

**Diplomarbeit**

**Das Nephrotische Syndrom im Kindes- und Jugendalter**

eingereicht von

**Laura Wolf**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. Dr. Siegfried Gallistl**

Graz, am 15.02.2017

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 15.02.2017*

*Laura Wolf eh*

# Danksagungen

Zunächst gebührt mein Dank Herrn Univ.-Prof. Siegfried Gallistl, der meine Diplomarbeit betreut und begutachtet hat. Vielen Dank für Ihre Anregungen und die allzeit rasche Bearbeitung meiner Anliegen.

Ein besonderes Dankeschön an dieser Stelle auch an meine Familie. An meine Mutter Brigitte, meinen Bruder Lukas und meine Großeltern Edgar und Marianne, die mir während der gesamten Studienzeit den nötigen Rückhalt gaben und zu jeder Tages- und Nachtzeit, wenn die Nerven mal wieder blank lagen, immer die Richtigen Worte für mich fanden. Danke, dass es euch gibt!

Danke Max, für deine Geduld, deine Liebe und deine bedingungslose Unterstützung in jeder erdenklichen Situation. Ohne dein technisches „Know-How“ hätte ich meinen Laptop wahrscheinlich schon mehrmals aus dem Fenster geworfen!

Nicht zu vergessen meine Freunde und Studienkollegen, welche immer ein offenes Ohr für mich hatten und meine gesamte Studienzeit zu einem unvergesslichen Kapitel in meinem Leben gemacht haben.

Vielen lieben Dank!

# Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das Nephrotische Syndrom gehört mit 200 bis 250 Neuerkrankungen pro Jahr zwar eher zu den selteneren Nierenerkrankungen, ist aber dennoch die häufigste Glomerulopathie in der Pädiatrie. Eine genaue Differenzierung zwischen primären und sekundären Formen sowie die Zuordnung der verschiedenen histologischen Subtypen und deren Ansprechen auf die Therapie mit Steroiden, sind für ein effektives Therapiekonzept unerlässlich. Während steroid-sensible Formen häufig gut und dauerhaft therapierbar sind, erweist sich die Behandlung des steroid-resistenten Nephrotischen Syndroms als Herausforderung für den behandelnden/die behandelnde Nephrologen/Nephrologin. Immunsuppressiva mit zumeist unbekannten Langzeitfolgen bleiben als letzte Therapieinstanz oft unausweichlich. Im Rahmen dieser Arbeit werden die wichtigsten Formen des Nephrotischen Syndroms vorgestellt sowie eine umfassende Analyse der bestehenden Therapiemöglichkeiten (einschließlich aktueller Studienergebnisse) erstellt.

**Methode:** Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine reine Literaturrecherche. Relevante Informationen wurden aus verschiedenen medizinischen Fachzeitschriften, Fachbüchern sowie vorhandenen Artikeln und Studien zusammengetragen. Zur Suche der wissenschaftlichen Literatur kamen primär Pubmed und Google Scholar zum Einsatz, während es sich bei den verwendeten Fachbüchern meist um Online-Ausgaben bzw. Exemplare der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz und der Bibliothek der Kinder- und Jugendheilkunde am LKH Graz handelt. Um den Neuheitswert dieser Arbeit zu gewährleisten wurden vorwiegend aktuelle Studienergebnisse zur Erarbeitung herangezogen.

**Ergebnisse:** Die Differenzierungskriterien des Nephrotischen Syndroms umfassen das Alter bei Erstmanifestation, die Ätiologie, das Ansprechen auf die Therapie mit Glukokortikoiden und die histologische Morphologie. Klinische und prognostische Relevanz zeigt aber in erster Linie das Ansprechen auf die Steroidtherapie. Bei steroid-sensiblen Formen zeigt das Standard-Therapie-Schema der ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) sehr gute Erfolge. Bei steroid-resistenten Formen, häufig rezidivierenden Verläufen sowie Kindern mit schweren Steroid-assoziierten Nebenwirkungen ist eine Behandlung mit glukokortikoid-sparenden Substanzen indiziert. Die aktuelle Studienlage zum Einsatz dieser Substanzen erlaubt keine eindeutigen Empfehlungen. Eine subjektive Einschätzung jedes einzelnen/jeder einzelnen Patienten/Patientin sowie eine ausführliche Abwägung, der Risiken und Nutzen einzelner

Präparate in Korrelation zur Krankheitssituation, müssen durch jeden/jede Nephrologen/Nephrologin einzeln erfolgen.

## Abstract

**Background:** With 200 to 250 new cases per year the Nephrotic Syndrome is counted as one of the rather rare kidney diseases but still remains the most frequent glomerulopathy in paediatrics. A precise differentiation among primary and subsidiary forms as well as an allocation of the various subtypes and their response to steroid therapy, are essential for an effective therapeutic concept. While steroid-sensitive forms commonly respond well and permanent, the treatment of steroid-resistant forms of the Nephrotic Syndrome, often approves to be a challenge for the physician in charge. Immunosuppressives involving mostly unknown long-term effects often remain inevitable as the ultimate instance of therapy. Within the scope of this paper the most relevant forms of the Nephrotic Syndrome will be presented and an comprehensive analysis of the established therapeutic options will be issued.

**Methods:** This paper is conducted as a literature research. Relevant information was collected from various medical journals, specialist books as well as available articles and surveys. Main sources for the scientific research were Pubmed and Google Scholar, whereas the applied specialist books mostly constituted of online editions or specimens from the Bibliothek der Medizinischen Universität Graz and the Bibliothek der Kinder- und Jugendheilkunde (LKH Graz). To ensure the novelty value of this paper mainly current study results have been used for collocation.

**Results:** The distinguishing features of the Nephrotic Syndrome encompass the age at initial manifestation, etiology, the response to glucocorticoid therapy and histological morphology. However, predominantly of clinical and prognostic relevance is the response to steroid therapy. Steroid-sensitive forms often feature good results with the standard-therapy-scheme of the ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children). For steroid-resistant forms, frequent relapsing courses and children suffering severe adverse reactions associated with steroid therapy, the application of steroid-saving substances is indicated. Current studies approaching the application of these substances do not permit clear recommendations. An subjective assessment of every individual patient as well as a extensive consideration of the risks and benefits triggered by single compounds in correlation to disease stage, have to be ensured by every particular nephrologist.

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                             |             |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Danksagungen.....</b>                                                    | <b>ii</b>   |
| <b>Zusammenfassung.....</b>                                                 | <b>iii</b>  |
| <b>Abstract.....</b>                                                        | <b>v</b>    |
| <b>Abkürzungen.....</b>                                                     | <b>ix</b>   |
| <b>Abbildungsverzeichnis.....</b>                                           | <b>xii</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis.....</b>                                             | <b>xiii</b> |
| <b>1 Einleitung.....</b>                                                    | <b>14</b>   |
| <b>2 Das Nephrotische Syndrom.....</b>                                      | <b>16</b>   |
| <b>2.1 Definition.....</b>                                                  | <b>16</b>   |
| <b>2.2 Proteinurie.....</b>                                                 | <b>16</b>   |
| 2.2.1 Ursachen für eine gesteigerte Proteinurie.....                        | 17          |
| 2.2.2 Proteinurie beim Nephrotischen Syndrom.....                           | 18          |
| <b>2.3 Albumin.....</b>                                                     | <b>19</b>   |
| 2.3.1 Hypoalbuminämie (Hypalbuminämie).....                                 | 19          |
| <b>2.4 Ödeme.....</b>                                                       | <b>19</b>   |
| 2.4.1 Grundlagen zum Flüssigkeitsaustausch an der Kapillare.....            | 20          |
| 2.4.2 Ursachen für die Entstehung eines Ödems.....                          | 21          |
| 2.4.3 Die Ödemgenese beim Nephrotischen Syndrom.....                        | 21          |
| <b>2.5 Hyperlipidämie.....</b>                                              | <b>23</b>   |
| 2.5.1 Grundlagen der Serumlipide.....                                       | 23          |
| 2.5.2 Hyperlipidämie beim Nephrotischen Syndrom.....                        | 24          |
| <b>2.6 Thrombotische Ereignisse.....</b>                                    | <b>24</b>   |
| 2.6.1 Grundlagen zu Gerinnung.....                                          | 24          |
| 2.6.2 Gerinnungsstörungen im Rahmen von Nierenerkrankungen.....             | 26          |
| <b>2.7 Weitere Symptome.....</b>                                            | <b>27</b>   |
| 2.7.1 Infektionen.....                                                      | 27          |
| 2.7.2 Vitamin-D Mangel.....                                                 | 27          |
| <b>3 Formen des Nephrotischen Syndroms.....</b>                             | <b>28</b>   |
| <b>3.1 Kongenitale und infantile Formen des Nephrotischen Syndroms.....</b> | <b>32</b>   |
| 3.1.1 Kongenitales Nephrotisches Syndrom vom finnischen Typ (CNF).....      | 32          |
| 3.1.2 Diffuse Mesangiale Sklerose.....                                      | 34          |

|            |                                                                                               |           |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3.2</b> | <b>Histologische Formen des Nephrotischen Syndroms.....</b>                                   | <b>35</b> |
| 3.2.1      | Minimal Change Nephrotic Syndrome (MCNS).....                                                 | 36        |
| 3.2.2      | Fokale und segmentale Glomerulosklerose (FSGS).....                                           | 39        |
| 3.2.3      | Mesangioproliferative Glomerulonephritis mit (IgA-GN) und ohne (Mes-GN) IgA-Ablagerungen..... | 48        |
| 3.2.4      | Membranoproliferative Glomerulonephritis Typ I-III (MPGN).....                                | 52        |
| 3.2.5      | Membranöse Glomerulopathie (M-GN).....                                                        | 56        |
| <b>4</b>   | <b>Die Therapie des Nephrotischen Syndroms.....</b>                                           | <b>60</b> |
| 4.1        | Die Therapie des sekundären NS.....                                                           | 61        |
| 4.2        | Die Therapie des primären NS.....                                                             | 61        |
| 4.3        | Standardtherapie bei Erstmanifestation.....                                                   | 61        |
| 4.4        | Standardrezidivtherapie.....                                                                  | 62        |
| <b>5</b>   | <b>Glukokortikoide.....</b>                                                                   | <b>64</b> |
| 5.1        | Grundlagen.....                                                                               | 64        |
| 5.2        | Wirkung auf das Immunsystem.....                                                              | 65        |
| 5.2.1      | Immunsuppressive Wirkung.....                                                                 | 65        |
| 5.2.2      | Antiphlogistische Wirkung.....                                                                | 66        |
| 5.3        | Nebenwirkungen.....                                                                           | 66        |
| 5.4        | Glukokortikoide zur Therapie des Nephrotischen Syndroms.....                                  | 66        |
| <b>6</b>   | <b>Glukokortikoidsparende Substanzen.....</b>                                                 | <b>69</b> |
| 6.1        | Alkylierende Substanzen.....                                                                  | 69        |
| 6.1.1      | Grundlagen.....                                                                               | 69        |
| 6.1.2      | Nebenwirkungen.....                                                                           | 70        |
| 6.1.3      | Cyclophosphamid.....                                                                          | 71        |
| 6.1.4      | Chlorambucil.....                                                                             | 71        |
| 6.1.5      | Alkylierende Substanzen zur Therapie des Nephrotischen Syndroms.....                          | 71        |
| 6.2        | Levamisol.....                                                                                | 74        |
| 6.2.1      | Grundlagen.....                                                                               | 74        |
| 6.2.2      | Nebenwirkungen.....                                                                           | 74        |
| 6.2.3      | Levamisol zur Behandlung des Nephrotischen Syndroms.....                                      | 74        |
| 6.3        | Mycophenolat-Mofetil (MMF).....                                                               | 75        |
| 6.3.1      | Grundlagen.....                                                                               | 75        |
| 6.3.2      | Nebenwirkungen.....                                                                           | 76        |
| 6.3.3      | MMF zur Behandlung des Nephrotischen Syndroms.....                                            | 76        |
| 6.4        | C(K)alzineurinhibitoren.....                                                                  | 78        |



|            |                                                                       |           |
|------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| 6.4.1      | Grundlagen.....                                                       | 78        |
| 6.4.2      | Nebenwirkungen.....                                                   | 78        |
| 6.4.3      | Cyclosporin A.....                                                    | 79        |
| 6.4.4      | Tacrolimus.....                                                       | 79        |
| 6.4.5      | Kalzineurininhibitoren zur Behandlung des Nephrotischen Syndroms..... | 80        |
| <b>6.5</b> | <b>Rituximab.....</b>                                                 | <b>83</b> |
| 6.5.1      | Grundlagen.....                                                       | 83        |
| 6.5.2      | Nebenwirkungen.....                                                   | 84        |
| 6.5.3      | Rituximab zur Behandlung des Nephrotischen Syndroms.....              | 84        |
| <b>6.6</b> | <b>Mizoribine.....</b>                                                | <b>86</b> |
| 6.6.1      | Grundlagen.....                                                       | 86        |
| 6.6.2      | Nebenwirkungen.....                                                   | 86        |
| 6.6.3      | Mizoribine zur Behandlung des Nephrotischen Syndroms.....             | 86        |
| <b>7</b>   | <b>Supportive Therapie.....</b>                                       | <b>88</b> |
| <b>8</b>   | <b>Diskussion.....</b>                                                | <b>90</b> |
| <b>9</b>   | <b>Literaturverzeichnis.....</b>                                      | <b>94</b> |

## Abkürzungen

|       |                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------|
| Abb.  | Abbildung                                             |
| ADH   | Anti-Diuretisches-Hormon                              |
| AFP   | Alpha-Feto-Protein                                    |
| AK    | Antikörper                                            |
| ANP   | Atrial-Natriuretisches-Peptid                         |
| AT    | Antithrombin                                          |
| ATP   | Adenosintriphosphat                                   |
| AR    | Autosomal rezessiv                                    |
| bzw.  | Beziehungsweise                                       |
| Ca    | Albumin-Clearance                                     |
| ca.   | circa                                                 |
| Ccr   | Kreatinin-Clearance                                   |
| CNF   | Kongenitales Nephrotisches Syndrom vom finnischen Typ |
| Cs-A  | Cyclosporin-A                                         |
| DDS   | Denys Drash Syndrom                                   |
| dl    | Deziliter                                             |
| DMS   | Diffus Mesangiale Sklerose                            |
| DNA   | Desoxyribonukleinsäure                                |
| EBV   | Epstein-Barr-Virus                                    |
| FFS   | freie Fettsäuren                                      |
| FRNS  | frequent relapsing nephrotic syndrome                 |
| FSGS  | Fokal Segmentale Glomerulosklerose                    |
| g     | Gramm                                                 |
| GFR   | Glomeruläre Filtrationsrate                           |
| GN    | Glomerulonephritis                                    |
| h     | Stunde                                                |
| HDL   | High-Density-Lipoprotein                              |
| HIV   | human immunodeficiency virus                          |
| HWZ   | Halbwertszeit                                         |
| IL    | Interleukin                                           |
| IMPDH | Inosin-S-Monophosphat-Dehydrogenase                   |
| ISKDC | International Study of Kidney Disease in Children     |

|                 |                                                            |
|-----------------|------------------------------------------------------------|
| K               | Kalium                                                     |
| kg              | Kilogramm                                                  |
| KIDGO           | Kidney Disease: Improving Global Outcomes                  |
| KOF             | Körperoberfläche                                           |
| l               | Liter                                                      |
| LDL             | Low-Density-Lipoprotein                                    |
| LPHS            | Loin-Pain-Hematuria-Syndrome                               |
| m <sup>2</sup>  | Quadratmeter                                               |
| max.            | maximal                                                    |
| Mb.             | Morbus                                                     |
| MCNS            | Minimal-Change-Glomerulonephritis                          |
| mg              | Milligramm                                                 |
| M-GN            | Membranöse Glomerulonephritis                              |
| ml              | Milliliter                                                 |
| mm <sup>3</sup> | Kubikmillimeter                                            |
| MMF             | Mycophenolat Mofetil                                       |
| mmHg            | Millimeter-Quecksilbersäule                                |
| MPGN            | Membranoproliferative Glomerulonephritis                   |
| Na              | Natrium                                                    |
| NINS            | Niereninsuffizienz                                         |
| NOS             | not other specified                                        |
| NS              | Nephrotisches Syndrom                                      |
| NSAR            | nicht-steroidale Antirheumatika                            |
| PAI             | Plasminogen-Aktivator-Inhibitor                            |
| PC              | Protein-C                                                  |
| p.o.            | per oral                                                   |
| PS              | Protein-S                                                  |
| RALI            | rituximab associated lung injury                           |
| SDNS            | steroid-dependent nephrotic syndrome                       |
| SRNS            | steroid-resistentes Nephrotisches Syndrom                  |
| SSNS            | steroid-sensibles Nephrotisches Syndrom                    |
| TM              | Thrombomodulin-Thrombin-Komplex                            |
| uProt/Krea      | Konzentration von Proteinen und Kreatinin im Urin (in g/g) |
| v.a.            | vor allem                                                  |

|      |                              |
|------|------------------------------|
| VPF  | vascular permeability factor |
| vs.  | versus                       |
| z.B. | zum Beispiel                 |
| µl   | Mikroliter                   |

# Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Gegenüberstellung von "Underfill- und Overfill-Theorie" bei der Ödemgenese (6).....               | 20 |
| Abbildung 2: Angriffspunkte der Gerinnungsinhibitoren Antithrombin (AT III), Protein-C und Protein-S (16)..... | 22 |
| Abbildung 3: Wirkmechanismus von Protein - C und Protein - S (16).....                                         | 23 |
| Abbildung 4: Normales Glomerulus im Lichtmikroskop (32).....                                                   | 37 |
| Abbildung 5: Klassische FSGS (NOS) (37).....                                                                   | 41 |
| Abbildung 6: Die perihiliäre Form der FSGS (37).....                                                           | 42 |
| Abbildung 7: Die zelluläre Form der FSGS (37).....                                                             | 40 |
| Abbildung 8: Die kollabierende Form der FSGS (37).....                                                         | 41 |
| Abbildung 9: Tip-Typ der FSGS (37).....                                                                        | 42 |
| Abbildung 10: Glomerulonephritis vom IgA-Typ (42).....                                                         | 47 |
| Abbildung 11: Membranoproliferative Glomerulonephritis (44).....                                               | 52 |
| Abbildung 12: Membranöse Glomerulopathie (46).....                                                             | 58 |

## Tabellenverzeichnis

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Klassifikation der häufigsten kongenitalen und infantilen Nephrotischen Syndrome (20-22)..... | 29 |
| Tabelle 2: Wichtige klinische Definitionen des NS (2).....                                               | 30 |
| Tabelle 3: Histologische Formen des Nephrotischen Syndroms (23).....                                     | 31 |
| Tabelle 4: Genetische Ursachen der FSGS (31).....                                                        | 45 |
| Tabelle 5: Adaptiv entstandene FSGS durch geänderte Bedingungen (31).....                                | 46 |
| Tabelle 6: Durch Narbenbildung entstandene Formen der FSGS bei glomerulären Erkrankungen (31).....       | 46 |
| Tabelle 7: Wirkdauer und -stärke der gängigsten Glukokortikoide (51).....                                | 65 |
| Tabelle 8: Alkylantien Wirkstoff-Familien und wichtige Vertreter (62).....                               | 70 |

# 1 Einleitung

Mit einer Inzidenz von 1,8 pro 100.000 Kinder (unter 16 Jahren) gehört das Nephrotische Syndrom in Europa zu den eher selteneren pädiatrischen Erkrankungen. Regional gesehen gibt es diesbezüglich aber große Unterschiede. Während es in Nordamerika jährlich 2-3 Neuerkrankungen pro 100.000 Kinder gibt, ist das Auftreten in der asiatischen Bevölkerung in etwa um ein 6-faches höher (1). Die Definition der Erkrankung ist global gesehen jedoch einheitlich. Gekennzeichnet wird sie durch das Auftreten einer schweren Proteinurie sowie Hypoalbuminämie. Ödeme sind das typische klinische Symptom der Erkrankung müssen allerdings nicht obligat vorkommen. Eine genaue Klassifikation erfolgt durch vielzählige Parameter und ist für die Verlaufsdokumentation und die Planung des weiteren Therapiegeschehens von großer Bedeutung (2).

Neben den häufiger auftretenden primären Formen (größtenteils idiopathisch, seltener kongenital) muss auch zwischen sekundären Formen, welche zumeist im Rahmen anderer Grunderkrankungen auftreten, unterschieden werden. Die Therapie unterscheidet sich stark in beiden Fällen. Während es bei sekundären Formen das oberste Therapieziel ist den auslösenden Faktor zu beseitigen, geben Primäre Formen geben meist keinen Hinweis auf einen spezifischen Auslöser. In diesen Fällen bleibt eine supportive Therapie die einzige Option. Weitere Differenzierungskriterien betreffen das Alter bei Erstmanifestation, die Ätiologie, das Ansprechen auf eine Therapie mit Glukokortikoiden und die histologische Morphologie. Klinische und prognostische Relevanz zeigt aber in erster Linie das Ansprechen auf die Glukokortikoidtherapie (1). Die primäre Steroidresistenz betrifft in etwa 10% der Patienten/Patientinnen mit idiopathischem Nephrotischem Syndrom, wobei beide Geschlechter in etwa gleich häufig betroffen sind. Die steroid-sensible Form hingegen zeigt eine leichte Jungenwendigkeit mit einem Verhältnis von 2:1 (1). Während ein Großteil der Patienten/Patientinnen unter der Behandlung mit Steroiden keinerlei oder nur seltene Rezidive zeigt, erleiden steroid-resistente Formen oftmals das Schicksal multipler und häufiger Rückfälle. Langjährige frustrane Glukokortikoid-Therapien mit starken Nebenwirkungen sowie der Einsatz von Immunsuppressiva sind die Folge. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen gibt es jedoch kaum Literatur und nur wenige aktuelle Studienergebnisse, welche eindeutige Aussagen zur Wirksamkeit und den Langzeitfolgen glukokortikoidsparender Substanzen zulassen. Spezifische Empfehlungen und Therapiepläne stehen den behandelnden Ärzten/Ärztinnen daher nicht zur Verfügung (1).

Im ersten Teil dieser Arbeit wird das Krankheitsbild des Nephrotischen Syndroms im Allgemeinen behandelt. Die klassischen Symptome und pathogenetischen Mechanismen in diesem Zusammenhang werden erläutert, um es zu ermöglichen ein generelles Verständnisses für die Erkrankung zu entwickeln. Es wird ein Überblick über die häufigsten und klinisch relevanten Formen verschafft und genau auf die Besonderheiten in der Pathogenese, Klinik und Prognose eingegangen. Zudem werden die verschiedenen Differenzierungskriterien und Diagnostikmöglichkeiten der Erkrankung erarbeitet.

Der zweite Teil befasst sich mit den verschiedenen Therapiemöglichkeiten. Das Standard-Therapie-Schema der Behandlung mit Glukokortikoiden wird vorgestellt und die Vor- und Nachteile sowie zusätzliche Möglichkeiten zur Abweichung von diesem Schema werden anhand von Studienergebnissen besprochen. Zudem werden die wichtigsten Informationen bezüglich der zugelassenen glukokortikoid-sparenden Substanzen und ihrer Einsatzmöglichkeiten erläutert und aktuelle Ergebnisse zu diesem Thema, besprochen. Es soll ein Überblick über den Therapieerfolg sowie das Nebenwirkungsprofil der verwendeten Substanzen verschaffen werden um somit auch die therapeutischen Möglichkeiten und Risiken etwas genauer darzulegen.



## **2 Das Nephrotische Syndrom**

### **2.1 Definition**

Die Bezeichnung „Nephrotisches Syndrom“ findet Anwendung für einen Symptomkomplex welcher in seinem Auftreten und seiner Intensität stark variieren kann. Zu den definierenden Symptomen gehören eine schwere glomeruläre Proteinurie mit  $> 1\text{g/m}^2$  KOF/Tag beziehungsweise  $> 40\text{mg/m}^2$  KOF/h im Sammelharn) sowie eine Hypoalbuminämie ( $< 2,5\text{g/dl}$ ). Weitere im Zusammenhang beobachtete Symptome sind mehr oder minder stark ausgeprägte Ödeme, eine Erhöhung der Blutfette (auch Hyperlipidämie genannt) und eine Häufung thrombotischer Ereignisse (3). Die Erkrankung kann in Form einer einzelnen transienten oder persistenten Episode auftreten beziehungsweise sich durch wiederholtes Auftreten zwischen Remissionsphasen äußern (4). Auf weitere Differenzierungskriterien wie das primäre und sekundäre Auftreten, die Unterscheidung durch das Ansprechen auf Glukokortikoide sowie die Unterteilung mit Hilfe der histologischen Befunde und die Einteilung nach dem Alter bei Erstmanifestation, wird im Laufe dieser Arbeit genauer eingegangen.

Zunächst werden die einzelnen Symptome der Erkrankung präsentiert und erläutert. Auf relevante Grundlagen, die Pathogenese und die klinische Präsentation wird eingegangen. Die medizinisch relevanten Grenzwerte sowie die Entstehungsmechanismen im Zusammenhang mit dem Nephrotischen Syndrom werden zudem erläutert.

### **2.2 Proteinurie**

Als Proteinurie bezeichnet man eine abnorme Eiweißausscheidung der Niere über eine Dauer von mindesten 24 Stunden. Bei Erwachsenen werden unter physiologischen Bedingungen nicht mehr als 150 mg Proteine in 24h ausgeschieden. Bei Kindern hingegen erweist sich die 24h Harngewinnung oftmals als schwierig und nur durch den Einsatz eines Blasenverweilkatheters wirklich fehlerfrei durchführbar, weshalb vor allem bei Kleinkindern häufig Spontanurinproben zur Analyse herangezogen werden. In diesen Fällen müssen die benötigten Messparameter im Bezug zur Kreatininkonzentration ermittelt und mit altersentsprechenden Standartwerten verglichen werden (5).

In der Niere befinden sich nun verschiedenen Strukturen welche Einfluss auf den Protein- und Albuminhaushalt nehmen und dazu führen, dass in der Regel nur ca. 20 – 40 mg des filtrierten Albumins täglich ausgeschieden werden (6). Die sich in der gesunden Niere befindenden glomerulären Kapillaren besitzen eine selektive Permeabilität welche für Proteine kaum, beziehungsweise gar nicht durchlässig sind. Auf diese Weise werden die im Plasma vorhandenen Proteine zurückgehalten. Zusätzlich kommt es in den weiter distal gelegenen Tubuli, zu einer Zerlegung von Proteinen, Oligo- und Polypeptiden durch Peptidasen im Bürstensaum. Die so entstehenden Bruchstücke können durch Endozytose (Pinozytose) oder über einen direkten protonengekoppelten Transport im proximalen Tubulus wieder aufgenommen werden (7).

### **2.2.1 Ursachen für eine gesteigerte Proteinurie**

Ein Anstieg der Eiweißausscheidung kann durch mehrere Faktoren ausgelöst werden. Unter anderem gehören dazu:

- Im Rahmen einer glomerulären Schädigung kann es zu einer erhöhten Permeabilität der Kapillaren kommen, wodurch vermehrt Proteine in den Harn gelangen.
- Schädigungen im Bereich tubulärer Strukturen oder Erkrankungen die Einfluss auf die tubuläre Resorption nehmen. Eine Proteinrückresorption in ausreichendem Maße wird dadurch verhindert.
- Überschreitung der Rückresorptionskapazität des Tubulussystems aufgrund zu großer Mengen ausgeschiedenen Eiweißes.
- Hämodynamische Faktoren (z.B. Druckunterschiede), welche Einfluss auf die Perfusion der afferenten und efferenten Arteriolen nehmen (6).

## 2.2.2 Proteinurie beim Nephrotischen Syndrom

Beim Nephrotischen Syndrom liegt die Ursache der Proteinurie in einer Schädigung der glomerulären Funktionseinheit. Die glomeruläre Filtrationsbarriere ist defekt und ermöglicht daher eine erhöhte Filtration von z.B. Albumin (6). Wenn der tägliche Proteinverlust nur minimale Mengen beträgt können oft keinerlei andere Symptome des Syndroms beobachtet werden. Erst mit Verschlechterung dieser Symptomatik treten auch andere bekannte Merkmale in Erscheinung. Aber selbst bei vollem Erscheinungsbild kann der tägliche Proteinverlust stark variieren (4).

