

Der Nephrologe

Zeitschrift für Nephrologie und Hypertensiologie

Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin | Organ des Berufsverbandes Deutscher Internisten

Elektronischer Sonderdruck für H. Pavenstädt

Ein Service von Springer Medizin

Nephrologe 2011 · 6:220–230 · DOI 10.1007/s11560-010-0430-5

© Springer-Verlag 2011

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

H. Pavenstädt

Membranöse Glomerulonephritis

Nephrologe 2011 · 6:220–230
 DOI 10.1007/s11560-010-0430-5
 Online publiziert: 7. April 2011
 © Springer-Verlag 2011

Redaktion

J. Floege, Aachen

H. Pavenstädt

Medizinische Klinik, Poliklinik D, UKM Münster

Membranöse Glomerulonephritis

Die membranöse Glomerulonephritis (MGN) ist die häufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom. Der Name MGN spiegelt die in der Lichtmikroskopie des Nierenbiopsats gesehene Verdickung der glomerulären Basalmembran wieder. Diese kann in Frühstadien der Erkrankung aber auch fehlen. In der Immunfluoreszenz findet man granuläre Ig-Ablagerungen entlang der Kapillarwand und in der Elektronenmikroskopie sog. subepitheliale Depots unterhalb der Podozyten (**Abb. 1**); **Tab. 1** fasst die klinische Symptomatik zusammen. Man unterscheidet eine primäre (80%) von einer sekundären MGN (20%). Sekundäre Ursachen einer MGN sind Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Medikamente und

Malignome ([1]; **Tab. 2**). Die Frage, ob man bei jedem Patienten mit MGN ein Malignom ausschließen sollte, ist nicht geklärt. Es wurde berichtet, dass immerhin rund 10% der Patienten mit einer MGN zum Diagnosezeitpunkt oder innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung ein Malignom hatten [2]. Bei Patienten mit MGN ist es daher eher ratsam, ein Röntgenthorax, einen Ultraschall, eine Gastro- und Koloskopie, eine gynäkologische sowie eine Prostatauntersuchung durchzuführen [1, 2].

Pathogenese, Prognose, Zeitpunkt und Art der spezifischen Therapie der MGN werden oft kontrovers diskutiert. Erfreulicherweise konnten in letzter Zeit zahlreiche neue Erkenntnisse zur Klärung

strittiger Punkte in der Pathogenese und Therapie der MGN gewonnen werden.

Was gibt es Neues zur Pathogenese?

Tierexperimentelle Studien ließen vermuten, dass die MGN durch Autoantikörper gegen Podozytenantigene oder durch eine *In-situ*-Immunkomplexbildung vermittelt wird. Nach Formierung der Immunkomplexe werden lokal Komplement und C5b-9 sowie der „Membran-Attack-Komplex“ gebildet. Dies führt zu einer Dysregulation von Transkriptionsfaktoren im Podozyten. Sauerstoffradikale, Proteasen und Zytokine werden von Podozyten freigesetzt. Das Zytoskelett der Podozyten

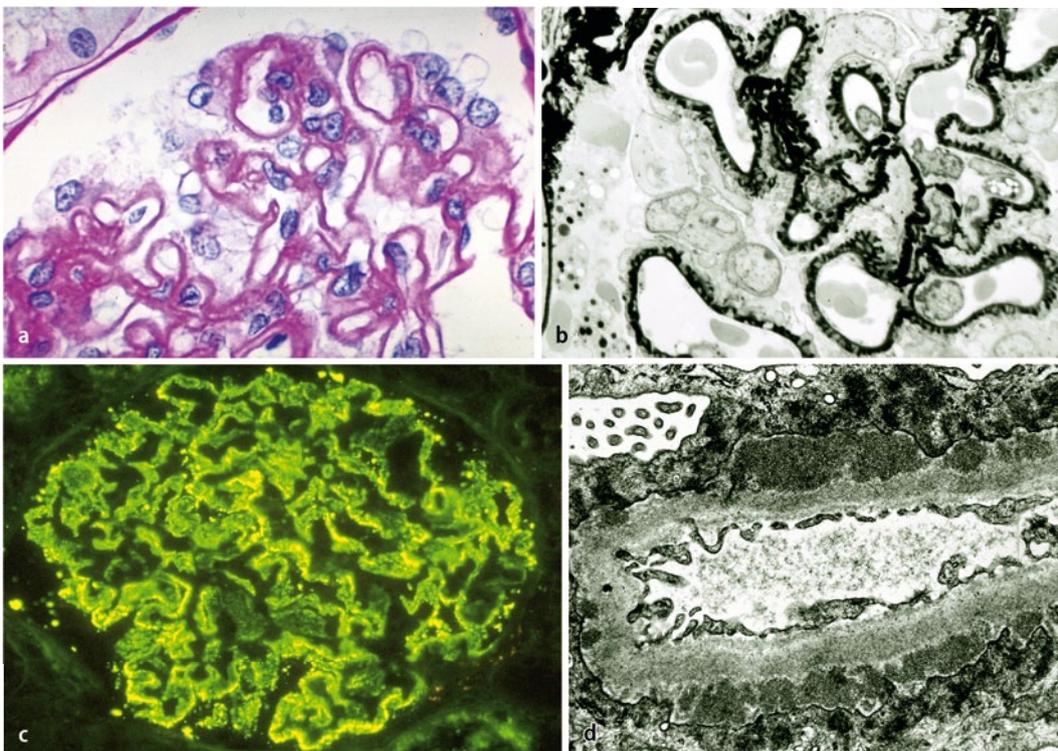


Abb. 1 ◀ **a** Lichtmikroskopie (PAS), **b** Lichtmikroskopie (Silber), **c** Immunfluoreszenz und **d** Elektronenmikroskopie der MGN. (Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier [3] und Nature Publishing Group [5])

