Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Ärztl. Direktor Prof. Dr. T. Seufferlein

Entwicklung der Proteinurie und der Nierenfunktion beim Nephrotischen Syndrom unter Pentoxifyllin

Eine retrospektive, nicht kontrollierte Beobachtungsstudie
an 50 Patienten

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Felix Heinrich Grigoleit
geboren in Mainz
2014

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. F. Keller
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. J Wöhrle
Tag der Promotion:	14. Januar 2016

Für die Frauen in meinem Leben

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis……III

1 Einleitung 1

1.1 Das Nephrotische Syndrom 1

1.1.1 Definition und Klassifizierung nach ICD-10 GM 2013 1

1.1.2 Prävalenz und Inzidenz des Nephrotischen Syndroms 2

1.1.3 Ätiologie 2

1.1.4 Pathophysiologie 3

1.1.4.1 Rolle der Zytokine und Chemokine bei Proteinurie 8

1.1.4.2 Die Rolle von Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF-α) 11

1.1.4.3 Die Rolle von Transforming Growth Factor β (TGF-β) 15

1.1.5 Verlauf und Prognose des Nephrotischen Syndroms 17

1.1.6 Therapie 19

1.1.6.1 Spezifische Therapie 20

1.1.6.2 Nicht-spezifische Therapie 23

1.2 Pentoxifyllin 26

1.2.1 Chemie 26

1.2.2 Wirkmechanismus und Pharmakokinetik 26

1.2.3 Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen 27

1.2.4 Wirkung von Pentoxifyllin auf Zytokine 28

1.2.5 Wirkung von Pentoxifyllin auf die Proteinurie 28

1.2.6 Wirkungen von Pentoxifyllin auf die glomeruläre Filtrationsrate 37

1.2.7 Off Label Gebrauch beim Nephrotischen Syndrom 40

1.3 Fragestellung 41

2 Patienten und Methodik 42

2.1 Studienprotokoll 42

2.2 Ethikantrag ... 42
2.3 Einschlusskriterien ... 42
2.4 Ausgewählte Parameter ... 42
2.5 Statistik ... 43
3 Ergebnisse ... 48
3.1 Studienpopulation ... 48
3.2 Übersicht über die Ergebnisse ... 51
3.2.1 Gesamtkollektiv ... 53
3.2.2 Patienten mit nephrotischer Proteinurie (n=40, Subgruppe 6) ... 56
3.2.3 Patienten mit nicht-nephrotischer Proteinurie (n=10, Subgruppe 7) ... 57
3.2.4 Einteilung nach Höhe der Proteinurie zu Beginn PTX-Gabe ... 59
3.2.4.1 Pentoxifyllin als First line-Therapie (n= 10, Subgruppe 8) ... 60
3.2.4.2 Pentoxifyllin als add on Therapie (n=14, Subgruppe 9) ... 61
3.2.4.3 Pentoxifyllin als Reservetherapie (n=26, Subgruppe 10) ... 63
3.2.5 Subgruppenbildung nach Diagnosen ... 67
3.2.6 Nebenwirkungen ... 70
4 Diskussion ... 71
4.1 Effekt von Pentoxifyllin auf die Proteinurie ... 71
4.2 Interaktion von Pentoxifyllin und TNF alpha ... 75
4.3 Effekt von Pentoxifyllin auf die Nierenfunktion und TGF beta ... 77
4.4 Schlussfolgerung ... 78
5 Zusammenfassung ... 80
6 Literaturverzeichnis ... 82
7 Danksagung ... 95
8 Appendices ... 96
9 Lebenslauf ... 112

Abkürzungsverzeichnis

α-SMA	α Smooth Muscle Actin
ACE-H	ACE-Hemmer
ADAM 17	ADAM metallopeptidase domain 17
Anti –THY	Thymocyte differentiation antigen 1
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ATIII	Antithrombin III
AZA	Azathioprin
BZ	Blutzucker
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa)
CKD	Chronic Kidney Disease
CNI	Calcineurinhemmer
CSF	Colony Stimulating Factor
CTGF	Connective Tissue Growth Factor
CVD	Cardiovascular Disease
ECM	Extrazelluläre Matrix
ESRD	end stage renal disease
ET-1	Endothelin-1
FGF-2	Fibroblast Growth Factor
FSGS	Fokal-segmentale Glomerulosklerose
GBM	Glomeruläre Basalmembran
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73 m²)
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
GN	Glomerulonephritis
GNs	Glomerulonephritiden
g/d	Gramm pro Tag
HDL	High Density Lipoprotein
hs-CRP	high sensitivity C-reactive Protein
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
IFN-ɣ	Interferon ɣ
IgAN	IgA-Nephritis
IL-1	Interleukin 1
IL-1RA	Interleukin 1 Rezeptorantagonist
KREA	Serumkreatinin (µmol/L)
LDL	Low Density Lipoprotein
LPS	Lipopolysaccharide
LVH	Left Venricular Hypertrophy
MCD	entspricht MCGN
MCGN	Minimal change Glomerulonephritis
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor
MCP-1	Monocyte chemotatactic Protein-1
MGN	Membranöse Glomerulonephritis
MHC	Major Histocompatibility Complex
MHC	Minimal change disease

MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MMF	Mycophenolat mofetil
MMP	Matrixmetalloproteinase
MS	Multiple Sklerose
mg/d	Milligram pro Tag
NF-κB	Nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B-cells
NAG	N-acetyl-β-glucosaminidase
NK	Natural Killer Zellen
NS	Nephrotisches Syndrom
PAF	Platelet Activating Factor
PAI 1	Plasminogen Aktivator Inhibitor 1
pAVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit
PDE	Phosphodiesterase
PGE	Prostaglandin E2
PKA	Protein Kinase A
PETZ	proximale epitheliale Tubuluszellen
PTX	Pentoxifyllin
RA	Rheumatoide Arthritis
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RANTES	Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted
ROS	Reactive oxygen species
RPGN	Rapid progressive Glomerulonephritis
SDNS	Steroidabhängiges Nephrotisches Syndrom
SG	Subgruppe
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
Smad ¾	intrazelluläre Proteine, die extrazelluläre Signale der TGFß-Familie von den TGF-Rezeptoren in den Zellkern weiterleiten
SRNS	Steroidresistentes Nephrotisches Syndrom
SSNS	Steroidsensitives Nephrotisches Syndrom
TGF-β	Transforming Growth Factor β
TNF-α	Tumor Nekrose Faktor alpha
TNFR	TNF-Rezeptor
TRAF	TNF receptor-associating factors
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

1 Einleitung

1.1 Das Nephrotische Syndrom

1.1.1 Definition und Klassifizierung nach ICD-10 GM 2013

Um ein nephrotisches Syndrom (NS) diagnostizieren zu können, müssen folgende Kriterien erfüllt sein: Proteinurie von mehr als 3,5 g/d oder Albuminurie von mehr als 2 g/d, Hypalbuminämie von weniger als 30 g/L oder Hypoproteinämie von weniger als 60 g/L, Ödeme (bis hin zu Anasarka) sowie Hyperlipidämie [22].

