

## 52. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)

30. September – 2. Oktober 2021, digital

Wissenschaftliche Leitung: Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)

Tagungsleitung: Vorstand der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)

### Grußwort der Tagungsleitung

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

nachdem auf Grund der Pandemie die 51. Jahrestagung in Hamburg abgesagt werden musste, haben wir gehofft, dass die 52. Jahrestagung als Präsenztagung in Freiburg stattfinden kann. Da dies für 2021 auch nicht realisierbar war, haben wir uns für ein digitales Tagungsformat entschieden und hoffen dann auf die Gastfreundschaft der 53. Jahrestagung in Freiburg 2022.

Die Hauptthemen der aktuellen Tagung sind *Innovationen in der Nephrologie, Immunologie/Infektiologie, Neonatologie, Grenzbereiche der Kindnieren-transplantation und Leitlinien in der Pädiatrischen Nephrologie*. Das digitale Format hat es begünstigt, dass wir renommierte nationale und internationale Referentinnen und Referenten gewinnen konnten.

Wir freuen uns, Ihnen die Abstracts der freien Vorträge und ePoster der erstmalig digitalen Tagung in traditionell gewohnter Weise wieder in *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* präsentieren zu können. Darüber hinaus sind die Vorträge und Kurzvorträge zu den ePostern mit den Diskussionen noch 2 Monate in der Mediathek der Tagung abrufbar. Wir sind uns sicher, dass für jeden etwas Spannendes und Neues dabei ist, und wir freuen uns schon jetzt auf einen lange vermissten, regen Austausch!

Ihr Vorstand der GPN

(Peter Hoyer, Stefanie Weber, Martin Pohl, Sandra Habbig, Jens König, Rafael Schild, Lars Pape, Jun Oh)

### V01 Mutationen in KCNJ16 als Ursache einer komplexen Tubulopathie mit Hypokaliämie, Salzverlust, gestörtem Säure-Base-Haushalt und Taubheit

K.P. Schlingmann<sup>1</sup>, A. Renigunta<sup>2</sup>, E. Hoorn<sup>3</sup>, A. Forst<sup>4</sup>, C. Rudin<sup>5</sup>, S. Weber<sup>2</sup>, R. Kleta<sup>6</sup>, P. Houillier<sup>7</sup>, D. Bockenbauer<sup>6</sup>, O. Devuyt<sup>8</sup>, R. Vargas-Poussou<sup>9</sup>, R. Warth<sup>4</sup>, A. Zdebik<sup>10</sup>, M. Konrad<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätskinderklinik Münster, Kinderneurologie, Münster,

<sup>2</sup>Universitätskinderklinik, Kinderneurologie, Marburg, <sup>3</sup>Erasmus Universität, Innere Medizin, Rotterdam, Niederlande, <sup>4</sup>Universität Regensburg, Medizinische Zellbiologie, Regensburg, <sup>5</sup>Universitätsklinikum Basel, Kinderneurologie, Basel, Schweiz, <sup>6</sup>Great Ormond Street Hospital, Pediatric Nephrology, London, Vereinigtes Königreich, <sup>7</sup>Hôpital Européen Georges-Pompidou, Physiologie, Paris, Frankreich, <sup>8</sup>Universität Zürich, Physiologie, Zürich, Schweiz, <sup>9</sup>Hôpital Européen Georges-Pompidou, Genetik, Paris, Frankreich, <sup>10</sup>University College London, Renal Medicine, London, Vereinigtes Königreich

<sup>1</sup>Universitätskinderklinik Münster, Kinderneurologie, Münster, <sup>2</sup>Universitätskinderklinik, Kinderneurologie, Marburg, <sup>3</sup>Erasmus Universität, Innere Medizin, Rotterdam, Niederlande, <sup>4</sup>Universität Regensburg, Medizinische Zellbiologie, Regensburg, <sup>5</sup>Universitätsklinikum Basel, Kinderneurologie, Basel, Schweiz, <sup>6</sup>Great Ormond Street Hospital, Pediatric Nephrology, London, Vereinigtes Königreich, <sup>7</sup>Hôpital Européen Georges-Pompidou, Physiologie, Paris, Frankreich, <sup>8</sup>Universität Zürich, Physiologie, Zürich, Schweiz, <sup>9</sup>Hôpital Européen Georges-Pompidou, Genetik, Paris, Frankreich, <sup>10</sup>University College London, Renal Medicine, London, Vereinigtes Königreich

**Einleitung:** Die transepitheliale Reabsorption von Elektrolyten und Wasser entlang des Tubulus stellt einen komplexen und fein regulierten Prozess dar, der je nach Tubulusabschnitt zahlreiche unterschiedliche Transportsysteme umfasst. Basolaterale Kaliumkanäle sorgen dabei nicht nur für ein Kaliumrecycling zur Aufrechterhaltung der Funktion der hier ebenfalls exprimierten Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, sondern dienen auch als

Sensoren und Regulatoren des Kalium- und Säure-Base-Haushalts. Genetische Defekte in KCNJ10 (Kir4.1) sind Ursache des EAST/SeSAME-Syndroms, das durch die Kombination einer Gitelman syndromartigen Salzverlustkrankung mit Epilepsie, Ataxie und Taubheit charakterisiert ist. **Material/Methoden:** Mit Hilfe eines Kandidatengenansatzes sowie einer Whole-Exome-Sequenzierung wurde der zugrundeliegende genetische Defekt bei acht Patienten mit einem neuen Phänotyp, bestehend aus einer renalen Salzverlust-Tubulopathie mit Hypokaliämie, Störungen des Säure-Base-Haushalts und Innenohrschwerhörigkeit aufgeklärt. Die funktionellen Konsequenzen der neu identifizierten Mutationen im Kaliumkanal KCNJ16 (Kir5.1) wurden in elektrophysiologischen Studien und Oberflächenexpressions-Analysen in *Xenopus* Oozyten untersucht. **Ergebnisse:** Wir konnten rezessive Mutationen im *KCNJ16* Gen identifizieren, welches für den Kaliumkanal KCNJ16 kodiert, der zusammen mit den eng verwandten Kaliumkanälen KCNJ15 und KCNJ10 an der basolateralen Membran des proximalen und distalen Tubulus exprimiert wird. Die Koexpression der mutierten KCNJ16-Untereinheit mit KCNJ15 und KCNJ10 in *Xenopus* Oozyten zeigte eine gestörte Funktion der heteromeren Kaliumkanäle mit einer verminderten Oberflächenexpression und signifikant reduzierten Stromkurven. Hierbei zeigten die identifizierten KCNJ16-Mutationen unterschiedlich ausgeprägte Effekte auf die beiden interagierenden Kaliumkanäle KCNJ15 und KCNJ10. **Schlussfolgerungen:** Rezessive Mutationen in KCNJ16 sind verant-

wortlich für einen neu identifizierten Phänotyp, der eine komplexe Tubulopathie mit variabler Störung des proximalen und distalen Tubulus umfasst sowie eine Innenohr-Taubheit. Je nach Überwiegen einer Störung von proximal-tubulärer Bikarbonat-reabsorption oder distal-tubulärem Salzverlust resultieren spiegelbildliche Veränderungen des Säure-Base-Haushalts.

## V02 Metabolite des Darmmikrobioms induzieren pro-inflammatorische Mechanismen bei Kindern mit CKD

J. Holle<sup>1,2</sup>, H. Bartolomaeus<sup>2</sup>, V. McParland<sup>2</sup>, A. Thürmer<sup>3</sup>, J. Kirwan<sup>4</sup>, U. Loeber<sup>5</sup>, N. Wilck<sup>2,4,6</sup>, D. Müller<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin, Berlin, <sup>2</sup>Charité-Universitätsmedizin Berlin, Experimental and Clinical Research Center, Berlin, <sup>3</sup>Robert Koch Institut, Berlin, <sup>4</sup>Berlin Institute of Health, Metabolomics Core Facility, Berlin, <sup>5</sup>Max Delbrück Center for Molecular

Medicine, Host-microbiome factors in cardiovascular disease, Berlin, <sup>6</sup>Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin

**Hintergrund:** Patienten mit CKD zeigen Veränderungen in der Zusammensetzung und Funktion des gastrointestinalen Mikrobioms. Daraus resultiert eine toxische Akkumulation von Metaboliten bakteriellen Ursprungs, zum Beispiel aus der proteolytischen Fermentation von Tryptophan (Trp). Trp-Metabolite können durch Bindung an den Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AHR) zu chronischer Inflammation beitragen, was die Entstehung kardiovaskulärer Komplikationen, unabhängig von weiteren Komorbiditäten, begünstigt. **Methoden:** 48 pädiatrische Patienten mit CKD Stadium IV/V, Hämodialyse (HD), nach Nierentransplantation sowie gesunde Kontrollen wurden rekrutiert. Stuhlproben wurden mittels 16S Sequenzierung analysiert, Plasmaproben mittels LC/MS und ELISA auf Trp-Metabolite, Zytokine und Biomarker der intestinalen Barrierefunktion untersucht. Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMC) wurden mittels Durchflusszytometrie auf Oberflächen- und intrazelluläre Marker untersucht. In vitro wurde

das AHR-Aktivierungspotential bestimmt. **Ergebnisse:** Als Ausdruck der Dysbiose zeigte sich eine Zunahme proteolytischer Bakterien (*Enterobacteriaceae*) bei HD-Patienten, während hingegen saccharolytische Bakterien (*Fusicatenibacter* und *Subdoligranulum*) weniger häufig auftraten. Patienten der HD-Gruppe zeigten einen deutlich akzelerierten Trp-Stoffwechsel mit signifikant verringerten Trp-Plasmaspiegeln, einer Aktivierung der Indolbildung mit Akkumulation von Indoxylsulfat und Indolaktat sowie einer signifikanten Erhöhung der Kynurenin/Trp Ratio (Marker für die Aktivität der Indolamin-2,3-Dioxygenase). Entsprechend waren Kynurenin, Kynureninsäure, 3-OH-Kynurenin, Xanthursäure und Anthralinat bei Patienten der HD- und CKD-Gruppe erhöht. Plasmaspiegel von TNF- $\alpha$  sowie die intestinalen Barriermarker Zonulin-1 und sCD14 waren signifikant erhöht in der HD-Gruppe. In vitro konnte gezeigt werden, dass das Serum von HD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen ein höheres AHR-Aktivierungspotential besitzt und zu einer erhöhten Produktion von TNF- $\alpha$  in isolierten Monozyten führt. **Diskussion:** Unsere Ergebnisse liefern erstmals einen Einblick in das Zusammenspiel von Dysbiose, Darmbarrierestörung, Trp-Metabolismus und Inflammation bei pädiatrischen CKD-Patienten. Die CKD assoziierte Dysbiose mit Zunahme proteolytischer Bakterien sowie eine Aktivierung des Indol- und Kynureninmetabolismus fördern über den AHR chronisch-inflammatorische Prozesse. Mikrobiomgerichtete Interventionen könnten dazu beitragen, die Inflammation und das resultierend erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Kindern mit CKD zu verbessern.

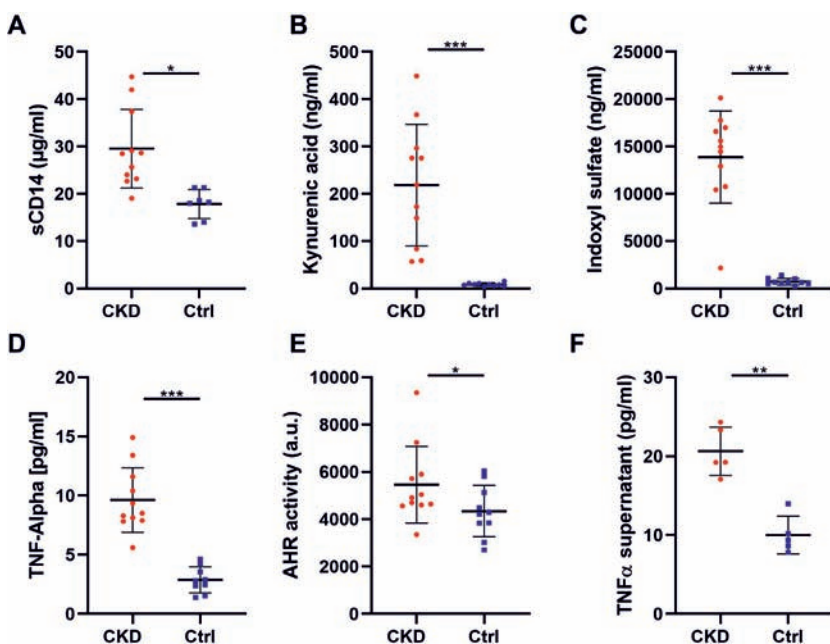


Abb. 1 zu Abstract V02. Patienten mit CKD zeigen im Vergleich zu Kontrollen signifikant erhöhte Plasmaspiegel von sCD14 (A), Kynureninsäure (B), Indoxylsulfat (C) und TNF- $\alpha$  (D). Serum von Hämodialysepatienten induziert in einer Reporterzelllinie die Aktivierung des Aryl-Hydrocarbon-Rezeptors (E). Zudem induziert urämisches Serum in CD14+ selektierten Monozyten eine vermehrte Sekretion von TNF- $\alpha$ .

## V03 Hohes Phosphat trägt über die O-Glykosylierung von kardialem FGF23 zur Induktion pathologischer kardialer Veränderungen bei

M. Leifheit-Nestler<sup>1</sup>, I. Vogt<sup>1</sup>, B. Richter<sup>1</sup>, A. Grund<sup>1</sup>, M. Wagner<sup>1</sup>, M. Bariani<sup>1</sup>, F. Eitner<sup>1</sup>, T. Thum<sup>2</sup>, O.J. Müller<sup>3</sup>, D. Haffner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Nieren-

Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Hannover, <sup>2</sup>Hannover Medical School, Institute of Molecular and Translational Therapeutic Strategies, Hannover, <sup>3</sup>University Hospital Kiel, Department of Internal Medicine III, German Center for Cardiovascular Research, Kiel

**Fragestellung:** Unabhängig von der urämischen Kardiomyopathie korrelieren hohe FGF23-Spiegel mit dem Auftreten einer LVH und endothelialen Dysfunktion und sind mit einem schlechten kardiovaskulären Outcome assoziiert. Bis heute wird kontrovers diskutiert, ob erhöhtes FGF23 per se pathologische kardiiale Veränderungen induziert oder ob weitere Faktoren, wie hohes Phosphat, dafür nötig sind. **Methoden:** In der vorliegenden Studie haben wir ein Mausmodell mit einer hohen intrakardialen FGF23-Synthese, induziert durch kardialen Gentransfer mittels adeno-assoziierten viralen Vektoren (AAV), entwickelt und die Auswirkungen auf das Herz per se und nach Gabe einer Hochphosphatdiät (HPD) untersucht. Anschließend haben wir die In-vivo-Daten in isolierten Kardiomyozyten neonataler Ratten (NRVM) in vitro verifiziert. **Ergebnisse:** AAV-FGF23-Mäuse zeigten eine erhöhte kardiiale Synthese von intaktem FGF23 (iFGF23) und erhöhte zirkulierende iFGF23-Spiegel. Das Serum von AAV-FGF23-Mäusen stimulierte das hypertrophe Wachstum von NRVM und induzierte pro-hypertrophe Gene. Durch eine hohe intrakardiale FGF23-Synthese kam es zur Aktivierung des renalen FGFR1/Klotho/MAPK-Signalwegs mit einer verminderten Expression von NaPi2a/2c bei gleichzeitiger Reduktion der tubulären Phosphat-Rückresorption, was auf eine Bioaktivität von kardial sezerniertem iFGF23 hinweist. AAV-FGF23-Mäuse entwickelten jedoch weder eine kardiiale Dysfunktion noch eine LVH oder LV Fibrose. Nach Gabe einer HPD kam es zu einer Zunahme des LV Durchmessers, des LV Volumens und LV Blutdrucks sowie der arteriellen Elastizität, die in AAV-FGF23-Mäusen stärker ausgeprägt war als in den Kontrollen. Die FGF23-Synthese im Knochen wurde sowohl bei den Kontrollen als auch bei AAV-FGF23 unter HPD stimuliert, während die intrakardialen FGF23-mRNA-Spiegel nur in

den AAV-FGF23-Gruppen unabhängig von der Diät erhöht waren. HPD verstärkte die O-Glykosylierung von kardialem iFGF23 in AAV-FGF23-Mäusen, was auf eine Stabilisierung des Proteins hinweist. Gleichzeitig erhöhte HPD die *Galnt3*-mRNA-Expression und die zirkulierenden iFGF23-Spiegel in den Kontrollen und den AAV-FGF23-Mäusen unter HPD im Vergleich zu den NPD-Kontrollgruppen. In NRVM induzierte hohes Phosphat die *Galnt3*-mRNA- und Proteinspiegel, während die endogene FGF23-Synthese nicht signifikant verändert war. **Schlussfolgerungen:** Die chronische Exposition von biologisch aktivem, kardialen iFGF23 wirkt nur in Gegenwart von hohem Phosphat kardiotoxisch, was zumindest teilweise auf die Phosphat-induzierte Stabilisierung von kardialem iFGF23 zurückzuführen ist.

#### **V04 Enteral Ca-intake may be low and affects serum-PTH-levels in pre-school children with chronic kidney disease**

P. Hörmann<sup>1</sup>, B. Trutnau<sup>1</sup>, A. Jankauskiene<sup>2</sup>, A. Zaloszczyk<sup>3</sup>, A. Edefonti<sup>4</sup>, C.P. Schmitt<sup>5</sup>, G. Klaus<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>University of Marburg, KfH Pediatric Kidney Center and University Hospital, Marburg, <sup>2</sup>Vilnius University, Pediatric Center, Vilnius, Litauen, <sup>3</sup>University Hospital Strassbourg, Division of Pediatric Nephrology, Strassbourg, Frankreich, <sup>4</sup>Pediatric Nephrology, Dialysis and Transplant Unit, Fondazione Cà Granda, Ospedale Policlinico, Milano, Italien, <sup>5</sup>University Hospital Heidelberg, Division of Pediatric Nephrology, Heidelberg, <sup>6</sup>University of Marburg, Department of Pediatric Nephrology, Marburg, on behalf of the European Pediatric Dialysis Working Group (EPDWG)

Treatment of chronic kidney disease (CKD), mineral bone disorder (MBD) is challenging in growing children due to the high amount of calcium needed for normal bone mineralization and required dietary phosphate restriction often including intake of calcium-rich products such as milk. Therefore, enteral calcium-intake (Ca-I) was calculated. **Patients:** Pediatric CKD-patients aged

0 – 6 years. **Design:** Retrospective analysis of Ca-I from dietary data collections. A Ca-I below 60% or above 100% of the D-A-CH and the KDOQI reference values were considered as severe Ca deficiency or Ca overload. **Results:** 41 children, median age 1.1 (range 0 – 5.8) years, body weight 7.3 (2.4 – 19.9) kg, length 68 (48 – 105) cm at time of first dietary data collection. Renal function was classified as CKD stage III in 20, IV in 28, V in 44, VD in 142 dietary data collections. At the first dietary data collection 5 children were in CKD stage III, 10 in IV, 9 in V, and 17 were on dialysis. Only one child progressed to a higher CKD stage. 234 dietary data collections were analyzed in total. 65 follow-up collections were available from 33 children after a time interval of 26 (1 – 372) days. Median caloric intake was 120 (47 – 217) % of D-A-CH RDI. In 149 (63.6%) of the dietary data collections, enteral Ca-I was below target (< 100% of the D-A-CH and KDOQI RDI). Severe Ca-deficiency was found in 11 (26%) and 4 (12%) of the children at the first and second dietary data collection. In total 11 children were on Ca-containing phosphate binders. In dietary data collection 1 and 2 the number were 7 children. From these, 4/7 and 4/7 patients had an enteral total Ca-I above the 100% D-A-CH-limit or above the KDOQI-limit, respectively. Absolute dietary Ca-I and Ca-I normalized to body weight correlated negatively with PTH ( $r = -0.196$ ,  $p < 0.005$  and  $r = -0.13$ ,  $p < 0.05$ ). **Conclusion:** Enteral Ca-I should repeatedly be monitored in CKD children, because many may otherwise be underexposed to enteral calcium and overexposed when calcium containing phosphate binders are given. Our findings suggest a major impact of dietary calcium supply on bone health in pediatric CKD.

### V05 Langzeit-Outcome von LUTO-Patienten nach interventioneller antenataler Therapie

C. Hahn<sup>1</sup>, S. Weber<sup>1</sup>, M. Kömhoff<sup>1</sup>, G. Klaus<sup>1</sup>, C. Keil<sup>2</sup>, S. Köhler<sup>2</sup>, R. Axt-Fliedner<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Marburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Marburg, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Marburg, Zentrum für pränatale Medizin und fetale Therapie, Marburg, <sup>3</sup>Universitätsklinikum Gießen, Zentrum für pränatale Medizin und fetale Therapie, Gießen

**Einleitung:** Der Begriff *Lower Urinary Tract Obstruction* (LUTO) umfasst kongenitale Fehlbildungen der unteren ableitenden Harnwege, die durch eine Megazystis und abnehmende Fruchtwassermenge auffallen können. Die frühe antenatale Manifestation ist mit einer hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrate verbunden. Häufigste Ursache bei männlichen Feten ist die posteriore Harnröhrenklappe (PUV), die den Urinabfluss aus der Harnblase behindert. Die experimentelle pränatale Therapie in spezialisierten Zentren, umfasst die Anlage eines vesicoamniotischen Shunts (VAS) mit oder ohne begleitenden Fruchtwasserauffüllungen. Ziel der vorliegenden Studie ist die Beobachtung der längerfristigen und ganzheitlichen Entwicklung einer Studienkohorte von pränatal therapierten LUTO-Patienten. **Material/ Methode:** Es handelt sich um eine deskriptive, retrospektive Studie, die in unserem Zentrum durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden 22 Jungen mit LUTO, verursacht durch PUV, die pränatal interventionell behandelt wurden. Die Nierenfunktion wurde als primärer Endpunkt ausgesucht, daneben wurden andere Einflussfaktoren der Lebensqualität berücksichtigt. **Ergebnisse:** Von den 22 eingeschlossenen lebendgeborenen Patienten verstarben 3 Patienten vor dem 1. Lebensjahr (LJ) (postnatale Mortalität 14%). Follow-up Daten über den 6. Monat hinaus waren von 13 und über das 1. LJ hinaus von 12 Kindern verfügbar. Die GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) betrug nach 6 Monaten bei 4/13 Patienten (32%) < 10, bei 5/13 Patienten (38%) 10 – 20, bei jeweils 1 Patienten (je 8%) 20 – 30; 30 – 40 und 40 – 50, bei 2/13 Patienten (16%) 50 – 60 und bei 1 Pati-

enten (8%) > 100. Das Stadium der chronischen Nierenerkrankung (engl. CKD) wurde zum Beginn des 1. LJ bestimmt. Hierbei gab es keine Patienten im Stadium 1, 3/12 Patienten (25%) im Stadium 2, jeweils 1 Patient (je 8%) im Stadium 3 und 4 und 7/12 Patienten (58%) im Stadium 5. Nach 3 Jahren (n = 6) gab es keine Patienten im Stadium 1 oder 4, jeweils 1 Patient (je 17%) im Stadium 2 und 3 und 4/6 Patienten (66%) im Stadium 5. In der Gesamtkohorte von 22 Kindern war eine Dialysetherapie bei 9 Kindern (9/22, 41%) innerhalb des 1. LJ notwendig. Im Alter von 3 Jahren erfolgte eine Dialysetherapie bei 3 Kindern (3/7, 43%) und 2 Kinder (2/7, 29%) waren nierentransplantiert. Im Mittel benötigten die Patienten im 1. LJ 4,5 weitere urologische/abdominelle Operationen, im 2. LJ 2,3, im 3. LJ 4 und im 4. LJ 2,25 Operationen. Die Patienten waren im 1. LJ im Mittel 80 Tage im Krankenhaus, im 2. LJ 28 Tage, im 3. LJ 27 Tage und im 4. LJ 35 Tage. **Diskussion:** Die Ergebnisse der vorliegenden Kohorte zeigen, dass die Nierenfunktion bei einem Großteil der LUTO Patienten trotz pränataler Therapie im Verlauf mittel- bis hochgradig eingeschränkt war, sodass eine Anwendung von Nierenersatzverfahren notwendig wurde. Zudem bestanden erhebliche Belastungen für die Kinder durch Hospitalisierung und weitere Behandlungen. Vor einer antenatalen interventionellen Therapie ist daher eine ausführliche interdisziplinäre, kindernephrologische Beratung von großer Bedeutung. Aktuell erheben wir Fragebogen basierte weitere Aspekte zur allgemeinen Lebensqualität (QoL).

Gefördert durch die von Behring-Röntgen-Stiftung (Projekt Nr. 67-0060).

### V06 Abschätzung der renalen Prognose nephronophthise-assoziiierter Gendefekte

J. König<sup>1</sup>, R. Karsay<sup>1</sup>, J. Gerß<sup>2</sup>, K.P. Schlingmann<sup>1</sup>, M. Dahmer-Heath<sup>1</sup>, A. Telgmann<sup>1</sup>, S. Kollmann<sup>1</sup>, G. Ariceta<sup>3</sup>, V. Gillion<sup>4</sup>, D. Bockenauer<sup>5</sup>, A. Bertholet-Thomas<sup>6</sup>, A. Mastrangelo<sup>7</sup>, O. Boyer<sup>8</sup>, M. Lilien<sup>9</sup>, S. Decramer<sup>10</sup>, J.P. Schanstra<sup>10,11</sup>, P. Pennkamp<sup>1</sup>, M. Konrad<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätskinderklinik Münster, Münster, <sup>2</sup>Universität Münster, Institute of Biostatistics and Clinical Research, Münster, <sup>3</sup>Hospital Vall D'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Servicio de Nefrología Pediátrica, Barcelona, Spanien, <sup>4</sup>Saint-Luc Academic Hospital, Université Catholique Louvain, Division of Nephrology, Brussels, Belgien, <sup>5</sup>Great Ormond Street Hospital for Children, NHS Foundation Trust, Department Renal Medicine, London, Vereinigtes Königreich, <sup>6</sup>Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon-Filière ORKiD, Bron, Centre de Référence des Maladies Rénales Rares-Néphrogones, Lyon, Frankreich, <sup>7</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italien, <sup>8</sup>Université de Paris, Service de Néphrologie Pédiatrique, Centre de Référence des Maladies Rénales Héritaires de l'Enfant et de l'Adulte (MARHEA), Institut Imagine, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, Frankreich, <sup>9</sup>Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center Utrecht and Utrecht University, Department of Paediatric Nephrology, Utrecht, Niederlande, <sup>10</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM); Université Toulouse III Paul-Sabatier, Toulouse, France; Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital des Enfants, CHU Toulouse, Toulouse, France; Centre De Référence des Maladies Rénales Rares du Sud-Ouest (SORARE), Institut of Cardiovascular and Metabolic Disease, Toulouse, Frankreich, <sup>11</sup>Université Toulouse III Paul-Sabatier, Toulouse, Frankreich

**Hintergrund:** Trotz enormer Fortschritte im molekularen Grundlagenerverständnis der Nephronophthise bleibt die Vorhersage individueller Krankheitsverläufe auch bei Kennt-

nis des zugrundeliegenden Gendefekts eine große Herausforderung. Inhalt der aktuellen Studie waren der Einfluss des Genotyps und der Schwere des zugrundeliegenden molekularen Defekts auf das renale Überleben sowie die Bedeutung weiterer klinischer Einflussfaktoren auf den Verlauf der Nierenfunktion. **Methoden:** Als Grundlage dienten das klinische NEOCYST-Register (n = 105), eine ERKNet-basierte Online-Umfrage (n = 60) sowie eine ergänzende Literaturrecherche (n = 227). **Ergebnisse:** Insgesamt standen Informationen von 392 Individuen mit Defekten in folgenden Genen zur Verfügung: *NPHP1* (n = 117), *NPHP3* (n = 85), *NPHP4* (n = 87) und *NPHP11* (n = 103). Das genespezifische Nierenüberleben variierte zum Teil erheblich, was sich u. a. in dem Altersunterschied zeigte, zu welchem 50% der Teilnehmer eine Dialysepflichtigkeit erreichten: *NPHP3* 4,0 Jahre, *NPHP1* 13,5 Jahre, *NPHP4* 16,0 Jahre und *NPHP11* 19,0 Jahre. Darüber hinaus zeigte sich für Mutationen in *NPHP3* und *NPHP4* ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere des molekularen Defekts und dem renalen Überleben ( $p < 0,01$ ). In einer Multivariatanalyse der phänotypisch am besten charakterisierten *NPHP1*-Kohorte konnten zudem das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (HR 3.298) sowie eine Wachstumsverzögerung (HR 2.178) als zwei unabhängige Risikofaktoren für das frühe Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz identifiziert werden. Außerdem war eine anti-hypertensive ACE-Hemmer-Therapie mit einem signifikant höheren jährlichen GFR-Verlust (13,0 vs. 6,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) assoziiert. **Schlussfolgerung:** Die vorliegende Studie liefert erstmals umfangreiche Informationen zum Nierenüberleben der häufigsten Nephronophthase assoziierten Gendefekte. Die gewonnenen Daten ermöglichen Patienten und Behandlern eine bessere Einordnung, Beratung und prognostische Abschätzung des individuellen Krankheitsverlaufs.

### V07 Genotyp-Phänotyp Korrelationen bei 304 Patienten mit Autosomal rezessiver polyzystischer Nierenerkrankung (ARPKD) und *PKHD1* Varianten

K. Burgmaier<sup>1</sup>, L. Brinker<sup>1</sup>, F. Erger<sup>2,3</sup>, B. Beck<sup>2,3</sup>, M. Benz<sup>4</sup>, C. Bergmann<sup>5</sup>, O. Boyer<sup>6</sup>, L. Collard<sup>7</sup>, C. Dafinger<sup>1,3</sup>, M. Fila<sup>8</sup>, C. Kowalewska<sup>9</sup>, B. Lange-Sperandio<sup>10</sup>, L. Massella<sup>11</sup>, A. Mastrangelo<sup>12</sup>, D. Mekahli<sup>13</sup>, M. Miklaszewska<sup>14</sup>, N. Ortiz-Bruechle<sup>15</sup>, L. Patzer<sup>16</sup>, L. Prikhodina<sup>17</sup>, B. Ranchin<sup>18</sup>, N. Rangelov<sup>19</sup>, R. Schild<sup>20</sup>, T. Seeman<sup>10,21</sup>, L. Sever<sup>22</sup>, P. Sikora<sup>23</sup>, M. Szczepanska<sup>24</sup>, A. Teixeira<sup>25</sup>, J. Thumfart<sup>26</sup>, B. Uetz<sup>27</sup>, L.T. Weber<sup>1</sup>, E. Wühl<sup>28</sup>, K. Zerres<sup>15</sup>, J. Dötsch<sup>1</sup>, F. Schaefer<sup>28</sup>, M.C. Liebau<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, <sup>2</sup>Uniklinik Köln, Institut für Humangenetik, Köln, <sup>3</sup>Uniklinik Köln, Zentrum für Molekulare Medizin, Köln, <sup>4</sup>Klinikum Dritter Orden, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, München, <sup>5</sup>Uniklinik Freiburg, Klinik für Innere Medizin IV – Nephrologie und Allgemeinmedizin, Freiburg, <sup>6</sup>Necker Hospital, Department of Pediatric Nephrology and Kidney Transplantation, Paris, Frankreich, <sup>7</sup>Clinique de l'Esperance, Centre de Nephrologie Pédiatrique Sud, Montegnee, Belgien, <sup>8</sup>Université de Montpellier, Pediatric Nephrology Unit, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, Frankreich, <sup>9</sup>The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Polen, <sup>10</sup>Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München, <sup>11</sup>Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italien, <sup>12</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Polic, Pediatric Nephrology Unit, Milano, Italien, <sup>13</sup>University Hospitals Leuven, Department of Pediatric Nephrology, Leuven, Belgien, <sup>14</sup>Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, Department of Pediatric Nephrology and Hypertension, Krakow, Polen, <sup>15</sup>Uniklinik RWTH Aachen, Institut für Humangenetik, Aachen, <sup>16</sup>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

St. Elisabeth und St. Barbara, Halle (Saale), <sup>17</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Institute for Pediatrics, Moscow, Russische Föderation, <sup>18</sup>Hopital Femme Mere Enfant, Hospices Civils de Lyon, Pediatric Nephrology Unit, Lyon, Frankreich, <sup>19</sup>Department of Pediatrics, Université Catholique de Louvain Medical School, Saint-Luc Academic Hospital, Brüssel, Belgien, <sup>20</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hamburg, <sup>21</sup>Charles University Prague, Department of Pediatrics, University Hospital Motol, 2nd Faculty of Medicine, Prag, Tschechien, <sup>22</sup>Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul University, Department of Pediatric Nephrology, Istanbul, Türkei, <sup>23</sup>Medical University of Lublin, Department of Pediatric Nephrology, Lublin, Polen, <sup>24</sup>Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Department of Pediatrics, SUM in Katowice, Polen, <sup>25</sup>Centro Hospitalar do Porto, Centro Materno-Infantil do Norte, Porto, Portugal, <sup>26</sup>Charite-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin, Berlin, <sup>27</sup>Klinikum Schwabing, Städtisches Klinikum München GmbH und Klinikum rechts der Isar (AöR) der Technischen Universität München, Kinderklinik München Schwabing – Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, München, <sup>28</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg

**Einleitung:** Die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) ist eine wesentliche Ursache für eine terminale Nierenerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Ferner ist sie mit der Entwicklung einer hepatischen Fibrose mit den Komplikationen einer portalen Hypertension sowie der Notwendigkeit einer Lebertransplantation assoziiert. Die ARPKD wird ganz überwiegend durch Varianten im *PKHD1*-Gen (*polycystic kidney and hepatic disease 1*) verursacht. *PKHD1* kodiert das Protein Fibrocystin, das aus 4.074 Aminosäuren besteht. Die Grundlagen der ausgeprägten phänotypischen Variabilität sind unzureichend verstanden. Genotyp-Phänotyp-Korrelationen beschränkten sich bisher ganz über-

wiegend auf einen schweren Verlauf mit häufigerem perinatalem Versterben bei Patienten mit zwei trunkierenden *PKHD1*-Varianten. Das Ziel unserer Arbeit ist, spezifische Genotyp-Phänotyp Korrelationen im Hinblick auf die Funktionalität und die Lokalisation der *PKHD1*-Varianten zu eruieren. **Material/Methode:** Wir analysierten die Datensätze von 304 ARPKD-Patienten aus zwei Kohorten, die die Perinatalzeit überlebten und mindestens eine pathogene oder wahrscheinlich pathogene *PKHD1* Variante oder eine Variante mit unbekannter klinischer Signifikanz aufwiesen: 209 Patienten stammen aus ARegPKD, einer internationalen ARPKD Registerstudie, 95 Patienten aus dem Patientenpool des Instituts für Humangenetik, Uniklinik RWTH Aachen. Die beobachteten Genotypen wurden in funktionelle Klassen (Null/Null, Null/Missense, Missense/Missense, Others, Single variant) eingeteilt, zusätzlich wiesen wir Missense Varianten entsprechend der betroffenen Aminosäure einer von vier Regionen zu (Aminosäuren (AAs, *amino acids*) 1-708, 709-1837, 1838-2624, 2625-4074). Die klinischen Endpunkte umfassten den Beginn der Nierenersatztherapie, Zeichen der portalen Hypertension und substantielle hepatische Komplikationen. **Ergebnisse:** Patienten mit Null/Null-Varianten zeigten sowohl im Hinblick auf den Nieren- als auch den Leberphänotyp schwere Verläufe. Ferner scheint die von einer Missense-Variante betroffene Aminosäuren-Region bei Patienten mit Missense/Missense-Varianten in der spezifischen Region oder einer Missense-Variante in der spezifischen Region und einer Null-Variante für den Phänotyp wichtig zu sein: bei der Gruppierung entsprechend der vier Aminosäuren-Abschnitte beobachteten wir ein besseres Nierenüberleben bei Patienten mit Varianten im Abschnitt AAs 709-1837 und bessere Leberoutcomes bei Patienten mit Kombinationen in der Region AAs 1838-2624. Varianten in der Region AAs 2625-4074 waren mit schlechterem Leberoutcome assoziiert. Aktuell wird die klinische Variabilität in den Untergruppen untersucht. **Diskussion:** Diese Ergebnisse spezifizieren unser Verständnis der Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bei der ARPKD während des Kindes- und Jugendal-

ters und können als Grundlage für präzisere Beratung und Bewertung von Therapieansätzen dienen.

### V08 Das phänotypische und genotypische Spektrum der Typ-IV-Kollagen-assoziierten Nephropathie – Alport-Syndrom und Syndrom der dünnen Basalmembran

K.M. Riedhammer<sup>1,2</sup>, M.C. Braunisch<sup>2</sup>, J. Ćomic<sup>1</sup>, A. Lungo<sup>3</sup>, J. Putnik<sup>4</sup>, G. Miloševski-Lomic<sup>5</sup>, M. Geßner<sup>6</sup>, N. Stajić<sup>4</sup>, L. Patzer<sup>7</sup>, N. Abazi-Emini<sup>8</sup>, V. Tasic<sup>8</sup>, J. Hoefele<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Institut für Humangenetik, München,

<sup>2</sup>Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Abteilung für Nephrologie, München,

<sup>3</sup>Fundeni Clinical Institute, Abteilung für Pädiatrische Nephrologie, Bukarest, Rumänien, <sup>4</sup>Institut für Mutter- und Kindergesundheit in Serbien, Abteilung für Nephrologie, Belgrad, Serbien, <sup>5</sup>Universitätskinderklinik, Abteilung für Nephrologie, Belgrad, Serbien, <sup>6</sup>KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche beim Städtischen Krankenhaus München-Schwabing, München,

<sup>7</sup>Kinderkrankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Halle (Saale),

<sup>8</sup>Medizinische Fakultät von Skopje, Universitäts-Kinderkrankenhaus, Skopje, Mazedonien

**Einleitung:** Die „Typ-IV-Kollagen-assoziierte Nephropathie“ umschreibt ein Spektrum von erblichen hämaturischen Nierenerkrankungen, welches das Alport-Syndrom (AS) und das (mildere aber nicht benigne) Syndrom der dünnen Basalmembran (thin basement membrane nephropathy, TBMN) einschließt. Biallelische krankheitsverursachende Varianten in *COL4A3* und *COL4A4* sowie hemizygot krankheitsverursachende Varianten in *COL4A5* führen zu einem Alport-Syndrom (autosomal-rezessives AS bzw. X-chromosomales AS). Monoallelische Varianten in *COL4A3* und *COL4A4* werden bei Individuen mit TBMN-Phänotyp identifiziert. Frauen mit heterozygoten krankheitsverursachenden Varianten in *COL4A5* können einen variablen Phänotyp von klinisch asymptomatisch über TBMN bis hin zum AS zeigen. Die Bezeichnung „autosomal-dominantes AS“ (ADAS) für heterozygote Träger von krankheitsverursachenden Varianten in *COL4A3/* *COL4A4* ist umstritten. **Methoden:** 64 Indexfälle mit Typ-IV-Kollagen-assoziiierter Nephropathie, welche mittels Exomsequenzierung genetisch untersucht wurden, wurden retrospektiv aufgrund phänotypischer/histopathologischer Daten und aufgrund der Familienanamnese als AS (n = 46 Fälle) oder TBMN (n = 18 Fälle) klassifiziert. Es erfolgte ein Vergleich der beiden Subgruppen nach phänotypischen und genotypischen Gesichtspunkten. **Ergebnisse:** Zwischen den Subgruppen konnte ein signifikanter Unterschied bzgl. der genetischen Diagnoserate festgestellt werden: 65% für AS, 28% für TBMN (p = 0,01). Das mediane Alter bei Erstmanifestation war 5,5 Jahre für AS und 16 Jahre für TBMN (p = 0,001). Indexfälle, die als TBMN klassifiziert wurden, hatten keine extrarenalen Manifestationen, im Gegensatz zu 28% bei AS-Indexfällen (p = 0,01). 78% der AS-Fälle hatten eine positive Familienanamnese, im Gegensatz zu 39% der TBMN-Fälle (p = 0,006). **Diskussion:** Diese Studie beschreibt das phänotypische und genotypische Spektrum der Typ-IV-Kollagen assoziierten Nephropathie. Sie gibt damit dem behandelnden Arzt, der phänotypische und anamnestiche Daten in seiner Differentialdiagnose berücksichtigen muss, wichtige Anhaltspunkte für die klinische Einschätzung.

tisch über TBMN bis hin zum AS zeigen. Die Bezeichnung „autosomal-dominantes AS“ (ADAS) für heterozygote Träger von krankheitsverursachenden Varianten in *COL4A3/* *COL4A4* ist umstritten. **Methoden:** 64 Indexfälle mit Typ-IV-Kollagen-assoziiierter Nephropathie, welche mittels Exomsequenzierung genetisch untersucht wurden, wurden retrospektiv aufgrund phänotypischer/histopathologischer Daten und aufgrund der Familienanamnese als AS (n = 46 Fälle) oder TBMN (n = 18 Fälle) klassifiziert. Es erfolgte ein Vergleich der beiden Subgruppen nach phänotypischen und genotypischen Gesichtspunkten. **Ergebnisse:** Zwischen den Subgruppen konnte ein signifikanter Unterschied bzgl. der genetischen Diagnoserate festgestellt werden: 65% für AS, 28% für TBMN (p = 0,01). Das mediane Alter bei Erstmanifestation war 5,5 Jahre für AS und 16 Jahre für TBMN (p = 0,001). Indexfälle, die als TBMN klassifiziert wurden, hatten keine extrarenalen Manifestationen, im Gegensatz zu 28% bei AS-Indexfällen (p = 0,01). 78% der AS-Fälle hatten eine positive Familienanamnese, im Gegensatz zu 39% der TBMN-Fälle (p = 0,006). **Diskussion:** Diese Studie beschreibt das phänotypische und genotypische Spektrum der Typ-IV-Kollagen assoziierten Nephropathie. Sie gibt damit dem behandelnden Arzt, der phänotypische und anamnestiche Daten in seiner Differentialdiagnose berücksichtigen muss, wichtige Anhaltspunkte für die klinische Einschätzung.

