺ T cells led to an increase in kidney injury, therefor highlighting the functional relevance of T cell egress in organ-specific immunity.

Experimentelle Nephrologie 1

P112

Proximity labeling by TurboID as a novel tool to identify the protein interaction network of Apolipoprotein L1

V. Höffken; J. Niehues¹; D. Müller²; H. Drexler³; H. Pavenstädt²; T. Weide²
Institut für Molekulare Nephrologie, Medizinische Klinik D, Universitätsklinikum Münster, Münster;
¹Molekulare Nephrologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster;
²Allg. Innere Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster;
³Mass Spectrometry Unit, Max-Planck-Institute for Molecular Biomedicine, Münster

Objective: The Apolipoprotein L (APOL) gene family shares a high sequence homology amongst its members of which APOL1 and

APOL2 are the most recent ones. APOL1, in particular the two renal risk variants (RRVs) G1 and G2, are strongly associated with multiple forms of kidney diseases like focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), hypertension-associated renal diseases, HIV-associated nephropathy (HIVAN), and Covid-19 associated nephropathy (COVAN). Aside from two APOL1 RRVs at least four different splice variants exist. Though APOL1 and APOL2 both are located in the ER membrane, APOL1 splice variants vA, vB1 and vC are facing the ER lumen (*cis*) while APOL1-vB3 and APOL2 are oriented towards the cytoplasm (*trans*). This orientation divergence might cause different interaction partners of toxic APOL1 and non-toxic APOL2. Thus, both ER-located proteins might interact with different networks that may partially depend on their *cis* and *trans* orientation.

Method: Stable, inducible HEK293 T cells overexpressing APOL-TurboID fusion proteins were induced for 24 h by Doxycycline before biotin labelling was performed. The APOL-bound TurboID biotin ligase converts added biotin into a reactive form to label all proteins in close proximity. After lysis, biotinylated proteins were purified via streptavidin-magnetic beads and will be processed for mass spectrometry analysis. Western blot analysis verified protein expression, biotinylation and immunoprecipitation while immunofluorescence microscopy reveals fusion protein localization.

Results: Western blot analyses showed successful expression of APOL-TurboID fusion proteins, verified the biotin-labeling of

proximal proteins by the TurboID ligase, and successful immunoprecipitation. Immunofluorescence microscopy showed correct localization of APOL-TurboID fusion proteins at the ER. Mass spectrometry analysis will be performed in order to reveal the protein interactomes of APOL1 and APOL2.

Conclusion: Although APOL1 and APOL2 are closely related, both have a different ER-membrane orientation and considering that APOL1 is toxic but APOL2 not, this orientation variance could cause different interaction profiles. Thus, identified APOL1-specific binding partners could provide new possibilities to elucidate if and how different APOL topologies and orientations are linked to APOL function and cytotoxic effects. Moreover, newly associated interactomes could reveal APOL1-associated potential therapeutic targets.

Transplantation 1

P113

Impact of COVID-19 on renal transplant recipients

Objective: We explore immunosuppressant management strategies and potential clinical variables associated with COVID-19 related mortality in order to provide insight for managing renal transplantations during the ongoing SARS-CoV-2 pandemic. The aim of the study was to assess the impact of COVID-19 on post transplant renal function and outcome of immunosuppressant management on COVID.

Method: Adults diagnosed to have COVID, who were home quarantined or isolated in facility, irrespective of duration since renal

transplantation were considered for the study. Basic patient characteristics, type and duration of transplantation, comorbidities, previous history of graft dysfunction, basic kidney disease, induction agents, symptoms & treatment during COVID, immunosuppressant modification was noted. Further, Outcomes of COVID such as acute kidney injury (AKI), need for ICU/renal replacement therapy (RRT) & post covid complications were noted.

Results: Out of 400 renal transplant patients on regular follow up, 26 patients developed COVID. 27% from 1st wave and 73% from 2nd wave. Immunosuppressant dose modification was done in 90% patients [mycophenolate mofetil (81%) & tacrolimus (72%)]. Oral steroids were converted to iv steroids in 59% patients. 63% required oxygen, 60% developed AKI & 9% patients required RRT till recovery with mortality of 10%. 20% patients developed post-covid complications such as mucormycosis and pancreatitis. 40% had persistent renal dysfunction even after recovery from infection, of which 10% were new onset renal dysfunction.

Conclusion: Immunosuppressant dose modification during COVID could play a role in development of AKI apart from infection being an independent risk factor, as most patients recovered once original doses were reinitiated. Hence, it is essential to monitor immunosuppressant levels before withdrawal of drug. Patients were found to have delayed clearance of virus with persistent covid positive status for months, hence they should be monitored for development of post-covid complications.

Transplantation 1

P114

Incidence and outcome of CMV and BK virus infections following renal or combined kidney-pancreas transplantation

S. Thiele; A. K. Blattmann;
S. Kamalanabhai; B. Kortus-Götze;
C. S. Haas

Klinik für Innere Medizin, Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Standort Marburg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg

Objective: Individuals undergoing kidney or combined kidney-pancreas transplantation are at particular risk for infections with CMV and BK virus (BKV). Both infections can have a significant impact on graft function, graft survival and mortality. The objective of this study was to assess incidence and outcome of CMV and BKV infections at the Marburg Transplant Center.

Method: We retrospectively evaluated data from adult patients who had received a kidney or combined kidney-pancreas transplant from 01/12–07/20. Plasma and urine PCR test results for CMV and BKV were used to identify infections. Baseline data, immunological parameters and comorbidities were noted; renal function, patient and graft survival were monitored for at least 3 months. Data was analyzed using chi-square or exact Fisher's test; a p-value < .05 was considered significant.

Results: 156 transplant recipients were included with a medium time follow-up of 40.1 months: 59 individuals (38.8 %) had no viral infection, CMV was present at least once in 44 patients (28.9 %), BKV

in 27 patients (17.8 %), and co-infections in 22 transplant recipients (14.5 %). Overall, incidence of CMV infection was 43.4 % (n = 66) with 35.5 % (n = 54) developing CMV viremia, 7.2 % (n = 11) having CMV disease without renal involvement, while 1 patient had CMV disease in the renal transplant. Overall BKV infection was present in 32.2 % (n = 49); 2.6 % (n = 4) showed BKV viruria and 20.4 % (n = 10) viremia, while 14 patients (9.2 %) had BKV nephropathy. Of note, CMV infections were associated with ≥ 12 urinary tract infections (UTIs) present within the first 24 months after transplantation (p < .05). At the end of the observation period, serum creatinine was significantly higher in the CMV cohort (2.4 ± 1.8 mg/dL) compared to the BKV cohort (1.7 ± 0.8 mg/dL) or patients without viral replication (1.0 ± 1.3 mg/dL) or). Patients with CMV/BKV co-infection had the worst renal function at follow-up (creatinine 3.3 ± 2.8 mg/dL). Graft loss was significantly more common following CMV infection (18.2 %) or CMV/BKV co-infection (27.3 %) vs. BKV infection alone (3.7 %) and no viral replication (3.4 %). Mortality was also associated with CMV (15.9 %) and CMV/BKV co-infection (18.2 %), but not seen in BKV infection alone or rarely in patients without viral infection (3.4 %).

Conclusion: We showed that, following kidney transplantation: (1) infections with BKV have good outcome if detected and treated early; (2) CMV infections have a significantly higher risk for graft dysfunction, graft loss and mortality; and (3) many UTIs may be a risk factor for CMV infections.

Transplantation 1

P115

Donor-spezifische zellfreie DNA bei nierentransplantierten Patienten mit Indikationsbiopsie-Ergebnisse einer monozentrischen prospektiven Studie

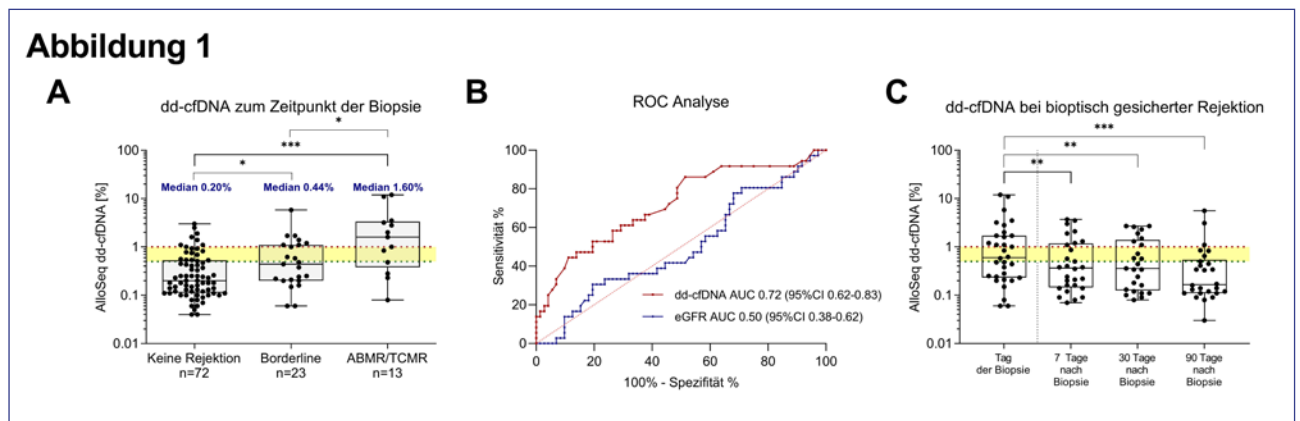
L. Benning; A. Fink¹; M. Rudek;
C. F. Mabler; F. Kälble; C. Speer;
C. Nufshag; C. Schwab²; R. Waldherr²; M. Zeier; C. Süsal³; C. Morath;
T. H. Tran¹

Medizinische Klinik I, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ¹ Transplantationsimmunologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ² Pathologisches Institut, Klinikum der Universität Heidelberg, Heidelberg; ³ Transplant Immunology Research Center of Excellence, Koç University Hospital, Istanbul/TR

Hintergrund: Donorspezifische zellfreie DNA (dd-cfDNA) ist ein Biomarker, der einen Transplantatschaden anzeigt und mithilfe dessen eine aktive Abstoßungsreaktion von keiner Abstoßungsreaktion unterschieden werden kann. Vor dem Hintergrund zahlreicher Studien, die den Nutzen von dd-cfDNA in US-amerikanischen Kohorten transplantierter Patienten untersuchten, wollten wir den Nutzen von dd-cfDNA in einer Kohorte deutscher Nierentransplantatempfänger evaluieren.

Methode: Wir rekrutierten 106 Nierentransplantat-Empfänger mit klinisch indizierter Biopsie zwischen November 2020 und März 2023. dd-cfDNA wurde mit dem AlloSeq cfDNA-Assay zum Zeitpunkt der Biopsie quantifiziert, um die dd-cfDNA-Werte mit

Abbildung 1



P115-1

dem histopathologischen Befund zu korrelieren, sowie an den Tagen 7, 30 und 90 nach der Biopsie, um den Nutzen der dd-cfDNA zur Beurteilung eines Therapieansprechens zu bewerten.

Ergebnisse: Von den 108 Nierentransplantat-Biopsien wurden 36 (33 %) als verschiedene Arten der Abstoßung klassifiziert. Patienten mit antikörper-vermittelter Rejektion (ABMR) oder T-Zell-vermittelter Rejektion (TCMR) (N=13) zeigten signifikant höhere dd-cfDNA-Werte mit einem Median (IQR) von 1,60 % (0,38–3,35) im Vergleich zu 0,44 % (0,20–1,10) bei Patienten mit Borderline Veränderungen (N=23) und 0,2 % (0,11–0,53) bei Patienten ohne Hinweis auf Rejektion (N=72) ($P<0,05$ bzw. $P<0,001$, Abbildung 1A). Die AUC für dd-cfDNA zur Unterscheidung einer akuten Abstoßung, einschließlich Borderline Veränderungen, von keiner Abstoßung lag bei 0,72 (95 % CI 0,62–0,83; Abbildung 1B). Der optimale Grenzwert für dd-cfDNA zur Unterscheidung einer aktiven Rejektion lag bei einem Schwellenwert von 0,57 %, mit einer Sensitivität von 53 % (95 % CI 37–68 %),

einer Spezifität von 81 % (95 % CI 70–88 %), einem PPV von 58 % (95 % CI 41–73 %) und einem NPV von 77 % (95 % CI 67–85 %). Bei Patienten, die eine spezifische Therapie der Abstoßung erhielten, sanken die dd-cfDNA-Werte während der 7-, 30- und 90-tägigen Nachbeobachtung im Vergleich zu den Werten zum Zeitpunkt der Biopsie signifikant ($P=0,006$, $P=0,002$ bzw. $P<0,001$; Abbildung 1C).

Zusammenfassung: Anhand der Level an dd-cfDNA kann signifikant zwischen nierentransplantierten Patienten mit Rejektion und nierentransplantierten Patienten ohne Rejektion zum Zeitpunkt der Biopsie unterschieden werden. Die Abnahme der dd-cfDNA zeigt möglicherweise ein Therapieansprechen nach Abstoßungstherapie an.

Transplantation 1

P116

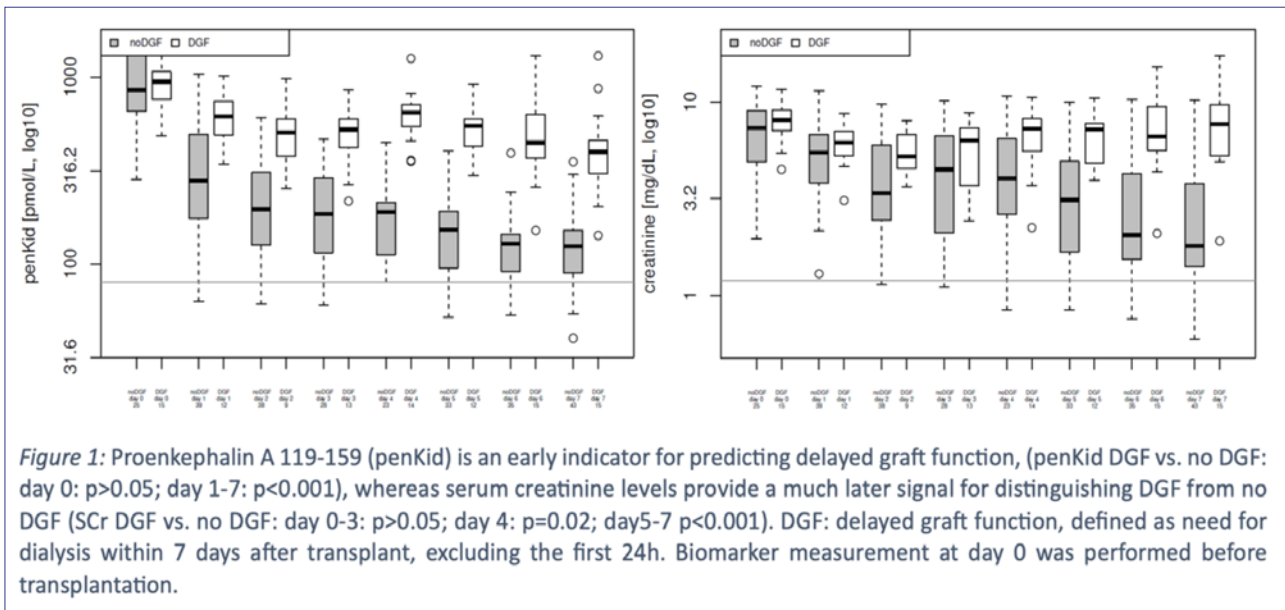
Proenkephalin A 119–159 as a novel biomarker for early detection of delayed graft function after kidney transplantation

L. Benning; D. Göth; C. F. Mahler; F. Kälble; C. Speer; M. Reineke; M. Mieth¹; F. C. F. Schmitt²; M. Zeier;

A. Mehrabi¹; M. A. Weigand²;

C. Morath; C. Nufshag
Medizinische Klinik I, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg;
¹Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ²Klinik für Anästhesiologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg

Objective: Delayed graft function (DGF) frequently occurs following kidney transplantation and adversely affects patient outcomes such as length of hospital stay, impaired long-term graft function and ultimately quality of life. Though a universal definition of DGF is lacking, a common classification is the need for dialysis in the first postoperative week excluding the first 24 hours. The aim of this study was to evaluate the capabilities of the novel kidney function biomarker proenkephalin A 119–159 (penKid) to predict DGF compared to serum creatinine (SCR). **Method:** In the currently ongoing study, penKid has been quantified from plasma using a



P116-1

chemiluminescence immunoassay in our daily routine in all freshly transplanted patients since November 2022. PenKid is quantified the day of transplantation and every weekday following transplantation. For this preliminary analysis, penKid levels were compared to SCr. The end of data collection is June 30, 2023.

Results: In a preliminary analysis including 70 kidney transplant recipients (70% cadavric transplants), results suggest, that penKid may discriminate patients with delayed graft function from patients with primary graft uptake earlier than SCr. In contrast to SCr, penKid was able to distinguish between DGF and no DGF as early as 24 hours after transplantation (Figure 1). In addition, other than SCr, penKid levels do not seem to be affected by dialysis.

Conclusion: PenKid is a promising new biomarker for the early prediction of DGF after kidney

transplantation and may enable clinicians to adjust their treatment in high-risk patients accordingly. However, more clinical data is needed to validate our findings and to establish the clinical utility of penKid in the management of kidney transplant patients.

Transplantation 1

P117 25(OH)D-but not 1,25(OH)2D-Is an independent risk factor predicting graft loss in stable kidney transplant recipients

S. Zeng; Y. Yang¹; S. Li²; C.-F. Hoher³; C. Chu³; Z. Wang⁴; Z. Zheng²; B. K. Krämer³; B. Hoher³
Division of Nephrology, Southern Medical University, Guangzhou/CN; ¹Key Laboratory of Molecular Epidemiology of Hunan Province, Hunan Normal University, Hunan/CN; ²Center of Kidney and Urology, The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shen Zhen/

CN; ³Nephrologie, Endokrinologie, Rheumatologie, V. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim; ⁴Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Hainan Medical University, Hainan/CN

Objective: Vitamin D deficiency (VDD) or vitamin D insufficiency is common in kidney transplant recipients (KTRs). The impact of VDD on clinical outcomes in KTRs remain poorly defined and the most suitable marker for assessing vitamin D nutritional status in KTRs is unknown so far.

Method: We conducted a prospective study including 600 stable KTRs (367 men, 233 women) and a meta-analysis to pool existing evidence to determine whether 25(OH)D or 1,25(OH)2D predicted graft failure and all-cause mortality in stable KTRs.

Results: Compared with a higher 25(OH)D concentration,

a low concentration of 25(OH)D was a risk factor for graft failure (HR 0.946, 95 % CI 0.912–0.981, $p=0.003$), whereas 1,25(OH)2D was not associated with the study end-point graft loss (HR 0.993, 95 % CI 0.977–1.009, $p=0.402$). No association was found between either 25(OH)D or 1,25(OH)2D and all-cause mortality. We furthermore conducted a meta-analysis including 8 studies regarding the association between 25(OH)D or 1,25(OH)2D and graft failure or mortality, including our study. The meta-analysis results were consistent with our study in finding that lower 25(OH)D levels were significantly associated with the risk of graft failure (OR = 1.04, 95 % CI: 1.01–1.07), but not associated with mortality (OR = 1.00, 95 % CI: 0.98–1.03). Lower 1,25(OH)2D levels were not associated with the risk of graft failure (OR = 1.01, 95 % CI: 0.99–1.02) and mortality (OR = 1.01, 95 % CI: 0.99–1.02). **Conclusion:** Baseline 25(OH)D concentrations but not 1,25(OH)2D concentrations were independently and inversely associated with graft loss in adult KTRs.

Transplantation 1

P118

Five scenarios across the ABMR continuum: the added value of MMDx confirmed by follow-up biopsies

R. Korach; S. Pfister; D. Harmacek; K. Castrezana López; L. Weidmann; N. Schmid; N. Bortel; E. Rho; B. Helmschen¹; A. Gaspert¹; T. Schachtner Nephrologie, Universitätsspital Zürich, Zürich/CH; ¹Institut für Klinische Pathologie, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Zürich/CH

Objective: The Molecular Microscope Diagnostic System (MMDx) has evolved to be an essential tool in suspected antibody-mediated rejection (ABMR). However, cost and availability limit a generalized use making it even more important to outline specific scenarios, in which MMDx may add significant diagnostic value.

Method: In this single-center cohort of 22 kidney allograft biopsies including 9 follow-up biopsies assessed by histology and MMDx, we analyzed (1) 5 cases with early active ABMR, (2) 2 cases with isolated glomerulitis w/o donor-specific antibodies (DSA), (3) 2 cases with microvascular inflammation (MVI) suspicious for ABMR but no DSA, (4) 2 cases of MVI in ABO-incompatible (ABOi) transplantation, and (5) 2 cases with mixed rejection.

Results: “Isolated glomerulitis”: Two cases w/o DSA showed isolated glomerulitis (g1, ptc0, v0). On a follow-up biopsy one year later, histology no longer demonstrated glomerulitis and MMDx confirmed no rejection in each biopsy. “MVI in the absence of DSA”: Two cases showed MVI (g + ptc ≥ 2) in the absence of DSA. On follow-up biopsy, histology showed ongoing MVI in one case confirmed by MMDx in each biopsy. On follow-up biopsy in the second case, histology showed no MVI and MMDx confirmed no ABMR in each biopsy. “MVI in ABOi transplantation”: Two cases after ABOi transplantation were diagnosed with TCMR plus MVI in the absence of DSA, confirmed by MMDx. After successful treatment of TCMR, MVI persisted on follow-up biopsy without any clinical suspicion for ABMR. MMDx showed no ABMR in each biopsy. “Mixed rejection”: In two

cases with malcompliance, ABMR could not be diagnosed according to Banff with concomitant TCMR, but MMDx suggested ABMR/TCMR in both cases. After treatment for ABMR/TCMR, one case showed ongoing ABMR by histology and MMDx, while the other case showed resolved ABMR by histology and MMDx. “Early active ABMR”: One case showed no rejection on histology one week post-transplant, but minor ABMR by MMDx. On follow-up biopsy two weeks later, ABMR was confirmed by histology and MMDx. Four other cases with early active ABMR within the first two post-transplant weeks showed ABMR by histology and MMDx. **Conclusion:** The MMDx appears to have added value across the ABMR continuum, both to confirm and reject the diagnosis of ABMR. In addition to the Banff 2019 recommendation, scenarios such as MVI in ABOi transplantation and mixed rejection should be considered as indications for the MMDx. Earlier diagnosis of early active ABMR, while possible with MMDx, seems likely to be the exception.

Transplantation 1

P119

Chirurgische Komplikationen nach Nieren-Lebendspende in Deutschland: Vergleich verschiedener OP-Techniken

M. Koch; J. Wegner¹; E. Bormann²; S. Riepenhausen³; P. Neuhaus³; J. Gerß²; M. Dugas⁴; C. Sommerer⁵; B. Suwelack¹; on behalf of the SOLKID-GNR Investigators
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz; ¹Allg. Innere

Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ²Institut für Biometrie und Klinische Forschung, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ³Institut für Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Münster, Universität Münster, Münster; ⁴Institut für Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg; ⁵Medizinische Klinik I, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg

Hintergrund: Ziel dieser Arbeit war es offene und minimal invasive OP Techniken bezüglich chirurgischer Komplikationen und vom Spender selbst berichteter Beeinträchtigungen zu vergleichen. **Methode:** Das Deutsche Lebendspenderegister SOLKID-GNR (Safety of the Living Kidney Donor-German National Register) hat seit 2020 Daten von 655 Nieren-Lebendspendern (242 m/412 w/1 d) aus 31 Deutschen Transplantationszentren generiert. Einschlussvoraussetzung sind ausreichende Deutschkenntnisse zum Ausfüllen von psychosomatischen Fragebögen. Aktuell liegt ein Follow up von einem Jahr für 276 Spender vor. **Ergebnisse:** Von 471 Spenden liegen Daten zur Operation vor. 253 Spenden wurden laparoskopisch, 124 retroperitoneoskopisch und 94 offen durchgeführt. BMI, Alter und Geschlecht waren bei den verschiedenen OP Techniken nicht unterschiedlich. Die mediane OP Zeit lag bei 168 min (Range 58–498), wobei die laparoskopischen Entnahmen mit 198 min am längsten

gedauert haben (retroperitoneoskopisch 140 min und offen 124 min). Insgesamt kam es in den ersten 3 Monaten bei 11 % der Spender zu mindestens einer perioperativen Komplikation. Am häufigsten waren Wundinfektionen (2 %) und Transfusionen (2 %). Es wurden außerdem eine TVT, ein Pneumothorax, eine Pneumonie und zwei Verletzungen von Nachbarorganen angegeben. Insgesamt 6 Spender mussten erneut operiert werden. Die Rate der perioperativen Komplikationen war zwischen den untersuchten OP Techniken nicht unterschiedlich. 4–18 Wochen nach der Spende gaben 48 von 433 Spendern (11 %) und ein Jahr nach der Spende 11 von 231 (5 %) der Spender an, sich durch die Spende noch „mäßig“ oder „stark“ im Alltag eingeschränkt zu fühlen. Hier gab es keinen Unterschied zwischen den OP Techniken. Kein Spender hat angegeben „sehr stark“ durch die Spende eingeschränkt zu sein. Nur 6 von 231 Patienten gaben an „Eher nicht“ wieder spenden zu wollen. Kein Spender hat angegeben „auf keinen Fall“ wieder spenden zu wollen. **Zusammenfassung:** Die Nierenlebenspende ist unabhängig von der verwendeten OP Technik kein komplikationsloser Eingriff. Bei 50 Spendern (11 %) traten mindestens eine perioperative Komplikation auf. 5 % der Spender berichten nach einem Jahr, sich durch die Spende noch „mäßig“ oder „stark“ im Alltag eingeschränkt zu fühlen. Hier gab es keinen Unterschied ob die Spende offen oder minimal invasiv durchgeführt wurde. > 90 % der Spender sind ein Jahr nach der Spende mit dem Ergebnis „eher“ oder „sehr zufrieden“ und > 95 % der Spender würden „eher ja“ oder „auf jeden Fall“ wieder spenden.

Transplantation 1

P120

Urinary tract infection in renal transplant recipients – results of the DZIF (German Center for Infectious Diseases) transplant cohort

I. Schröter; D. Schindler¹; C. Morath; M. Zeier; T. Giese²; C. Sommerer
Medizinische Klinik I, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg;
¹II. Medizinische Klinik, Nephrologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München;
²Institut für Immunologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg

Objective: Renal transplant recipients are highly predisposed to urinary tract infections (UTI). Epidemiology and pathogen susceptibility may vary widely depending on recipients' characteristics and the time elapsed since transplantation. **Method:** All adult renal transplant recipients enrolled in the the transplant cohort of the German Center for Infectious Diseases from 04/2014 to 11/2019 (n=804) were analyzed. All urinary tract infections (defined as the presence of suggestive symptoms and a positive urine culture) within the first posttransplant year were enrolled in analysis. Trimethoprim-sulfamethoxazole was provided for 6 months to primarily to prevent pneumocystis infection, but also to prevent most of the UTI pathogens. **Results:** UTI was responsible of 42.4 % (412/975) of all infectious episodes, affecting 30.3 % (244/804) of the total cohort. 75.1 % of UTI episodes occurred within the phase of prophylaxis. More than a quarter

of UTI patients were suffering recurrent UTI (26.6 %) or were affected by resistant strains (25.8 %). The most commonly isolated pathogens were E.coli (23.4 %), Enterococcus spp. (23.0 %), Klebsiella spp. (15.6 %) and Pseudomonas aeruginosa (8.2 %). Enterococcus spp. and Klebsiella spp. were significantly more prevalent in patients with recurrent UTI. 46.6 % of all Enterococcus isolates were Vancomycin-resistant. The median time to the first UTI was 42 days (IQR = 14–101). 55.0 % of all episodes were occurring within the first 3 months. Enterococcus was predominating (27.3 %) within the first month and between month 6 and 9 (28.9 %) and E.coli during the rest of the first year. In multivariate analyses recipient age and in-patient days were associated with Enterococcus spp., Klebsiella spp. and Pseudomonas aeruginosa isolations, but also with bacterial resistance. Female gender was associated with a higher incidence for E.coli (17.4 % vs. 10.9 %, $p = 0.009$), whereas males were more prone to Pseudomonas aeruginosa (6.6 % vs. 2.2 %, $p = 0.007$).

Conclusion: 30 % of renal allograft recipients suffer at least one UTI during the first posttransplant year. We observed a high degree of heterogeneity concerning pathogen susceptibility – influenced by age, gender, in-patient-stay and by the time elapsed since transplantation. Special attention should be paid to aged recipients with a prolonged in-patient stay and to pathogens associated with recurrent UTI episodes. A better knowledge of the pathomechanisms, timing and risk groups of the currently most isolated pathogens may enable a more individualized/sufficient prophylaxis.

Transplantation 1

P121

Urinary dickkopf-3 in a kidney transplant and living donor cohort – independent risk factor or merely GFR-related?

U. Jehn; L. Henkel¹; U. Altuner¹; H. Pavenstädt; S. Reuter
 Allg. Innere Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ¹ Transplantationsnephrologie, Medizinische Klinik D, Universitätsklinikum Münster, Münster

Objective: Urinary Dickkopf-3 (uDKK3) is a marker released by kidney tubular epithelial cells that is associated with the progression of chronic kidney disease (CKD) and may cause interstitial fibrosis and tubular atrophy. Recent evidence suggests that uDKK3 may also predict progression of kidney function loss in CKD patients and kidney transplant recipients, independent of current renal function.

Method: We prospectively investigated the relationship between uDKK3 levels, histological findings, and future progression of allograft function in 181 kidney transplant (KTx) recipients who underwent for cause allograft biopsy. Additionally, we analyzed a cohort of 82 living donors for uDKK3 levels before unilateral nephrectomy (Nx), 1–3 days and one year post-surgery after “artificial” rapid loss of kidney function.

Results: In the donors, uDKK/crea ratio increased significantly 1–3 days after Nx from a baseline before Nx of 280 pg/mg to 1,490 pg/mg, which is a 5.3 fold increase. Over

the course of one year, it dropped to a median level of 620 pg/mg, still higher than the baseline ($p < 0.001$), despite the absence of underlying primary kidney pathology. To note, in these patients, kidney function, as indicated by eGFR, decreased by a mean of 29.3 % to about 66.5 ml/min/1.73 m² after one year without further deterioration within the following years. uDKK3 levels increase in parallel to eGFR loss after Nx, followed by a decrease as eGFR partially recovers within the following year. Nevertheless, uDKK3 does not correlate with eGFR in the living donors at the single time points. In KTx recipients, the uDKK3/crea ratio was significantly elevated with a median of 1,550 pg/mg compared to healthy individuals ($p < 0.001$) or donors after Nx ($p < 0.001$). The mean eGFR in the recipient group was 35.5 ml/min/1.73 m², corresponding to KDIGO stage CKD G3b. The uDKK3/crea ratio was statistically significantly associated with eGFR at biopsy ($p < 0.001$). However, regarding future renal function there was no independent association between uDKK3/crea-ratio and eGFR one year after biopsy ($p = 0.941$) or allograft loss ($p = 0.257$).

Conclusion: In conclusion, uDKK3 is associated with recent and future kidney function and kidney allograft survival in the KTx cohort. Nevertheless, our results indicate that uDKK3/crea has no prognostic influence on future renal outcome in living donors and KTx recipients beyond eGFR, regardless of the presence of acute renal graft pathology. The stable kidney function of the donors after Nx despite of elevated uDKK3 levels contradicts an intrinsic pathogenic effect of uDKK3.

Transplantation 1

P122

Infection status of the DZIF-Renal-Transplant Cohort and a cross-national comparison to other transplant cohort studies

I. Schröter; D. Schindler¹; C. Morath; M. Zeier; T. Giese²; C. Sommerer
 Medizinische Klinik I, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg;
¹II. Medizinische Klinik, Nephrologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München;
²Institut für Immunologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg

Objective: Infectious diseases are a major challenge in the posttransplant setting. Some infections may constitute a general burden in renal transplant recipients, others might be more influenced by local determinants. Thus, we aimed to compare the current infection status of a cohort in Germany to 5 other large renal transplant cohorts.

Method: In the multicenter prospective transplant cohort study of the German Center of Infectious Diseases (DZIF), all infections occurring within the first year after renal transplantation were collected. In present analysis, incidence-rates and microbial aetiology were descriptively compared to 5 foreign renal transplant cohorts, including Swiss (Swiss Transplant Cohort Study (STCS), n = 1612), Argentina (n = 375), Iran (n = 193, n = 133) and Greece (n = 142) – carried out between 2002 and 2019. Standard immunosuppression in all cohort studies consisted of CNI, MPA and steroids. Anti-infective protocols included

prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* and Cytomegalovirus (CMV).

Results: Incidence of infections in the DZIF Transplant Cohort was 54.6 %, and placed in the middle range compared to the other cohort studies (mean = 53.7 %, range = 49.0 %-62.7 %). In all cohorts most infections were caused by bacteria, followed by viruses and fungi (means: 60.5 %/24.9 %/4.8 %, DZIF: 66.9 %/28.9 %/4.7 %). Blood stream infections occurred in 1.1–7.3 % (DZIF 3.7 %). Gramnegative enterobacteria (mostly *E.coli*) were the predominating urinary tract pathogens. Whereas viral opportunists were the most common viruses (e. g. CMV), bacterial opportunists were reported rarely. BK viremia and nephropathy was only reported in DZIF (11.4 %, 1.5 %) and STCS (16.3 %, 5.9 %). *Candida albicans* was the most frequently isolated fungus (DZIF: 40.8 %). *Pneumocystis jirovecii* and *Aspergillus fumigatus* were scarce and mainly reported in the STCS with percentages similar to the DZIF cohort (14.4 % vs. 14.3 % and 10.2 % vs. 8.7 %). Overall, microbial aetiology in the DZIF cohort was most in line with the data reported by the STCS. Relevant numbers of parasite infections were only observed in distinct latitudes (Argentina, Iran).

Conclusion: Irrespective of the geographic area, one may state that the majority of renal transplant recipients suffer at least one infection during the first year after – mostly of bacterial origin. *E.coli* is a leading urinary tract pathogen, CMV represents a major viral opportunist and *Candida albicans* is the predominating fungus. The isolation of other fungi and parasites seems to depend more strongly on the countries' endemic profile.

Transplantation 1

P123

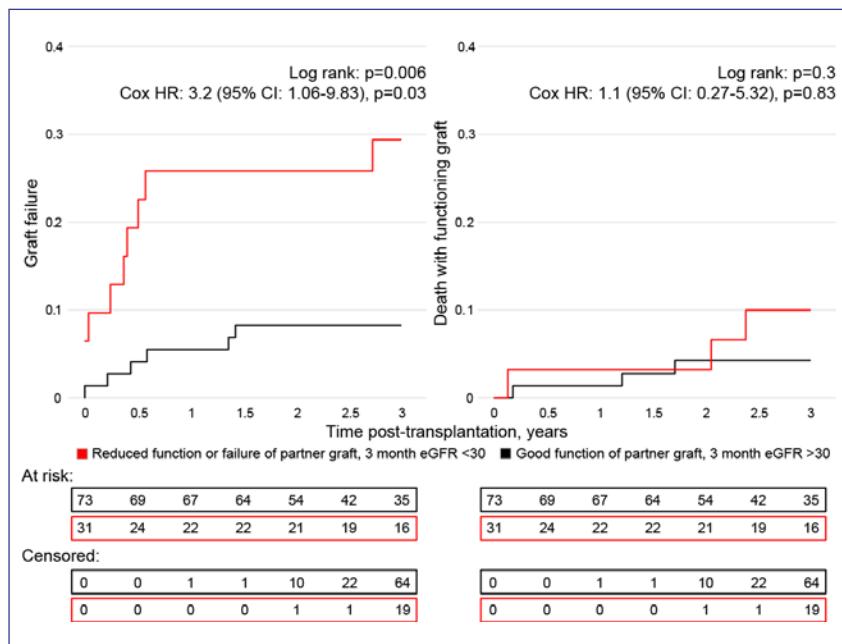
Impact of deceased-donor characteristics: Outcomes of donor kidney pairs accepted for transplantation

C. F. Mahler; F. Friedl; C. Nußbag; C. Speer; L. Benning; D. Göth; M. Schaier; C. Sommerer; M. Mieth¹; A. Mehrabi¹; M. Zeier; C. Morath; F. Kälble
 Medizinische Klinik I, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg;
¹Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg

Objective: To support acceptance decisions in kidney transplantation, deceased-donor based scores are increasingly used. Yet, the performance of these algorithms remains moderate and the impact of donor characteristics is controversial.

Method: We analysed 52 kidney donor pairs (104 grafts) transplanted in different individuals. Recipients were followed for up to 3 years. Poor function (three-month estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 30 ml/min) and early graft loss (EGF) were the primary discriminatory factor. We reasoned that a relevant impact of donor variables would result in a high concordance rate of graft failure.

Results: Graft loss was significantly more frequent in recipients with reduced function or failure of the partner graft (Log-rank: p = 0.006, Figure 1). This difference remained significant when we adjusted for recipient age, PRA and wait time (Cox HR: 3,2; 95 % CI: 1.06–9.83, p = 0.03). Yet, there was no difference between



P123-1

rates of death with functioning graft ($p=0.3$). Relevant risk factors were donor- and recipient age, donor eGFR and HLA-mismatches.

Conclusion: Our results suggest that in kidney transplantation donor factors have a relevant impact on early transplantation outcomes. The use of donor-based clinical scores could potentially improve acceptance decisions and post-transplant outcomes.

Transplantation 1

P124

Prospective assessment of the need, discrepancies, and added value of molecular diagnostics of kidney allograft biopsies – An evaluation in clinical practice

S. Pfister; R. Korach; S. von Moos; A. Gaspert¹; B. Helmchen¹; L. Weidmann; K. Castrezana López; N. Bortel; D. Harmacek; E. Rho; T. Schachtner

Nephrologie, Universitätsspital Zürich, Zürich/CH; ¹Institut für Klinische Pathologie, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Zürich/CH

Objective: The Molecular Microscope Diagnostic System (MMDx) may resolve inconclusive histology findings, as preserved biopsy material can be examined after histology findings have been obtained. The extent to which this proposed approach can be implemented in clinical practice remains an open question.

Method: We prospectively analyzed 102 consecutive indication kidney allograft biopsies by histology and MMDx at the University Hospital Zurich from April to September 2022. Pathologists and clinicians with experience in MMDx assessed the need for MMDx by questionnaire when the histology report was available. Clinicians then assessed

the discrepancy rate and assumed added value by questionnaire when the MMDx report was available.

Results: The need for MMDx was most frequently assessed for suspected ABMR (12/20) and mixed ABMR/TCMR (9/18), but less frequently for proven ABMR (1/11), TCMR/borderline (1/6), DSA only (1/20), and no ABMR/TCMR (3/28). Discrepancies were observed most frequently in cases with proven/suspected rejection (36/55), but rarely in the absence of histologic rejection (1/47). Clinicians considered an added value of molecular diagnostics mostly in suspected ABMR (3/20), mixed ABMR/TCMR (7/18), and TCMR/borderline (3/6). Classification into molecular ABMR occurred in 9 of 32 cases with suspected ABMR. However, classification into molecular TCMR was not observed in any of the 17 cases with suspected TCMR.

Conclusion: The need for MMDx in clinical practice goes beyond the recommendation for suspected ABMR. While discrepancies appear to be limited to cases with histologic rejection, an added value of MMDx is particularly suspected along the ABMR continuum. Because MMDx aims to overcome the inter-observer variability of histology, the potential added value of MMDx must be determined for each center individually.

Transplantation 1

P125

The Molecular Microscope Diagnostics System (MMDx) does not identify early molecular ABMR in the presence of DSA but absence of histological antibody-mediated changes

S. Pfister; R. Korach; D. Harmacek; K. Castrezana López; N. Schmid; L. Weidmann; N. Bortel; B. Helmchen¹; A. Gaspert¹; E. Rho
Nephrologie, Universitätsspital Zürich, Zürich/CH; ¹Institut für Klinische Pathologie, UniversitätsSpital Zürich, Universität Zürich, Zürich/CH

Objective: The development of de novo donor-specific antibodies (DSA) or an increase in MFI values of preformed DSA are common indications for kidney allograft biopsies. If changes in transcript patterns analyzed by the Molecular Microscope Diagnostic System (MMDx) may precede histological antibody-mediated changes and identify early antibody-mediated rejection (ABMR), however, remains uncertain.

Method: In this single-center cohort of 326 indication kidney transplant biopsies assessed by histology and MMDx at the University Hospital Zurich from July 2021 to March 2023, we analyzed 138 cases with no glomerulitis (g0) and no ABMR (not meeting Banff 2019 ABMR criteria 1 and 2) concerning the presence (n = 49) and absence (n = 89) of DSA.

Results: Kidney allograft biopsies in the presence of DSA were performed later post-transplantation (median 37 months (IQR 5–170) compared to biopsies in the absence of DSA (median 13

months (IQR 3–93; p = 0.03). Molecular ABMR was observed in 0/49 cases (0%) in the presence of DSA and 2/89 cases (2%) in the absence of DSA (2 cases of mixed molecular ABMR/TCMR with histological TCMR). 17/49 cases (35%) in the presence of DSA showed an all ABMR rejection phenotype score (sum of R4, R5, and R6) ≥ 0.20 compared to 22/89 cases (25%) in the absence of DSA (p = 0.116). 13/49 cases (26%) with transplant glomerulopathy (cg) showed an all ABMR rejection phenotype score ≥ 0.20 compared to 26/89 cases (29%) without cg (p = 0.1). Among cases with cg the all ABMR rejection phenotype score did not differ between cases with DSA compared to cases without DSA (p = 0.294). 1/4 cases with isolated C4d positivity ≥ 2 in the presence of DSA showed an all ABMR rejection phenotype score ≥ 0.20 .

Conclusion: MMDx does not differentiate early molecular ABMR in the presence of DSA and/or transplant glomerulopathy but in the absence of histological antibody-mediated changes. If minor molecular changes are meaningful at least in a subgroup of cases, needs to be assessed in the context of follow-up biopsies.

Transplantation 1

P126

Histological and molecular comparison of hypertensive and normotensive living donor kidneys

E. Vonbrunn; N. Wagner; F. Ferrazzi; M. Angeloni; M. Büttner-Herold; K. Amann; C. Daniel
Institut für Nephropathologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Objective: Formerly, hypertension has been considered an exclusion criterion for living kidney donation due to increased risk of renal failure in both donor and recipient. However, potential donors with well-controlled hypertension are increasingly accepted as the demand for donor organs rises. Hypertension leads to complement deposits and renal fibrosis in the kidney. Therefore, the aim of this study was to investigate whether complement deposits and expression of fibrosis-associated genes can be observed in time-zero biopsies of hypertensive compared to normotensive living donors.

Method: A total of 200 zero-time biopsies, including 46 hypertensives, was obtained from living donors as well as 152 matched 1-year protocol biopsies. The samples were examined histologically and stained immunohistochemically for complement C1q, C3c, and MASP-2. Renal fibrosis was visualized by Sirius Red staining and scored semi-quantitatively. Complement deposits and fibrosis were classified and compared to 12 native kidneys with hypertensive nephropathy as controls. Additionally, expression of fibrosis-associated genes was analyzed in zero-time biopsies from 6 hypertensive and 5 normotensive living donors using multiplex mRNA analysis (NanoString nCounter Fibrosis Panel) and was compared to zero-time biopsies from 6 deceased donors.

Results: In all zero-time biopsies from living donors, complement deposits were marginal for C1q, C3c, and MASP-2, compared to controls with hypertensive nephropathy, regardless of whether the donor was hypertensive or normotensive. In the associated 1-year protocol

biopsies, complement deposits did not change, but renal fibrosis was significantly increased in the hypertensive living donors compared to the normotensive ones. Expression analysis of fibrosis-associated genes showed that zero-time biopsies from hypertensive and normotensive living donors clustered together and were instead clearly separated from biopsies from deceased donors.

Conclusion: Transplantation of kidneys from hypertensive living donors, in accordance with current transplantation guidelines, does not appear to increase the risk of renal failure, as it had little effect on the development of fibrosis one year after transplantation and no effect on complement activation.

Transplantation 1

P127

Quantifizierung der Torque-Teno-Viruslast bei Nierentransplantatempfängern mit Indikationsbiopsie

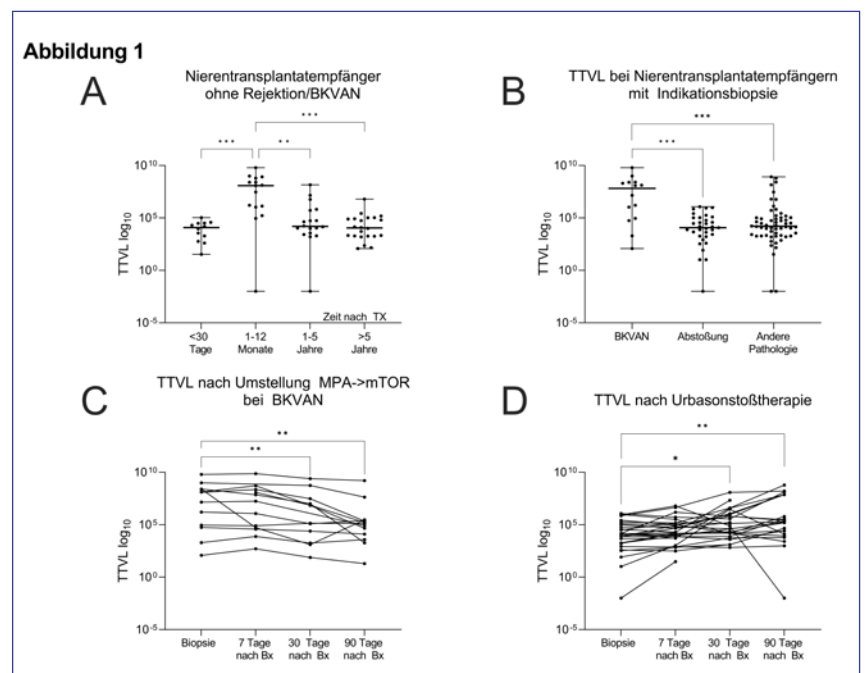
M. Reineke; C. Speer¹; C. Bundschuh²; J. Klein²; M. Rudek¹; C. Nußbag¹; F. Kälble¹; M. Zeier¹; R. Bartenschlager²; P. Schnitzler²; C. Morath¹; L. Benning¹
Nierenzentrum, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ¹Medizinische Klinik I, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ²Molekulare Virologie, Zentrum für Infektologie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg

Hintergrund: Die Bestimmung der Torque-Teno-Viruslast (TTVL) wurde als Surrogatparameter vorgeschlagen, um die Immunkompetenz bei Nierentransplantierten früh

nach der Transplantation zu überwachen. Es bedarf jedoch weiterer Untersuchungen, um seinen Einsatz bei der Überwachung von Veränderungen der Immunsuppression bei Nierentransplantierten mit unterschiedlichen transplantatassoziierten Pathologien zu prüfen.

Methode: In dieser post-hoc-Analyse haben wir die TTVL im Serum von 108 Nierentransplantatempfängern mit Indikationsbiopsie bestimmt. Die TTVL von 34 Patienten mit durch Biopsie nachgewiesener Abstoßungsreaktion und 74 Patienten mit anderen Pathologien, einschließlich 15 Patienten mit BKV-assoziiierter Nephropathie (BKVAN), wurden am Tag der Biopsie sowie 7, 30 und 90 Tage nach der Biopsie quantifiziert, um Veränderungen der Virenlast als Antwort auf Anpassungen in der immunsuppressiven Therapie zu identifizieren.

Ergebnisse: Bei Nierentransplantatempfängern ohne histopathologische Zeichen einer Rejektion und ohne BKVAN war die TTVL mit einem Median (IQR) von $1.19 \cdot 10^8$ ($1.07 \cdot 10^6 - 6.19 \cdot 10^8$) bei Patienten am höchsten, die im ersten Jahr nach der Transplantation eine Transplantatbiopsie erhalten hatten. Anschließend kam es mit einer allgemeinen Reduktion der Immunsuppression zu einem allmählichen Rückgang der TTVL bei den Patienten (Abbildung 1A). Mit einem Median (IQR) von $6.67 \cdot 10^7$ ($8.20 \cdot 10^4 - 2.52 \cdot 10^8$) haben Patienten mit einer BKVAN signifikant höhere TTVL als Patienten mit histopathologischen Zeichen einer Abstoßung oder einer anderen Pathologie ($P < 0.001$ für beide; Abbildung 1B). Bei Patienten mit BKVAN wurde nach der Diagnosesstellung eine Umstellung



P127-1

von Mycophenolsäure (MPA) auf mTOR-Inhibitor durchgeführt, was zu einer signifikanten Abnahme der TTVL führte ($P < 0.01$ für beide; Abbildung 1C). Bei Nierentransplantationen mit durch Biopsie nachgewiesener Abstoßungsreaktion, die einen hochdosierten Cortisonstoß erhielten, wurde zwischen Biopsie und 30 d bzw. 90 d nach der Biopsie eine signifikante Zunahme der TTVL festgestellt ($P < 0.05$ und $P < 0.01$; Abbildung 1D).

Zusammenfassung: Die TTV spiegelt Veränderungen in der immunsuppressiven Therapie wider. Individuelle Veränderungen der TTVL scheinen von größerer Bedeutung zu sein als universell definierte Grenzwerte, da die TTVL je nach Zeit nach der Transplantation variiert.

Transplantation 1

P128

Monozentrische retrospektive Analyse der Tumorinzidenz in Abhängigkeit der immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation

A. C. Hess; M. Schlosser; S. Goetze¹; G. B. Wolf; M. Busch
Abteilung für Nephrologie, Klinik für Innere Medizin III, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena; ¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Hautkrankheiten, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena

Hintergrund: Die Tumorinzidenz nach Nierentransplantation ist aufgrund der immunsuppressiven Therapie erhöht, weshalb eine risikoadaptierte Dauerimmunsuppression sinnvoll erscheint. Der Einfluss verschiedener Strategien der Immunsuppression soll daher untersucht werden.

Methode: Es wurden 934 Empfänger von Leichennieren, die zwischen 1999 und 2016 transplantiert wurden, retrospektiv auf die Inzidenz von benignen und malignen Tumoren nach Nierentransplantation untersucht. Es wurden 3 immunsuppressive Therapieregime (IR) verglichen: High Risk (HR): HLA-Mismatch (HLA-B+DR > 2 oder DR = 2) oder PRA > 5 % sowie Re transplantationen: Antithymozytenglobulin, Tacrolimus, MMF und Steroide (n = 280; 30 %, Alter $47,9 \pm 12,1$, 38,0 % w.), Low-Risk (LR): Cyclosporin, MMF und Steroide (n = 395; 42,3 %, Alter $48 \pm 12,5$, 36,0 % w.), ET-Seniorprogramm (SP): wie Low-Risk, plus Basiliximab (n = 259; 27,7 %, Alter $68,0 \pm 3,2$, 28,6 % w.).

Ergebnisse: In einer medianen Beobachtungszeit von 10 (2–23) Jahren wiesen im Median nach 5 (2–21) Jahren n = 234 (25 %) Patienten 392 Tumoren auf, davon n = 275 (70,2 %) maligne, n = 89 (22,7 %) benigne (davon 63 Tumore der Haut, 70,8 %) und n = 28 (7,2 %) Carcinomata in situ der Haut.

Die meisten malignen Tumoren fanden sich in der SP-Gruppe (n = 110, 28,0 %), gefolgt von LR (n = 98, 25,0 %) und HR (n = 67, 17,1 %).

Die Rejektionsraten dieser Patienten betragen 32,6 % in SP, 50 % in LR und 17,4 % in HR. 19,7 % (n = 46) der Patienten mit Tumoren verstarben (SP: n = 15, 32,6 %; LR: n = 23, 50,0 %; HR: n = 8, 17,4 %).

Bei den malignen Tumoren stellten neben den Hauttumoren (n = 169; 61,5 %) die Nierenzellkarzinome die häufigste Entität dar (n = 21; 7,6 %), gefolgt von Tumoren des Gastrointestinaltraktes (n = 20; 7,2 %) und Prostatakarzinomen (n = 19; 6,9 %). Darauf folgten Tumore der Atemwege (n = 13;

4,7 %), der weiblichen Geschlechtsorgane (n = 10; 3,6 %), Posttransplantationslymphome (n = 9; 3,3 %), Tumore des Urogenitaltraktes (n = 7; 2,5 %), Sarkome (n = 3; 1,1 %), enorale Tumore (n = 2; 0,73 %) und Tumore des Zentralen Nervensystems (n = 2; 0,73 %).

Zusammenfassung: Bereits 5 Jahre nach Nierentransplantation sind bis zu einem Viertel der Patienten von insbesondere Hauttumoren betroffen. Eine potentere immunsuppressive Therapie hatte offenbar keinen negativen Einfluss auf die Tumorinzidenz, jedoch scheinen höhere Rejektionsraten mit einer erhöhten Tumorinzidenz assoziiert zu sein, ebenso höheres Alter.

Transplantation 1

P129

Social Characteristics and Early Experiences of Living Kidney Donors in the German Living Donation Register SOLKID-GNR (Safety of the Living Kidney Donor-German National Register)

C. Sommerer; J. Wegner¹; E. Bormann²; S. Riepenhausen³; P. Neuhaus³; J. Gerß²; M. Dugas⁴; M. Koch⁵; B. Suwelack¹; on behalf of the SOLKID-GNR Investigators
Medizinische Klinik I, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ¹Allg. Innere Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ²Institut für Biometrie und Klinische Forschung, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ³Institut für Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Münster, Universität Münster, Münster; ⁴Institut für Medizinische Informatik,

Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg; ⁵Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

Objective: The prospective Register SOLKID-GNR was established to provide clinical and psychosocial outcome data on living kidney donors (LKD) in Germany. We investigated social parameters as well as early experiences in the evaluation process of becoming a living kidney donor.

Method: Social baseline data were collected prior and outcome data 12 months after LKD.

Results: Most of the LKD were female (63%; female 54.5 ± 9.9 years; male 53.7 ± 10.5 years). 97.2 % of the enrolled LKD were caucasian (7 asian, 2 african, 1 hispanic), 89.5 % were born in Germany, others lived for a mean time of 27 ± 15 years in Germany. 11 % of donors were excluded due to insufficient German language knowledge.

Recipients were in 44.8 % spouses, 34 % children, 13.7 % siblings, 1 mother and 7.5 % others.

Concerning education, LKDs' highest school-leaving qualification was 33.8 % senior high school graduation (Hochschulreife), 40.31 % high school (Realschule), 22.5 % high school (Hauptschule), and 1 % no final school exam. Highest vocational qualification was 23.3 % university degree, 9.2 % technicians' degree, 60.4 % vocational qualification, and 7.2 % no qualification. 53.1 % LKDs reported to be full-time employed, 20.7 % regular part-time with at least 15 hrs/w, 4.93 % irregular part time with lower than 15 hrs/w, and 21.3 % not being employed (including 94 pensioners and 13 unemployed/

seeking work). Mean time of LKD sick leave was 6.9 ± 3.8 weeks. 86.8 % needed less than 3 months, 6.7 % needed 3–6 months, 3.0 % needed 6–12 months, and 3.5 % more than 12 months to decide to donate. Duration of complete pre-donation medical diagnostics was > 12 months 31.5 %, 6–12 months 39.1 %, 3–6 months 21.5 %, and < 3 months in 8 % of LKDs. 45.5 % complaint about too long, 0.32 % about too short preparation time, and 54.2 % were satisfied with the length of preparation. Pre-donation, 96.8 % LKD reported to be very good or good informed, whereas 0.95 % reported to be bad or very bad informed. One year after donation 93.7 % LKDs reported about very good or good information and 3.34 % about bad or very bad information. One year post donation 86.9 % LKDs would definitely donate again, 8.21 % were rather willing, 2.6 % were undecided and 2.2 % were rather not willing to donate again. **Conclusion:** Nearly two-third of the LKDs were female and more than 90 % donated to a near family member. More than half of the donors were full-time employed at the time of donation and needed a mean sick leave of 7 weeks. Most of the living kidney donors were satisfied about the information process pre-donation, and would be willing to donate again.

Transplantation 1

P130

Fungal infections in the Transplant Cohort of the German Center of Infectious Diseases (DZIF)

C. Sommerer; I. Schröter; D. Schindler¹; C. Morath; M. Zeier; T. Giese²

Medizinische Klinik I, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ¹II. Medizinische Klinik, Nephrologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München; ²Institut für Immunologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg

Objective: Fungal infections are a serious burden in the posttransplant setting. Hence, we aimed to provide current insights in the epidemiology, characteristics and clinical courses of fungal infections observed in a representative cohort of Caucasian renal transplant recipients.

Method: This is a prospective multicenter study based on the transplant cohort of the German Center for Infectious Diseases (DZIF), involving five of the largest German university transplant centers. The present analysis evaluates all probable/proven fungal infections occurring in the sub-cohort of adult participants who underwent kidney or pancreas-kidney transplantation between 04/2014 and 09/2022.

Results: In 1258 renal allograft recipients (64.4 % male, mean age: 51 ± 14y) 96 fungal infections were detected. *Candida albicans* (40.6 %), *Candida non-albicans* spp. (26.0 %), *Aspergillus fumigatus* and *Pneumocystis jirovecii* (PjP, 13.5 %) were the leading agents. Other fungi (*Cryptococcus neoformans*, *Lichtheimia* spp.) were rare. Overall-cumulative incidence rate was 6.7 % [5.3; 8.5], reaching 10.3 % [5.1; 20.9] in kidney-pancreas recipients and 14.5 % [9.5; 22.1] in senior patients. Among those, *Aspergillus*

fumigatus was predominating and earlier isolated after transplantation compared to non-senior-patients (Md = 45 IQR = 29–81 vs. Md = 112 IQR = 56–194 days). On the contrary, PjP occurred later in senior patients (Md = 493 IQR = 329–707 vs. 306 days IQR = 173–422). Other risk factors for fungal infections were postmortal donation, donor age, delayed graft function, hospitalization-time and low renal function. In the total cohort, PjP was only observed between October and April, whereas pulmonary invasive Aspergillosis occurred all-seasonally with a peak in July. The respiratory tract was the primary clinical site of infections followed by mucocutaneous and abdominal signs, fungemia occurred in 15.6 %. Fever ($>38.5^{\circ}\text{C}$) was absent in 79.2 % of episodes, especially in Pjp-patients (84.6 %). Mortality due to fungal infection was 16.6 %. Invasive Aspergillosis required the highest number of antifungals (mean: 2.3/patient), was most commonly accompanied by symptoms of severe sepsis (53.8 %) and accounted for the highest mortality rate (57.2 %).

Conclusion: Fungal infections are likely to become increasingly prevalent, especially in the growing cohort of senior transplant recipients. Identified risk factors were recipient age, postmortal donation, delayed graft function and poor renal function. Special attention should be paid to *Aspergillus fumigatus*, concerning its unfavorable outcome especially in senior patients.

Transplantation 1

P131 Cytomegalovirus infections in the Transplant Cohort of the German Center of Infectious Diseases (DZIF)

C. Sommerer; I. Schröter; D. Schindler¹; C. Morath; M. Zeier; T. Giese²
 Medizinische Klinik I, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg;
¹II. Medizinische Klinik, Nephrologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München;
²Institut für Immunologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg

Objective: Cytomegalovirus (CMV) infections are the most common infections after renal transplantation. Prophylaxis strategies are recommended but accompanied by relevant site effects. CMV incidence-rates as well as prophylaxis strategies have not been comprehensively studied in a German transplant cohort.

Method: In this prospective multicenter study of the German Center of Infectious Diseases (DZIF), CMV infectious events observed during first year after renal transplantation as well as adherence to KDIGO prophylaxis recommendation were evaluated. Our cohort comprised all adult renal transplant recipients included in DZIF cohort of 5 large German transplant centers from 4/2014 to 2/2022.

Results: 1035 renal transplant recipients (64.6 % male, age $51 \pm 14\text{y}$) were enrolled. Nearly all (99.7 %) received the present standard immunosuppression consisting of CNI, MPA and steroids. Cumulative CMV-incidence rate was

14.3 [12.3; 16.5], 74.5 % occurring within and 25.5 % after the prophylaxis time. Multivariate analysis revealed as risk factors: deceased donation, D+/R-, T-cell-mediated rejection. At baseline, CMV prophylaxis was prescribed to 76.3 % of recipients for at least 3 months. CMV-prophylaxis protocols of 4 centers were similar to KDIGO-guidelines (617 (59.6 %) patients). One center was recommending a 3-month prophylaxis for D+/R- group and no prophylaxis for D-/R+ group. Cumulative CMV-incidence of this center was higher compared to the other centers (18.3 % [14.9; 22.5] vs. 11.6 % [9.3; 14.4], $p=0.003$). Overall clinical practice discrepancy was observed in at least 26.3 % of patients, primarily in D-/R- (34.6 % with prophylaxis) and D-/R+ group (37.3 % without prophylaxis). Of note, leucopenia was observed in 15.6 % in patients with prophylaxis and in 5.4 % without prophylaxis ($p=0.003$). 34.0 % [24.7; 46.7] of D+/R- recipients with a 3-month prophylaxis and 7.3 % [3.4; 15.8] with a 6-month-prophylaxis suffered post prophylaxis viremia ($p<0.001$). Post-prophylaxis-viremia occurred in 8.4 % [6.8; 10.3] of the total cohort.

Conclusion: Renal allograft recipients in Germany experience a high burden of CMV infections despite of existing prophylaxis recommendations. Non-adherence seems to be a strong determinant of CMV replication, but prophylaxis also bears a risk for significant leukopenia. Prolonged CMV prophylaxis reduces incidence of CMV also in the post-prophylaxis time especially in the

D+/R- group. Accordingly, future studies should place a stronger focus on CMV prophylaxis strategies and its consequences.

Transplantation 1

P132 Physical and mental health of living kidney donors – results of the Heidelberg Kidney Donor study (HeiKiDS)

C. Sommerer; Z. Bougioukou; C. Morath; M. Zeier; B. Ditzen¹
Medizinische Klinik I, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ¹Institut für Medizinische Psychologie, Zentrum für Psychosoziale Medizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

Objective: The aim of the present analysis was to provide detailed information concerning the clinical course as well as the physical and mental health of living kidney donors (LD) in the short- and long-term follow-up. **Method:** HeiKiDS (Heidelberg Kidney Donor Study) is a cohort study prospectively evaluating the demographic, medical and psychosocial situation of living kidney donors (LKD) at the transplant center Heidelberg since 2012. Here, we report on the results of the self-assessment questionnaires for health-related quality of life (SF-36) and fatigue (MFI-20) collected prior and in regular intervals after living donation (LD). In the present analysis LKDs with an at least 3-year follow-up were included. **Results:** Altogether, 169 LKD were evaluated (59.2 male, age 53.3 ± 18.5 years). 38.5 % donated to their partner, 34.9 % to their

child. SF-36 and MFI-20 scores were in a favorable range compared to German general cohort results prior to donation. Kidney function decreased significantly with a 32 % loss of glomerular filtration rate, but kidney function was stable in the long-term interval. Fatigue scores (especially “general fatigue” and “reduced motivation”) showed an increase, whereas physical and mental health scores slightly decreased over time, but remained in a good level compared to German general population. The main risk factors were pre-donation levels and donor age. **Conclusion:** LKD showed a good mental health prior to donation. About 30 % decrease in kidney function was confirmed. Over time, fatigue scores and health-related quality of life scores worsened, mostly depending on age, but remained in a comparable level to the German general population. Acknowledgement: We thank all participating kidney donors and the staff of HeiKiDS.

Transplantation 1

P133 Der RejectClass-Algorithmus identifiziert vulnerable Phänotypen der Nierentransplantat-rejektion in einer unabhängigen Validierungsstudie

F. von Samson-Himmelstjerna; N. Kakavand¹; C. Gleske²; F. Schraml²; A. A. Basta²; M. C. Braunisch²; H. U. Zacharias³; J. H. Bräsen⁴; J. Schmitz⁴; D. Kraus⁵; J. Weinmann-Menke⁵; M. Krautter⁶; V. Schwenger⁷; G. Esser; B. Kolbrink; K. Amann⁸; C. Holzmann-Littig²; F. Echterdiek⁹; U. Kunzendorf; L. Renders²; K. Schulte; U. Heemann²

Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel; ¹Klinik für Innere Medizin IV (Nieren- und Hochdruckkrankheiten), Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel; ²II. Medizinische Klinik, Nephrologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München; ³Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der Medizinischen Hochschule Hannover, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ⁴Nephropathologie, Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ⁵Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz; ⁶Klinik für Nieren-, Hochdruck- und Autoimmunerkrankungen, Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart, Stuttgart; ⁷Transplantationszentrum, Klinik für Nieren-, Hochdruck- und Autoimmunerkrankungen, Klinikum Stuttgart – Katharinenhospital, Stuttgart; ⁸Institut für Nephropathologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ⁹Nephrologie – Nierenheilkunde, Klinikum rechts der Isar, Technischen Universität München, München

Hintergrund: Die Banff-Klassifikation stellt den Goldstandard für die Beurteilung von Nierentransplantatbiopsien dar, beinhaltet jedoch stellenweise Ungenauigkeiten. Der datengetriebene RejectClass-Algorithmus wurde kürzlich in einer belgischen Kohorte aus Protokoll- und Indikationsbiopsien entwickelt, um die diagnostische Präzision von Transplantatbiopsien durch Neugewichtung

von akuten und chronischen Banff-Läsionen weiter zu verbessern. Das Ziel dieser Studie war es, RejectClass als diagnostisches Werkzeug bei akuter Transplantatdysfunktion unabhängig zu bewerten. **Methode:** Wir wandten RejectClass retrospektiv bei Patienten aus der multizentrischen deutschen TRABIO-Kohorte an, die aufgrund von einer Nierentransplantatdysfunktion Indikations-biopsiert worden waren. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus Transplantatversagen oder Tod während einer zweijährigen Beobachtungsphase nach der Biopsie. Die sechs akuten RejectClass-Cluster und die vier chronischen RejectClass Cluster wurden hinsichtlich ihrer Prognose mittels multivariat adjustierter Cox-Analyse verglichen. **Ergebnisse:** Es wurden 408 Patienten mit 519 Biopsien eingeschlossen. Die mediane Verlaufsbeobachtungszeit betrug 20 Monate. Nur 19,2 % (14/73) der Biopsien mit Banff-Borderline-Entzündung wurden einem RejectClass-Phänotyp mit beeinträchtigter Prognose zugewiesen. Das RejectClass-Cluster für gemischte akute Rejektionen, welches kein Korrelat in Banff hat, stellte die Entität mit dem höchsten Risiko dar (Hazard Ratio [HR] 6.2 [95 % Confidenzintervall (CI) 2.7–14.3], $p < 0.001$). Alle RejectClass-Phänotypen der chronischen Rejektion hatten eine verschlechterte Prognose (HR 3.5–5.1 [95 % CI 1.7–8.5], $p < 0.001$). RejectClass-Scores für Entzündungsintensität und Chronizität waren eng mit dem primären Endpunkt verbunden („sehr schwere Entzündung“: HR 9.9 [95 % CI 3.0–50.9], $p < 0.001$; „sehr schwere Chronizität“: HR 8.1 [95 % CI 4.5–14.7], $p < 0.001$).

Zusammenfassung: RejectClass hat einen Nutzen in der ätiologischen Zuordnung von Biopsien mit Borderline-Entzündung und in der Diagnostik von gemischten Rejektionen. Der Algorithmus identifiziert zudem Phänotypen von Nierentransplantatabstoßungen mit hohem Risiko für Tod oder Transplantatverlust.

Transplantation 1

P134

Erste Ergebnisse aus der Protect RENvarus study (Protection of Renal Function after Conversion of fast IR-Tac Metabolizers to Envarsus®)

G. Thölking; U. Jehn¹; H. Pavenstädt¹; C. Sommerer²; R. Koch³; S. Reuter¹
 Innere Medizin und Nephrologie, Herz-Jesu-Krankenhaus Münster-Hiltrup, Münster-Hiltrup;
¹Allg. Innere Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ²Medizinische Klinik I, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ³Institut für Biometrie und Klinische Forschung, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster

Hintergrund: In einer Proof-of-Concept-Studie an Nierentransplantierten konnten wir zeigen, dass schnelle immediate-release Tac (IR-Tac, Prograf®) Metabolisierer mit einer concentration-to-dose (C/D ratio) < 1 ng/ml*1/mg im Gegensatz zu Patienten mit langsamer Tac Metabolisierung (C/D ratio ≥ 1) von einer Umstellung auf LCP-Tac (Envarsus®)

hinsichtlich der Nierenfunktion profitieren können¹. Dieses Ergebnis soll nun in einer größeren Multicenterstudie geprüft werden.

Methode: Ziel dieser retrospektiven Multicenterstudie ist es, 300 Patienten, die in verschiedenen europäischen Nierentransplantationszentren von IR-Tac auf LCP-Tac umgestellt wurden, im 5 Jahresverlauf in Bezug auf die Nierenfunktion, akute Rejektionen, Entwicklung von Diabetes mellitus und Infektionen zu untersuchen. Anhand der C/D Ratio einen Monat nach NTx erfolgt die Einteilung der Patienten in schnelle und langsame Metabolisierer. Die Umstellung auf LCP-Tac kann nach einem Monat oder zu einem späteren Zeitpunkt nach Nierentransplantation erfolgen.

Ergebnisse: Bisher wurden 99 Patienten in die Studie eingeschlossen. Es zeichnet sich derzeit ab, dass nur schnelle Tac-Metabolisierer, die früh nach NTx (durchschnittlich 2,1 Monate) umgestellt wurden, bzgl. der Nierenfunktion von der Umstellung profitieren. Im Gegensatz zeigen dazu langsame Metabolisierer, die später (13,2 Monate nach NTx) auf LCP-Tac umgestellt wurden, keine Verbesserung der Nierenfunktion auf. Die Komplikationsraten nach Umstellung waren bislang in beiden Gruppen vergleichbar gering.

Zusammenfassung: Es folgen weitere Daten aus mehreren europäischen Transplantationszentren, die weitere Ergebnisse bezüglich der Umstellung von IR-Tac auf LCP-Tac liefern. 1. Thölking G, Tosun-Koc F, Jehn U, et al. Improved Kidney All-ograft Function after Early Conversion of Fast IR-Tac Metabolizers to LCP-Tac. *J Clin Med.* 2022;11(5).

Transplantation 1

P135

Optimierung der Tacrolimus C/D Ratio zur Vorhersage der Nierentransplantationsfunktion

G. Thölking; S. Hüls¹; K. Schütte-Nütgen²; U. Jehn²; H. Pavenstädt²; R. Koch³; S. Reuter²

Innere Medizin und Nephrologie, Herz-Jesu-Krankenhaus Münster-Hiltrup, Münster-Hiltrup; ¹Innere Medizin, UKM Marienhospital Steinfurt, Steinfurt; ²Allg. Innere Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ³Institut für Biometrie und Klinische Forschung, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster

Hintergrund: Die Tacrolimus (Tac) concentration/dose Ratio (C/D Ratio) hat in zahlreichen Studien eine Assoziation mit der Entwicklung der Nierentransplantatfunktion gezeigt. Leider wurden in vielen Studien unterschiedliche C/D Ratio Cut-off-Werte verwendet, um schnelle (niedrige C/D Ratio) von langsamen Tac Metabolisierern (hohe C/D Ratio) zu unterscheiden. In dieser Studie soll gezeigt werden, dass mittels einer Statistiksoftware eine C/D Ratio mit einer hohen Vorhersagekraft für die Entwicklung der Nierentransplantatfunktion ermittelt werden kann. **Methode:** In die Studie wurden 389 nierentransplantierte Patienten eingeschlossen, die eine initiale Immunsuppression mit immediate-release Tac (IR-Tac), Mycophenolat, Prednisolon und eine Induktion mit Basiliximab erhielten. Die Tac C/D Ratio (ng/ml*1/mg) wurde für alle Patienten 3 Monate

nach Nierentransplantation (NTx) berechnet. Mittels „maximally selected Wilcoxon statistic“ in „R Packages“ wurde der Cut-off-Wert der C/D Ratio bestimmt, der schnelle von langsamen Tac Metabolisierern trennt, sodass sich die Nierenfunktion der beiden Gruppen 5 Jahre nach NTx maximal unterscheidet.

Ergebnisse: Es konnte bestätigt werden, dass sich schnelle Tac Metabolisierer im Vergleich zu Patienten mit langsamer Metabolisierung 5 Jahre nach NTx eine geringere Nierenfunktion entwickeln ($47,1 \pm 20,0$ vs. $54,7 \pm 24,3$ ml/min/1,73 m²; P=0,008). Der optimale C/D ratio Cut-off lag bei 0,94 für die Zeitpunkte 1, 2, 3 und 4 Jahre nach NTx und bei 0,95 nach 5 Jahren.

Zusammenfassung: Da der schnelle Tac-Metabolisierer-Status mit der Entwicklung einer verringerten Nierenfunktion assoziiert ist, erscheint es sinnvoll, diese Risikopatienten bereits 3 Monate nach NTx zu identifizieren. Für eine einfache Umsetzung im klinischen Alltag, empfehlen wir dazu einen C/D Ratio Cut-off-Wert von 1.

Transplantation 1

P136

Neue Wege der TX Diagnostik: Proteomik und Transkriptomik systemisch gedacht

K. Buscher; P. Schütz; R. Rixen; B. Hüchtmann; B. Heitplatz¹; V. van Marck¹; C. Walter; H. Pavenstädt; S. Reuter

Allg. Innere Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ¹Institut für Pathologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster

Hintergrund: Die Diagnostik bei Nierentransplantation stützt sich wesentlich auf die histopathologische Untersuchung einer Gewebeprobe, während lokale Immunsignaturen und systemische Effekte eine untergeordnete Rolle spielen. Wir postulieren, dass nicht-supervidierte, histologie-unabhängige und systemische Analysen von multi-omic Daten in transplantierten Patienten das klinische Verständnis verbessern, Hochrisikopatienten identifizieren und die Entwicklung von Biomarkern unterstützen können.

Methode: Wir etablierten mehrere Kohorten von nierentransplantierten Patienten mit Graft-Biopsie und zeitgleicher Erhebung von multi-omic Daten wie RNA Sequenzierung der Biopsie, Serum Proteomik, Laborwerten, Zytometrie und klinischen Parametern.

Ergebnisse: Dekonvolution von Leukozyten und Genetzwerkanalysen aus Biopsie RNA ermöglichen eine histologie-unabhängige Rekonstruktion von Immunphänotypen des Allografts mit klinischer Relevanz. Hieraus konnten LOXL2+ peritubuläre Zellen als potentielle Biomarker für eine frühe Fibrogenese identifiziert und per Einzelzellsequenzierung genauer charakterisiert werden. Das Serumproteom dieser Patienten ist in spezifische, reproduzierbare Signaturen von koregulierten Proteinen strukturiert. Einige Signaturen korrelieren mit Leukozytenpopulationen im Blut und der Allograftfunktion. Eine kombinierte, multi-modale Analyse der Proteomdaten mit den Gennetzwerken der Biopsie deutet auf einen systemischen Zusammenhang der intra- und extrarenalen Immunantwort hin.

Zusammenfassung: Unsere Daten beschreiben systemische Immuneffekte bei Nierentransplantation, die in Zukunft eine neue Grundlage für die Transplantdiagnostik darstellen könnten.

Transplantation 1

P137

Effect of urinary tract infections and ureter stenosis on renal transplant outcome

A. K. Blattmann; S. Thiele;
S. Kamalanabhai; B. Kortus-Götze;
C. S. Haas

Klinik für Innere Medizin, Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Standort Marburg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg

Objective: Urinary tract infections (UTIs) pose a relevant problem in patients after kidney transplantation and have a possible impact on graft function and graft survival. While UTIs may trigger a graft rejection, renal obstructions, can play a role in fostering UTIs in this cohort. The objective of this study was to assess incidence of UTIs and the effect of the infection and ureter stenosis on kidney transplant outcome at the Marburg Transplant Center.

Method: We retrospectively evaluated data from adult patients who had received a kidney or combined kidney-pancreas transplant from 01/12-07/20 and where a follow-up of at least 3 months was available. Epidemiologic data, cold and warm ischemia time, immunological parameters and comorbidities were extracted from patient charts and the electronic data system. Incidence of UTIs and pathogens as well as prevalence of ureter stenosis were

noted. Data was analyzed using chi-square test, or exact Fisher's test or the Bonferroni method; a p-value $< .05$ was considered significant.

Results: A total of 152 transplant recipients (average age 51.8 years, range 19-75; male 59.2%, 132 NTx, 20 NPTx) were included. UTIs were most common within the first 3 months after transplantation (4.1 ± 2.3 times; range 0-10). Almost 50% of patients had > 10 UTIs within 24 months after NTx or NPTx, often with multiple pathogens. Most common bacteria were enterococcus or staphylococcus species (74.3%), followed by undifferentiated gram-negative rods (63.2%) and E. coli (69.1%). In almost half of the patients (48.7%) enterococcus faecium was shown to be present. Graft loss was observed in 15 patients (9.9%), while 129 individuals still had a functioning transplant kidney at a follow-up of up to 8 years; no data was available in the remaining 8 patients. Of note, patients with graft loss had significant more UTIs within the first 24 months compared to the cohort without graft loss ($p = .009$). Although the incidence of UTIs was comparable in both groups in the beginning, this number declined over time in patients without graft loss, whereas it remained high in those with deteriorating renal function. A ureter stenosis developed in 27 patients (18%), mostly in men (74.1%), associated with an increasing number of UTIs ($p < .05$) and a trend to graft loss.

Conclusion: We showed that: (1) UTIs are common in the first 3 months after kidney transplantation; (2) the number of UTIs is associated with an increased risk for renal graft loss; and (3) the

development of a ureter stenosis may be related to prior UTIs. Targeted antibiotic therapy is necessary to affect outcome.

Transplantation 1

P138

A high-throughput drug discovery pipeline to optimize kidney normothermic machine perfusion

S. Hofmann; F. Grammer;
I. Edenhofer; V.G. Puelles Rodriguez;
T.B. Huber; J. Czogalla
Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Objective: The shortage of organs for transplantation is the main limitation of transplantation. Normothermic machine perfusion (NMP) is a novel preservation technique with the potential to increase the number of transplantable kidneys, by reducing delayed graft function and improving organ evaluation under physiological conditions, thereby potentially allowing the inclusion of marginal organs. To date, the cellular effects of NMP and the possible pharmacological interventions during machine perfusion are incompletely understood. A major limitation is the technically complex, time-consuming, and small-scale replication of NMP in rodent models.

Method: To overcome this limitation, we developed a 3D-printed, high throughput ex-vivo mouse kidney slice incubator (KSI) mimicking our previously developed mouse- and rat kidney NMP models by working under closely resembling conditions.

Results: KSI significantly reduced the time per experiment and increased the sample throughput (theoretical: 54 incubations with $n = 500/\text{day}$). The model recapitulated the deleterious cellular responses observed during NMP, namely increased endoplasmic reticulum stress (ER stress). Using KSI, five pharmacological interventions against ER stress taken from the literature were tested. While four were ineffective and excluded, one, β -Nicotinamide-adenine-dinucleotide (NADH), ameliorated ER stress significantly during KSI. The test of NADH in mouse kidney NMP replicated the positive effects against ER stress.

Conclusion: Our first results suggest that testing the addition of NADH during clinical kidney NMP might be warranted. The novel 3D-printed, ex-vivo kidney slice incubator can be used as a high-throughput assessment apparatus for pharmacotesting before NMP.

Transplantation 1

P139

Impact of conversion of twice-daily tacrolimus to once-daily extended-release meltdose tacrolimus on cellular immunity

M. Anft; U. Stervbo; P. Zgoura; R. Viebahn¹; T.H. Westhoff; N. Babel
 Centrum für Translationale Medizin, Medizinische Klinik I, Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Herne; ¹Chirurgische Klinik, Knappschafts Krankenhaus Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Bochum

Objective: LCP-Tacro [LCPT], a novel once-daily, extended-release formulation of tacrolimus, has a

reduced C_{max} with comparable AUC exposure, requiring a $\sim 30\%$ dose reduction in contrast to immediate-release tacrolimus (IR-Tac). Once-daily LCPT in de novo kidney transplantation has a comparable efficacy and safety profile to that of IR-Tac with advantages in bioavailability and absorption. The present investigation intends to analyse the effects of conversion from IR-Tac to LCPT on phenotype and function of T-cells and B-cells.

Method: 20 kidney transplant patients treated by triple standard immunosuppression with a stable graft function undergoing a switch from IR-Tac to LCPT were included in this observational prospective study. We measured the main immune cell types and performed an in-depth characterization of B cell, dendritic cells and T cells including regulatory T cells of the patients before and 4 and 8 weeks after IR-Tac to LCPT conversion using multi-parameter flow cytometry. Additionally, we analysed T cells by assessing third-party antigen (Tetanus)-reactive T cells, which could be analyzed by re-stimulation with tetanus vaccine.

Results: Overall, we found no significant alterations following LCPT conversion for the most immune cell populations with a few cell populations showing quantitative increase. Thus, 4 weeks after conversion, more lymphocytes and regulatory T cells could be measured in the patients. These differences were borderline significant ($p = 0.051$ and $p = 0.08$ respectively). Furthermore, we found significantly more regulatory T cells with a naïve phenotype ($\text{CD45RA}^+\text{CCR7}^+$). These alterations did not change again 8 weeks after conversion.

Conclusion: Here, we demonstrate first insights into the immune system changes occurred under IR-Tac to LCPT conversion therapy in kidney transplant patients. While phenotypic and functional characteristics of the most T and B cell populations did not change following conversion to the Tac dose sparing regime, we could observe an increase in the number of regulatory T cells in peripheral blood following IR-Tac to LCPT conversion, which might additionally contribute to the overall immunosuppressive effect.

Transplantation 1

P140

Propionic acid promotes the expansion of regulatory T cells in patients with end-stage renal disease but not in renal transplant patients

P. Zgoura; M. Anft; F. Meyer; S. Czygan¹; F.S. Seibert; S. Skrzypczyk; M. Nienen²; M. Welzel³; D. Beisser³; F. Bauer⁴; B. Rohn; R. Viebahn⁵; T.H. Westhoff; U. Stervbo; N. Babel
 Centrum für Translationale Medizin, Medizinische Klinik I, Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Herne; ¹Chirurgische Klinik, Universitätsklinikum Knappschafts-Krankenhaus Bochum, Bochum; ²Institute of Medical Immunology, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ³Genome Informatics, Institute of Human Genetics, Universität Duisburg-Essen, Essen; ⁴Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Marien Hospital Herne, Herne; ⁵Chirurgische Klinik, Knappschafts Krankenhaus Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Bochum

Objective: Patients with end-stage renal disease (ESRD) suffer from progressively increasing low-grade systemic inflammation, which is associated with higher morbidity and mortality. For transplant patients, an increased inflammation contributes additionally to the increased risk of transplant rejection and injury. Therefore, both patient population will benefit from anti-inflammatory effects. The present study intends to analyse the effect of the short-chain fatty acid propionic acid on the chronic inflammatory state and T-cell composition in ESRD and kidney transplant patients.

Method: 10 dialysis patients with ESRD and 18 kidney transplant patients under immunosuppressive standard triple immunosuppressive therapy consisting of tacrolimus, mycophenolic acid and prednisolone, received 2×500 mg propionic acid per day for 30 days. The cellular immune system was analysed before and after the propionic acid supplementation and 30–90 days thereafter as a follow-up. We measured the main immune cell types and performed an in-depth characterization of T cells including Tregs, B cells and dendritic cells. Additionally, we assessed the functional activity and antigenic responsivity by analysis of third party antigen-specific T cells after their stimulation by recall (tetanus vaccine) antigen.

Results: In ESRD patients, we observed an expansion of CD25^{high}CD127^{high}-Tregs after propionic acid intake. In contrast, the same supplementation in transplant patients under immunosuppressive therapy did not result in any expansion of Tregs. Other immune cell populations were not influenced by propionic acid supplementation

and the functionality of pathogen-reactive T cells remained unaffected in ESRD and transplant patients after propionic acid intake.

Conclusion: Our data suggest that dietary supplements containing propionate might have a beneficial effect on increased systemic inflammation in ESRD patients through Treg expansion. However, this effect was not observed in transplant patients, which could be explained by counteracting effect of immunosuppressive drugs preventing Treg expansion. Further studies are required to evaluate clinical and immunological long-term effects.

Transplantation 1

P141

Cyclosporine distinctly damages Proximal Tubules, Tacrolimus the Filtration Barrier in calcineurin inhibitor nephrotoxicity

H. Demirci; S. Popovic; D. E. Yilmaz; S. Bachmann

Institut für Vegetative Anatomie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Objective: Calcineurin inhibitors (CNI) are the backbone for immunosuppression after solid organ transplantation. Although successful in preventing kidney transplant rejection, their nephrotoxic side effects notoriously contribute to allograft injury despite attempts to optimize their application, often with additional medications. Complex renal parenchymal damage occurs for cyclosporine A (CsA) as well as for the currently favoured tacrolimus (Tac). We asked whether CsA and Tac exert distinct damage patterns during onset stages CNI nephropathy. We

combined multiomics analysis with histopathology from rat kidneys exposed to continuous CNI delivery.

Method: CsA and Tac were administered chronically in wild type Wistar rats using osmotic minipumps (total n = 112) over 4 weeks. Physiological parameters from plasma and urine samples were controlled. Animals were prepared for high-end morphological analysis, elective immunostaining, and multiomics analysis. Large scale electron microscopy (EM), confocal, stimulated emission-depletion (STED) and 3D-structured illumination (SIM) microscopy were used for pathology. Standard biochemistry, RNA-seq, proteomic and phosphoproteomic technology was performed to identify molecular alterations.

Results: Damage forms varied strikingly. Both drugs caused significant albeit differential damage in vasculature and nephron. The glomerular filtration barrier was more affected by Tac than by CsA, showing prominent deteriorations in pore endothelium and podocytes along with impaired VEGF/VEGFR2 signaling and podocyte-specific gene expression. By contrast, proximal tubule epithelia were more severely affected by CsA than by Tac, revealing lysosomal dysfunction and enhanced apoptosis along with impaired proteostasis and oxidative stress.

Conclusion: We conclude that pathogenetic alterations in renal microenvironments are specific for either treatment. Should this translate to the clinical setting, CNI choice should reflect individual risk factors for renal vasculature and tubular epithelia. As a step in this direction, we share products identified from multiomics for differential pathognomonic biomarkers.

Transplantation 1

P142

Häufigkeit, Risikofaktoren und Verlauf des BKPyV assoziierten Urothelcarcinoms nach Organtransplantation

A. Schwarz; J. Schmitz¹; J. Gottlieb²; C. Bara³; F. Keller⁴; H. Haller; J. H. Bräsen¹

Klinik für Nieren- und Hochdruck-erkrankungen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ¹Nephropathologie, Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ²Abteilung für Pneumologie, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ³Herz-Thorax Chirurgie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ⁴Innere Medizin I, Sektion Nephrologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Ulm, Ulm

Hintergrund: Die Bedeutung SV40 positiver Tumorzellen im Urothelcarcinom (UC) als Zeichen der BKPyV Assoziation nach Organ Transplantation (TX) ist nicht bekannt. Wir untersuchten retrospektiv Patienten nach Organtransplantation mit und ohne SV40 positive Tumorzellen im Urothelcarcinom (UC) mit der Frage nach Risikofaktoren (RF) und Besonderheiten im klinischen Verlauf. Beide Gruppen wurden verglichen bez. Risikofaktoren zur Entstehung eines UC generell und bez. einer viralen Besiedlung des Tumors mit BKPy Viren. Die Aggressivität im Verlauf der beiden Tumorguppen wurde verglichen. **Methode:** Hierfür wurde das Archiv der Pathologie der Medizinischen

Hochschule Hannover seit 2000 auf Patienten mit UC nach Organ TX untersucht und die Tumorphistologie mit SV40 Large T Antigen angefärbt. Es wurden Patienten nach Nieren-, Pankreas-, Leber-, Herz-, Lungen-, und kombinierten Transplantationen eingeschlossen. **Ergebnisse:** Wir fanden 42 Patienten mit UC nach Organ TX seit 2000 (0.26% von 16165 organtransplantierten Patienten); davon hatten 12/42 Patienten SV40 positive Tumorzellen (29%; 6 Patienten nach Nieren- und 6 nach extra-renaler TX). Die Häufigkeit SV40 positiver UCs nahm im Laufe der Jahre zu. Bei Vergleich SV40 positiver (n = 12) und SV40 negativer UCs (n = 30) fand sich kein Unterschied in bekannten RF für Auftreten eines UC (Analgetika-Nephropathie, prä-TX Immunsuppression und Nikotingebrauch). Es fanden sich jedoch RF für eine Assoziation mit SV40 Positivität des UC: dies waren eine BKPyV Infektion kurz nach Organ TX (Virurie, Virämie oder Nephropathie: 8/8 SV40 pos vs 4/8 SV40 neg getestete Patienten, p = 0.021) sowie die Behandlung mit Tacrolimus nach TX (10/12 SV40 pos vs 5/30 SV40 neg Patienten, p = 0.001). Kein Unterschied fand sich im zeitlichen Auftreten des UC nach TX (99.17 +/- 23.14 vs 102.3 +/- 90.43 Monate nach TX) und tumorbedingter Letalität beider Gruppen (8/12 vs. 16/30 Patienten). **Zusammenfassung:** 29 % aller UCs nach Organ TX sind SV40 Large T Antigen positiv und somit möglicherweise BKPyV assoziiert. Unterschiede in RF bez. Entstehung eines UC fanden sich nicht. Jedoch fanden sich sign. Unterschiede in RF bez. einer BKPyV Assoziation wie frühe post-TX BKPyV Infektion und die

immunsuppressive Behandlung mit Tacrolimus. Diese beiden RF hängen möglicherweise zusammen, indem die Behandlung mit Tacrolimus die frühe virale BKPyV Infektion als auch dadurch die späte virale Besiedlung des UC beeinflusst. Unterschiede in Entstehung und im Verlauf des UC und somit Hinweise auf onkogene Potenz der BKPyV Assoziation (Frequenz, zeitliches Auftreten nach TX und Letalität) fanden sich nicht.

Transplantation 1

P143

Fallbericht: Sekundäre Oxalatenephropathie nach Nierentransplantation und Z. n. Magen-Bypass-OP

C. Trapp; P. Sonnenberg; J. U. Becker¹; A. Harth

Medizinische Klinik I, Krankenhaus Merheim, Universität Witten-Herdecke, Köln; ¹Institut für Pathologie, Universität zu Köln, Köln

Hintergrund: Die Oxalat-Nephropathie im Nierentransplantat ist eine seltene, aber schwere Komplikation, die das Transplantat-Überleben deutlich reduzieren kann. Ein Risikofaktor für die Entstehung einer sekundären Hyperoxalurie ist eine stattgehabte Magen-Bypass-Operation (Lieske et. al. 2014). Zur Therapie oder Prävention einer Oxalat-Nephropathie im Nierentransplantat existieren bisher noch wenig Daten. Der vorliegende Bericht stellt unsere Herangehensweise in einem Fall vor **Methode:** Die 46-jährige Patientin erhielt im Juli 2022 eine Zweitnierentransplantation bei Z.n Lebendnierenspende 2007 und nachfolgendem Transplantatversagen bei chronisch humoraler Rejektion. Zur optimalen Vorbereitung auf die

Zweit-Transplantation bei Adipositas magna und Diabetes mellitus unterzog sie sich 2019 einer Magen-Bypass-OP. Die vorimmunisierte Patientin erhielt ihr Organ über das *acceptable mismatch*-Programm sowie eine Plasmapherese, ATG, Tacrolimus, Mycophenolat und Prednison zur Immunsuppression. Trotz einsetzender Diurese und guter Perfusion blieb die Entgiftung unzureichend. Am 18. postoperativen Tag führten wir eine Nierenbiopsie durch. In dieser war keine Abstoßung, aber eine schwere floride Oxalat-Nephrokalzinose zu erkennen.