Tabelle 1 Einteilung der Proteinurie [67]

Physiologische Proteinurie	<80 mg/d
Mikroalbuminurie	<300 mg/d
Makroalbuminurie	>300 mg/d
Proteinurie im Nephrotischen Bereich	>3500 mg/d

Das Nephrotische Syndrom (NS) wird in Deutschland nach der aktuell gültigen International Classification of Diseases eingeteilt (10. Revision, German Modification ICD-10-GM 2012). Hierbei gehört das NS zur Obergruppe Kapitel XIV, Krankheiten des Urogenitalsystems (N00-N99). Die weitere Unterscheidung basiert auf der Ätiologie des NS und sieht wie folgt aus:

Tabelle 2 Klassifikation des Nephrotischen Syndroms nach ICD 10 GM 2013 [23]

ICD Code	Diagnose
N04.	Nephrotisches Syndrom (inkl. angeborenes Nephrotisches Syndrom, Lipoidnephrose)
N04.0	Nephrotisches Syndrom: Minimale glomeruläre Läsion
N04.1	Nephrotisches Syndrom: Fokale und segmentale glomeruläre Läsionen
N04.2	Nephrotisches Syndrom: Diffuse membranöse Glomerulonephritis
N04.3	Nephrotisches Syndrom: Diffuse mesangioproliferative Glomerulonephritis
N04.4	Nephrotisches Syndrom: Diffuse endokapillär-proliferative Glomerulonephritis
N04.5	Nephrotisches Syndrom: Diffuse membranoproliferative Glomerulonephritis
N04.6	Nephrotisches Syndrom: Dense-deposit-Krankheit
N04.7	Nephrotisches Syndrom: Glomerulonephritis mit diffuser Halbmondbildung
N04.8	Nephrotisches Syndrom: Sonstige morphologische Veränderungen
N04.9	Nephrotisches Syndrom: Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet

1.1.2 Prävalenz und Inzidenz des Nephrotischen Syndroms

Eine chronische Niereninsuffizienz tritt in allen Altersgruppen auf. Die Inzidenz bei Kindern beträgt 1.5-3/1 Million [34].

Badri et al. gibt die maximale Inzidenz bei Patienten unter 18 Jahren mit 1,8/100.000 pro Jahr an. In den Niederlanden lag die Inzidenz bei Kindern (0-18 Jahre) im Jahre 2006 bei 1,52/100.000 pro Jahr und unterscheidet sich damit nicht wesentlich von den Inzidenzen, die weltweit in anderen Studien erhoben wurden [29]. In retrospektiven Studien wird bei Kindern in verschiedenen Altersklassen eine Inzidenz von 1,8-11,6 pro 100.000 Patienten/Jahr angegeben [29]. Bei Erwachsenen liegt die Inzidenz bei 3/100.000/Jahr [50]. Die Fallzahlen von NS allein aufgrund von Diabetes mellitus liegen bei 5/100.000 Bevölkerung in den USA und man geht von einer weiteren Erhöhung aus, da Diabetes steigende Inzidenzen aufweist [18].

Bei Erwachsenen entsteht ein NS meistens durch eine membranöse Glomerulonephritis (MGN) oder fokals-segmentale Glomerulosklerose (FSGS). Bei Kindern und jungen Erwachsenen ist die Minimal Change Glomerulonephritis (MCGN) die häufigste Ursache [66, 113].

1.1.3 Ätiologie

Die Ursachen für eine Erkrankung mit Nephrotischem Syndrom sind vielfältig und können degenerativer, infektiöser oder autoimmuner Genese sein. Bei den Glomerulonephritiden (GN) unterscheidet man die nephritischen von den nephrotischen Verlaufsformen. Eine Mitbeteiligung der Niere bei systemischen oder Tumorerkrankungen ist ebenfalls möglich. 70% der Fälle des NS gehen auf eine primäre Glomerulonephritis (GN) zurück [113]. Am häufigsten führen MGN und FSGS mit 33% bzw 35% zu einem NS. MCGN und membranoproliferative GNs folgen mit 15% bzw 14% [50]. Die MGN betrifft besonders aus Europa stammende Patienten. Im Gegensatz dazu ist die FSGS die häufigste GN bei Afroamerikanern bei bis zu 57% der Fälle [50, 66]. Im jungen Erwachsenenalter und bei Kindern ist die MCGN die häufigste Ursache [113]. Bei nicht-immunologischen (sekundären) Glomerulopathien, die zu einem NS führen, ist der Diabetes mellitus die vorherrschende Ätiologie [50, 94].

In der nachfolgenden Tabelle 3 sind Ursachen und Entitäten des NS zusammengestellt.

Tabelle 3 Ursachen und Entitäten des Nephrotischen Syndroms [22, 50, 67]

Medikamente	NSAIDs, Gold, Lithium, …
Primäre Glomeruläre Erkrankungen	Membranöse Glomerulonephritis (MGN) Fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) Minimal change GN (MCGN) Membranoproliferative GN Rapid progressive GN (RPGN) IgA Nephritis C1q Glomerulopathie Fibrilläre Glomerulopathie Kongenitale Podozytenanomalien
Infektionen	Bakteriell: Endokarditiden, TBC, … Viral: HIV, Hepatitis B/C, EBV, CMV, VZV Protozoal: Toxoplasmose, Malaria Helminthen: Schistosomen, Trypanosomen, Filarien
Systemische Erkrankungen	Systemischer Lupus erythematodes (SLE) Purpura Schönlein-Henoch Wegener Granulomatose Amyloidose z.B. Familiäres Mittelmeerfieber Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)
Neoplasien	Solide Tumoren Non-Hodgkin Lymphome Plasmozytom
Stoffwechselerkrankungen	Diabetes Typ I und II
Sonstiges (Beispiele)	Transplantat GN bei humoraler Abstoßung Nierenarterienstenose Rechts-/Linksherzversagen
Transitorische Ursachen für Proteinurie	Fieber Epileptische Anfälle Schwere körperliche Arbeit Schwangerschaft Harnwegsinfekte

1.1.4 Pathophysiologie

Die gesunde Niere produziert jeden Tag aus 180 L filtriertem Primärharn circa 1,5 L an Harn, der Abbauprodukte des körpereigenen Stoffwechsels (Harnstoff, Harnsäure), eine geringe Menge an Plasmaproteinen, Erythrozyten oder Glucose enthält. Die physiologische Proteinurie beträgt circa 80 mg/d [67].