### V09 NPHP1-associated nephronophthisis is associated with an occult retinopathy

J. Birtel<sup>1,2,3</sup>, G. Spital<sup>4</sup>, M. Book<sup>4</sup>, S. Habbig<sup>5</sup>, S. Bäumner<sup>5</sup>, V. Riehmer<sup>6</sup>, B.B. Beck<sup>6,7</sup>, D. Rosenkranz<sup>8</sup>, H.J. Bolz<sup>6,8</sup>, M. Dahmer-Heath<sup>9</sup>, P. Herrmann<sup>1</sup>, J. König<sup>9</sup>, P. Charbel Issa<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, University of Bonn, Bonn, <sup>2</sup>Nuffield Laboratory of Ophthalmology, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, UK, <sup>3</sup>Oxford Eye Hospital, Oxford University

Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, UK, <sup>4</sup>Eye Center at St. Franziskus-Hospital Münster, Münster, <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, <sup>6</sup>Institute of Human Genetics, University of Cologne, University Hospital of Cologne, Cologne, <sup>7</sup>Institute of Human Genetics, Center for Molecular Medicine Cologne, Center for Rare Diseases Cologne, Center for Molecular Medicine Cologne, Center for Rare Diseases Cologne, University of Cologne, University Hospital of Cologne, Cologne, <sup>8</sup>Senckenberg Centre for Human Genetics, Frankfurt, <sup>9</sup>Department of General Pediatrics, University Children's Hospital, Münster

**Purpose:** Nephronophthisis (NPH) is the leading cause for hereditary end-stage kidney disease in children and young adults. Biallelic *NPHP1* deletions are the most frequent molecular defect found in NPH patients. Nephrocystin 1, the gene product of *NPHP1*, is also expressed in photoreceptors where it plays an important role in the intraflagellar transport between the inner and outer segments, but the retinal phenotype has never been investigated in detail. Here, we comprehensively characterized retinal changes in patients with biallelic *NPHP1* deletions. **Methods:** This cross-sectional, multicenter study included 16 patients with homozygous deletion of the *NPHP1* gene. Subjects underwent ophthalmic examination including best-corrected visual acuity (BCVA) testing and retinal imaging. **Results:** Median age at examination was 17 years (range, 6 – 53 years). Fundoscopy and fundus autofluorescence (AF) imaging showed no obvious abnormalities. However, optical coherence tomography (OCT) imaging revealed a distinct retinal phenotype with mild thinning of the outer nuclear layer, reduced reflectivity of the ellipsoid zone, fading or loss of the interdigitation zone, but a preservation of the retinal pigment epithelium. Median visual acuity was 20/20 (range, 20/80 – 20/20) with a para-central sensitivity loss on visual field testing. Retina-wide function measured with full-field electroretinography revealed either normal responses or a mild cone-dominant

dysfunction. Nine patients were asymptomatic, whereas those with visual symptoms mainly reported reduced night vision as an initial vision problem. One patient with more severe retinal degeneration carried an additional heterozygous variant in *CEP290*. **Conclusions:** These data suggest that homozygous *NPHP1* gene deletions result in a mild retinal ciliopathy that predominantly affects cones, but with relative sparing of the fovea. The distinct retinal phenotype is visible on OCT and usually remains without obvious correlates on clinical examination and AF imaging ("occult retinopathy"). Despite the predominant cone dysfunction on ERG testing, night vision problems may be an early symptom. The identified additional *CEP290* variant in the patient with the more severe retinopathy may indicate a potential role for genetic modifiers, although this requires further investigation.

#### V10 Disparities in treatment and outcome of kidney replacement therapy in children with comorbidities: An ESPN/ERA-EDTA Registry study

R.S. Schild<sup>1</sup>, S. Dupont<sup>2</sup>, J. Harambat<sup>3</sup>, E. Vidal<sup>4</sup>, K. Jager<sup>2</sup>, J. Oh<sup>1</sup>, A. Balat<sup>5</sup>, C. Berecki<sup>6</sup>, B. Bienias<sup>7</sup>, P. Brandström<sup>8</sup>, F. Broux<sup>9</sup>, S. Consolo<sup>10</sup>, I. Gojkovic<sup>11</sup>, J. Groothoff<sup>12</sup>, J.G. Heaf<sup>13</sup>, H. Hubmann<sup>14</sup>, S. Mannings<sup>15</sup>, T.E. Pankratenko<sup>16</sup>, F. Papachristou<sup>17</sup>, L.A. Plumb<sup>18</sup>, L. Podracka<sup>19</sup>, S. Prokurat<sup>20</sup>, A.V. Reisaeter<sup>21</sup>, R. Santos<sup>22</sup>, P. Seikku<sup>23</sup>, E. Shkurti<sup>24</sup>, G. Sparta<sup>25</sup>, K. Vondrak<sup>26</sup>, M. Bonthuis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Pädiatrische Nephrologie, Hamburg, <sup>2</sup>ESPN/ERA-EDTA Registry, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Department of Medical Informatics, Amsterdam Public Health Research Institute, Amsterdam, Niederlande, <sup>3</sup>Bordeaux University Hospital, Bordeaux Population Health Research Center, Department of Pediatrics, Bordeaux, Frankreich, <sup>4</sup>University of Udine, Division of Pediatrics, Udine, Italien, <sup>5</sup>Gaziantep University

Medical Faculty, Department of Pediatric Nephrology, Gaziantep, Türkei, <sup>6</sup>University of Szeged, Department of Pediatrics, Szeged, Ungarn, <sup>7</sup>Medical University of Lublin, Department of Pediatric Nephrology, Lublin, Polen, <sup>8</sup>The Queen Silvia Children's Hospital, The Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, The PediatricUroNephrologyCenter, Gothenburg, Schweden, <sup>9</sup>University Hospital Centre Rouen, Department of Pediatric Nephrology, Rouen, Frankreich, <sup>10</sup>Fondazione IRCSS Ca' Grande Ospedale Maggiore Policlinico, <sup>9</sup>Pediatric Nephrology, Dialysis and Transplant Unit, Milan, Italien, <sup>11</sup>University Children's Hospital, University of Belgrade, Department of Nephrology, Belgrad, Serbien, <sup>12</sup>Emma Children's Hospital, Amsterdam University Medical Center, University of Amsterdam, Department of Pediatric Nephrology, Amsterdam, Niederlande, <sup>13</sup>Zealand University Hospital, Department of Medicine, Roskilde, Dänemark, <sup>14</sup>Medical University Graz, Department of Pediatrics, Graz, Österreich, <sup>15</sup>UK Renal Registry, Bristol, Vereinigtes Königreich, <sup>16</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy, Moscow, Russische Föderation, <sup>17</sup>Aristotle University of Thessaloniki, Pediatric Nephrology Unit, 1<sup>st</sup> Department of Pediatrics, Thessaloniki, Griechenland, <sup>18</sup>University of Bristol Medical School, Population Health Sciences, Bristol, Vereinigtes Königreich, <sup>19</sup>Comenius University, Pediatric Department, Children's Hospital, Bratislava, Slowakei, <sup>20</sup>The Children's Memorial Health Institute, Department of Nephrology & Kidney Transplantation, Warsaw, Polen, <sup>21</sup>Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Department of Transplantation Medicine, Oslo, Norwegen, <sup>22</sup>Hospital Pediátrico Carmona da Mota, Centro Hospitalar de Coimbra, Pediatric Nephrology Unit, Coimbra, Portugal, <sup>23</sup>Children's Hospital, University of Helsinki and Helsinki University Central Hospital, Pediatric Nephrology and Transplantation, Helsinki, Finnland, <sup>24</sup>University of Medicine of Tirana, Public Health, Tirana, Albanien, <sup>25</sup>University Children's Hospital Zurich, Pediatric Nephro-

gy Unit, Zürich, Schweiz, <sup>26</sup>University Hospital Motol, Department of Pediatric Nephrology, Prague, Tschechien

**Background and objectives:** Data on extra-renal comorbidities in children on kidney replacement therapy (KRT) is scarce. Considering its high relevance for prognosis and clinical decision-making, this study aims to analyse the prevalence and implications of comorbidities in European children on KRT. **Design, settings, participants, and measurements:** We included data from patients aged < 20 years when commencing KRT from 2007 to 2017 from 22 European countries included in the ESPN/ERA-EDTA Registry. Comorbidities were registered at the start of KRT. Differences in access to kidney transplantation (KT), patient and graft survival were estimated using Cox proportional hazard regression. **Results:** At least one comorbidity was present in one third (32.5%) of the 4,127 children commencing KRT, and acquired cardiovascular diseases occurred most frequently. The comorbidity prevalence has steadily increased by 4.8% per year since 2007. Comorbidities were most frequent in patients from high income countries (47.7%). Patients with comorbidities had a lower access to transplantation (aHR 0.67, 95% CI: 0.61 – 0.74), and a higher risk of death (aHR 1.79; 95% CI: 1.38 – 2.32), only on dialysis (aHR 1.60; 95% CI: 1.21 – 2.13). Multiple

**Table 2** Patient characteristics according to the absence or presence of comorbidities

|   | Comorbidity            |                         | Total N (%)       | p-value for statistical difference <sup>1</sup> |
|---|------------------------|-------------------------|-------------------|---|
|   | Absent (N=2785, 67.5%) | Present (N=1342, 32.5%) |                   |   |
|   | N (%)                  | N (%)                   |                   |   |
| <b>Sex</b>                                    |                        |                         |                   | < 0.001   |
| Female  | 1117 (40.1)            | 631 (47.0)              | 1748 (42.4)       |   |
| Male  | 1668 (59.9)            | 711 (53.0)              | 2379 (57.6)       |   |
| <b>Age at KRT (years)</b>                     |                        |                         |                   | 0.16  |
| 0<5   | 699 (25.1)             | 325 (24.2)              | 1024 (24.8)       |   |
| 5≤10  | 608 (21.8)             | 334 (24.9)              | 942 (22.8)        |   |
| 10≤15   | 993 (35.7)             | 450 (33.5)              | 1443 (35.0)       |   |
| ≥15   | 485 (17.4)             | 233 (17.4)              | 718 (17.4)        |   |
| <b>Median age at KRT start in years (IQR)</b> | 10.5 (5.0-14.1)        | 10.2 (5.2-14.0)         | 10.4 (5.1 - 14.1) | 0.46  |
| <b>Primary kidney disease</b>                 |                        |                         |                   | < 0.001   |
| CAKUT   | 993 (35.7)             | 400 (29.8)              | 1393 (33.8)       |   |
| Glomerulonephritis                            | 520 (18.7)             | 236 (17.6)              | 756 (18.3)        |   |
| Cystic kidney disease                         | 297 (10.7)             | 213 (15.9)              | 510 (12.4)        |   |
| HUS   | 158 (5.7)              | 26 (1.9)                | 184 (4.5)         |   |
| Hereditary nephropathy                        | 105 (3.8)              | 73 (5.4)                | 178 (4.3)         |   |
| Metabolic disease                             | 87 (3.1)               | 34 (2.5)                | 121 (2.9)         |   |
| Vasculitis                                    | 42 (1.5)               | 26 (1.9)                | 68 (1.7)          |   |
| Ischemic kidney failure                       | 19 (0.7)               | 31 (2.3)                | 50 (1.2)          |   |
| Miscellaneous                                 | 335 (12.0)             | 191 (14.2)              | 526 (12.8)        |   |
| Unknown/missing                               | 229 (8.2)              | 112 (8.4)               | 341 (8.3)         |   |
| <b>Treatment modality at KRT start</b>        |                        |                         |                   | < 0.001   |
| HD  | 1024 (36.8)            | 539 (40.2)              | 1563 (37.9)       |   |
| PD  | 1228 (44.1)            | 641 (47.8)              | 1869 (45.3)       |   |
| Pre-emptive KT                                | 509 (18.3)             | 158 (11.8)              | 667 (16.2)        |   |
| Deceased donor                                | 161 (31.6)             | 68 (43)                 | 229 (34.3)        |   |
| Living donor                                  | 285 (56.0)             | 82 (51.9)               | 367 (55.0)        |   |
| Unknown donor                                 | 63 (12.4)              | 8 (5.1)                 | 71 (10.6)         |   |
| Unknown/missing                               | 24 (0.9)               | 4 (0.3)                 | 28 (0.7)          |   |
| <b>Gross Domestic Product</b>                 |                        |                         |                   | < 0.001   |
| Low Income (GDP < \$12665)                    | 848 (30.5)             | 317 (23.6)              | 1165 (28.2)       |   |
| Middle (\$12665 ≤ GDP < \$22934)              | 1299 (46.6)            | 442 (32.9)              | 1741 (42.2)       |   |
| High (GDP ≥ \$22934)                          | 638 (22.9)             | 583 (43.3)              | 1221 (29.6)       |   |

percentages: sums over column for each category <sup>1</sup>using Chi-square, except for median age (Kruskal-Wallis)

Abb. 1 zu Abstract V10.

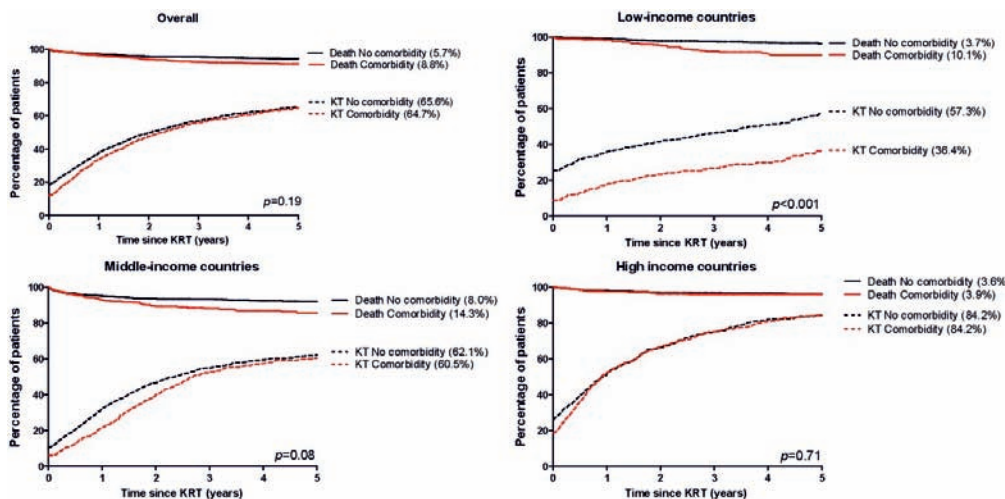


Abb. 2 zu Abstract V10. Cumulative incidence of receiving a kidney transplant (KT) adjusted for the competing event (death) in the first 5 years after initiating kidney replacement therapy (KRT) stratified by income group.



or more severe comorbidities were associated with an even lower access to transplantation and a higher mortality risk. For both outcomes, the impact of comorbidities was stronger in low-income countries. However, once transplanted, 5-year graft survival was not affected by the presence of comorbidities (aHR for graft failure: 1.18, 95% CI: 0.84 – 1.65). **Conclusions:** Extra-renal diseases have become increasingly relevant in children and adolescents on KRT and reduce their access to kidney transplantation as well as survival, especially when remaining on dialysis. Kidney transplantation should be considered as treatment of choice in all pediatric KRT patients and efforts should be made to identify modifiable barriers to KT for children with comorbidities.

### V11 Steering of immunosuppression by virus-specific T cells after pediatric kidney transplantation in the randomized controlled IVIST trial

T. Ahlenstiel-Grunow<sup>1</sup>, X. Liu<sup>2</sup>, R. Schild<sup>3</sup>, J. Oh<sup>3</sup>, C. Taylan<sup>4</sup>, L. Weber<sup>4</sup>, H. Staude<sup>5</sup>, A. Großhennig<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Kinderklinik II, Essen, <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Biometrie, Hannover, <sup>3</sup>Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg, <sup>4</sup>Universitätsklinikum Köln, Köln, <sup>5</sup>Universitätsklinikum Rostock, Rostock

**Objectives:** Pharmacokinetic monitoring alone is insufficient to estimate the intensity of immunosuppression after kidney transplantation. Levels of virus-specific CD4 T cells (CD4Tvis) have been shown to identify overimmunosuppression. The IVIST trial has demonstrated that additional steering of immunosuppressive therapy by CD4Tvis levels is safe and reduces exposure to immunosuppressants with significantly lower trough levels but without increasing the risk of acute rejections. **Methods:** In the multicenter, randomized controlled IVIST trial, 64 pediatric kidney recipients were randomized 1 : 1 to a control group with trough level monitoring of immunosuppressants

or to an intervention group with additional steering by CD4Tvis levels against adenovirus (ADV), cytomegalovirus (CMV) and herpes simplex virus (HSV). The immunosuppression consisted of cyclosporine A, everolimus and glucocorticoids. CD4Tvis were quantified by cytokine flow cytometry in 20 visits during the two-year study period. In the intervention group we have analyzed the CD4Tvis levels and the number of Tvis-based dose adjustments of immunosuppressants. **Results:** At time of transplantation, ADV-CD4Tvis were detectable in 30/31 patients from the intervention group, CMV-CD4Tvis and HSV-CD4Tvis only in 12/31. No significant ADV- or HSV-DNAemia was found; only two patients showed transient CMV-DNAemia based on CMV-reactivation. Five primary CMV-infections with seroconversion and boost of CMV-CD4Tvis were observed without significant CMV-DNAemia. The mean level of ADV-CD4Tvis was 1.63 (SD1.25), 2.03 (SD1.8), 2.18 (SD2.51) and 1.97 cells/ $\mu$ l (SD1.34) 1, 6, 12 and 24 months after transplantation. In case of CD4Tvis < 2 cells/ $\mu$ l 125 dose reductions of immunosuppressants (96% based on ADV-CD4Tvis) were performed in 28/31 children with a median of 4 Tvis-based dose reductions (range 0 – 10) per patient. 48% of the Tvis-based dose reductions were carried out in the first 6 months, 36.8% between month 7 and 12 and 15.2% in the second year after transplantation. **Conclusions:** Under the intensified immunosuppression during the initial post-transplant period low ADV-CD4Tvis levels were observed with subsequent increase after dose reduction of the immunosuppressive therapy. ADV-CD4Tvis are most suitable for immune monitoring because of their high prevalence (even in children) and stability combined with absence of ADV-DNAemia. Routine monitoring of ADV-CD4Tvis is recommendable especially in the first post-transplant year to prematurely identify overimmunosuppression.

### V12 Increased Cardiovascular burden in girls before and after kidney transplantation: insights from the 4C-T Study

R.I. Sugianto<sup>1</sup>, N. Memaran<sup>1</sup>, B.M.W. Schmidt<sup>2</sup>, A. Doyon<sup>3</sup>, D. Thurn-Valsassina<sup>1,4</sup>, J. von der Born<sup>1</sup>, E. Wühl<sup>3</sup>, F. Schaefer<sup>3</sup>, A. Melk<sup>1</sup> for the 4C Study Group

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankung, Hannover, <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Nephrologie, Hannover, <sup>3</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Pädiatrische Nephrologie, Heidelberg, <sup>4</sup>Medical University of Vienna, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Vienna, Österreich

**Background:** Mortality in children with end stage kidney disease (ESKD) is higher in girls than boys with cardiovascular complications representing the most common causes of death. Sex differences are often explained by disparities in access to transplantation. Pulse wave velocity (PWV), a measure of vascular stiffness, predicts cardiovascular mortality in adults. PWV in children with ESKD undergoing kidney replacement therapy (KRT) was investigated to determine sex differences and potential contributing factors. **Methods:** 235 children (80 girls) undergoing transplantation (150 pre-emptive, 85 with prior dialysis) with at least one PWV measurement pre- and/or post-transplantation from the 4C Study were analyzed. Longitudinal analyses (maximum of 10 years follow-up) were performed for standardized PWV z-scores (PWVz) using linear mixed regression models. Stratified analyses for “pre-KRT” and “post-transplantation” were performed. **Results:** Mean time since eGFR  $\leq$  30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> to transplantation (girls: 32  $\pm$  20; boys: 32  $\pm$  21 months) and time on dialysis (girls: 18  $\pm$  14; boys: 18  $\pm$  14 months) showed no sex differences. PWV z-score (PWVz) at inclusion was similar between girls (0.17  $\pm$  1.8) and boys (0.10  $\pm$  1.6). eGFR at inclusion (girls: 23  $\pm$  10; boys: 22  $\pm$  10 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) and at last visit prior to KRT (girls: 16  $\pm$  7; boys: 14  $\pm$  6 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) did not differ between girls and boys. PWVz increased with

time ( $\beta = 0.094$ ,  $p < 0.001$ ) and was higher in girls ( $\beta = 0.295$ ,  $p = 0.045$ ), independent of the underlying kidney disease. Stratified model prior to KRT showed an average eGFR decline of  $-4 \text{ ml/min/1.73m}^2$  per year was associated with a PWVz increase of 0.16 in girls, but not in boys. Higher diastolic BP and LDL were independently associated with higher PWVz in both sexes. In the analysis for post-transplantation, a steeper eGFR decline prior to KRT ( $\beta = -0.053$ ,  $p = 0.044$ ) and longer time to transplantation ( $\beta = 0.57$ ,  $p = 0.017$ ) were associated with higher PWVz in girls, but not in boys. PWVz increased further after transplantation and was positively associated with time on dialysis and diastolic BP in both sexes. **Discussion:** Girls with advanced CKD are more susceptible towards the development of vascular stiffening compared to boys. The susceptibility in girls is associated with the magnitude of kidney function decline and duration of the impaired kidney function. The increased arterial stiffness in girls persists after transplantation and might contribute to the higher mortality risk seen in girls with ESKD.

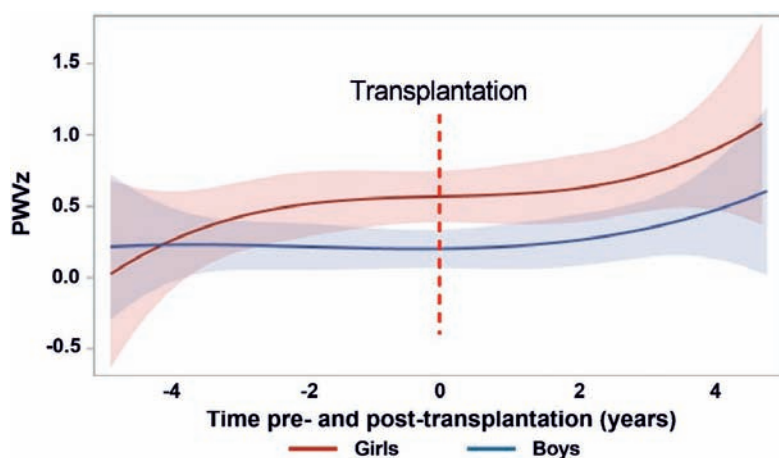
### V13 Transplantation von „small donor kidneys“ (Spendergewicht $\leq 20 \text{ kg}$ ) in junge Empfänger – exzellentes Wachstum und Funktion

M. Cetiner<sup>1</sup>, A. Paul<sup>2</sup>, J.W. Treckmann<sup>2</sup>, P.F. Hoyer<sup>1</sup>, R. Büscher<sup>1</sup>, A. Büscher<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Kinderheilkunde 2, Universitätsklinikum Essen, Pädiatrische Nephrologie, Essen, <sup>2</sup>Klinik für Allgemeinchirurgie, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen

**Einleitung:** Nieren von jungen Spendern ( $\leq 20 \text{ kg}$ ) werden vornehmlich „en-bloc“ in erwachsene Empfänger transplantiert. Berichte thrombotischer Komplikationen sowie einer schlechteren Funktionsaufnahme im ersten Jahr nach Nierentransplantation (NTx) im Vergleich zu älteren Spendern führen dazu, dass diese Organe nur zurückhaltend für junge Empfänger sowie als Einzelniere verwendet werden. Dem entgegen stehen eine steigende Anzahl sehr junger Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sowie die Probleme von large-for-size Organen. Ziel der Untersuchung war die Evaluation des Outcomes von NTx mit einem Spendergewicht  $\leq 20 \text{ kg}$  bei jungen Empfängern in einem auf pädiatrische NTx spezialisierten Zentrum.

**Ergebnisse:** Zwischen 2008 und 2018 erhielten 40 pädiatrische Patienten (mittleres Alter  $5,4 \pm 1,4$  Jahre; m/w 1 : 1) eine Verstorbenenpende (Einzelniere  $n = 38$ ) mit einem Spendergewicht  $\leq 20 \text{ kg}$  (25%  $\leq 10 \text{ kg}$ ). Die mittlere Beobachtungsdauer betrug  $6,4 \pm 3,7$  Jahre. Drei Patienten (mit syndromaler Grunderkrankung) verstarben im Beobachtungszeitraum bei erhaltener Transplantatfunktion und nicht assoziiert mit der NTx. Perioperative Komplikationen waren selten (Urinleck ( $n = 1$ ), Urinleckage und Thrombose der V. renalis ( $n = 1$ ), Thrombose der V. femoralis ( $n = 1$ )), und führten bei einem Patienten zum Organverlust. Die übrigen Patienten wiesen eine exzellente Transplantatfunktion auf (GFR  $80 \pm 23$ ,  $88 \pm 23$  bzw.  $100 \pm 11 \text{ ml/min/1,73m}^2$  1 Woche, 1 Jahr bzw. 5 Jahre nach NTx). Drei Patienten zeigten nach NTx eine verzögerte Funktionsaufnahme (bei simultaner Lebertransplantation ( $n = 2$ ) und aufgrund einer Peritonitis bei NTx ( $n = 1$ )). Sonografisch konnte ein signifikantes Wachstum der Transplantate nachgewiesen werden (mittleres Volumen  $69 \pm 38$  vs.  $111 \pm 33 \text{ ml}$  innerhalb von 5 Jahren;  $p < 0,0001$ ) mit einem Transplantatvolumen im Normalbereich für das körperlängsbezogene Gesamtnierenrenvolumen gesunder Kinder. Nach NTx konnte trotz einer steroidbasierten Immunsuppression und einem hohen Anteil syndromaler Patienten ein Aufholwachstum in den altersbezogenen Normbereich beobachtet werden (mittlere Körperlänge  $-2,2 \pm 1,5 \text{ SDS}$  vs.  $\pm 1,7 \pm 1,4 \text{ SDS}$  innerhalb von 5 Jahren). Die Stratifizierung nach Empfängeralter und Spendergewicht zeigte einen höheren Anstieg von GFR und Organgröße bei sehr jungen Empfängern ( $\leq 3$  Jahre) sowie bei einem Spendergewicht  $\leq 10 \text{ kg}$ . **Diskussion:** Die Transplantation von Nieren mit einem Spendergewicht bis  $20 \text{ kg}$  war mit einem exzellenten Transplantatüberleben und nur einer geringen perioperativen Komplikationsrate assoziiert. Sonografisch zeigte sich eine Volumenzunahme der NTx im Langzeitverlauf verbunden mit einer stetigen Zunahme der GFR insbesondere bei sehr jungen Empfängern bzw. einem geringen Spendergewicht. NTx junger Spender sollten – in spezialisierten Zentren – vorrangig für junge Empfänger in Betracht gezogen werden.



| Mixed model for PWVz for the complete study observation (pre- and post-transplantation) (patients $n=235$ ; observations $n=1368$ ) |         |       |        |
|---|---------|-------|--------|
| Effect  | $\beta$ | SE    | p      |
| Intercept (I)   | -0.032  | 0.107 | 0.767  |
| Time since inclusion ( years)   | 0.094   | 0.016 | <0.001 |
| Girls (ref: boys)   | 0.295   | 0.146 | 0.045  |
| Non-CAKUT (ref: CAKUT)  | 0.006   | 0.140 | 0.968  |

Abb. 2 zu Abstract V12.

**V14 Operative  
Rekonstruktion des unteren  
Harntraktes vor oder nach  
Nierentransplantation – eine  
multizentrische Analyse der  
Langzeit-Ergebnisse aus dem  
CERTAIN Registry**

C. Patry<sup>1</sup>, B. Höcker<sup>1</sup>, A. Fichtner<sup>1</sup>,  
M. Bald<sup>2</sup>, M. Weitz<sup>3</sup>, L. Weber<sup>4</sup>,  
M. Hansen<sup>5</sup>, J. Oh<sup>6</sup>, L. Dello  
Strologo<sup>7</sup>, K. Buder<sup>8</sup>, R. Grenda<sup>9</sup>,  
L. Peruzzi<sup>10</sup>, L. Murer<sup>11</sup>, L. Pape<sup>12</sup>,  
D. Müller<sup>13</sup>, B. Tönshoff<sup>1</sup>,  
J. Nyarangi-Dix<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Heidelberg,  
Kinderklinik Abteilung I, Pädiatri-  
sche Nephrologie, Heidelberg,  
<sup>2</sup>Klinikum Stuttgart, Stuttgart,  
<sup>3</sup>Universitätsklinikum Tübingen,  
Tübingen, <sup>4</sup>Universitätsklinikum  
Köln, Köln, <sup>5</sup>Universitätsklinikum  
Frankfurt, Frankfurt, <sup>6</sup>Universitäts-  
klinikum Hamburg, Hamburg,  
<sup>7</sup>Bambino Gesù Children’s Hospital  
Rome, Rom, Italien, <sup>8</sup>Universitäts-  
kinderspital Zürich, Zürich, Schweiz,  
<sup>9</sup>Children’s Memorial Health  
Institute Warsaw, Warschau, Polen,  
<sup>10</sup>Regina Margherita University  
Children’s Hospital Turin, Turin,  
Italien, <sup>11</sup>University of Padova,  
Padua, Italien, <sup>12</sup>Universitätsklinik-  
um Essen, Essen, <sup>13</sup>Charite,  
Universitätsmedizin Berlin, Berlin,

<sup>14</sup>Universitätsklinikum Heidelberg,  
Heidelberg

Einleitung: Etwa ein Fünftel aller  
Kinder mit chronischer Nierener-  
krankung (CKD) Stadium 5 weist  
anatomische oder funktionelle Stö-  
rungen des unteren Harntrakts auf.  
Nach Transplantation können diese  
sich negativ auf das Kurz- und  
Langzeitüberleben des Nierentrans-  
plantats auswirken. In ausgeprägten  
Fällen ist daher eine operative Re-  
konstruktion zur Etablierung einer  
adäquaten Urinableitung erforder-  
lich. Jedoch herrscht bislang Unei-  
nigkeit darüber, ob die Rekonstruktio-  
n der Blase vorzugsweise vor oder

nach der Nierentransplantation erfol-  
gen sollte. Material und Methoden:  
Dies ist eine multizentrische Regis-  
teranalyse von Daten des CERTAIN  
Registry. Einschlusskriterien waren  
eine operative Rekonstruktion des  
unteren Harntrakts mittels Blasen-  
substitution, Blasenaugmentation  
und/oder Appendikostoma-Anlage.  
Wir verglichen die Behandlungser-  
gebnisse von nierentransplantierten  
Kindern, deren Harntrakt vor Trans-  
plantation (prä-TUR) rekonstruiert  
wurde, mit denjenigen bei einer Re-  
konstruktion nach Transplantation  
(post-TUR). Ergebnisse: Wir identi-  
fizierten n = 62 Kinder (77,4% Jun-  
gen) im CERTAIN-Register anhand

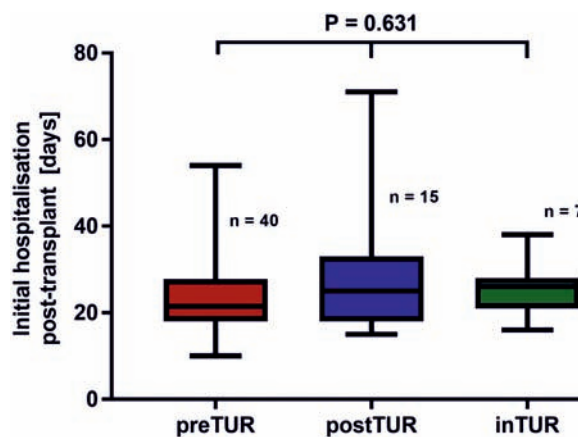


Abb. 1 zu Abstract V14.

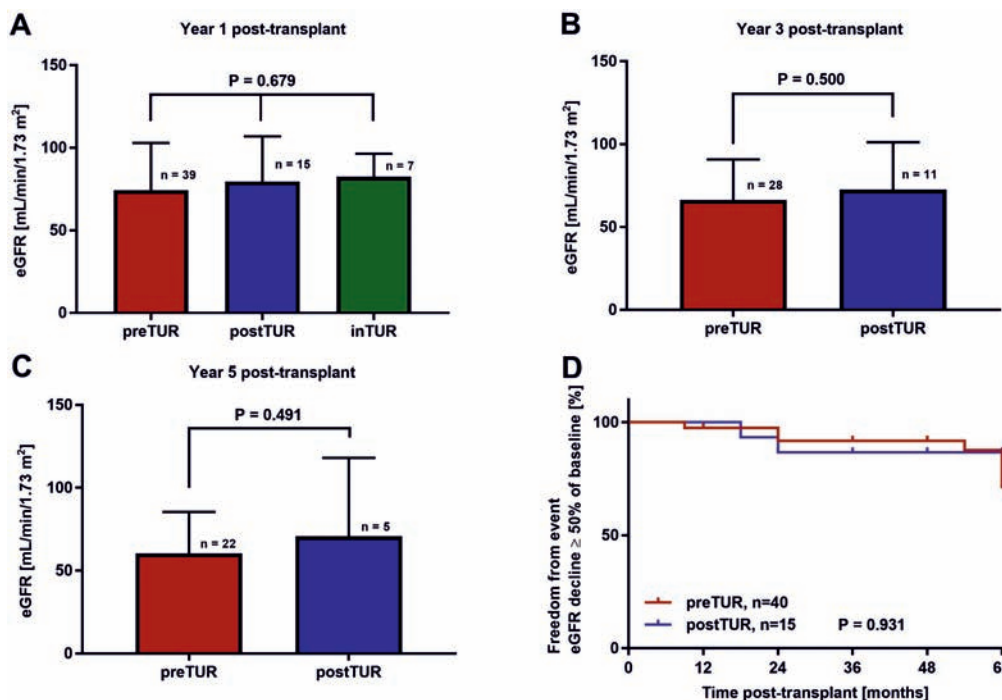


Abb. 2 zu Abstract V14.

der oben genannten Einschlusskriterien. Die häufigste Diagnose war posteriore Urethralklappen (n = 28, 45%). Die Peritonealdialyse war mit n = 30 (48%) das häufigste Dialyseverfahren vor Transplantation (Hämodialyse 30,6%; präemptive Nierentransplantation 20,9%). Die prä-TUR-Kohorte umfasste n = 40, die post-TUR-Kohorte n = 15 Patienten; bei 7 Patienten fand die Rekonstruktion des unteren Harntrakts zeitgleich mit der Nierentransplantation statt. Die operativen Verfahren zur Blasenrekonstruktion waren zwischen beiden untersuchten Gruppen ungleichmäßig verteilt: 20/23 (86%) aller Blasenaugmentationen wurden vor Nierentransplantation durchgeführt. Es wurden in der prä- und post-TUR-Kohorte vergleichbare Ergebnisse erzielt bzgl. Hospitalisierungsdauer nach Nierentransplantation (Abb. 1), Häufigkeit von febrilen Harnwegsinfekten (40 vs. 42%; P = 0,674), Hospitalisierungsdauer wegen febriler Harnwegsinfekte (Median 23 vs. 14 Tage; P = 0,110) und eGFR-Verlauf über 5 Jahre nach Nierentransplantation (Abb. 2). Auch in der Subgruppe der Peritonealdialyse-Patienten (n = 30), die mit Blasenaugmentation oder Blasensubstitution versorgt worden waren, zeigte sich bzgl. der oben genannten Kriterien kein signifikanter Unterschied. **Diskussion:** Diese Studie umfasst das bisher größte, bezüglich dieser Fragestellung untersuchte Patientenkollektiv. Unsere Daten zeigen, dass eine operative Rekonstruktion des unteren Harntrakts vor oder nach Nierentransplantation vergleichbare Behandlungsergebnisse erzielt.