Ursachen für die Veränderte Proteinmenge im Harn sind unter anderem Fluktuationen der glomerulären Filtrationsleistung (GFR) sowie schwankende Serum-Protein Werte. Auch eine zunehmende Schädigung der glomerulären Kapillarwand und eine dadurch entstehende erhöhte Permeabilität für das Albumin nehmen Einfluss auf die Ergebnisse. Verändert sich nur einer dieser drei Faktoren kommt es zu Veränderungen der Harn-Protein-Menge. Aus diesem Umstand lässt sich folgern, dass die Proteinurie allein nicht zur Verlaufskontrolle geeignet ist. Denn Veränderungen der GFR können in einer veränderten Albumin-Clearance resultieren ohne dass es jedoch zu einer zunehmenden Schädigung der glomerulären Membran gekommen ist. Nur diese gibt jedoch Hinweise auf das Stadium der Erkrankung (4).

Als Lösung für dieses Problem überlegte man sich die Albumin-Clearance (Ca) mit der Kreatinin-Clearance (Ccr) in Beziehung zu setzen -  $Ca/Ccr$ . Mit dieser Berechnung wird es möglich, die glomeruläre Permeabilität für das Albumin genau zu bestimmen. Je größer der Wert von  $Ca/Ccr$  desto größer ist der Albumin Verlust und daraus schließend auch der glomeruläre Schaden. Ein zusätzlicher Vorteil dieser Berechnungsmethode ist, dass sie mit Spontanharn durchgeführt werden kann. Häufige Fehler der aufwändigen 24-h-Harnsammlungen bei Kindern können so vermieden werden (4).

## **2.3 Albumin**

Albumin gehört zu den in der Leber synthetisierten Plasmaproteinen und hat eine Vielzahl von biologischen Funktionen. Es dient der Bindung und dem Transport vieler wasserunlöslicher Substanzen im Blut wie z.B. Fettsäuren, Bilirubin, Vitamine, Hormone, Arzneistoffe u.v.m. und leistet, durch seine Fähigkeit  $H^+$ -Ionen aufnehmen und abgeben zu können, einen Beitrag zur Pufferkapazität des Blutes (8). Aufgrund der hohen Konzentrationen im Blut ist es zusätzlich maßgeblich an der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes beteiligt. Bei zu geringen Mengen fällt dieser ab und Wasser kann nicht mehr im Gefäßsystem gehalten werden, sondern tritt ins Interstitium über. Dieser Shift von Flüssigkeit in unphysiologischen Mengen kann unter anderem zu Wassereinlagerungen im ganzen Körper führen (8).

### **2.3.1 Hypoalbuminämie (Hypalbuminämie)**

Unter dem Begriff Hypoalbuminämie bzw. Hypoalbuminämie versteht man nun die bereits beschriebene Verminderung der Konzentration des Albumins im Blut. Der Referenzbereich dafür liegt in etwa zwischen 3,4 – 4,8 g/dl. Von einer Hypoalbuminämie spricht man also wenn der Wert des Serumalbumins unter 3,4 g/dl fällt. Ursachen für den zu niedrigen Spiegel im Blut kann entweder eine zu geringe Syntheseleistung der Leber sein (durch verschiedene Erkrankungen der Leber bzw. toxisch bedingt) oder ein zu großer Verlust über den Darm, die Nieren und bei exsudativer Pankreatitis bzw. bei großen Wunden im Rahmen von Verbrennungen (9).

Beim Nephrotischen Syndrom ist die Ursache, wie bereits besprochen, eine Schädigung der glomerulären Einheit der Niere, welche zu einem verstärkten Austritt und damit zu einer Erhöhten Ausscheidung von Albumin führt (6).

## **2.4 Ödeme**

Die Bezeichnung „Ödeme“ verwendet man für das Vorkommen unphysiologisch großer Mengen seröser Flüssigkeitsansammlungen, im interstitiellen Gewebe. Meist sind sie die

Folge, also das Symptom, verschiedener Grunderkrankungen. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen lokalen (einen Körperteil betreffend) und generalisierten (den gesamten Körper betreffend) Ödemen (10).

### **2.4.1 Grundlagen zum Flüssigkeitsaustausch an der Kapillare**

Änderungen von Flüssigkeitsbewegungen zwischen Kapillaren und dem interstitiellen Raum werden durch das Verhältnis von hydrostatischem Druck in den Kapillaren und dem onkotischen (kolloidosmotischen) Druck reguliert.

- Hydrostatischer Druck bzw. Fließdruck wird definiert als Gravitations- oder Schweredruck welcher sich in einem ruhenden Fluid durch das Einwirken der Gravitation einstellt.
- Kolloidosmotischer (onkotischer) Druck ist der in einer Lösung bestehende, durch die Konzentration von gelösten Teilchen (Kolloiden) hervorgerufene, osmotische Druck. Beim menschlichen Plasma wird dieser größtenteils über das Plasmaprotein Albumin bestimmt, welches aufgrund seiner Größe nicht durch die Gefäßwand ins Gewebe übertreten kann (11).

Diese beiden Drücke wirken nun gegensätzlich auf das Wasser im Gefäßsystem. Während der hydrostatische Druck den Austritt der Flüssigkeit und kleinerer Moleküle aus den Kapillaren ins Interstitium bewirkt, bedingt der onkotische Druck eine Reabsorption und gleicht den Wasserverlust ans umliegende Gewebe aus. Der hydrostatische Druck ist abhängig vom Blutdruck und kann durch die Vasomotorik beeinflusst werden. Bei Weitstellung des Gefäßes steigt er und bei Engstellung sinkt er. Am Beginn der Kapillare, also im arteriellen Schenkel, ist der hydrostatische Druck mit 30 mmHg höher als der onkotische Druck (20 mmHg). Dies führt zu einem Wasseraustritt ins umliegende Gewebe und wird auch als Filtration bezeichnet. Im daran anschließenden venösen Schenkel der Kapillare kehren sich diese Druckverhältnisse zu Gunsten des onkotischen Druckes um. Er bleibt konstant, während der hydrostatische Druck aufgrund des abnehmenden Blutdrucks auf 15 mmHg sinkt. Diesen Vorgang bei dem nun Flüssigkeit wieder zurück ins Gefäßsystem wandert nennt man Reabsorption. Nur etwa 10% der filtrierte Flüssigkeit verbleiben im Gewebe und werden dann über das Lymphgefäßsystem aufgenommen (12).

## 2.4.2 Ursachen für die Entstehung eines Ödems

Nun gibt es vier wichtige pathologische Mechanismen bei denen es zu einer Störung im Gleichgewicht zwischen Filtration und Reabsorption kommt:

### 1. Eine Erhöhung des hydrostatischen Druckes

Ausgelöst z.B. durch eine Herzinsuffizienz, verstärkte Natrium- und Wasserretention oder eine venöse Thrombose. Der Druck im Gefäßsystem steigt und mehr Wasser wird filtriert.

### 2. Ein verminderter onkotischer Druck

Eiweißmangel durch Mangelernährung, Leberschäden und einer damit verbundenen verminderten Produktion oder beim Nephrotischen Syndrom aufgrund des erhöhten Verlustes über die Nieren. Der hydrostatische Druck überwiegt und führt auch hier zur verstärkten Filtration.

### 3. Kapillarschäden

Entzündlich, allergisch oder ischämisch bedingte Veränderungen an der Kapillarwand führen zu einer verstärkten Durchlässigkeit von großen Molekülen wie Albumin, wodurch es zu einem Abfall des onkotischen Druckes kommt.

### 4. Lymphatische Störungen

Behinderung des Lymphabflusses durch angeborene (primäre) oder erworbene (sekundäre) Schädigungen des Lymphgefäßsystems. Zwar werden nur etwa 10% des Wassers aus dem Gewebe über das Lymphsystem abtransportiert allerdings sind das im Durchschnitt ca. 2 Liter Flüssigkeit pro Tag, wodurch klar wird warum ein Versagen dieser Mechanismen nicht ohne Folgen bleibt (13).

## 2.4.3 Die Ödemgenese beim Nephrotischen Syndrom

Beim Nephrotischen Syndrom treten in fast jedem Fall, zu irgendeinem Zeitpunkt der Erkrankung, Ödeme auf. Die Ausprägung dieser variiert jedoch von Fall zu Fall. Zur Entstehung der Ödeme beim Nephrotischen Syndrom gibt es nun folgende Theorien:

**a) Overfill-Theorie:**

Beruhrt auf der Annahme einer Natriumretention. Bei Nierenerkrankungen wie dem Nephrotischen Syndrom kommt es zu einer erhöhten Aktivität der Na-K-ATPase – Pumpe in den Sammelrohren. Diese Natrium/Kalium Pumpe gehört zu den in der Zellmembran verankerten Transmembranproteinen und bewirkt unter Verbrauch von ATP den aktiven Shift von drei Natriumionen aus der Zelle und zwei Kaliumionen in die Zelle. Die Natriumkonzentration im Serum und somit auch der Flüssigkeitsgehalt des Blutes steigen. Bei der gesunden Niere wirken in diesen Abschnitten so genannte ANP's (atrial-natriuretische Peptide). Im rechten Vorhof, als Antwort auf eine verstärkte Wanddehnung gebildet, bewirken sie vor allem eine verstärkte Natrium Ausscheidung und eine dadurch zustande kommende Senkung des Blutvolumens. Beim Nephrotischen Syndrom sind die kortikalen Sammelrohre allerdings resistent gegenüber ANP. Das Blutvolumen und der hydrostatische Druck steigen und Wasser wird verstärkt im Gewebe eingelagert (6).

**b) Underfill-Theorie:**

Die Underfill-Theorie befasst sich mit dem Albuminverlust und geht davon aus, dass es bei Nierenerkrankungen, wie dem Nephrotischen Syndrom, durch die starke Proteinurie zu einer Hypoalbuminämie und zu einer Abnahme des effektiven Blutvolumens kommt. Dieser Zustand führt zu einer Abnahme des onkotischen Druckes der Kapillaren gegenüber dem Interstitium und es kommt zu Wassereinlagerungen. Verstärkt wird dieser Effekt durch die Freisetzung neurohumoraler Faktoren wie Katecholaminen, Renin, ADH und Aldosteron, welche ebenfalls durch ein vermindertes Blutvolumen getriggert wird und ihrerseits zu einer Rückresorption von Salz und Wasser führt. Jedoch scheint es auch Patienten/Patientinnen zu geben bei denen es zu keiner bemerkenswerten Verminderung des Plasmavolumens kommt, weshalb man davon ausgehen muss, dass dieser Mechanismus nicht bei allen Patienten/Patientinnen eine Rolle zu spielen scheint (6,7).

Nachfolgend werden in Abb.1 beide Theorien nochmals gegenübergestellt und die wichtigsten Punkte der Genese illustriert.

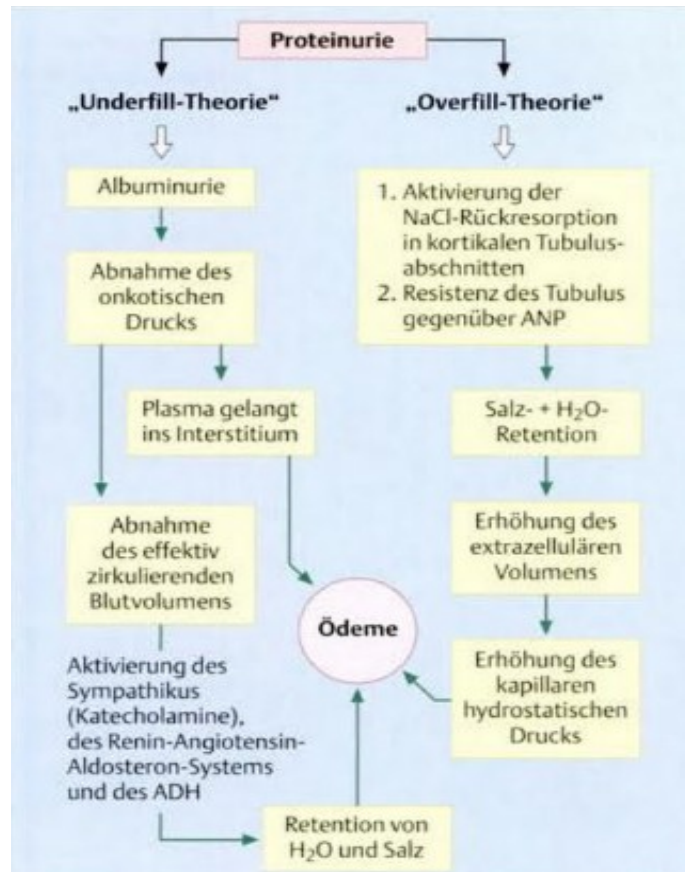


Abbildung 1: Gegenüberstellung von "Underfill- und Overfill-Theorie" bei der Ödemgenese (6)

## 2.5 Hyperlipidämie

### 2.5.1 Grundlagen der Serumlipide

Zu den menschlichen Serumlipiden zählen sowohl freies als auch verestertes Cholesterin, Triglyceride, freie Fettsäuren und Phospholipide, welche an Plasmaproteine gebunden werden. Die dadurch entstehenden Komplexe werden als Lipoproteine bezeichnet. Mindestens fünf Arten dieser lassen sich beim Menschen unterscheiden: Chylomikronen, prä- $\beta$ -Lipoproteine,  $\beta$ -Lipoproteine,  $\alpha$ -Lipoproteine und albumingebundene FFS. Eine Zunahme der Lipoprotein-Konzentration wird im Allgemeinen als Hyperlipidämie bezeichnet. Auftreten können diese Schwankungen vor allem im Rahmen endokriner oder metabolischer Störungen aber auch eine familiäre und genetische Disposition lässt sich erkennen (14). Akzessorisch zur allgemeinen Erhöhung kommt meist noch eine Verschiebung des relativen Anteils der LDL- (Low-Density-Lipoprotein) und HDL-



Fraktion (High-Density-Lipoprotein) in Richtung der LDLs. LDLs sind Forschungen zufolge besonders atherogen wohingegen HDLs, durch ihre Fähigkeit Cholesterin von Arterienwänden aufzunehmen und zur Leber zu bringen, eine Art Schutzfunktion besitzen (15).

## **2.5.2 Hyperlipidämie beim Nephrotischen Syndrom**

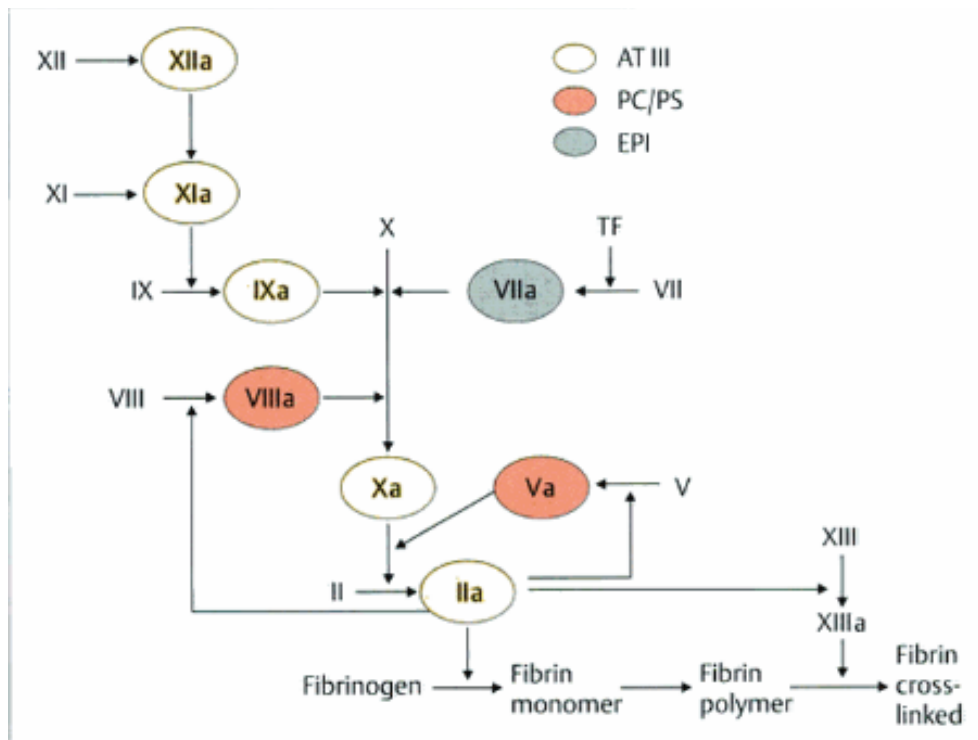
Beim Nephrotischen Syndrom wird durch den verminderten onkotischen Druck die Synthese von Lipoproteinen in der Leber gesteigert. Diese setzen sich zum Großteil aus Cholesterin und Apolipoprotein B zusammen, was eine Hypercholesterinämie zur Folge hat. Ein weiterer Faktor der diesen Zustand noch verstärkt ist ein erworbener Defekt im LDL-Rezeptor, welcher mit einer verminderten Clearance und reduzierten Cholesterinelimination einher geht (6). Der Anstieg der Triglyceride wird viel mehr durch eine gestörte Verstoffwechselung als durch eine gesteigerte Synthese bewirkt. Störungen im Triglyceridabbau sind eng an die Albuminausscheidung geknüpft was vermuten lässt, dass ein noch unbekannter Regulator des Triglyceridstoffwechsels über die Niere verloren geht (6). Als Folge einer solch kombinierten Erhöhung der Plasmalipide kommt es im späteren Verlauf oftmals zu starken arteriosklerotischen Veränderungen an den Gefäßen. Ein vorzeitiger Tod durch Myokardinfarkt oder Apoplex gehören zu den gefürchtetsten Spätfolgen (6).

## **2.6 Thrombotische Ereignisse**

### **2.6.1 Grundlagen zu Gerinnung**

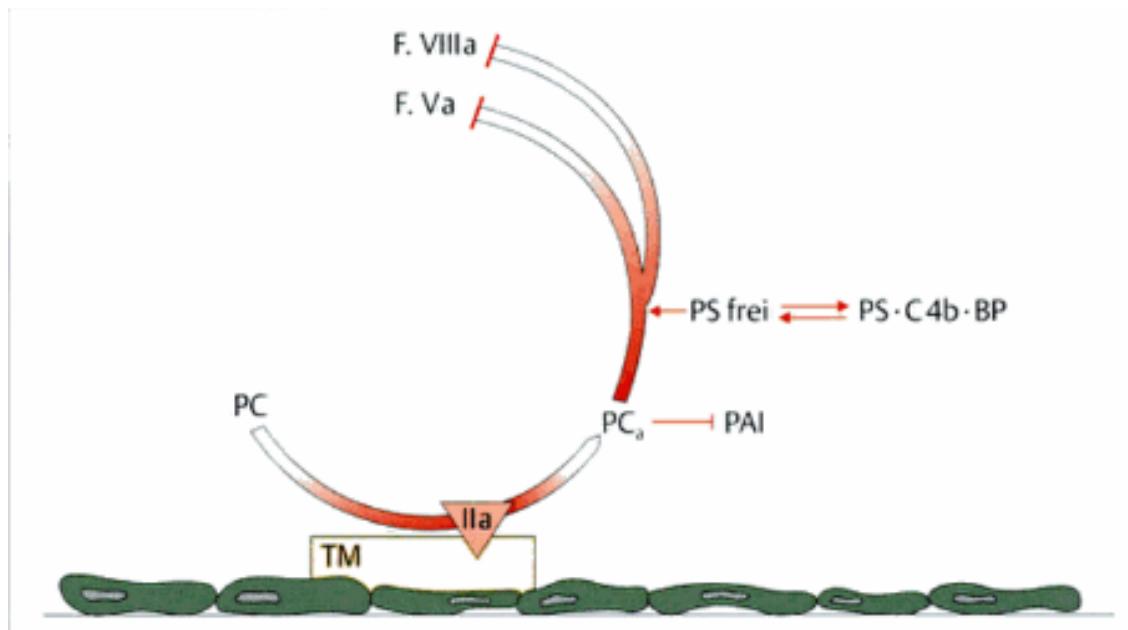
Das menschliche Plasma enthält eine Vielzahl von Faktoren sowie Ko-Faktoren, welche die Blutgerinnung fördern. Bei allen, abgesehen von den Faktoren V, VIII und dem Fibrinogen, handelt es sich um Proteasen mit Serin im aktiven Zentrum. Ihre Plasmaspiegel sind allesamt relativ niedrig (wenige mg pro ml), nur Fibrinogen liegt in höheren Konzentrationen vor und trägt damit verstärkt zur Viskosität des Blutes bei. Diesen Faktoren steht nun aber ein lebenswichtiges Inhibitorsystem gegenüber. Die wichtigsten Bestandteile dieses Systems sind unter anderem das Antithrombin, Protein - C, Protein - S und die Fibrinolyse. Antithrombin inhibiert alle Serinproteinasen (Thrombin, Faktor IX, X, XI, XII und Kallikrein), hat jedoch keinerlei Einfluss auf Ko-Faktoren wie V

und VIII. Es wird auch als Heparin-Ko-Faktor bezeichnet, da seine Reaktion durch Anwesenheit von Heparin stark beschleunigt wird. Weitere Inhibitoren sind das Protein - C und Protein - S (16).



**Abbildung 2: Angriffspunkte der Gerinnungsinhibitoren Antithrombin (AT III), Protein-C und Protein-S (16)**

In Abb. 2 werden die eben erwähnten Angriffspunkte des AT III, Protein-C und Protein-S im Überblick dargestellt. Einzige Ausnahme bildet der Faktor VIIa, welcher anstelle von den eben erwähnten Faktoren, durch den EPI („Extrinsic Pathway Inhibitor“) inhibiert wird. Dieser besitzt jedoch keinerlei Bedeutung im Rahmen des Nephrotischen Syndroms weshalb in dieser Arbeit nicht genauer darauf eingegangen wird. Abb. 3 verdeutlicht die Wirkweise der Proteine C und S. Protein-C (PC) wird durch den Thrombomodulin-Thrombin-Komplex (TM) am Endothel aktiviert und inhibiert seinerseits den Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI). Als Ko-Faktor für die Inaktivierung bereits aktivierter Faktoren Va und VIIIa dient hierbei Protein-S (PS) (16).



**Abbildung 3: Wirkmechanismus von Protein - C und Protein - S (16)**

Ein letzter wichtiger Mechanismus der hier erwähnt werden sollte ist die Fibrinolyse. Unter physiologischen Bedingungen ist es dem Körper nämlich möglich Fibringerinnsel mit diesem Vorgang aufzulösen. Wichtigstes Enzym hierfür ist das aus Plasminogen entstehende Plasmin (16).

### **2.6.2 Gerinnungsstörungen im Rahmen von Nierenerkrankungen**

Im Rahmen von Nierenerkrankungen kommt es häufig zu einer so genannten Hyperkoagulabilität was bedeutet, dass eine verstärkte Gerinnbarkeit des Blutes vorliegt. Beim Nephrotischen Syndrom sind es vor allem die renalen Verluste von Protein – C, Protein – S und Antithrombin III, die dafür verantwortlich gemacht werden können. Sie sind allesamt essentiell für die Hemmung der Blutgerinnung und Mängel können daher in Thrombosen und Thrombembolien resultieren (17).

## **2.7 Weitere Symptome**

### **2.7.1 Infektionen**

In diesem Rahmen ebenso erwähnenswert ist die zumeist erhöhte Infektanfälligkeit der jungen Patienten/Patientinnen. Zwar selten auftretend aber typisch im Rahmen dieser Erkrankung ist eine bakterielle Peritonitis, ausgelöst durch den Erreger *Streptococcus pneumoniae*. Darüber hinaus entwickeln die betroffenen Kinder auch häufig Pneumonien, Meningitiden oder eine Sepsis. Viral gefährdend ist vor allem eine Infektion mit Varizellen, ohne sofortige Therapie mit Antiviralen Medikamenten kann diese Infektion lebensbedrohlich werden (18). Ausgelöst wird dieses gesteigerte Infektionsrisiko durch den renalen Verlust von Immunglobulinen (Faktor B und IgG) sowie der meist notwendigen Verabreichung von Immunsuppressiva im Rahmen der Therapie. Aber auch die eingeschränkte Funktion der T-Lymphozyten wirkt sich negativ darauf aus (18).

### **2.7.2 Vitamin-D Mangel**

Auch Störungen des Vitamin-D Haushaltes, aufgrund einer gesteigerten Ausscheidung des Vitamin-D-bindenden Proteins, können auftreten. Es kommt zu einem erniedrigten 25(OH)-Vitamin D Serumspiegel und zusätzlich noch häufig zu einer ausgeprägten Hypokalziurie bzw. Hypokalzämie. Denn mit dem Abfall der Serum-Albuminkonzentration um jedes g/l nimmt auch das Serum-Kalzium um 0,8-1,0mg/dl ab, da das Serumalbumin das nichtionisierende Kalzium bindet. Die dadurch entstehenden Hypokalzämien bleiben aufgrund des normalen Spiegels an ionisierendem Kalzium aber meist asymptomatisch (19).

### 3 Formen des Nephrotischen Syndroms

Aufgrund der Komplexität und Variabilität, bezüglich der Ätiologie und auch Histologie, werden viele verschiedene Formen des Nephrotischen Syndroms unterschieden. Eine genaue Differenzierung und histologische Typisierung ist für die weitere Planung der Therapie sowie der Prognose von großer Bedeutung weshalb frühzeitig alle nötigen diagnostischen Schritte eingeleitet werden. Zu den wichtigsten Klassifizierungskriterien gehören die Ätiologie, das Alter bei Erstmanifestation, die histologischen Befunde und das Ansprechen auf Glukokortikoide (1).

Ätiologisch gesehen ist es von Bedeutung die Erkrankung durch das primäre bzw. sekundäre Auftreten der glomerulären Schädigung zu unterteilen. Über 90% der Nephrotischen Syndrome im Kindesalter treten primär auf. Diese Form zeigt keinerlei Korrelation zu anderen systemischen Erkrankungen, wohingegen bei der sekundären Form am häufigsten immunologische Erkrankungen, Infektionen oder auch Medikamente als Auslöser bestätigt werden können. Andere Ursachen für die sekundäre Form können auch Impfungen, Allergien, Tumore sowie hämodynamische Erkrankungen und Toxine sein. Die primäre Schädigung kann zudem in eine idiopathische und in eine kongenitale (genetische) Form unterteilt werden. Beim kongenitalen Nephrotischen Syndrom können nach Ausschluss anderer Ursachen meist Mutationen im Erbmaterial festgestellt werden wohingegen bei der idiopathischen Form die Suche erfolglos bleibt und keine erklärende Ursache gefunden wird (1).

Das Alter bei Erstmanifestation gibt ebenfalls wichtige Hinweise zur Diagnose. Im Alter von 0 bis 3 Monaten wird die Erkrankung als kongenitales Nephrotisches Syndrom bezeichnet, ab 4 bis 12 Monaten spricht man vom infantilen Nephrotischen Syndrom. Bei beiden lassen sich meist ursächliche Mutationen feststellen und der überwiegende Teil ist resistent gegenüber Steroiden (SRNS – Steroid Resistentes Nephrotisches Syndrom) (1).