Tabelle 4 Zusammensetzung der physiologischen Proteinurie nach Kruger (2012) [67]

Protein	Molekulargewicht	% Verteilung
Albumin	65 kDa	20-40%
Niedermolekulare Proteine	20 kDa	20%
β2-Mikroglobuline Tamm-Horsfall Mukoproteine = Uromodulin	11 kDa 68 kDa	40%

Albumin ist das wichtigste Protein, um den kolloidosmotischen Druck in den Kapillaren aufrecht zu erhalten. Durch die Hypalbuminämie sinkt der kolloidosmotische Druck in den Gefäßen und Plasma tritt in das Interstitium aus [121]. Die dem NS zugrundeliegende Pathophysiologie ist noch nicht vollständig erforscht. Man kann aber mehrere Pathomechanismen unterscheiden: Glomeruläre Schädigung, Überlaufproteinurie und Tubuläre Proteinurie [67] sowie die fortgesetzte Schädigung der Tubuli durch die Proteinurie selbst [1]. Die Blut-Harn-Schranke besteht drei Strukturen: Kapillaren aus fenestriertem Endothel, glomerulärer Basalmembran (GBM) und den Podozyten mit ihren Fußfortsätzen [135].

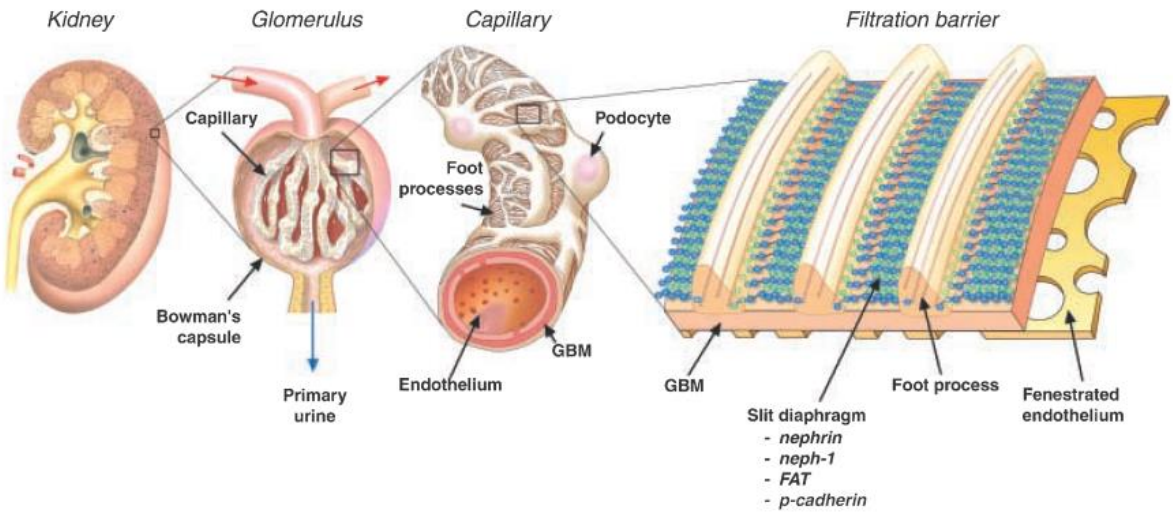


Abbildung 1 Der Aufbau des glomerulären Filtrationssystems. Die Kapillarwand besteht aus fenestriertem Endothel. Die GBM ist aus Typ IV Kollagen, Laminin, Nidogen und Proteoglykanen aufgebaut. Die Podozyten mit ihren Fußfortsätzen liegen auf der GBM auf. Zwischen den Fußfortsätzen befinden sich Filtrationsschlitze, die als größenselektive Filter dienen [135]. Mit Genehmigung von „John Wiley and Sons", Lizenznr. 3798170769388

Die Poren der glomerulären Kapillaren und ihrer angelagerten Glykokalyx sind mit 100 nm im Durchmesser durchlässig für Makromoleküle wie Albumin (<10 nm) und das Plasmawasser. Sehr große Moleküle und Erythrozyten werden effektiv zurückgehalten [55, 67]. Die GBM besteht aus Proteoglykanen und Typ IV Kollagen und ist 300-350 nm dick. Das Kollagen ist das Gerüst für die angrenzenden Strukturen, die Proteoglykane machen die GBM zu einem ladungsselektiven Vorfilter [135]. Die negativ geladenen Heparinsulfatproteoglykane Perlecan und Agrin der GBM verhindern den Übertritt großer, ebenfalls negativ geladener Plasmaproteine in den Primärharn [94, 135].

Die Podozyten haben zwischen ihren Fußfortsätzen die Filtrationsschlitze mit einem Durchmesser von 20-50 nm [55]. Diese Filtrationsschlitze, bestehend aus Nephrin, p-Cadherin und Podocin, sind nach neueren Erkenntnissen die eigentlichen größenselektiven molekularen Filter des Glomerulus [135]. Das Zusammenspiel zwischen Nephrin, einem Zelladhäsionsprotein, und dem Zytoskelett der Podozyten ist entscheidend für den Filtrationsprozess [55]. Beim kongenitalen NS vom Finnischen Typ ist das für Nephrin kodierende Gen NPHS1 defekt. Dies führt zu einem Fehlen der Filtrationsschlitze und zu einer massiven neonatalen Proteinurie [55]. Die Schädigung der Podozyten spielt u.a. eine herausragende Rolle bei Fokal-segmentaler Glomerulosklerose (FSGS), Minimal Change Disease (MCD) und Membranöser Glomerulonephritis (MGN). Podozytopathien können nicht nur aufgrund von genetischen Mutationen auftreten sondern auch idiopathisch oder durch diverse Noxen wie Medikamente, Toxine oder Infektionen [77]. Dies wiederum kann zu Veränderungen der Filtrationsschlitze, des podozytären Zytoskeletts und der Adhäsion der Fußfortsätze an der GBM führen [77].