Ergebnisse: Die sekundäre Oxalat-Nephropathie entsteht durch eine erhöhte intestinale Oxalataufnahme. Dies geschah im vorliegenden Fall vermutlich durch eine Fett-Malabsorption aufgrund der zurückliegenden bariatrischen OP. Als Folge wird vermehrt intestinal Kalzium an Fettsäuren gebunden, wodurch mehr freies Oxalat entsteht und absorbiert wird. Wir begannen daher eine multimodale Therapie u. a. aus oxalatarmer Diät, erhöhter Trinkmenge, hochdosierter oraler Kalzium-Substitution, Cholestyramin sowie mehreren Hämodialysetherapien bis zum Einsatz einer ausreichenden Diurese. Hierunter gelang eine Normalisierung des Oxalats im Serum, das Serum-Kreatinin besserte sich und in einer Re-Biopsie war die Oxalose rückläufig.

Zusammenfassung: Um das Outcome einer Oxalat-Nephropathie im Nierentransplantat zu verbessern, ist es essenziell Risikopatienten (z. B. nach bariatrisch-malabsorptiver OP) zu identifizieren. Aufgrund der potenziellen Irreversibilität des Schadens sollte bei Risikopatienten die frühzeitige Anwendung einer multimodalen Therapie inklusive

täglicher Hämodialyse unabhängig von der Transplantatfunktion bis zum Erreichen einer suffizienten Diurese etabliert werden. Therapiestudien hierzu wären wünschenswert.

Transplantation 1

P144 Risikofaktoren der chronischen Hepatitis E und Essgewohnheiten bei Patient:innen nach Nierentransplantation

E. Wu; N. Koch¹; F. Bachmann²; M. Schulz³; E. Seelow⁴; U. Weber; J. Waiser¹; F. Halleck¹; M. Faber⁵; C. T. Bock⁵; K.-U. Eckardt¹; K. Budde¹; J. Hofmann⁶; P. Nickel²; M. Choi²
Klinik für Nephrologie und internistische Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin;

²Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ³Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ⁴Med. Klinik m. S. Infektologie und Pneumologie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ⁵Abteilung Infektionskrankheiten, Robert Koch-Institut, Berlin; ⁶Institute of Medical Virology, Labor Berlin Charité-Vivantes GmbH, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Hintergrund: Hepatitis E Virus (HEV) Infektionen nach soliden Organtransplantation gehen mit einem erhöhten Risiko für chronische Verläufe dar, nicht selten schwierig zu behandeln mit potentiell therapierefraktären Verläufen. Ziel der Studie war, Risikofaktoren

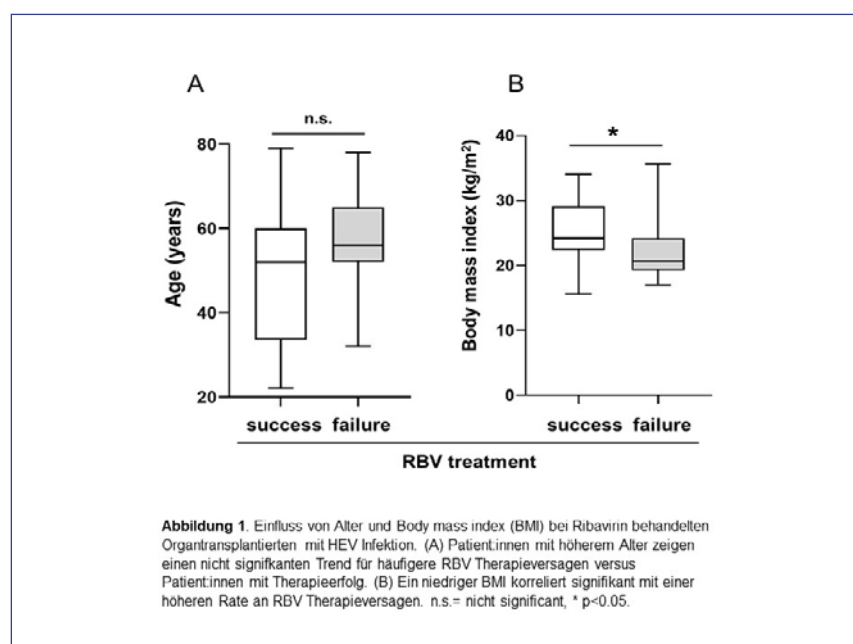


Abbildung 1. Einfluss von Alter und Body mass index (BMI) bei Ribavirin behandelten Organtransplantierten mit HEV Infektion. (A) Patient:innen mit höherem Alter zeigen einen nicht signifikanten Trend für häufigere RBV Therapieversagen versus Patient:innen mit Therapieerfolg. (B) Ein niedriger BMI korreliert signifikant mit einer höheren Rate an RBV Therapieversagen. n.s.= nicht significant, * p<0.05.

P144-1

einer HEV Infektion zu identifizieren. Neben Faktoren wie Alter, Geschlecht und Art der Immunsuppression wurden Essgewohnheiten der Patient:innen erfragt, da insbesondere der Genuss unzureichend durchgegartem Fleischprodukte mit dem Risiko einer HEV Übertragung einhergeht.

Methode: Wir führten eine retrospektive monozentrische Studie durch, bei der 59 Patient:innen nach Nieren- oder kombinierter Nierentransplantation mit Diagnose einer HEV Infektion zwischen 2013–2020 zur Auswertung kamen. Das Outcome der HEV Infektion wurde über eine mediane Beobachtungszeit von 4.2 (IQR 2.2, 5.8) Jahren ausgewertet. Die Kohorte wurde mit 251 Patient:innen nach Organtransplantation verglichen, die aufgrund erhöhter Leberwerte eine HEV Testung erhielten, aber keine Hinweise für eine akute Infektion aufwiesen (HEV PCR Testung negativ). Zusätzlich wurden die Essgewohnheiten zum Zeitpunkt vor der Infektion bzw. vor der HEV Testung erfragt.

Ergebnisse: Unter den 59 Hepatitis E Fällen überwog der Anteil männlicher Patienten (78 % versus 22 %). Nur 11 von 59 (18,6 %) erreichten eine Remission ohne antivirale Therapie mit Ribavirin (RBV). Von 48 mit RBV behandelten Patient:innen kam es in 19 Fällen zu einem Therapieversagen, definiert als viraler Rebound nach Beendigung der Therapie oder persistierende Virämie. Höheres Alter (> 60 J) und BMI $\leq 20 \text{ kg/m}^2$ waren hierbei mit einem erhöhten Risiko für ein Therapieversagen unter RBV assoziiert (Abbildung 1). Im Vergleich zur Kontrollkohorte stellten vorangegangene intensiviertere immunsuppressive Therapien

wie Steroidstöße oder die Gabe von Rituximab ein signifikant erhöhtes Risiko für eine HEV Infektion dar ($p < 0.01$). Eine Verschlechterung der Nierentransplantatfunktion mit GFR Abfall oder Anstieg der Proteinurie war zudem häufiger bei Patient:innen mit chronisch virämischen Verläufen. Der Genuss von unzureichend durchgegartem Schweinefleisch oder Wurstprodukten aus Schwein wie Tee- und Brühwurst oder Salami und die Verarbeitung von Fleisch im häuslichen Bereich, vor allem mit bloßen Händen, ging mit einem signifikant erhöhtem Risiko einer HEV Infektion einher.

Zusammenfassung: Wir konnten in dieser Studie zeigen, dass Intensität der Immunsuppression, höheres Alter, niedrigerer BMI und der Verzehr von unzureichend durchgegartem Schweinefleischprodukten mit einem erhöhten Risiko einer HEV Infektion einhergeht.

Transplantation 1

P145

Outcomes of patients with end-stage renal disease not eligible for kidney transplantation

A. Deak; A. Scherzer; C. Pinter; A. R. Rosenkranz; A. H. Kirsch
Klinische Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz/A

Objective: The benefits of kidney transplantation (KT) over long term dialysis are well established in patients with end-stage renal disease (ESRD). KT candidates are subjected to a detailed evaluation before they can be waitlisted for KT. After performing all examinations,

a board of kidney transplant experts decides whether the candidate is eligible for KT or further exploration is necessary. In some cases candidates do not fulfil the eligibility criteria primarily due to underlying severe comorbidities. Data on evaluation strategies as well as the proportion of patients declined for KT is scarcely available. The aim of the current study was to perform an evaluation of KT candidates, who underwent KT evaluation in our center, but deemed ineligible for KT, as well as to investigate the reasons for the ineligibility and outcomes.

Method: In this retrospective monocentric chart review we included 152 adult candidates between 1997 and 2017 from our centre, who were subjected to KT evaluation, but were not transplanted (Fig. 1). Patients were divided in two groups, according to ineligibility due to comorbidities (medical reasons; MR) or to non-compliance of the patient (non-medical reasons; NMR). We analyzed baseline characteristics, co-morbidities and reasons for KT ineligibility. Kaplan-Maier analysis was performed to evaluate survival of patients.

Results: The median age of our patients was 58 years, 69.1 % were male and 93.4 % were treated with hemodialysis. The most common underlying renal diseases was diabetic nephropathy (27 %). Age and prevalence of comorbidities in the two groups – apart from a higher prevalence of coronary artery disease in the MR group (69.9 % vs 55.1 % in NMR, $p = 0.02$) – did not significantly differ from each other. The most common reason for ineligibility were patient-related reasons/

non-compliance (32.2%) and surgical reasons (20.4%). 13.8% of the patients died during the evaluation. After the initiation of KT evaluation, The median survival of patients after the initiation of KT evaluation was 8 years in the MR group compared to 4,4 years that of the NMR group (p=0.001; log-rank test, Fig. 2).

Conclusion: A surprisingly small number of patients were rejected due to cardiovascular reasons despite high cardiovascular risk in ESRD patients. In our single-center experience, we found patient-related factors (mostly not completing necessary pre-transplant check-up examinations) as the main cause of non-eligibility for KT. With a

more focused patient education as well as simplifying pre-transplant screening procedures, the access to KT could be improved.

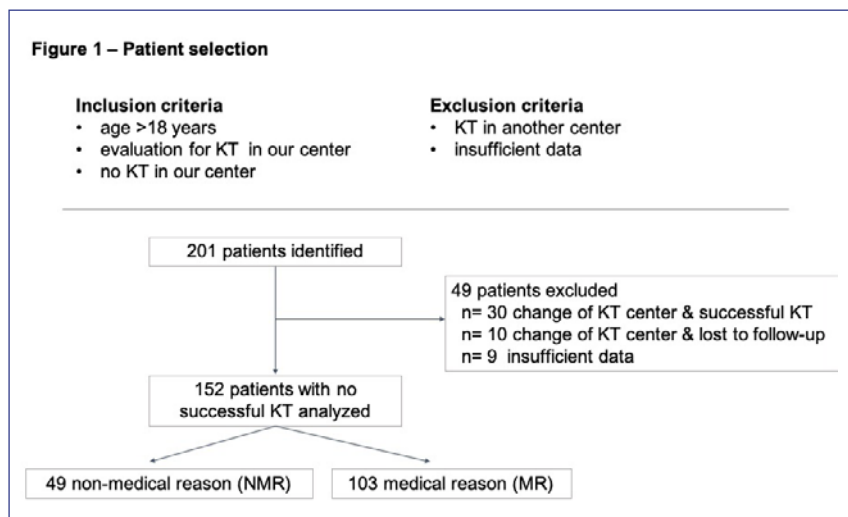
Transplantation 1

**P146
Delayed repertoire dynamics in kidney trans-plant patients with high levels of BKV**

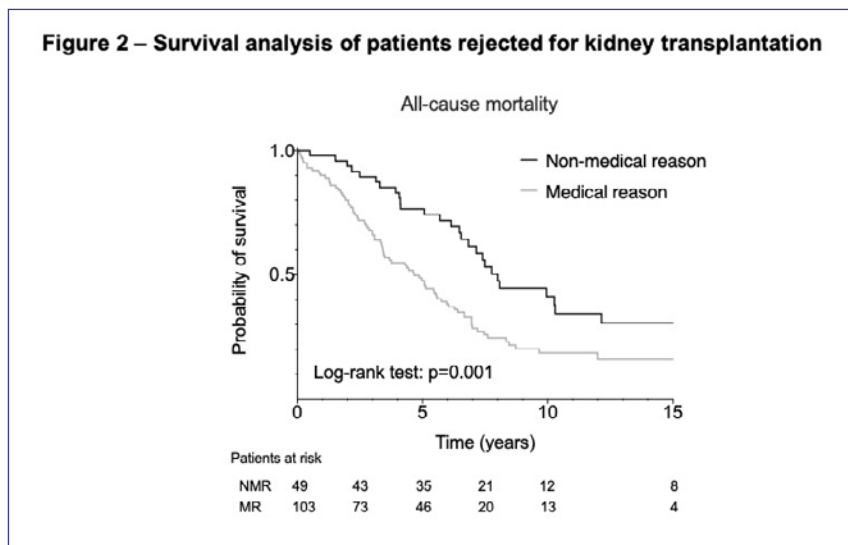
U. Stervbo; J. Kurek; S. Kaliszczyk¹; M. Nienen²; P. Reinke¹; C. Hugo³; O. Thomusch⁴; T. H. Westhoff; M. Anft; N. Babel

Centrum für Translationale Medizin, Medizinische Klinik I, Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Herne; ¹Berlin-Brandenburger Center für Regenerative Therapien, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ²Institute of Medical Immunology, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ³Medizinische Klinik III, Nephrologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden; ⁴Abteilung für Endokrine Chirurgie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau

Objective: Reactivation of Polyomavirus BKV is a severe complication in kidney transplant patients that can lead to a graft loss. The virus is controlled by cellular immunity and modification of the immunosuppressive regime can improve the clinical course of the diseases. However, the underlying dynamics of the immune system remains unclear. Here, we performed in-depth analysis of T cell receptor repertoires in three selected groups of kidney transplant patients within a large multi-centre study.
Method: Individual T cell clones have their own distinct T cell



P145-1



P145-2

receptor, which can be assessed using next generation sequencing. Using this technology, we analysed the T cell dynamics in kidney transplant patients without BKV reactivation or any immunological or other complications within the first year (n = 10), and compared these to patients who experienced BKV reactivation with a low peak viral load (viral load < 3,000 BKV copies/mL; n = 10) and with a high peak viral load (viral load > 10,000 BKV copies/mL; n = 10) within the first 12 months. The selected groups were matched for age, gender, underlying diseases, and immunosuppressive therapy.

Results: We found, that the repertoire diversity decreased over time for transplant patients without BKV reactivation, whereas the repertoire in patients with high BKV load was all over the lowest within the first month, but the highest after 12 months. This change in repertoire diversity was caused by shift in frequency of non-expanded T cells (< 0.1 % of the repertoire) to expanded T cells (1–10 % of the repertoire). The dynamic of the CDR3 length was likewise found to be delayed in patients with high BKV load. Interestingly, there was no difference in the clusters size of similar, repeated T cells, indicating differences in the quantity rather than quality of the immune response.

Conclusion: Collectively, these data demonstrate difference in the underlying T cell dynamics in patients without BKV reactivation and with high BKV load. Further studies combining single cell sequencing and analysis of BKV-specific T cell repertoires can provide further information on antiviral defence and possible therapeutic targets to control BKV replication.

Transplantation 1

P147

Isolated glomerulitis is associated with the absence of molecular ABMR in cases with histologically suspected and confirmed ABMR

R. Korach; S. Pfister; N. Schmid; N. Bortel; L. Weidmann; K. Castrezana López; D. Harmacek; B. Helmchen¹; A. Gaspert¹; E. Rho; T. Schachtner
Nephrologie, Universitätsspital Zürich, Zürich/CH; ¹Institut für Klinische Pathologie, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Zürich/CH

Objective: According to the 2018 Banff classification, the Molecular Microscope Diagnostic System (MMDx) is indicated in cases when histology is insufficient to diagnose antibody-mediated rejection (ABMR) due to an absence of diagnostic criteria groups 2 (antibody interaction with tissue) and/or 3 (DSA and equivalents). The impact of isolated glomerulitis (g > 0, ptc0) on the likelihood of molecular ABMR appears critical to the implementation of this new biomarker.

Method: We analyzed 326 kidney allograft biopsies by histology and MMDx at the University Hospital Zurich from July 2021 to March 2023. Histologic findings were classified into: (1) 30 cases with suspected ABMR: isolated mild glomerulitis (g1), DSA-, (2) 32 cases with suspected ABMR: isolated mild glomerulitis (g1), DSA+, (3) 33 cases with suspected ABMR: MVI (g + ptc > 1), DSA-, (4) 60 cases with confirmed ABMR: MVI (g + ptc > 1), DSA+.

Results: MMDx diagnosed ABMR in 5/30 cases (17 %) with isolated g1 without DSA, 12/32 cases (38 %) with isolated g1 with DSA, 18/33

cases (55 %) with MVI without DSA, and 30/60 cases (50 %) with histologically proven ABMR. While only 17/65 cases (26 %) with molecular ABMR showed isolated glomerulitis, 64/90 cases (71 %) without molecular ABMR showed isolated glomerulitis (p < 0.001). Among cases with isolated glomerulitis molecular ABMR was detected more frequently in cases with proteinuria (p = 0.011), presence of DSA (p = 0.033), and transplant glomerulopathy (cg; p = 0.014).

Conclusion: MMDx confirms ABMR in a relevant proportion of cases with isolated mild glomerulitis. However, isolated glomerulitis is associated with absence of molecular ABMR in cases with suspected and confirmed ABMR. Presence of proteinuria, DSA, and transplant glomerulopathy is associated with molecular ABMR among cases with isolated glomerulitis.

Transplantation 1

P148

Cell type specific gene expression profiling following kidney transplantation and/or Cyclosporine-A treatment

R. Labes; V. A. Kulow¹; M. I. Ashraf²; S. Mathia; J. Leiz³; C. Hinze³; P. B. Persson; C. Rosenberger¹; M. Fäßling

Institut für Translational Physiologie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ²Experimentelle Chirurgie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ³Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische

Chirurgie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ³Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische

Intensivmedizin, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Objective: Treatment with the immunosuppressive calcineurine inhibitor Cyclosporine-A (CsA) helps to prevent allograft rejection, but is associated with nephrotoxicity and anemia. Although the mechanisms of CsA induced kidney damage represent an open issue, we recently showed that hypoxia and capillary rarefaction play a crucial role. Here, we investigated the effects of CsA in the setting of kidney transplantation by the use of Single cell RNA sequencing (scRNAseq).

Method: Mice undergo kidney transplantation (KTx) or sham operation. After one week, mice were treated daily with CsA or vehicle for 8 weeks. scRNAseq was performed with subsequent gene set enrichment analysis (GSEA). For scRNAseq analysis, clusters for podocytes, proximal tubules (PT), thin limb (tL), thick ascending limb (TAL), distal convoluted tubule (DCT), connecting tubule and collecting duct principal cells (CNT/CD-PC), intercalated cell type A (CD-IC-A), intercalated cell type B (CD-IC-B), endothelial cells (EC), interstitial cell and immune cell were annotated.

Results: In general, scRNAseq showed that 370 genes were differentially regulated after daily CsA treatment and 659 after KTx. The number of differentially expressed genes was the highest after CsA treatment under KTx conditions (1077). Interestingly, the cluster CNT/CD-PC indicated the most differentially expressed genes under KTx conditions compared to the sham group (415). Following CsA treatment in the KTx

setting, the highest number of regulated genes was found in the clusters of PT (280), CNT/CD-PC (231), TAL (194) and DCT (167). GSEA revealed that CsA treatment alone resulted in the regulation of diverse pathways such as proliferation, survival, differentiation and inflammation, preferentially in the CNT/CD-PC cluster. KTx alone caused regulation of hypoxia related pathways together with pathways involved in apoptosis. CsA treatment in conjunction with KTx resulted in the regulation of pathways mainly involved in energy metabolism.

Conclusion: With help of scRNAseq, we were able to generate a cell type specific expression signature for KTx with and without CsA in mice kidneys. CsA treatment caused severe alterations of pathways activated by KTx. Interestingly, cells in the CNT and CD showed an unexpected strong alteration in their expression profile under both, KTx and CsA. While it is well known that cells of the PT and TAL represent the area of risk in diverse conditions of kidney injury, our data indicate that the distal nephron might play an underestimated role in pathophysiological signaling following kidney transplantation and immune suppression.

Transplantation 1

P149

Der Einfluss von Virusinfekten und donorspezifischen HLA-Antikörpern auf das Patienten- und Transplantatüberleben

M. Tempel; C. Derad¹; M. Ziemann²; M. Nitschke; I. Derad

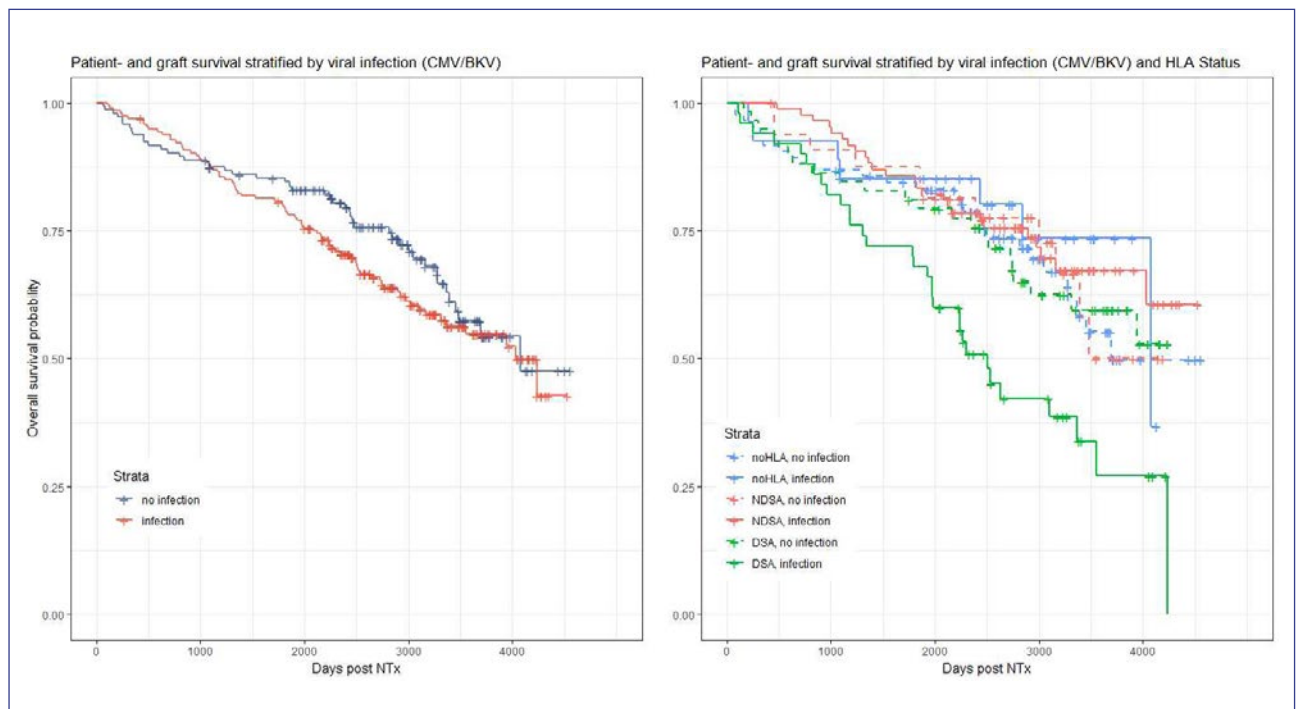
Nephrologie/Dialyse/Transplantation, Medizinische Klinik I, Campus Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,

Lübeck; ¹Institut für medizinische Statistik, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen; ²Institut für Transfusionsmedizin, Campus Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck

Hintergrund: Das Transplantatüberleben nach Nierentransplantation wird durch verschiedene Risikofaktoren beeinflusst. Dazu gehören die Entwicklung von HLA-Antikörpern (HLA-Ak) und Virusinfektionen, insbesondere durch Zytomegalie (CMV) und Polyoma BK (BKV). Die Einflussgröße dieser Parameter wurde hier untersucht.

Methode: In einer monozentrischen Beobachtungsstudie wurden Patienten, die zwischen 2010 und 2016 nierentransplantiert wurden, bis 2022 nachbeobachtet. Im Rahmen der ambulanten Transplantationsnachsorge erhielten alle Patienten ein Virusscreening für BKV und CMV und eine CMV-Prophylaxe abhängig vom Risikostatus, sowie ein Screening auf HLA-Antikörper für die ersten 2 Jahre alle 6 Monate, wenn keine Antikörper vorliegen; und alle 3 Monate, wenn Antikörper nachgewiesen wurden. Danach wurde jährlich oder bei entsprechender Indikation gescreent. Aus diesen Daten ergab sich der Virusstatus (jemals Virusinfektion (definiert durch positive PCR für CMV oder BKV, erstes Ereignis wurde gezählt) vs. keine Virusinfektion) und der DSA-Status (donorspezifische Antikörper (DSA), nicht-donorspezifische Ak (NDSA) und keine HLA-Ak (noHLA)). Das Patienten- und Transplantatüberleben wurde in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und mittels Log-rank Test verglichen.

Ergebnisse: Ein vollständiger Datensatz wurde für 336 Patienten erhoben. Es gab keine Unterschiede



P149-1

im Patienten- und Transplantatüberleben zwischen der Gruppe mit und ohne Virusinfektion ($p=0,254$). Zwischen den Gruppen mit DSA, mit NDSA und ohne HLA-Antikörper unterschied sich das Patienten- und Transplantatüberleben, wobei es in der DSA-Gruppe am geringsten war ($p=0,007$). Die weitere Stratifizierung nach Infekten und HLA-Status zeigte das schlechteste Überleben für DSA-positive Patienten mit Virusinfektion ($p=0,001$).

Zusammenfassung: Nach der Einführung eines standardisierten Viruscreenings und einer CMV-Prophylaxe nach Transplantation haben weder CMV- noch BKV-Infektionen dem Patienten- und Transplantatüberleben in unserer Kohorte geschadet. Bei Vorliegen von DSA war es verringert. Insbesondere bei Vorliegen von DSA und Virusinfektionen scheint das Patienten- und

Transplantatüberleben reduziert zu sein. Diese Erkenntnis sollte den Allokationsprozess beeinflussen, z. B. könnte bei Patienten mit hohem immunologischen Risiko die CMV-Hochrisiko-Konstellation vermieden und so das Transplantatüberleben verbessert werden.

Transplantation 1

P150 Long-term kidney function after transplantation within the European Senior Program – a single center cohort study

J. Czogalla; C. Pirk; M. A. Kluger; T. B. Huber; F. Grabhammer; C. Schmidt-Lauber
Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Objective: Kidney transplantation is the optimal treatment for end-stage kidney disease. The Eurotransplant Senior Program (ESP) aims to provide elderly individuals (≥ 65 years) with the benefits of organ transplantation. Given the scarcity of outcome data and risk assessment in this vulnerable population, this study seeks to examine results within the ESP.

Method: This retrospective cohort study examined all kidney transplantations within the ESP at a single center from 2010 to 2021. Patients were followed until death, transplant failure, or end of the study period. Main outcomes measured were re-hospitalization within the first three months, 5-year patient and graft survival, and estimated glomerular filtration rate (eGFR). Variables are presented as percentages

or median with interquartile range (IQR) in brackets.

Results: During the study period, 158 recipients received 159 kidneys from 158 donors. Median follow-up period was 3 years (4). Donors had a median age of 72 years (8), with 51.9 % being male and 16.5 % having diabetes. The primary cause of death was non-traumatic cerebral hemorrhage (62 %). At the time of donation, median creatinine level was 0.9 mg/dl (0.4). Median graft cold ischemia time was 9 hours (6). Recipients had a median age of 70 years (8), with 70.3 % being male. Among them, 88 % had hypertension, 24.7 % had diabetes, and the median Charlson Comorbidity Index (CCI) was 5 (1). Three days after transplantation, median urine output was 1525 ml/24 h (1517). Delayed graft function occurred in 39.9 %. At discharge, functioning grafts had a median GFR of 35 ml/min/1.73 m² (20.5), and the median best GFR after transplantation was 43.5 ml/min/1.73 m² (25.5). Over the study period, the GFR of functioning grafts remained relatively stable, with 35.5 ml/min/1.73 m² (22) after one year, 30 ml/min/1.73 m² (14) after five years, and 29 ml/min/1.73 m² (5.5) after ten years. The 5-year patient survival was 76 % (8), significantly higher than predicted by the CCI. Death-censored graft survival was 78 % (7). Within three months of discharge, 66.5 % of patients experienced re-hospitalization.

Conclusion: This study demonstrates favorable long-term outcomes for kidney transplant recipients in the ESP. Transplant function remained stable over the study period. Graft loss rates were similar to the non-ESP population.

These findings may contribute to the development of specific outcome prediction scores tailored to the ESP population. Although the study is limited to a single center, its strengths lie in the sample size and duration.

Transplantation 1

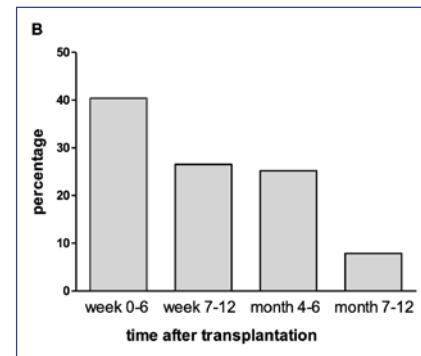
P151 Histologischer Nachweis aszendierender Nephritis bei Nierentransplantaten – harmlos oder echtes Problem?

J. Doricic; R. Greite; J. H. Bräsen¹;
K. M. Schmidt-Ott; I. Scheffner;
W. Gwinner

Klinik für Nieren- und Hochdruck-
erkrankungen, Zentrum für Innere
Medizin, Medizinische Hochschule
Hannover, Hannover; ¹Nephro-
pathologie, Institut für Pathologie,
Medizinische Hochschule Hannover,
Hannover

Hintergrund: Der histologische Nachweis einer aszendierenden Nephritis (ASCN) mit Neutrophileninfiltration, ohne klinischen Anhalt für eine Infektion, ist bei vielen Nierentransplantierten ein unerwarteter Befund. Welchen Einfluss dieser Befund auf das Transplantatüberleben hat und welche Faktoren mit ASCN assoziiert sind, ist nicht hinreichend bekannt.

Methode: In dieser retrospektiven Analyse wurde bei insgesamt 1753 Nierentransplantierten mit 5490 Biopsien das Auftreten einer ASCN innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation untersucht. Mittels Kaplan-Meier-Analysen sowie uni- und multivariabler logistischer Regression zu verschiedenen Biopsiezeitpunkten wurden Einflussfaktoren identifiziert,



P151-1

die mit dem Transplantatüberleben und ASCN assoziiert waren.

Ergebnisse: Bei 131 Patienten bzw. in 151 Biopsien wurde das histopathologische Korrelat einer ASCN nachgewiesen. ASCN trat vermehrt innerhalb der ersten sechs Wochen nach Transplantation auf. Kaplan-Meier-Analysen zeigten, dass ASCN alleine nicht einem verschlechterten Langzeit-Transplantatüberleben assoziiert ist. ASCN war mit verschlechtertem Langzeit-Transplantatüberleben assoziiert, wenn dieser Befund zusammen mit akutem Tubulusschaden ($p=0,012$) und verzögerter initialer Funktionsaufnahme auftrat ($p=0,001$). Das Auftreten von ASCN war häufiger bei Organen von weiblichen Spendern sowie bei gleichzeitig nachweisbarem Harnwegsinfekt am Tag der Biopsie, akutem Tubulusschaden und T-Zell- und Antikörper-vermittelter Rejektion.

Zusammenfassung: ASCN allein hat offenbar keine Assoziation mit dem Transplantatüberleben. Wenn dieser Befund nachgewiesen wird, sollte nach Harnwegsinfekten und Rejektion gesucht werden. Die exakte (patho-)physiologische Bedeutung dieser neutrophilen Gewebeeinfiltration muss noch weiter geklärt werden.

Transplantation 1

P152

Organallokation bei Eurotransplant: Der Altersunterschied zwischen Nierentransplantatempfängern und ihren Spenderorganen

N. Kakavand; B. Kolbrink; F. A. von Samson-Himmelstjerna; J. C. Voran¹; H. U. Zaccharias²; K. Schulte
Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel;
¹Klinik für Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie, Internistische Intensivmedizin), Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel;
²Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Hintergrund: Nach wie vor besteht ein erheblicher Mangel an Spendernieren. Die wenigen vorhandenen Organe müssen daher möglichst fair, aber auch nutzbringend verteilt werden. Bisher gab es hierzu in Deutschland kaum verfügbare Daten. Dank des neuen nationalen Transplantationsregisters können nun erstmalig bundesweite Daten zu Nierenempfängern und -spendern zusammengeführt werden.

Methode: Wir analysierten den Altdatensatz des nationalen deutschen Transplantationsregisters (Jahre 2006–2016). Datensätze von Nierenempfängern und ihren Spendern (postmortem) wurden mittels der Entwicklungsumgebung und Programmiersprache R (Version 4.3.0) miteinander verknüpft und ausgewertet.

Ergebnisse: Der Datensatz enthält Informationen über 28.460 Nierentransplantationen. Nach Ausschluss von Lebendspenden und

unplausiblen Einträgen wurden 19.468 Transplantationen in die Analyse eingeschlossen. In 73,4 % der Fälle erfolgte die Organallokation über das *Eurotransplant Kidney Allocation System* (ETKAS), zu 24,8 % im *Eurotransplant Senior Program* (ESP) und zu 1,8 % im *Acceptable Mismatch Program* (AM). Das mediane Empfängeralter betrug 56 Jahre (IQR 45–65), das Spenderalter 55 Jahre (IQR 44–67). Die Altersverteilung von Nierenspendern und -empfängern war ungefähr ausgeglichen mit einer auffälligen Ausnahme: Überproportional viele 65- und 66-jährige Menschen erhielten ein Spenderorgan. Die mediane Wartezeit von Dialysebeginn bis Transplantation lag insgesamt bei 66 Monaten (IQR 35–94), im ETKAS bei 78 Monaten (IQR 40–101) und im ESP bei 46 Monaten (IQR 28–64). Mit 50 Jahren waren die transplantierten Nieren im ETKAS im Median ein Jahr jünger als die Organempfänger, im ESP hingegen wurden median 72 Jahre alte Nieren in 68 Jahre alte Menschen transplantiert. Immerhin 5,5 % der Organempfänger im ETKAS waren über 65 Jahre alt. Diese Sondergruppe hatte zudem eine deutlich kürzere Wartezeit (56 Monate, IQR 28–99) und erhielt ältere Organe (56 Jahre, IQR 45–64) im Vergleich zu den unter 65-jährigen Organempfängern im ETKAS (Wartezeit 79 Monate, IQR 41–101; Alter der transplantierten Nieren 49 Jahre, IQR 39–57).
Zusammenfassung: Durch die derzeitigen Allokationsalgorithmen von Nieren über Eurotransplant kommt es zu einer überproportionalen Häufung von Organempfängern sehr kurz nach dem 65. Geburtstag. Im ESP erhalten

ältere Menschen schneller ältere Nieren. Ein relevanter Anteil von über 65-jährigen Menschen wird in Deutschland im ETKAS transplantiert, wobei sich hier überraschende Selektionseffekte zeigen, die nicht anhand der Allokationsregeln allein erklärbar sind.

Chronische Nierenerkrankung/ Komplikationen

P153

Patient*innen mit chronischer Niereninsuffizienz sind selten aware für ihre Erkrankung: Ergebnisse aus der GANI_MED-Studie

L. Grothe-Kraft; M. Scheuch; K. Endlich¹; N. Endlich¹; U. Schminke²; R. Rettig³; U. Lendeckel⁴; M. Dörr⁵; S. Stracke; S. Freim von Rheinbaben
Abteilung für Nephrologie und Hypertensiologie, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald;
¹Institut für Anatomie und Zellbiologie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald;
²Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Greifswald, Greifswald;
³Institut für Physiologie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald;
⁴Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Universitätsklinikum, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald;
⁵Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald

Hintergrund: Der Begriff „Awareness“ beschreibt, ob Erkrankte sich ihrer eigenen Diagnose bewusst sind. Bis dato existieren nur wenige Studien, die die Awareness der meist symptomarmen chronischen Nierenkrankheit (CKD) betrachten. Ziel dieser Studie war es, die Awareness bei Patient*innen

hinsichtlich CKD und deren Risikofaktoren zu untersuchen.

Methode: GANI_MED (Greifswald Approach to Individualized Medicine) ist eine Querschnittsstudie, deren Ziel eine individualisierte medizinische Versorgung von Patient*innen ist. Die 3 genutzten Kohorten „Nephrologie“, „Kardiologie“ und „Neurologie“ aus den Jahren 2009–2014 umfassen 1.316 Patient*innen. CKD wurde definiert als GFR < 60 ml/min/1,73 m² (n = 578). Die glomeruläre Filtrationsrate wurde mittels Modification of Diet in Renal Disease Formel (MDRD) berechnet. Die Awareness wurde im Anamnesegespräch mit den Patient*innen evaluiert. Diabetes wurde als HbA1c $> 6,5$ % oder Einnahme von Antidiabetika definiert, arterielle Hypertonie als Einnahme von Antihypertensiva.

Ergebnisse: Das mittlere Alter lag bei 65 Jahren, 59,2 % waren männlich. CKD Patient*innen sind signifikant häufiger Diabetiker*innen oder Hypertoniker*innen als Nierengesunde. Von 578 der Patient*innen mit CKD waren 304 (55,2 %) nicht aware für ihre Erkrankung, unabhängig davon, ob es sich um eine leichte, mittlere oder präterminale CKD handelte. Nur Dialysepatient*innen hatten eine signifikant bessere Awareness. Zudem waren 6,1 % der 1032 Hypertoniker*innen unaware für Hypertonie und 11,4 % der 399 Diabetiker*innen für Diabetes. Je mehr Erkrankungen Patient*innen aufwiesen, desto eher waren sie unaware für CKD oder Diabetes. Patient*innen ohne Schulabschluss hatten eine schlechtere Awareness für ihre CKD, ebenso wie Raucher*innen. Letzteren war jedoch ihr Bluthochdruck häufiger bewusst. Je höher der

Alkoholkonsum, desto eher war der Person ihre CKD. Im Vergleich mit Gesunden waren CKD Patient*innen häufiger unaware für Hypertonie, dahingegen aber eher aware für Diabetes. Im Gegensatz dazu ist die Awareness für CKD bei Diabetiker*innen schlechter als bei Patient*innen ohne Diabetes.

Zusammenfassung: Die Ergebnisse zeigen eine deutlich eingeschränkte Awareness für die CKD, mit etwas besseren Resultaten für dessen wichtigste Risikofaktoren Hypertonie und Diabetes. Erst Dialysetherapie führte zum Bewusstsein einer CKD. Die Daten zeigen, dass bessere Aufklärungsarbeit notwendig ist, um die Awareness für CKD und deren Risikofaktoren zu steigern.

Chronische Nierenerkrankung/ Komplikationen

P154

Indoxylsulfat ist kein Haupt-Induktor der TNF- α -assoziierten Hypervolämie in CKD5-D Patienten

C. Ulrich; R. Fiedler; A. Wilke; N. Schleicher; M. Girndt
SP Nephrologie, Rheumatologie und Endokrinologie, Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

Hintergrund: Urämietoxine und Inflammationsparameter sind bei chronisch Nierenkranken (CKD5-D) erhöht. Das schließt das Protein-gebundene und vom Darm-Mikrobiom gebildete Indoxylsulfat (IS) genauso ein wie das Zytokin Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α). Beide gelten als Mitverursacher für die kardiovaskulären Komplikationen von CKD5-D Patienten. Dass

der vielfach zu beobachtende hypervolämische Status bei CKD5-D Patienten die Inflammation fördert, wird vermutet. Eine Hypothese zum Zusammenhang besagt, eine vermehrte Durchlässigkeit des Darms für IS bei Hypervolämie könnte zur TNF-Induktion führen.

Methode: 36 CKD5-D-Patienten wurden in eine Beobachtungs-Studie eingeschlossen. Der Flüssigkeitsstatus wurde mittels Bioimpedanzvektoranalyse (DBB-EXA, Nikkio) bestimmt und Patienten mit einer Vektorpercentile > 75 als hypervolämisch, < 75 als normovolämisch charakterisiert. 17 Patienten konnten als hyper-(H), 19 als normovolämisch (N) klassifiziert werden. RNA wurde aus Vollblut (Tempus-Tubes) isoliert. qPCRs wurden Taqman-basiert durchgeführt und mit der $\Delta\Delta$ Ct-Methode analysiert. Plasma-IS wurde gemäß der Aussalz-Liquid-Liquid Messmethode fluorimetrisch bestimmt.

Ergebnisse: Der inflammatorische Pathway ist in hyper- im Vergleich zu normovolämischen CKD5-D Patienten vermehrt aktiviert. Dies schließt Mitglieder der TNF- α Familie ein. Insbesondere die Transkripte für das Zytokin TNF- α als auch für einen seiner Rezeptoren TNFR1 sind in H-HD signifikant erhöht (TNF- α : H: $1,2 \pm 0,7$ vs. N: $0,8 \pm 0,4$, p = 0,047; TNFR1: H: $3,1 \pm 3,5$ vs. N: $1,1 \pm 1,2$, p = 0,048). Damit ist ein verstärktes TNF- α /TNFR1-Signaling wahrscheinlich, wobei der Hauptfokus tatsächlich auf dem pro-inflammatorischen TNF- α vermittelten und nicht dem apoptotischen Zweig zu liegen scheint, da weder Caspase-8 noch TNF-related apoptosis-inducing Ligand und FAS Ligand unterschiedlich in beiden Gruppen sind. Der

Arylhydrocarbon-Rezeptor (AhR) ist klassischerweise ein Rezeptor für Xenobiotika, der auch durch LPS und IS aktiviert werden kann. Unsere Studie belegt, dass sowohl AhR- als auch Cyp1B1-Transkripte in H-HD signifikant erhöht sind. Allerdings sind die IS-Plasma-Spiegel in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (H: $0,14 \pm 0,08$ vs. $0,18 \pm 0,09$ mM; $p = 0,180$).

Zusammenfassung: Somit lässt sich schlussfolgern, dass das Urämietoxin IS nicht der Grund für eine stärkere TNF- α -assoziierte Inflammation in hypervolämischen HD-Patienten ist und die Aktivierung des AhR-Pathways durch andere Faktoren als IS bedingt sein muss.

Chronische Nierenerkrankung/ Komplikationen

P155

VExUS Ultrasound score by point of care ultrasound to quantify venous congestion in patients with acute decompensated heart failure

S. Seitz; A. Haase-Fielitz¹; C. Butter¹; J. Nübel¹

Kardiologie, Immanuel Herzzentrum Bernau, Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Brandenburg an der Havel; ¹Herzzentrum Brandenburg, Immanuel Diakonie Bernau, Bernau

Objective: Heart failure (HF) is one of the most common admission diagnoses in internal medicine. Acute kidney injury (AKI) is common in acute decompensated HF – mostly due to reduced perfusion pressure. Although venous congestion is thought to have a greater influence in ADHF/AKI, hemodynamic focus often remains on the diminished mean arterial pressure, based

on low cardiac output. The aim of our study was, to evaluate the feasibility of using the venous excess ultrasound score (VExUS-Score) in patients with acute decompensated heart failure to assess resuscitation.

Method: The VExUS score examines and classifies the inferior vena cava diameter and the PW-Doppler flow profiles of the hepatic vein, portal vein and intrarenal vein. Measurements were performed using a portable handheld point of care ultrasound (POCUS) device on hospital admission and before discharge. The flow curves were analyzed against clinical parameters of decompensation. Enrolled patients were examined at their bedside within the first 24 hours after hospital admission and before discharge.

Results: 30 patients were included in the study; 16 patients had full data set. Mean age was 74.6 ± 14.3 years. 93.7% of patients admitted had dyspnea of at least NYHA III. Ankle edema was present in 56.2%. The first VExUS examination was performed at an average of 11.9 ± 9.5 hours after hospital admission. Overall, there was a decrease in VExUS from admission (1.0 [0.25–2.00]) to discharge (0 [0–0.75], $p = .008$). Out of 16 patients, 10 decreased by \geq one VExUS category. Change in VExUS score did not correlate with parameters of decompensation including change in BMI, eGFR, serum creatinine and cumulative diuretics (all $p > 0.5$).

Conclusion: The POCUS examinations have shown that a bedside collection of the VExUS is feasible. The non-significance of the results compared to decompensation and venous congestion parameters may be attributed to the small study population.

Chronische Nierenerkrankung/ Komplikationen

P156

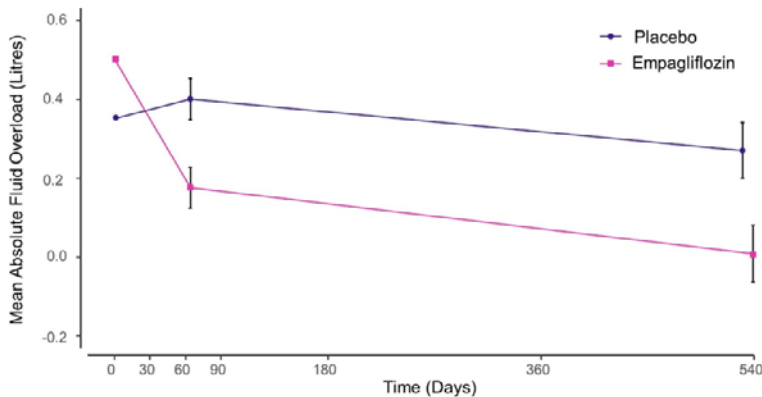
Effects of empagliflozin on fluid overload in chronic kidney disease: an EMPA-KIDNEY bioimpedance substudy

J. Stegbauer on behalf of the EMPA-KIDNEY Collaborative Group
Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf

Objective: In the EMPA-KIDNEY trial, empagliflozin 10 mg once daily, compared to placebo, reduced the risk of kidney disease progression or cardiovascular death in 6609 patients with chronic kidney disease (CKD) at risk of progression. We aimed to assess effects of empagliflozin on bioimpedance-measured fluid overload and adiposity in a subset to better understand the mechanisms of cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors.

Method: This EMPA-KIDNEY substudy added Body Composition Monitor (BCM) measurements at randomization and the 2 and 18-month follow-up visits to the trial's main protocol-specified procedures. The primary outcome was Absolute Fluid Overload (a parameter reflecting overhydration, derived from extracellular and intracellular resistance). Pre-specified subgroup analyses of the primary outcome were by sex, diabetes status, estimated glomerular filtration rate (eGFR) and N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP) at baseline. The key secondary analysis was a composite of death from heart failure, heart failure hospitalisation or development of new moderate ($> 7\%$,

Figure 1: Effect of Empagliflozin versus Placebo on Mean Absolute Fluid Overload by Time

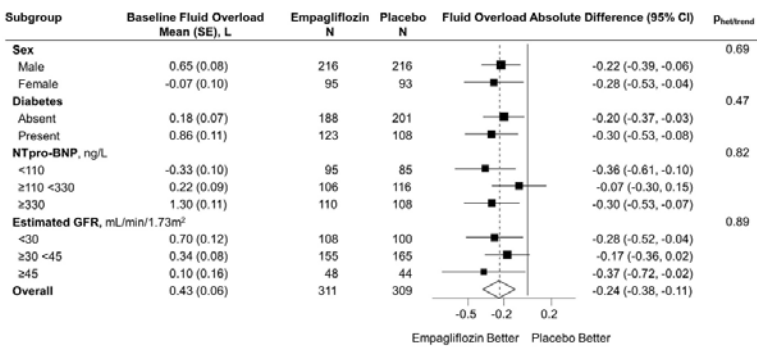


	Empagliflozin Mean (SE)	Placebo Mean (SE)	Absolute Difference (95% CI)
2-month visit	0.18±0.05	0.40±0.05	-0.23 (-0.37, -0.08)
18-month visit	0.01±0.07	0.27±0.07	-0.26 (-0.46, -0.06)
Study average	0.10±0.05	0.34±0.05	-0.24 (-0.38, -0.11)

Mean Absolute Fluid Overload in litres at randomization is plotted separately for empagliflozin and placebo groups at time 0. The estimated marginal means (and standard errors) for the Absolute Fluid Overload value (from the MMRM model) within the time window surrounding the 2-month and 18-month follow-up visits are plotted at the median follow-up day in each treatment group. The estimated means are adjusted for baseline Absolute Fluid Overload and for any differences in key baseline characteristics (age, sex, diabetes, eGFR and uACR) between treatment groups.

P156-1

Figure 2: Effect of Empagliflozin versus Placebo on Mean Absolute Fluid Overload (in Litres) By Pre-specified Subgroups



Analyses using MMRM methods excluded 40 consenting participants with no valid follow-up measurements (3 deaths before first follow-up measurement, 28 with no measurement performed and 9 excluded due to inadequate data quality as pre-specified in the Data Analysis Plan).

P156-2

≤ 15 %) or severe (> 15 %) BCM-measured Relative Fluid Overload. Tertiary outcomes included weight, anthropometry, and other BCM-measurements of body water and adiposity. The primary outcome was analysed using mixed-model repeated measures (MMRM) methods. The key secondary outcome used time-to-first event methods.

Results: 660 EMPA-KIDNEY participants were recruited into this substudy. Mean age was 64 years, 205 (31 %) were female and 245 (37 %) had diabetes. Mean (SD) eGFR was 36 (12) ml/min/1.73 m² and median (Q1-Q3) NTpro-BNP was 211 (93–581) ng/L. Mean (SD) Absolute Fluid Overload at baseline was 0.4 (1.6) L, 19 % had moderate fluid overload and 5 % fulfilled criteria for severe fluid overload at baseline. Compared to placebo, the mean study average absolute difference in Absolute Fluid Overload was -0.24 L (95 % CI -0.38, -0.11), with similar differences at 2 months and 18 months (Figure 1). This difference was similar in men and women, in people with and without diabetes, and across the spectrum of eGFR and NT-proBNP studied (Figure 2). The number of key secondary outcomes was low and there was no significant difference in the risk of this outcome between treatment groups (35/332 [10 %] vs 38/328 [12 %], hazard ratio 0.91 [95 % CI 0.57, 1.45], p=0.69).

Conclusion: In patients with CKD, empagliflozin reduced bioimpedance-measured fluid overload irrespective of diabetes status or level of eGFR. This effect persisted for at least 18 months with no evidence of attenuation over time.

Chronische Nierenerkrankung/ Komplikationen

P157 Efficacy and Safety of Roxadustat in Patients With Anemia of Dialysis-Dependent CKD With or Without Inflammation: Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies

F. M. Strutz; G. Choukroun¹; A. Harkavyi²; V. Santos³; A. Jiletcovici⁴; L. Del Vecchio⁵

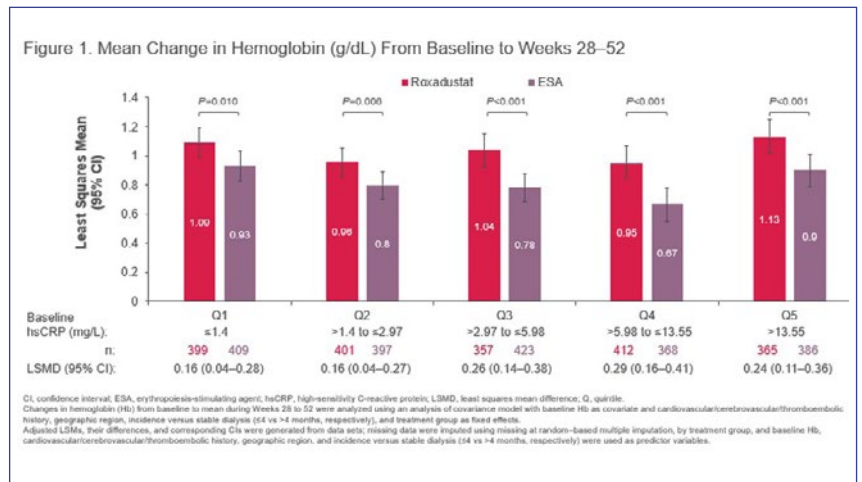
Klaus-Ketzler-Zentrum, KfH-Nierenzentrum, KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e. V., Wiesbaden; ¹CHU Amiens Picardie and Jules Verne University, Amiens/F; ²Astellas Pharma Europe, Addlestone/UK; ³Astellas Pharma, Inc., Northbrook/USA; ⁴Astellas Pharma, Inc, Northbrook/USA; ⁵Sant'Anna Hospital, San fermo della battaglia CO/I

Objective: Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) are commonly used to treat anemia of chronic kidney disease (CKD). Inflammation has been reported to contribute to ESA hyporesponsiveness. Roxadustat, an oral medication, is a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor that has demonstrated efficacy in patients with anemia of CKD. Is roxadustat efficacious and safe in correcting hemoglobin (Hb) levels in subgroups of patients with dialysis-dependent (DD) CKD with or without inflammation at baseline in this pooled analysis?

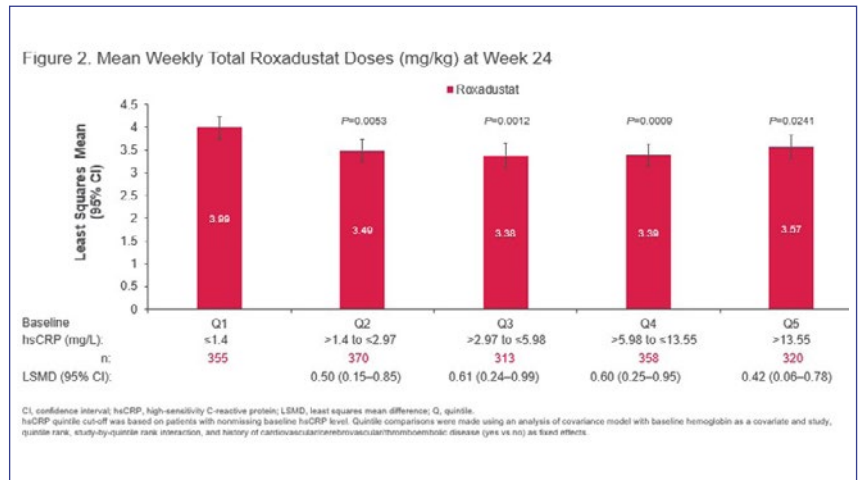
Method: This analysis pooled data from four phase 3, randomized, open-label, active comparator-controlled studies (HIMALAYAS [NCT02052310], ROCKIES [NCT02174731], PYRENEES [NCT02278341], SIERRAS [NCT02273726]) in patients with DD CKD. Outcomes were

mean Hb change from baseline to Weeks 28-52 and mean weekly roxadustat dose at Week 24 in patients with or without baseline inflammation (as determined by high-sensitivity C-reactive protein [hsCRP] level, divided into quintiles). Data were analyzed with an analysis of covariance model with baseline Hb as a covariate. Adjusted least-squares means, their difference, and corresponding confidence intervals were generated from datasets where missing data were imputed

using missing at random-based multiple imputation, by treatment group, with baseline Hb, cardiovascular/cerebrovascular/thromboembolic history, geographical region (United States vs non-United States) and incident vs stable dialysis (≤ 4 vs > 4 months) as predictor variables. Safety data were summarized descriptively. **Results:** In total, 4072 patients with DD CKD (roxadustat N = 2022; ESA N = 2050) were evaluated. At baseline, mean Hb levels (g/



P157-1



P157-2

dL [SD]) were similar in the roxadustat and ESA groups, regardless of baseline hsCRP levels. Hb change from baseline was greater in patients treated with roxadustat compared with ESA, regardless of baseline hsCRP levels (Figure 1). At Week 24, patients with higher baseline hsCRP levels did not require higher doses of roxadustat (mg/kg) compared to patients with lower baseline hsCRP levels (Figure 2). The overall percentages of patients with at least one treatment-emergent adverse event were similar for patients treated with roxadustat and ESA across hsCRP quintiles.

Conclusion: In patients with anemia of DD CKD, roxadustat increased Hb levels without requiring increased doses of roxadustat in patients with or without baseline inflammation. Results from the current analysis suggest that roxadustat is effective, with a comparable safety profile to ESA, regardless of inflammation status.

Chronische Nierenerkrankung/ Komplikationen

P158

Efficacy and Safety of Roxadustat in Peritoneal Dialysis Chronic Kidney Disease (CKD): Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies

D. Fliser; S. Bhandari¹; A. Ortiz²; V. Santos³; A. Jiletovic⁴; T. Akizawa⁵
Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Klinik für Innere Medizin IV, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar; ¹*Hull University Teaching Hospitals NHS Trust and Hull York Medical School, York/UK;* ²*IIS-Fundacion Jimenez Diaz, Madrid/E;* ³*Astellas Pharma, Inc., Northbrook/USA;* ⁴*Astellas Pharma, Inc,*

Northbrook/USA; ⁵*Showa University School of Medicine, Tokyo/J*

Objective: Roxadustat, an oral medication, is a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor for the treatment of anemia of CKD. Is roxadustat efficacious and safe, and does roxadustat decrease the need for transfusions compared with erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in patients with anemia of CKD on peritoneal dialysis (PD) from the ALPINE studies, a large global phase 3 program?

Method: Data from four multicenter, randomized, open-label studies comparing roxadustat to ESAs (epoetin alfa or darbepoetin alfa) in patients on PD were included in this pooled analysis (PYRENEES, SIERRAS, HIMALAYAS, ROCKIES). Hb target (g/dL) for roxadustat in all studies was 10.0?12.0, and ESA use followed local guidelines and labeling. Endpoints evaluated were Hb change from baseline to Weeks 28?36 (without rescue therapy, ie, RBC transfusion and/or ESA use), Hb change from baseline to Weeks 28?52 (regardless of rescue therapy), and time to rescue therapy. Safety and tolerability were assessed by treatment-emergent adverse events (TEAEs) from first study drug administration up to 28 days after the last dose. Nominal *P* values are reported.

Results: In total, 422 patients were included (215 roxadustat, 207 ESA). Mean (SD) baseline Hb (g/dL) was 9.8 (1.2) for patients treated with roxadustat and 9.7 (1.2) for patients treated with ESA. Patients treated with roxadustat achieved a larger least-squares mean (LSM) change from baseline to Weeks 28?36 in Hb without rescue therapy versus

ESA (roxadustat LSM: 1.38; 95 % CI: 1.21?1.56; ESA LSM: 0.97; 95 % CI: 0.78?1.16; LSM difference: 0.41; 95 % CI: 0.16?0.67; *P*=0.0017) and Hb change from baseline to Weeks 28?52 regardless of rescue therapy (roxadustat LSM: 1.31; 95 % CI: 1.15?1.47; ESA LSM: 1.00; 95 % CI: 0.82 1.17; LSM difference: 0.32; 95 % CI: 0.08?0.55; *P*=0.0077). Risk for RBC transfusion was reduced for patients treated with roxadustat versus ESA (HR: 0.49; 95 % CI: 0.25 0.93; *P*=0.0304). The incidence rates per 100 patient-exposure years for overall TEAEs (56.5 vs 54.4), grade ≥ 3 TEAEs (27.7 vs 27.5), and serious TEAEs (37.2 vs 35.8) were similar in the roxadustat and the ESA treatment groups, respectively.

Conclusion: This pooled analysis demonstrates that roxadustat, an oral medication, corrected and maintained Hb levels in patients with anemia of CKD on PD similarly to ESAs with a comparable safety profile.

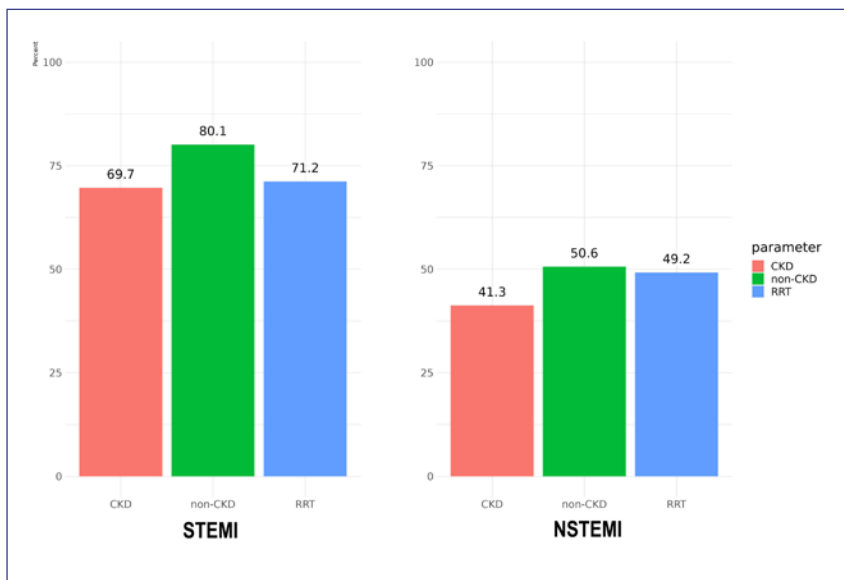
Chronische Nierenerkrankung/ Komplikationen

P159

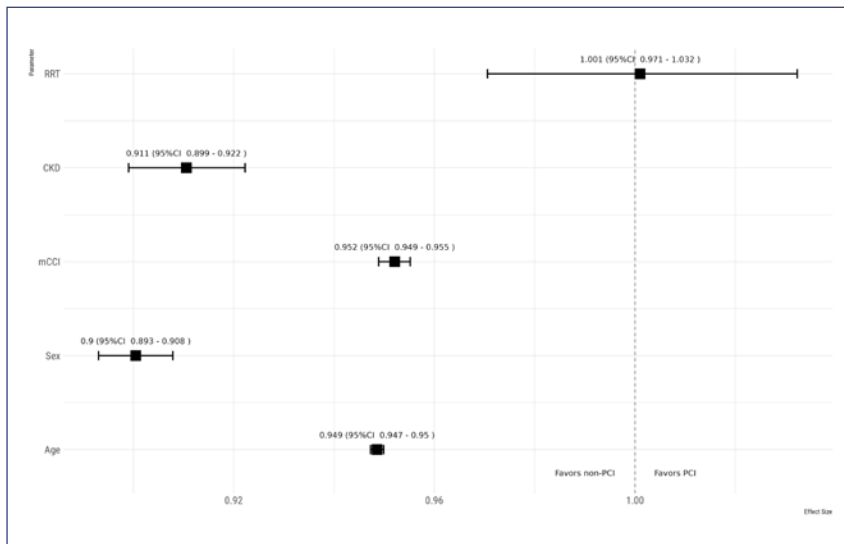
Behandlung des akuten Myokardinfarkts bei chronischer Nierenerkrankung in Deutschland. Eine bevölkerungsbezogene Beobachtungsstudie

V. Walendy; M. Girndt
SP Nephrologie, Rheumatologie und Endokrinologie, Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

Hintergrund: Das Management des akuten Myokardinfarkts bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) oder Nierenerkrankung



P159-1



P159-2

im Endstadium mit Dialyseabhängigkeit (Nierenersatztherapie, RRT) stellt aufgrund des erhöhten Komplikationsrisikos eine große Herausforderung dar. Eine zurückhaltende Nutzung leitliniengemäßer invasiver Diagnostik könnte zur Vermeidung von Kontrastmittelschäden an der Niere resultieren.

Methode: Es wurden DRG-Daten des Jahres 2016 verwendet. Wir analysierten Krankenhausaufenthalte mit der Hauptdiagnose eines akuten Myokardinfarkts (ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) oder Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI): ICD-10-GM I21.* oder I22.*). Wir berechneten

rohe und altersspezifische Raten (pro 100.000 Personenjahre) für die verschiedenen Behandlungsmodalitäten. Für die direkte Altersstandardisierung haben wir die neue Europäische Standardbevölkerung verwendet. Darüber hinaus berechneten wir log-binomale Regressionsmodelle zur Schätzung des adjustierten relativen Risikos (aRR) für jede Behandlungsmodalität. **Ergebnisse:** Im Jahr 2016 identifizierten wir 69.728 Krankenhausaufenthalte mit STEMI und 147.786 Krankenhausaufenthalte mit NSTEMI. Die altersstandardisierte Hospitalisierungsrate (ASR) für STEMI betrug 62,3 (95% CI 61,8–62,8) pro 100.000 Personenjahre, während die ASR für NSTEMI 122,4 (95% CI 121,7–123,0) pro 100.000 Personenjahre betrug. Bei Krankenseinweisungen mit STEMI ohne CKD wurde in 80,1% der Fälle eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt. Im Gegensatz dazu wurde bei Krankenhausaufenthalten mit CKD oder RRT in 69,7% bzw. 71,2% der Fälle eine PCI durchgeführt. Eine chirurgische Revaskularisierung (CABG) wurde in der RRT-Gruppe häufiger durchgeführt (16,7%) als bei Krankenhausaufenthalten mit CKD (4,1%) oder ohne CKD (3,5%) (aRR: 2,2 (95% CI 2,03–2,39)). Das Vorhandensein einer CKD war negativ mit dem Einsatz von PCI assoziiert (aRR: 0,89 (95% CI 0,88–0,90)), ebenso das weibliche Geschlecht (aRR: 0,89 (95% CI 0,88–0,90)). **Zusammenfassung:** Wir zeigen deutliche Unterschiede in der Behandlung des akuten Myokardinfarkts bei Hospitalisationen mit und ohne CKD in Deutschland.

Wir zeigen auch, dass das weibliche Geschlecht die Wahrscheinlichkeit einer PCI-Behandlung bei AMI verringert. Krankenhausaufenthalte mit Nierenersatztherapie hatten eine hohe CABG-Rate.

Chronische Nierenerkrankung/ Komplikationen

P160 Untersuchungen zu Einschränkungen der Lebensqualität und Ausprägung von Depressionen bei chronischer Nierenerkrankung

H. L. Gerold; M. Scheuch; L. Grothe-Kraft; J. Wirkner¹; K. Endlich²; N. Endlich²; U. Lendeckel³; R. Rettig⁴; M. Dörr⁵; H.-J. Grabe⁶; J.-F. O. Chenot; R. Ewert⁷; A. Flöel⁸; A. Aghdassi⁹; M. Zygmunt¹⁰; S. Stracke; S. Frein von Rheinbaben
Abteilung für Nephrologie und Hypertensiologie, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald; ¹Institut für Psychologie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald; ²Institut für Anatomie und Zellbiologie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald; ³Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Universitätsklinikum, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald; ⁴Institut für Physiologie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald; ⁵Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald; ⁶Psychiatrie, Universitätsklinikum, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Greifswald; ⁷Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsmedizin Greifswald KöR, Greifswald; ⁸Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald; ⁹Abteilung für Gastroenterologie, Klinik

und Poliklinik für Innere Medizin A, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald; ¹⁰Klinik für Gynäkologie, Universitätsklinik Greifswald, Greifswald

Hintergrund: Die symptomatische chronische Nierenerkrankung (CKD) geht mit Einschränkungen der Lebensqualität und einem erhöhten Risiko für Depressionen einher. Inwiefern dies auch für eine asymptomatische CKD zutrifft, ist bisher unzureichend untersucht. Wir analysierten Patientendaten einer klinischen Querschnittsstudie in Hinblick auf CKD und die Ausprägung depressiver Symptome unter Berücksichtigung der Lebensumstände.

Methode: Insgesamt standen 3.757 Patient*innen mit glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) aus der GANI_MED-Studie (Greifswald Approach to Individualized Medicine) zur Verfügung. Von diesen zeigten 977 (26,0 %) eine eGFR < 60 ml/min. Durch Auswertung des PHQ9 (Patient-Health-Questionnaire-9) Fragebogens wurden 1.669 (44,4 %) Patient*innen einem Depressionsstadium zugeordnet. Zusätzlich wurde eine Kombinationsvariable aus dem Vorliegen eines Antidepressivums in der Medikation und eines PHQ-Summenwertes ≤ 10 gebildet. Dadurch wurden 535 (14,2 %) Patient*innen einer klinisch relevanten Depression zugeordnet. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des KDQOL-SF (Kidney Disease Quality of Life Short Form) erfasst.
Ergebnisse: Eine Abnahme der eGFR korrelierte mit einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität ($p=0,042$). So zeigten sich bei einer eGFR ≥ 60 ml/min signifikant bessere

Lebensqualitätswerte, als bei einer eGFR < 60 ml/min (67,1 vs. 56,4; $p=0,04$). Dennoch war eine Verschlechterung der eGFR nicht gleichzeitig auch mit einer Depression assoziiert ($p < 0,001$). Der Umstand einer aktuellen Dialysetherapie hatte keinen Einfluss auf die Ausprägung einer Depression. Im multivariaten Modell waren insbesondere Alter und Geschlecht maßgeblich für die Ausprägung einer Depression verantwortlich. Patient*innen mit einer eGFR ≥ 60 ml/min waren signifikant jünger als mit einer eGFR < 60 ml/min (59,0 vs. 73,0; $p < 0,001$). Jüngere Patient*innen präsentierten sich aber mit depressiveren PHQ9-Werten ($r = -0,3$; $p < 0,001$). Frauen hatten eine bessere eGFR als Männer (77,8 vs. 75,2; $p = 0,009$), aber auch signifikant höhere PHQ9-Werte (8,2 vs. 5,8; $p < 0,001$).

Zusammenfassung: Zwar zeigte sich, dass Patient*innen mit schlechterer Nierenfunktion auch Einschränkungen in Ihrer Lebensqualität aufweisen, aber dennoch weniger starke Depressionen zeigten. Insbesondere Alter und Geschlecht scheinen einen größeren Einfluss auf die Entwicklung einer Depression zu haben als eine asymptomatische CKD.

Chronische Nierenerkrankung/ Komplikationen

P161 Renal transplantation improves cardiac dysfunction caused by chronic kidney disease while LVH persists

L. Hagmayer; C. Mayer; N. Ebert; K. Amann; C. Daniel
Institut für Nephropathologie, Universitätsklinikum,

*Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg, Erlangen*

Objective: Chronic kidney disease (CKD) causes congestive heart failure (CHF) with systolic dysfunction and left ventricular hypertrophy (LVH), which is a major contributor to increased mortality in CKD patients. It remains unclear whether cardiovascular changes that occur during the course of CKD can be reversed when renal function is restored by transplantation.

Method: To investigate this, chronic kidney disease was established in F344 rats by subtotal nephrectomy (SNx) for 8 weeks, followed by transplantation of a functional kidney from an isogenic F344 donor. SNx rats without transplantation and sham-operated animals served as controls. Renal function was assessed before and throughout the experiment. In addition, cardiac ultrasound was performed at weeks 0, 8, 12 and 16. At the end of the experiment, intra-arterial blood pressure was measured and kidneys and hearts were histologically and molecularly examined.

Results: Eight weeks after SNx, rats developed marked renal dysfunction associated with significant glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis, but also an increase in left ventricular mass. After transplantation, renal function normalized but relative heart weight and ventricular mass as assessed by ultrasound scans showed no reduction compared with SNx controls. However, left ventricular wall thickness, fractional shortening and ejection fraction was normalized by renal transplantation. At 8 weeks after kidney transplantation, cardiac expression of BNP and FGF23 was also at levels

comparable to healthy controls, whereas these factors were significantly increased in SNx rats. Cardiac fibrosis, as measured by fibronectin mRNA expression, was completely normalized, whereas cardiac fibronectin protein was still slightly but not significantly increased in transplanted animals compared to controls. Interestingly, CD68+ macrophages were significantly reduced in the hearts of SNx rats and in transplanted animals at slightly higher levels compared to controls.

Conclusion: Restoration of renal function by kidney transplantation normalized early cardiac changes at most functional and molecular levels, but did not completely reverse LVH. However, further studies are needed to determine whether restoration of renal function can also reverse LVH at a later time point.

Chronische Nierenerkrankung/ Komplikationen

P162

PORTRAY: non-interventional study to investigate the real-world effectiveness, safety and adherence to extended-release calcifediol in non-dialysis CKD patients with secondary hyperparathyroidism: design, rationale and baseline demographics

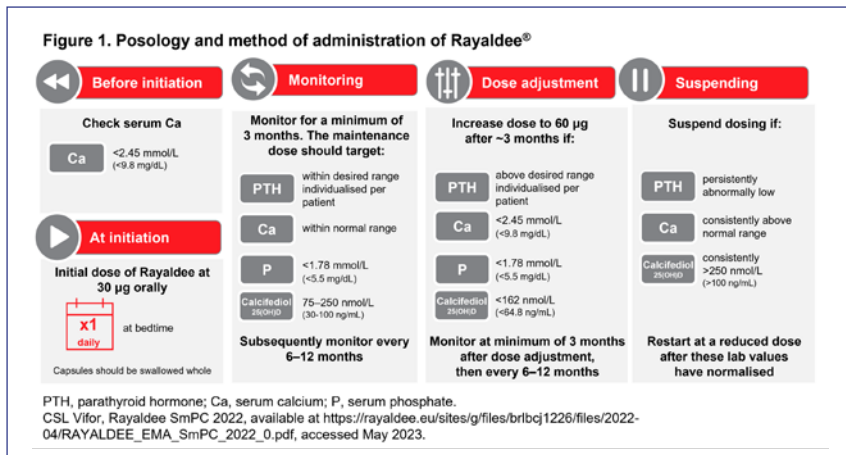
M. Ketteler; T. H. Westhoff¹; F. Siebert²; S. Thiermann³; M. Manu⁴; L. Bernard⁴; H. Reichel⁵

Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart; ¹Centrum für Translationale Medizin, Medizinische Klinik I, Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Herne; ²Medizinische Klinik I, Marien Hospital Herne, Universitätsklinikum

der Ruhr-Universität Bochum, Herne; ³Dialysepraxis Spandau, Berlin; ⁴CSL Vifor, Glattbrugg/CH; ⁵Nephrologisches Zentrum Villingen-Schwenningen, Villingen-Schwenningen

Objective: Secondary hyperparathyroidism (SHPT) often affects patients with stage G3 or G4 chronic kidney disease (CKD) and is associated with low serum 25-hydroxyvitamin D (25D) levels and dysregulation of parathyroid hormone (PTH), serum calcium (Ca) and serum phosphate (P). Phase 3 trials showed that extended-release calcifediol (ERC, Rayaldee®) increased 25D levels and controlled PTH levels with minimal or no changes in Ca, P, or fibroblast growth factor-23. However, limited data are available on real-world ERC, or if achieving 25D > 50 ng/mL improves outcomes in these settings.

Method: PORTRAY is a non-interventional, prospective, multicentre, European multinational cohort study aiming to monitor CKD mineral bone disease (MBD) laboratory parameters (PTH, 25D, Ca, and P) in CKD stage G3 and G4 patients with SHPT, to determine whether 25D > 50–100 ng/mL can be consistently and safely reached following ERC initiation, and if this sustainably lowers PTH levels. Objectives include reasons for ERC use, posology and adherence; PTH and 25D thresholds at study inclusion; and diagnostic assessment patterns of key CKD-MBD parameters. Inclusion criteria reflect prescribing information (PI) for ERC (Figure 1); exclusion criteria are participation in another study or prior enrolment in an ERC clinical trial. Safety data will also be monitored. Baseline demographics of 20 patients



P162-1

Figure 2. Baseline characteristics of initial patients from the SAF in PORTRAY.

		ERC (n=20)	
Baseline demographics	Age, years, mean (SD)	67.1 (19.1)	
	Age ranges, n (%) [*]	<55 years	6 (30.0)
		≥55 to <75 years	6 (30.0)
		≥75 years	8 (40.0)
	Sex, female, n (%)	10 (50.0)	
	Weight	n (missing) kg, mean (SD)	17 (3) 82.1 (15.1)
Baseline laboratory values	BMI	n (missing) kg/m ² , mean (SD)	17 (3) 28.9 (5.3)
	Patients with baseline values, n (missing)	14 (6)	
	25D, ng/mL, mean (SD)	28.5 (20.7)	
	25D ranges, patients, n (%) [*]	<20 ng/mL	6 (42.9)
		≥20 to <30 ng/mL	4 (28.6)
		≥30 to <50 ng/mL	2 (14.3)
		≥50 ng/mL	2 (14.3)
	PTH, pg/mL, mean (SD)	143.1 (86.4)	
	PTH ranges, patients, n (%) [*]	<50 pg/mL	2 (14.3)
		≥50 to <100 pg/mL	2 (14.3)
≥100 to <150 pg/mL		6 (42.9)	
≥150 pg/mL		4 (28.5)	
Ca, mg/dL, mean (SD)	9.4 (0.5)		
P, mg/dL, mean (SD)	4.6 (0.9)		
Baseline disease characteristics	Time since CKD diagnosis	n (missing) Years, mean (SD)	19 (1) 8.9 (6.9)
	eGFR, mL/min/1.73 m ²	n (missing) eGFR, mean (SD)	14 (6) 29.5 (9.2)
	CKD stage	n (missing)	14 (6)
		3a [†] , n (%) [*]	2 (14.3)
		3b [†] , n (%) [*]	4 (28.6)
		4 [†] , n (%) [*]	8 (57.1)
	Cause of CKD [‡]	n (missing)	19 (1)
		Diabetes, n (%) [*]	4 (21.1)
		Hypertension, n (%) [*]	7 (36.8)
		Glomerulonephritis, n (%) [*]	3 (15.8)
Unknown/other, n (%) [*]	6 (31.6)		
Time since SHPT diagnosis	n (missing) years, mean (SD) [‡]	16 (4) 4.9 (5.5)	
Reason for ERC initiation [§] , n (%)	Early control of SHPT	10 (50.0)	
	PTH not controlled by initiated NVD treatment	2 (10.0)	
	PTH dynamic/raising following long term NVD treatment	4 (20.0)	
	Instead of NVD or AVD/analogue	5 (25.0)	
	25D <50 ng/ml	8 (40.0)	
	PTH remains above the desired therapeutic range	1 (5.0)	
	Other	1 (5.0)	
Already on ERC at study inclusion	Number of patients (%)	11 (55.0)	
	Time on ERC, days, mean (SD)	127.4 (68.4)	

^{*}Percentages are based on the number of non-missing observations. [†]CKD stage 3a, 3b and 4 defined as eGFR ≥45 and <60 mL/min/1.73 m², ≥30 and <45 mL/min/1.73 m², and ≥15 and <30 mL/min/1.73 m², respectively, as per CKD-EPI formula. [‡]Time since diagnosis (years) = initiation date of ERC minus date of diagnosis of the disease plus 1/365.25. [§]More than one option may apply. 25D, 25-hydroxyvitamin D; AVD, active vitamin D; Ca, serum calcium; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ERC, extended-release calcifediol; NVD, cholecalciferol; P, serum phosphate; PTH, parathyroid hormone; SAF, safety set; SHPT, secondary hyperparathyroidism; SD, standard deviation.

P162-2

included in the safety set – defined as any patients receiving ≥ 1 dose of ERC with safety follow-up data – are presented. Three-month data will be presented at the congress. **Results:** Mean age was 67.1 years, with 40 % of patients ≥ 75 years. The population was 50 % female, with a mean weight of 82.1 kg and BMI of 28.9 kg/m². Mean PTH, Ca, and P levels were 143.1pg/mL, 9.4 mg/dL and 4.6 mg/dL, respectively, with 25D <30ng/mL in 71.5 % of patients. Patients with stage G3 and G4 CKD were included (42.9 % and 51.7 %, respectively). Mean time since diagnosis was 4.9 years for SHPT and 8.9 years for CKD. Main reasons for ERC initiation were early control of SHPT (50.0 %), 25D < 50ng/mL (40.0 %), and change from cholecalciferol (NVD)/active vitamin D/ analogues (AVD) (25.0 %) (Figure 2). At treatment initiation, including before study inclusion, all patients received 30mcg ERC, as per the PI. **Conclusion:** Patients tended to be elderly and overweight, with a balanced male:female ratio in the population. Main reasons for ERC initiation were PTH control, 25D < 50 ng/ml, or change from NVD/AVD. Future analyses will explore the effect of ERC on 25D and PTH control, to minimise outcome risk in routine practice.

Chronische Nierenerkrankung/ Komplikationen

P163

Stürze vor, während und nach der Dialyse – ein unterbewertetes Risiko

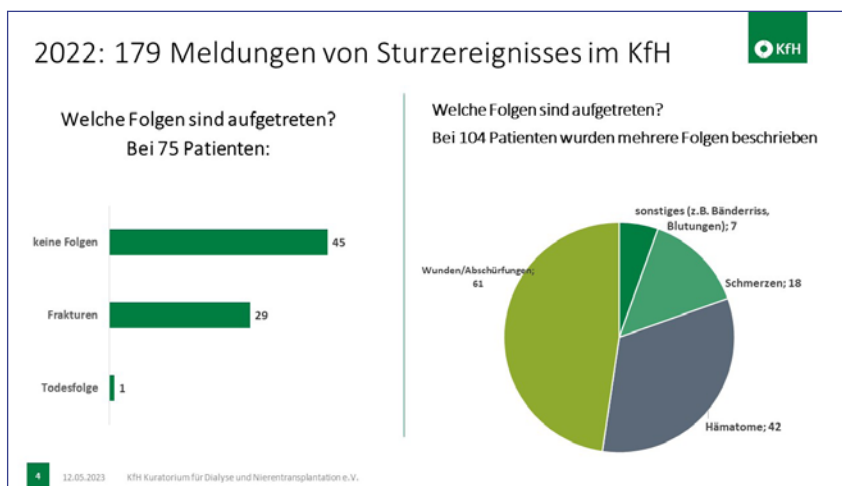
K. Jüttner; M. Masanneck; K. Göbel;
J. Beige¹

Medizinisches Ereignismanagement,
Kuratorium für Dialyse und Nieren-
transplantation, Neu-Isenburg; ¹KfH
Nierenzentrum Leipzig, Kuratorium
für Dialyse und Nierentransplantation,
Martin-Luther-Universität Halle/Witten-
berg, Leipzig

Hintergrund: Patienten mit der Notwendigkeit einer dauerhaften Nierenersatztherapie zeichnen sich durch erhöhte Gebrechlichkeit aus. Der Transport zu und von der Dialyse und auch die Zeit im Dialysezentrum erfordern jedoch eine eher höhere Mobilitätsfähigkeit als bei anderen chronisch kranken Patienten. Daraus resultierte eine höhere Sturzgefahr

Methode: Im KfH wird ein webbasiertes Intranetportal betrieben, um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu erfassen, von denen Patienten während oder im Umfeld von Dialysebehandlungen in allen 178 Nierenzentren betroffen sind. Der Zugang zu diesem System erfolgt über einen Intranet-Zugang innerhalb der Organisation. Das Pflege- und ärztliche Personal wird regelmäßig geschult und über dieses System informiert. Die Eingabe von Ereignisdaten, die Patienten gefährdet oder geschädigt haben, ist obligatorisch. Hier werden die Detaildaten aller individuellen Fallanalysen aller Sturzereignisse für 2022 präsentiert.

Ergebnisse: Im Jahr 2022 wurden bei ca. 2,8 Mio Dialysebehandlungen



P163-1

179 Stürze mit Patientenschäden berichtet. 121 Stürze (67%) traten im Behandlungsraum und Flur auf, 5 im WC, 53 an sonstigen Orten wie Parkplatz, Waage und Aufzug. Nur bei 57 Stürzen (31%) konnten äußere Einflüsse wie Stolpern, Hindernisse und Ausrutschen ermittelt werden, während 122 (69%) sonstige Ursache körperliche Phänomene wie Blutdruckabfall, Gangunsicherheit, Schwäche und Muskelkrämpfe beinhalteten. 71 Stürze (40%) endeten mit der Notwendigkeit medizinischer, auch stationärer Weiterbehandlung, bei 29 traten Frakturen auf (16%), ein Todesfall war zu beklagen.

Zusammenfassung: Bei Stürzen im Dialyseumfeld besteht ein hohes Morbiditäts- und relevantes Mortalitätsrisiko. Deshalb müssen Patienten zur Vermeidung von Stürzen bei Ihrer Mobilität in und um das Dialysezentrum unterstützt werden. Außerdem spielen Faktoren wie (zu optimierende?) Kreislaufdysregulation im Rahmen der vielfältigen Komorbidität und zentral wirksamer Medikation unserer Patienten eine Rolle. Da Stürze

in relevanter Anzahl nicht nur am Behandlungsplatz auftreten, stellt sich in Zeiten extremer und universeller Personalverknappung das Problem der Sturzprophylaxe ganz besonders in den behandlungsfernen Bereichen. Weitere Versorgungsforschende Bemühungen insbesondere zur individuellen Sturzrisikoeerkennung und -prophylaxe erscheinen dringend nötig.

Chronische Nierenerkrankung/ Komplikationen

P164

Dysfunctional High-Density Lipoprotein in chronic inflammatory rheumatic diseases

S. Waldecker-Gall; F. S. Seibert¹;
S. Bertram¹; A. Doevelaar¹;
J. Braum; X. Baraliakos; N. Babel¹;
C. Waldecker¹; L. Scharow²;
N. Pagonas²; T. H. Westhoff¹
Rheumatologie, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Ruhr-Universität Bochum, Herne; ¹Centrum für Translationale Medizin, Medizinische Klinik I, Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Herne; ²Kardiologie, Pulmologie, Angiologie und Nephrologie,

Innere Medizin I, Städtisches Klinikum Brandenburg, Brandenburg an der Havel

Objective: To assess oxidized HDL (HDL_{ox}), a marker of dysfunctional HDL, in patients first diagnosed with a CIRD before and after the initiation of immunosuppressive therapy and compared it with non-CIRD controls. **Method:** The study was conducted on 44 newly diagnosed CIRD patients, who were initiated on immunosuppressive therapy (baseline). 136 patients without CIRD served as control. Lipid profiles including HDL_{ox} levels and C-reactive protein (CRP) were measured in both groups at baseline. In CIRD patients, measurements were repeated 12 weeks after baseline. Validated outcome tools for disease activity and function were assessed at baseline and 12 weeks. **Results:** A total of 33 (75%) with rheumatoid arthritis, 7 (16%) with axial spondyloarthritis, and 4 (9%) with systemic lupus erythematosus were included. Groups were comparable for gender, age, and BMI. CIRD patients had higher HDL_{ox} concentrations (1.57 vs. 0.78, $p=0.02$) and tended to have lower Low-Density Lipoprotein cholesterol (LDL-C), HDL-C, and cholesterol concentrations compared to controls. HDL_{ox} (1.57 vs. 1.4, $p=0.26$) and C-reactive protein levels (2.1 mg/dl vs. 0.7 mg/dl, $p<0.01$) decreased in CIRD patients from baseline to follow. **Conclusion:** CIRD is associated with an impairment of the anti-inflammatory properties of HDL as reflected by an increase in HDL_{ox} concentrations. This effect may contribute to the

increased cardiovascular risk in chronic inflammatory diseases.

Chronische Nierenerkrankung/ Komplikationen

P165

Single-nucleotide polymorphism in genes encoding G-protein subunits GNB3 and GNAQ increase the risk for cardiovascular morbidity in patients on dialysis

S. Birkner; B. Möhlendick¹; B. Wilde; K. Schönfelder; W. Siffert¹; A. Kribben; U. Eisenberger; J. Friebus-Kardash Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum, Universität Duisburg-Essen, Essen; ¹Institut für Pharmakogenetik, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen

Objective: Single-nucleotide polymorphism in G-proteins mediate signal induction through adrenergic beta-receptors and are linked to increased risk for cardiovascular events in general population. We assessed effects of single-nucleotide polymorphism in three genes coding G-protein subunits (GNB3, GNAQ, GNAS) on the risk for cardiovascular events among patients with end stage renal disease receiving dialysis.

Method: A total of 454 dialysis patients were followed up for a median time period of 4 years after the initiation of dialysis therapy. The GNB3 825C>T, GNAS 393C>T and GNAQ 909/-908GC>TT polymorphism were detected using restriction fragment length polymorphism (RFLP) polymerase chain reaction (PCR).

Results: While the GNB3 TT genotype was not associated with cardiovascular events in the whole study population of dialysis patients, in the subgroup of male

patients left ventricular hypertrophy appeared significantly earlier and more frequently in TT genotype carriers than in CT/CC genotypes ($p=0.007$). The survival rates due to acute cardiovascular events involving more than one organ system were significantly lower among TT/TT genotypes of GNAQ than among those with GC/TT or GC/GC genotype ($p=0.03$). Stenting due to coronary artery disease was required significantly earlier and more often among carriers of TT/TT genotype of GNAQ compared to GC/TT and GC/GC genotypes ($p=0.003$). A multivariate analysis revealed TT/TT genotype of GNAQ as an independent risk factor for occurrence of coronary artery disease requiring stenting procedure (hazard ratio 4.8; $p=0.02$) and development of acute cardiovascular events affecting different organ systems (hazard ratio 3.1; $p=0.008$). For the GNAS 393C>T polymorphism no relevant association with acute cardiovascular events was observed. **Conclusion:** Our data suggest that TT genotypes of GNB3 are at increased risk to develop left ventricular hypertrophy under dialysis treatment and dialysis patients having TT/TT genotype of GNAQ are prone to coronary artery disease and severe acute cardiovascular events.

Chronische Nierenerkrankung/ Komplikationen

P166

Die Rolle der Harnsäure bei der erworbenen Immunschwäche bei Niereninsuffizienz

J. Anders; L. Ehbreyer; Q. Li; L. Li; K. Flora; J. M. Hoppe; S. Steiger Nephrologisches Zentrum, Medizinische Klinik und Poliklinik IV,

Ludwig-Maximilians-Universität
München, München

Hintergrund: Neben kardiovaskulären Komplikationen sind Infektionen wie Sepsis, Pneumonie, Covid-19, die zweithäufigste Todesursache von Patienten mit akutem Nierenversagen (AKI) und chronischer Niereninsuffizienz (CKD). Allerdings ist bisher wenig über die zugrundeliegenden Pathomechanismen bekannt, welche zur erworbenen Immunschwäche bei Nierenkranken beitragen. Bekannt ist, dass z. B. FGF23 die AKI/CKD-bedingte Immunschwäche begünstigen. Inwiefern die CKD-bedingte Hyperurikämie (lösliche Harnsäure) in diesem Zusammenhang eine Rolle spielt, ist bisher unklar. Wir konnten bereits einen immunregulatorischen Effekt der löslichen Harnsäure auf die Funktionen von Immunzellen bei steriler Entzündung nachweisen. Ob die lösliche Harnsäure auch die Effektorfunktionen von Neutrophilen bei Infektionen beeinflusst, wurde jetzt genauer untersucht.