Tab. 1 Klinik der membranösen Glomerulonephritis [1]	
Alter der Patienten >30 Jahre	85%
Männer	70%
Frauen	30%
Nehrotisches Syndrom	60–70
Proteinurie <3,5 g/Tag	30–40*
Mikrohämaturie	30–40
Hypertonie	10–20
Normale GFR	80

*60% der Patienten mit einer Proteinurie <3,5 g/Tag bei Diagnosestellung entwickeln innerhalb von 1–2 Jahren ein nephrotisches Syndrom

Tab. 2 Ursachen der idiopathischen und sekundären MGN. (Nach [1, 5])
Idiopathisch
Anti-Phospholipase-A ₂ -Rezeptor (75%)
Unbekannte Antigene (25%)
Sekundär, Antigen nicht bekannt
Infektionen: Malaria, Hepatitis C u. B., Syphilis, Schistosomiasis, HIV, Filarien, Endokarditis
Autoimmunerkrankungen: Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Hashimoto-Thyreoiditis, Dermatomyositis, ankylosierende Spondylitis, Sarkoidose, M. Crohn, Mischkollagenose, Sklerodermie, Myasthenia gravis, bullöses Pemphigoid, Sjögren-Syndrom, Arteriitis temporalis
Malignome
Medikamente: Captopril, Penicillamin, Gold, NSAR, Fluconazol, Anti-TNF-Therapie
Begleiterkrankung bei diabetischer Nephropathie, ADPKD etc.

wird geschädigt, Schlitzmembranproteine werden umverteilt. Es kommt zur Proteolyse von Kollagen IV in der glomerulären Basalmembran [3].

Der postulierte Autoantikörpermechanismus konnte beim Menschen bei einer sehr selten vorkommenden kongenital auftretenden Form der MGN gezeigt werden. Hierbei kommt es zu einem plazentaren Durchtritt von Antikörpern gegen die neutrale Endopeptidase der Podozyten der Feten. Die Mütter haben dabei einen erblichen Defekt im Gen der neutralen Endopeptidase und sind während einer vorausgegangenen Schwangerschaft immunisiert worden. Nach der Geburt der Kinder mit MGN kommt es nach einigen Monaten zu einer spontanen Remission der Erkrankung [4].

Kürzlich wurden im Serum von 26 von 37 Patienten mit MGN zirkulierende Autoantikörper gegen den M-Typ-Phospholipase-A₂-Rezeptor (PLA₂R) nachgewiesen. PLA₂R ist ein Typ-1-transmembranöser Rezeptor für die sekretorische Phospholipase. Seine Funktion für die Niere und den Podozyten ist unklar. Der PLA₂-R-Antikörper konnte weder bei gesunden Probanden, noch bei Patienten mit sekundärer MGN oder anderen glomerulären Erkrankungen detektiert werden. PLA₂R wird in humanen Podozyten exprimiert und kolokalisiert im Gewebe von Patienten mit MGN mit IgG₄ in den Immunkomplexen. Dies war bei sekundären MGN-Formen nicht der Fall. Der PLA₂-R-Autoantikörper-Titer korrelierte zudem mit der Aktivität der Erkrankung [6]. Die Daten sind mittlerweile in mehreren Kohorten bestätigt worden (Beck et al., unveröffentlichte Befunde). Die Be-

funde lassen vermuten, dass sich bei der humanen MGN subepitheliale Immunkomplexe *in situ* durch die Bindung von zirkulierendem Anti-PLA₂R-Autoantikörper am podozytären PLA₂R bilden. Diese Interaktion initiiert möglicherweise die Komplementkaskade, die zur Schädigung des Podozyten führt (■ Abb. 2).

■ Für den definitiven Nachweis einer kausalen Rolle der zirkulierenden Autoantikörper gegen PLA₂R in der Pathogenese der primären MGN sind weitere Experimente erforderlich.

Interessanterweise konnte in Fibroblasten gezeigt werden, dass PLA₂R die zelluläre Seneszenz reguliert [5].

Mit Hilfe von Immun-Assays könnten zukünftig eine nichtinvasive Diagnostik der MGN durchgeführt, der Verlauf der Erkrankung überwacht und möglicherweise sekundäre Formen serologisch ausgeschlossen werden. Zukünftige Studien werden auch untersuchen, welche Autoantikörper bei den rund 30% der Patienten, bei denen keine Antikörper gegen PLA₂R nachgewiesen werden konnten, gebildet werden und welche Ereignisse die Immunantwort triggert und vorantreibt [5].

Weitere 2 MGN-assoziierte humane Antigene konnten im Podozyten identifiziert werden: Mit Hilfe eines Proteomansatzes wurden im Serum von Patienten mit MGN Anti-Aldose-Reduktase- und Anti-Mangansuperoxid-Dismutase-IgG₄-Autoantikörper identifiziert. Hohe Antikörpertiter gegen beide Proteine wurden in Glomerula von MGN-Patienten nachgewiesen. *In vitro*-Daten zeigen,

dass eine Inkubation mit Wasserstoffperoxid zu einer vermehrten Expression der SOD₂ in Podozyten führt. Es ist daher wahrscheinlich, dass die Regulation der Expression der beiden Proteine im Podozyten und die Formation von Autoantikörpern gegen die Proteine eine Rolle in der Pathogenese der humanen MGN spielt [6].