Die Schädigung dieses Filtrationssystems führt unabhängig von der Ätiologie zur Proteinurie. Initial kann nur Albumin aufgrund der geringeren Größe (69 kDa) in den Primärharn übertreten. Mit fortschreitender Schädigung der Filtrationsbarriere wird die Proteinurie unselektiver und Proteine mit höherem Molekulargewicht gehen über den Harn verloren [67, 135]. Ursachen für eine glomeruläre Proteinurie sind die primären GN sowie die sekundären GN.

Tabelle 5 Ursachen für eine glomeruläre Proteinurie nach Kruger (2012) [67].

Primäre GN	Sekundäre GN und Glomerulopathien
Glomerulonephritis	Autoimmun
Idiopathisch	Systemischer Lupus erythematodes
Fokale-segmentale Glomerulosklerose	Diabetes mellitus
Membranöse Glomerulonephritis	Drogen, Infektion
Minimal change disease	Genetisch
Mesangioproliferativ	Malignome
…	Amyloidose
	Etc…

Die verminderte physiologische Wiederaufnahme der bereits im Glomerulus filtrierten Proteine wird durch Hemmung des tubulären Reabsorptionsmechanismus ausgelöst. Ursachen hierfür sind kongenitale oder systemische Krankheiten, arterielle Hypertonie, Si-

chelzellanämie sowie Toxine oder Medikamente [67]. Die Beeinträchtigung führt zu einem Auftreten von niedermolekularen Proteinen im Urin wie β2-Mikroglobulin [42]. Durch die erhöhte Proteinlast in den Tubuli wird die Reabsorptionsfähigkeit des Tubulusepithels weiter geschädigt [20]. Außerdem wird in den Tubuli bei NS die Natriumausscheidung gehemmt. Dies führt zu einer Flüssigkeitsretention und Ödembildung [121].

Die Überlaufproteinurie ist ähnlich zur Glucosurie bei Hyperglykämie: Eine Überproduktion niedermolekularer Proteine, die die Filtrationsbarriere leicht überqueren können, deren Menge jedoch die Reabsorptionsfähigkeit der proximalen Tubuli übersteigt. Meist ist die Ursache eine Bence-Jones-Proteinurie, d.h. monoklonale Leichtketten von Immunoglobulinen werden im Überfluss durch ein Multiples Myelom produziert [67]. Andere Ursachen können eine Amyloidose, Hämo- oder Myoglobinurie, Leukämie, etc. sein [42, 67].

Der fortschreitende Nierenfunktionsverlust basiert auf der Annahme, dass nach der initialen Schädigung ein circulus vitiosus in Gang gesetzt wird. Physiologischerweise werden filtrierte Proteine über eine Rezeptor-gesteuerte Endozytose in die Tubuluszellen internalisiert und in Lysosomen zerlegt [42]. Die Dysfunktion der glomerulär-kapillären Barriere gegenüber zirkulierenden Proteinen führt jedoch zu einer Proteinüberladung der tubuloepithelialen Zellen und einer tubuloinsterstitiellen Schädigung mit Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen [1, 109]. Als Hauptakteure dieser tubulointerstitiellen Fibrose gelten TGF-β, platelet derived growth factor (PDGF), connective tissue growth factor (CTGF) und fibroblast growth factor (FGF-2) sowie die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) [74]. Diese Stimulation führt am Tubulusepithel zur epithelial-mesenchymalen Transformation. Tierexperimentell konnte nachgewiesen werden, dass die transformierten Zellen mobil werden und ins Interstitium einwandern [32]. Die stimulierten Zellen synthetisieren mehr ECM-Proteine mit dem Resultat einer Fibrose. Diese gemeinsame pathophysiologische Endstrecke vieler chronischen Nierenerkrankungen (CKD) führt zur progressiven Sklerose und Fibrose verschiedener Bestandteile des Parenchyms [Glomerulosklerose, vaskuläre Sklerosierung, tubulointerstitielle Fibrose [27, 34, 42]]. Die diffuse tubulointerstitielle Fibrose führt zu einer langsam fortschreitenden Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum chronischen Nierenversagen [65].

In vitro Studien an einschichtigen Tubuluszellkulturen, die mit Plasmaproteinen inkubiert wurden, synthetisierten diese den Vasokonstriktor Endothelin-1 (ET-1). Dieser Mediator

stimuliert die renale Zellproliferation, die Extrazelluläre Matrix (ECM) Produktion und die Monozytenmigration [152]. Weitere Studien, in denen proximale epitheliale Tubuluszellkulturen (PETZ) der Niere mit Plasmaproteinen in Kontakt gebracht wurden, zeigten ebenfalls eine erhöhte Synthese von proinflammatorischen Markern, die zu einem fortschreitenden Nierenschaden führen können.

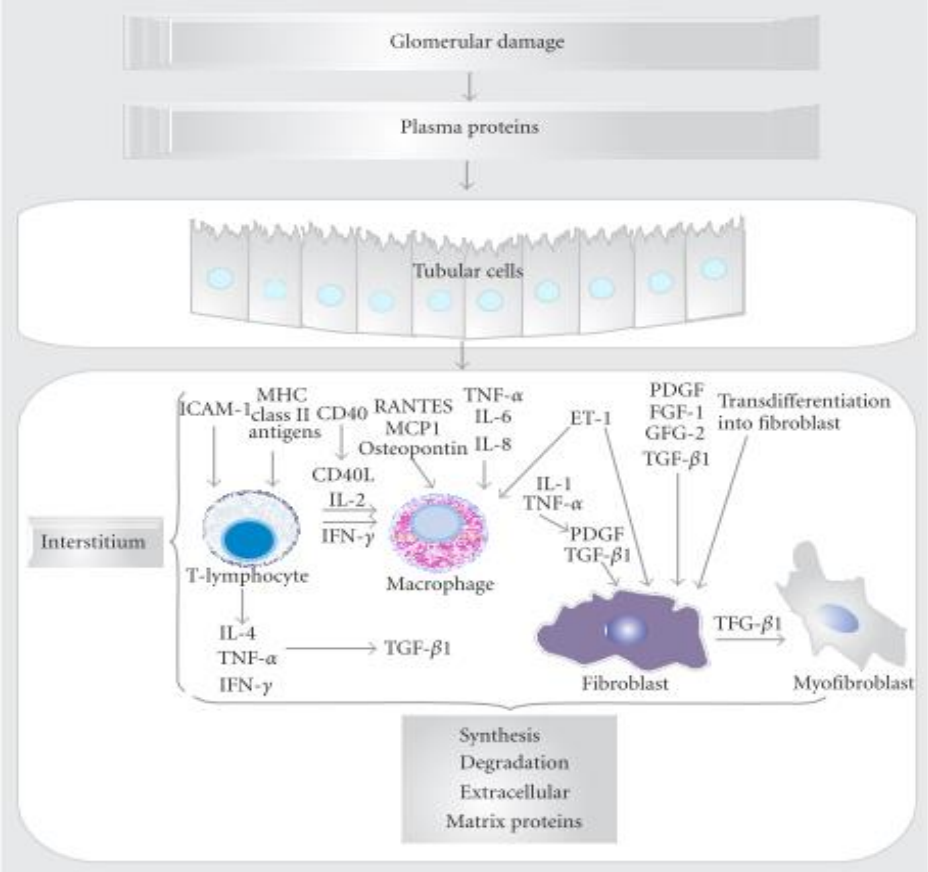


Abbildung 2 Pathophysiologie des progressiven Niereschadens durch Proteinurie und konsekutive tubulointerstitielle Fibrose [134]. © 2012 Toblli et al, verfügbar unter der Creative Commons Lizenz