Methode: Humane Neutrophile wurden aus dem Blut nierengesunder Probanden isoliert und *ex vivo* mit löslicher Harnsäure und bakteriellen Peptiden, wie LPS und fMLP, stimuliert. Zudem wurde eine Kohortenstudie mit Neutrophilen von Nierengesunden und hyperurikämie AKI/CKD-Patienten mit und ohne Infektion durchgeführt. Die Effektorfunktionen von Neutrophilen wurden mittels Assays zum Zytoskelett, Reifung sowie Endo- und Phagozytose, ROS und NET-Bildung untersucht.

Ergebnisse: Unsere *ex vivo* Ergebnisse zeigen, dass die lösliche Harnsäure die Endozytose von pHrodo Dextran Partikeln sowie die

P166-1

Phagozytose von pHrodo *E.coli* Bio-partikeln bei Neutrophilen von Nierengesunden signifikant inhibiert. Verglichen zu gesunden Kontrollen, weisen Neutrophile von CKD-Patienten eine stark verminderte Phagozytosefähigkeit auf. Zudem zeigen unsere Daten hinsichtlich der Bildung von ROS, dass die lösliche Harnsäure insbesondere die Bildung von Stickstoffmonoxid, Peroxynitrit, Hydroxylradikalen und Wasserstoffperoxid aber weniger die Bildung von Superoxiden bei aktivierten Neutrophilen hemmt. Vergleichbare Ergebnisse konnten wir in der Kohortenstudie für das CKD-Patientenkollektiv nachweisen. Ebenso wurde die NET-Bildung als Folge der reduzierten ROS-Produktion *ex vivo* durch die lösliche Harnsäure gehemmt. Interessanterweise wiesen hyperurikämie AKI/CKD-Patienten mit Infektion eine signifikant verminderte ROS-Produktion, NET-Bildung und Phagozytosefähigkeit im Vergleich zu Nierengesunden mit Infektion auf.

Zusammenfassung: Unsere Daten weisen auf eine unerwartete immunregulatorische Rolle der löslichen Harnsäure bei Nierenkranken

mit Infekt hin, wobei die lösliche Harnsäure die Funktionen von Neutrophilen unterdrückt und somit zur verminderten Infektionsabwehr bei Nierenkranken beiträgt.

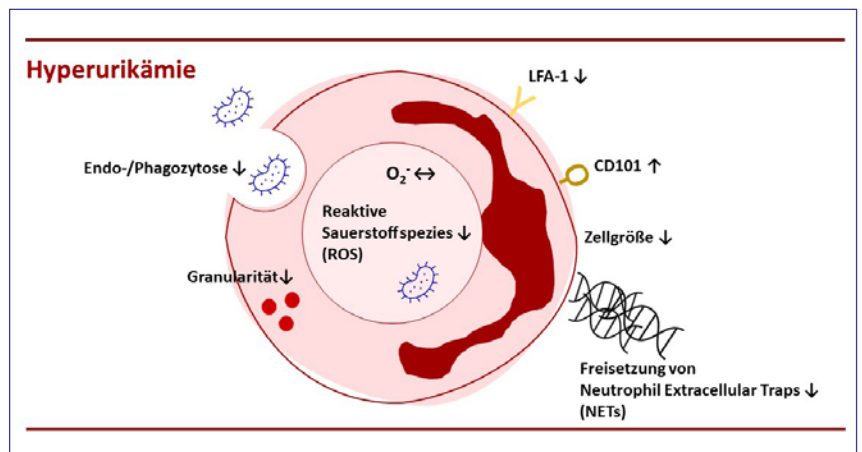
Chronische Nierenerkrankung/ Komplikationen

P167

Mild albuminuria is independently associated with cerebral small vessel disease

E. Alba Schmidt¹; M. Heinze¹; M. Schell¹; G. Thomalla¹; T.B. Huber; C. Schmidt-Lauber
Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ¹ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Objective: Cerebral small vessel disease (CSVD) is a main driver of stroke, cognitive decline, and dementia. Diagnosis of CSVD is made by characteristic findings on magnetic resonance imaging (MRI) including white matter hyperintensities (WMH) and the novel peak



width of skeletonized mean diffusivity (PSMD) technique. CSVD is associated with several cardiovascular diseases, but knowledge on the association with mild chronic kidney diseases (CKD) is limited. This study investigates the association of CSVD with markers of early CKD.

Method: This cross-sectional cohort study analyses participants of the population-based Hamburg City Health Study (HCHS) including randomly selected inhabitants of the city of Hamburg, Germany, aged 45 to 74 years. Markers of kidney function included the estimated glomerular filtration rate calculated by the CKDEpi formula of 2009 for creatinine, 2012 for cystatin C and 2012 for the combination of both markers, as well as the urinary albumin to creatine ratio (uACR). The association with WMH and PSMD was investigated by linear regression models adjusted for age, sex, diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. Beta coefficients (b) for GFRs are given per 10 ml/min/1.73 m² and for uACR per 30 mg/g change.

Results: 2577 individuals were included. Mean age was 64 years (standard deviation (SD) 8) with 44 % being female. Mean eGFR and uACR were 79.3 ml/min/1.73 m² (SD 14.3) and 1.39 mg/g (SD 5.2), respectively. Brain volume was quantified in mean with 1211 ml (SD 119), WMH load with 1.9 % (SD 2.7), and PSMD with 23×10^{-5} mm²/second (SD 4). After adjustment for named confounders, GFR calculated by creatinine (b = -0.12, 95 %-confidence interval (CI) -0.21 - -0.03), cystatin C (b = -0.07 95 %-CI -0.16 - 0.01), and the combination of creatinine and cystatin C (b = -0.19, 95 %-CI -0.06 - -0.02), as well as uACR (b = 0.17, 95 %-CI 0.06 - 0.25)

were associated with WMH, while only uACR (b = 0.19, 95 %-CI 0.08 - 0.29) was associated with PSMD. Even when additionally adjusting for GFR, there was a significant association of uACR with WMH (b = 0.18, 95 %-CI 0.07 - 0.27) and PSMD (b = 0.31, 95 %-CI 0.14 - 0.47). In contrast, only the combined GFR for creatinine and cystatin C remained significantly associated with WMH after additional adjustment for uACR (b = -0.11, 95 %-CI -0.21 - -0.02).

Conclusion: Our study shows a significant association for albuminuria with CSVD detected by WMH and PSMD load independent of other cardiovascular risk factors and GFR. These findings argue for an increased risk in cerebral dysfunctions even for mild albuminuria.

Chronische Nierenerkrankung/ Komplikationen

P168

Effektmodifikation der Assoziation von Polypharmazie und inzidenter Gebrechlichkeit durch CKD bei hochaltrigen Erwachsenen

N. Mielke; M. Barghouth; A.-K. Fietz¹; C. Villain²; T. Bothe; N. Ebert; E. Schäffner

Institut für Public Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin;

¹Institute of Biometry and Clinical Epidemiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ²CHU de Caen, Caen/F

Hintergrund: Hochaltrige Personen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) weisen eine hohe Prävalenz anderer Morbiditäten und damit ein erhöhtes Risiko für Polypharmazie auf. Polypharmazie ist mit Gebrechlichkeit (Frailty)

assoziiert. In dieser Studie soll untersucht werden, ob diese Assoziation durch CKD modifiziert wird.

Method: Anhand Daten der Berliner Initiative Studie, einer Kohorte von Personen 70+ Jahre, wurden Personen in einem Face-to-Face Interview alle zwei Jahre mit einem standardisierten Fragebogen befragt. Gebrechlichkeit wurde nach den Kriterien von Fried erhoben. Polypharmazie wurde als die Einnahme von fünf oder mehr regelmäßig verschriebenen Medikamenten definiert und CKD als eGFR_{BIS2} < 60 mL/min/1,73 m² oder ACR ≥ 30 mg/g. Inzidente Gebrechlichkeit wurde nach einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren ermittelt. Der Zusammenhang zwischen Polypharmazie und inzidenter Gebrechlichkeit wurde mittels logistischer Regression analysiert, um die unadjustierten und adjustierten Odds Ratios (OR) mit den entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle (KI) bei Personen mit und ohne CKD zu schätzen.

Ergebnisse: Personen mit CKD waren älter (84 vs. 81 Jahre) und wiesen im Vergleich zu Personen ohne CKD häufiger Bluthochdruck (85 vs. 68 %) oder Diabetes (25 vs. 13 %) auf. Die inzidente Gebrechlichkeit nach 2 Jahren unterschied sich zwischen Personen mit und ohne CKD. Bei Personen ohne CKD gab es unabhängig vom Polypharmazie-Status nur wenige Fälle (7,5 %). Bei Personen mit CKD wurde insgesamt ein Fünftel (19,7 %) gebrechlich, allerdings war der Anteil höher bei Personen mit Polypharmazie (26,7 %) verglichen ohne (14,2 %) (Tabelle). Im adjustierten Modell war das Risiko für inzidente Gebrechlichkeit bei Personen mit CKD und Polypharmazie doppelt so hoch im Vergleich zu Personen mit

Tabelle: Effekt Modifikation der Assoziation von Polypharmazie und inzidenter Gebrechlichkeit durch CKD

	Gesamt	Anzahl der Fälle (%)	unadjustiertes Modell OR (95% KI)	adjustiertes Modell* OR (95% KI)
CKD				
Ohne Polypharmazie	261	37 (14,2%)	Referenz	Referenz
Mit Polypharmazie	206	55 (26,7%)	2.21 (1,39 – 3,51)	2.10 (1,23 – 3,59)
kein CKD				
Ohne Polypharmazie	126	9 (7,1%)	Referenz	Referenz
Mit Polypharmazie	48	4 (8,3%)	1,18 (0,35 – 4,03)	0,97 (0,23 – 4,11)

*Adjustiert für Geschlecht, Alter, Rauchen, körperliche Aktivität, Morbiditätsindex (Charlson-Komorbidityindex, CCI) und Body-Mass-Index (BMI)

P168-1

CKD ohne Polypharmazie. Bei hochaltrigen Erwachsenen ohne CKD gab es keinen Zusammenhang zwischen Polypharmazie und inzidenter Gebrechlichkeit. **Zusammenfassung:** CKD modifiziert den Zusammenhang von Polypharmazie und inzidenter Gebrechlichkeit. Bei Hochaltrigen mit CKD sollten Ärzt*innen und Pflegefachkräfte diese Interaktion berücksichtigen und frühzeitig präventive Maßnahmen gegen Gebrechlichkeit initiieren.

Chronische Nierenerkrankung/ Komplikationen

P169

Biomechanical properties and its comprehensive analysis of the aortic wall components in medial vascular calcification (MAC)

M. R. Gummi; J. Zhou; M. Tölle; M. van der Giet; K.-U. Eckardt¹; M. Schuchardt
Medizinische Klinik IV, Klinik für Nephrologie, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Objective: Patients with chronic kidney disease (CKD) on dialysis are at higher risk for medial vascular calcification (MAC) which is associated with cardiovascular morbidity and mortality. In CKD patients' the duration of dialysis and disorders of mineral metabolism play a prominent role in the pathogenesis of arterial calcification. The aortic wall consists of various components, including elastin, collagen, vascular smooth muscle cells, endothelial cells, and extracellular matrix. During calcification, calcium crystals are deposited within the vessel walls disrupting the integrity of the vessel components and increasing vascular stiffness affecting the tensile strength and ultimate failure load of the aortic wall and its biomechanical properties. Therefore, understanding the mechanical consequences of aortic calcification is vital for comprehensive cardiovascular health assessment in CKD patients and to explore potential therapeutic strategies aiming to restore the functional integrity of the calcified aortic wall. However, no method characterizing

the physiological properties of the artery wall is currently available.

Method: Biomechanical properties of the Wistar rat aortas were analyzed using a small vessel myograph (SVM) and an ex vivo setting. For induction of vascular calcification, a high phosphate medium (CAM), a known inducer from in vitro and ex vivo studies was used. Aortic rings sized 2 mm were mounted between two jaws in the SVM chamber, the tensile force was recorded, and the stress-stretch curve was quantified. The biomechanical properties were compared to the current "gold standard" of calcium quantification and gene expression of the aortic tissue.

Results: Overall our findings demonstrate that the biomechanical properties change significantly between control and high phosphate medium upon vascular calcification. The stress-stretch curve changes upon high-phosphate medium stimulation in a time-dependent manner. The aortic calcium content increased in a high-phosphate medium compared to its respective control. In addition, gene expression of the osteogenic marker BMP2 and the matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) an elastolytic enzyme known to accompany elastin degradation increases, while collagen 3a decreases.

Conclusion: The findings show that investigating the biomechanical properties of the arterial wall could expand the analyzing tools in the research field of vascular calcification. A comprehensive analysis of biomechanical properties could help us to gain further insights into vessel integrity and function during calcification progression.

Chronische Nieren- erkrankung/Progression

P170

ADTKD-Patientenorganisation – Bewusstsein schaffen für eine unterschätzte Diagnose oder die Nadel im Heuhaufen suchen

C. Scheidler

Patientenorganisation ADTKD, Berlin

Hintergrund: ADTKD (Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease) ist eine seltene Nierenerkrankung von Erwachsenen, die auf pathogene Sequenzveränderung in einem von mindestens fünf bekannten Krankheitsgenen beruht (*UMOD*, *MUC1*, *REN*, *HNF1B*, *SEC61A1*) (Devuyst et al., 2019). Aufgrund der unspezifischen Präsentation ist die Erkrankung im klinischen Alltag sehr schwer zu diagnostizieren. Zusätzlich ist der Gentest für die häufige Variante ADTKD-*MUC1* aufwendig und nicht überall verfügbar. Die Zahl der betroffenen Familien ist daher wahrscheinlich wesentlich höher als bisher bekannt. In den USA und Europa wird bereits an gezielten Therapien für ADTKD geforscht (Dvela-Levitt et al., 2019). Für klinische Studien ist es essenziell, die Anzahl der diagnostizierten Patienten – insbesondere im frühen Stadium – zu erhöhen und in ein Register aufzunehmen. Jedoch wird eine ADTKD häufig gar nicht, falsch oder erst im Spätstadium diagnostiziert. **Methode:** Um das Bewusstsein für ADTKD bei Ärzten und Patienten zu schärfen und mehr Patienten zu identifizieren, haben wir eine europäische Patientenorganisation gegründet. Zentrales Medium ist die Webseite

www.adtkd.de, auf der wir zweisprachig Informationen für Ärzte und Patienten bündeln und über die internationale Forschung berichten. Wir besuchen Konferenzen und vertreten ADTKD-Patienten in der European Patient Advocacy Group (ePAG) beim Europäischen Referenznetzwerk ERKNet. Hier besteht die Möglichkeit, Patienten in ein Register (ERKReg) einzuschließen.

Ergebnisse: Unsere Webseite ist bei der Suche im Internet (Stichwort ADTKD) aktuell auf den vorderen drei Plätzen gerankt. Obwohl erst seit 1 Jahr aktiv, konnten wir bereits ADTKD-Familien in Deutschland identifizieren. Wir sind gut vernetzt mit ADTKD-Experten an der Charité Berlin, der Universität Erlangen und der Universität Zürich. Darüber hinaus stehen wir in engem Kontakt mit der US-amerikanischen ADTKD-Patientenorganisation. Wir haben Zugang zu führenden US-Wissenschaftlern am renommierten Broad Institute und der Wake Forest School of Medicine. Durch unsere internationale Ausrichtung konnten wir bereits Kontakte in der ADTKD-Community zwischen den USA und Europa vermitteln.

Zusammenfassung: Bei seltenen, genetisch bedingten Erkrankungen ist die internationale Kooperation zwischen Wissenschaftlern, Ärzten und Patienten essenziell. Mit unserer Patientenorganisation konnten wir bereits einige Erfolge erzielen, zur Vorbereitung einer klinischen Studie sind aber weitere Anstrengungen notwendig. Wir hoffen, mit unseren Aktivitäten mittelfristig einen Beitrag zur Überwindung von ADTKD zu leisten.

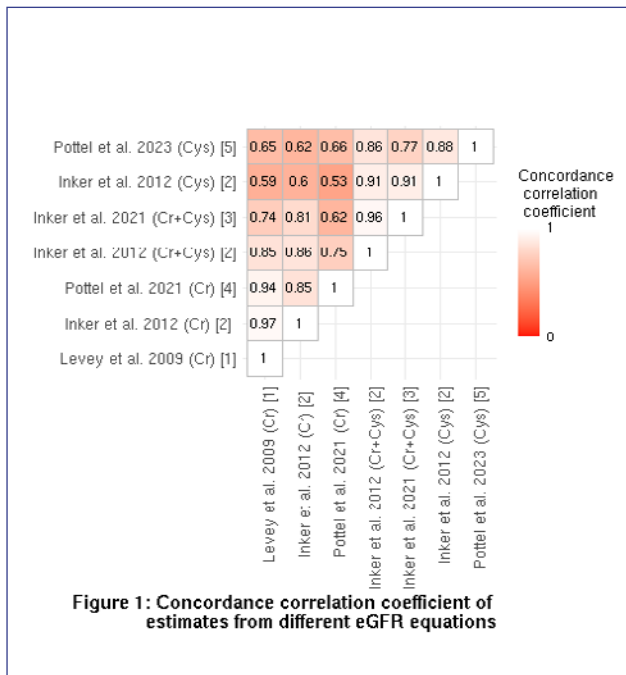
Chronische Nieren- erkrankung/Progression

P171

Low awareness of kidney disease: the population-based NAKO study

E. Butz; P. Sekula; K. Endlich¹; I. Heid²; W. Lieb³; M. Scholz⁴; E. Schäffner⁵; M. Nauck⁶; A. Köttgen Medizin IV, Nephrologie und Institut für genetische Epidemiologie, Universitätsklinikum, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg; ¹Institut für Anatomie und Zellbiologie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald; ²Institut für Epidemiologie und Präventivmedizin, Universitätsklinikum, Universität Regensburg, Regensburg; ³Institute of Epidemiology, Kiel University, Kiel; ⁴Statistics and Epidemiology, Institute for Medical Informatics, University of Leipzig, Leipzig; ⁵Institut für Public Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ⁶Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald

Objective: Chronic kidney disease (CKD) has an insidious onset, and increases risk for cardiovascular morbidity and mortality. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) is a measure of kidney function used to stage CKD. Due to its usually painless onset, awareness of CKD is reportedly low, but data from a large German population sample is missing. We therefore aimed to assess kidney function from measured biomarkers, and to compare CKD burden based on kidney function and on self-reported diagnoses in the population-based German National Cohort (NAKO) to evaluate CKD awareness.

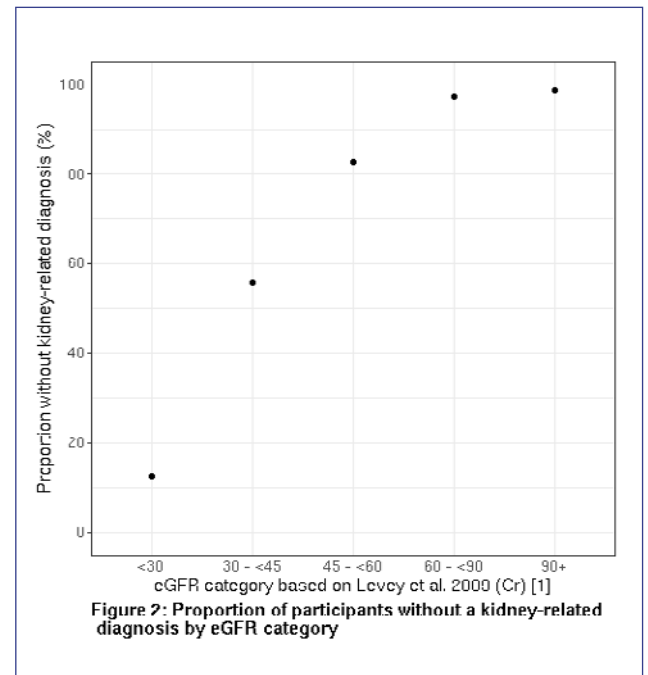


P171-1

Method: Baseline data was available for 204,802 NAKO participants from 18 study centers throughout Germany, including information on self-reported kidney disease from a questionnaire, and biomarkers used to estimate kidney function, serum creatinine (Cr) and cystatin C (Cys; only available in 55 % of participants). Various eGFR equations using measurements of either or both serum makers were implemented that are currently in use or suggested to use in Europeans.¹⁻⁵

Results: The mean age of the study population was 50 years (SD 12.8) with 49.5 % males. Overall, 4,494 (2.2 %) NAKO participants reported a diagnosis for CKD. Of these 244 (5.4 %) reported to need dialysis. Altogether, 90 participants (0.04 %) stated to have received kidney transplantation. Mean eGFR varied by equation between 90.6 (14.6) when using Pottel

et al. 2021 (Cr)⁴ and 104.1 (15.6) mL/min/1.73 m² when using Inker et al. 2021 (Cr + Cys)³. GFR estimates correlated strongly if their equations were based on the same biomarker, and differed if equations used different biomarkers (Figure 1). CKD prevalence estimates (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) varied between 1.0 % (95 % confidence interval [CI]: 0.9–1.0) and 2.7 % (95 % CI: 2.6–2.8), depending on the equation. Of participants with an eGFR (Levey 2009 (Cr)¹) between 45 and < 60 mL/min/1.73 m² and between 30 and < 45 mL/min/1.73 m², 82.8 % and 55.8 %, respectively, stated that they never received a diagnosis of insufficient or impaired kidney function, indicating that they were unaware of the biomarker-supported presence of CKD (Figure 2). These proportions were similar when using eGFR derived from other equations.



P171-2

Conclusion: CKD prevalence estimates varied by more than two-fold, depending on the choice of eGFR equation. Regardless of the equation, the majority of NAKO participants with low eGFR state are unaware of receiving a CKD diagnosis, indicating low awareness of CKD in a large sample of the German population. PMIDs: ¹19414839, ²22762315, ³34554658, ⁴33166224, ⁵36720134

Chronische Nieren- erkrankung/Progression

P172

Effekte von Empagliflozin auf renale und kardiale MRT Messungen bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

C. Wanner on behalf of the EMPA-KIDNEY Collaborative Group
Medizinische Klinik und Poliklinik I, Abteilung für Nephrologie,

Universitätsklinikum, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg

Hintergrund: EMPA-KIDNEY demonstrated empagliflozin reduced the risk of kidney disease progression or cardiovascular death in patients with CKD at risk of progression, but the mechanisms of benefit are uncertain. MRI was used to assess whether empagliflozin modified the structure and function of the kidneys and heart at around 18 months after randomization.

Method: Randomized participants from 8 sites in UK and Germany without a contraindication to MRI scanning, were eligible and invited to participate in this sub-study. MRI scans were performed using a standardized protocol. Renal T1 mapping (MOLLI 5[3]3 scheme which measures fibrosis and inflammation) was computed by first segmenting MOLLI data using a U-net and then applying the masks to both kidneys. Cardiac MRI included cine steady-state free precession imaging to assess biventricular

	Empagliflozin (N=93)	Placebo (N=79)
Demographics		
Mean (SD) age at randomization	60 (16)	61 (15)
Female sex	26 (28%)	19 (24%)
Country		
UK	61 (66%)	47 (59%)
Germany	32 (34%)	32 (41%)
Prior diabetes mellitus	22 (24%)	18 (23%)
Laboratory measurements		
Mean (SD) eGFR (ml/min/1.73m ²)	36 (14)	37 (11)
Geometric mean (95% CI) UACR (mg/g)	285 (194-419)	200 (130-306)
Primary renal diagnosis		
Diabetic kidney disease	14 (15%)	7 (9%)
Hypertensive/renovascular disease	15 (16%)	15 (19%)
Glomerular disease	38 (41%)	35 (44%)
Other	17 (18%)	11 (14%)
Unknown	9 (10%)	11 (14%)

Figures are n (%), mean (SD) or geometric mean (95% CI).

P172-1

volumes, mass and function, and T1 mapping to assess myocardial inflammation and fibrosis. The primary outcome was kidney cortical T1 mapping measured by MOLLI. Secondary outcomes included LV ejection fraction, myocardial T1 MOLLI and LV mass index. Differences in MRI measurements

between treatment groups were analysed using linear regression adjusted for baseline age, sex, eGFR, UACR and diabetes status. 172 participants were required to provide 90% power at 2p=0.05 to detect a 50 ms difference in T1.

Ergebnisse: 172 participants had an MRI scan around 18 months

Outcome (units)	Adjusted mean (SE) values of MRI measurement		Difference in means (95% CI)†	p value
	Empagliflozin (n=93)	Placebo (n=79)		
Primary outcome				
Renal cortical T1 MOLLI (ms)	1623 (10)	1634 (11)	-11 (-41, 18)	0.45
Secondary outcomes				
Kidney				
Medullary T1 MOLLI (ms)	1930 (11)	1923 (11)	7 (-24, 37)	0.67
Corticomedullary difference in T1 MOLLI (ms)	307 (7)	289 (8)	18 (-2, 39)	0.08
Cardiac				
Myocardial T1 MOLLI (ms)	1275 (5)	1278 (5)	-3 (-16, 10)	0.67
LV ejection fraction (%)	52 (1)	51 (1)	1 (-1, 4)	0.37
LV mass index (g/m ²)	45 (1)	48 (1)	-3 (-5, 0)	0.07

†Values are absolute differences in arithmetic means (95%CI). The estimates and p values were derived from linear regression with adjustment for elements included in the minimization algorithm which determined treatment allocation (age, sex, prior diabetes, eGFR, and uACR [but not region as the MRI substudy was only conducted in Europe]).

P172-2

after randomization. 93 (54 %) were allocated empagliflozin and 79 (46 %) placebo. Mean (SD) age was 60 (15) years, 26 % were female and 23 % had diabetes. Mean eGFR was 37 (13) mL/min/1.73 m² and geometric mean (95 % CI) UACR was 242 (182–322) mg/g (Table 1). Adjusted mean (SE) cortical T1 mapping by MOLLI was 1623 (10) ms in those allocated empagliflozin versus 1634 (11) ms in those allocated placebo, difference in means (95 % CI) -11 (-41 to 18), P=0.45 (Table 2). Medullary T1 MOLLI scores were similar. Empagliflozin had no significant effect on cardiac MRI measures: difference (95 % CI) in LV ejection fraction 1 % (-1 to 4); myocardial T1 MOLLI -3 ms (-16 to 10); LV mass index -3 g/m² (-5 to 0) (Table 2).

Zusammenfassung: Empagliflozin had no significant effect on MRI-based measures of fibrosis within the kidney cortex or myocardium in people with CKD at risk of progression. There was no effect of treatment on measures of cardiac structure or function.

**Chronische Nieren-
erkrankung/Progression**

**P173
Determinanten der Effekte von
SGLT2i auf die Progression der
chronischen Nierenerkrankung:
weitere Ergebnisse aus der
EMPA-KIDNEY-Studie**

C. Wanner on behalf of the EMPA-KIDNEY Collaborative Group
Medizinische Klinik und Poliklinik I, Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinikum, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg

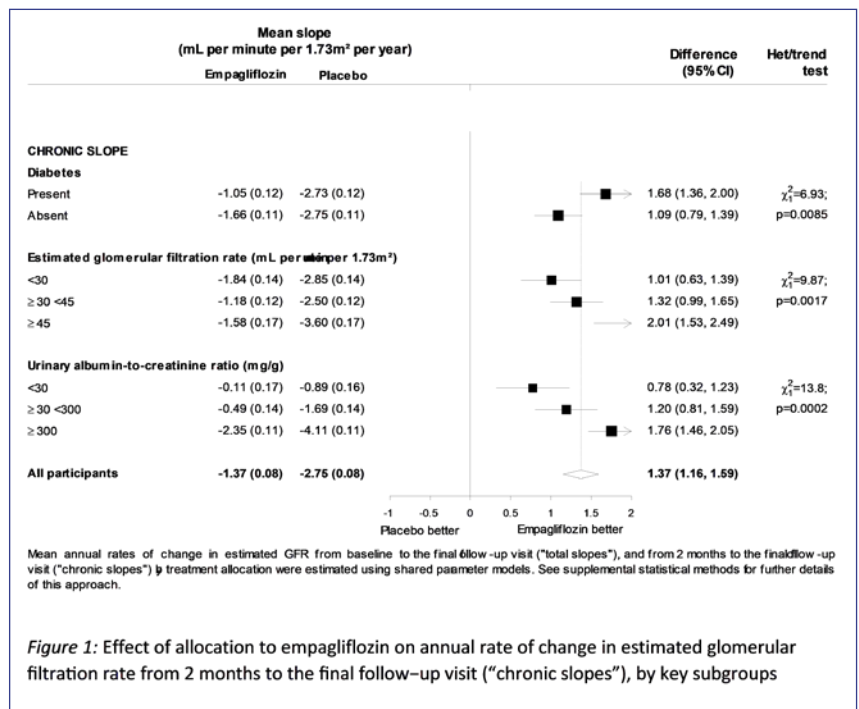
P173-1

Hintergrund: Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) slow the rate of progression of chronic kidney disease (CKD, as measured by annual rate of change in estimated glomerular filtration rate [eGFR]) and delay the onset of end-stage kidney disease. The EMPA-KIDNEY trial recruited a broad range of patients with CKD at risk of progression which allows exploration of the determinants of these effects.

Methode: EMPA-KIDNEY was a double-blind, placebo-controlled randomized trial which compared empagliflozin (10 mg once daily) with placebo among 6609 participants with CKD at risk of progression. Participants in EMPA-KIDNEY had creatinine measured at randomization, 2 and 6 months later and

then 6 monthly from which the annual rate of change in eGFR was calculated using shared parameter models. The annual rate of change in eGFR (slope) was a prespecified exploratory outcome; the chronic slope was defined as that starting with the 2-month value (excluding any acute changes shortly after randomization). Effect modification was assessed by including interaction terms in the models.

Ergebnisse: Overall, compared the placebo allocation to empagliflozin approximately halved the rate of progression (chronic slope reduced from 2.75 to 1.37 mL/min/1.73 m²/year). The absolute difference in slope (between those allocated empagliflozin vs placebo) was largest among participants who were progressing faster, such as those with



higher urine albumin:creatinine ration (uACR) or eGFR (see figure 1). Further analyses are ongoing and will be presented, including by cause of kidney disease and among participants with type 1 diabetes. In addition, results of analyses which explore the extent to which variation in the effects of empagliflozin may be explained by baseline characteristics (such as uACR) will be presented.

Zusammenfassung: Empagliflozin slows the progression of CKD among a wide spectrum of patients with CKD, but the effects of empagliflozin on rate of progression of CKD vary between different types of participants. Understanding the determinants of such variation may help understand the mechanism of SGLT2i on CKD progression and the progression of CKD more generally.

Chronische Nieren- erkrankung/Progression

P174

Makrophagen in Eigennierenbiopsien korrelieren mit renaler Dysfunktion und sind prädiktiv für terminales Nierenversagen (ESRD)

J. Schmitz; M. B. Pfenning; I. Scheffner¹; K. Schulte²; A. Khalifa; H. Tezval³; A. Weidemann⁴; A. Kulschewski⁵; U. Kunzendorf²; S. Dietrich²; H. Haller¹; J. T. Kielstein⁶; W. Gwinner¹; J. H. Bräsen
Nephropathologie, Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ¹Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ²Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Camp

Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel; ³Klinik für Urologie und Urologische Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ⁴Nephrologie und Dialyse, Medizinische Klinik III, St. Vinzenz Krankenhaus, Paderborn; ⁵Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Klinikum Oldenburg, Oldenburg; ⁶Nephrologie | Rheumatologie | Blutreinigungsverfahren, Medizinische Klinik V, Städtisches Klinikum Braunschweig, Braunschweig

Hintergrund: Renale Makrophagen und Monozyten sind Hauptakteure bei Entzündungen. Ihre genaue Bedeutung für den klinischen Verlauf von Nierenkrankheiten muss noch ermittelt werden. Eine präzise Quantifizierung der Infiltration von Zellen des angeborenen Immunsystems kann die morphologische Diagnostik unterstützen.

Methode: In unserer Querschnittsstudie wurden 324 Nierenbiopsien mit 17 unterschiedlichen Krankheitsbildern (und normales Nierengewebe zum Vergleich) untersucht. Die Proben wurden gegen CD68+ Makrophagen, CD14+ Monozyten und CD163+ alternativ aktivierte Makrophagen gefärbt und die gefärbten Schnitte anschließend digitalisiert. Die Zelldichten in Kortex, Medulla und im gesamten Nierengewebe wurden mit einem pixelbasierten Verfahren (Software QuPath) präzise quantifiziert. Klinische Daten zum Zeitpunkt der Biopsie und Follow-up-Daten wurden mit den Messergebnissen korreliert.

Ergebnisse: Biopsien mit Eigennierenerkrankungen wiesen höhere CD68+- und CD163+-Makrophagen-Dichten auf als Kontrollen (gesamtes Nierengewebe, Kortex,

Medulla, $P < 0,001$). Die CD68+-Makrophagen-Dichte korrelierte mit der eGFR und dem Risiko einer ESRD (definiert als Notwendigkeit einer Dialyse) in der gesamten Kohorte und bei einzelnen Erkrankungen (Spearman's/Chi Square Test, $P < 0,05$): eine hohe kortikale CD68+-Makrophagen-Dichte ($> \text{Median } 0,875\%$) sagte ein höheres Risiko für ESRD im Follow-up vorher. Die multivariable Cox-Regression ergab ein 4-fach höheres Risiko für ESRD, wenn die Makrophagen-Dichte über dem Median lag (Hazard Ratio = 3,911, $P < 0,05$), während die interstitielle Atrophie und Fibrose (%) nur einen minimalen Einfluss hatte (Hazard Ratio = 1,032, $P < 0,001$). Patientenalter, globale Glomerulosklerose, Präsentation (akute Nierenschädigung (AKI), AKI bei chronischer Nierenschädigung (CKD), CKD) und Geschlecht hatten keinen Einfluss. Die Dichte der CD14+ Monozyten unterschied sich nicht von der der Kontrollen und korrelierte nicht mit der Nierenfunktion.

Zusammenfassung: Innovative prädiktive Daten können durch verbesserte Präzision und Objektivität mit Hilfe digital gestützter morphologischer Analysen generiert werden. Patienten mit hohem ESRD-Risiko können durch die präzise Quantifizierung von Makrophagen in nativen Nierenbiopsien identifiziert werden. Weitere Studien werden zeigen, ob Makrophagen eine begleitende oder unabhängige Rolle bei der Nierenschädigung spielen. Makrophagen könnten ein vielversprechendes therapeutisches Ziel bei verschiedenen Nierenkrankheiten sein.

Chronische Nieren- erkrankung/Progression

P175

Urinary Dickkopf-3 as a potential marker for cardiorenal syndrome in patients with Heart Failure with reduced ejection fraction

D. Pieper^{*}; A. Sandek^{1*}; M. J. Koziolok²; A.-K. Schäfer; H. Dihazi; G. H. Dihazi³; A. Leba⁴; M. Zeisberg; M. Wallbach²
 Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Göttingen; ¹Klinik für Kardiologie und Pneumologie; Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung – Standort Göttingen, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Göttingen; ²Klinik für Nephrologie und Rheumatologie; Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung – Standort Göttingen, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Göttingen; ³Institut für Klinische Chemie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Göttingen; ⁴Institut für Medizinische Statistik, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen; ^{*}contributed equally

Objective: Patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) show increased risk for the occurrence and progression of chronic kidney disease (CKD). Assessing urinary Dickkopf-3 (uDKK3), a stress-induced, tubular profibrotic glycoprotein, may provide insights about ongoing interstitial fibrosis and eGFR decline.

Method: Patients with HFrEF from different DZHK cohorts were included in this analysis. Baseline

uDKK3 levels were determined in the collected urine spots using a commercial ELISA kit. Patients without evidence for heart or kidney diseases served as a control group. eGFR, measured by CKD-EPI formula, were assessed up to 5 years. Within the HFrEF group, eGFR slopes were compared between patients with low versus high uDKK3 levels.

Results: A number of 488 patients with HFrEF and 45 control patients were included. HFrEF patients were 56 ± 15 years old, 104 (21%) were women, mean BMI was 28 ± 5 kg/m², 65 patients (13%) had diabetes mellitus, 277 (56%) had a history of smoking. Patients with HFrEF had a higher median uDKK3 level compared to controls [247.4 pg/mg creatinine (IQR 114.7–503.8) vs. 108.1 pg/mg creatinine (59.6–182.7) $p < 0.0001$]. Even in HFrEF patients without laboratory signs of CKD ($n = 249$) (no albuminuria, eGFR > 60 ml/min) uDKK3 were higher [233.5 pg/mg creatinine (110.4–493.8)] than in the control group ($p < 0.0001$). Follow-up data were available in 261 HFrEF patients. HFrEF patients with uDKK3 levels ≥ 374 pg/mg creatinine ($n = 93$) showed a significant higher eGFR loss compared to patients with lower uDKK3 levels ($n = 168$) (-1.59 ± 3.51 vs. -0.85 ± 7.80 ml/min/1.73 m²/year, $p = 0.0233$). With regard to the lengths of follow-up, there was a difference of eGFR changes between uDKK3 subgroups (cut-off 354 pg/mg) after the 1-year follow-up [-2.67 ± 8.88 ($n = 53$) vs. -0.56 ± 7.63 ml/min/1.73 m²/year ($n = 109$); $p = 0.0014$], but none after 4 or 5 years ($p = 0.85/p = 0.68$). Patients with ischemic cardiomyopathy (ICM) ($n = 103$) showed higher

uDKK3 levels compared to patients with non-ischemic cardiomyopathy ($n = 385$) [442.9 pg/mg creatinine (238.1–806.2) vs. 223.9 pg/mg creatinine (105.2–433.0) $p < 0.0001$].

Conclusion: This is the first report showing elevated uDKK3 levels in patients with HFrEF, even in those without evidence for CKD. uDKK3 was higher in patients with ICM compared to non-ICM. As HFrEF patients with high uDKK3 levels showed higher eGFR loss during follow-up, uDKK3 might serve as a promising prognostic marker in cardiorenal syndrome. Thereby, uDKK3 seems to predict eGFR decline in short term (1 year) but not in long-term (4 and 5 years).

Chronische Nieren- erkrankung/Progression

P176

Role of cell-ECM interactions in renal tubular epithelial cells in the context of progressive chronic kidney disease (CKD)

A. Merz; M. Rogg; A. Paolini¹; G. Walz¹; C. Schell
 Institut für Klinische Pathologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg; ¹Medizinische Klinik IV, Abteilung Nephrologie, Universitätsklinikum, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg

Objective: Chronic kidney disease (CKD) is mainly defined by interstitial fibrosis of the renal parenchyma and progressive atrophy of proximal tubules (PT). The latter is characterized by pronounced thickening and multilamination of the tubular basement membrane, whereas fibrosis is promoted by accumulation of extracellular matrix (ECM) translating into

increased matrix rigidity. The role of mechanotransduction as well as the corresponding signaling programs activated in this context remain elusive. ECM composition and mechanical forces are sensed and translated into the cell by the integrin adhesion complex (IAC). Here, we aimed to elucidate the functional role of the ILK-Pinch-Parvin (IPP) complex as an essential part of the IAC in PT damage response and CKD.

Method: Morphological assessment of Ischaemia-Reperfusion injury (IRI) mouse model was performed. Transcriptome studies of human proximal tubular epithelial cells (hRPTECs) under pro-fibrotic conditions were analyzed. CRISPR/Cas9 genome editing was employed to generate knockout cell lines of the IPP complex (ILK, PARVA as well as PARVA/PARVB double KO). Morphological assessment of Ischaemia-Reperfusion injury (IRI) mouse model was performed. Transcriptome studies of human proximal tubular epithelial cells (hRPTECs) under pro-fibrotic conditions were analyzed. CRISPR/Cas9 genome editing was employed to generate knockout cell lines of the IPP complex (ILK, PARVA as well as PARVA/PARVB double KO). TGF β treatment (resembling pro-fibrotic conditions) resulted in a partial epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) state of hRPTECs. Transcriptome analysis demonstrated an altered regulation of several matrix and adhesion genes, including members of the IPP complex. Similar alterations were observed in PTs of IRI mice. Further characterization using IPP KO cell lines revealed an altered cytoskeleton, cell morphology and total number of IACs, as well as an

altered distribution of the latter. Interestingly, PARVA/PARVB double KOs lacked the ability to form a proper cytoskeleton, resulting in a significant reduction in cell area and IACs. Further genetic perturbation studies demonstrated the strong interdependence of individual IPP-complex members for stabilization and regulation of IACs.

Conclusion: We have established a simplified model to investigate processes of partial EMT in hRPTECs resembling hallmark features of tubular remodeling in CKD. In vivo, transcriptome and functional data indicate a central role of the IPP-complex in orchestrating cell-matrix interactions as an underlying theme of tubular atrophy.

Chronische Nieren- erkrankung/Progression

P177

Association of Immunoglobulin G glycosylation with eGFR in the German Chronic Kidney Disease study

M. Bach; E. Butz; U. T. Schultheiß; P. Sekula; F. K. Kotsis; A. Köttgen; K.-U. Eckardt¹; G. Lauc²; T. Stambuk³; I. Gudelji³
Medizin IV, Nephrologie und Institut für genetische Epidemiologie, Universitätsklinikum, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg; ¹ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ² Fakultät der Pharmazie und Biochemie, University of Zagreb, Zagreb/HR; ³ Genos Glyco, Zagreb/HR

Objective: Differences in glycosylation patterns of immunoglobulin G (IgG) have been linked to kidney

function and chronic kidney disease (CKD) in population-based studies, but have not been studied in a CKD cohort. Glycans containing sugar molecules such as galactose, which are attached to IgGs, function as a regulator between pro-inflammatory and anti-inflammatory systemic immune responses and may have a role in kidney-related diseases. Our objective was to identify eGFR-associated patterns of IgG glycans among persons with CKD, as it may reflect a relationship between the immune system and kidney function.

Method: Our analyses were carried out in the German CKD (GCKD) study. Plasma samples of 5,086 individuals were measured quantifying 24 IgG glycans, 12 traits were derived from these. In this abstract we focus on agalactosylated (g0) and digalactosylated (g2) derived traits, each in relation to the total IgG N-glycome, as galactosylation is one of the main structures described in diseases. Linear regression models of these glycan traits as well as their quartiles (Q1-Q4) were evaluated for their association with eGFR. Models were adjusted for age, sex, urinary-albumin-to-creatinine ratio (UACR), body mass index, smoking, autoimmune disease, C-reactive protein, diabetes, cardiovascular disease, systolic blood pressure, blood pressure medication (thiazide-, loop-diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitor, and aldosterone receptor blocker), total cholesterol, and triglycerides. The significance threshold for the whole project was set at p-value = 0.0014 (0.05/36).

Conclusion: Higher levels of digalactosylated IgG (g2) in the GCKD study were associated with higher

Table 1: Multivariable adjusted linear regression of eGFR by g0- and g2-quartiles (N=4,819)

	effect (β) on eGFR	95% CI		p-value	p-trend
g0 Q1	ref	ref	ref	ref	ref
g0 Q2	-1.8	-3.2	-3.2	0.01	<0.001
g0 Q3	-2.7	-4.2	-4.2	<0.001	
g0 Q4	-5.0	-6.6	-6.6	<0.001	
g2 Q1	ref	ref	ref	ref	ref
g2 Q2	2.3	1.0	1.0	0.001	<0.001
g2 Q3	3.2	1.8	1.8	<0.001	
g2 Q4	6.5	4.9	4.9	<0.001	

Legend: Q1-Q4: quartiles 1 to 4, SE: standard deviation, CI: confidence interval, significance threshold: p-value=0.0014

P177-1: Results

eGFR, and higher levels of agalactosylated IgG (g0) with lower eGFR, suggesting a relation between galactosylation status of IgG and kidney function. Future studies will focus on exploring the relationship between galactosylation of IgG and CKD and its progression, as well as the involvement of particular glycosylation patterns in CKD-related diseases.

Chronische Nieren- erkrankung/Progression

P178 CKD Progression and eGFR Trajectories in the GCKD study

C. Behning; U. T. Schultheiß¹; J. Nadal; H. Meiselbach²; S. Schönberr³; E. Schäffner⁴; M. P. Schneider¹; M. Schmid; F. Kronenberg³; A. Köttgen¹; K.-U. Eckardt⁵; F. K. Kotsis¹
Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE), Universitätsklinikum Bonn (AöR), Universität Bonn, Bonn; ¹Medizin IV, Nephrologie und Institut für genetische Epidemiologie, Universitätsklinikum, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg; ²Medizinische Klinik 4,

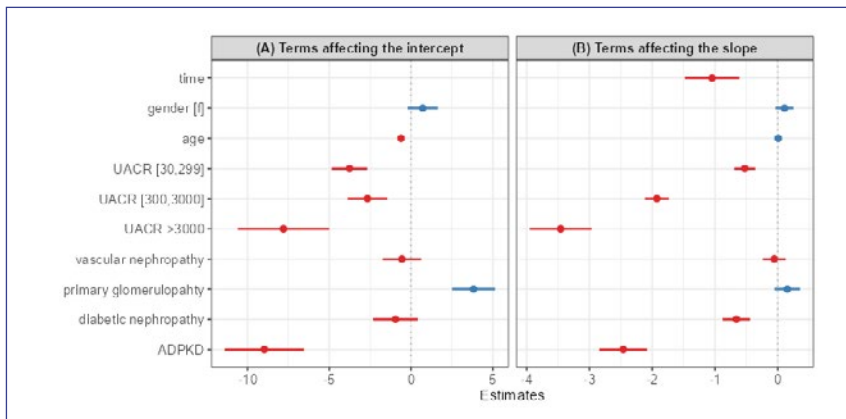
Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ³Department für Medizinische Genetik, Molekulare und Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck/A; ⁴Institut für Public Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ⁵Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Objective: Chronic kidney disease (CKD) progression is often defined by the decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR). Here, we examine i. eGFR decline in patients with CKD by etiologically leading CKD cause and ii. rapidly declining patients from the German CKD (GCKD) study.

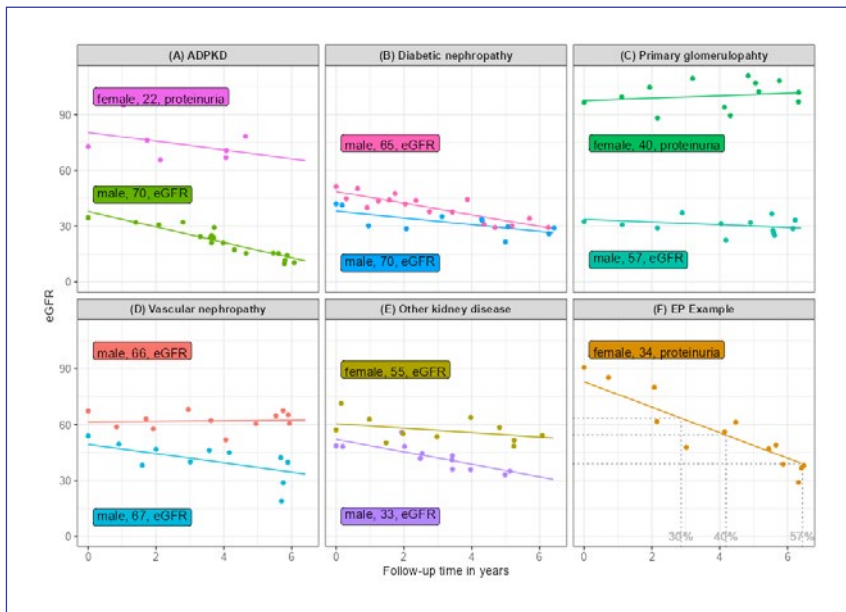
Method: We model eGFR trajectories of 5214 participants enrolled in the GCKD study (N=5217) over a period of 6.5 years using a linear-mixed effects model with eGFR as the outcome and demographic information at baseline as

independent variables. Patients with a rapid eGFR decline of >5 mL/min/1.73 m² were further analyzed using descriptive statistics, e. g. by reporting mean and standard deviation within subgroups.

Results: Patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD; N=191) or diabetic nephropathy (N=783) have a faster eGFR decline (slope parameter = -2.46 and slope parameter = -0.66, both p < 0.0001) than patients with CKD of other causes (Figure 1–2). Additionally, each year of age at baseline is associated with a slightly steeper decline of eGFR (slope parameter = 0.01, p = 0.0143). Among the 221 patients with rapid eGFR decline, 131 (59.3%) experienced kidney failure requiring kidney replacement therapy (KF) or kidney-related death during the study period, while only 7.4% of patients with slow decline reached one of these endpoints. Panel (A) shows the main effects affecting the intercept (Baseline eGFR) of the model while panel (B) shows the interaction effects with time (affecting the slope). UACR below 30 and ‘other leading CKD cause’ are reference categories. The model intercept ($\beta = 87.88$, 95% CI [85.12;90.64]) is not shown. The points show observed eGFR and the solid line represents the modelled eGFR slope of each patient. (A)–(E) Each panel shows example patients of different leading disease causes and additional demographic information (sex, age, inclusion criteria). (F) The panel shows a fast declining patient (with primary glomerulopathy) with reference lines for the endpoints (EP) 30%, 40% and



P178-1: Forest plot of model coefficients with 95 % confidence intervals (CI).



P178-2: Example trajectories of eGFR progression over 6.5 years of follow-up.

57% percent eGFR loss compared to the patient's baseline eGFR.

Conclusion: We provide a descriptive analysis of eGFR trajectories of patients enrolled in the GCKD study. The rate of eGFR decline depends on the underlying CKD cause as well as patient demographics. Patients with a rapid eGFR decline have a higher rate of experiencing adverse kidney events compared to patients with slower eGFR decline.

Chronische Nieren-erkrankung/Progression

P179

In aqua sanitas? – Ionenkonzentrationen und nephrologisch-urologische Indikationen deutscher Heilwässer

C. Bauer-Büntzel; J. Büntzel¹
 Medizinische Klinik III (Nephrologie),
 Klinikum Fulda gAG, Fulda; ¹Hämatologie und Medizinische Onkologie,

Universitätsmedizin Göttingen,
 Göttingen

Hintergrund: Trinkkuren mit Heilwasser sind fester Bestandteil der deutschen Kurmedizin. Das Wasser der in der Regel öffentlich zugänglichen Heilquellen gilt als traditionelles Arzneimittel mit festgelegten Indikationen und wird regelmäßig genutzt. Bisher gibt es jedoch nur fragmentarische Informationen über das Indikationsspektrum und potenzielle Fallstricke für nephrologische Patient*innen.

Methode: Im Umkreis von 100 km Luftlinie um einen deutschen Maximalversorger wurden die Heilbäder ausgewählt, in denen sich Brunnen mit Heilwässern für die innere Anwendung (Trinkkur) befinden. Die Indikationen der Anwendung sowie die Ionenzusammensetzung wurden auf Grundlage der öffentlich zugänglichen Informationen gelistet. Heilwässer für die äußere Anwendung oder ohne ausgewiesene Ionenzusammensetzung wurde von der Analyse ausgeschlossen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Microsoft Excel sowie Statistica (Tibco, Version 13.3 2017).

Ergebnisse: Insgesamt 40 Quellen wurden in die Analyse aufgenommen. Die mediane Ionenkonzentration betrug für Natrium 997 mg/l (Interquartilsabstand [IQA] 2524,5–230,3), für Kalium bei 40,4 mg/l (IQA 124–12,1), für Calcium 409,5 mg/l (IQA 591,3–234,5), für Magnesium 118,5 mg/l (IQA 152,5–60,2), für Mangan bei 0,8 mg/l (IQA 1,4–0,3), für Eisen bei 6 mg/l (IQA 10,8–2,6), für Chlorid 2493 (IQA 4896–691), für Hydrogencarbonat bei 863,5 (IQA 1146–634,8). Nach

Organsystemen führten Niere und ableitende Harnwege mit 13 Indikationen (Zahl der Nennungen: 33) vor dem Magen-Darm-Trakt mit 12 Indikationen (45) und der Bluthomöostase mit 8 Indikationen (28). Lediglich bei 47,5 % (n = 19) der Quellen waren Kontraindikationen angegeben, von denen Herz- und Niereninsuffizienz sowie akute Erkrankungen des Verdauungstraktes am häufigsten vorkamen.

Zusammenfassung: Heilquellen erhalten sowohl Kationen, Anionen als auch gelöste Stoffe in physiologisch relevanter Dosierung. Es liegen große Streubreiten der Ionenkonzentrationen zwischen den einzelnen Quellen vor. So könnte beispielsweise der hohe Natriumgehalt im Heilwasser mancher Quellen für Patient*innen mit chronischer Niereninsuffizienz oder Hypertonus ein Problem darstellen. Da nephrologisch-urologische Indikationen bei der Zahl am häufigsten und bei den einzelnen Nennungen am zweithäufigsten vorkommen, lohnt es sich für Behandelnde, sich mit Heilwässern zu beschäftigen. Nur so können Patient*innen zu Wirkungen und potenziellen Gefahren einer Trinkkur kompetent beraten werden.

Chronische Nieren- erkrankung/Progression

P180

Die Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase mildert den Fortschritt von akuten Nierenschädigung zum chronischen Nierenversagen im Rattenmodell ab

F. Lichtenberger; M. Xu; C. Erdogan; P. B. Persson; A. Patzak; P. H. Khedkar
Institut für Translational Physiology, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Hintergrund: Akutes Nierenversagen (AKI) ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden, da sie häufig zu einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) führt. Die rasche Wiederherstellung einer angemessenen Blutversorgung kann die kritische Hypoxie des Nierengewebes und den damit einhergehenden Nephronverlust verhindern. Die lösliche Guanylatzyklase (sGC) ist ein Schlüsselenzym, das die Vasodilatation vermittelt. Daher wird in der vorliegenden Studie die Hypothese untersucht, dass eine pharmakologische Aktivierung der sGC nach AKI die Durchblutung des Nierengewebes in Bereichen mit dem Risiko einer hypoxischen Schädigung verbessern und dadurch die Entwicklung einer CKD verhindern kann.

Methode: Die Nieren wurden am Tag 3, 7, 14 (akute Phase) und 84 (späte Phase) nach einseitiger Ischämie-Reperfusionverletzung (IRI) bei Ratten untersucht. Die Tiere erhielten täglich oral den sGC-Aktivator Bay 60–2770 (1 mg/kg Körpergewicht) oder Vehikel. Eine scheinoperierte Gruppe diente als Behandlungskontrolle. Zusätzlich zu den histologischen und immunhistochemischen Analysen wurden *ex-vivo* Experimente an isolierten, perfundierten Nieren-Mikrogefäßen durchgeführt. **Ergebnisse:** Die Behandlung mit dem sGC-Aktivator führte zu einer signifikanten Verbesserung des Nierengewichts und einer Verringerung von Zellschäden, Fibrose und Entzündungen sowie der mRNA-Expression von Genen, die an diesen pathogenen Prozessen beteiligt sind. Besonders wichtig ist, dass auch die Mikrogefäße der Niere von der Behandlung profitierten. Die Studie zeigt

eindrucksvoll die Nephroprotektion durch Bay 60–2770, die die wichtigsten pathophysiologischen Komponenten des Übergangs von AKI zu CKD einschließt.

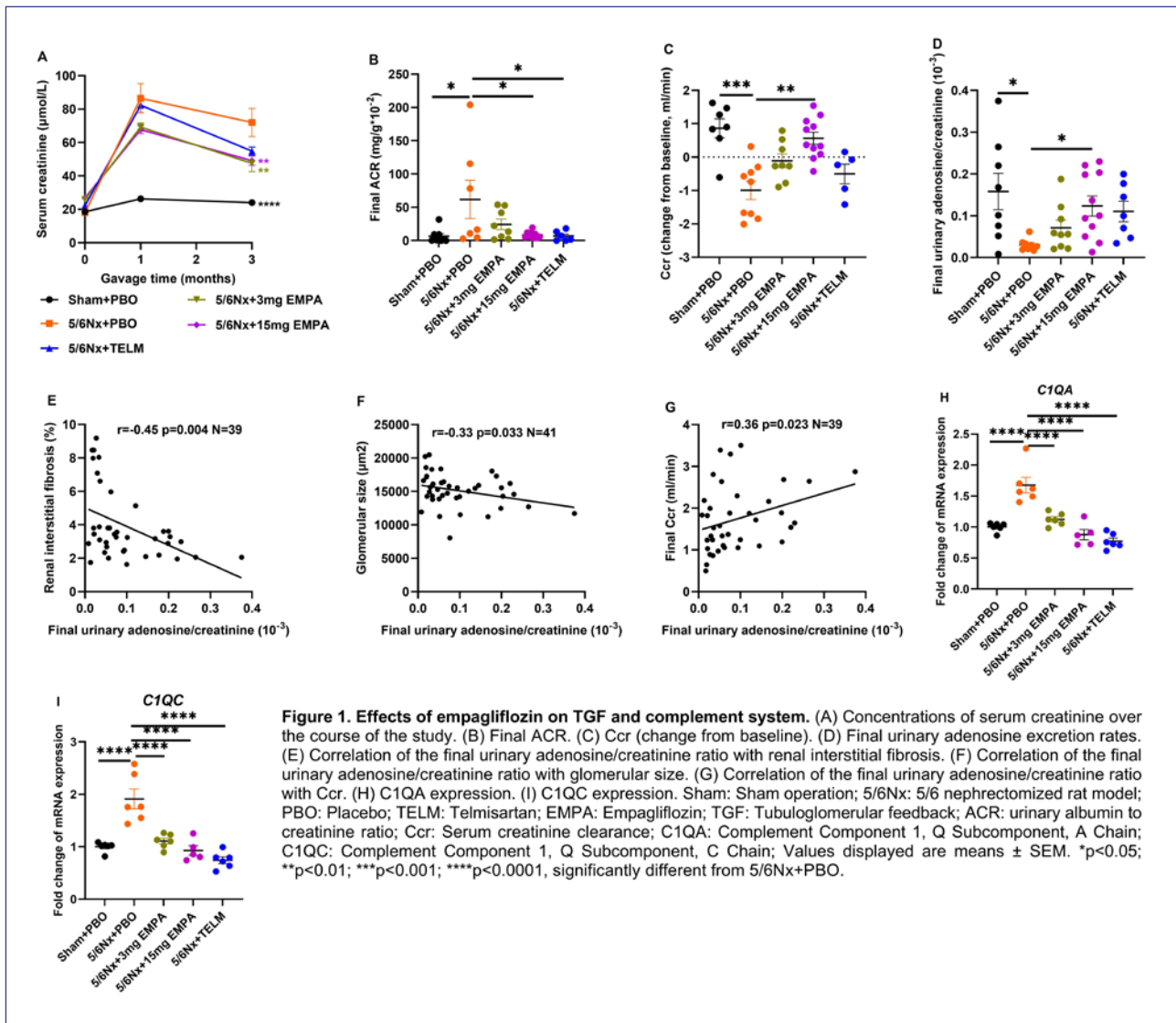
Zusammenfassung: Die Ergebnisse zeigen die kurz- und langfristigen Vorteile der sGC-Aktivierung bei der Reduzierung der AKI und der Senkung des Risikos einer nachfolgenden CKD. Unsere Modelle liefern auch morphologische und funktionelle Details über die Dynamik des Übergangs von AKI zu CKD.

Chronische Nieren- erkrankung/Progression

P181

Die nierenschützende Wirkungen von Empagliflozin sind mit der Aktivierung des tubuloglomerulären Feedback Mechanismus und der Abstumpfung des Komplementsystems verbunden.

X. Chen; D. Delic¹; Y. Cao; L. Shen²; Q. Shao²; Z. Zhang³; H. Wu⁴; A. Hasan; C. Reichetzedler⁵; M. M. S. Gaballa⁶; B. K. Krämer⁴; T. Klein⁷; L. Yin³; B. He²; S. Morgera⁸; B. Hoher⁴
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹ Translational Medicine & Clinical Pharmacology, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach; ² Shanghai Jiao Tong University, Shanghai/CN; ³ The First Clinical Medical College of Jinan University, Guangzhou/CN; ⁴ Nephrologie, Endokrinologie, Rheumatologie, V. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim; ⁵ Physiologie und Pathophysiologie der Ernährung, Institut für Ernährungswissenschaft, Universität Potsdam, Potsdam; ⁶ Faculty of Veterinary Medicine, Benha University, Toukh/ET;



P181-1

⁷Cardio-metabolic Diseases, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach; ⁸Diablysezentrum Hohen-schönhausen, Berlin

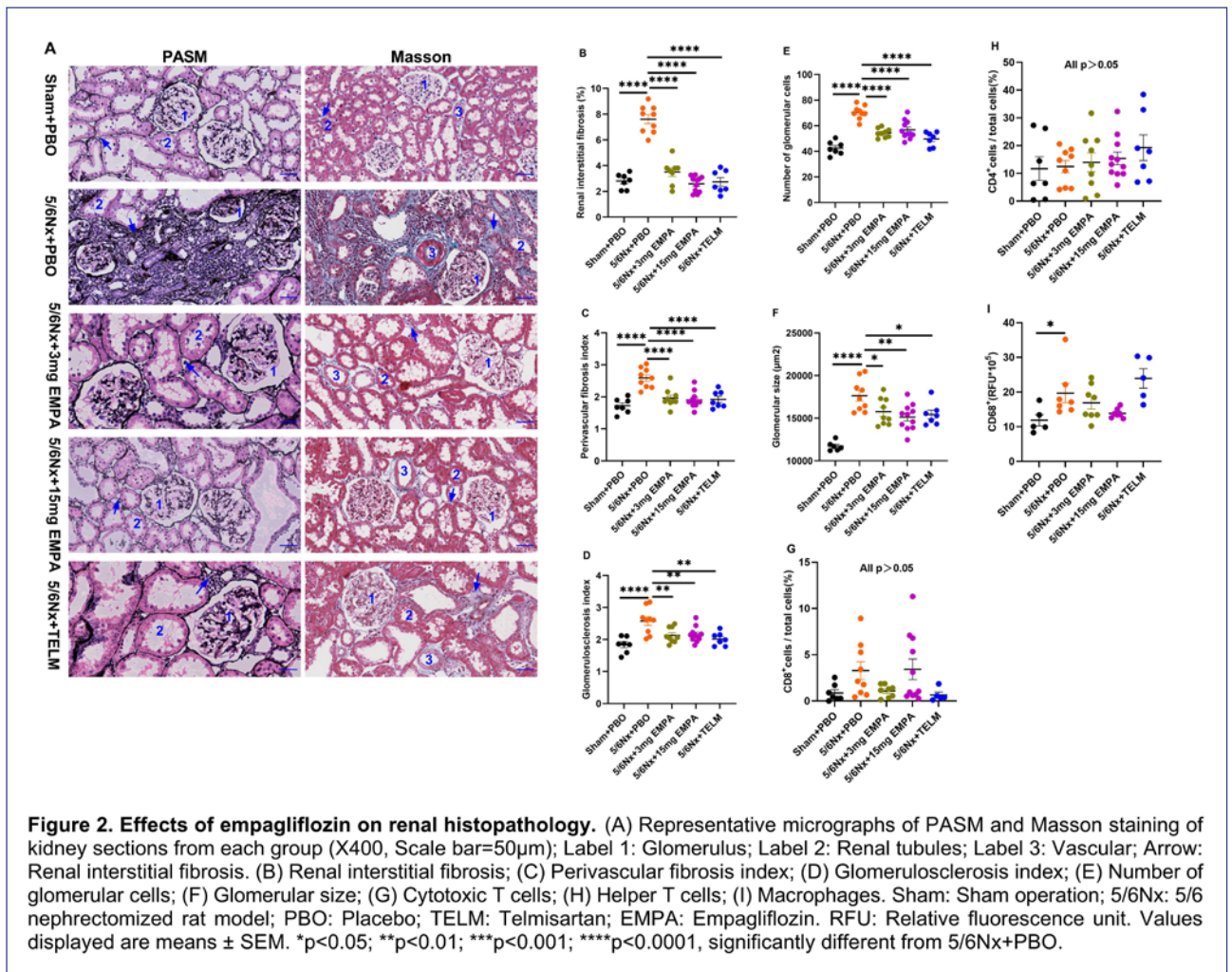
Hintergrund: Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors are widely used to treat diabetes and have shown potent renoprotective effects. Some recent studies have revealed that nephroprotection

by SGLT2 inhibitors is not limited to diabetic nephropathy. SGLT2 inhibitors are also effective in non-diabetic chronic kidney disease (CKD), but the mechanism is not clear.

Method: A non-diabetic CKD rat model established by 5/6 nephrectomy (5/6Nx) was used to explore the nephroprotective mechanism of empagliflozin independently of its hypoglycaemic effect. Five groups

were established: sham + placebo; 5/6Nx + placebo; 5/6Nx + telmisartan (5 mg/kg/day); 5/6Nx + empagliflozin (3 mg/kg/day); 5/6Nx + empagliflozin (15 mg/kg/day). Treatment duration was 95 days. RNA sequencing and quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) were used for analysis.

Ergebnisse: Empagliflozin showed a dose-dependent beneficial effect



P181-2

on the change from baseline of creatinine clearance (Ccr). The urinary albumin to creatinine ratio likewise improved in a dose-dependent manner. Both dosages of empagliflozin improved morphological kidney damage parameters such as renal interstitial fibrosis and glomerulosclerosis. 5/6 nephrectomy led to a substantial reduction of urinary adenosine excretion, a surrogate parameter of the tubuloglomerular feedback mechanism (TGF). Empagliflozin caused

a dose-dependent increase in urinary adenosine excretion. The urinary adenosine excretion was negatively correlated with renal interstitial fibrosis and positively correlated with Ccr. Immunofluorescence analysis revealed that empagliflozin had no effect on CD8+ and CD4+ T-cells as well as on CD68+ cells (macrophages). To further explore potential mechanisms, a non-hypothesis driven approach was used. RNA sequencing followed by qRT-PCR revealed that complement component

1Q subcomponent A chain (*CIQA*) as well as complement component 1Q subcomponent C chain (*CIQC*) gene expression were upregulated in the placebo-treated 5/6Nx rats and these upregulations were blunted by treatment with empagliflozin. **Zusammenfassung:** In conclusion, empagliflozin mediated nephroprotection in non-diabetic CKD is due to a dose dependent activation of the TGF as well as empagliflozin mediated effects on the complement system.

**Chronische Nieren-
erkrankung/Progression**

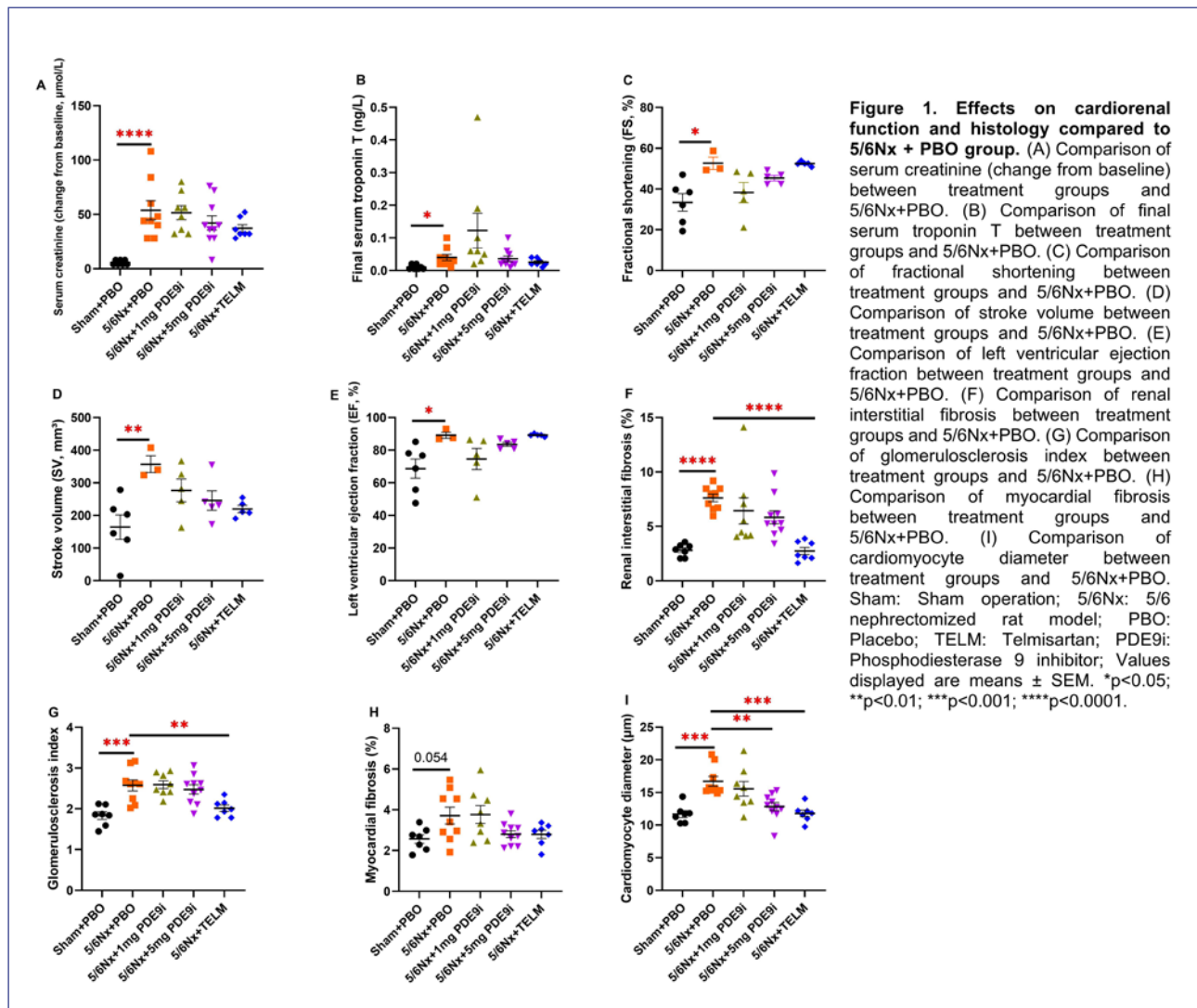
**P182
Renal and Cardiac Effects of the
PDE9 inhibitor BAY 73-6691 in 5/6
nephrectomized rats.**

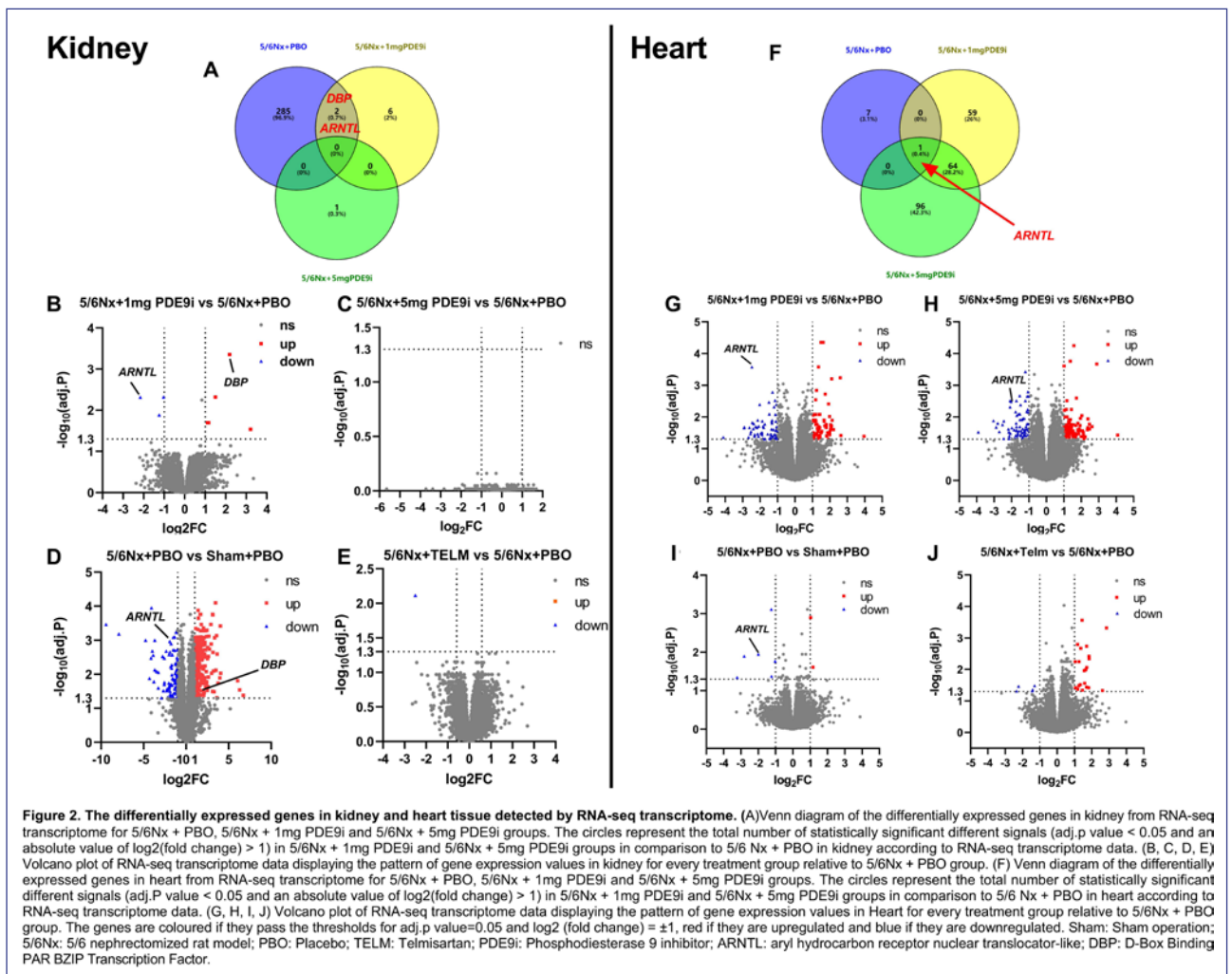
X. Chen; Y. Cao; D. Delic¹; Z. Zhang²;
H. Wu²; A. Hasan; M. M. S. Gaballa³;
L. Yin²; T. Klein⁴; B. K. Krämer¹;
B. Hoher¹

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Nephrologie, Campus Charité Mitte,
Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Berlin; ¹Nephrologie, Endokrinologie,
Rheumatologie, V. Medizinische Klinik,
Universitätsmedizin Mannheim, Mann-
heim; ²The First Clinical Medical College
of Jinan University, Guangzhou/CN;
³The First Clinical Medical College
of Jinan University, Guangzhou/
CN; ⁴Faculty of Veterinary Medicine,

Benha University, Toukh/ET; ⁴ Cardio-
metabolic Diseases, Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co. KG, Biberach

Objective: Phosphodiester-
ase 9 (PDE9) inhibitors blocks the
degradation of cAMP and cGMP
and were believed to have beneficial
cardio-renal effects in chronic kid-
ney disease (CKD). The aim of this
study was to investigate the efficacy





P182-2

of the selective PDE9 inhibitor BAY 73-6691 in CKD animal model.

Method: 5/6 nephrectomized (5/6Nx) rats were used. Two doses of BAY 73-6691 (1 mg/kg/day and 5 mg/kg/day) were used to treat 5/6Nx rats for 95 days. Telmisartan treatment (5 mg/day) was used as a positive control. Echocardiography, measurement of glomerular filtration rate (GFR) and urinary albumin excretion (AER) as well as histopathological analysis were used to assess cardiac and renal

function and morphology. RNA sequencing was used to explore potential mechanisms of PDE9 inhibitor.

Results: The 5/6Nx rats showed an increase in serum creatinine ($p < 0.0001$), proteinuria ($p = 0.026$) and a decrease in GFR ($p = 0.007$) (Figure 1). Furthermore, serum troponin T was also increased in 5/6Nx rats ($p = 0.015$). Echocardiography revealed that 5/6 nephrectomy resulted in increased fractional shortening ($p = 0.023$), stroke

volume ($p = 0.003$) and left ventricular ejection fraction ($p = 0.023$) in the rats (Figure 1). However, both doses of BAY 73-6691 had no effect on these parameters after 95 days of pharmacological intervention. 5/6 nephrectomy resulted in renal interstitial fibrosis, perivascular fibrosis, glomerulosclerosis, increased number of glomerular cells, enlarged glomeruli, thickened vessel walls and cardiac hypertrophy (Figure 1). The high dose of PDE9 inhibitor improved myocardial

hypertrophy and perivascular fibrosis in the kidney of 5/6Nx rats, whereas the low dose of PDE9 inhibitor treatment only reduced perivascular fibrosis in the kidney (Figure 1). GO and KEGG Enrichment Analysis after RNA sequencing revealed that were upregulated after 5/6 nephrectomy, such as PI3K-Akt signaling pathway, complement and coagulation cascades, NF-kappa B signaling pathway, but PDE9 inhibitors did not affect any of these disease-related pathways (Figure 2).

Conclusion: Long-term treatment with two dosages of the PDE9 inhibitor BAY 73-6691 did not show renal and cardiac protection in rats with 5/6 nephrectomy.

Chronische Nierenerkrankung/Progression

P183

Etelcalcetid verlangsamt die Progression eines Hochphosphat-induzierten Nierenschadens

F. Walles; B. Richter; N. Weingärtner; J. H. Bräsen¹; D. Haffner; M. Leifheit-Nestler

Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ¹Nephropathologie, Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Hintergrund: Hohes Phosphat stimuliert die Synthese des *Fibroblast growth factors* 23 (FGF23) und beide Faktoren werden in Verbindung mit der Progression von chronischen Nierenerkrankungen (CKD) diskutiert. Kürzlich konnten wir zeigen, dass eine Hochphosphatdiät (HPD) in gesunden Mäusen zu erhöhten Serumphosphat- und Fgf23-Spiegeln

führt und die Tiere eine Stat3/Kim-1-vermittelte Schädigung der proximalen Tubuli und eine tubulointerstitielle Fibrose entwickeln. Parallel ließen sich inflammatorische Prozesse im Nierenparenchym mit Induktion von MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*; *Ccl2*) und der Akkumulation von Makrophagen sowie die Entstehung perivaskulärer tertiärer lymphoider Strukturen (TLS) in der Mark-Rindengrenze nachweisen. Calcimimetika zeigen sowohl kardio- als auch nephroprotektive Effekte. So führt die Gabe von Etelcalcetid bei Hämodialysepatienten zu einer Reduktion von FGF23 und einem langsameren Fortschreiten der linksventrikulären Hypertrophie. Cinacalcet stabilisiert die Podozytenfunktion in Mäusen. Wir postulierten daher, dass Calcimimetika auch einen positiven Effekt auf die Progression des HPD-induzierten Nierenschadens und die Reifung von TLS in Mäusen haben.

Methode: Um dies zu untersuchen, wurden männliche C57BL/6 Mäuse nach vier Monaten HPD parallel mit 1 mg/kg Körpergewicht/Tag Etelcalcetid (Etl) über osmotische Minipumpen für weitere zwei Monate behandelt und mit Tieren auf einer 0,8% Kontrollphosphatdiät (Ctrl) und HPD-Tieren ohne Therapie verglichen. Am Ende wurden sowohl Blut und Urin, als auch die Nieren für histologische und molekularbiologische Untersuchungen entnommen.

Ergebnisse: Die Therapie mit Etl reduzierte die HPD-induzierten Fgf23-Spiegel, hatte aber keinen Einfluss auf die erhöhten Serumphosphatspiegel. Etl reduzierte die Aktivierung der renalen Stat3/Kim-1-Signalkaskade und verminderte den HPD-vermittelten

Tubulusschaden. Weiterhin suppressierte Etl signifikant die mRNA-Expression von *Ccl2* und des Makrophagen-spezifischen Marker *Adgre1* im Vergleich zur HPD-Gruppe ohne Therapie. Etl hatte keinen Einfluss auf die Entwicklung und Ausreifung renaler TLS in der HPD-Gruppe, die durch CD3⁺ T-Zellen, CD45R⁺ B-Zell-Cluster, IgD-sezierende Zellen, CD138⁺ Plasmazellen und Podoplanin⁺ Zellnetzwerke charakterisiert waren. **Zusammenfassung:** Die Therapie mit Etl reduziert die FGF23-Spiegel und verlangsamt die Progression des Tubulusschadens in Mäusen auf HPD. Die Reifung der renalen TLS bleibt durch Etl unbeeinflusst, was auf die anhaltende Hyperphosphatämie zurückgeführt werden kann.

Chronische Nierenerkrankung/Progression

P184

Update zu GUIDAGE-CKD – Leitliniengerechte Versorgung alter Patient*innen mit chronischer Nierenerkrankung

T. Bothe; A.-K. Fietz¹; N. Mielke; A. Pöblmann¹; C. Villain; J. Freitag²; B. Krage²; E. Sierocinski³; S. Kiel³; J.-F. O. Chenot³; K. Laker⁴; K. Krüger⁴; E. Schäffner; N. Ebert

Institut für Public Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin;

¹Institut für Biostatistik und klin. Epidemiologie, Charité –

Universitätsmedizin Berlin, Berlin;

²AOK Nordost – Die Gesundheitskasse, Potsdam; ³Abteilung für Nephrologie und Hypertensiologie, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald; ⁴Institut für Allgemeinmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Hintergrund: Derzeit existieren wenige Daten zur leitlinien-gerechten Versorgung älterer Patient*innen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD). Das Innovationsfonds-Projekt GUIDAGE-CKD (FKZ: 01VSF20020) entwickelt Qualitätsindikatoren (QI) für die ambulante hausärztliche Versorgung von Patient*innen 70+ mit CKD und prüft diese in Daten der Berliner Initiative Studie (BIS) und Routinedaten der AOK Nordost. Mögliche Zeittrends nach Einführung der KDIGO-Leitlinien in 2012 werden hierbei untersucht. **Methode:** Mit Hilfe eines Delphi-Verfahrens wurde ein Set aus 7 QI für die Anwendung in Routinedaten konsentiert (Modul 1).

Operationalisierungen der QI werden in Daten der BIS mit dazugehörigen Routinedaten validiert (Modul 2). Prävalenzen der QI werden in alters- und geschlechtsstratifizierten Zufallsstichproben der AOK Nordost von jeweils n = 62,200 Personen 70+ für die Jahre 2012, 2014, 2016 und 2018 beschrieben (standardisiert auf die deutsche Bevölkerung 70+ Jahre) und auf Zeittrends mittels Cochran-Armitage Trendtest untersucht (Modul 3). Erste Ergebnisse anhand von Routinedaten (Modul 3) können für 5 QI berichtet werden. **Ergebnisse:** Die standardisierte Prävalenz von CKD stieg von 17.9 % (95 %-Konfidenzintervall [CI] 15.0–21.4) in 2012 auf 25.9 % (CI 22.3–30.0) in 2018 an (Tabelle).

Die standardisierte Inzidenz von CKD zeigte einen Anstieg von 6.3 % (CI 4.5–8.8) in 2012 auf 7.5 % (CI 5.5–10.5) in 2018. Der Anteil inzidenter CKD-Fälle mit Messung der Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) im Urin (QI 8) stieg von 10.9 % (CI 10.0–12.0) in 2012 auf 12.6 % (CI 11.5–13.7) in 2018 an. Der Anteil von Patient*innen mit bestätigter CKD und eGFR < 30 ml/min/1.73 m², denen NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika) verordnet wurden (QI 12, kontraindiziert), sank von 3.8 % (CI 2.9–4.9) in 2012 auf 2.3 % (CI 1.8–3.0) in 2018. Der Anteil von Fällen mit CKD, die eine Doppelverordnung von ACE Hemmern (ACEi) und ARBs (Angiotensin-II-Rezeptorblockern) erhalten (QI 23, kontraindiziert),

Tabelle – Soziodemographika und Ergebnisse zu Qualitätsindikatoren für chronische Nierenerkrankung (CKD) bei Personen 70+ Jahre über 4 Jahresscheiben hinweg

	2012	2014	2016	2018	Trend ⁶	
					Δ	p
Soziodemographika						
Stichprobe ¹ , n	62,200	62,200	62,200	62,200		
Alter (Jahre), MW (SD)	81.0 (7.4)	81.1 (7.3)	81.1 (7.3)	81.1 (7.4)		
Frauen, n (%)	31,100 (50.0)	31,100 (50.0)	31,100 (50.0)	31,100 (50.0)		
Prävalenz: Anteil der Patient*innen ≥70 Jahre mit diagnostizierter oder kodierter CKD²						
Grundgesamtheit, n (%) ⁴	62,200 (100)	62,200 (100)	62,200 (100)	62,200 (100)		
% (CI) ⁵	17.9% (15.0–21.4)	20.7% (17.5–24.4)	23.6% (20.2–27.6)	25.9% (22.3–30.0)	+8.0%	<0.0001 *
Inzidenz: Anteil der Patient*innen ≥70 Jahre mit CKD² ohne CKD ein Jahr vor Erstdiagnose						
Grundgesamtheit, n (%) ⁴	50,040 (80.5)	48,382 (77.8)	46,735 (75.1)	44,911 (72.2)		
% (CI) ⁵	6.3% (4.5–8.8)	7.3% (5.4–10.1)	8.2% (6.1–11.1)	7.5% (5.5–10.5)	+1.2%	<0.0001 *
QI 8: Anteil der Patient*innen ≥70 Jahre mit Erstdiagnose CKD² (Inzidenzindikator), bei denen eine Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin erfolgte.						
Grundgesamtheit, n (%) ⁴	3,837 (6.2)	4,011 (6.4)	4,046 (6.5)	3,465 (5.6)		
% (CI) ⁵	10.9% (10.0–12.0)	12.2% (11.2–13.3)	12.8% (11.8–13.9)	12.6% (11.5–13.7)	+1.7%	0.0143
QI 12: Anteil der Patient*innen ≥70 Jahre mit CKD und eGFR <30 ml/min/1.73m², bei denen NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika) verordnet wurden (kontraindiziert).						
Grundgesamtheit, n (%) ⁴	1,350 (2.2)	1,824 (2.9)	2,127 (3.4)	2,426 (3.9)		
% (CI) ⁵	3.8% (2.9–4.9)	4.2% (3.4–5.2)	3.2% (2.5–4.0)	2.3% (1.8–3.0)	-1.5%	0.0013 *
QI 23: Anteil der Patient*innen ≥70 Jahre mit CKD², die über mindestens 2 Quartale mehrfach (≥2) gleichzeitig ACE Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker innerhalb von 3 Quartalen nach dem Quartal mit der ersten Doppelverordnung verordnet bekommen (kontraindiziert).						
Grundgesamtheit, n (%) ⁴	8,639 (13.9)	9,968 (16.0)	11,303 (18.2)	12,555 (20.2)		
% (CI) ⁵	3.0% (2.6–3.3)	1.7% (1.4–2.0)	0.6% (0.5–0.7)	0.6% (0.5–0.7)	-2.4%	<0.0001 *

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, CI = 95% Konfidenzintervall ermittelt nach Wilson (1921). * statistisch signifikant für p < 0.0083 (nach Bonferroni-Korrektur).

¹ Stichprobenziehung: Nach einer a-priori definierten Fallzahlschätzung erfolgte für jede Jahresscheibe eine gleichverteilte Zufallsziehung nach Alters- und Geschlechtsstrata: 50% Frauen und jeweils 20% im Altersbereich 70-74, 75-79, 80-84, 85-89 und ≥90 Jahre.

² Für CKD wurden folgende Diagnosen genutzt: ICD-10-GM N18.3, N18.4, N18.5, N18.8x, N18.9, N19, innerhalb eines Jahres min. 1 ambulante Diagnose mit Diagnosesicherheit „gesichert“ oder 1 stationäre Diagnose als „Hauptdiagnose“ oder „Nebendiagnose“.

³ Für CKD mit eGFR <30 ml/min/1.73m² wurden folgende Diagnosen genutzt: ICD-10-GM N18.4, N18.5, innerhalb eines Jahres min. 1 ambulante Diagnose mit Diagnosesicherheit „gesichert“ oder 1 stationäre Diagnose als „Hauptdiagnose“ oder „Nebendiagnose“.

⁴ Die Anzahl an Personen gibt an, wie viele Personen für die Prüfung des jeweiligen QI in Betracht kamen (Nenner). Bspw. bei Inzidenz: nur Personen, die keine Diagnose für CKD im jeweiligen Vorjahr einer Jahresscheibe hatten.

⁵ Die Prävalenzen der QI wurden anhand bundesweiter demographischer Alters- und Geschlechtsverteilungen (Destatis) standardisiert.

⁶ Zeittrends wurden mit dem Cochran-Armitage Test mit Bonferroni-Korrektur geprüft.

sank von 3.0% (CI 2.6–3.3) in 2012 auf 0.6% (CI 0.5–0.7) in 2018.