Die folgende Tabelle gibt eine kurze Übersicht zur Klassifizierung der wichtigsten Formen des kongenitalen und infantilen Nephrotischen Syndroms sowie Informationen zu den betroffenen Genorten und Genen. Genaue Beschreibungen der einzelnen Erkrankungen folgen im Laufe dieser Arbeit.

| <b>Krankheitsbild:</b><br><b>Kongenitales bzw. Infantiles NS</b> | <b>Erbgang</b> | <b>Genort</b> | <b>Gen</b>                                        |
|------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|---------------------------------------------------|
| Kongenitales NS vom finnischen Typ                               | AR             | 19q12-q13     | NPHS1                                             |
| Diffus Mesangiale Sklerose                                       | AR             | 11p13         | WT1                                               |
| <b>Syndromatisches NS</b>                                        |                |               |                                                   |
| Denys-Drash-Syndrom                                              | AR             | 11p13         | WT1 (Missense-Mutationen)                         |
| Frasier-Syndrom                                                  | AR             | 11p13         | WT1 (Spleißstellen-Mutationen)                    |
| Galloway-Syndrom                                                 | AR             | -             | WDR73 -? (zur Zeit noch Gegenstand der Forschung) |

**Tabelle 1: Klassifikation der häufigsten kongenitalen und infantilen Nephrotischen Syndrome (20-22)**

Die Altersgruppe von 1 bis 18 Jahre lässt sich weiter unterteilen in 1 bis 10 und 10 bis 18 Jahre. Die häufigste Form des NS ist das idiopathische Nephrotische Syndrom und tritt typischerweise im Alter zwischen einem und zehn Jahren auf. Am häufigsten findet man hier die Minimal Change Glomerulopathie (ca. 80%) welche in 90% der Fälle steroid-sensibel ist. Ältere Patienten/Patientinnen können zwar auch noch an dieser Form erkranken allerdings ist hier die Wahrscheinlichkeit für eine FSGS und/oder SRNS höher (1). Weitere bedeutende Faktoren sind die Art der glomerulären Schädigung und die Ansprechbarkeit auf Glukokortikoide. Erst diese Aspekte ermöglichen eine genau definierte Einteilung der Erkrankung und der verschiedenen Krankheitszustände und erleichtern somit die Therapiewahl. Das steroid-sensible Nephrotische Syndrom (SSNS) zeigt eine deutliche Remission nach vier Wochen Therapie mit Prednisolon 60mg/m<sup>2</sup> KOF und pro Tag. Für das steroid-resistente Nephrotische Syndrom (SRNS) hingegen gibt es keine einheitliche Definition. Es wird angenommen wenn nach vier Wochen Behandlung mit oben genannter Therapie, keine Remission erfolgt ist. Allerdings ist ein Ansprechen zu einem späteren Zeitpunkt oder durch eine Dosissteigerung möglich (1).

Tabelle 2 zeigt eine Auflistung der wichtigsten klinischen Begriffe im Rahmen des Nephrotischen Syndroms:

| <b>Klassifikationsbegriff</b>                              | <b>Definition</b>                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Remission</b>                                           | Eine Proteinurie von $<4\text{mg/m}^2/\text{h}$ bzw. negativer Harnstreifentest (z.B. Albustix) an drei aufeinanderfolgenden Tagen; uProt/Krea: $<0,2\text{g/g}$                                                           |
| <b>Totale Remission</b>                                    | Remission mit normalen Serumalbuminkonzentrationen $\geq 35\text{g/l}$                                                                                                                                                     |
| <b>Partielle Remission</b>                                 | Rückgang der Proteinurie um mehr als 50%; uProt/Krea: zwischen 0,2 und $2\text{g/g}$                                                                                                                                       |
| <b>Rezidiv</b>                                             | Wiederkehrende Proteinurie mit $>40\text{mg/m}^2/\text{h}$ (oder $>1\text{g/m}^2/\text{Tag}$ ) bzw. positiver Harnteststreifen an drei aufeinanderfolgenden Tagen; uProt/Krea: $>2\text{g/g}$                              |
| <b>Niedrige Rezidivrate</b>                                | 1 Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Therapieende bzw. $\leq 3$ Rezidive innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende                                                                                                      |
| <b>Hohe Rezidivrate (FRNS – frequently relapsing NS)</b>   | $\geq 2$ Rezidive innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapieende bzw. $\geq 4$ Rezidive innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende                                                                                        |
| <b>Primär steroid-sensibles NS</b>                         | Eintreten der Remission nach 4 wöchiger Therapie mit Prednison/Prednisolon $60\text{mg/m}^2/\text{kg}$ (max. $80\text{mg/Tag}$ ) über 4 Wochen                                                                             |
| <b>Primär steroid-resistentes NS</b>                       | Kein Erreichen einer Remission nach 4 wöchiger Therapie mit Prednison/Prednisolon $60\text{mg/m}^2/\text{kg}$ (max. $80\text{mg/Tag}$ ) über 4 Wochen                                                                      |
| <b>Sekundär steroid-resistentes NS</b>                     | Ursprünglich steroidsensibles NS, bei später auftretenden Rezidiven jedoch kein Ansprechen mehr auf Standard-Rezidivtherapie mit Prednison/Prednisolon $60\text{mg/m}^2/\text{kg}$ (max. $80\text{mg/Tag}$ ) über 4 Wochen |
| <b>Steroid-abhängiges NS (SDNS – steroid-dependent NS)</b> | Das Auftreten von mindestens 2 Rezidiven unter laufender Rezidiv-Standard-Therapie bzw. innerhalb von zwei Wochen nach Therapieende                                                                                        |

**Tabelle 2: Wichtige klinische Definitionen des NS (2)**

Letztes und wichtigstes Einteilungskriterium ist die histologische Morphologie. Denn zu 100% gesichert werden kann die Diagnose nur durch eine Nierenbiopsie. Allerdings sind ca. 77% der idiopathischen NS ein MCNS (Minimal Change Nephrotic Syndrome) weshalb primär, bei dazu passender Klinik, von dieser Diagnose ausgegangen wird. Biopsiert wird meist nur aufgrund eines atypischen Alters der Patienten/Patientinnen bei Erstmanifestation oder beim SRNS (1).

Die nachfolgende Tabelle gibt zunächst eine Übersicht über die wichtigsten histologischen Formen des Nephrotischen Syndroms, deren Häufigkeit sowie eine ungefähre Einschätzung zu Steroid- und Immunsuppressiva-sensibilität. Auf die genaue Definition und Beschreibung der einzelnen Erkrankungen wird im Laufe dieser Arbeit genauer eingegangen (1).

| <b><i>Nephrotisches Syndrom (NS)</i></b>                             | <b><i>Häufigkeit</i></b> | <b><i>Steroid-sensibilität</i></b> | <b><i>Immunsuppressiva-sensibilität</i></b> |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------|
| Minimal Change Nephrotic Syndrome (MCNS)                             | 77%                      | > 95%                              | > 95%                                       |
| Fokale und segmentale Glomerulosklerose (FSGS)                       | 9%                       | < 20%                              | Ca. 50%                                     |
| Mesangioproliferative Glomerulonephritis mit/ohne IgA - Ablagerungen | 3%                       | <15% / < 20%                       | <20% / -                                    |
| Membranoproliferative GN Typ I-III (MPGN)                            | 6%                       | < 10%                              | < 20%                                       |
| Membranöse Glomerulopathie (M-GN)                                    | 1%                       | < 20%                              | Ca. 50%                                     |

**Tabelle 3: Histologische Formen des Nephrotischen Syndroms (23)**



### **3.1 Kongenitale und infantile Formen des Nephrotischen Syndroms**

Zusammen mit dem Kongenitalen Nephrotischen Syndrom vom finnischen Typ (CNF) gehört die Diffuse Mesangiale Sklerose (DMS) zu einer der beiden Hauptformen des kongenitalen bzw. infantilen autosomal-rezessiv vererbten Nephrotischen Syndroms. Aber auch klassische Nephrotische Syndrome wie fokal-segmentale Glomerulosklerosen oder steroidresistente Nephrosen können als infantile Form in Erscheinung treten (20,24).

Die Bezeichnung „kongenital“ impliziert also, dass die Erkrankung bei der Geburt oder sogar davor schon manifest ist. Typische Symptome wie massive Proteinurien, Ödeme und/oder Hypoalbuminämien werden häufig jedoch erst Tage bis Wochen später bemerkt. Eine Unterscheidung zwischen kongenitalem bzw. infantilem NS ist daher zwar theoretisch recht nützlich, in der Praxis aber oft nicht einfach durchzuführen. Für die Diagnose eines early-onset NS ist es also unumgänglich alle vorhandenen Parameter wie z.B. Familiengeschichte, klinischer Verlauf, Histologische Befunde, Therapieansprechen und vieles mehr mit einzubeziehen (21).

Auf den folgenden Seiten werden die beiden Hauptformen der kongenitalen/infantilen Nephrotischen Syndrome genauer vorgestellt.

#### **3.1.1 Kongenitales Nephrotisches Syndrom vom finnischen Typ (CNF)**

Diese Form des Nephrotischen Syndroms ist die bekannteste und häufigste Form aller kongenitalen Nephrotischen Syndrome. Sie manifestiert sich meist bereits intrauterin, führt zu pathologischen Plazentavergrößerungen und zu erhöhten Konzentrationen von Alpha-1-Fetoprotein in der Amnionflüssigkeit. Die betroffenen Kinder kommen durchschnittlich zwei bis fünf Wochen vor dem errechneten Geburtstermin zur Welt und sind für ihr Gestationsalter eher klein (20,21). Verantwortlich für die Entstehung dieser Erkrankung ist eine autosomal-rezessiv Vererbte Mutation des NPHS1-Gens. Obwohl weltweit von typischen Fällen des CNF berichtet wird zeigt sich doch eine ausgeprägte Häufung von Fällen in der finnländischen Bevölkerung und bei Personen mit finnischer Abstammung. Der Defekt betrifft ein als „Nephrin“ bezeichnetes Protein aus der Familie der

Zelladhäsionsmoleküle. Zu finden ist es an der Schlitzmembran zwischen Podozytenfortsätzen und spielt dort eine entscheidende Rolle für die Entwicklung der Filtrationsbarriere der Niere. Weltweit sind ca. 30 verschiedene Mutationen bekannt allerdings konnten zwei davon („finn-major“ und „finn-minor“ genannt) für über 90% der Erkrankungen in der finnischen Bevölkerung verantwortlich gemacht werden (25).

Klinisch imponiert das CNF also wie zuvor erwähnt mit frühgeburtlichen Kindern und einer vergrößerten Plazenta. Bereits innerhalb der ersten Woche entwickeln sich starke Ödeme, welche auf den großen Renalen Proteinverlust zurückzuführen sind. Diese Proteinurie ist hochselektiv zeigt jedoch keinerlei Ansprechen auf Steroide. In weiterer Folge kommt es bei den Kindern zu einer Hypogammaglobulinämie und einer daraus resultierenden Immun-Abwehr-Schwäche. Untergewicht, Schilddrüsenfunktionsstörungen und thrombotische Komplikationen können ebenso häufig beobachtet werden. Die terminale Niereninsuffizienz wird bei dieser Erkrankung meist zwischen dem dritten und achten Lebensjahr erreicht (22).

Die Histologie des CNF zeigt eine mesangiale Glomerulopathie und fortschreitende Glomerulosklerose mit tubulointerstitiellen Veränderungen. Immunkomplexablagerungen können bei dieser Erkrankung keine gefunden werden dafür zeigt sich aber häufig eine mikrozystische Dilatation der proximalen Tubuli und eine periglomeruläre Fibrose sowie Glomerulosklerose (20).

Eine Kombination von blutdrucksenkenden Präparaten (vor allem ACE-Hemmer) zusammen mit Indomethacin kann durch Senken des intraglomerulären Druckes eine Verminderung der Eiweißausscheidung zur Folge haben. Immunsuppressiva sind aufgrund der fehlenden Wirkung und der durch den Einsatz steigenden Infektanfälligkeit absolut kontraindiziert. Nierenersatzverfahren kommen zum Einsatz bis eine Transplantation vorgenommen werden kann und eine supportive Therapie mit eiweißreicher, salzarmer Kost sowie die Substitution von Albumin und Gammaglobulinen zeigt oftmals gute Erfolge (22).

Für die Pränataldiagnostik der CNF wurden bislang die erhöhten Konzentrationen des Alpha-Fetoproteins (AFP) im Fruchtwasser sowie im Serum der Mutter herangezogen. Eine Unterscheidung zwischen homozygoten bzw. heterozygoten Merkmalsträgern ist hier

allerdings nicht sicher möglich. Zusätzlich aufkeimende Zweifel an der Validität dieses Verfahrens sowie die in den letzten Jahren verbesserten genetischen Diagnostikmöglichkeiten sollten daher den verstärkten Einsatz molekularer Gendetektionen zur gesicherten Diagnose zur Folge haben (25).

### **3.1.2 Diffuse Mesangiale Sklerose**

Die Diffus Mesangiale Sklerose ist folglich eine autosomal-rezessiv vererbte Schädigung der glomeruläre Funktionseinheit der Niere. Aufgrund der unvergleichbar raschen Progredienz ist die Prognose meist sehr schlecht, der Nierenfunktionsverlust tritt früh auf und die terminale Niereninsuffizienz ist in aller Regel unausweichlich. Auch wenn die betroffenen Kinder bei der Geburt unauffällig sind entwickelt sich bei einem Großteil innerhalb der ersten beiden Jahre ein progredientes NS, welches in weiterer Folge spätestens im dritten Lebensjahr das Stadium der terminalen NINS erreicht (22).

Histologisch finden sich mesangial sklerosierte Areale und eine Hypertrophie der Podozyten. Eine Verdickte glomeruläre Basalmembran sowie mesangiale Verbreiterungen im Bereich des Rindenparenchyms können ebenfalls häufig nachgewiesen werden. Immunhistologisch finden sich in den Mesangiumzellen vor allem die Immunkomplexe IgM, C3 und C1q (20).

Die DMS besitzt Krankheitsassoziationen mit zahlreichen anderen Erkrankungen. Zu den wichtigsten gehören der so genannte Wilms-Tumor, das Denys-Drash-Syndrom und das Frasier-Syndrom. Alle diese Erkrankungen haben ihren Ursprung in einer Mutation des WT1 Gens am Genort 11p13 und sollten differentialdiagnostisch genau abgeklärt werden (20).

Der Wilms-Tumor, auch Nephroblastom genannt, ist ein hochmalignes Mischgeschwülst der Niere und gehört mit einem Auftreten von 6% zum häufigsten Nierentumor im Kindesalter (26). Nur bei Inaktivierung beider tumorsuppressiver WT-1 Gene kommt es zur Ausbildung eines solchen Nephroblastoms (25).

Beim Denys-Drash-Syndrom (DDS) kommt es zu einer rasch progredienten diffus mesangialen Sklerose in Kombination mit Genitalfehlbildungen wie dem Pseudohermaphroditismus masculinus (Männlicher Genotyp mit weiblichem Phänotyp). Aber auch Wilms-Tumore treten bei diesem Syndrom immer wieder auf. Auslöser hierfür ist eine Missense-Mutation einer Genkopie im Bereich des WT-1 Gens (25).

Das Frasier-Syndrom imponiert ähnlich wie das DDS, nur kommt es hier anstelle von Wilms-Tumoren zur Entwicklung von Gonadoblastomen. Spleißstellen Mutationen des WT-1 Gens konnten als Ursache bestätigt werden (20,25).

Die Therapie der DMS ist ähnlich zur Behandlung des kongenitalen NS vom finnischen Typ. Auch die DMS ist therapieresistent, also steroid-insensitiv. Aufgrund der rasch fortschreitenden Proteinurie kommt es zu großen Proteinverlusten mit der Ausbildung von Ödemen, Aszites, Pleura und Perikardergüssen. Therapeutische Interventionsmöglichkeiten sind rein symptomatisch und inkludieren die Substitution von Proteinen (vor allem Albumin) und die Gabe von Diuretika. Auf ausreichende Kalorienzufuhr ist ebenfalls zu achten, um eine altersentsprechende Entwicklung der Patienten/Patientinnen gewährleisten zu können. Im Endstadium wird eine Nierenersatztherapie unumgänglich und eine beidseitige Nephrektomie mit Transplantation sollte in Erwägung gezogen werden (25).

### ***3.2 Histologische Formen des Nephrotischen Syndroms***

Die histologischen Formen des Nephrotischen Syndroms bilden eine umfangreiche Gruppe. Die Grenzen zwischen den einzelnen Subtypen können jedoch nicht immer klar gezogen werden können. Einerseits kann es vorkommen, dass die histologische Morphologie nicht eindeutig einer bestimmten Form zuordenbar ist. In diesen Fällen müssen weitere Untersuchungen folgen bzw. auf weitere Merkmale oder die Präsentation der Erkrankung im Gesamtverlauf geachtet werden. Andererseits können die Veränderungen an den Glomeruli weiter fortschreiten und dazu führen, dass zum Diagnosezeitpunkt eine andere histologische Form vorlag als z.B. fünf Jahre danach. Möglich ist eine eindeutige Diagnostik wenn, dann nur mittels Biopsie und mikroskopischer Untersuchung.

In diesem Kapitel soll ein Überblick über die verschiedenen histologischen Formen der Erkrankung geschaffen werden. Zudem werden die klinischen Charakteristika, welche für die Diagnosestellung jeder einzelnen Form von großer Bedeutung sind, präsentiert.

### **3.2.1 Minimal Change Nephrotic Syndrome (MCNS)**

Die Minimal-Change-Glomerulonephritis, auch genannt Lipoidnephrose bzw. glomeruläre Minimalläsion Nephrose, ist mit fast 90% (in der Altersgruppe zwischen dem 2. und 10. Lebensjahr), die mit Abstand häufigste im Kindesalter auftretende Form des Nephrotischen Syndroms. Zwei Drittel der Erkrankten sind Jungen. Aufgrund der guten Prognose nimmt die Häufigkeit des Auftretens im Erwachsenenalter stark ab. Nur mehr bei 10-15% der Erwachsenen kann ein MCNS nachgewiesen werden (27).

Wie bereits in Tabelle 1 ersichtlich gehört diese Form zu den primären Nephrotischen Syndromen. In den meisten Fällen hat das MCSN eine idiopathische Ätiologie, nur selten kann eine Ursache eindeutig zugewiesen werden. Verschiedene Arzneimittel wie Pamidronat, Ampicillin, Lithium, Thiopronin usw. scheinen mit dem Auftreten der Erkrankung in Verbindung gebracht worden zu sein. Aber auch eine Assoziation mit malignen Erkrankungen, Lupus erythematodes oder Graft vs. Host Reaktionen nach Stammzelltransplantationen können nicht ausgeschlossen werden (27).

Das klinische Erscheinungsbild ist nun vor allem durch das frühe Auftreten (meist zwischen dem 1. und 5. Lebensjahr) geprägt. Zu den ersten sichtbaren Symptomen gehören Lidödeme, welche besonders am Morgen nach dem Erwachen gut sichtbar sind. In weiterer Folge treten dann auch prätibiale Ödeme auf und die Harnproduktion kann vermindert sein. Gewichtszunahme, steigendes Durstgefühl und eine verminderte Harnproduktion folgen (28).

Generell ist anzumerken, dass die Symptome eine relativ milde Ausprägung zeigen können. Anders als bei Erwachsenen ist der Blutdruck meist im Normbereich und es finden sich keinerlei Hinweise auf Komplementaktivierung oder andere klassische Laborveränderungen, wie zum Beispiel den Nachweis antinukleärer Faktoren, Anti-GMB-Antikörper usw. Sekundär kann sich aufgrund einer gesteigerten hepatischen Lipoproteinsynthese eine Hyperlipidämie entwickeln. Die früher gängige Bezeichnung als Lipoidnephrose entstand aufgrund der im Urinsediment typischerweise auffindbaren

sogenannten Malteserkreuze (entstehen durch Lipidurie) (28-31). Histologisch gesehen ist die Struktur der Glomeruli beim MCNS fast normal. Weder im Lichtmikroskop noch im Immunfluoreszenz-Mikroskop lassen sich gravierende Veränderungen feststellen. Die einzigen erkennbaren Veränderungen sind möglicherweise eine leichte mesangiale Verbreiterung, eine fokal-mesangiale Hyperzellularität sowie eine dezente Verbreiterung der Basalmembran. Im Elektronenmikroskop kann eventuell noch eine Hypertrophie der Podozyten mit Verschmälerung beziehungsweise Verschmelzung der Fußfortsätze deutlich werden (31).

Abb. 4 zeigt den Aufbau eines gesunden Glomerulus. Die Histologie des MCNS kann, wie in dieser Abbildung gezeigt, völlig normal erscheinen oder die im vorherigen Absatz erwähnten minimalen Veränderungen aufweisen. Eine Diagnosestellung nur Anhand des histologischen Befundes erweist sich daher als äußerst schwierig (31).

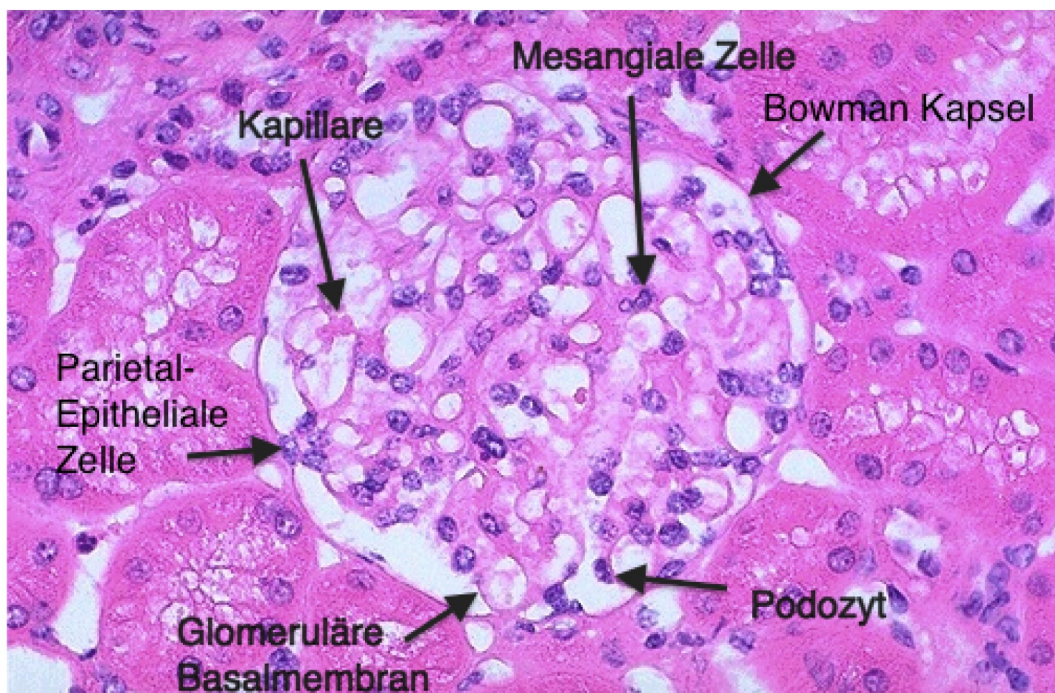


Abbildung 4: Normales Glomerulus im Lichtmikroskop (32)

Zu der Entstehungsursache des MCNS auf zellulärer Ebene gibt es verschiedene Theorien, denn nicht alle Vorgänge konnten bereits eindeutig nachgeforscht werden. Geklärt ist, wie ja bereits erwähnt, dass es zu einer Schädigung der Podozyten des Nierenkörperchens kommt. Vermutet wird, dass dies aufgrund einer Störung der körpereigenen T-

Lymphozyten geschieht. Es werden vermehrt lösliche Botenstoffe, die sogenannten Zytokine ausgeschüttet um weitere Immunzellen anzulocken. Die Podozyten werden demnach vom eigenen Körper angegriffen und beschädigt. Um welches Zytokin es sich genau handelt ist auch noch nicht sicher geklärt. Man vermutet, dass möglicherweise Interleukin-13 oder aber auch Hämoexin, bzw. das Lymphokin VPF („Vascular Permeability Faktor“) für die Podozytenschädigung verantwortlich sein können. Durch diese Schädigung werden vermindert Polyanionen, wie z.B. Heparansulfat synthetisiert. Die Ladungsselektivität der Blut-Harn-Schranke nimmt ab und vermehrt kleinere, negativ geladene Moleküle gehen mit dem Harn verloren. Größere Moleküle werden kaum bis gar nicht ausgeschieden, weshalb man auch von einer selektiven Proteinurie spricht (33,34).

Für die Diagnose eines MCNS ist es wichtig Laborchemische Untersuchungen zur weiteren Differenzierung durchzuführen. Denn die allgemeinen Symptome lassen keinerlei Unterscheidung zwischen Nephrotischem Syndrom oder anderen Glomerulopathien zu. Eine Biopsie der Nieren gehört bei Verdacht auf ein typisches MCNS zunächst nicht zur primären Diagnostik. Nur bei Hinweis auf eine atypische Verlaufsform wird sie bereits vor Therapiestart durchgeführt (28). Obwohl es in manchen Fällen zu einer Spontanremission kommen kann, sollte aufgrund der erhöhten Morbidität (durch Infektionen, Thrombotische Ereignisse und/oder Dyslipidämie) doch unverzüglich mit einer spezifischen Therapie begonnen werden. Die verschiedenen Leitfäden zur Therapie des MCNS sind allesamt sehr ähnlich. Mittel der Wahl ist meist Prednison bzw. Prednisolon in einer Dosierung von etwa 0,5 – 1mg/Kg Körpergewicht, mit einem Maximum von 80mg/d. Dies wird so lange verabreicht bis eine Totalremission erreicht wird, sollte aber im Normalfall immer mindestens 4 bis maximal 16 Wochen am Stück erfolgen (28,31).

Bei unverändertem Sistieren der Proteinurie >4 Wochen ist die Diagnose eines steroidresistenten NS wahrscheinlich und eine Biopsie sollte zur weiteren Diagnostik durchgeführt werden. Vereinzelte Rezidive werden nach dem selben Schema, wie oben angeführt, behandelt. Erst bei mehr als 4 Rezidiven/Jahr oder dem Verdacht auf eine Steroidabhängigkeit sollte die Therapie mit anderen Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid oder Cyclosporin-A weitergeführt werden (28,31). Meistens ist die Prognose des steroidsensiblen MCNS relativ gut. Etwa ein Drittel der Patienten/Patientinnen gehen nach einer überstandenen Episode dauerhaft in Remission. Ein weiteres Drittel muss mit seltenen Rezidiven rechnen, welche jedoch wiederholt gut auf

die Standardtherapie reagieren. Das letzte Drittel entwickelt eine Steroidabhängigkeit oder hat so häufig Rezidive, dass eine komplizierte immunsuppressive Therapie unumgänglich wird (28,35).

### **3.2.2 Fokale und segmentale Glomerulosklerose (FSGS)**

Die fokale und segmentale Glomerulosklerose gehört zu den steroidresistenten Nephrotischen Syndromen und stellt dadurch eine große therapeutische Herausforderung dar. Unbehandelt endet sie binnen 5 bis 10 Jahren in der terminalen Niereninsuffizienz. Doch selbst mit adäquater Behandlung kommt es noch in ca. 10% der Patienten/Patientinnen zum völligen Funktionsverlust der Niere. Damit ist die FSGS die häufigste Glomerulopathie die zur terminalen Niereninsuffizienz führt (36). Sie ist als primäres NS klassifiziert, kann aber auch sekundär im Rahmen der Behandlung mit verschiedenen Medikamenten, als familiäre Mutation oder aber auch viral bedingt auftreten - und das mit steigender Inzidenz (36).

Gekennzeichnet ist die Erkrankung durch die Koexistenz von mesangial sklerotisch veränderten Glomeruli neben histologisch unauffälligen (gesunden) Glomeruli. Die veränderten Nierenkörperchen zeigen eine fokale, das heißt herdförmige, Verteilung in der betroffenen Niere. Hinzu kommt noch der Fakt, dass nicht alle Läppchen des einzelnen Gefäßknäuels erkrankt sind, sondern ein streng segmentaler Befall deutlich wird. Daher auch die Bezeichnung „fokal-segmental“. Jedoch auch in scheinbar unveränderten Glomeruli lassen sich mit Hilfe des Elektronenmikroskops kleinere Strukturveränderungen wie z. B. Verschmelzungen der Fußfortsätze der Podozyten nachweisen (23,36).

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung bei einem Großteil der Patienten/Patientinnen vor dem vollendeten 5. Lebensjahr, kann jedoch während der gesamten Kindheit auftreten. Meist entwickelt sich sofort das Gesamtbild eines idiopathischen NS. In seltenen Fällen (ca. 15%) zeigt sich initial nur eine isolierte Proteinurie. Zu den weiteren Symptomen gehören vor allem eine Mikrohämaturie, Ödeme und auch häufig eine Hypertonie. Bei 25-50% der Patienten/Patientinnen liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion vor. Die durchschnittliche Überlebenszeit dieser beträgt, bei Beginn im Kindesalter, etwa 10 Jahren (4,23,36). Für die Diagnosesicherung ist eine Nierenbiopsie unumgänglich. Wichtig dabei ist es, dass Gewebe aus den tiefen



Rindenregionen gewonnen wird, da bei der primären FSGS die Glomerulusveränderungen zunächst isoliert in den kortikomedullären Arealen auftreten. Innerhalb der segmentalen Läsionen wird vermehrt hyalines Material angehäuft, welches in weiterer Folge eine Einengung der Kapillaren nach sich zieht. Viszerale Epithelzellen schwellen an und es kommt zu Adhäsionen an der Bowman-Kapsel. In Serienbiopsien hat sich gezeigt, dass sich bereits aus minimalen Glomerulusveränderungen bzw. aus diffusen mesangialen Proliferationen eine FSGS entwickeln kann. Solche Fälle imponieren durch einen größtenteils sehr schweren klinischen Verlauf mit Entwicklung einer Steroidresistenz oder Steroidabhängigkeit (36).