Tabelle 6 Studien an Proteinuriemodellen in der Zellkultur, PETZ: proximale epitheliale Tubuluszellkulturen, ET-1: Endothelin-1, MCP-1: monocyte chemotactic protein-1, IL-8: Interleukin 8, ROS: reactive oxygen species, NF- κB: nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells, TGF-β1: Tumor growth factor beta 1, TNF-α: Tumor Nekrose Faktor alpha, PDGF: Platelet derived growth factor, ECM: Extrazelluläre Matrix

Zellkultur	Stimulator	Effekt	Quellen
PETZ	Kuh Serum Albumin	↑ ET-1	[152]
PETZ	Kuh Serum Albumin, Transferrin	↑ MCP-1	[142]
PETZ	Albumin	↑ IL-8, ↑ ROS, NF- κB Aktivierung	[129]
PETZ	Albumin	↑ TGF-β1, ↑ ET-1	[149]
PETZ	Proteine zw. 30-100kDa, reines Albumin hatte keine stimulierende Wirkung	↑ C3-Komplement	[131]
PETZ	Transferrin	↑ MCP-1, ↑ IL-8, ↑ PDGF	[130]
PETZ	Kuh Serum Albumin	↑ TNF-α, ↑ NF- κB	[27]
PETZ	Albumin, Glykosiliertes Albumin	↑ NF- κB, gestörte ECM Homöostase	[147]
PETZ	Serum Albumin	↑ Fractalkine	[25]
PETZ	Albumin	↑ NF- κB, ↑ MCP-1	[143]

1.1.4.1 Rolle der Zytokine und Chemokine bei Proteinurie

Zytokine sind sind interzelluläre Signalpolypeptide. Sie haben multiple Ziele/Zielzellen und diverse Funktionen [37]. Zytokine sind Teile eines großen und komplexen Singnalnetzwerks: Der Effekt der Zytokine auf Zielzellen kann durch andere Zytokine, Hormone, Zytokin-Rezeptor-Antagonisten und zirkulierende Rezeptoren gehemmt oder verstärkt werden. Wichtige mit der Entzündung assoziierte Zytokine sind: IL-6, IFN-ɣ, TNF-α und TGF-β. Hauptsynthesezellen sind Monozyten und Makrophagen [37]. TGF-β wird dabei als wichtigstes profibrotisches Zytokin für die Stimulation der Synthese extrazellulärer Matrix angesehen [124].

Chemokine sind Botenstoffe, die bestimmte Zelltypen (u.a. Leukozyten) zur Migration anregen [4, 116]. Chemokine steuern im Zusammenspiel mit Selektinen und Integrinen die Leukozytenmigration und -adhäsion. So führt beispielsweise die Endothelaktivierung durch TNF-α zu einer verstärkten Expression von Chemokinen wie monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) und Adhäsionsmolekülen für die Leukozyten [145].

Die glomeruläre Proteinurie induziert eine Entzündungsreaktion und beschleunigt die Progression der Nierenerkrankung. Das Tubulusepithel reagiert auf die übermäßige Proteinkonzentration mit der Freisetzung von MCP-1, RANTES, Interleukinen, TNF-α, diversen Wachstumsfaktoren und fibrose-stimulierenden Faktoren wie Endothelin-1, TGF-β und

Angiotensin II [42]. MCP-1 und RANTES regen Monozyten und T-Zellen zur Einwanderung an. Die Interleukine stimulieren die neutrophilen Granulozyten. Endothelin-1 und TGF-β regen Fibroblasten bzw die Tubuluszellen zur Proliferation und zur Synthese von ECM (extrazellulärer Matrix) an [65]. TNF-α als ein zentraler Akteur führt zu einer lokalen Reaktion des Gefäßendothels mit lokaler Vasodilatation, Erhöhung der Gefäßpermeabilität und Expression von Adhäsionsmolekülen an den kapillären Endothelzellen, um die Leukozyteneinwanderung zu ermöglichen. Desweiteren führt TNF-α zu einem Release von IL-1, -6 und -8 sowie ebenfalls von MCP-1, RANTES. Die Mesangiumszellen werden von TNF-α autokrin stimuliert und führen hier zusätzlich zu einer Freisetzung von M-CSF, GM-CSF, PAF und ROS. ROS führt zu einer direkten Schädigung der Endothelien und deren Glykokalyx sowie den Podozyten und dies wiederum zu weiterer glomerulärer Proteinurie [42]. Außerdem reguliert TNF-α die MHC-I und -II Expression nach oben [1, 4, 30].

In einer Studie von Gupta et al. (2012) wurde die Assoziation von Albuminurie, GFR (glomeruläre Filtrationsrate) und Entzündungsmarkern bei CKD untersucht [44]. Hierbei wurden die Plasmakonzentrationen von IL-1β, IL-1RA, IL-6, TNF-α, TGF-β und high-sensivity C-reactive Protein (hs-CRP), Fibrinogen und Serum Albumin gemessen. Die Konzentration der Entzündungsmarker war invers zur GFR und direkt mit Stärke der Albuminurie assoziiert [40].

Pruijm et al. (2012) [97] untersuchten in einer Querschnittsstudie 6184 Weiße aus Lausanne (Schweiz) im Alter zwischen 35 und 75 Jahren mit der Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen dem Serumkreatinin bzw GFR, Albuminurie und der Höhe der Entzündungsmarker hsCRP, TNF-α, IL-6, IL-1β besteht. Die Plasmakonzentrationen von hsCRP, IL-1β und IL-6 sind nicht mit der Nierenfunktion assoziiert, wohingegen die Serum -TNF-α Konzentration invers mit der Nierenfunktion assoziiert ist. Mit der Albuminurie sind die Serumspiegel von IL-6 und hsCRP positiv assoziiert. IL-1β und TNF-α weisen keinerlei Assoziation zur Albuminurie auf. Die Ergebnisse von Pruijm et al. stehen im Kontrast zu den Ergebnissen der Studien von Gupta et al. (2012), die eine Korrelation zwischen TNF-α-und der Nierenfunktion beschreiben, aber auch von anderen Entzündungsmarkern [44, 60, 61, 119, 136].