### V15 Eine höhere und stabile Tacrolimus-Exposition ist bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit einem besseren 5-Jahres-Nierentransplantatüberleben assoziiert: Eine Analyse des Collaborative Transplant Study-Registers

A. Gold<sup>1</sup>, B. Döhler<sup>2</sup>, C. Süsal<sup>2</sup>, B. Tönshoff<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Immunologie, Heidelberg

**Einleitung:** Nierentransplantierte Jugendliche und junge Erwachsene haben ein deutlich höheres Risiko für einen frühzeitigen rejektionsbedingten Transplantatverlust im Vergleich zu jüngeren Kindern und Erwachsenen in der mittleren Altersgruppe. Wir untersuchten daher, ob die gesteigerte Immunaktivierung in dieser Hochrisiko-Altersgruppe möglicherweise durch ein intensiveres immunsuppressives Regime kompensiert werden kann. **Methoden:** 2.349 nierentransplantierte Patienten zwischen 0 und 34 Jahren aus dem CTS-Register wurden auf das 5-Jahres-Nierentransplantat (NTx)-Überleben untersucht. Einschlusskriterien waren eine NTx zwischen 2001 und 2017 nach Verstorbenenenspende, ein Tacrolimus (TAC)-basiertes immunsuppressives Regime und ein NTx-Überleben > 1 Jahr. Ausschlusskriterien waren eine Therapie mit mTOR-Inhibitoren oder Multiorgantransplantatempfänger. Wir stratifizierten das

Kollektiv in Klein- und Schulkindern (0 – 11 Jahre), Jugendliche und junge Erwachsene (12 – 23 Jahre) und die Vergleichsgruppe der Erwachsenen von 24 – 34 Jahren. Die statistische Analyse (Mantel Cox Log-Rank-Test, multivariable Cox-Regressionsanalyse) basierte auf den TAC-Talspiegeln 1 und 2 Jahre nach NTx. **Ergebnisse:** 0- bis 11-jährige hatten das beste, 12- bis 23-jährige hingegen das schlechteste 5-Jahres-NTx-Überleben (P < 0,001). In der Kohorte der transplantierten Jugendlichen und jungen Erwachsenen (n = 964) war ein 1-Jahres-TAC-Talspiegel < 4,0 ng/mL mit einem 5-Jahres-NTx-Überleben von lediglich 66,1% assoziiert im Vergleich zu 85,1% bei einem TAC-Talspiegel von 4,0 – 10,9 ng/mL (P < 0,001) (Abb. 1). Die multivariable Cox-Regressionsanalyse ergab für die Gruppe mit niedrigem TAC-Talspiegel ein 2,38-fach erhöhtes Risiko für einen vorzeitigen Transplantatverlust (P < 0,001). Dieser Zusammenhang war bei jüngeren Transplantatempfängern (n = 455) nicht nachweisbar und weniger stark ausgeprägt in der Vergleichsgruppe der 24- bis 34-jährigen Erwachsenen (n = 1.466). Eine intraindividuelle TAC-Variabilität ≥ 1,5 war hingegen sowohl in der Altersgruppe der 0- bis 11-Jährigen (P = 0,045) als auch in der Gruppe der 12- bis 23-Jährigen (P < 0,001) mit einem erhöhten Risiko für vorzeitigen Transplantatverlust assoziiert (Abb. 2). Bei 12- bis 23-jährigen führte eine TAC-Variabilität > 1,5

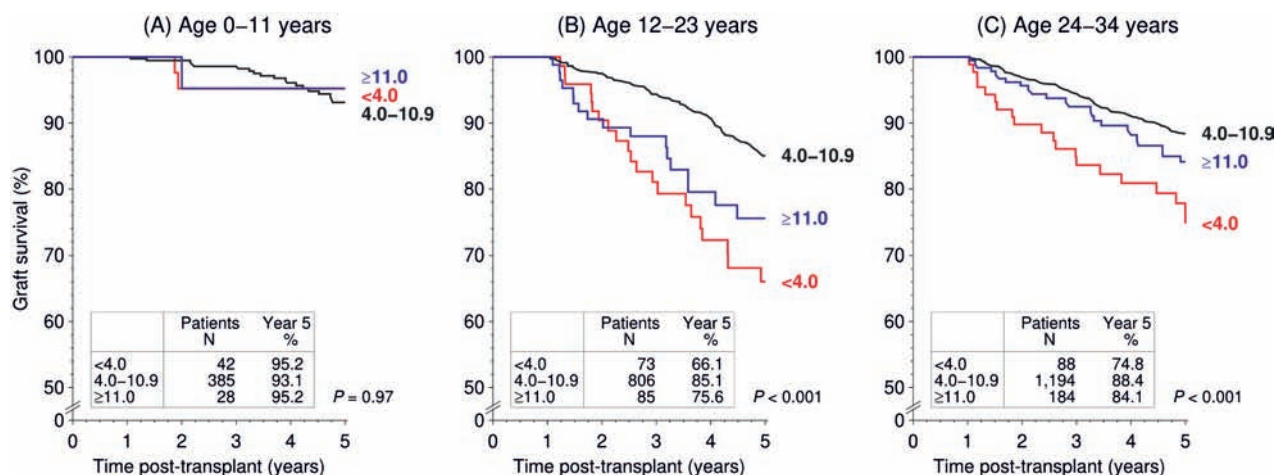


Abb. 1 zu Abstract V15.

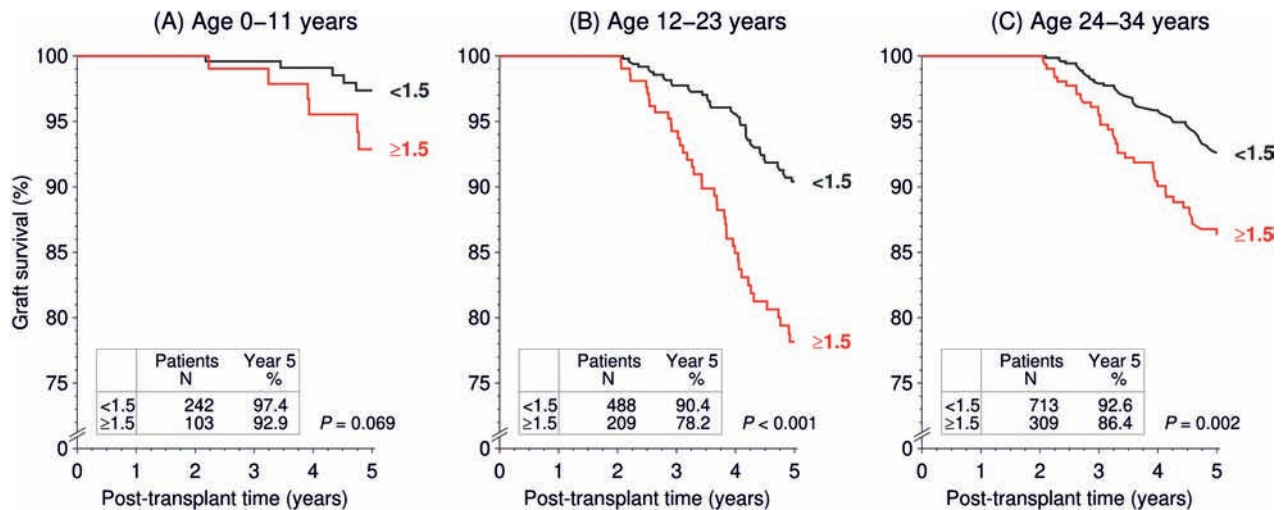


Abb. 2 zu Abstract V15.

selbst bei idealen TAC-Talspiegeln von 4 – 10,9 ng/mL und keiner Rejektion im 1. Jahr nach NTx zu einem schlechteren NTx-Überleben. 30% des untersuchten Kollektivs gehörte dieser Risikogruppe mit hoher TAC-Variabilität an. **Diskussion:** Unsere Ergebnisse zeigen, dass insbesondere in der Hochrisikogruppe der 12- bis 23-jährigen ein intensiveres immunsuppressives Regime mit TAC-Talspiegeln > 4 ng/mL 1 Jahr nach NTx und geringer TAC-Variabilität mit einem besseren 5-Jahres-NTx-Überleben assoziiert ist. Offensichtlich kann die erhöhte Immunaktivierung in dieser kritischen Altersphase durch eine intensivere und stabile TAC-Exposition kompensiert werden.

### P01 Cyclin M2 (CNNM2) knockout mice show mild hypomagnesaemia and developmental defects

M. Seker<sup>1</sup>, T. Breiderhoff<sup>1</sup>, D. Müller<sup>1</sup>, G.A.J. Franken<sup>2</sup>, C. Bos<sup>2</sup>, L. Simons<sup>2</sup>, B. van der Eerden<sup>2</sup>, J.G.J. Hoenderop<sup>2</sup>, A. Christ<sup>3</sup>, R.J. Bindels<sup>2</sup>, J.H.F. De Baaij<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Charite Universitätsmedizin, Berlin, <sup>2</sup>Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Nijmegen, Niederlande, <sup>3</sup>Max Delbrück Center, Berlin

Patients with mutations in Cyclin M2 (CNNM2) suffer from hypomagnesaemia, seizures, and intellectual disability. Although the molecular

function of CNNM2 is under debate, the protein is considered essential for renal  $Mg^{2+}$  reabsorption. Here, we used a *CNNM2* knock-out mouse model, generated by CRISPR/Cas9 technology, to assess the role of CNNM2 in  $Mg^{2+}$  homeostasis. Breeding *Cnnm2*<sup>+/-</sup> mice resulted in a Mendelian distribution at embryonic day 18. Nevertheless, only four *Cnnm2*<sup>-/-</sup> pups were born alive. The *Cnnm2*<sup>-/-</sup> pups had a significantly lower serum  $Mg^{2+}$  concentration compared to wildtype littermates. Subsequently, adult *Cnnm2*<sup>+/-</sup> mice were fed with low, control, or high  $Mg^{2+}$  diets for 2 weeks. Adult *Cnnm2*<sup>+/-</sup> mice showed mild hypomagnesaemia compared to *Cnnm2*<sup>+/+</sup> mice and increased serum  $Ca^{2+}$  levels, independent of dietary  $Mg^{2+}$  intake. Fecal analysis displayed increased  $Mg^{2+}$  and  $Ca^{2+}$  excretion in the *Cnnm2*<sup>+/-</sup> mice. Transcriptional profiling of *Trpm6*, *Trpm7*, and *Slc41a1* in kidneys and colon did not reveal effects based on genotype. Micro-computed tomography analysis of the femurs demonstrated equal bone morphology and density. In conclusion, CNNM2 is vital for embryonic development and  $Mg^{2+}$  homeostasis. Our data suggest a previously undescribed role of CNNM2 in the intestine, which may contribute to the  $Mg^{2+}$  deficiency in mice and patients.

### P02 Characterization of the direct effect of mycophenolic acid on murine podocytes

S.E.D. Abo Zed<sup>1,2</sup>, A. Hackl<sup>1,2</sup>, K. Bohl<sup>2,3</sup>, G. Fink<sup>1</sup>, E. Nüsken<sup>1</sup>, K.D. Nüsken<sup>1</sup>, B. Schermer<sup>2,3</sup>, L.T. Weber<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Kinder- und Jugendmedizin Uniklinik Köln, Köln, <sup>2</sup>Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik II für Innere Medizin und Zentrum für molekulare Medizin Köln, Köln, <sup>3</sup>Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, CECAD, Köln

**Introduction:** Mycophenolic Acid (MPA) is the active component of Mycophenolate Mofetil (MMF), a potent, selective, noncompetitive inhibitor of the inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH). Blockade of the de novo purine synthesis depletes the pool of deoxyguanosine triphosphate (dGTP), leading to a specific suppression of proliferation of B- and T-Lymphocytes. MMF has an established role as a therapeutic agent in childhood nephrotic syndrome, where it currently serves as a second line option for frequent relapsing and steroid dependent cases. Although its immunological functions are well studied, direct effects of MPA on podocytes remain largely unknown. The present study aims to examine the direct effect of the active component MPA on murine podocytes and its abilities to alter albumin-induced podocyte injury. **Methods:**

Differentiated cultured murine podocytes were exposed to albumin for 48 hours, with one group receiving a treatment with MPA for the second 24 hours. Cells were stained with a Synaptopodin antibody and additional markers to visualize components of the cytoskeleton. Currently, we are analyzing apoptosis through a TUNEL assay as well as alterations in intracellular calcium content with Fluo-4 and fura red. In addition, we study podocyte mobility under injury and with MPA intervention by migration assays. We will also study small GTPases content and activity through a pull-down assay for RhoA and Rac1. In an unbiased approach, podocytes were exposed to either 2 hours of 10 mg/l MPA or an additional 22 hours of 4 mg/l MPA. Total RNA was isolated and subjected to RNASeq analyses. **Results:** Synaptopodin immunofluorescence shows significant alterations of the actin cytoskeleton through albumin exposure. MPA treated cells reveal a restorative ability of the drug, with a recovery of stress fiber formation and a reduction of albumin-induced vacuoles. mRNA expression analyses are in progress. **Conclusion:** First results show a promising effect of MPA on stress fiber formation. The additional functional assays will be finished by late summer this year and will give an important insight to MPA's ability to influence pathways, known to be affected during the development of proteinuric diseases. The RNAseq results will provide an objective and detailed picture of the direct effects of MPA on podocytes.

### P03 Bei chronischer Phosphatbelastung führt die renale Aktivierung von PiT-2/ERK1/2 unabhängig von FGF23 zur Internalisierung von NaPi-2a in proximalen Tubuluszellen

B. Richter<sup>1</sup>, S. Walter<sup>1</sup>, I. Vogt<sup>1</sup>, R. Schmitt<sup>2</sup>, D. Haffner<sup>1</sup>, M. Leifheit-Nestler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Hannover, <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für

Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover

**Fragestellung:** In renalen proximalen Tubuluszellen (PTs) aktiviert das aus dem Knochen stammende FGF23 den FGFR1/Klotho/ERK1/2-Signalweg, wodurch es zur Internalisierung der natriumabhängigen Phosphattransporter NaPi-2a und NaPi-2c in der apikalen Bürstensaummembran (BBM) und zur Senkung des Serumphosphatspiegels kommt. Im Knochen erfolgt die Aktivierung der Kinase ERK1/2 durch extrazelluläres Phosphat über die natriumabhängigen Phosphattransporter PiT-1 und PiT-2. Weiterhin ist PiT-2 für die phosphatvermittelte Sekretion von FGF23 aus Knochen verantwortlich. Ob Phosphat-Sensing auch in renalen PT-Zellen eine Rolle spielt und Phosphat dabei seine eigene Ausscheidung reguliert, ist bis heute unbekannt. Unser Ziel war es die renale Phosphathomöostase bei einer chronischen Hochphosphatbelastung unabhängig von FGF23 zu untersuchen. **Methoden:** Männliche C57BL/6N-Mäuse erhielten über den Zeitraum von 6 Monaten entweder eine 0,8% Normalphosphatdiät (NPD) oder eine 2% Hochphosphatdiät. Anschließend wurden die Nieren mittels qPCR, Immunblot und Histologie untersucht und die Parameter der Phosphathomöostase bestimmt. Zugrundeliegende molekulare Mechanismen wurden in kultivierte PT-Zellen mit oder ohne Zugabe des Phosphattransporter-Inhibitors Foscarin analysiert. **Ergebnisse:** Die HPD in Mäusen resultierte in einer Erhöhung der FGF23-Plasmaspiegel, einer verminderten tubulären Rückresorption von Phosphat und verstärkter Phosphaturie. Dennoch waren die Serumphosphatspiegel im Vergleich zu NPD-Gruppe erhöht. Die HPD führte zu einer reduzierten Synthese von Klotho in der Niere bei gleichbleibender Expression von Fgfr1. Obwohl die ERK1/2-Aktivierung inkonsistente Ergebnisse zeigte, wurde die NaPi-2a mRNA-Expression durch HPD signifikant reduziert im Vergleich zu NPD. Die Analyse von isolierten BBM-Vesikeln und Immunfluoreszenzfärbungen im Gewebe bestätigten die Internalisierung von NaPi-2a aus der apikalen BBM. Interessanterweise wiesen Mäuse auf HPD eine erhöhte PiT-2-Expression und Lokalisation in der basolateralen

Membran des PT auf. In vitro verhinderte Foscarin die Phosphatvermittelte PiT-2-Induktion und ERK1/2-Phosphorylierung in PTs, nicht aber die FGF23-induzierten Effekte. **Schlussfolgerungen:** Unsere Daten deuten darauf hin, dass eine hohe Phosphataufnahme zu einer renalen Resistenz der FGF23/Klotho-Signaltransduktion führt und die erhöhte Phosphaturie durch die PiT-2/ERK1/2-vermittelte Internalisierung von NaPi-2a in der BBM unabhängig von FGF23 stimuliert wird.

### P04 Einblicke in die Pathogenese der ARPKD

C. Dafinger<sup>1,2,3</sup>, K. Bohl<sup>3</sup>, R. Büscher<sup>4</sup>, P. Hoyer<sup>4</sup>, T. Benzing<sup>2,3,5</sup>, L. Weber<sup>1</sup>, J. Dötsch<sup>1</sup>, B. Schermer<sup>2,3,5</sup>, M. Liebau<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, <sup>2</sup>Universität zu Köln, Zentrum für Molekulare Medizin Köln (ZMMK), Köln, <sup>3</sup>Uniklinik Köln, Klinik II für Innere Medizin, Köln, <sup>4</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde II, Essen, <sup>5</sup>Universität zu Köln, CECAD, Köln

**Einleitung:** Die autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) gehört zu den schwerwiegendsten pädiatrischen Nierenerkrankungen. Patienten zeigen neben massiv vergrößerten Nieren auch obligat einen fibrotischen Umbau der Leber. Ursächlich für die ARPKD sind in den meisten Fällen Varianten im Gen *PKHD1*, welches für das Transmembranprotein Fibrozystin (FC) kodiert. Die Funktion von FC ist bisher nicht gut verstanden. Vordaten aus unserer Arbeitsgruppe aus der Analyse von verschiedener Hochdurchsatz-Ansätzen (RNASeq, Proteomics) von kultivierten Urinepithelzellen von Patienten, sowie aus Gewebe eines orthologen Mausmodells, legen nahe, dass Varianten in *PKHD1* eine Dysregulierung von metabolischen Signalwegen verursachen. Auch für die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung wurde bereits beschrieben, dass es zu metabolischen Veränderungen im Zystepithel kommt. **Methoden:** Um einen besseren Einblick in die Pathogenese der ARPKD zu bekommen

und ergebnisoffene Veränderungen des Proteommusters in Nieren von ARPKD-Patienten zu identifizieren, wurde Nierengewebe aus Nephrektomiepräparaten von ARPKD-Patienten im Vergleich zu Kontrollgewebe massenspektrometrisch analysiert. Dazu wurden die Proteine mittels Standardmethoden aus dem Gewebe isoliert und in einem Q Exactive Massenspektrometer gemessen und identifiziert. Die Rohdaten wurden mit MaxQuant analysiert. **Ergebnisse:** Für die Analyse der renalen Proteome wurden 6 Nephrektomie-Proben von 5 verschiedenen ARPKD-Patienten gegen 5 Kontrollen (gesundes tumorfernes Gewebe von RCC-Nephrektomien) gegeneinander verglichen. Die Qualitätskontrolle der Analyse zeigt eine klare Separierung der Proteommuster der beiden Gruppen. Es wurden insgesamt 5.478 Proteine identifiziert, wovon 212 signifikant reguliert waren. Eine GO-term-Analyse zeigte, dass verschiedene metabolische Prozesse in den Nieren der ARPKD-Patienten dysreguliert sind. **Diskussion:** Zusammengefasst unterstützen diese Daten unsere Vorbefunde, dass Varianten in *PKHD1* in ARPKD-Nierengewebe mit metabolischen Veränderungen assoziiert sind. Die vorliegenden Daten geben weitere Einblicke in die Pathogenese der ARPKD und helfen ein besseres Verständnis über zelluläre und molekulare Mechanismen zu erhalten und somit neue Therapieansätze zu entwickeln.

### P05 Die Bedeutung von Interleukin-10 im neonatalen Tiermodell der obstruktiven Uropathie

M. Wyczanska<sup>1</sup>, U. Keller<sup>1</sup>, R. Klaus<sup>1</sup>, B. Schraml<sup>2</sup>, B. Lange-Sperandio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dr. v. Haunersches Kinderspital, Pädiatrische Nephrologie, München, <sup>2</sup>Biomedizinisches Zentrum, München

**Einleitung:** Konnatale obstruktive Uropathien sind durch eine zytokinvermittelte Inflammation, eine interstitielle Leukozyteninfiltration, durch tubulären Zelltod (Apoptose und Nekrose) und die Entwicklung interstitieller Fibrose in der Niere gekennzeichnet. Interleukin-10 (IL-10)

ist ein anti-inflammatorisches Zytokin, dass vorwiegend von Monozyten/Makrophagen und regulatorischen T-Zellen produziert wird. IL-10 hemmt die angeborene und adaptive Immunantwort. In der adulten Maus konnte eine protektive, anti-inflammatorische und antifibrotische Wirkung von IL-10 nach unilateraler Ureterligatur (UUO) nachgewiesen werden. Wir untersuchten die Bedeutung von IL-10 im neonatalen Tiermodell der obstruktiven Uropathie. **Methoden:** Neugeborene transgene Mäuse (IL-10<sup>-/-</sup>) und Wildtyp-Mäuse (C57BL/6) erhielten entweder eine unilaterale Ureterligatur oder eine Schein-Operation (Sham) am 2. Lebenstag (LT). Am 3., 7. und 14. LT wurden die Nieren entnommen und sowohl immunhistochemisch (Inflammation (F4/80, CD3), Zelltod (TUNEL, PAS), Fibrose (MT, Kollagen I,  $\alpha$ -SMA) als auch mittels Westernblot (PARP, Caspase-8, RIPK3 (Nekroptose),  $\alpha$ -SMA, Vimentin, TGF- $\beta$ ) und FACS-Analyse (Leukozytensubpopulationen: B-Zellen, CD11bhi, cDC1, cDC2, Ly6C+, MHCII+F4/80hi, MHCII-F4/80hi, Neutrophile, Monozyten, T-Zellen) untersucht. **Ergebnisse:** Die unilaterale Ureterligatur induzierte eine kontinuierliche Zunahme der Leukozyteninfiltration mit Ly6C+, CD11bhi (d14), cDC1 (d14), MHCII-F4/80hi (d14), Neutrophilen und T-Zellen (d14) in der neonatalen Niere. Als Ausdruck der tubulären Apoptose kam es zur Spaltung von PARP und zum Caspase-8-Verbrauch nach UUO. Signifikante Unterschiede zwischen IL-10<sup>-/-</sup> und Wildtyp-Mäusen waren in Bezug auf Apoptose (PARP und Caspase 8) und Nekroptose (RIPK3/RIP3) nicht nachweisbar. Infolge der Ureterligatur kam es zur Zunahme der TGF- $\beta$  Expression bei Wildtyp-Mäusen an d14, die interessanterweise bei IL-10<sup>-/-</sup> Mäusen nicht stärker als im WT ausgeprägt war. **Diskussion:** Der Interleukin-10 Knock-out zeigte nach UUO wider Erwarten im Vergleich zum WT keine stärkere Zunahme von Zelltod (Apoptose/Nekrose) und profibrotischen Zytokinen. Möglicherweise werden diese Signalwege in der neonatalen IL-10<sup>-/-</sup> Niere weniger als in der adulten IL-10<sup>-/-</sup> Niere aktiviert.

### P06 Eine hohe Phosphatlast verursacht eine Schädigung des proximalen Tubulus mit Inflammation und Fibrose

I. Vogt<sup>1</sup>, B. Richter<sup>1</sup>, S. Walter<sup>1</sup>, T. Kapanadze<sup>2,3</sup>, J. Schmitz<sup>4</sup>, J.H. Bräsen<sup>4</sup>, R. Schmitt<sup>2</sup>, F.P. Limbourg<sup>2,3</sup>, D. Haffner<sup>1</sup>, M. Leifheit-Nestler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Hannover, <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover, <sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Experimentelle Gefäßmedizin, Hannover, <sup>4</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Pathologie, Hannover

**Fragestellung:** Die Aufnahme von Phosphat über die Ernährung in der westlichen Bevölkerung übersteigt heutzutage deutlich die empfohlene Tagesmenge. Obwohl epidemiologische Studien zeigen, dass hohe Phosphatwerte mit einem höheren kardiovaskulären und allgemeinen Mortalitätsrisiko einhergehen, wurde die direkte renale Auswirkung bisher nur unzureichend untersucht. **Methoden:** In der vorliegenden Studie haben männliche C57BL/6N-Mäuse für 6 Monate eine 2% Hochphosphatdiät (HPD) oder eine 0,8% Normalphosphatdiät (NPD) erhalten. Am Versuchsende wurden Blut, Urin und die Nieren entnommen und der Phosphatstoffwechsel, die Nierenfunktion, Gewebeänderungen und inflammatorische Prozesse untersucht. **Ergebnisse:** Die Gabe einer HPD induzierte die Plasmaspiegel des phosphaturischen Hormons Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF) 23 und resultierte in einer verstärkten Phosphaturie und Hyperphosphatämie. Im Vergleich zu Mäusen auf NPD zeigten Tiere auf HPD signifikant erhöhte Plasma-Kreatininwerte und eine Albuminurie. Mäuse auf HPD entwickelten eine proximale tubuläre Schädigung, die histologisch durch den Verlust der Zellpolarität und Bürstensaummembran, abgeflachte Epithelien, einer erhöhten Proliferation, mononuklearen interstitiellen Infiltration und letztlich der Entstehung einer interstitiellen Fibrose charakterisiert war. Im Vergleich zur NPD zeigten die Mäuse auf HPD eine erhöhte renale Expression der

tubulären Schädigungsmarker *Kim-1* und *Ngal*. Immunfluoreszenzfärbungen deuteten auf eine vermehrte Lokalisation von Kim-1 in den geschädigten proximalen Tubuli hin. Die Anzahl Ki-67+ tubulärer Nuclei war in der HPD-Gruppe signifikant höher als in den NPD-Tieren. In durchflusszytometrischen Analysen zeigte sich eine vermehrte Ansammlung von F4/80+ Makrophagen und dendritischen Zellen in den Nieren der HPD-Mäuse. Histologisch konnte eine Akkumulation von CD3+ T-Zellen und F4/80+ Zellen an den tubulären Schädigungen bestätigt werden, die mit einer erhöhten renalen Expression der Chemotaxis und Wachstumsfaktoren für Monozyten und Makrophagen *Ccl2*, *Csf1* und *Il34* einherging. **Schlussfolgerungen:** Bei Mäusen beeinträchtigt eine chronische Phosphatlast die Nierenfunktion und verursacht eine inflammatorische Antwort, die mit proximal tubulären Schädigungen und interstitieller Fibrose einhergeht.

### P07 New insights into the role of endoplasmic reticulum-associated degradation in Bartter Syndrome Type 1

I. Shaukat<sup>1</sup>, E. Seaayfan<sup>1,2</sup>, D. Bakhos-Douaihy<sup>1</sup>, Y. Zhu<sup>1</sup>, S. Demaretz<sup>1</sup>, N. Frachon<sup>1</sup>, S. Weber<sup>2</sup>, M. Kömhoff<sup>2</sup>, R. Vargas-Poussou<sup>3</sup>, K. Laghmani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sorbonne Université, Inserm, Université de Paris, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, Frankreich, <sup>2</sup>University Children's Hospital, Philipps University, Division of Pediatric Nephrology and Transplantation, Marburg, <sup>3</sup>Hôpital européen Georges-Pompidou, Département de génétique, Paris, Frankreich

**Background:** Mutations in Na-K-2Cl co-transporter, NKCC2, lead to type I Bartter syndrome (BS1), a life-threatening kidney disease. Yet, our knowledge of the molecular regulation of NKCC2 mutants remains poor. Here, we aimed to identify the molecular pathogenic mechanisms of one novel and three previously reported missense NKCC2 mutations. **Methods:** NKCC2 protein expression was monitored in transiently transfected OKP and HEK cells, using

immunoblot and confocal imaging. NKCC2 activity was measured as bumetanide sensitive NH<sub>4</sub> influx using BCECF fluorescence of intracellular pH. **Results:** All four NKCC2 mutants are not functional because they are not expressed at the cell surface due to retention in the endoplasmic reticulum (ER). Cycloheximide chase assays together with treatment by protein degradation and mannosidase trimming inhibitors demonstrated that the defect in NKCC2 maturation arises from ER retention and associated degradation (ERAD). Small interfering RNA (siRNA) knock-down experiments revealed that the ER lectin OS9 is involved in the ERAD of NKCC2 mutants. 4-phenyl butyric acid (4-PBA) treatment mimicked OS9 knock-down effect on NKCC2 mutants by stabilizing their immature forms. Importantly, out of the four studied mutants, only one showed an increased protein maturation upon treatment with glycerol. **Conclusions:** In summary, our study reveals that BS1 is among diseases linked to the ERAD pathway. Moreover, our data open the possibility that maturation of some ER retained NKCC2 variants is correctable by chemical chaperones offering, therefore, promising avenues in elucidating the molecular pathways governing the ERAD of NKCC2 folding mutants.

Irfan Shaukat, Elie Seaayfan, Dalal Bakhos-Douaihy and Yingying Zhu contributed equally to this study.

### P08 ABCB1 mediates nucleotide gated channel regulation of ROMK2

N. Renfordt<sup>1</sup>, V.K. Renigunta<sup>2</sup>, I.S. Gousebasha<sup>2</sup>, M. Kömhoff<sup>1</sup>, S. Weber<sup>1</sup>, A. Renigunta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II, Pediatric Nephrology and Transplantation Nephrology, Marburg, <sup>2</sup>Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Neurophysiologie, Marburg

**Introduction:** ATP sensitive K<sup>+</sup> channels adjust membrane excitability depending on the cellular energetic status. Although ATP maintains the KATP channel closure, the metabolic sensor function of the channel complex has been shown to be secured by interacting proteins (accessory proteins or beta subunits) [1]. Molecular reconstitution and gene knock-out studies indicated that ROMK channels require an ATP-binding cassette (ABC) protein co-factor to manifest native channel properties [2]. In a quest to identify novel genes involved in Hereditary salt wasting disorder of the kidney, we identified ABCB1 as a strong interacting protein of ROMK2. **Methods:** We employed Membrane Yeast Two Hybrid (mY2H) method to screen for ROMK2 interactomes, as it enables the use of full-length integral membrane proteins as baits and preferentially screens for interactions with integral membrane proteins and membrane associated proteins. To further verify the interactions we performed proximity ligation assay (PLA) and Co-Immunoprecipitation experiments. Functional studies were performed in *Xenopus* oocytes using Two Electrode Voltage Clamp (TEVC) method. Surface lu-

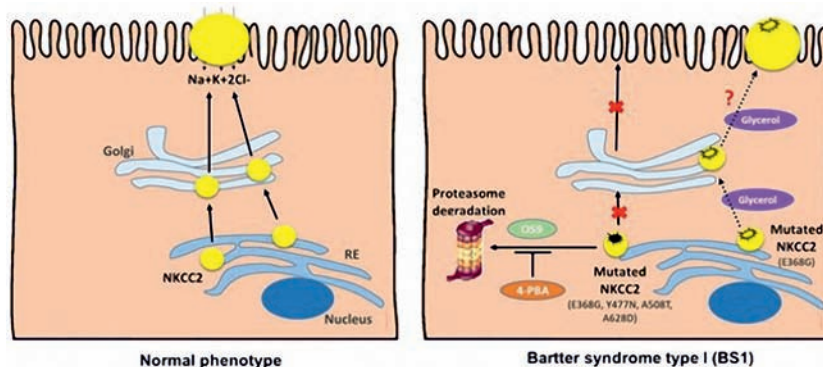


Abb. 1 zu Abstract P07.



minescence assay using HA tagged ROMK2 was performed in *Xenopus* oocytes, to study the surface expression of ROMK2 in the presence of the ABCB1. **Results:** Screening a human kidney cDNA library, we identified ABCB1 as one of the potential interacting partner of ROMK2. Electrophysiological recordings in *Xenopus* oocytes, co-injected with cRNAs of ROMK2 and ABCB1 resulted in a strong decrease to complete absence of ROMK currents in a dose dependent manner. However, surface expression of ROMK2 was not drastically affected due to the ABC protein, pointing towards a gating phenomenon (ATP dependent channel closure). Mutating the nucleotide binding domains (NBD1 or/and NBD2) at their nucleotide binding sites, resulted in partial to complete channel opening. However, mutating the NBDs at their nucleotide hydrolysis sites did not yield such strong rescue of channel activity. **Discussion:** The prototypical ATP sensitive potassium channel comprised of SUR and Kir6 channel subunits suggest that ATP dependent regulation of potassium channels is generally rooted in the formation of ABC-Kir channel complexes. Our newly identified ABC interactome of ROMK2 is in line with the classical K-ATP channels, where the two proteins directly interact with each other. Interaction renders ATP sensitivity to ROMK2 as observed by loss of channel activity, without dramatically decreasing the channel trafficking. Furthermore, mutations in nucleotide binding domains resulting in loss of ATP binding, rescued channel activity. Taking together the above data, we suggest that ABCB1 interacts with ROMK2 and acts as a metabolic sensor for the channel complex.

## Literatur

- [1] Gribble FM, Tucker SJ, Haug T, Ashcroft FM. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95: 7185-7190.
- [2] Welling PA, Ho K. Am J Physiol Renal Physiol. 2009; 297: F849-F863.

## P09 Eine frühe postnatale Nahrungsintervention mit Omega-3-Fettsäuren reduziert die Gewebsinfiltration der Niere mit CD-68 positiven Zellen bei weiblichen Ratten nach intrauterinem Stress

M. Zelck, J. Voggel, G. Fink, M. Wohlfarth, J. Dötsch, E. Nüsken, K.D. Nüsken

Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln

**Einleitung:** Eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) kann die Nierenentwicklung beeinträchtigen [1] und das Risiko für schwere Verläufe von Glomerulonephritiden erhöhen [2]. Wir untersuchten im Rattenmodell den Einfluss einer experimentellen IUGR auf Standardparameter der Nierenhistologie bei adulten Weibchen und überprüften, ob eine postnatale Nahrungsintervention mit mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren (n-3 PUFA) diese Parameter beeinflusst. **Material/Methoden:** Eine IUGR wurde durch eine beidseitige Ligatur (LIG) der Aa. und Vv. uterinae (Simulationsmodell einer utero-plazentaren Insuffizienz) oder eine Scheinoperation (Modell für intrauterinem Stress (IUS)) am Gestationstag 18 induziert. Als Kontrollgruppe dienten die Nachkommen unoperierter Kontrolltiere (C). Während der postnatalen Tage P2 bis P39 erhielten Tiere aller Gruppen entweder Interventionsnahrung (N3PUFA; n-3-/n-6-PUFA-Verhältnis 1 : 1, Cholin 5-fach angereichert) oder die Kontrolldiät (CONTR, n-3-/n-6-PUFA-Verhältnis 1 : 20, Cholin in Standarddosierung). An P39 wurden Nieren-Mittelscheiben in Paraffin eingebettet und Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin sowie immunhistologische Färbungen (CD-68, NF-κB, Ki-67, WT-1) durchgeführt. **Ergebnisse:** Tendenziell zeigte sich eine erhöhte Anzahl CD-68 positiver Zellen (Makrophagen) in IUS-CONTR verglichen mit C-CONTR. Die Nahrungsintervention nach IUS (IUS-N3PUFA) führte zu einer signifikanten Abnahme der Zahl CD-68 positiver Zellen ( $p < 0,05$ ). NF-κB in der Immunhistochemie zeigte in der Tendenz ähnliche Ergebnisse. Die Anzahl der Glomeruli pro Schnittfläche, die Glomerulusgröße (aus-

gewertet anhand der glomerulären Fläche), die Anzahl proliferierender Zellen (Ki-67) sowie die Anzahl der Podozyten (WT-1 positive Zellen/Glomerulus) wiesen keine signifikanten Gruppenunterschiede auf. **Diskussion:** Unsere Untersuchungen liefern Hinweise, dass IUS eine Prädisposition für inflammatorische Prozesse in der Niere darstellt. Gegenregulatorische antiinflammatorische Interventionen (n-3-PUFA) könnten in dieser Gruppe besonders effektiv sein. Um dies weiter zu untersuchen, laufen derzeit Proteomics-Analysen sowie Untersuchungen nach Second-Hit.

## Literatur

- [1] Hinchliffe SA et al. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. Br J Obstet Gynaecol. 1992; 99: 296-301.
- [2] Zidar N et al. Effect of intrauterine growth retardation on the clinical course and prognosis of IgA glomerulonephritis in children. Nephron. 1998; 79: 28-32.

## P10 CYP4A12 – Ein Schlüsselenzym der Nierenprogrammierung nach intrauteriner Wachstumsretardierung?

J. Voggel, G. Fink, M. Wohlfarth, J. Dötsch, E. Nüsken, K.D. Nüsken

Universität Köln, Medizinische Fakultät und Universitätsklinik Köln, Kinder- und Jugendmedizin, Köln

**Einleitung:** Eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) prädisponiert für erhöhten Blutdruck und ungünstige Verläufe von Glomerulopathien. Um die molekularen Grundlagen besser zu verstehen, untersuchten wir eine experimentelle Glomerulonephritis (Thy1-Nephritis) in zwei etablierten IUGR-Modellen. **Methoden:** Eine IUGR wurde mittels bilateraler uteriner Gefäßligatur (LIG) oder intrauterinem Stress (IUS) am Gestationstag E18 induziert. Als Kontrollen (C) dienten Nachkommen von Ratten mit unauffälliger Schwangerschaft. Am postnatalen Tag (P) 53 wurde eine Thy1-Nephritis in männlichen Nachkommen von LIG, IUS und 50% der C-Tiere induziert. Die restlichen C-Tiere wurden

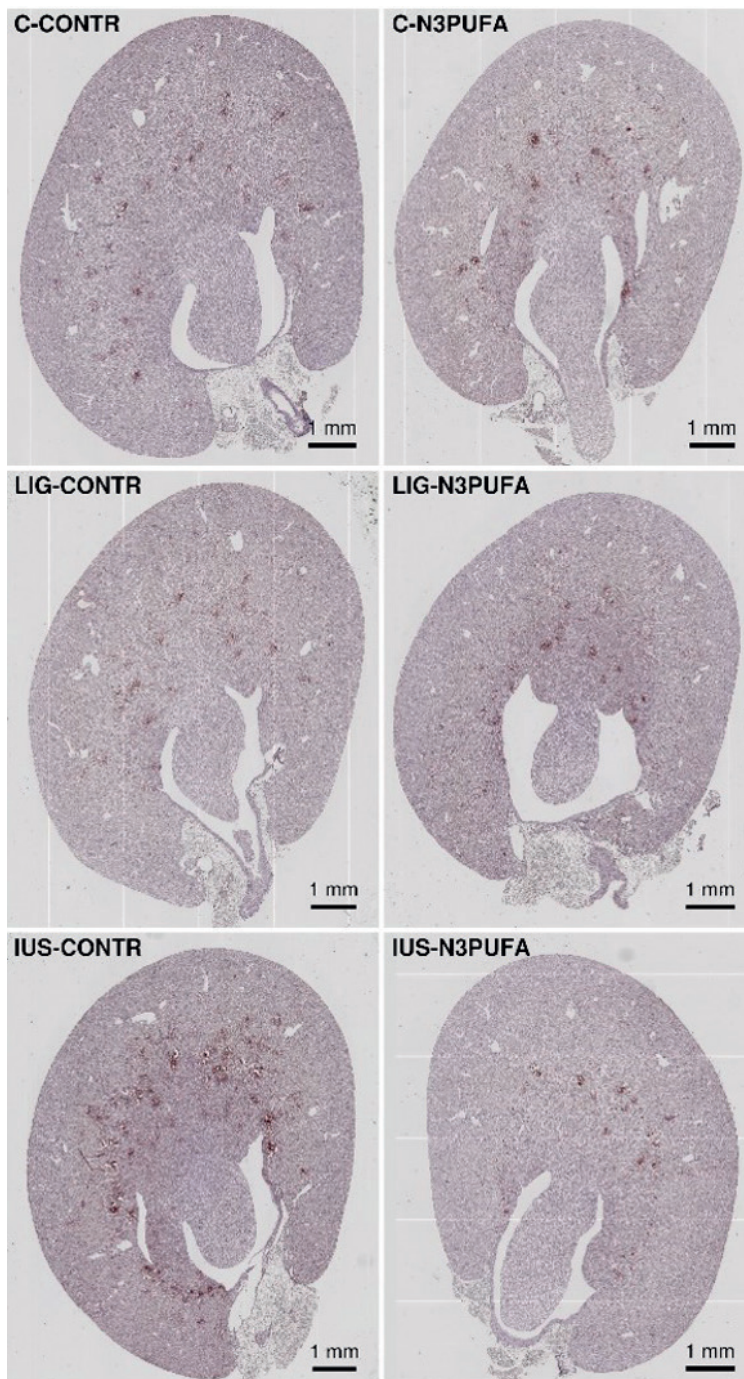
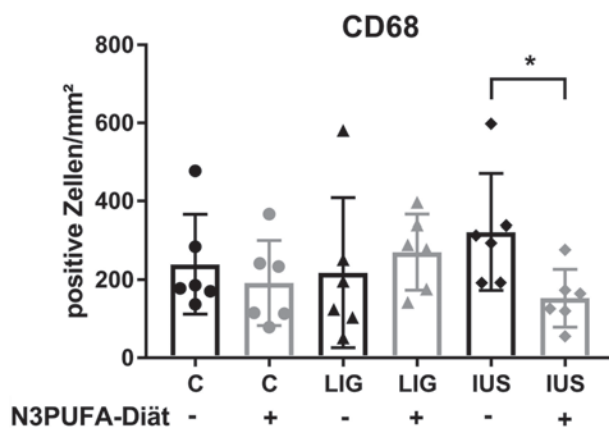


Abb. 1 und 2 zu Abstract P09.