Aufgrund der in den letzten Jahren gewonnenen molekulargenetischen Erkenntnisse erscheint auch eine Mutationsanalyse häufig betroffener Gene wie Nephritin, Podocin, WT-1 uvm. sinnvoll. Immunhistologisch lassen sich bei einem Viertel segmentale Ablagerungen von IgM feststellen, etwas seltener auch IgG, C3 oder IgA (4,23,36). Durch feingewebliche Charakteristika kann nun eine histologische Klassifizierung des FSGS durchgeführt werden. Zu den wichtigsten Formen gehören die klassische FSGS, die perihiliäre Variante, Tip-Läsionen, die zelluläre FSGS und die kollabierende FSGS (37).

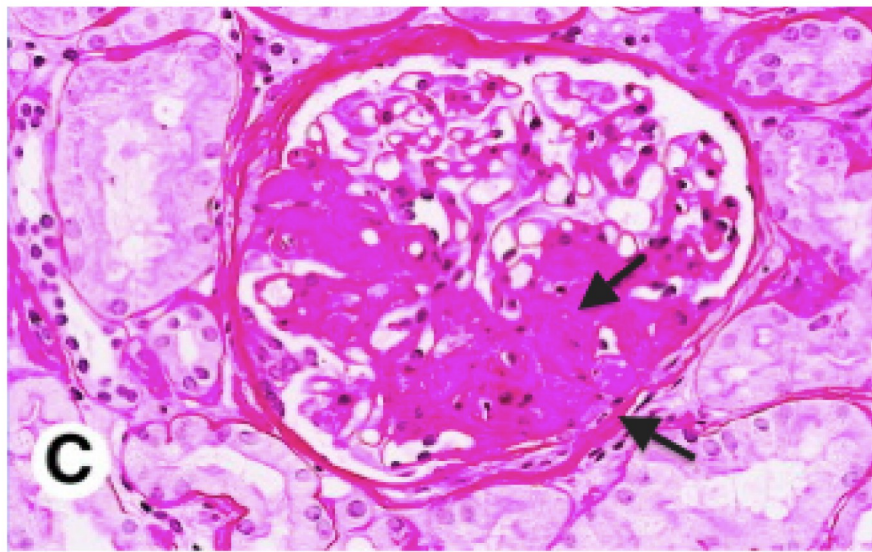
Auf den folgenden Seiten werden die verschiedenen histologischen Merkmale und Differenzierungskriterien, der einzelnen Formen der FSGS, genau beschrieben. Lichtmikroskopische Aufnahmen erkrankter Glomeruli folgen am Ende jeder Beschreibung und sollen die beschriebenen Veränderungen veranschaulichen.

- **Klassische FSGS – NOS (Not other specified):**

Ist die mit Abstand häufigste Form des FSGS – auch alle nicht weiter klassifizierten Formen zählen hierzu. Lichtmikroskopisch finden sich wie bereits erwähnt fokal-segmental begrenzte Veränderungen der Glomeruli. Eine beliebige Anzahl an Glomeruli kann von der segmentalen Sklerose betroffen sein, mit oder ohne Assoziation zu global sklerosierten Glomeruli (37).

Zu den klassischen Veränderungen zählen eine minimale mesangiale Verdickung durch Zellvermehrung, eine allgemeine milde Verdickung der Basalmembran, Einlagerungen von Plasmaproteinen als hyalines Material in der Kapillarwand und Vernarbungen. Die

Vernarbungen sind typischerweise eher diskret und betreffen periphere oder perihiliäre Segmente (37). Während bei der Immunfluoreszenz-mikroskopie keinerlei spezifischen Ablagerungen nachgewiesen werden können, gelingt es Mithilfe des Elektronenmikroskops Verschmelzungen der Podozytenfortsätze zu belegen. Das Ausmaß dieser Podozyten-modifizierung ist nicht beschränkt, solange es keine kollabierten Kapillaren beeinflusst. Letztendlich sichert erst der Ausschluss aller anderen histologischen Varianten die Diagnose einer klassischen FSGS (37).



**Abbildung 5: Klassische FSGS (NOS) (37)**

In Abb. 5 ist ein vermehrtes Auftreten von hyalinem Material und Matrix erkennbar (oberer Pfeil). Der weiter unterhalb liegende Pfeil markiert einen Punkt, an welchem sklerosierte Segmente bereits mit der Bowman Kapsel verschmelzen. Hinweise auf eine Hypertrophie oder Hyperplasie der Podozyten können in dieser Aufnahme keine gefunden werden (37).

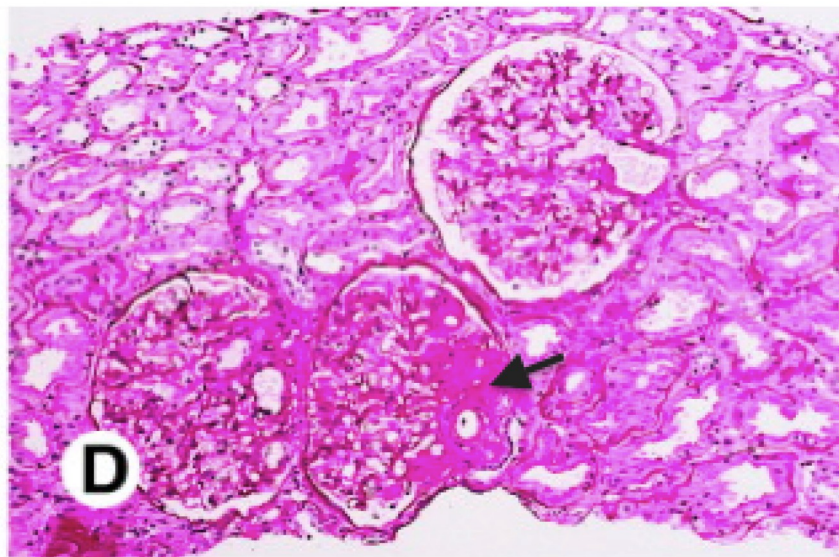
- **Perihiliäre Variante der FSGS**

Die Kriterien zur Definition einer perihiliären Variante der fokal-segmentalen Glomerulosklerose beinhalten zwei wichtige Faktoren:

1. Es muss mindestens ein Glomerulus mit erkennbarer Hyalinose (mit oder ohne Sklerose) nachweisbar sein.

2. Mehr als 50% der Glomeruli mit segmentalen Läsionen müssen eine perihiliäre Sklerose und/oder Hyalinose aufweisen.

Diese Form des FSGS ist häufig in frühen Stadien der primären Erkrankung anzutreffen oder zeigt sich als Folge einer Anpassung auf z.B. glomeruläre Hypertension oder Nephronverlust bei Patienten/Patientinnen mit sekundären Formen (37).



**Abbildung 6: Die perihiliäre Form der FSGS (37)**

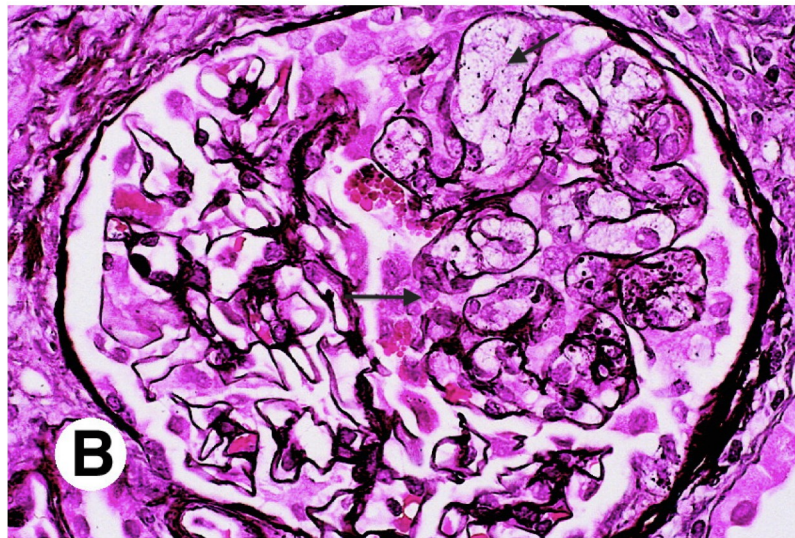
Einer der drei Glomeruli in Abbildung 6 zeigt eine, den Gefäßpol betreffende, diskrete segmental-sklerotische Läsion. Die Läsionen imponieren wie in diesem Fall durch eine Zunahme der Matrix und durch das Vorhandensein einer Hyalinose. Alle drei (auch die beiden nicht sklerosierten) zeigen Zeichen der Hyperthrophie (37).

- **Zelluläre Variante der FSGS**

Die Diagnose dieser Variante bedingt den Ausschluss des Tip-Typs und der kollabierenden Form. Sie wird definiert durch das Vorhandensein von zumindest einem Glomerulus mit endokapillärer Hyperzellularität welche mindestens 25% des Knäuels betrifft und zu einer Okklusion des Lumens führt. Schaumzellen sowie Karyorrhexis können, müssen aber nicht vorhanden sein. Sowohl perihiliäre als auch periphere Segmente können davon betroffen sein. Inframembranöses Hyalin kann vorhanden



sein, allerdings sind weder Hyalinosen noch segmentale Sklerosen für die Diagnose entscheidend (37).

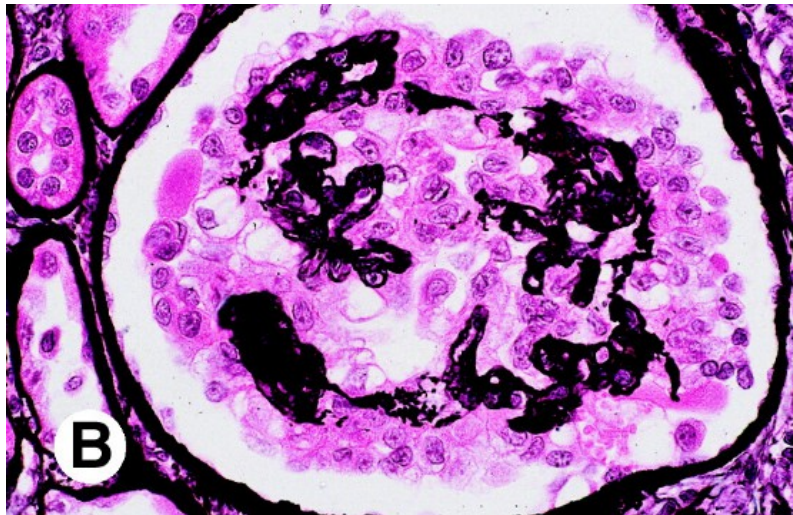


**Abbildung 7: Die zelluläre Form der FSGS (37)**

Abb. 7: In der Silberfärbung zeigt sich Ausdehnung der durch die endokapilläre Hyperzellularität betroffenen Areale. Außerdem finden sich Schaumzellen und karyorrhektische Leukozyten. Es kommt zu einer Hyperthrophie und Hyperplasie der überlappenden Podozyten, aber zu keinem Kollabieren der Kapillarwände (37).

- **Kollabierende fokal-segmentale Glomerulosklerose**

Zum Vollbild der kollabierenden Variante gehört die vollständige Schrumpfung und Vernarbung eines betroffenen Glomerulus mit Hyperthrophie und Hyperplasie der darüberliegenden Podozyten. Daher auch häufig die Bezeichnung FGGS – Fokal globale Glomerulosklerose. FGGS könnte die Folge einer starken Progression einer FSGS sein oder aber auch ein eigenständiges Krankheitsbild. Die Ursache ist meist unbekannt, mögliche Zusammenhänge mit HIV-Infektionen stehen aber im Raum. Diese Variante ist gekennzeichnet durch eine schwere, häufig therapieresistente Verlaufsform mit rascher Verschlechterung der Nierenfunktion (37).



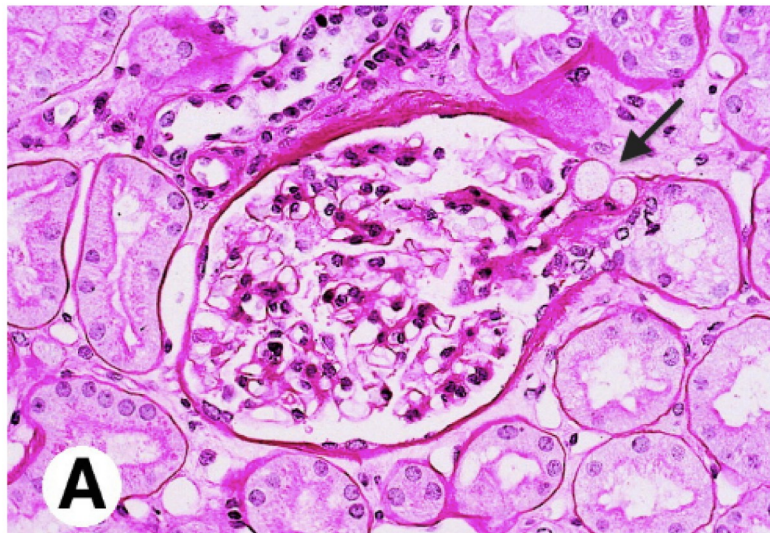
**Abbildung 8: Die kollabierende Form der FSGS (37)**

Abb. 8 zeigt die vollständige Okklusion des Kapillarlumens durch implusiven Zusammenbruch der glomerulären Basalmembranen. Es gibt keine bemerkenswerte Zunahme an intrakapillären Zellen oder Matrix, die aufliegenden Podozyten formen einen Zellkranz über dem kollabierten Bündel (37).

- **Spitzen-läsion, fokal-segmentale Glomerulosklerose (Tip-Typ)**

Bei dieser Form beginnen die glomerulären Veränderungen an der Spitze – also am Harnpol. Es kommt zu mesangialen Verdickungen, zur Schädigung von Epithelzellen sowie zur vermehrten Anhäufung von Schaumzellen. Definiert ist sie durch die Präsenz von mindestens einer segmentalen Läsion im Bereich der Spitze mit Adhäsionen von Knäuel und Bowman Kapsel am tubulären Lumen oder Verschmelzung der Podozyten mit parietalen oder epithelialen Zellen am tubulären Lumen. Wichtiger diagnostischer Faktor ist hier auch noch die Nachweisbarkeit von IgM bzw. C3 mithilfe der Immunhistologie (37).





**Abbildung 9: Tip-Typ der FSGS (37)**

Der Pfeil in Abb. 9 zeigt eine segmentale Läsion, welche die Spitze des Knäuels betrifft. Man erkennt die darin enthaltenen Schaumzellen und die Verbindung zur Bowman Kapsel. Ebenso erkennt man das Überlappen der Podozyten welche mit dem tubulären Epithel konfluieren (37).

Des Weiteren erfolgt eine Unterteilung der FSGS in eine primäre und sekundäre Form. Dies erleichtert die Handhabung und Therapie der Erkrankung ungemein. Während bei primären Formen keinerlei Ursache zugeordnet werden kann, kommen bei der sekundären Form eine Reihe von verschiedenen Faktoren als Auslöser in Frage. Auch die Vorhersage einer Prognose kann durch genaue Klassifizierung der Erkrankung vereinfacht werden (37). Die nachfolgende Auflistung gibt einen kurzen Überblick der verbreitetsten Ursachen der sekundären FSGS.

| <b>Familiär bedingte Ursachen</b> |                                            |                                   |
|-----------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|
| Mutationen in $\alpha$ -actinin 4 | Mutationen in NPHS 1<br>(Nephrin)          | Mutationen in NPHS 2<br>(Podocin) |
| Mutationen in WT-1                | Mutationen in TRPC 6                       | Mutationen in SCARB 2<br>(LIMP 2) |
| Mutationen in INF 2<br>(Formin)   | Mutationen im CD2-<br>assoziierten Protein | Mitochondriale Zytopathien        |

**Tabelle 4: Genetische Ursachen der FSGS (31)**

| <b>Adaptive Struktur- und Funktionsveränderungen bedingt durch glomeruläre Hypertrophie oder Hyperfiltration</b> |                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reduzierte Nierenmasse</b>                                                                                    |                                                                        |
| Oligomeganephronie                                                                                               | unilaterale Nierenagenesie                                             |
| Nierendysplasie                                                                                                  | kortikale Nekrose                                                      |
| Refluxnephropathie                                                                                               | Chirurgische Nierenentfernung                                          |
| Chronische Allograft Nephropathie                                                                                | Fortschr. Nierenerkrankungen mit Reduktion funktionstüchtiger Nephrone |
| <b>Initial normale Nierenmasse</b>                                                                               |                                                                        |
| Diabetes Mellitus                                                                                                | Hypertonie                                                             |
| Adipositas                                                                                                       | Kongenitale zyanotische Vitien                                         |
| Sichelzellenanämie                                                                                               |                                                                        |

**Tabelle 5: Adaptiv entstandene FSGS durch geänderte Bedingungen (31)**

| <b>Unspezifische Formen der FSGS durch Narbenbildung bei glomerulären Erkrankungen</b> |                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Fokal-proliferative Glomerulonephritis                                                 | Hereditäre Nephritis (Alport Syndrom) |
| Membranöse Glomerulopathie                                                             | Thrombotische Mikroangiopathie        |

**Tabelle 6: Durch Narbenbildung entstandene Formen der FSGS bei glomerulären Erkrankungen (31)**

Weiters erwähnenswert ist das, in Kombination mit einem Virus auftretende, Vorkommen von FSGS bei HIV- Assoziierten Nephropathien sowie Parvovirus B19 Infektionen. Medikamente und Substanzen wie Heroin, Interferon- $\alpha$ , Lithium, Pamidronate/Alendronate und Anabole Steroide und auch verschieden maligne Erkrankungen (v.a. Lymphome) konnten mit dem Auftreten in Verbindung gebracht werden (31). Im klinischen Alltag erweist sich die Differenzierung der verschiedenen Formen der FSGS jedoch um einiges schwieriger als in der Theorie. Es gibt keinen eindeutigen Test zur Unterscheidung einer idiopathischen FSGS von einer sekundär entstandenen Form. Die betroffenen Ärzte/Ärztinnen müssen daher sorgfältig auf Symptome und kleinste Hinweise, in Entstehung und Verlauf der Erkrankung achten, welche sie einer eindeutigen Diagnose näher bringen könnten (38).

Bei einem Großteil der Patienten/Patientinnen finden sich bei der idiopathischen Form stärker ausgeprägte Ödeme und Dyslipidämien als bei den sekundären Formen. Grund dafür könnte die subnephrotische Proteinurie sein, welche sich häufig bei sekundären Formen einstellt. Die Serum-Albumin Spiegel sind hier deutlich höher da weniger Albumin

direkt über die Niere verloren geht. Ein weiterer wichtiger Faktor zur Unterscheidung sind Strukturmuster welche durch fokale und segmentale Vernarbung entstehen. Kombiniert man diese Hinweise mit einer ausführlichen Anamnese sowie zielführenden körperlichen Untersuchungen ergeben sich gute Chancen den Ursprung der Erkrankung ausfindig zu machen und somit eine spezifische Therapie einleiten zu können (38).

Aus therapeutischer Sicht stellt vor allem die steroidresistente FSGS eine Herausforderung dar. Unbehandelt endet sie im Durchschnitt in 5-10 Jahren in einer terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht. Die Rezidivrate bei kompletter Remission beträgt im Schnitt 40% und selbst Patienten/Patientinnen mit partiellen Remissionsphasen können noch einen langsam progredienten Verlust der Nierenfunktion erleiden. Therapieansätze für die steroid-resistente Form beinhalten nach Initialgabe von Kortison vor allem Cyclophosphamid bzw. andere Immunsuppressiva wie z.B. Cyclosporin oder Tacrolimus (31).

Als besonders gut wirksame Therapie bei der idiopathischen Form erwies sich vor allem die Kombination von hochdosierten intravenösen und oral verabreichten Steroiden mit Cyclosporin A. Auch eine Plasmapharese kann als letzte Maßnahme zur „Rescue-Therapie“ eingesetzt werden (23).

Wenn alle Therapiemöglichkeiten erfolglos ausgeschöpft wurden bleibt meist nur mehr die Nierentransplantation. Doch auch hier ist eine 100%ige Heilung nicht gewiss. In über 30% der Patienten/Patientinnen kommt es zum Wiederauftreten eines Nephrotischen Syndroms nach erfolgreicher Nierentransplantation. Grund dafür könnte ein im Serum löslicher proteinurischer Faktor sein, welcher sich im Tierexperiment als Auslöser für eine verstärkte glomeruläre Permeabilität zeigte. In diesen Fällen muss erneut mit der Therapie begonnen werden. Es konnten aber auch hier unter zusätzlicher Therapie mit Immunsuppressiva und Plasmapharese gute Ergebnisse erzielt werden und die Erkrankung in Remission gebracht werden (23).



### **3.2.3 Mesangioproliferative Glomerulonephritis mit (IgA-GN) und ohne (Mes-GN) IgA-Ablagerungen**

Mesangioproliferative Glomerulonephritis bezeichnet eine spezielle Form des Nephrotischen Syndroms bei der es zu einer Entzündung in den Glomeruli kommt. Veränderungen wie Proliferationen von Zellen im Mesangium und eine damit verbundene Zunahme der mesangialen Matrix können ebenso nachwiesen werden. Als Ursachen kommen vor allem endokapilläre Glomerulonephritiden in Frage sowie seltenere Formen, welche als idiopathisch einzustufen sind. Bei der sekundären Form zeigt sich ein gehäuftes Auftreten in Verbindung mit systemischen Erkrankungen wie bakteriellen Endokarditiden, Lupus oder Schoenlein-Henoch-Purpura (3,39).

Histopathologisch lassen sich zwei Subtypen voneinander unterscheiden – der IgA bzw. IgM-Typ. Der IgM-Typ zeigt wie der Name schon verrät vor allem mesangiale IgM-Ablagerungen. Patienten/Patientinnen entwickeln ein Nephrotisches Syndrom mit mikro- bzw. makroskopischer Protein- und Hämaturie wechselnden Ausmaßes. Das Ansprechen auf Kortison ist meist eher gering, Spontanremissionen können auftreten und in Einzelfällen zeigt sich eine gute Ansprechbarkeit von Therapien mit kombinierten Immunsuppressiva. Der Nachweis von IgM in der Histologie ist zwar ein guter Hinweis lässt jedoch noch keine eindeutige Diagnose zu da dieser Umstand auch bei anderen Nierenerkrankungen (MCNS, arterieller Hypertonie) und manchmal selbst bei gesunden Personen anzutreffen ist (3,39).

Die IgA-Glomerulonephritis, auch Morbus Berger genannt, ist mit 20-45% die häufigste Form der Glomerulopathien. Sie kann sich in jedem Alter manifestieren, zeigt jedoch einen Gipfel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr wobei Männer zwei bis dreimal häufiger erkranken. Charakterisiert wird sie durch mesangiale IgA-Ablagerungen, wobei jedoch auch IgM und C3 vorzufinden sind. Eine Einteilung in 5 Klassen (I-V) erfolgt nach histologischen Kriterien, wobei das Ausmaß prognostisch ungünstiger Faktoren von Stadium I zu V zunimmt (40).

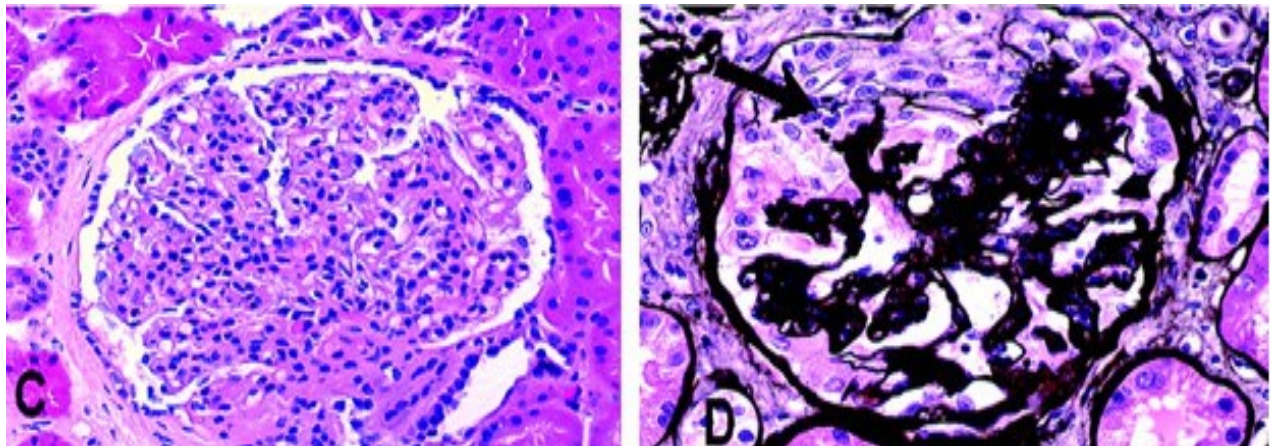
Als Ursache der Erkrankung werden vor allem immunologische Faktoren in Betracht gezogen. Die erhöhten Spiegel zirkulierender Immunkomplexe, die Infekt-Assoziation sowie das Wiederauftreten der Erkrankung in erfolgreich transplantierten Patienten/Patientinnen unter immunsuppressiver Therapie bzw. das Verschwinden der IgA-

Ablagerungen beim versehentlichen Verpflanzen einer erkrankten Nieren in einen gesunden/eine gesunde Patienten/Patientin unterstützen diese Theorie. Der genaue Mechanismus der IgA-Spiegel Erhöhung ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt. Diskutiert werden vor allem die Möglichkeiten einer primären Dysregulation des Immunsystems oder eine, durch exogene Antigene (Viren, Nahrung, Bakterien) ausgelöste, gestörte Immunantwort (19,41).

In wie weit die IgA-Komplexe in den Glomeruli letztendlich die beschriebenen entzündlichen Prozesse auslösen ist ebenfalls nicht ganz klar. Denn nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten/Patientinnen mit histologisch bestätigten mesangialen IgA-Ablagerungen zeigt schließlich auch klinische Symptome. Bestätigt wird der Zusammenhang zwischen diesen Ablagerungen und den entzündlichen Prozessen aber durch die Tatsache, dass in den betroffenen Glomeruli deutlich mehr IgA vorgefunden wurde als in den anderen. Das zusätzliche Auffinden von C3 und Properdin, welche beide an der Aktivierung des Komplementsystems beteiligt sind, unterstützt die Theorie der alternativen Aktivierung der Komplementkaskade. Die Bildung des Membranangriffskomplexes und das Zusammenspiel weiterer Mediatoren führen dann zur Gewebsdestruktion. Ob und wie genetische Prädispositionen das Auftreten bzw. den Verlauf dieser Erkrankung beeinflussen ist zum heutigen Zeitpunkt ebenfalls noch Gegenstand der Forschung (41).

Unter dem Lichtmikroskop lassen sich nun vor allem drei verschiedene pathologische Veränderungen erkennen. Zum einen kommt es wie bereits oben erwähnt zu mesangialen Proliferationen mit IgA-Ablagerungen. Zum anderen finden sich auch Kapseladhäsionen und epitheliale Halbmondbildungen. In Abhängigkeit von der Ausprägung dieser Veränderungen wird nun zwischen den Stadien I – V unterschieden (41). Während im Stadium I nur leichte Glomeruläre Veränderungen wie minimale Mesangiummatrix- und Matrixzellvermehrung auftreten, findet sich im Stadium II bereits eine fokal-segmentale Glomerulonephritis mit mesangialen Veränderungen und/oder Halbmondbildung in weniger als 50% der Glomeruli. In Stadium III spricht man bereits von einer diffusen mesangial-proliferativen Glomerulonephritis und Stadium IV wird gekennzeichnet durch eine intra- sowie extrakapilläre Glomerulonephritis mit mesangialen Veränderungen und Halbmondbildung in mehr als 50% der Glomeruli. Stadium V zeigt aufgrund der stark zunehmenden Glomerulosklerose eine rückläufige mesangiale Proliferation bzw.

Hyperzellularität und hat aufgrund des ausgeprägten Funktionsverlustes der Niere das schlechteste Outcome (41).