Zusammenfassung: Im Verlauf von 2012 bis 2018 nahmen Prävalenz und Inzidenz von CKD konstant zu, während der Anteil kontraindizierter NSAR-Medikation bei CKD Stadium 4–5 und Doppelverordnung von ACEi und ARBs abnahm. Diese Trends sprechen für Verbesserungen in der Diagnostik von CKD, Leitlinienadhärenz sowie Versorgungsqualität.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P185

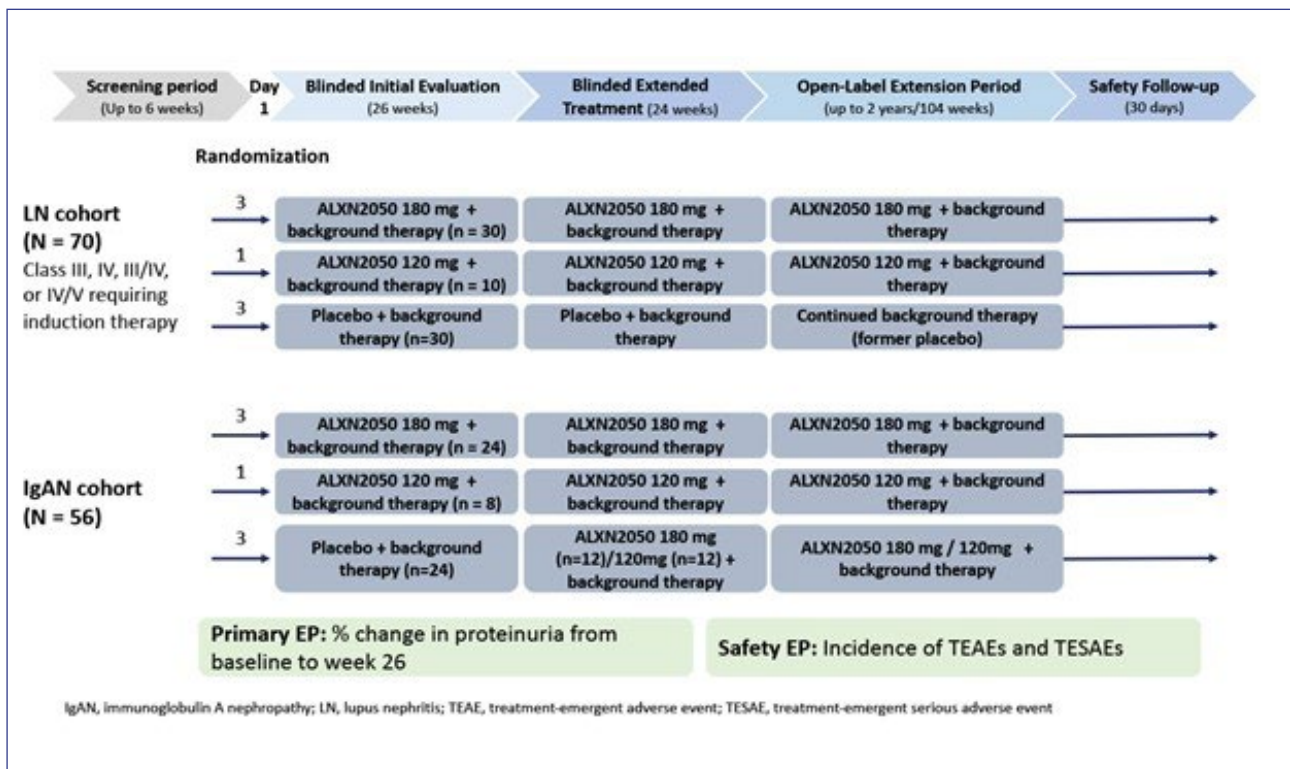
A phase 2 study evaluating the efficacy and safety of ALXN2050, a complement factor D inhibitor,

in patients with immunoglobulin A nephropathy (IgAN) or proliferative lupus nephritis (LN)

A. Schreiber; K. Garlo¹; K. Rice¹; N. Najafian²
 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Boston/USA; ²Renal Division, Transplant Research Center, Brigham and Women’s Hospital, Harvard Medical School, Boston/USA

Objective: IgAN and LN are glomerular diseases characterized by immune complex deposition, complement system activation and inflammation. Despite treatment, many patients with IgAN

or LN progress to kidney failure. This global, multicenter, phase 2 study (NCT05097989) will evaluate the efficacy and safety of ALXN2050, an oral, small molecule complement factor D inhibitor, in adults with IgAN or LN. **Method:** Key study design elements and endpoints are shown in the Figure. Key inclusion criteria include biopsy-confirmed IgAN or LN, proteinuria, and specific vaccination requirements. Key exclusion criteria include eGFR < 30 mL/min/1.73 m² and prior complement or biologic therapy. The primary endpoint is change in proteinuria assessed by 24-hour urine collection(s) from baseline to Week 26. The study design incorporates 3:1:3 randomization in favor of the study



drug arm, continued administration of standard of care medications in all treatment groups, placebo crossover to treatment for IgAN, and potential use of rescue therapy for renal flare for LN.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P186

PLASMIC score to aid diagnosis of aHUS: A post-hoc analysis of data from C5 inhibitor trials

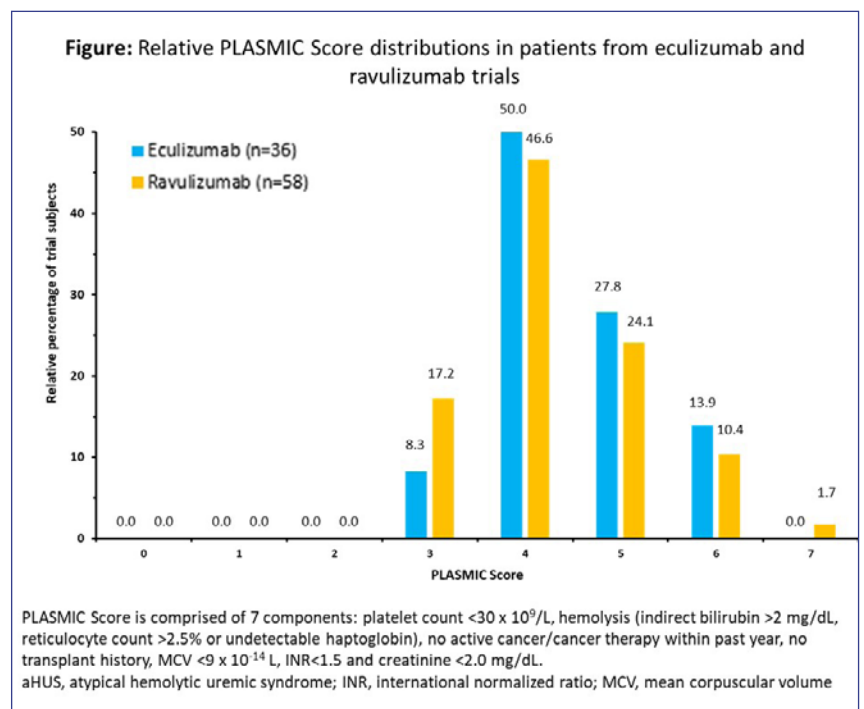
M. G. U. Rivera; A. A. Bernabeu¹; R. S. Makar²; J. N. Booth III³; F. R. Ernst³; A. Comas⁴; C. Gasteyer⁵; I. Tomazos⁶; Y. Wang⁶; P. K. Bendapudi⁷
 Glomerular Diseases Unit, Son Espases University Hospital, Palma de Mallorca/E; ¹Nephrology Department, Dr Peset University Hospital, València/E; ²Harvard Medical School, Boston/USA; ³CTI Clinical Trial & Consulting Services, Covington/USA; ⁴CTI Clinical Trial & Consulting Services, Covington/USA; ⁵Alexion Pharma Spain, Barcelona/E; ⁶Alexion Pharma International GmbH, Zurich/CH; ⁷Alexion Pharmaceuticals Inc. USA, Boston/USA; ⁷Division of Hematology and Blood Transfusion Service, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston/USA

Objective: Thrombotic microangiopathies (TMAs) are rare disorders presenting as thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia and organ damage. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a complement-mediated TMA, with/without a trigger. aHUS is diagnosed by excluding thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and other TMAs. PLASMIC scores (PSs) can facilitate earlier diagnosis of severe

P186-1

ADAMTS13 deficiency. In suspected TTP cases, a PS (min-max: 0–7, 7 components; see Figure legend) is calculated. A score of ≥ 6 suggests a high probability of ADAMTS13 activity $< 10\%$ and TTP. This study aimed to understand PS distribution in aHUS patients and is important in assisting earlier diagnosis and appropriate treatment. **Method:** PSs were calculated for patients with aHUS from the safety set of eculizumab (NCT01522170) and ravulizumab (NCT02949128) trials, using the first measure of PS components at screening. Relative and cumulative distributions of PSs were calculated. **Results:** PS distributions were similar in both trials, with all patients scoring between 3–7 and $\sim 50\%$ scoring 4 (Figure). Scores 3–5, indicating probable aHUS rather than TTP, were observed in 86% of

eculizumab patients and 88% of ravulizumab patients. Across PS components, platelet count and creatinine thresholds were met by the fewest patients ($\leq 22.2\%$). **Conclusion:** This analysis shows that $PS < 6$ is observed in most patients with confirmed aHUS. However, a $PS \geq 6$ does not completely exclude aHUS. Diagnosing ADAMTS-13 activity remains essential to accurately distinguish between TTP and aHUS.



Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P187

Infekt-assoziierte Glomerulonephritis: Serologie oder Pathologie zur Endpunktprediktion? Eine retrospektive single-center Beobachtungsstudie

M. Klaus; L. Fießl¹; S. Müller²; C. Walz²; M. Fischeder¹; U. Schönermarck¹

Nephrologisches Zentrum, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Ludwig-Maximilians-Universität München, München; ¹Medizinische Klinik und Poliklinik IV – Nephrologisches Zentrum, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München, München; ²Pathologisches Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München, München

Hintergrund: Die Infektions-assoziierte Glomerulonephritis (I-GN) ist vergleichsweise selten und wenig untersucht. In dieser retrospektiven single-center Beobachtungsstudie zu Patienten mit histologischem Muster einer I-GN sollen Infektions-assoziierte laborchemische Befunde sowie histopathologische Befunde zur Prädiktion renaler Endpunkte verglichen werden.

Methode: Es erfolgte die retrospektive Auswertung adulter Patienten mit nierenbiopischem Muster einer I-GN und stationärem Aufenthalt in unserem nephrologischen Zentrum im Zeitraum 2017 bis 2023. Neben pathologischen Befunden wurden die Laborparameter und Mikrobiologie sowie weitere Daten aus der Patientenakte erhoben.

Ergebnisse: Es wurden 8 Patienten mit histopathologischem Muster einer I-GN eingeschlossen.

Lichtmikroskopisch wurden endokapilläre Proliferate, mesangiale Matrixexpansion, Entzündungszellinfiltrate, sowie in 3 Fällen auch extrakapilläre Proliferationen beobachtet. Die immunhistochemische Färbung C3d war stets deutlich positiv. Elektronenmikroskopisch wurde ein Podozytenfortsatzverlust sowie in 4/8 Fällen depotartige Verdichtungen (Humps) nachgewiesen. Ein Rückschluss von Histopathologie auf Erreger oder Infekt war nicht möglich. Die Identifizierung des auslösenden Infektes gelang nicht immer. In 2 Fällen ist eine Aortenklappen-Endokarditis als ursächlich für die GN anzusehen. Weitere Infekte waren Pneumonie, Erysipel, Candidämie, Harnwegsinfekt. Zu einer Dialysepflichtigkeit kam es bei 5 Patienten. 1 Patientin blieb dialysepflichtig. Die Dialyседauer der weiteren betrug zwischen 7 und 113 Tagen. Im Follow-up war die Nierenfunktion reduziert (eGFR vorher: 61–87, nachher: 26–61 ml/min). Alle Patienten wiesen erhöhte Entzündungswerte auf. Bei dialysepflichtigen Patienten korrelierte der maximale CRP- und PCT-Wert im peripheren Blut jeweils mit der Dialyседauer (Spearman Korrelation Dialyседauer vs. CRP max.: $r = 0,3$; Dialyседauer vs. PCT max.: $r = 0,8$). Es wurden die Komplementfaktoren C3 und C4 bestimmt. C3-Komplementverbrauch korrelierte deutlich mit der Dialysepflichtigkeitsdauer (Spearman Korrelation Dialyседauer vs. C3: $r = -0,6$; Dialyседauer vs. C4: $r = -0,2$). Der Anteil an nicht-sklerosierten Glomerula sowie Humps-Nachweis im pathologischen Befund korrelierten jedoch nicht mit der Dialyседauer. **Zusammenfassung:** Die I-GN wird mittels Nierenbiopsie

diagnostiziert. Therapeutisch steht die Therapie des Infektes im Vordergrund. Nur 1/8 Patienten blieb dauerhaft dialysepflichtig. CRP, PCT und C3 könnten eine Prädiktion des Endpunkts Dialyседauer ermöglichen. Eine Erhöhung der Fallzahl ist nötig für belastbarere Aussagen.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P188

Efficacy and Safety of Caplacizumab Without First-Line Therapeutic Plasma Exchange in Adults With Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – A Phase 3 Study

S. Gunawardena; A. Hu; L. A. Menapace¹; H. Okada²; B. Accomanda³; J. Lin
Rare Disease & Rare Blood Disorders Development, Sanofi, Cambridge/USA; Rare Disease & Rare Blood Disorders Development, Sanofi, Cambridge/USA; ¹Global Pharmacovigilance Rare Diseases, Sanofi, Cambridge/USA; ²Global Medical Affairs Immune Mediated Rare Blood Disorders, Sanofi, Tokyo/J; ³Clinical Sciences, Sanofi, Cambridge/USA

Objective: The von Willebrand-factor directed nanobody caplacizumab (CPZ) is indicated for the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) in combination with plasma exchange (PEX) and immunosuppression (IS). PEX is a main pillar of iTTP treatment, but is burdensome and associated with complications. The aim of this study is to evaluate the efficacy and safety of CPZ used with IS, but without first-line PEX in adults with iTTP.

Method: MAYARI (NCT05468320) is a Phase 3, single-arm, open-label, multicenter study in adults with an acute episode of iTTP. Eligible patients are adults with a diagnosis of iTTP (thrombocytopenia (platelet count $< 100 \times 10^9/L$), microangiopathic hemolytic anemia, and French thrombotic microangiopathy score of 1 or 2), pending confirmation of diagnosis with an ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) activity level within 48 h of enrollment.

CPZ and corticosteroid treatment will be started based on clinical iTTP-diagnosis and a French score of 1 or 2 and anti-CD20 antibody therapy optionally after confirmation of iTTP-diagnosis (ADAMTS13 $< 10\%$). If ADAMTS13 level is $> 20\%$ CPZ should be discontinued. CPLZ treatment will be continued until sustained ADAMTS13 activity level of $\geq 50\%$ after platelet count normalization. Maximum treatment duration is 12 weeks. Follow-up will be 12 weeks. Patients will not receive PEX first-line, but PEX may be started after 24 h in case of lack of adequate response or clinical deterioration.

Results: Primary endpoint is the proportion of participants achieving remission without PEX during the overall study period. Secondary endpoints include proportion of participants achieving remission, requiring PEX, achieving a clinical response, time to initial platelet count response ($\geq 150 \times 10^9/L$ sustained for ≥ 2 days), proportion of patients with iTTP-related exacerbation or death, refractoriness, and overall mortality. Patient-reported quality of life will be assessed as well as

safety. Outcomes are defined according to consensus from the International Working Group for iTTP.

It is planned to enroll 61 patients to ensure at least 55 participants with ADAMTS13 activity levels $< 10\%$ at baseline for the analysis of the primary endpoint.

Conclusion: This study will describe the efficacy and safety of CPZ and IS without first-line PEX in adults with iTTP, a concept which could prevent PEX-associated complications and represent a paradigm shift in iTTP treatment.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P189

Long-Term Efficacy and Safety of Sparsentan in FSGS: 240-Week Analysis of the DUET Open-Label Extension (OLE)

R. Nickel; T. Srivastava¹; V. Tesar²; K. N. Campbell³; M. Rbeault⁴; R. Komers⁵; E. Murphy⁶; H. Trachtman⁷; L. Gesualdo⁸ CSL Vifor, München; ¹Children's Mercy Hospitals and Clinics, Kansas City, Missouri/USA; ²Department of Nephrology, Charles University, Prag/CZ; ³Ichan School of Medicine at Mount Sinai, New York/USA; ⁴Pediatrics, Masonic Children's Hospital, University of Minnesota, Minneapolis/USA; ⁵Travere Therapeutics, Inc., San Diego/USA; ⁶Travere Therapeutics Inc., San Diego, California/USA; ⁷University of Michigan, Ann Arbor/USA; ⁸Division of Nephrology, Department of Emergency and Organ Transplantation, University clinic of Bari, „Ado Moro“ Medicine School Bari, Bari/I

Objective: Sparsentan (SPAR) is a novel, orally active, single molecule Dual Endothelin Angiotensin

Receptor Antagonist (DEARA) being investigated for focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and immunoglobulin A nephropathy. In the 8-week double-blind period of the phase 2 DUET trial in patients with FSGS (excluding secondary FSGS), SPAR (200, 400, and 800 mg/day) resulted in greater proteinuria reduction vs irbesartan 300 mg/day. The 240-week analysis of the DUET OLE reports the on-treatment long-term efficacy and safety of SPAR.

Method: Patients (n = 108 who received ≥ 1 SPAR dose) were examined from first SPAR dose (double-blind or OLE) through 240 weeks (4.6 years). Urinary protein/creatinine ratio (UP/C), eGFR, and blood pressure (BP) were assessed every ~ 12 weeks. Treatment-emergent adverse events (TEAEs) and treatment-related TEAEs were summarized as cases per 100 patient-years. **Results:** At OLE data cutoff (February 5, 2021), 45/108 patients (41.7%) had ongoing SPAR treatment. Total patient years with SPAR were 366. Median years to treatment discontinuation was 3.9. At Week 240 vs baseline, median (IQR) UP/C was 0.80 g/g (0.33, 2.55; n = 41) vs 2.7 g/g (1.5, 4.2; n = 107) and eGFR was 57.8 mL/min/1.73 m² (34.3, 71.4; n = 45) vs 69.4 mL/min/1.73 m² (44.1, 92.0; n = 108). Systolic/diastolic BP (mean \pm SD) was 122.9 \pm 15.0 / 76.1 \pm 9.6 mm Hg (n = 47) vs 129.0 \pm 12.4 / 81.6 \pm 8.8 mm Hg (n = 108). Table shows the most common TEAEs and the cases considered treatment-related.

Conclusion: Sustained proteinuria reduction was observed over 240 weeks in patients who continued SPAR in the OLE. No new

Preferred term	TEAE ≥ 7 cases/100 PY	TR-TEAE cases/100 PY
Headache	11.74	3.82
Oedema peripheral	11.19	2.46
URTI	10.64	0
Hyperkalaemia	10.37	9.28
Hypotension	9.28	7.92
Nausea	8.46	3.55
Hypertension	7.64	0.55
Vomiting	7.64	2.46
Diarrhoea	7.10	1.09

P189-1: Table. Incidence of the most common TEAEs and TR-TEAEs by cases per 100 patient-years (PY). PY, patient-years; TEAE, treatment-emergent adverse event; TR-TEAE, treatment-related TEAE; URTI, upper respiratory tract infection.

or unexpected TEAEs vs the double-blind period were observed with long-term SPAR treatment.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P190

G-protein coupled receptor antibodies have substantial vasoregulative implications in Long-COVID

F. S. Seibert; L. Wiemers; U. Stervbo; O. Sander¹; A. Doevelaar; M. Seidel; B. Rohn; P. Zgoura; S. Bertram; N. Babel; T. H. Westhoff
 Centrum für Translationale Medizin, Medizinische Klinik I, Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Herne; ¹ Poliklinik und Funktionsbereich Rheumatologie, Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf

Objective: The pathophysiology of Long-COVID is ambiguous and multiple therapeutic strategies, including apheresis, are under investigation. Hence, this syndrome is associated with the generation of autoantibodies to vasoregulative G-protein

coupled receptors (GPCR), playing a potential key role in this disease. How far GPCR are related to vascular dysfunction in this context remains elusive.

Method: We performed a cross-sectional study, enrolling 80 patients with Long-COVID. GPCR antibodies encompassed autoantibodies against Angiotensin-II-Receptor-1 (AGTR2), Beta-1 Adrenergic Receptor (ADRB1), Beta-2 Adrenergic Receptor (ADRB2), Endothelin Receptor (EDNRA), Muscarinic Choline Receptor 3 (CHRM3), and Muscarinic Choline Receptor 4 (CHRM4), all measured by ELISA. Vascular endothelial function was assessed by flow mediated dilation (FMD). We checked for vascular and systemic inflammation by measuring lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and high-sensitive C-reactive protein (hsCRP). We performed a non-invasive pulse wave analysis to investigate central aortic blood pressure as well as nailfold capillaroscopy.

Results: 52 (65 %) patients had positive antibody findings above previously established cut-off values. The

median concentrations for AGTR2, ADRB1, ADRB2, EDNRA, CHRM3 and CHRM4 were 13.21 (interquartile range [IQR] 11.57–18.51) U/ml, 19.12 (IQR 16.03–27.54) U/ml, 14.18 (IQR 10.83–31.26) U/ml, 14.07 (IQR 11.30–25.19) U/ml, 13.73 (IQR 12.04–25.30) U/ml and 9.27 (IQR 7.15–13.02) U/ml, respectively. Correlation analysis showed a strong and significant negative correlation of several GPCR antibodies with aortic systolic blood pressure (AGTR2 $p=0.026$, ADRB1 $p=0.001$, ADRB2 $p=0.012$) and aortic diastolic blood pressure (ADRB1 $p=0.005$, CHRM4 $p=0.046$). High EDNRA antibodies titers were associated with increasing FMD ($p=0.038$). ATGR2, ADRB2 and EDNRA had substantial negative correlation with inflammation as seen by lower hsCRP concentrations ($p=0.025$, $p=0.001$, $p=0.017$, respectively). None of the above mentioned antibodies were associated with Lp-PLA2 ($p>0.05$ each). None of the investigated subentities of nailfold capillaroscopy were significant for GPCR-antibodies.
Conclusion: GPCR antibodies are present in Long-COVID and show various vascular implications in terms of vasorelaxation as seen in lower aortic systolic and diastolic blood pressure as well as in an amelioration of FMD. If this is the result of anti-inflammatory properties remains elusive.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P191

Intravenous immunoglobulins lead to functional vascular amelioration in Long-COVID

F. S. Seibert; L. Wiemers; U. Stervbo; M. Hogeweg; M. Seidel; A. Doevelaar; S. Bertram; B. Rohm; P. Zgoura; N. Babel; T. H. Westhoff
 Centrum für Translationale Medizin, Medizinische Klinik I, Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Herne

Objective: Long-COVID constitutes a major physical and psychological challenge for many patients after the recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). It is not only associated with autoimmunological effects, but it is also sought to have vascular implications. We have previously shown positive effects of intravenous immunoglobulins (IVIg) on multiple symptoms. The effect of this therapeutical approach on vascular function and different levels of disease burden remains elusive.

Method: We performed a prospective study, enrolling 21 patients with diagnosed Long-COVID, who received 3 monthly courses of IVIg (0.5 g/kg) in addition to supportive therapy (group 1). The control group (group 2; n=29) was addressed by supportive therapy, only. The study population was homogeneous for age, comorbidities and time since SARS-CoV-2 infection. We assessed vascular endothelial function by flow mediated dilation (FMD). Long-COVID associated fatigue intensity, related disability and quality of life were assessed by Chalder and Bell scale, as well as the Short Form Health

Survey-36. Neuropsychological tests were done by the German version of the "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Neuropsychological Assessment Battery" (CERAD-Plus).

Results: The median FMD at baseline in group 1 was 5.0% (interquartile range [IQR] 4.2–6.1%). We saw a substantial amelioration (+27%) of FMD after IVIg, reaching a median of 6.6% (IQR 4.5–9.4%; p=0.039). Baseline FMD in the comparison group was 5.2% (IQR 3.5–7.6%), supportive treatment did not increase significantly (FMD 6.1% [IQR 4.6–7.7%; p=0.177]. Median baseline CERAD-Plus scores were similar for both groups with 133.5 (IQR 114.5–140.3) and 137.0 (IQR 126.5–147.5), respectively (p=0.280). Only treatment with IVIg resulted in a relevant amelioration of neurocognition (p=0.05; group 2 p=0.430). Less Fatigue (Chalder Fatigue scale bimodal and Likert p=0.002, each) and disability were seen after 3 months of IVIg (Bell Score, p=0.008), supportive treatment did not ameliorate this burden (Chalder bimodal p=0.086 and Likert p=0.952; Bell Score p=0.121). Health related quality of life (SF-36) increased for both groups (group 1 p=0.003, group 2 p=0.017).

Conclusion: Using a sophisticated and broad test battery, addressing not only neuropsychological function, fatigue, related disability and health related quality of life, but vascular function as well, we were able to confirm the potential beneficial effect of IVIg in Long-COVID. IVIg might be a candidate approach in this context, requiring further evaluation in randomized controlled trials.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P192

Späte Diagnose von IgA Nephropathien in Niedersachsen (Deutschland) – klinische und histopathologische Daten von 246 Patienten zum Zeitpunkt der initialen Nierenbiopsie

A. Gienapp; T. M. Meyer; G. Eden; B. M. W. Schmidt¹; K. M. Schmidt-Ott¹; J. H. Bräsen²; J. T. Kielstein
 Nephrologie | Rheumatologie | Blutreinigungsverfahren, Medizinische Klinik V, Städtisches Klinikum Braunschweig, Braunschweig; ¹Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ²Nephropathologie, Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Hintergrund: IgA-Nephropathie (IgAN) ist die häufigste Glomerulonephritis und trägt erheblich zur Belastung durch Dialyseabhängigkeit bei. Neue Therapien bieten Möglichkeiten für eine frühzeitige Intervention, die klinischen Parameter zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie (NBX) variieren jedoch je nach Gesundheitssystem. Internationale Veröffentlichungen berichten, dass die eGFR zum Zeitpunkt der ersten NBX bei IgAN zwischen 73,8–94,9 ml/min/1,73 m² und im Alter zwischen 27–40 Jahren schwankt. Ziel unserer Studie war es, die Nierenfunktion, die Proteinurie und histologische Parameter zum Zeitpunkt der ersten NBX bei Patienten mit IgAN zu untersuchen.

Method: In dieser retrospektiven Studie wurden Daten zweier Krankenhäuser der Tertiärversorgung in Deutschland ausgewertet, die ihre

NBX von 01/2012 bis 11/2022 an die Abteilung für Nephropathologie der Medizinischen Hochschule Hannover geschickt haben. Einbezogen wurden nur Erstbiopsien von nativen Nieren. Die histopathologischen, klinischen und Laborparameter wurden im Monat der NBX ermittelt. Die eGFR wurde gemäß der CKD-EPI-Formel berechnet.

Ergebnisse: Die Erstdiagnose einer IgA-Nephropathie wurde bei 246 Patienten im Durchschnittsalter von 45 Jahren (4–79) gestellt, 76,8 % waren männlich. Der mittlere Serumkreatininspiegel betrug 1,44 mg/dl, welcher einer mittleren eGFR von 43,0 (3,8–132) ml/min/1,73 m² entspricht. 49,5 % aller Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der ersten NBX im CKD-KDIGO-GFR-Stadium 3B oder höher. Die mittlere Proteinurie betrug 1,84 (0,08–16,5) g/Tag. 156 von 246 Patienten hatten Mikrohämaturie. Basierend auf der Oxford-Klassifikation hatten > 50 % eine Hyperzellularität. Bei 24 % lag eine endokapilläre Hyperzellularität vor. Die segmentale Glomerulosklerose war nahezu gleichmäßig verteilt. Tubularatrophie und interstitielle Fibrose waren in den meisten Biopsien in 0–25 % der kortikalen Fläche sichtbar. Bei 27,2 % wurde der C-Score analysiert, wobei bei 26,8 % dieser Patienten ein zellulärer und/oder fibrozellulärer Halbmond zu erkennen war. Thrombosen und Nekrosen waren eher selten.

Zusammenfassung: Die Studie zeigt, dass Patienten mit IgAN zum Zeitpunkt der ersten NBX schwere Nierenfunktionsstörung aufweisen, was darauf hindeutet, dass Patienten erst spät für dieses diagnostische Verfahren überwiesen werden. Diese regionalen Daten

müssen in größeren Kohorten validiert werden. Wird dies bestätigt, sollten Maßnahmen für ein früheres Screening und Überweisung ergriffen werden, um eine rechtzeitige Intervention zu ermöglichen und so den Bedarf an einer Nierensersatztherapie zu verringern.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P193

CPV-104, a recombinant variant of human complement factor H produced in moss, to be studied in a phase 1/2 clinical trial in patients with C3 Glomerulopathy (C3G).

K. Heidenreich; B. Cochlovius; M. Bauer; A. Busch; P. Dabrowska-Schlepp; A. Schaaf; F. Zeitter; K. Häffner¹; J. Köhl²; T. Schmidt³; T. Wiech⁴; P. F. Zipfel⁵

Eleva GmbH, Freiburg; ¹Pädiatrische Nephrologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg; ²Institut für Systemische Entzündungsforschung, Lübeck; ³Nephrologie, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Greifswald; ⁴Institut für Pathologie, Sektion Nephropathologie, Zentrum für Diagnostik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ⁵Abteilung Infektionsbiologie, Hans-Knöll-Institut, Leibniz Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e. V., Jena

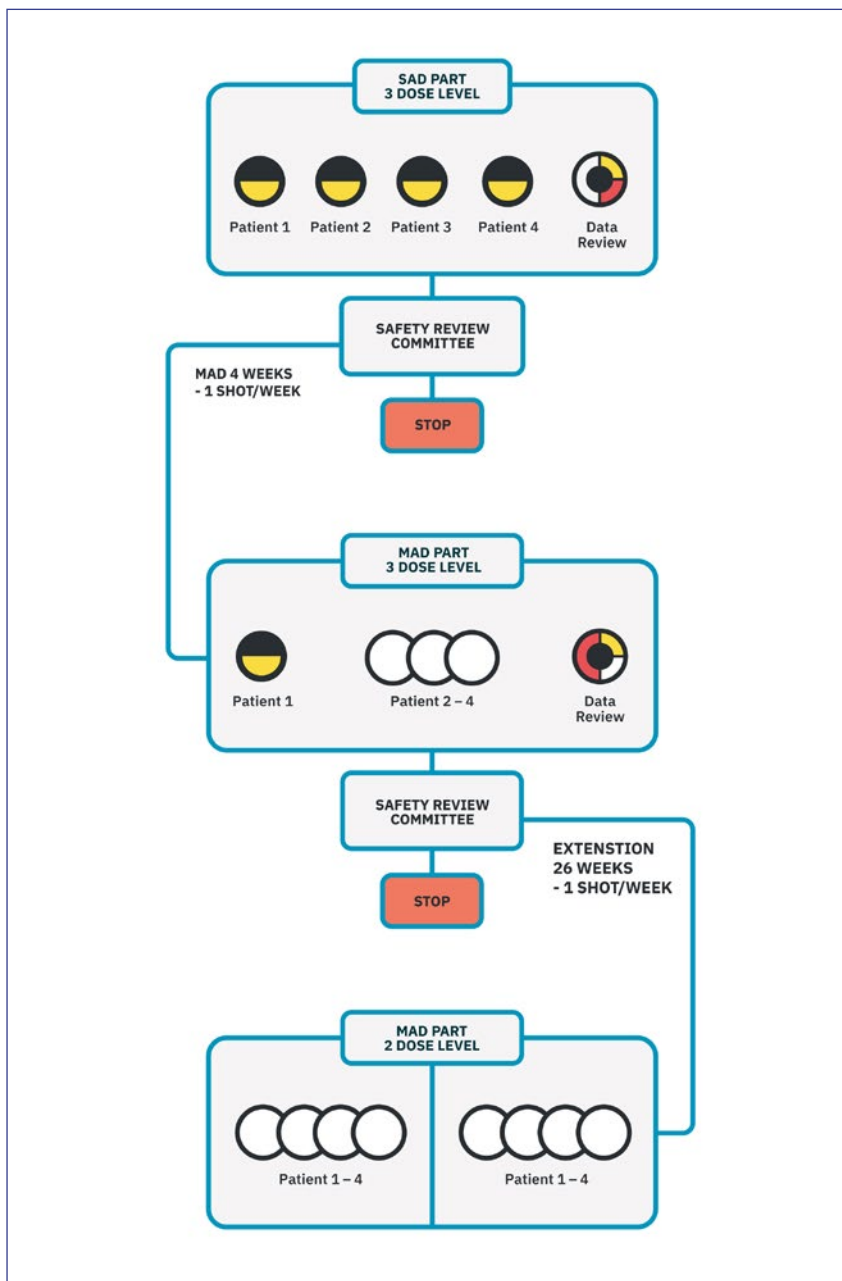
Objective: The complement system is part of the innate immune system. It can be activated via classical (CP), lectin (LP) and alternative pathway (AP). Human complement factor H (CFH) is the major regulator of the AP in the fluid phase and on cell surfaces. CFH can distinguish between self and non-self surfaces to control complement and

to prevent attack against host cells. CFH deficiency is associated with several complement-mediated diseases such as C3G or atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). C3G is caused by an uncontrolled overactivation of the AP in the fluid phase and on cell surfaces with overlapping clinical and pathophysiological features (Smith, 2019). The dysregulation of the AP leads to predominant C3 fragment deposition within the glomeruli (Martin, 2018) and is often associated with low C3 plasma levels. C3G appears with proteinuria, microhematuria, acute kidney injury, and chronic kidney failure. About 50 % of patients develop end-stage renal disease (ESRD) within ten years and recurrence of C3G after kidney transplantation is common. Additionally, there is a considerable risk of developing ocular drusen leading to impaired vision. Currently there is no established disease-modifying treatment for C3G available. Supportive therapeutic options comprise ACE inhibitors or AT1 blockers and with immunosuppressants for patients with progressive disease. CPV-104 is produced in the suspension culture of moss *Physcomitrium patens* in 500 L single-use bioreactors.

Method: The current clinical program aims to develop CPV-104 for treatment of C3G:

Results: Preclinical *in vivo* (mouse model of C3G (FH (-/-) knock-out mice) and *in vitro* studies with CPV-104 demonstrated comparable or superior efficacy to that achieved with serum-derived CFH.

Conclusion: CPV-104 is a promising candidate for the 1st disease modifying treatment option in C3G.



P193-1

In preclinical studies CPV-104 demonstrated a strong potential to rebalance the dysregulated complement pathway, simultaneously maintaining its natural defense potential against infectious agents

and pathogens. Following successful phase 1 and a proof-of-concept clinical trial in C3G, CPV-104 may also become a new treatment option for a broader spectrum of complement mediated diseases.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P194 Immunadsorption vs Plasma-separation in der Behandlung der anti-GBM-Erkrankung

F. A. von Samson-Himmelstjerna; N. Kakavand; J. C. Voran¹; B. Kolbrink; K. Schulte

Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel; ¹ Klinik für Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie, Internistische Intensivmedizin), Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

Hintergrund: Die anti-glomeruläre-Basalmembran-Antikörper (anti-GBM) -Erkrankung ist eine seltene, aber mit hoher Letalität und Morbidität assoziierte, fulminant verlaufende Krankheit. Sie geht mit pulmonalen Hämorrhagien und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz einher und ist ohne adäquate Behandlung in bis zu 90 % der Fälle tödlich. Ob eine Immunadsorption (IAD) eine Therapiealternative zur Goldstandard-Behandlung mittels Plasmaseparation (PS) darstellt, ist unklar.

Methode: Über Daten des Statistischen Bundesamtes analysierten wir retrospektiv alle 205,459,882 stationären Behandlungsfälle in Deutschland zwischen 2011–2021. Fälle mit der ICD-10-GM-Diagnose M31.0 (anti-GBM-Erkrankung) und OPS-Codierung 8–820 (PS) und/oder 8–821 (IAD) im selben Aufenthalt wurden als anti-GBM-Erkrankungen in die Analyse eingeschlossen. **Ergebnisse:** Wir identifizierten 972 Fälle mit anti-GBM-Erkrankung. Die Inzidenz in Deutschland

lag somit bei 1.06/1,000,000 Einwohnern. Der Erkrankungsverlauf war schwer: 45.0 % erhielten eine Intensivtherapie, 71.1 % wurden mit Erythrozytenkonzentraten (EK) transfundiert, 77.8 % benötigten ein Nierenersatzverfahren, 26.9 % wurden invasiv beatmet und 10.4 % verstarben im Krankenhaus. Die simultane Erkrankung mit einer ANCA-assoziierten Vaskulitis (ANCA-Overlap) bei 135 Patienten (13.9 %) war mit einer höheren Sterblichkeit und Beatmungspflichtigkeit assoziiert, während Dialysepflichtigkeit in dieser Subgruppe seltener war. Es wurden 863 (88.8 %) Patienten mittels PS, 37 (3.8 %) mittels IAD und 72 (7.4 %) mittels PS + IAD behandelt. Die Last an Vorerkrankungen und das Alter war zwischen PS- und IAD-Gruppe vergleichbar. Eine multivariate logistische Regression (adjustiert für Alter, Größe des Behandlungszentrums, und ANCA-Overlap-Syndrom) zeigte vermehrte Blutungskomplikationen (Odds Ratio [OR] 3.08 [95 % Konfidenzintervall (CI) 1.36–8.28], $p=0.013$), EK-Transfusionen (OR 2.48 [95 % CI 1.26–4.91], $p=0.008$), und Dialysepflichtigkeit (OR 2.47 [95 % CI 1.17–5.11], $p=0.016$) in der mit PS behandelten Gruppe. Die Sterblichkeit zwischen den Behandlungsgruppen unterschied sich nicht.

Zusammenfassung: In dieser weltweit größten jemals zur anti-GBM-Erkrankung zusammengestellten Kohorte zeigte sich eine auch heutzutage weiterhin hohe Krankenhaussterblichkeit. Die IAD war mit weniger Behandlungskomplikationen und einem besseren Krankenhausverlauf assoziiert als die PS. Eine Kausalität kann aufgrund der retrospektiven Datenatur nicht bewiesen werden.

Unsere Daten legen die Durchführung einer multizentrischen, prospektiven Vergleichsstudie nahe.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P195

SAFETY OF AVACOPAN IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: COMBINED DATA FROM THREE CLINICAL TRIALS

P. Bekker; P. Merkel¹; D. R. Jayne²

ChemoCentryx, California/USA; ¹ University of Pennsylvania, Philadelphia/USA; ² Experimental Medicine and Immunotherapeutics, Department of Medicine, Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge, Cambridge/UK

Objective: Avacopan is approved as adjunctive treatment for adults with ANCA-associated vasculitis (AAV). This study aimed to combine and report on data of

Exposure-adjusted rate/ 100 patient-years	Prednisone Control Groups (n=200)	Avacopan Groups (n=239)	Difference (95% CI)
Total exposure (patient-years)*	195.7	212.3	
Adverse event patient first incidence rate**	1626	1328	-298 (-583.0, -13.0)
Adverse event rate***	1251.7	1099.8	-151.9 (-218.6, -85.3)
SAE patient first incidence rate	60.1	61.6	1.5 (-16.5, 19.6)
SAE rate	91.5	70.7	-20.8 (-38.3, -3.3)
Discontinuation of blinded study medication due to AEs: Patient first incidence rate	18.0	18.2	0.2 (-8.4, 8.9)
Discontinuation of blinded study medication event rate	21.5	21.7	0.2 (-8.8, 9.2)
Infections# patient first incidence rate	148.5	139.1	-9.4 (-42.6, 23.7)
Infections event rate	166.6	142.2	-24.3 (-48.5, -0.1)
Liver function AEs#: Patient first incidence rate	12.3	14.7	2.3 (-5.2, 9.8)
Liver function AE rate	17.4	18.4	1.0 (-7.2, 9.2)
White blood cell decrease AEs#: Patient first incidence rate	25.0	18.9	-6.1 (-16.0, 3.8)
White blood cell decrease event rate	34.2	22.6	-11.6 (-22.2, -1.2)
Hypersensitivity AEs#: Patient first incidence rate	58.0	57.7	-0.3 (-18.1, 17.5)
Hypersensitivity AE rate	61.8	68.8	6.9 (-8.7, 22.6)

P195-1: Table. Exposure-Adjusted Adverse Event Rates by Treatment Group Across Three Trials of Avacopan for the Treatment of AAV. SAE = serious adverse event. *Exposure calculated as follow-up time for all patients in the treatment group (irrespective of whether an event occurred). **Patient first incidence calculated as number of patients with at least 1 event divided by total follow-up time per 100 patient-years. Follow-up time = total time at risk (in years), defined as the sum of: (1) Follow-up time in patients who did not have a treatment-emergent adverse event, and (2) Time to first occurrence of the event in patients who had a treatment-emergent adverse event. ***Rate calculated as total number of events divided by total follow-up time per 100 patient-years. # Pre-specified AEs of interest; AE preferred terms identified before unblinding.

the safety of avacopan from two Phase 2 and one Phase 3 studies in 439 patients with AAV.

Method: In the 3 randomized, double-blind trials, all groups received background cyclophosphamide (followed by azathioprine), or rituximab; Control groups received a full prednisone regimen (60 mg tapered to 0 mg over 20 weeks) plus placebo. The Phase 2 CLEAR trial [1] had 3 groups: control (n=23), avacopan 30 mg twice daily (BID)+low dose prednisone (20 mg tapered to 0 mg) (n=22), and avacopan 30 mg BID +no prednisone (n=22). The Phase 2 CLASSIC trial [2] had 3 groups: control (n=13), avacopan 10 mg BID+prednisone (60 mg tapered to 0 mg) (n=13), and avacopan 30 mg BID+prednisone (60 mg tapered to 0 mg) (n=16). The phase 3 trial (ADVOCATE) [3] had a control group (n=164) and a 30 mg BID avacopan group with no protocol-prescribed oral glucocorticoid taper (n=166).The treatment period was 12 weeks in the Phase 2 trials and 52 weeks in the Phase 3 trial. Rates of exposure-adjusted total adverse events (AEs), serious AEs,

Results: Across the three trials, 439 patients with AAV were treated: 200 in the prednisone control groups and 239 in the avacopan groups. Results are presented in the table. The rates of AE patient first incidence and AEs, serious AEs, infection events, and decrease in WBC count AEs were statistically fewer in avacopan compared to prednisone groups.

Conclusion: In the context of the demonstrated efficacy profile of avacopan, these integrated safety results support use of avacopan in the treatment of patients with AAV.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P196

Ausgangscharakteristika von Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS), die mit Ravulizumab behandelt wurden: Daten aus dem deutschen aHUS-Register

F. Schaefer; A. Gäckler¹; E. Wühl; M. Nitschke²; N. Kanzelmeyer³; I. Al-Dakkak⁴; H. Haller⁵
Pädiatrische Nephrologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; ¹Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum, Universität Duisburg-Essen, Essen; ²Nephrologie/Dialyse/Transplantation, Medizinische Klinik I, Campus Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck; ³Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ⁴Alexion Pharmaceuticals Inc., Boston/USA; ⁵Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Hintergrund: Das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS) ist eine genetisch bedingte, seltene und lebensbedrohliche Erkrankung. Sie gehört zu den thrombotischen Mikroangiopathien und sie wird meist durch eine chronische, unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems verursacht. Hier werden die Ausgangsdaten von 29 Patienten aus der deutschen Kohorte des globalen aHUS-Registers analysiert, die mit dem terminalen Komplementinhibitor Ravulizumab behandelt

werden. Mit der Ausnahme einzelner Fallberichte wurden bisher keine Daten zu aHUS-Patienten, die mit Ravulizumab in der klinischen Routineversorgung behandelt wurden, veröffentlicht. **Methode:** Das globale aHUS-Register ist ein nicht-interventionelles, multizentrisches Beobachtungsregister, das seit 2012 demografische und medizinische Daten sowie Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von aHUS-Patienten erfasst. Der Zeitpunkt der Erhebung der Ausgangsdaten dieser Analyse ist definiert als der Zeitpunkt der Umstellung vom Komplementinhibitor Eculizumab auf Ravulizumab bzw. der Initiierung mit Ravulizumab. **Ergebnisse:** Die insgesamt 29 Pt wurden nach Alter zu Beginn der Erkrankung in zwei Gruppen aufgeteilt (n=21 Erwachsene (E) und n=8 <18 Jahre (päd)). Das Geschlechterverhältnis weiblich zu männlich betrug 65,5 % zu 34,5 %. Eine aHUS-Familienanamnese war bei 10,3 % aller Pt positiv. 27 Pt (93 %) wurden für eine mittlere Dauer von 5,08 Jahren (Median: 4,07 Jahre) vor Umstellung auf Ravulizumab mit Eculizumab behandelt. 2 Pt wurden vor Behandlungsbeginn mit Ravulizumab nicht mit Komplementinhibition therapiert. 8 Pt (E) erhielten ein Nierentransplantat, 2 (E) und 1 (päd) bereits 2 oder mehr. Alle Nierentransplantationen erfolgten vor dem Behandlungsstart mit Ravulizumab. Bei 68,4 % der getesteten Patienten wurden Mutationen in mit aHUS-assoziierten Genen oder Antikörper gegen den Komplementfaktor H (CFH) nachgewiesen. Zusätzlich zur Charakterisierung der Patientenkohorte

Tabelle 1: Demographische Daten und klinische Merkmale der Patienten

Merkmal	Alle N=29	Pädiatrie (<18 Jahre zu Beginn der Erkrankung) N=8	Erwachsen (≥18 Jahre zu Beginn der Erkrankung) N=21
Alter zu Beginn der aHUS-Erkrankung	27,84 (18,805)	4,16 (3,549)	36,86 (13,447)
Alter zum Zeitpunkt der Erhebung der Ausgangsdaten*	36,02 (19,349)	13,94 (11,510)	44,43 (14,445)
Geschlecht weiblich n (%)	19 (65,5)	5 (62,5)	14 (66,7)
Positive Familienanamnese n (%)	3 (10,3)	2 (25,0)	1 (4,8)
Diagnose mehr als 6 Monate vor Erhebung der Ausgangsdaten* n (%)	27 (93,1)	7 (87,5)	20 (95,2)
PE/PI vor Erhebung der Ausgangsdaten* n (%)	14 (48,3)	1 (12,5)	13 (61,9)
Patienten, die zuvor Eculizumab erhielten n (%)	27 (93,1)	7 (87,5)	20 (95,2)
Dauer der Eculizumab-Behandlung** vor Umstellung auf Ravulizumab in Jahren			
Mittelwert	5,08 (3,173)	4,57 (3,381)	5,26 (3,168)
Median	4,07	2,84	4,26
Patienten mit Nierentransplantation n	11	1	10
vor Ravulizumab-Start n (%)	11 (100)	1 (100)	10 (100)
nach Ravulizumab-Start n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl der Nierentransplantate n (%)			
1	8 (27,6)	0 (0,0)	8 (38,1)
≥2	3 (10,3)	1 (12,5)	2 (9,5)
Identifizierte Mutation oder anti-CFH-Antikörper			
Getestet n	19	5	14
n (%) mit Mutation oder Antikörper	13 (68,4)	5 (100)	8 (57,1)
Patienten mit potenziellen Triggern Nierentransplantation, Malignität, Schwangerschaft, Autoimmunerkrankung oder maligne Hypertonie n (%)	6 (20,7)	0 (0,0)	6 (28,6)

Werte sind dargestellt als Mittelwert (SD) oder n (%).

*Der Zeitpunkt der Erhebung der Ausgangsdaten ist definiert als Zeitpunkt der Umstellung von Eculizumab auf Ravulizumab bzw. der Initiierung mit Ravulizumab

**Dauer berechnet ab dem Zeitpunkt der Eculizumab-Initiierung. Wurde die Eculizumab-Behandlung für < 6 Wochen unterbrochen und wieder aufgenommen, wurde die Behandlungszeit auf der Grundlage des Enddatums der Infusion nach der Wiederaufnahme der Behandlung (+ 3 Wochen) oder des Datums des Beginns der Behandlung mit Ravulizumab berechnet, je nachdem, was zuerst eintraf. Wurde die Eculizumab-Behandlung < 3 Wochen vor dem Beginn der Ravulizumab-Behandlung abgebrochen, wurde diese als Behandlungszeit bis zum Beginn der Umstellung auf Ravulizumab gezählt.

Abkürzungen: aHUS, atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; CFH, Komplementfaktor H; C3: Komplementfaktor C3; MCP, Membran-Cofaktor-Protein; n, Anzahl; PE, Plasmaaustausch; PI, Plasmainfusion; SD, Standardabweichung.

P196-1

sollen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab analysiert und vorgestellt werden.

Zusammenfassung: Das aHUS-Register ist ein wichtiges Instrument zum besseren Verständnis dieser seltenen Erkrankung in der

klinischen Praxis. Hier werden zum ersten Mal die Ausgangscharakteristika von aHUS-Patienten vorgestellt, die im klinischen Alltag in Deutschland mit Ravulizumab behandelt werden. Ein Großteil der Patienten wurde dabei vor Umstellung

auf Ravulizumab für mehrere Jahre mit Eculizumab behandelt.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P197

Relevanz der Infektfokusuche für therapeutische Entscheidungen bei vier Fällen einer IgA-dominanten Infekt-assoziierten Glomerulonephritis

J. Kowald; K. Amann¹; T.H. Lindner
Sektion Nephrologie, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig; ¹Institut für Nephropathologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Hintergrund: Die IgA-dominante infektassoziierte GN (IgADIRGN) ist eine Form der postinfektiösen Glomerulonephritis, die charakterisiert ist durch IgA-dominante Immunkomplexablagerungen. Die IgADIRGN tritt typischerweise begleitend zu Staphylokokkus aureus-Infektionen und in Verbindung mit Diabetes mellitus auf, kommt aber auch im Zusammenhang mit Infektionen durch Escherichia coli und Streptokokken vor. Die Erkrankung geht oft mit einer schweren, häufig dialysepflichtigen akuten Nierenschädigung sowie hochgradigen Proteinurie einher. Die Prognose ist ungünstig, in <20% der Fälle kommt es zu einer Erholung der Nierenfunktion auf das Ausgangsniveau. Die Therapie der IgADIRGN ist unklar, für eine immunsuppressive Therapie existiert keine Evidenz. Hier präsentieren wir vier Fälle einer IgA-dominanten infekt-assoziierten Glomerulonephritis, bei denen nach Identifikation eines zum Teil subklinischen Infektfokus eine zielgerichtete antiinfektive bzw. konservative

Therapie zu einem deutlichen klinischen Ansprechen geführt hat.

Methode: Wir berichten von vier Fällen einer IgADIRGN aus den Jahren 2021–2023. Die Diagnose wurde anhand lichtmikroskopischer, immunhistochemischer und elektronenmikroskopischer Untersuchungen gestellt.

Ergebnisse: Bei drei Fällen bestand das klinische Bild einer Rapid-progressiven Glomerulonephritis mit akuter Nierenschädigung im Stadium 3 sowie nephritischem Sediment, in einem Fall bestand eine Dialysepflichtigkeit. Bei zwei Fällen lag das Bild eines Nephrotischen Syndroms vor. Histologisch fanden sich in allen Fällen extrakapilläre Proliferate, in zwei Fällen in >50% der erfassten Glomeruli. Erst nach einer umfangreichen Diagnostik konnte der Infektfokus identifiziert werden, wobei in allen Fällen eine Knochen- bzw. Weichteilinfektion bestand, in drei Fällen ausgelöst durch Staphylokokkus aureus. In einem Fall wurde nach Beendigung der Infekttherapie eine immunsuppressive Therapie für 8 Wochen etabliert, in den anderen Fällen erfolgte eine indikationsgerechte antibiotische Therapie ohne zusätzliche immunsuppressive Therapie. Alle Patienten erhielten eine RAS-Blockade, in einem Fall wurde ein SGLT2-Inhibitor begonnen. In allen Fällen kam es zu einer deutlichen Besserung der Nierenfunktion bzw. des Surrogatmarkers Proteinurie.

Zusammenfassung: Eine umfassende und detaillierte Fokussuche, auch nach subklinischen Ursachen sollte nach Diagnosestellung einer IgADIRGN erfolgen.

Eine indikationsgerechte, zielgerichtete Fokussanierung war in unserer Fallserie auch trotz schweren Aktivitätszeichen der entscheidende Faktor für eine partielle Erholung der Nierenfunktion.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P198

CHANGE IN ALBUMINURIA IN PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS TREATED WITH AVACOPAN

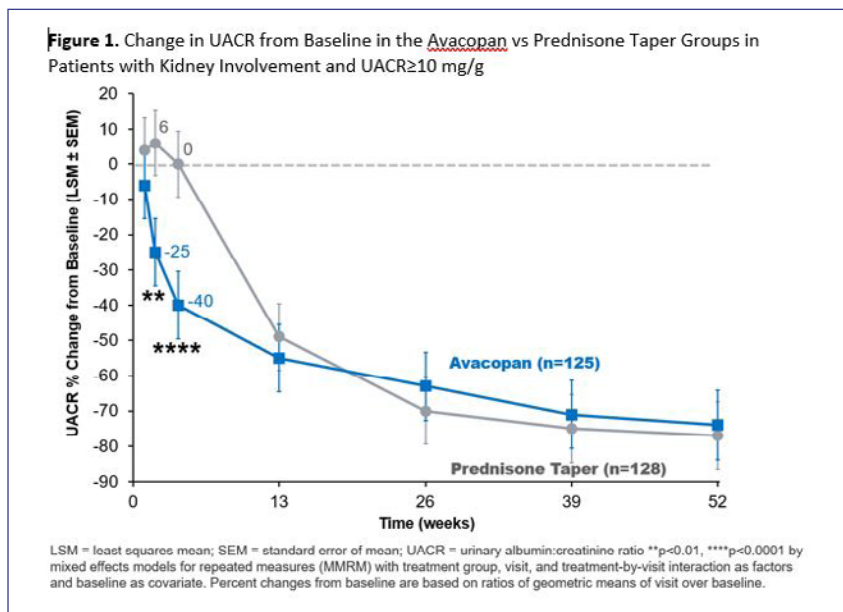
D. Geetha; F. B. Cortazar¹; A. Karras²; A. Bruchfeld³; H. Yue⁴; P. Merkel⁵; D. R. Jayne⁶

Johns Hopkins University, Baltimore/USA; ¹St. Peter's Hospital-Albany, Albany/USA; ²University of Paris Cité, Paris/F; ³Division of Diagnostics and Specialist Medicine, Department of Health, Medicine and Caring Sciences, Linköping University, Linköping/S; ⁴Amgen Inc., Thousand Oaks/USA; ⁵University of Pennsylvania, Philadelphia/USA; ⁶Experimental Medicine and Immunotherapeutics, Department of Medicine, Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge, Cambridge/UK

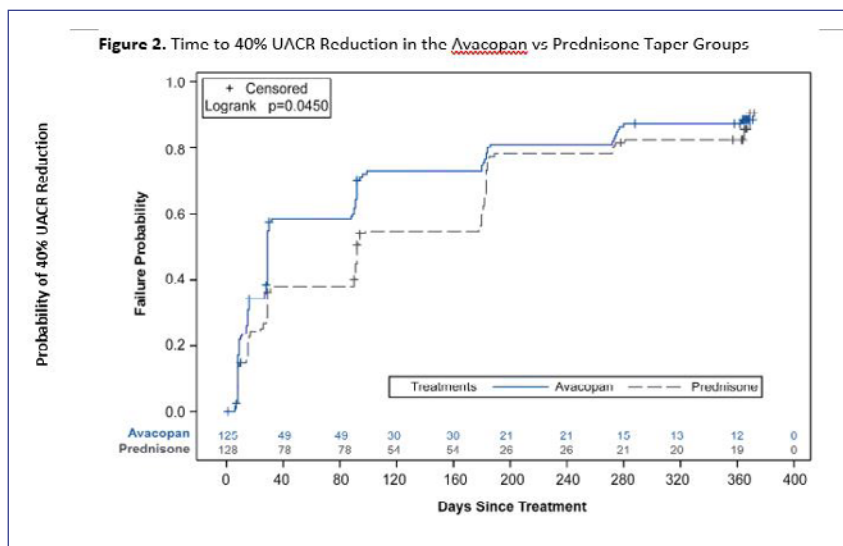
Objective: Urinary albumin:creatinine ratio (UACR) is an important biomarker of active glomerulonephritis. High UACR levels and low estimated glomerular filtration rate are associated with the long-term risk of end-stage kidney disease, cardiovascular disease, and death. In the ADVOCATE Phase 3 trial, patients were randomized to receive either avacopan or a prednisone taper. This study aimed to describe effect of avacopan on UACR in patients with ANCA-associated vasculitis.

Method: This post hoc analysis compared the time to achieve the maximum difference in UACR between the avacopan and prednisone taper groups using Kaplan-Meier survival analysis. Patients from the ADVOCATE trial with kidney involvement (based on the Birmingham Vasculitis Activity Score) and a UACR of at least 10 mg/g at baseline were included.

Results: The baseline geometric mean UACR mg/g (range) in the avacopan group (n = 125) and the prednisone taper group (n = 128) was 433 (20 to 6461) and 312 (11 to 5367), respectively. A statistically significant UACR reduction (based on least-square means) in the avacopan group compared to the prednisone taper group occurred as early as week 2 (-25 % vs. 6 %, p = 0.0068, difference between groups: -29 %, 95 % confidence interval (CI) [-45 %, -9 %]). UACR continued to decrease at week 4 to the maximum difference between the two groups (-40 % vs. 0 %, p < 0.0001, difference between groups: -40 %, 95 % CI [-53 %, -22 %]) (Figure 1). UACR was comparable between the two groups by week 13 (-55 % vs. -49 %, p = 0.3028, difference between groups: -12 %, 95 % CI [-32 %, 13 %]). During the 52-week treatment period, 84 % (105/125) of patients in the avacopan group achieved a 40 % UACR reduction from baseline within a median time of 29 days (95 % CI [29, 88]), compared to 83 % (106/128) of patients in the prednisone taper group within a median time of 92 days (95 % CI [91, 180]) (p = 0.0450) (Figure 2). This cohort had an overall mean improvement in estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 7.6 mL/min/1.73 m²



P198-1



P198-2

in the avacopan group and 4.6 mL/min/1.73 m² in the prednisone taper group at week 52 (p = 0.0432). **Conclusion:** In the ADVOCATE trial, UACR improved three times faster in the avacopan group compared to the prednisone taper group. This result suggests more

rapid control of glomerular inflammation which may have contributed to the observed subsequent improvement in eGFR.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P199

Die intravenöse Cyclophosphamid Therapie war im Vergleich zur Rituximab Therapie bei membranöser Glomerulonephritis nicht unterlegen: eine retrospektive Analyse

L. Grünendahl; L. Sellin; L. C. Rump; E. Königsbausen
Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf

Hintergrund: Die membranöse Glomerulonephritis (MGN) wird bei persistierender Proteinurie mit oralem Cyclophosphamid (Cyc) mit Cortison, Calcineurininhibitoren oder Rituximab (RTX) behandelt. Nachteil der oralen Cyc-Therapie mit Steroiden ist die hohe Kumulativdosis mit den entsprechenden Risiken. Die intravenöse Therapie mit Cyc, die Cyc- und Cortison dosis im Vergleich zur oralen Therapie spart, ist bisher nur in wenigen kleineren Studien mit widersprüchlichen Resultaten untersucht.

Methode: Die Daten aller am UKD behandelten Patienten mit histologisch gesicherter MGN im Zeitraum 2010–2021 wurden retrospektiv ausgewertet. Es wurden zwei Gruppen gebildet: 1. Therapie mit RTX (2 × 1 g im Abstand von 15 Tagen) ohne begleitende Cortisontherapie oder 2. Therapie mit i.v. Cyc (in der Regel 6 g über 6 Monate) in Kombination mit Cortisontherapie (1 mg/kg KG ausgeschlichen über 6 Monate). Es erfolgte u. a. die Analyse der Nierenfunktion, der Proteinurie, des S-Albumins. Zudem wurden Nebenwirkungen der Therapie erfasst.

Eine Zeitraum von bis zu 36 Monaten wurde dokumentiert.

Ergebnisse: Es wurden 40 Patienten (64 % männlich) mit MGN identifiziert. Das mittlere Alter betrug 52 ± 12 Jahre. 16 Patienten wurden mit Cyc und 24 Patienten mit RTX behandelt. Das Baselinekreatinin lag in der RTX-Gruppe bei 1,6 mg/dl (95 % CI 1,3–1,9 mg/dl) und in der Cyc-Gruppe bei 1,44 mg/dl (95 % CI 1,2–1,71 mg/dl, n. s.) entsprechend einer eGFR nach CKDEpi RTX 56,7 ml/min und Cyc 57,1 ml/min (n. s.). Das S-Alb war nicht signifikant verschieden: RTX 3,0 (95 % CI 2,8–3,3) g/dl vs. Cyc 2,9 (2,5–3,3) g/dl. Die Baselineproteinurie unterschied sich nicht signifikant in beiden Gruppen (4,3 g/gC (3,0–5,5 g/gC) RTX vs. 4,1 g/gC (2,8–5,4 g/gC) Cyc). Alle Patienten erhielten einen ACE-Hemmer oder AT1-R Antagonisten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied an partielle Remission (PR) + komplette Remission (CR) zwischen Cyc und RTX-Behandlung nach 6, 12, 18, 24 und 36 Monaten. Die eGFR unterschied sich nach 6, 12, 18 und 36 Monaten nicht signifikant zwischen den Gruppen. Rezidive traten in der RTX-Gruppe in 4/24 Fällen in der Cyc-Gruppe in 3/16 Fällen auf. In der Cyc-Gruppe zeigten sich während der Therapiephase höhere LDL-Cholesterinwerte sowie höhere HbA1c-Werte im Vergleich zur RTX-Gruppe. Infektionen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf.
Zusammenfassung: Intravenöse Therapie mit Cyc war für das Erreichen einer CR + PR, die Stabilität der Nierenfunktion und das Auftreten von Nebenwirkungen RTX bei MGN nicht unterlegen. Prospektive

Studien zur i.v. Cyc-Therapie bei MGN erscheinen sinnvoll.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P200

TCR-independent activation of CD8 effector T cells by IL-15 and Interferon beta drives kidney damage in Lupus nephritis

C. M. Skopnik; D. Metzke; P. Freund; L. Prskalo¹; E. Grothgar¹; L. Wagner¹; N. Görlich¹; M. Bunse²; F. Hiepe³; J. Klocke; P. Enghard¹
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Berlin; ²ECRC-Kooperation von MDC und Charité, Experimental and Clinical Research Center, Berlin; ³Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Objective: Proliferative Lupus nephritis (LN) implies significant morbidity in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). A T cell-rich infiltrate parallels deposition of antibodies. How infiltrating T cells contribute to kidney damage is unclear. They can also be observed in urine, which thus can be used as a “window into the kidney” to investigate the cellular pathogenesis of LN. We report an in-depth analysis of kidney infiltrating T cells found in urine to elucidate whether a renal autoimmune reaction contributes to tubulointerstitial inflammation.

Method: Urinary T cells and tubular epithelial cells (TEC) were quantified by flow cytometry in LN patients. Next, T cells were subjected to single cell RNA sequencing after flow cytometric sort from urine and blood of five LN patients at flare. Comparative analysis of gene transcription revealed putatively pathogenic cells. 67 T cell receptors (TCR) from expanded clonotypes were cloned to determine peptide specificity; T cell subsets from blood were subjected to in-vitro experiments. T cell stimulating cytokines were determined in urine from LN and healthy donors, likely reflecting the renal milieu.

Results: Majority of urinary T cells in LN are of CD8 lineage, the amount of which correlates with that of urinary TEC, a proxy for kidney damage. Mainly being of an effector memory phenotype they are recruited, at least partially, from a CX3CR1 positive subset in blood which has a signature of type I interferon (IFN) stimulation. TCR analysis revealed expanded CD8T cell clones, none of which reacted with autologous TEC (0/18) though. Instead, reactivity to viral CMV and EBV epitopes was shown for 15/67 clones. However, CMV or EBV was not detectable in respective kidney biopsies. In kidney tissue and/or urine we detected elevated levels of T cell stimulating cytokines, among them IL-15. In-vitro, stimulation of CD8T cells with IL-15 and IFN β caused TCR-independent activation, degranulation and secretion cytokines TNF and IFN γ , almost exclusively by the CX3CR1 positive CD8 effector T cells subset which had been found to feed the renal infiltrate.

Conclusion: Contribution of CD8T cells to tubulointerstitial inflammation and TEC damage in LN is antigen and TCR independent. In-vivo stimulation by cytokines IL-15 and type I IFN may be sufficient to trigger effector functions of a CX3CR1 positive subset. Targeting these cells in the blood, their migration, their response to cytokines or reducing cytokine concentrations in kidneys may prevent LN flares and represent a tailored treatment.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P201

Effects of plasma exchange on outcomes of patients with ANCA-associated vasculitis and application of the Nezam score

F. Scurt; V. Hirschfeld¹; A. Ernst²; M. J. Ganz; B. Hammoud; P. R. Mertens; C. Chatzikyrkou³
Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie, Universitätsklinikum, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg; ¹*Clinic of Orthopedics and Traumatology, St. Elisabeth Hospital Mayen, Mayen;* ²*Institute of Medical Statistics and Computational Biology, University of Cologne, Köln;* ³*Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover*

Background: Uncertainty exists on the benefits of plasma exchange (PLEX), additional to standard remission-induction therapy, in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV). Furthermore, the recently published prognostic score by Nezam et al has not been yet validated.

Methods: The data of 164 patients with AAV who underwent kidney biopsy at our center within the last 15 years were retrospectively collected. Patient and renal survival were compared between 43 and 121 patients who were treated respectively with and without PLEX. We also used our cohort to validate the proposed prognostic score. For this purpose, our patients were reclassified in PLEX recommended and non-recommended subgroups.

Results: In our cohort, PLEX was independently associated with higher mortality risk in the first year (OR 18.314 (1.055–317.785)). Risk factors for death censored renal failure were nephrotic syndrome and acute dialysis at initial presentation. Here, no differences between patients treated with and without PLEX were observed. Although there were significant differences in patients' and disease associated characteristics between the recommended and the original subgroups, the main results did not change. Albeit glomerular filtration rate was overall better by approximately 9 ml/min in PLEX-treated patients, higher degrees of renal dysfunction could not be prevented.

Conclusion: Patients selected for treatment with PLEX have a substantially higher mortality risk in the first year. It must be proven if beneficial or detrimental effects of PLEX are confounded by the severity of AAV at initial presentation. Furthermore, we could not confirm the good performance of Nezam score in predicting outcomes after PLEX.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P202

A transcriptome array-based approach to link SGLT-2 and intrarenal complement C5 synthesis in diabetic nephropathy

B. Tampe

Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Göttingen

Objective: Diabetic nephropathy is a common microvascular complication of diabetes mellitus. It is characterized by progressive chronic kidney disease (CKD) with decline of kidney function by hyperfiltration. On a mechanistic level, activation of the complement system has been implicated in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Therefore, we here pursued a transcriptome array-based approach to link intrarenal SGLT-2 and the synthesis of distinct complement components in diabetic nephropathy.

Method: Publicly available datasets for *SLC5A2* (encoding SGLT-2) and complement system components were extracted specifically from microdissected tubulointerstitial (n = 17) and glomerular compartments (n = 12) in diabetic nephropathy.

Results: First, we compared tubulointerstitial and glomerular log₂ *SLC5A2* mRNA expression levels and confirmed a predominant synthesis within the tubulointerstitial compartment. We next analyzed the association between tubulointerstitial *SLC5A2* mRNA expression levels and various complement components and receptors. Among them, the only significant finding

was a positive association between *SLC5A2* and the tubulointerstitial synthesis of the complement component C5 ($p = 0.0109$). Finally, intrarenal expression of *SLC5A2* was associated predominantly with pathways involved in metabolic processes. Interestingly, intrarenal complement C5 synthesis was also associated with enrichment of metabolic signaling pathways, overlapping with *SLC5A2* for “metabolism” and “biological oxidations”.

Conclusion: In summary, tubulointerstitial SGLT-2 correlated explicitly with the tubulointerstitial synthesis of complement component C5, associated with distinct molecular signatures in diabetic nephropathy. This could be of relevance in the pathogenesis of diabetic nephropathy and implicate a mechanistic link between SGLT-2 and intrarenal complement synthesis.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P203

SGLT-2 regulates tubulointerstitial synthesis of complement C5 in IgA nephropathy

B. Tampe

Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Göttingen

Objective: Immunoglobulin A (IgA) nephropathy was initially described more than 50 years ago and is considered as the most common primary glomerulopathy in many countries. Recently, the efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibition (SGLT-2i) to reduce progressive kidney disease in IgA nephropathy has been reported.

Because complement is increasingly recognized in the pathogenesis of IgA nephropathy, SGLT-2i may also exert nephroprotection by affecting complement system activation and signaling in IgA nephropathy to achieve such beneficial effects. We pursued a transcriptome array-based approach to link intrarenal SGLT-2 and the synthesis of distinct complement components in IgA nephropathy.

Method: Publicly available datasets for *SLC5A2* (encoding SGLT-2) and complement system components were extracted specifically from microdissected tubulointerstitial (n = 25) and glomerular compartments.

Results: First, we compared tubulointerstitial and glomerular log₂ *SLC5A2* mRNA expression levels and confirmed a predominant synthesis within the tubulointerstitial compartment. While complement components C2, C3, C5, C5A-R2 and *CFB* were predominantly expressed in the tubulointerstitial compartment, complement components *C3AR1*, *C5AR1*, *CFD*, *CFH*, *CFP*, and *CRI* were predominantly expressed in the glomerular compartment in IgA nephropathy. Finally, we analyzed the association between tubulointerstitial *SLC5A2* mRNA expression levels and various complement components and receptors. Interestingly, the only significant finding was a positive association between *SLC5A2* and the tubulointerstitial synthesis of the complement component C5 ($p = 0.0006$).

Conclusion: Because new therapeutics targeting the complement system are emerging in IgA nephropathy, we here provide the first evidence to link SGLT-2 and intrarenal synthesis of complement C5.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P204

Proteinuria and distinct molecular signatures associate with intrarenal expression of type I interferon IFNA5 in lupus nephritis

B. Tampe

Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Göttingen

Objective: The relevance of non-hematopoietic sources of type I interferon in human autoimmunity has recently been increasingly recognized. Particularly, type I interferon production precedes autoimmunity in early skin lesions related to systemic lupus erythematosus. However, the relevance of intrarenal type I interferon expression has not been shown in lupus nephritis.

Method: From transcriptome array datasets, median-centered \log_2 mRNA expression levels of IFN α (*IFNA1*, *IFNA2*, *IFNA4*, *IFNA5*, *IFNA6*, *IFNA7*, *IFNA8*, *IFNA10*, *IFNA13*, *IFNA14*, *IFNA16*, *IFNA17*, and *IFNA21*), IFN ω (*IFNW1*), and IFN β (*IFNB1*) in lupus nephritis were extracted specifically from microdissected tubulointerstitial (n = 32) and glomerular compartments (n = 32) and correlated with proteinuria.

Results: We found a specific positive association with tubulointerstitial expression of type I interferon *IFNA5* ($p = 0.0142$), while all others were not significantly associated. No such correlation was observed between proteinuria and any type I interferon expression in the glomerular compartment in lupus nephritis. Interestingly, there was

no difference between female and male patients ($p = 0.8237$) or any association between type I interferon *IFNA5* expression, kidney function or lupus nephritis progression. Finally, we identified distinct molecular signatures associated with tubulointerstitial expression of type I interferon *IFNA5* in the kidney.

Conclusion: In summary, this transcriptome array-based approach links proteinuria to the tubulointerstitial expression of type I interferon *IFNA5* in lupus nephritis. Because type I interferon receptor subunit I antagonism has recently been investigated in active SLE, the current study further emphasizes the role of type I interferons in lupus nephritis and might also be of relevance for mechanistic studies.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P205

Effect of Multiple Doses of Sparsentan on the Single-Dose Pharmacokinetics of Dapagliflozin: Open-Label Drug-Drug Interaction Study in Healthy Adults

I. Gawronska; C. Chen¹; D. Cai¹; C. Winnett¹; N. Verma¹; P. Preciado¹ CSL Vifor, München; ¹Traverse Therapeutics, Inc., San Diego/USA

Objective: Sparsentan (SPAR) is a novel single molecule Dual Endothelin Angiotensin Receptor Antagonist (DEARA) being investigated for immunoglobulin A nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. Potential drug-drug interactions (DDI) with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors are not known. This phase 1 study examined the effect of multiple doses of SPAR on the pharmacokinetics (PK)

of single-dose dapagliflozin (DAPA) and assessed the safety and tolerability of single-dose DAPA when co-administered after multiple doses of SPAR in healthy adults.

Method: This open-label DDI study included Period 1 (Days 1–5; single dose of 10 mg DAPA on Day 1, PK sampling pre-dose and up to 96 hours post-dose) and Period 2 (Days 5–14; 800 mg SPAR once daily for 10 days with single 10 mg dose DAPA co-administered on Day 11, DAPA PK sampling pre-dose and up to 96 hours after Day 11 dosing). To avoid hypoglycaemic events, subjects received an oral 20 % glucose solution in water with the DAPA dose and every ~15 minutes up to 4 hours post-dose. Plasma concentrations and PK parameters of DAPA and SPAR were summarized. Subjects with evaluable data for both periods were included in an ANOVA mixed model analysis of DAPA AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} and C_{max} following DAPA + SPAR vs DAPA alone. Treatment-emergent adverse events (TEAEs) were summarized.

Results: Twenty-two healthy adults were enrolled and 20 completed both study periods. Mean peak and extent of DAPA exposure (C_{max} and AUC) values were similar following 10 mg DAPA alone and 10 mg DAPA + 800 mg SPAR (Table). TEAEs were reported by 14 (63.6 %) subjects. Most frequent were headache (6; 27.3 %), nausea (5; 22.7 %) and preprandial asymptomatic hypoglycaemia (5; 22.7 %).

Conclusion: Multiple dosing of SPAR did not affect single-dose DAPA PK in healthy adults. Single-dose DAPA co-administered with multiple doses of SPAR appeared to be well tolerated by healthy adults.

	Dapagliflozin + Sparsentan	Dapagliflozin			
	Geometric LSMs	Geometric LSMs	Geometric LSM ratio (%)	90% CI	Intra-subject CV%
AUC _{0-t} (ng*hr/mL)	526.1 (n = 20)	508.8 (n = 20)	103.4	99.9–107.0	6.3
AUC _{0-inf} (ng*hr/mL)	565.4 (n = 16)	533.7 (n = 16)	105.9	103.1–108.9	4.4
C _{max} (ng/mL)	79.9 (n = 20)	73.9 (n = 20)	108.2	96.0–121.8	22.0

P205-1: Table. Plasma dapagliflozin PK parameters following dapagliflozin + sparsentan versus dapagliflozin alone

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P206

Identifikation eines Vitamin K-Antagonisten ohne Ferroptose-induzierende Nebenwirkung

I. Alrabea; F. A. von Samson-Himmelstjerna; B. Kolbrink; T. Riebeling; K. Schulte; S. Krautwald¹
Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel;
¹Nephrologisches Forschungslabor, Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

Hintergrund: Vitamin K-Antagonisten (VKA) finden breite Anwendung in der medikamentösen Prophylaxe gegen thromboembolische Ereignisse, stehen jedoch unter Verdacht, Atherosklerose zu verstärken. Ferroptose, eine Unterform des regulierten Zelltods, ist ebenfalls mit pathologischen Gefäßveränderungen assoziiert. Zuletzt konnten wir zeigen, dass der VKA Phenprocoumon pro-ferroptotisch wirkt und das akute Nierenversagen im Mausmodell aggraviert. Ziel der hier vorgestellten Studie war es, einen VKA mit einem besseren ferroptotischen Sicherheitsprofil zu identifizieren. **Methode:** In Anwesenheit subletaler Dosierungen der Ferroptose-Induktoren RSL3 und Erastin wurden murinen NIH3 T3 und humanen HT-1080 jeweils

unterschiedliche Dosierungen der VKAs Phenprocoumon, Warfarin, Acenocoumarol, Dicoumarol und Phenindion zugesetzt. Das Ausmaß des Zelltodes und der Lipidperoxidation wurden mittels Annexin V/7-AAD-Färbung bzw. BO-DIPY-Assay durchflusszytometrisch analysiert. Die Proteinexpression der Ferroptose-Marker ACSL4 und GPX4 wurde mittels Western Blot untersucht.

Ergebnisse: Phenprocoumon, Warfarin, Acenocoumarol und Dicoumarol führten in Anwesenheit einer subletalen Ferroptose-Induktion zum Eintritt des Zelltodes, was mit einer gesteigerten Lipidperoxidation und einem Proteinabbau von ACSL4 bzw. GPX4 korrelierte. In Präsenz des VKA Phenindion waren die Expressionsraten von ACSL4 bzw. GPX4 unverändert, und es kam weder zu einer Lipidperoxidation noch zum Eintritt des Zelltodes.

Zusammenfassung: Phenindion induziert in Gegenwart subletaler Ferroptose-Induktoren im Gegensatz zu den anderen von uns getesteten VKAs keinen ferroptotischen Zelltod. Phenindion wird zwar aufgrund gehäufte Hypersensitivitätsreaktionen nicht mehr im Menschen eingesetzt, die Entwicklung eines VKA mit ähnlichen anti-ferroptotischen Eigenschaften/Nebenwirkungen könnte jedoch das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil der VKA-Stoffklasse nachhaltig verbessern.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P207

Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkung in der Behandlung von ANCA-Vaskulitiden

D. Plappert; M. Ketteler; J. Latus; M. Schanz; N. Schmid¹; S. Schricker
Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart; ¹Abteilung für Mathematik, Robert-Bosch-Gesellschaft für medizinische Forschung, Stuttgart

Hintergrund: Neuartige Therapieansätze zur Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) könnten in Zukunft den Einsatz von Glukokortikoiden (GC) deutlich reduzieren. Diesbezüglich ist eine Erhebung der Frequenz und Schwere der bekannten GC-assoziierten Nebenwirkung notwendig, um die höheren Kosten dieser Therapeutika zu rechtfertigen. Das Ziel dieser Studie war es, die Inzidenz und den Behandlungsverlauf bekannter GC-assoziierten Nebenwirkungen darzulegen. **Methode:** In dieser single-center Kohortenstudie wurden die medizinischen Archive nach Patienten mit der Diagnose einer ANCA-assoziierten Vaskulitis durchsucht. Wir erhoben die Dosierung und Dauer einer immunsuppressiven Therapie mit besonderem Augenmerk auf eine Therapie mit Glukokortikoiden. Zudem

wurden die Inzidenz und Therapie einer Hypertonie, Diabetes oder Hypercholesterinämie ausgewertet.

Ergebnisse: Wir inkludierten 74 AAV-Patienten in unsere Studie. Hierbei wurde bei 48 Patienten eine GPA diagnostiziert, gefolgt von 22 MPA- und 4 EGPA-Patienten. Innerhalb unseres mittleren Observationszeitraums von 8 Jahren (SD 3,9, 0,9–18 Jahre) konnten 127 Vaskulitisevents (Erstdiagnose oder Relapse) erfasst werden. Im Durchschnitt wurden die Patienten 4,2 Jahre mit GC behandelt (SD 3,6, 0,3–14,7 Jahre). Alle Patienten wurden mit Prednisolon therapiert, 73 % der Patient erhielten zudem Methylprednisolon als Stoßtherapie. Innerhalb unseres Beobachtungszeitraums wurde bei 34 % der Patienten ein Diabetes diagnostiziert. Die kumulierte GC-Dosis unterschied sich zwischen Patienten mit und ohne Diabetes nicht. Allerdings ergab sich eine signifikant höhere kumulierte GC-Dosis bei insulinpflichtigen Patienten im Vergleich zu Patienten mit oralen Antidiabetika (p-value 0,0214). 89 % der Patienten wurden mit Antihypertensiva behandelt. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der kumulierten GC-Dosis zwischen Patienten mit oder ohne Hypertonie, allerdings ergaben sich erhöhte kumulierte Dosen bei Patienten deren antihypertensive Therapie eskaliert werden musste. Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der kumulierten GC-Dosis bei Patienten mit oder ohne Statintherapie zur Therapie einer Hypercholesterinämie.

Zusammenfassung: Bekannte GC-assoziierte Nebenwirkungen wie Diabetes und Hypertonie sind

sehr häufig im Verlauf der Therapie einer AAV. Insbesondere auf dem Hintergrund von neuen Therapieansätzen wie Avacopan könnten unsere Daten Hinweise auf Risikogruppen für GC-assoziierte Morbidität liefern und weitere Evidenz darlegen, um den Einsatz von GC-reduzierten oder -freien Therapieansätzen zu rechtfertigen.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P208

Validierung der EULAR/ACR-Kriterien von 2019 für die Klassifikation des systemischen Lupus erythematodes

*D. Kraus; I. Schmidtman¹;
A. Weinmann; K. Pütz; P. Claßen;
E. M. Schleicher; S. C. Boedecker-Lips²;
J. Weinmann-Menke
Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz; ¹Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universitätsklinikum, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz; ²Nephrologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz*

Hintergrund: Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine heterogene Erkrankung, was die Bildung homogener Studienkohorten erschwert. Klassifikationskriterien sollen die Auswahl von Patientinnen und Patienten für klinische Studien unterstützen. Zuletzt haben EULAR und ACR 2019 revidierte Kriterien vorgelegt, die wir im vorliegenden Projekt mit der prospektiv geführten, großen Kohorte unserer Hochschulambulanz validieren.

Methode: Es wurden 3377 Patientinnen und Patienten analysiert: 606 mit SLE, 1015 mit rheumatologischen Erkrankungen außer SLE sowie 1756 mit anderen Krankheiten (primäre biliäre Zirrhose, Autoimmunhepatitis, hepatozelluläres Karzinom).

Ergebnisse: Die aktuellen Kriterien von 2019 waren sensitiver als die älteren von 1997 (87,0 % vs. 81,8 %), dabei aber weniger spezifisch (92,8 % vs. 98,3 %). Der Youden-Index wurde mit 0,798 für die 2019er Kriterien und 0,797 für die 1997er Kriterien berechnet. Unter den einzelnen Kriterien waren der Nachweis von antinukleären Antikörpern und Antikörpern gegen Doppelstrang-DNA am sensitivsten und am wenigsten spezifisch. Die spezifischsten Kriterien waren eine Lupusnephritis der Klassen III oder IV und Komplementverbrauch.

Zusammenfassung: Anhand dieser prospektiv geführten, großen SLE-Kohorte konnten die Sensitivität und Spezifität im wesentlichen bestätigt werden; die Leistung der 2019er Kriterien und der 1997er Kriterien waren insgesamt vergleichbar, wobei die Unterstützung einer frühzeitigen Detektion des Vorliegens einer SLE durch die höhere Sensitivität hiermit hoffentlich zukünftig erreicht werden kann.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P209

A multi-targeted serologic approach for antigen-specific diagnosis of membranous nephropathy in the clinical routine

*L. Reinhard; C. M. Brauer; T. Wiech¹;
E. Hoxha*

Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ¹Institut für Pathologie, Sektion Nephropathologie, Zentrum für Diagnostik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Objective: Membranous nephropathy (MN) is caused by circulating antibodies targeting PLA2R1 or THSD7A in 70–80 % of cases. Over the last years a diverse repertoire of other potential antigens has been identified, however, it remains unclear how an autoantibody-specific diagnostic workflow in patients with MN can be implemented in the clinical routine.

Method: We implemented a multi-targeted serologic approach for the antigen-specific diagnosis of MN in clinical routine. This screening procedure allows the detection of autoantibodies directed against sensitive, conformational epitopes of multiple antigens within one experiment. Results were validated using ELISA, Western blot and immunohistochemistry of kidney biopsies. The clinical applicability of this system was tested in a cohort of 410 patients with biopsy-proven MN.

Results: A PLA2R1-induced MN was diagnosed in 307 (74.9 %) of the 410 patients. Using our multi-targeted serology screening approach, we identified 17 (4.2 %) NELL1-ab positive patients, 10 (2.4 %) THSD7A-antibody positive patients and 12 (2.9 %) patients with circulating antibodies against one of the other target antigens (PCDH7, HTRA1, NTNG1, CNTN1, or SEMA3B). Interestingly, 5 of these 12 patients showed

antibodies against two different antigens simultaneously. Every autoantibody result was validated using Western Blot showing concordance of results in 95 % of cases. 20 (31.2 %) of the remaining 64 sera showed reactivity to different preparations of human glomerular extract (HGE), indicating that for each antigen, antibody detectability is strongly dependent on the experimental protocols used to extract the HGE antigens. 83 % of patients with no reactivity to any antigen or the HGE in any experimental condition, had a remission of proteinuria, in 66 % of them it was a spontaneous remission without use of immunosuppressive treatment.

Conclusion: We report a multi-targeted serologic approach, which allows an antigen-specific diagnosis of MN within days and is therefore applicable in clinical routine. To fully accomplish an antigen-specific MN diagnosis in every patient, sera with reactivity to HGE are used for antigen identification via immunoprecipitation. The 10 % of cases with no serologic activity show a good prognosis, while antigen identification is performed by tissue-based mass spectrometry analyses. For the implementation of the later two steps into clinical routine further adjustments are required, especially concerning the turn-around time for antigen identification.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P210

Beziehungen von tubulointerstitiellem Schaden und Ausmaß der Glomerulosklerose mit der Nierenfunktion und Proteinurie zum Biopsiezeitpunkt

in Abhängigkeit von der renalen Grunderkrankung

P. Kinas; K. Herfurth; G. B. Wolf; M. Busch

Abteilung für Nephrologie, Klinik für Innere Medizin III, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena

Hintergrund: In der klinischen Beobachtung sind chronische Schädigungszeichen in Nierenbiopsien unterschiedlich stark mit der Nierenfunktion, dem Ausmaß der Proteinurie sowie der renalen Prognose assoziiert. Der potentielle Zusammenhang mit der renalen Grunderkrankung sollte daher untersucht werden.

Methode: Bei allen Patienten (n = 374, mittl. Alter 57 ± 16 Jahre) mit Eigennierenbiopsien aus den Jahren 2015 bis 2017; n = 368 auswertbar (n = 129 Frauen, 35,1 %), wurden retrospektiv histologische Befunde sowie Laborparameter zum Biopsiezeitpunkt ausgewertet. Ein akutes Nierenversagen (AKI) hatten 114 [31,0 %], 88 Patienten [23,9 %] einen Diabetes mellitus, 99 [26,9 %] eine arterielle Hypertonie.

Ergebnisse: Pro Biopsie wurden im Mittel 12 ± 7 Glomeruli getroffen, davon 4 ± 5 sklerosiert (2 ± 3 segmental, 3 ± 4 global). Die mittlere eGFR betrug 44 ± 33 ml/min/1,73 m², Gesamteiweiß und Albumin i. U. 3677 ± 3839 mg/gKrea und 2532 ± 2700 mg/gKrea. Nephrotische Nierenerkrankungen (NO) wiesen n = 60 (16,3 %) auf: MCD/prim. FSGS [4,6 %], membranöse [7,3 %] und membranoprolif. GN [4,3 %]; Nephritische Nierenerkr. (NI) N = 154 (41,8 %): IgA-Nephritis [22,3 %], Lupus-GN [7,3 %], ANCA-Nephritiden [12,2 %]; Nephropathie bei sek.

Schädigung (NS) N=94 (25,5 %): Diab. Glomerulosklerose [9,5 %], hypert. Nephropathie [16 %]; Andere Nephropathien (NA) N=60 (16,3 %): Leichtketten-Nephropathien [6,8 %], Interstitielle Nephritis [4,1 %], Andere [5,4 %]. In allen Gruppen bestand ein signifikanter Zusammenhang des tubulointerstitiellen Schadens (TIS) mit der eGFR ($r = -0,615 / -0,557 / -0,555 / -0,511$ in NS/NO/NI/NA, $p < 0,001$); mit der Protein-/Albuminurie nur in NI ($r = 0,399 / 0,383$, $p < 0,001$) und NS ($r = 0,450 / 0,432$, $p < 0,001$). Die Rate an jeglicher Glomerulosklerose (GSG) war mit Protein-/Albuminurie nur bei NI ($r = 0,279 / 0,308$, $p < 0,001$) schwach assoziiert. Zwischen TIS und GSG bestand in allen Gruppen eine signifikante Assoziation ($r = 0,338 / 0,375 / 0,465 / 0,544$ in NS/NA/NI/NO, $p \leq 0,008$).

Zusammenfassung: Tubulointerstitieller Schaden ist relativ geneseeunabhängig mit schlechterer eGFR sowie Glomerulosklerose assoziiert, währenddessen das Ausmaß der Glomerulosklerose (segmental und global) nur bei inflammatorischen Nierenerkrankungen mit höherer Proteinurie assoziiert war. Die Endpunktrelevanz (Dialysepflicht) der Ergebnisse im Folgezeitraum ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P211

Low levels of hemoglobin are associated with critical illness and predict short-term disease course in patients with ANCA-associated renal vasculitis

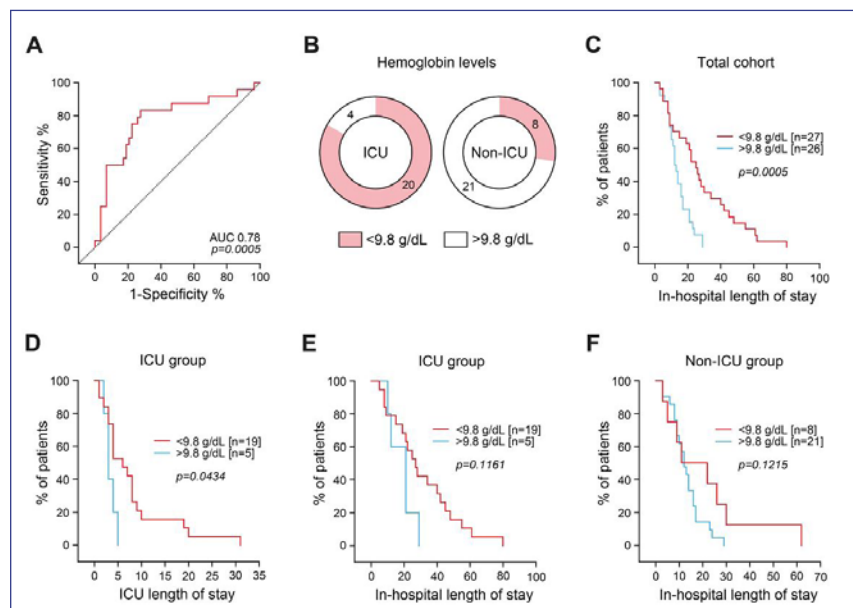
E. Baier; D. Tampe; S. Hakroush;
B. Tampe

Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Göttingen

Objective: Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) is a small-vessel vasculitis often leading to critical illness by multi-organ failure. Data for patients with specifically ANCA-associated renal vasculitis requiring intensive care unit (ICU) supportive care are limited and have mainly focused on long-term renal and overall outcome. Particularly, data on critical illness during the initial course of disease are scarce and remain poorly determined. Therefore, the purpose of this retrospective study was to identify predictors of critical illness in a cohort of patients with ANCA-associated renal vasculitis.

Method: We retrospectively included a total number of 53 cases with biopsy-proven

ANCA-associated renal vasculitis between 2015 till 2020 in a single-center cohort study. Clinical data assessment enclosed age, sex, date of admission, discharge, and ward transfer during hospitalization, parameters relevant for ICU treatment, such as initial heart rate, mean arterial pressure, body temperature, urine output, serum creatinine, eGFR, sodium, potassium, white blood cells, platelets, pH, and hemoglobin levels at admission. A non-ICU ($n = 29$) and an ICU group ($n = 24$) was formed. Calculation of ICU scores SAPS II, APACHE, SOFA was performed. Between-group comparisons, correlative analyses by means of multiple logistic regression and survival-curve analyses were conducted. **Results:** We here identified an association between low hemoglobin levels and requirement of ICU supportive care in patients with ANCA-associated renal



P211-1

vasculitis. Levels of hemoglobin below 9.8 g/dL at admission independently predicted prolonged requirement of ICU supportive care in critically ill patients with ANCA-associated renal vasculitis. **Conclusion:** We here expand our current knowledge that low levels of hemoglobin negatively affect short-term outcome in ANCA-associated renal vasculitis, further improving our current understanding for the role of anemia in autoimmune kidney diseases.