CD68-immunohistologische Färbung. C-CONTR = 6, C-N3PUFA = 6, LIG-CONTR = 6, LIG-N3PUFA = 6, IUS-CONTR = 6, IUS-N3PUFA = 6 Tiere pro Gruppe. Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Mann-Whitney-Test: \*,  $p < 0,05$ .



als Kontroll-Kontroll-Tiere (CC, C ohne Thy1-Nephritis) verwendet. An P67 wurden die Nieren entnommen. Ausgelaserte Glomeruli wurden mittels Proteomics und Immunfluoreszenz untersucht. **Ergebnis:** CYP4A12 (Synonym CYP4A8) war das am stärksten hochregulierte glomeruläre Protein im Vergleich LIG vs. C. In IUS vs. C war die CYP4A12-Expression ebenfalls erhöht. Hingegen war CYP4A12 im Vergleich C vs. CC vermindert exprimiert. In der Immunfluoreszenzfärbung konnte eine Co-Lokalisierung von Nephryn und CYP4A12 gezeigt werden. **Diskussion:** CYP4A12 kann die Umwandlung von pro-inflammatorischer Arachidonsäure (AA) in 20-Hydroxyeicosatetraensäure (20-HETE) vermitteln. 20-HETE ist ein wichtiger Regulator der intra- und extrarenalen Gefäßspannung und interagiert mit dem Renin-Angiotensin System. Die Hochregulation von CYP4A12 könnte zur Erhöhung des Blutdrucks und Prädisposition für ungünstige Verläufe von Glomerulopathien nach IUGR beitragen.

### P11 Characterization of a putative human coronavirus (HCoV-229E)-encoded ion channel protein

A. Renigunta<sup>1</sup>, A. Friedrich<sup>2</sup>, R. Madhugiri<sup>2</sup>, V.K. Renigunta<sup>3</sup>, S. Weber<sup>1</sup>, J. Ziebuhr<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II, Pediatric Nephrologie und Transplantationsnephrologie, Marburg, <sup>2</sup>Justus-Liebig-Universität Gießen, Institut für Medizinische Virologie, Gießen, <sup>3</sup>Philipps-Universität Marburg, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Neurophysiologie, Marburg

**Introduction:** Acute respiratory tract infection is the major cause for morbidity in human coronavirus (CoV) infections including COVID-19. Approximately 30% of the patients hospitalized with COVID-19 also developed kidney injury. Although the molecular basis remains to be characterized, there is initial evidence to suggest that both indirect (hypoxia and hypotension, cytokine storm, etc.) and direct effects (infection via ACE2 present in the apical border of the proximal tubular cells and in podocytes) contri-

bute to this kidney injury. A detailed understanding of the molecular biology and pathogenesis of coronaviruses is essential for providing better patient care and for facilitating the development of therapeutics. In this study, we sought to characterize a putative ion channel function of an accessory protein (ap) that is conserved in alphacoronaviruses and referred to as ap4 in human coronavirus 229E (HCoV-229E). We characterized the full-length ap4 protein encoded by clinical isolates of HCoV-229E and a C-terminally truncated version of this protein (ap4a) that is expressed by a cell culture-adapted strain of HCoV-229E. Proteins related to ap4 are also encoded in the genomes of other coronaviruses (between the S and E genes) and there is preliminary evidence that some of these proteins act as viroporins and have a role in viral replication and egress. **Methods:** Recombinant HCoV-229E strains with different forms of ap4 were propagated in Huh-7 cells, MRC-5 cells and human monocyte derived macrophages. Viral growth kinetics was determined and changes in the ap4 coding regions were studied by sequence analysis of virus progeny collected after serial passaging in these cell types. Also, a potassium uptake assay was performed in a *Saccharomyces cerevisiae* strain lacking the potassium transporters *trk1* and *trk2*. Ion conductivity experiments were performed in *Xenopus laevis* oocytes using two-electrode voltage clamp (TEVC) technology. **Results:** Serial passaging demonstrated the acquisition of frameshift mutations in ORF4 resulting in C-terminally truncated protein versions, indicating a strong selection pressure against retaining a complete ORF4 in vitro. Growth kinetics in primary cells illustrated a reduction of viral titers when the full-length accessory protein ap4 was expressed compared to the C-terminally truncated protein ap4a. Potassium uptake assay in yeast and TEVC analyses in *Xenopus* oocytes showed that ap4 and ap4a act as a nonselective channel or weak K<sup>+</sup> channel with the following selectivity filter range: K<sup>+</sup>>Na<sup>+</sup>, Rb<sup>+</sup>>Cs<sup>+</sup>. **Discussion:** Our study provides the first evidence that ap4 acts as a viroporin. Further studies are warranted to (i) determine the precise role of ap4 in viral replication by modulating host cell ion

homeostasis and (ii) explore if ap4 represents a potential antiviral drug target.

### P12 Megazystis bei zwei weiblichen Feten

S. Saffe, S. Schmidtke, C. Goedecke, M.J. Kemper

Asklepios Klinik Nord, Heidberg, Hamburg

**Einleitung:** Bei einer fetalen Megazystis (MC) besteht der Verdacht einer lower urinary tract obstruction (LUTO). Hauptursache bei Jungen ist die posteriore Urethralklappe; eine LUTO bei Mädchen ist deutlich seltener. Die Ursachen werden in der Literatur oft vage beschrieben, vermutet wird oft eine Urethralstenose. **Material/Method:** Wir berichten über zwei weibliche Neugeborene, die pränatal mit einer MC und Hydronephrose auffielen. Bei Patientin A wurde die MC in der 12. SSW diagnostiziert. Sonographisch Nachweis von: Klitorishypertrophie, tiefstehender Conus medullaris, sakral schlecht ossifizierte Wirbelsäule, Daumenduplikatur rechts, singuläre Nabelschnurarterie und Nabelschnurzysten. Die Anlage eines vesico-amnialen Shunts erfolgte in der 16. SSW und erneut in der 28. SSW nach Shuntdislokation. Die Fruchtwassermenge war normal. Die Chromosomenanalyse ergab einen weiblichen Karyotyp (46, XX). Bei Patientin B wurde in der 27. SSW die MC mit Hydronephrose bei normalen Fruchtwassermengen so kritisch eingeschätzt, dass ein vesico-amnialer Shunt gelegt wurde. Zudem fielen dilatierte Darmschlingen auf. Eine weitere Abklärung erfolgte nicht. **Ergebnisse:** Die postnatale Anpassung (37 + 4 SSW., C. Sectio) von Patientin A war unkompliziert. Die pränatal beschriebenen Auffälligkeiten wurden bestätigt. Zudem fiel ein Sinus urogenitalis, ein nach ventral verlagertes Anus und ein Uterus duplex auf. Die Retentionsparameter waren normal. Es wurde ein suprapubischer Blasenkateter gelegt, das Nierenbeckenkelchsystem war im Anschluss nicht mehr relevant erweitert. Im MCU wurde ein vesico-ureteraler Reflux II-III° dargestellt. Die klinischen Auffälligkeiten sind den anorektalen Malformationen (ARM)

zuzuordnen. Eine Korrekturoperation ist im Juni dieses Jahres geplant. Auch Patientin B hatte eine unkomplizierte postnatale Anpassung (39 + 4 SSW., Sp.p.). Die Harntraktsonographie war unauffällig, Urin wurde über den Shunt und urethral ausgeschieden. Am dritten Lebens- tag entwickelte Patientin B ein akutes Abdomen mit Ileussyndromatik. Intraoperativ zeigte sich eine vergrößerte Harnblase und eine Malrotation des Darms. Es erfolgte die Anlage eines Anus praeter. Bei erneutem Ileus erfolgten zwei weitere Operationen. Der enterale Kostenaufbau gelang auch über eine Dünndarmsonde bei Magen-Darm-Entleerungsstörung nicht. In der fünften Lebenswoche entwickelte die Patientin eine Peritonitis mit fulminantem SIRS und verstarb trotz differenzierter Therapie. Ein Megazystis-Mikrokolon-intestinale Hypoperistaltik-Syndrom (MMIHS) wurde molekulargenetisch bestätigt. **Diskussion:** Die Differentialdiagnose einer MC bei weiblichen Feten ist komplexer als bei Jungen, was Konsequenzen für die pränatale Beratung hat. ARM und MMIHS sind seltene Ursachen, die Prognose ist bei der MMIHS schlecht. Die Anlage eines vesico-amnialen Shunts bei den beiden Feten kann kontrovers diskutiert werden.

### P13 Das erste Lebensjahr von Kindern mit angeborener Nierenerkrankung

S. Bäumner, S. Grote, R. Ehren, K. Burgmaier, L.T. Weber, S. Habbig

Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Nephrologie, Immunologie und Hypertensiologie, Köln

**Einleitung:** Zahlreiche Studien der letzten Jahre zeigen stetig verbesserte medizinische Versorgungsmöglichkeiten und eine verbesserte Prognose von Kindern mit angeborener Nierenerkrankung. Damit einhergehend erhöhen sich sowohl die medizinischen Anforderungen an die Eltern zusätzlich zur allgemeinen Fürsorge, als auch die Belastungen der Kinder durch Krankenhausaufenthalte, Operationen, Ambulanzbesuche und eine Vielzahl an Medi-

kamenten. Ziel dieser Studie ist es, diese Faktoren im ersten Lebensjahr zu erfassen, um einen Überblick über die medizinische Versorgungsintensität durch die Nierenerkrankung zu erhalten. Material/Methode: Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Analyse von Kindern, die im Zeitraum 01/2012 bis 05/2020 geboren wurden und am 3. Lebenstag ein Serum-Kreatinin von  $\geq 1,0$  mg/dL aufwiesen. Eingeschlossen wurden insgesamt 29 Kinder (22 männlich, 7 weiblich) mit Gestationsalter  $\geq 34 + 0$  Schwangerschaftswochen. Erfasst wurde unter anderem Anzahl und Dauer der stationären Aufenthalte, Anzahl der Operationen, Häufigkeit von Ambulanzbesuchen, Dialyse-Dauer sowie Anzahl und Einnahmehäufigkeiten von Medikamenten 1, 3, 6, 9 und 12 Monate nach Geburt. Ergebnisse: Die Kohorte umfasst Patienten mit obstruktiver Uropathie (n = 9), Nierenagenesie, -hypoplasie und -dysplasie (n = 10), autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (n = 4) sowie andere zystische Nierenerkrankungen (n = 4) und Kinder mit Z. n. perinataler Asphyxie (n = 2). Die mediane GFR der Patienten im 1. Lebensmonat betrug 11,6 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, am Ende des 1. Lebensjahres 14,4 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Bei 23 Kindern (79,3%) stieg die GFR innerhalb des ersten Lebensjahres an. Elf Kinder (37,9%) benötigten zumindest vorübergehend eine Dialysetherapie. Im Median waren die Kinder 55 Tage im Krankenhaus, wobei 11 Kinder (37,9%) sogar über 70 Tage stationär waren. Die Anzahl der Operationen war abhängig von der Grunderkrankung und lag zwischen 0 und 12. Die Kinder nahmen im Median 4 (min-max. 1 – 14) verschiedene Medikamente im 1. Lebensmonat sowie im Median 6 Medikamente (min-max. 1 – 14) im weiteren Verlauf des ersten Lebensjahres ein. Diskussion: Die vorliegende Erhebung zeigt, dass eine angeborene oder im Rahmen von Geburtskomplikationen frühzeitig erworbene Einschränkung der Nierenfunktion erhebliche Auswirkungen auf das 1. Lebensjahr hat. Da viele Erkrankungen bereits pränatal diagnostiziert werden können, ist eine umfassende und differenzierte Aufklärung der werdenden Eltern über die im 1. Lebensjahr zu erwartende medizinische Versorgungsintensität

essentiell. Diese Arbeit kann eine Orientierung geben, welche Auswirkungen eine konnatale Nierenerkrankung auf das Leben der Familie im 1. Lebensjahr haben kann.

**P14 Mütterliches Coping mit einer angeborenen chronischen Nierenerkrankung des Kindes**

P. Collette

Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Kinderneurologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln

Mütter von chronisch nierenerkrankten Kindern sehen sich mit der pränatalen Diagnose und über den Verlauf des Lebens ihres Kindes mit variierenden Belastungsfak-

toren konfrontiert, die es angesichts eines angemessenen Umgangs mit der Erkrankung zu bewältigen gilt. Ein gelungenes mütterliches Coping ist hierbei ein vielversprechender Schutzfaktor für die psychosoziale Gesundheit von Mutter und Kind. Es hält zudem durch seine Auswirkung auf die Krankheitsadaptation und Therapieadhärenz der jungen Patient\*innen Potential für einen verbesserten medizinischen Erfolg bereit. Im Rahmen einer qualitativen Interviewstudie wurden acht Mütter befragt, deren Kinder die Diagnose einer angeborenen chronischen Nierenerkrankung pränatal erhielten und sich seit ihrer Geburt in Behandlung der pädiatrischen Nephrologie unserer Klinik befinden. Erfragt wurden retrospektive Erfahrungen zu Belastungsaspekten und Coping-Strategien im Umgang mit der Erkrankung des Kindes von der Schwangerschaft bis zum Zeitpunkt des Interviews.



Abb. 1 zu Abstract P14. Übersicht des aus den Interviews gewonnenen inhaltlichen Kategoriensystems mit Haupt- und Subkategorien.

Mittels einer qualitativen Inhaltsanalyse wurden die Interviewinhalte in einem ausdifferenzierten Kategoriensystem analysiert, strukturiert und zusammengefasst, welches eindeutige Gemeinsamkeiten im Erleben der Mütter aufzeigt (Abb. 1). So wurde etwa übereinstimmend von Erfahrungen in der Pränatalberatung, über die Krankheitsbewältigung erschwerende Belastungsfaktoren, von erfolgreichen Coping-Strategien, über die Beziehung zum Behandlungsteam und von Wünschen bezüglich der Behandlung und der persönlichen Zukunft berichtet. Die Ergebnisse decken sich dabei im Wesentlichen mit denen bisheriger Forschung und heben insbesondere die Relevanz der psychosozialen Beratung vor und nach der Geburt sowie einer gelungenen Kommunikation zwischen Behandlungspersonal und Betroffenen für ein adäquates mütterliches Coping hervor. Dies hält Implikationen für die nephrologische und psychosoziale Beratung der Familien und die Sensibilisierung des multiprofessionellen Behandlungspersonals für die identifizierten Belastungsfaktoren und Bedürfnisse bereit. Eine optimierte Unterstützung betroffener Mütter kann erfolgreich zu einer verbesserten Gesundheit der chronisch nierenerkrankten Kinder beitragen und ist demnach von hoher Relevanz für alle an der Versorgung Beteiligten.

## Literatur

- [1] Wiedebusch S, Konrad M, Foppe H, Reichwald-Klugger E, Schaefer F, Schreiber V, Muthny FA. Health-related quality of life, psychosocial strains, and coping in parents of children with chronic renal failure. *Pediatric Nephrology*. 2010; 25: 1477-1485.
  - [2] Tong A, Lowe A, Sainsbury P, Craig J. Parental perspectives on caring for a child with chronic kidney disease: an in-depth interview study. *Child: Care, Health and Development*. 2010; 36: 549-557.
  - [3] Wallander JL, Thompson Jr RJ, Alriksson-Schmidt A. Psychosocial adjustment of children with chronic physical conditions. In Roberts MC (ed). *Handbook of pediatric psychology*. New York: The Guilford Press; 2003. p. 141-158.
  - [4] Melnyk BM, Feinstein NF, Moldenhouer Z, Small L. Coping in parents of children who are chronically ill: Strategies for assessment and intervention. *Pediatric Nursing*. 2001; 27: 548.
- P15 Phenotypic variabilities in siblings with ARPKD**
- R. Ajiri<sup>1</sup>, K. Burgmaier<sup>1</sup>, N. Akinci<sup>2</sup>, A. Büscher<sup>3</sup>, I. Dursun<sup>4</sup>, A. Duzova<sup>5</sup>, L.A. Eid<sup>6</sup>, M. Fila<sup>7</sup>, M. Gessner<sup>8</sup>, I. Gökce<sup>9</sup>, L. Massella<sup>10</sup>, A. Mastrangelo<sup>11</sup>, M. Miklaszewska<sup>12</sup>, L. Prikhodina<sup>13</sup>, B. Ranchin<sup>14</sup>, N. Ranguelov<sup>15</sup>, R. Rus<sup>16</sup>, L. Sever<sup>17</sup>, J. Thumfart<sup>18</sup>, L.T. Weber<sup>1</sup>, E. Wuehl<sup>19</sup>, A. Yilmaz<sup>20</sup>, J. Dötsch<sup>1</sup>, F. Schaefer<sup>19</sup>, M.C. Liebau<sup>1</sup>
- <sup>1</sup>University Hospital Cologne and University of Cologne, Department of Pediatrics, Köln, <sup>2</sup>Sisli Etfal Training and Research Hospital, Pediatric Nephrology, Istanbul, Türkei, <sup>3</sup>University Hospital Essen, Department of Pediatrics II, Essen, <sup>4</sup>Erciyes University, Faculty of Medicine, Kayseri, Department of Pediatric Nephrology, Kayseri, Türkei, <sup>5</sup>Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology, Ankara, Türkei, <sup>6</sup>Dubai Kidney Center Of Excellence, Dubai Hospital, Department of Pediatric Nephrology, Dubai, Vereinigte Arabische Emirate, <sup>7</sup>CHU Arnaud de Villeneuve-Université de Montpellier, Pediatric Nephrology Unit, Montpellier, Frankreich, <sup>8</sup>Children's University Hospital Tuebingen, Department of General Pediatrics and Hematology/Oncology, Tübingen, <sup>9</sup>Research and Training Hospital, Marmara University, Division of Pediatric Nephrology, Istanbul, Türkei, <sup>10</sup>Bambino Gesù Children's Hospital – IRCCS, Division of Nephrology, Department of Pediatric Subspecialties, Rome, Italien, <sup>11</sup>Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Pediatric Nephrology, Dialysis and Transplant Unit, Milan, Italien, <sup>12</sup>Jagiellonian University Medical College, Department of Pediatric Nephrology and Hypertension, Faculty of Medicine, Krakow, Polen, <sup>13</sup>Research Clinical Institute for Pediatrics n.a. acad. Y. E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Inherited and Acquired Kidney Diseases, Moscow, Russische Föderation, <sup>14</sup>Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Centre de référence maladies rénales rares, Pediatric Nephrology Unit, Bron, Frankreich <sup>15</sup>Université Catholique de Louvain Medical School, Saint-Luc Academic Hospital, Department of Pediatrics, Brussels, Belgien, <sup>16</sup>University Children's Hospital Ljubljana, Division of Nephrology, Ljubljana, Slowenien, <sup>17</sup>Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul University Cerrahpaşa, Department of Pediatric Nephrology, Istanbul, Türkei, <sup>18</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Pediatric Nephrology, Berlin, <sup>19</sup>Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, University of Heidelberg, Division of Pediatric Nephrology, Heidelberg, <sup>20</sup>University Istanbul Medical Faculty, Pediatric Nephrology Department, Istanbul, Türkei
- Objectives:** Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is a rare but severe pediatric disorder characterized by fibrocystic hepatorenal changes. It is mainly caused by variants in the *PKHD1* gene. Previous reports have documented pronounced phenotypic variability, even amongst siblings. The phenotypic spectrum is broad and the underlying causes are poorly understood. Here, we describe the courses of sibling pairs included in the ARPKD registry study ARegPKD. **Methods:** We present the longitudinal clinical courses of 35 sibling pairs. Data on primary manifestation, pre- and perinatal findings, genetic testing and family history are described and data on kidney function, liver involvement and radiological findings were compared. **Results:** We identified 70 siblings from 35 families with a median age of 0.73 years at initial diagnosis and a median follow-up time of 3.5 years. Only one patient deceased in the neonatal period. Genetic analysis was available for 37 patients from 21 families. Eight patients from 7 families required kidney replacement therapies. A total of 37 patients from 24 different families showed signs of portal hypertension (either thrombocytopenia, splenomegaly or documentation of collateral blood flow). Nine patients from 6 different families suffered from substantial hepatic complications (either variceal bleeding or portosystemic shunt or LTx/

CLKTx). Interestingly, variability in the clinical course was not very pronounced in this ARPKD cohort of neonatal survivors with many genetically confirmed cases. **Conclusions:** We describe a cohort of 70 ARPKD siblings from 35 families with a high percentage of genotyped families. In patients surviving the neonatal period our longitudinal follow-up did not reveal very pronounced clinical variability.

### **P16 Kein eindeutiger Hinweis auf digene Vererbung bei 60 Individuen mit krankheitsverursachenden Varianten in COL4A3, COL4A4 oder COL4A5 und in einer Exomdatenbank mit mehr als 22.000 Individuen**

J. Ćomić<sup>1,2</sup>, K.M. Riedhammer<sup>1,2</sup>, R. Günthner<sup>2</sup>, P. Richthammer<sup>1</sup>, H. Simmendinger<sup>1</sup>, D. Kieffer<sup>1</sup>, V. Tasic<sup>3</sup>, N. Abazi-Emini<sup>3</sup>, V. Nushi-Stavileci<sup>4</sup>, J. Putnik<sup>5</sup>, N. Stajić<sup>5</sup>, A. Lungu<sup>6</sup>, L. Renders<sup>2</sup>, U. Heemann<sup>2</sup>, M. Braunisch<sup>2</sup>, U. Moog<sup>7</sup>, T. Meitinger<sup>1</sup>, J. Hoefele<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Institut für Humangenetik, München, <sup>2</sup>Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Abteilung für Nephrologie, München, <sup>3</sup>Medizinische Fakultät von Skopje, Universitäts-Kinderkrankenhaus, Skopje, Mazedonien, <sup>4</sup>Universitätsklinikum im Kosovo, Kinderklinik, Prishtina, Kosovo, <sup>5</sup>Institut für Mutter- und Kindergesundheit in Serbien, Belgrad, Serbien, <sup>6</sup>Klinisches Institut Fundeni, Abteilung für Pädiatrische Nephrologie, Bukarest, Rumänien <sup>7</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Humangenetik, Heidelberg

**Einleitung:** Krankheitsverursachende Varianten in den Genen *COL4A3-5* sind mit einer Typ-IV-Kollagen assoziierten Nephropathie verknüpft, zu der das Alport-Syndrom (AS) und das mildere (aber nicht benigne) Syndrom der dünnen Basalmembran (thin basement membrane nephropathy, TBMN) gehören. Die ersten Symptome von Individuen mit AS sind mikroskopische Hämaturie (MH) beginnend im Kindesalter, gefolgt von Proteinurie bis hin

zu terminalen Nierenversagen (end-stage renal disease, ESRD) im Erwachsenenalter. Im Gegensatz dazu entwickeln Individuen mit TBMN typischerweise eine isolierte Mikrohämaturie und – im Vergleich zum AS – nur selten ESRD. Eine digene Vererbung wird als Ursache für eine Typ-IV-Kollagen assoziierte Nephropathie diskutiert und kann möglicherweise auch den Phänotyp ungünstig beeinflussen. Diesbezüglich gibt es in der Literatur aber bisher nur wenige Informationen. **Methoden:** 60 Indexfälle, in denen eine Exomsequenzierung durchgeführt worden war und in denen krankheitsverursachende Varianten in *COL4A3-5* vorlagen, wurden erneut auf zusätzliche krankheitsverursachende Varianten in *COL4A3-5* reanalysiert. Darüber hinaus wurde eine Exomdatenbank mit 22.000 Exomen auf Individuen mit einer Kombination von krankheitsverursachenden Varianten in mindestens zwei der drei Kollagen-Typ-IV-Gene *COL4A3-5* gescreent. **Ergebnisse:** Von den 60 erneut analysierten Indexfällen hatten 71% die klinische Verdachtsdiagnose AS, 23% TBMN und 5% eine fokalsegmentale Glomerulosklerose. Bei diesen Individuen wurden in *COL4A3-5* keine zusätzlichen (wahrscheinlich) pathogenen Varianten identifiziert. In der Exomdatenbank wurde nur eine Patientin mit einem nicht renalen Phänotyp und jeweils heterozygoten krankheitsverursachenden Varianten in *COL4A4* und *COL4A5* identifiziert. **Diskussion:** In dieser Studie konnte kein eindeutiger Hinweis auf eine digene Vererbung beobachtet werden, was darauf hindeutet, dass dieses Phänomen selten auftritt. Zukünftige Forschung bzgl. digener Vererbung bei Typ-IV-Kollagen assoziierter Nephropathie sollte sich auf die Untersuchung großer Fall-Kontroll-Studien und die funktionelle Analyse von digenen Varianten in *COL4A3-5* fokussieren.

### **P17 Vertebral, Cardiac, Renal and Limb Defect Syndrom durch eine homozygote Mutation des *KYNU* Gens bei maternaler Isodisomie**

I. Schüle<sup>1</sup>, U. Berger<sup>1</sup>, U. Matysiak<sup>1</sup>, G. Ruzaika<sup>1</sup>, B. Stiller<sup>2</sup>, U. Spiekerkoetter<sup>1</sup>, E. Lausch<sup>1</sup>, S. Grünert<sup>1</sup>, S. Miriam<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Angeborene Herzfehler und Pädiatrische Kardiologie, Freiburg, <sup>3</sup>Radboud University Medical Center and Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Genome research Division, Nijmegen

**Einleitung:** Vertebral, Cardiac, Renal and Limb Defect Syndromes (VCRL) sind seltene, erst kürzlich beschriebene Fehlbildungssyndrome. VCRL Typ 1, 2 und 3 werden durch pathogene Varianten im *KYNU* (Kynureninase), *HAAO* (3-Hydroxyanthranilate 3,4-Dioxygenase) und *NADSYN1* (NAD Synthetase-1) Gen verursacht. Diese Gene kodieren für Enzyme, die essentiell für die de-novo Synthese von NAD<sup>+</sup> aus Tryptophan sind. Aus diesem Grund werden sie auch als „NAD<sup>+</sup> deficiency related disorders“ bezeichnet. Klinische Merkmale von VCRL sind neben Nierenfehlbildungen Herzfehler und skelettale Fehlbildungen. **Methode und Ergebnisse:** Wir berichten über eine Patientin mit bilateraler Nierendysplasie, hypoplastischem Linksherz und skelettalen Auffälligkeiten (Abb. 1). Besonders die Handfehlbildungen unserer Patientin ließen an ein Catel-Manzke Syndrom denken. Mittels einer Kombination aus CGH-Array und Long Range PCR konnten wir jedoch eine homozygote Deletion von Exon 5 des *KYNU* Gens nachweisen. Interessanterweise war nur die Mutter und nicht der Vater heterozygote Trägerin der Deletion. Mit Hilfe einer SNP-Array Analyse konnten wir eine maternale Isodisomie von Chromosom 2 (UPD2) als Vererbungsmechanismus aufzeigen. Pathobiochemisch zeigte sich eine erhöhte Ausscheidung von Xanthurensäure als Folge des Enzymdefekts bei der Patientin, wodurch wir unsere genetische Diagnose bestätigen konnten. **Diskussion:** Bisher gibt es 5 in der Literatur beschriebene Patienten

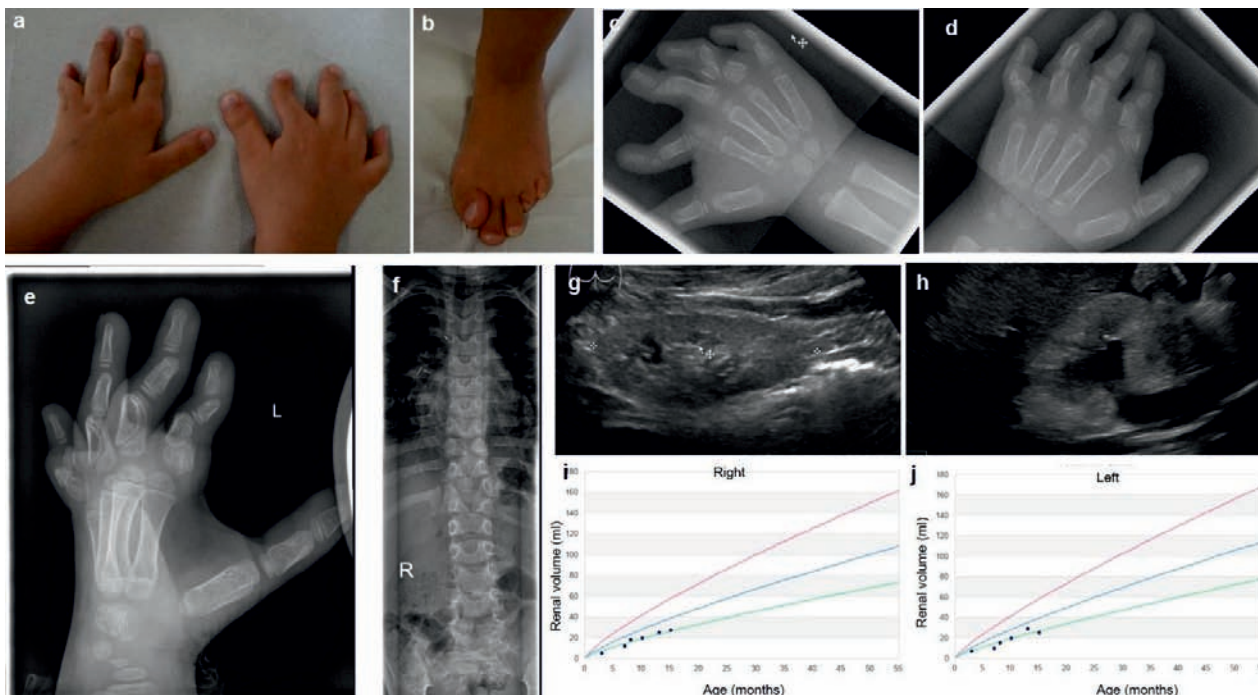


Abb. 1 zu Abstract P17.

ten mit VCRL aufgrund einer Mutation im *KYNU* Gen. Unsere Ergebnisse bestätigen den bisher in der Literatur beschriebenen klinischen Phänotyp des seltenen VCRL1. Wir beschreiben eine neue pathogene Variante im *KYNU* Gen und die erste Patientin mit einer NAD<sup>+</sup> deficiency related disorder aufgrund einer uniparentalen Disomie.

### P18 Systematische Neubewertung genetischer Befunde von Patienten mit Alport-Syndrom/Syndrom der dünnen Basalmembran auf Varianten- und Genotypebene zeigt eine hohe Anzahl an nicht eindeutigen Ergebnissen

K.M. Riedhammer<sup>1,2</sup>,  
P. Richthammer<sup>1</sup>, D.S. Westphal<sup>1</sup>,  
J. Ćomić<sup>1</sup>, R. Günthner<sup>2</sup>,  
M.C. Braunisch<sup>2</sup>, S. Rath<sup>3</sup>,  
H.G. Klein<sup>3</sup>, A.K. Büscher<sup>4</sup>,  
S. Weber<sup>5</sup>, J. Hoefele<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Institut für Humangenetik, München,

<sup>2</sup>Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Abteilung für Nephrologie, München,

<sup>3</sup>Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsmedizin Dr. Klein, Dr.

Rost und Kollegen, Martinsried,  
<sup>4</sup>Universitätsklinikum Essen-Duisburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Nephrologie, Klinik für Pädiatrie II, Essen-Duisburg, <sup>5</sup>Klinik II für Pädiatrische Nephrologie, Transplantationsnephrologie und Allgemeine Kinderheilkunde, Marburg

**Einleitung:** Das Alport-Syndrom (AS) ist eine erbliche Nierenerkrankung, die mit Mikrohämaturie und progressivem Nierenfunktionsverlust einhergeht. AS wird X-chromosomal (*COL4A5*, 80 – 85% der Fälle) und autosomal-rezessiv (*COL4A3* und *COL4A4*, ca. 15%) vererbt. Die Bezeichnung „autosomal-dominantes AS“ (ADAS) ist umstritten, da heterozygote Varianten in *COL4A3/COL4A4* typischerweise zu einem mildereren (aber nicht benignen) Phänotyp mit reduzierter Penetranz [Syndrom der dünnen Basalmembran (TBMN)] führen. Sequenzvarianten werden seit 2015 systematisch durch die Kriterien des American College of Medical Genetics (ACMG) bewertet. **Methoden:** Es wurden 96 Indexfälle mit der Verdachtsdiagnose AS (77/96, 80%), TBMN (13/96, 14%) oder uneindeutiger Phänotypzuordnung (6/96, 6%), die von 2009 bis 2014 eine Untersuchung der *COL4A3-5*-Gene erhalten hatten,

reevaluiert. Dazu wurden alle berichteten Varianten mittels ACMG-Kriterien und diesbezüglichen aktuellen Erweiterungen reinterpretiert. Varianten mussten sowohl auf Varianten-, als auch auf Genotypebene (Zygotie der Varianten) klar ursächlich sein, damit ein Fall als „gelöst“ bezeichnet wurde. Dabei wurden monoallelische, (wahrscheinlich) pathogene Varianten in *COL4A3/COL4A4* bei Fällen mit der Verdachtsdiagnose AS als „nicht gelöst“ klassifiziert. 6/96 (6%) Fälle konnten wegen uneindeutiger Phänotypzuordnung nicht abschließend bewertet und deswegen bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden. **Ergebnisse:** Es wurden insgesamt 84 Varianten (verteilt auf 96 Fälle) und deren Genotypen reevaluiert: 21/84 (25%) in *COL4A3*, 18/84 (21%) in *COL4A4* und 45/84 (54%) in *COL4A5*. Von den 90 Fällen, die für die weitere Auswertung berücksichtigt wurden (siehe Methoden), waren ursprünglich 83/90 (92%) Fälle als gelöst befundet worden. Nach Reevaluation waren es nur noch 64/90 (71%,  $p < 0,001$ , Fisher-Exact-Test). 11/90 (12%) Fälle konnten nicht auf Variantenebene, 12/90 (13%) nicht auf Genotypebene und 3/90 (3%) weder auf Varianten-, noch auf Genotypebene nach Reevaluation als gelöst befundet werden (siehe Abb. 1 für eine genaue Auf-

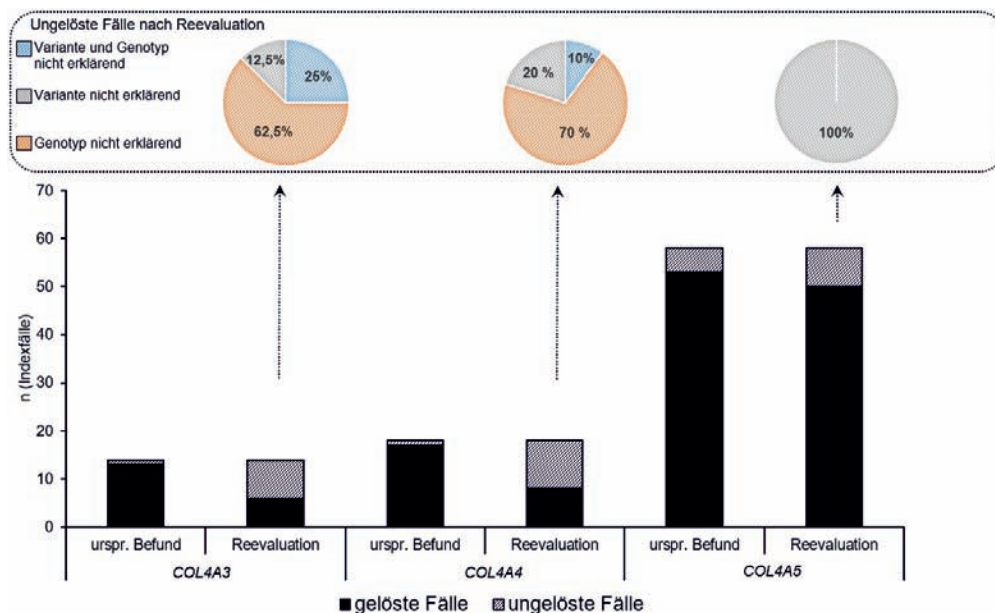


Abb. 1 zu Abstract P18. Übersicht der gelösten und ungelösten Fälle in den ursprünglichen Befunden sowie nach Reevaluation (aufgeteilt nach Genen COL4A3, COL4A4, COL4A5). Oberer Bildabschnitt: Genauere Aufteilung der ungelösten Fälle nach Reevaluation mit Begründung.

teilung nach Gen). **Diskussion:** Für behandelnde Ärzte ist eine nachvollziehbare Varianten-/Genotyp-Interpretation entscheidend, um erbliche Erkrankungen zu diagnostizieren, Therapien festzulegen, Prognosen abzuschätzen und Wiederholungsrisiken bei Nachkommen anzugeben. Mit dieser Studie konnte bei systematischer Varianten-/Genotyp-Reevaluation nach ACMG-Kriterien eine signifikante Reduktion der tatsächlichen Diagnoserate von AS/TBMN gezeigt werden. Befunde, die vor 2015 erhoben wurden (vor systematischer Varianteninterpretation nach ACMG-Kriterien) und/oder mit der Diagnose ADAS, sollten kritisch hinterfragt werden.

### P19 Präferenzielle X-Inaktivierung als mögliche Ursache für die klinische Variabilität bei weiblichen Patienten mit X-chromosomal vererbtem Alport-Syndrom

L. Knipping<sup>1</sup>, R. Günthner<sup>2,3</sup>, S. Jeruschke<sup>1</sup>, K. Buiting<sup>4</sup>, B. Lorenz-Depiereux<sup>5</sup>, C. Hemmer<sup>2</sup>, P.F. Hoyer<sup>1</sup>, S. Weber<sup>6</sup>, J. Hoefele<sup>2</sup>, A. Büscher<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Pädiatrische Nephrologie, Essen, <sup>2</sup>Technische Universität München, Institut für Humangenetik, München, <sup>3</sup>Technische Universität München, Abteilung für Nephro-

logie, München, <sup>4</sup>Universitätsklinikum Essen, Institut für Humangenetik, Essen, <sup>5</sup>Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, <sup>6</sup>Universitätskinderklinik Marburg, Marburg

**Einleitung:** Das Alport-Syndrom (AS) ist eine hereditäre Erkrankung, ausgelöst durch pathogene Varianten in Genen, die für Kollagen Typ IV kodieren. Klinisch ist das AS charakterisiert durch Mikrohämaturie, Proteinurie und eine progrediente Niereninsuffizienz. Auch extrarenale Manifestationen können auftreten. In 95% der Fälle besteht ein X-chromosomaler Erbgang (Variante in *COL4A5*), daher sind v. a. Männer vom Vollbild des AS betroffen. Frauen mit einer heterozygoten pathogenen Variante in *COL4A5* zeigen hingegen eine klinische Variabilität. Ziel der Studie war es zu prüfen, ob der unterschiedliche Schweregrad der Symptomatik bei weiblichen Patienten mit einer präferenziellen X-Inaktivierung des erkrankten Allels korreliert. **Material/Methode:** X-Inaktivierungsanalysen am Androgenrezeptor-Locus konnten bisher an DNA aus Blut- und Urinzellen von 26 erkrankten und 31 gesunden Kontrollindividuen erfolgen. Die Bestimmung des mutationstragenden Allels erfolgte durch die Untersuchung des X-Inaktivierungszustands bei jeweils einem Angehörigen 1. Grades. **Ergebnisse:** Klinische Daten: Insgesamt konnten 63 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. 60/63

Patientinnen wiesen eine Hämaturie auf: 90% davon eine Mikro- und 10% eine Makrohämaturie. Eine Proteinurie (> 200 mg/d) bestand bei 37/52 Patientinnen. 6/37 wiesen eine Einschränkung der Nierenfunktion auf. Davon sind 3 dialysepflichtig, 2/3 mit nachfolgender Nierentransplantation. Bei 3 Patientinnen lag eine Innenohrschwerhörigkeit im Sinne einer extrarenalen Manifestation vor. **X-Inaktivierungsanalyse:** Die Analyse der Alport-Patientinnen zeigte in 18/26 Fällen (69%) vergleichbare Werte ( $\leq 20\%$  Varianz) in Blut und Urin. Bei 3 Patientinnen zeigten sich signifikante Verschiebungen (Skewing): 2/3 zugunsten des varianten-tragenden Allels, 1/3 zugunsten des Wildtyp-Allels. Ein mildes Skewing lag bei 14 Fällen vor, jeweils eine Hälfte in Richtung des varianten-tragenden und eine Hälfte in Richtung des Wildtyp-Allels. Bei 9 Frauen bestand eine zufällige Verteilung der X-Inaktivierung. Die Analysen der weiblichen Kontrollindividuen zeigten vergleichbare Werte der X-Inaktivierung in Blut- und Urinzellen bei 24/31 Frauen (77%). Bei 3 von ihnen lag ein signifikantes Skewing, bei 8 ein mildes Skewing und bei 13 eine zufällige Verteilung der X-Inaktivierung vor. **Diskussion:** Die Ergebnisse der X-Inaktivierungsanalyse zeigten, dass die Häufigkeit eines Skewings bei Patientinnen und Kontrollen vergleichbar ist, d. h. die Verteilung unter den Patientinnen scheint ähnlich zu sein wie in der Normalbevölkerung.



rung. Eine signifikante Verschiebung zugunsten des varianten tragenden Allels konnte nur bei 3/21 Patientinnen nachgewiesen werden. Alle 3 Patientinnen wiesen klinische Symptome des Alport-Syndroms auf (Hämaturie, Proteinurie), es bestand jedoch keine Einschränkung der Nierenfunktion und es wurden keine extrarenalen Manifestationen angegeben.