Prognose und Therapie

Spontanremission

Kürzlich publizierte retrospektive Daten von 328 Patienten mit MGN und nephrotischem Syndrom zeigen, dass immerhin 32% der Patienten nach 14,7 ± 11,4 Monaten in die Remission kamen. Selbst ein Teil der Patienten mit großer Proteinurie kam in die Remission (26,3% der Patienten mit einer Proteinurie von 8–12 g/Tag und 21% der Patienten mit einer Proteinurie >12 g/24 h). Dabei kam zu einem langsamen Abfall der Proteinurie. Ein Abfall der Proteinurie um 50% des Ausgangswerts innerhalb des ersten Jahres war ein prädiktiver Faktor für eine Spontanremission. Nach etwa 18 Monaten Beobachtungszeit ist nicht mehr mit einer Spontanremission zu rechnen. Interessanterweise erhöhte die Therapie mit ACE-Hemmern/AT₁-Blockern die Wahrscheinlichkeit einer Spontanremission. Patienten mit einer Spontanremission hatten eine exzellente renale Prognose und eine wesentlich bessere Mortalitätsprognose (1,9% vs. 10,7%). Die Autoren schlagen auf der Basis ihrer retrospektiven Analyse daher bei Patienten mit stabiler Nierenfunktion und sig-

Hier steht eine Anzeige.



nifikantem Abfall der Proteinurie innerhalb eines Jahres ein konservatives Therapievorgehen vor. Es sollte aber berücksichtigt werden, dass die meisten Patienten mit einer Proteinurie >8 g/24 h keine Spontanremission zeigen. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Eine Immunsuppression sollte bei Patienten mit einer massiven Proteinurie >12 g/Tag, die keinen signifikanten Abfall der Proteinurie nach 6 Monaten zeigen, erwogen werden [7].

Prognose

Die Studie von Schieppati et al. [8], die ein 72%iges Nierenüberleben nach 8 Jahren bei 100 unbehandelten Patienten beschreibt, wird oft als Hinweis auf die gute Prognose der MGN zitiert. Zu bedenken ist aber, dass in dieser Studie 37% der Patienten kein nephrotisches Syndrom und 56% der Patienten eine Proteinurie <5 g/24 h hatten; die mittlere Nachuntersuchungszeit betrug zudem nur 39 Monate, und verstorbene Patienten wurden nicht in die Analyse einbezogen. Trotz dieses spezifischen Analyseverfahrens und des Einschlusses von Patienten mit niedrigem Risiko, eine Nierensinsuffizienz zu entwickeln, waren 25% der Patienten nach 8 Jahren dialysepflichtig [8]. Ein sehr gutes Modell zur Abschätzung des Risikos der Entwicklung einer Nierensinsuffizienz bei Patienten mit einer MGN wurde im Toronto-Glomerulonephritis-Register entwickelt [9].

Niedriges Risiko. Patienten mit einer normalen Kreatinin-Clearance, einer Proteinurie ≤ 4 g/24 h und einer stabilen Nierenfunktion über 6 Monate haben eine sehr gute Prognose.

Mittleres Risiko. Patienten mit einer normalen Kreatinin-Clearance, einer Proteinurie >4 g und <8 g/24 h und einer stabilen Nierenfunktion über 6 Monate entwickeln innerhalb von 5 Jahren mit einer 55%igen Wahrscheinlichkeit ein chronisches Nierenversagen.

Hohes Risiko. Patienten mit einer Proteinurie >8 g/24 h über 3 Monate und/oder eingeschränkter Nierenfunktion oder verringerter Nierenfunktion im Be-

Nephrologe 2011 · 6:220–230 DOI 10.1007/s11560-010-0430-5
© Springer-Verlag 2011

H. Pavenstädt

Membranöse Glomerulonephritis

Zusammenfassung

Die membranöse Glomerulonephritis (MGN) ist die häufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom. Eine idiopathische Form unterscheidet sich von einer sekundären Form unterschieden, welche durch Malignome, Medikamente, Infektionen oder Autoimmunerkrankungen ausgelöst wird. Die MGN ist eine Podozytopathie, bei der es zur Bildung von Antikörpern gegen Podozytenantigene kommt. Kürzlich konnten im Serum von Patienten mit idiopathischer MGN Antikörper gegen den M-Typ-Phospholipase A₂-Rezeptor nachgewiesen werden. Die Spontanremissionsrate der MGN liegt bei bis zu 30%. Patienten ohne Spontanremis-

sion und mit großer Proteinurie haben allerdings eine schlechte renale Prognose. Der Zeitpunkt und die Art der immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit MGN werden kontrovers diskutiert. Neben der symptomatischen Therapie sollten Risikopatienten zunächst mit Cyclophosphamid oder Cyclosporin A in Kombination mit Kortikoiden therapiert werden.

Schlüsselwörter

Membranöse Glomerulonephritis · Podozytopathie · Nephrotisches Syndrom · Pathogenese · Immunsuppressive Therapie

Membranous glomerulonephritis

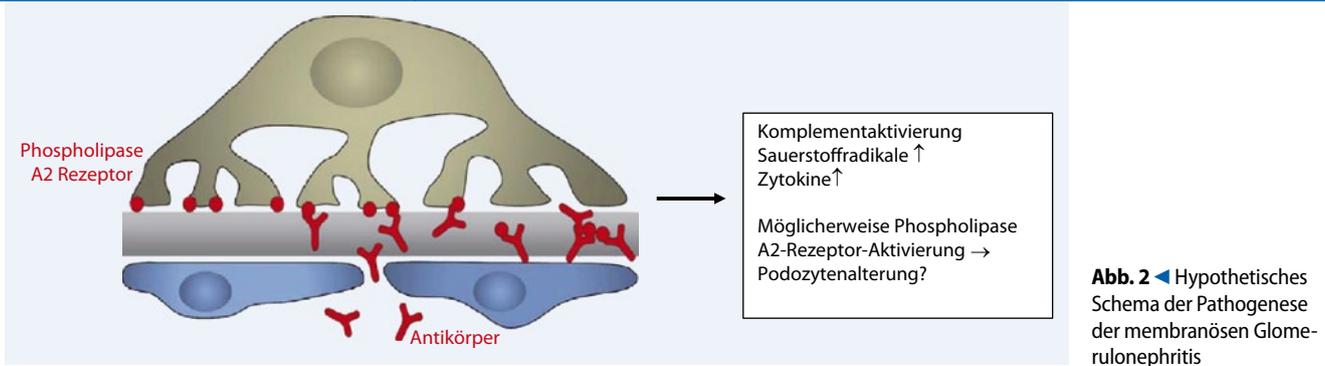
Abstract

Membranous glomerulonephritis (MGN) is the most common cause of nephrotic syndrome and is most often idiopathic but can be caused by cancer, drugs, infections and autoimmune disorders. MGN is a podocytopathy induced by circulating autoantibodies against podocytes. Recently, the M-type phospholipase A₂ receptor has been identified as the major antigen in human idiopathic MGN. Spontaneous remission of MGN occurs in up to 30% of patients; however, patients without spontaneous remission and with

high proteinuria have a worse renal prognosis. There are ongoing controversies about the timing of immunosuppression and the best therapeutic regimen. Besides supportive therapy high risk patients should be treated with cyclophosphamide or cyclosporin A in combination with glucocorticoids.