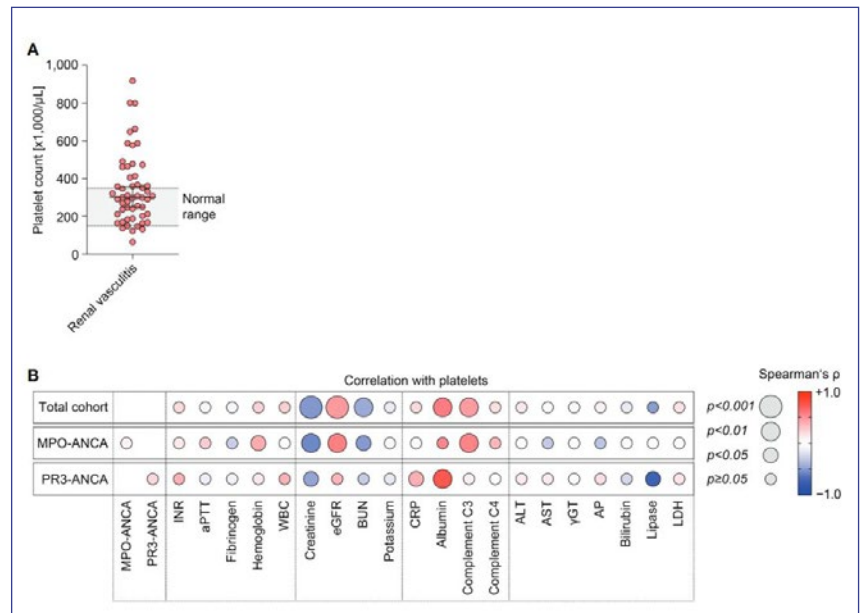
Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P212

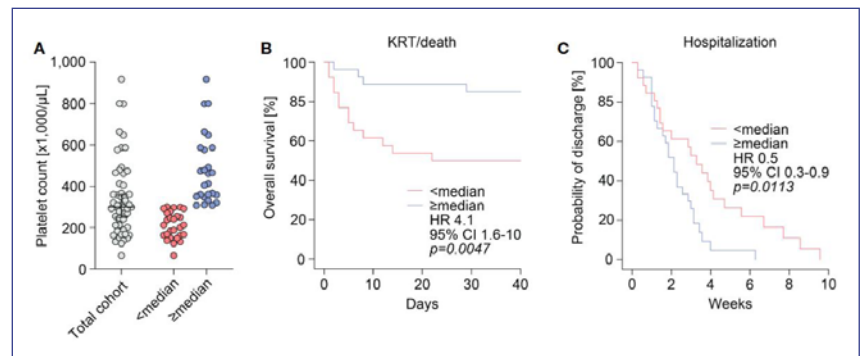
Clinical implication of platelets and complement C3 as link between innate immunity and the coagulation system in ANCA-associated renal vasculitis with MPO-ANCA seropositivity

*E. Baier; I. A. Kluge; D. Tampe; S. Hakroush; B. Tampe
Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Göttingen*

Objective: Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) is a potentially life-threatening systemic small-vessel vasculitis that is characterized by pauci-immune glomerulonephritis, depicting a major denominator of AAV mortality. It is well established that AAV patients feature an increased risk of developing thrombotic events, and platelets are activated in AAV patients being triggered by the alternative complement pathway. Platelets guard vessels integrity and initiate thrombus formation in response



P212-1



P212-2

to endothelial damage, and further constitute a triangular interconnection with the activation of neutrophils and the complement system. We here aimed to systematically assess the relevance of platelet counts and systemic complement system activation regarding distinct histopathological lesions and the clinical disease course in ANCA-associated renal vasculitis. **Method:** A total of 53 patients with biopsy-proven ANCA-associated renal vasculitis were retrospectively

enrolled in a single-center observational study. Univariate and multivariate regression analysis was performed to identify parameters associated with platelet counts in ANCA-associated renal vasculitis compared to disease controls. Finally, the relevance of platelets for disease course and recovery was assessed by survival analysis. **Results:** Lower platelet counts correlated with markers of kidney injury including eGFR loss (p = 0.0004) and lower

complement C3 levels ($p=0.0037$). Multivariate and subgroup analysis revealed that this association was only present in the subgroup with MPO-ANCA seropositivity (eGFR loss: $p=0.0009$, lower C3: $p=0.0032$). We did not observe an independent association of lower platelet counts with complement C3 levels in the PR3-ANCA subgroup ($p=0.4497$). Independent of any glomerular lesion, lower platelet counts correlated with interstitial fibrosis ($p=0.0313$), tubular atrophy ($p=0.0073$), and tubulitis in areas of interstitial fibrosis and tubular atrophy ($p=0.0033$). Finally, we observed significant differences with increased requirement of kidney replacement therapy or death in the subgroup below median platelet counts (HR: 4.1, 95% CI: 1.6–10, $p=0.0047$), associated with a lower probability of discharge and prolonged hospitalization in this subgroup (HR: 0.5, 95% CI: 0.3–0.9, $p=0.0113$).

Conclusion: Based on our observed association between platelets and complement system activation in the MPO-ANCA subgroup, we here show an impact on disease course and histopathological lesions implying distinct damage modes in different subtypes of ANCA-associated renal vasculitis.

Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

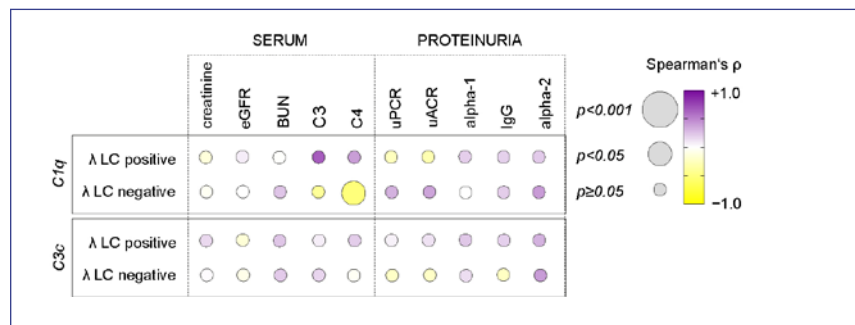
**P213
Lambda light chain predominance links C1q deposition to endocapillary hypercellularity in IgA nephropathy**

E. Baier; A.-K. Gersmann; S. Hakroush; B. Tampe

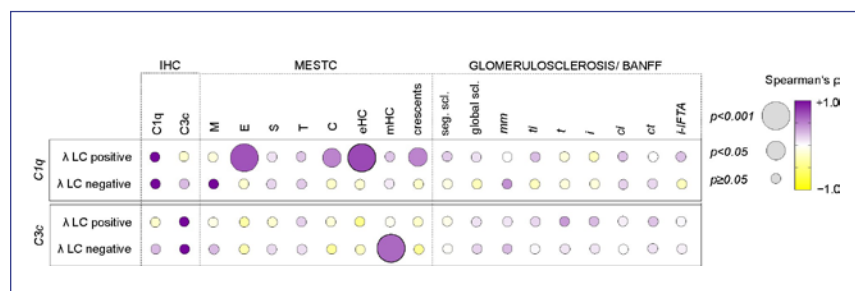
Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Göttingen

Objective: Involvement of the complement system is a key driver of immune complex-mediated nephritogenicity in immunoglobulin A nephropathy (IgAN), which is the most prevalent form of primary glomerulopathy worldwide. Despite growing insights on the pathophysiological relevance of lambda (λ) light chain (LC) predominance in IgAN, implications on λ LC-associated glomerular complement deposition remain largely elusive. Therefore, we here aimed to systematically assess the correlative pattern of clinicopathological findings and glomerular complement C1q and C3c deposits in λ -LC predominant biopsy-proven IgAN.

Method: A total of 37 patients with biopsy-proven IgAN obtained between 2016 and 2021 were retrospectively included in a single center observational study. Clinical data assessment comprised age, sex, serum levels of creatinine, blood urea nitrogen (BUN), eGFR, complement C3/C4 and proteinuria. Oxford-scored lesions mesangial hypercellularity (M), endocapillary hypercellularity (E), segmental sclerosis (S), tubular atrophy (T), crescentic formations (C), and other lesions scored analogous to the Banff classification were evaluated. Immune histochemistry (IHC)-detected glomerular deposits of complement factors C1q/C3c and kappa (κ)/ λ LCs were semiquantitatively scored. Two groups were formed according to the λ -LC status: λ -LC positive ($n=20$) and λ -LC negative ($n=17$). Clinicopathological



P213-1



P213-2

correlations were analyzed in both groups regarding glomerular C1q and C3c deposits.

Results: Enrolled patients featured a mean age of 51 ± 17 years with median creatinine levels of 1.5 mg/dL. C1q and C3c deposition featured no significant association with serum parameters indicative of kidney injury or proteinuria. In the λ -LC negative group, glomerular C1q deposition inversely correlated with systemic C4 levels ($\rho = -0.5$; $\beta = -0.602$, $p = 0.011$). We identified endocapillary hypercellularity to feature the strongest association with glomerular C1q deposition in the λ -LC positive group ($\rho = 0.7$; $\beta = 0.745$, $p < 0.001$) when studied in a model of stepwise multivariable linear regression analysis. In the λ -LC negative group, a significant correlation of C3c deposition and mesangial hypercellularity was identified ($\rho = 0.6$; $\beta = 0.762$, $p < 0.001$).

Conclusion: We here show a correlative pattern of λ LC-associated deposition of complement factors C1q and C3c in distinct histopathological features of IgAN implying an involvement of the classical pathway in the preset of λ -LC predominance.

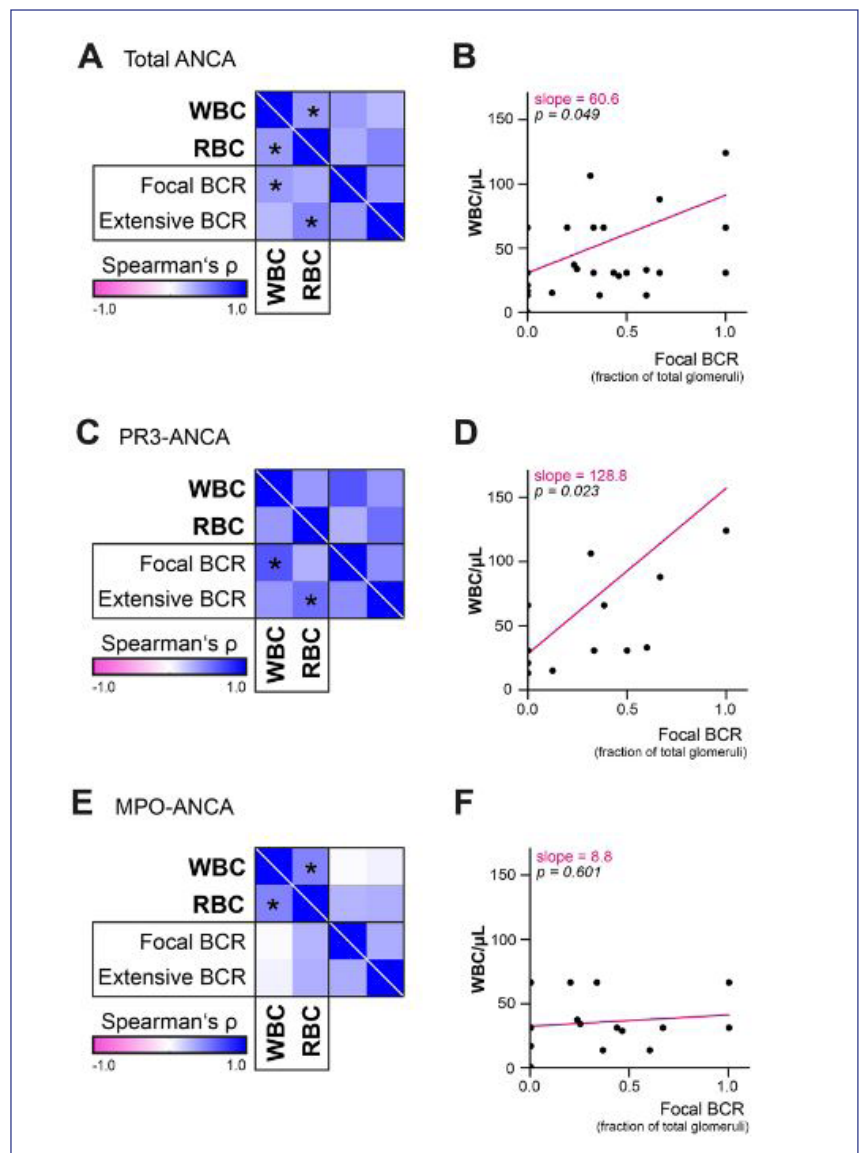
Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P214

Leukocyturia and hematuria enable non-invasive differentiation of Bowman's capsule rupture severity in PR3-ANCA glomerulonephritis

E. Baier; I. A. Kluge; S. Hakroush; D. Tampe; B. Tampe

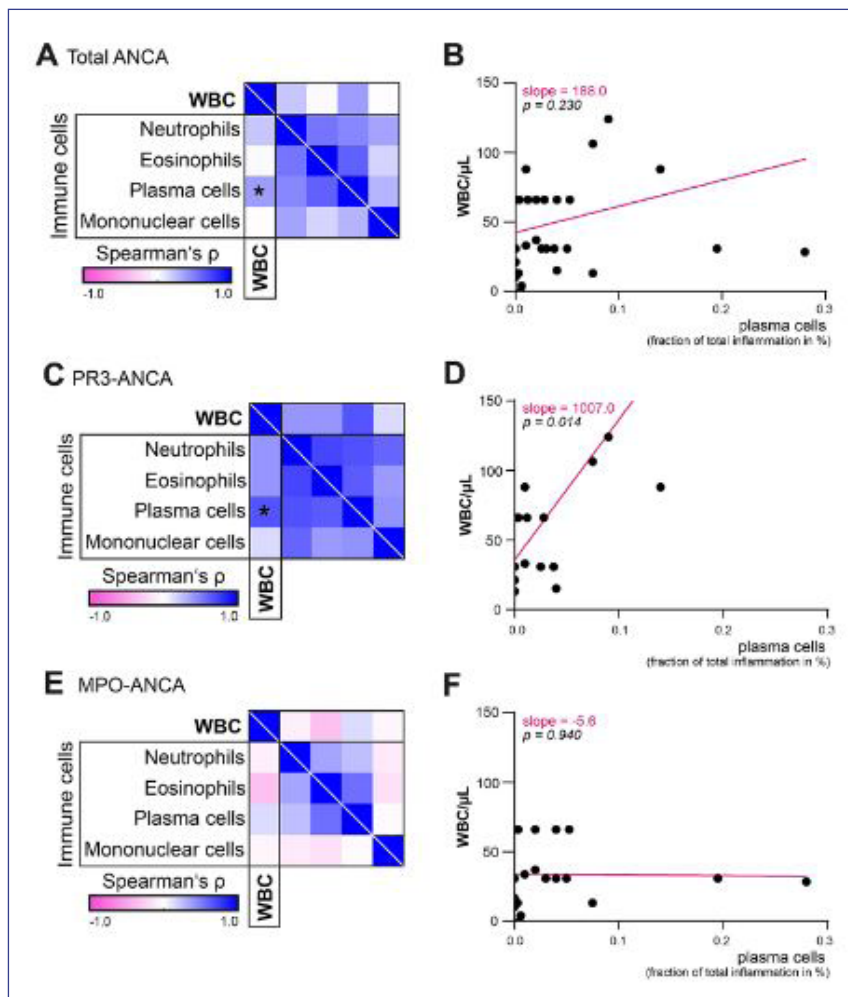
Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Göttingen



P214-1

Objective: Renal involvement is a common and severe complication of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-(ANCA) associated vasculitis (AAV) potentially resulting in pauci-immune necrotizing and crescentic ANCA glomerulonephritis (GN) with rapid deterioration of kidney function, progression to end stage kidney disease or, if left

untreated, lethal exitus. Analysis of the urinary sediment routinely supports clinical management of ANCA GN, but histopathological implications of aberrancies in the urinary sediment mostly remain elusive. Therefore, we aimed to systematically assess the correlation of aberrancies in the urinary sediment and clinico-pathologic findings.



P214-2

Method: A total of 42 kidney biopsies with ANCA GN were retrospectively analyzed in a single-center observational study. Renal biopsies were systematically evaluated for glomerular lesions, presence of focal or extensive Bowman's capsule rupture (BCR) and subtypes of tubulointerstitial immune cell infiltrates. Laboratory and histopathological parameters were correlated with findings of the urinary sediment in the overall cohort and two subgroups, namely proteinase-3-(PR3)-ANCA-positive ($n=21$)

and myeloperoxidase-(MPO)-ANCA-positive ($n=21$).

Results: In the overall ANCA GN cohort, leukocyturia and hematuria were associated among each other, and with markers for non-selective glomerular damage, respectively. Non-invasive measurement of leukocyturia indicated focal (but not extensive) BCR, specifically in PR3-ANCA GN, whereas hematuria correlated with extensive (but not focal) BCR. Concerning intrarenal immune cell infiltration, leukocyturia was

associated with tubulointerstitial plasma cell infiltration in PR3-ANCA GN. Finally, none of these associations were detectable in myeloperoxidase-ANCA GN, implying different modes of kidney damage.

Conclusion: We herein expand our current knowledge by providing evidence that leukocyturia and hematuria enable noninvasive differentiation of BCR severity specifically in PR3-ANCA GN.

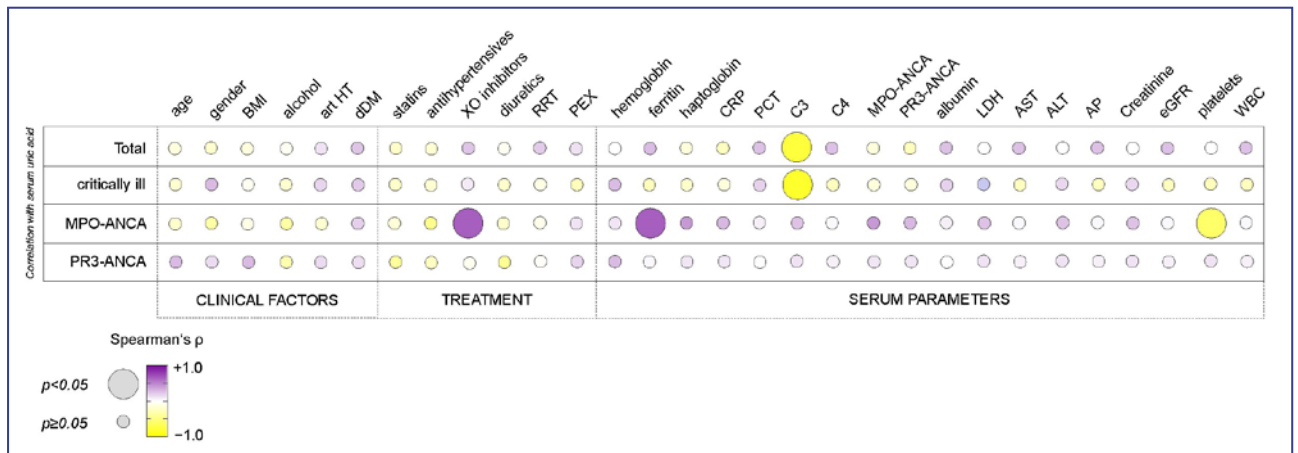
Glomerulonephritis & immunologische Krankheiten (klinisch)

P215

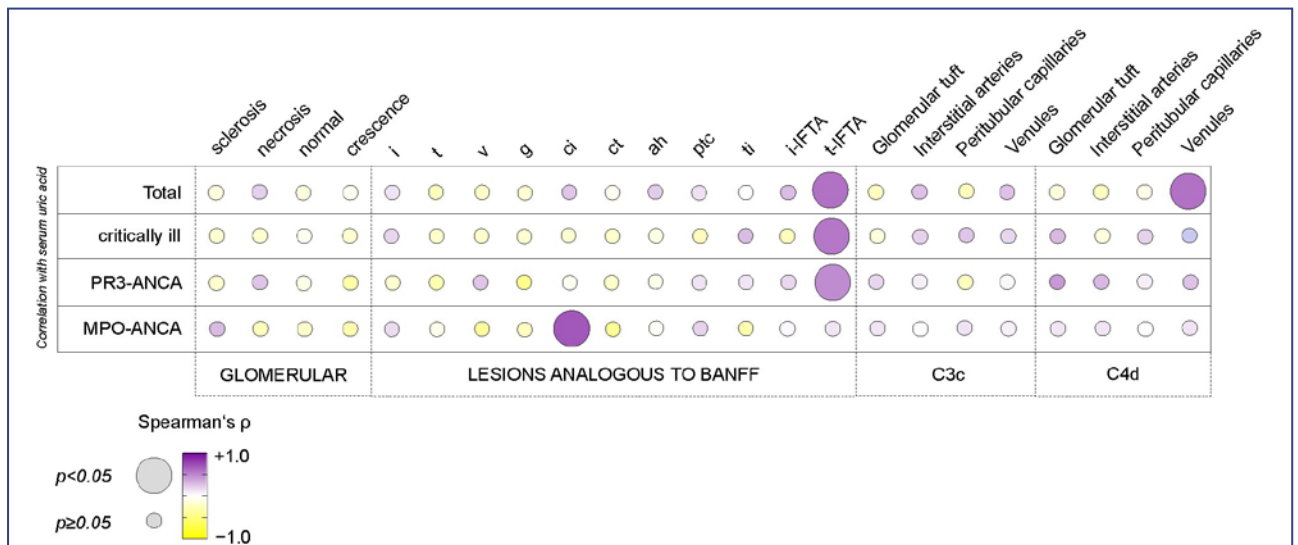
Erhöhte Harnsäurewerte korrelieren mit systemischem Komplement-C3-Verbrauch in kritisch kranken Personen mit ANCA-assoziiierter renaler Vaskulitis: Implikationen zum Immunometabolismus

E. Baier; S. Hakroush; B. Tampe
Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Göttingen

Hintergrund: Hyperuricemia – being defined by elevated levels of serum uric acid (SUA), the final metabolite of purine nucleotide degradation – was demonstrated to be an independent risk factor of progression to end-stage renal disease (ESRD) in ANCA-associated renal vasculitis. Still, clinicopathological correlations of SUA levels and especially inflammatory parameters lack further specificity. We therefore aimed to systematically analyze the correlative pattern of SUA levels with laboratory and histopathological lesions in hospitalized patients with biopsy-proven ANCA-associated renal vasculitis.



P215-1



P215-2

Method: A total number of 34 patients with biopsy-proven ANCA-associated renal vasculitis between 2015 and 2020 were retrospectively enrolled in a single-center observational study. Clinical and laboratory data were assessed. Renal biopsies were evaluated for glomerular lesions, Banff-score analogous lesions and deposition of complement C3c and C4d. Three subgroups were formed: critically ill (CI) patients ($n=19$),

MPO-ANCA ($n=21$) and PR3-ANCA ($n=13$). Correlative analyses were performed by means of Pearson's/Spearman's correlation and multivariable regression analyses. **Ergebnisse:** Enrolled patients featured a median age of 69 years and SUA levels averaged out at 6.8 ± 1.7 mg/dL. An inverse correlation of SUA levels and complement C3 levels was identified as the strongest association ($r=-0.6$; $\beta=-0.601$, $p=0.005$) in the total cohort and in

the CI subgroup ($r=-0.7$; $\beta=-0.577$, $p=0.01$). In MPO-ANCA, we observed correlations of SUA levels and ferritin levels ($r=0.9$; $\beta=0.502$, $p=0.020$), platelet levels ($r=-0.5$; $\beta=-0.445$, $p=0.021$), and treatment with XOi ($r=0.5$; $\beta=0.443$, $p=0.021$). Significant associations of SUA levels and *t-IFTA* was identified in the total cohort ($r=0.5$; $\beta=0.494$, $p=0.008$), CI subgroup ($r=0.4$; $\beta=0.489$, $p=0.04$) and MPO-ANCA ($r=0.6$; $\beta=0.533$, $p=0.019$).

SUA levels correlated with C4d complement deposition in venules in the total cohort ($r=0.4$; $\beta=0.500$, $p=0.007$). In PR3-ANCA, interstitial fibrosis was observed to be the strongest association with SUA levels ($r=0.5$; $\beta=0.626$, $p=0.022$).

Zusammenfassung: We here provide evidence that serum uric acid is implied in systemic complement activation independently of iron metabolism, elevation of acute-phase reactants and common clinical factors that influence serum uric acid levels, especially in critically ill patients with ANCA-associated renal vasculitis. Hence, we expand our current understanding of the role serum uric acid in the complement system in autoimmune kidney diseases.

Pharmakotherapie

P216

Amilorid vs Furosemid zur Ödembehandlung beim nephrotischen Syndrom (AMILOR-Studie): eine Pilotstudie

E. Vogel; A. Schork; B. N. Bohmert; D. Essigke; N. Heyne; F. Artunc
Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum, Medizinische Klinik IV, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

Hintergrund: Beim nephrotischen Syndrom kommt es zur Ödemsteigerung durch Natriumretention infolge einer Aktivierung des epithelialen Natriumkanals (ENaC) durch aberrant filtrierte Serinproteasen. In nephrotischen Tiermodellen verhindert der ENaC-Blocker Amilorid die Ödemsteigerung. Die monozentrische randomisiert-kontrollierte AMILOR-Studie untersuchte die Ödemtherapie

mit Amilorid bei nephrotischen Patienten im Vergleich zur Standardtherapie mit dem Schleifendiuretikum Furosemid.

Methode: Patienten mit nephrotischem Syndrom ($n=10$ pro Arm, Genese MN $n=8$, MCD $n=6$, FSGS $n=2$, Amyloidose $n=1$, IgAN $n=1$, andere $n=2$; medianes Alter 53 Jahre (IQR 38–61), männlich/weiblich 13/7) und GFR (CKD-EPI Kreatinin) >30 ml/min/1,73 m² wurden auf die Einnahme von Amilorid (Start 5 mg/d, max. 15 mg/d) oder Furosemid (Start 40 mg/d, max. 120 mg/d) über 16 Tage randomisiert. Die Überwässerung (Overhydration, OH) wurde mittels Bioimpedanzspektroskopie (BCM, Fresenius) gemessen. Je nach Verlauf der OH erfolgten Dosisanpassungen an Tag (d) 2, 5, 8, 12 und 16 bzw. die Zunahme von HCT ab d8 (Start 12,5 mg/d, max. 25 mg/d). Primärer Endpunkt war die Abnahme der OH an d8. Die Studie wurde aufgrund niedriger Rekrutierung und absehbar erniedrigter Power bei niedrigerer tatsächlicher Effektstärke vorzeitig beendet.

Ergebnisse: Die Ausgangs-OH betrug im Median 5,3 l/1,73 m² (26 [18–34] % des extrazellulären Wasservolumen (ECW) im Amiloridarm und 6,2 l/1,73 m² (28 [24–29] % ECW) im Furosemidarm. Die OH nahm bis d8 um 7 (5–27) % auf 3,7 l/1,73 m² (19 [16–27] % ECW) im Amiloridarm und um 20 (5–39) % auf 4,5 l/1,73 m² (21 [13–28] % ECW) im Furosemidarm ab. Die OH nahm im Amiloridarm bis d16 signifikant auf 60 % (29–93) bzw. 2,2 l/1,73 m² (12 % [9–24] ECW) und im Furosemidarm signifikant auf 69 % (57–85) bzw. 3,4 l/1,73 m² (17 [14–27] % ECW) ab.

Die Abnahme der OH war in beiden Armen an d8 und d16 nicht signifikant verschieden. Eine Hyperkaliämie $>5,3$ mmol/l (max. 5,7 mmol/l) trat bei $n=3$ Patienten (GFR nach CKD-EPI-Cys <40 ml/min/1,73 m²) unter Amilorid auf.

Zusammenfassung: Die AMILOR-Studie als erste randomisierte kontrollierte Pilotstudie zum Einsatz von Diuretika beim nephrotischen Syndrom zeigte einen anti-ödematösen Effekt einer ENaC-Blockade mit Amilorid ohne signifikanten Unterschied zu Furosemid. Amilorid stellt somit eine Alternative zur Standardtherapie mit Furosemid dar. Die Erkenntnisse ermöglichen die Planung einer größeren multizentrischen Studie mit größerer statistischer Power.

Pharmakotherapie

P217

Assessment of drug interactions with Iptacopan

R. Schmouder; B. Shah; A. Taylor; P. K. Nidamarthy¹; K. Kulmatycki²
Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover/USA; ¹Novartis Healthcare Pvt. Ltd., Hyderabad/IND; ²Novartis Institutes of BioMedical Research, Cambridge/USA

Objective: Iptacopan (LNP023) is a first-in-class, oral, low molecular weight, Factor B inhibitor being developed for the treatment of diseases associated with activation of the alternative complement pathway. Current Phase III studies of iptacopan include; paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, C3 glomerulonephritis, IgA nephropathy, and atypical hemolytic uremic syndrome. Preclinical studies identified CYP2C8, OATP and P-gp as three

potential sources of drug-drug interaction with iptacopan either as a victim or a perpetrator. Given the complex medical management of patients with these diseases, a drug interaction study of iptacopan with clopidogrel (CYP2C8 inhibitor), cyclosporine (OATP inhibitor), digoxin (P-gp substrate), and rosuvastatin (OATP substrate) was conducted.

Method: A total of 56 healthy participants were enrolled into three separate cohorts of 17–21 participants per cohort to study the following interactions: iptacopan as a victim of CYP2C8 or OATP inhibition, and iptacopan as a perpetrator of P-gp and OATP inhibition. The probe victim or perpetrator drugs used are shown in the table below. All perpetrator drugs used, including iptacopan 200 mg BID, were dosed to steady-state. Iptacopan 100 mg single dose was used as a victim drug.

Results: Iptacopan treatment was safe and well tolerated. The geometric mean (90% CI) ratio of baseline to on-treatment maximal concentration (C_{max}) and area under the concentration curve from time 0 to infinity (AUC_{inf}) is shown below for the four different drug-drug

interaction experiments. In all four cases, no or only minimal (mean change of ≤50%) level of drug-drug interaction was observed.

Conclusion: These results are consistent with oral iptacopan having no clinically meaningful drug-drug interactions. Given that iptacopan is not a narrow therapeutic index drug, the mean increase in iptacopan exposure of ≤50% when iptacopan was studied as a victim drug of CYP2C8 or OATP inhibition is not considered clinically meaningful. Iptacopan as a perpetrator drug did not result in significant inhibition of other drugs transported by P-gp or OATP. These results provide reassurance that iptacopan can be used in patients on complex drug regimens without resulting in clinically relevant, iptacopan related, drug-drug interactions.

**P218
Alternative complement pathway pharmacodynamics of iptacopan**

R. Schmouder¹; G. Junge¹; J. Milojevic²; P.K. Nidamarthy³; K. Kulmatycki² Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover/USA; ¹Novartis Institutes for Biomed. Research, Novartis Pharma AG, Basel/CH; ²Novartis Institutes of BioMedical

Research, Cambridge/USA; ³Novartis Healthcare Pvt. Ltd., Hyderabad/IND

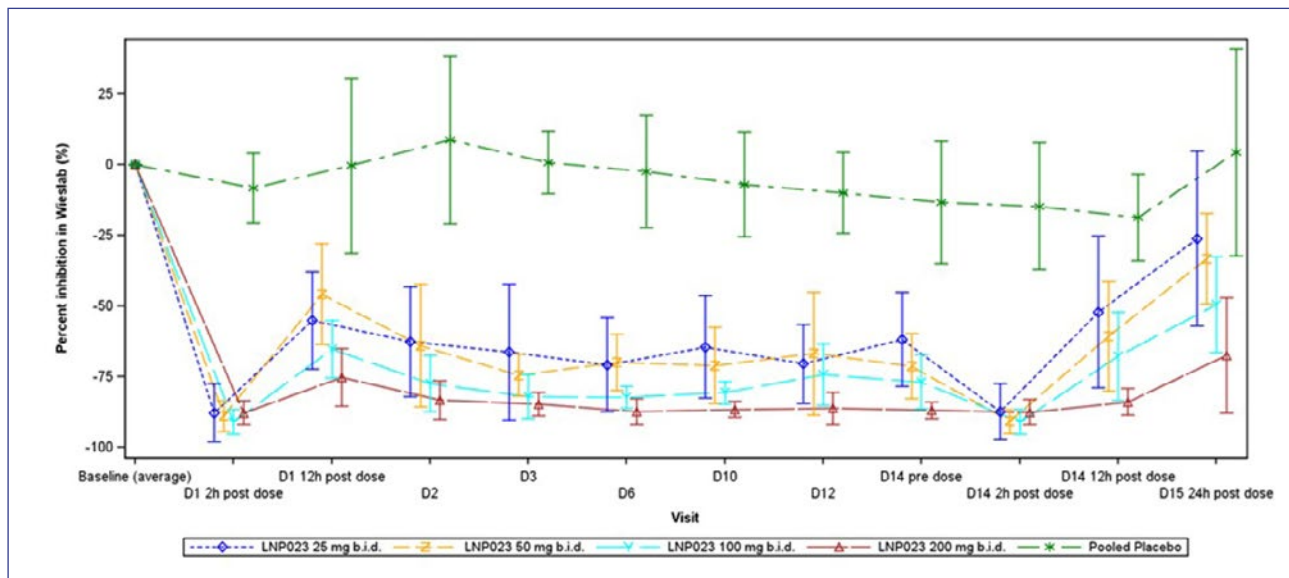
Objective: Iptacopan (LNP023) is a first-in-class, oral, low molecular weight, Factor B inhibitor being developed for the treatment of diseases associated with activation of the alternative complement pathway. Current Phase III studies of iptacopan include paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, C3 glomerulonephritis, IgA nephropathy, and atypical hemolytic uremic syndrome. The Wieslab assay, a highly specific biomarker for alternative pathway activity, was measured in healthy subjects to determine the effect of steady-state dosing of iptacopan on alternative complement pathway inhibition.

Method: A total of 32 healthy participants were enrolled into four iptacopan treatment groups (25, 50, 100 and 200 mg twice daily, n = 6 per group) and one placebo group (n = 8). The duration of treatment was 14 days. The Wieslab assay was measured at 12 timepoints over 15 days (baseline at time 0 and post-dose on day 1 at hours 2 and 12, and then pre-AM dose on days 2, 3, 6, 10, 12, and 14 (pre-dose and hour 12) and finally day 15 (24 hours post last dose)).

Results: Iptacopan treatment was safe and well tolerated. The mean (±SD) percent inhibition of the Wieslab assay from baseline (average of baseline and day 1 pre-dose values) for the five treatment groups over time is shown in the figure below. The placebo group had little change in Wieslab over the course of the study. The four iptacopan treatment groups manifested a rapid

Iptacopan status	Pathway tested	Probe drug	Geo-metric mean ratio (90%CI)	
			C _{max}	AUC _{inf}
Victim	CYP2C8	Clopidogrel	1.05 (0.97-1.14)	1.36 (1.28-1.45)
Victim	OATP	Cyclosporine	1.41 (1.35-1.47)	1.50 (1.42-1.59)
Perpetrator	P-gp	Digoxin	1.08 (0.94-1.24)	1.02 (0.93-1.12)
Perpetrator	OATP	Rosuvastatin	1.00 (0.87-1.15)	1.01 (0.91-1.12)

P217-1



P218-1

decrease in Wieslab activity at 2 hours post initial dose. Over the remaining course of treatment, a dose dependent decrease in Wieslab was observed with the 200 mg BID dose having the maximal (>80 %) inhibition of this pathway biomarker. After treatment cessation, the 200 mg BID dose also had the longest persistence of inhibition of the assay.

Conclusion: As measured by the Wieslab assay, iptacopan treatment resulted in a rapid and substantial inhibition of the alternative complement pathway. The clinical dose of 200 mg BID, which has been used in the Phase III studies, resulted in greatest (>80 %) inhibition of Wieslab assay. Finally, even one day after stopping iptacopan 200 mg BID treatment, >70 % inhibition was still present. These results support the iptacopan clinical dose of 200 mg BID and provide the promise of durable alternative pathway inhibition in patients on iptacopan therapy.

P219 Absorption and disposition of a first-in-class alternative complement pathway Factor B inhibitor: Iptacopan

R. Schmouder; B. Shah; M. Hackling; A. D. James¹; P.K. Nidamarthy²; K. Kulmatycki³

Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover/USA; ¹Novartis Pharma AG, Basel/CH; ²Novartis Healthcare Pvt. Ltd., Hyderabad/IND; ³Novartis Institutes of BioMedical Research, Cambridge/USA

Objective: Iptacopan (LNP023) is a first-in-class, oral, low molecular weight, Factor B inhibitor being developed for the treatment of diseases associated with activation of the alternative complement pathway. This study was conducted to characterize the absorption and disposition characteristics of iptacopan in humans.

Method: A single 100 mg dose of [¹⁴C]iptacopan was given to six healthy male participants. Post dose, urine, feces and blood were

collected for 10 days. Mass balance was measured by total radioactivity in urine and feces in addition to urine parent iptacopan concentration. Plasma concentration of iptacopan and its key metabolites, in addition to total radioactivity in blood and plasma, were also measured.

Results: Iptacopan was safe and well tolerated. Iptacopan 100 mg was rapidly absorbed with a median T_{max} of 1.51 hours. The maximal plasma concentration of iptacopan (C_{max}) ranged from 1710 to 2360 ng/mL and the area under the concentration curve from time 0 to infinity (AUC_{0-∞}) ranged from 17487 to 29493 h*ng/mL. The mean plasma elimination half-life of iptacopan and total radioactivity were comparable (12.5 and 14.9 hr), respectively. Mean plasma iptacopan AUC_{0-∞} was approximately 83 % of mean plasma total radioactivity AUC_{0-∞}, indicating limited exposure to metabolites. Total radioactivity exposure was higher in plasma than in blood, indicating

preferential distribution of iptacopan and metabolites towards plasma rather than blood cells. On average 24.7% of radioactivity was recovered in the urine within 72 h post dose and 71.1% of radioactivity was recovered from feces within 120 h post dose. Mean total recovery was 96.4% of the dose. Two acyl glucuronide metabolites were detected in plasma at levels <10% of total circulating drug related material. Metabolite profiling in excreta showed metabolites formed by oxidative pathways accounted for approximately 50% of the administered dose. Mean oral absorption was estimated to be 70.6% of dose (24.8% of urinary excreted radioactivity plus 45.8% of dose in feces attributable to metabolites).

Conclusion: These results are consistent with oral iptacopan being rapidly and highly (>70%) absorbed in humans. The variability of systemic iptacopan exposure between subjects was low providing evidence of predictable drug exposure. The half-life is moderately long allowing a dosing interval of approximately 12 hours. Systemic exposure to short lived metabolites of iptacopan was low. Metabolism of iptacopan was mainly oxidative. These results support favorable absorption and disposition characteristics of iptacopan.

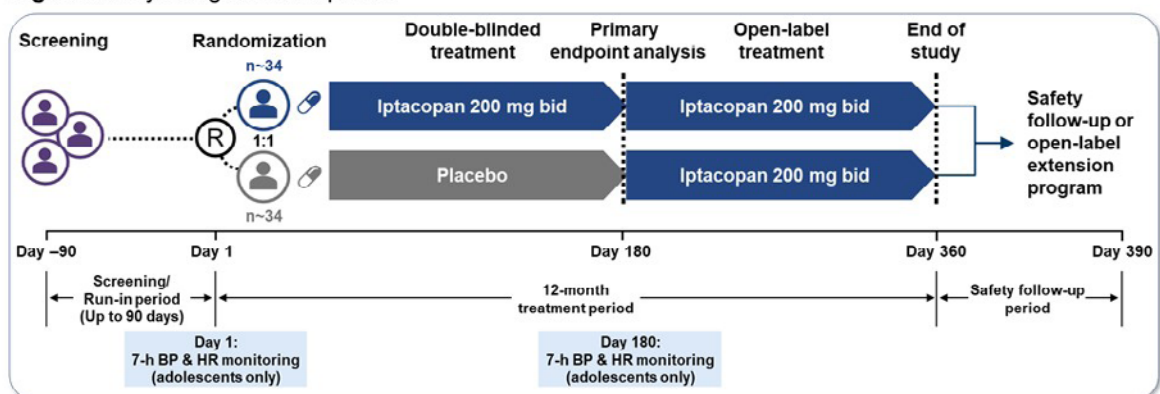
P220

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study to assess the efficacy and safety of iptacopan in idiopathic immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis (IC-MPGN)

U. K. Veldandi; D. Kavanagh¹; M. Vivarelli²; A. Bomback³; Y. Wang⁴; K. Bogdanowicz⁵; N. Webb⁶; M. Meier⁶; R. J. Smith⁷

Global Drug Development, Novartis Healthcare Pvt. Ltd., Hyderabad/IND; ¹National Renal Complement Therapeutics Centre, Newcastle upon Tyne Hospitals, National Health Service Foundation Trust, Newcastle upon Tyne/UK; ²Division of Nephrology and Dialysis, Department of Pediatric Subspecialties, Bambino

Figure: Study design and endpoints



Participants	Adults and adolescents aged 12–60 years with biopsy-confirmed native kidney IC-MPGN, UPCR ≥ 1 g/g, and eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m ²
Primary objective	To demonstrate the superiority of iptacopan vs. placebo in reducing proteinuria at 6 months
Secondary objectives	<ul style="list-style-type: none"> • To demonstrate the superiority of iptacopan vs. placebo in improving <ul style="list-style-type: none"> – eGFR – the proportion of participants achieving a composite renal endpoint (a stable or improved eGFR [$\leq 15\%$ reduction in eGFR] and a $\geq 50\%$ reduction in UPCR compared with the baseline visit) – patient-reported fatigue • To perform cardiovascular surveillance (adolescents only) • To evaluate safety and tolerability

bid, twice daily; BP, blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, heart rate; IC-MPGN, immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis; UPCR, urine protein-to-creatinine ratio

Gesù Childrens Hospital, Rome/I;
³ *Division of Nephrology, Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York/USA;* ⁴ *Global Drug Development, Novartis Pharmaceuticals, East Hanover/USA;* ⁵ *Global Drug Development, Novartis Pharmaceuticals, London;* ⁶ *Global Drug Development, Novartis Pharma AG, Basel/CH;* ⁷ *Molecular Otolaryngology and Renal Research Laboratories and the Departments of Internal Medicine and Pediatrics (Divisions of Nephrology), Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City/USA*

Objective: IC-MPGN is a fast-progressing kidney disease that may be idiopathic or secondary to chronic infection, autoimmune disorders, or monoclonal gammopathies. Idiopathic IC-MPGN is ultra-rare and has a comparable clinical course to complement 3 glomerulopathy (C3G). IC-MPGN is diagnosed when immunofluorescence staining of the kidney biopsy shows intense glomerular immunoglobulin as well as C3 deposition. Dysregulation of the alternative complement pathway (AP) is strongly implicated in the pathogenesis of both glomerular diseases. Currently, there are no approved targeted treatments for IC-MPGN. Iptacopan (LNP023) is an oral, first-in-class, highly potent proximal complement inhibitor that specifically binds to factor B and inhibits the AP.

Method: This randomized, double-blind, placebo-controlled, pivotal Phase 3 study is the first to evaluate the efficacy and safety of iptacopan in patients with idiopathic IC-MPGN (see Figure). Approximately 68 patients aged ≥ 12 to ≤ 60 years with biopsy-confirmed

IC-MPGN, proteinuria ≥ 1 g/g, and eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m² will be randomized. All patients will have received maximally tolerated ACEi/ARBs and vaccination against encapsulated bacteria. Patients with any organ transplant, secondary IC-MPGN, rapidly progressive crescentic glomerulonephritis, and kidney biopsy with > 50 % interstitial fibrosis/tubular atrophy will be excluded. Patients receiving immunosuppressants (except mycophenolic acids) or systemic prednisone > 7.5 mg/day (or equivalent for a similar medication) within 90 days of study drug administration, or other complement inhibitors within 6 months prior to the screening visit will be excluded. Patients will be randomized 1:1 to receive either iptacopan 200 mg twice daily (bid) or placebo for 6 months (double-blind period), followed by open-label treatment with iptacopan 200 mg bid for all patients for 6 months. At the end of the study, patients will have the option to transition to an open-label extension study. The primary objective is to demonstrate the superiority of iptacopan versus placebo on proteinuria reduction as measured by UPCR (24 h urine collection) at 6 months. The safety objectives are to evaluate the safety and tolerability of iptacopan in all patients and perform cardiovascular surveillance in adolescent patients. This study aims to demonstrate clinical benefits of AP inhibition with iptacopan in IC-MPGN.

Results: The study is expected to start in 2023.

Conclusion: This study will provide evidence towards the efficacy and safety of iptacopan in idiopathic forms of IC-MPGN.

Pharmakotherapie

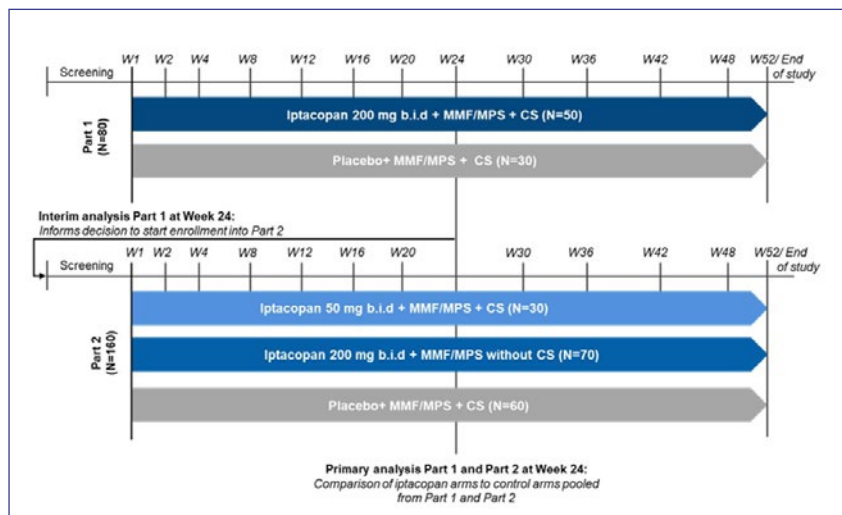
P221

An adaptive, dose-exploration, phase 2 trial evaluating efficacy and safety of iptacopan in combination with standard-of-care with and without oral corticosteroids in active lupus nephritis

*U. K. Veldandi; H.-J. Anders¹;
 T. M. Chan²; D. R. Jayne³; P. Mahajan⁴;
 J. Linnik⁵; N. Webb⁵; M. Meier⁵;
 B. Rovin⁶*

Global Drug Development, Novartis Healthcare Pvt. Ltd., Hyderabad/IND; ¹ Nephrologisches Zentrum, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Ludwig-Maximilians-Universität München, München; ² Nephrology Division, Department of Medicine, Hongkong University, Hong Kong/HK; ³ Experimental Medicine and Immunotherapeutics, Department of Medicine, Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge, Cambridge/UK; ⁴ Novartis Healthcare Pvt. Ltd., Hyderabad/IND; ⁵ Global Drug Development, Novartis Pharma AG, Basel/CH; ⁶ Division of Nephrology, Wexner Medical Center, The Ohio State University, Columbus/USA;

Objective: Lupus nephritis (LN) is a renal manifestation seen in up to 60 % of patients with systemic lupus erythematosus. Further, 10–20 % of patients progress to kidney failure within 10 years of diagnosis. Chronic CS therapy is associated with short and long-term adverse events. In LN, complement activation by immune complexes through the classical pathway and subsequent amplification by the alternative complement pathway (AP) is a key driver of kidney injury. Nearly 30 % of patients with LN also have anti-C3 autoantibodies that



P221-1

contribute to activation of the AP. Thus, targeted therapy to prevent activation of the AP might be beneficial. This study aims to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (an oral proximal complement inhibitor that specifically binds to factor B and inhibits the AP) as an add-on to current SoC with or without oral CS in patients with active LN. **Method:** This Phase 2 adaptive, randomized, double-blind, dose-exploration, parallel-group, placebo-controlled, multicenter trial consists of two parts of 52 weeks each (Figure, NCT05268289). In total, ~240 participants (≥ 18 years) with Class III or IV, with or without co-existing class V features, active LN, positive for anti-nuclear antibodies, 24 hr UPCr ≥ 1.5 g/g and eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m², will be randomized. Part 1 (N ~ 80) will evaluate whether the use of iptacopan 200 mg twice daily (b. i. d), compared with placebo, is efficacious and safe in combination with MMF/MPS and CS. An interim analysis (IA) will be performed when ~80 patients in Part 1 have completed the Week 24 visit.

If iptacopan is found to be effective (in terms of reduction in proteinuria and other renal endpoints) and safe, Part 2 (N~160) will be initiated to evaluate the efficacy and safety of (i) iptacopan 50 mg b. i. d + MMF/MPS + CS, and (ii) iptacopan 200 mg b. i. d + MMF/MPS without CS. The SoC treatment in the control arms of Part 1 and Part 2 is identical (MMF/MPS + CS), and control patients from both parts will be pooled at the primary and final analysis to achieve greater power. The primary objective is to compare the proportion of patients that achieve complete renal response at Week 24 in the absence of renal flares. Patient-reported outcomes for fatigue, disease activity scores and safety will also be evaluated. **Results:** Study recruitment is ongoing **Conclusion:** This adaptive proof-of-concept and dose-exploration Phase 2 study is designed to ascertain whether iptacopan can improve outcomes in patients with LN while also allowing reduction (or elimination) of oral CS.

Pharmakotherapie

P222

Is GFR decline induced by SGLT-2 inhibitor of clinical importance?

M. Günes-Altan; A. Bosch¹; K. Striepe¹; M. Schiffer¹; P. Bramlage²; R. E. Schmieder¹; D. Kannenkeril¹
Department of Cardiology, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ¹Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ²Institute for Pharmacology and Preventive Medicine, Cloppenburg

Objective: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) are associated with better cardiovascular outcome and with nephroprotection independent of diabetes status. However, the use of SGLT2i often cause an initial decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR). This study addresses the question whether there is a relationship between vascular improvement and GFR dipping. **Method:** We measured GFR (mGFR) and calculated GFR (eGFR) in 65 patients with T2D at baseline and after 12 weeks of treatment with either a combination of Empagliflozin (E) + Linagliptin (L) (n= 34) or Metformin (M) + Insulin (I) (n= 31). mGFR was measured using the gold standard clearance technique by infusion of inulin. In addition, pulse wave velocity (PWV) was obtained at office and under ambulatory conditions. We splitted the study cohort according to the median change of mGFR after 12 weeks and compared the baseline characteristics.

Results: mGFR and eGFR decreased significantly with E+L and with M+I (Ott C et. al. Cardiovasc Diabetol. 2021). However, no correlation was noticed between the change of mGFR and change of eGFR for either treatment cohorts (E+L: $p=0.404$; M+I: $p=0.460$). We found a significant decrease in office PWV in the E+L group only (8.2 ± 1.6 to 7.8 ± 1.5 , $p=0.028$) without any change in 24-h PWV. The change of office PWV correlated with the change of mGFR ($p=0.009$) in E+L group only and remained significant after adjustment for the change of office systolic BP ($p=0.018$). In addition, we observed a correlation between the change of high sensitive C reactive protein (hsCRP) and change in mGFR ($p=0.031$). We

identified patients with higher albumin excretion ($p=0.044$), higher fasting plasma glucose ($p=0.014$) and high hsCRP ($p=0.057$) to have a greater decline in mGFR with E+L. **Conclusion:** First, eGFR may not be an appropriate parameter to assess the true change in renal function after receiving E+L in a single patient. Second, after E+L medication a high decrease in mGFR goes in parallel with vascular improvement and less inflammation thereby reflecting the pleiotropic pharmacologic effects of SGLT 2 inhibitors.

Dialyse

P223 Identification and comparison of different operationalizations of (chronic) dialysis in German claims data

T. Bothe; E. Schöffner; A.-K. Fietz¹; A. Pöblmann¹; N. Mielke; C. Villain; B. Krage²; J. Freitag²; N. Ebert
Institut für Public Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin;
¹ Institut für Biostatistik und klin. Epidemiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin;
² AOK Nordost – Die Gesundheitskasse, Potsdam

Objective: Patients receiving dialysis demand intense care resulting in high costs. In German claims data,

Table – Identified cases and sociodemographic and dialysis coding information for the application of different criteria for (chronic) dialysis.

No.	Criterion	Cases, n (%) ¹	Females, n (%)	Age, mean (SD)	Frequencies of days with, median [IQR]		
					Diagnosis ³	GOP ⁴	OPS ⁵
1	At least one dialysis code within a year	4,809 (100.0)	1,880 (39.1)	80.9 (6.2)	12 [0 - 235]	0 [0 - 38]	2 [0 - 7]
2	M2Q: Dialysis in at least 2 quarters	2,270 (47.2)	909 (40.0)	81.0 (6.3)	229 [25 - 358]	36 [0 - 153]	2 [0 - 11]
3	M3Q: Dialysis in at least 3 quarters	1,501 (31.2)	572 (38.6)	81.1 (6.5)	356 [152 - 359]	143 [0 - 156]	1 [0 - 10]
4	At least 90 days between first and last dialysis code (extrapolated)	2,158 (44.9)	842 (39.0)	81.2 (6.4)	311 [40 - 358]	93 [0 - 154]	2 [0 - 12]
5	At least 30 days with treatment codes (GOP or OPS; extrapolated)	1,422 (29.6)	524 (36.9)	81.3 (6.5)	357 [313 - 359]	149 [99 - 156]	2 [0 - 17]
6	Chronic hemodialysis: at least 3 days with dialysis per week (GOP or OPS) for at least 3 months	1,248 (26.0)	461 (36.9)	81.2 (6.5)	358 [349 - 359]	151 [119 - 156]	1 [0 - 12]
7	Cluster analysis (extrapolated)	1,301 (27.1)	488 (37.5)	81.6 (6.5)	358 [348 - 359]	151 [117 - 156]	0 [0 - 10]
8	Reimbursement algorithm : Criteria for reimbursement purposes with health insurance funds: 1. Outpatient 1.1. ICD-10 Z49.1 or Z49.2 AND 1.2. ICD-10 Z99.2 AND 1.3. GOP 13610 or 13611 OR 2. Partly-inpatient ² 2.1. ICD-10 Z49.1 or Z49.1 AND 2.2. OPS 8.853, 8.854, 8.855 or 8.857	830 (17.3)	300 (36.1)	81.5 (6.5)	358 [348 - 359]	151 [116 - 156]	1 [0 - 10]

¹ For all criteria, the number of exclusions from criterion 1 (n=4,809) serves as the reference for relative frequencies.

² Inpatient treatments in Germany can be divided in fully- and partly-inpatient as well as outpatient services (conducted in hospitals). For chronic KRT, only partly-inpatient services are of consideration as fully-inpatient treatments are mainly conducted in short-term KRT, e.g., after acute kidney injury.

³ For diagnoses, we used ICD-10-GM codes Z49.x and Z99.2 from inpatient services coded as "main" or "secondary" and outpatient services with diagnosis type "secure".

⁴ GOP = *Gebührenordnungsposition*. We used codes 1361x, 4082x, 40837.

⁵ OPS = *Operationen- und Prozedurschlüssel*. We used codes 8-853, 8-854, 8-855, 8-857.

there is no standard procedure on how to identify patients on dialysis and to differentiate between patients with chronic versus short-term dialysis, e. g., after acute kidney injury.

Method: We analyzed data of the AOK Nordost to compare different definitions of (chronic) dialysis in claims data (Innovationsfonds-project GUIDAGE-CKD; FKZ 01VSF20020). Data are available for 4 independent one-year periods (2012, 2014, 2016, 2018) with n = 62,200 persons aged 70+ and were sampled equally distributed for sex and 5 year age strata. Information on dialysis is available via inpatient and outpatient diagnosis codes (ICD-10-GM) and single procedure codes for inpatient (OPS) and outpatient treatments (GOP). Chronic hemodialysis is defined as receiving 3 dialysis treatments per week over a period of at least 3 months. We applied different operationalizations of (chronic) dialysis, requiring different code combinations in certain frequencies and over certain time periods or based on a billing logic (i. e., criteria required for monetary reimbursement by health insurance funds). For deceased persons, we extrapolated the periods under treatment to the projected periods within one complete year, taking limited observability and shorter treatments in light of early mortality after dialysis into account. We also applied a k-means cluster analysis.

Results: Over all time periods, 4,809 of 248,800 cases (1.9 %) received at least one dialysis code. Of these, the application of data-driven alternative criteria resulted in broadly diverging case numbers with a maximum of 2,270 with dialysis in at least two quarters (M2Q) and a

minimum of 1,248 with at least 3 dialyses per week for at least 3 months. A definition of chronic dialysis based on a billing logic resulted in 830 cases. Gender and age were equally distributed between all definitions (36–40 % females, mean age 80.9–81.6 yrs), while the distributions of single codes showed differences with median ranges from 12–358 days with diagnoses, 0–151 days with GOP, and 0–2 days with OPS.

Conclusion: Applying different definitions of (chronic) dialysis within claims data results in broadly diverging case numbers. Further validation is needed to better understand how to identify and differentiate between chronic and short-term dialysis in claims data, as well as approaches accounting for early mortality after dialysis initiation.

Transplantation2

P224

Blutdruckmessungen bei Nierentransplantierten Patienten unter telemedizinischer Beobachtung

M. G. Naik^{1,2}; V. Graf³;
B. Osmanodja¹; G. Eleftheriadis¹;
C. Hansen¹; W. Düttmann-Rehnolt^{1,2};
M. Pfefferkorn¹; K. Budde¹

¹ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ² Berliner Institut für Gesundheitsforschung in der Charité (Berlin Institute of Health (BIH)), Berlin;

³ Geschäftsbereich IT – Abteilung Forschung & Lehre, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

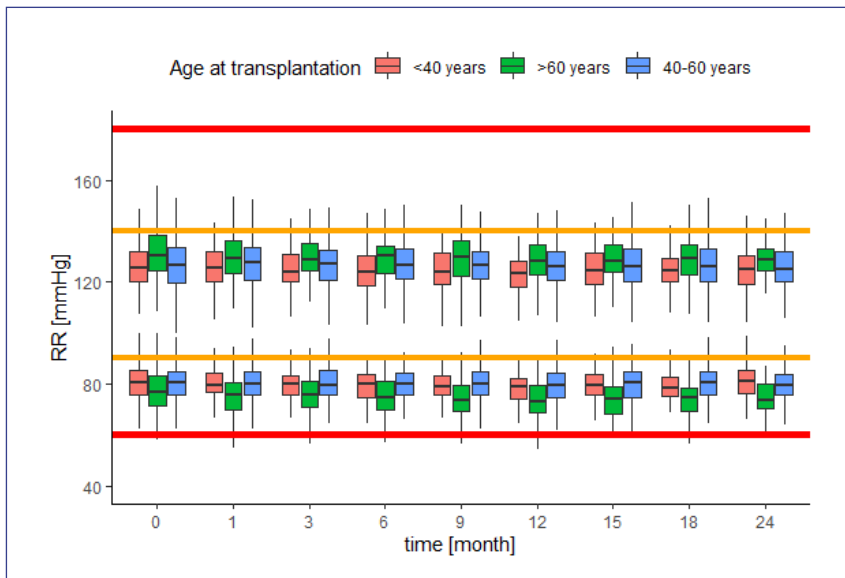
Hintergrund: Seit Februar 2020 wurde eine telemedizinische

Betreuung für transplantierte Patienten aufgebaut, um insbesondere in der Frühphase nach Transplantation Probleme so schnell wie möglich zu detektieren. In diesem Abstract berichten wir über die vom Patienten in der Häuslichkeit gemessenen Blutdruckwerte in Abhängigkeit des Patientenalters.

Methode: Eingeschlossen wurde alle transplantierten Teilnehmer in unserem Telemedizinprojekt. Die Patienten übermittelten ihre selbst gemessenen Vitalwerte über eine App an das telemedizinische Zentrum. Dort werden diese Werte gesichtet, beurteilt und ggf. wird Kontakt mit dem Patienten aufgenommen. Wir analysierten die Anzahl der Blutdruckmessungen

Characteristic	N = 611 [†]
Measurements	136 (48, 299)
Unknown	28
Enrollment_months	19 (6, 27)
Gender	
m	382 (63%)
w	229 (37%)
Age_Tx	45 (34, 54)
Enroll_Age	52 (41, 61)
Enrollment_to_Tx	5 (1, 12)
Enrollment_groups	
<1 year	149 (24%)
>5 years	330 (54%)
1-5 years	132 (22%)
[†] Median (IQR); n (%)	

P224-1



P224-2

pro Monat pro Patient und stratifizierten die Patienten nach dem Alter bei Transplantation.

Ergebnisse: Die Demografie zeigt Tabelle 1.

611 Patient wurden eingeschlossen in die regelmäßige telemedizinische Versorgung, Durchschnittsalter bei Transplantation beträgt 45 Jahre. 127.431 Blutdruckmessungen wurden seit Beginn des Programms übermittelt. Dies entspricht 9984 systolischen und diastolischen Blutdruckwerten pro Monat. 244 Patienten (40 %) waren unter 40 Jahre, 280 (46 %) waren 40–60 Jahre und 87 Patienten (14 %) waren über 60 Jahre bei Transplantation. Der durchschnittliche Blutdruck war < 140/90 mm Hg in 88,2 % (n = 8803). Es gab 6,3 % (n = 625) isoliert erhöhte systolische und 3,5 % (n = 349) isoliert erhöhte diastolische Werte. Kombiniert erhöhte Werte lagen in 2,0 % (n = 199) der Messungen vor. Jüngere Patienten hatten einen niedrigeren systolischen und höheren diastolischen

Blutdruck im Vergleich zu Patienten > 60 Jahren (Abbildung 1).

Zusammenfassung: Patienten hatten eine gute Blutdruckeinstellung im häuslichen Umfeld. Selbstgemessene Blutdruckwerte aus telemedizinischer Versorgung eröffnen neue Einsichten in die Blutdruckeinstellung außerhalb medizinischer Einrichtungen. Den Einfluss dieser Werte auf das Langzeitüberleben muss weiter untersucht werden. Jüngere Empfänger hatten niedrigere systolische und höhere diastolische Blutdruckwerte als ältere Empfänger.

Digitale Nephrologie

P225

Messhäufigkeit des Blutdrucks bei Nierentransplantierten unter regelmäßiger Telemedizinischer Überwachung

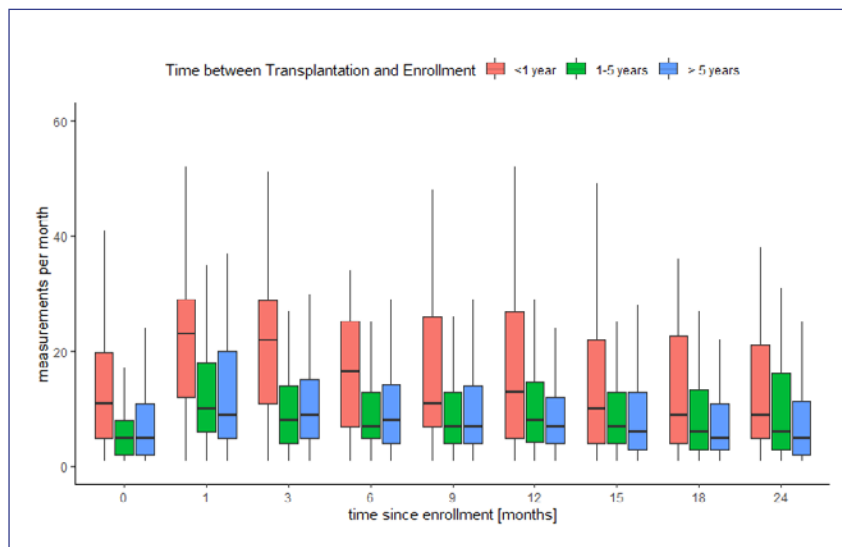
M. G. Naik^{1, 2}; V. Graf³; B. Osmanodja¹; G. Eletheriadis¹; C. Hansen¹; W. Düttmann-Rebnolt^{1, 2}; M. Pfefferkorn¹; K. Budde¹

¹ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ² Berliner Institut für Gesundheitsforschung in der Charité (Berlin Institute of Health (BIH)), Berlin; ³ Geschäftsbereich IT – Abteilung Forschung & Lehre, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Hintergrund: Seit Februar 2020 wurde eine telemedizinische Betreuung für transplantierte Patienten etabliert, um insbesondere in der Frühphase nach Transplantation Probleme schnellstmöglich zu detektieren. In diesem Abstract berichten wir über die

Characteristic	N = 611 [†]
Measurements	136 (48, 299)
Unknown	28
Enrollment_months	19 (6, 27)
Gender	
m	382 (63%)
w	229 (37%)
Age_Tx	45 (34, 54)
Enroll_Age	52 (41, 61)
Enrollment_to_Tx	5 (1, 12)
Enrollment_groups	
<1 year	149 (24%)
>5 years	330 (54%)
1-5 years	132 (22%)
[†] Median (IQR); n (%)	

P225-1



P225-2

Unterschiede in der Messhäufigkeit in Abhängigkeit von der Dauer zwischen Einschluss in die Telemedizin und Transplantation.

Method: Eingeschlossen wurde alle Teilnehmer in unserem Telemedizinprojekt für transplantierte Patienten. Die Patienten übermittelten ihre selbst gemessenen Vitalwerte über eine App an das telemedizinische Zentrum. Dort werden diese Werte gesichtet, beurteilt und es wird ggf. Kontakt mit dem Patienten aufgenommen. Wir analysierten die Anzahl der Blutdruckmessungen pro Monat pro Patient und stratifizierten die Patienten in Abhängigkeit der Zeit nach Transplantation.

Ergebnisse: Die Demografie zeigt Tabelle 1.

611 Patient wurden in die regelmäßige telemedizinische Versorgung eingeschlossen, das Durchschnittsalter beträgt 52 Jahre. 127.431 Blutdruckmessungen wurden seit Beginn des Programms übermittelt. Im Median wurden 8 (IQR 4–19) Blutdruckmessungen pro Monat pro Patient

übertragen. 149 Patienten (24,4%) wurden früh (<1 Jahr), 132 (21,6%) 1–5 Jahre und 330 (54%) länger als 5 Jahre nach Transplantation eingeschlossen. Patienten, die direkt nach der Transplantation eingeschlossen wurden, übermittelten mehr Blutdruckmessungen als zu einem späteren Zeitpunkt eingeschlossene Patienten (Abbildung 1). 12 Monate nach Transplantation glichen sich die früh eingeschlossenen Patienten den anderen an.

Zusammenfassung: Dies ist eine erste Analyse zum Blutdruckmonitoring über eine telemedizinische Versorgung mittels App. Wir zeigen Unterschiede in der Messhäufigkeit in Abhängigkeit zur Dauer nach Transplantation. Diese Daten liefern einen ersten Einblick in das Potential und die Limitationen für telemedizinische Versorgung nach Transplantation und könnten zur Verbesserung des Transplantat-Langzeit-Überlebens dienen. Die Einbindung des Patienten ist dabei vermutlich ein wichtiger Faktor zum Erfolg.

Digitale Nephrologie

P226

Living in harmony – joining hands and data without exchanging data within the NephroCAGE consortium

M. G. Naik; H. Cardinal¹; F. Marois-Blanchet¹; R. Sapir-Pichhadze²; K. Budde; M. Schapranow³; A. Rasheed³
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹CHUM, Montreal/CDN; ²McGill, Montreal/CDN; ³Hasso Plattner Institut, Potsdam

Objective: The NephroCAGE-consortium was initiated by two Canadian and one German transplant centers to develop clinical prediction models (CPM) for kidney transplant survival. Distinct from common practice in CPM-training, which warrants centralized data sharing and analysis, the NephroCAGE-consortium strives to ensure local data harmonization and CPM training in the form of a federated learning infrastructure (FLI). Here we describe the initial data harmonization efforts by our consortium.

Method: We constructed a multicenter cohort including transplant recipients from 1998–2019 in Center A, 2012–2019 in Center B and 2011–2020 in Center C. A data dictionary was defined to harmonize baseline recipient, donor and transplant features to generate minimal and extended datasets. Causes of end-stage renal disease and death, as well as donation type, were translated from German/French to English and then standardized into pre-determined categories. Harmonization of laboratory

Parameter	Center A	Center B	Center C
time period	1998-2020	2012-2019	2011-2019
N	4742	415	401
Recipient			
male (%)	62.4	66.6	64.4
Age at transplantation (years)	51.3 ± 14	55.5 ± 12.4	57.9 ± 12.8
Previous transplant (%)	12.9	0	0
Donor			
Age (years)	52.4 ± 14.8	54.0 ± 15.5	48.6 ± 14.7
Female (%)	49.8	46.5	48.3
Transplant			
Cold ischemia time (hours)	8.6 ± 5.9	13.7 ± 7.9	8.8 ± 5.3

P226-1

studies from the first post-transplant year included standardization of units and verification their inclusion within minimum and maximum measurement limits.

Results: At centers A-C 5558 patients were enrolled. In the minimal and extended datasets 46 and 88 features were identified, respectively. Distribution of demographic characteristics for each center are depicted in Table 1. The cold ischemia time was longer in Center B than in the other centers. Proteinuria detection using Protein creatinine ratio (PCR) was done 12.1 ± 8.2 times in 59.6 % patients (Center A) and using dipstick 36.4 ± 8.9 times in all

patients (Center C) within the first year. Donation following cardiocirculatory death was pursued in Canadian centres but not in Germany.

Conclusion: There are differences between Canada and Germany regarding demographics, type of donation and post-transplant care processes. Along with harmonization, recognition of differences in clinical practice across participating centers is important to consider before training CPMs by FLI.

Digitale Nephrologie

P227

Developing a Patient-Tailored Website for FSGS and MCD Patients

L. Ester; S. Kohl¹; L. Völker; L. T. Weber¹; P. T. Brinkkötter
Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin, Klinik II für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Köln;
¹ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum, Universität zu Köln, Köln

Objective: Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and minimal change disease (MCD) are rare conditions that result in nephrotic syndrome, posing challenges in recruiting adequate numbers of patients for clinical trials. To address this limitation, the multicenter FOrMe Registry facilitates collaboration among centers, enabling the collection of patients' data, thus establishing a foundation for clinical research. Additionally, patients with rare diseases often face a lack of support and understanding, leading to suboptimal adherence to treatment. To enhance knowledge about their conditions and foster stronger connections between patients and participating physicians in the FOrMe Registry, we are developing a patient-tailored website that offers disease-specific information and resources.

Method: A comprehensive Needs Assessment was conducted, involving independent surveys and interviews with patients of all ages, caregivers, and healthcare professionals. The purpose of this assessment was to identify the preferences and needs of FSGS and

MCD patients and primary care physicians regarding the supply of information and online resources. The results were subsequently used to create a step-by-step modularized plan for the development of the website.

Results: The website will consist of several modules, integrating the findings from the Needs Assessment. The initial module will focus on providing easily understandable basic information about the diseases to enhance understanding, along with details about other expert centers to facilitate patient-expert connections and encourage registry enrollment. A dedicated section for pediatric patients and young adults will be included to improve the transition process. Subsequent modules will incorporate animations, cartoons and interviews with expert nephrologists to augment understanding, while a blog-style format will provide scientific updates. The final module will focus on interaction and integration, offering chat functions for patient connectivity and tools to track personal health statistics.

Conclusion: The development of a patient-tailored website specifically designed for FSGS and MCD patients will have a great impact on patient information, engagement, and overall health outcomes. It will serve as a valuable tool in improving disease understanding and treatment adherence as well as increasing patient participation. Furthermore, the website, alongside the FOrMe Registry, will create a strong foundation for future clinical trials by fostering connections between patients and researchers, ultimately advancing the field of FSGS and MCD research.

Digitale Nephrologie

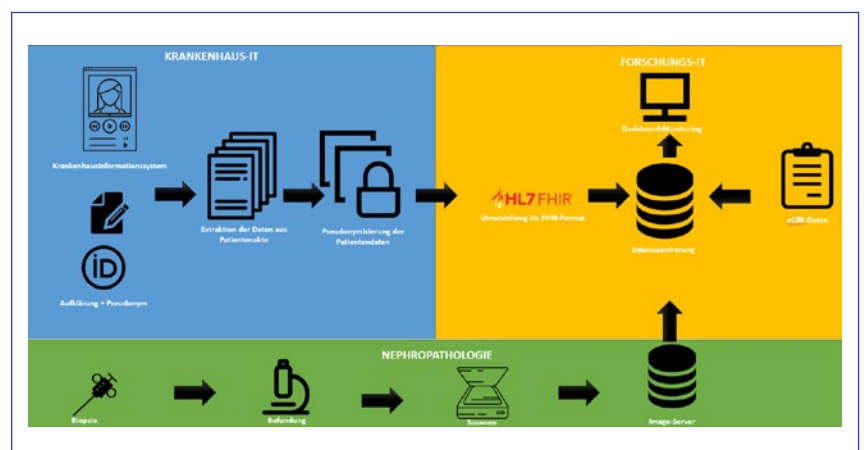
P228 Das FOrMe-Register als Open-Source Registerplattform für nephrologische Studien

T. Osterholt; L. Völker; P. T. Brinkkötter
Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin, Klinik II für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Köln

Hintergrund: Registerstudien im klinischen Alltag neben der Patientenversorgung zu etablieren, bleibt herausfordernd. Personal- und Zeitaufwand ist hierbei ein entscheidender Faktor. Im Zuge der Entwicklung des multizentrischen FOrMe-Registers (NCT03949972) für FSGS und MCD mit nunmehr 123 eingeschlossenen Patienten und 7 Standorten war eine Standardisierung des standortübergreifenden Datenaustausch notwendig. Integraler Bestandteil des Registers ist Integration von klinischen Daten, eCRFs, Nephropathologie und Biosampling. Hier beschreiben wir einen Workflow für eine

Open-Source-Registerplattform, welche explizit für nephrologische Erkrankungen spezifiziert worden ist.

Methode: Zur Einsparung von Ressourcen bei gleichzeitig erhöhter Datenqualität wurde ein automatisierter Datenexport von Labor- und Patientendaten aus den Primärsystemen (z. B. Daedalus ORBIS) entwickelt. Es erfolgt eine automatisierte Pseudonymisierung, wobei das Pseudonym durch die Studienzentrale selbstständig gewählt werden kann (siehe Figur 1). Durch ein Datenintegrationszentrum erfolgt die Umwandlung der Primärdaten im deutschlandweit standardisierten FHIR-Format unter Hinzunahme der vom BfARM empfohlenen Terminologien/Ontologien SNOMED-CT, LOINC und UCUM. Die Datenspeicherung der pseudonymisierten Daten erfolgt auf einem FHIR-Server der Universität zu Köln. Der sichere Datenaustausch mit anderen Kliniken kann über die Transferstellen der Medizininformatikinitiative erfolgen. Eine Digitalisierung der Nierenbiopsien erfolgt zentral und



P228-1

wird mit den klinischen Daten verknüpft. Ein derzeit in Entwicklung befindliches Frontend dient der Validierung, Ergänzung, Annotation und Visualisierung der übertragenen Daten und entspricht der Bedienbarkeit von bekannten eCRFS.

Ergebnisse: Durch die Standardisierung von Registerdaten im FHIR-Format besteht die Möglichkeit, Daten aus Registersprechstunden und regulärer Patientenversorgung standortübergreifend zu integrieren. Der manuelle Datentransfer von Primärsystemen in eCRFs wird durch Automatisierung ersetzt. Hierdurch kann die Datengenauigkeit bei gleichzeitig reduziertem Personalaufwand und Kosten erhöht werden. Durch die Open-Source Entwicklung entfallen dezidierte Lizenzkosten.

Zusammenfassung: Wir stellen hiermit eine für die deutsche nephrologische Forschungslandschaft entwickelte Open-Source Lösung für den standortübergreifenden, pseudonymisierten, automatisierten Datentransfer von Registerdaten vor. Diese soll die Integration von Forschung in den klinischen Alltag erleichtern und die Hürden multizentrischer Register reduzieren.

Dialyse

P229

Wirksame Eliminierung von Myoglobin mit CytoSorb® Haemadsorber bei Patienten mit schwerer Rhabdomyolyse

F. Albrecht; S.J. Schunk¹; M. Fuchs; T. Volk; D. Fliser¹; A. Meiser

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinik Homburg, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar;

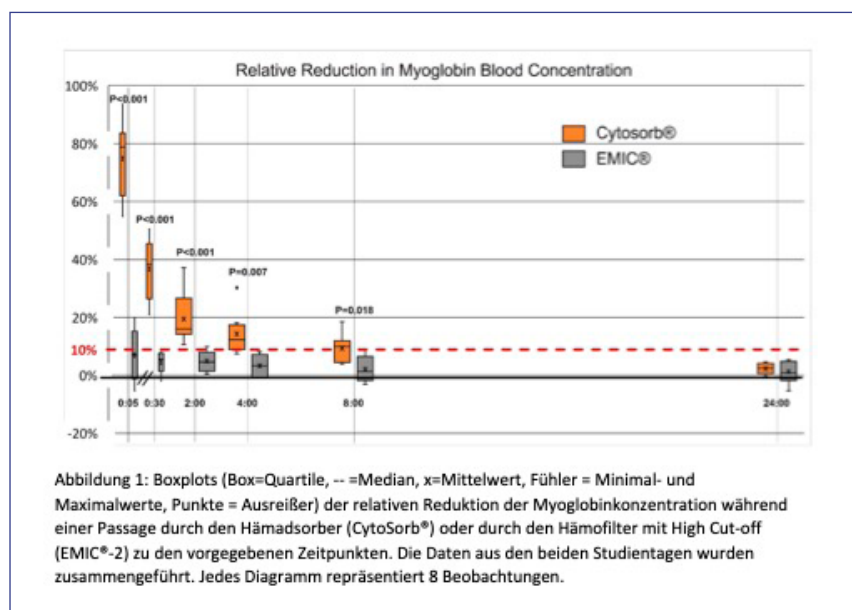
¹Nieren- und Hochdruckkrankheiten,

Klinik für Innere Medizin IV, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

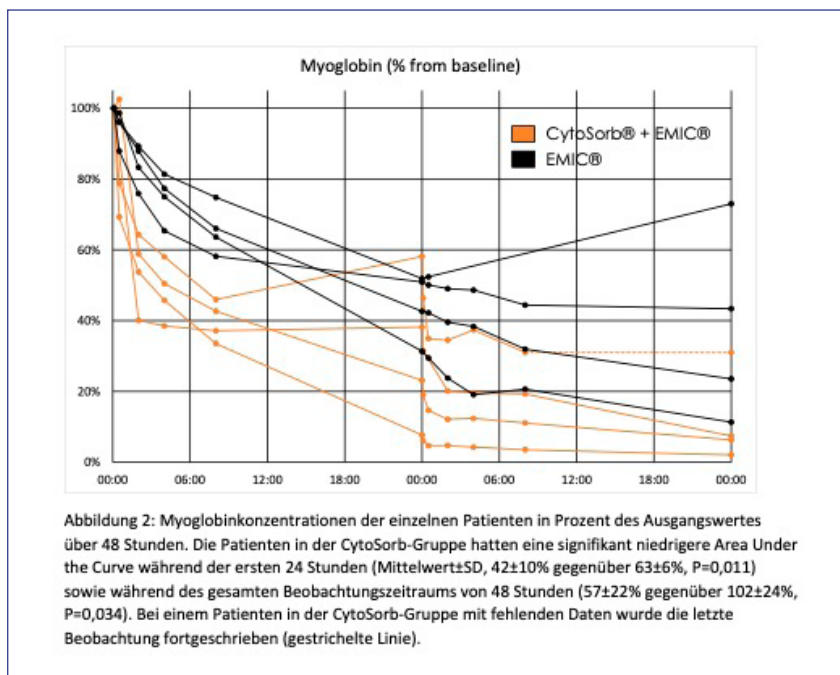
Hintergrund: In der vorliegenden explorativen randomisierten Studie haben wir die Myoglobinelimination (Mb) unter Verwendung des CytoSorb®-Hämadsorbers im Vergleich zu einem Hämofilter mit High Cut-off (EMIC®-2) untersucht. Konkret stellten wir die Hypothese auf, dass die Mb-Elimination schneller erfolgt, wenn CytoSorb® mit einer CVVHD mit dem EMIC®-2 Hämofilter während 24 Stunden kombiniert wird. Darüber hinaus haben wir die relative Reduktion der Mb-Konzentration im Blut während einer Passage durch CytoSorb® oder EMIC®-2 gemessen. **Methode:** Acht erwachsene Patienten mit Mb-Konzentrationen über 10.000 µg/L und Indikation für eine Nierenersatztherapie wurden in die beiden Behandlungsgruppen

randomisiert. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden 72 Stunden lang mit CVVHD mit einem Blutfluss von 200 ml/min und einem Dialysatfluss von 4 l/h unter Verwendung eines High-Cut-Off-Hämofilters (EMIC®-2) behandelt. In der CytoSorb®-Gruppe wurde der CytoSorb®-Hämadsorber vor dem Hämofilter eingefügt und einmal nach 24 Stunden erneuert, wobei die gleichen Flüsse und der gleiche Hämofilter wie in der Kontrollgruppe verwendet wurden. Die Blutproben wurden gleichzeitig vor und nach dem Hämadsorber bzw. dem Hämofilter zu den verschiedenen Zeitpunkten entnommen.

Ergebnisse: Die Patienten der CytoSorb®-Gruppe hatten eine signifikant niedrigere Area Under the Curve (AUC) unter den Mb-Konzentrationen in Prozent des Ausgangswertes während der ersten 24 Stunden ($42 \pm 10\%$ versus $63 \pm 6\%$, $P=0,011$) sowie während



P229-1



P229-2

des gesamten Beobachtungszeitraums von 48 Stunden ($57 \pm 22\%$ versus $102 \pm 24\%$, $P=0,034$). Die relative Reduktion von Myoglobin war in der CytoSorb-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe in den ersten 8 Stunden der Therapie deutlich höher. Sie zeigte einen Sättigungseffekt in der CytoSorb-Gruppe, wobei die Mittelwerte nach 5 Minuten bei 76 % lagen und nach 8 Stunden auf 10 % fielen. Im Gegensatz dazu blieb in der Kontrollgruppe die mittlere relative Reduktion zu allen Zeitpunkten unter 10 %.

Zusammenfassung: In dieser explorativen, randomisierten Studie sank die Myoglobinkonzentration erheblich schneller, wenn der Hämodisorber CytoSorb® zu einer kontinuierlichen Hämodialyse hinzugefügt wurde. Im Vergleich zu einem Hämodifilter mit High Cut-off war die Wirksamkeit von CytoSorb® bei

der Myoglobin-Elimination deutlich besser. Wegen der Sättigung sollte CytoSorb® nach 8 bis 12 Stunden erneuert werden. Weitere randomisierte kontrollierte Studien mit mehr Patienten sind erforderlich, um relevante Ergebnisparameter wie Überleben und AKI zu untersuchen.

Dialyse

P230 Blood groups 0 and AB are protective against SARS-CoV-2 infections in hemodialysis patients

L. Beermann; M. Wassauer; C. Ostermaier; J. Hoyer; S. Kamalanabhaiah; C. S. Haas

Klinik für Innere Medizin, Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Standort Marburg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg

Objective: There has been evidence that blood groups may

affect the risk for SARS-CoV-2 infections. However, only scarce data is available for patients with end-stage renal disease. The objective of this study was to investigate the relationship between ABO blood groups and the risk for SARS-CoV-2 infections and mortality in hemodialysis patients.

Method: We retrospectively evaluated data of a prospective multicenter trial conducted in 12 hemodialysis facilities in central Germany between April 2020 and October 2022. Patients were included for analysis when data on ABO blood group, infection date and death modality was available. Patients were considered to have SARS-CoV-2 infection if tested positive either by antigen test or by PCR. Infection with the omicron variant was assumed starting December 2021. Overall mortality and COVID-19 related deaths were assessed over the whole observation period until October 31, 2022. Data was analyzed using chi-square test; a p-value $< .05$ was considered significant.

Results: From 972 patients screened, full data was available for 520 patients (average age 69 years, range 23–98; male 63.7%). Blood group distribution was comparable to the general German population; SARS-CoV-2 infections occurred in 189 patients (36,3%) with 16 patients experiencing COVID-19 positivity two times. Infections were significantly lower in the dialysis population having blood group 0 (29.3%) and AB (25.0%) when compared to A (42.6%) and B (45.9%; $p < .005$). Most infections occurred during the omicron wave ($n = 137$, 72.5%). In the pre-omicron era, dialysis patients with blood group 0 were less likely to get infected

with SARS-CoV-2 (6.5 %) when compared to those with blood group A (16.6%), B (15.7%) and

AB (20.0%; $p < .001$). The risk for infection with the omicron variant tended to be lower in patients

with blood group AB (9.1 %) but was comparable in the other groups (24.7–35.3%; $p = 0.09$). Overall mortality was 27.3 % over the study period ($n = 142$, male 68.3 %) and did not differ between the different blood groups. COVID-19 associated risk for death was 8.1 % and tended to be higher in dialysis patients with blood group 0 (8.1 %) and AB (8.3 %). Blood groups did not show any association with survival, and age and sex did not have any impact on risk for infection or death.

Conclusion: We showed that: (1) the risk for SARS-CoV-2 infections is lower in hemodialysis patients with blood group 0 or AB; (2) the risk for infections varies depending on the SARS-CoV-2 variant; and (3) COVID-19 associated mortality and overall mortality do not differ in dialysis patients with different blood groups.

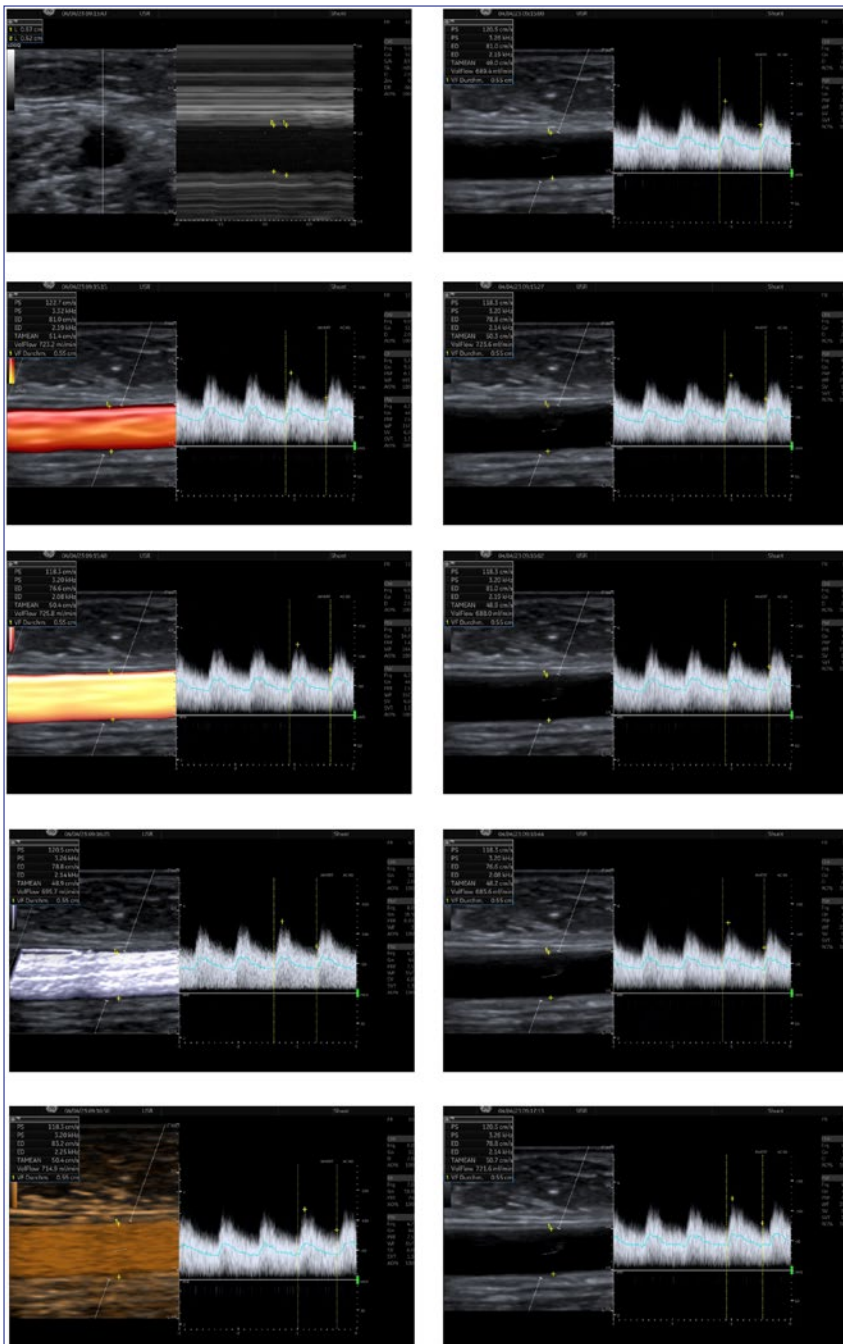
Dialyse

P231 Shuntflussmessungen unter Alltagsbedingungen: Hat die Verwendung von verschiedenen Ultraschallmodi wie Farbkodierung, Powermodus, B-Flow oder MVI einen Einfluss auf das Ergebnis? – Ja und Nein!

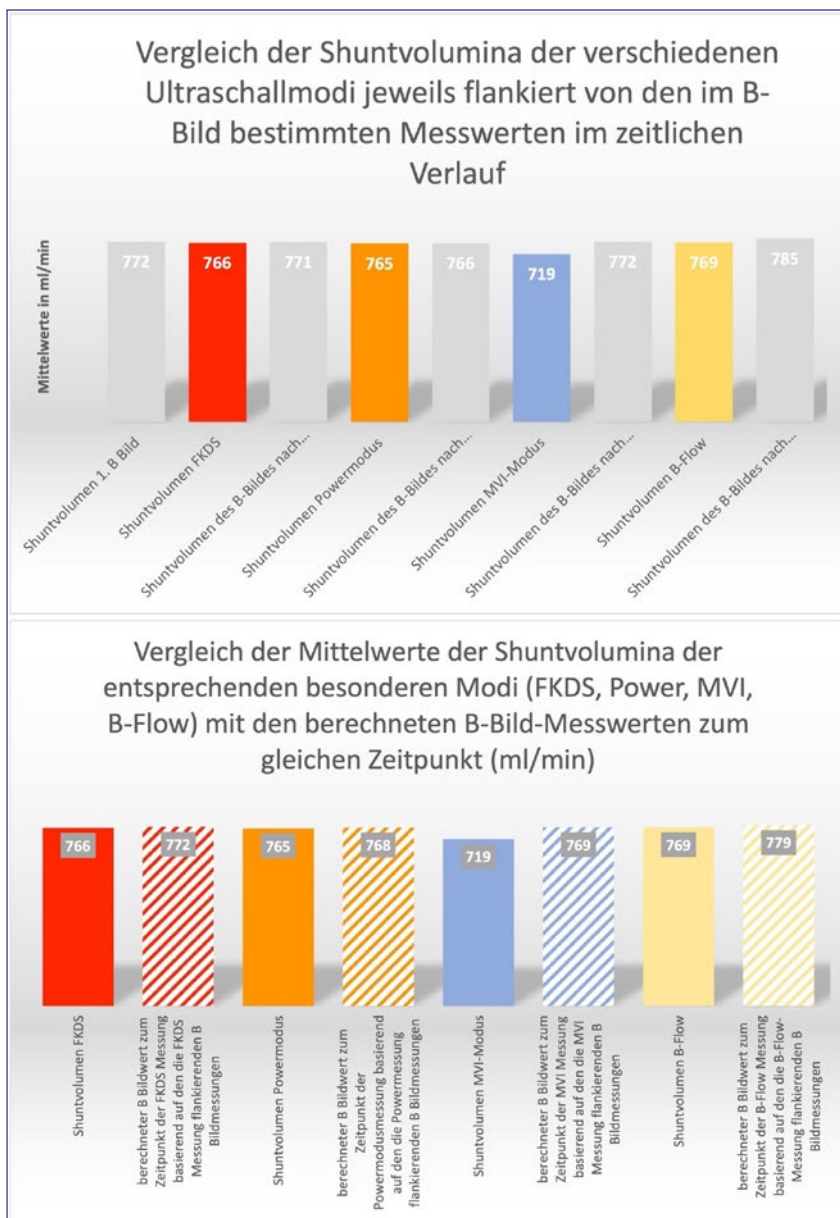
C. Jacke; T. Nowak

Klinik für Gefäßchirurgie und Angiologie, Alfred Krupp Krankenhaus, Essen

Hintergrund: Überprüft wurde, ob die Bestimmung des Shuntminutenvolumens mittels Pulsed Wave (PW)-Doppler zu unterschiedlichen Messergebnissen führt, wenn das Volumen im B-Bild oder bei der Verwendung der Farbkodierten Duplexsonographie (FKDS),



P231-1



P231-2

im Powermodus, im B-Flow⁰ oder Micro-Vascular-Imaging- (MVI) Modus gemessen wurde.