**Abbildung 10: Glomerulonephritis vom IgA-Typ (42)**

In Abb. 10 zeigt das mit dem Buchstaben C gekennzeichnete Bild eine, unter Hämatoxylin-Eosin-Färbung dargestellte, diffuse endokapilläre Proliferation und mesangiale Hyperzellularität entsprechend einer Klasse IV IgA-Nephropathie. D zeigt das selbe histologische Bild unter Hämatoxylin-Eosin-Silber-Färbung. Die Färbung verdeutlicht die epitheliale Halbmondbildung mit einem teilweise beginnenden Zusammenbruch des Glomerulus (42).

Das am häufigsten anzutreffende Stadium ist die fokal-segmentale Glomerulonephritis (Stadium II), wobei Übergänge von einer in eine andere Formen möglich sind. I und II zeigen häufig gute Rückbildungstendenzen während die Stadien III, IV und V eine schlechte Prognose haben (41).

Klinisch präsentiert sich die IgA-Glomerulonephritis am häufigsten durch eine rekurrende Makrohämaturie welche in Assoziation mit Infekten der oberen Atemwege, Pneumonien, Gastro-intestinalen-Infekten und beispielsweise Impfungen auftritt. Die Zellmorphologie des Urins zeigt passend zur Glomerulonephritis vorwiegend dysmorphe Erythrozyten. Die Zeitspanne zwischen Infekt und dem Auftreten der Hämaturie ist mit zwei bis drei Tagen relativ kurz was auch eine Unterscheidung zur akut postinfektiösen Glomerulonephritis (zwei- bis dreiwöchiges Intervall) erleichtert. Beinahe ebenso häufig kommt es im Rahmen von Routinekontrollen zur Diagnose durch Zufallsbefund einer Mikrohämaturie, denn der Großteil der Patienten/Patientinnen leidet an einer

persistierenden oder intermittierenden Mikrohämaturie. Die makrohämaturischen Schübe dazwischen sind meist von sehr kurzer Dauer (Stunden bis wenige Tage) und können auch erst im weiteren Verlauf auftreten. Die Anzahl der Schübe pro Jahr ist stark variabel aber mit zunehmender Erkrankungsdauer kommt es zu vermehrt auftretenden makrohämaturischen Schüben mit immer kürzeren Intervallen von Mikrohämaturie. Abgesehen von gelegentlich hinzukommenden Flankenschmerzen und einer Proteinurie von  $<0,5\text{g}/24\text{h}$  zeigen mildere Verlaufsformen keinerlei weitere Symptomatik. Allerdings entwickeln 20-30% eine verstärkte Proteinurie ( $>1\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ ), sowie eine Hypertonie mit progredienter Abnahme der Nierenfunktion bis hin zum Terminalstadium der Niereninsuffizienz. Zu den weiteren Symptomen gehören dysurische Beschwerden bis hin zu, vom Ausmaß des Eiweißverlustes abhängigen, Ödemen und Hypertonie (19,28,41).

Differenzialdiagnostisch sollte unbedingt auch an das ungefährliche „loin-pain-hematuria-syndrom“ (LPHS) und die Schönlein-Henoch-Purpura gedacht werden. Bei der LPHS kommt es ebenfalls zu einer Mikro- und Makrohämaturie oftmals begleitet von Flankenschmerzen. Anders als bei der IgA-GN kommt es hier jedoch zu keiner Proteinurie und zu keiner Abnahme der Nierenfunktion. Nur im Falle des Ausschlusses aller anderen Differentialdiagnosen kann die Diagnose des LPHS gestellt werden. Am häufigsten davon betroffen sind junge Frauen unter oraler Kontrazeption (40).

Die auffälligen Ähnlichkeiten zur Schönlein-Henoch-Purpura sind der Grund weshalb manche Autoren die IgA-GN für isolierte Nierenmanifestation dieser halten. Neben dem Auftreten kurz nach respiratorischen Infekten kommt es ebenfalls bei beiden zu mesangialen IgA-Ablagerungen und beide können bereits bei der Erstmanifestation mit akutem Nierenversagen einhergehen (40).

Prognostisch gesehen wird etwa ein Viertel der erwachsenen Patienten/Patientinnen innerhalb von 20 Jahren dialysepflichtig. Im Kindesalter erweist sich der Verlauf als langsam progredient mit wenig bis kaum Symptomatik, weshalb man lange Zeit davon ausging das eine gute Prognose besteht. Neuere Langzeitbeobachtungen scheinen diese These jedoch zu widerlegen, denn auch im Kindesalter kommt es immer wieder zu Fällen mit terminaler Niereninsuffizienz. Bei einem nicht unwesentlichen Anteil der Patienten/Patientinnen kommt es aber auch zum vollständigen verschwinden der Symptome und somit zum Ausheilen der Erkrankung. Günstig beeinflusst wird das

Outcome vor allem durch das solitäre Auftreten von Hämaturien ohne begleitende Proteinurie während stark pathologische Läsionen und das Auftreten einer schweren Proteinurie/Hypertension die Prognose deutlich verschlechtern (28,41).

Ob und vor allem welche Therapie zur Behandlung einer IgA-Glomerulonephritis in die Wege geleitet wird ist stark abhängig vom Ausmaß der Erkrankung. Da Fälle von isolierter Mikrohämaturie bzw. rezidivierender Makrohämaturie mit geringer Proteinurie kaum Probleme bereiten und eine gute Prognose haben, kommen hier kaum Medikamente zum Einsatz. Schwerere Verläufe mit rascher Progredienz hingegen können aggressive Therapien erforderlich machen. Meist kommen Kombinationen von Blutdrucksenkern (vor allem ACE-Hemmer u. Angiotensin-II-Inhibitoren), Immunsuppressiva und eine 6-monatigen Corticosteroid-Stoß-Therapie zum Einsatz. Der Wirkstoff Mycophenolat-Mofetil (MMF), welcher auch zu den Immunsuppressiva gehört, wird zur Therapie IgA-GN nicht empfohlen, da die Ergebnisse der dazu vorliegenden Studien zu Konträr sind. Während in Belgien und Nordamerika keinerlei Unterschiede zwischen Patienten/Patientinnen unter laufender Therapie und der Placebo-Gruppe festgestellt werden konnten, zeigten chinesische Studien eine signifikante Reduktion der Proteinurie im Verlauf über 18 Monate. Die unterschiedlichen Ethnizitäten oder aber auch Unterschiede im Pegel der Serum-Spiegel könnten dazu beigetragen haben, sind aber zum heutigen Zeitpunkt noch Gegenstand der Forschung (31,40,41).

### **3.2.4 Membranoproliferative Glomerulonephritis Typ I-III (MPGN)**

Die Membranoproliferative Glomerulonephritis, auch bezeichnet als mesangiokapilläre Glomerulonephritis, gehört zu den etwas selteneren Formen der Immunkomplexerkrankungen im Formenkreis des Nephrotischen Syndroms. Bei dieser Variation treten irreguläre Verdickungen der Basalmembran im Bereich der glomerulären Kapillaren auf. Ausgelöst werden diese sowohl durch mesangiale Proliferationen, als auch durch das Einwandern von Monozyten. Die prägnante Verbreiterung der mesangialen Zellschicht kann sogar zu einer läppchenartigen Apparenz mancher Glomeruli führen. Unter Zuhilfenahme des Elektronenmikroskops lässt sich eine Unterscheidung von drei verschiedenen Formen der Erkrankung (Typ I-III) durchführen. Die Erstmanifestation der Erkrankung liegt mehrheitlich bei Kindern über dem 8. Lebensjahr, allerdings gibt es

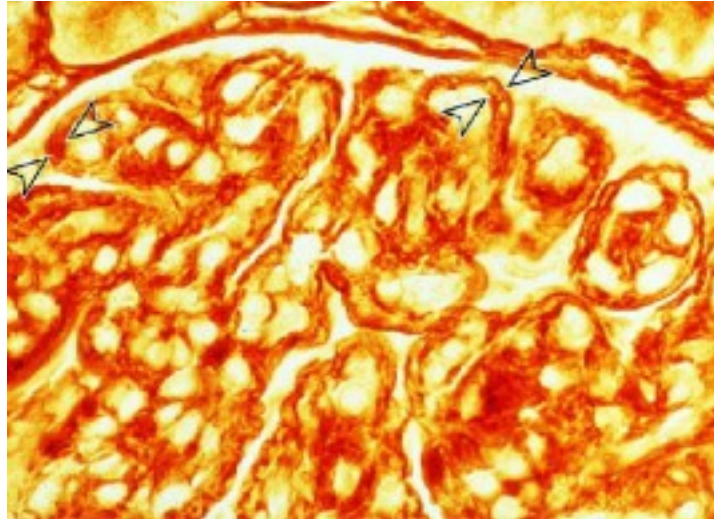
ebenso Fälle von Erstdiagnosen im Altersbereich von 0-30 Jahren. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (4,20).

Eine spezifische Ursache für die Entstehung einer Membranoproliferativen Glomerulonephritis konnte bis heute nicht gefunden werden. Allerdings gibt es eine Reihe von Erkrankungen die immer wieder in Assoziation mit MPGN anzutreffen sind. Vor allem Autoimmunerkrankungen, wie der systemische Lupus erythematodes, das Sjögren-Syndrom und die rheumatoide Arthritis sowie chronische Hepatitiden (B+C) treten häufig auf. Aber auch anderen chronischen Infektionen wie Abszessen, der Bilharziose, Lepra, Malaria oder den Infektionen von ventrikuloatrialen Shunts sowie subakuten bakteriellen Endokartiden konnte eine Verbindung zum MPGN nachgewiesen werden (20,29).

In der Literatur sind aber auch noch Koinzidenzen mit malignen Erkrankungen, Erkrankungen mit Paraproteinämien und der chronisch lymphatischen Leukämie beschrieben. Die wichtigste Gemeinsamkeit aller drei Subtypen ist die auftretende Erniedrigung der Komplementfaktoren des unspezifischen Immunsystems. Komplementfaktoren binden an die zu lysierende Zelle und ermöglichen durch Aufhebung der Zellintegrität die Destruktion dieser. Bei der Typ I MPGN wird der klassische Weg aktiviert (Auslösen einer Immunantwort mit Hilfe von Antikörpern). Dies führt zu einer Abnahme der Komplementfaktoren C3 und C4. Beim Typ II ist es häufig möglich einen C3-Nephritisfaktor (Autoantikörper, welcher verhindert dass C3 mit Hilfe der C3-Konvertase zu C3b aktiviert wird) nachzuweisen. Dieser Antikörper wird extrarenal gebildet und führt über die Blockierung der C3-Konvertase zu einer ständigen Aktivierung von C3 und der damit verbundenen Abnahme dieses Faktors im Serum. Eine permanente und isolierte Verminderung des C3-Komplements ist daher charakteristisch für die Typ II MPGN. Wichtig für die Befundinterpretation ist allerdings die Tatsache, dass der C3-Nephritisfaktor nicht mit der Krankheitsaktivität korreliert und auch bei normalen Serum-Komplementfaktor-Spiegeln ein Fortschreiten der Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann. Typ III ist ähnlich zum Typ I - Unterscheidungen erfolgen hier nur aufgrund unterschiedlicher transmembranöser Ablagerungen (20,29).

Die histologische Kategorisierung von Typ I-III sieht nun wie folgt aus:

- Typ I: Lichtmikroskopisch zeigt sich eine diffus-proliferative Glomerulonephritis mit Verbreiterung des Mesangiums und einer Verdoppelung der glomerulären Kapillarschlingen durch die in diesen Bereichen abgelagerten Immunkomplexe (IgG und C3). Die im Elektronenmikroskop ersichtliche scheinbare Doppelkonturierung der Basalmembran (Tram-Track-Sign oder auch Straßenbahngleis-Zeichen) und der weitgehende Verlust der Fußfortsätze sind für diese Form beispielhaft. Mit 50-100% ist diese Form auch die am häufigsten anzutreffende. Die Patienten/Patientinnen leiden sehr häufig an chronischen Erkrankungen bei denen Immunkomplexe eine wichtige pathogenetische Rolle spielen, wie zum Beispiel Hepatitis B oder C, Kryoglobulinämie, Lupus, Endokarditis uvm (19,20).
- Typ II: Hier zeigt sich Lichtmikroskopisch oftmals eine vielfältige glomeruläre Histologie mit aber auch ohne für MPGN typische Muster. Die Veränderungen der glomerulären Basalmembran sind nur wenig ausgeprägt, aber es finden sich auch regelmäßig Komplementdepots von C3 in dieser Region. Im Elektronenmikroskop erkennt man mesangial und in der tubulären Basalmembran so genannte „highly dense deposits“ (also sehr dichte Ablagerungen). Daher wird diese Form der MPGN auch als „Dense Deposit Disease“ bezeichnet. Immunglobuline können bei dieser Form keine nachgewiesen werden aber die Tatsache, dass die Erkrankung in transplantierten Nieren fast immer wieder auftritt, unterstützt die Theorie des extrarenalen Faktors, welcher für die Krankheitsentstehung verantwortlich sein soll (19,20,43).
- Typ III: Wie bei der Typ I MPGN finden sich hier subepitheliale Immunkomplexablagerungen sowie eine Doppelkonturierung der Basalmembran. Auch die Elektronenmikroskopisch nachweisbaren Ablagerungen von IgG und/oder C3 spielen für die Diagnose beider Typen eine wichtige Rolle. Aus diesem Grund ist eine Unterscheidung zwischen Typ I und II häufig schwierig und die Grenzen können oftmals nicht eindeutig gezogen werden (43).



**Abbildung 11: Membranoproliferative Glomerulonephritis (44)**

Die in Abb.11 dargestellten Pfeile zeigen die oben beschriebene Doppelkonturierung der glomerulären Basalmembran durch subendotheliale Ablagerungen bei der MPGN (44).

Das klinische Bild der Membranoproliferativen Glomerulonephritis ist stark variabel. Isolierte Mikrohämaturien und/oder Proteinurien sind häufig. Aber auch eine Makrohämaturie mit den klassischen Leitsymptomen bis hin zum Vollbild eines Nephrotischen Syndroms kann auftreten (20).

Bei jugendlichen Patienten/Patientinnen wurde sogar von Kreatininerhöhungen ohne weitere Symptomatik oder dem alleinigen Auftreten eines nephritischen Sediments im Harn berichtet. Oft lenkt erst das dauerhafte Vorliegen eines nephrotischen Symptomkomplexes, mit permanenter Komplementerniedrigung, den Verdacht in Richtung MPGN. Die endgültige Diagnose kann jedoch nur mittels Biopsie gestellt werden. Denn vor allem für die dauerhafte Komplementerniedrigung im Serum können auch andere Erkrankungen verantwortlich sein (20).

Beim Bild einer Glomerulonephritide mit Komplementerniedrigung sollten differenzialdiagnostisch immer folgende Erkrankungen ausgeschlossen werden: Poststreptokokken-Glomerulonephritiden (temporär), eine Glomerulonephritis bei bakterieller Endokarditis, Shunt – Nephritiden und Lupus erythematodes (20).



Die Prognose der idiopathischen MPGN ist in den meisten Fällen eher ungünstig. Etwa 50% der Erkrankten erreichen ohne Therapie nach zehn Jahren das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz. In seltenen Fällen kann über Jahre hinweg eine stabile Nierenfunktion erhalten werden. Allerdings kommt es bei weniger als 10% zu einer kompletten Spontanremission. Bei 40-50% der Patienten/Patientinnen besteht nach 5 Jahren bereits eine Dialysepflichtigkeit und die Überlebensrate nach 10 Jahren steht ebenfalls bei 50-60%. Als prognostisch ungünstige Faktoren zu sehen sind unter anderem ein Kreatininanstieg, die Ausbildung einer Hypertonie bzw. des vollen Symptomkomplexes des Nephrotischen Syndroms und Halbmondbildungen in der Histologie. Die Prognose nach Transplantation ist für die Typ I MPGN weit besser als für den Typ II. Während beim Typ I nur in 25% ein Wiederauftreten der Erkrankung beobachtet werden kann, kommt es beim Typ II in ganzen 85% zu einer Rekurrenz (19,20).

Die Therapie der MPGN ist meist sehr frustan, Spontanremissionen treten kaum auf. In den letzten Jahren untersuchte man verschiedene Therapieprinzipien. Zum Einsatz kamen vor allem Glukokortikoide und Thrombozytenaggregationshemmer. Die Evaluierung der gesammelten Ergebnisse ist aber oftmals schwierig, da die Erkrankung eine geringe Inzidenz hat und vor einigen Jahren auch noch keine Unterscheidung von Subtypen durchgeführt wurde (20).

Das beste Outcome für die Typ I MPGN bei Kindern konnte mithilfe einer Kombinationstherapie von Steroiden in Kombination mit ACE-Hemmern erzielt werden. Durch die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern konnte die glomeruläre Filtrationsrate kurzfristig gesteigert werden. Das Langzeit-Ergebnis zeigte allerdings keine signifikanten Unterschiede. Im Gegenteil sogar, denn die erhöhte Komplikationsrate durch Blutungen konnte als negativer Faktor gewertet werden. Auf die genauen Ergebnisse Aktueller Studien in diesen Bereichen werde ich im Laufe dieser Arbeit noch eingehen. Fest steht aber, dass bei rascher Progredienz der Erkrankung hochdosierte Steroide zum Einsatz kommen sollten. Bei der sekundären Form steht trotz allem die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund (20).

### 3.2.5 Membranöse Glomerulopathie (M-GN)

Die Membranöse Glomerulopathie (M-GN) gehört mit 30-50% zu einer der häufigsten Ursachen des idiopathischen NS im Erwachsenenalter. Bei Kindern hingegen wird sie mit einer Häufigkeit von 2-5% relativ selten diagnostiziert. Charakterisiert wird sie durch Immunkomplexablagerungen in der glomerulären Basalmembran der Kapillaren. Die Diagnosestellung erfolgt durch eine Biopsie, wobei eine zusätzliche Einteilung in vier Stadien (I-IV) erfolgen kann. Für die Therapie entscheidend ist aber auch hier die umfassende Suche nach möglichen anderen Ursachen um eine sekundäre Krankheitsgenese ausschließen zu können (40,45).

Bei einigen der sekundären Formen der M-GN ist das Antigen, welches für die Immunkomplexbildung verantwortlich ist, bekannt. Im Kindesalter ist die sekundäre Genese der M-GN verantwortlich für fast 75% der Erkrankungen. Zu den häufigsten Ursachen gehören neben Autoimmunerkrankungen (v.a. Systemischer Lupus Erythematoses, Sjörgen-Syndrom und Hashimoto Thyreoditis), Infektionen (Hep. B+C, HIV, Malaria) und auch Medikamentenintoxikationen mit NSAR's, Gold und D-Penicillamin. Aber auch maligne Tumorerkrankungen bei älteren Menschen konnten Studien zufolge als Ursache für die Entstehung einer M-GN nachgewiesen werden. Vor allem Bronchus- und Prostatakarzinome konnten bei 10% der M-GN Patienten/Patientinnen gefunden werden (31,45). In der Ursachenforschung für die Entstehung einer primären M-GN, immerhin verantwortlich für 70-80% der Fälle (bei Erwachsenen), konnten in den letzten Jahren ebenfalls Fortschritte gemacht werden. Obwohl es als Auslöser nicht eindeutig bestätigt werden kann, konnten Assoziationen mit der Krankheitsaktivität vor allem dem Antigen „Anti-PLA<sub>2</sub> R-AK“ nachgewiesen werden (45).

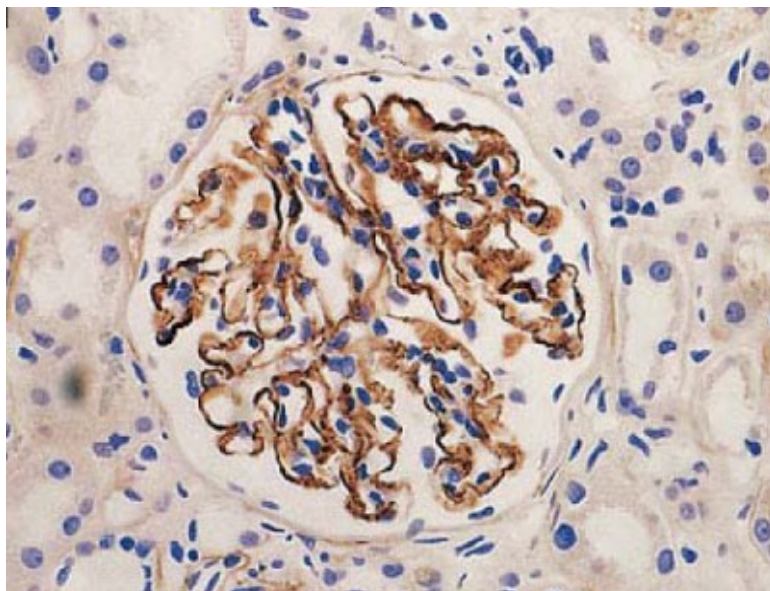
Zu den wichtigsten Ergebnissen gehören:

- Es konnte eine Relation zwischen erhöhten AK-Titern und einer erhöhten Proteinurie festgestellt werden.
- Niedrigere Mengen an nachgewiesenen Anti-PLA<sub>2</sub>R-Antikörpern stehen mit einer vermehrten Rate an Spontanremissionen in Verbindung.

- Das Therapieansprechen von immunsuppressiven Medikamenten korreliert mit dem Abfall des AK-Titers.
- Zur Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Form kann es hilfreich sein den Titer im Serum zu bestimmen und eine immunhistologische Färbung des PLA<sub>2</sub>R durchzuführen. Beide sind bei der sekundären Form meist negativ während sie bei der primären Form positiv nachgewiesen werden können (45).

Histologisch gesehen kommt es auch hier zu klassischen Veränderungen wie Ablagerungen von Immunkomplexen in der Basalmembran ohne Zeichen der Proliferation, Fusionen der Podozytenfortsätze sowie subepitheliale Ablagerungen im Elektronenmikroskop. Zu den immunhistologisch nachweisbaren Immunkomplexen gehören vor allem IgG und C3. Das Ausmaß dieser Ablagerungen erlaubt eine Stadieneinteilung in I-IV (31,45).

In Abb. 12 erkennt man die, durch eine Spezialfärbung sichtbar gemachten, globalen und granulären IgG-Ablagerungen entlang der Kapillarwände eines Glomerulus (46).



**Abbildung 12: Membranöse Glomerulopathie (46)**

Als Folge der nicht selektiven Proteinurie kommt es zu Hypoalbuminämien und zur Ausprägung von Ödemen. Im Vergleich mit anderen glomerulären Erkrankungen kommt es hier zu Beginn der Erkrankung aber nur bei etwa 20-30% der Patienten/Patientinnen zur Hypertonie. Neben Mikrohämaturien, bei etwa 50% der Betroffenen, können

laborchemisch auch noch Hyperlipidämien, ein Immunglobulin- und AT-III-Mangel bei der idiopathischen Form nachgewiesen werden (45).

Die Nierenfunktion kann aber bei beiden Formen über lange Zeit stabil gehalten werden. Bei einem Viertel der Patienten/Patientinnen kommt es erst nach mehreren Jahren zu einer Abnahme der GFR, eine terminale NINS wird in diesem Fall innerhalb von 15 Jahren erreicht. Ausnahme dafür bilden jedoch Patienten/Patientinnen mit ausgeprägter Kreatininerhöhung und nephrotischer Symptomatik bei Diagnosestellung. Sie werden meist innerhalb kürzester Zeit dialysepflichtig (45).

Für eine erfolgreiche Therapie der M-GN ist eine Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Form entscheidend. Neben der Biopsie ist es auch von großer Bedeutung den Erkrankungsverlauf und die Familiengeschichte zu eruieren, eine umfassende klinische Untersuchung sowie detaillierte Laboruntersuchung durchzuführen. Aber auch Symptome wie ein plötzlicher Kreatininanstieg bedürfen einer umfassenden differentialdiagnostischen Abklärung. Häufigste Ursachen hierfür können neben prärenalen Ursachen (z.B. durch Diuretikagabe) auch Nierenvenenthrombosen bzw. medikamentös induzierte interstitielle Nephritiden (vor allem Sulfonamide) sein (31,40,45). Kleingruppenstudien haben gezeigt, dass der Verlauf der Erkrankung bei Kindern deutlich milder ist als bei erwachsenen Patienten/Patientinnen. Vor allem die idiopathische Form der M-GN zeigt Verläufe mit langen Remissionsphasen und langem Nierenfunktionserhalt trotz anhaltender Protein- und Hämaturie (4).

Für den individuellen Verlauf der Erkrankung können trotzdem keine eindeutigen Aussagen getroffen werden. Die Rate für partielle und komplette Spontanremissionen liegt auch Jahre nach Diagnosestellung noch bei 30-65%, was eine Entscheidung für oder gegen eine medikamentöse Therapie äußerst schwierig gestaltet. Eine symptomatische Behandlung wirkt sich in jedem Fall positiv auf den Krankheitsverlauf aus. Für die weitere Therapie gilt es eine Risikoabwägung zur Entwicklung eines Nierenfunktionsverlustes durchzuführen. Patienten/Patientinnen mit mittlerem Risiko (Proteinurie 4-8g/24h bei normaler Nierenfunktion) sollten neben der Symptomatischen Behandlung über 6 Monate verlaufskontrolliert werden. Bei Persistenz der Proteinurie über diesen Zeitraum und über 4g/24h ist eine Steroid-Chlorambucil-Kombinationstherapie empfohlen. Bei Hochrisikopatienten/Hochrisikopatientinnen mit >8g/24h Proteinausscheidung und

bestehender Nierenfunktionsverschlechterung ist die oben genannte Kombination Standardtherapie. Alternativ können bei schlechtem Therapieansprechen auch Steroid-Cyclosporin und Steroid-Cyclophosphamid Kombinationen versucht werden (20,40).

## 4 Die Therapie des Nephrotischen Syndroms

Kapitel 4 befasst sich ausführlich mit den Therapiemöglichkeiten des Nephrotischen Syndroms. Nach einem kurzen einführenden Absatz wird zuerst die Therapie mit Glukokortikoiden genauer beschrieben. Auf die Wirkweise, Risiken und Nebenwirkungen wird eingegangen und das Standard-Therapie-Schema sowie die Möglichkeiten zur Abweichung von diesem, werden besprochen. Darauf folgend werden die verschiedenen Glukokortikoidsparenden Substanzen vorgestellt. Hier werden ebenfalls Wirkweise und bekannte Nebenwirkungen erläutert und im Anschluss werden aktuelle Studienergebnisse präsentiert.

Die Grundlage für eine erfolgreiche Therapie wird von einer umfassenden Diagnostik und Kategorisierung, der verschiedenen Formen der Erkrankung, gebildet. Denn so unterschiedlich wie die Ursachen der verschiedenen Erkrankungen, sind im Einzelnen auch ihre Therapiemöglichkeiten und Heilungschancen.

Die Therapie muss demzufolge also sehr individuell angepasst werden. Folgende Ziele stehen dabei aber immer im Hintergrund:

- Die Krankheitsaktivität innerhalb kürzester Zeit zum Stillstand zu bringen bzw. eine Remission zu erreichen. Vor allem um die, vermehrt in der Akutphase auftretenden, Komplikationen zu vermeiden beziehungsweise sie so gering wie möglich zu halten.
- Das Auftreten von Rezidiven so gut wie möglich zu vermeiden bzw. die Zeitspanne zwischen den einzelnen Rezidiven möglichst lange aufrecht zu erhalten. Denn auch hier können unerwünschte Komplikationen auftreten und wiederholte Therapiedurchgänge erhöhen das Risiko von Langzeitnebenwirkungen.
- Die Therapien und eingesetzten Medikamente sollten möglichst schonend für den gesamten Organismus sein. Als oberstes Gebot hierbei gilt: „So wenig wie möglich, aber so viel wie nötig“ – denn der chronisch-rezidivierende Verlauf dieser Erkrankung kann einen kumulativen Effekt der eingesetzten Substanzen bewirken (1).

## **4.1 Die Therapie des sekundären NS**

Im Gegensatz zu den primären Formen des NS gibt es bei der sekundären Form immer eine auslösende Grunderkrankung. In diesem Fall ist das Ziel der Therapie die Elimination der ursächlichen Quelle, sie ist also kausal gerichtet. Je nach Ursache ist es deshalb notwendig allergene oder nephrotoxische Substanzen zu beseitigen beziehungsweise eine antiinfektiöse oder z.B. eine immunsuppressive Therapie zu beginnen (1).