Keywords

Membranous glomerulonephritis · Podocytopathy · Nephrotic syndrome · Pathogenesis · Immunosuppression



obachtungszeitraum haben innerhalb von 5 Jahren ein ca. 75%iges Risiko, ein chronisches Nierenversagen zu erleiden.

Bei einem raschen Anstieg des Kreatinins sollten 3 Hauptdifferenzialdiagnosen berücksichtigt werden [1]:

- beidseitige Nierenvenenthrombose,
- medikamentös induzierte interstitielle Nephritis,
- aufgepfropfte RPGN.

Therapiebeginn

Ob bei Patienten der mittleren und hohen Risikogruppe auf jeden Fall eine immunsuppressive Therapie indiziert ist, lässt sich auf der Basis der aktuellen Studienlage nicht sicher beantworten [10, 11]. In der von Ponticelli et al. beschriebenen Therapiestudie wurden alle Patienten mit MGN und nephrotischem Syndrom ohne Risikostratifizierung behandelt [10, 11]. Ohne eine Risikostratifizierung werden aber etwa 40% der Patienten unnötig immunsuppressiv behandelt [11]. Einige Kliniker sind daher der Meinung, dass nur Hochrisikopatienten, insbesondere bei einem Abfall der Nierenfunktion, immunsuppressiv behandelt werden sollten, um Patienten nicht unnötig möglichen Komplikationen der immunsuppressiven Therapie auszusetzen. Daher schlagen du Buf-Vereijken et al. vor, Patienten erst bei einem Anstieg des Kreatinins auf über 1,5 mg/dl oder um 50% des Ausgangsniveaus immunsuppressiv zu behandeln [11]. Diese Ansicht wird durch retrospektive Daten von Torres et al., die zeigen, dass auch ein späterer Beginn der immunsuppressiven Therapie (im Mittel 14 Monate nach Diagnosestellung) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einer deutlichen Prognoseverbesserung führt, unterstützt [12]. Kürz-

lich wurde in einer randomisierten prospektiven Studie untersucht, ob Patienten mit MGN früh oder erst nach Abfall der Nierenfunktion immunsupprimiert werden sollten. Patienten mit MGN wurden entweder sofort immunsuppressiv behandelt oder erst dann, wenn die Nierenfunktion im Verlauf schlechter wurde (Δ sCr \geq +25% und sCr $>$ 135 μ mol/l oder Δ sCr \geq +50%). Zu Beginn der Studie betrug das Kreatinin 96 μ mol/l und die Proteinurie lag bei 10,0 g/10 mmol. In der späten Therapiegruppe kamen 4 Patienten (33%) in die Spontanremission, 67% der Patienten wurden aufgrund eines Kreatininanstiegs therapiert. In der sofort therapierten Gruppe, betrug die Zeit bis zur Remission 6 Monate, in der spät behandelten Gruppe 15 Monate. Alle anderen Endpunkte (Remissionsrate [partielle und komplette Remission immerhin bei 93 bzw. 92%], Proteinurie, Nierenfunktion, Relapsrate, Nebenwirkungen) waren nach 5 Jahren Beobachtung nicht unterschiedlich. Kritisch zu sehen ist, dass die Studie sehr klein (26 Patienten) und die gewählte Immunsuppression ungewöhnlich hoch war (Kortisonstöße im Intervall, 0,5 mg Prednison/kg/KG/Tag für 6 Monate und Cyclophosphamid 1,5 mg/kg/KG/Tag). Die Autoren diskutieren, dass eine Therapieentscheidung anhand von individuellen Risiken und Vorteilen abgewogen werden sollte [13]. Ponticelli vertritt hingegen die Meinung, dass es zur Zeit keine geeigneten Parameter gibt, die schnell und spezifisch die Prognose der MGN voraussagen, dass eine verspätete Therapie die durch das NS induzierten Komplikationsraten erhöht und die Möglichkeit einer Restitutio ad integrum verringert und dass die renale und kardiovaskuläre Prognose bei diesen Patienten eher schlecht ist. Er empfiehlt daher, alle

MGN-Patienten mit nephrotischem Syndrom (Proteinurie $>$ 5–6 g/Tag) oder einer Kreatininerhöhung zu behandeln [10]. Eine partielle Remission der Proteinurie (50%-Reduktion der Peak-Proteinurie oder subnephrotische Proteinurie) ist dabei in jedem Fall ein wichtiges therapeutisches Ziel, da sie mit einer verbesserten Prognose korreliert [14].