Methode: Eingeschlossen wurden alle Patienten, die uns zur Beurteilung einer Shunt dysfunktion zur Shuntintervention vorgestellt wurden (Dialyseshunts und

Aphereseshunts). Mit dem Logiq E10 und den Sonden ML 2-9 und ML 6-15 wurden im M-Modus die systolischen und diastolischen Durchmesser der Arteria brachialis vermessen und der zur Shuntvolumenmessung zu verwendende Durchmesser (D) berechnet: $(2 \times D_{dia} +$

Dsys)/3. Die Messungen erfolgten mit optimierten Winkeln und Sample-Volume in folgender Reihenfolge: B-Bild, FKDS, B-Bild, Powermodus, B-Bild, MVI, B-Bild, B-Flow, B-Bild. Das Volumen (ml/min) und der exakte Zeitpunkt jeder Messung wurden erfasst. Um die Präzision der verschiedenen Modi abschätzen zu können, wurde anhand der jeweils flankierenden B-Bild-Messwerte ein theoretischer B-Bild-Wert zum exakten Zeitpunkt jedes einzelnen mittels FKDS-, Power-, MVI- oder B-Flow- bestimmten Wert errechnet. Die gemessenen und die berechneten Werte wurden miteinander verglichen ebenso wie die tatsächlich gemessenen Werte.

Ergebnisse: Die im B-Bild, FKDS, Power und B-Flow bestimmten Werte sind unter Alltagsbedingungen als gleichwertig anzusehen. Der Vergleich der berechneten Werte mit den tatsächlich bestimmten Werten weist die Präzision der verschiedenen Modi nach. Allein der MVI-Modus ist (bisher) nicht zur exakten Bestimmung des Minutenvolumens geeignet und bedarf eines Softwareupdates.

Zusammenfassung: Jeder Anwender sollte sich informieren, ob bei seinem Ultraschallgerät Schwächen vorliegen, die unter Verwendung bestimmter Modi zu unpräzisen Messwerten führen. Die Verwendung von Standardmodi scheint unproblematisch und der B-Bild-Messung gleichwertig.

Dialyse

P232

Voll-automatisierte Messung des absoluten Blutvolumens mittels Dialysat-Bolus Infusion

J. Kron; N. Breuer¹; P. Lais¹; M. Hecking¹; S. Kron

KfH Nierenzentrum Berlin-Köpenick, Berlin; ¹Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien/A

Hintergrund: Mit einer am absoluten Blutvolumen (aBV) ausgerichteten Ultrafiltration (UF) lassen sich intradialytische Komplikationen fast vollständig vermeiden (Kron 2018, Alvarez-Nadal 2023). Die manuelle Messung des aBV mittels Dialysat-Bolus-Methode, wie sie in bisher 21 klinischen Studien zur Anwendung kam, ist für die tägliche Praxis zu aufwendig. Da die Hersteller diese Technologie bisher nicht in ihre Geräte integriert haben, war es Ziel, ein Modell zur automatisierten Messung des aBV für eines der neueren Dialysegeräte zu entwickeln, das den Personalaufwand minimiert.

Methode: Aus dem Anstieg des relativen BV (RBV) nach Infusion eines definierten Dialysat-Bolus von Dialysat kann das aBV mittels 2-Punkte-Approximation wie folgt berechnet werden: $aBV = \text{Bolus-Volumen} / (\text{RBV}_{\text{nach Bolus-Infusion}} - \text{RBV}_{\text{vor Bolus-Infusion}})$

Ergebnisse: Das Modell für eine automatisierte Messung des aBV wurde für das HDF-Gerät Nikkiso DBB EXA entwickelt. An zwei Geräten wurden einmalig von einem Techniker die Parameter der Bolus-Infusion sowie ein Erinnerungsalarm im Rahmen der regulären

Geräte-Software voreingestellt. Via Knopfdruck werden damit von der Pflegeseite verschiedene Funktionen gleichzeitig ausgelöst: Ultrafiltrations-Stopp, Blutfluss-Reduktion auf 50 mL/min, Infusion eines Dialysat-Bolus von 240 ml in den venösen Blutschlauch mit einer Geschwindigkeit von 200 ml/min, Erhöhung des Blutflusses nach Ende der Bolus-Infusion. Der Restart der UF erfolgt nach 6 min manuell. Der Verlauf der RBV-Kurve sowie anderer Behandlungsdaten wurden auf einer SD-Karte digital gespeichert und später auf einen PC geladen. Zur Identifikation des RBV vor und nach Bolus-Infusion und somit zur aBV-Berechnung dient ein standardisierter Algorithmus (Krenn 2021). Dieser Algorithmus könnte auch genutzt werden, um das aBV mit minimaler zeitlicher Latenz zu bestimmen und dem behandelnden Personal nach Übertragung der Daten auf ein Tablet oder PC in Echtzeit anzeigen zu lassen. Das Modell wurde in der täglichen Praxis während 159 Behandlungen bei 53 Patienten getestet. Die Messung des aBV erforderte vom Dialysepersonal nur einen geringen Mehraufwand gegenüber der Standarddialyse.

Zusammenfassung: Die automatisierte Messung des aBV erwies sich technisch als ein einfaches Verfahren, das keine zusätzlichen Kosten oder Änderungen in der Hardware des Dialysegeräts erfordert. Das Modell mit dem Umweg über einen externen PC kann jedoch nur als Behelfslösung dienen. Die Hersteller sind deshalb dringend aufgefordert, die voll-automatisierte Messung des aBV mittels einer Softwaremodifikation direkt in ihre Geräte zu integrieren.

Dialyse

P233

Können wir das vaskuläre Refilling verbessern?

J. Kron; T. Leimbach; S. Kron
KfH Nierenzentrum Berlin-Köpenick, Berlin

Hintergrund: Ein Missverhältnis zwischen Ultrafiltration (UF) und Refilling kann zu einer zu starken Absenkung des Blutvolumens (BV) führen, was die Hauptursache für das Auftreten von intradialytischen Komplikationen darstellt. Mit der Kenntnis des absoluten BV lässt sich auch das Refilling-Volumen (RefV) beziffern und bei verschiedenen Dialysebedingungen vergleichen. **Methode:** Das vaskuläre Refilling wurde für 3 unterschiedliche Behandlungsbedingungen der Hämodialyse (HD) verglichen:

1. Standard-HD: konstante UF, Dauer 4–5 h (median 270 min), 34 Patienten
2. Verlängerte HD: konstante UF, Dauer 7 h, 10 Patienten
3. UF-Profil: Dauer 4–5 h (median 270 min), 35 Patienten

UF-Profil: Das im Gerät integrierte UF-Programm beginnt zunächst mit der doppelten mittleren UF-Rate. Ist die Hälfte des vorgegebenen UF-Ziels erreicht, wird versucht, UF und Refilling in einem Gleichgewicht zu halten. Das absolute BV wurde mittels Indikator-Dilution bestimmt. Dazu wurde ein Dialysat-Bolus von 240 ml Dialysat über die Notfalltaste des HDF-Gerätes (5008, FMC) infundiert. Der nachfolgende Anstieg des relativen BV (RBV_{post-RBVpre}) wurde mit dem im Gerät

integrierten BV-Monitor gemessen und das absolute BV berechnet:
 absolutes BV in ml = Bolusvolumen 240 ml x 100 % / Anstieg relatives BV in %.

Das absolute BV am Dialyseende wurde berechnet als:
 absolutes BV (e) = absolutes BV am Beginn x relatives BV am Ende in %/100

Das RefV kann jetzt berechnet werden:

RefV = UF-Volumen - (absolutes BV Beginn - absolutes BV Ende)

Die Refilling-Fraktion stellt das Verhältnis von RefV zu UFV dar:
 Fref = RefV/UFV

Ergebnisse: Im Vergleich zur Standard-HD (Fref = $70.4 \pm 9.5\%$) war das Refilling-UF-Verhältnis sowohl mit dem UF-Profil ($77.7 \pm 8.3\%$) als auch mit einer verlängerten Behandlung ($80.8 \pm 6.4\%$) signifikant günstiger (jeweils $p < 0.001$). Die Unterschiede von UF-Profil vs. verlängerter HD waren hingegen nicht signifikant.

Zusammenfassung: Sowohl mit einer verlängerten Dialysebehandlung als auch mit einem UF-Profil lässt sich das Refilling signifikant steigern, was im Einzelfall intradialytischen Komplikationen vorbeugen könnte. Mit initial hoher UF wird bei diesem Profil das Refilling früher induziert, während bei verlängerter HD der Refilling-Prozess länger andauert. Eine Verlängerung der Dialysezeit ist somit unser effektivstes Instrument um in der Praxis das Refilling zu verbessern. Es bleibt dennoch zu berücksichtigen, dass mit jedem Liter UF-Volumen das BV bei der Standard-HD um ca. 300 ml und auch bei verlängerter HD noch um ca. 200 ml reduziert wird.

Dialyse

P234

Quantitative Änderung der Antikoagulation bei Einsatz eines Dialysators mit stärker hydrophilen Membraneigenschaften

H. Dannemeyer; M. Mahyar-Römer¹; A. Bous²; R. Zeltner³; K. Toussaint⁴; M. Pachmann⁵

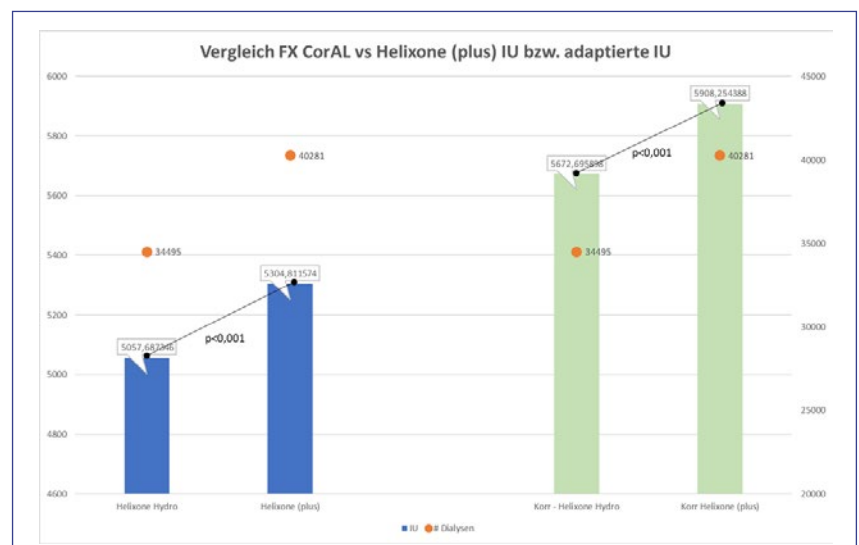
MVZ Nephrocare Altona GmbH, Hamburg; ¹MVZ Nephrocare Püttlingen GmbH, Püttlingen; ²MVZ Nephrocare Daun GmbH, Daun; ³MVZ Nephrocare Augsburg GmbH, Augsburg; ⁴MVZ Nephrocare Hamburg-Barmbek GmbH, Hamburg; ⁵Nephrocare Deutschland, Bad Homburg

Hintergrund: Es sollte untersucht werden, ob sich eine Veränderung der erforderlichen Antikoagulationsmenge ergibt, wenn eine Umstellung der Dialysatormembran erfolgt.

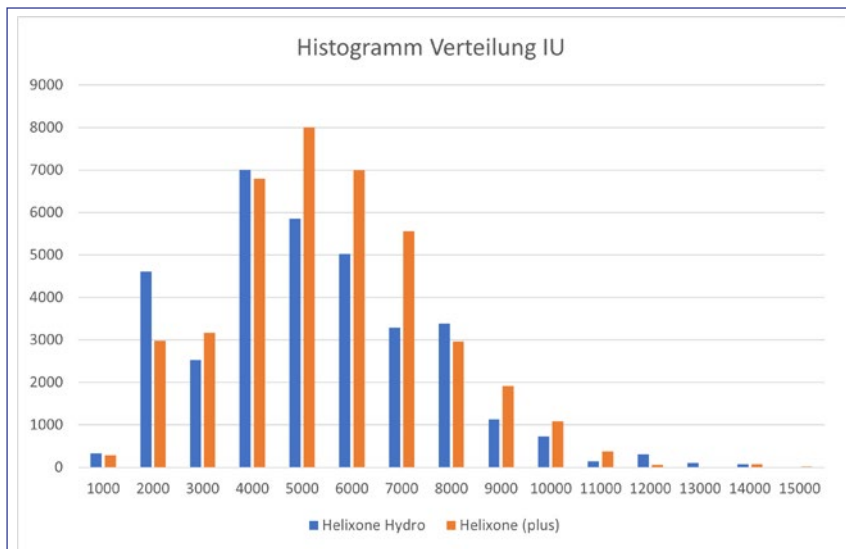
Methode: In 2022 wurde bei einem großen nephrologischen Provider in Deutschland der Standarddialysator von Fresenius

CorDiax (HelixonePlus®) auf Fresenius CorAL (HelixoneHydro®) umgestellt. Für 5 Zentren lagen für die Dialysebehandlungen die Bezeichnung des Dialysators und Art und Dosis des eingesetzten Heparins vor. Retrospektiv wurde für jede Dialyse, die mit einem Dialysator der HelixoneHydro (CorAL)-Reihe oder einem anderen Dialysator mit Helixone- oder HelixonePlus-Membran (CorDiax, FX, FX classix) durchgeführt wurde, die eingesetzte Menge des Antikoagulans ausgewertet.

Ergebnisse: Ausgewertet werden konnten 74.776 Dialysebehandlungen, davon 34.495 (46,1 %) mit Dialysatoren aus der CorAL-Reihe und 40.281 (53,9 %) mit einer Helixone- oder HelixonePlus-Membran. Es wurden bei einer Behandlung mit einer HelixoneHydro-Membran 5058 IE Antikoagulation und bei einer Helixone(Plus)-Membran 5305 IE Antikoagulation aufgewendet ($p < 0,0001$, CI 95 %). Bei



P234-1



P234-2

Korrektur für NMH vs. unfraktioniertem Heparin bleiben Differenz und Signifikanz bestehen. Bei Auswertung nach Typ ergibt sich für die für HD spezifizierten Dialysatoren eine um 1122IE niedrigere Dosis, für die für HDF spezifizierten Dialysatoren eine um 476IE höhere Dosis ($p < 0,0001$, CI 95 % für beide Vergleiche). Bei Auswertung nach Filteroberfläche zeigt sich für Dialysatoren mit 1,4 und 1,8 m² in der Gruppe der Helixone-Hydro®Membranen ein signifikant niedrigerer Verbrauch gegenüber älterer Membrantypen (1,4 m²: Helixone Hydro 4561,7 vs. Helixone (plus) 5082IE, 1,8 m² 4002IE vs. 5900IE), bei 1,6 und 2,0 m² ein signifikant höherer Einsatz an Antikoagulation (1,6 m²: Helixone Hydro 4839IE vs. Helixone (plus) 4744IE, 2,0 m² 6519IE vs. 5792IE, $p < 0,001$ bei 95%CI für alle Vergleiche). Bei Auswertung der je Zentrum verbrauchten Dosierungen Antikoagulation je Dialyse zeigte sich ein stark heterogenes Bild (3672

bis 6562IE, Differenz 2891IE, Standardabweichung 966,3).

Zusammenfassung: Tendenziell scheint die HelixoneHydro-Membran im Vergleich zur älteren Helixone- und HelixonePlus-Membran zu einer geringeren notwendigen Dosis an Antikoagulation zu führen. Auffällig sind die Heterogenität der Zentren und die unterschiedlichen Ergebnisse bei den Dialysatorklassen (HD vs. HDF). Die Limitationen bei Datenumfang und Beobachtungszeitraum lassen eine Fortsetzung der Studie insbesondere mit Einbezug der Dialysemodalität nötig erscheinen, die für das dritte Quartal 2023 geplant ist.

Dialyse

P235

Immune response of heterologous versus homologous prime-boost regimens with adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccines in immunocompromised patients

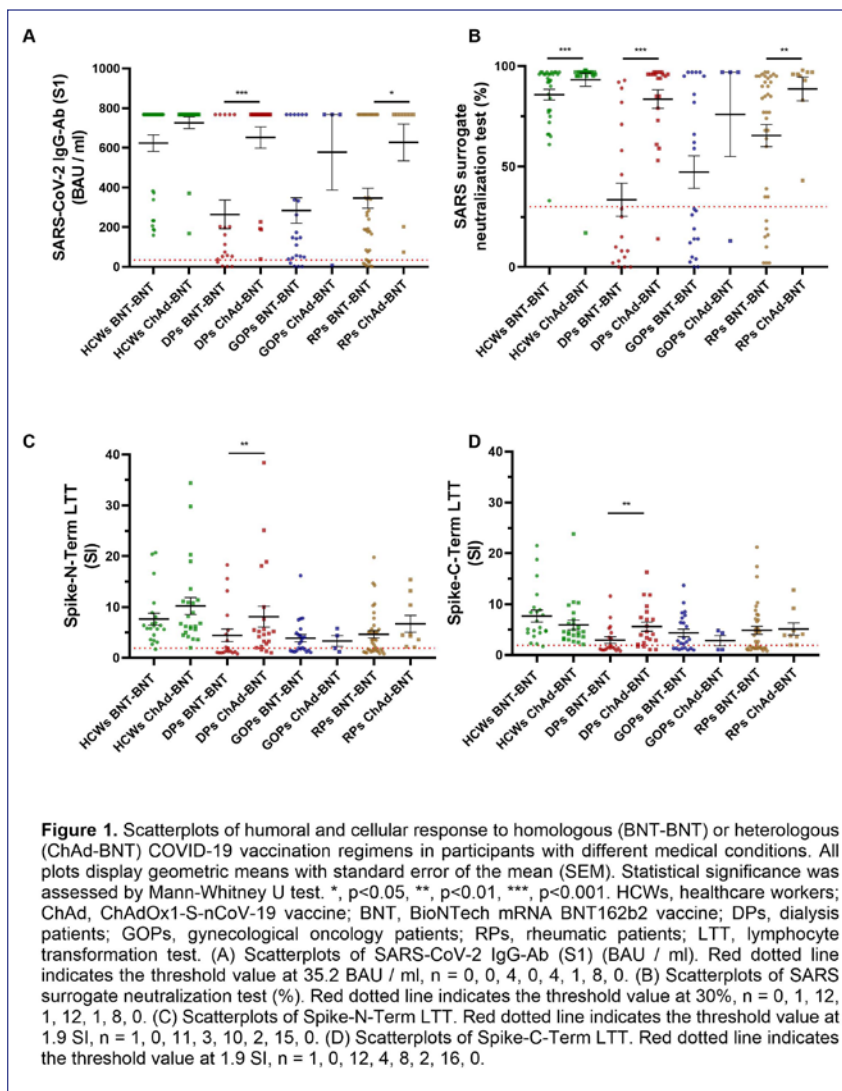
C. Chu; A. Schönbrunn¹; D. Fischer²; Y. Liu³; J.-G. Hoher; J. Weinert⁴;

K. Klemm⁵; V. von Baehr¹; B. K. Krämer; S. Elitok⁵; B. Hoher Nephrologie, Endokrinologie, Rheumatologie, V. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim; ¹IMD Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam GbR, Berlin; ²Department of Obstetrics, Ernst von Bergmann Hospital Potsdam, Potsdam; ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ⁴Department of Gastroenterology, Infectiology and Rheumatology, Ernst von Bergmann Hospital Potsdam, Potsdam; ⁵Klinik für Nephrologie und Endokrinologie/Diabetologie, Zentrum für Innere Medizin II, Klinikum Ernst von Bergmann gGmbH, Potsdam

Objective: Due to rare but major adverse reactions to the AstraZeneca adenoviral ChAdOx1-S-nCoV-19 vaccine (ChAd), German health authorities recommended adults under 60 who received one dose of ChAd, to receive a second dose of the BioNTech mRNA BNT162b2 vaccine (BNT) as a booster. Studies in the general population suggest an enhanced efficacy of the heterologous (ChAd-BNT) compared to the homologous (BNT-BNT) vaccination regimen. However, an analysis of the efficacy in patient populations with a high risk of severe COVID-19 due to acquired immunodeficiency is still missing.

Method: We therefore compared both vaccination regimens in healthy controls, patients on dialysis, patients with gynecological tumors after chemotherapy, and patients with rheumatic diseases concerning the humoral and cellular immune response.

Results: The humoral and cellular immune response differed substantially in healthy controls



P235-1

compared to patients with acquired immunodeficiency. Overall, the most significant differences between the two immunization regimens were found in neutralizing antibodies. These were always higher after a heterologous immunization. Healthy controls responded well to both vaccination regimens. However, the formation of neutralizing antibodies was more pronounced after a heterologous

immunization. Dialysis patients, on the other hand, only developed an adequate humoral and particularly cellular immune response after a heterologous immunization. Tumor and rheumatic patients also – to a weaker extent compared to dialysis patients – benefited from a heterologous immunization. **Conclusion:** In conclusion, the heterologous COVID-19 vaccination regimens (ChAd-BNT) seem to have

an advantage over the homologous vaccination regimens, especially in immunocompromised patients such as patients with end-stage kidney disease treated with hemodialysis.

Dialyse

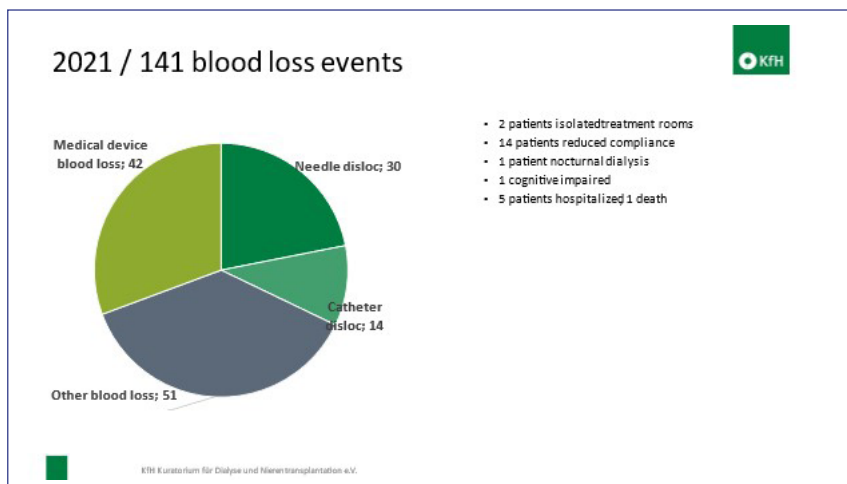
P236

Systematische Erhebung von extrakorporalen Blutverlusten

K. Jüttner; D. Rüssmann; K. Göbel; J. Beige¹

Medizinisches Ereignismanagement, Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation, Neu-Isenburg; ¹ KfH Nierenzentrum Leipzig, Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation, Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg, Leipzig

Hintergrund: Die Bewertung von unerwünschten Sicherheitsereignissen ist u. a. für das Risiko eines großen Blutverlustes aus dem extrakorporalen blutführenden System bei der Hämodialyse von Bedeutung. Durch derartige Blutverluste kommt es in den USA zu nachgewiesenen tödlichen Ereignissen in niedrig zweistelliger Anzahl pro Jahr. Die Häufigkeit in Deutschland wird nicht verpflichtend erfasst. Die Mechanismen des vom Alarmsystem der Dialysemaschinen unbemerkten Blutverlustes im venösen Schenkel des Systems sind nicht allgemein bekannt und weitere Patienten- und Struktur-bezogene Risiken werden noch nicht systematisch erfasst, bewertet und verbessert. **Methode:** Wir haben eine webbasierte Intranet-Datenbank („Ereignis-Management“) eingerichtet, um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu erfassen, von denen Patienten während oder im Umfeld von Dialysebehandlungen



P236-1

in allen 178 Nierenzentren betroffen sind. Der Zugang zu diesem System erfolgt über einen Intranet-Zugang innerhalb der Organisation. Das Pflege- und ärztliche Personal wird regelmäßig geschult und über dieses System informiert. Die Eingabe von Ereignisdaten, die Patienten gefährdet oder geschädigt haben, ist obligatorisch.

Ergebnisse: 141 Berichte über Blutverluste wurden für insgesamt etwa 3 Millionen Hämodialysebehandlungen identifiziert, die 2021 in 178 Nierenzentren durchgeführt wurden, einschließlich venöser Nadelverluste aufgrund von Komplikationen im extrakorporalen Blutkreislauf, von denen 15 stationär behandelt werden mussten. Die Aufgliederung der Ursachen und Folgen der aufgetretenen Blutverluste ergibt sich aus der Abbildung.

Zusammenfassung: Das Risiko eines großen Blutverlusts muss durch rechtzeitige Erkennung einer extrakorporalen Dekonnektion mittels geeigneter Überwachungsmaßnahmen verringert werden. Patienten in chronischer Dialysebehandlung sollten über ihr individuelles

Risiko und über individuelle Maßnahmen zur Risikobeherrschung aufgeklärt werden. Die Identifizierung patienten- und shuntspezifischer Risikofaktoren ist notwendig. Zu den patientenbezogenen Risikofaktoren gehören kognitive Einschränkungen, Gebrechlichkeit und die Dialyse in speziellen Bereichen (Intensivstation, Isolierbereich, nächtliche Dialyse). Überwachungssysteme (z.B. Druckalgorithmen und Blutsensoren) sollten nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin auf ihren klinischen Nutzen hin untersucht werden.

Dialyse

P237

Ein Vergleich zweier Bioimpedanzspektroskopie-Geräte als Schritt vorwärts auf dem Weg zu täglichen Bioimpedanzmessungen für Dialysepatient:innen

S. Mußnig; S. Krenn¹; P. Wabel²; M. Hecking

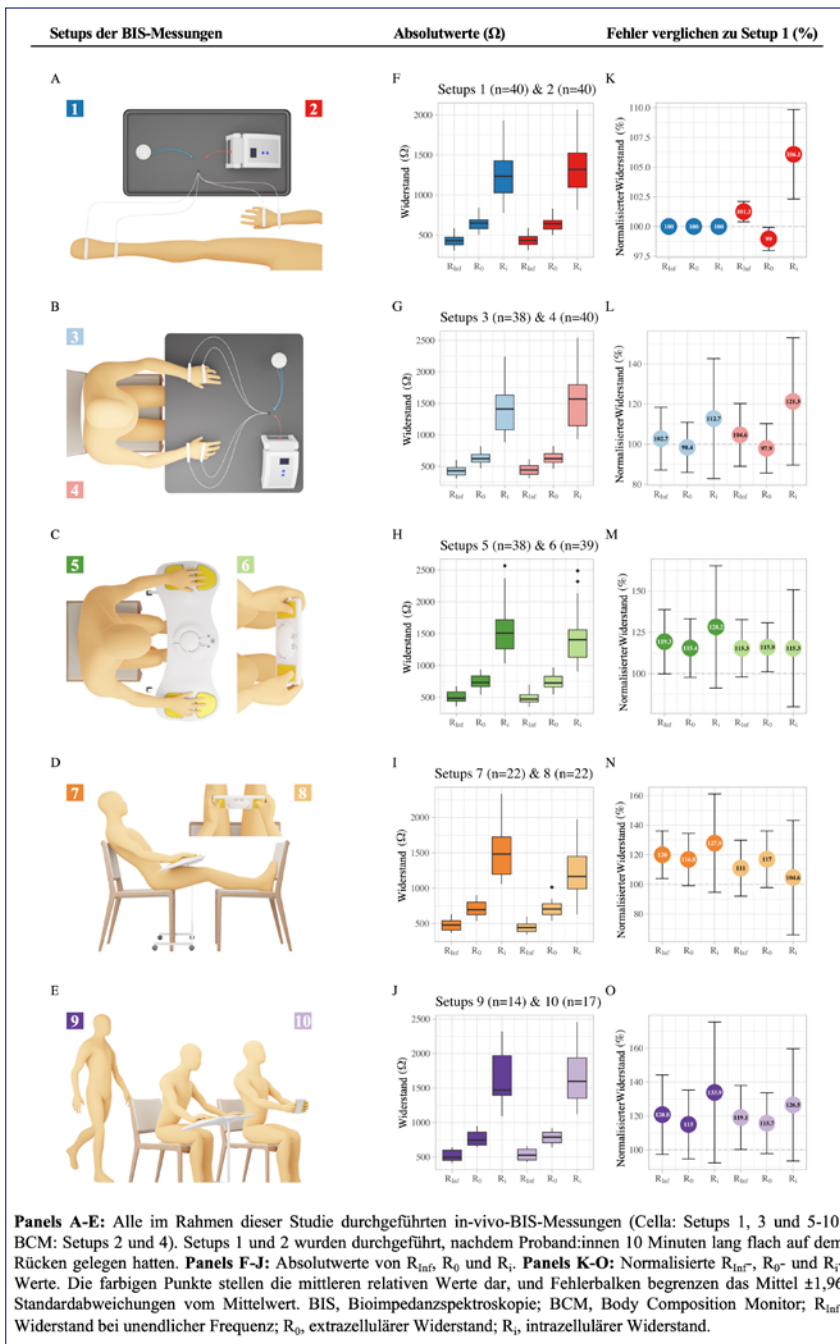
Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien/A; ¹ Medical

Signal Analysis, Center for Health & Bioresources, AIT Austrian Institute of Technology GmbH, Wien/A; ² Fresenius Medical Care GmbH, Bad Homburg

Hintergrund: Bioimpedanzspektroskopie (BIS) ist ein nicht-invasives Verfahren zur Beurteilung des Volumenstatus und der Körperzusammensetzung durch Messung der Spannungsabfälle in Wechselströmen und anschließender Extrapolation des extrazellulären (R_0), intrazellulären (R_i) und des Gesamtkörperwiderstands (R_{inf}). Derzeit verfügbare Geräte verwenden meist Einwegelektroden und erfordern Messungen in Rückenlage. Ziel dieser Studie war es zu testen ob ein neues BIS-Gerät mit wiederverwendbaren Elektroden einem etablierten System in verschiedenen Versuchsanordnungen gleich ist mit dem Ziel, zukünftig tägliche BIS-Messungen für Dialysepatient:innen zu ermöglichen.

Methode: Zwei BIS-Geräte („Cella“ und der „Body Composition Monitor“ [BCM]) wurden sowohl mit vier Widerstandstestboxen (Leiterplatten mit Widerständen und Kondensatoren, die verschiedene Körperzustände simulieren) als auch in 40 gesunden Proband:innen verglichen. Die In-vivo-Vergleiche umfassten Hand-zu-Fuß-(HF)-Referenzmessungen in Rückenlage mit selbstklebenden Einwegelektroden und Hand-zu-Hand-(HH)-Messungen mit selbstklebenden Einwegelektroden und wiederverwendbaren Prototyp-Elektrodensets.

Ergebnisse: Messungen der Testboxen zeigten für beide Geräte hohe Reproduzierbarkeit (Variationskoeffizienten je Gerät < 1%). Die mittleren Unterschiede zwischen Messungen und Testbox-Komponenten



P237-1

waren ähnlich und gering für R_0 (2–3 Ohm), aber nicht für R_i . Verglichen mit der 29-Ohm-Differenz des BCM wich Cella in einer Testbox

um 101 Ohm ab, die mit einem absichtlich niedrigen R_0/R_i -Verhältnis entworfen wurde. In-vivo unterschieden sich die HF-Messungen

mit Einwegelektroden signifikant zwischen beiden Geräten ($p < 0,001$). Prototypen der wiederverwendbaren HH-Elektroden wiesen eine Tendenz zu größeren Widerständen auf als die HF-Messungen (R_0 : 738,36 Ohm vs. 643,09 Ohm; R_i : 1508,18 Ohm vs. 1257,17 Ohm; R_{inf} 500,03 vs. 423,81 Ohm), und die HH/HF-Ratio variierte zwischen 1,0–1,4 (R_0 und R_{inf}) und 0,9–1,6 (R_i). **Zusammenfassung:** Während das Cella BIS-Gerät Ergebnisse mit vergleichbarer Konsistenz wie der BCM in vivo lieferte, maß letzterer unter Testboxbedingungen genauer. Die Genauigkeit der in-vivo-Messungen konnte ohne entsprechende Referenzmessmethode nicht bestimmt werden. Um wiederverwendbare HH-Elektroden letztlich zu etablieren, wird es aufgrund der großen Schwankungen der HH/HF-Ratio zwischen den Patient:innen eine Kalibrierung mit den HF-Messungen per Patient erfordern. Wir empfehlen weitere longitudinale Analysen der HH/HF-Ratio, um langfristige Schwankungen einzelner Patient:innen zu untersuchen.

Dialyse

P238 Positive Veränderung des Albumin-Redoxzustands nach einer Hämodialysebehandlung

K. Boss; M. Paar¹; K. Waterstradt²; K. Schnurr²; P.-C. Ickerott; U. Wieneke³; R. M. Spitthöver; K. Öttl¹; A. Kribben Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum, Universität Duisburg-Essen, Essen; ¹Institut für Physiologische Chemie, Zentrum für Physiologische Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz/A; ²Medinnovation GmbH, Berlin; ³Dialyse und Lipidzentrum Nordrhein, Essen

Hintergrund: Hämodialysepatienten weisen eine erhöhte Morbidität und Mortalität auf, die vor allem auf ein erhöhtes Inflammationsniveau aufgrund des urämischen Milieus zurückzuführen ist. Ein wesentlicher Bestandteil dieses erhöhten Inflammationsniveaus ist der Grad des oxidativen Stresses, der durch den Albumin-Redox-Status (ARS) gemessen werden kann. Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, wie der ARS durch eine Hämodialysebehandlung beeinflusst wird und welchen Einfluss verschiedene Dialysatoreigenschaften darauf haben.

Methode: Der ARS wurde bei 58 Patienten (59 % männlich, medianes Alter 68 Jahre, mediane Zeit seit Hämodialysebeginn 32 Monate) vor und nach einer Hämodialysebehandlung durch Fraktionierung in reduziertes humanes Mercaptalbumin (HMA), reversibel oxidiertes humanes Non-Mercaptalbumin 1 (HNA-1) und irreversibel oxidiertes humanes Non-Mercaptalbumin 2 (HNA-2) mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie bestimmt. Bei Gesunden zirkuliert Albumin im Blut in folgenden Anteilen: HMA 70–80 %, HNA-1 20–30 % und HNA-2 2–5 %.

Ergebnisse: Vor der Hämodialyse war der HMA-Anteil (Median 55,9 %, IQR 50,1–61,2 %) deutlich niedriger als bei Gesunden. Entsprechend lagen die oxidierten Albuminfraktionen über dem Niveau Gesunder (Median HNA-1 38,5 %, IQR 33,3–43,2 %; Median HNA-2 5,8 %, IQR 5,1–6,7 %). Nach der Behandlung kam es zu einem signifikanten Anstieg von HMA und einem Rückgang von HNA-1 und HNA-2 ($p < 0,01$). Diese Effekte waren bei Patienten, die mit High-Flux-Dialysatoren behandelt wurden,

im Vergleich zu Low-Flux-Dialysatoren stärker ausgeprägt ($p < 0,01$). Es gab tendenzielle Unterschiede in der ARS-Veränderung in Bezug auf das Dialysatormaterial, jedoch keine Unterschiede in der ARS-Veränderung in Bezug auf das Sterilisationsverfahren des Dialysators.

Zusammenfassung: Die Studie bestätigt, dass der Albumin-Redoxstatus durch eine Hämodialyse positiv verändert werden kann und zeigt zum ersten Mal, dass dieser Effekt auch mit den Eigenschaften des Dialysators in Zusammenhang steht.

Dialyse

P239 Bindungs- und Detoxifikationseffizienz des Albumins nehmen nach einer Hämodialysebehandlung ab

K. Boss; K. Waterstradt¹; K. Schnurr¹; M. Paar²; S. Stolpe³; P.-C. Ickerott; U. Wieneke⁴; R. M. Spitthöver; K. Öttl²; A. Kribben

Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum, Universität Duisburg-Essen, Essen; ¹Medinnovation GmbH, Berlin;

²Institut für Physiologische Chemie, Zentrum für Physiologische Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz/A;

³Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen; ⁴Dialyse und Lipidzentrum Nordrhein, Essen

Hintergrund: Albumin stellt eine potenzielle Zielstruktur sowohl für medikamentöse als auch für physikalisch-chemische Therapieansätze dar, um urämische Toxine effizienter zu eliminieren und so potenziell die Mortalität von Hämodialysepatienten zu verringern. Über die funktionellen Eigenschaften

des Albumins bei diesen Patienten und ihre Veränderung durch eine Hämodialysebehandlung ist jedoch nur wenig bekannt.

Methode: Die Bindungs- und Detoxifikationseffizienz des Albumins wurde bei 58 Patienten (59 % männlich, medianes Alter 68 Jahre, mediane Zeit seit Hämodialysebeginn 32 Monate) mittels Elektronenspinresonanz mit einem Fettsäure-basierten Liganden bestimmt. Die Bindungseffizienz (BE) spiegelt die Affinität und Menge der gebundenen Fettsäuren bei einer bestimmten Ethanolkonzentration wider. Die Detoxifikationseffizienz (DTE) spiegelt die molekulare Flexibilität der Albuminmoleküle wider; also die Fähigkeit, die Konformation in Abhängigkeit von der Ethanolkonzentration zu ändern. Der prozentuale Anteil von BE und DTE wird im Verhältnis zu Gesunden (jeweils 100 %) dargestellt.

Ergebnisse: Vor der Hämodialysebehandlung lagen die Albuminbindungs- und Detoxifikationseffizienz deutlich unter der Gesunder (mediane BE 52 % (IQR 45–59 %); mediane DTE 38 % (IQR 32–49 %)). Nach der Hämodialysebehandlung sanken BE und DTE im Median signifikant (BE 28 % (IQR 20–41 %); DTE 11 % (IQR 7–27 %; $p < 0,001$)). Der Rückgang von BE und DTE nach der Hämodialyse war nicht von Alter, Geschlecht oder Behandlungsmodalitäten abhängig, sondern deutlich von der Plasmakonzentration an freien Fettsäuren.

Zusammenfassung: Die Albuminbindungs- und Detoxifikationseffizienz bei Hämodialysepatienten lag deutlich unter der Gesunder und nahm nach der Dialysebehandlung ab. Diese Erkenntnisse könnten bei der Entwicklung neuer

therapeutischer Ansätze für Hämodialysepatienten hilfreich sein.

Dialyse

P240

Veränderungen hämodynamischer Kenngrößen während einer Behandlungswoche bei Patienten unter chronisch intermittierender Hämodialyse

D. König; B. N. Bohnert; A. Fliedner¹; F. Artunc

Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum, Medizinische Klinik IV, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen; ¹PHV-Dialysezentrum, Reutlingen

Hintergrund: Mittels Ultraschall-Dilatation können hämodynamische Kenngrößen wie beispielsweise der Shuntfluss oder das Herzzeitvolumen während einer Hämodialyse (HD) nicht-invasiv und wiederholt gemessen werden. Über die Änderungen dieser Kenngrößen innerhalb einer Behandlungswoche mit langem und kurzem Dialyseintervall liegen keine Daten vor.

Methode: In einer prospektiven Kohortenstudie wurden bei n = 44 prävalenten HD-Patienten verschiedene hämodynamische Kenngrößen während einer 4-stündigen HD mittels des HD03-Monitors (Transonic) bestimmt. Die Messungen erfolgten am ersten HD-Tag der Woche stündlich, am zweiten und dritten Tag jeweils am Anfang und am Ende der HD. Erfasst wurden der Shuntfluss (AF), der Herzindex (CI), der zentrale Blutvolumenindex (CBVI), die kardiale Gesamtauswurfraction (TEF) und der gesamtenddiastolische Volumenindex (TEDVI).

Ergebnisse: Der mediane AF betrug am Anfang der ersten HD der Woche 1,1 l/min (IQR 0,8–1,7) und veränderte sich während der HD nicht. Die Werte waren an den folgenden HD-Tagen unverändert. Der mediane CI betrug am Anfang der ersten HD 3,2 l/min/m² Körperoberfläche (2,7–3,9) und fiel während der HD kontinuierlich auf 85 % des Ausgangswerts ab (p < 0,001). Der CI erholte sich bis zur zweiten HD auf das Ausgangsniveau und fiel am Ende der zweiten HD im Mittel wieder auf 83 % des Ausgangswerts ab (p < 0,001). Das gleiche Muster fand sich bei der dritten HD. Die mediane TEF betrug am Anfang der ersten HD der Woche 53 % (46–64) und blieb innerhalb aller HD-Behandlungen konstant. Die Kenngrößen der zentralen Überwässerung CBVI und TEDVI betrugen am Anfang der ersten HD im Median 19 (16–25) bzw. 10 (8–12) ml/kg Körpergewicht und wurden während der ersten HD signifikant um 13 % bzw. 9 % am Ende der HD gesenkt. Es zeigte sich ein ähnlicher Verlauf wie beim CI mit Wiederanstieg zum Beginn und Reduktion zum Ende der zweiten und dritten HD. Der TEDVI und tendenziell der CBVI waren vor Beginn der dritten HD signifikant niedriger als vor der ersten HD. Systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Herzfrequenz zeigten einen dem CI parallelen Verlauf. **Zusammenfassung:** Die HD-Behandlung bewirkt eine Kreislaufdepression, die sich innerhalb der Behandlungswoche regelmäßig und reversibel wiederholt. Die zentrale Überwässerung ist nach dem langen Intervall am höchsten und geht im Verlauf der Woche zurück.

Dialyse

P241

Reduzierung des Dialysatflusses im Rahmen der chronischen Hämodialyse: Erfahrungen aus einem ambulanten Zentrum nach 1 Jahr

D. Marinac; K. Boss¹; A. Kribben¹; W. Kleophas²; S. Becker

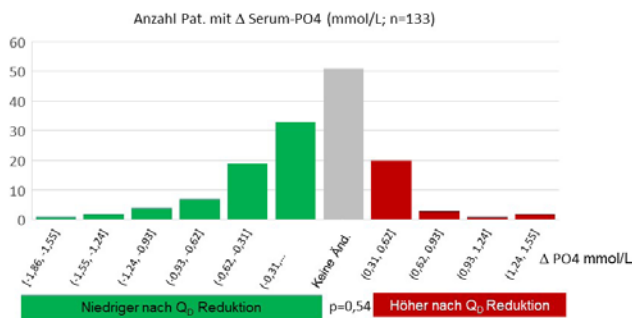
MVZ DaVita Duisburg, Duisburg;

¹Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum, Universität Duisburg-Essen, Essen; ²DaVita Deutschland AG, Hamburg

Hintergrund: Die Hämodialyse ist ein erheblich energie- und wasserbrauchender therapeutischer Ansatz, auf den die betroffenen Patienten meist über Jahre angewiesen sind. Erste Arbeiten konnten zeigen, dass der Dialysatfluss (DF) von 500 auf 400 ml/min. reduziert werden kann ohne Einfluss auf die Dialysequalität bei Patienten mit einem Gewicht von < 70 kg. Die vorliegende retrospektive Beobachtungsstudie untersucht eine weitere Reduzierung des (DF) im Hinblick auf Dialysequalität und Ressourceneinsparung.

Methode: Insgesamt wurden 272 Patienten (162 Männer, mittleres Alter 68 Jahre) untersucht im Rahmen des chronischen Hämodialyseprogramms (Dialysemaschine Dialog plus, BBraun). Bis 05.2022 wurde in der Regel mit einem DF von 500 ml/min therapiert, bei nächtlichen Dialysen über mehr als 6 h mit einem reduzierten Dialysatfluss von 300 ml/min. In 125 Fällen wurde der DF reduziert von 500 auf 350 ml/min. Darüber hinaus keine Änderung des üblichen Dialyseregimes. Qualitätsparameter wurden in 05.2022 (t1) und 05.2023 (t2) erhoben.

Änderung der Serumphosphatwerte nach Umstellung des Dialysatflusses auf 350mL/min in einem Zentrum mit 155 Patienten



P242-1

Ergebnisse: Nach einem Jahr unterschieden sich die beiden Kohorten (t_1 ; t_2) deutlich, sowie signifikant im Hinblick auf den mittleren DF (493 ml/min SD 36; 384 ml/min SD 67; $p < 0,005$). Ferner wurde ein leichter Anstieg des Blutflusses detektiert (311 ml/min SD 36; 319 ml/min SD 36). Nicht dagegen unterschieden sich das mittlere KT/V (1,58; 1,55), Dialyседauer (4:26 h; 4:25 h), mittleres Sollgewicht (79,99 kg; 78,17 kg), Katheteranteil (19%; 17%), mittlere Ultrafiltration (2328 ml/HD; 2433 ml/HD). Durch die Reduktion des Dialysatflusses wurden bei durchschnittlich 200 betreuten Patienten und 3 Behandlungen pro Woche schätzungsweise 915 m³ Wasser und 21246 kWh Strom eingespart über 1 Jahr.

Zusammenfassung: Diese ersten Erfahrungen zeigen, dass es zu keiner Verschlechterung des mittleren KT/Vs kommt bei teilweiser Reduzierung des DF auf 350 ml/min in einem Kollektiv chronischer Dialysepatienten. Weitere systematische Untersuchungen zu den Effekten eines solchen Vorgehens sollten folgen.

Dialyse

P242 Medizinische, ökologische und ökonomische Auswirkungen der Dialysatflussreduktion bei einem großen Dialyseversorger

G. von Gersdorff; M. Wagner; M. Schaller; N. Hommerding¹; J. Beige²
Qualität in der Nephrologie (Q_iN), Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation, Universität zu Köln, Neu-Isenburg; ¹Leiter Energiemanagement und MP Vernetzung, KfH Energiemanagement, KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e. V., Köln; ²KfH Nierenzentrum Leipzig, Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation, Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg, Leipzig

Hintergrund: Eine Hämodialysebehandlung (HD) erfordert die Bereitstellung von mindestens 250 L Rohwasser und Erwärmung von bisher ca. 135 L Dialyse-Reinwasser auf Körpertemperatur. Der Verbrauch von elektrischer Energie für die Dialysaterwärmung macht etwa 25 % des Carbon Foot

Print (CFP) von HD aus. Das Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation (KfH) hat sich das Ziel gestellt, den CFP seiner Behandlungen nach dem IPCC-Pfad um 50 % bis 2030 zu reduzieren.

Methode: Um die ökologischen Aufwände der Trinkwasserbereitstellung und -aufbereitung zu reduzieren, erfolgte im Sommer 2022 der Aufruf zur reduzierten Standardeinstellung des Dialysatflusses (Q_D) auf 350–400 ml/min (bisher 500 ml/min) oder der Anwendung eines entsprechenden Auto-flow Faktors. Patienten mit medizinisch identifiziertem höherem Q_D -Bedarf sollen eine höhere individuelle Verschreibung erhalten. Es erfolgten Analysen von prädialytischen Harnstoff- und Phosphatwerten und des Kt/V. Es wurde der monatliche Strom- und Wasserverbrauch mittels Daten aus dem zentralen Energie-Monitoring verglichen.

Ergebnisse: Bei 12.382 Patienten (1.281.927 Dialysen) war Q_D bei 71,2 % der in diesen Zentren behandelten Patienten dokumentiert, bei 1430 davon war eine Reduktion von Q_D vorgenommen worden. Die Phosphatwerte sanken dabei im Mittel um 0,05 mmol/l ($p < 0,001$), die Harnstoffwerte um 0,5 mmol/l ($p < 0,001$), Beispiel eines Einzelzentrums s. Abbildung. Bei 200 Patienten war vor und nach der Umstellung das Kt/V bestimmt worden. Bei diesen ergab sich eine Verminderung von 1,42 auf 1,37. Von 17 der Zentren, die den Standard- Q_D verändert hatten, lagen bei 13 Daten für den Stromverbrauch und bei 11 Daten für den Wasserverbrauch vor. Im Mittel reduzierte sich der Wasserverbrauch dieser Zentren um 27 % und der

Stromverbrauch um 11 %. Hochgerechnet für 17 Zentren mit Q_D-Reduktion kam es zu einer Einsparung von ca. 337.000 l/Monat bei Wasser und ca. 11.000 kWh beim Strom. Dies entspricht einer CFP-Reduktion von ca. 50 t insgesamt oder von etwa 8 % bei Patienten in teilnehmenden Zentren.

Zusammenfassung: Es finden sich keine Anhaltspunkte für medizinische Risiken durch Dialysatflussreduktion nach individueller medizinischer Abwägung. Die Unmöglichkeit der Beurteilung von „harten Endpunkten“ ergibt sich aus der Unkenntnis der Endpunkte, nicht aber aus den hier getroffenen Maßnahmen. Deshalb möchten wir motivieren, diese sinnvolle Voreinstellung einer reduzierten Dialysatflussvoreinstellung vorzunehmen.

Dialyse

P243

Kardiale Belastung nach Anlage Dialyseshuntis? – Daten zu NT-proBNP vor und nach Shuntanlage

T. M. Meyer; C. Seel; R. Paarmann¹; Y. Cain; J. T. Kielstein

Nephrologie | Rheumatologie | Blutreinigungungsverfahren, Medizinische Klinik V, Städtisches Klinikum Braunschweig, Braunschweig; ¹Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Städtisches Klinikum Braunschweig, Braunschweig

Hintergrund: Dialyseshuntis sind im Vergleich zu Dialysekathetern mit geringeren Komplikationen bei der chronischen Nutzung als Gefäßzugang für die Hämodialyse assoziiert. Durch das zusätzliche Shuntvolumen (SV) können aber auch nach Anlage von Dialyseshuntis negative Effekte wie eine kardiale Mehrbelastung auftreten.

Mit NT-proBNP steht ein gut validierter Laborparameter der Herzinsuffizienz mit hoher diagnostischer Sensitivität zur Verfügung, dessen Anstieg bzw. Abfall auch mit Be- oder Entlastung des linken Ventrikels korreliert. Ziel der Untersuchung war es daher die postulierte „Kardiotoxizität“ durch die Anlage des Dialyseshunts durch eine NT-proBNP-Bestimmung vor und nach Shuntanlage zu evaluieren.

Methode: In einer prospektiv, monozentrisch durchgeführten Kohorten-Studie wurden im Zeitraum von 5 Monaten im Jahr 2022 alle Patienten untersucht, die uns zur Anlage eines Dialyseshunts vorgestellt wurden. Präoperativ erfolgte ein ausführliches Gefäßmapping. Die prä-OP bestimmten Parameter und eine duplexsonographisch bestimmte SV-Messung wurden direkt postoperativ (d1) und in einer Nachuntersuchung (d30–90) erhoben. Gleichzeitig erfolgte die Bestimmung von NT-proBNP am präoperativen Tag und in einer Follow-up-Untersuchung (d30–90).

Ergebnisse: Insgesamt wurde bei 50 Pat. ein Dialyseshunt angelegt. Bei 2 Pat. zeigte sich in der Frühphase postoperativ ein Shuntverschluss. Bei 40 Pat. lagen die NT-proBNP-Werte zum Tag 1 und zum Follow-up zur Verfügung. Nur 3 von 40 Pat. hatten vor Shuntanlage ein NT-proBNP im Normbereich. Das mediane [IQR] präoperative NT-proBNP betrug 3248 [1204–10479] pg/ml und unterschied sich nicht signifikant vom postoperativen NT-proBNP von 3025 [1064–9608] pg/ml (Abb. 1).

Zusammenfassung: Bei einem großen Anteil der untersuchten CKD-Patienten liegt bereits vor

Shuntanlage eine Herzinsuffizienz vor, die sich im Follow-up – gemessen am NT-proBNP – nicht signifikant verschlechtert hat. Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu anderen Studien, die eine signifikante NT-proBNP-Änderung nach Shuntanlage bzw. Shuntverschluss zeigen konnten. In diesen Untersuchungen war jedoch der Anteil der Oberarmshunts signifikant höher. In unserer Studie wurde bei 88 % der Patienten der Shunt am Unterarm angelegt, was durch ein geringeres Shuntvolumen ggf. zu einer geringeren kardialen Belastung führt. Sollten diese Befunde auch in Langzeitstudien und einer begleitenden Echokardiographie-Diagnostik erhärtet werden, gäbe es ein weiteres Argument, die AV-Anastomose soweit wie möglich distal anzulegen und unterstreicht die Vorteile eines Unterarmshunts.

Dialyse

P244

Einfluss einer intradialytischen Bettfahrradergometrie auf die cerebrale Sauerstoffversorgung, Durchblutung und Kognition

L. Hugo; L. Mentz¹; J. Kirsten¹; G. Treff²; L. S. Schulte-Kemna; B. Schröppel; J. M. Steinacker¹; M. Kächele

Innere Medizin I, Sektion Nephrologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Ulm, Ulm; ¹Klinik für Innere Medizin II – Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Universität Ulm, Ulm; ²Research Institute of Molecular Sports Medicine and Rehabilitation, University Institute of Sports Medicine, Prevention and Rehabilitation, Paracelsus Medical University, Salzburg/A

Hintergrund: Patientinnen an der Hämodialyse profitieren von intradialytischem körperlichem Training mit Verbesserung der Ausdauer, Muskelkraft sowie gesundheitsbezogener Lebensqualität. Unklar ist jedoch, ob der erhöhte Sauerstoffbedarf der Muskulatur die cerebrale Sauerstoffversorgung erniedrigt und Training während der Hämodialyse (HD) unerwünschte Effekte auf die cerebrale Funktion hat. Ziel der Studie war es, die cerebrale Oxygenierung, Perfusion und die kognitive Funktion als Surrogat einer cerebralen Minderversorgung während eines intradialytischen Ergometertrainings zu messen.

Methode: Bei 12 chronischen HD Patienten (Alter (42–85) Jahre, 9 männlich) wurde in einem initialen Rampentest (A) die maximale Leistung (Pmax) während Bettergometrie ermittelt. In einer zweiten HD leisteten die Patienten 1 h nach Beginn jeweils 6 min lang 40%, 50% und 60% der Pmax mit paralleler Spiroergometrie (B), Blutvolumenmonitoring (BVM) Messung von Herzzeitvolumen (HZV mit elektrischer Kardiometrie), cerebralen Sauerstoffsättigung (rSO₂) mit Near-Infrared-Spectroscopy und dopplersonographisch des cerebralen Blutflusses (CBF). Als Surrogat für die Sauerstoffversorgung wurden analog zur Berechnung des Sauerstoffangebots (DO₂) die relativen Änderungen von rSO₂, CBF und des Hämatokrits betrachtet. Vor und nach HD erfolgten kognitive Tests (Stroop-, Trail Making- und Mini Addenbrookes Cognitive Examination Test). Die kognitiven Tests wurden vor A, nach B und nach einer weiteren HD ohne Ergometrie durchgeführt (C).

Ergebnisse: Während des Rampentests (A) ließ sich keine objektive Ausbelastung erreichen (RER 0,97; V̇O₂max 17,4 ml/min/kg; Laktat 4,6 mmol/l). Während der Stufenbelastung (B) auf der höchsten Belastungsstufe (nach Borg (1–10) 6,75 ± 2,9) nahm die rSO₂ zu (+6 ± 9 %, p = 0,034), jedoch ohne signifikante Änderung des CBF. Das relative Blutvolumen als Maß des Hämatokrits reduzierte sich während der Ergometrie (-5,8 ± 2,73 %; p = 0,002) und näherte sich kurz nach Belastung dem Ausgangswert an. Trotz eines geringen Abfalls des CBF bei 3 Patienten hatte das Produkt aus rSO₂, CBF und Hämatokrit bei allen Patienten stets eine positive Tendenz, als Surrogat einer stabilen Sauerstoffversorgung. In vergleichenden kognitiven Tests (B vs. C) fanden sich keine signifikanten intraindividuellen Unterschiede in kognitiven Funktionen.

Zusammenfassung: Die Fahrradergometrie während einer Hämodialyse bei 40–60% der maximalen Leistung hatte in dieser Pilotstudie unter den gewählten Bedingungen keinen negativen Einfluss auf die cerebrale Sauerstoffversorgung und Funktion.

Dialyse

P245

„Hospice is for cancer patients“ – a questionnaire-based interview survey on end-of-life contemplation in dialysis patients

M. Rußwurm; A. Rabaev; J. Hoyer; C. S. Haas; C. Volberg¹; P. Russ
Klinik für Innere Medizin, Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Standort Marburg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg;
¹Anästhesie, Standort Marburg

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg

Objective: In dialysis patients, mortality is high. It would be advisable for patients, relatives and care givers to acknowledge that after dialysis initiation for many patients the last phase in life has begun, to hold conversations about that and take concrete steps to ensure that personal values and wishes can be honoured. We sought to investigate the frequency of advance care planning (ACP) directives, contemplation about the end of life (EOL) and embedding of patients' wishes in the interaction with relatives and the treating nephrologists.

Method: A cohort of 350 dialysis patients from 7 German dialysis centres were identified. In a questionnaire-based interview survey, we investigated frequency of ACP directives, EOL wishes and frequency of relatives' or medical professionals' appeal to the patients to discuss those wishes as well as possibly associated demographic, socio-economic and medical factors. The interviews were conducted during dialysis sessions by a single trained investigator.

Results: From 350 identified patients, 270 participated. The main reason for non-participation was denial (70%) followed by language barrier (21%) and cognitive impairment (6%). The participants (36% female) had a median age of 70 years old (IQR 58–80 years) and had spent a median of 3 years on dialysis (IQR 1–7,5 years). Overall, 46% of dialysis patients at least occasionally contemplate about their EOL wishes. Of those patients 85% talked about EOL wishes with their relatives, 19% discussed them with their nephrologists, but another 29% would like

to have such a discussion with their nephrologist. Of the patients contemplating about their EOL wishes, 72 % had ACP documents and only 63 % claimed to know what palliative care is. Interestingly, although older patients more likely had ACP directives ($r^2=0.34$; $p < 0.001$) age *per se* was not associated with being appealed by a nephrologist for EOL wishes ($r^2=-0.03$), yet hospitalization was ($r^2=0,28$; $p < 0.001$).

Conclusion: Our data show that half of dialysis patients contemplate about their end of life at least occasionally, and the majority of those patients engage in discussions about that with their relatives. However, despite patients' interests, the frequency of consultation of nephrologists on palliative care is far less frequent. This study indicates that there might be a substantial but unmet need for palliative care consultation in dialysis patients.

Dialyse

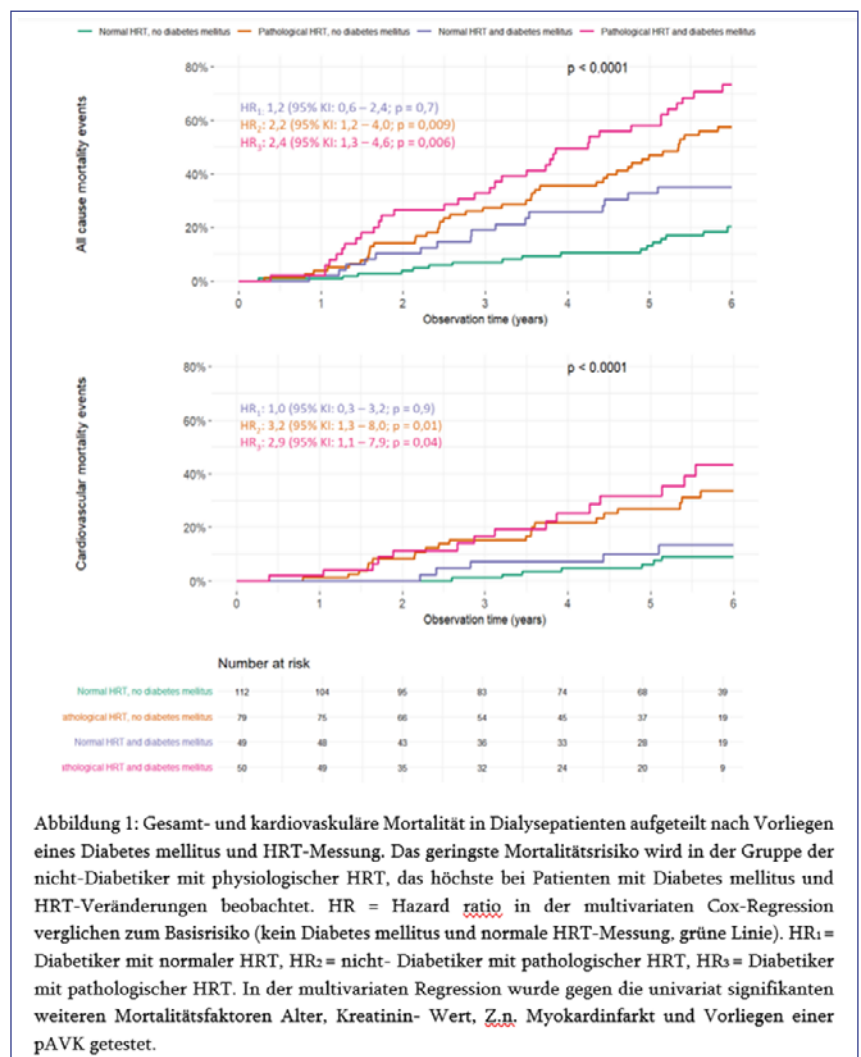
P246 Vorhersage der 6-Jahres Mortalität von Dialysepatienten mittels Heart Rate Turbulence und der Einfluss des Diabetes mellitus

N. Hannane; C. Mayer¹;
J. Matschkal; T. Lehnert²; J. Scherf³;
J.R. Braun⁴; C. Kuchle; L. Renders;
R. Günthner; G. Schmidt⁵; A. Müller⁶;
S. Wassertheurer¹; U. Heemann;
C. Schmaderer; M. C. Braunisch
II. Medizinische Klinik, Nephrologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München; ¹Environment Department, Biomedical Systems Unit, AIT Austrian Institute of Technology GmbH, Wien/A; ²Dialysezentrum München Nord, München; ³KfH-Nierenzentrum, KfH Kuratorium für Dialyse und

Nierentransplantation e. V., München; ⁴Praxen Dr. Braun, Dingolfing; ⁵I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Kardiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München; ⁶Nierenzentrum Weinheim, Weinheim

Hintergrund: Diabetes mellitus und terminale Niereninsuffizienz sind häufige Komorbiditäten, welche eine gegenseitige Erhöhung der

Krankheitslast und Sterblichkeit bewirken. Die Messung der Heart Rate Turbulence (HRT) mittels 24 h-EKG ermöglicht eine Untersuchung des kardiovaskulären autonomen Nervensystems und gilt als Surrogat des Baroreflexes. Wir untersuchten, ob es anhand der HRT möglich ist, eine Langzeitprädiktion der Mortalität von Dialysepatienten zu treffen, insbesondere auch in Assoziation zum Diabetes Mellitus.



P246-1

Methode: Im Rahmen der multi-zentrischen, prospektiven ISAR-Beobachtungsstudie erfolgten HRT-Messungen zu Studienbeginn und wir untersuchten ihre Mortalitätsprädiktion mittels Kaplan-Meier-Analysen und multivariaten Cox-Regressionen. Univariat signifikante Mortalitätsfaktoren (Alter, Kreatinin, hs-CRP, Z. n. Myokardinfarkt, pAVK, diastolischer Blutdruck) wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen.

Ergebnisse: 290 Patienten mit Baseline HRT-Messung, wurden im Median 4,3 und bis zu 6 Jahre nachverfolgt. Von diesen Patienten litten 99 (34 %) zusätzlich an einem Diabetes mellitus, in 85 % der Fälle (n=84) vom Typ II. Diabetiker hatten ein signifikant höheres Alter, BMI und HbA1c, häufigere kardiovaskuläre Erkrankungen sowie ein niedrigeres Kreatinin. Allgemein wurde bei Diabetikern ein 1,8-fach höheres Mortalitätsrisiko (Hazard ratio [HR] 95 % KI: 1,2–2,6; p=0,002) beobachtet, im Falle der kardiovaskulären Mortalität sowie nach multivariater Testung war dieses jedoch nicht signifikant. Eine pathologische HRT ging in unserer Gesamtkohorte auch nach multivariater Testung mit einer 2,1-fachen (95 % KI: 1,4–3,2; p<0,001) Gesamt- und einer 3,1-fachen (95 % KI: 1,5–6,2; p=0,001) kardiovaskulären Mortalität nach 6 Jahren einher. Das Zusammentreffen einer pathologischen HRT und eines Diabetes mellitus, stellte die stärkste Risikokonstellation dar (Abb. 1) und erhöhte, im Vergleich zu Diabetikern mit normaler HRT-Messung, auch nach multivariater Testung, das Gesamtmortalitätsrisiko um das 2,1-fache (95 % KI: 1,2–3,9; p=0,01) und das kardiovaskuläre

Mortalitätsrisiko um das 3,0-fache (95 % KI: 1,1–8,5; p=0,03).

Zusammenfassung: Die HRT-Messung zeigte eine signifikante Vorhersage des Langzeit-Mortalitätsrisikos in Dialysepatienten und ist hierbei ein unabhängiger Mortalitätsfaktor. Der zunächst unspezifische Risikofaktor des Diabetes mellitus, zeigte unter Hinzunahme der HRT eine deutlich stärkere Risikoprädiktion in diesem Hochrisikokollektiv. Dadurch ist es möglich besonders gefährdete Patienten früh zu erkennen, zu behandeln und Prävention zu betreiben.

Dialyse

P247

Untersuchung der Gefäßsteifigkeit vor und nach Anlage eines Dialyseshunts

C. Seel; S. Haase; Y. Cain; J. T. Kielstein; T. M. Meyer
Nephrologie | Rheumatologie | Blutreinigerungsverfahren, Medizinische Klinik V, Städtisches Klinikum Braunschweig, Braunschweig

Hintergrund: Haupttodesursache der CKD-Patient:innen sind kardiovaskuläre Ereignisse. Zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos hat sich die Messung der Gefäßsteifigkeit durch die nicht-invasive Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit (PWG) etabliert. Für die Bestimmung der PWG stehen uns verschiedene Messmethoden zur Verfügung. Für die suffiziente Maturierung eines Dialyseshunts sind neben geeigneten Venen auch Eigenschaften der shuntspaisenden Arterien essentiell, die nach erfolgreicher Shuntanlage zu einer arteriellen Gefäßdilatation führen, um somit die zwingend

notwendige Blutfluss-Steigerung erbringen zu können.

Methode: In einer prospektiv, monozentrisch durchgeführten Kohorten-Studie wurden im Zeitraum August bis Dezember 2022 (5 Monate) alle Patient:innen untersucht, die uns zur Anlage eines Dialyseshunts vorgestellt wurden. Präoperativ erfolgte ein ausführliches Gefäßmapping klinisch und duplexsonographisch sowie durch eine non-invasive angiologische Funktionsdiagnostik einschließlich Messung der PWG durch ein Handgelenkgerät (SOMNOtouch™, SOMNOmedics GmbH) und Standard-Meßgerät (AngE™, SOT Medical). Die präoperativ bestimmten Parameter wurden in einem Follow-up (d 30–90, Median d 43) erneut erhoben.

Ergebnisse: Insgesamt konnten bei 34 Patienten alle Parameter analysiert werden. Weder der mittlere arterielle Blutdruck, noch die Herzfrequenz oder der Pulsdruck änderten sich im Follow-up signifikant. Während die zentrale und periphere Pulswellengeschwindigkeit mittels dem Standardverfahren nicht signifikant durch die Shuntanlage beeinflusst wurden, ergab die Messung mit dem Handgelenkgerät einen signifikanten Anstieg (p=0,036) der Gefäßsteifigkeit (bestimmt am kontralateralen Nicht-Shuntarm).

Zusammenfassung: Überraschenderweise änderten sich weder der mittlere arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz oder der Pulsdruck signifikant in einem Follow-up 6 Wochen nach erfolgreicher Shuntanlage. Negative Effekte durch den Dialyseshunt wie beispielsweise eine kardiale Belastung sind insbesondere bei Oberarmshunts beschrieben. Zu einem überwiegenden

Anteil erfolgte die Shuntanlage in unserer Studie am Unterarm, was wahrscheinlich durch ein geringeres Shuntvolumen zu den beschriebenen verminderten systemischen Effekten geführt hat.

Dialyse

P248

Modifizierbare Risikofaktoren nach Beginn einer Dialysetherapie

M. Wagner; M. Schaller¹; H. Cramer²; G. von Gersdorff³

Qualität in der Nephrologie (QiN), Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation, Universität zu Köln, Neu-Isenburg; ¹Klinik IV für Innere Medizin, Nephrologie und Allgemeine Innere Medizin, Universitätsklinikum, Universität zu Köln, Köln; ²KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e. V., Neu-Isenburg; ³Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin, Klinik II für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Köln

Hintergrund: Patienten, die eine dauerhafte Dialysetherapie beginnen, haben ein erhöhtes Risiko, früh zu versterben. Die Identifizierung von modifizierbaren Risikofaktoren kann dabei helfen, um dafür therapeutische Ansätze zu formulieren.

Methode: Etwa 90 % der Patienten, die in KfH-Nierenzentren behandelt werden, stimmen der Aufnahme ihrer Daten in das QiN-Qualitätsregister zu. Patientencharakteristika wurden im Rahmen der gesetzlichen Qualitätssicherung erhoben. Dialysestart und Todesdatum entstammten der elektronischen Dokumentation im Zentrum. Bei inzidenten Patienten 2008–2017 wurde der AROii-score (Floege

et al. 2015) zur Abschätzung des Basis-Mortalitätsrisikos errechnet, sowie die beobachtete Risiko-adjustierte Mortalität ermittelt. Der *geriatric nutritional risk index* (GNRI) diente zur Abschätzung des Ernährungsstatus.

Ergebnisse: Von 20.369 inzidenten Patienten verstarben 1.165 innerhalb der ersten sechs Monate. Das Basis-Mortalitätsrisiko dieser Patienten war erhöht im Vergleich zur restlichen Population (medianer AROii-score 11 (8;14) vs. 8 (4;11), $p < 0,001$). 30,1 % der Patienten (vs. 11,6 % in der Restpopulation) hatten einen GNRI < 90 , als Grenzwert für ein erhöhtes Risiko für Malnutrition.

Zusammenfassung: Ein schlechter Ernährungszustand bei Beginn der Dialysetherapie ist ein möglicherweise modifizierbarer Risikofaktor für frühes Versterben nach Einleitung einer Dialysetherapie.

Dialyse

P249

Etablierung einer nephrologisch-interventionellen Peritonealdialysekatheter-Implantation:

Daten der ersten 2.5 Jahre

M. Engesser; J. Münch¹; J. Feisthammel²; K. Lübke²; J. Halbritter¹; M. Roeder³; S. Hofbaur³; J. de Fallois
Sektion Nephrologie, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig
¹Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ²Gastroenterologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig
³Sektion Nephrologie, Medizinische Klinik I, Klinikum Landsbut gGmbH, Landsbut

Hintergrund: Die Peritonealdialyse (PD) stellt in Bezug auf Mortalität, Morbidität und ökonomische Belastung eine gleichwertige Alternative zur Hämodialyse dar. PD-Verfahren ermöglichen ein großes Maß an Alltagsflexibilität und häufig eine Dialyse zu Hause. In Deutschland beträgt der PD-Anteil nur ca. 6–9 % aller Dialysepatienten. Gründe sind unter anderem unzureichende Berührungspunkte mit PD in der nephrologischen Weiterbildung und unzureichende Infrastruktur zur kurzfristigen PD Katheterimplantation für den Beginn einer PD. Aus diesem Grund wurde an unserem Zentrum 12/2020 die interventionelle PD-Katheterimplantation mittels Mini-Laparoskopie (LapPD) etabliert, welche eine Anlage durch die Nephrologie selbst ermöglicht. Diese kann je nach Patientenkollektiv auch mittels Leitungsanästhesie (TAP-Block) durchgeführt werden, wodurch eine Intubationsnarkose vermieden werden kann.

Methode: Retrospektive Analyse klinischer Daten der LapPD hinsichtlich Durchführbarkeit, Katheterfunktion, Komplikationen sowie Auswirkungen auf die Anzahl der PD-Patienten an unserem Zentrum.

Ergebnisse: Zwischen 12/2020 und 05/2023 wurden 14 PD-Katheter primär implantiert. Die Funktionsfähigkeit nach 30 bzw. 90 Tagen betrug 93 % (13/14) und 86 % (12/14). Das mediane Alter bei Implantation lag bei 54 [IQR 40–64] Jahren mit einer Geschlechterverteilung von 79 % männlichen und 21 % weiblichen Patienten. Bei 4/14 Patienten war im Verlauf ein Verfahrenswechsel notwendig. Gründe waren mechanische Komplikation (subkutaner

Knick des PD-Katheters), Aszites-Leckage bei kardialer Dekompensation, Spätinfektion sowie ein Ultrafiltrationsversagen. Schwerwiegenden Komplikationen waren nicht zu verzeichnen. Die Kohorte umfasste auch Patienten mit Revisions-Anlagen sowie Zystenieren (ADPKD). Die mediane stationäre Krankenhausverweildauer bei Implantation betrug 5 [IQR 4,25–6] Tage. Insgesamt wurde der Anteil an PD-Patienten in unserem Zentrum von 8,6 % (8/103) auf 13,4 % (14/110) gesteigert.

Zusammenfassung: Die Implantation von PD-Kathetern durch die eigene nephrologische Abteilung senkt die Barriere der Anlage und ermöglicht eine besser abgestimmte Planung des Dialysebeginns. Durch die Technik der Mini-Laparoskopie besteht die Möglichkeit der Anlage ohne Vollnarkose, wovon Patienten mit erhöhtem operativem Risiko profitieren. Das Patientenspektrum schließt Patienten mit Zustand nach Nierentransplantation, Herzinsuffizienz und sowie auch ADPKD ein. In den vergangenen 2,5 Jahren konnten wir ein sicheres und breit anwendbares Verfahren etablieren, welches zu einer deutlichen Steigerung des PD-Anteils in unserem Zentrum führte.

Digitale Nephrologie

P250

Predicting graft kidney survival with machine learning

F. Westphal; U. Jehn; S. Reuter;

H. Pavenstädt

Allg. Innere Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster

Objective: Many healthcare professionals are involved in improving the survival time of transplanted kidneys. The initial step towards enhancing survival time is to identify vulnerable patient groups. Innovative machine learning techniques offer promising solutions to this issue by analyzing extensive datasets and identifying patterns that can predict outcomes.

Method: Our cohort consists of data gathered from 668 patients who received a kidney transplant at our transplant centre. The independent variables consist of 26 donor and recipient parameters. All patients were divided into halves with either the longer or shorter Tx survival (\leq or $>$ 6.16 years). Principal component analysis and t-distributed stochastic neighbour embedding were used for dimension reduction. For developing prediction models, the data were randomly split into 80 % for training and 20 % for testing. Mutual information, random forest, and logistic regression classifiers were used for the prediction models. Training was performed multiple times with different hyperparameters and regularization parameters to further improve the prediction accuracy.

Results: The dimension reduction algorithms (PCA and t-SNE) did not identify clear clusters in the data. The random forest classifier model achieved the highest prediction accuracy of 0.74 on the test data, although the considerably higher accuracy on the training data indicated potential overfitting. The logistic regression classifier models achieved accuracies of around 0.7 on the testing data. However, feature selection using mutual information

yielded a lower accuracy of only 0.65 on the training data.

Conclusion: The performed dimension reduction algorithms failed to identify any clusters in the data. This suggests that either no clusters exist, there are other important parameters not analyzed, or the clusters are too complex to be observed in the reduced feature space. Nevertheless, the different classification models achieved prediction accuracies ranging from 0.7 to 0.8 on unseen test data. This indicates the presence of underlying patterns and relationships within the data that enable the models to distinguish between different classes or categories. Although these patterns remain unknown, it is possible to use the above-mentioned techniques to make reasonable predictions regarding future graft function.

Dialyse

P251

HARD-Studie – „Harnstoff-Reduktion und Dysäquilibrium-Studie“

A. Tauber; S. Patyna; O. Jung¹;

T. Speer²; C. Betz

Medizinische Klinik III, Nephrologie, Universitätsklinikum, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt a. M.;

¹ Nephrologie, Varisano Klinikum

Frankfurt Höchst, Frankfurt a. M.;

² Medizinische Klinik 4, Universitätsklinikum, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt a. M.

Hintergrund: Die HARD-Studie untersucht die Effizienz zweier Berechnungsmethoden zur Abschätzung der Dialyседosis bei An-Dialysen anhand der Harnstoffreduktionsrate. Zusätzlich wird die

Prävalenz des Dialyse Dysäquilibrium-Syndroms (DDS) als relevante Komplikation evaluiert.

Methode: Die HARD-Studie ist eine multizentrische, randomisiert-kontrollierte Äquivalenzstudie. Die Randomisierung erfolgt in zwei Studienarme mit unterschiedlichen Berechnungsverfahren der individuellen Dialysedosis: Studienarm A: „Urea Kinetic Modelling“ als Kontrollgruppe; Studienarm B: „Simple Approach“ als praktikable Berechnungsmethode und Interventionsgruppe. Der Studienarm B kalkuliert als Interventionsgruppe die Dialysedosis mittels des Körpergewichts und der initialen Harnstoffkonzentration. Im Vergleich dazu orientiert sich der Studienarm A als Kontrollgruppe an Formel Kt/V (K = Harnstoff-Clearance, t = Behandlungsdauer, V = Verteilungsvolumen) und erfordert hierfür eine Bioimpedanzmessung zur Bestimmung des Verteilungsvolumens. Alle Patienten durchlaufen drei An-Dialysen mit der je nach Studienarm kalkulierten Dialyse-Dosis. Als primären Endpunkt berechnen wir die Harnstoff-Reduktionsrate (Urea-Reduction-Rate, URR). Der sekundäre Endpunkt ermittelt mit Hilfe eines Fragebogens die Prävalenz des DDS.

Ergebnisse: Eine Interimsauswertung der erhobenen Daten erfolgte mit $n = 50$ Patienten (männlich: $n = 31$ (62 %)), von denen 26 (52 %) Patienten in den Studienarm A und 24 (48 %) Patienten in den Studienarm B randomisiert wurden. Die statistische Auswertung zeigt eine relevante Harnstoffreduktion im Rahmen der An-Dialyse in beiden Studienarmen. Die hier evaluierte neue Berechnungsmethode

„Simple Approach“ ist eine einfache und praktikable Methode zur Berechnung der Dialyse-Dosis und der genaueren Methode der Kontrollgruppe gegenüber äquivalent ($p = 0.999$). Auch die Prävalenz des DDS ist in beiden Gruppen gleich niedrig. Eine detailliertere statistische Auswertungen folgt.

Zusammenfassung: Wir präsentieren eine neue praktikable Berechnungsmethode für die An-Dialyse, die einer exakteren Berechnung, jedoch auch komplizierteren Formel, in Bezug auf die effektive Harnstoffreduktion nicht unterlegen ist. Zudem ist die neue „Simple Approach“-Methode sicher und zeigt keine erhöhte DDS-Prävalenz.

Dialyse

P252

The first real-world experience of IV difelikefalin to treat CKD-associated pruritus

L. Kraft; G. Mayer¹; G. Rostocker²; L. Manenti³; M. Schanz; S. Schrickler; J. Latus

Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart; ¹Klinische Abteilung für Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck/A; ²Department of Nephrology and Dialysis, Hôpital Privé Claude Galien, Quincy-sous-Sénart/F; ³Nephrology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma/I;

Objective: Chronic kidney disease associated Pruritus (CKD-aP) is common and adversely influences the Quality of life (QOL) of affected patients. The pathogenesis is

not yet fully understood, although there is new evidence that suggests a significant role for kappa opioid receptor (KOR) dysregulation. Difelikefalin (DFK), a selective kappa opioid receptor agonist, has been shown to be effective and well tolerated in placebo-controlled phase 3 clinical trials. In this manuscript, we document real-world data of 15 patients receiving DFK before its release in Europe.

Method: Presentation of a chronologically selected collection of CKD-aP patients treated with DFK from Austria, France, Germany and Italy before DFK became approved in these countries. Access to DFK was through the Managed Access Program from November 2021 to October 2022. Itch severity was assessed through the Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale (WI-NRS). Quality of life (QOL) was evaluated using the Self-Assessed Disease Severity (SADS) score.

Results: In total, 13 out of 15 patients showed reduction of Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale (WI-NRS) by at least 3 points, while 12 patients noticed an improvement in QOL measured by the self-assessed disease severity score (SADS). Time to response was 2–8 weeks. Adverse events were headache, diarrhea and dizziness.

Conclusion: This collection of data represents the first evidence that DFK is effective in treating CKD-aP outside of a controlled, clinical trial setting. The availability of this targeted therapy, coupled with a new understanding of the impact pruritus has on our patients, has the potential to significantly improve the lives of patients living with CKD-aP. Sharing real-world clinical experience of DFK in reports

such as this is important to increase awareness, not only of DFK, but also of CKD-aP, particularly in the absence of specific guidelines.

Transplantation 2

P253

Effekt von SGLT2-Inhibitoren auf Glukosurie, Körperzusammensetzung, Volumenstatus und Plasma-Renin- und Aldosteron-Konzentration bei Patienten nach Nierentransplantation

A. Schork; M.-L. Eberbach; F. Artunc; D.J. Heister; F. Eisinger; B.N. Bohmert; N. Heyne; M. Guthoff
Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum, Medizinische Klinik IV, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

Hintergrund: SGLT2-Inhibitoren (SGLT2I) senken bei chronischer Nierenkrankheit (CKD) die Proteinurie, Progressionstendenz und Überwässerung. Der Einsatz nach Nierentransplantation (NTx) ist aktuell noch restriktiv, da größere Studien zu den Effekten fehlen. Diese Studie liefert Erkenntnisse zu Auswirkungen der Therapie mit SGLT2I auf Glukosurie, Körperzusammensetzung und Überwässerung bei Patienten nach NTx.

Methode: In dieser longitudinalen Observationsstudie wurden die Glukosurie, die Körperzusammensetzung und der Volumenstatus mittels Bioimpedanzspektroskopie (BCM, Fresenius) sowie die Plasma-Renin- und Plasma-Aldosteron-Konzentration bei n=22 Patienten nach NTx (Baseline (BL) Patientencharakteristika: Alter Median 61 (IQR 53–65) Jahre; n=18 mit Diabetes mellitus; eGFR 40 ml/

min/1,73 m² (34–58); Albuminurie 50 mg/g Krea (22 – 145); Überwässerung (Overhydration, OH) +1,3 l/1,73 m² (0,25–2,47; Normbereich um -1 – +1 l/1,73 m²)) bei Neubeginn eines SGLT2I (Dapagliflozin 10 mg n=20, 5 mg n=2) und nach ca. 1 Woche, 1 Monat, 3 Monaten und 6 Monaten gemessen. **Ergebnisse:** Die eGFR zeigte einen erwarteten Abfall um -2 ml/min/1,73 m² (-10–0) an Tag 7 gegenüber BL (p=0,020) und blieb im weiteren Verlauf stabil. Die Glukosurie lag im Mittel aller Follow Up-Termine konstant um 16,8 g/g Krea (2,9–26,9) und war geringer bei niedrigerer eGFR (r²=0,273; p=0,057). Der Effekt von SGLT2I auf HbA1c, Nüchtern-Blutzucker, Körpergewicht und Fettmasse war nicht signifikant.

Je höher die OH bei BL, desto mehr konnten die SGLT2I eine Korrektur der Überwässerung erzielen, ohne jedoch zu einer Exsikkose zu führen (minimale OH -1,2 l/1,73 m²). Bei 3 von 10 Patienten mit Schleifendiuretikum konnte dieses beendet werden. Die Plasma-Aldosteron-Konzentration war ab Tag 7 gegenüber BL erhöht, während die Plasma-Renin-Konzentration sich nicht signifikant veränderte.

Zusammenfassung: Diese Arbeit zeigt erstmals pathophysiologische Zusammenhänge einer SGLT2I-Therapie auf den Volumenhaushalt bei Patienten nach NTx. SGLT2I verbessern die Überwässerung nach NTx, ohne das Risiko für eine Exsikkose zu erhöhen. Die Glukosurie unter SGLT2I nach NTx zeigte sich abhängig von der eGFR und führte nicht zu einer signifikanten Abnahme des Körpergewichts oder der Fettmasse. Die Plasma-Renin-Konzentration bei (denervierter)

NTx zeigte keine Reaktion auf die Veränderungen im Volumenstatus.

Transplantation 2

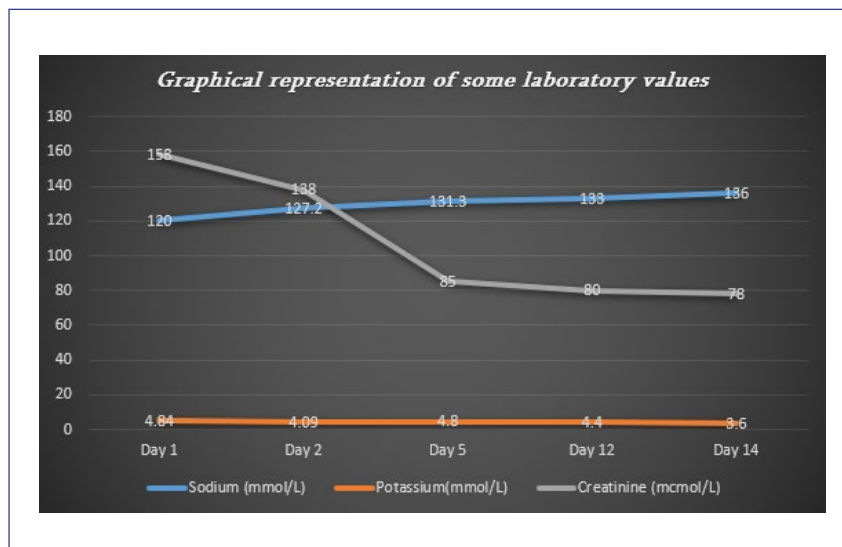
P254

Adrenal Insufficiency of a kidney transplant recipient with FMF

N. Digmelashvili; I. Tchokhonelidze; N. Babutsidze; T. Kasradze; G. Metskhvarishvili; N. Buadze; T. Bagashvili; T. Tevdoradze; N. Sarishvili; G. Gazdeliani; S. Kavsadze; K. Dalakishvili; R. Rusia; N. Khidasheli; T. Khelashvili; M. Beridze; K. Kapanadze; A. Tchikaberidze; N. Tsilosani; A. Anuashvili
Nephrology, High Technology Medical Center and University Clinic, Tbilisi State Medical University, Tbilisi/GEO

Objective: Familial Mediterranean Fever is an autosomal recessive disease that predominantly affects people of the Mediterranean coast. One of the most frequent complications of the disease is amyloidosis, although rarely adrenal glands can be affected in FMF patients and may lead to an adrenal crisis. It is significant to timely detect and treat this condition.

Method: Case Description: In this report, we describe the case of a female Armenian kidney transplant recipient with Familial Mediterranean Fever, whose disease course was complicated by adrenal insufficiency. In this patient, FMF was diagnosed by clinical manifestations and supported by genetic testing. At the age of 27 years, the patient developed ESKD secondary to tissue diagnosis amyloid nephropathy and started on regular HD and 1.5 mg per day colchicine. At the age of 36 years, the patient underwent left kidney transplantation and was started



P254-1

on immunosuppressants. 3 months after her kidney transplantation, she was admitted to our clinic due to nausea, abdominal pain, diarrhea, weakness and hypotension (70/40). Physical examination showed an ill-looking, distressed and confused young patient with dry and pale mucous membranes and skin. Abdominal ultrasound revealed hepatosplenomegaly. Urine culture revealed *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis* and *Klebsiella pneumoniae*. Antibacterial and antifungal therapy were held. Vasopressor support was started due to hypotension. Despite her infection elimination, hypotension still continued and because of this, we thought about adrenal insufficiency. A low-cortisol serum level, low aldosterone serum level and the high ACTH serum level were noted. The diagnosis of primary adrenal insufficiency was held, the patient was admitted to nephrology ICU and received intravenous hydrocortisone and mineralocorticoid replacement with fludrocortisone. 14 days later, the patient

had been discharged and after 5 months patient is hemodynamically stable with perfect kidney function and blood pressure (120/80). **Results:** While there is high prevalence of adrenal insufficiency among RTx patients receiving low-dose prednisolone treatment, additional risk factor for adrenal insufficiency is amyloidosis due to FMF. Our patient had both risk factors. Clinicians must be alert when there are unexpected hypotension, diarrhea, nausea, abdominal pain and laboratory results typical for adrenal crisis in this patient population. **Conclusion:** Adrenal Crisis is potentially life-threatening complication due to amyloidosis and corticosteroid therapy after renal transplantation. Prompt recognition and treatment is beneficial and life-saving.

Transplantation 2

P255

Single-center experience on complications and clinical outcomes in 200 donors after living kidney donation

N. Mehren; C. Jürgens; A. Kribben; U. Eisenberger; J. Friebus-Kardash
Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum, Universität Duisburg-Essen, Essen

Objective: Living donor kidney transplantation produces the best outcomes after transplantation. In the era of increasing demand for kidney transplants due to the rising number of patients with chronic kidney disease stage 5 on dialysis which is not covered by deceased organ donations the option of living donations gains in importance. The present retrospective single-center cohort study reports on complications and outcomes of living kidney donors. **Method:** We analyzed 200 donors who donated their kidney between 1999 and 2023 at an University Hospital. **Results:** 108 of 200 (54%) donors were females and median age of the cohort was 51 years. 24 (12%) donated transplants exhibited anomalies of renal arteries. Perioperative complications accounting intraoperative bleedings or postoperative occurrence of hematoma which did not require erythrocyte transfusion, appeared in 9 (5%) of donors. In one case, hematoma evacuation was required and one donor received computer tomography-guided drainage of his hematoma. The

median duration of in-hospital stay after donation was 6 days. After a follow-up period of one year after donation, a significant decrease of glomerular filtration rate was observed in comparison to the values obtained before donation ($p < 0.0001$). 58 of 139 (42 %) available donors experienced a shift of kidney function by one chronic kidney disease stage and in 19 (14 %) patients the kidney function dropped by two chronic kidney disease stages. While, no significant changes of proteinuria were seen at the follow-up of one year, a slight increase of albuminuria was found comparing baseline concentrations (mean 4.5 mg/1 g creatinine) with concentrations measured at one year post donation (mean 8.8 mg/1 g creatinine) ($p = 0.04$). However, augmentation from albuminuria stage A1 towards stage A2 was recorded only in 9 (6 %) of 141 available donors after one year follow-up period. 33 % of the donors developed new-onset arterial hypertension within a follow-up of 5 years after kidney donation. In 30 of 50 (60 %) patients with new-onset hypertension one antihypertensive drug was required, whereas 13 of 50 (26 %) donors were treated with two antihypertensive drugs and triple or quadruple therapy was applied to 7 (14 %) donors.

Conclusion: In our cohort of 200 kidney donors living donation was associated with reduction of renal function and new-onset arterial hypertension. Albuminuria and bleeding complications were rare events in the present cohort.