## P20 Körperlängen-adjustiertes totales Nierenvolumen in der frühen Kindheit als Risikomarker für das Nierenüberleben bei der Autosomal rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD)

K. Burgmaier<sup>1</sup>, S. Kilian<sup>2</sup>, K. Arbeiter<sup>3</sup>, B. Atmis<sup>4</sup>, A. Büscher<sup>5</sup>, U. Derichs<sup>6</sup>, I. Dursun<sup>7</sup>, A. Duzova<sup>8</sup>, L.A. Eid<sup>9</sup>, M. Galiano<sup>10</sup>, M. Gessner<sup>11</sup>, I. Gökce<sup>12</sup>, K. Häffner<sup>13</sup>, N. Hooman<sup>14</sup>, A. Jankauskiene<sup>15</sup>, F. Körber<sup>16</sup>, G. Longo<sup>17</sup>, L. Massella<sup>18</sup>, D. Mekahli<sup>19</sup>, G. Milosevski-Lomic<sup>20</sup>, H. Nalcacioglu<sup>21</sup>, R. Rus<sup>22</sup>, R. Shroff<sup>23</sup>, S. Stabouli<sup>24</sup>, L.T. Weber<sup>1</sup>, S. Wygoda<sup>25</sup>, A. Yilmaz<sup>26</sup>, K. Zachwieja<sup>27</sup>, I. Zagodzoon<sup>28</sup>, J. Dötsch<sup>1</sup>, F. Schaefer<sup>29</sup>, M.C. Liebau<sup>1,30</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Biometrie, Heidelberg, <sup>3</sup>Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Abteilung Pädiatrische Nephrologie und Gastroenterologie, Wien, Österreich, <sup>4</sup>Department of Pediatric Nephrology, Cukurova University Faculty of Medicine, Adana, Türkei, <sup>5</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde II, Essen, <sup>6</sup>Universitätsmedizin Mainz, Pädiatrische Nephrologie und Urologie, Mainz, <sup>7</sup>Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Kayseri, Türkei, <sup>8</sup>Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology, Ankara, Türkei, <sup>9</sup>Department of Pediatrics,

Division of Pediatric Nephrology, Dubai Hospital, Duabi, Vereinigte Arabische Emirate, <sup>10</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Erlangen, <sup>11</sup>Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Tübingen, <sup>12</sup>Marmara University, Medical Faculty, Pediatric Nephrology, Istanbul, Türkei, <sup>13</sup>Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg, <sup>14</sup>Department of Pediatric Nephrology, Ali-Asghar Children Hospital, Ali-Asghar Clinical Research Development Center (AACRDC), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, <sup>15</sup>Vilnius University, Clinic of Children Diseases, Institute of Clinical Medicine, Vilnius, Litauen, <sup>16</sup>Uniklinik Köln, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Köln, <sup>17</sup>University of Padova, Pediatric Nephrology, Dialysis and Transplant Unit, Department of Woman and Child Health, Azienda Ospedaliera, Padova, Italien, <sup>18</sup>Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italien, <sup>19</sup>University Hospitals Leuven, Department of Pediatric Nephrology, Leuven, Belgien, <sup>20</sup>University Children's Hospital Belgrade, Belgrade, Serbien, <sup>21</sup>Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Pediatric Nephrology Department, Samsun, Türkei, <sup>22</sup>University Medical Centre Ljubljana, University Children's Hospital, Department of Nephrology, Ljubljana, Slowenien, <sup>23</sup>Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, UK, <sup>24</sup>Hippokraton Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, First Department of Pediatrics, Thessaloniki, Griechenland, <sup>25</sup>Klinikum St. Georg Leipzig, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, <sup>26</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Istanbul, Türkei, <sup>27</sup>Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, Department of Pediatric Nephrology and Hypertension, Krakow, Polen, <sup>28</sup>Medical University of Gdansk, Department of Nephrology and Hypertension of Children and Adolescents, Gdansk, Polen, <sup>29</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg,

<sup>30</sup>Uniklinik Köln, Zentrum für Molekulare Medizin, Köln

**Einleitung:** Die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) zeichnet sich durch eine ausgeprägte klinische Variabilität aus. Fibrozystische Veränderungen führen zu einer bilateralen, mitunter massiven Nierenvergrößerung. Klare Assoziationen zwischen der Nierengröße und dem Verlauf der Nierenfunktion konnten bisher nicht etabliert werden. Einfach zur Verfügung stehende, sonographische Risikomarker könnten eine Grundlage zur Bewertung therapeutischer Optionen sowie als Anhaltspunkte bei klinischen Entscheidungsfindungen bilden. **Material/Methoden:** Wir analysierten die Datensätze von 456 ARPKD-Patienten aus der Registerstudie ARegPKD im Hinblick auf die longitudinale Entwicklung der sonographischen Nierenlängen (Pol-zu-Pol-Länge, *pole-to-pole* (PTP)) und des geschätzten totalen Nierenvolumens (*estimated total kidney volume* (eTKV)). Ein weiteres Ziel war die Prüfung einer Assoziation zwischen Nierengröße und Nierenfunktion. **Ergebnisse:** Die sonographisch gemessene PTP Länge nimmt über die Zeit zu, die körperlängenadjustierte PTP (*height-adjusted PTP* (haPTP)) Länge nimmt über die Zeit ab. Während das eTKV während der Kindes- und Jugendzeit zunimmt, bleibt das körperlängenadjustierte eTKV (*height-adjusted eTKV* (haeTKV)) relativ stabil. Darüberhinaus korreliert haeTKV lose invers mit der geschätzten glomerulären Filtrationsrate. Nach Stratifizierung entsprechend der Quartilen des haeTKV innerhalb der ersten 18 Lebensmonate unterscheidet sich das jeweilige Nierenüberleben klar mit einem 10-Jahres-Nierenüberleben von 20% in der höchsten Quartile in der Kaplan-Meyer-Analyse gegenüber 94% in der niedrigsten Quartile. **Diskussion:** Das körperlängenadjustierte totale Nierenvolumen innerhalb der ersten 18 Lebensmonate könnte als einfach erhebbarer Risikomarker für die Entwicklung der Nierenfunktion bei Kindern mit ARPKD zur Verfügung stehen und sich für die Identifikation von Patienten mit einem ausgeprägten Risiko für schwere renale Verläufe für zukünftige klinische Studien qualifizieren.

### P21 Low prevalence of hypertension in children with renal cysts and diabetes syndrome is the hallmark of the disease

T. Seeman<sup>1</sup>, F. Weigel<sup>2</sup>,  
K. Blahova<sup>2,3</sup>, F. Fencel<sup>3</sup>,  
S. Pruhova<sup>3</sup>, K. Hermes<sup>1</sup>, R. Klaus<sup>1</sup>,  
B. Lange-Sperandio<sup>1</sup>, V. Grote<sup>1</sup>,  
U. John-Kroegel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kinderklinik des Dr. von Hauner Kinderspital, Kinderneurologie, München, <sup>2</sup>Friedrich-Schiller Universität, Kinderklinik, Jena, <sup>3</sup>Karls-Universität Prag, Kinderklinik, Prag, Tschechien

**Introduction:** Cystic kidney diseases such as autosomal recessive or dominant polycystic kidney disease (ARPKD and ADPKD) are associated with high prevalence of arterial hypertension. On the contrary, studies on hypertension in children with renal cysts and diabetes (RCAD) syndrome caused by abnormalities in the *HNF1B* gene are rare. Therefore, the aim of our study was to investigate the prevalence of hypertension in children with RCAD syndrome due to *HNF1B* gene abnormalities and to search for possible risk factors for development of hypertension. **Materials/Methods:** Data on all children with genetically proven RCAD syndrome from three pediatric nephrology tertiary centers were retrospectively reviewed (office blood pressure (BP), ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), creatinine clearance, renal ultrasound, echocardiography, albuminuria/proteinuria). Hypertension was defined using the current ESH 2016 criteria and/or by the use of antihypertensive drugs. **Results:** A total of 32 with RCAD syndrome were investigated. Three children received ACE-inhibitors for hypertension and/or proteinuria. Hypertension was diagnosed using office BP in 22% of the children (n = 7). In the 7 performed ABPM one child (14%) was diagnosed with hypertension. Creatinine clearance, proteinuria, albuminuria, body mass index, enlargement or hypodysplasia of the kidneys and prevalence of *HNF1B*-gene deletion or mutation were not significantly different between hypertensive and normotensive children. **Discussion:** Hypertension is rare in children with renal cysts and diabetes syndrome. The low pre-

valence of hypertension seems to be the hallmark of the disease.

### P22 Nierenbeckenkelchsystemerweiterung und eine flüssigkeitsgefüllte Blase im Unterbauch: ein klarer Befund, oder?

L. Fahle<sup>1</sup>, T. Einzmann<sup>2</sup>, F. Körber<sup>3</sup>,  
J. Dötsch<sup>1</sup>, L.T. Weber<sup>1</sup>,  
K.D. Nüsken<sup>1</sup>, M.C. Liebau<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, <sup>2</sup>Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Köln, <sup>3</sup>Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Kinderradiologie, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Köln, <sup>4</sup>Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Zentrum für Molekulare Medizin, Köln

**Einleitung:** Postrenale Abflussstörungen stellen bei einer Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems eine wichtige Differentialdiagnose dar. **Fallbericht:** Wir berichten über den Fall eines 13-jährigen Mädchens, das sich initial notfallmäßig von extern mit dem Verdacht auf ein postrenales Nierenversagen bei seit dem Vortag bestehenden Bauchschmerzen mit Appetitlosigkeit sowie einer anamnestisch nachlassenden Diurese vorstellte. Bis auf eine Appendektomie bei Appendizitis mit Peritonitis im Alter von 6 Jahren war die Anamnese unauffällig. Sonographisch wurde eine Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems der rechten Niere sowie eine sehr große, flüssigkeitsgefüllte Blase im Unterbauch beschrieben, sodass zunächst der Verdacht auf eine Blasenentleerungsstörung oder eine subvesikale Abflussstörung bestand und die Kontaktaufnahme zur Kinderneurologie erfolgte. Bei der Einmalkatheterisierung entleerten sich allerdings nur 150 ml eines unauffälligen Urins. Das Abdomen blieb auch nach Katheterisierung gespannt und ausladend. Die Katheterspitze ließ sich zunächst sonographisch nicht darstellen. Nach Anspülen des Katheters unter sonographischer Kontrolle, konnte allerdings die kleine Harnblase unterhalb der großen, flüssigkeitsgefüllten Raumforderung

identifiziert werden. Ein MRT zeigte einen großen Tumor ovarialen Ursprungs. In einer Laparotomie konnte eine bis zum Rippenbogen reichende, abdominale, zystische Raumforderung entfernt werden, die sich histopathologisch als unilokuläres seröses Zystadenom des rechten Ovars darstellte. Der postoperative Verlauf wurde durch einen Bridenileus mit Dünndarmischämie verkompliziert. Im poststationären Verlauf erforderte eine Essstörungssymptomatik eine Anbindung an die Kinder- und Jugendpsychiatrie. **Diskussion:** Eine, wenngleich in der Pädiatrie seltene, Differentialdiagnose für flüssigkeitsgefüllte Raumforderungen im Unterbauch stellt das seröse Zystadenom dar. Das Zystadenom kann durch sein starkes Wachstum zu Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Obstipation sowie Funktionseinschränkung anderer Organe führen. Im vorgestellten Fall stellte die Differenzierung zwischen Zystadenom und Harnblase vorübergehend eine Herausforderung dar.

### P23 Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with (hereditary) podocytopathies, Alport syndrome and FSGS: A case series

O. Gross, J. Böckhaus

Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen

Hereditary diseases of the glomerular filtration barrier are characterized by a more vulnerable glomerular basement membrane (GBM) and dysfunctional podocytes. Despite ACE-inhibitors (ACEi), most hereditary diseases of the glomerular filtration barrier still progress with a 100% lifetime-risk for ESRF – raising the urgent need for add-on therapies. Recent randomized clinical trials (RCTs) demonstrated the nephroprotective effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) in CKD. SGLT2-mediated afferent arteriole vasoconstriction, additive to efferent arteriole vasodilatation by ACEis, is hypothesized to correct the hemodynamic overload of the glomerular filtration barrier. To test this hypothesis, we report data on the use of SGLT2i in a case series of patients

| Age | Sex | Diagnosis | Co-morbidity           | Baseline  |            |      |              | Follow up |            |      |              |
|-----|-----|-----------|------------------------|-----------|------------|------|--------------|-----------|------------|------|--------------|
|     |     |           |                        | CKD stage | Crea mg/dl | eGFR | Protein-uria | CKD stage | Crea mg/dl | eGFR | Protein-uria |
| 25  | m   | FSGS      | IBD, aHT               | G2A3      | 1.33       | 74   | 4900         | G1A3      | 1.02       | 104  | 805          |
| 23  | m   | FSGS      | sHP                    | G3aA3     | 1.66       | 57   | 530          | G3bA2     | 2.24       | 40   | 192          |
| 35  | f   | XLAS      | -                      | G1A3      | 0.61       | 119  | 706          | G1A3      | 0.69       | 114  | 946          |
| 63  | m   | XLAS/FSGS | aHT, hearing loss      | G3bA3     | 1.74       | 41   | 2719         | G3bA3     | 1.87       | 39   | 2233         |
| 65  | m   | XLAS      | aHT, sHP, hearing loss | G3aA3     | 1.49       | 49   | 713          | G3bA2     | 1.64       | 43   | 273          |
| 30  | m   | XLAS/FSGS | aHT                    | G3aA3     | 1.92       | 46   | 1391         | G3bA3     | 2.04       | 43   | 2314         |

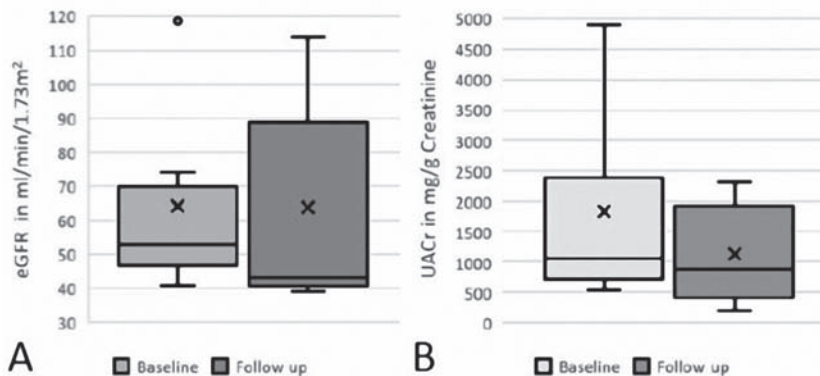


Abb. 1 zu Abstract P23.

with AS and FSGS in respect of the early effect on the kidney function and safety of initiation of therapy. To our knowledge, this is the first case series on the effect of SGLT2i in patients with hereditary causes of CKD. In 2020, this prospective case series was started in six patients with AS or FSGS, diagnosis was confirmed by kidney biopsy, genetic testing, or both. Patients consented to off-label treatment with Empagliflozin or Dapagliflozin (Figure 1); follow-up was 3 – 11 months. Mean age (standard deviation) was of 40 ( $\pm$  17) years, the mean duration of treatment was 4.5 ( $\pm$  2.9) months. Mean serum creatinine before and after SGLT-2i initiation was 1.46 ( $\pm$  0.42) and 1.58 ( $\pm$  0.55) mg/dl with a median estimated glomerular filtration rate (eGFR; using the CKD-EPI formula) of 64 ( $\pm$  27) before and 64 ( $\pm$  32) ml/min/1.73m<sup>2</sup> after initiation of SGLT2i (Figure 1A). Mean urinary albumin-creatinine ratio in mg/g creatinine before SGLT-2i initiation was 1,827 ( $\pm$  1,560) and decreased by almost 40% to 1,127 ( $\pm$  854) after SGLT2i initiation (Figure 1B). As described in the literature, eGFR “dipped” after initiation of SGLT2i in most patients. Overall, treatment was well tolerated; however, eGFR initially decreased by more than 30% in patient 2 with a NPHS2 plus INF2-

variant as underlying cause of FSGS. The initial eGFR drop raises some safety concerns in young patients with probably hyperfiltrating glomeruli, which underline the need for a RCT with SGLT2i specific for this more vulnerable population. Very promising, in patient 1, with the longest follow-up period of 11 months, eGFR already returned to baseline. In conclusion, therapy with SGLT2i on top of ACEis was well tolerated and effective in terms of the initial drop of eGFR and lowering albuminuria. As a proof of concept, SGLT2-mediated correction of the hemodynamic overload of the glomerular filtration barrier looks like a very promising therapeutic approach in hereditary diseases such as AS and FSGS. Specific RCT are needed to confirm our findings in this genetically well-defined population with a tremendous unmet medical need for more effective, early on and safe nephroprotective therapies.

## P24 Effects of long-term Cyclosporine A treatment in children with nephrotic syndrome

M. Gutting<sup>1</sup>, C. Lerch<sup>2</sup>,  
N. Kanzelmeyer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, pädiatrische Nephrologie, Hannover, <sup>2</sup>Pediatric Practice, Garbsen, <sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, pädiatrische Nephrologie, Hannover

**Background:** Idiopathic nephrotic syndrome affects 1 – 3 per 100,000 children per year. Steroids are used as first-line therapy and remission is achieved in up to 85% of patients. Approximately 80% of the children experience at least one relapse and 30 – 40% even experience frequent relapses after stopping steroid therapy. For patients with frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS), steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) and steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS), cyclosporine A (CsA) treatment is recommended aiming for complete remission as well as reducing steroid-related toxicities. CsA therapy is effective but the beneficial effects of CsA are often accompanied by acute and chronic CsA nephrotoxicity, hypertension, hypertrichosis and gingival overgrowth. **Objective:** Aim of this study is to analyze the data of children suffering from nephrotic syndrome treated with CsA in order to identify the impact of long-term CsA treatment on renal function, blood pressure as well as other adverse effects. **Material and methods:** We performed a retrospective study in children (< 18 years) with nephrotic syndrome treated with CsA (n = 75) to control FRNS (n = 31), SRNS (n = 25) and SDNS (n = 19) in our clinic 2007 and 2020. Possible patients were identified by searching our database of children with nephrotic syndrome who fulfilled the above criteria. For statistical analysis we used a Bayesian mixed model approach. **Results:** A total of 75 patients (34% female) were enrolled in the study. At the beginning of treatment with CsA the median age was 6 years [first quartile 3.4; third quartile 10.29], serum creatinine was 35  $\mu$ mol/l [27; 44] and estimated glomerular filtration rate (eGFR, bedside formula by Schwartz) was 130 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

[113; 146]. Duration of treatment with CsA was 4.5 years [2.7; 8.0]. Examples of course of eGFR are presented in the figure and is quite variable between individual patients. Preliminary data analysis showed that either treatment duration or cumulated CsA dose or cumulated trough levels are able to predict course of eGFR. The relationship between eGFR, type of NS, dose and trough levels of CsA, blood pressure, proteinuria, age and sex will be analyzed. **Conclusion:** Long-term kidney function in patients with nephrotic syndrome treated with CsA treatment is highly variable. Influencing factors have to be analyzed further on.

## P25 Urolithiasis als Erstsymptom bei Hyperparathyreoidismus-Jaw tumor Syndrom

H. Hubmann, B. Acham-Roschitz, C. Mache

Medizinische Universität Graz, Pädiatrische Nephrologie, Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie, Graz, Österreich

**Einleitung:** Bei Urolithiasis im Kindes- und Jugendalter ist in bis zu 50% der Fälle eine Hyperkalziurie nachweisbar [1]. Selten ist die Ursache dafür ein primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT), der zu ca. 25% familiär bzw. genetisch bedingt ist.

Das Hyperparathyreoidismus-Jaw tumor Syndrom (OMIM: # 145001) wird durch heterozygote Mutationen im *CDC73*-Gen verursacht und ist zusätzlich mit dem Auftreten von ossifizierenden Kiefer-, Nieren- und Uterustumoren assoziiert. **Patient und Methoden:** Wir präsentieren den Fall einer 17-jährigen Patientin, die initial mit einer Urolithiasis auftrat. In den bildgebenden Verfahren war ein hochsitzender Ureterstein rechts mit konsekutiver Harnstauung darstellbar, der mittels retrograder Ureterorenoskopie geborgen wurde. Die Harnsteinanalyse ergab einen Kalzium-Oxalat-Stein (100% Whewellit). Die metabolische Abklärung zeigte im Serum eine Hyperkalzämie mit freiem Kalzium 1,60 mmol/L (normal 1,12 – 1,30), Gesamt-Kalzium maximal 3,03 mmol/L (normal 2,20 – 2,55), Serum-Phosphat im unteren Normbereich und eine erniedrigte errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR<sub>Schwartz</sub>) 66,96 ml/min/1,73m<sup>2</sup> KO (normal > 90). 25 (OH) Vitamin D<sub>3</sub> war erniedrigt (14,4 ng/mL; normal 30 – 60) und intaktes Parathormon erhöht (208,8 pg/mL; normal 15 – 65). Im Urin lag die Kalzium-Kreatinin-Clearance-Ratio bei 0,0286 (> 0,02 typisch für pHPT). Sonographisch wurde eine vorwiegend zystische Expansion (3,4 × 1,2 cm) im Bereich der rechten kaudalen Nebenschilddrüse festgestellt. Das anschließend durchgeführte F18-Cholin PET/CT (2,2 MBq/kg) zeigte in diesem Bereich einen

fokal gesteigerten Tracer-Uptake. Die molekulargenetische Untersuchung erbrachte den Nachweis einer heterozygoten Deletion des gesamten *CDC73*-Gens. Bereits präoperativ wurde eine Vitamin D-Substitution begonnen. Aufgrund des erhöhten Malignitätsrisikos (20%) erfolgte rechtsseitig eine Hemithyreoidektomie mit Entfernung beider Nebenschilddrüsen sowie eine modifizierte Neck-Dissection. Histologisch und immunhistochemisch konnte ein atypisches Nebenschilddrüsenadenom ohne Malignitätszeichen nachgewiesen werden. Postoperativ normalisierte sich die Nebenschilddrüsenfunktion. Ein Screening auf ossifizierende Fibrome, Nieren- und Uterustumoren blieb nach 5 Monaten negativ. **Schlussfolgerung:** In unserem Fall führte die Urolithiasis zur Diagnose eines Tumor-Prädispositionssyndroms. Bei Urolithiasis soll ein pHPT immer ausgeschlossen werden. Eine präoperative genetische Abklärung ist bei juvenilem pHPT [2] essentiell und beeinflusst das anschließende chirurgische Vorgehen.

## Literatur

- [1] Rodriguez Cuellar CI et al. *Pediatr Nephrol.* 2020.
- [2] Thakker RV et al. *J Intern Med.* 2016.

## P26 Zu viel Druck – Hypertonie bei einem 10-jährigen Mädchen

A. Meeser<sup>1</sup>, B. Beck<sup>2</sup>, M. Dübbers<sup>3</sup>, B. Decarolis<sup>1</sup>, J. Dötsch<sup>1</sup>, S. Habbig<sup>1</sup>, C. Kobe<sup>4</sup>, F. Körber<sup>5</sup>, P. Landgraf<sup>1</sup>, K. Nüsken<sup>1</sup>, L.T. Weber<sup>1</sup>, M.C. Liebau<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, <sup>2</sup>Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Institut für Human-genetik und Zentrum für Molekulare Medizin Köln, Köln, <sup>3</sup>Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Kinderchirurgie, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie, Köln, <sup>4</sup>Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Köln, <sup>5</sup>Universität zu Köln, Medizi-

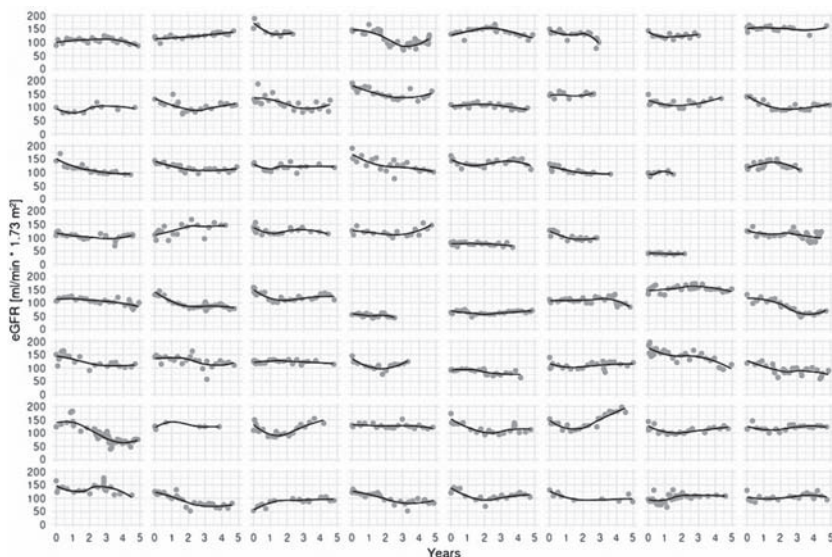


Abb. 1 zu Abstract P24.

nische Fakultät und Uniklinik Köln, Kinderradiologie, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Köln, <sup>6</sup>Universität zu Köln, Medizinische Fakultät Köln, Universität zu Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin und Zentrum für Molekulare Medizin Köln, Köln

**Einleitung:** Viele pädiatrische Patienten mit arterieller Hypertonie weisen sekundäre Formen der Blutdruckerhöhung mit einer identifizierbaren Ursache auf und können so zielgerichtet therapiert werden. Das Spektrum der Ursachen sekundärer Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen beinhaltet dabei u. a. renale Erkrankungen, vaskuläre Veränderungen, endokrine sowie maligne Grunderkrankungen. **Fallbericht:** Ein 10-jähriges Mädchen stellte sich mit einer ausgeprägten arteriellen Hypertonie (139/113 mmHg) vor. Die klinische Untersuchung erbrachte keine wegweisenden pathologischen Befunde. Es bestanden keine wesentlichen Vorerkrankungen, die bisherigen auxologischen Messungen und die Familienanamnese waren unauffällig. Erste Urin- und Laboruntersuchungen ergaben normale Befunde, incl. altersentsprechender Nierenfunktionsparameter. In der Sonographie zeigten sich normalgroße Nieren ohne Parenchymauffälligkeiten, die Dopplersonographie zeigte jedoch eine Flussbeschleunigung über der linken Nierenarterie. In der ergänzend durchgeführten MR-Angiographie des Abdomens fand sich eine solide Raumforderung mit zystischen Anteilen, welche die linke Nierenarterie komprimierte. Tumormarker im Serum (AFP,  $\beta$ -HCG und NSE) waren unauffällig, im Urin zeigten sich Hinweise auf eine erhöhte Noradrenalinproduktion. Somit ergab sich der Verdacht eines Phäochromozytoms, bestätigt durch die folgende MIBG-Szintigraphie. Es bestand kein Hinweis auf Metastasen in der szintigraphischen Untersuchung. Entsprechend der aktuellen Empfehlungen erfolgte präoperativ eine schrittweise antihypertensive Therapie. Der Tumor konnte erfolgreich ohne nennenswerte intraoperative Blutdruckschwankungen entfernt werden mit im Folgenden normwertigen Blutdruckwerten und histologischer Bestätigung der Diagnose. Zur Abklärung eines familiären

Tumorprädispositionssyndroms erfolgte eine genetische Testung. Hierbei zeigte sich eine Variante im *VHL(von-Hippel-Lindau)* Gen c.311G>T (p.G104V). Die Patientin ist aktuell in kompletter Remission und erhält entsprechend den Empfehlungen für Tumorprädispositionssyndrome ein engmaschiges follow-up. **Diskussion:** Unsere Patientin stellte sich mit der seltenen Kombination der sekundären Hypertonie durch zwei Mechanismen vor, einer Nierenarterienstenose aufgrund äußerer Kompression sowie einem Phäochromozytom. Beim Phäochromozytom handelt es sich um einen überwiegend benignen neuroendokrinen Tumor, charakterisiert durch Produktion von Dopamin, Norepinephrin und/oder Epinephrin. Bei einem Phäochromozytom als Ursache der sekundären Hypertonie sollte v. a. bei jungen Patienten an ein zugrunde liegendes genetisches Tumorprädispositionssyndrom, wie ein von-Hippel-Lindau-Syndrom, oder die Neurofibromatose 1 gedacht und eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden.

### **P27 Lowe Syndrome – nicht nur eine Nierenerkrankung – Behandlung mit Neridronat**

O. Beringer<sup>1</sup>, N. Herzog<sup>2</sup>, F. Junghanns<sup>1</sup>, F. Kielgast<sup>1</sup>, M. Schaal<sup>1</sup>, K.M. Debatin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität, Institut für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, <sup>2</sup>Schön Klinik, Kinderorthopädie, München

**Fall:** 16-jähriger Patient mit Lowe Syndrom. Nach Geburt Diagnose über beidseitige Katarakte, Kryptorchismus, ausgeprägte muskuläre Hypotonie und tubuläre Proteinurie. Genetisch bestätigte Missense Mutation im ORCL Gene Exon 13 c.1351G->A Diese Mutation befindet sich in der 5 Phosphatase Domäne, die für die Dephosphorylierung von Phosphatidylinositol (PI) -4.5-bisphosphat zu PI-4 Phosphat verantwortlich ist. Engmaschige Einstellung der Azidose, Phosphatsubstitution und frühzeitiger Start mit Wachstumshormonen neben Schilddrüsenhormon-, Vitamin D-, und Carnitinsubstitution führten zu einer deutlichen klinischen Besserung. Die muskuläre Hypotonie verbesserte sich zuneh-

mend; aktuell nicht mehr vorhanden. Er zeigte eine ausgeprägte Rachitis, trotz stabiler Laborwerte. In den Knochenalter-/Knochendichtemessungen deutlich reduzierter Gesamtmineralgehalt und geringe Knochendichte, sowohl auf das tatsächliche als auch auf das Knochenalter bezogen. Die zunehmende Belastung der osteopenen Knochen, trotz sehr hoher oraler Phosphatgaben, führte zu Genu valgus und Verlust der Mobilität. Mit 11 Jahren Hemiepiphysiodese des distalen Femur und der proximalen Tibia medialisseitig beidseits. Intra- und postoperativ metabolische Entgleisung aufgrund zu geringer Phosphatzufuhr. Anschließend wieder Wanderungen möglich. Mit 13 Jahren erneute Zunahme der Genu valgus und erneute Hemiepiphysiodese der proximalen medialen Tibia beidseits. Therapie: Entschluss zum Einsatz von Neridronat zur Verbesserung der Knochendichte. Nach 6 Gaben (monatlich 2 mg/kg KG) Steigerung des Gesamtknochenmineralgehaltes LWS von 13,09 auf 18,9 g; Femurhals von 5,73 auf 9,3 g und Knochendichte LWK von 0,430 auf 0,503 cm/m<sup>2</sup>; Femurhals von 0,481 auf 0,522 cm/m<sup>2</sup>. Gute Verträglichkeit und Stabilisierung der orthopädischen Probleme. **Fazit:** Das Lowe Syndrom ist eine Multisystemerkrankung, die nur gut therapiert werden kann, wenn verschiedene Fachdisziplinen zusammenarbeiten. Eine ausreichende Phosphatsubstitution insbesondere bei Operationen oder akuten Erkrankungen muss unbedingt gewährleistet werden um lebensgefährliche Situationen zu vermeiden. Bekannt ist ein verzögertes Knochenalter, eine längere Wachstumsphase und trotzdem ein deutlicher Kleinwuchs. Fast alle Patienten entwickeln eine Osteomalazie. Arthritis und Arthropathien werden bei Patienten > 20 J. beschrieben. Hou beschrieb 1 Patienten mit Pamidronattherapie mit gutem Erfolg [1, 2, 3]. Unser Patient zeigte bereits sehr früh orthopädische Probleme. Neridronat führte rasch zu einer Besserung der Knochendichte. Durch die Fortführung der Neridronatgaben, zusätzlich zur Standardtherapie, erhoffen wir eine Stabilisierung der orthopädischen Probleme. Eine Zusammenführung von weiteren Patienten mit Lowe Syndrome zur Validierung einer frühzeitigen Therapie mit Ne-

ridronat und damit eine langfristige Verbesserung der Lebensqualität von Lowe Syndrom-Patienten wäre aus unserer Sicht sinnvoll.

## Literatur

- [1] Lawrence. 1991.
- [2] Bökenkamp. 2016.
- [3] Hou. 2009.

### **P28 Klinischer Verlauf dreier konsanguiner Brüder mit homozygoter Deletion von *CLCNKB* (Bartter Typ 3) mit unklarer Hyperurikämie, die nicht mit dem Grad der chronischen Niereninsuffizienz korreliert**

S. Kohl<sup>1</sup>, F. Erger<sup>2</sup>, F. Lechner<sup>1</sup>, B. Reusch<sup>2</sup>, J. Altmüller<sup>3</sup>, L.T. Weber<sup>1</sup>, B. Beck<sup>2</sup>, S. Habbig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Kinderklinik, Köln, <sup>2</sup>Uniklinik Köln, Humangenetik, Köln, <sup>3</sup>Uniklinik Köln, Cologne Center for Genomics, Köln

**Hintergrund:** Die genetischen Salzverlust-Tubulopathien, Bartter-, Gitelman- und EAST-Syndrom sind seltene Erkrankungen, die durch rezessive Mutationen in den Genen *SLC12A1*, *KCNJ1*, *CLCNKB*, *BSND*, *MAGED2*, *SLC12A3* und *KCNJ10* verursacht werden. Klinisch imponiert häufig eine hypokaliämische, hypochlorämische metabolische Alkalose, ggf. mit weiteren Symptomen (Taubheit, Oligohydramnion, Nephrokalzinose, Hypomagnesämie). Bis zu 25% der „klassischen“ Bartter-Patienten entwickeln aus bisher nicht geklärten Gründen eine chronische Niereninsuffizienz [1, 2]. Die Ursache hierfür ist nicht bekannt. Diskutiert wird eine Überaktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit chronischer Hyperfiltration. Einige der Bartter-Patienten entwickeln eine Hyperurikämie, die auch zu manifester Gicht führen kann [3, 4]. Auch hierfür ist die Ursache unklar. Neben purinreicher Kost und chronischer Alkalose, werden eine chronische Hypovolämie oder eine maximale Rückresorption von NaCl am proximalen Tubulus, die sekundär zur Harnsäureretention führt, als mögliche Ursachen angeführt. **Fallbericht:** Wir berichten über drei konsanguine Brüder aus dem mittleren Osten mit kongenitalem Bart-

ter Syndrom mit einer Deletion des gesamten *CLCNKB* Gens. Aufgrund der verschiedenen Lebensalter der Brüder (15, 17 und 26 Jahre) können wir den klinischen Verlauf darstellen: Alle drei Brüder entwickeln mit zunehmendem Lebensalter eine progrediente Niereninsuffizienz (eGFR 100 ml/min, 50 ml/min und 20 ml/min). Die hypokaliämische Alkalose ist beim jüngsten am stärksten ausgeprägt und nimmt mit zunehmender Niereninsuffizienz ab. Bei allen dreien liegen, unabhängig vom Lebensalter, vergleichbare Harnsäurespiegel vor (9,5 – 11,1 mg/dl), die beim ältesten Bruder zu ausgeprägten Gichttophi und Gelenkdestruktionen führte. Die aktuelle Basismedikation ist bei allen eine bedarfsgerechte Substitution der Elektrolyte und eine urikostatische Therapie mit Allopurinol. Beurteilung: Die Entwicklung einer Niereninsuffizienz und einer Hyperurikämie sind relevante Komplikationen des Bartter Syndroms Typ *CLCNKB*. Die Konkordanz der drei konsanguinen Brüder bezüglich der Parameter Niereninsuffizienz und Hyperurikämie spricht für eine molekularpathogenetische Ursache, die bisher nicht bekannt ist und weiterer Studien bedarf.

## Literatur

- [1] *Seys E et al.* Clinical and Genetic Spectrum of Bartter Syndrome Type 3. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2017.
- [2] *Brochard K et al.* Phenotype-genotype correlation in antenatal and neonatal variants of Bartter syndrome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc*. 2009.
- [3] *Derakhshan N.* Gouty arthritis in a 15-year-old girl with Bartter's syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. 2010.
- [4] *Meyer WJ.* Gout as a complication of Bartter's syndrome. A possible role for alkalosis in the decreased clearance of uric acid. *Ann Intern Med*. 1975.

### **P29 Vermittlung sonographischer Grundkenntnisse mittels Peer-Teaching – Eine prospektive, randomisierte Lehrstudie im Blockpraktikum Kinderheilkunde**

R. Büscher, P. Geiling, F. Schmitt, A. Büscher

Universitätskinderklinik Essen, Klinik für Kinderheilkunde II, Essen

**Einleitung:** Die Sonografie hat besonders in der pädiatrischen Diagnostik einen hohen Stellenwert, zeigt jedoch eine untersucherabhängige Variabilität. An der Universitätsklinik Essen sind in mehreren Abschnitten der studentischen Ausbildung praktische Kurse integriert, um die Studierenden früh mit den praktischen und theoretischen Inhalten vertraut zu machen. Im Rahmen dieser Studie wurde ein neu konzipierter Sonografie-Kurs im Rahmen des Blockpraktikum Kinderheilkunde implementiert und evaluiert. Ziel der Studie war die Untersuchung der Frage, ob Grundkenntnisse der Sonografie den Studierenden anhand des hier etablierten Peer-Teaching-Konzeptes vermittelt werden können. **Methoden:** Die Lehrstudie wurde als prospektive, randomisierte Untersuchung im Prä-/Post Test Design konzipiert. 257 Studierende des vierten klinischen Fachsemesters absolvierten einen zweistündigen Kurs zum Thema pädiatrische Sonographie durch einen sonografieerfahrenen studentischen Tutor. Neben dem für alle Teilnehmer gleichen theoretischen Unterricht erhielt die Hälfte der Studierenden zusätzlich ein Skript zu Vor- und Nachbereitung des Kurses. Der Wissenszuwachs wurde anhand eines schriftlichen MC-Tests und Freitextfragen überprüft. Um die praktischen Vorkenntnisse abzufragen, erhielten die Studierenden zusätzlich die Aufgabe, direkt zu Beginn des Kurses die rechte Niere ihres Partners, ohne weitere Anleitung, darzustellen und zu vermessen. Nach dem theoretischen Unterricht erfolgten praktische Übungen in Kleingruppen an einheitlichen Ultraschallgeräten. Zum Semesterende nahmen alle Studierenden zusätzlich an einer OSCE-Prüfung mit standardisierten Simulationspatienten im Rahmen der Semesterabschlussprüfungen teil. In der OSCE-Prüfung sollte bei

einem jugendlichen Patienten mit V. a. Nierensteine die rechte Niere sonografisch in allen Schnittebenen dargestellt werden. **Ergebnisse:** Bei allen Studierenden war ein großer Wissenszuwachs zu verzeichnen und es gab eine hohe Zufriedenheit mit den Kursinhalten. In der OSCE-Prüfung zum Abschluss des Semesters waren über 95% der Studierenden in der Lage, die Topografie der Nieren sonografisch gut darzustellen, wenn auch mit großer Varianz. Die Bereitstellung eines theoretischen Skriptes bei der Hälfte der Studierenden führte hingegen zu keiner signifikanten Verbesserung der Ergebnisse. **Diskussion:** Es konnte in dieser pädiatrischen Studie gezeigt werden, dass das Konzept des studentischen Peer-Teachings auch bei der Vermittlung komplexer, technischer Lehrinhalte und nephrologischen Fragestellungen möglich ist und weiter in die Pflichtlehre implementiert werden sollte. Erstaunlicherweise brachte neben den praktischen Übungen die theoretische Begleitung durch ein Kursskript keine Vorteile.