## **4.2 Die Therapie des primären NS**

Den kongenitalen sowie idiopathischen Formen des NS liegen meist unbekannte beziehungsweise nicht behandelbare Ursachen zu Grunde. Deshalb ist die Therapie in diesen Fällen stark an den Symptomen orientiert und beinhaltet vorwiegend supportive Elemente (1). Die Behandlung mit Steroiden (seltener andere immunsuppressive Substanzen) bildet jedoch immer den Grundpfeiler in der Behandlung. Vor allem beim idiopathischen Typ kommt ihnen eine große Bedeutung zu und viele Kinder können bereits nach Initialtherapie mit Glukokortikoiden in Remission gebracht werden (30). Genetische Formen der Erkrankung hingegen zeigen häufig nur ein minimales bis kein Ansprechen auf diese Therapien. In diesen Fällen müssen verschiedene Therapiekonzepte und Kombinationstherapien zum Einsatz kommen (30).

## **4.3 Standardtherapie bei Erstmanifestation**

Die standard-Initialtherapie des Nephrotischen Syndroms bei erstmaligem Auftreten umfasst folgendes Schema:

- 60 mg/kg/m<sup>2</sup> Prednison bzw. Prednisolon täglich, für einen Zeitraum von 6 Wochen. Die Maximaldosis von 80 mg/Tag sollte dabei nicht überschritten werden, appliziert wird in 3 Einzeldosen und die verwendete Applikationsart ist p.o.
- Im Anschluss an diese 6 Wochen erfolgt eine Dosisreduktion auf 40 mg/kg/m<sup>2</sup> Prednison bzw. Prednisolon täglich. Allerdings nur an alternierenden Tagen (jeden

2.Tag) verabreicht. Die tägliche Maximaldosis liegt hier bei 60 mg/Tag, Therapiedauer sind abermals 6 Wochen, die Applikationsart ist p.o. Verabreicht wird die Gesamtdosis hier in einer Einzeldosis am Morgen (1,47,48).

Ein Ausschleichen der Glukokortikoidtherapie am Ende ist nicht erforderlich. Allerdings sollte darauf geachtet werden, dass auch bei frühzeitigem Eintreten einer Remission unter der oben genannten Therapie, die Steroidbehandlung nicht vorzeitig abgebrochen wird. Denn der vorzeitige Abbruch der Therapie bzw. eine zu niedrige Gesamtdosierung erhöhen das Risiko eines frühzeitigen Rezidivs (1,47). Das Einhalten dieser Therapiestandards hat aber noch den weiteren Vorteil, dass durch die akribische Observanz eine genaue Einteilung der Erkrankung nach Therapieansprechen und Krankheitsverlauf möglich ist (1). Kommt es nach Abschluss der Therapie zu keinem Sistieren der Proteinurie kann von einem steroid-resistenten Nephrotischen Syndrom ausgegangen werden. In diesem Fall sollte die Therapie mit alkylierenden Substanzen sowie verschiedenen Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden (30).

#### **4.4 Standardrezidivtherapie**

Aber auch nach erfolgreicher Initialtherapie kommt es bei fast 70% der Patienten/Patientinnen im Laufe der Zeit zur Ausbildung eines Rezidivs. Die weitere Therapie dieser Rezidive ist dann wiederum von der Häufigkeit und Intensität ihres Auftretens abhängig (48). Häufig verantwortlich für das Auftreten von Rezidiven sind Infektionen der Luftwege. Studien zu diesem Thema zeigten, dass bereits eine 5 bis 7 tägige Gabe von niedrig dosiertem Prednisolon das Risiko für ein Rezidiv, bei einem Kind mit FRNS, deutlich verringert (1).

Für Patienten/Patientinnen mit wenigen Rezidiven gilt ansonsten folgendes Standardtherapieschema:

- 60 mg/kg/m<sup>2</sup> Prednison bzw. Prednisolon täglich, mit einer Maximaldosis von wiederum 80 mg/Tag. Diese Dosis wird so lange verabreicht bis der Urin an drei hintereinander folgenden Tagen eiweißfrei ist. Die Überprüfung des Harns erfolgt mittels Urinteststreifen, die Applikation des Medikaments erfolgt p.o.



- Sistiert die Proteinurie nachgewiesen für drei Tage so erfolgt die weitere Therapie mit 40 mg/kg/m<sup>2</sup> Prednison bzw. Prednisolon pro Tag, p.o. Auch hier erfolgt die Verabreichung nur an alternierenden Tagen mit einer Maximaldosis von 60 mg/Tag für eine Gesamtdauer von 4 Wochen (1).

Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie wird auch in diesem Fall nicht empfohlen (1). Bei Kindern mit häufig rezidivierenden Formen des NS kann es nötig werden auf eine Dauertherapie mit niedrig dosierten oralen Glukokortikoiden umzusteigen (47). Treten nun im Rahmen der Behandlung mit Steroiden inakzeptable Nebenwirkungen wie beispielsweise Hirsutismus, Hypertonie, Katarakt, Kleinwuchs oder ähnliches auf, ist der Wechsel auf glukokortikoidsparende Substanzen gerechtfertigt. Auch häufige Rezidive und ein steroid-abhängiges Nephrotisches Syndrom (SDNS) sind Umstände die einen Präparatswechsel berechtigen (1).

## **5 Glukokortikoide**

### **5.1 Grundlagen**

Glukokortikoide, auch Steroide genannt, gehören zu den in der Nebennierenrinde gebildeten Hormonen. Sie werden in der Zona fasciculata aus Cholesterin aufgebaut und umgehend ans Blut abgegeben. Ihre Hauptwirkung besteht in der Umstellung des Organismus auf höhere Beanspruchung. Der genaue Wirkmechanismus ist äußerst komplex da über 100 verschiedene Gene reguliert werden. Grundlegend gibt es aber vier große Wirkungsbereiche: Den Stoffwechsel, das Immunsystem, den Kreislauf und den Elektrolythaushalt (49).

Nun kann man zwischen zwei Arten von Glukokortikoiden unterscheiden. Einerseits gibt es die „natürlichen“, also physiologisch im Körper vorkommenden, Substanzen und andererseits die synthetischen Glukokortikoide welche speziell für medikamentöse Therapien chemisch hergestellt werden. Hauptunterschied zwischen den beiden Gruppen ist, dass die synthetisch hergestellten Substanzen eine deutlich stärkere glukokortikoide und geringere mineralokortikoide Wirkung (= die Wirkung auf den Elektrolythaushalt) aufweisen (50). Das am häufigsten gebildete natürliche Glukokortikoid ist das Kortisol (Hydrokortison). Kortison als zweiter Vertreter dieser Gruppe wird nur in kleinen Mengen im menschlichen Körper hergestellt. Es ist unwirksam bis es in der Leber in seine aktive Form, das Kortisol, umgewandelt wird (49).

Die nachfolgende Tabelle gibt einen kurzen Überblick über die wichtigsten Glukokortikoide, ihre Wirkstärke sowie die Tatsache ob eine mineralokortikoide Aktivität vorhanden ist oder nicht.

| Natürliche Glukokortikoide   |                             | Wirkstärke | Äquivalenzdosis<br>(mg) | Mineralkortikoide<br>Aktivität |
|------------------------------|-----------------------------|------------|-------------------------|--------------------------------|
| Kurze HWZ                    | Kortisol<br>(Hydrokortison) | 1          | 30                      | Ja                             |
|                              | Kortison                    | 0,8        | 37,5                    | Ja                             |
| Synthetische Glukokortikoide |                             |            |                         |                                |
| Kurze HWZ                    | Prednison                   | 4          | 7,5                     | Nein                           |
|                              | Prednisolon                 | 4          | 7,5                     | Nein                           |
|                              | Methylprednisolon           | 5          | 6                       | Nein                           |
| Mittlere<br>HWZ              | Triamcinolon                | 5          | 6                       | Nein                           |
| Lange HWZ                    | Betamethason                | 25         | 1,2                     | Nein                           |
|                              | Dexamethason                | 30         | 1                       | Nein                           |

Tabelle 7: Wirkdauer und -stärke der gängigsten Glukokortikoide (51)

## 5.2 Wirkung auf das Immunsystem

Der im Zusammenhang mit der Therapie des Nephrotischen Syndroms interessante Wirkmechanismus betrifft nun aber vor allem das Immunsystem. Denn Glukokortikoide besitzen sowohl eine immunsuppressive als auch eine antiphlogistische (entzündungshemmende) Wirkung (49).

### 5.2.1 Immunsuppressive Wirkung

Eine entscheidende Rolle am gesamten Entzündungsmechanismus spielen Entzündungsmediatoren – die so genannten Zytokine. Ein weiteres zentrales Protein in diesem Zusammenhang ist der so genannte Kernfaktor (NF-kB). Er liegt primär im Zytosol von Lymphozyten (aber auch anderen Zellen) und beteiligt sich intrazellulär an verschiedenen Entzündungsvorgängen. Zytokine können nun zu einer Aktivierung dieser Lymphozyten führen wobei NF-kB freigesetzt wird und sich nun in Richtung Zellkern bewegt. Dort angelangt bindet er an die DNA und führt zur Produktion einer Reihe von proinflammatorischen Proteinen, welche den Entzündungsprozess weiter vorantreiben (49). Die immunsuppressive Wirkung der Glukokortikoide besteht nun darin, das frei gewordene NF-kB zu binden und somit die Produktion weiterer Entzündungsfaktoren zu verhindern. Vor allem die Ausschüttung von Prostaglandinen, Bradykinin, Histamin und Interleukinen

wird gehemmt. Zusätzlich dazu fällt aber auch die Zahl an aktiven T-Lymphozyten und Eosinophilen Granulozyten stark ab (49,51).

### **5.2.2 Antiphlogistische Wirkung**

Die antiphlogistische Wirkung der Glukokortikoide beruht vor allem auf der Induktion eines Proteins namens Lipokortin, welches das Herauslösen von Arachidonsäure aus Membranen hemmt. Arachidonsäure selbst wiederum bildet der Ausgangsstoff für die Herstellung der Entzündungsmediatoren Prostaglandine und Leukotriene. Je weniger Arachidonsäure nun in gelöster Form vorhanden ist, desto weniger Entzündungsmediatoren stehen dem Organismus zur Verfügung (49).

## **5.3 Nebenwirkungen**

Aufgrund der komplexen Wirkweise und der zahlreichen Angriffspunkte der Glukokortikoide im menschlichen Körper, ist das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen beinahe unumgänglich. Eine Voraussage dieser, aufgrund der Dauer oder der Dosis der Therapie, ist dabei leider nicht möglich da bereits eine kurzzeitige und sehr niedrig dosierte Gabe von Steroiden schwere Nebenwirkungen zur Folge haben kann (51).

So treten bei etwa 50% der Patienten/Patientinnen im Laufe der Behandlung akute oder chronische Komplikationen auf. Zu den verbreitetsten metabolischen Veränderungen gehören unter anderem eine starke Gewichtszunahme (Adipositas), Hypertonie, Diabetes und Störungen im Lipidstoffwechsel. Endokrinologisch kommt es häufig zu Osteoporose, Mb. Addison, Hirsutismus und zu Kleinwuchs. Aber auch ophthalmologische, neuropsychiatrische und immunologische Störungen sind keine Seltenheit (1,51). Aus diesem Grund sollte trotz des guten Ansprechens vieler Erkrankungen auf die Therapie mit Glukokortikoiden immer eine ausführliche Risiko-Nutzen-Abwägung durchgeführt werden und kein leichtfertiger Umgang mit diesen Substanzen erfolgen.

## **5.4 Glukokortikoide zur Therapie des Nephrotischen Syndroms**

Die Behandlung des Nephrotischen Syndroms mit Glukokortikoiden gehört seit vielen Jahren zur Grundlage der Therapie. Obwohl in den meisten Fällen sofort nach der Diagnosestellung mit der Verabreichung begonnen wird, sollte vermerkt werden, dass es in ca. 5% der Fälle zu einer Spontanremission innerhalb von ein bis zwei Wochen, auch ohne Therapie, kommen kann. Eine Verzögerung des Therapiebeginns könnte daher in Betracht gezogen werden (52). Die am häufigsten verwendeten Substanzen in diesem Kontext sind Prednison und Prednisolon. Beide haben in etwa die selbe Wirkstärke und HWZ obwohl Prednisolon die bereits aktivierte Wirkform darstellt. Prednison ist biologisch inaktiv und muss erst in der Leber in seine aktive Form Prednisolon umgewandelt werden. Dieser Vorgang dauert in etwa eine Stunde weshalb Prednisolon bei der Akuttherapie schneller zur Wirkung kommt (53). Trotzdem bleibt die beim Nephrotischen Syndrom empfohlene Substanz Prednison. Ein Grund dafür ist, dass bei der Behandlung mit Prednisolon bei einigen Patienten/Patientinnen keinerlei Remission erreicht werden konnte, während sie auf dieselbe Menge Prednison gut ansprachen. Die Unterschiede in der Aufnahme und Metabolisierung könnten unter Umständen verantwortlich dafür sein (52).

Es zeigt sich, dass 90% der steroid-sensiblen Nephrotischen Syndrome innerhalb von 4 Wochen nach Therapiebeginn mit Glukokortikoiden in Remission treten. Bei etwas weniger als den verbleibenden 10% geschieht dies in weiteren 2 bis 4 Wochen bei täglicher Verabreichung (52). Weitere Studien und Untersuchungen zum Einfluss der Therapiedauer und der Menge der verabreichten Steroide auf das generelle Outcome und die Rezidivrate wurden durchgeführt. So zeigten Studien beim Vergleich des Standardtherapieregimes (4 Wochen tägliche / 4 Wochen alternierende Verabreichung ) mit einer verlängerten Variante (6 Wochen tägliche / 6 Wochen alternierende Verabreichung), dass die Rezidivrate bei der verlängerten Therapievariante im Vergleich zur Standardtherapie von 61 auf 36% reduziert werden konnte (54).

Für Patienten/Patientinnen die trotz 4 wöchiger täglicher Prednison Gabe, also keinerlei Anzeichen für eine Remission haben bleibt diese Möglichkeit der Verlängerung des täglichen Therapieschemas. Aber diese Ergebnisse lassen daraus schließen dass eine Verlängerung der Therapie für alle Patienten/Patientinnen als Vorteil zu sehen wäre. Das

Risiko für Nebenwirkungen steigt mit den steigenden Dosen von Steroiden aber ebenfalls deutlich an. Als gute Alternative dazu zeigte sich eine Stoßtherapie von 3-4 Durchgängen mit Methylprednisolon ( $1\text{g}/1,73\text{m}^2$ ). Die Patienten/Patientinnen zeigten weniger Nebenwirkungen und traten ebenfalls schneller in eine Remissionsphase ein (55). Andere Analysen kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Eine Meta-Analyse von 5 randomisiert-kontrollierten Studien (bei Kindern in der 1. Episode des steroid-sensiblen Nephrotischen Syndroms) ergab sogar, dass eine Verlängerung der Therapiedauer das Risiko für Rezidive in 12 und 24 Monaten signifikant vermindert, ohne das Auftreten negativer Ereignisse zu verstärken (56).

Alle diese Ergebnisse sollten jedoch nicht Anlass sein eine Therapie mit Steroiden übermäßig zu verlängern. Denn im Vergleich zeigten die 5 monatigen Therapien zu den 12 monatigen keine weiteren Vorteile (57). Bei Versuchen mit Verminderung der Therapiedauer einer Prednisolongabe auf weniger als 2 Monate zeigte sich sogar eine geringere Effizienz als bei der 2 monatigen Standardtherapie (58). Insgesamt lässt sich also vermerken, dass eine Verlängerung der Glukokortikoidgabe auf 3 bis 7 Monate sich laut diesen Studien also positiv auf das Outcome und die Rezidivrate im weiteren Verlauf auszuwirken scheint. Denn im Verlauf von zwei Jahren konnte das Rezidivrisiko gesenkt werden (59). Aktuellere Studien aus dem Jahr 2015 scheinen diese Thesen jedoch zu widerlegen. Die Ergebnisse zeigen, dass sich weder durch eine Verlängerung der Initialdosis, noch durch die Erhöhung der Gesamtdosis an Prednisolon die klinischen Ergebnisse wie Zeit bis zum ersten Rezidiv, Anzahl der Rezidive, negative Ereignisse oder Zeit bis zum Entwickeln eines FRNS (Frequently relapsing nephrotic syndrome) verbessern lassen (60).

N. Yoshikawa et al. (60) schreiben weiters, dass sich bei ihrer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie eindeutig keine Verbesserung (mit gesteigerter Kumulativdosis) zeigte, wenn die Behandlungen von 2 auf 6 Monate verlängert wurden. Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass eine Langzeitbehandlung dem ISKDC-Standard-Therapieplan nicht überlegen ist, sondern in etwa gleichwertig.

Eine weitere Studie berichtet, dass sich durch die Verlängerung der Initialtherapie mit Prednisolon von 3 auf 6 Monate keinerlei Verbesserung für die Anzahl an Rezidiven erkennen ließ. Denn obwohl der erste Rückfall durch die verlängerte Therapiedauer um 3

Monate verzögert werden konnte, zeigten sich nach einem Jahr keinerlei Unterschiede bei den beiden Gruppen. Denn fast 40% der Probanden/Probandinnen in beiden Gruppen zeigten nach einem Jahr regelmäßig Rezidive (61). Eine mögliche Ursache für diese gegensätzlichen Ergebnisse ist laut A. Sinha et al. (61) das Fehlen von methodischen Grundlagen, die fehlende Verblindung der Studien, sowie die unzureichende geheime Aufteilung der Probanden/Probandinnen. All diese Dinge könnten zu einer Verfälschung der Ergebnisse und zu einer Überschätzung der Vorteile einer verlängerten Therapie, in den früheren Studien, geführt haben.

## **6 Glukokortikoidsparende Substanzen**

Obwohl mit dem Standard-Therapieschema der ISKDC gute Erfolge in der Behandlung des Nephrotischen Syndroms erzielt werden können, gibt es immer wieder Patienten/Patientinnen bei denen aufgrund des mangelnden Therapieerfolges mit Glukokortikoiden, ein neues Konzept erarbeitet werden muss. Auch das Auftreten häufiger Rezidive und schwerer Nebenwirkungen wie Hypertonie, Hirsutismus, Diabetes und Osteoporose stellen die Indikation zum Einsatz glukokortikoidsparender Substanzen (1). Zum Einsatz kommen hier vor allem alkylierende Substanzen (Cyclophosphamid und Chlorambucil), Levamisol, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Kalzineurininhibitoren wie Cyclosporin A und Tacrolimus. Aber auch Antikörper wie Rituximab haben in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen (1). Der große Nachteil dieser Substanzen zum heutigen Zeitpunkt ist, dass es keinerlei offizielle oder einheitliche Therapieempfehlungen gibt. Unterschiedliche Konzeptionsformen der einzelnen Präparate erschweren zusätzlich die Möglichkeit des direkten Vergleichs. Ob und wie der Einsatz also erfolgt muss einzig und allein durch den behandelnden/die behandelnde Kindernephrologen/Kindernephrologin entschieden werden (1).

### **6.1 Alkylierende Substanzen**

#### **6.1.1 Grundlagen**

Alkylierende Substanzen oder auch Alkylantien genannt, gehören zu einer Gruppe von Arzneistoffen welche in der Medizin vor allem als Medikament bei der Chemotherapie zum Einsatz kommen. Sie werden als Zytostatika bezeichnet und ihre Wirkweise besteht darin Alkylgruppen in die Erbinformation der DNA einzubauen. Dies führt zu Strangbrüchen bzw. DNA-Vernetzungen, welche den Zellzyklus stören und die Zellteilung damit zum Stillstand zu bringen (62,63).

Eine Einteilung in verschiedene Wirkstoff-Familien ist möglich. Allen Substanzen gemeinsam ist aber die potentiell mutagene (die Fähigkeit das genetische Erbgut zu verändern) und karzinogene (Fördert die Krebsentstehung) Wirkung (62).



Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die verschiedenen Wirkstoff-Familien und ihre wichtigsten Vertreter:

| <b>Stickstoff-Lost-Derivate</b>   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| Cyclophosphamid                   | Ifosfamid      |
| Bendamustin                       | Chlorambucil   |
| Trofosfamid                       | Melphalan      |
| Mafosfamid                        | Mechlorethamin |
| <b>Akylsulfonate</b>              |                |
| Busulfan                          | Treosulfan     |
| <b>Nitrosoharnstoffe</b>          |                |
| Carmustin                         | Lomustin       |
| Estramustin                       | Nimustin       |
| <b>Procarbazin und Dacarbazin</b> |                |
| <b>Temozolomid</b>                |                |
| <b>Thiotepa</b>                   |                |

Tabelle 8: Alkylantien Wirkstoff-Familien und wichtige Vertreter (62)

### 6.1.2 Nebenwirkungen

Wie bereits erwähnt besteht die Wirkung der alkylierenden Substanzen in der Veränderung der DNA und der Unterbrechung der Zellteilung. Leider ist diese Wirkung, wie bei vielen anderen Chemotherapeutika, nicht nur auf Krebszellen beschränkt sondern betrifft besonders „schnell wachsende“ (also sich häufig teilende) Zellen. Stark betroffen sind daher unter anderem Keimdrüsen-, Knochenmarks-, Schleimhaut- aber auch Krebszellen (62). Aufgrund der häufig auftretenden Leukozyto- und Thrombozytopenie ist es erforderlich regelmäßige Blutbildkontrollen durchzuführen. Die potenzielle Gonadotoxizität ist der Grund warum der Einsatz gut durchdacht werden sollte und vor allem sehr junge Patienten/Patientinnen nur bei strenger Indikation mit diesen Substanzen behandelt werden sollten (1). Zu den weiteren Nebenwirkungen gehören Haarausfall, hämorrhagische Zystitis und die erhöhte Infektanfälligkeit der Kinder (1,63). Bei der Therapie des Nephrotischen Syndroms macht man sich nun genau diese zuletzt erwähnte immunsuppressive Wirkung (durch Beeinflussung der Lymphozyten) zu nutze. Die häufigsten Substanzen in diesem Zusammenhang sind Cyclophosphamid und Chlorambucil (63).

### **6.1.3 Cyclophosphamid**

Seit 1960 ist die positive Wirkung der alkylierenden Substanzen beim SSNS bekannt. Am häufigsten eingesetzt in diesem Zusammenhang wird das Medikament Cyclophosphamid. Nach Erreichen einer Remission wird es in Kombination mit Prednison für eine Zeitspanne von 8 bzw. 12 Wochen verabreicht. Grundsätzlich zeigt sich nach Ende dieses Therapieschemas bei einem Drittel der Patienten/Patientinnen ein komplettes Verschwinden der Rezidive, ein weiteres Drittel hat nur noch selten Rezidive und beim letzten Drittel zeigt sich keinerlei Veränderung der Rezidivrate (1).

### **6.1.4 Chlorambucil**

Chlorambucil zeigt eine ähnliche Wirkpotenz wie Cyclophosphamid kommt aber aufgrund der etwas stärkeren Toxizität seltener zum Einsatz (1).

### **6.1.5 Alkylierende Substanzen zur Therapie des Nephrotischen Syndroms**

Es konnte gezeigt werden, dass bei Kindern mit rezidivierendem SSNS sowohl Cyclophosphamid (2 bis 3mg/kg/Tag) als auch Chlorambucil (0,2mg/kg/Tag), über einen Zeitraum von 8 Wochen in Kombination mit Kortikosteroiden verabreicht, das Risiko für ein Rezidiv wesentlich verringern konnte im Vergleich zur Steroidtherapie allein. Im Zeitraum von einem bis zu zwei Jahre nach der Therapie verringert sich das Risiko mit diesen Substanzen insgesamt um ca. 50% (64). Pravitsitthikul et al. 2013 (65) konnte dieses Ergebnis einer Rezidivreduktion, unter der Behandlung mit Kortikosteroiden in Kombination mit Alkylantien, in randomisierten kontrollierten Studien ebenfalls bestätigen.

Eine weitere Studie verglich das Outcome einer 6-monatigen Therapie Methylprednisolon + Chlorambucil mit 6 Monaten Methylprednisolon + Cyclophosphamid. Chlorambucil in Kombination mit Glukokortikoiden konnte die Proteinurie deutlich verringern und 82% der Patienten/Patientinnen konnten in partielle bzw. vollständige Remission gebracht werden. Ca. 30% erlitten im Zeitraum von 6 bis 30 Monaten nach Therapieende einen Rückfall. Ein

Ergebnis vergleichbar mit früheren Studien (66). Ähnliche Ergebnisse konnte auch die Therapie mit Methylprednisolon + Cyclophosphamid erzielen. Ganze 93% der Patienten/Patientinnen konnten nach der Behandlung in Remission gebracht werden und nur ca. 24% erlitten in Zeitraum zwischen 6 und 24 Monaten einen Rückfall (66).

Insgesamt konnte also bei beiden Therapieschemata eine anhaltende Remission für einen Großteil der Patienten/Patientinnen mit Nephrotischem Syndrom erreicht werden und auch die Plasma-Kreatinin Werte konnten in den ersten 12 Monaten deutlich verbessert und in den weiteren 24-36 Monaten stabil gehalten werden (66). Ungefähr 12% der Patienten/Patientinnen mussten die Behandlung mit Chlorambucil aufgrund der auftretenden Nebenwirkungen unterbrechen, bei der Therapie mit Cyclophosphamid waren es etwas weniger (66). Auch neuere Studien konnten zeigen, dass Therapien mit Chlorambucil zwar etwas effektiver waren in der Therapie des SDNS bzw. FRNS, aber es in diesen Gruppen auch zu stärkeren Nebenwirkungen kam (67). Es wird daher nicht empfohlen Chlorambucil routinemäßig zur Therapie des Nephrotischen Syndroms einzusetzen (67).

Neuhaus et al. (68) konnte aber zeigen, dass bei Patienten/Patientinnen nach erfolgloser Therapie mit Cyclophosphamid, Chlorambucil in einer Kumulativdosis von 16,9mg/kg bei allen Studienteilnehmern/Studienteilnehmerinnen zu einer Remission führte. Dies lässt darauf schließen, dass es für erfolglos vorthapierte Patienten/Patientinnen eine gute Alternative darstellt.

Summa summarum lässt sich festhalten, dass alkylierende Substanzen in Kombination mit Glukokortikoiden gute Erfolge bezüglich der Langzeitremission des Nephrotischen Syndroms erzielen. Aber aufgrund der schwere der möglichen Nebenwirkungen und der fehlenden Langzeitstudien sollten die Indikationen für den Einsatz im Kindesalter sehr streng gesetzt werden. Vor allem im ersten Jahr nach Diagnosestellung eines MCNS gibt es kaum Gründe eine solche Therapie zu beginnen (67). Mögliche Indikationen die einen Einsatz rechtfertigen sind unter anderem Krankheitsverläufe mit einer hohen Rückfallrate, Kinder mit schweren Komplikationen im Rahmen der Erkrankung (z.B. Thrombosen, schwere Formen von Mb. Cushing und psychologische Nebenwirkungen) und das Nichtansprechen auf Glukokortikoide (67). Welche Substanz bevorzugt zum Einsatz kommen sollte ist schwer zu eruieren da sich in den vorliegenden Studien keinerlei bemerkenswerte

Unterschiede ergaben (66). Die etwas stärkere Wirkung von Chlorambucil mit dem aber ebenso erhöhten Risiko von Komplikationen sollte zum Anlass genommen werden eventuell initial eine Therapie mit Cyclophosphamid zu bevorzugen (67).

Trotzdem muss die endgültige Entscheidung, ob und wenn ja welche Form der Therapie mit alkylierenden Substanzen zum Einsatz kommt, vom behandelnden/von der behandelnden Kinderneurologen/Kinderneurologin getroffen werden (64). Klare Richtlinien zur Verabreichung sind aufgrund mangelnder Langzeitstudien ebenfalls schwer zu erstellen.