Transplantation 2

P256

Harnwegsinfekt assoziierte Morbidität bei erwachsenen Nierentransplantatempfängern

L. Richard; U. Scheidt; A. Poblmann¹; S. von Vietinghoff
Sektion für Nephrologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsmedizin Bonn, Bonn; ¹Institut für Physiologie I, Medizinischen Fakultät, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn

Hintergrund: Harnwegsinfekte nach der Nierentransplantation zählen zu allen Zeitpunkten zu den häufigsten Komplikationen. Ziel dieser Untersuchung war es, Prävalenz, Morbidität und Risikofaktoren in einer aktuellen Kohorte eines Transplantationszentrums in Deutschland festzustellen.

Methode: Anzahl, Schweregrad und mikrobiologische Ergebnisse aller seit der Transplantation im Zentrum diagnostizierten Harnwegsinfekte wurde bei den im betrachteten Quartal ambulant vorstelligen erwachsenen Nierentransplantatempfängern in Relation zu demographischen und anderen Risikofaktoren untersucht.

Ergebnisse: Die Harnwegsinfektrate sank von ca. 0,007/Tag (< 60 Tage nach Transplantation) nach 60 Tagen-1 Jahr nach Transplantation auf 1/3, nach über einem Jahr betrug sie nur noch ca. 10 % der Anfangsfrequenz. Von den in der univariaten Analyse signifikanten Risikofaktoren Geschlecht, Zeit nach Nierentransplantation, Neoblase oder Fremdkörper im Harntrakt und Reflux oder Pyelonephritis in der Eigenniere blieben Geschlecht und Zeit nach Transplantation auch

in der multivariaten Analyse signifikante Risikofaktoren. Zu jedem Zeitpunkt wurden ca. 3/4 der Infektionen durch gramnegative Erreger ausgelöst. Die Harnwegsinfektrate assoziierte nicht nur mit der harnwegsinfektbedingten, sondern auch mit der Gesamthospitalisierungsrate nach Transplantation.

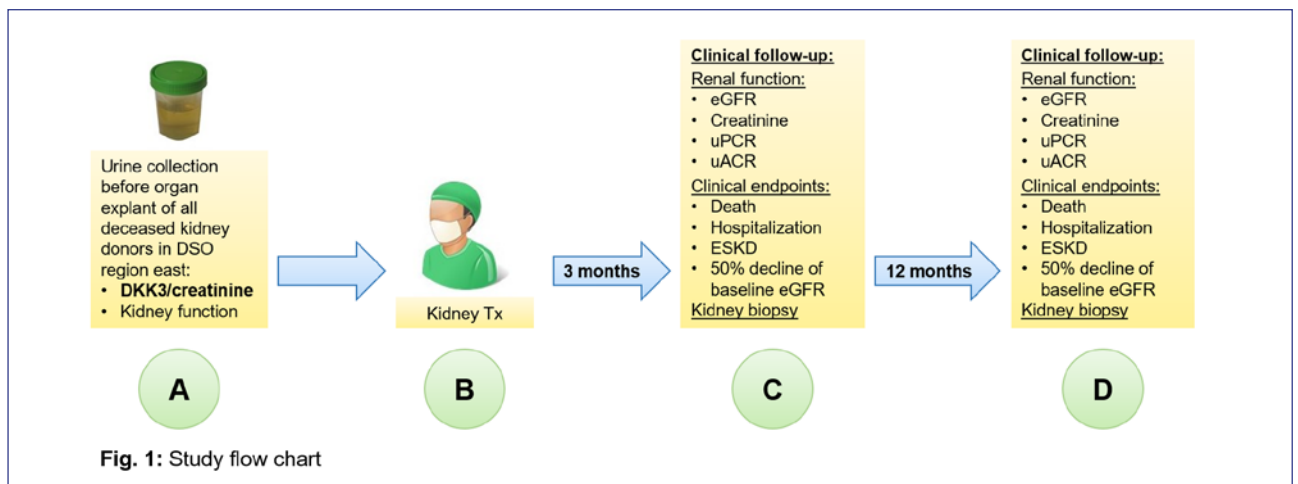
Zusammenfassung: Diese aktuelle Kohorte bestätigt die Risikofaktoren weibliches Geschlecht und Frühphase nach dem Eingriff für die Transplantatharnwegsinfekte. Die starke Assoziation von Harnwegsinfekten mit der Hospitalisierungsrate unterstreicht ihre hohe Relevanz für den Posttransplantationsverlauf.

Transplantation 2

P257

Prospektiv-multizentrische Evaluation des Spender DKK3-Urinspiegels als prognostischer Biomarker in der postmortalen Nierentransplantation

A. Günzel; J. Stumpf¹; C. Hugo¹; U. Pein²; M. Girndt²; M. Busch³; G. B. Wolf³; K. Dittrich⁴; F. Pfeifer⁴; J. Halbritter⁵; J. de Fallois
Sektion Nephrologie, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig; ¹Medizinische Klinik III, Nephrologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden; ²SP Nephrologie, Rheumatologie und Endokrinologie, Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale); ³Abteilung für Nephrologie, Klinik für Innere Medizin III, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena; ⁴Deutsche Stiftung Organtransplantation, Leipzig; ⁵Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus



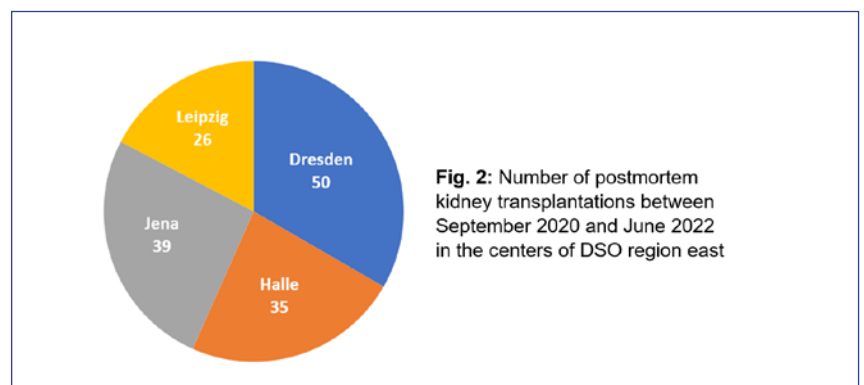
P257-1

Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Hintergrund: In deceased-donor kidney transplantation (KTx), organ function assessment is based on most basic parameters with poor sensitivity. To improve donor selection and allow for more specific allocation, new predictive biomarkers are needed. Recently, urinary Dickkopf 3 (DKK3), a secretory glycoprotein, which is expressed in tubular epithelial cells, was introduced as a promising kidney biomarker in non-transplant settings. Since increased urinary DKK3-levels were associated with a long-term decline in eGFR regardless of CKD etiology, we hypothesized that DKK3 contributes to better graft allocation and may thereby enable improved renal graft survival. The aim of our prospective multicenter study was to determine whether pre-transplant donor DKK3/creatinine levels correlate with kidney graft function 12 months post-transplantation. **Methode:** In a prospective multicenter pilot trial, we collected urine samples from kidney donors

imminently before nephrectomy in the DSO region east (Saxony, Saxony-Anhalt and Thuringia) between 09/2020 and 06/2022 (Fig. 1). Urinary DKK3/creatinine levels were measured by *ReFiNE* ELISA (*DiaRen*), in donor samples whose recipient was transplanted in the University Hospitals in Leipzig, Dresden, Halle or Jena. Patient follow-up data were collected from the participating centers during routine post-transplant visits after 3 and 12 months. **Ergebnisse:** During the study period, urine samples from

138 deceased donors were collected. Of these, 150 kidneys, representing an amount of 58%, were successfully transplanted in the participating centers (Fig. 2). Their mean donor age was 56.5 ± 12.4 years (55% male, 45% female). The median pre-transplant DKK3/creatinine ratio was 10174 pg/mg [2161; 32310] (normal < 471 pg/mg). The 12 months follow-up data is going to be completed by June 2023, in order to correlate pre-transplant DKK3 levels with allograft outcome measures adjusted for age, sex, and other confounders. We



P257-2

will analyze all-cause mortality, allograft function, rejections, and other post-transplant complications. Application of multivariate regression models will help to test the predictive value of DKK3/creatinine measurement prior to KTx. **Zusammenfassung:** Donor urinary DKK3/creatinine ratio is a non-invasive parameter that may inform selection and allocation in deceased-donor KTx to meet organ shortage. Here, we will present the results of the first prospective evaluation of pre-transplant DKK3/creatinine ratio on allograft function after 12 months.

Transplantation 2

P258

Navigating the Crossroads: CMV, Neutropenia, and Kidney Transplant Survival in High-Risk Patients

J. Münch; E. von Hoerschelmann;
K. Budde; F. Halleck

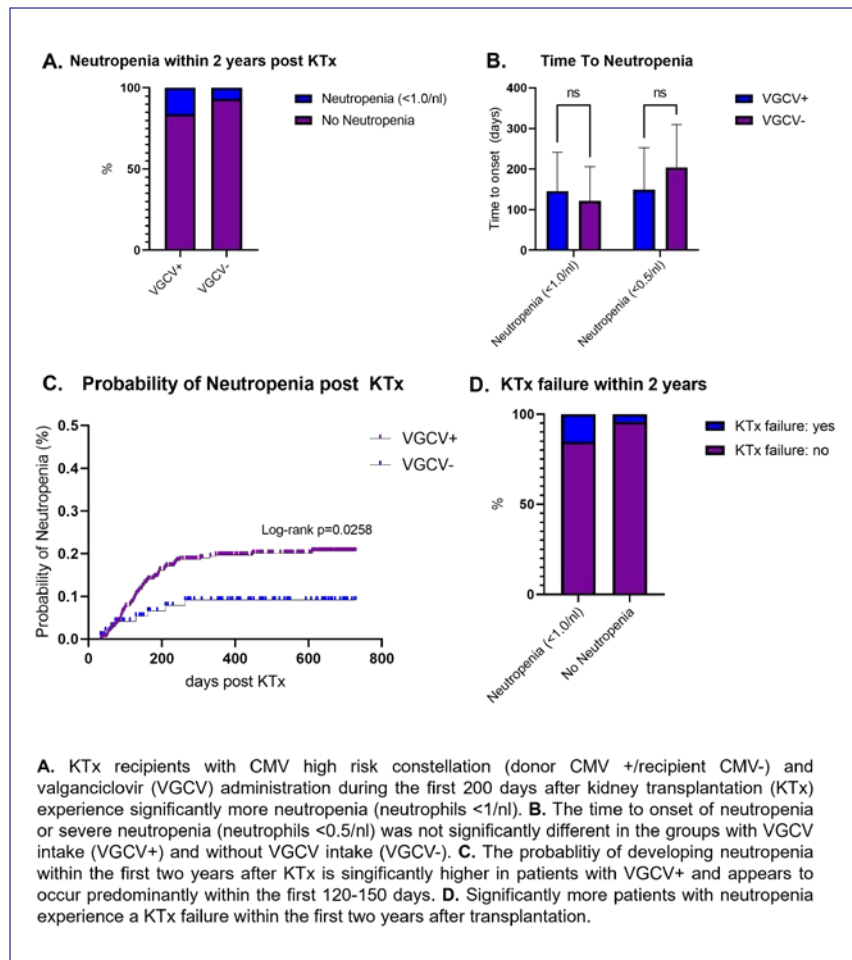
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Objective: Cytomegalovirus (CMV) infections constitute a significant condition in kidney transplant (KT) recipients with a major impact on morbidity, mortality and graft survival, with CMV negative recipients (R-) transplanted from a CMV positive donor (D+) at highest risk. The prevention of active CMV disease in KT recipients mainly relies on antiviral prophylaxis and pre-emptive therapy with virostatics, e. g., valganciclovir (VGCV). Although these strategies proved to be efficient, their use is limited due

P258-1

to substance related toxicities, especially myelotoxicity. This study aims to evaluate the effects of VGCV administration on the development of (severe) neutropenia and graft survival in CMV high risk KT. **Method:** A retrospective data analysis was used to scrutinize KT recipients with CMV high risk constellation, transplanted at Charité Berlin (Germany) between 2003–2019. The incidence of neutropenia (<1/nl), severe neutropenia (<0.5/nl) and KT survival within the first two years after transplantation was assessed for patients

with and without a VGCV prophylaxis during day 0–200 after KT. **Results:** 556 patients with CMV high risk constellation received a KT, including 437 (78.6%) and 119 (22.4%) with and without prophylactic VGCV administration, respectively. The mean age at KT was 50.6 ± 14.1 years. The likelihood of developing (severe) neutropenia was elevated in KT recipients with VGCV administration (log-rank 0.0289). The time to onset of neutropenia was 145.4 ± 96.4 days for recipients with VGCV prophylaxis and 122.1 ± 83.8 days for those



without VGCV ($p=0.062$). The development of neutropenia was associated with an increased risk of graft failure within the first two years ($p=0.002$). However, VGCV administration was not linked to reduced graft survival ($p=0.482$).

Conclusion: Our research underscores the nuanced relationship between valganciclovir (VGCV) prophylaxis and the development of neutropenia among high-risk cytomegalovirus (CMV) KT recipients. While VGCV prophylaxis has demonstrated an association with an increased propensity for (severe) neutropenia, its administration does not significantly affect the timing of neutropenia onset. Crucially, the onset of neutropenia emerged as a factor contributing to increased risk of graft failure within the 2 years. Given these insights, the meticulous monitoring of neutropenia among kidney transplant recipients becomes of paramount importance. Future investigations should explore the potential benefits of directly addressing neutropenia as a strategy to enhance transplant outcomes.

Transplantation 2

P259

Kandidaten für die Aufnahme auf die Nierentransplantations-Warteliste: die Sicht aus den Dialysezentren

M. Schaller; M. Wagner¹; G. von Gersdorff²

Klinik IV für Innere Medizin, Nephrologie und Allgemeine Innere Medizin, Universitätsklinikum, Universität zu Köln, Köln; ¹Qualität in der Nephrologie (QiN), Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation, Universität zu Köln, Neu-Isenburg; ²Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und

Allgemeine Innere Medizin, Klinik II für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Köln

Hintergrund: Sobald eine Nierenersatztherapie notwendig wird, muss die Frage geklärt werden, ob eine Nierentransplantation gewünscht und möglich ist. Die Entscheidungsfindung beginnt häufig im Dialysezentrum bei Beginn einer Therapie. Hier wurden die Häufigkeiten in einer großen, aktuellen Kohorte von Dialysepatienten ermittelt.

Methode: Bei Aufnahme in ein KfH-Nierenzentrum erfolgt im Rahmen der Erstaufklärungen die Einschätzung, ob eine Vorstellung zur Aufnahme auf die Nierentransplantations- (NTx-) Warteliste gewünscht und möglich ist oder bereits erfolgte. Dies wird elektronisch als KfH-Tx-Status dokumentiert. Seit Anfang 2022 erfolgt ein automatischer Abgleich des KfH-Tx-Status mit der gesetzlichen Qualitätssicherung QS NET. Patienten, die der Aufnahme ihrer Daten in das QiN-Qualitätsregister zugestimmt haben, werden hier dargestellt. Etwa 90 % der Patienten im KfH stimmen der Aufnahme in das Register zu.

Ergebnisse: Mit Stand 12/2022 waren ca. 14.500 aktive HD- oder PD-Patienten aus 172 Erwachsenen-Nierenzentren des KfH in QiN registriert. Fast 40 % der Patienten gelten als dauerhaft nicht transplantabel und werden deshalb in den meisten Fällen nicht in einem Tx-Zentrum vorgestellt (Tabelle). Ein ebenso großer Anteil erhält einen unbestimmten Status (XT oder vW), in dem über eine Aufnahme auf die Warteliste noch nicht entschieden ist und für den vorbereitende Untersuchungen, die zur Listung notwendig sind, veranlasst werden müssen. Etwa

20% wurden in einem Tx-Zentrum gesehen und erhielten einen offiziellen Status von Eurotransplant (ET). KfH-Tx-Status Anteil Bemerkung HI? 0,1%? HI – highly immunocompromised (ET transplantabel)? I? 0,7%? I – immunocompromised (ET transplantabel)? NT? 6,6%? NT – temporär nicht transplantabel (ET) R? 2,0%? R – retired (ET nicht mehr transplantabel)? T? 8,9%? T – transplantabel (ET) vW? 18,4%? vW – vor Warteliste (ET noch nicht transplantabel)? XT? 19,9%? XT – Entscheidung verschoben (KfH) XX? 36,6%? XX – dauerhaft nicht transplantabel (KfH)

Zusammenfassung: Bei einem großen Teil der mit Dialyse behandelten Patienten ist eine Aufnahme auf die Tx-Warteliste aus persönlichen oder medizinischen Gründen nicht möglich. Bei einem ebenso großen Anteil muss die Eignung zunächst evaluiert werden, bevor eine Überweisung an ein Tx-Zentrum erfolgen kann.

Transplantation 2

P260

Interactions between TTV, EBV, CMV and BKV and their impact on the post-transplant graft function in kidney transplant recipient

K. S. Rosiewicz; A. Blazquez-Navarro; K. Sviatlana; B. Chris¹; M. Or-Guil²; O. Witzke³; R. Viebahn⁴; P. Zgoura⁵; P. Reinke; C. Hugo⁶; F. S. Seibert⁵; T. H. Westhoff⁵; U. Stervbo⁵; N. Babel⁵
Berlin-Brandenburger Center für Regenerative Therapien, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹MicroDiscovery, Berlin; ²Institut für Biologie, Systems Immunology Lab, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin; ³Klinik für Infektiologie, Universitätsklinikum, Universität Duisburg-Essen, Essen; ⁴Chirurgische Klinik,

Knappschaftskrankenhauses Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Bochum; ⁵Centrum für Translationale Medizin, Medizinische Klinik I, Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Herne; ⁶Medizinische Klinik III, Nephrologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden

Objective: Reactivation of latent viruses such as Torque Teno Virus (TTV), BK virus (BKV), Cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) are common after kidney transplantation. They are known to be associated with increased morbidity and mortality. Although CMV might be a risk factor of other infections, the effects of CMV/BKV/TTV/EBV interactions and of combined reactivations on renal allograft function remain unknown.

Method: 2925 blood samples from 98 kidney transplant recipients obtained at eight consecutive visits during the first post transplant year were analyzed for CMV/BKV/TTV/EBV load by qPCR. Clinical characteristics, including graft function (eGFR), were collected in parallel.

Results: With 96.8 % and 1.46×10^6 copies/mL, TTV had the highest prevalence and viral loads among other analyzed viruses, respectively. Of interest, we observed a significant increase in viral load and prevalence of TTV reactivation measured before and 3 months after transplantation, which was followed by a steadily TTV load decrease during the later post-transplant visits. We found 25.8 % of combined reactivation between TTV and BKV, 15.2 % between TTV and CMV and 7.6 % between TTV and EBV. Combined

reactivation of TTV with CMV, BKV or EBV did not lead to a significant impairment of the renal function defined by eGFR at month 12.

Conclusion: TTV reactivation is increased after transplantation demonstrating the highest prevalence within the analyzed latent viruses. Combined reactivation of TTV with all three viruses was found but did not lead to significant renal graft impairment.

Transplantation 2

P261

Epigenetic Immune Cell Characterization in Urine early after kidney transplantation allows prediction of long term kidney function

C. Thieme; B. Samans¹; A. Müskes²; M. Choi³; R. Viebahn⁴; T.H. Westhoff⁵; S. Olek¹; N. Babel⁵

Berlin-Brandenburger Center für Regenerative Therapien, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin;

¹Precision for Medicine GmbH, Ivana Türbachova Laboratory for Epigenetics, Berlin; ²Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Nephrologie, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin;

³Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ⁴Chirurgische Klinik, Knappschafts Krankenhaus Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Bochum; ⁵Centrum für Translationale Medizin, Medizinische Klinik I, Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Herne

Objective: The early immune response after kidney transplantation can lead to significant damages of the graft, which might impair its immediate and long-term function.

Characterizing the immune cell subsets involved in the early detrimental or protective reactivity could lead to diagnostic improvements and new therapeutic interventions. Flow cytometry can be used for this purpose, but has significant challenges in terms of sample handling, reproducibility and quantity of subsets that can be studied.

Method: We made use of the epigenetic immune phenotyping platform of Epiontis ID to characterize and quantify frozen urine sample pellets of 39 kidney transplant patients collected within three months after transplantation. Via epigenetic real-time qPCR we quantified 12 immune cell subsets: CD3, CD4, and CD8+ T cells, memory CD4+ and regulatory T cells, IL17+, Granulysin+, CXCR3+, and CCR6+ cells, as well as NK cells, Neutrophils, and B cells. To normalize for gender biases leading to different numbers of cells found in the urine, we analyzed ratios of the relative immune cell counts. GFR was monitored early after transplantation and during the first post-transplant year.

Results: 38 % of patients developed a delayed graft function after transplantation. The CD4/CD8 T cell ratio was elevated in patients with DGF during the first week after transplantation, but these patients had relatively fewer memory CD4+ T cells in urine. As expected, patients with DGF had a significantly lower GFR also one year after transplantation as compared to the non-DGF cohort. Interestingly, the NK cell/neutrophil ratio in the urine of kidney transplant patients within the first month after transplantation was a better discriminator between impaired and good long-term transplant function than DGF status.

Conclusion: We demonstrate the feasibility of epigenetic immunophenotyping of urine-derived immune cells after kidney transplantation. This allows the identification of early markers for the risk of early and long-term kidney function impairment. Thus, this test could deepen our understanding of the immune processes in the kidney allograft after transplantation and potentially allow for an early risk stratification and treatment adaptation.

Transplantation 2

P262

Letermovir als Rescue-Therapie bei Valganciclovir/Ganciclovir-resistenter CMV-Erkrankung in nierentransplantierten Patienten

E. von Hoerschelmann; J. Münch; L. Gao¹; C. Lücht¹; M. G. Naik; D. Schmidt; U. Weber²; M. Choi²; F. Halleck; K. Budde

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Internistische Intensivmedizin und Nephrologie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ²Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Hintergrund: Das Ziel dieser Studie bestand darin, die Behandlung von CMV-Infektionen mit Letermovir in nierentransplantierten Patienten zu analysieren, die eine Resistenz gegen Valganciclovir (VGCV) oder Ganciclovir (GCV) aufwiesen.

Methode: die Letermovir als Rescue-Therapie bei VGCV/

GCV-refraktärer/resistenter CMV-Erkrankung erhielten, hinsichtlich ihrer CMV-Vorgeschichte, Immunsuppression und des Outcomes analysiert.

Ergebnisse: Von insgesamt 201 behandelten Nierentransplantatempfängern (KTR) mit CMV-DNAämie oder CMV-Erkrankung zwischen 2017 und 2022 erhielten 8 Patienten Letermovir als CMV-Behandlung nach Therapieversagen unter VGCV/GCV. Alle Patienten erhielten gemäß dem Zentrumsprotokoll eine CMV-Prophylaxe mit VGCV. 7/8 Patienten hatten eine hohe Risiko-Konstellation (D+/R-) für CMV. In 7/8 Fällen trat eine CMV-DNAämie (n = 1) oder CMV-Erkrankung (n = 6) unter VGCV-Prophylaxe auf. Bei 1 von 8 Patienten entwickelte sich eine CMV-DNAämie ohne laufende Prophylaxe. Die Behandlung mit oralem VGCV (n = 8) und intravenösem GCV (n = 4) wurde gemäß den Empfehlungen des Herstellers intensiviert. Bei allen Patienten wurde Letermovir bei ansteigender Viruslast begonnen. Bei 7/8 Patienten wurde eine Resistenz im UL97-Gen festgestellt, die mit einer verringerten Ansprechrate auf VGCV/GCV assoziiert war. Ein Patient erhielt Letermovir als Rettungstherapie bei VGCV/GCV-refraktärer CMV-Erkrankung ohne Nachweis einer VGCV/GCV Resistenz. Die mediane Dauer der VGCV/GCV-Behandlung bis zur Entdeckung der Resistenz betrug 11 Wochen mit einer großen Spannweite von 2–43 Wochen. Bei 6/8 Patienten nahm die CMV-Viruslast nach 24 ± 12 Wochen (Bereich 6–41 Wochen) der Behandlung mit Letermovir auf < 2000 Kopien/ml ab. Allerdings entwickelten 2/8 Patienten während eines zweimonatigen Behandlungszeitraums

eine Resistenz gegen Letermovir. Bei beiden Patienten mit Letermovir-Resistenz zeigte sich im weiteren Verlauf eine wiederhergestellte Empfindlichkeit gegenüber VGCV/GCV, und sie konnten effektiv mit VGCV und zusätzlicher Behandlung mit CMV-Hyperimmunglobulin behandelt werden. **Zusammenfassung:** Letermovir, das derzeit für die CMV-Prophylaxe bei Nierentransplantationen diskutiert wird, zeigte auch vielversprechende Ergebnisse bei der Behandlung von Patienten mit VGCV/GCV-Resistenz, obwohl eine geringe Schwelle zur Entwicklung einer Letermovir-Resistenz besteht. Weitere Studien sind erforderlich, um seine Rolle bei der Behandlung von Patienten mit CMV-Resistenz weiter zu definieren.

Experimentelle Nephrologie 2

P263

Molecular signatures associated with intrarenal exostosins EXT1 and EXT2

B. Tampe

Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Göttingen

Objective: Exostosins EXT1 and EXT2 were recently described as glomerular antigens in secondary membranous nephropathy (MN), and frequently associated with autoimmune diseases including systemic lupus erythematosus (SLE) or mixed connective tissue disease. Among potential sources of exostosins, the concept of intrarenal synthesis is well established due to the absence of respective circulating autoreactive antibodies,

uniformity of EXT1 and EXT2 along the GBM and the subepithelial deposits in the glomerular compartment. To date, signaling pathways associated with intrarenal EXT1 and EXT2 expression to explore their functional relevance in kidney diseases remain elusive.

Method: Pathway analysis was performed separately for gene enrichment associated with *EXT1* and *EXT2* mRNA expression with a correlation threshold of ≥ 0.5 by using reactome (<http://reactome.org>), pathways with a predefined entities value of $p \leq 0.01$ were included.

Results: Intrarenal expression of exostosins *EXT1* and *EXT2* was significantly higher in the glomerular as compared to the tubulointerstitial compartment. Interestingly, impaired kidney function correlated with increased glomerular *EXT1* mRNA expression levels. Contrasting to this, higher glomerular *EXT2* mRNA expression levels correlated with better kidney function. Compared to healthy control kidneys, a significant increase of glomerular *EXT1* mRNA expression was observed for all renal pathologies included despite MCD. This induction was not present for glomerular mRNA expression levels of *EXT2*. Gene set enrichment analysis in the whole dataset linking glomerular mRNA expression of *EXT1* to potential signaling pathways revealed associations with extracellular matrix (ECM) organization and collagen metabolism. Glomerular *EXT2* expression correlated with protein metabolism, particularly intracellular protein transport and membrane trafficking. Direct comparison of glomerular mRNA expression of *EXT1* and *EXT2* confirmed an inverse correlation between

intrarenal synthesis of these molecules, in line with distinct molecular signatures that are associated with exostosins *EXT1* and *EXT2*.

Conclusion: In summary, we here confirm predominant glomerular synthesis of exostosins *EXT1* and *EXT2*. While mRNA expression of *EXT1* was consistently induced in various renal pathologies and correlated with impaired kidney function, no such association was observed for glomerular *EXT2* expression. Finally, glomerular synthesis of exostosins associated with enrichment of distinct molecular signatures in the kidney including ECM regulation (*EXT1*) and protein metabolism (*EXT2*).

Experimentelle Nephrologie 2

P264

Ex vivo characterization of kidney transplant tubular epithelial cell co-stimulatory and -inhibitory molecule expression during inflammation

C. Thieme; A. Bilehjeni; L. Queitsch; J. Ausrata; M. Choi¹; J. Jäger²; P. Zgoura³; R. Viebahn⁴; T.H. Westhoff³; N. Babel³

Berlin-Brandenburger Center für Regenerative Therapien, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ²Klinik für Infektiologie, Universitätsklinikum, Universität Duisburg-Essen, Essen; ³Centrum für Translationale Medizin, Medizinische Klinik I, Marien Hospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, Herne; ⁴Chirurgische Klinik, Knappschafts-Krankenhaus Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Bochum

Objective: Direct allorecognition is generally regarded as a result of antigen presentation and activation of recipient T cells by donor professional antigen presenting cells. However, tubular epithelial cells contribute the vast majority of cells in the kidney transplant, and their contribution to alloreactions despite being targets of cytotoxic T cells is not well understood.

Method: We collected urine samples of healthy donors, kidney transplant patients, and living donors of kidney transplants. Subsequently, we isolated and cultivated kidney tubular epithelial cells. To ensure transplant origin, we characterized the cells of living donors and the respective recipients by chimerism analysis. After treatment with cytokines IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-17 A, and IL-22, we performed a flow cytometric characterization of over 20 markers.

Results: Chimerism analysis of living donor and recipient pairs revealed a near total transplant origin of the cultivated tubular epithelial cells (median 100 % donor origin, minimum 96 %, n = 6 living donor-recipient-pairs). Inflammatory treatment with IFN γ , TNF α , and IL-1 β resulted in an upregulation of MHC-I and -II, costimulatory molecules CD40, CD70, ICAM-1, and ICOS-ligand, the immunomodulatory molecule HVEM and/or PD-L1. Other molecules, such as CD80/CD86, 4-1BBL, CD48, and CD58, only showed little expression and/or modification by inflammatory treatment. Treatment with IL-6, IL-17 A, and IL-22 only caused minimal modulation of immunomodulatory molecule expression.

Conclusion: Human kidney transplant tubular epithelial cells can be

isolated *ex vivo* and studied without invasive procedures. We used this tool to characterize the immunomodulatory potential of tubular epithelial cells under inflammatory conditions, which are present during ischemia-reperfusion injury and rejection episodes. Tubular epithelial cells express not only MHC-I, but also MHC-II and a multitude of important immunomodulating molecules. Thus, they can significantly contribute to the activation and modulation of alloreactive CD4+ and CD8+ T cells.

Experimentelle Nephrologie 2

P265

Whole-body Nostrin deficiency induces an age-related renal phenotype

M. Lauxmann; M. Hoffmeister; S. Oess; D. Patschan

Kardiologie, Pulmologie, Angiologie und Nephrologie, Innere Medizin I, Medizinische Hochschule Brandenburg, Brandenburg

Objective: The F-BAR protein Nostrin plays a critical role in membrane formation and dynamic adaptation. Endothelial Nostrin substantially interacts with the NO-metabolism. Previous data indicated a role of Nostrin in the pathogenesis of heart failure and hypertension.

Method: Male whole-body Nostrin knockout mice and respective wild-type animals were assigned to one out of two groups (15–60 weeks old – middle-aged and >60 weeks of age – old). Mice were analyzed for renal expression of KIM-1, CTGF, aSMA (kidney lysates), and systemic nitrite/nitrate levels. In addition, CD31+ (endothelial) cells were stained for aSMA.

Results: The middle-aged group showed lower systemic nitrite/nitrate levels and higher KIM-1 availability as compared to same-aged controls. Old animals showed higher tissue CTGF and aSMA. Animals from both groups showed significantly higher expression of endothelial aSMA.

Conclusion: The data indicate the appearance of an age-related renal phenotype in the absence of Nostrin. It is characterized by (I) an accumulation of mesenchymal proteins, (II) increased Endothelial-to-Mesenchymal transition, and by (III) lower systemic availability of endothelial-derived compounds of the NO metabolism. Current studies evaluate the susceptibility to renal ischemia and toxin-exposure (cisplatin).

Experimentelle Nephrologie 2

P266

Extracellular Vesicles of Podocytes impact intraglomerular signaling and parietal epithelial cell activation

A. Pausch; A. Gathmann; K. Teicher; I. Homeyer; M. N. Wong; A. Obser; K. Deheshwar¹; K. Dryden²; H. Wong³; N. Wanner; M. T. Lindenmeyer; L. Holzman³; C. Meyer-Schwesinger¹; F. Ricklefs⁴; U. Erdbrügger⁵; V. G. Puelles Rodriguez; T. B. Huber; F. Braun

Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ¹Institut für Zelluläre und Integrative Physiologie, Zentrum für Experimentelle Medizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ²Molecular Physiology and Biological Physics, University of Virginia,

Charlottesville/USA; ³Renal, Electrolyte and Hypertension Division, University of Pennsylvania, Philadelphia/USA; ⁴Neurochirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universität Hamburg, Hamburg; ⁵University of Virginia, Charlottesville/USA

Objective: Extracellular vesicles (EVs) have the ability to impact basic pathological processes such as malignant, metabolic and autoimmune diseases through intercellular signaling. However, we lack a concise knowledge about their role in kidney health and disease. Our study aims to characterize the intraglomerular signalling propagated by medium sized (mEVs) and small EVs (sEVs) shed by podocytes. **Method:** Using differential (ultra-) centrifugation we separated mEVs and sEVs from cell culture supernatants, kidney tissue and urine samples. Using Western Blot, immunofluorescence microscopy employing antibody stainings and pKH membrane dyes as well as image flow cytometry and cryo electron microscopy we investigated the release dynamics of podocyte-specific EVs in different models of murine podocyte damage *in vitro* and *in vivo*. Life microscopy and cross culture experiments were used to determine the effect of podocyte specific EVs on parietal epithelial cells (PECs). To determine potential signaling factors we performed proteomic analysis of podocyte-specific EV content. **Results:** Podocytes shed medium-sized and small EVs detectable in culture supernatant, murine kidney tissue as well as the urine of healthy human volunteers. Upon podocyte damage *in vitro*, we detected an increase in EV release as a unified response with a

size-shift in certain conditions revealed in Cryo-EM. Surprisingly, podocyte-specific EVs exerted different effects on the migratory behavior and proliferation of PECs depending on EV size and the initial insult to the podocyte. Proteomics revealed limited differences in the EV proteome in different stress conditions, with first candidate proteins potentially propagating the effect on PECs. *In vivo*, decreased EV release by podocytes resulted in reduced PEC activation and limited recruitment of macrophages in a model of crescentic nephritis. **Conclusion:** Our study yields essential insights on podocyte-specific release of different sizes of extracellular vesicles, their protein contents and functional implications in health and upon podocyte damage. Ongoing experiments focus on further elucidating the impact of podocyte-specific release *in vivo* and the impact of knocking-out identified EV candidate proteins.

Experimentelle Nephrologie 2

P267

Drosophila nephrocyte injury causes a leaky gut phenotype

B. Cantutan; P. Hazelton-Cavill; K. Alornyó; M. Lasse; M. Rinschen; T. B. Huber; S. Köhler
Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Objective: One major cause of chronic kidney diseases (CKD) are glomerular diseases, often induced by podocyte injury. Podocytes are epithelial cells of the filtration barrier and enwrap the glomerular

capillaries completely. During injury they de-differentiate and get lost into the primary urine. As they are post-mitotic cells, they cannot be replenished and the capillaries remain unsealed, resulting in proteinuria. Interestingly, during end stage renal disease (ESRD), the leaky gut syndrome has been observed, resulting in increase of uremic toxins in the blood and causing podocyte injury. However, the functional link between the kidney, in particular the podocytes, and the gut has only been poorly understood so far. **Method:** To examine, whether podocyte injury has an impact on gut function, here we utilized *Drosophila melanogaster*. In detail, we induced injury in nephrocyte, the homologue cells to podocytes, and examined gut function by performing Smurf assays. In addition, we also assessed overall survival.

Results: We induced severe nephrocyte injury by depleting Duf (*Dumbfounded* (Neph1)) and Sns (*Sticks and Stones* (Nephrin)). Performing Smurf assays, to test the intestinal integrity of these flies, we could show a leaky gut phenotype after 35 days in Duf knockdown flies and after 37 days in Sns knockdown flies. Interestingly, the knockdown flies also presented with premature death after 36 days, when compared to controls. In addition, we also used dKLF15 knockdown flies, in which nephrocytes are depleted completely. Loss of nephrocytes resulted in an earlier onset of the Smurf phenotype (24 days), further confirming our findings, that nephrocyte injury results in a leaky gut phenotype. To unravel pathways and mediators causing the leaky gut phenotype, we performed hemolymph and gut proteomics to identify secreted mediators from the

nephrocytes that bind to receptors expressed on the gut epithelial cells.

Conclusion: Here, we provide the first link between *Drosophila* nephrocytes and the gut. Our data shows, that nephrocyte injury impacts on gut function. The exact signaling pathways remain unknown, but will be identified within our proteomics approach. Utilizing *Drosophila*, we will be able to functionally characterize identified candidates and their role in the observed leaky gut phenotype.

Experimentelle Nephrologie 2

P268

Altered podocyte compartmentalization as a potential pathomechanism driving focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)

Y. Gao; M. Hamed¹; I. V. Martin; U. Raffetseder; X. Liu; A. Leitz; M. J. Möller; A. Schulz²; R. Kreutz²; J. Floege; W. Antonin¹; T. Ostendorf
Medizinische Klinik II, Nephrologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Aachen; ¹Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie, Universitätsklinikum, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Aachen; ²Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Objective: One initial step of FSGS development is podocyte damage. Once lost, these post-mitotic cells cannot be replaced. Nuclear pore complexes (NPCs) are embedded in the nuclear envelope and control passage between cytoplasm and nucleoplasm. Whereas small metabolites diffuse freely, NPCs mediate

a highly selective bidirectional transport of proteins, RNAs and RNA-protein complexes. This results in a specific nuclear and cytoplasmic environment, essential for proper cell function. While NPCs normally disassemble and renew during mitosis, post-mitotic cells like podocytes lack this surveillance mechanism. Our previous studies demonstrated that single mutated NPC components cause familial steroid-resistant nephrotic syndrome with FSGS. We now test the hypothesis that aged podocytes are susceptible to impaired NPC function, finally leading to defective cell compartmentalization and FSGS.

Method: We use kidney tissues from mice of different age and analyze podocytic, compartment-specific changes by measuring marker proteins *via* a newly developed image analysis pipeline. A proteomic approach is used to identify new, podocyte-specific markers of altered compartmentalization. Compound screenings to manipulate NPC function are tested *in vitro* and therapeutic concepts will be finally investigated *in vivo* in rats with spontaneous FSGS development.

Results: We established co-stainings of podocytic, compartment-specific markers together with NPC-function markers and developed a semi-automated image analysis pipeline. Comparisons of mouse kidney tissues showed an age-dependent increase of the podocytic nucleoplasmic-to-cytoplasmic ratio for the marker protein SMCR8, indicating NPC function decline in podocytes with age. To identify podocyte-specific readout biomarkers we established and optimized isolation of primary podocytes from young and old mice with podocyte-specific,

Dox-inducible GFP expression. Compound screenings in HeLa cells with compartmentalization defects show that these defects can be ameliorated by manipulating NPC protein glycosylation or by inhibiting the export receptor CRM1.

Conclusion: The detection of compartmental biomarker shifts in podocytes confirmed our hypothesis of an age-dependent loss of NPC function. Identification of new podocyte-specific biomarkers will serve as a readout for future therapeutic interventions. Investigations on suitable targets for manipulating NPC function in podocytes to treat or prevent FSGS are currently underway.

Experimentelle Nephrologie 2

P269

Protein analysis and activity-based protein profiling in human extracellular vesicles

S. Frömbing; K. Lahme; J. Brand; O. Kretz¹; D. Loreth; S. Zielinski; C. Meyer-Schwesinger

Institut für Zelluläre und Integrative Physiologie, Zentrum für Experimentelle Medizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ¹Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Objective: Proteostatic and enzymatic disturbances of the ubiquitin proteasomal system (UPS) are a hallmark for progressive kidney cell injury. An upregulation of the UPS and an accumulation of aggregated proteins in the cytosol of podocytes are a feature of podocyte injury, especially in membranous

nephropathy (MN). Podocytes are specialized cells of the kidney blood filter, which are challenged during autoimmune diseases such as MN resulting in breakdown of the renal filter. In MN the UPS is impaired in podocytes. The assessment of UPS enzyme activities is not feasible in archived kidney biopsies from patients. Extracellular vesicles (EVs) provide opportunities in biomarker discovery for diagnosis, prognosis as well as therapy monitoring. Here we focus on the potential of EVs from human podocytes as a source for protein-biochemical assessment of proteostasis imbalances.

Method: Human cultured podocytes exposed to autoantibodies and isolated podocyte-derived urinary EVs from patients with MN or other kidney diseases were analyzed. From cultured podocytes, EVs were collected in exosome depleted medium and isolated by differential ultracentrifugation. Total EVs were isolated from healthy control and patient urine with kidney diseases using a combination of liquid size exclusion chromatography and differential ultracentrifugation. The amount of EVs was measured by image stream. The pulldown of human podocyte-derived EVs was established via immunoprecipitation with podocyte-specific antibodies and analyzed by electron microscopy. Next to total protein abundance, the activity of DUBs and of proteolytic subunits of the proteasome were examined by activity-based protein profiling.

Results: Upon autoimmune injury the amount of podocyte-derived EVs from cultured podocytes and from patient urine increased. Protein biochemical analysis unraveled the presence of mainly inactive enzymes of the UPS within

released EVs from cultured podocytes after exposure to autoantibodies. Content of inactive enzymes of the UPS was highly abundant in urinary EVs from patients with MN compared to other kidney diseases. **Conclusion:** Podocyte-derived EVs are a suitable source for protein biochemical analyses of the functional state of the UPS and have the potential to give insight in the proteostatic status of podocyte, possibly reflecting prognosis.

Experimentelle Nephrologie 2

P270

Single-cell resolution drug effects on renin angiotensin aldosterone blockade in ZSF1 rat diabetic kidney disease

M. S. Balzer; J. Zhou¹; A. Abedini¹; Z. Ma¹; M. Grundmann²; M. Pavkovic²; K. Susztak¹
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹Renal, Electrolyte, and Hypertension Division, Department of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia/USA; ²Pharma Research Center, Cardiovascular Research, Bayer Pharma AG, Wuppertal

Objective: Diabetic kidney disease (DKD) is the leading cause of renal failure worldwide. Overactivation of the renin angiotensin-aldosterone system (RAAS) is associated with detrimental outcomes in DKD patients. RAAS inhibitors such as enalapril have been used for decades as antiproteinuric, antihypertensive, and kidney protective agents. Still, the exact cell type of action and the main drivers of drug action remain elusive.

Method: In addition to detailed biochemical, histological, and tissue proteomics analysis of the ZSF1 obese rat with or without enalapril treatment, here we leveraged single-cell transcriptomics (scRNA-seq). We exploited state-of-the-art analyses of unbiased tensor decomposition, differential gene expression, pathway enrichment, cell trajectories, RNA velocity, weighted gene correlation networks, integration with CITE-seq imputed antibody-derived tags, and cell-cell communication. Results from the ZSF1 rat model were validated in human kidney samples and datasets.

Results: RAAS inhibition via enalapril ameliorated hypertension, proteinuria, elevation of kidney proteins previously associated with progression to kidney failure in humans (e. g., CCL5, EDA2R, FSTL3, IL17 A, MATN2, TGFBR3), and histological changes in the ZSF1 rat model of DKD. ScRNA-seq showed marked immune cell enrichment, endothelial and tubular cell depletion. Unbiased tensor decomposition analysis highlighted that distal nephron tubule cells were associated with treatment status. Enalapril-treated rats exhibited lower cathepsin D (*Ctsd*) expression in diabetic distal nephron and myeloid cells. *Ctsd*⁺ injured tubule cells of the distal nephron were enriched in DKD and depleted upon enalapril treatment. *Ctsd* was also a marker for *Trem*²⁺ residential macrophages, which demonstrated a profound inflammatory phenotype and interacted strongly with distal nephron tubule cells. *CTSD* expression was highest in kidneys from DKD patients (as compared to people with chronic kidney disease, diabetes, hypertension, and controls)

and correlated with outcome-relevant parameters such as fibrosis and glomerular filtration rate. **Conclusion:** We report previously unknown injury cell states of the distal nephron, describe *CTSD* as an important regulator of enalapril effects, and reveal *Trem*²⁺ residential macrophages as top receivers of distal nephron cell-cell communication. Finally, we show that our findings translate to humans and demonstrate that enalapril-associated gene signatures allow stratification of human kidney samples by disease-relevant outcome measures such as kidney function and fibrosis.

Experimentelle Nephrologie 2

P271

Structure function analysis of NPHS1 variants

L. Bertgen; C. Lepa¹; T. Brovot; H. Pavenstädt¹; B. George¹
Molekulare Nephrologie, Medizinische Klinik und Poliklinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ¹Allg. Innere Medizin und Notaufnahmen sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster

Objective: Glomerular disease is the most common cause of chronic kidney disease leading to a substantial morbidity, mortality, and health care costs. The podocyte that forms with its intercellular junctions – called slit diaphragms (SD) – part of the kidney filter is central in the pathogenesis of glomerular disease. Monogenic causes such as mutations in the gene encoding the SD protein Nephricin (*NPHS1*) lead to nephrotic syndromes with varying onset that mostly result in

end-stage renal disease within the first years of life. Several *NPHS1* missense variants result in reduced plasma membrane (PM) targeting of Nephtrin which remains in the endoplasmic reticulum (ER) causing ER stress with consecutive triggering of the unfolded protein response (UPR). A thorough mutation-function correlation has not yet been performed in cell culture. **Method:** To conduct a structure-function analysis we picked two *NPHS1* variants per domain which were evaluated as highly pathogenic (ClinVar, UniProt). We altogether generated 20 MDCKII cell lines which stably expressed a *NPHS1* missense variant each. **Results:** Exogenously expressed wildtypic nephtrin presented with a double band in immunoblot with the upper band being the highly glycosylated mature form. We then evaluated whether *NPHS1* variants showed a differential glycosylation profile in comparison to *NPHS1* wild type and whether this correlated with the locus of the point variant. While wildtypic nephtrin showed a distinct upper band, several *NPHS1* variants only presented with the lower band. Several variants exhibited two bands with the lower band being the predominant form. We then evaluated PM localization by immunofluorescence (IF) analysis of MDCKII cell lines stably expressing a distinct *NPHS1* variant by co-staining with antibodies specific for the junction marker Zonula occludens-1 (ZO-1) and nephtrin. While nephtrin was present at the PM in the control line which expressed wild type nephtrin, variants with partial or incomplete glycosylation profile by immunoblot showed incomplete targeting to the PM to

varying degrees. Correct membrane targeting by IF correlated with a correct glycosylation profile in IB. **Conclusion:** Thus, our cell model can be employed to evaluate the pathogenic potential of *NPHS1* variants of unknown pathogenicity.

Experimentelle Nephrologie 2

P272

β_2 -Integrins Are Indispensable for HIF1 α Activation in Neutrophils by Controlling Translational Initiation Factor Phosphorylation

L. Kling; C. EulenberG-Gustavus; U. Jerke; A. Rousselle; A. Ivanov¹; D. Beule¹; K.-U. Eckardt²; A. Schreiber; R. Ketritz

ECRC-Kooperation von MDC und Charité, Experimental and Clinical Research Center, Berlin; ¹Core Unit Bioinformatics, Berlin Institute of Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ²Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Objective: In several inflammatory kidney diseases, circulating blood neutrophils migrate to sites with high cytokine but low oxygen concentrations. Migrating neutrophils interact with extracellular matrix proteins via β_2 -integrins. We hypothesized that β_2 -integrins control hypoxia-inducible factor 1 α (HIF1 α) activation under basal and inflammatory conditions. **Method:** HIF1 α in human neutrophils was studied by immunoblotting, qPCR, bulk mRNA sequencing. Neutrophil suspension was achieved on polyhema, and adhesion on fibronectin (FN). Prolyl hydroxylases (PH) were inhibited

with Roxadustat (ROX) and normobaric hypoxia (1 % O₂). β_2 -integrin signaling was analyzed by blocking and activating antibodies. **Results:** We observed HIF1 α protein in ROX-, but not GMCSF-treated neutrophils after 4 h with a 3-fold synergistic effect by combined GMCSF/ROX treatment. Increased HIF1 α protein was observed in neutrophils cultured on FN but not under stringent suspension conditions on polyhema. Importantly, HIF1 α protein in combined ROX/GMCSF-treated neutrophils on FN was strongly reduced by blocking β_2 -integrins and, conversely, induced by activating β_2 -integrin antibodies on polyhema. The synergistic ROX/GMCSF effect as well as the blocking β_2 -integrin effect for HIF1 α protein were recapitulated under hypoxic conditions. Mechanistically, the HIF1 α mRNA increase by GMCSF was necessary but not sufficient to explain the adhesion-dependent HIF1 α protein induction. Importantly, GMCSF increased serine phosphorylation of eIF4E and 4EBP1 HIF1 α initiation factors in neutrophils on FN in an β_2 -integrin dependent manner. Synergistic HIF1 α protein induction was demonstrated in neutrophils that transmigrated through FN towards GMCSF and ROX in vitro. Neutrophil bulk mRNA sequencing revealed HIF1 α -dependent enrichment of cytoskeletal gene sets under inflammatory conditions. Finally, PH inhibition by ROX or hypoxia enhanced cytoskeleton-dependent neutrophil adhesion. **Conclusion:** β_2 -integrin engagement restricts HIF1 α activation to neutrophils that emigrate from the blood to inflammatory sites under pharmacological or hypoxic conditions.

Experimentelle Nephrologie 2

P274

Turnover dynamics of cytotoxic APOL1 variants and non-cytotoxic APOL2 in HEK293 T cells

L. Alvermann; V. Höffken;
H. Pavenstädt¹; T. Weide¹

Institut für Molekulare Nephrologie,
Medizinische Klinik D, Universitäts-
klinikum Münster, Münster;

¹Allg. Innere Medizin und Notaufnahme
sowie Nieren- und Hochdruckkrank-
heiten und Rheumatologie, Medizinische
Klinik D, Westfälische Wilhelms-
Universität Münster, Münster

Objective: Apolipoprotein L1 (APOL1) is a well-studied trypanolytic factor that provides resistance to *Trypanosoma* blood parasites. Strikingly, it is also associated with numerous renal diseases including HIV- and Covid-19- associated nephropathies (HIVAN and COVAN), and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Unlike its closest relative APOL2, APOL1 causes cellular injury of renal cells, but the underlying molecular mechanisms are still poorly understood. Recent research identified two crucial factors for APOL1 linked cytotoxicity, first a high intracellular APOL1 protein level and second the homozygous presence of renal risk variants (RRVs), called G1 and G2. For a more detailed understanding, we investigate turnover dynamics of wildtype APOL1 (G0) and RRVs as well as APOL2 and their impact on the intracellular APOL level.

Method: Stable HEK293 T cells with inducible overexpression of GFP-tagged APOL1-G0, -G1, -G2 or APOL2 were used to assess degradation and turnover dynamics. After induction, cells were treated with

compounds enhancing or inhibiting degradation and turnover pathways. Intracellular APOL-GFP levels were quantified using fluorescence-activated cell sorting (FACS) analysis. The results were verified by Western blotting, and APOL localization was visualized using immunofluorescence staining.

Results: Our findings indicate that APOL1 (variant-independent) is rapidly degraded, in contrast to non-cytotoxic APOL2. While inhibition of the proteasomal degradation causes fast APOL1- accumulation, a contrary effect of protein level reduction can be observed by inhibiting protein biosynthesis. Suppression of autophagy also causes accumulation of proteins, but the specific effect is still under investigation.

Conclusion: Our study provides new insights into APOL degradation dynamics and elucidated differences between non-toxic APOL2 and toxic APOL1. Intracellular APOL1 level is strongly regulated via rapid degradation, with significant involvement of the proteasomal pathway. The extent to which these turnover dynamics are required to maintain cell viability, whether RRVs influence these dynamics and the correlation to APOL1-associated renal disease are the subject of further investigation.

Experimentelle Nephrologie 2

P275

Charakterisierung inflammatorischer Makrophagen bei Fokal Segmentaler Glomerulosklerose

J. F. Nies; C. Sierra-Gonzalez¹;
P. Diefenhardt; H. Chen; M. Kann¹;
B. Schermer²; T. Benzing; C. Kurts³;
P. T. Brinkkötter; S. Brähler

Nephrologie, Rheumatologie,
Diabetologie und Allgemeine Innere
Medizin, Klinik II für Innere Medizin,
Universitätsklinikum Köln, Köln;
¹Nephrologisches Forschungslabor,
Universitätsklinikum, Klinik II für
Innere Medizin, Universität zu Köln,
Köln; ²Cologne Excellence Cluster on
Cellular Stress Responses in Aging-
Associated Diseases (CECAD),
Universität zu Köln, Köln; ³Institut
für Experimentelle Immunologie,
Medizinische Fakultät, Rheinische Fried-
rich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn

Hintergrund: Die Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bezeichnet ein histologisches Schädigungsmuster, dem Podozytopathien mit sehr heterogener Ursache zugrunde liegen können. Zu diesen Ursachen zählen auch immunvermittelte Erkrankungen, die auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen, jedoch aus pathophysiologischer Sicht unzureichend verstanden sind. Ziel dieses Projektes ist es, die an der FSGS beteiligten Immunzellen eingehend zu charakterisieren, um Zielstrukturen für neue Therapieoptionen zu identifizieren.

Methode: Wir benutzen ein genetisches Modell der FSGS, das auf einer compound-heterozygoten Punktmutation im *Nphs2*-Gen beruht. Diese Mäuse entwickeln eine langsam progrediente Erkrankung mit einem prominenten Immunzellinfiltrat, was longitudinale Analysen erlaubt. Wir analysieren verschiedene Stadien der Erkrankung mittels bulk und single nucleus RNA Sequencing (snRNA-seq) von isolierten Glomeruli, Durchflusszytometrie und immunhistochemische Färbungen.
Ergebnisse: Unsere Analysen zeigen, dass mononukleäre Phagozyten

die prominenteste Immunzellpopulation in den entzündeten Glomeruli sind. snRNAseq zeigte, dass eine Makrophagen-Population mit einem M2-ähnlichen transkriptionellem Profil in den Glomeruli expandiert und dass deren Zellzahlen unter anderem mit der Proteinurie korreliert. Immunhistochemische Färbungen lokalisieren die Makrophagen zum Zeitpunkt der größten Entzündungsaktivität intraglomerulär. Zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung sind die Makrophagen vorwiegend im Tubulointerstitium zu finden. Transkriptionelle Analysen von Liganden-Rezeptor Interaktionen zeigen zunehmend veränderte intraglomeruläre Kommunikationswege, die ein entzündlich-fibrotisches Milieu schaffen, welches vorwiegend durch Signalwege der TGF β -Superfamilie geprägt ist. Zusätzlich wird CX3CL1 (Fractalkine), ein Chemokin, das Makrophagen rekrutiert, zu einem sehr frühen Zeitpunkt Erkrankung stark hochreguliert. Immunhistochemische Färbungen zeigen, dass Fractalkine von glomerulären Endothelzellen exprimiert wird. Der Fractalkine-Rezeptor wird von Makrophagen exprimiert und im Verlauf der Erkrankung signifikant verstärkt exprimiert.

Zusammenfassung: In diesem genetischen Modell für FSGS kommt es zu einer relevanten Immunzell-Infiltration der Niere. Insbesondere ist eine intraglomeruläre Makrophagen-Subpopulation an der fibrosierenden Entzündungsreaktion beteiligt. Die Fractalkine-Chemokinachse könnte an der Rekrutierung dieser Makrophagen beteiligt sein. Diese Erkenntnisse könnten die Grundlage für neue Therapieansätze in der FSGS sein.

Experimentelle Nephrologie 2

P276

Translational Profiling of Developing Podocytes during postnatal Glomerulogenesis and Maturation

S. Bedenbender; A. Hofmeister; J. Einloft; H. L. Meyer¹; J. Hoyer; B. D. Humphreys²; I. Grgic
Klinik für Innere Medizin, Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Standort Marburg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg; ¹Labor Nephrologie, Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum Marburg, Marburg; ²Division of Renal Diseases, Washington University School of Medicine, St. Louis/USA

Objective: Finding effective therapeutic targets for the treatment of glomerulopathies and, more specific, podocytopathies is an ongoing pursuit. One potential approach involves generating new hypotheses based on a deeper comprehension of podocyte biology. However, our understanding of the differentiation process of podocytes, as well as their gene transcriptional dynamics during development and maturation, remains limited. Obtaining a higher granularity could potentially facilitate the development of innovative therapeutic strategies.

Method: Here, we studied the transcriptional profiles of developing and maturing podocytes using a podocyte-specific translational ribosome affinity purification (TRAP) approach. Kidneys from Col1 α 1-eGFP-L10a (Podo^{TRAP}) mice from both, postnatal day 0 (P0) and 7 (P7), as well as adult 9-week-old animals were used for podocyte-specific RNA extraction, sequencing und subsequent in-depth bioinformatical analyses.

Results: Differential expression analyses of P0, P7 and 9-week-old podocytes showed distinct clustering of all time points indicative of ongoing dynamic changes in expression profiles in incompletely differentiated early podocytes. Using Reactome pathway enrichment analysis, we identified enriched pathways related to cell cycle, DNA replication and repair in P0 podocytes. Interestingly, we found RNA polymerase I transcription to be overrepresented in P0 podocytes which was shown to regulate cell differentiation. Moreover, we found the reelin signaling pathway enriched in P7 podocytes which is associated with mediation of foot process growth. Also, ephrin signaling was enriched in P7 podocytes which has been reported to be instrumental in maintaining slit diaphragm function. By contrast, neurofascin, an ankyrin-binding cell adhesion protein shown to play a role in microtubular dynamics of major foot processes, was enriched in P0, but not in P7 podocytes. Finally, our data provide evidence that not only the well-known key Rho-GTPases, but also the lesser known RhoQ GTPase may be of relevance in late podocytogenesis. We speculate that RhoQ GTPase may contribute to the regulation of foot process development by controlling actin polymerization via formin activation.

Conclusion: Taken together, our findings demonstrate that postnatal podocytes continue to undergo substantial differentiation processes and could identify important pathways at different stages of podocyte maturation. These comprehensive translational profiles of podocytes and their precursors can serve as a valuable dataset for

identifying promising pathways for subsequent functional studies.

Experimentelle Nephrologie 2

P277

Tertiary lymphoid structures are present in different murine CKD models and correlate with inflammation and fibrosis markers

C. Hermann; J. Wollenhaupt; J. Frisch¹; L. Prates-Roma¹; J. Jankowski; H. Noels; S. Fleig²

Institut für Molekulare Herz-Kreislaufforschung, Universitätsklinikum, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Aachen; ¹Institut für Biophysik, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar; ²Lehrstuhl für Altersmedizin, Universitätsklinikum, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Aachen

Objective: Tertiary Lymphoid Structures (TLS) are ectopic lymphoid structures that arise in non-lymphoid tissues such as the kidney secondary to chronic inflammation (e. g. in infection, autoimmune disease, cancer or transplantation). TLS can form functional germinal centers and sustain chronic immune responses. They have been described in many kidney diseases as well as in aging, but their role in disease progression is unclear; however, CKD progression is faster in patients with elevated markers of inflammation (CRIC study, CJASN 2016.) We asked if presence and size of TLS correlates with CKD severity, inflammation and fibrosis in different murine CKD models.

Method: We used established CKD models with different disease severity (5/6 nephrectomy, adenine diet of different doses/durations, published in Wollenhaupt J,

Redox Biology 2022). To measure TLS, we stained kidney sections for B lymphocytes as well as lymphoid stroma markers and quantified both areas. On the transcriptional level, we measured expression of Cxcl13, Ccl19 and Ccl21 as markers of a “lymphoid structure niche”, TNFa, IL1b and IL6 as inflammation markers and Col1 a1, Acta2 and Fibronectin as fibrosis markers.

Results: TLS were present in periarterial locations especially in the more severe CKD models. They were rarely present in 5/6 nephrectomy models, but frequently seen in CKD induced by adenine diet and correlated with dose and duration. There was a tendency towards a more pronounced TLS phenotype in male mice. The presence of TLS on histology correlated with expression of lymphoid niche markers, inflammatory markers and fibrosis markers in QPCR.

Conclusion: We found TLS in a wide range of murine CKD models, however less in non-inflammatory CKD causes such as 5/6 nephrectomy, and more in CKD models that go along with inflammation such as adenine diet. TLS presence correlated with more severe CKD as well as higher markers of inflammation and fibrosis. While this study is descriptive, it suggests TLS as phenomenon associated with CKD progression, and as potential treatment targets to prevent CKD progression. We saw a tendency towards more TLS in male mice; this gender difference deserves further study.

Experimentelle Nephrologie 2

P278

Leukemia inhibitory factor aktiviert einen TYK2-STAT Signalweg zur Verstärkung der Gefäßverkalkung

M. Razazian; I. Alesutan; L. Pitigala; T. T. D. Luong; M. O. Estepa Martínez¹; D. Zickler¹; D. Cejka²; A. Pasch³; J. Holfeld⁴; M. Müller⁵; A. Vlahou⁶; K.-U. Eckardt⁷; J. Völk

Institute for Physiology and Pathophysiology, Johannes Kepler Universität Linz, Linz/A; ¹Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Internistische Intensivmedizin und Nephrologie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ²III. Interne Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Transplantationsmedizin, Rheumatologie, Department für Akutgeriatrie, Elisabethinen, Ordensklinikum Linz GmbH, Linz/A; ³Nephrologie, Allgemeine Innere Medizin, Lindenhofspital, Bern/CH; ⁴Universitätsklinik für Herzchirurgie, Innsbruck/A; ⁵Wiener Rotes Kreuz Rettungsdienst, Wien/A; ⁶Center of Systems Biology, Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens, University of Athens, Athens/GR; ⁷Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Hintergrund: Chronische Niereninsuffizienz und die damit verknüpfte Hyperphosphatämie fördern die Entstehung von medialen Gefäßverkalkungen. Bei Phosphatexposition werden pro-inflammatorische Signalwege in glatten Gefäßmuskelnzellen (VSMCs) aktiviert, wodurch eine Gewebsverkalkung verstärkt werden könnte.

Diese Studie untersuchte die Effekte des „leukemia inhibitory factor“ (LIF) auf die Gefäßverkalkung. **Methode:** Experimente wurden in primären humanen glatten Gefäßmuskelzellen (VSMCs), aortalen Maus-Gefäßringen, Mäusen mit Cholecalciferol-Behandlung und Serumproben von Patienten mit renalen Erkrankungen sowie gesunden Kontrollen durchgeführt. **Ergebnisse:** Phosphat erhöhte die LIF-Expression in VSMCs. Zugabe von exogenem LIF verstärkte die Expression von Kalzifizierungsmarkern und Kalziumablagerung in VSMCs. Silencing von LIF, dem LIF-Rezeptor oder dem Co-Rezeptor GP130 unterdrückte die pro-kalzifizierenden Effekte von Phosphat. Der lösliche LIF-Rezeptor konnte die pro-kalzifizierenden Effekte von LIF oder Phosphat abschwächen. Mechanistisch aktivierte LIF einen TYK2-STAT Signalweg. Hemmung/Silencing von TYK2 oder STAT1/3 konnte die Effekte von LIF oder Phosphat abschwächen. Die Verkalkung von Maus-Aortenringen nach Phosphatbehandlung wurde durch pharmakologische Hemmung mittels BMS-986165 oder genetische Defizienz von TYK2 reduziert. Aortale Verkalkung und Expression von Kalzifizierungsmarkern nach Cholecalciferol-Behandlung von Mäusen wurde ebenso durch den TYK2-Inhibitor oder genetische TYK2-Defizienz abgeschwächt. Verglichen mit gesunden Kontrollen waren die Konzentrationen des löslichen LIF-Rezeptors in Patienten mit renalen Erkrankungen reduziert. Die Pulswellengeschwindigkeit zeigte eine Korrelation mit den löslichen LIFR-Spiegeln. **Zusammenfassung:** LIF verstärkt die Verkalkung von VSMCs.

Diese Effekte zeigen eine zentrale Rolle der Kinase TYK2 als Regulator der Gefäßverkalkung auf. Blockade dieses Signalwegs könnte einen neuen therapeutischen Zugang zur Verhinderung von Gefäßverkalkung bei chronischer Niereninsuffizienz darstellen.

Nierenphysiologie

P279

Creatine supplementation reduces the expression of a Fanconi syndrome-associated GATM mutant in mice

A. Plain; V. Mikicz; E. Wacker; I. Tegtmeier¹; R. Witzgall; B. Davies²; R. Kleta³; M. Reichold¹; F. Knauf⁴; R. Warth¹

Institut für Molekulare und Zelluläre Anatomie, Universität Regensburg, Regensburg; ¹Medizinische Zellbiologie, Institut für Physiologie, Universität Regensburg, Regensburg; ²Wellcome Centre for Human Genetics, University of Oxford, Oxford/UK; ³Centre for Nephrology, Royal Free Hospital, University College London, London/UK; ⁴Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Objective: GATM is a mitochondrial enzyme involved in creatine biosynthesis. In GATM-associated autosomal dominant nephropathy, the T336 A mutant of the GATM protein forms large filamentous aggregates in the mitochondria that resist degradation. The aggregates lead to giant mitochondria that are difficult for the cell to break down and that can trigger fatal pathways toward inflammation, cell death, and fibrosis. The exact

signaling pathways of GATM-associated kidney disease are still unknown. Here, we investigated the renal phenotype of a GatmT336 A knockin mouse and tested dietary creatine supplementation as a strategy to suppress Gatm expression. **Method:** WT and GatmT336 A knockin C57Bl/6J mice received dietary supplementation with creatine and sucrose or only sucrose. Spot urine, blood and kidney samples were collected for analysis. Kidney Gatm mRNA expression was assessed by RT-qPCR and protein expression by Western blot. Kidney histology and Gatm localization were assessed by immunofluorescence and electron microscopy. **Results:** The Gatm-T336 A knockin mouse showed a mild phenotype without renal failure. There was no evidence of renal fibrosis or increased macrophage numbers. However, immunofluorescence and electron micrographs showed giant pathological mitochondria in proximal tubular cells. Next, we examined the expression levels of Gatm, as it appears to be a critical factor for filament formation in knockin mice. Interestingly, Gatm mRNA expression was higher in homozygous knockin mice compared to WT mice. As expected from the literature, creatine supplementation reduced Gatm mRNA expression in WT mice and, more importantly, also in knockin mice. Western blots revealed reduced Gatm protein expression after creatine supplementation in WT and knockin mice. **Conclusion:** We conclude that dietary creatine supplementation may be a strategy to suppress mutant GATM expression in humans and thus slow down filament formation and progression of kidney disease.

Experimentelle Nephrologie 2

P280

Kidney damage associated with liver fibrosis is differentially orchestrated by YB-1 depending on its cellular origin

X. Liu; D. Hermert; A. Leitz; Y. Gao; J. Wang¹; J. Floege; T. Ostendorf; U. Raffetseder

Medizinische Klinik II, Nephrologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Aachen; ¹Department of Nephrology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai/CN

Objective: Acute kidney injury is a common and life-threatening complication of liver disease. In a previous study, we showed that the Y-box-binding protein (YB)-1 modulates the liver-kidney crosstalk. In a model of liver fibrosis (biliary duct ligation; BDL), mice with half-maximal *Ybx1* expression (*Ybx1*^{+/+}) exhibited significantly reduced liver damage, but the resulting kidney damage was increased. The purpose of the present study was to clarify the influence of organ/cell specific YB-1 expression on liver and kidney damage after induction of liver fibrosis.

Method: For this purpose, BDL was performed as a liver fibrosis model in conditional *Ybx1* knockout animals with specific depletion in hepatocytes (*Ybx1*^{fl}*xAlfp*^{cre}), in myeloid immune cells (*Ybx1*^{fl}*xLysM*^{cre}) and in renal tubular cells (*Ybx1*^{fl}*xPax8*^{cre}).

Results: We found that targeting *Ybx1* in hepatocytes reduced liver fibrosis and kidney damage (e. g. tubular damage, *Ngal* mRNA expression)/fibrosis (e. g. collagen1A staining). Compared to WT animals, BDL mice with *Ybx1*-specific

knockout in myeloid immune cells showed significantly reduced serum levels of liver enzymes but increased evidence of kidney damage and fibrosis. Finally, decreased expression of YB-1 in kidney tubular cells resulted in increased expression of fibrosis markers in the liver.

Conclusion: In summary, cell-specific YB-1 expression has a major influence on the respective organ damage in the context of the liver-kidney crosstalk. In addition, we document that renal YB-1 expression also has implications for liver fibrosis. Furthermore, the previously observed reduced liver damage with increased kidney damage occurring in the *Ybx1*^{+/+} animals is best mimicked by a specific YB-1 reduction in immune cells.

Experimentelle Nephrologie 2

P281

Mikro-RNA hsa-let-7p reguliert eine durch PAR-1-Antikörper induzierte TNFa-Induktion und Monozyten-Differenzierung nach Nierentransplantation

C. Lucht; G. Moll; C. Lei; H. Zao; E. von Hoerschelmann¹; H. Heidecke²; J. Witowski³; K. Budde¹; R. A. Catar
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Internistische Intensivmedizin und Nephrologie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ²Celltrend GMBH, Luckenwalde; ³Department of Pathophysiology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan/PL

Hintergrund: Aktivierende Antikörper können durch Bindung

an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) alternative intrazelluläre Signalwege rekrutieren. Dabei konnte kürzlich gezeigt werden, dass der Protease-aktivierte Rezeptor-1 (PAR-1) eine Interleukin 6 (IL-6)-Produktion in Endothelzellen und eine in der Folge gestörte vasculäre Homöostase auslösen kann. In der vorliegenden Studie wurde die Rolle von PAR-1-Antikörpern (PAR-1-AKs) bei Empfängern eine Nierentransplantation mit chronisch-vasculärer Abstoßung untersucht.

Methode: Endothelzellen (HMEC) und Monozyten (THP-1) wurden in Mono- oder Kokultur mit einer aus Serumproben gewonnenen IgG-Fraktion (NTx-IgG) stimuliert. Über ELISA, EMSA und FACS wurden freigesetzte Cytokine, aktivierte Signalwege und Monozyten-Differenzierung untersucht. Zusätzlich erfolgte die PCR-basierte Analyse unterschiedlicher Mikro-RNAs (miRNA).

Ergebnisse: PAR-1-AKs sind in der Lage, eine um das Zehnfache gesteigerte TNFa-Produktion sowohl in HMECs als auch THP-1-Zellen auszulösen. Dieser Effekt ist durch den Transkriptionsfaktor-Komplex AP-1/cFOS vermittelt. Interessanterweise zeigte sich parallel zudem eine starke Herabregulation der miRNA hsa-let-7p durch PAR-1-AKs. Stimulation sowohl mit KTx-IgG als auch TNFa führte zu einer deutlichen Induktion makrophagen-typischer Oberflächenmarker in THP-1-Zellen. Diese Monozyten-Differenzierung konnte durch Einsatz spezifischer Inhibitoren des PAR-1 als auch der beteiligten Transkriptionsfaktoren stark abgeschwächt werden. Durch den Einsatz von hsa-let-7p konnte dieser Effekt ebenfalls erzielt werden.

Zusammenfassung: PAR-1-AKs konnten sowohl über eine TNF α -Induktion als auch Reduktion von hsa-let-7p als potenter Mediator proinflammatorischer Prozesse identifiziert werden. Insbesondere die Rolle endothelialer miRNAs wie hsa-let-7p ist bisher kaum untersucht, wenngleich sich hieraus therapeutische Ansätze bei chronisch-vasculärer Abstoßung ergeben könnten.

Experimentelle Nephrologie 2

P282

Dynamics of inflammation early and late after renal transplantation: characterization of the immunological processes in a rat renal transplant model

G. Stolz; R. Langer; T. Hinkeldein; X. Zeng; Y. Dai; S. Dolff¹; O. Witzke¹; A. Kribben; B. Wilde
Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum, Universität Duisburg-Essen, Essen; ¹Klinik für Infektiologie, Universitätsklinikum, Universität Duisburg-Essen, Essen

Objective: The pathophysiology of rejection after renal transplantation (RTx) has not been unraveled completely. In previous studies, Th17 cells were shown to be involved in several autoimmune diseases affecting the kidney, e.g. lupus nephritis, glomerulonephritis and ANCA vasculitis. The aim of this study was to decipher the dynamics of rejection after RTx with focus on the Th17 cells and IL17 cytokine family.

Method: For this purpose, the established Fischer to Lewis rat RTx model was used. In this model, chronic renal rejection is elicited and develops over time. The donor renal grafts were harvested

from Fischer rats and exposed to static cold storage using HTK or UW. The Lewis recipients were treated for 10 days post-transplant with ciclosporin A and then immunosuppressive therapy was stopped. Recipients were harvested early (2 hours, 30 days) and late after RTx (12 weeks, 28 weeks). To analyze the dynamics of inflammation, kidney sections were stained for CD3+ (T-cells) and MPO (neutrophils). RT-PCR was used to detect cytokine gene expression of several target genes within the renal grafts. IL17 A Elispot was established to analyze circulating Th17 cells in the recipients.

Results: The extent of cold ischemia time (CIT) of the renal allograft was associated with lifetime of the recipients. Furthermore, with increasing CIT, intra-renal CD3+ T-cell infiltration was enhanced. An increased CD3+ and a diminished number of MPO+ neutrophils were detected in the renal grafts late after RTx compared to early timepoints. Moreover, the intra-graft IL17C gene expression was enhanced late after renal transplantation while CXCL1 and CXCL2 were upregulated early after renal transplantation. IL17 A gene expression reached higher levels than IFN γ at later timepoints whereas IFN γ gene expression was higher at early timepoints.

Conclusion: The inflammatory process during chronic kidney rejection is T-cell driven and may involve the IL17C cascade. The early phase is dominated by neutrophils with enhanced intra-renal expression of CXCL1 and CXCL2. Furthermore, the polarization of the T-cell driven immune response may change depending on the time point after transplantation.

Experimentelle Nephrologie 2

P283

Investigating the role of Nup188, a nuclear pore complex subunit, in *Drosophila melanogaster*

V. Paraparan; V. Krausel¹; H. Pavenstädt¹; M. Krahn²; D. A. Braun
Molekulare Nephrologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ¹Allg. Innere Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; ²AG Medizinische Zellbiologie, Medizinische Klinik D, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster

Objective: The nucleus of eukaryotic cells is surrounded by a double membrane, the so-called nuclear envelope. To allow transport across the nuclear envelope, nuclear pore complexes are required that consist of different protein subunits. Mutations in genes encoding these subunits were identified in pediatric patients with nephrotic syndrome. Although the respective proteins are expressed ubiquitously, the clinical phenotype of affected patients manifests predominantly in the kidney. In this project, we investigated the role of Nup188, a specific subunit of the nuclear pore complex in the podocyte-like nephrocytes of *Drosophila melanogaster*.

Method: We performed nephrocyte-specific knockdown of Nup188 using the *sns::GAL4* fly line. In dissected nephrocytes of 13 larvae, the slit diaphragm proteins Sticks-and-stones (*Sns*, orthologue of Nephhrin) and *Pyd* (orthologue of *Zonula occludens 1*) were immunostained and analysed. Further

morphological and functional investigations were performed as well as rescue experiments using wild-type human NUP188 and a mutation identified in a pediatric patient with nephrotic syndrome.

Results: Upon RNAi mediated knockdown of Nup188 in nephrocytes, the staining pattern of the slit diaphragm proteins Sns and Pvd was altered and the morphology of nephrocytes was impaired. **Conclusion:** Our data indicate that Nup188, a nuclear pore complex protein, is important for the integrity of the slit diaphragm of nephrocytes. This suggests that, as previously described for functionally-related genes, Nup188 may play a role in inherited nephrotic syndrome.

Experimentelle Nephrologie 2

P284

scRNA Seq reveals nephroprotective mechanism of TRPC6 inhibition

Y. Xu; Z. Zheng¹; M. Oswald; U. Krügel²; M. Schaefer²; B. Nürnberg³; M. Gollasch; S. Simm⁴; D. Tsvetkov
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin D – Geriatrie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald; ¹Shanghai/CN; ²Rudolf-Boehm-Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Leipzig, Leipzig; ³Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsklinikum, Eberhard Karls Universität, Tübingen; ⁴Institut für Bioinformatik, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald

Objective: Chronic kidney disease (CKD) is characterized by persistent inflammation and tubulointerstitial fibrosis that lead to end-stage renal disease (ESRD). Recent

studies have suggested that inhibition of transient receptor potential canonical 6 channel (TRPC6) alleviates renal fibrosis in the unilateral ureteral obstruction (UUO) model. However, the underlying molecular mechanism remains unclear. Therefore, we performed transcriptomic molecular phenotyping of UUO mice to uncover putative nephroprotective mechanisms of TRPC6 blockade.

Method: We conducted single-cell RNA sequencing (scRNA-Seq) and spatial transcriptomic (ST) with subsequent bioinformatic analysis on kidney samples from UUO mice with or without selective TRPC6 inhibitor SH045 (larixyl N-methylcarbamate).

Results: SH045 decreased inflammatory cell infiltration and fibrosis in the UUO model. Moreover, SH045 altered the differentiation trajectory of fibroblasts. Our data showed a significant increase in fibroblast cell abundance. In total, we identified 6 subclusters of fibroblasts (F0-F5), including a new cell subpopulation F2 (61 cells) that emerged only upon SH045 treatment. SH045 dramatically changed the transcriptional profile of fibroblasts suggesting a mechanism to decrease the matrix production in the kidneys. Using pseudobulk RNA-Seq, we found 125 up-regulated differentially expressed genes (DEGs) and 74 downregulated DEGs in fibroblasts after the TRPC6 blockade. The cell-cell communication analysis revealed a dramatic increase in the total number and strength of intercellular interactions in the SH045 compared to the vehicle group. Both relative and absolute information flow through certain pathways e. g., non-canonical (nc)

WNT, GAS, was significantly increased in the SH045 group. Furthermore, we resolved fine-grained cell types in spatial transcriptomic data and created comprehensive cellular map of UUO kidneys treated with SH045 compared to vehicle.

Conclusion: Overall, our study provides novel insights into the potential therapeutic benefits of TRPC6 inhibition in CKD. These findings lay ground to a deeper understanding of TRPC6 inhibition on transcriptome level and how this relates to the pathophysiology of kidney fibrosis.

Experimentelle Nephrologie 2

P285

Protein 4.1O, Kandidatengen der diabetischen Nephropathie, zeigt eine geschlossene Konformation mittels seFRET

L. Jäger; T.E. Vienken; L. C. Rump; E. Königshausen; L. Sellin
Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf

Hintergrund: Protein 4.1O wird von FRMD3, einem Kandidatengen der diabetischen Nephropathie kodiert und ist ein Aktinadapterprotein. Für die Interaktion nutzt Protein 4.1O die FERM-Domain, welche aus drei konservierten Domänen besteht. Von anderen FERM-Domänen enthaltenden Proteinen (z. B. FAK) ist bekannt, dass die intramolekulare Interaktion des Protein-carboxy-Terminus mit der amino-terminalen FERM-Domäne eine „closed“ Formation bedingt und aktive Proteindomänen abschirmen und inaktivieren kann. In lebenden Zellen kann die intramolekulare Konformation mit

stimulated emission FRET (seFRET) untersucht werden. Bei einem FRET-Paar bestehend aus YFP und CFP ist für ein funktionierendes Energietransfer eine Nähe von CFP zu YFP von weniger als 5.7 nm notwendig.

Methode: Hierfür haben wir N-Terminus der FERM-Domäne ein YFP in frame kloniert. C-Terminus wurde als FRET-Partner ein CFP kloniert. Die Expression der Fusionsproteine wurde mittels Fluoreszenzmikroskopie, Co-Immunoprecipitation und Western Blot kontrolliert. Auch die vorbeschriebenen Protein-Protein-Interaktionen von Protein 4.1O wurden durch die Erzeugung der Fusionsproteine nicht gestört. Protein 4.1O-YFP-CFP Fusionsprotein wurde in HEK293T-Zellen und in Cos7-Zellen exprimiert und mit Live-Cell-Imaging untersucht. Als Fluoreszenzkontrollen wurden YFP-Protein 4.1O und CFP-Protein 4.1O generiert und jeweils begleitend gemessen. Die Bilddatensätze wurden mit dem ImageJ-Modul PixFRET standardisiert ausgewertet und visualisiert.

Ergebnisse: Es findet sich für Protein 4.1O-YFP-CFP eine FRET-Effizienz von bis zu 11 % in subkortikalen Abschnitten der Zellen nachgewiesen. Es ist daher von einer sehr intensiven Nähe des Protein 4.1O N-Terminus mit dem C-Terminus von <5,7 nm auszugehen. Entsprechend der 3D-Strukturmodelle von Protein 4.1O, welche von Alpha-Fold mit einer „open“ und einer „closed“ Formation vorhergesagt wurden, ist von einer spontanen „closed“ Formation mit einer intramolekularen Interaktion des C-Terminus mit dem N-Terminus auszugehen. Die Protein-Protein-Interaktion von Protein 4.1O wurde durch die Erweiterung mit den Fluoreszenzproteinen nicht gestört.

Zusammenfassung: Protein 4.1O zeigt eine intramolekulare Interaktion zwischen dem N- und C-Terminus mit einer räumlichen Nähe von <5.7 nm. Diese „closed“-Formation führt vermutlich zu einer Abschirmung der dazwischenliegenden Proteindomänen. Es ist Gegenstand laufender Untersuchungen, welche Bedingungen eine Konformationsänderung auslösen können und welche Konsequenzen diese auf die Bindungseigenschaften von Protein 4.1O haben.

Experimentelle Nephrologie 2

P286

Anti-Nephrin Antibodies in Minimal Change Disease

F. E. Hengel; S. Dehde¹; R. Lucas; G. Zahner; E. Hoxha; T. B. Huber; N. M. Tomas

Nephrologie/Rheumatologie und Endokrinologie/Diabetologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ¹ Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie und Immunologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Objective: The pathogenesis underlying Minimal Change Disease (MCD) remains incompletely understood. Recently, antibodies against nephrin, a key protein of the podocyte slit diaphragm, were identified in 29 % of patients with MCD. So far, this finding has not been reproduced independently. Our study aims to validate and further examine the presence and pathophysiologic role of anti-nephrin antibodies in MCD.

Method: We performed a blinded screening of serum samples from 73 patients with MCD,

67 patients with FSGS, 30 patients with IgA nephropathy (IgAN) and 30 patients with membranous nephropathy (MN) from the Hamburg Glomerulonephritis Registry, in comparison to 67 healthy controls. Anti-nephrin antibodies were determined by immunoprecipitation using recombinant nephrin and subsequent western blotting.

Results: We detected anti-nephrin antibodies in 29/73 (39.7 %) sera from patients with MCD, 1/67 (1.5 %) sera from patients with FSGS, and 1/30 (3.3 %) sera from patients with MN. Sera from 30 patients with IgAN as well as from 67 healthy controls were negative. MCD patients positive for anti-nephrin antibodies had significantly lower serum albumin, higher proteinuria, and more severe dyslipidemia compared to anti-nephrin antibody negative MCD patients.

Conclusion: We could independently reproduce the presence of anti-nephrin antibodies in sera from patients with MCD. Anti-nephrin positive patients had more severe disease than anti-nephrin negative patients. Further studies are necessary to better understand the pathomechanisms underlying MCD and to assess the value of antibody detection for diagnosis, prognosis, and monitoring of therapy.

Nierenphysiologie

P287

The impact of SGLT2 inhibitors on aKlotho in renal MDCK and HK-2 cells

*L. Wolf; M. Föller; M. Feger
Institut für Physiologie, Universität Hohenheim, Stuttgart*

Objective: α Klotho is a transmembrane protein predominantly expressed in the kidney serving as a co-receptor for phosphate homeostasis-regulating hormone FGF23 and has an extracellular domain that can be cleaved off and is a hormone. α Klotho deficiency results in accelerated aging and early onset of aging-associated diseases while its overexpression strongly expands the lifespan of mice. Moreover, α Klotho exerts health-beneficial anti-inflammatory, anti-neoplastic, anti-fibrosis, anti-oxidant effects. Higher α Klotho levels are associated with better outcomes in renal and cardiovascular diseases. SGLT2 inhibitors are novel drugs in the treatment of diabetes by inhibiting renal glucose transport and have additional nephro- and cardioprotective effects. We explored whether SGLT2 inhibitors affect α Klotho gene expression and protein secretion.

Method: Experiments were performed in renal MDCK and HK-2 cells, and α Klotho transcripts were determined by qRT-PCR and Klotho protein by ELISA.

Results: SGLT2 inhibitors canagliflozin, sotagliflozin, and dapagliflozin enhanced whereas empagliflozin reduced α Klotho gene expression in MDCK cells. By the same token, canagliflozin, sotagliflozin, dapagliflozin, but not empagliflozin down-regulated p65 subunit of pro-inflammatory NF κ B. In HK-2 cells, all SGLT2 inhibitors reduced α Klotho transcripts. Canagliflozin and sotagliflozin, however, increased Klotho protein concentration in the cell culture supernatant, an effect possibly due to up-regulation of ADAM17.

Conclusion: Our investigations demonstrate complex

effects of different SGLT2 inhibitors on α Klotho gene expression and protein secretion in renal MDCK and HK-2 cells.

Nierenphysiologie

P288

Trimethoprim führt zu einer funktionellen Hemmung von ENaC ohne die renale H⁺-Ausscheidung zu verändern

N. Ayasse; P. Berg¹; S. L. Svendsen¹; A. Q. Rousing¹; M. V. Sørensen¹; J. G. Leipziger²

Nephrologie, Endokrinologie, Rheumatologie, V. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim; ¹*Department of Biomedicine, University of Aarhus, Aarhus/DK;* ²*Institute of Physiology and Biophysics, University of Aarhus, Aarhus/DK*

Hintergrund: Es gilt zunehmend als gesichert, dass die H⁺-Ausscheidung im Sammelrohr unabhängig von Veränderungen der transepithelialen Spannung (V_{te}) geschieht. Wir haben kürzlich einen neuen Erklärungsansatz identifiziert, wie Benzamil eine akute Harnalkalisierung auslöst. Neben einer direkten Hemmung des epithelialen Natriumkanals (ENaC), reduziert Benzamil die H⁺-Ausscheidung im Sammelrohr durch eine direkte Hemmung der H⁺/K⁺-ATPase. Dies erklärt die akute und ausgeprägte Benzamil-induzierte Harnalkalisierung. Dennoch bleibt die Frage offen, ob die Hemmung der funktionellen ENaC-Aktivität *per se* zu Veränderungen der renalen H⁺-Ausscheidung führen kann. Um dieser Frage nachzugehen, haben wir die Wirkung eines direkten ENaC-Inhibitors untersucht, der sich strukturell von Benzamil unterscheidet. Wir wählten

hierfür das Antibiotikum Trimethoprim (TMP). TMP führt ebenfalls zu einer direkten Hemmung von ENaC und kann so gelegentlich eine Hyperkaliämie hervorrufen.

Methode: Die Echtzeitmessung von Urin-pH, Elektrolyt- und Säureausscheidung erfolgte in C57BL/6J-Mäusen. Hierfür erfolgte die Anlage eines transabdominellen Blasenkateters. Trimethoprim (5 μ g/g KGW) wurde als intraperitoneale Bolusinjektion verabreicht. Zusätzlich wurde die Wirkung von Trimethoprim auf die H⁺/K⁺-ATPase-Aktivität *in vitro* untersucht. Hierfür wurden mit H⁺/K⁺-ATPase angereicherte Membranvesikel unter verschiedenen pH- und extrazellulären K⁺-Konzentrationen untersucht.

Ergebnisse: Wir konnten den akuten ENaC-hemmenden Effekt von Trimethoprim bestätigen. TMP führte zu einem akuten Anstieg der Natriurese und einer akuten Abnahme der Kaliurese. Allerdings hatte TMP keinen Effekt auf den Urin-pH-Wert oder die Nettosäureausscheidung. Dies steht im Gegensatz zu den Wirkungen von Benzamil, welches den Urin akut alkalisieret und die Nettosäureausscheidung reduziert. Darüber hinaus zeigten die *in-vitro*-Experimente, dass TMP keinen Effekt auf die Aktivität der H⁺/K⁺-ATPase hatte.

Zusammenfassung: Im Gegensatz zu Benzamil, welches sowohl ENaC als auch die H⁺/K⁺-ATPase hemmt, scheint die renale Wirkung von Trimethoprim auf die Hemmung von ENaC beschränkt zu sein. Eine Änderung der renalen Säureausscheidung konnte unter TMP-Gabe nicht festgestellt werden. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass die Hemmung von ENaC keine Hemmung der H⁺-Ausscheidung

im Sammelrohr mit sich führt. Somit sind diese Ergebnisse ein zusätzliches Argument gegen das Konzept der spannungsabhängigen H⁺ Sekretion im Sammelrohr.

Nierenphysiologie

P289

Nachweis von AQP1 im dicken aufsteigenden Ast der Henle-Schleife in Abhängigkeit von Claudin-10

C. Maset; J. Kühne; C. Quintanova; N. Himmerkus; M. Bleich
Physiologisches Institut, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Kiel

Hintergrund: Das Tight Junction (TJ)-Protein Claudin-10 kommt sowohl in den TJ der TAL als auch extrajunktional in den basolateralen Einfaltungen der Zellmembran vor. Auf Basis dieser extrajunktionalen Lokalisation von Claudin-10 entwickelten wir die Hypothese, dass Claudin-10 die basolateralen Einfaltungen stabilisiert und dadurch einen gerichteten Salz-Transport aus diesen Einfaltungen ermöglicht. Obwohl es sich bei der apikalen Membran der TAL um ein wasserdichtes Epithel handelt, muss Wasser diese tief innerhalb der Zellen liegenden Kompartimente erreichen können. Wir untersuchten die basolaterale Membran der TAL daher im Hinblick auf das Vorkommen des bisher einzigen beschriebenen Wasserkanals der TAL, AQP1, sowie mögliche Unterschiede in der Expression und Lokalisation von AQP1 zwischen Claudin-10 Wildtyp (WT)-Mäusen und Claudin-10 Knockout (cKO)-Mäusen. **Methode:** Als Versuchstiere dienten nierenspezifische Claudin-10 Knockout-Mäuse (Genotyp *Cldn10^{fl/fl} kspcre⁺*) beiderlei Geschlechts und

deren Geschwistertiere (*Cldn10^{+/fl} kspcre⁺* und *Cldn10^{fl/fl} kspcre⁻*). Das Vorkommen und die Lokalisation von Claudin-10 und AQP1 untersuchten wir mittels Immunfluoreszenzfärbung (IF) unter verschiedenen Temperaturbedingungen an frisch isolierten TAL und PT, die wir unter histomorphologischen Gesichtspunkten sortierten. Zur quantitativen Bestimmung von Claudin-10 und AQP1 erfolgten Western Blot (WB)-Analysen sowie qPCRs.

Ergebnisse: Die IF von WT-Mäusen bestätigte das Vorkommen von Claudin-10 und AQP1 sowohl im junctionalen Bereich als auch extrajunktional in den basolateralen Einfaltungen der TAL. Durch die unterschiedlich gewählten Temperaturbedingungen wurde ersichtlich, dass die Temperatur einen Einfluss auf die Anfärbarkeit der Proteine in den verschiedenen Lokalisationen hatte. Im WB ließ sich AQP1 in der TAL nachweisen. Der direkte Genotypvergleich zeigte, dass in WT-TAL eine 3-fach höhere Menge an unglykosyliertem AQP1 nachweisbar war. Die durchgeführte qPCR bestätigte dieses Ergebnis. Hierbei zeigte sich eine 7-fach höhere Menge an AQP1-Genprodukten in der WT-TAL.