**P30 Real-world Daten zu Umstellung von Eculizumab auf Ravulizumab bei pädiatrischen Patienten mit aHUS**

R. Ehren<sup>1</sup>, L.T. Weber<sup>2</sup>, S. Habbig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, <sup>2</sup>Uniklinik Köln, Pädiatrische Nephrologie, Köln

Ravulizumab, ein langwirksamer C5-Inhibitor, hat sich in klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten mit vorangegangener Eculizumab-Behandlung [1] und bei therapienaiven pädiatrischen und erwachsenen Patienten [2, 3] mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) als wirksam und sicher erwiesen. Wir präsentieren hier „real-world“ Daten von sechs pädiatrischen Patienten mit genetisch nachgewiesenem aHUS, die nach einer medianen Behandlungsdauer von 69 Monaten mit Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt wurden. Bei vier Patienten wurde eine Komplementfaktor-H (CFH)-Mutation, bei einem Patienten eine Komplementfaktor-3 (C3)-Mutation und bei einem Patienten

ein DEAP-HUS diagnostiziert. Die hämatologischen und renalen Parameter blieben stabil, wie beispielhaft für die Nierenfunktion und die Laktatdehydrogenase (LDH) gezeigt wurde (Abb. 1). Die umfassende Komplementüberwachung zeigte eine stabile AP50-Suppression und normalisierte Werte für sC5b-9 3 Monate nach dem Therapiewechsel im Vergleich zu vorher (Abb. 1). Keiner der Patienten berichtete über Nebenwirkungen der Ravulizumab-Behandlung im aktuellen Untersuchungsintervall. Zu betonen ist, dass alle Patienten über einen subjektiven Gewinn an Lebensqualität aufgrund des verlängerten Dosierungsintervalls berichteten. Unsere Daten unterstützen die Aussage von Tanaka und Mitarbeiter [1] und ergänzen die bestehende Evidenz, dass Ravulizumab bei pädiatrischen Patienten wirksam und sicher ist, um sechs definitiv diagnostizierte Patienten mit aHUS.

**Literatur**

[1] Tanaka K, Adams B, Aris AM, Fujita N, Ogawa M, Ortiz S, Vallee M, Greenbaum LA. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated

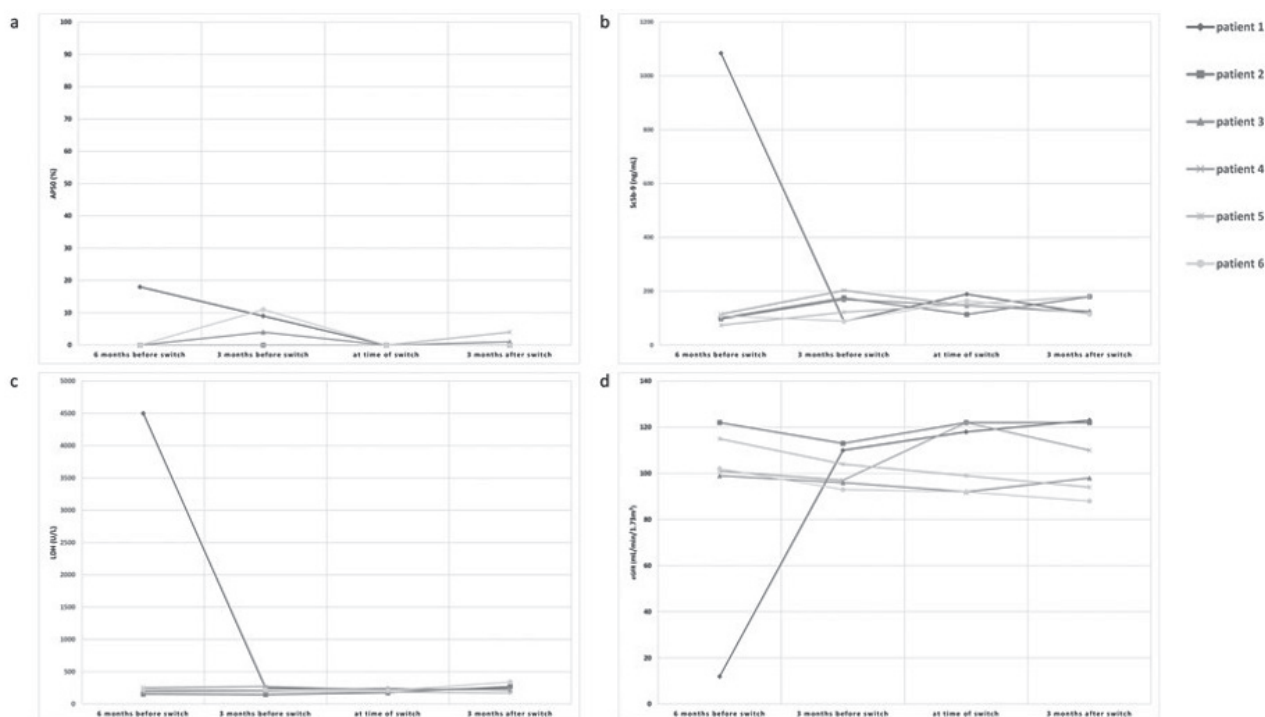


Abb. 1 zu Abstract P30. Daten von sechs Patienten zu a) AP50-Aktivität, b) sC5b-9-Spiegeln, c) LDH-Spiegeln und d) eGFR nach FAS-Formel vor und nach dem Wechsel von Eculizumab zu Ravulizumab. Hinweis: Patient 1 entwickelte erst kurz vor dem Zeitpunkt „6 Monate vor der Umstellung“ ein aHUS.

ted with eculizumab. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2021; 36: 889-898.

- [2] *Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, Kapur G, Mauch T, Ortiz S, Vallee M, Denker AE, Kang HG, Greenbaum LA; 312 Study Group.* The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int.* 8. Dezember 2020.
- [3] *Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, Miyakawa Y, Ortiz S, Swenson E, Vallee M, Yoon S-S, Kavanagh D, Haller H; 311 Study Group.* The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int.* 2020; 97: 1287-1296.

### P31 Beendigung der C5-Antikörper Therapie bei Patienten mit Komplement vermitteltem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) – Eine Single-Center Erfahrung

J. Schäuble<sup>1</sup>, F. Lechner<sup>2</sup>, R. Ehren<sup>1</sup>, J. Schröder-Braunstein<sup>3</sup>, V. Riehmer<sup>4</sup>, B. Beck<sup>4</sup>, L. Weber<sup>1</sup>, S. Habbig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Pädiatrische Nephrologie, Köln, <sup>2</sup>Klinikum Memmingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Memmingen, <sup>3</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Immunologie, Heidelberg, <sup>4</sup>Uniklinik Köln, Abteilung für Humangenetik, Köln

**Hintergrund:** Die Therapie des Komplement vermittelten hämolytisch-urämischen Syndroms (aHUS) hat sich mit der Einführung der C5-Antikörper Eculizumab bzw. Ravulizumab entscheidend verbessert. In der aktuellen Literatur liegen jedoch keine einheitlichen Empfehlungen zur Dauer der Therapie bei aHUS vor. Wir hatten zuletzt über die erfolgreiche Beendigung einer Eculizumab-Therapie bei 2 Mädchen mit aHUS berichtet und möchten diese Fallserie nun um 3 weitere Patienten ergänzen [1, 2]. **Fallberichte:** Patientin 1 präsentierte sich im 1. Lebensjahr mit einer ausgeprägten Hämolyse und einem nicht dialysepflichtigen akuten Nierenversagen aufgrund einer *de novo*-Mutation im *Complement Factor H*-Gen (*CFH*). Die Patientin

zeigte unter der Therapie mit Eculizumab eine komplette Remission. Nach 15 Monaten entschieden wir uns für das Aussetzen der Therapie unter engmaschiger Kontrolle. Zwei Monate später präsentierte sich das Mädchen mit leichten Lidödem, einer Proteinurie (1,5 g/g Krea), milder Hämolyse sowie einer Verdopplung des Serum-Kreatinins auf 0,6 mg/dl. Nach unverzüglicher Wieder-Aufnahme der Therapie mit Eculizumab zeigte sich eine prompte Normalisierung der Laborparameter sowie des klinischen Zustands. Die Patientin ist heute, 5 Jahre nach Erstmanifestation, weiterhin in Vollremission unter dauerhafter C5-Antikörper Therapie. Patient 2 präsentierte sich im 6. Lebensjahr mit einem DEAP-HUS ohne extrarenale Manifestationen. Unter Therapie mit Eculizumab zeigte sich ein gutes Ansprechen. Im Verlauf behandelten wir den Patienten mit einer Methylprednisolon-Stoßtherapie und begannen eine immunsupprimierende Therapie mit Mycophenolatmofetil (MMF). Wir beendeten die Eculizumab-Therapie nach 17 Monaten bei normalisierten CFH-Autoantikörpern unter Fortführung der MMF-Therapie bis heute. Bis heute zeigt sich über 23 Monate kein Rezidiv. Bei Patientin 3 wurde im Alter von 5 Jahren ein DEAP-HUS ohne extrarenale Manifestationen diagnostiziert. Auf die Therapie mit Methylprednisolon-Stoßtherapie, MMF und Eculizumab zeigte sich ein gutes Ansprechen. Wir beendeten die Therapie mit dem C5-Antikörper nach 12 Monaten unter Fortführung der MMF-Therapie. **Diskussion:** Wir haben in unserem Zentrum bislang bei fünf Patienten mit aHUS (n = 3 mit DEAP-HUS, n = 2 mit *CFH*-Mutation) die Komplementblockade beendet. Dies erscheint bei DEAP-HUS unter engmaschigem Monitoring und Fortführung der immunsuppressiven Therapie durchführbar. Bei Mutationen im *CFH*-Gen sind die Fallberichte nicht eindeutig. Auch in unserem Zentrum konnten wir die Therapie bei einem Kind beenden (aktuell 5 Jahre ohne Rezidiv), bei einem anderen Kind kam es zu einem frühen Rezidiv, welches durch prompte Re-Initiierung der Therapie gut behandelt werden konnte. Ein engmaschiges Monitoring und die im Rezidiv-Fall sofortige Verfügbarkeit einer erneuten C5-Antikörper-Thera-

pie erscheinen unabdingbar für eine Therapie-Beendigung.

### Literatur

- [1] *Habbig S et al.* AJKD. 2016.  
[2] *Hackl A et al.* Ped Neph. 2017.

### P32 Combined B- & T-cell depletion prevents the development of anti-drug antibodies against human factor H in FH deficient mice

T. Tschongov, S. Konwar, J. Kleindienst, K. Häffner

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Freiburg, Innere Medizin IV, Freiburg

**Background:** Mutations in complement factor H (FH) are the most common genetic causes of severe kidney diseases like C3 glomerulopathy (C3G) and atypical hemolytic uremic syndrome. Treatment of these patients with recombinant FH is a promising treatment option to restore normal complement activity. FH deficient mice develop similar clinical phenotype as C3G patients and have been used to test the feasibility of FH replacement therapy. While single injections of human FH in deficient mice ameliorate disease symptoms, multiple injections lead to the development of anti-FH antibodies (IgG) and reduced pharmacological efficacy preventing the study of long term treatment effects and the determination of dosing intervals. We generated a protocol which allows multiple injections of human FH into FH deficient mice while preventing the development of antibodies or a loss of biological activity. **Methods:** FH deficient mice (8 – 16 weeks) were used for experiments. Antibody injections were started 7 days before the first FH injection. B-cell depletion was performed by injecting the mice intraperitoneally with 250 µg anti CD20 antibody (Biolegend-SA271G2) once every 7 days. T-cell depletion was performed by injecting the mice intraperitoneally with 500 µg CD4 antibody (Biolegend-GK1.5) once every 3 days. 1 mg of FH or a corresponding volume of PBS was injected intravenously into the mice every 5 days up to 3 times. Serum samples for analysis were taken before and



after each injection. Four days after each FH injection mice were sacrificed and kidneys extracted for immune staining. Depletion efficiency was determined by flow cytometry. FH antibodies were determined by incubating mouse serum on FH coated well plates and detecting bound FH antibodies with an anti mouse IgG HRP antibody. Serum FH and C3 concentrations were determined by ELISA (Hycult; Abcam). **Results:** Flow cytometric analysis demonstrated that injection of the antibodies lead to an almost complete (> 99%) depletion of B- and CD4 T-cells in the blood of FH deficient mice. No IgG antibodies against FH could be detected in any of the mice at the end of the experiment. Serum concentrations of FH did not vary significantly between the first and last injection. Similarly, serum C3 concentrations normalized to comparable levels 24 hours after each FH injection. C3 kidney deposits between the first and last injection remained significantly reduced compared to PBS treated mice. **Conclusions:** By continuous depletion of B-cells and CD4 T-cells we successfully prevented the development of antibodies against human FH. Depletion did not have any observable side effects and FH deficient mice retained all the typical features of C3G. The mice responded to the third FH injection in the same manner as to the first without observable immune reactions or a loss of pharmacological efficacy. This protocol could be used in other disease models where immunogenic reactions against therapeutic agents are expected in mice.

### P33 COVID-19 and atypical hemolytic uremic syndrome in infants

M. Hansen, C. van Quekelberghe, S. Kunzmann, G. Visciani, K. Latta

Clementine Kinderhospital Frankfurt, Kinderneurologie, Frankfurt

We present two cases of infants admitted with febrile COVID19 infection and developing atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) during the first week of hospitalization. aHUS is a rare disease due to uncontrolled activation of the complement system and characterized

by systemic thrombotic microangiopathy (TMA), mainly in the kidneys, leading to acute renal failure. There is increasing evidence that COVID-19 is associated with microvascular injury. Furthermore complement activation plays a role in the pathogenesis of severe COVID-19-disease. **First case:** A 4-month-old boy, ex-premature of 26 weeks, was admitted with a febrile COVID-19 infection. On day 5 typical signs of HUS developed (anemia, thrombocytopenia, high LDH and progressive kidney failure) and the boy was admitted to the PICU on day 8 for Tenckhoff-catheter implantation, peritoneal dialysis and management of Hypertension. Due to high suspicion of aHUS, eculizumab was given on day 8. With this treatment he improved constantly and peritoneal dialysis could be stopped after 4 weeks. Thrombotic thrombocytopenic Purpura (TTP) was excluded by normal ADAMTS-13 values. The boy was discharged after 6 weeks with remaining serious arterial hypertension. **Second Case:** A 4,5-month-old boy was admitted with fever, diarrhea and reduced drinking for 3 days. SARS-CoV-2 PCR testing was positive, initial blood cell count, infection signs, lumbar puncture and chest X-ray were unremarkable, blood gas showed mild dehydration. Kidney ultrasound was normal on admission. Initially he received fluid resuscitation and antipyretic treatment. On day 4, he developed anemia, thrombocytopenia, rising LDH, schistocytes and echogenic kidneys. Given the clinical suspicion of atypical HUS we immediately treated with Eculizumab. Despite this treatment the child developed acute kidney failure with anuria, severe arterial hypertension, requiring PICU admission and peritoneal dialysis on day 8. Initially arterial hypertension was refractory to triple IV-continuous treatment. However, during dialysis de-escalation was slowly possible. As for case 1, TTP was ruled out by normal ADAMTS-13 values. Stool screening was unremarkable. Further complement functional studies and genetic screening are ongoing. **Discussion:** It is well known that aHUS can be triggered by infectious disease, so in our two cases the Covid-19-infection might just have served as trigger, but in general aHUS is a rare disease, so

two similar cases within a month is very unexpected. There is growing evidence that severe Covid-19 disease is linked to disproportionate complement activation leading to thrombotic complications and poor outcome. So, the development of a complement-mediated thrombotic microangiopathy in our two cases might be the result of a severe Covid-19 infection with overactivated complement system directly due to the Covid virus and not due to an underlying genetic complement disorder.

### P34 Kein Erfolg mit Eculizumab bei komplementvermittelten HUS – Vielleicht eine DGKE-Mutation?

F. Weigel, M. Rohmann, U. John-Kroegel

Universitätsklinikum Jena, Sektion Kinderneurologie, Jena

**Einleitung:** Das HUS (Hämolytisch urämisches Syndrom) ist durch die Trias hämolytische Anämie, Thrombopenie und akutes Nierenversagen gekennzeichnet. Es entspricht histologisch und pathophysiologisch einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA). Auslöser sind in 90% der Fälle ein Shigatoxin bildender EHEC und in 5 – 10% erworbene oder genetisch bedingte Regulationsstörungen des alternativen Wegs der Komplementkaskade. Lemaire und Mitarbeiter beschrieb 2013 eine Mutation der Diacylglycerolkinase-ε (DGKE), die klinisch dem Bild eines HUS entspricht aber pathophysiologisch und therapeutisch nicht dem komplementvermittelnden HUS zugeordnet werden kann. Die Mutation führt zu einem verminderten Abbau von Diacylglycerol, welches vermutlich eine Überstimulation des Proteinkinase C-Signalwegs verursacht und in den Endothelzellen zur Bildung von Mikrothromben führt. Eine Therapie mit Eculizumab ist selten erfolgreich. Die meist sehr jungen Kinder (< 1 Jahr) zeigen eine nephrotisch/nephritische Symptomatik. **Fallbericht:** Nach Gastroenteritis wurde die 1-jährige Patientin mit hypertensiver Krise und Anurie aufgenommen. Bei hämolytischer Anämie, Thrombopenie und Krea-

tininerhöhung (328  $\mu\text{mol/l}$ ) wurde die Diagnose eines HUS mit akutem Nierenversagen (ANV) gestellt und eine Peritonealdialyse begonnen. Nach 11 Tagen konnte die Dialyse beendet werden. Ein Shiga-Toxin-Nachweis gelang nicht; bis auf einen Hypertonus keine weitere klinische Symptomatik. Nach einem Monat erneut Gastroenteritis und HUS-Trias nun mit Mikrohämaturie und kleiner Proteinurie, C3 und C4 im Vergleich zur 1. Episode im Normbereich. Die Nierenbiopsie ergab den Befund einer TMA. Die genetische Diagnostik (C3, CD46, CFH, CFHR1-5, CFI, THBD, C4BPA, ADAMTS 13, MMA, CHC, Faktor H, FHR I) war unauffällig. Bei V. a. ein komplementvermitteltes HUS Therapiebeginn mit Eculizumab. In den folgenden 6 Monaten persistente Mikrohämaturie, große Proteinurie, Hypalbuminämie, Hypertension, Anämie und Episoden von Ödemen und Kreatininanstieg. In der erweiterten Diagnostik Nachweis einer heterozygoten DGKE-Mutation (c.966G>A p). Nach 6 Monaten erneut ANV mit Dialysepflicht. Die Therapie mit Eculizumab wurde beendet. In den folgenden 1 1/2 Jahren rückläufige Proteinurie, keine Mikrohämaturie und Reduktion der antihypertensiven Medikation. Aktuell erfolgt die Dialyse bei einer eGFR von 52 ml/min/1,73m<sup>2</sup> an 2 Wochentagen. **Diskussion:** Eine DGKE-Mutation ist selten und wurde bei 3% der Kinder mit einem komplementvermittelten HUS nachgewiesen. Der Beginn des HUS ist im frühen Kleinkindalter, häufig rezidivierend und mit Proteinurie und Mikrohämaturie assoziiert. Eine Stabilisierung der Nierenfunktion ist ohne spezifische Therapie möglich, sodass im Verlauf eine Nierenersatztherapie beendet werden kann. In 22% der bisher beschriebenen Fälle zeigt sich die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz im Verlauf von 10 Jahren.

### P35 Prognostische Einflussgrößen bei renaler Sarkoidose im Kindesalter

R. Klaus<sup>1</sup>, A. Jansson<sup>2</sup>, M. Griese<sup>3</sup>, T. Seeman<sup>1</sup>, K. Amann<sup>4</sup>, B. Lange-Sperandio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dr. von Haunersches Kinderspital, Pädiatrische Nephrologie, München, <sup>2</sup>Dr. von Haunersches Kinderspital, Pädiatrische Rheumatologie, München, <sup>3</sup>Dr. von Haunersches Kinderspital, Pädiatrische Pulmonologie, München, <sup>4</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Nephropathologie, Erlangen

**Einleitung:** Die Sarkoidose ist eine bei Kindern seltene inflammatorische Systemerkrankung, die sich in nahezu allen Organen manifestieren kann. Eine Nierenbeteiligung ist selten. Bisher existiert weder ein Standardtherapieschema, noch sind Einflussgrößen auf die renale Prognose bekannt. **Material/Methoden:** Wir stellen ein 16-jähriges Mädchen mit Sarkoidose und Nierenbeteiligung vor. Bei ihr lagen eine tubulointerstitielle Nephritis (TIN) mit akutem Nierenversagen (ANV), eine pulmonale Sarkoidose Stadium III, eine Sialdenitis und Arthralgien vor (Abb. 1a). In der Nierenbiopsie zeigte sich eine nicht-granulomatöse TIN (Abb. 1b). Im Anschluss an einen Methylprednisolonstoß wurden Methotrexat und Prednisolon oral verabreicht. Darunter kam es zur Vollremission der Sarkoidose. Zusätzlich wurden eine Literaturrecherche (PubMed) durchgeführt und pädiatrische Fälle mit renaler Sarkoidose in Bezug auf die Symptome bei Erstmanifestation und deren Einfluss auf die renale Prognose analysiert. **Ergebnisse:** Die Daten von 38 Kindern und Jugendlichen mit einer renalen Sarkoidose und der Angabe einer GFR am Ende des Beobachtungszeitraums (3,4  $\pm$  2,9 Jahre) wurden in die Analyse eingeschlossen (Abb. 1c). Die renale Sarkoidose war bei Jungen etwas häufiger (60%). Ein ANV lag bei der Mehrheit der Patienten vor (84%). Nur ein Teil der Patienten wies eine Leukozyturie, Hämaturie oder Proteinurie auf. Erstmals konnten Prognosefaktoren der renalen Sarkoidose bei Kindern identifiziert werden. Der Nachweis einer granulomatösen interstitiellen Nephritis (GIN) oder ein tubulärer Kon-

zentrationdefekt waren tendenziell mit einer schlechteren Nierenfunktion assoziiert. Eine Hyperkalziurie und hohe GFR bei Erstmanifestation zeigten dagegen die Tendenz zu einer besseren Nierenfunktion am Ende des Beobachtungszeitraums (Abb. 1d). **Diskussion:** Bei der renalen Sarkoidose des Kindesalters zeigt sich eine ähnliche Symptomkonstellation wie bei erwachsenen Patienten. Da in den publizierten pädiatrischen Sarkoidose-Kollektiven bislang aber keine systematischen Untersuchungen auf eine renale Beteiligung durchgeführt wurden, liegt möglicherweise eine relevante Anzahl unentdeckter Fälle vor. Die bessere Prognose bei nicht-granulomatöser TIN und erhaltener Konzentrationsfähigkeit ist wahrscheinlich durch eine weniger ausgeprägte Nierenbeteiligung zu erklären. Die bei aktuell kleinen Fallzahlen nur tendenzielle Vorhersagekraft der Histologie unterstreicht die Relevanz der Nierenbiopsie bei Patienten mit renaler Symptomatik, die für die Entscheidung zur längerfristigen Therapie hilfreich sein kann.

### P36 Tubulointerstitielle Nephritis (TIN) als Manifestation von IgG4-assoziierten Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

C. Grabitz<sup>1</sup>, J.H. Bräsen<sup>2</sup>, R. Jacobs<sup>3</sup>, A. Melk<sup>1</sup>, C. Klemann<sup>4</sup>, N. Kanzelmeyer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Hannover, <sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Pathologie, Hannover, <sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Rheumatologie, Hannover, <sup>4</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Päd. Pneumologie, Hannover

**Einleitung:** IgG4-assoziierte Erkrankungen (IgG4-RD) sind eine heterogene Gruppe immunologischer Systemerkrankungen, welche durch Infiltrate IgG4-positiver Plasmazellen in verschiedenen Organen charakterisiert sind. Bei Kindern sind IgG4-RD sehr selten [1], können sich aber in Form einer TIN manifestieren [2]. Ziel dieser Arbeit ist es, die Häufigkeit, klinische Präsentation und Bedeutung der IgG4-TIN

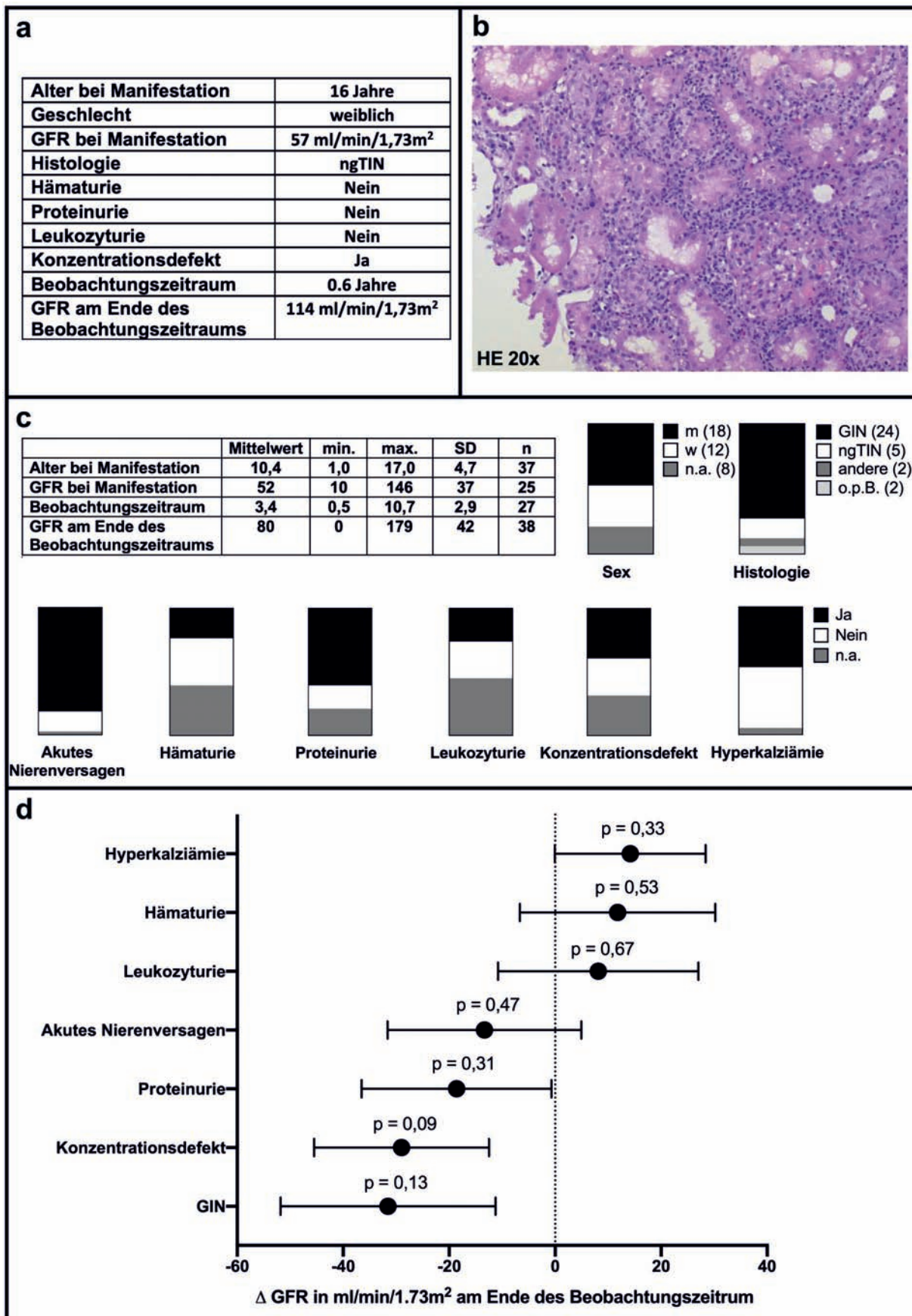


Abb. 1 zu Abstract P35. a) Patientendaten bei Manifestation; b) nicht-granulomatöse tubulointerstitielle Nephritis (ngTIN) unserer Patientin, 20-fach vergrößert, Hämatoxylin-Eosin-Färbung; c) Symptome in den Fällen der Literaturrecherche (n = 38). m = männlich, w = weiblich, n. a. = nicht angegeben; d) Einfluss der initialen Symptome auf die GFR am Ende des Beobachtungszeitraums.

im Kindes- und Jugendalter zu beschreiben. **Material/Method:** Wir re-evaluierten alle an unserem Zentrum von 2010 bis 2021 durchgeführten Nierenbiopsien (NBx), sowie die aktuelle Literatur zu IgG4-RD im Kindesalter. Weiter berichten wir von 2 Kinder, die in kurzer Folge mit einer TIN in unserem Zentrum vorstellig wurden und die histomorphologischen Kriterien einer IgG4-RD erfüllten [2], worauf sie eine umfassende immunologische und radiologische Diagnostik erhielten. **Ergebnisse:** Von 55 Fallberichten über IgG4-RD im Kindesalter beschreiben 5 eine Nierenbeteiligung. Von 186 an unserem Zentrum durchgeführten Eigen-NBx zeigten 21 eine primäre TIN. Für 10 davon lag eine IgG4-Färbung vor, 4 erfüllten die histomorphologischen Kriterien einer IgG4-RD [2], 6 zeigten keinen Hinweis darauf. Eine immunhistochemische Nachuntersuchung wurde in den 11 weiteren NBx veranlasst, ist aber noch ausstehend. Bei 2 der 3 Patienten mit histologisch vereinbar IgG4-TIN war IgG4 im Serum erhöht. Bei kleiner Fallzahl lassen sich aktuell noch keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen aufzeigen (Abb. 1). Bei beiden Patienten mit jüngst diagnostizierter IgG4-TIN fanden wir zu Krankheitsbeginn durchflusszytometrisch eine Erhöhung der peripheren Plasmablasten, was charakteristisch für IgG4-RD ist [3]. Die Nierenfunktion aller 4 Patienten mit IgG4-TIN besserte sich unter einer Steroid-Pulstherapie. Aufgrund dennoch erhöhter

Plasmablastenkonzentration wurden 2 Kinder zusätzlich mit Rituximab behandelt [4]. Bisher sind alle IgG4-TIN Patienten rezidivfrei. **Diskussion:** Die IgG4-RD ist eine noch unzureichend beschriebene Entität. Die hier beobachtete Inzidenz von 4 aus 10 TIN-Fällen bzw. 2% aller NBx scheint hoch. Bei Erwachsenen wurden schwere rezidivierende Verläufe berichtet [4]. Um Aussagen über die Häufigkeit, Verlauf und erforderliche Therapie im Kindesalter treffen zu können, bedarf es weiterer Aufarbeitung. Hierzu schlagen wir die Etablierung eines Registers im Rahmen der GPN vor.

### Literatur

- [1] *Karim F et al.* IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016; 14: 18.
- [2] *Kawano M et al.* Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2011; 15: 615-626.
- [3] *Wallace ZS et al.* Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 190-195.
- [4] *Evans RDR et al.* Clinical Manifestations and Long-term Outcomes of IgG4-Related Kidney and Retroperitoneal Involvement in a United Kingdom IgG4-Related Disease Cohort. *Kidney Int Rep.* 2019; 4: 48-58.

### P37 Polyzystische Nieren und Akroosteolyse

F. Junghanns<sup>1</sup>, A. Janda<sup>2</sup>, O. Beringer<sup>1</sup>, K.M. Debatin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Nephrologie, Ulm, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Rheumatologie, Ulm, <sup>3</sup>Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm

**Einleitung:** Das Hajdu-Cheney-Syndrom (auch Akro-dento-Osteodysplasie oder familiäre Akroosteolyse) ist eine sehr seltene autosomal-dominant vererbte genetische Erkrankung, die mit einer Mutation des NOTCH2-Genes einhergeht. Weltweit wurden bisher ca. 80 Fälle beschrieben [1]. Die Erkrankung ist durch faziale Dysmorphien wie u. a. Hypertelorismus, tiefsitzende Ohren, zusammengewachsene Augenbrauen, abfallende Lidachse und grobe Gesichtszüge, Akroosteolyse, schwere Osteoporose, sowie einem frühzeitigen Verlust der bleibenden Zähne charakterisiert. Andere Auffälligkeiten wie Herzfehler, Nierenfehlbildungen und neurologischen Auffälligkeiten wurden ebenfalls beschrieben. **Fallbericht:** Der aktuell 20-jährige Patient fiel bereits in der Neonatalperiode mit einem Herzvitium (hochgradige Aortenisthmusstenose, perimembranöser VSD) und fazialen Dysmorphien (tiefsitzende Ohren, Mikrognathie), einer 4-Finger-Furche, einer penilen Hypospadie und einer Hypoplasie der Endphalangen, sowie einer Nierenbeckenerweiterung der rechten Niere, die durch einen atypischen Verlauf des Ureters bedingt ist, sowie subcorticalen Nierenzysten und einer erhöhten Rindenechogenität auf. Die Anzahl der Nierenzysten ist progredient. Aktuell GFR mit 137 ml/KOF&min, ohne Proteinurie, keine arterielle Hypertonie. Im weiteren Verlauf fielen wiederholt multiple zystische, z. T. entzündliche, Knochenläsionen und -frakturen mit Gelenkdestruktion auf. Aufgrund der ebenfalls vorliegenden Inflammation erhielt der Patient eine immunsuppressive Therapie mit Prednisolon, Etanercept und Methotrexat. Familienanamnestisch wurde die Schwangerschaft eines weiblichen Feten wegen polyzystischen Nieren terminiert. Eine Chromoso-

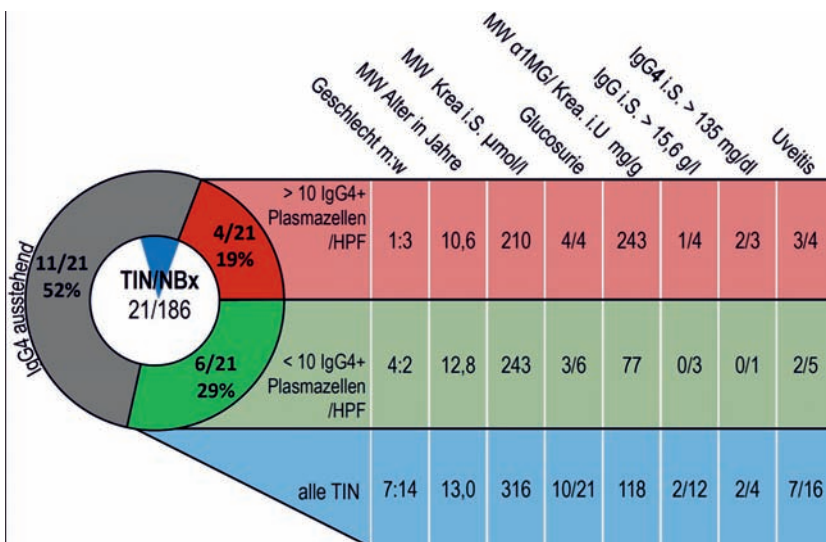


Abb. 1 zu Abstract P36.

menanalyse zeigte einen normalen Karyotyp. Molekulargenetisch konnte eine Mutation im NOTCH2-Gen (het. c.6787C>T; p.Gln2263\*) nachgewiesen werden. **Diskussion:** Das NOTCH2-Gen befindet sich auf dem Chromosom 1p13-p11 und spielt eine maßgebliche Rolle im Knochenstoffwechsel und -remodeling. Eine gain-of-function-Mutation in diesem Gen ist mit dem Hajdu-Cheney-Syndrom assoziiert und bedingt eine vermehrte Osteoklastenaktivierung über RANK Liganden, die zur Osteoporose führt. Die Inflammation im Bereich der Akroosteolysen ist wahrscheinlich auf die Alteration von B-Zellen durch NOTCH2 zurückzuführen, aber nicht vollständig geklärt [2]. Zudem wird NOTCH2 für die Differenzierung der Podozyten und proximalen Tubuli in der embryonalen Niere benötigt. Eine vermehrte Aktivierung von NOTCH2 führt zur Entwicklung von polyzystischen Nieren [1, 3]. Eine kurative Behandlung existiert nicht, jedoch ist eine symptomatische Behandlung je nach Beschwerden möglich. Eine Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab kann den Krankheitsverlauf nicht aufhalten, führt aber zu einer kurzzeitigen Linderung der Symptomatik. Besonders wichtig ist die Immunsuppression zur Unterdrückung der Gelenksdestruktion durch Inflammation.

## Literatur

- [1] Canalis E. 2018.
- [2] Adami G. 2016.
- [3] Fujimura S. 2010.

### P38 Verlauf zweier Patienten mit IgG4 assoziierter Erkrankung

A. Markowsky<sup>1,2</sup>, S. Wygoda<sup>1,3</sup>, C. Hempel<sup>1,3</sup>, T. Wahlborn<sup>1,3</sup>, B. Schulz<sup>1,3</sup>, M. Zurek<sup>1</sup>, M. Pohl<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Sankt Georg Klinikum, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, <sup>2</sup>Landkreis Mittweida Krankenhaus, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Mittweida, <sup>3</sup>KfH Nierenzentrum Leipzig, Leipzig

**Einleitung:** IgG4 assoziierte Erkrankungen sind selten (ca. 1 : 100.000) und verlaufen häufig als Multiorganerkrankungen. Diagnosekriterien sind die typische Organmanifestation, ein IgG4-Plasmaspiegel

von > 1,35 g/l und IgG4-positive Plasmazellen in der Histologie > 10/HPF. **Material/Methoden:** Der Verlauf zweier männlicher Jugendlicher mit IgG4-Erkrankung wird beschrieben. **Ergebnisse:** Der erste Patient stellte sich im Alter von 14/10/12 Jahren vor bei rezidivierenden Bauch- und Kopfschmerzen, rezidivierenden Durchfällen ohne Blutbeimengung und Schmerzen der HWS/BWS. Eine auswärtige stationäre Diagnostik mit 9 Jahren zeigte eine erhöhte BSG (97/116 mm/h) und eine unauffällige rheumatologische Diagnostik. In der Serumelektrophorese waren  $\gamma$ -Globuline erhöht (25,8%). Zunächst Behandlung mit NSAR und Physiotherapie, dann Diagnostikpause durch Nonadhärenz. Wir sahen einen dystrophen Jungen. Er zeigte erhöhtes CrP max. 45,7 mg/l und BSG max. 50/97mm, erhöhte IgA- (5,24 g/l) und IgG-Spiegel (19,4 g/l) sowie ein erhöhtes Laktufferrin im Stuhl. Endoskopisch initial V. a. Colitis Crohn und radiologisch Sakroiliitis. **Therapie:** Adalimumab und Naproxen. In den Folgemonaten Schübe der CED mit Erweiterung der Medikation um Mesalazin und Azathioprin. Im Verlauf erhöhte Lipase (max. 4,33  $\mu$ mol/l\*s), sterile Leukozyturie, tubuläre Alteration (Beta-2-Mikroglobulin 2,1 mg/l), erhöhte Cystatin-C-Werte (max. 1,41 mg/l) und vergrößerte echogenitätserhöhte Nieren, nachfolgend Nierenpunktion. Die interstitielle IgG4-Nephritis konnte durch vermehrt IgG4-positive Plasmazellen im Interstitium (max. 25 pro HPF) und erhöhte IgG4-Spiegel im Serum (3,5 g/l) diagnostiziert werden. In nochmaliger Koloskopie auch immunhistochemischer Nachweis einer IgG4-assoziierten Kolitis. Der zweite Patient zeigte mit 13 7/12 Jahren einen Leistungsknick und Gewichtsverlust und in der Diagnostik erhöhtes Kreatinin (300  $\mu$ mol/l) und Harnstoff (13,1 mmol/l). Bei kleiner Proteinurie (max. 101 mg/mmol) mit Erhöhung des alpha-1-Mikroglobulins (max. 32 mg/mmol) erfolgte eine Nierenbiopsie. Dort Nachweis einer interstitiellen Nephritis mit fokal erhöhtem Gehalt an IgG4-positiven Plasmazellen. Bei gleichzeitiger Erhöhung der plasmatischen IgG4-Werte damit Diagnose einer IgG4-Nephritis. Beide Patienten wurden auf Prednisolon 1 mg/kgKG/d eingestellt: erster Patient nach 6 Wochen

deutliche Besserung der Erkrankung und zweiter Patient nach 2 Monaten klinisch beschwerdefrei und laborchemisch blande (z. B. normale GFR). **Diskussion:** Die Immunglobuline werden häufig im Rahmen der Basisdiagnostik chronischer Erkrankungen bestimmt. Der langjährige Verlauf unseres ersten Patienten wirft die Frage auf, ob im Rahmen chronischer Erkrankungen mit IgG-Erhöhung regelhaft die Immunglobulin-Subklassen bestimmt werden sollten, um die Möglichkeit einer IgG4-assoziierten Erkrankung einzubeziehen. Insbesondere vor dem Hintergrund einer effektiven Therapiemöglichkeit erscheint dies sinnvoll.