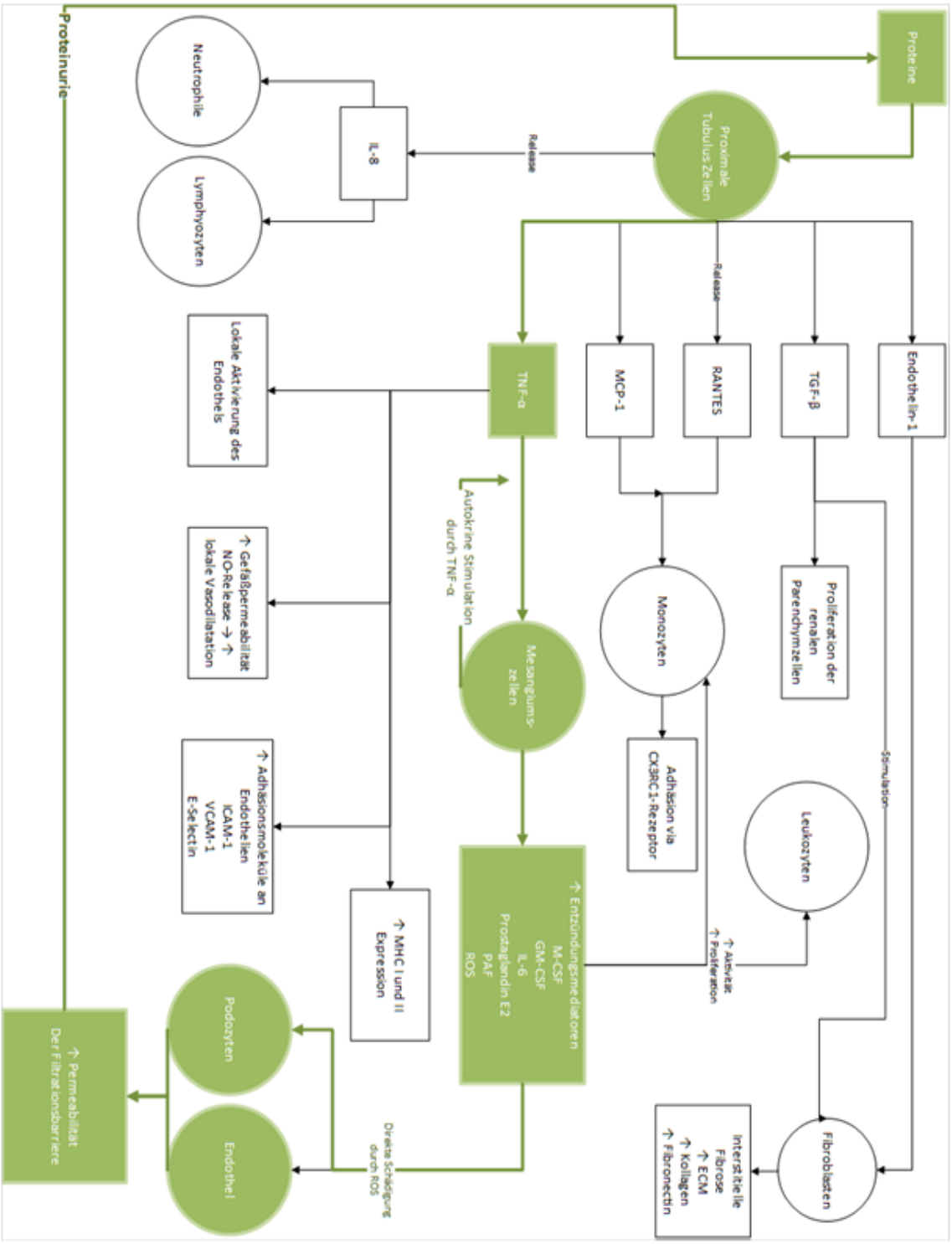


Abbildung 3 Pathophysiologie des fortschreitenden Nierenschadens durch Proteinurie. Die glomeruläre Proteinurie führt zur Freisetzung von diversen proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen durch die proximalen Tubuluszellen. Dies führt zu einer Stimulation und Rekrutierung von Leukozyten und Fibroblasten. Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α) wirkt auf die Mesangiumszellen und induziert die Freisetzung von Wachstumsfaktoren, ROS und weiteren Zytokinen. Außerdem wird das lokale Endothel durch TNF-α beeinflusst. Erhöhte Gefäßpermeabilität und Expression von Adhäsionsmolekülen erleichtern die Einwanderung der Leukozyten. Die Mesangiumszellen sezernieren Entzündungsmediatoren und Wachstumsfaktoren, die die Leukozyten stimulieren oder wie Reactive oxygen species (ROS) das Endothel und die Podozyten direkt schädigen. Erstellt nach Ernandez, Mayadas 2009, Abbate et al. 2006, Anders et al. 2003, Gorriz, Martinez-Castelao 2012 [1, 4, 30, 42].

1.1.4.2 Die Rolle von Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF-α)

TNF-α ist ein 26 kDa schweres homotrimeres transmembranöses Protein. Es kann von der Metalloproteinase TNF-α-Converting Enzyme (=ADAM-17) gespalten werden. In seiner löslichen zirkulierenden Form hat es ein Molekulargewicht von 17 kDa. TNF-α ist ein pleiotropes Zytokin, das als Mediator bei einer ganzen Reihe physiologischer und immunologischer Prozessen eine wichtige Rolle spielt [30, 140]. Die ersten Hinweise auf TNF-α tauchten in den 1980ern bei Versuchen mit Tumoren bei Mäusen auf. Nach einer Injektion von Lipopolysacchariden (LPS) entwickelte sich eine Tumornekrose [90].

TNF-α ist meist mit proinflammatorischen Vorgängen assoziiert und spielt eine wichtige Rolle bei der natürlichen und adaptiven Immunität [30]. TNF-α steht im Fokus bei Erkrankungen wie Sepsis, Rheumatoide Arthritis (RA), Psoriasis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und Multipler Sklerose (MS). Die Entwicklung von Anti- TNF-α-Medikamenten führte zu einer Prognoseverbesserung bei RA, CED, Psoriasis, Psoriasis Arthritis oder M. Bechterew [30].