Latta et al. (67) empfiehlt anhand der aktuellen Analyse eine Dosierung von 2-2,5mg/kg/Tag Cyclophosphamid für 8 Wochen. Eine Maximaldosis von 3mg/kg/Tag sollte aber aufgrund des Risikos für schwere Nebenwirkungen nicht überschritten werden. Bei einer Verlängerung der Cyclophosphamidgabe von 8 auf 12 Wochen gibt es laut Studien keinen Hinweis auf einen zusätzlichen positiven Effekt. Denn die Anzahl der Kinder mit Rezidiven nach 12 bis 24 Monaten war in beiden Gruppen vergleichbar (69). Für Chlorambucil scheint eine Gesamtdosis von weniger als 10mg/kg/Tag als einigermaßen sicher zu bezeichnen zu sein, wohingegen bei mehr als 18mg/kg/Tag das Risiko für eine Azoospermie bei Jungen bereits als stark erhöht gilt (68). Auch für die Cyclophosphamidtherapie gilt es eine Dosis von 300mg/kg, in Hinsicht auf das Risiko der reduzierten Fertilität bei Jungen, nicht zu überschreiten (67).

Bei Abfall der Leukozytenzahlen unter  $4,500/\text{mm}^3$  sollten die Dosierungen beider Medikamente reduziert werden und bei weniger als  $3,000/\text{mm}^3$  ist eine vorübergehende Therapiepause obligat. Schwere Infektionen wie Pneumonien, Sepsen, Peritonitiden oder auch Virusinfektionen wie EBV, Masern und Varizellen sollten ebenfalls eine Therapiepause zur Folge haben (67).

## **6.2 Levamisol**

### **6.2.1 Grundlagen**

Levamisol gehört in die Gruppe der Imidazolthiazol-Derivate und wurde ursprünglich als Anthelmentikum (Wurmmittel) in der Veterinär- und Humanmedizin verabreicht. Es scheint

aber zugleich eine Immunmodulierende Wirkung zu haben weshalb es auch bei chronisch-entzündlichen Prozessen und malignen Erkrankungen zum Einsatz kommt. Die genauen Mechanismen der Immunmodulation sind aber bis zum heutigen Zeitpunkt unklar (1,70).

Das unter dem Handelsnamen „Elmisol®“ bekannte Präparat kann zum momentanen Zeitpunkt nur über eine Auslandsapotheke aus den Niederlanden bezogen werden (2).

### **6.2.2 Nebenwirkungen**

Bei bisherigen Studien wurden bei einer Dosis von 2-2,5mg/kg (alternierend) nur selten Nebenwirkungen beobachtet. Diese beinhalten jedoch vor allem gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und dermatologische Komplikationen (vorwiegend kutane Vaskulitiden). Aber auch eine Leukozytopenie konnte in einigen Fällen beobachtet werden und erfordert deshalb regelmäßige Blutbildkontrollen. Alle erwähnten Nebenwirkungen sind allerdings reversibel was bedeutet, dass sie nach Absetzen der Therapie wieder verschwanden (1,2).

### **6.2.3 Levamisol zur Behandlung des Nephrotischen Syndroms**

Folgende Punkte können festgehalten werden:

- Empfohlen wird Levamisol laut KIDGO und COCHRANE als Alternativmedikation beim steroid-sensiblen Nephrotischen Syndrom mit hoher Rezidivrate (2).
- Nach Induktion einer Remission durch die Standardrezidivtherapie mit Prednison wird die Therapie mit Levamisol, gleichzeitig mit der alternierenden Prednison Therapie, begonnen und für mindestens 12 Monate weitergeführt (2). Studien zeigen, dass mit dieser Therapieform die Rezidivrate auch über längere Zeiträume hinweg gesenkt und auch die benötigte Dosis Prednison deutlich reduziert werden kann (71).

- Bei einer bemerkenswert geringeren Anzahl an Kindern kam es im Rahmen dieser Therapie zu Rezidiven - verglichen mit Prednison allein (69).
- Ganze 25-45% der Teilnehmer/Teilnehmerinnen verschiedener Studien konnten durch alleinige Therapie mit Levamisol (Prednison wurde langsam ausgeschlichen) in Remission bleiben. Allerdings kam es in allen Studien nach Beendigung der Levamisol Gabe wieder zum Auftreten von Rezidiven was bedeutet, dass die Wirkung leider nicht über die Therapiedauer hinaus aufrecht erhalten bleibt (2,71).
- Verglichen mit der Behandlung mit Cyclophosphamid konnten am Ende der Therapie keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Rezidivrisikos nach 6, 12 oder 24 Monaten festgestellt werden (2).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass Levamisole möglicherweise als gute Unterstützung der Glukokortikoid Therapie sowohl bei Patienten/Patientinnen mit FRNS, SDNS als auch SRNS zu sehen ist. Denn nicht nur die Rezidivrate unter Therapie kann vermindert werden sondern auch die Gesamtdosis der verwendeten Glukokortikoide und somit auch das Risiko für Nebenwirkungen kann deutlich reduziert werden (71). Laut Neuhaus et al. (68) kann es aber auch bei Patienten/Patientinnen mit andauernden Rezidiven nach Cyclophosphamid-Therapie, vor der Gabe von Cyclosporin A, in Erwägung gezogen werden.

## **6.3 *Mycophenolat-Mofetil (MMF)***

### **6.3.1 Grundlagen**

Erst im Körper wird das Prodrug Mycophenolat-Mofetil (MMF) in seine aktive Form, die Mycophenolsäure, umgewandelt und inhibiert dort ein Schlüsselenzym der De-novo-Purinsynthese. Die Proliferation von B- und T-Lymphozyten wird gehemmt, die Profuktion von Antikörpern herabgesetzt und es induziert die Apoptose bereits aktivierter T-Lymphozyten (72).

Weltweit ist es das „first-line“ Immunsuppressivum bei der Therapie organtransplanterter Patienten/Patientinnen und auch in ersten Beobachtungsstudien konnten sich positive

Effekte bezüglich der Therapie des Nephrotischen Syndroms erahnen lassen (2). MMF ist nicht nephrotoxisch weshalb es häufig als Ersatz für Cyclosporin, bei cyclosporin-induzierter Nephropathie, zum Einsatz kommt (72). Empfohlen wird es zur Behandlung des häufig rezidivierenden Nephrotischen Syndroms sowie dem SDNS. Die Therapie sollte eine Dosierung von 1200mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag umfassen und in zwei Einzeldosen verabreicht werden. Begonnen werden kann diese bereits parallel zur alternierenden Steroidtherapie (2).

### **6.3.2 Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen umfassen vor allem gastrointestinale Beschwerden. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und sogar die Entwicklung einer Anorexie können auftreten. Die Auswirkungen auf das Blutbild lassen sich am besten als Panzytopenie bezeichnen. Denn sowohl Anämien, Leukozytopenien und auch Thrombozytopenien werden beobachtet. Hinsichtlich dessen ist es erforderlich unter Therapie mit MMF regelmäßige Blutbildkontrollen durchzuführen (1). Aber auch ein erhöhtes Risiko für die Entstehung für Malignomen, vor allem Hauttumore und lymphoproliferative Erkrankungen wird erwähnt (63).

Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist besonders auf die teratogene Wirkung der Substanz hinzuweisen und eine wirksame Kontrazeption sollte bereits vor Beginn der Behandlung eingeleitet werden (2).

### **6.3.3 MMF zur Behandlung des Nephrotischen Syndroms**

Randomisierte, kontrollierte Studien mit großen Personenzahlen fehlen leider weshalb nur kleine Kohortenstudien zum Informationsgewinn herangezogen werden können. Folgende Ergebnisse wurden erbracht:

- Kleinere Studien zeigen einen positiven Effekt von MMF zur Therapie des FRNS bei Kindern. Und obwohl Cyclosporin A in diesen Studien effektiver im Erhalt der Remissionsphase war, konnte MMF durch seine milderen bzw. selteneren Nebenwirkungen punkten. Vor allem die GFR der MMF- Patienten/Patientinnen war signifikant besser als bei den Patienten/Patientinnen unter Cyclosporin A (2,73).

- Weitere Analysen zeigten eine vergleichbare Wirkung von MMF und Cs-A. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Wirksamkeit von MMF vom Wirkspiegel der Mycophenolsäure abhängt. Um eine optimierte Plasmakonzentration zu ermöglichen sollte ein therapeutisches Drug-Monitoring erfolgen (2).
- Wenn es unter der Therapie mit MMF zu einem Rezidiv kam, erfolgte die Remission unter der Behandlung (mit Steroiden oder Cyclosporin A) deutlich früher bzw. wurden niedrigere Dosen benötigt als vor dem Therapiestart (74).
- Bei Patienten/Patientinnen mit steroid-abhängigen Nephrotischen Syndrom besitzt MMF das Potenzial die Steroiderhaltungsdosis zu reduzieren sowie eine Remissionserhaltung ohne chronische Steroidgabe zu ermöglichen (2).
- Wenn die Leukozytenzahlen unter einen Wert von 4000/ $\mu$ l bzw. die Neutrophilen unter einen Wert von 1600/ $\mu$ l rutschen, sollte eine Dosisreduktion von MMF um 50% erfolgen. Bei effektiven Zahlen unter 2000/ $\mu$ l (Leukozyten) und unter 800/ $\mu$ l (Neutrozyten) sollte eine Unterbrechung der Therapie erwogen werden (2).
- Auch bei starker Diarrhoe über einen Zeitraum von 3 Tagen ohne bekannte Ursache kann die Tagesdosis auf 3-4 Einzeldosen verteilt werden oder wiederum eine Reduktion um 50% erfolgen (2).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass MMF in der Therapie des Nephrotischen Syndroms als Ko-Faktor gute Ergebnisse erzielt. Steroid und Cs-A Dosierungen können gesenkt und somit das Risiko für Nebenwirkungen deutlich vermindert werden. Zudem können längere Remissionsphasen erzielt werden und das Auftreten von Rezidiven verläuft unter Therapie deutlich seltener und in milderer Form (74).

In seiner Wirksamkeit ist es dem Cs-A zwar unterlegen bleibt aber eine therapeutische Alternative hinsichtlich der fehlenden Nephrotoxizität (2).



## **6.4 C(K)alzineurininhibitoren**

### **6.4.1 Grundlagen**

Calzineurin ist eine intrazelluläre Proteinphosphatase, welche über die Bindung freier Kalziumionen zur Aktivierung des in T-Lymphozyten enthaltenen Faktors NF-AT führt. Nach Aktivierung transloziert dieser in Richtung Zellkern und induziert dort die Bildung von Interleukin-2 und anderen proinflammatorischen Zytokinen (75). Die Wirkung der Calzineurininhibitoren besteht nun darin die Bindung der Kalziumionen, an den spezifischen Bindungsstellen des Calzineurins, zu blockieren. Die Produktion von IL-2 und weiteren Zytokinen ist gehemmt und somit kommt es zu einer down-Regulation des Immunsystems (75).

Die Beiden wichtigsten Vertreter im Zusammenhang mit dem Nephrotischen Syndrom sind Cyclosporin A und Tacrolimus.

### **6.4.2 Nebenwirkungen**

Calzineurininhibitoren besitzen eine dosisabhängige Nephrotoxizität, welche insbesondere mit hohen Talspiegeln und hohen Spiegeln bis zwei Stunden nach der Einnahme korreliert. Sie ist die häufigste Ursache für einen Abbruch der Therapie mit Cyclosporin A bzw. Tacrolimus. Ein therapeutisches Drug-Monitoring ist deshalb unerlässlich um einer langfristigen Schädigung der Niere vorzubeugen (1,76). Der zusätzliche Einsatz weiterer potenziell nephrotoxischer Substanzen sollte daher sehr kritisch gesehen werden und nur im Notfall erfolgen (75).

Weitere häufig im Zusammenhang mit der Therapie auftretende Komplikationen sind eine arterielle Hypertonie, Störungen im Fettstoffwechsel, Diabetes und Osteoporose. Aber auch neurologische Nebenwirkungen können immer wieder beobachtet werden. Anfängen mit Kopfschmerzen und Tremor bis hin zu Parästhesien, Lähmungen und Krampfanfällen können die Probleme reichen. Verstärkt werden kann das Auftreten dieser Symptome unter anderem durch die gleichzeitige Verabreichung von Glukokortikoiden (75,76). Durch die etwas unterschiedliche Wirkweise der beiden Substanzen lassen sich aber auch Tendenzen in den Nebenwirkungen erkennen. Während es beim Cyclosporin A

vor allem zu Leberfunktionsstörungen, Hypertrichose, Tremor und Gingivahyperplasie kommt, stehen bei Tacrolimus Störungen im Bereich des Gastrointestinaltrakts und neurotoxische Effekte im Vordergrund (76).

### **6.4.3 Cyclosporin A**

Die Hemmung von Calcineurin erfolgt beim Cyclosporin A nicht direkt, sondern mit Hilfe des Proteins Cyclophilin. Dieser so entstehende Komplex hemmt Calcineurin und den Faktor NF-AT. Gehemmt werden diese aber primär in aktivierten T-Lymphozyten weshalb es zu einer relativ selektiven Immunsuppression kommt, welche hauptsächlich die zellvermittelte Immunantwort betrifft. Die humorale Immunantwort wird mit diesem Medikament kaum beeinflusst (76). Die Bioverfügbarkeit von Cs-A beträgt zwischen 20 und 50% wobei das Wirkmaximum nach eineinhalb bis zwei Stunden erreicht wird. Metabolisiert wird das Medikament nahezu vollständig in der Leber über das Enzym CYP3A4. Aufgrund dieser Metabolisierung kann es vorkommen, dass die Plasmakonzentrationen, in Kombination mit Medikamenten die ebenfalls im Zusammenhang mit CYP3A4 stehen, schwanken. Induktoren des Enzyms wie Johanniskraut, Barbiturate, Phenytoin und Carbamazepin können die Spiegel von Cs-A reduzieren. Im Gegenzug kommt es bei CYP3A4 Inhibitoren wie z.B. Grapefruitsaft, Amiodaron, Verapamil, Clarithromycin, Erythromycin und vielen mehr zu einer Erhöhung der Wirkspiegel (76). Zum Einsatz kommt es vor allem bei organtransplantierten Patienten/Patientinnen sowie zur Prävention der Graft-vs-Host-Disease. Aber auch schwere Formen von Psoriasis, rheumatoide Arthritis und das Nephrotische Syndrom können positiv davon beeinflusst werden (76).

### **6.4.4 Tacrolimus**

Tacrolimus gehört zur Gruppe der Makrolide und hemmt Calcineurin über die Bindung an das FK506-bindende Protein 12 (FKBP12). Dieser Komplex führt dann ähnlich wie der Cyclosporin-Cyclophilin-Komplex zur Inhibition des Calcineurins (76). Die Anwendung kann hier zusätzlich zur oralen Gabe auch noch topisch (zur Behandlung dermatologischer Erkrankungen) erfolgen. Die Metabolisierung erfolgt wie beim Cs-A über CYP3A4 weshalb auch hier auf die vielfältigen möglichen Arzneimittelinteraktionen geachtet

werden muss. Der Nachteil dieses Medikaments ist die stark variable Bioverfügbarkeit (76).

Nach Möglichkeit sollte es vermieden werden beide Substanzen gleichzeitig zu verabreichen, da es zu einer additiven nierenschädigenden Wirkung kommt. Bei der Umstellung auf ein anderes der beiden Präparate muss daher ein zeitlicher Abstand eingehalten werden (76).

#### **6.4.5 Kalzineurininhibitoren zur Behandlung des Nephrotischen Syndroms**

Empfohlen wird die Therapie mit Cs-A bei Kindern mit häufig rezidivierendem oder steroidabhängigem NS. Nach dem Einleiten einer Remission mit Prednison sollte mit einer primären Dosis von 150mg/m<sup>2</sup>/Tag, verabreicht in zwei Einzeldosen, begonnen werden und diese in Dauertherapie auf die niedrigste wirksame Dosis reduziert werden. Wichtig dabei ist die regelmäßige Kontrolle der Blutspiegel (2).

Die Ziel-Talspiegel sollten dabei zu Beginn der Therapie zwischen 80-120ng/ml liegen und im Rahmen der Dauertherapie auf 50-80ng/ml gesenkt werden. (2)Die Behandlung mit Tacrolimus wird empfohlen wenn eine Therapie mit Calzineurininhibitoren induziert ist aber Cs-A aufgrund der Nebenwirkungen nicht in Frage kommt. Die Tagesdosis beträgt 0,1-0,15mg/kg KG in zwei Einzeldosen. Der Talspiegel unter Dauertherapie sollte hier in einem Bereich zwischen 3 und 8ng/ml bleiben (2).

Die verfügbaren Studienergebnisse zu den Therapieversuchen mit Kalzineurininhibitoren kamen zu folgenden Ergebnissen:

- Eine prospektive, randomisierte Studie beobachtete die Effizienz und Sicherheit einer 2-jährigen Therapie mit Cs-A bei Kindern mit FRNS. Sie konnte zeigen, dass ein Therapieregime mit initial 80-100ng/ml (in den ersten 6 Monaten), welche später (7-24 Mo) auf 60-80ng/ml reduziert wurde (Regime A), bessere Ergebnisse erzielte als eine fixe Dosis von 2,5mg/kg/Tag (im Monat 7-24). Sowohl die Dauer der Remission als auch das Risiko für das Fortschreiten des FRNS konnten, mit dem Regime A, positiver beeinflusst werden. Die Therapie wurde in beiden

Gruppen in etwa gleich gut vertragen obwohl es mit Regime A minimal häufiger zu Hypertonie und nephrotoxischen Effekten kam (77).

- Cs-A ist auch nach Absetzen der Therapie mit Prednison in der Lage eine Remission zu erhalten. In manchen Fällen kommt es aber auch hier nach Absetzen der Therapie zu erneuten Rezidiven, weshalb häufig eine Langzeittherapie von zwei bis vier Jahren nötig ist (2).
- Plank et al. (78) verglichen den Wirkstoff Cs-A mit dem Alkylanz Cyclophosphamid zur Therapie des NS. Man kam zu dem Ergebnis, dass die Anzahl an Patienten/Patientinnen welche eine totale bzw. partielle Remission erreichten unter der Therapie mit Cs-A deutlich höher war als in der Patientengruppe/Patientinnengruppe unter Cyclophosphamid Therapie. Ebenso konnte beobachtet werden, dass die Reaktion auf die Behandlung in beiden Gruppen bereits nach 12 Wochen erkennbar war und anschließend mit dem Ergebnis nach 24 und 48 Wochen beinahe ident ist.
- Weiter Studien in diesem Bereich kamen zu dem Ergebnis, dass bei 30 bis 48% der Patienten/Patientinnen (Abhängig von der Form des NS) eine komplette Remission nach Initialtherapie mit Cyclosporin A erreicht werden konnte (78).
- Zusätzlich konnte Cs-A bei 50% der Patienten/Patientinnen, die nicht auf die primäre Therapie mit Cyclophosphamid reagierten eine partielle Remission erreichen (78).
- Vergleichsstudien von Cs-A mit MMF zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Rezdivrate nach 12 Monaten. Cs-A schien trotz dieses Ergebnisses tendenziell besser zu wirken, zeigte dafür aber auch eine deutliche Verschlechterung der GFR im Vergleich zu den Patienten/Patientinnen mit MMF (2).
- Bei mit Tacrolimus behandelten Kindern mit SRNS konnte in einer Studie eine Gesamtzahl von 84% in komplette Remission gebracht werden. Bei zwei Kindern welche in der Vorbehandlung mit Cs-A keine Reaktion zeigten konnte ebenfalls bei 75% eine komplette bzw. partielle Remission erreicht werden (79).

- Retrospektive Studien bei Kindern mit schwerem SDNS konnten keinen eindeutigen Unterschied in der Effizienz, der Kumulativdosis an Steroiden, der Nierenfunktion oder dem Wachstum zwischen Cs-A und Tacrolimus feststellen. Aber auch hier konnte Tacrolimus bei Kindern ohne Reaktion auf Cs-A erfolgreich zur Remission führen (80).
- Trotz der Empfehlung unter der Therapie mit Cs-A oder Tacrolimus regelmäßige Nierenkontrollen durchführen zu lassen scheint das Risiko zur Entwicklung einer dauerhaften Nierenschädigung, auch nach langjähriger Verabreichung von Calzineurininhibitoren, relativ gering zu sein (80).
- Choudry et al. (81) vergleichen ebenso die Therapieeffizienz von Cs-A und Tacrolimus. Bei einer Patientenkohorte, in welcher ein Großteil der Patienten/Patientinnen bereits erfolglos mit Cyclophosphamid und/oder Steroiden therapiert wurde, konnten unter Cs-A insgesamt 80% und bei Tacrolimus sogar 85,7% in partielle oder komplette Remission gebracht werden und trotz relativ niedriger Plasmaspiegel (im Vergleich zu anderen Studien) nach 12 Monaten immer noch eine Remissionsrate von 70-85,7% verzeichnet werden.
- Das Risiko unter der Therapie ein Rezidiv zu erleiden scheint für Cs-A etwas höher zu sein und auch Hyperlipidämien kommen unter der Therapie mit Tacrolimus seltener vor. Ein Nachteil ist dafür die Tatsache, dass Kinder mit Tacrolimus-Dauertherapie zu einem erhöhten Blutzuckerspiegel tendieren können (81).
- Ein zusätzlicher Vorteil von Tacrolimus scheint das Fehlen von kosmetischen Nebenwirkungen wie Akne, Hypertrichose und Gingivahyperplasie welche unter Cs-A Therapie gehäuft auftreten (81).

Behandlungen mit beiden Substanzen konnten in den vorliegenden Studien gute Ergebnisse für Patienten/Patientinnen mit bereits erfolglos vorththerapierten Formen des NS liefern. Welche Substanz eingesetzt werden sollte, muss vom behandelnden/von der behandelnden Nephrologen/Nephrologin in Abwägung der Risiken entschieden werden. Denn beide konnten vergleichbar gute Ergebnisse im Remissionserhalt erzielen. Der Vergleich zur Behandlung mit Cyclophosphamid viel eindeutig zu Gunsten der

Calzineurininhibitoren aus. Ein Vergleich mit MMF lieferte kein eindeutiges Ergebnis. Es sollte dennoch nicht aus den Augen gelassen werden, dass eine Therapie mit diesen Substanzen trotz guter Therapierfolge meist über einen Zeitraum von mehreren Jahren verabreicht werden muss, das Risiko schwerer Nebenwirkungen birgt und im Verlauf eine genaue und regelmäßige Kontrolle der Serumspiegel notwendig ist (2,78,81).

## **6.5 Rituximab**

### **6.5.1 Grundlagen**

Rituximab ist ein humanisierter Antikörper gegen das CD20-Antigen von Lymphozyten. Dieses Antigen wird von den meisten normalen und neoplastischen B-Lymphozyten exprimiert. Nur bei unreifen und terminal-differenzierten Lymphozyten sowie bei Plasmazellen kann CD20 nicht gefunden werden (82).

Neben der Komplementaktivierung und der zellvermittelten Zytotoxizität besitzt Rituximab aber auch noch die besondere Fähigkeit die Apoptose (= „zellulärer Selbstmord“) einzuleiten. Dies führt bereits wenige Wochen nach Verabreichung zu einer Abnahme der zirkulierenden B-Lymphozyten. Erst nach 6 bis 12 Monaten erholen diese sich wieder und können ein normales Niveau erreichen. Der besondere Vorteil von Rituximab gegenüber anderen Immunsuppressiva ist nun aber die Tatsache, dass es zu keiner Wirkung an den Plasmazellen kommt. Die zirkulierenden Immunglobuline werden somit kaum beeinflusst und es resultiert keine erhöhte Infektanfälligkeit (82).

Eingesetzt wird Rituximab größtenteils zur Behandlung maligner Lymphome und Leukämien, entweder allein oder in Kombination mit Chemotherapien. Aber auch Autoimmunerkrankungen sprechen teilweise sehr gut auf den Antikörper an (2,82). Die Verabreichung erfolgt intravenös mit einer Dosis von 375mg/m<sup>2</sup> KOF nach dem Erreichen einer Remission unter Steroiden. Wegen möglicher allergischer Reaktionen (Zytokin-Freisetzungs-Syndrom) ist es unbedingt notwendig die erste Verabreichung nur unter stationärer Überwachung durchzuführen (2).

### 6.5.2 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen unter Therapie mit Rituximab treten zwar selten auf können aber teilweise schwere Verläufe haben. Beschrieben werden Lungenschädigungen ("rituximab-associated lung injury" - RALI), welche sich bis hin zum akuten Lungenversagen verschlechtern können und das Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie beim Lupus erythematodes (1). Schüttelfrost und Fieber finden sich häufig in der ersten Woche nach Infusionsverabreichung. Das Infektionsrisiko ist zwar auch minimal erhöht allerdings kommt es kaum zu schwerwiegenden Infekten im Vergleich zu anderen Substanzen (63).

Bei der primären Anwendung ist wie bereits erwähnt auf mögliche allergische Reaktionen zu achten. Meist erfolgt im stationären Bereich deshalb eine präventive Verabreichung von verschiedenen Antihistaminikern und Paracetamol (2).

### 6.5.3 Rituximab zur Behandlung des Nephrotischen Syndroms

Die AMWF et al. (2) empfiehlt den Einsatz von Rituximab nur bei komplizierten Verläufen des SSNS und als Ersatzmedikation bei schweren Nebenwirkungen anderer Präparate. Die gesamte Therapie sollte ausschließlich unter der Aufsicht pädiatrisch-nephrologischer Zentren erfolgen.

Die wichtigsten Studienergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

- Beim steroid-sensiblen Nephrotischen Syndrom konnten sowohl remissionserhaltende als auch immunsuppressiva-reduzierende Effekte beobachtet werden. Bei 40% der behandelten Kinder konnte nach einmaliger Anwendung sogar eine Ausheilung erreicht werden (1).
- Studien zeigen auch bei schwierigen Verläufen (Teilnehmer/Teilnehmerinnen wurden entweder bereits ohne Erfolg mit verschiedenen Immunsuppressiva behandelt oder zeigten starke Nebenwirkung) das Erreichen einer Remission bei 48,5% der Patienten/Patientinnen mit SRNS. Beim SDNS konnte die Rückfallhäufigkeit sogar um ganze 95% reduziert werden (83).

- Auch die Langzeiteffekte scheinen positiv zu sein. Zwar verblieben nach einigen Monaten nur etwa 40% der Patienten/Patientinnen in Remission, allerdings konnte diese bei ganzen 83,3% der Patienten/Patientinnen auch nach 12 Monaten noch aufrecht erhalten werden. Bei weiteren 75% konnte der Einsatz von Steroiden mithilfe von Rituximab deutlich reduziert werden (83).
- Es konnte gezeigt werden, dass der Therapiebeginn mit Rituximab während eines Rückfalls kein Ansprechen oder frühe und häufige Rezidive zur Folge hat. Sind die Patienten/Patientinnen jedoch bereits in Remission können Rezidive mit gutem Erfolg über längere Zeit verhindert werden (84).

Zum momentanen Zeitpunkt gibt es leider noch zu wenige Studien die den Effekt und vor allem auch die Langzeitfolgen einer Therapie mit Rituximab beim Nephrotischen Syndrom im Kindesalter untersuchen. In den vorliegenden Studien konnten positive Effekte auf die Rezidivrate deutlich gemacht werden und es scheint aufgrund der fehlenden Nephrotoxizität ein gute Option, bei Unverträglichkeiten oder zu starken Nebenwirkungen unter der Therapie mit anderen Substanzen, zu sein. Auch zur Verzögerung eines Therapiebeginns mit Calzineurininhibitoren kann Rituximab zum Einsatz kommen (84). Zu den größten Nachteilen gehören vor allem der hohe Preis, das Fehlen von Langzeitstudien und das Fehlen eines strikten Therapieregimes. Die meisten Studien wurden mit etwa zwei bis vier, manchmal auch mehr Zyklen von Infusionen durchgeführt. Es ist allerdings nicht eindeutig geklärt wie oft das Medikament verabreicht werden sollte und in welchen Zeitabständen. Ebenso fehlen Informationen über die Auswirkungen wiederholter Infusionen in kürzeren Zeitabständen und den Effekt auf die Entwicklung der Kinder insgesamt (2,83,84).

Für Kinder mit vielen Unverträglichkeiten und Non-compliance auf bisherige Therapien bleibt es dennoch eine gute Alternative. Es muss aber auch hier wieder vorsichtig zwischen Risiko und Nutzen abgewogen werden und die Patienten/Patientinnen benötigen eine intensive Vorbereitung und Kontrolle. Vor Therapiebeginn ist es unbedingt notwendig eine eventuell bestehende floride Hepatitis-B auszuschließen. Denn diese stellt eine absolute Kontraindikation für die Therapie dar. Aber auch ein immunologisches Monitoring sollte regelmäßig durchgeführt werden um die Zahl der CD20 positiven Lymphozyten sowie die IgM und IgG Serumspiegel überprüfen zu können (2).