Die aktuelle KDIGO-Leitlinie empfiehlt, Patienten mit nephrotischem Syndrom mit Proteinurie $>$ 4 g/Tag, bei denen die Proteinurie über 50% des Basalwerts bleibt bzw. die keinen progredienten Abfall der Proteinurie unter supportiver Therapie über einen Zeitraum von 6 Monaten zeigen, immunsuppressiv zu therapieren. Auch sollten Patienten, die einen Kreatininanstieg um \geq 30% über einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten erleiden, und Patienten mit einem NS, bei denen lebensbedrohliche Komplikationen, die auf das NS zurückzuführen sind, auftreten, immunsuppressiv behandelt werden. Patienten mit einer MGN-verursachten eGFR unter 25 bis 30 ml/min sollten hingegen nicht immunsuppressiv behandelt werden. Diese Empfehlungen, insbesondere die ersten beiden Punkte, gehen in Richtung Pro-Therapie der MGN, da die Evidenz des Kontra-Therapie-Pols (Warten auf die Spontanremission bis zu 1 Jahr und Therapie nur bei beginnender Nierenfunktionseinschränkung) qualitativ noch nicht genügend belegt ist. Letztendlich muss aber auch nach sorgfältiger Aufklärung das subjektive Befinden und der Wunsch des Patienten berücksichtigt werden. So ist es z. B. vertretbar, klinisch stabile MGN-Patienten ohne weitere Risikofaktoren, die innerhalb von 6 Monaten mit der Proteinurie abfallen, aber weiterhin über 4 g/Tag Protein ausscheiden, für

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



weitere 6 Monate nur supportiv zu behandeln (■ **Abb. 3**).

Therapieregime

Niedriges Risiko

Patienten mit niedrigem Risiko entwickeln nach 10 Jahren sehr selten ein Nierenversagen. Daher sollten bei diesen Patienten die Proteinurie und das Kreatinin regelmäßig (z. B. alle 3 Monate über 2 Jahre, hiernach bei stabilem Verlauf alle 6 Monate) kontrolliert und eine symptomatische Therapie (Blutdrucksenkung: 125/75 mmHg, ACE-Hemmer, ggf. HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, salzarme Diät 3–5 g/Tag, moderate Proteinrestriktion (0,8/kgKG), kein Nikotinabusus, ggf. Normalgewicht anstreben, Marcumar bei einem Albumin <2–2,5 g/dl) durchgeführt werden [1].

Mittleres Risiko

Die Primärtherapie besteht in der Gabe einer zytotoxischen Substanz, in der Regel Cyclophosphamid (weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu Chlorambuzil) im Wechsel mit Kortison [10] oder in der Gabe von Cyclosporin A (CsA) mit oder ohne Kortison [1]. Patienten, die unter einem dieser Regime nicht in die Remission kommen, werden mit dem jeweiligen anderen Regime behandelt [1].

3 prospektiv randomisierte kontrollierte Studien belegen, dass Patienten, die eher in die mittlere Risikogruppe gehörten, von der zyklischen Therapie mit zytotoxischen Substanzen im Wechsel mit Kortison profitieren [1, 10]. Hierbei lag die Remissionsrate (komplett und partiell) bei immerhin bis zu 93%. 25% der Patienten zeigten nach Beendigung der Therapie innerhalb von 6 bis 30 Monaten einen Relaps. Zuletzt ergab 2007 eine kontrollierte randomisierte Studie mit einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren, dass von 47 Patienten, die mit Cyclophosphamid/Kortison therapiert wurden, 15 Patienten in eine komplette und 19 Patienten in eine partielle Remission kamen. In der Kontrollgruppe kamen 5 von 46 Patienten in eine komplette und 11 Patienten in eine partielle Remission. Die Zehnjahredialysefrei-Zeit betrug 89 bzw. 65% in der

Therapie- bzw. Placebogruppe. Die Wahrscheinlichkeit eines Eintritts des kombinierten Endpunkts (kein Tod, keine Dialysepflichtigkeit, keine Kreatininverdopplung) lag in der Therapiegruppe bei 79%, in der Placebogruppe bei 44%. Patienten in der Therapiegruppe hatten eine bessere Lebensqualität. Die Inzidenz von Infektionen war in beiden Gruppen gleich [10]. Die Nebenwirkungen einer zytotoxischen Therapie können allerdings erheblich sein (Fertilität, Knochenmarkdepression, Karzinome [1]). Kürzlich wurde berichtet, dass das Risiko, eine AML oder ein Blasenkarzinom zu erleiden, nur bei Patienten, die mit mehr als 36 g Cyclophosphamid kumulativ therapiert wurden, ansteigt, während hingegen Hautkarzinome auch bei niedrigeren Dosen auftraten [15]. Vor der Therapie mit Cyclophosphamid empfehlen wir eine schriftliche Aufklärung über die Nebenwirkungen (GNRH-Agonisten bzw. Testosterongabe können ggf. die Inzidenz der Infertilität verringern) und über die Kryopreservation von Spermien und Oozyten sowie eine Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D und Kalzium. Weiterhin werden eine Ulkusprophylaxe mit einem Protonenpumpenblocker und eine PCP-Prophylaxe empfohlen (160 mg Trimethoprim und 800 mg Sulfamethoxazol an 3 Tagen in der Woche).

Therapieschema [10]

- 1. Monat: Methylprednisolon 1 g/Tag i.v. über 3 Tage, hiernach Prednisolon 0,5 mg/kg/Tag für 24 Tage;
- 2. Monat: Cyclophosphamid 2–2,5 mg/kg/Tag;
- 3. und 5. Monat wie 1. Monat;
- 4. und 6. Monat wie 2. Monat.

Cyclosporin A (CsA)

Als Primärtherapie bei Patienten mit mittlerem Risiko oder bei Therapieversagen mit zytotoxischen Substanzen kann alternativ CsA (initiale Dosierung: 3–5 mg/kg/Tag, Spiegel 120–200 ng/ml) eingesetzt werden. Meistens wird die Therapie zunächst mit niedrig dosiertem Prednison kombiniert.