### P39 Zwei ungewöhnliche Komplikationen einer COVID-19 Erkrankung bei einem Patienten an der Peritonealdialyse

L. Prieto Gil, M. Hansen, K. Latta

<sup>1</sup>KfH Kindernierenzentrum beim Clementine Kinderhospital, Frankfurt am Main

Obwohl sich langsam das Wissen über den klinischen Verlauf und mögliche Komplikationen von COVID-19 bei Kindern mehrt, ist die Datenlage für Kinder im Allgemeinen und für dialysepflichtige Kinder im Speziellen immer noch sehr begrenzt und es kristallisiert sich immer mehr heraus, dass häufig atypische Manifestationen im Vordergrund stehen können, die die Diagnosestellung erschweren können. Wir berichten über einen Säugling an der Peritonealdialyse, der im Rahmen einer COVID-19 Infektion zunächst mit einer PD-assoziierten Peritonitis und kurze Zeit später mit neurologischen Symptomen auffällig wurde. Der damals 4 Monate alte anurische Säugling entwickelte subfebrile Temperaturen und wurde im Nasopharyngealabstrich positiv auf SARS-CoV-2 getestet. Bei stabiler Klinik erfolgte die Betreuung ambulant. 5 Tage nach positiver PCR fiel dann blutiges Dialysat auf und im Verlauf auch eine Leukozytenerrhöhung im Dialysat (745 Zellen/ $\mu$ l). Bei mäßig erhöhtem CrP (25 mg/l) erfolgte eine intraperitoneale antibiotische Therapie mit Cefepim. Eine PCR

auf SARS-CoV-2 aus dem Dialysat war negativ, ebenso blieb die Kultur steril. Nasopharyngeal war die PCR jedoch zum Aufnahmezeitpunkt noch positiv (CT-Wert 29,6). 21 Tage nach 1. positiver PCR wurde der Patient erneut vorgestellt mit neu aufgetretenen fokalen Krampfanfällen und Vigilanzminderung. Durch Midazolamgabe konnten die Krampfanfälle kurzfristig durchbrochen werden. Es erfolgte eine Lumbalpunktion, die einen unauffälligen Liquorstatus erbrachte und eine Behandlung mit Aciclovir und Meropenem, die bis zum Erhalt der negativen Kulturen und Multiplex-PCR-Ergebnisse fortgeführt wurde. SARS-CoV-2 konnte im Liquor mittels PCR nicht nachgewiesen werden. Der Patient krampfte einige weitere Male und es fiel eine neue Sehstörung im Sinne eines fehlenden Fixierens auf, sodass wir eine craniale MRT durchführten. Hier zeigte sich das Bild eines PRES (posteriores reversibles Enzephalopathie Syndrom). Bei nur langsamer spontaner Besserung entschieden wir uns unter dem Gedanken, dass der dem PRES zugrunde liegende Pathomechanismus die drastische Inflamationsreaktion mit Cytokinsturm sei, der durch eine Störung der Bluthirnschranke zum Ödem geführt hatte, zur Gabe von Prednisolon. Hierunter kam es sukzessive zu einer Reversibilität der zentralen Sehstörung und das Levetiracetam konnte ausgeschlichen werden ohne dass erneute Krampfanfälle auftraten. Unseres Wissens nach handelt es sich hierbei um den ersten Bericht eines pädiatrischen PRES im Rahmen von COVID-19, bei Erwachsenen gibt es jedoch bereits entsprechende Fallbeschreibungen [1, 2]. Ebenso sind bei Erwachsenen Berichte von Peritonitiden bei PD-Patienten publiziert worden [3]. Es scheint entsprechend wichtig zu sein bei neuen neurologischen Symptomen auch SARS-CoV-2 als mögliche Differentialdiagnose heranzuziehen und über einen frühen Einsatz von Steroiden nachzudenken, um residuelle Schädigungen zu vermeiden.

## Literatur

- [1] Franceschi. 2020.
- [2] Princiotta Cariddi. 2020.
- [3] Sachdeva. 2020.

## P40 Progrediente Lungenparenchymerkrankung bei autoinflammatorischer Grunderkrankung mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz: Eine potentiell letale Komplikation durch Anakinra

J.S. Kaiser<sup>1</sup>, G. Klaus<sup>1</sup>, M. Bauck<sup>1</sup>, V. Saper<sup>2</sup>, S. Weber<sup>1</sup>, M. Kömhoff<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II, Pädiatrische Nephrologie, Transplantationsnephrologie, Pädiatrische Pulmonologie, Marburg, <sup>2</sup>Stanford University School of Medicine, Pediatric Rheumatology, Allergy, Asthma, Immunology, Stanford

**Einführung:** Pädiatrischen Nephrologen kommt in der Betreuung von Kindern mit komplexen Grunderkrankungen aufgrund der Verantwortung für Organersatzverfahren häufig eine Schlüsselrolle in der Koordination der Diagnostik und Therapie auch nicht nephrologischer Krankheitsbilder zu. Falldarstellung: Wir berichten über eine fast 2-jährige Patientin mit einer terminalen Niereninsuffizienz bei kongenitaler Nierendysplasie sowie einer Kardiomyopathie unklarer Ätiologie mit zwischenzeitlich globaler Herzinsuffizienz. Die umfangreichen genetischen Analysen einschließlich WES zeigten keinen richtungsweisenden Befund. Die Patientin war seit dem 3. Lebensjahr dialysepflichtig. Im 12. Lebensmonat wurde bei rezidivierenden, schweren sepsisähnlichen Episoden die Diagnose eines Morbus-Still gestellt und eine immunsuppressive Therapie u. a. mit dem Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten Anakinra begonnen. Hierunter zeigte sich eine rasche Stabilisierung der klinischen Situation mit einer guten Entwicklung des Kindes. Im 20. Lebensmonat erkrankte die Patientin für wenige Tage leicht an COVID-19, was rasch überwunden wurde. Etwa 6 Wochen später fiel dann eine zunehmende respiratorische Insuffizienz mit Oxygenierungsstörung, Hyperinflammation und ausgeprägter Eosinophilie auf. Es wurde ein nicht invasives Beatmungsverfahren notwendig. In der pulmonalen Schnittbildgebung zeigten sich diffuse bilaterale Infiltrate in Verbindung mit zentrilobulär knötigen Verdichtungen („Tree in Bud

Pattern“). Durch Lavagierung wurde eine Alveolarproteinose diagnostiziert, zusätzlich imponierten Eosinophilie und Makrophagen. Schwere interstitielle Lungenbeteiligungen bei M. Still sind selten, häufen sich aber signifikant seit Einführung der Therapie mit Anakinra und zeigen eine hohe Mortalität [1]. Die als *Late Drug Reaction* eigenordnete Komplikation erforderte das sofortige Absetzen von Anakinra. Daraufhin kam es zu einem schwerem Rückfall der Grunderkrankung, sodass eine Intensivierung der Immunsuppression notwendig wurde. Eingesetzt wurden Steroide, Cyclosporin A, MMF, IVIGs sowie regelmäßige Plasmapheresen zur Elimination der die Grunderkrankung triggernden Zytokine. Zusätzlich wurde der Anti-IL5-Inhibitor Mepolizumab zur Beherrschung der Eosinophilie verabreicht. Plasmapherese-Pausen waren von umgehenden Fieberschüben mit Wiederaufflammen der Autoinflammation gefolgt. Nur langsam stabilisierte sich der Zustand der Patientin mit rückläufigem Sauerstoffbedarf. Fazit: Moderne Therapeutika bergen ein großes Potential zur Behandlung von seltenen Grunderkrankungen mit schlechter Prognose. Insbesondere für das pädiatrische Patientenkollektiv ist aber ein hohes Maß an Wachsamkeit für bisher unbekannte Therapienebenwirkungen und -komplikationen angebracht.

## Literatur

- [1] Saper VE, Chen G, Deutsch GH et al. Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 1722-1731.

## P41 Klinisch bedeutsame Anti-Rituximab-Antikörper im Rahmen der erfolgreichen Behandlung einer ADAMTS-13-Antikörper vermittelten Thrombotisch-Thrombozytopenischen Purpura

B. Trutnau, A. Saghar, G. Klaus, M. Kömhoff, S. Weber

KfH Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche, Marburg

**Hintergrund:** Die Thrombotisch-Thrombozytopenische Purpura (TTP) ist eine fulminant verlaufende

Krankheit, die durch eine Thrombozytopenie und mikroangiopathische hämolytische Anämie gekennzeichnet ist. Das akute Nierenversagen ist charakteristischerweise geringer ausgeprägt als beim pathophysiologisch verwandten Hämolytisch-Urämischen Syndrom. Eine Ursache der TTP können ADAMTS-13 Autoantikörper sein. Die Therapie besteht aus der Entfernung (Plasmapherese) und Verhinderung des Nachschubs dieser Antikörper, unter anderem durch B-Zell-Eliminierung mit dem biotechnologisch hergestellten chimären Anti-CD20 Antikörper Rituximab. **Fallbericht:** Ein 11-jähriges Mädchen kommt mit seit 3 Tagen bestehenden Kopfschmerzen, zunehmendem Leistungsknick sowie Hämatomen und Petechien in die Klinik. Thrombozytopenie und hämolytische Anämie bei normalem Komplement-C3, Kreatinin und Blutdruck ergeben die Verdachtsdiagnose einer TTP. Die ADAMTS-13 Aktivität im Schnelltest liegt unter 10%. Auf die initiale Methylprednisolonstoßtherapie und Plasmapherese spricht die Patientin an. Bei erneut fallenden Thrombozyten und serologischem Nachweis von ADAMTS-13 Autoantikörpern folgt Rituximab. Bei der 2. und 3. Rituximabgabe zeigt sich ein Thrombozytenabfall, der mit Plasmapheresen zunehmend schlechter abzufangen war. Nach der letzten Rituximabgabe entwickelt die Patientin zusätzlich diffuse Schmerzen, Fieber und ein erhöhtes CRP. Schließlich gelingt der Nachweis von Anti-Rituximab-(und Adalimumab-) Antikörpern, die diesen ungewöhnlichen Verlauf erklären. Nach der letzten Rituximabgabe sind keine B-Zellen im peripheren Blut mehr nachweisbar. Unter der immunsuppressiven Erhaltungstherapie mit Prednisolon ausschleichend und MMF, längerfristig als Monotherapie, ist die Patientin in Remission. **Diskussion:** Anti-Rituximab-Antikörper blockieren nicht nur die Rituximabwirkung gegen CD20 positive B-Zellen. Sie können eine Serumkrankheit auslösen. Die Symptomatik ist schwer von einem Schub der TTP zu unterscheiden. Der wiederholte zeitliche Zusammenhang der klinischen und laborchemischen Verschlechterung mit der Rituximabgabe bestätigt die Relevanz der dann nachgewiesenen Anti-Rituximab-Antikörper. Rituximab darf im wei-

teren Verlauf bei einem Rezidiv nicht gegeben werden. Bei den Adalimumabantikörpern kann es sich um eine unbedeutende Kreuzreaktion handeln.

#### **P42 Akutes Nierenversagen – Manifestation einer chronischen Erkrankung**

J. Schitke<sup>1</sup>, U. John-Kroegel<sup>2</sup>, F. Weigel<sup>2</sup>, M. Rohmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderneurologie, Jena, <sup>2</sup>KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche, Jena

**Einleitung:** Zunehmende Diagnostik-Methoden ermöglichen uns immer präziser die Beschreibung und Zuordnung zugrundeliegender Erkrankungen. Dabei zeigen uns inkongruente Befunde die zahlreichen Facetten möglicher Krankheitsmanifestationen. **Fallbericht:** Wir berichten über einen 17 Jahre alten Patienten mit Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust von 10 kg, subfebrilen Temperaturen, intermittierenden Thoraxschmerzen und Polyurie seit fieberhaftem Infekt vor 4 Wochen, der sich mit einem Kreatinin von 220 µmol/l vorstellte. Bei der Mutter sind Nierensteine und eine Proteinurie, bei einer Großtante eine IgA-Nephropathie bekannt. Bei Aufnahme bestanden ein CRP von 65,7 mg/l, eine metabolische Azidose, eine leichte Anämie, eine geringe, nicht selektive Proteinurie sowie eine tubuläre Alteration mit Glukosurie und gestörter tubulärer Phosphatabsorption. Sonomorphologisch sahen wir beidseits vergrößerte und hyperechogene Nieren mit aufgehobener Mark-Rinden-Differenzierung sowie eine Hepatomegalie. Eine spezifische Infektion konnte weder serologisch noch in EKG, Echokardiographie oder Ganzkörper-MRT nachgewiesen werden. Die Autoimmunodiagnostik ergab bis auf erhöhte ANA-Titer normwertige Befunde. Die augenärztliche Untersuchung zeigte keine Auffälligkeiten. In der Nierenbiopsie wurde eine interstitielle Entzündung mit Gewebseosinophilie nachgewiesen, passend zu einer interstitiellen Nephritis, a. e. medikamenten-induzierter oder infektiöser Genese. Elektronenmik-

roskopisch zeigten sich eine Kollagen Typ IV assoziierte hereditäre Nephropathie vom Typ der dünnen Basalmembranen. In Gesamtschau der Befunde gingen wir am ehesten von einer autoimmun-entzündlichen Genese aus. Es erfolgte eine Steroid-Pulstherapie, woraufhin sich der Allgemeinzustand des Patienten, die Proteinurie und die tubuläre Alteration besserten und Kreatinin normalisierte. Die humangenetische Untersuchung erbrachte schließlich den Befund eines Alport-Syndroms sowohl bei unserem Patienten als auch dessen Mutter und Schwester. **Diskussion:** In der Nierenbiopsie zeigte sich einerseits das Bild einer akuten interstitiellen Nephritis, andererseits einer Kollagen Typ IV assoziierten hereditären Nephropathie. Für beide Ursachen waren die Vorbefunde aus Anamnese, Klinik und Paraklinik nur teilweise schlüssig und konsistent; es bestanden weder eine Hämaturie noch eine relevante Proteinurie. Histologisch wurden keine Zeichen der Veränderungen, die beim Alport-Syndrom typisch sind, beschrieben, weshalb uns der humangenetische Nachweis einer Mutation im COL4A3-Gen überraschte. **Fazit:** Erst durch die humangenetische Untersuchung konnte die Ursache der chronischen Niereninsuffizienz geklärt werden, die sich durch ein akutes Nierenversagen manifestierte.

#### **P43 Aspekte kindlicher Entwicklung nach Nierentransplantation**

M. Uhlig<sup>1,2</sup>, V. Dannenberg<sup>1,3</sup>, L. Pape<sup>1,4</sup>, J. Prüfe<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen, Hannover, <sup>2</sup>Klinikum Konstanz, Kinder und Jugendmedizin, Konstanz, <sup>3</sup>KRH Klinikum Siloah, Klinik für Nephrologie, Angiologie und Rheumatologie, Hannover, <sup>4</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde II, Essen, <sup>5</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde III, Essen

**Ziel:** Erfassung von Lebensqualität, psychischer Gesundheit, motorischer Entwicklung, Exekutivfunktionen und Medikamentenadhärenz von Kindern und Jugendlichen nach

Nierentransplantation. **Methoden:** In einer Querschnittstudie mit standardisierten Instrumenten (FABEL, KINDL, PedsQL, CBCL, M-ABC, WISC-V, BAASIS) wurden die Zielgrößen erfasst und mit relevanten medizinischen Parametern unter Anwendung geeigneter statistischer Verfahren in Korrelation gesetzt. **Ergebnisse:** Die Studie umfasste 53 Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren (♂ 32 ♀ 21). Eltern berichteten von einer erhöhten finanziellen Belastung für die Familie sowie Zukunftsängste. Die Hälfte der Patienten zeigte psychische Auffälligkeiten; 13/40 (32,5%) der Patienten erfüllten diagnostische Kriterien für eine DSM-basierte Diagnose. Am häufigsten wurden Symptome aus dem Bereich der depressiven oder Angststörungen genannt. Bei Teilnehmern, die in den ersten 3 Lebensjahren mit der Nierenersatztherapie beginnen mussten, zeigten sich jedoch vorwiegend Symptome aus dem externalisierenden Spektrum. Die motorische Entwicklung konnte bei 47 Patienten mittels M-ABC erfasst werden. Die häufigsten Entwicklungsauffälligkeiten zeigten sich in der Feinmotorik und Handgeschicklichkeit. Insgesamt erzielten 11/47 (23,4%) der untersuchten Patienten feinmotorische Fähigkeiten unterhalb der 2. Perzentile. Auch die Balance-Fähigkeit erschien beeinträchtigt. Hier erzielten 14/47 (29,9%) Teilnehmer Ergebnisse unterhalb der 2. Perzentile. Bei 36 Patienten ohne Intelligenzminde- rung lag der Durchschnittswert der Verarbeitungsgeschwindigkeit bei 84 (45 – 112; sd 16,0). 5/36 (13,9%) der Teilnehmer erzielten Ergebnisse unter der 2. Perzentile. **Zusammenfassung:** Auch nach erfolgreicher Transplantation scheint die chronische Nierenerkrankung weitreichende Folgen auf die Entwicklung des betroffenen Kindes zu haben. Während das Transplantüberleben heutzutage als zufriedenstellend angesehen werden kann, ist es höchste Zeit, die Folgen der Nierenerkrankung auf andere Bereiche des Lebens und der Entwicklung in den Blick zu nehmen. Hierzu bedarf es neben weiteren Forschungsvorhaben vor allem klinischer Programme, die eine gezielte Diagnostik und Förderung ermöglichen.

#### **P44 Mikrobiom und Immunsuppressiva-Metabolismus – Identifizierung intraindividuelle Unterschiede**

M. Baghai Arassi<sup>1,2</sup>, N. Karcher<sup>2</sup>, G. Zeller<sup>2</sup>, B. Tönshoff<sup>1</sup>, M. Zimmermann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung Kinderheilkunde I, Heidelberg, <sup>2</sup>European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Structural and Computational Biology, Heidelberg

**Fragestellung:** Das Outcome nach Nierentransplantation ist von vielen therapeutischen Faktoren abhängig. Wir haben untersucht, wie sich interindividuelle Unterschiede in der Zusammensetzung des Darmmikrobioms auf den Arzneimittelmetabolismus auswirken können. Hierbei standen vor allem die Immunsuppressiva Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil im Fokus, die sich durch eine geringe therapeutische Breite und hohe interindividuelle Variabilität im therapeutischen Ansprechen auszeichnen. **Methoden:** Mit Hilfe eines In-vitro-Modells zur Nachahmung des intestinalen Milieus haben wir untersucht, inwieweit sich 10 unterschiedliche menschliche mikrobielle Darmgemeinschaften in ihrer Fähigkeit unterscheiden, 27 Medikamente zu metabolisieren. Hiervon umfasst waren vier verschiedene Klassen von Immunsuppressiva und relevante nicht immunsuppressive Komedikation. Um die Stoffwechselaktivität komplexer mikrobieller Gemeinschaften mit ihrer Zusammensetzung zu korrelieren, testeten wir unser Medikamenten-Panel zusätzlich gegen 44 hoch abundante und weit verbreitete Darmbakterienstämme. **Ergebnisse:** Unsere Analyse zeigte spender- und medikamentenspezifische Unterschiede im bakteriellen Arzneimittelmetabolismus. Während mehr als 75% der Immunsuppressiva von mindestens einer bakteriellen Gemeinschaft metabolisiert wurden, waren es bei den nicht immunsuppressiven Medikamenten weniger als 30%. Besonders bemerkenswert waren die ausgeprägten spenderspezifischen Unterschiede in der Kinetik und Anzahl an metabolisierten Arzneimitteln. Der Arzneimittelmetabolismus bakterieller Gemeinschaften konnte mit einzelnen Spezies zu 90%

reproduziert werden. Dies weist auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Mikrobiom-Zusammensetzung und metabolischer Aktivität hin. **Schlussfolgerungen:** Der bakterielle Arzneimittelmetabolismus zeigt insbesondere für Immunsuppressiva große interindividuelle Unterschiede. Angesichts der immensen klinischen Herausforderung in der korrekten Dosierung der Immunsuppressiva Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil sollten zukünftige Studien untersuchen, inwieweit mikrobieller Metabolismus das therapeutische Immunsuppressiva-Ansprechen beeinflusst. Solche Studien könnten den Weg zur Identifizierung mikrobieller Biomarker für die personalisierte immunsuppressive Therapie ebnen.

#### **P45 „Weeping kidney“ – wenn die Niere weint...**

M. Perktold, H. Fehrenbach

Kinderklinik/Kfh Memmingen, Kinderneurologie, Memmingen

**Einleitung:** Wir möchten eine 13-jährige nierentransplantierte Patientin vorstellen, die nach 4,5 Jahren stabiler Nierenfunktion ein unklares Transsudat abdominell und in der Pleurahöhle entwickelt hat. **Material/ Methode (Anamnese und Verlauf):** Initial fiel sonographisch, bei noch klinischer Beschwerdefreiheit und stabilem Kreatinin, ein perlschnurartiger Flüssigkeitssaum um die Transplantatniere auf. Im Verlauf entwickelte sie einen ausgeprägten Aszites und einseitigen Pleuraerguss. Die Nierenfunktion blieb vorerst stabil bei einer eGFR von 114 ml/min/m<sup>2</sup> – nach Schwartz. In der MRT-Untersuchung kam eine ödematöse Transplantatniere mit Flüssigkeitseinlagerungen des perirenal Gewebes mit Ausdehnung ins kleine Becken zur Darstellung ohne Hinweis für Malignität. Zum Ausschluss eines Harnlecks wurde eine SPECT durchgeführt. Zuletzt zeigte sich biotisch eine akute und chronische humorale Abstoßung. **Ergebnisse (Verdachtsdiagnose):** Wir gehen derzeit als nicht bestätigte Arbeitsdiagnose von einer renalen Lymphangiektasie aus. **Diskussion:** Als Trigger für die rasch progrediente Symptomatik nehmen wir eine akute und chronische humorale Abstoßung mit konsekutiver





Abb. 1 zu Abstract P45..

Verschlechterung der Nierenfunktion an. Trotz Abstoßungstherapie und Intensivierung der Immuntherapie musste eine permanente Aszitesdrainage eingelegt werden, die aktuell noch bis zu 2 l/d fördert. Da es in der Literatur nur vereinzelte Fallberichte bei transplantierten Kindern zum Thema renaler Lymphangiektasie gibt, möchten wir den Fall gerne zum wissenschaftlichen Diskurs vorstellen.

#### P46 Kontrastmittel-sonographie (CEUS) bei Kindern und Jugendlichen nach Nierentransplantation

D. Franke, A.K. Froehlig, R.A. Janzen

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

**Hintergrund:** Die Sonographie inklusive Doppleruntersuchung ist das wichtigste bildgebende Verfahren im Rahmen der Nierentransplantationsvorbereitung, der perioperativen Phase und im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation. Indikationen, Daten zur Sicherheit und der potentielle Benefit der kontrastmittelunterstützten Sonographie (CEUS) werden in dieser single-center Auswertung dargestellt. **Methoden:** Bei insgesamt 44 Kindern und Jugendlichen aller Altersgruppen vom Säugling bis zum Adoleszenten wurde

eine i.v.-CEUS der Transplantatniere (n = 41) oder eine extrakavitäre Untersuchung der Harnwege auf Ureterleckage oder vesikoureteralen Reflux durchgeführt (n = 3). Davon waren 45% Mädchen und 55% Jungen. Indikationen zur i.v.-Applikation waren: Abszess bei Urosepsis, Perfusionsstörungen, Offenheit von Transplantatgefäßen, zum Beispiel anastomosierte Polararterien, akute Blutung, unklare Raumforderung der Transplantatniere oder anderer Organe und PTLD. Als Kontrastmittel wurde SonoVue® in einer Dosis von 0,6 – 2 ml je nach Verwendung einer Convex- oder Linearsonde, Art der Läsion und Alter des Kindes verwendet; die Untersuchungen wurden zumeist am GE Logiq E9 durchgeführt, je nach Alter des Kindes und Indikation mit einer Linearsonde (9L) oder einer abdominalen Convexsonde (C1-6). Die i.v.-Ultraschallkontrastmittelgabe mit SonoVue® ist aktuell im Kindesalter in Europa noch off-label-use, intracavitär zur Untersuchung des vesikoureteralen Refluxes aber seit 2016 zugelassen. **Ergebnisse:** Die Fragestellung konnte bei nahezu allen Patienten schlüssig und schnell beantwortet werden. Dies führte zu einer Einsparung von CT- und MRT-Untersuchungen und damit auch zu einer Kostenreduktion und verminderten Wartezeiten. Eine Sedierung oder Narkose war in keinem Fall notwendig. Kein einziger Erziehungsberechtigter lehnte die Untersuchung wegen off-label-use ab. Sicherheit: Insgesamt kam es bei > 600 im Zentrum durchgeführten CEUS Untersuchungen zu 3 geringfügigen Nebenwirkungen und bei 2 weiblichen Jugendlichen zu einer allergischen, jedoch nicht anaphylaktoiden Reaktion (0,3%), die eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich machte. Keiner der nierentransplantierten Patienten hatte eine Nebenwirkung. **Schlussfolgerungen:** CEUS ist eine sichere, kostengünstige, bettseitig im OP oder auf Intensivstation durchführbare Untersuchung, die rasche und sichere Diagnosen nach Nierentransplantation erbringen kann. Eine fundierte sonographische Schulung für CEUS und kontrastmittelgeeignete Ultraschallgeräte und Schallköpfe sind Voraussetzung.

#### P47 Die Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit nach pädiatrischer Nierentransplantation ist abhängig vom Anstieg des Blutdrucks

N. Memaran<sup>1</sup>, R.I. Sugianto<sup>1</sup>, K. Ostendorf<sup>1</sup>, B. Borchert-Mörlins<sup>1</sup>, V.D.B. Jeannine<sup>1</sup>, E. Bauer<sup>1</sup>, J. Oh<sup>2</sup>, M. Kemper<sup>3</sup>, R. Büscher<sup>4</sup>, B.M.W. Schmidt<sup>5</sup>, A. Melk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung für pädiatrische Nieren-, Leber-, und Stoffwechselerkrankungen, Hannover, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hamburg, <sup>3</sup>Asklepios Klinik Nord-Heidberg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hamburg, <sup>4</sup>Universitätsklinikum der Universität Duisburg-Essen, Klinik für Pädiatrie II, Essen, <sup>5</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover

**Einleitung:** Kardiovaskuläre (CV) Morbidität und Mortalität spielen nach pädiatrischer Nierentransplantation (NTx) eine bedeutende Rolle. Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) ist ein Maß für Arteriosklerose und ist prädiktiv für CV Ereignisse. Sie wird stark durch erhöhten Blutdruck (BP) beeinflusst und ist in der Frühphase nach NTx deutlich erhöht [1]. Ziel dieser multizentrischen longitudinalen Studie war i. die Gefäßsteifigkeit mittels PWV in der Spätphase nach NTx zu untersuchen; ii. zu quantifizieren, in welchem Ausmaß eine Steigerung des BP die PWV verändert. **Methodik:** Wir untersuchten bei 70 Patienten nach NTx der Kinderkliniken Hannover, Essen und Hamburg den CV-Status alle 2 Jahre (Alter  $12,6 \pm 3,2$  Jahre,  $6,1 \pm 3,1$  Jahre nach NTx, n = 43 männlich). Neben CV-Risikofaktoren (BP, anthropometrische Parameter, Blut- und Urinwerte) wurde die PWV mittels Vicorder gemessen und mittels altersgerechter Normwerte SDS-Werte berechnet. Patienten wurden je nach BP-Veränderung in 3 Gruppen eingeteilt: „Stabil/Abnehmend“ – „Zunahme von 1 – 10 mmHg“ – „Zunahme von > 10 mmHg“. Um den Effekt von Einflussfaktoren auf die Veränderung der PWV zu errechnen wurden gemischte Modellrechnungen

eingesetzt. **Ergebnisse:** Die errechnete glomeruläre Filtrationsrate lag bei  $56,6 \pm 26,5$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Der systolische BP lag im Durchschnitt an der 80. Perzentile (SDS-Wert  $0,9 \pm 0,9$ ), der diastolische BP im Schnitt an der 73. Perzentile (SDS-Wert  $0,6 \pm 0,9$ ). PWV SDS lag bei  $0,1 \pm 1,3$  und nahm im Durchschnitt um 0,11 SDS/Jahr zu. Patienten mit Anstieg des systolischen bzw. diastolischen BP 1 – 10 mmHg zeigten einen  $\Delta$ -PWV von +0,57 bzw. +0,85 im Vergleich zu Patienten ohne BP-Veränderung. Patienten mit Anstieg des systolischen bzw. diastolischen BP  $> 10$  mmHg ein  $\Delta$ -PWV von +0,78 bzw. +1,31 (Abb. 1). Das Geschlecht und die Grunderkrankung waren ebenfalls unabhängige Einflussfaktoren. Eine Assoziation mit BMI konnte nicht gezeigt werden. **Diskussion:** Auch Jahre nach NTx liegen BP-Werte nicht im angestrebten Bereich. Wir konnten zeigen, dass eine Erhöhung des BP dosisabhängig zu einer Verschlechterung der Arteriosklerose, gemessen an der PWV, führt. Dabei wirkt sich diastolische Hypertonie besonders negativ aus. Insgesamt unterstrichen diese Ergebnisse die Wichtigkeit einer adäquaten Therapie der Hypertonie, um CV-Langzeitmortalität zu verhindern.

## Literatur

- [1] Schmidt BMW et al. Early Effects of Renal Replacement Therapy on Cardiovascular Comorbidity in Children With End-Stage Kidney Disease: Findings From the 4C-T Study. *Transplantation*. 2018; 102: 484-492.

## P48 Neutropenia after pediatric renal transplantation – Who, when and why? Understanding and treating a common and potentially severe complication

A. de Oliveira Mekonnen, A. Suhlrie, A. Melk, R. Beier, N. Kanzelmeyer

Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

**Introduction:** Within our local cohort, we observed several cases of patients experiencing serious clinical complaints due to severe neutropenia after kidney transplantation (KTx). As pediatric data on the topic are scarce, we aim to display four representative patients with respective possible causes and disease courses. **Methods:** We analyzed four patients after KTx (transplanted between 2017 and 2019) with severe neutropenia. Neutropenia was defined as absolute neutrophil count (ANC)  $< 1,500/\mu\text{l}$  and severe neutropenia as ANC  $< 500/\mu\text{l}$  or requirement of granulocyte stimulation factor (G-CSF). **Results:** Out of the four patients, three male one female, with severe neutropenia (lowest ANC 20 – 300/ $\mu\text{l}$ ), three patients had congenital abnormalities of the kidney and the urinary tract (CAKUT) and one patient Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome as underlying disease. Age at transplantation was between 2 and 5 years. Three patients received Valganciclovir prophylaxis due to CMV constellation. Within all patients

neutropenia initially occurred in the early phase, one as early as 14 days, the others between 1 to 3 months after transplantation. Duration of neutropenic episodes varied from 9 to 32 months. Two patients had almost continuous neutropenia, while the other two had four and six consecutive neutropenic episodes with periods ( $> 1$  month) of normal blood counts in between. Infections occurred frequently and often led to intravenous antibiotic therapy and hospitalization (2 – 7 hospital stays each), with an overall duration of 19 – 117 days. Two patients received long-term G-CSF therapy, one patient two single doses. Severity of clinical symptoms and length of hospital stay improved thereupon. Table 1 summarizes relevant patient history, characteristics of neutropenia, clinical presentation and therapeutic strategies. **Discussion:** Neutropenia occurs especially during the first months after pediatric KTx. Causes include viral pathogens, also PTLD, as well as pharmacological side effects. Patients with neutropenia present with a wide range of symptoms from fever, infections, aphthae and mucosal ulcer to pancolitis. Awareness of the incidence and risks of neutropenia are essential during post-transplant surveillance. Differential blood cell counts must be part of regular follow-up visits and especially upon clinical suspicion. Besides identifying and eliminating causing factors, G-CSF is a safe and effective treatment. A systematic analysis of our KTx cohort is under way, to gain further understanding of incidence, risk factors, causes and clinical manifestations of this relevant phenomenon in pediatric KTx patients.

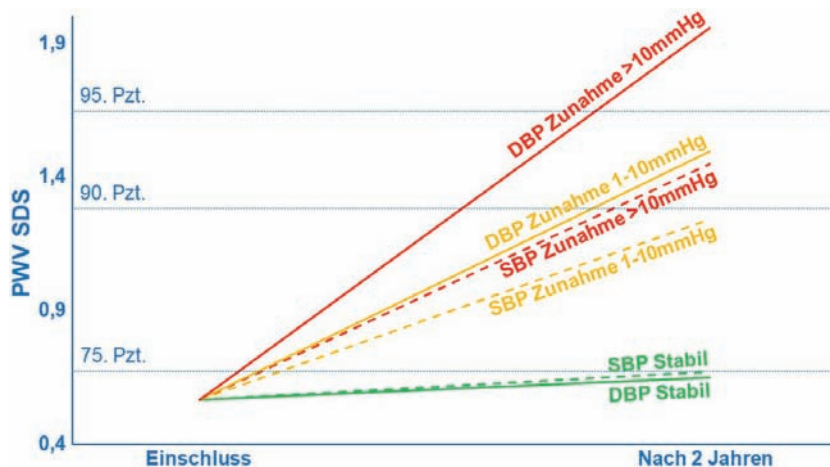


Abb. 1 zu Abstract P47.

|   | Patient 1   | Patient 2  | Patient 3   | Patient 4  |
|---|---|--|---|--|
| <b>Underlying disease:</b>                                    | CAKUT   | Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrome Type 1   | CAKUT   | CAKUT  |
| <b>Age at KTx (years)</b>                                     | 5 10/12   | 5  | 2 7/12  | 3 3/12   |
| <b>Date of KTx (mm/yy)</b>                                    | 10/17   | 09/19  | 06/19   | 12/17  |
| <b>Patient sex</b>  | male  | female   | male  | male   |
| <b>KTx donor type</b>   | deceased  | deceased   | deceased  | living, related  |
| <b>Initial immunosuppression</b>                              | Tacrolimus (Tac.), Mycophenolat-Mofetil (MMF), Basiliximab, Prednisolone (Pred.)  | Tac, Everolimus (Evr.), Basiliximab, Pred.   | Tac., Basiliximab, Pred.  | Tac., Evr., Basiliximab, Pred.   |
| <b>CMV prophylaxis</b>  | none  | Valganciclovir   | Valganciclovir  | Valganciclovir   |
| <b>Earliest onset of neutropenia after KTx</b>                | 3 months  | 2 months   | 1 month   | 14 days  |
| <b>Duration of neutropenia</b>                                | 6 episodes 2018-2020  | 9 months 12/2019-09/2020   | 5 episodes 2019-2021  | 4 episodes 2017-2021   |
| <b>Lowest ANC</b>   | 0.3/µl (01/20)  | 0.05/µl (03/20)  | 0.2/µl (01/20)  | 0.02/µl (02/19)  |
| <b>Baseline creatinine</b>                                    | 85 µmol/l   | 39-79 µmol/l   | 40 µmol/l   | 81 µmol/l  |
| <b>Maximum creatinine during neutropenia</b>                  | 141 µmol/l  | 99 µmol/l  | 63 µmol/l   | 112 µmol/l   |
| <b>No of Hospitalizations during neutropenia (days total)</b> | 2 (19d)   | 3 (38d)  | 7 (117)   | 6 (62d)  |
| <b>Infections/Symptoms during Neutropenia</b>                 | EBV sore throat vomiting  | urosepsis  | pyelonephritis gastroenteritis oral aphthae gastral ulcers colitis                          | EBV tonsillitis otitis media fever hyponatremia, colitis   |
| <b>Virological findings at onset or during neutropenia</b>    | CMV PCR neg.<br>EBV PCR pos.<br>BKV pos.  | CMV PCR pos.<br>EBV PCR pos.   | CMV PCR neg.<br>EBV PCR neg.  | CMV PCR neg.<br>EBV PCR pos.   |
| <b>Therapy strategy</b>                                       | - MMF → Evr., Tac ↓<br>+ Evr ↓ (01/18)<br><br>-Evr. ↓ (03/18, 04/18)<br><br>-Tac → CSA + Pred. (12/18)<br><br>-Ciclosporin A (CSA) ↓ Evr. ↑ (02/19)<br><br>-Evr + Predni (08/19)<br><br>-3x Rituximab (10/19, 08/20, 03/21)<br><br>-iv. Zytotec (02/19) | -Tac+Pred Monotherapy (01/20-03/20)<br><br>-Tac ↓ +Evr. (03/20)<br><br>Tac → CSA (05/20) | -MMF → Evr (10/20)<br><br>-Evr. → Sirolimus (Sir.)<br><br>-Tac ↓ Sir. → Azathioprin (12/20) | -Evr. off (10/18)<br><br>-Azathioprin (11/18)<br><br>-PTLD Therapy 6xRTX (04/20)<br><br>-Sir. + Pred. (08/20)<br><br>-Valganciclovir (09/18-02/19) |
| <b>G-CSF therapy</b>  | None  | 12/19-09/20  | 12/20-ongoing   | 11/20  |
| <b>Presumed cause of neutropenia</b>                          | EBV Infection   | unknown  | Suspected cyclic neutropenia  | EBV-positive post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)   |

Abb. 1 zu Abstract P48. Patient history, characteristics of neutropenia, clinical presentation and therapeutic strategies

#### P49 Risk of cellular and/or antibody-mediated transplant rejection in pediatric kidney transplant recipients with BK polyomavirus replication – a multicenter CERTAIN analysis

B. Höcker<sup>1,2</sup>, J. Schmidt<sup>1,2</sup>, C. Süsal<sup>2</sup>, L. Murer<sup>2</sup>, J. Oh<sup>2</sup>, M. Zirngibl<sup>2</sup>, S. König<sup>2</sup>, L. Dello Strologo<sup>2</sup>, L.T. Weber<sup>2</sup>, A. Awan<sup>2</sup>, L. Gauché<sup>1,2</sup>, S. Saygili<sup>2</sup>, K. Krupka<sup>1,2</sup>, T. Bruckner<sup>2</sup>, P. Schnitzler<sup>2</sup>, H.H. Hirsch<sup>2</sup>, A. Fichtner<sup>1,2</sup>, B. Tönshoff<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Heidel-

berg, Klinik I, Heidelberg, <sup>2</sup>CERTAIN, Research Community

**Objective:** To determine the risk of alloimmune responses (T cell-mediated rejection (TCMR) including borderline changes and *de novo* HLA donor-specific antibodies (dnDSA) and/or antibody-mediated rejection (ABMR)) as a consequence of reduced immunosuppression for management of BK polyomavirus (BK-PyV) replication in pediatric kidney transplant recipients. **Methods:** In the framework of the Cooperative European Pediatric Renal Transplant Initiative (CERTAIN), we studied 195

pediatric kidney transplant recipients (10.5 ± 5.5 years) in whom plasma BKPyV viral load and dnDSA were measured regularly over a period of up to 5 years post-transplant. Risk factors for the development of dnDSA and transplant rejection were analyzed using univariate and multivariable Cox regression. **Results:** BKPyV replication was observed in 65 (33.3%), and biopsy-proven BKPyV associated nephropathy in 13 (6.7%) patients. A total of 90 (46.2%) patients developed TCMR/borderline rejection, and 56 (28.7%) recipients developed dnDSA/ABMR during the 5-year period. The overall

TCMR/borderline rate was comparable in patients with (20 (37.0%)) or without BKPyV replication (70 (49.3%),  $p = 0.150$ ) but recipients with BKPyV replication developed TCMR/borderline rejection significantly ( $p = 0.040$ ) later than those without, presumably due to reduced immunosuppression for BKPyV management. Independent risk factors for TCMR/borderline rejection were cold ischemia time  $> 24$  hours (OR 3.0,  $p = 0.024$ ), delayed graft function (OR 3.1,  $p = 0.011$ ) and desensitisation at transplant (OR 2.5,  $p = 0.031$ ). The overall dnDSA/ABMR rate was also similar in patients with (16 (28.1%)) or without BKPyV replication (40 (29.0%),  $p = 0.898$ ). Independent risk factors for dnDSA/ABMR development were re-transplantation (OR 5.8,  $p = 0.000$ ), HLA-DR mismatch (OR 1.8,  $p = 0.005$ ) and preformed DSA (OR 3.5,  $p = 0.002$ ). In patients with BKPyV replication, independent risk factors for dnDSA/ABMR were re-transplantation (OR 8.1,  $p = 0.011$ ) and an immunosuppressive regimen consisting of CSA/EVR vs. TAC/MMF (OR 3.9,  $p = 0.034$ ). **Conclusion:** Reduced immunosuppression as BKPyV management is not significantly associated with an increased risk of TCMR/borderline rejection and/or dnDSA/ABMR in pediatric kidney transplant recipients.