Zusammenfassung: Auf der Basis unserer Ergebnisse schlussfolgern wir, dass AQP1 sowohl in junctionalen Bereich der TAL als auch in den basolateralen Einfaltungen vorkommt. Der Claudin-10-Genotyp beeinflusst die Menge des exprimierten AQP1 in der TAL, nicht aber die Lokalisation. Weiterführend stellt sich die Frage, ob in der TAL weitere Aquaporine exprimiert werden.

Nierenphysiologie

P290

Extrazelluläre DNA traps (ET) aus neutrophilen Granulozyten und Monozyten schützen vor Pyelonephritis

A. Goldspink; J. Schmitz¹; O. Babyak²; J. Milleck; L. Schwarz³; H. Haller⁴; F. Wagenlehner³; J. H. Bräsen¹; C. Kurts²; S. von Vietinghoff
Sektion für Nephrologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsmedizin Bonn, Bonn; ¹Nephropathologie, Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; ²Institut für Experimentelle Immunologie, Medizinische Fakultät, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn; ³Kinderurologie und Andrologie, Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsmedizin Gießen, Gießen; ⁴Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Hintergrund: Die Pyelonephritis zählt zu den häufigsten schweren bakteriellen Infektionen. Meist steigen die Bakterien aus den unteren Harnwegen auf. Extrazelluläre DNA-traps (ET) werden von myeloïden Zellen nach unterschiedlichen Reizen gebildet und hemmen oder fördern Infektionen je nach Organ unterschiedlich. Ihre Rolle bei der Pyelonephritis war nicht bekannt.

Methode: ET wurden immunhistologisch in humanen Nierenexplantaten bei Pyelonephritis und im Mausmodell untersucht, bei dem die ET Bildung durch peptidylarginine deiminase type-4 (PAD4) Inhibition moduliert wurde. Zirkulierende citH3 wurden in der akuten humanen Pyelonephritis gemessen. Mechanismen wurden ex vivo

an humanen primären Granulozyten und Monozyten bestimmt.

Ergebnisse: In pyelonephritischen Nieren waren ET, erkennbar an der Morphologie der extrazellulären DNA und der Histocitrullinierung, vor allem in Tubuli und der Medulla zu finden. Sie waren vor allem granulozytären, aber auch monozytären Ursprungs. Auch systemisch ließen sich in der akuten Pyelonephritis erhöhte Plasmaspiegel an citrulliniertem Histonen nachweisen. Im Mausmodell reduzierte die Hemmung von PAD4 die ET Menge deutlich. Gleichzeitig erhöhte sie die Zahl koloniebildender Einheiten in der Niere. In vitro reduzierten humane ET die Koloniezahl von *E. coli* serumabhängig. **Zusammenfassung:** Unsere Daten berichten erstmal quantitativ über ET in der Pyelonephritis. In der Niere schützen sie anders als in manchen anderen Geweben vor aufsteigenden Harnwegsinfekten.

Nierenphysiologie

P291

Novel mutations in the KCNJ10 gene associated to a distinctive phenotype.

A.-L. Forst; M. Morin¹; M. Moreno-Pelayo¹; R. Warth
Medizinische Zellbiologie, Institut für Physiologie, Universität Regensburg, Regensburg; ¹Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid/E

Objective: The aim of this work was to analyze two novel missense variants, c.488G>A (p.G163D) and c.512G>A (p.R171Q) in Kir4.1 (*KCNJ10*), which were identified in a kindred of three

affected siblings with early-onset ataxia, deafness, and progressive spasticity without other prominent clinical features.

Method: We used electrophysiological whole cell recordings to analyze the effect of various Kir4.1 variants and to determine the potassium conductance and the membrane potential of transfected cells.

Results: Kir4.1 dysfunction is known to cause an autosomal recessive syndrome that has been named EAST (epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, and renal tubulopathy) or SeSAME syndrome by two independent groups and affects the central nervous system, hearing, and renal tubular salt reabsorption (Bockenhauer et al., 2009; Scholl et al., 2009). The clinical picture has become considerably more refined as a result of recent work. Here, we describe three siblings that were compound heterozygous for two Kir4.1 variants and presented with neurological symptoms but lacked renal involvement (Morin et al., 2020). Electrophysiological analysis of these variants revealed their pathogenicity: When expressed in Chinese hamster ovary cells, the R171Q mutation resulted in 50 % reduction of currents compared to wild-type KCNJ10 and G163D showed a complete loss-of-function. Co-expression of G163D and R171Q had a more pronounced effect on currents and membrane potential than R171Q alone but less severe than single expression of G163D. Interestingly, the effect of the mutations seemed less pronounced in the presence of Kir5.1, with whom renal Kir4.1 channels form heterotetramers in the distal convoluted tubule. This partial functional rescue by co-expression with

Kir5.1 might explain the lack of renal symptoms in the patients.

Conclusion: While the loss of Kir4.1 in the kidney results in an electrolyte imbalance reminiscent of the Gitelman syndrome due to defective distal tubular transport mechanisms, the described family members lacked renal involvement, although the identified Kir4.1 variants were likely pathogenic. However, the pathogenicity of Kir4.1 was much less pronounced in the presence of Kir5.1. Knowledge of the pathophysiology of these diseases and their multifaceted clinical spectrum is an important prerequisite for making the correct diagnosis and forms the basis for personalized therapies.

Nierenphysiologie

P292

Im Spotlight – neue endokrine Subpopulationen im renalen Interstitium

K. Broecker; M. Fuchs; J. Schrankl; A.-L. Forst; A. Kurtz
Institut für Physiologie, Klinik für Innere Medizin II, Universität Regensburg, Regensburg

Hintergrund: Interstitielle Fibroblasten fanden lange hauptsächlich Beachtung als Vorläufer der Myofibroblasten, rückten jedoch in letzter Zeit auch wegen ihrer physiologischen Funktionen in den Fokus der Forschung. So spielen sie eine wichtige Rolle bei der Produktion endokriner Faktoren wie Renin, Erythropoietin (EPO), Proenkephalin-A (Penk) und Prostaglandine (Cyclooxygenase (Cox) 2-vermittelt). Bis hier ist jedoch unklar, ob innerhalb der interstitiellen Fibroblasten endokrine Subpopulationen existieren und wie diese charakterisiert sind?

Methode: Daher wurden systematisch die Expressionsmuster von Renin-, EPO-, Penk- und Cox-2-positiven interstitiellen Zellen in Nierenschnitten von Wildtypmäusen analysiert. Untersucht wurden sowohl Nieren unter basalen und Stressbedingungen (Salzstress, Blutverlust), als auch fibrotische Nieren (Adenin-induzierte Nephropathie). Die Analyse erfolgte mittels hochauflösender multiplex in-situ-Hybridisierung mit Fokus auf Zellzahlen, zonaler Verteilung, Regulation und Co-Markern. **Ergebnisse:** Grundsätzlich ließen sich unter allen Bedingungen mindestens zwei endokrine Subpopulationen unterscheiden. Eine Subpopulation umfasste Penk⁺ und Cox2⁺ interstitielle Zellen und zeichnete sich durch die Coexpression von Tenascin-C aus. Diese waren zonal vor allem in der äußeren und inneren Medulla lokalisiert, wobei zum Teil eine Co-Expression von Penk und Cox2 detektiert werden konnte. Die zweite funktionelle Subpopulation umfasste Renin⁺ und EPO⁺ interstitielle Zellen. Unter basalen Bedingungen fanden sich Renin⁺ Zellen vor allem in der äußeren Medulla entlang der Vasa recta. Als Marker exprimierten sie NG2. EPO⁺ Zellen konnten entlang der cortico-medullären Grenze detektiert werden und waren gekennzeichnet durch den Marker CD73. Renin/EPO-Coexpression war nur unter stimulierten Bedingungen evident. Bei Blutverlust stieg die Expression aller endokriner Faktoren signifikant an, ihre zonale Verteilung änderte sich dabei nicht. In Fibrose blieb die Expression von Cox2/Penk in Myofibroblasten erhalten, während keine Expression von EPO/Renin in

Myofibroblasten nachgewiesen werden konnte. Subpopulationsübergreifend zeigten alle interstitiellen Zellen ein sternförmiges Aussehen und exprimierten PDGFR- β und das Gap Junction Protein Connexin 45. **Zusammenfassung:** Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mindestens zwei endokrine Subpopulationen existieren, die sich in ihrer zonalen Verteilung und der Expression ihrer Co-Marker unterscheiden lassen. Innerhalb dieser Subpopulationen lassen sich weitere Subtypen unterscheiden, die jedoch funktionelle Einheiten bilden.

Nierenphysiologie

P293

Die Ödementstehung beim nephrotischen Syndrom der Maus ist unabhängig von der Aktivierung des alternativen Komplementwegs

D. Essigke; L. Kong; K. Omg; B. N. Bohnert; F. Artunc
Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum, Medizinische Klinik IV, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

Hintergrund: Die Ödementstehung beim experimentellen nephrotischen Syndrom (NS) der Maus beruht auf einer proteolytischen Aktivierung des epithelialen Natriumkanals (ENaC) durch aberrant filtrierte Serinproteasen. Die Komplementfaktoren B (CFB) und D (CFD) gehören zum alternativen Komplementweg und sind Serinproteasen. Vorarbeiten haben gezeigt, dass CFB und CFD sowie Komplementfaktor C3 im nephrotischen Urin enthalten sind. Bislang ist nicht bekannt, ob der alternative Komplementweg (aKW) an der proteolytischen ENaC-Aktivierung

und Ödementstehung beim experimentellen NS beteiligt ist.

Methode: Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurden Mauslinien mit Deletion von C3, Cfb und Cfd verwendet und mit Wildtyp-Mäusen verglichen. Für die Induktion des NS wurde das Modell der induzierbaren Podocindeletion gewählt (*Nphs2*^{Δipod}) und der Verlauf des NS über 10 Tage untersucht. Die Bestimmung der ENaC-Aktivität erfolgte durch die Bestimmung der amilorid-sensitiven Natriumausscheidung. Die Expression von C3, Cfb und Cfd im Urin wurde mittels Western Blot untersucht.

Ergebnisse: Nach Induktion der Podocindeletion entwickelten die Mäuse unabhängig vom Genotyp ein vergleichbares NS mit einer Proteinurie von > 120 mg/mg Kreatinin ($p=0,1$). Im nephrotischen Urin von Wildtyp-Mäusen konnten C3, Cfb und Cfd nachgewiesen werden. Dabei zeigten sich auch Fragmente von C3 und Cfb, die auf eine Aktivierung des aKW hinweisen. Das Ansprechen auf Amilorid stieg bei allen Genotypen im Vergleich zum uninduzierten Zustand als Korrelat einer ENaC-Aktivierung signifikant an. Im Folgenden kam es bei allen Genotypen zu einer Natriumretention mit Abfall der Urin-Natriumausscheidung von im Mittel 205 ± 20 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ Krea (alle Genotypen) unter Kontrollbedingungen auf minimal 8 ± 4 mg/mg Krea (wt, $n=16$), 17 ± 9 mg/mg Krea (*C3*^{-/-}, $n=15$), 6 ± 1 mg/mg Krea (*Cfb*^{-/-}, $n=22$), $3 \pm 0,3$ mg/mg Krea (*Cfd*^{-/-}, $n=25$) ($p=0,1$). Dies führte zu einer vergleichbaren Gewichtszunahme mit Aszitesbildung als Ausdruck der Ödementstehung ($+24 \pm 2\%$ bei wt, $+22 \pm 3\%$ bei *C3*^{-/-}, $+24 \pm 2\%$ bei *Cfb*^{-/-}, $+27 \pm 1\%$ bei *Cfd*^{-/-}, $p=0,55$).

Zusammenfassung: Bestandteile des aKW sind im nephrotischen Urin nachweisbar und aktiv. Mäuse mit Deletion von *C3*, *Cfb* oder *Cfd* sind nicht vor der proteolytischen ENaC-Aktivierung und Ödemstehung beim NS geschützt.

Nierenphysiologie

P294

Impact of proteinuria on the renal effects of the serine protease inhibitor aprotinin in mice

B. N. Bohnert; M. Z. Kalo; L. Kong; M. Wörn; A. Janessa; K. Amann¹; C. Daniel¹; F. Artunc
Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum, Medizinische Klinik IV, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen; ¹Institut für Nephropathologie, Universitätsklinikum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Objective: Aprotinin (APR) is a polypeptide serine protease inhibitor that is eliminated by the kidneys. Our group has demonstrated that APR protects nephrotic mice from edema formation by inhibiting activation of the γ -subunit of the epithelial sodium channel by proteasuria. Furthermore, APR was shown to cause tubular APR deposition and kidney dysfunction in healthy mice. Since proteinuria is expected to interfere with proximal tubular reabsorption of APR, it might alleviate the detrimental effect of APR on kidney function.

Method: We studied the impact of proteinuria on the renal effects of APR in 129S1/SvImJ mice with doxorubicin-induced nephropathy and C57BL/6 mice with inducible podocin deficiency (*Nphs2*^{Δipod}).

APR was delivered by subcutaneously implanted sustained release pellets at 1 mg/d (129S) and 2 mg/d (B6) for 5 days, according to dose adjustment studies showing equivalent efficacy of these doses in the two mouse strains. The results (n = 5 per group) were compared with healthy 129S and B6 control mice with (n = 5 per group) or without (n = 5 per group) APR treatment or nephrotic mice without APR treatment (n = 5 per group). **Results:** The AUC for the urinary APR concentration tended to be higher in nephrotic 129S mice compared to healthy mice (3091 ± 464 [nephrotic+APR] vs. 2256 ± 561 μ g/ml·5d [healthy+APR]) without reaching statistical significance. APR competed with proximal tubular protein reabsorption leading to albuminuria in healthy mice (0.127 ± 38 vs. 0.505 ± 148 mg/mg crea); in nephrotic mice albuminuria was not affected (54 ± 21 vs. 43 ± 10 mg/mg crea, ANOVA_p = 0.0056; post test for trend_p = 0.0026). Aprotinin increased urinary cystatin C excretion in both healthy and nephrotic mice, respectively (378 ± 205 vs. 758 ± 488 ng/mg crea and 2210 ± 356 vs. 4200 ± 1103 ng/mg crea, ANOVA_p = 0.0025; post test for trend_p = 0.0003). Plasma cystatin C concentration increased in APR-treated healthy mice and nephrotic mice, reaching highest values in APR-treated nephrotic mice (388 ± 34 [healthy], 489 ± 58 [healthy+APR], 523 ± 57 [nephrotic] and 626 ± 95 ng/ml [nephrotic+APR], ANOVA_p = 0.1019; post test for trend_p = 0.0174). The results in B6 mice confirmed the findings in 129S mice. Kidney tissues from both APR-treated healthy and nephrotic mice showed accumulation

of intracellular APR and high expression of the kidney injury molecule 1 (KIM-1) to the same extent.

Conclusion: APR is highly reabsorbed in the proximal tubule, resulting in proteinuria, deposition and kidney injury. Nephrotic-range proteinuria does not reduce APR uptake and deposition.

Nierenphysiologie

P295

Elektrophysiologische Charakterisierung eines heteromeren Polycystin-1/Polycystin-2 Ionenkanals mit gesteigerter Funktion

T. Staudner; J. Khamsekaew; L. Geiges; C. Korbmacher; A. Ilyaskin
Lehrstuhl für Physiologie (Vegetative Physiologie), Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Hintergrund: Die Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) wird durch Mutationen in den Genen PKD1 und PKD2 verursacht, welche für Polycystin-1 (PC1) und Polycystin-2 (PC2) kodieren. Mechanismen der funktionellen Interaktion von PC1 und PC2 werden kontrovers diskutiert. Neuere Strukturdaten legen nahe, dass PC1 und PC2 einen heterotetrameren Ionenkanal mit einer Stöchiometrie von 1:3 bilden, in dem PC1 zur Kanalpore beiträgt. Dabei scheinen drei Aminosäuren von PC1 (R4100, R4107 und H4111) und zwei Aminosäuren jeder PC2-Untereinheit (L677, N681) die Pore des PC1/PC2-Komplexes mit ihren Seitenketten zu blockieren. Daher wurde hier die Frage gestellt, ob das Ersetzen der die Pore blockierenden

Aminosäuren durch Alanin einen *gain-of-function* (GOF) Effekt auf den PC1/PC2-Komplex erzeugt.

Methode: Alanin-Substitutionen wurden mittels Mutagenese in Wildtyp (WT) PC2 und das C-terminale Fragment von PC1 (PC1-CTF; Aminosäuren 3049–4303) eingebracht. PC2 (WT oder Mutante) wurde alleine oder in Kombination mit PC1-CTF (WT oder Mutante) heterolog in *Xenopus laevis* Oozyten exprimiert und funktionell mittels Zwei-Elektroden-Spannungsklemme untersucht. Dabei wurden Natrium-Einwärtsströme in einer Badlösung ohne divalente Kationen bestimmt. Zur Untersuchung der Selektivität für monovalente Kationen wurde Na^+ in der Badlösung durch Li^+ oder K^+ ersetzt.

Ergebnisse: Die Mutationen L677 A N681 A führen in PC2 zu einem GOF-Konstrukt, das signifikant größere Natrium-Einwärtsströme erzeugt als WT PC2. Koexpression von WT PC2 oder GOF PC2 mit WT PC1-CTF führten zu einer Abnahme der Natrium-Einwärtsströme im Vergleich zu WT PC2 und GOF PC2. Dies lässt sich durch eine Blockade der Kanalpore durch PC1-CTF erklären. Hingegen wurden bei Koexpression von PC1-CTF (R4100 A R4107 A H4111 A) mit GOF PC2 vierfach höhere Natrium-Einwärtsströme [$n = 18$, $-5,57 \mu\text{A} \pm 0,62 \mu\text{A}$] gemessen als bei alleiniger Expression von GOF PC2 [$n = 21$, $-1,35 \mu\text{A} \pm 0,20 \mu\text{A}$, $p < 0,001$]. Folglich ist es notwendig, die Porenregion von PC1 und PC2 zu mutieren, um ein GOF PC1-PC2-Heteromer zu generieren. Im Gegensatz zu GOF PC2, das stärker permeabel für K^+ als für Na^+ oder Li^+ ist, ist der GOF PC1/PC2-Komplex ähnlich gut permeabel für Na^+ , Li^+ und K^+ .

Zusammenfassung: Diese Ergebnisse legen nahe, dass in heteromeren PC1/PC2-Kanälen PC1 und PC2 an der Bildung der Pore beteiligt sind. Dabei kann PC1 die Kanalpore blockieren und so möglicherweise die Kanalfunktion regulieren. Das etablierte GOF PC1/PC2-Konstrukt kann als experimentelles Modell für zukünftige Studien dienen. Diese Studie wurde vom IZKF Erlangen gefördert.

Nierenphysiologie

P296

Die transmembrane Serinprotease 2 (TMPRSS2) trägt zur proteolytischen Aktivierung des epithelialen Natriumkanals (ENaC) in der Niere bei

A. Ilyaskin; F. Sure; S. Afonso¹; P. Schmidt²; D. Essigke³; M. Bertog¹; S. Wittmann⁴; T. Gramberg⁴; F. Artunc³; C. Korbmacher
Lehrstuhl für Physiologie (Vegetative Physiologie), Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ¹Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ²Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen; ³Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum, Medizinische Klinik IV, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen; ⁴Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Hintergrund: ENaC im distalen Nephron ist essenziell für die

Natriumhomöostase und Langzeitkontrolle des Blutdrucks. Eine Besonderheit von ENaC ist die Aktivierung durch Proteasen, bei der inhibitorische Fragmente aus der α - und γ -Untereinheit des Kanals entfernt werden. Welche Proteasen hierfür *in vivo* relevant sind, ist weitgehend unklar. In *Xenopus laevis* Oozyten und H441 Atemwegsepithelzellen wurde gezeigt, dass TMPRSS2 ENaC durch einen kritischen Schnitt in der γ -Untereinheit aktiviert (*J Biol Chem* 2022, 298(6):102004). Hier soll die Frage beantwortet werden, ob TMPRSS2 an der ENaC-Regulation in der Niere beteiligt ist.

Methode: Mit mRNA-Sequenzierung (RNA-Seq) wurde die Expression von *Tmprss2* in einer murinen kortikalen Sammelrohrepithelzelllinie (mCCD_{cl1}) nachgewiesen. An mCCD_{cl1}-Zellen wurde TMPRSS2-Knockdown mittels CRISPR/Cas9 durchgeführt und der ENaC-vermittelte Kurzschlussstrom (I_{SC}) in modifizierten Using-Kammern bestimmt. Nieren von *Tmprss2*^{-/-} und *Tmprss2*^{+/+} Mäusen wurden mit RNAscope-Sonden für *Tmprss2* mRNA und Immunfluoreszenz für β -ENaC Protein untersucht. Metabolische Käfigen wurden verwendet, um den Effekt einer viertägigen salzarmen Diät zu beobachten. Mit Western Blots wurde γ -ENaC in mCCD_{cl1}-Zellen und Mausnierengewebe detektiert.

Ergebnisse: In mCCD_{cl1}-Zellen zeigte sich eine hohe *Tmprss2* mRNA-Expression. Nach TMPRSS2-Knockdown nahm die Protein-Expression des vollständig geschnittenen γ -ENaC im Vergleich mit Kontrollzellen ab. Apikale Applikation von Chymotrypsin stimulierte I_{SC} in Zellen mit TMPRSS2-Knockdown, jedoch nicht in

Kontrollzellen ($2.0 \pm 1.1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ vs. $0.2 \pm 0.6 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; $n = 13-14$; $p < 0.001$). In Nierengewebe war *Tmprss2* mRNA auch in Zellen mit positiver β -ENaC Immunfluoreszenz nachweisbar. Das Verhältnis von teilweise zu vollständig geschnittenem γ -ENaC war in Nierengewebe von *Tmprss2*^{-/-} Tieren signifikant höher als in *Tmprss2*^{+/+} Mäusen. Unter Standarddiät zeigten *Tmprss2*^{-/-} Mäuse ähnliche Plasmaaldosteronwerte wie *Tmprss2*^{+/+} Mäuse ($120 \pm 43 \text{ pg/ml}$ vs. $92 \pm 17 \text{ pg/ml}$; $n = 7-10$). Die Fähigkeit der *Tmprss2*^{-/-} Mäuse, ihre Natriumauscheidung unter salzärmer Diät zu reduzieren, war vollständig erhalten. Allerdings zeigten *Tmprss2*^{-/-} Mäuse hierbei einen höheren Plasmaaldosteronwert als Kontrolltiere ($752 \pm 146 \text{ pg/ml}$ vs. $268 \pm 55 \text{ pg/ml}$; $n = 7-11$; $p < 0.01$). Dies lässt sich als kompensatorische Reaktion auf eine verminderte proteolytische ENaC-Aktivierung durch die TMPRSS2-Defizienz interpretieren. **Zusammenfassung:** TMPRSS2 trägt zur proteolytischen ENaC-Aktivierung in der Niere bei.

Nierenphysiologie

P297

Renal expression of natriuretic peptide receptors and their protective effects in proximal tubular cells

*E.-S. Heinl; A. Heinl; F. Schweda
Institut für Physiologie, Universität
Regensburg, Regensburg*

Objective: Natriuretic peptides (NP) are commonly known for their blood pressure lowering and natriuretic effects. The cardiac peptides atrial natriuretic peptide (ANP) and B-type natriuretic

peptide (BNP) mediate their physiological functions by activating the membrane-bound guanylate cyclase-A (GC-A = Natriuretic Peptide Receptor-A, NPR-A). The C-type natriuretic peptide (CNP) is mainly released from the endothelium and acts via guanylate cyclase-B (GC-B = NPR-B) in a more paracrine manner. In contrast to ANP and BNP, CNP has no significant natriuretic effect at physiological concentrations. Besides their relevance in maintaining blood pressure all three NPs possess cardio- and renoprotective properties, as, for instance, we previously found strong protection of renal podocytes by GC-A signaling. Despite of the major importance of NPs in controlling renal function, their renal target cells have not been investigated in detail.

Method: To identify renal target cells of natriuretic peptides we performed systematical expression analysis of NP receptors in mouse kidneys using mRNA in-situ hybridization, immunofluorescence staining and realtime PCR. Further, we investigated the renoprotective potential of CNP in cisplatin-induced cell injury of proximal tubular cells (LLC-PK1 cells) via annexin V apoptosis assay (FACS) and expression analysis of genes which are associated with cisplatin nephrotoxicity.

Results: mRNA of both NP receptors was detectable in mouse kidneys. While podocytes and intrarenal blood vessels expressed GC-A at high abundance, no expression of GC-A was detectable in the tubular system. In contrast, the CNP-receptor GC-B was highly expressed in the proximal tubule but CNP did not regulate electrolyte excretion or

diuresis in isolated-perfused mouse kidneys. Instead, CNP had protective effects in proximal tubular cells (LLC-PK1) since it significantly ameliorated apoptosis of cells that had been treated with cisplatin, a well-known cytotoxic agent. **Conclusion:** The NP receptors GC-A and -B are expressed in the kidney, however they have different distribution patterns. GC-B is highly expressed in the proximal tubule and exerts the nephroprotective effects of CNP since CNP treatment of proximal tubular cells reduces cisplatin-induced nephrotoxicity and thereby improves cell viability.

Nierenphysiologie

P298

Cross talk between human proximal tubule cells and fibroblasts is necessary for an acidosis-induced inflammatory response in fibroblasts.

*M.-C. Schulz; M. Kopf; M. Gekle
Julius-Bernstein-Institut für Physiologie,
Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Halle (Saale)*

Objective: The pathogenesis of chronic kidney diseases (CKD) comprises changes such as extracellular acidosis. Acidosis can occur in the tubule-interstitial space, affecting both tubule cells and fibroblasts. Moreover, these cells can communicate via soluble mediators and thereby modulate the impact of milieu changes. Acidosis is a risk factor for the development of inflammation, which is a characteristic feature of the early stages of CKD. Aim of this study was to assess the impact of extracellular acidosis on inflammatory response in proximal

tubule cells and fibroblasts and the role of cellular crosstalk therein.

Method: HK-2 (human proximal tubule) and CCD-1092Sk (human fibroblasts) were used in mono and coculture and treated with acidic media (pH 6.4) for 48 h. Changes of the protein expression were measured by western blot. We measured inflammation markers (TNF, TGF- β and COX-2), markers of dedifferentiation (N-cadherin, vinculin and vimentin) in mono and coculture and signalling molecules (pp38, p-SRF, DUSP1, DUSP4) in coculture solely.

Results: In proximal tubule cells, acidosis induced a decreased protein expression of COX-2 and vimentin, independent of culture condition. Moreover, acidosis led to an increased expression of P-p38, a decreased expression of P-SRF and had no impact on DUSP1 and DUSP4. In fibroblasts, acidosis caused a decrease of the COX-2 expression in monoculture, whilst in coculture the expression of TNF, COX-2, vinculin, N-cadherin and vimentin was increased. Furthermore, acidosis provoked an increased protein expression of Pp38, P-SRF and DUSP1 and DUSP4 was decreased.

Conclusion: Our data provide hints, for a synergistic action of an acidic milieu and cellular crosstalk, which provokes a dedifferentiation of fibroblasts to an inflammatory phenotype. In contrast, there, were no hints for an acidic-induced damage in proximal tubule cells under mono and coculture. The phenotype switch of fibroblasts could be partially mediated by a changed expression pattern of DUSPs, which could lead to an enhanced activity of p38, resulting in an increased activation of SRF and finally end up in an inflammatory response.

Nierenphysiologie

P299

Cyclosporin A-associated constriction of renal vasculature is associated with microvascular remodeling

C. Erdogan; X. Qiu¹; H. Demirci²; M. Xu; L. Zhao³; P.H. Khedkar; E. Y. Lai⁴; P. B. Persson; K. Mutig; S. Bachmann²

Institut für Translational Physiologie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹Department of Physiology, Zhejiang University, Hangzhou/CN; ²Institut für Vegetative Anatomie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ³Department of Nephrology, National Clinical Research Center for Child Health, and Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Neonatal Diseases, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou/CN; ⁴Department of Physiology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou/CN

Objective: Calcineurin inhibitor cyclosporine A (CsA) is instrumental for immunosuppression in transplant recipients, but nephrotoxicity limits its therapeutic benefit. Renal vasoconstriction increases the risk of allograft loss at short term and aggravates functional and morphological renal damage at long term. Underlying mechanisms may involve increased sympathetic tone and hyperactivity of the renin-angiotensin system

Method: This study analyzes acute and chronic vasotoxic effects of CsA. Isolated perfused mouse afferent arterioles and isolated perfused mouse kidneys were used to assess acute effects of CsA. Chronic vascular

effects were characterized in rats treated with CsA for 3 weeks.

Results: CsA produced strong vasoconstriction in afferent arterioles which was not increased by consecutive application of angiotensin II, suggesting a direct, potent effect of CsA. In line with this, CsA increased total vascular resistance in isolated perfused mouse kidneys. Chronic vascular CsA toxicity was reflected by significantly reduced creatinine clearance and morphological changes of renal arterioles and microvasculature. Interlobular and afferent arterioles revealed expansion of the tunica media layer along with augmented contractile apparatus. Terminal afferent arterioles showed hypergranularity reflecting enhanced renin biosynthesis. Glomerular capillaries showed defects in endothelial fenestration.

Conclusion: The present results suggest that acute CsA-induced vasoconstriction is caused by calcineurin inhibition of the vascular wall. Chronic vascular alterations by CsA include significant arterial and microvascular endothelial remodeling likely contributing to nephrotoxic alterations.

Nierenphysiologie

P300

Knockout of renal Bpgm induces tubular injury and renal fibrosis.

V. A. Kulow; K. Rögner¹; R. Labes¹; P. B. Persson¹; C. Rosenberger; M. Fäßling¹

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ¹Institut für Translational Physiologie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Objective: In erythrocytes, the glycolytic enzyme 2,3-bisphosphoglycerate mutase (BPGM) catalyzes the production of 2,3-bisphosphoglycerate (2,3-BPG), which reduces oxygen binding to hemoglobin and, thus, improves oxygen delivery to the tissue. We have recently shown that BPGM is expressed in the distal part of the nephron under physiological conditions and is up regulated in acute kidney injury in mice and humans. By using an inducible, nephron-specific *Bpgm*-knockout model, we aim to investigate the role of *Bpgm* in kidney physiology.

Method: We used a doxycycline-inducible tubular specific *Bpgm* knockout mouse-model (Pax8CreBP-GM^{fl/fl}). After 4, 8 and 16 d of *Bpgm* knockout, kidneys of mice were removed. Quantitative PCR served to measure key factors of kidney injury and diverse pathways. Proteomic analysis followed by gene set enrichment analysis was used to identify BPGM affected pathways. Paraffined kidneys served for PAS and Sirius red staining and for immunofluoreszenz (IF) studies.

Results: *Bpgm*-KO mice showed increased levels of kidney injury markers NGAL and KIM-1 already 4 days after knockout. Immunofluorescence studies indicated that KIM-1 and NGAL were upregulated exclusively in the proximal part of the nephron, whereas BPGM is only expressed in the distal nephron. Furthermore, KIM-1 positive proximal tubules (PT) showed indications for epithelial to mesenchymal transition (EMT) and are surrounded by F4/80 positive macrophages. After 4 days of induction, large amounts of AGE are produced in the distal tubule, which persists up to 16 d. Following 8 d of

Bpgm knockout, fibrosis and morphological changes indicating tubular stress were significantly elevated.

Conclusion: Here we show that *Bpgm* is involved in maintaining nephron well-being, as *Bpgm*-KO drives fibrosis and tubular damage. A deficit in renal *Bpgm* rapidly leads to elevated glycolysis that, in turn, causes production and release of AGE's. We propose that AGE-signaling provokes tubular stress of PT cells. Our findings indicate a novel feedback mechanism from distal to proximal tubules that depends on glucose metabolism in DCT cells.

Nierenphysiologie

P301

Fundamentale Mechanismen der Uromodulin-assoziiertem chronischen Nierenversagen

S. Bazua-Valenti; M. Brown; J. Zavras; K. Keller; E. Grinkevich; E.-H. Sidhom; M. Racette; C. Quintanova¹; N. Himmerkus¹; M. Bleich¹; H. Demirci²; K. Mutig³; S. Bachmann²; J. Shaw; J. L. Pablo; M. Kost-Alimova; A. Greka

Broad Institute of Harvard and MIT, Cambridge/USA; ¹Physiologisches Institut, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Kiel; ²Institut für Vegetative Anatomie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ³Institut für Translationale Physiologie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Hintergrund: UMOD is a glycosylphosphatidylinositol-anchored protein expressed in the Thick Ascending Limb of the Loop of Henle (TALH). UMOD transits from the endoplasmic reticulum (ER) to the apical membrane via the Golgi

apparatus, however, the regulators of this trafficking are still uncharacterized. Rare low-frequency alleles cause UMOD-related autosomal-dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD-UMOD). These point mutations disrupt protein folding triggering ER-stress. Recently, our lab has implicated the TMED family of cargo receptors in the trafficking of misfolded proteins in the kidney. Moreover, we have identified a compound, BRD4780, that releases TMED-related entrapment. We hypothesize that the TMEDs are involved in aberrant trafficking in UMOD-related kidney disease and could therefore offer a therapeutic option.

Method: We used multiplexed iterative indirect immunofluorescence imaging (4i) to elucidate the localization of UMOD throughout the entire secretory pathway. Using a cell model of ADTKD-UMOD constitutively expressing wild-type (WT) or mutant (C126R) UMOD. To further characterize the interactome of UMOD we conducted quantitative mass spectrometry-based affinity proteomics in HEK-293 cells. To validate our findings in a physiological relevant system, we first tested the effect of BRD4780 in isolated TALH tubules, and finally we treated heterozygous (UMOD+/C125R) mice with BRD4780 to assess its effect *in vivo*.

Ergebnisse: We observed mutant UMOD preferentially localized in *cis*-Golgi and COPI compartments along with TMED2, 9, and 10. We then found that BRD4780 reduces TMED expression facilitating trafficking of mutant UMOD to the lysosome while relocating WT UMOD to the apical membrane. In the mass spectrometry analysis, we found

several interactors enriched within mutant UMOD interactome, including the TMED family. In isolated tubules, we corroborated that BRD4780 promotes UMOD trafficking to the apical membrane. Additionally, treatment of UMOD+/C125R mice with BRD4780 reduced mutant UMOD accumulation.

Zusammenfassung: In summary, our results suggest that UMOD interacts with the TMED family, possibly mediating the pathogenic quality control mechanisms responsible for toxic ER-retention and accumulation of mutant UMOD. Shedding light on these new molecular mechanisms may unmask new therapeutic strategies for the treatment of ADTKD-UMOD and possibly other UMOD-related CKD pathologies.

Experimentelle Nephrologie 2

P302

YAP and TAZ in podocytes – twins distinguished by single-nucleus transcriptomic analysis

L. Ester; I. Cabrera; M. Ventzke; E. Wiesner; H. Chen; S. Habbig¹; T. Benzing; M. Kann²; B. Schermer³
Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin, Klinik II für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Köln;
¹Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum, Universität zu Köln, Köln; ²Nephrologisches Forschungslabor, Universitätsklinikum, Klinik II für Innere Medizin, Universität zu Köln, Köln;
³Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Universität zu Köln, Köln

Objective: Podocyte homeostasis and the maintenance of the

filtration barrier relies on the balanced activity of Yap and TAZ, the two effector proteins of the Hippo signaling pathway. Previous studies have observed an increased activity during the development of glomerular disease. Additionally, specific deletion of YAP or TAZ in adult podocytes increases susceptibility to induced injury, suggesting a protective role in podocytes. However, the exact molecular mechanisms underlying these observations remain unclear. Further, even though they are regarded as homologue twins, their role in the kidney seems to be divergent. Here, we investigate the individual roles of YAP and TAZ in podocytes *in vivo*.

Method: We generated genetic mouse models in which YAP, TAZ, or both were knocked out specifically in podocytes (referred to as pKO). The mice were intensively characterized including proteinuria, kidney function, histopathology, slit diaphragm morphology and survival. To gain insights into the pathomechanisms leading to podocyte disease and to differentiate processes unique for YAP or TAZ we performed single nuclei RNA Sequencing (snRNASeq) of isolated glomeruli of mice of different ages and stages of the disease.

Results: Interestingly, YAP pKO mice present a very heterogeneous disease onset until 12 weeks old, with a phenotype that resembles focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) with proteinuria, reduced kidney function and reduced slit diaphragm length. TAZ pKO mice displayed a tendency towards a reduced slit diaphragm length without developing proteinuria. Notably, when breeding mice to obtain both YAP and TAZ knockout alleles,

no viable offspring was produced with less than two of the four YAP/TAZ alleles, suggesting compensational mechanisms. YAP and TAZ immunostainings supported this hypothesis. The snRNASeq analysis revealed very similar patterns in the YAP and TAZ pKO mice, further confirming their overlapping functions. Cell communication network analysis provided first evidence on disturbed signaling pathways that might contribute to the phenotypic differences observed between YAP pKO and TAZ pKO mice.

Conclusion: While YAP and TAZ have a high level of similarity and are considered homologous proteins, their roles in podocytes are distinct, as only the specific deletion of YAP leads to FSGS. Strikingly combined YAP/TAZ activity above a certain threshold is indispensable for podocyte homeostasis, as the combined podocyte knock out is not viable. With the snRNASeq analysis we seek to elucidate the shared, unique and compensatory functions of YAP and TAZ in podocyte homeostasis and injury.

AUTORENVERZEICHNIS

- A**
- Abbas, M. FV30
 Abdank, K. P012
 Abedini, A. FV08, FV15, P012, P270
 Abou Watfa, A. A. P042
 Accomanda, B. P188
 Adam, G. P015
 Adorjan, K. P085
 Afonso, S. P088, P296
 Agalioti, T. FV29
 Aghdassi, A. P160
 Ajami, N. P027
 Akizawa, T. P158
 Alba Schmidt, E. FV27, P049, P167
 Albrecht, F. P229
 Al-Dakkak, I. P196
 Alesutan, I. P278
 Aloroyo, K. P267
 Alrabea, I. P206
 Alscher, M. D. P016
 Altini, N. FV01
 Altuner, U. P121
 Alvermann, L. P274
 Amann, K. FV23, P046, P054, P058, P059, P060, P092, P109, P126, P133, P161, P197, P294
 Anan, Y. P100
 Anandakumar, H. FV34, P110
 Anders, H.-J. P221
 Anders, J. P107, P166
 Anding-Rost, K. FV25
 Anft, M. P068, P139, P140, P146
 Angeloni, M. P126
 Antignac, C. FV31
 Antonin, W. P268
 Anuashvili, A. P254
 Arifaj, D. P052
 Arlt, B. P020
 Arnold, S. FV26
 Arns, W. FV30
 Artinger, K. P065, P080, P086
 Artunc, F. P071, P079, P216, P240, P253, P293, P294, P296
 Asada, N. P111
 Asgari, A. P050
 Ashraf, M. I. P148
 Assali, T. P085
- Auge, I. P099
 Aung, T. P093
 Autrata, J. P264
 Ayasse, N. P039, P050, P288
- B**
- Babel, N. P053, P063, P068, P139, P140, P146, P164, P190, P191, P260, P261, P264
 Babutsidze, N. P254
 Babyak, O. P290
 Bach, F. FV23
 Bach, M. P177
 Bachmann, F. P144
 Bachmann, R. P036
 Bachmann, S. P141, P299, P301
 Bagashvili, T. P254
 Baier, E. P211, P212, P213, P214, P215
 Balzer, M. S. FV08, FV15, P012, P270
 Banas, B. FV17
 Banas, M. C. FV03
 Bär, T. FV25
 Bara, C. P142
 Baraliakos, X. P164
 Barghouth, M. P168
 Barratt, J. FV35
 Bartenschlager, R. FV12, P127
 Barth, J. P094
 Bartolomaeus, H. FV34, P062, P110
 Bartolomaeus, T. U. P. P104
 Bas, H. P027
 Basta, A. A. P133
 Bauer, F. P053, P140
 Bauer, M. P193
 Bauer-Büntzel, C. P179
 Bauersachs, J. P061
 Bazua-Valenti, S. P301
 Becker, J. P017
 Becker, J. U. FV01, FV30, P143
 Becker, S. P241
 Bedenbender, S. P030, P276
 Beermann, L. P230
 Behncke, R. P093
 Behning, C. P178
 Behrendt, C.-A. P049
- Beige, J. P163, P236, P242
 Beisser, D. P140
 Bekker, P. P195
 Bendapudi, P. K. P186
 Bender, S. P047
 Benmerah, A. FV31
 Benning, L. FV12, P018, P115, P116, P123, P127
 Benzing, T. P011, P275, P302
 Berg, P. P288
 Bergmann, C. P032
 Beridze, M. P254
 Bernabeu, A. A. P186
 Bernard, L. P162
 Berndt, A. P076, P077, P089
 Bertgen, L. P271
 Berthier, C. P105
 Bertog, M. P296
 Bertram, S. P053, P063, P068, P164, P190, P191
 Betz, C. P251
 Beule, D. P272
 Bevilacqua, V. FV01
 Bhandari, S. P158
 Bilehjani, A. P264
 Binder, C. J. P088
 Birkenfeld, A. L. P071
 Birkner, S. P165
 Blankenberg, S. P049
 Blattmann, A. K. P114, P137
 Blazquez-Navarro, A. P260
 Bleich, M. P289, P301
 Blomberg, L. P097
 Blume, L. P072
 Bochud, M. P036
 Bock, C. FV29
 Bock, C. T. P144
 Boedecker-Lips, S. C. P208
 Bogdanowicz, K. P220
 Böger, C. A. FV17
 Bohl, K. P011
 Bohnert, B. N. P216, P240, P253, P293, P294
 Boivin, F. FV11
 Bombach, A. P220
 Bondeva, T. P082
 Bonn, S. FV29, P111
 Bonny, O. P036

- Boor, P. FV35, P087
 Booth III, J. N. P186
 Borchers, A. FV29
 Borchina, D.-N. FV05
 Bormann, E. FV20, P119, P129
 Bortel, N. P118, P124, P125, P147
 Bosch, A. P057, P222
 Boss, K. P238, P239, P241
 Bothe, T. P168, P184, P223
 Bougioukou, Z. P132
 Bous, A. P234
 Bouteldja, N. FV35
 Brähler, S. P275
 Bramlage, P. P222
 Bramstedt, J. P040
 Brand, E. P103
 Brand, J. P072, P269
 Brand, S.-M. P103
 Brasch-Andersen, C. P027
 Bräsen, J. H. P048, P133, P142, P151, P174, P183, P192, P290
 Brauer, C. M. P209
 Braun, D. A. P283
 Braun, F. P097, P266
 Braun, J. P164
 Braun, J. R. P246
 Braunisch, M. C. FV28, P024, P133, P246
 Brenner, T. P020
 Breusing, K. A. FV10
 Brettel, M. P028
 Breuer, N. P232
 Brinkkötter, P. T. FV32, P227, P228, P275
 Broeker, K. P292
 Brovot, T. P271
 Brown, M. P301
 Bruchfeld, A. P198
 Brucker, A. P017
 Brüning, K. K. P023
 Brzoska, M. P037
 Buadze, N. P254
 Buchholz, B. P074, P093, P109
 Buchkremer, F. P036
 Buckenmayer, A. P008, P021
 Budde, K. P033, P144, P224, P225, P226, P258, P262, P281
 Bueno, G. FV01
 Buerger, F. P034
 Bülow, R. D. FV35
 Bundschuh, C. FV12, P127
 Bunse, M. P200
 Büntzel, J. P179
 Burckhardt, F. FV21
 Burdelski, C. P015
 Burke, E. FV16
 Burmester, H. S. P035
 Bursac, N. FV16
 Busch, A. P193
 Busch, M. P128, P210, P257
 Busch, T. P075, P096
 Busch, V. FV09
 Buscher, K. FV33, P136
 Butter, C. P009, P155
 Büttner-Herold, M. P092, P109, P126
 Butz, E. P171, P177
- C**
- Cabello, E. P036
 Cabrita, I. P302
 Cai, D. P205
 Cain, Y. P243, P247
 Calzada-Wack, J. FV26
 Campbell, K. N. P189
 Cantutan, B. P267
 Cao, S. FV11
 Cao, Y. P181, P182
 Carbajo-Lozoya, J. P085
 Cardinal, H. P226
 Carrocci, T. J. P034
 Castrezana López, K. P118, P124, P125, P147
 Castven, D. FV02
 Catar, R. A. P281
 Cejka, D. P278
 Cetin, S. Z. P012
 Chan, T. M. P221
 Chatzikyrkou, C. FV30, P201
 Chen, C. P205
 Chen, H. P275, P302
 Chen, X. P069, P181, P182
 Cheng, C.-C. FV28
 Chenot, J.-F. O. P160, P184
 Choi, M. P144, P261, P262, P264
 Choukroun, G. FV14, P157
 Chris, B. P260
 Christ, M. P016
 Chu, C. P069, P117, P235
 Cicalese, P. A. FV01
 Clahsen-van Groningen, M. FV30
 Claßen, P. P208
 Cochlovius, B. P193
 Coker, T. FV03
 Comas, A. P186
 Comic, J. P024
 Coppo, R. FV35
 Cordasic, N. FV23, P054, P058, P060
 Cortazar, F. B. P198
 Cramer, H. P248
 Czogalla, J. P138, P150
 Czygan, S. P140
- D**
- Dabrowska-Schlepp, P. P193
 Dahlke, E. P070, P100
 Dai, Y. P282
 Dalakishvili, K. P254
 Daniel, C. P054, P092, P126, P161, P294
 Dannemeyer, H. P234
 Daschner, C. P039, P050
 Datlinger, P. FV29
 David, V. FV05
 Davies, B. P279
 Davis, J. A. FV03
 de Fallois, J. P031, P033, P046, P249, P257
 de Heer, G. P015
 de Wildt, S. P022
 Deak, A. P065, P145
 Decker, E. FV06
 Decker, S. O. P020
 Degenhardt, S. FV25
 Dehde, S. P286
 Deheshwar, K. P266
 Del Vecchio, L. FV14, P157
 Delgado Gonzales de Kleber, G. P025, P050
 Delic, D. P181, P182
 Demir, F. P105
 Demirci, H. P141, P299, P301
 Dendooven, A. L. FV30

- Derad, C. P149
 Derad, I. P149
 Dhayat, N. P036
 Diefenhardt, P. P275
 Dietrich, A. P030
 Dietrich, S. P174
 Digmelashvili, N. P254
 Dihazi, G. H. P081, P175
 Dihazi, H. P081, P175
 Dilz, J. P099
 Dinh, H. A. P051
 Ditting, T. FV23, P058, P059, P060
 Dittrich, K. P257
 Ditzen, B. P132
 Dobbermann, H. FV02
 Doevelaar, A. P053, P164, P190, P191
 Dolff, S. P282
 Dorbath, C. P037
 Doricic, J. P151
 Dörr, M. P153, P160
 Drechsler, C. P025
 Drexler, H. P112
 Dritsa, S. FV31
 Drost, C. C. P098
 Dryden, K. P266
 Dueck, A. FV34
 Dugas, M. FV20, P119, P129
 Dunaway, L. S. P052
 Duttlinger, J. FV10
 Düttmann-Rehnolt, W. P224, P225
 Duvnjak, B. P055, P056
- E**
 Eberbach, M.-L. P253
 Ebert, M. P104
 Ebert, N. P168, P184, P223
 Ebert, N. P161
 Eccer, A. FV30
 Echterdiek, F. P133
 Eckardt, K.-U. P012, P104, P108, P144, P169, P177, P178, P272, P278
 Eddy, S. P105
 Eden, G. P192
 Edenhofer, I. P138
 Ehnold, L.-I. P095
 Ehreiser, L. P107, P166
- Einloft, J. P030, P276
 Eisenberger, U. P165, P255
 Eisinger, F. P071, P253
 Eitner, F. FV08
 El Saghir, J. P105
 Eleftheriadis, G. P224
 Eletheriadis, G. P225
 Elitok, S. P235
 Eller, K. FV32, P065, P080, P086
 Eller, P. P080, P086
 Endlich, K. P153, P160, P171
 Endlich, N. P092, P153, P160
 Endlich, T. P092
 Engeßer, J. P111
 Engesser, M. P249
 Enghard, P. P200
 Enk, L. FV29
 Erben, R. FV16
 Erdbrügger, U. P266
 Erdogan, C. P013, P180, P299
 Erfurt, S. P003, P005
 Ergin, B. P027
 Erkel, G. P084
 Erley, J. P015
 Ernandez, T. P036
 Ernst, A. FV30, P201
 Ernst, F. R. P186
 Esser, G. P133
 Essigke, D. P216, P293, P296
 Estepa Martínez, M. O. P278
 Ester, L. P227, P302
 Eulenberg-Gustavus, C. P272
 Ewert, R. P160
- F**
 Faber, M. P144
 Fähling, M. P148, P300
 Feger, M. P287
 Fehse, B. FV29
 Feidicker, L. M. P103
 Feindt, F. C. P095
 Feisthammel, J. P249
 Felderhoff, T. FV09
 Fels, B. P062
 Ferrazzi, F. P126
 Fiedler, M. P018
 Fiedler, R. P154
 Fietz, A.-K. P168, P184, P223
- Figuero da Silva, J. P036
 Fink, A. P115
 Finke, S.-R. P011
 Fischer, D. P235
 Fischer, M. P105
 Fischereder, M. P187
 Fisher-Wellman, K. FV16
 Flade, K. P017
 Fleig, S. P277
 Fliedner, A. P240
 Fliser, D. FV24, P158, P229
 Floege, J. P019, P268, P280
 Flöel, A. P160
 Flora, K. P166
 Föllner, M. P287
 Forslund, S. P104, P110
 Forst, A.-L. P291, P292
 Förster, L. P097
 Fox, J. P035
 Frank, H. P014
 Franke, U. P016
 Frederick, J. FV08
 Freiin von Rheinbaben, S. P153, P160
 Freitag, J. P184, P223
 Frese, T. FV21
 Freund, P. P200
 Freyberger, A. FV08
 Friebus-Kardash, J. P066, P165, P255
 Friedl, F. P123
 Frisch, J. P277
 Fritz, G. P009
 Frömbling, S. P269
 Fuchs, D. P093
 Fuchs, M. FV16, P292
 Fuchs, M. P229
 Füeßl, L. U. P187
 Fuster, D. G. P036
- G**
 Gaballa, M. M. S. P181, P182
 Gabriel, D. P018
 Gäckler, A. FV32, P196
 Gagliani, N. FV29
 Gairing, S. J. FV02
 Galesic Ljubanovic, D. FV30
 Galle, P. R. FV02

- Ganesan, G. P113
 Ganz, M. J. P010, P038, P201
 Gao, L. P262
 Gao, Y. P019, P268, P280
 Garlo, K. P185
 Gärtner, N. FV25
 Gaspert, A. P118, P124, P125, P147
 Gasteyger, C. P186
 Gathmann, A. P266
 Gawronska, I. P205
 Gazdeliani, G. P254
 Geetha, D. P198
 Gehring, S. P021
 Geiges, L. P295
 Gekle, M. P298
 George, B. P101, P102, P271
 Gerhardt, L. M. S. FV13
 Gerken, A. P050
 Gerold, H. L. P160
 Gersmann, A.-K. P213
 Gerß, J. FV20, P119, P129
 Gerstner, L. P028
 Gesualdo, L. FV01, P189
 Ghinescu, M. P016
 Gibier, J.-B. FV01
 Gienapp, A. P192
 Giese, T. P120, P122, P130, P131
 Ginthör, N. P065
 Girndt, M. P154, P159, P257
 Girolami, I. FV30
 Gleske, C. P133
 Göbel, H. P011
 Göbel, K. P163, P236
 Göbel, N. P016
 Gödecke, V. P048
 Goetze, S. P128
 Goldbeck, A. P021
 Goldspink, A. P290
 Gollasch, M. P284
 Görlich, N. P200
 Gorski, M. FV17
 Gorzelanny, C. FV06
 Göth, D. P018, P116, P123
 Gottlieb, J. P142
 Grabe, H.-J. P160
 Grabner, A. FV16
 Graf, V. P224, P225
 Grahammer, F. P095, P138, P150
 Gramberg, T. P296
 Grasshoff, L. P041
 Greco, A. P108
 Greite, R. P151
 Greka, A. P301
 Grenz, J. P018
 Greve, J. P029
 Grgic, I. P030, P276
 Grinkevich, E. P301
 Groeneveld, K. P099
 Gross, C. P042, P047
 Grothe-Kraft, L. P153, P160
 Grothgar, E. P200
 Gründer, P. P067
 Grundmann, M. FV08, P270
 Grünendahl, L. P199
 Gudelji, I. P177
 Gudermann, T. P030
 Gummi, M. R. P169
 Gunawardena, S. P188
 Günes-Altan, M. P057, P222
 Günther, R. P085
 Günthner, R. P246
 Günzel, A. P257
 Guthoff, M. P253
 Gutjahr, J. P080
 Gwinner, W. P151, P174
- H**
- Haak, J. R. P029
 Haas, C. S. P008, P021, P114, P137, P230, P245
 Haas, F. P097
 Haase, M. P009
 Haase, S. P247
 Haase-Fielitz, A. P009, P155
 Habbig, S. P302
 Hackl, C. P093
 Hackling, M. P219
 Haffner, D. FV22, P035, P183
 Häffner, K. FV06, P193
 Hagenstein, J. P095
 Hägerling, R. P093
 Hagmayer, L. P161
 Hakroush, S. P211, P212, P213, P214, P215
 Halbritter, J. FV04, P027, P031, P032, P033, P046, P249, P257
 Halle, M. FV25
 Halleck, F. P144, P258, P262
 Haller, B. P085
 Haller, H. P142, P174, P196, P290
 Hamed, M. P268
 Hammett, C. P032, P033
 Hammoud, B. P201
 Hannane, N. P246
 Hansen, A. P097
 Hansen, C. P224, P225
 Hanssen, H. P085
 Hantmann, E. P027
 Hänzelmann, S. P049
 Harder, J. L. P105
 Harkavyi, A. FV14, P157
 Harmacek, D. P118, P124, P125, P147
 Härteis, S. P093
 Harth, A. FV30, P143
 Hartkopf, A. P100
 Hartmann, A. P088
 Hartmann, O. P022
 Hartner, A. P054
 Hasan, A. P181, P182
 Hauptmann, M. P009
 Häusermann, T. P036
 Hausinger, R. I. P085
 Hausmann, F. P111
 Hayat, S. P087
 Haykowsky, M. J. FV25
 Hazelton-Cavill, P. P267
 He, B. P181
 Hecking, M. P232, P237
 Heemann, U. FV26, FV28, P024, P085, P133, P246
 Heerspink, H. J. FV19
 Heid, I. FV17, P171
 Heidecke, H. P281
 Heidenreich, K. P193
 Heidet, L. FV31
 Heine, G. H. P037
 Heinkele, H. P028
 Heinel, A. P297
 Heinel, E.-S. P297
 Heinrich, S. FV02
 Heinze, M. P167

- Heiß, H.-L. P044, P045
 Heister, D. J. P253
 Heitplatz, B. FV33, P136
 Hellmich, M. FV30
 Hellmich, M. FV29
 Helmchen, B. P118, P124, P125, P147
 Helmke, C. P042
 Hengel, F. E. P286
 Henkel, L. P121
 Henning, S. P023
 Herfurth, K. P210
 Hermann, C. P277
 Hermert, D. P019, P280
 Hermle, T. P028
 Herold, J. M. FV17
 Herzog, C. P010
 Hess, A. C. P128
 Hettler, S. P025, P083
 Heyne, N. P071, P216, P253
 Hiepe, F. P200
 Hildebrandt, F. P034
 Hilgers, K. F. FV23, P054, P058, P059, P060
 Himmerkus, N. P289, P301
 Hinkeldein, T. P282
 Hinrichs, S. P011
 Hinze, C. FV11, P148
 Hirschfeld, V. P201
 Hocher, B. P069, P117, P181, P182, P235
 Hocher, C.-F. P069, P117
 Hocher, J.-G. P235
 Hock, C. S. FV02
 Hoeft, K. P087
 Hofbaur, S. P249
 Höfele, J. FV26, P024, P026
 Höffken, V. P112, P274
 Hoffmeister, M. P005, P009, P265
 Hoffner, J. P108
 Höfling, S. FV25
 Hofmann, J. P144
 Hofmann, S. P138
 Hofmann, W. P014
 Hofmeister, A. P030, P276
 Hogeweg, M. P068, P191
 Holfeld, J. P278
 Holle, J. B. FV34, P062
 Hölscher, D. L. FV35
 Holzman, L. P266
 Holzmann, K. FV23
 Holzmann-Littig, C. FV28, P133
 Homeyer, I. P266
 Hommerding, N. P242
 Hoppe, J. M. P166
 Horvathova, K. P069
 Hoskins, A. P034
 Hoxha, E. P040, P209, P286
 Hoyer, J. P030, P230, P245, P276
 Hu, A. P188
 Huang, B. P093
 Hub, E. P080
 Huber, S. FV29
 Huber, T. B. FV27, FV29, P015, P049, P072, P097, P138, P150, P167, P266, P267, P286
 Hüchtmann, B. P136
 Hugo, C. P146, P257, P260
 Hugo, L. P244
 Hüls, S. P135
 Humphreys, B. D. P087, P276
I
 Ickerott, P.-C. P238, P239
 Ignarski, M. P011
 Ihorst, G. FV25
 Ilyaskin, A. P295, P296
 Isakson, B. E. P052
 Ivanov, A. P272
J
 Jabs, W. FV32
 Jacke, C. FV07, P231
 Jafapour, P. P020
 Jäger, J. P264
 Jäger, L. P285
 Jahn, J. P075
 Jahn, M. P066
 James, A. D. P219
 Janessa, A. P294
 Jankowski, J. P277
 Jankowski, V. P019
 Jänsch, C. P007
 Jantsch, J. P078
 Jarrin Carriel, J. J. P070
 Jauch-Speer, S. FV29
 Jayne, D. R. P195, P198, P221
 Jeanpierre, C. C. FV31
 Jehn, U. P121, P134, P135, P250
 Jerke, U. P104, P272
 Jiletcovici, A. FV14, P157, P158
 Jobst-Schwan, T. P029
 Johansen, S. R. L. P034
 Jost, U. P066
 Jung, B. FV17
 Jung, O. P251
 Jungck, C. FV30
 Junge, G. P218
 Jürgens, C. P255
 Jüttner, K. P163, P236
K
 Kächele, M. P244
 Kaffke, A. P111
 Kakavand, N. P133, P152, P194
 Kalbacher, H. P079
 Kälble, F. P115, P116, P123, P127
 Kaliszczyk, S. P146
 Kalo, M. Z. P079, P294
 Kamalanabhaiiah, S. P114, P137, P230
 Kann, M. P275, P302
 Kannenkeril, D. P057, P222
 Kantauskaite, M. P055, P056
 Kanzelmeyer, N. P196
 Kapanadze, K. P254
 Kaps, L. FV02
 Karras, A. P198
 Karsten, H. P001, P002
 Kasradze, T. P254
 Kaufeld, J. FV32
 Kaufmann, M. FV25
 Kavanagh, D. P220
 Kavsadze, S. P254
 Keller, F. P014, P142
 Keller, K. P301
 Kelley, V. R. P091
 Kers, J. FV30
 Kesseler, V. P085
 Ketteler, M. P016, P073, P162, P207
 Kettritz, R. P104, P272
 Khader, B. P003
 Khalifa, A. P174

- Khamsekaew, J. P295
 Khedkar, P. H. P013, P180, P299
 Khelashvili, T. P254
 Khidasheli, N. P254
 Kiel, S. P184
 Kielstein, J. T. FV05, P174, P192, P243, P247
 Kim, H. P087
 Kim, M.-J. P036
 Kinast, P. P210
 Kirchner, M. P104
 Kirsch, A. H. P065, P080, P145
 Kirsten, J. P244
 Kiziler, M. P063
 Klaus, M. P187
 Kleber, M. E. P025, P050
 Klein, J. FV12, P127
 Klein, T. P181, P182
 Kleindienst, J. FV06
 Klemm, K. P235
 Kleophas, W. P241
 Kleta, R. P279
 Klie, L. P100
 Klimpke, P. P067
 Kling, L. P272
 Klinkhammer, B. P087
 Klocke, J. P200
 Klötzer, K. FV15, P086
 Kluge, I. A. P212, P214
 Kluge, S. FV27, P015
 Kluger, M. A. P150
 Knauf, F. P279
 Knipping, A. P056
 Knöbl, P. FV32
 Koch, L. P087
 Koch, M. FV20, P119, P129
 Koch, N. P144
 Koch, R. P134, P135
 Kohl, S. P227
 Köhl, J. P193
 Köhler, S. P267
 Kojc, N. FV30
 Kolbrink, B. P133, P152, P194, P206
 Kolland, M. P065
 Kolvenbach, C. P034
 Komers, R. FV19, P189
 Kommer, A. P067, P090
 Kompalla, N. P062
 Kong, L. P293, P294
 König, D. P240
 Königshausen, E. P055, P199, P285
 Konwar, S. FV06
 Kopf, M. P298
 Korach, R. P118, P124, P125, P147
 Korbmacher, C. P295, P296
 Kortus-Götze, B. P114, P137
 Kost-Alimova, M. P301
 Kosukcu, C. FV26
 Kotliar, K. P085
 Kotsis, F. K. P177, P178
 Köttgen, A. FV26, P171, P177, P178
 Köttgen, M. P075, P096
 Kowald, J. P197
 Koziolok, M. J. P175
 Kraft, L. P252
 Krage, B. P184, P223
 Krahn, M. P283
 Krakow, M. P102
 Krall, M. P086
 Kramann, R. P087
 Kramann-Schneider, R. K. P087
 Krämer, B. K. P025, P039, P050, P069, P083, P117, P181, P182, P235
 Krapf, R. P036
 Kraus, A. P074, P093, P109
 Kraus, D. P067, P133, P208
 Krausel, V. P283
 Krautter, M. P133
 Krautwald, S. P206
 Krebs, C. F. FV29, P111
 Krenn, S. P232, P237
 Kretz, O. P269
 Kretzler, M. P105
 Kreutz, R. P268
 Kribben, A. P066, P165, P238, P239, P241, P255, P282
 Krieg, S. P087
 Kron, J. P232, P233
 Kron, S. P232, P233
 Kronenberg, F. P178
 Krügel, U. P284
 Krüger, K. P184
 Kubánková, M. P029
 Küchenhoff, H. FV17
 Küchle, C. P246
 Kuchler, T. P085
 Kühn, T. FV12
 Kühne, J. P289
 Kühne, L. FV32
 Kulmatycki, K. P217, P218, P219
 Kulow, V. A. P148, P300
 Kulschewski, A. P174
 Kumpers, P. P098
 Kunzendorf, U. P133, P174
 Kurek, J. P068, P146
 Kursch, S. P031
 Kurschat, C. P097
 Kurts, C. P275, P290
 Kurtz, A. P292
 Kusche-Vihrog, K. P062
- L**
- Laas, V. P095
 Labenz, C. FV02
 Labes, R. P148, P300
 Lahme, K. P269
 Lai, E. Y. P013, P299
 Lais, P. P232
 Laker, K. P184
 Lammert, A. P039
 Lang, H. P061
 Lang, K. P028
 Langer, R. P282
 Lasse, M. P267
 Lassé, M. P105
 Latic, N. FV16
 Latus, J. P016, P073, P207, P252
 Lauc, G. P177
 Laufer, S. P097
 Lauxmann, M. P005, P265
 Lech, M. P085
 Leha, A. P175
 Lehmann, R. P003, P004
 Lehnert, T. P246
 Lei, C. P281
 Leifheit-Nestler, M. FV22, P183
 Leimbach, T. P233
 Leipziger, J. G. P288
 Leitz, A. P019, P268, P280
 Leiz, J. FV11, P148
 Lendeckel, U. P153, P160

- Lenders, M. P103
 Lepa, C. P101, P102, P271
 Levinsohn, J. FV15
 Li, L. P107, P166
 Li, Q. P107, P166
 Li, S. P117
 Liang, X. FV15
 Liao, B.-H. FV28
 Liaukouskaya, N. P097
 Lichtenberger, F. P013, P180
 Lieb, W. P171
 Liebisch, M. P094
 Lin, J. P188
 Lindenmeyer, M. T. P266
 Lindner, S. P058
 Lindner, T. H. P197
 Linke, W. P098
 Linkermann, A. P017
 Linnik, J. P221
 Linsel, S. P090
 Linz, P. FV23, P058, P059, P060
 Liu, S. FV29, P072
 Liu, X. P019, P268, P280
 Liu, X. FV06
 Liu, Y. P235
 Löber, U. P110
 Löffler, I. P076, P077, P089
 Long, Q. P087
 Loosen, S. FV23, P058, P060
 Lopez-Cayuqueo, K. FV11
 Loreth, D. P072, P269
 Louzi, A. P066
 Lovis, K. P104
 Lübbe, A. P089
 Lübke, K. P249
 Lucas, R. P286
 Lücht, C. P262, P281
 Lukomski, L. FV30
 Lungu, A. P024
 Luong, T. T. D. P278
- M**
 Ma, Z. P270
 Madl, T. P086
 Mahajan, P. P221
 Mahler, C. F. P115, P116, P123
 Mahnken, A. P021
 Mahyar-Römer, M. P234
- Makar, R. S. P186
 Maksimovic, B. FV30
 Manenti, L. P252
 Mann, M. P087
 Manstein, D. P029
 Manu, M. P162
 Marinac, D. P241
 Marinez, J. P039
 Marois-Blanchet, F. P226
 Marquardt, J. U. FV02
 Martin, I. V. P268
 März, W. P025, P050
 Masanneck, M. P163
 Maset, C. P289
 Mathar, I. FV08
 Mathia, S. P148
 Matrisch, L. P001, P002
 Matschkal, J. P246
 Matyukhin, I. P003
 Mayer, C. P246
 Mayer, C. P161
 Mayer, G. P252
 Mayr, M. P036
 Mehrabi, A. P116, P123
 Mehren, N. P255
 Meier, M. P220, P221
 Meineck, M. P084, P090, P091
 Meiselbach, H. P178
 Meiser, A. P229
 Meisnitzer, A. P065
 Melderis, S. P095
 Melk, A. P061
 Menapace, L. A. P188
 Menne, J. FV32
 Mentz, L. P244
 Menzel, S. P087
 Mercer, A. FV19
 Merhof, D. P093
 Merkel, P. P195, P198
 Merle, U. P018
 Mertens, N. D. P034
 Mertens, P. R. P010, P042, P047, P201
 Mertins, P. P104
 Merz, A. P176
 Merz, L. P034
 Metskhvarishvili, G. P254
 Metzke, D. P200
- Meyer, F. P140
 Meyer, H. L. P030, P276
 Meyer, T. M. FV05, P192, P243, P247
 Meyer-Schwesinger, C. P072, P111, P266, P269
 Mielke, N. P168, P184, P223
 Mieth, M. P116, P123
 Mikicz, V. P279
 Milleck, J. P290
 Milojevic, J. P218
 Milosavljevic, J. P028
 Mirzaei, F. P027
 Mizko, L. P077
 Möckel, T. P084, P090
 Mohan, C. FV01
 Mohanta, D. P087
 Mohebbi, N. P036
 Möhlendick, B. P165
 Moll, G. P281
 Möller, M. J. P268
 Molwitz, I. P015
 Mooslechner, A. P086
 Morath, C. FV12, P018, P115, P116, P120, P122, P123, P127, P130, P131, P132
 Moreno-Pelayo, M. P291
 Morgera, S. P181
 Morin, M. P291
 Morrin, A. FV03
 Moser, N. P075
 Mrowka, R. P082, P099
 Mühlfeld, A. S. FV32
 Müller, A. P246
 Müller, A.-L. P040
 Müller, D. FV34, P023
 Müller, D. P112
 Müller, D. N. P110
 Müller, J. FV27
 Müller, M. P278
 Müller, N. FV09
 Müller, R.-U. P011
 Müller, S. P187
 Müller, S. FV09
 Münch, J. P027, P033, P036, P249, P258, P262
 Mund, C. P006
 Murphy, E. P189

Muschol, N. P097
 Müskes, A. P261
 Mußnig, S. P237
 Mutig, K. P013, P051, P299, P301

N

Nadal, J. P178
 Nadkarni, S. P080
 Naik, M. G. P224, P225, P226, P262
 Najafian, N. P185
 Nano, J. FV17
 Natramilarasu, P. K. P081
 Nauck, M. P171
 Neben, T. FV29
 Negele, J. P085
 Nell, D. P044, P045
 Neubauer, B. P075, P096
 Neuhaus, P. FV20, P119, P129
 Neumann, M. P071
 Neumann, T. P011
 Nguyen, H. V. FV01
 Nguyen, T.-M. T. FV26
 Nguyen-Tat, M. FV02
 Nickel, P. P144
 Nickel, R. P189
 Nিকেleit, M. P091
 Nidamarthy, P. K. P217, P218, P219
 Niedermoser, M. P075
 Niedrist, T. P065
 Niehues, J. P112
 Nienen, M. P140, P146
 Nies, J. F. P275
 Nitschke, M. P041, P149, P196
 Noels, H. P277
 Noriega, M. D. L. M. P047
 Nowak, T. FV07, P231
 Nübel, J. P009, P155
 Nürnberg, B. P284
 Nußhag, C. P018, P020, P115, P116, P123, P127

O

Oberacker, T. P073
 Oberbauer, R. FV30
 Obser, A. P266
 Oess, S. P005, P265

Oh, J. FV34
 Okada, H. P188
 Olek, S. P261
 Omage, K. P293
 Omran, H. FV10
 Opatz, T. P084
 Opfermann, U. FV21
 Or-Guil, M. P260
 Ortiz, A. P158
 Osmanodja, B. P224, P225
 Ostendorf, T. P019, P268, P280
 Osterholt, T. P228
 Ostermaier, C. P230
 Oswald, M. P284
 Ott, C. FV23, P057, P058, P059, P060
 Öttl, K. P238, P239
 Ozaltin, F. FV26
 Özcan, F. FV32

P

Paar, M. P238, P239
 Paarmann, R. P243
 Pablo, J. L. P301
 Pachmann, M. P234
 Pagonas, N. P164
 Panzer, U. FV29, P111
 Paolini, A. P176
 Papac-Milicevic, N. P088
 Paraparan, V. P283
 Pasch, A. P036, P278
 Pastene Maldonado, D. O. P083
 Patschan, D. P003, P004, P005, P006, P007, P265
 Patschan, S. P003, P004
 Patyna, S. P251
 Patzak, A. P013, P180
 Pausch, A. P266
 Paust, H.-J. FV29, P111
 Pautz, A. P084, P090
 Pavenstädt, H. FV33, P098, P101, P102, P112, P121, P134, P135, P136, P250, P271, P274, P283
 Pavkovic, M. FV08, P270
 Pederson, L. P034
 Pedraza, A. FV01
 Pein, U. P257
 Peisker, F. P087

Pelczar, P. FV29
 Perie, L. P088
 Perkovic, V. FV19
 Persson, P. B. P013, P051, P148, P180, P299, P300
 Pesce, F. FV01
 Peters, A. P111
 Peters, A. FV17
 Petersen, E. L. P049
 Petrus, D. S. P003
 Petzold, F. FV31, P033
 Pfefferkorn, M. P224, P225
 Pfeifer, F. P257
 Pfenning, M. B. P174
 Pfister, E. P092
 Pfister, S. P118, P124, P125, P147
 Pham Son, T. P037
 Pickny, L. P060
 Pieper, D. P175
 Pinter, C. P145
 Pippin, J. P092
 Pirk, C. P150
 Pitigala, L. P278
 Plain, A. P279
 Plappert, D. P207
 Platen, E. FV28
 Platen, L. FV28
 Pohl, M. FV06
 Pohlmann, A. P256
 Pöhlmann, A. P184, P223
 Pollinger, L. P029
 Pollmann, B. P011
 Pontrelli, P. FV01
 Popovic, S. P141
 Popovic, Z. V. P039
 Popp, B. FV04, P027
 Prates-Roma, L. P277
 Preciado, P. P205
 Protzer, U. FV28
 Prskalo, L. P200
 Puellas Rodriguez, V. G. P097, P138, P266
 Pütz, K. P208

Q

Qiu, X. P299
 Queitsch, L. P264
 Quintanova, C. P289, P301

- R**
- Rabaev, A. P245
 Racette, M. P301
 Radhakrishnan, J. FV19
 Radowsky, F. FV21
 Raffetseder, U. P019, P268, P280
 Rahman, M. P056
 Ramprasad, E. P113
 Rank, N. FV04
 Rasheed, A. P226
 Rau, Y. P001, P002
 Rauch, A. P036
 Rausell, A. FV31
 Razazian, M. P278
 Regele, H. FV30
 Reibe, B. P039
 Reichel, H. FV10, P162
 Reichetzeder, C. P181
 Reichold, M. P279
 Reindl-Schwaighofer, R. FV30
 Reineke, M. FV12, P116, P127
 Reinelt, A. P097
 Reinhard, L. P040, P209
 Reinke, P. P146, P260
 Reiss, L. K. P019
 Renders, L. FV28, P024, P133, P246
 Retat, L. FV03
 Rettig, R. P153, P160
 Reuter, S. P121, P134, P135, P136, P250
 Reuter, S. P082
 Rezi, C. K. P034
 Rheault, M. P189
 Rhein, K. P075
 Rho, E. P118, P124, P125, P147
 Ribeiro, A. P085
 Ribitsch, W. P065
 Rice, K. P185
 Richard, L. P256
 Richter, B. FV22, P183
 Ricklefs, F. P266
 Riebeling, T. P206
 Riecken, K. FV29
 Riedel, J.-H. P111
 Riedhammer, K. M. FV26, P024
 Riepenhausen, S. FV20, P119, P129
 Rinschen, M. P105, P267
 Ripperger, T. P048
 Ritter, A. P036
 Ritter, O. P003, P004
 Rivera, M. G. U. P186
 Rixen, R. FV33, P136
 Roberts, I. FV35
 Rodionova, K. FV23, P058, P059, P060
 Roeder, M. P249
 Roedl, K. FV27, P015
 Roelofs, J. FV30
 Rogg, M. P176
 Rögner, K. P300
 Rohn, B. P053, P140, P190, P191
 Rosenberg, A. Z. FV01
 Rosenberg, P. FV16
 Rosenberger, C. P032, P148, P300
 Rosenkranz, A. R. P065, P080, P086, P145
 Rosiewicz, K. S. P260
 Rossini, M. FV01
 Rostocker, G. P252
 Rot, A. P080
 Roth, B. P036
 Rousing, A. Q. P288
 Rousselle, A. P272
 Rovin, B. P221
 Rudek, M. P115, P127
 Rump, L. C. P052, P055, P056, P199, P285
 Rusia, R. P254
 Russ, P. P245
 Rüssmann, D. P236
 Russo, M. FV35
 Russo, S. P080
 Rußwurm, M. P245
- S**
- Sachs, W. P072
 Sallmon, H. FV34
 Samans, B. P261
 Samus, M. P080
 Sanchez, J. J. G. FV03
 Sandek, A. P175
 Sander, O. P190
 Sandner, P. FV08
 Santos, V. FV14, P157, P158
 Sapir-Pichhadze, R. P226
 Sarishvili, N. P254
 Satchell, S. C. P095
 Saunier, S. FV31
 Saurin, S. P084, P090, P091
 Schaaf, A. P193
 Schaaf, C. P024
 Schabhüttel, C. P086
 Schachtner, T. P118, P124, P147
 Schaefer, F. FV24, P196
 Schaefer, M. P284
 Schäfer, A.-K. P175
 Schäfer, G. P087
 Schöffner, E. FV21, P168, P171, P178, P184, P223
 Schaier, M. P123
 Schaller, M. P248, P259
 Schaller, M. P242
 Schanz, M. P016, P073, P207, P252
 Schapranow, M. P226
 Scharow, L. P164
 Schatz, V. P078
 Schauer, M. P078
 Scheffner, I. P151, P174
 Scheidler, C. P170
 Scheidt, U. P256
 Schell, C. P176
 Schell, M. P167
 Scherberich, J. E. P014
 Scherf, J. P246
 Scherg, F. FV21
 Schermer, B. P275, P302
 Scherzer, A. P145
 Scheuch, M. P153, P160
 Schiefer, J. P010, P042
 Schiffer, M. FV23, P029, P054, P057, P058, P059, P060, P074, P078, P222
 Schindler, D. P120, P122, P130, P131
 Schleicher, C. FV30
 Schleicher, E. M. FV02, P208
 Schleicher, N. P154
 Schlender, J. FV34
 Schley, G. P078
 Schlosser, M. P128
 Schlüter, R. FV02

- Schmaderer, C. FV28, P024, P085, P246
 Schmid, M. P178
 Schmid, N. P016, P118, P125, P147, P207
 Schmidt, B. M. W. P061, P192
 Schmidt, C. P055, P056
 Schmidt, D. P262
 Schmidt, G. P246
 Schmidt, H. H.-J. P066
 Schmidt, K. P093
 Schmidt, P. P296
 Schmidt, T. P193
 Schmidt-Lauber, C. FV27, P049, P150, P167
 Schmidtmann, I. P208
 Schmidt-Ott, K. M. FV11, P048, P151, P192
 Schmidts, M. FV26
 Schmieder, R. E. FV23, P057, P058, P059, P060, P222
 Schminke, U. P153
 Schmitt, F. C. F. P018, P116
 Schmitt, L. P096
 Schmitz, J. P133, P142, P174, P290
 Schmitz, N. E. J. FV35
 Schmouder, R. P217, P218, P219
 Schneider, M. P. P178
 Schnitzler, P. FV12, P127
 Schnurr, K. P238, P239
 Schöler, F. P075
 Scholl, U. P051
 Scholz, M. P171
 Schön, J. P009
 Schönauer, R. P027, P031, P032
 Schönbrunn, A. P235
 Schönermarck, U. P187
 Schönfelder, K. FV32, P165
 Schönherr, S. P178
 Schork, A. P216, P253
 Schraml, F. P133
 Schrankl, J. P292
 Schreiber, A. FV19, FV32, P104, P185, P272
 Schreuder, M. P022
 Schrezenmeier, E.-V. P033
 Schrickler, S. P016, P073, P207, P252
 Schroda, S. FV06
 Schröppel, B. FV01, P244
 Schröter, I. P120, P122, P130, P131
 Schubert, N. P015
 Schuchardt, M. P108, P169
 Schücke, J. P001, P002
 Schüler, J. P093
 Schüler, M. P032, P033
 Schuller, M. P086
 Schulte, J. P020, P022
 Schulte, K. P133, P152, P174, P194, P206
 Schulte-Kemna, L. S. P244
 Schultheiß, U. T. P177, P178
 Schulz, A. P268
 Schulz, M. P144
 Schulz, M.-C. P298
 Schumacher, D. P087
 Schunk, S. J. FV24, P229
 Schütte-Nütgen, K. P135
 Schütz, P. FV33, P136
 Schwab, C. P115
 Schwarting, A. P090
 Schwartz, E. P092
 Schwarz, A. P142
 Schwarz, L. P290
 Schweda, F. P297
 Schwenger, V. FV32, P133
 Sciascia, S. FV01
 Scurt, F. FV30, P201
 Seeger, H. P036
 Seel, C. P243, P247
 Seelow, E. FV32, P046, P144
 Segerer, S. P036
 Seibert, F. S. FV09, FV32, P053, P063, P068, P140, P164, P190, P191, P260
 Seidel, M. P053, P063, P190, P191
 Seidl, E. P075
 Seitz, S. P155
 Sekula, P. P171, P177
 Sellin, L. P199, P285
 Seltzsam, S. P027
 Šenjug, P. FV30
 Seshan, S. FV01
 Seyed Tarrach, S. P075
 Shah, B. P217, P219
 Shankland, S. J. P092
 Shao, Q. P181
 Shaw, J. P301
 Shen, L. P181
 Shhadi, R. P053
 Shril, S. P034
 Sidhom, E.-H. P301
 Siebert, F. P162
 Siebler, N. P008
 Sierocinski, E. P184
 Sierra-Gonzalez, C. P275
 Siffert, W. P165
 Simm, S. P284
 Siudak, K. FV08
 Skerka, C. P088
 Skoczynski, K. P074, P109
 Skopnik, C. M. P200
 Skrzypczyk, S. P068, P140
 Smeets, N. P022
 Smith, R. J. P220
 Sommerer, C. FV20, P119, P120, P122, P123, P129, P130, P131, P132, P134
 Sonnenberg, P. P143
 Sørensen, M. V. P288
 Speer, C. FV12, P115, P116, P123, P127
 Speer, T. FV24, P251
 Spitthöver, R. M. P238, P239
 Srivastava, T. P189
 Srugies, F. P056
 Stahl, P. FV21
 Stambuk, T. P177
 Stark, K. FV17
 Staudner, T. P295
 Stegbauer, J. P052, P055, P056, P156
 Steiger, S. P107, P166
 Stein, M. P035
 Steinacker, J. M. P244
 Steinmetz, O. M. P095
 Stervbo, U. P068, P139, P140, P146, P190, P191, P260
 Stippel, D. FV30
 Stöber, A. P101
 Stoermann, C. P036
 Stolle, K. FV01
 Stolpe, S. P239
 Stölting, G. P051

Stolz, G. P282
 Stopp, S. P033
 Stortz, M. P067
 Stöveken, L. A. P101
 Stracke, S. P044, P045, P153, P160
 Streese, L. P085
 Streis, J. FV09
 Striepe, K. P057, P222
 Strutz, F. M. FV14, P157
 Stubbe, H. C. P085
 Stumpf, J. P257
 Sure, F. P296
 Süsal, C. P115
 Susztak, K. FV08, FV15, P012, P270
 Suwelack, B. FV20, P119, P129
 Svendsen, S. L. P288
 Sviatlana, K. P260

T

Tahir, E. P015
 Tampe, B. P043, P081, P202, P203, P204, P211, P212, P213, P214, P215, P263
 Tampe, D. P211, P212, P214
 Tanzer, M. P087
 Tauber, A. P251
 Taylor, A. P217
 Tchikaberidze, A. P254
 Tchokhonelidze, I. P254
 Tegtmeier, I. P279
 Teicher, K. P266
 Tellenbach, M. FV28
 Tempel, M. P149
 Tesar, V. FV35, P189
 Tevdoradze, T. P254
 Tezval, H. P174
 Theilig, F. P100
 Thelig, F. P070
 Thiele, S. P114, P137
 Thieme, C. P261, P264
 Thiermann, S. P162
 Thölking, G. P134, P135
 Thomalla, G. P167
 Thomusch, O. P146
 Thorand, B. FV17
 Thumfart, J. FV34, P023
 Thüsing, A. P093

Tian, Z. P061
 Tieken, I. FV30
 Tillmann, F.-P. FV10
 Tmava, M. P017
 Tölle, M. P108, P169
 Tomas, N. M. P286
 Tomazos, I. P186
 Tonnus, W. P017
 Torring, P. M. P027
 Toussaint, K. P234
 Trachtman, H. P189
 Tran, T. H. P115
 Trapp, C. P143
 Treff, G. P244
 Tschongov, T. FV06
 Tsilosani, N. P254
 Tsvetkov, D. P284
 Turkevi-Nagy, S. N. FV01, FV30
 Twerenbold, R. P049

U

Uhlig, S. P019
 Ulrich, C. P154
 Unger, A. P098
 Unger, S. P046

V

van der Giet, M. P108, P169
 van Marck, V. P136
 Vasuri, F. FV30
 Vecera, V. FV34, P110
 Veelken, R. FV23, P054, P058, P059, P060
 Veith, R. P037
 Veldandi, U. K. P220, P221
 Ventzke, M. P302
 Verma, N. P205
 Viebahn, R. P139, P140, P260, P261, P264
 Vienenkötter, J. FV08
 Vienken, T. E. P285
 Villain, C. P168, P184, P223
 Vink, H. P098
 Vivarelli, M. P220
 Vlahou, A. P278
 Vo, H. Q. FV01
 Vo, N. D. N. P076
 Vogel, E. P216

Volberg, C. P245
 Volk, T. P229
 Völker, L. FV32, P227, P228
 Völkl, J. P278
 Vollmer Barbosa, C. P061
 von Baehr, V. P235
 von Cossel, K. P097
 von Gersdorff, G. FV25, P242, P248, P259
 von Hoerschelmann, E. P258, P262, P281
 von Korn, P. FV25
 von Marck, V. FV33
 von Moos, S. P124
 von Samson-Himmelstjerna, F. A. P133, P152, P194, P206
 von Vietinghoff, S. P256, P290
 Vonbrunn, E. P126
 Voran, J. C. P152, P194

W

Wabel, P. P237
 Wacker, E. P279
 Wagenlehner, F. P290
 Wagner, C. A. P036
 Wagner, L. P200
 Wagner, M. P024
 Wagner, M. P242, P248, P259
 Wagner, N. P126
 Wahida, A. P087
 Waiser, J. P144
 Waldecker, C. P164
 Waldecker-Gall, S. P164
 Waldherr, R. P115
 Walendy, V. P159
 Wallbach, M. P175
 Walles, F. FV22, P183
 Walter, C. FV33, P136
 Walter, S. FV22
 Walz, C. P187
 Walz, G. P176
 Wang, J. P280
 Wang, M. P072
 Wang, S. P063
 Wang, Y. P220
 Wang, Y. P186
 Wang, Z. P117

- Wanner, C. FV21, FV25, P025, P050, P172, P173
Wanner, N. P097, P266
Warkotsch, M. T. P095
Warth, R. P279, P291
Wassauer, M. P230
Wassertheurer, S. P246
Wastl, A. P089
Waterstradt, K. P238, P239
Webb, N. P220, P221
Weber, C. FV21
Weber, L. T. P227
Weber, S. P026, P030
Weber, U. P144, P262
Wegner, J. FV20, P119, P129
Weide, T. P112, P274
Weidemann, A. P174
Weidmann, L. P118, P124, P125, P147
Weigand, M. A. P018, P020, P116
Weinerth, J. P235
Weingärtner, N. P183
Weinmann, A. P208
Weinmann-Menke, J. FV02, P067, P084, P090, P091, P133, P208
Weissmann, N. P030
Welzel, M. P140
Wenzel, U. P049
Werth, S. C. P041
Westermann, L. P075
Westhoff, T. H. FV09, FV32, P053, P063, P068, P139, P140, P146, P162, P164, P190, P191, P260, P261, P264
Westphal, F. P250
Wiech, T. FV29, P042, P111, P193, P209
Wiegrebe, S. FV17
Wiemers, L. P068, P190, P191
Wieneke, U. P238, P239
Wieners, R. P056
Wiesener, A. P029
Wiesener, M. P029
Wiesner, E. P302
Wilck, N. FV34, P110
Wilde, B. P165, P282
Wilke, A. P154
Willam, C. P078
Wimmer, M. I. P110
- Winnett, C. P205
Wirkner, J. P160
Witowski, J. P281
Wittmann, S. P296
Witzgall, R. P279
Witzke, O. P260, P282
Wöhl, A. P085
Wolf, G. B. P076, P077, P082, P089, P094, P128, P210, P257
Wolf, L. P287
Wolf, M. FV16
Wolff, C. A. FV04, P031, P032
Wölfle, J. P054
Wollenhaupt, J. P277
Wong, H. P266
Wong, M. G. FV19
Wong, M. N. P097, P266
Wopperer, F. P029
Wörn, M. P071, P079, P294
Wu, E. P144
Wu, H. P181, P182
Wu, H. P095
Wühl, E. P196
Würzner, G. P036
- X**
Xu, M. P013, P180, P299
Xu, Y. P284
- Y**
Yamamura, J. P015
Yang, Y. P117
Yard, B. A. P025, P083
Yaronosian, M. P081
Yazdani, B. P050
Yilmaz, D. E. P141
Yin, L. P181, P182
Yoshida, S. P034
Yücel, G. P050
Yue, H. P198
- Z**
Zaccharias, H. U. P152
Zacharias, H. U. P133
Zahner, G. P286
Zanon Rodriguez, L. P070
Zao, H. P281
Zare, S. FV01
- Zavras, J. P301
Zeier, M. FV12, P018, P115, P116, P120, P122, P123, P127, P130, P131, P132
Zeisberg, M. P175
Zeißler, S. FV25
Zeitter, F. P193
Zeller, A. P066
Zeltner, R. P234
Zeng, S. P117
Zeng, X. P282
Zeps, N. P034
Zeremski, V. P042
Zgoura, P. P053, P139, P140, P190, P191, P260, P264
Zhang, L. P087
Zhang, Z. P181, P182
Zhao, L. P299
Zhao, Y. FV29, P072, P111
Zheng, Z. P117
Zheng, Z. P284
Zhou, J. P169
Zhou, J. P270
Zickler, D. P278
Zieger, B. FV06
Ziegler, S. P087
Ziegler, W. H. P035
Zielinski, S. P072, P269
Ziemann, M. P149
Zierhut, U. P055
Zimmermann, M. E. FV17
Zipfel, P. F. P088, P193
Zuo, J. P069
Zygmunt, M. P160

IMPRESSUM

Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. Der Bezug ist im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) e. V.
Sitz: Heidelberg
Geschäftsstelle:
Großbeerenstraße 89, 10963 Berlin
Telefon: +49 30 258 009 40
Telefax: +49 30 258 009 50
gs@dgfn.eu
www.dgfn.eu

Verantwortlich für den redaktionellen Inhalt

Prof. Dr. Marion Haubitz
(Tagungspräsidium)
Prof. Dr. Danilo Fliser
(Tagungspräsidium)
Prof. Dr. Dr. Thimoteus Speer
(Tagungskoordination)

Verlag, Layout, Anzeigenverwaltung

Aey Congresses GmbH
An der Wuhlheide 232 A,
12459 Berlin
Telefon: +49 30 2900 6594
Telefon: +49 30 2900 6595
info@aey-congresses.de

Bildrechte im Heft

Von den Autorinnen/Autoren, so nicht anders ausgewiesen.
Bilder Titelseite: © trismile, iStock.com; © Vladimir Borovic, iStock.com; © GEORGIY DATSENKO, stock.adobe.com

Hinweis

Der Verlag und die herausgebende Fachgesellschaft übernehmen trotz sorgfältiger Kontrolle keine Gewähr für die Richtigkeit von Dosierungsanweisungen und Applikationsformen. Diese sind immer anhand

der Fachinformationen und/oder Packungsbeilagen zu prüfen.

Copyright

Alle Rechte, wie Nachdruck auch von Abbildungen, Vervielfältigungen jeder Art, Vortrag, Funk, Tonträger und Fernsehsendungen sowie Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, behalten wir uns vor. Trotz sorgfältiger Bearbeitung aller termingerecht eingegangenen Unterlagen kann der Hersteller keine Gewähr für vollständige und richtige Eintragungen übernehmen. Schadenersatz für fehlerhafte und unvollständige oder nicht erfolgte Eintragungen und Anzeigen ist ausgeschlossen. Erfüllungsort und Gerichtsstand ist Berlin.