Bei Patienten mit einem mittlerem Risikoprofil (Proteinurie <8 g/Tag, stabile Nierenfunktion) wurden in einer randomisiert kontrollierten Studie 51 Patienten

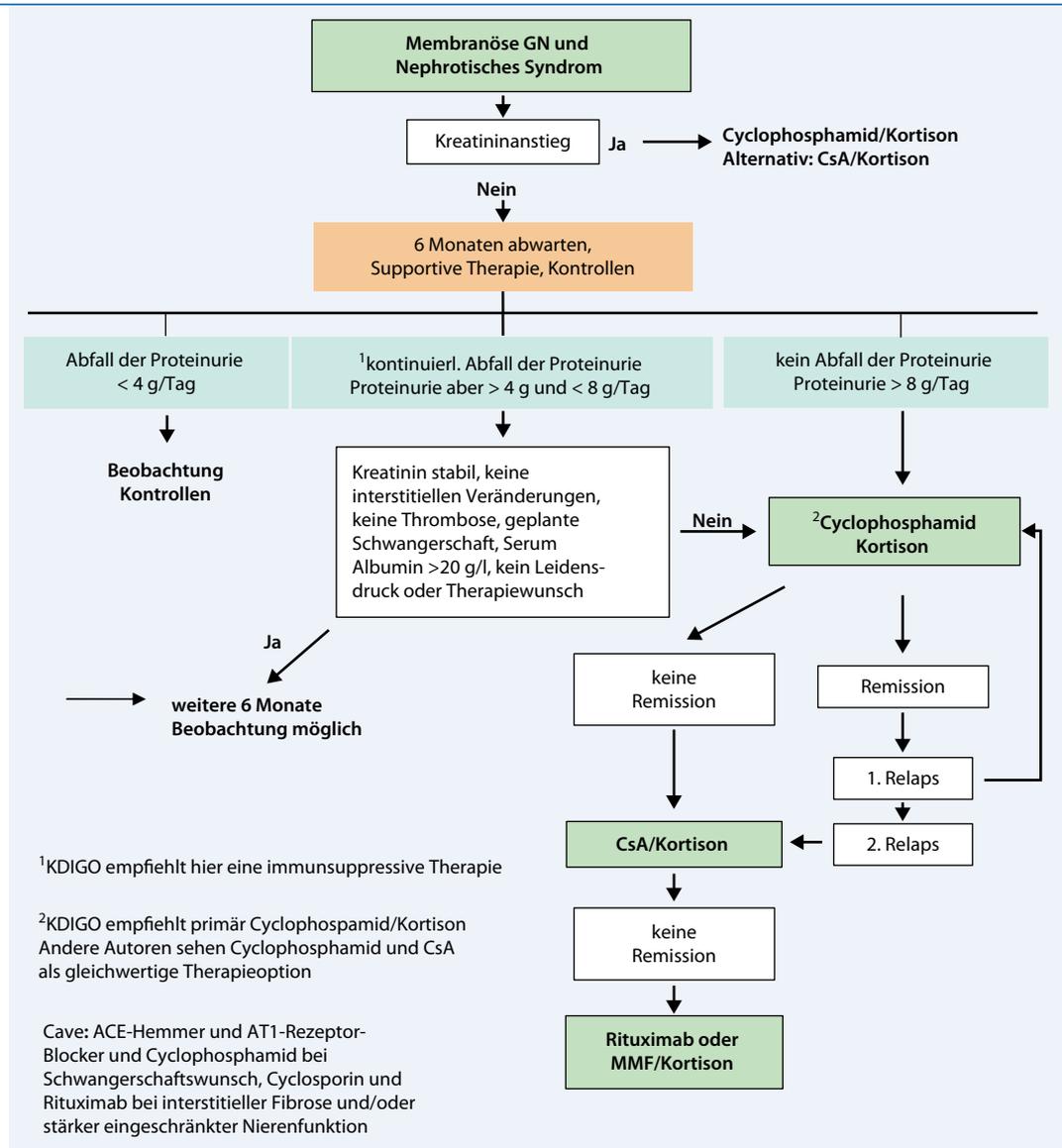


Abb. 3 ▶ Vorschlag zur Therapie von Patienten mit MGN mit nephrotischem Syndrom

ten mit Prednison und CsA (Spiegel 150–225 ng/ml) oder Placebo für 26 Wochen behandelt. 75% der Patienten in der Behandlungsgruppe bzw. 22% der Patienten in der Placebogruppe zeigten eine komplette oder partielle Remission nach 26 Wochen. Nach 1 Jahr wurde ein Relaps bei 43% der mit CsA und bei 40% der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Die Nierenfunktion blieb in beiden Gruppen gleich [16].

In einer 2006 publizierten Studie wurden 51 Patienten mit einer membranösen Glomerulonephritis mit CsA und Prednison oder CsA-Monotherapie für 12 Monate behandelt. Beide Therapieoptionen (CsA oder CsA plus Prednison) waren nach 12 Monaten hinsichtlich der Induktion der kompletten oder partiellen

Remission des nephrotischen Syndroms gleich effektiv. Die Kombinationstherapie erhöhte die Wahrscheinlichkeit für eine komplette Remission und konnte die Frequenz eines Relaps etwas reduzieren. Ein längerer Behandlungszeitraum war für die Aufrechterhaltung der Remission nützlich. Dabei waren CsA-Spiegel unter 100 ng/ml mit einer höheren Relapsrate assoziiert [17].

Eine Arbeitsgruppe kam 2007 zu folgenden Schlüssen: Cyclosporin ± Kortison kann bei Patienten mit MGN und mittlerem Risiko in einer Dosis von 3 bis 4 mg/kg/Tag eingesetzt werden (Zielspiegel 125–175 ng/ml) und sollte bis zur kleinsten effektiven Dosis getapert werden. Falls die Proteinurie hierunter nach 6 Monaten nicht um 50% reduziert wird,

sollte die Therapie beendet und eine alternative Therapie erwogen werden. Falls eine komplette Remission unter CsA eintritt, kann CsA über 2 bis 4 Monate getapert werden. Bei Erreichen einer partiellen Remission (Eiweißausscheidung < 3,5 g/Tag und mindestens 50%ige Reduktion der basalen Proteinurie) kann die CsA-Dosis auf 1,5–2,5 mg/kg/Tag reduziert und über weitere 1 bis 2 Jahre gegeben werden. Ggf. sollte bei Patienten, bei denen eine Remission schwer zu erreichen war, die mit anderen Therapien frustriert vorbehandelt wurden, die zusätzliche Komorbidität aufzeigen oder die nach Ausschleichen der CsA-Therapie einen Relaps hatten, eine kontinuierliche, niedrig dosierte CsA-Therapie erfolgen. Alternativ kann bei diesen Patienten

ten die CsA-Dosis sehr langsam über 1 bis 3 Jahre getapert und bei einem Relaps ggf. wieder erhöht werden [18].