TNF-α wird überwiegend von Makrophagen, Natural Killer-Zellen (NK-Zellen) und T-Zellen synthetisiert. Jedoch sind Neutrophile, Mastzellen, Endothelien und Parenchymzellen auch dazu fähig [27]. In einer gesunden Niere ist normalerweise kein TNF-α nachweisbar [2, 10]. Tubulus- und Mesangiumszellen produzieren TNF-α, wenn diese einem schädlichen Stimulus ausgesetzt sind (z.B. Proteinurie, Toxine, Hypoxie). Auch glomeruläre und endotheliale Zellen der Niere sind in der Lage, TNF-α zu produzieren [26]. Selbst wenn zum größten Teil TNF-α von Zellen des Immunsystems gebildet wird, ist die lokale Produktion durch Nierenparenchymzellen der wichtigere Faktor in der Pathophysiologie von Nierenekrankungen [30].

Tabelle 7 Eigenschaften von TNF-α [1, 30, 56, 140] . TNF-α: Tumor Nekrose Faktor alpha, IL: Interleukin, MCP-1: Monocyte chemoattractant protein 1, RANTES: regulated on activation, normal T cell expressed and secreted, ROS: Reactive oxygen species, CSF: Colony stimulating factor, ICAM: Intercellular cell adhesion molecules, VCAM: Vascular cell adhesion molecules, NF-κB : nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

Effekte als Entzündungsmediator:	Proinflammatorisches Zytokin Stimuliert NF-κB Zytokin Release: IL-6, IL-8, IL-1, … Chemokin-Release wie MCP-1, RANTES Synthese prokoagulatorischer Faktoren Induziert im Zusammenspiel mit Interferon ɣ (IFN-ɣ) die Bildung von ROS Prostaglandin Release
Effekt auf Zellen	Aktivierung/Differenzierung von Makrophagen Degranulation Neutrophiler Granulozyten Stimulation der Lymphozytenproliferation Chemotaktische Wirkung auf Fibroblasten Stimulation des Knochenmarks via Freisetzung von CSF
Effekt auf Zellproteine	Verstärkte MHC I und II Expression Expression von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1, VCAM-1, E-Selectin Steigerung der Kollagenproduktion von Fibroblasten

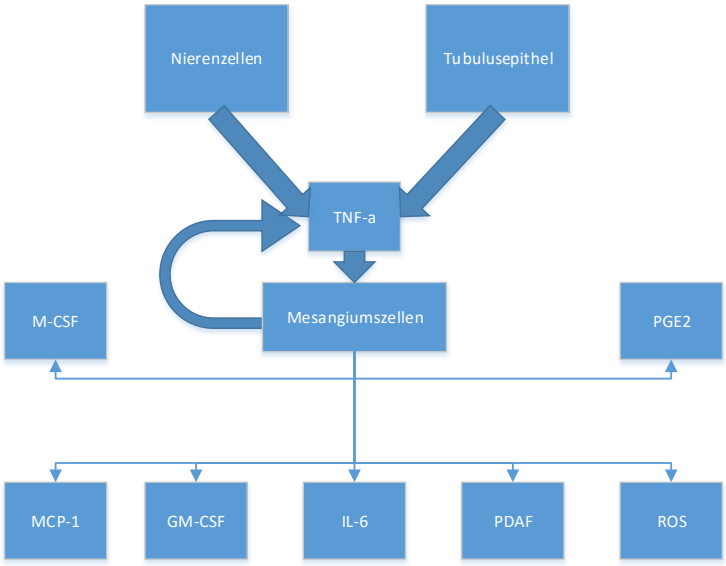


Abbildung 4 Aktivierung der Mesangiumszellen durch TNF-α. Aktivierte Mesangiumszellen sezernieren wiederum eine Vielzahl von Zytokinen und Chemokinen, die die lokale Entzündungsreaktion im Nierenparenchym am Laufen halten [30].

In vitro kann die TNF-α Sekretion durch Lipopolysaccharide (LPS) oder Interleukin-1 (IL1) stimuliert werden [56]. Entzündungsreize führen zu einer TNF-α Synthese via NF-κB [143], jedoch kann auch Albumin-induziertes TNF-α die Aktivität des Transkriptionsfaktors NF-κB erhöhen. Da NF-κB viele proinflammatorische Proteine steuert (RANTES, MCP-1, TNF-α,

IL-1β, VCAM-1, ICAM-1), kann über diesen Weg in beide Richtungen die Entzündung und somit progressiver Nierenschaden angenommen werden [27]. Im Tierversuch konnte eine glomeruläre Schädigung, Fibrinablagerungen in glomerulären Kapillaren sowie ein Kreatininanstieg durch TNF-α Injektionen induziert werden [8]. Ähnliche Ergebnisse erbrachten die Versuche an Mesangiumszellen von Ratten. Gómez-Guerrero et al. (1994) stimulierten die Mesangiumszellen mit IgG- und IgA-Antikörpern. Dies führte zu einer Synthese von IL-6 und TNF-α in den Mesangiumszellen [41].

Ramesh et al. (2002) [99] konnten bei Ratten mit Cisplatin-induziertem Nierenschaden einen signifikanten Anstieg von TNF-α, TGF-β, RANTES, MCP-1, IL-1β und ICAM-1 nachweisen. Die gemessenen TNF-α Konzentrationen im Urin, Serum und der Niere selbst waren erhöht. Pentoxifyllin und TNF-α Antikörper reduzierten die Serum- und Nieren-TNF-α Level. Zusätzlich wurden die Anstiege von TGF-β, RANTES, MCP-1 und IL-1β abgeschwächt, jedoch nicht von ICAM-1.