Ein neuer Anti-CD20 Antikörper namens Ofatumumab wurde bereits entwickelt und befindet sich derzeit in der Testphase. Die Ergebnisse werden in den nächsten Jahren erwartet, bis dahin bleibt Rituximab die beste zur Verfügung stehende Alternative wenn die Therapie mit Calzineurininhibitoren und/oder Steroiden nicht zum gewünschten Ergebnis führen konnte (85).

## **6.6 Mizoribine**

### **6.6.1 Grundlagen**

Vor einigen Jahren konnte Mizoribine erfolgreich aus dem Schimmelpilz *Eupenicillium brefeldianum* extrahiert werden und ist seither als relativ neues Immunsuppressivum im Einsatz. Seine Wirkung entfaltet es durch die selektive Hemmung der Inosin-5-monophosphat-dehydrogenase (IMPDH), ein wichtiges Enzym in der de novo Synthese von Purinen. Diese Synthese ist vor allem für die Proliferation von B- und T-Lymphozyten unerlässlich, weshalb es in weiterer Folge zu einer selektiven Inhibierung dieser Zellen kommt (86).

### **6.6.2 Nebenwirkungen**

Aufgrund der mangelnden Erfahrung mit diesem Medikament können keine genauen Aussagen zum Thema Nebenwirkungen getroffen werden. Eine Studie aus dem Jahr 2000 mit ca. 200 Patienten/Patientinnen beschreibt die Substanz als relativ sicher, da es in dieser Zeit zu keinen schweren Nebenwirkungen kam. Was allerdings beschrieben wurde ist ein Anstieg der Harnsäure im Blut. Diese Hyperurikämie sei kurz nach Therapiestart aufgetreten allerdings in den meisten Fällen auch ohne Absetzen der Substanz wieder verschwunden (87).

### **6.6.3 Mizoribine zur Behandlung des Nephrotischen Syndroms**

Eine erste Studie zu diesem Thema konnte eine minimal verringerte Rezidivrate bei den mit Mizoribine behandelten Patienten/Patientinnen im Vergleich zur Placebo Gruppe zeigen. Allerdings konnte kein großer Unterschied deutlich gemacht werden. In der Subgruppe unter 10 Jahren hingegen zeigte sich eine deutliche Verbesserung der

Rezidivrate. Die Tatsache das in der älteren Gruppe keine Unterschiede gefunden wurden könnte daran liegen, dass im Laufe der Jahre (und mit dem älter werden der Patienten/Patientinnen) es generell gesehen weniger häufig zu Rezidiven kommt. Leider ist dies jedoch nur eine Hypothese und weitere Studien in diese Richtung werden benötigt und klare Aussagen zur Effizienz und zu den Risiken treffen zu können (87).

## 7 Supportive Therapie

Die supportive Therapie beim Nephrotischen Syndrom ist sehr variabel und muss individuell an die Bedürfnisse des/der Patienten/Patientin angepasst werden. Zu den wichtigsten therapeutischen Zielen gehören die Prophylaxe und Therapie von Ödemen, das Verhindern der Entstehung von Blutgerinnseln und eine Infektionsprophylaxe. Wichtig ist dies vor allem für Patienten/Patientinnen mit Erstmanifestation der Erkrankung und Patienten/Patientinnen mit schlechter Compliance (1).

Beim Nephrotischen Syndrom liegen ein erhöhter Gesamtkörperwassergehalt und eine zu hohe Gesamtnatriumkonzentration bei gleichzeitigem Volumen- und Natriummangel im Blut vor. Zur Unterstützung des Organismus kann nun eine Verminderung der Natriumzufuhr (zur Durstreduktion), eine mäßige Flüssigkeitsrestriktion und eine diuretische Therapie begonnen werden (1). Eine Therapie mit Diuretika sollte allerdings nur im Notfall erfolgen. Denn das Risiko zur Ausbildung eines Gerinnsels, welches bei diesen Patienten/Patientinnen ohnehin schon erhöht ist und Möglichkeit einer Volumdepletion werden dadurch noch verstärkt (1,2). Bei schweren Ödemen kann eine Therapie mit salzarmem 20%igen Humanalbumin in Erwägung gezogen werden, allerdings mit dem Risiko dadurch eine Hypertonie und im schlimmsten Fall ein Lungenödem zu verursachen. Diuretika (z.B. Furosemid) sollten vorsichtig und in niedriger Konzentration (1-2-5mg/kg/Tag), eventuell auch in Kombination mit Albumin, verabreicht werden. Eine engmaschige Kontrolle ist in diesen Fällen unbedingt notwendig (1,2).

Eine präventive Antikoagulation ist sehr individuell zu entscheiden und von mehreren Faktoren abhängig. Primäres Ziel sollte es sein eine Immobilisation so weit es geht zu vermeiden, falls jedoch Bettruhe indiziert ist und weitere thrombophile Faktoren vorhanden sind, ist eine Thromboseprophylaxe mittels niedermolekularem Heparin empfohlen (2).

Ob eine Infektionsprophylaxe sinnvoll ist muss ebenso individuell entschieden werden. Im Allgemeinen wird sie aufgrund möglichen Resistenzenbildung nicht für alle Patienten/Patientinnen standartmäßig empfohlen. Bei schweren bakteriellen und viralen Infekten sollte bei laufender Immunsuppressiva-Therapie eine Dosisreduktion beziehungsweise eine Therapiepause in Betracht gezogen werden. Zusätzlich sollte eine

Therapie mit dem passenden Antibiotikum (Resistenzprüfung wenn möglich) bzw. eine antivirale Therapie eingeleitet werden (36).

Die Verabreichung von Gammaglobulinen ist prophylaktisch aufgrund des andauernden Verlustes über die Niere wenig sinnvoll. Eine supportive Verabreichung bei schweren Infekten wird allerdings empfohlen (36). Weitere supportive Maßnahmen beinhalten eine ausreichende Kalorien- und Proteinzufuhr, die Osteoporosephylaxe und die regelmäßige Überprüfung der Schilddrüsenfunktionsparameter. Zur Senkung der Proteinurie und bei auftretender Hypertonie kann ebenfalls der Einsatz von ACE-Hemmern und/oder Angiotensin-II-Antagonisten empfohlen werden (1,36).

## 8 Diskussion

Über 90% der erstdiagnostizierten Nephrotischen Syndrome sind primären Ursprungs. Bei den sekundär bedingten Formen werden am häufigsten immunologische Erkrankungen und Infektionen als Auslöser identifiziert. Es zeigen sich zwei Altersgipfel wobei der größere von Beiden im Bereich zwischen dem 1. Und 3. Lebensjahr auftritt und der Zweite im Alter zwischen 11 und 16 Jahren (1).

Zu den wichtigsten Therapiezielen gehört es die Krankheitsaktivität zum stillstand zu bringen und Rezidive zu vermeiden. Wenn dies nicht möglich ist so sollte zumindest versucht werden die Zeitspanne zwischen einzelnen Rezidiven so lange wie möglich zu gestalten. Des Weiteren ist es von großer Bedeutung einen möglichst schonenden und nebenwirkungsarmen Therapieplan zu erstellen (1).

Kongenitale bzw. infantile Formen treten zwar selten auf sind aber in den meisten Fällen resistent gegenüber der Therapie mit Steroiden weshalb sie eine große therapeutische Herausforderung darstellen. Eine rasche Progredienz und das Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz, innerhalb weniger Jahre, sind charakteristisch für den Verlauf. Immunsuppressiva sprechen in diesen Fällen kaum an weshalb der Einsatz kontraindiziert ist und eine rein supportive Therapie erfolgen sollte (1,21,22).

Das 8-wöchige Standard-Therapie-Schema mit Glukokortikoiden zeigt sehr gute Erfolge beim steroid-sensiblen Nephrotischen Syndrom. Über 90% der Patienten/Patientinnen können mit dieser Therapie, innerhalb von vier Wochen, in Remission gebracht werden (52). Wird in dieser Zeit keine Remission erreicht, so sollte ein Umstieg auf eine Glukokortikoid-Stoßtherapie erfolgen. Diese zeigt schneller Remissionsraten und weniger Komplikationen durch unerwünschte Nebenwirkungen im Vergleich zur Verlängerung der Standard-Therapie (55). Generell konnte festgestellt werden, dass eine übermäßige Verlängerung des Standard-Regimes keine besonderen Vorteile mit sich bringt. Eine vorzeitige Unterbrechung hingegen verschlechtert das Outcome und verringert die Effizienz (57,58).

Für besonders schwer therapierbare Krankheitsverläufe und Kinder mit schweren Nebenwirkungen durch die langjährige Therapie mit Steroiden stehen mehrere glukokortikoidsparende Substanzen, als Alternativtherapie, zur Verfügung.

Sowohl Cyclophosphamid als auch Chlorambucil konnten eine Rezidivreduktion um 50%, im Vergleich zur Standard-Therapie allein, erreichen. Chlormabucil ist wirkpotenter, kann also auch bei nichtansprechen der Therapie mit Cyclophosphamid eingesetzt werden, allerdings hat es auch ein höheres Risiko für Nebenwirkungen. (64,65,67) Beide können zu Leuko- bzw. Thrombozytopenien führen weshalb regelmäßige Blutbildkontrollen unbedingt erforderlich sind. Zudem ist eine gewisse Gonadotoxizität beschrieben, der Einsatz bei sehr jungen Patienten/Patientinnen sollte daher wenn möglich vermieden werden (1).

Die Therapie mit Levamisol zeigt einen guten Remissionserhalt bei seltenen und reversiblen Nebenwirkungen. Diese Wirkung hält jedoch leider nicht über das Therapieende hinweg an weshalb die Substanz nur ein Hinauszögern weiterer Therapieschritte ermöglicht. Ein weiterer Nachteil ist die schwere Beizbarkeit des Präparates (2,71).

Zur Wirksamkeit von MMF existieren zum momentanen Zeitpunkt nur wenige Studien. Im Vergleich zu Cyclosporin A scheint MMF eine geringere Effektivität zu zeigen, besitzt aber den Vorteil einer besseren Langzeit-GFR aufgrund fehlender Nephrotoxizität. Zu den Nebenwirkungen gehören gastro-intestinale Beschwerden, eine Panzytopenie sowie ein erhöhtes Malignomrisiko. Einsatzmöglichkeiten beinhalten vor allem die Verwendung als Ko-Faktor für Steroide und Cyclosporin A um einen Remissionserhalt zu gewährleisten und eine Dosisreduktion zu ermöglichen (2,63,73).

Der Einsatz von Cyclosporin A bzw. Tacrolimus zeigt längere Remissionsraten als die Therapien mit MMF bzw. Cyclophosphamid. Die ausgezeichnete Wirksamkeit macht sie zu den Substanzen der Wahl bei Patienten/Patientinnen mit einer schweren, kaum in den Griff zu bekommenden, Proteinurie. Ein großer Nachteil hierbei sind jedoch die starke Nephrotoxizität und das Auftreten neurologischer Nebenwirkungen (v.a. in Kombination mit Steroiden). Eine Kontrolle der Talspiegel und Serumkonzentrationen ist unbedingt nötig, denn konstante Wirkstoffkonzentrationen sind für den Therapieerfolg und das Vermeiden einer dauerhaften Nierenschädigung unabdingbar. Wenn Cs-A keinen

Therapieerfolg zeigt bzw. zu starke kosmetische Nebenwirkungen hervorruft kann auf Tacrolimus umgestiegen werden. Es zeigt eine bessere Wirksamkeit bei fehlenden dermatologischen Nebenwirkungen. Cave - Erhöhungen der Blutzuckerkonzentrationen sind möglich (2,76,78,79).

Rituximab, ein monoklonaler Antikörper, steht bei Versagen aller anderen Therapieoptionen als letzte Instanz zur Verfügung. In bisherigen Studien konnten gute Erfolge unter dem Einsatz von Rituximab erzielt werden. Die Remissionen können über längere Zeit erhalten werden, eine immunsuppressive Therapie kann reduziert werden und bei 40% der Patienten/Patientinnen kam es sogar zur vollständigen Ausheilung. Wichtig hierbei ist jedoch, dass es nur bei bereits bestehender Remission zum Einsatz kommen sollte. Patienten/Patientinnen in Rezidivphasen zeigten kaum bis gar kein Ansprechen weshalb der Einsatz in diesen Fällen kontraindiziert ist (1,84). Es gibt für diese Substanz aber noch weitere negative Aspekte zu beachten. Es können keine klaren Aussagen zu den Langzeitfolgen einer Therapie mit Rituximab für die betroffenen Kinder getroffen werden. Ebenso sind die bekannten Nebenwirkungen zwar selten, zeigen oftmals aber schwere Verläufe mit zum Teil letalem Ausgang. Die auf die intravenöse Anwendung beschränkte Verabreichbarkeit sowie die häufig im Rahmen dieser auftretenden allergischen Reaktionen, machen es notwendig die Therapie an einem dafür geeigneten Zentrum, unter strenger Überwachung, durchführen zu lassen. Zudem ist das Präparat sehr teuer und es existieren keinerlei Empfehlungen zur Verabreichung was dazu führt das Therapien mit Rituximab sehr experimentell sind (2,83,84).

Zur Behandlung mit Mizoribine existieren momentan kaum Studienergebnisse. Erste Versuche scheinen eine Verringerung der Rezidivrate zu zeigen, weitere Studien in diesem Bereich sind aber nötig um Aussagen zur Wirksamkeit treffen zu können.

Es lässt sich festhalten, dass für die Behandlung des Nephrotischen Syndroms vor allem das Ansprechen auf eine Therapie mit Glukokortikoiden von bedeutender prognostischer Relevanz ist. Bei bis zu 70% der betroffenen mit SSNS verschwindet die Erkrankung im Laufe des Alters und selbst bei Persistenz kommt es meist zu einem Absinken der Rezidivrate. Das Risiko zur Entwicklung einer Niereninsuffizienz ist in diesen Fällen insgesamt als niedrig einzustufen (1).

Die Behandlung des SRNS bleibt nach wie vor eine Herausforderung. Nur eine ausgewählte Anzahl an Präparaten steht zur Therapie dieser Verläufe zur Verfügung. Die meisten dieser Substanzen zeigen eine gute Wirksamkeit, greifen jedoch oft auch auf gravierende Weise in den Organismus der jungen Patienten/Patientinnen ein. Zudem ist in vielen Fällen nicht eindeutig geklärt ob, und wenn ja mit welchen Langzeitfolgen die Patienten/Patientinnen zu kämpfen haben. Fehlende evidenzbasierte Therapieempfehlungen führen dazu, dass die Behandlung solcher Kinder häufig experimentell ist und nur auf den Erfahrungen der behandelnden Ärzte/Ärztinnen beruht. Gute Ansätze für Therapiepläne existieren bereits, weitere Forschungen und Studien sind jedoch unbedingt notwendig um die Therapien sicherer und einheitlicher zu gestalten. Zukünftige Forschungsstudien sollten neben der Therapieeffizienz genau dieses Erstellen einheitlicher Therapiepläne und die Minimierung unerwünschter Nebenwirkungen zum Ziel haben. Bis dahin liegt es im Ermessen des behandelnden/der behandelnden Nephrologen/Nephrologin welche spezifische Behandlung er/sie für seine/ihre Patienten/Patientinnen als die geeignetste befindet.



## 9 Literaturverzeichnis

- (1) Benz MR, Kemper MJ. Nephrotisches Syndrom im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 2015(163):310-322.
- (2) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) unter Beteiligung der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). AWMF Leitlinie (S2e): Idiopathisches Nephrotisches Syndrom im Kindesalter: Diagnostik und Therapie. 2016;166/001.
- (3) Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer K. Das Nephrotische Syndrom. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 9. Auflage ed. Berlin: Springer Verlag; 2014. p. 961-968.
- (4) Rubin MI, Barratt MT. Nephrotic Syndrome. Pediatric Nephrology. 1. Auflage ed. Baltimore, USA: The Williams & Wilkins Company; 1975. p. 454-475.
- (5) Abitbol C, Zilleruelo G, Freundlich M, Strauss J. Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children. J Pediatr 1990;116(2):243-247.
- (6) Amann-Vesti BR, Arnold C, Bals R, Beuschlein F, Böhm M, Büttner U, et al. Glomeruläre Erkrankungen und ihre renalen und systemischen Folgen. In: Siegenthaler W, Blum HE, editors. Klinische Pathophysiologie. 9. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. p. 945-970.
- (7) Behrends CJ, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. Resorption von Proteinen und Aminosäuren. Duale Reihe Physiologie. 2. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012. p. 309-310.
- (8) Peters Jr. T. All About Albumin - Biochemistry, Genetics and Medical Applications. 1. Auflage ed. San Diego: Academic Press; 1996.
- (9) Baars T, Erbel R. Diagnostische Basisuntersuchungen. Internistische Intensiv- und Notfallmedizin - Algorithmenbasiertes Praxiswissen. 1. Auflage ed. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2010. p. 79-174.
- (10) Herpetz U. Ödeme und Lymphdrainage - Diagnose und Therapie von Ödemkrankheiten. 4. Auflage ed. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2010.
- (11) Walter K, Huppelsberg J. Kreislauf. Physiologie 1 - Endspurt Vorklinik. 3. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. p. 53-74.
- (12) Bley C, Centgraf M, Cieslik A, Hack J, Hohloch L. Kreislauf und Gefäßsystem. I care Anatomie, Physiologie. 1. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. p. 124-145.
- (13) Silbernagl S, Despopoulos A. Herz und Kreislauf. Taschenatlas Physiologie. 7. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007. p. 188-223.
- (14) Sanbar SS, (Übersetzt und bearbeitet von Schwand, P.). Risikofaktor Hyperlipidämie. 1. Auflage ed. Berlin: Springer Verlag; 1972.

- (15) Fettstoffwechsel. In: Greten H, Greten T, Rinninger F, editors. Innere Medizin. 13. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 647-661.
- (16) Kemkes-Matthes B, Oehler G. Grundlagen der Blutstillung. Blutgerinnung und Thrombose. 3. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2001. p. 1-12.
- (17) Krankheiten der Niere und des Urogenitalsystems. In: Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H, editors. Die Innere Medizin - Referenzwerk für den Facharzt. 11. Auflage ed. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2007. p. 715-802.
- (18) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. Pediatric Nephrology. 5. Auflage ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 543-554.
- (19) Bob A, Bob K. Duale Reihe - Innere Medizin. 1. Auflage (Sonderausgabe) ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2001.
- (20) Geiger H, Dietger J, Lenz T, Kramer W. Nierenerkrankungen - Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. 1. Auflage ed. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2003.
- (21) Congenital and Infantile Nephrotic Syndrome. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. Pediatric Nephrology. 5. Auflage ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1291-1302.
- (22) Keller CK, Geberth SK, Burkarth CM. Fehlbildungen und erbliche Nierenerkrankungen. Praxis der Nephrologie. Nachdruck 2003 ed. Berlin: Springer Verlag; 2002. p. 69-98.
- (23) Glomeruläre Erkrankungen. In: Reinhardt D, editor. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 8. Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. p. 1209-1224.
- (24) Erkrankungen von Niere und ableitenden Harnwegen. In: Jorch G, Hübler A, editors. Neonatologie - Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. 1. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 365-390.
- (25) Ganten D, Ruckpaul K, Wauer R. Molekularmedizinische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen. 1. Auflage ed. Berlin: Springer Verlag; 2004.
- (26) Wilms-Tumoren (Nephroblastome). In: Gutjahr P, editor. Krebs bei Kindern und Jugendlichen - Klinik und Praxis der Pädiatrischen Onkologie. 5. Auflage ed. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2004. p. 411-439.
- (27) Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. A J Kidney Dis 1987;10(3):157-171.
- (28) Krankheiten der Niere, der ableitenden Harnwege und des äußeren Genitales. In: Lentze MJ, Schulte FJ, Schaub J, Spranger J, editors. Pädiatrie - Grundlagen und Praxis. 3. Auflage ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2007. p. 1345-1407.
- (29) The Nephrotic Syndrome. In: Edelmann Jr. CM, editor. Pediatric Kidney Disease. 2. Auflage ed. Boston: Little, Brown and Company; 1992. p. 1247-1263.
- (30) Stein R, Beetz R, Thüroff JW, Schröder A. Nierenparenchymkrankheiten. Kinderurologie in Klinik und Praxis. 3. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012. p. 174-183.

- (31) Eknoyan G, Lameire N. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;2(2):139-247.
- (32) The University of Utah - Spencer S. Eccles Health Sciences Library. Renal histology. 2015; Available at: <http://library.med.utah.edu/WebPath/RENAHTML/RENAL101.html>. Accessed Jänner, 2017.
- (33) Guasch A, Deen WM, Myers BD. Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. *J Clin Invest* 1993 Nov;92(5):2274-2282.
- (34) McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(11):2115-2121.
- (35) Kyrieleis HA, Löwik MM, Pronk I, Cruysberg HR, Kremer JA, Oyen WJ, et al. Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(10):1593-1600.
- (36) Glomerulopathien. In: Schärer K, Mehls O, editors. *Pädiatrische Nephrologie*. 1. Auflage ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2002. p. 175-262.
- (37) D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *A J Kidney Dis* 2004 Feb;43(2):368-382.
- (38) Gilbert SJ, Weiner DE, Gipson DS, Perazella MA, Tonelli M. Focal segmental glomerulosclerosis. National Kidney Foundation's primer on kidney disease. 6. Auflage ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 170-176.
- (39) Niere. In: Thomas C, editor. *Histopathologie kompakt - Kursbuch der Allgemeinen und Speziellen Histopathologie*. 1. Auflage ed. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2004. p. 91-109.
- (40) Keller CK, Geberth SK. Glomeruläre Nierenerkrankungen. *Praxis der Nephrologie*. 3. Auflage ed. Berlin: Springer Verlag; 2010. p. 105-126.
- (41) IgA-Glomerulonephritis. In: Schärer K, Mehls O, editors. *Pädiatrische Nephrologie*. 1. Auflage ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2002. p. 199-202.
- (42) Tumlin JA, Madaio MP, Hennigar R. Idiopathic IgA Nephropathy: Pathogenesis, Histopathology, and Therapeutic Options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2004;2(5):1054-1061.
- (43) Chen N, Ronco C. *New Insights into Glomerulonephritis*. 1. Auflage ed. Basel: Karger AG; 2013.
- (44) Niere. In: Greten H, Rinninger F, Greten T, editors. *Innere Medizin*. 13. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 276-324.
- (45) Kuhlmann U, Böhler J, Luft FC, Alscher MD, Kunzendorf U. *Nephrologie, Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren*. 6. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
- (46) Pattison J, Goldsmith D, Hartley B, Fervenza FC, Grande JP. *Primary Glomerular Diseases*. *Renal Medicine*. 2. Auflage ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2004. p. 25-40.

- (47) Land WG. Immunsuppressive Behandlung von Autoimmunerkrankungen - Organe und Organsysteme. Immunsuppressive Therapie. 1. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. p. 604-627.
- (48) Kaiser H, Kley HK. Cortisontherapie - Corticoide in Klinik und Praxis. 11. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2002.
- (49) Horn F. Hormone. Biochemie des Menschen. 4. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 329-434.
- (50) Luippold G. Glukokortikoide. Fallbuch Pharmakologie. 2. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012. p. 146-149.
- (51) Henzen C. Therapie mit Glukokortikoiden: Risiken und Nebenwirkungen. Schweiz Med Forum 2003 7. Mai(19):442-446.
- (52) Glomerular Disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. Pediatric Nephrology. 6. Auflage ed. Berlin: Springer Verlag; 2009. p. 599-828.
- (53) Teil II: Indikationsgruppen. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. Arzneiverordnungsreport 2013 Berlin: Springer Verlag; 2013. p. 216-953.
- (54) Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie APN. Alternate day versus intermittend prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. Lancet 1979;1(8113):401-403.
- (55) Murnaghan K, Vasmant D, Bensman A. Pulse methylprednisolone therapy in severe idiopathic childhood nephrotic syndrome. Acta Paediatr Scand 1984;73(6):733-739.
- (56) Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. Arch Dis Child 2000(83):45-51.
- (57) Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie APN. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Lancet 1988;1:380-383.
- (58) Kleinknecht C, Broyer M, Parchoux B, Loirat C, Nivet H, Palcoux JB, et al. Comparison of short and long treatment at onset of steroid sensitive nephrosis (SSN). Preliminary results of a multicenter controlled trial for the French Society of Pediatric Nephrology. Int J Pediatr Nephrol ;3:45.
- (59) Bagga A, Hari P, Srivastava RN. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initail episode of nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1999;13(9):824-827.
- (60) Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, et al. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. Kidney Int 2015(87):225-232.
- (61) Sinha A, Saha A, Kumar M, et al. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome . Kidney Int 2015(87):217-224.

- (62) Meyer U. Die Geschichte der Alkylanzien. Pharmazie in unserer Zeit 2006;35(2):104-109.
- (63) Segerer K, Wanner C. Niere und ableitende Harnwege. Berlin: Springer Verlag; 2014.
- (64) Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Kidney Int 2001(59):1919-1927.
- (65) Pravitsitthikul N, Willis NS, Hodson EM, Craig JC. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev ;10(Cd002290).
- (66) Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, et al. A randomized study comparing methylprednisolon plus chlorambucil *versus* methylprednisolon plus cyclophosphamid in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 1998(9):444-450.
- (67) Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JHH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2001(16):271-282.
- (68) Neuhaus TJ, Fay J, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Alternative treatment to corticosteroids in steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1994(71):522-526.
- (69) Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children (Review). The Cochrane Library 2010;4.
- (70) Münstedt K. Ratgeber Unkonventionelle Krebstherapien. 2. Auflage ed. Landsberg/Lech: ecomed MEDIZIN; 2005.
- (71) Sümegi V, Haszon I, Ivanyi B, Bereczki C, Papp F, Turi S. Long-term effects of levamisole treatment in childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004(19):1354-1360.
- (72) Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K. Pharmaka mit Wirkung auf das Immunsystem. Pharmakologie und Toxikologie. 3. Auflage ed. Berlin: Springer Verlag; 2002. p. 743-754.
- (73) Dorresteijn EM, Kist van Holthe JE, Levtschenko EN, Nauta J, Hop WCJ, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2008(23):2013-2020.
- (74) Barletta G, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT, Kershaw DB. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2003(18):833-837.
- (75) Organtransplantation. In: Marx G, Muhl E, Zacharowski K, Zeuzem S, editors. Die Intensivmedizin. 12. Auflage ed. Berlin: Springer Verlag; 2015. p. 1209-1241.
- (76) Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmaka mit Wirkung auf das Immunsystem und zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen. Pharmakologie und Toxikologie - Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. 2. Auflage ed. Berlin: Springer Verlag; 2016. p. 196-225.

- (77) Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, et al. Effective and save treatment with cyclosporine in nephrotic children: A prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008(73):1167-1173.
- (78) Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamid in children with steroid-resistant nephrotic syndrome - a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2008;23(9):1483-1493.
- (79) Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant* 2008(23):910-913.
- (80) Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark AGB. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2006(21):1848-1854.
- (81) Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dina A. Efficacy and Safety of Tacrolimus Versus Cyclosporine in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *A J Kidney Dis* 2009;53(5):760-769.
- (82) Pezzutto A, Ulrichs T, Burmester G. Immunopharmakologie. Taschenatlas der Immunologie: Grundlagen - Labor - Klinik. 2. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007. p. 275-303.
- (83) Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, et al. Efficacy and Safety of Treatment with Rituximab for Difficult Steroid-Resistant and -Dependent Nephrotic Syndrome: Multicentric Report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010(5):2207-2212.
- (84) Sellier-Leclerc A, Baudouin V, Kwon T, Macher M, Guerin V, Lapillonne H, et al. Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood - follow-up after CD19 recovery. *Nephrol Dial Transplant* 2012(27):1083-1089.
- (85) Maratea D, Bettio M, Corti MG, Montini G, Venturini F. The efficacy and safety of rituximab in treating childhood nephrotic syndrome: an Italian perspective. *Ital J Pediatr* 2016;42(63).
- (86) Kaneko K. Molecular Mechanisms in the Pathogenesis of Idiopathic Nephrotic Syndrome. Tokyo: Springer Verlag; 2016.
- (87) Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, Ito H, Yoshikawa N, Nakamura H, et al. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000(58):317-324.