Auch Tacrolimus (seltener Hirsutismus, Gingivahyperplasie und Hypertonie im Vergleich zu CsA) kann möglicherweise als Primärtherapie bei mittlerem Risiko eingesetzt werden. In einer prospektiv randomisierten Studie konnte mit einer Tacrolimusmonotherapie in einer Dosis von 0,05 mg/kg/Tag über 1 Jahr und anschließend 6 Monate Tapering eine partielle oder komplette Remission in 58, 82 und 94% der Patienten nach 6, 12 bzw. 18 Monaten erreicht werden (Plazebo-Gruppe: 10, 24 und 35%). 6 Patienten in der Plazebo-Gruppe und 1 Patient in der Therapiegruppe zeigten zudem einen 50%igen Kreatininanstieg. Es gab in der Therapiegruppe keinen Relaps in der Taperperiode, allerdings kam es nach Absetzen von Tacrolimus innerhalb von 4 Monaten bei fast 50% der Patienten zu einem Relaps. Die Autoren folgern, dass Tacrolimus eine therapeutische Option bei der Therapie der MGN ist [19].

Die aktuelle KDIGO-Leitlinie empfiehlt als primäre Therapie die zyklische Gabe von zytotoxischen Substanzen, primär Cyclophosphamid und Kortison, als sekundäre Therapie CsA. Diese Empfehlung ist durchaus umstritten, da einige Autoren die Gabe von CsA als äquivalent ansehen [1, 18]. Letztendlich bietet die Therapie mit Cyclophosphamid/Kortison den Vorteil, dass ihr Nutzen hinsichtlich Remission, Nierenfunktion und Mortalität durch größere randomisierte kontrollierte Studien mit großer Beobachtungszeit belegt ist, dass die Therapiedauer begrenzt ist und die Substanzen keine Nephrotoxizität zeigen [10]. Die CsA-Therapiedauer ist umstritten, die Relaps-Rate nach Absetzen der Therapie relativ hoch, und es liegen keine Langzeitdaten vor. Patienten die die Cyclophosphamid/Kortison-Therapie nicht vertragen (oder Kontraindikationen aufweisen) oder ablehnen, können mit CsA oder Tacrolimus für zunächst 6 Monate behandelt werden [10]. Dabei sollte die Dosis kontinuierlich in 1 bis 2 Monatsintervallen auf 50% der Initialdosis reduziert und im Falle einer Remission 1 Jahr weitergeführt werden. Falls es nach 6-monatiger CsA-Therapie

nicht zu einer Remission kommt, sollte die Therapie umgestellt werden.

Hochrisikopatienten

Auch bei Patienten mit einer Proteinurie >8 g/Tag kann 6 Monate mit der immunsuppressiven Therapie gewartet werden, da auch hier eine Spontanremission möglich ist.

■ Patienten mit einem durch die Grunderkrankung vermittelten Kreatininanstieg sollten rasch immunsuppressiv behandelt werden.

Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion konnte in einer kontrollierten randomisierten Studie nach einer Therapie mit CsA für 12 Monate und einer Beobachtungszeit von 2 Jahren gezeigt werden, dass CsA die Proteinurie von 11,5 auf 7,9 g/Tag reduziert und die Kreatininkurve verbessert. Der Therapiebenefit war bei 6 von 8 Patienten auch 21 Monate nach Beendigung der Therapie erhalten. Allerdings konnten keine Verbesserung der Nierenfunktion und keine komplette Remission der Proteinurie beobachtet werden [1]. Auch die zyklische Gabe von Cyclophosphamid und Kortison ist in dieser Situation möglich [1]. Von einigen Autoren wurde eine aggressivere kontinuierliche Therapie (Cyclophosphamid 1,5–2,0 mg/kg pro Tag über 1 Jahr, Prednison 0,5 mg jeden 2. Tag für 6 Monate) vorgeschlagen. Es kam unter diesem Regime bei über 90% der Patienten nach 5 Jahren zu einer Verbesserung der Nierenfunktion und zu einer kompletten und partiellen Remission der Proteinurie. Die Nierenüberlebensraten nach Nierenbiopsie lagen nach 5 und 10 Jahren bei 93% bzw. 81%. Allerdings waren die Relaps-Rate mit 28% und die Komplikationsrate hoch [20].

Alternative Therapien

Bei einigen Patienten induziert Rituximab in relativ kurzer Zeit eine beeindruckende Vollremission. Es ist allerdings nicht durch größere kontrollierte Studien belegt, ob, wann und wie Rituximab bei MGN eingesetzt werden sollte [1]. In einer prospektiven Pilotstudie wurden 15 Patienten mit MGN und einer Proteinurie

>5 g/24 h mit Rituximab (1 g) an den Tagen 1 und 15 behandelt. Nach 6 Monaten bekamen Patienten mit einer Proteinurie >3 g/24 h und CD19⁺-B-Zell-Zahl von >15 Zellen/ μ l einen zweiten identischen Therapiekurs. Die Proteinurie fiel nach 12 Monaten von 13,0 \pm 5,7 g/24 h (6,1–23,5) auf 6,0 \pm 7,3 g/24 h (0,2–20) ab. 14 Patienten blieben für 12 Monate in der Studie. Eine komplette Remission (<0,3 g/24 h) konnte bei 2 Patienten, eine partielle Remission (<3 g/24 h) bei 6 Patienten erzielt werden. Bei 5 Patienten ergab sich kein Effekt, 2 Patienten wurden dialysepflichtig [21]. Die Rituximabtherapie ist daher bei einem kleinen Teil der Patienten sehr schnell effektiv, ein großer Teil der Patienten zeigt aber keinen Effekt. Es wurde berichtet, dass Rituximab bei Patienten mit einer MGN mit einer schweren tubulointerstitiellen Beteiligung nach 3 Monaten keinen signifikanten Effekt hatte. Allerdings war auch in dieser Gruppe ein signifikanter Effekt auf die Proteinurie nach 12 Monaten sichtbar [10]. Es wäre wichtig, weitere Parameter zu finden, die mit einem Rituximab-Therapieerfolg assoziiert sind.