### P50 Immunologisch getriggertes Rezidiv eines kongenital nephrotischen Syndroms im Transplantat

L. Haisch, B. Kranz, J. Sandkötter, K. Masjosthusman, K.P. Schlingmann, B. Ermisch-Omran, S. König, M. Konrad, J. König

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universtätsklinikum Münster, Münster

**Einleitung:** Das kongenital nephrotische Syndrom (CNS) repräsentiert eine der schwersten Nierenerkrankungen im Säuglingsalter und ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Ursächlich sind Genveränderungen, welche die Integrität der glomerulären Filtrationsbarriere betreffen. Mutationen im *NPHS1* Gen, welches für

das Schlitzmembranprotein Nephin kodiert, sind hierbei durch einen besonders schweren Verlauf gekennzeichnet. Charakteristisch sind ein massiver renaler Eiweiß-Verlust mit sekundärer Ödem-, Infektions- und Thromboseneigung. Therapeutische Maßnahmen umfassen die Substitution von Funktionseiweißen sowie die medikamentöse/operative Limitation der Proteinurie. Langfristig kann der glomeruläre Strukturdefekt durch Transplantation einer gesunden Niere behoben werden. Im Gegensatz zum idopathischen FSGS sind Rezidive der Grunderkrankung nach Transplantation selten. **Fallbeschreibung:** Wir berichten den Fall einer Patientin, bei welcher am 3. Lebensstag auf der Basis einer homozygoten *NPHS1*-Mutation (c.610del;p.Val204\*) die Diagnose eines CNS gestellt wurde. Bei konservativ nicht beherrschbarer Proteinurie erfolgte im Alter von 7 Monaten eine einseitige Nephrektomie mit anschließender Nierenersatztherapie sowie im Alter von 34 Monaten die allogene Transplantation einer Verstorbeneniere. Bei guter Primärfunktion unter immunsuppressiver Therapie mit CSA/MMF/Pred präzentrierte die Patientin 2 Monate nach NTx erstmals eine große Proteinurie sowie eine Nierenfunktionsverschlechterung. Bei histologischem Bild einer humoralen Rejektion ohne Nachweis donorspezifischer Anti-HLA-Antikörper bestand der dringende Verdacht auf eine Immunisierung gegenüber dem transplantierten Nephin-Protein, wengleich ein serologischer Beweis aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit spezifischer Anti-Nephin-AK-Suchtests nicht möglich war. Unter täglichem Plasmaaustausch (10  $\times$ ), IVIG, Rituximab, Steroidstößen sowie intensivierter Immunsuppression konnte die Nierenfunktion zwar stabilisiert, bezüglich der Proteinurie aber lediglich eine Teilremission erreicht werden (57,5 g/g auf 14,8 g/g). Als schwerwiegende Nebenwirkung der genannten Maßnahmen erkrankte die Patientin zudem lebensbedrohlich an einer Influenza A sowie einer Urosepsis, welche unter dem Bild eines schweren ARDS eine 13-tägige ECMO-Therapie notwendig machte. Letztere wurde zudem durch ein zerebrales Infarktereignis verkompliziert. Aufgrund der vitalen Bedrohung durch rezidivierende Infektionen und

den persistierenden Nachweis von Klebsiellen im Nierentransplantat, entschieden wir uns 10 Monate nach NTx zur Transplantatnephrektomie. **Diskussion:** Rezidive eines nephrotischen Syndroms im Transplantat bei zugrundeliegendem CNS sind selten, können insbesondere bei Null-Mutationen jedoch immunologisch getriggert sein. Durch frühe Detektion und intensive immunmodulatorische Therapie kann eine (Teil-)Remission mit Erhalt der Transplantatfunktion erreicht werden, ggf. jedoch auf Kosten schwerer Nebenwirkungen.

### P51 10 Jahre AB0 inkompatible Nierentransplantation in der Pädiatrie – Eine Single Center Erfahrung

C. Taylan<sup>1,2</sup>, C. Kurschat<sup>2,3</sup>, D. Stippel<sup>2,4</sup>, S. Haumann<sup>1,2</sup>, S. Habbig<sup>1,2</sup>, L.T. Weber<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kindernephrologie, Köln, <sup>2</sup>Uniklinik Köln, Transplantationszentrum, Köln, <sup>3</sup>Uniklinik Köln, Klinik II für Innere Medizin und Zentrum für seltene Erkrankungen, Köln, <sup>4</sup>Uniklinik Köln, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie, Köln

**Hintergrund:** Die Transplantation ist die beste Behandlung einer terminalen Niereninsuffizienz. Besonders im Kindesalter ist die Gesamtentwicklung durch eine Langzeitdialyse stark eingeschränkt. Aufgrund des Mangels an Spenderorganen in Deutschland liegt die mittlere Wartezeit auf eine Spenderniere für Kinder derzeit bei ca. 2,5 Jahren. Der Erfolg einer Transplantation ist unter anderem aber umso besser, je früher transplantiert wird. Um die Spenderauswahl zu erweitern wird im Kindertransplantationszentrum Köln seit 2010 regelmäßig die AB0-inkompatible Nierenlebenspende (AB0i NTx) im Kindesalter angeboten. **Methoden:** 9 Patienten (mittleres Alter bei AB0i NTx: 12,6 Jahre ( $\pm 6,59$ ; 2 – 21), mittleres Körpergewicht 41 kg ( $\pm 22,5$ ; 12 – 82)) mit terminaler Nierenfunktionseinschränkung wurden von Juni 2010 bis Mai 2021 an unserem Zentrum mit einer AB0i NTx behandelt. Alle Patienten be-

kamen 4 Wochen vor der geplanten Transplantation einmalig 375 mg/qm KOF Rituximab i.v. Zur Durchführung der Immunadsorption (IA) wurde bei Hämodialysepatienten die AV-Fistel genutzt, bei Peritonealdialysepatienten oder präemptiv zu transplantierenden Kindern wurde ein Shaldonkatheter gelegt. Täglich vor und nach den Behandlungen bestimmte Isoagglutinintiter zeigten den Erfolg der einzelnen IA und den Rebound im Intervall. Die behandelten Plasmavolumina schwankten zwischen dem 1,5- bis 3-fachen des Körperplasmavolumens. Die Patienten wurden postoperativ mit einer 3-fachen Dauerimmunsuppression (Prednison, Calcineurininhibitor, Mycophenolat Mofetil) und einer zweimaligen Induktionstherapie mit Basiliximab i.v. an Tag 0 und Tag 4 behandelt. Die Isoagglutinintiter wurden bis Tag 14 postoperativ täglich bestimmt. **Ergebnisse:** Nach Sicherstellung der B-Zelleradikation wurde in Abhängigkeit von der Höhe des Isoagglutinintiters (IgG im Mittel 1 : 171 ± 1 : 181) im Median 9 Tage (0 – 98) vor der geplanten ABOi NTx mit der IA begonnen. Bis zum Erreichen des zur Ermöglichung einer sicheren Durchführung der ABOi NTx notwendigen IgG-Titers < 1 : 4 wurden im Mittel 8,4 (± 6,30; 0 – 22) IA und in N = 2 zusätzliche Plasmapheresen notwendig. Bei keinem Patienten war eine zusätzliche IA postoperativ notwendig. In allen Fällen erfolgte direkt intraoperativ die Funktionsaufnahme des Transplantates. Die Transplantatfunktion ist nach einer mittleren Beobachtungszeit von 46,3 Monaten (± 44,1) mit einer mittleren eGFR von 76,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (± 19,5) sehr gut. Ein Patient verlor sein Transplantat nach 60 Monaten infolge fehlender Adhärenz. Grundsätzlich wurde keine erhöhte Infektionsanfälligkeit beobachtet. Kein Patient erlitt im Beobachtungszeitraum eine PTLD. **Schlussfolgerung:** Die ABO-inkompatible Nierentransplantation ist eine wertvolle und sichere Ergänzung zur Erweiterung des Spenderpools zur Verkürzung von Dialysezeiten auch im Kindesalter.

## **P52 Kombinierte und sequentielle Leber-Nieren-Transplantationen bei Patienten mit Autosomal Rezessiver Polyzystischer Nierenerkrankung (ARPKD) – Daten aus dem ARPKD-Register ARegPKD**

K. Burgmaier<sup>1</sup>, L. Wehn<sup>1</sup>, F. Brinkert<sup>2</sup>, A. Büscher<sup>3</sup>, I. Dursun<sup>4</sup>, K. Häffner<sup>5</sup>, C. Kowalewska<sup>6</sup>, D. Mekahli<sup>7</sup>, E. Melek<sup>8</sup>, M. Miklaszewska<sup>9</sup>, L. Pape<sup>3</sup>, A. Potemkina<sup>10</sup>, B. Ranchin<sup>11</sup>, R. Schild<sup>2</sup>, R. Shroff<sup>12</sup>, S. Stabouli<sup>13</sup>, J. Thumfart<sup>14</sup>, B. Uetz<sup>15</sup>, L.T. Weber<sup>1</sup>, E. Wühl<sup>16</sup>, J. Oh<sup>2</sup>, J. Dötsch<sup>1</sup>, F. Schaefer<sup>16</sup>, M.C. Liebau<sup>1,17</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik Köln und Universität zu Köln, Medizinische Fakultät, Köln, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hamburg, <sup>3</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde II, Essen, <sup>4</sup>Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Kayseri, Türkei, <sup>5</sup>Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg, <sup>6</sup>The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Polen, <sup>7</sup>University Hospitals Leuven, Department of Pediatric Nephrology, Leuven, Belgien, <sup>8</sup>Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Adana, Türkei, <sup>9</sup>Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, Department of Pediatric Nephrology and Hypertension, Krakow, Polen, <sup>10</sup>Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich, <sup>11</sup>Hopital Femme Mere Enfant, Hospices Civils de Lyon, Pediatric Nephrology Unit, Lyon, Frankreich, <sup>12</sup>Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, Vereinigtes Königreich, <sup>13</sup>Hippokraton Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, First Department of Pediatrics, Thessaloniki, Griechenland, <sup>14</sup>Charite-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin, Berlin,

<sup>15</sup>Klinikum Schwabing, Städtisches Klinikum München GmbH und Klinikum rechts der Isar (AöR) der Technischen Universität München, Kinderklinik München Schwabing – Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, München, <sup>16</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg, Deutschland <sup>17</sup>Uniklinik Köln, Zentrum für Molekulare Medizin, Köln

**Einleitung:** Die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) ist eine schwerwiegende Erkrankung, die mit der Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung sowie einer kongenitalen hepatischen Fibrose mit der Folge einer portalen Hypertonie einhergeht. Die ARPKD stellt eine wesentliche Indikation für eine Nieren- und/oder Lebertransplantation im Kindes- und Jugendalter dar. Das Vorgehen zur Indikationsstellung für eine kombinierte oder eine sequentielle Transplantation eines Nieren- und Lebertransplantates ist nicht einheitlich. **Material/ Methode:** Deskription von Patienten mit kombinierter (CLKTx) und sequentieller (sLKTx) Leber-Nieren-Transplantation anhand klinischer, sonographischer und laborchemischer Parameter, sowie Beschreibung des Transplantatüberlebens in den Patientengruppen anhand der Datensätze von über 540 ARPKD Patienten aus der ARPKD-Registerstudie ARegPKD. **Ergebnisse:** Von 549 ARPKD Patienten erhielten 26 Patienten (54% männlich) eine CLKTx in einem medianen Alter von 6,5 (IQR: 4,8 – 12,5) Jahren. Acht zusätzliche Patienten (25% männlich) erhielten eine sLKTx, wobei fünf Patienten (63%) zunächst eine Nieren- und später eine Lebertransplantation erhielten und drei Patienten (38%) zuerst eine Leber- sowie später eine Nierentransplantation. Das mediane Alter bei erster Tx betrug 3,8 (IQR: 1,6 – 8,6) Jahre, bei zweiter Tx 6,7 (IQR: 4,9 – 15,3) Jahre. Daten zur Genetik liegen bei 13/26 CLKTx-Patienten und 6/8 sLKTx-Patienten vor. Die häufigsten Indikationen für eine CLKTx waren rezidivierende Cholangitiden (6/26), Leberfibrose (6/26), nicht kontrollierbare Varizenblutungen (5/26) und portale Hypertonie (4/26). Die immunsuppressive Initialtherapie wurde bei 21/26 CLKTx-Patienten

(81%) mit Tacrolimus, bei 16 Patienten (62%) mit Mycophenolat-Mofetil sowie bei 6 Patienten (23%) mit Cyclosporin A durchgeführt. Zusätzlich erfolgte bei 21 Patienten (81%) eine Therapie mit Steroiden. Die mediane Beobachtungsdauer der CLTKx-Patienten beträgt 5,1 (IQR: 1,3 – 9,5) Jahre nach Tx, der sLKTx-Patienten 9,6 (IQR: 5,2 – 11,9) Jahre nach erster Tx. Jeweils ein Patient aus der CLTKx- bzw. sLKTx-Gruppe verstarb im Beobachtungszeitraum. Bei den CLTKx-Patienten zeigten drei Patienten (12%) in Bezug auf die Nieren und zwei von 26 Patienten (8%) in Bezug auf die Leber ein Transplantatversagen. Einer von acht sLKTx-Patienten (13%) erlitt ein Transplantatversagen der Niere, zwei der sLKTx-Patienten (25%) zeigten ein Transplantatversagen der Leber. Diskussion: Wir beschreiben an gut phänotypisierten ARPKD-Patienten

aus der internationalen Registerstudie ARegPKD die Charakteristika von Patienten, die mit kombinierter und sequentieller Leber- und Nierentransplantation behandelt wurden. Diese Daten sollen in der Zukunft mit Daten aus dem CERTAIN-Register abgeglichen werden und können so bei der Entscheidung für das Vorgehen beim individuellen Patienten eine hilfreiche Unterstützung bieten.

**P53 Publikationsrate und Forschungsthemen von Studien in der pädiatrischen Nierentransplantation**

C. Patry<sup>1</sup>, S. Cordts<sup>1</sup>, L. Baumann<sup>2</sup>, B. Höcker<sup>1</sup>, A. Fichtner<sup>1</sup>, M. Ries<sup>3</sup>, B. Tönshoff<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Kinderklinik Abteilung I, Pädiatri-

sche Nephrologie, Heidelberg, <sup>2</sup>Universität Heidelberg, Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Universität Heidelberg, Heidelberg, <sup>3</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Kinderklinik Abteilung I, Heidelberg

Einleitung: Die Qualität der medizinischen Versorgung von pädiatrischen Nierentransplantatempfängern hängt auch von der wissenschaftlichen Evidenz aus klinischen Studien ab. Diese Evidenz könnte durch einen sogenannten Publikationsbias, welcher durch selektive Nichtveröffentlichung von klinischen Studien entsteht, negativ beeinflusst werden. Material und Methoden: Wir untersuchten i. die Publikationsrate, ii. die Dauer vom Abschluss einer Studie bis zur Veröffentlichung in einer Zeitschrift mit Peer-Review-Verfahren und iii. Faktoren, die mit der Publikationsrate und einer frühzeitigen Publikation dieser Studien assoziiert waren. Hierzu schlossen wir Studien ein, die auf ClinicalTrials.gov vom 1.1.1999 bis 30.11.2020 registriert worden waren. Zu jede dieser Studien suchten wir nach entsprechenden Publikationen auf PubMed und GoogleScholar und kontaktierten ggf. Studienleiter und/oder Studiensponsoren direkt. Eine frühe Publikation wurde definiert als eine Veröffentlichung innerhalb von 3 Jahren nach Abschluss der Studie. Eine Studie wurde als nicht publiziert eingestuft, wenn innerhalb von 5 Jahren nach Abschluss der Studie keine Veröffentlichung in einer Zeitschrift mit Peer-Review-Verfahren vorlag.

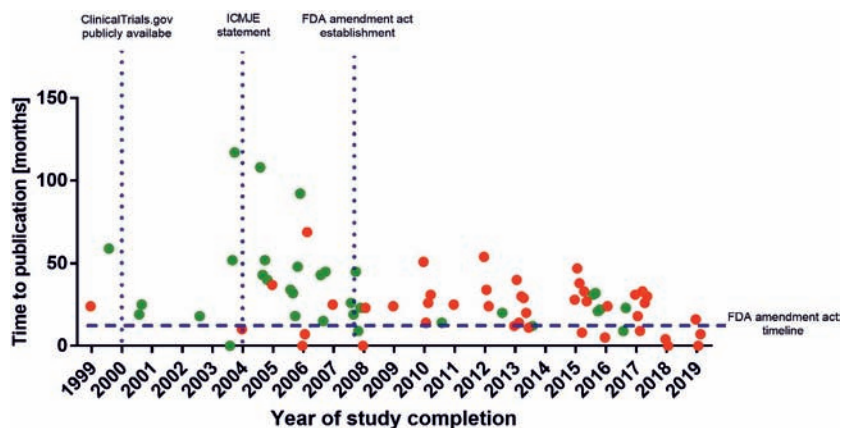


Abb. 1 zu Abstract P53.

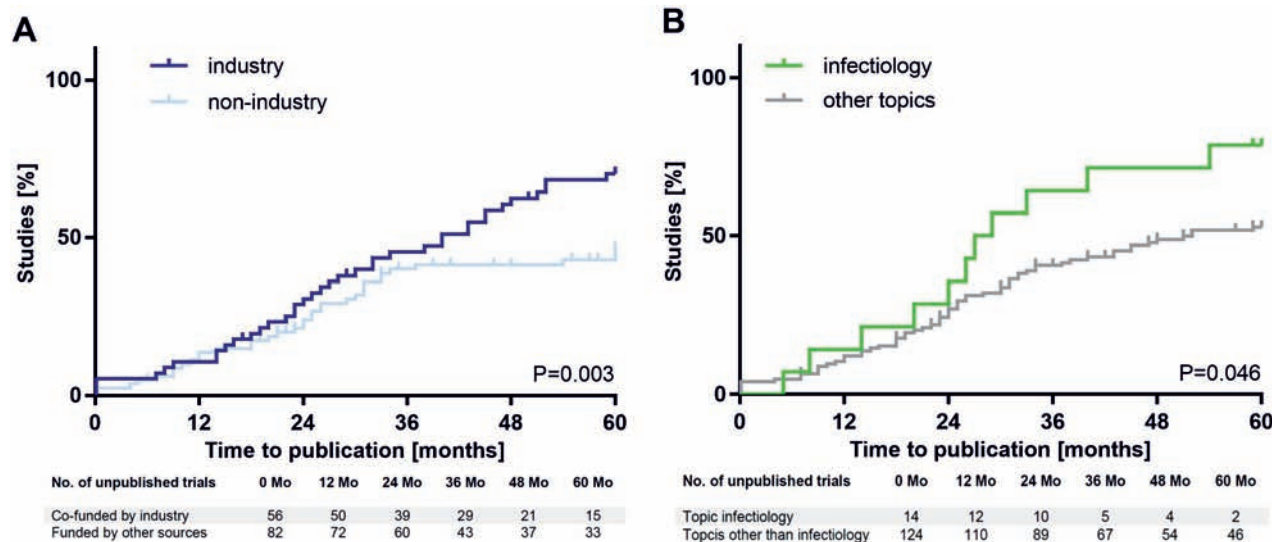


Abb. 2 zu Abstract P53.

Für die statistische Analyse kamen der t-Test, der Mann-Whitney U-Test und die Methode nach Kaplan-Meier zur Anwendung. **Ergebnisse:** Wir identifizierten 138 Studien mit einer Gesamtzahl von 36.678 Studienteilnehmern, davon 6 Phase I-, 16 Phase II-, 19 Phase III- und 26 Phase IV-Studien. Bisher wurden nur 55,8% dieser Studien veröffentlicht. Nicht publizierte Studien enthielten Daten von 12.014 Patienten. Die mediane Zeit bis zur Veröffentlichung betrug 25 Monate (Bereich 0 – 117) mit einer signifikant kürzeren Dauer bis zur Veröffentlichung seit dem Jahr 2008 (Abb. 1). Das am häufigsten untersuchte Forschungsthema war Immunsuppressiva (68/138, 49,3%), gefolgt von perioperativem Management (10,9%) und infektiologischen Themen (10,1%). Der Anteil publizierter Studien war am höchsten zum Thema Steroidentzug (87,5%), gefolgt von infektiologischen Themen (78,6%) sowie Studien zu Ernährung, Sport und Lebensqualität (71,4%). Die Anzahl eingeschlossener Studienpatienten war für das Forschungsthema Immunsuppressiva am höchsten, gefolgt von Studien zur Infektiologie. Mit einer signifikant höheren Publikationsrate innerhalb von 5 Jahren nach Studienabschluss assoziierte Faktoren waren eine Finanzierung der Studie durch die Industrie ( $P = 0,003$ ) sowie Forschungsthemen aus der Infektiologie ( $P = 0,046$ ) (Abb. 2). **Diskussion:** Derzeit bleibt nahezu die Hälfte aller registrierten und bereits beendeten Studien zur pädiatrischen Nierentransplantation unveröffentlicht. Dies und die relativ lange Dauer bis zur jeweiligen Veröffentlichung in einer Zeitschrift mit Peer-Review-Verfahren könnten zu einem Publikationsbias führen, der sich negativ auf die klinische Entscheidungsfindung bei der Betreuung dieses Patientenkollektivs auswirkt.

### **P54 S3-Leitlinie: Abklärung der Mikro-Hämaturie bei Kindern und jungen Erwachsenen zur Früherkennung von Nierenerkrankungen**

O. Gross<sup>1</sup>, D. Müller<sup>2</sup>, K. Latta<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, <sup>2</sup>Charité Campus Virchow Klinikum Universitätsmedizin Berlin, Berlin, <sup>3</sup>Clementine Kinderhospital, Frankfurt

Bei Kindern sind chronische Nierenerkrankungen selten und werden oft zu spät erkannt. Das Frühwarnzeichen für Nierenerkrankungen ist die Mikro-Hämaturie. In Deutschland wird der Urin bei Kindern bei der U8 gescreent. Für die Pädiater liegt die Herausforderung darin, die Kinder mit einer gefährlichen Nierenerkrankung ressourcen- und kosteneffektiv zu identifizieren, ohne Kind und Eltern durch eine inadäquate Diagnostik zu verunsichern und zu belasten. Mangels Hämaturie-Leitlinie für Kinder führt der Befund einer Mikro-Hämaturie oft nicht zur gezielten Abklärung. Damit wird die große Chance vertan, das Nierenversagen durch Früh-Diagnose und Therapie um Jahrzehnte hinaus zu zögern oder sogar ganz zu verhindern. Die häufigste glomeruläre Nierenerkrankung im Kindesalter ist das Alport Syndrom. Mehrere Tausend Dialysepatienten in Deutschland haben diesen Gendefekt. Durch Implementierung der geplanten Leitlinie „Hämaturie Kind“ könnte das Nierenversagen durch Früh-Diagnose im Median um 18 Jahre hinausgezögert werden. Bei Kindern mit Alport Syndrom empfehlen Internationale Guidelines seit 2020 ab dem Stadium der Mikrohä-maturie eine Therapie mittels ACE-Hemmer. Unsere Leitlinie zielt auch auf die Früherkennung von urogenitalen Fehlbildungen (CAKUT) und Nephrolithiasis, denn nur mit genauer Diagnose ist eine Therapie möglich: ACE-Hemmer können das Nierenversagen bei allen chronischen Nierenerkrankungen im Kindesalter verzögern. Diese wegweisenden Phase 3 Studien zum Nierenschutz bei Kindern wurden durch die deutsche Kinderneurologie geprägt. Wir haben mit der U8 alle Möglichkeiten der Frühdiagnose von Nierenerkrankungen.

Leider wird in der Realität jedoch bei den wenigsten Kindern die Nierenerkrankung bereits in diesem Frühstadium diagnostiziert. Beispielsweise erhalten viele Betroffene mit Alport Syndrom die Diagnose erst im Erwachsenenalter mit dann schon weit eingeschränkter Nierenfunktion. Die Folgen sind frühe Dialysepflicht und eine verkürzte Lebenserwartung – eine Katastrophe angesichts der etablierten und per internationalen Guidelines empfohlenen Behandlungsmöglichkeiten. In 2020 wurde von uns mit klinischen Studien der höchsten Evidenzstufe die Grundlage für eine S3-Leitlinie „Hämaturie-Kind“ gelegt. Die S1-Leitlinien „Nicht sichtbare Hämaturie“ der Dt. Ges. für Allgemeinmedizin und Familienmedizin und „Hämaturie bei Kindern – Bildgebende Diagnostik“ der Ges. für Päd. Radiologie konzentrieren sich auf Erwachsene bzw. die Bildgebung und sind daher zur Frühdiagnose einer Nierenerkrankung bei Kindern nur sehr eingeschränkt geeignet. Durch die S3-Leitlinie könnten pro Jahr bis zu 1.000 Kinder früher diagnostiziert und behandelt werden. Wir wollen Ihnen daher unsere „Zwischenergebnisse“ bei der Entstehung der S3-Leitlinie vorstellen, die Praxisnähe und Relevanz mit Ihnen diskutieren und so die Leitlinie weiter verbessern.

**Autorenverzeichnis**

- Abazi-Emini, N. 358, 374  
 Abo Zed, S.E.D. 365  
 Acham-Roschitz, B. 380  
 Ahlenstiel-Grunow, T. 361  
 Ajiri, R. 373  
 Akinci, N. 373  
 Altmüller, J. 382  
 Amann, K. 386  
 Arbeiter, K. 377  
 Ariceta, G. 356  
 Atmis, B. 377  
 Awan, A. 395  
 Axt-Flidner, R. 356  
  
 Baghai Arassi, M. 392  
 Bakhos-Douaihy, D. 368  
 Balat, A. 359  
 Bald, M. 363  
 Bariani, M. 354  
 Bartolomaeus, H. 354  
 Bauck, M. 390  
 Bauer, E. 393  
 Baumann, L. 398  
 Bäumner, S. 358, 371  
 Beck, B. 357, 380, 382, 384  
 Beck, B.B. 358  
 Beier, R. 394  
 Benzing, T. 366  
 Benz, M. 357  
 Berecki, C. 359  
 Berger, U. 374  
 Bergmann, C. 357  
 Beringer, O. 381, 388  
 Bertholet-Thomas, A. 356  
 Bieniás, B. 359  
 Bindels, R.J. 365  
 Birtel, J. 358  
 Blahova, K. 378  
 Bockenbauer, D. 353, 356  
 Böckhaus, J. 378  
 Bohl, K. 365, 366  
 Bolz, H.J. 358  
 Bonthuis, M. 359  
 Book, M. 358  
 Borchert-Mörlins, B. 393  
 Bos, C. 365  
 Boyer, O. 356, 357  
 Brandström, P. 359  
 Bräsen, J.H. 367, 386  
 Braunisch, M. 358, 374, 375  
 Breiderhoff, T. 365  
 Brinker, L. 357  
 Brinkert, F. 397  
 Broux, F. 359  
 Bruckner, T. 395  
 Buder, K. 363  
 Buiting, K. 376  
 Burgmaier, K. 357, 371, 373, 377, 397  
 Büsscher, A. 362, 373, 375, 376, 377, 382, 397  
 Büsscher, R. 362, 366, 382, 393  
  
 Cetiner, M. 362  
 Charbel Issa, P. 358  
 Christ, A. 365  
 Collard, L. 357  
 Collette, P. 372  
 Ćomić, J. 358, 374, 375  
 Consolo, S. 359  
 Cordts, S. 398  
  
 Dafinger, C. 357, 366  
 Dahmer-Heath, M. 356, 358  
 Dannenberg, V. 391  
 De Baaij, J.H.F. 365  
 Debatin, K.M. 381, 388  
 Decarolis, B. 380  
 Decramer, S. 356  
 Dello Strologo, L. 363, 395  
 Demaretz, S. 368  
 de Oliveira Mekonnen, A. 394  
 Derichs, U. 377  
 Devuyt, O. 353  
 Döhler, B. 364  
 Dötsch, J. 357, 366, 369, 373, 377, 378, 380, 397  
 Doyon, A. 361  
 Dübbers, M. 380  
 Dupont, S. 359  
 Dursun, I. 373, 377, 397  
 Duzova, A. 373, 377  
  
 Edefonti, A. 355  
 Ehren, R. 371, 383, 384  
 Eid, L.A. 373, 377  
 Einzmann, T. 378  
 Eitner, F. 354  
 Erger, F. 357, 382  
 Ermisch-Omran, B. 396  
  
 Fahle, L. 378  
 Fehrenbach, H. 392  
 Fencl, F. 378  
 Fichtner, A. 363, 395, 398  
 Fila, M. 357, 373  
 Fink, G. 365, 369  
 Forst, A. 353  
 Frachon, N. 368  
 Franke, D. 393  
 Franken, G.A.J. 365  
 Friedrich, A. 370  
 Froehlig, A.K. 393  
  
 Galiano, M. 377  
 Gauché, L. 395  
 Geiling, P. 382  
 Gerß, J. 356  
 Gessner, M. 358, 373, 377  
 Gillion, V. 356  
 Goedecke, C. 371  
 Gojkovic, I. 359  
 Gökce, I. 373, 377  
 Gold, A. 364  
 Gousebasha, I.S. 368  
 Grabitz, C. 386  
 Grenda, R. 363  
 Griese, M. 386  
 Groothoff, J. 359  
 Großhennig, A. 361  
 Gross, O. 378, 399  
 Grote, S. 371  
 Grote, V. 378  
 Grund, A. 354  
 Grünert, S. 374  
 Günthner, R. 374, 375, 376  
 Gutting, M. 379  
  
 Habbig, S. 358, 371, 380, 382, 383, 384, 396  
 Hackl, A. 365  
 Haffner, D. 354, 366, 367  
 Häffner, K. 377, 384, 397  
 Hahn, C. 356  
 Haisch, L. 396  
 Hansen, M. 363, 385, 389  
 Harambat, J. 359  
 Haumann, S. 396  
 Heaf, J.G. 359  
 Heemann, U. 374  
 Hemmer, C. 376  
 Hempel, C. 389  
 Hermes, K. 378  
 Herrmann, P. 358  
 Herzig, N. 381  
 Hirsch, H.H. 395  
 Höcker, B. 363, 395, 398  
 Hoefele, J. 358, 374, 375, 376  
 Hoenderop, J.G.J. 365  
 Holle, J. 354  
 Hooman, N. 377  
 Hoorn, E. 353  
 Hörmann, P. 355  
 Houillier, P. 353  
 Hoyer, P. 366  
 Hoyer, P.F. 362, 376  
 Hubmann, H. 359, 380  
  
 Jacobs, R. 386  
 Jager, K. 359  
 Janda, A. 388  
 Jankauskiene, A. 355, 377  
 Jansson, A. 386  
 Janzen, R.A. 393  
 Jeannine, V.D.B. 393  
 Jeruschke, S. 376  
 John-Kroegel, U. 378, 385, 391  
 Junghanns, F. 381, 388  
 Kaiser, J.S. 390  
 Kanzelmeyer, N. 379, 386, 394  
 Kapanadze, T. 367  
 Karcher, N. 392  
 Karsay, R. 356  
 Keil, C. 356  
 Keller, U. 367  
 Kemper, M. 371, 393  
 Kieffer, D. 374  
 Kielgast, F. 381  
 Kilian, S. 377  
 Kirwan, J. 354  
 Klaus, G. 355, 356, 390  
 Klaus, R. 367, 378, 386  
 Kleindienst, J. 384  
 Klein, H.G. 375  
 Klemann, C. 386  
 Kleta, R. 353  
 Knipping, L. 376  
 Kobe, C. 380  
 Köhler, S. 356  
 Kohl, S. 382  
 Kollmann, S. 356  
 Kömhoff, M. 356, 368, 390  
 König, J. 356, 358, 396  
 König, S. 395, 396  
 Konrad, M. 353, 356, 396  
 Konwar, S. 384  
 Körber, F. 377, 378, 380  
 Kowalewska, C. 357, 397  
 Kranz, B. 396  
 Krupka, K. 395  
 Kunzmann, S. 385  
 Kurschat, C. 396  
  
 Laghmani, K. 368  
 Landgraf, P. 380  
 Lange-Sperandio, B. 357, 367, 378, 386  
 Latta, K. 385, 389, 399  
 Lausch, E. 374  
 Lechner, F. 382, 384  
 Leifheit-Nestler, M. 354, 366, 367  
 Lerch, C. 379  
 Liebau, M.C. 357, 366, 373, 377, 378, 380, 397  
 Lilien, M. 356  
 Limbourg, F.P. 367  
 Liu, X. 361  
 Loeber, U. 354  
 Longo, G. 377  
 Lorenz-Depiereux, B. 376  
 Lungo, A. 358  
 Lungu, A. 374  
  
 Mache, C. 380  
 Madhugiri, R. 370  
 Mannings, S. 359  
 Markowsky, A. 389  
 Masjosthusman, K. 396



- Massella, L. 357, 373, 377  
 Mastrangelo, A. 356, 357, 373  
 Matysiak, U. 374  
 McParland, V. 354  
 Meeser, A. 380  
 Meitinger, T. 374  
 Mekahli, D. 357, 377, 397  
 Melek, E. 397  
 Melk, A. 361, 386, 393, 394  
 Memaran, N. 361, 393  
 Miklaszewska, M. 357, 373, 397  
 Miloševski-Lomić, G. 358, 377  
 Miriam, S. 374  
 Moog, U. 374  
 Müller, D. 354, 363, 365, 399  
 Müller, O.J. 354  
 Murer, L. 363, 395  
 Nalcacioglu, H. 377  
 Nushi-Stavileci, V. 374  
 Nüsken, E. 365, 369  
 Nüsken, K. 380  
 Nüsken, K.D. 365, 369, 378  
 Nyarangi-Dix, J. 363  
 Oh, J. 359, 361, 363, 393, 395, 397  
 Ortiz-Bruechle, N. 357  
 Ostendorf, K. 393  
 Pankratenko, T.E. 359  
 Papachristou, F. 359  
 Pape, L. 363, 391, 397  
 Patry, C. 363, 398  
 Patzer, L. 357, 358  
 Paul, A. 362  
 Pennkamp, P. 356  
 Perktold, M. 392  
 Peruzzi, L. 363  
 Plumb, L.A. 359  
 Podracka, L. 359  
 Pohl, M. 389  
 Potemkina, A. 397  
 Prieto Gil, L. 389  
 Prikhodina, L. 357, 373  
 Prokurat, S. 359  
 Prüfe, J. 391  
 Pruhova, S. 378  
 Putnik, J. 358, 374  
 Ranchin, B. 357, 373, 397  
 Ranguelov, N. 357, 373  
 Rath, S. 375  
 Reisaeter, A.V. 359  
 Renders, L. 374  
 Renfordt, N. 368  
 Renigunta, A. 353, 368, 370  
 Renigunta, V.K. 368, 370  
 Reusch, B. 382  
 Richter, B. 354, 366, 367  
 Richthammer, P. 374, 375  
 Riedhammer, K.M. 358, 374, 375  
 Riehmer, V. 358, 384  
 Ries, M. 398  
 Rohmann, M. 385, 391  
 Rosenkranz, D. 358  
 Rudin, C. 353  
 Rus, R. 373, 377  
 Ruzaike, G. 374  
 Saffe, S. 371  
 Saghar, A. 390  
 Sandkötter, J. 396  
 Santos, R. 359  
 Saper, V. 390  
 Saygili, S. 395  
 Schaal, M. 381  
 Schaefer, F. 357, 361, 373, 377, 397  
 Schanstra, J.P. 356  
 Schäuble, J. 384  
 Schermer, B. 365, 366  
 Schild, R. 357, 359, 361, 397  
 Schitke, J. 391  
 Schlingmann, K.P. 353, 356, 396  
 Schmidt, B.M.W. 361, 393  
 Schmidt, J. 395  
 Schmidtke, S. 371  
 Schmitt, C.P. 355  
 Schmitt, F. 382  
 Schmitt, R. 366, 367  
 Schmitz, J. 367  
 Schnitzler, P. 395  
 Schraml, B. 367  
 Schröder-Braunstein, J. 384  
 Schüle, I. 374  
 Schulz, B. 389  
 Seaayfan, E. 368  
 Seeman, T. 357, 378, 386  
 Seikku, P. 359  
 Seker, M. 365  
 Sever, L. 357, 373  
 Shaukat, I. 368  
 Shkurti, E. 359  
 Shroff, R. 377, 397  
 Sikora, P. 357  
 Simmendinger, H. 374  
 Simons, L. 365  
 Sparta, G. 359  
 Spiekerkoetter, U. 374  
 Spital, G. 358  
 Stabouli, S. 377, 397  
 Stajić, N. 358, 374  
 Staude, H. 361  
 Stiller, B. 374  
 Stippel, D. 396  
 Sugianto, R.I. 361, 393  
 Suhlrie, A. 394  
 Süsal, C. 364, 395  
 Szczepanska, M. 357  
 Tasic, V. 358, 374  
 Taylan, C. 361, 396  
 Teixeira, A. 357  
 Telgmann, A. 356  
 Thumfart, J. 373, 357, 397  
 Thum, T. 354  
 Thürmer, A. 354  
 Thurn-Valsassina, D. 361  
 Tönshoff, B. 363, 364, 392, 395, 398  
 Treckmann, J.W. 362  
 Trutnau, B. 355, 390  
 Tschongov, T. 384  
 Uetz, B. 357, 397  
 Uhlig, M. 391  
 van der Eerden, B. 365  
 van Quekelberghe, C. 385  
 Vargas-Poussou, R. 353, 368  
 Vidal, E. 359  
 Visciani, G. 385  
 Voggel, J. 369  
 Vogt, I. 354, 366, 367  
 von der Born, J. 361  
 Vondrak, K. 359  
 Wagner, M. 354  
 Wahlborn, T. 389  
 Walter, S. 366, 367  
 Warth, R. 353  
 Weber, L. 361, 363, 366, 384  
 Weber, L.T. 357, 365, 371, 373, 377, 378, 380, 382, 383, 395, 396, 397  
 Weber, S. 353, 356, 368, 370, 375, 376, 390  
 Wehn, L. 397  
 Weigel, F. 378, 385, 391  
 Weitz, M. 363  
 Westphal, D.S. 375  
 Wilck, N. 354  
 Wohlfarth, M. 369  
 Wuehl, E. 373  
 Wühl, E. 357, 361, 397  
 Wyczanska, M. 367  
 Wygoda, S. 377, 389  
 Yilmaz, A. 373, 377  
 Zachwieja, K. 377  
 Zagozdzon, I. 377  
 Zaloszyk, A. 355  
 Zdebik, A. 353  
 Zelck, M. 369  
 Zeller, G. 392  
 Zerres, K. 357  
 Zhu, Y. 368  
 Ziebuhr, J. 370  
 Zimmermann, M. 392  
 Zirngibl, M. 395  
 Zurek, M. 389