Mycophenolat-Mofetil

2 kleine randomisierte Studien zeigen, dass die Gabe von MMF in Kombination mit Kortison im Vergleich zu zytotoxischen Substanzen in Kombination mit Kortikoiden einen ähnlichen Effekt auf die Remissionsrate hat (komplette und partielle Remission in ca. 65% der Fälle). Größere prospektive Studien müssen die Effizienz dieser Therapie belegen [1, 10].

Adrenokortikotropes Hormon

In einer randomisiert kontrollierten Studie wurde kürzlich gezeigt, dass die Therapie der MGN mit dem synthetischen adrenokortikotropen Hormon Tetracosactide, i.m. 2-mal pro Woche für 1 Jahr, im Vergleich zur Cyclophosphamid/Kortison-Therapie ähnlich effektiv ist. Größere prospektive Studien müssen die Effizienz dieser Therapie weiter belegen [10].

Die aktuelle KDIGO-Leitlinie empfiehlt aufgrund der begrenzten Studienlage, die oben genannten 3 alternativen

Hier steht eine Anzeige.



Therapieformen nicht als Primärtherapie einzusetzen.

■ **Abb. 3** zeigt eine Zusammenfassung der Therapiestrategie für Patienten mit MGN und nephrotischem Syndrom.

Rekurrenz nach Nierentransplantation

Das Langzeitüberleben ist bei nierentransplantierten MGN-Patienten im Vergleich zu anderen nierentransplantierten Patienten nicht unterschiedlich. Eine Rekurrenz tritt allerdings bei etwa einem Drittel der Patienten auf; dies führte zu einer schlechteren Prognose des Transplantats (z. B. Fünfjahres-Transplantatüberleben: 40% bei Patienten mit MGN vs. 69% in der Kontrollgruppe; [22]). Kürzlich wurde eine etwas höhere MGN-Inzidenz im Transplantat von 44% beschrieben. Ein kleiner Teil der Patienten (4 von 34) wurde in einer Pilotstudie mit Rituximab therapiert. Bei 1 Patienten blieb die Proteinurie konstant, die anderen 3 Patienten zeigten eine signifikante Proteinurieduktion. Die Nierenfunktion blieb bei allen 4 Patienten stabil. Weitere kontrollierte Studien müssen die Option einer Rituximabtherapie bei rekurrierender MGN im Transplantat belegen [23].

Informationen über aktuelle Studien zur MGN können unter www.clinicaltrials.gov abgerufen werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H. Pavenstädt



Medizinische Klinik,
Poliklinik D, UKM Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33,
48149 Münster
pavensth@mednet.
uni-muenster.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.DerNephrologe.de

Uwe Frank, Begründet von Daschner Antibiotika am Krankenbett

Heidelberg: Springer 2010, 15. Auflage,
270 S., (ISBN 978-3-642-10457-2), brosch.,
22.00 EUR



Schwere Infektionen stellen in der täglichen klinischen Praxis nach wie vor eine der wichtigen Herausforderungen dar. Patienten mit komplexen begleitenden Erkrankungen,

die Prävalenz multi-resistenter Keime und die Einführung neuer antiinfektiver Wirkstoffe, erfordern vom Klinikarzt eine permanente intensive Auseinandersetzung mit dem Gebiet der Infektiologie. Dabei wird es immer schwerer neben neuen mikrobiologischen Erkenntnissen z.B. über die Entwicklung und Ausbreitung von Resistenzmerkmalen, oder neben den Veränderungen der lokalen und globalen epidemiologischen Situation, auch das ganze Repertoire der antiinfektiven Substanzen „en detail“ für die klinische Anwendung präsent zu haben. Nicht nur Berufsanfänger, sondern auch infektiologische Profis greifen deshalb seit über zwei Jahrzehnten im Alltag zum Kitteltaschenbuch-Klassiker, dem ursprünglich von Franz Daschner begründeten Buch „Antibiotika am Krankenbett“.

Uwe Frank, der Daschners Nachfolge als Autor angetreten hat, legt jetzt mit der 15. Auflage seine zweite Aktualisierung dieses Standardwerks der schnellen praktischen Hilfe am Krankenbett vor. Das Buch bietet die bewährte schnelle und übersichtliche Orientierung zu aktuellen Therapiestandards bakterieller und mykotischer Infektionen. Grundlegende Prinzipien der antiinfektiven Therapie einschließlich des Vorgehens bei Therapieversagen werden dabei genauso kurz und bündig dargestellt, wie das Wirkspektrum und die adäquate Dosierung der aktuell verfügbaren antimikrobiellen Substanzen. Wichtige Ergänzungen zur Verabreichung dieser Substanzen bei Nieren- bzw. Leberinsuffizienz und während des Einsatzes von Nierenersatzverfahren finden genauso Beachtung wie die Therapie von Schwangeren. Darüber hinaus geht der

Autor mit aktuellen Informationen detailliert auf die Resistenzsituation in Deutschland ein. „Antibiotika am Krankenbett“ stellt auch mit dieser Aktualisierung weiter aktuelle, wertvolle und schnell verfügbare Informationen zur Verfügung, die für die Orientierung im klinischen Alltag sehr hilfreich sind.

C. Lichtenstern und M. A. Weigand
(Gießen)