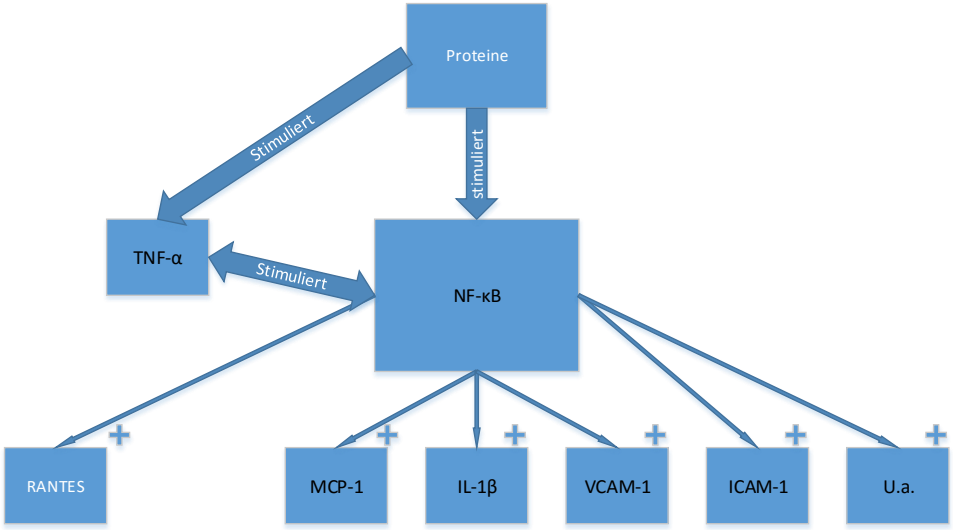


Abbildung 5 Wechselwirkung zwischen Proteinurie, NF-κB (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) und TNF-α (Tumor Nekrose Faktor alpha). Proteine stimulieren den NF-κB und TNF-α Release aus Tubulus- und Mesangiumszellen. Dies führt zu einer Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, die einerseits die Zellen des Nierenparenchyms autokrin stimulieren und andererseits für eine Aktivierung von Leukozyten und Fibroblasten sorgen [27]. MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1, IL-β1: Interleukin beta1, VCAM-1: vascular cell adhesion molecule 1, ICAM-1: intercellular cell adhesion molecule 1, RANTES: regulated on activation, normal T cell expressed and secreted.

In vivo ist das Muster bzw der Ort der TNF-α Expression abhängig von der Ätiologie. TNF-α führt zu einer erhöhten renalen transepithelialen Durchlässigkeit, ist pro-apoptotisch und kann akute tubuläre Nekrosen induzieren [27].

Tabelle 8 Das Muster der Schädigung des Nierenparenchyms ist abhängig von der Ursache [27, 30]

Ort der Schädigung	Ätiologie
Tubuluszellen	Renaler Ischämie-Reperfusionsschaden Akute Nierentransplantatabstoßung Nierenobstruktion
Glomeruli	IgA Nephropathie Minimal change disease Membranöse Glomerulonephritis Proliferative/membranöse Lupusnephritis

TNF-α bindet an zwei strukturell unterschiedlichen Rezeptoren: TNFR1 und TNFR2 (TNF-Rezeptor 1 u. 2). Diese gehören zu einer aus wenigstens 27 Mitgliedern bestehenden TNF-α-Rezeptor Superfamilie. Diese Gruppe von Typ I Transmembran Glykoproteinen zeichnet sich durch eine homologe zysteinreiche Domäne in ihrem extrazellulären Anteil aus. Genau wie TNF-α bilden die Rezeptoren Homotrimere an der Zelloberfläche aus. Die mannigfaltigen Effekte von TNF-α entstehen ausschließlich durch die Bindung an einen der beiden TNFRs [76].

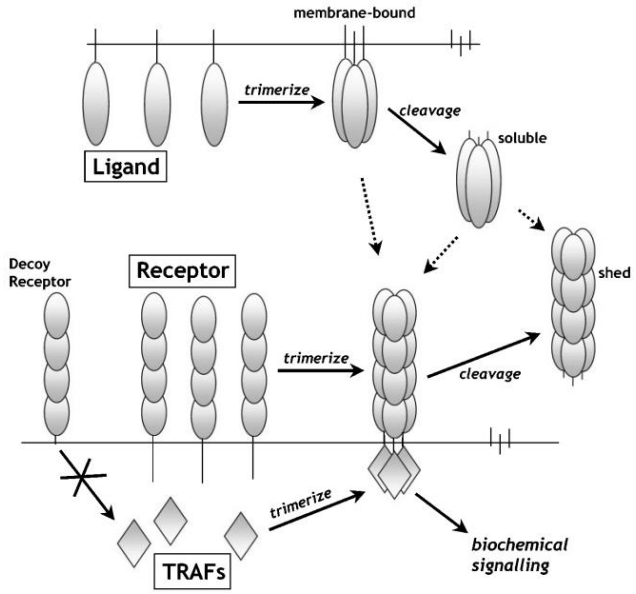


Abbildung 6 TNFR vermittelte Zellantworten [76] TRAF: TNF receptor-associating factors. Mit Genehmigung von „John Wiley and Sons“, Lizenznummer 3798180002090

Tabelle 9 Eigenschaften der TNF-α Rezeptoren [30], TNFR1/2: Tumor nekrose faktor 1/2

Rezeptorname		Eigenschaften
TNFR1	TNFRSF1A, p55, CD120a	„Death domain" → induziert u.a. Apoptose
TNFR2	TNFRDF1B, p75, CD120b	Kann u.a. direkt Apoptose induzieren

Die Gabe von löslichen TNF Rezeptoren (TNFR), die die biologische Aktivität des TNF-α aufhoben, verminderte die Schäden an den Glomeruli von Ratten [141]. In einer Studie an Mäusen, die nephrotoxisches Cisplatin appliziert bekamen, konnte ein TNF-α Anstieg festgestellt werden. Das TNF-α wurde von lokalen Zellen der Niere gebildet [26].

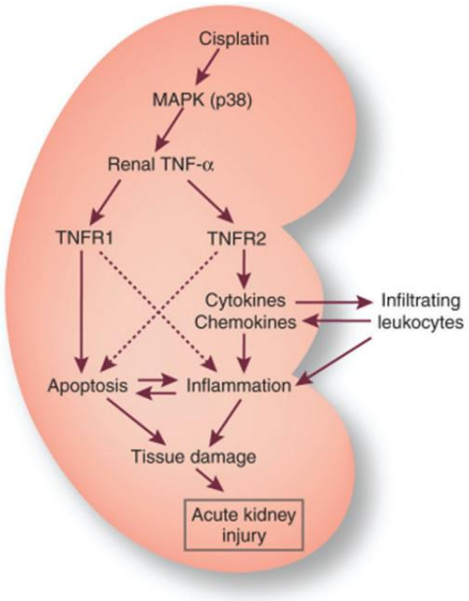


Abbildung 7 Diagramm der TNF-α Stimulation durch Cisplatin [26]. MAPK: Mitogen activated protein kinase. Mit Genehmigung der „Nature Publishing Group", Lizenznummer 3798180454243

1.1.4.3 Die Rolle von Transforming Growth Factor β (TGF-β)

TGF-β ist ein zentraler Akteur bei der renalen interstitiellen Fibrose [32, 124]. Eine erhöhte Konzentration von TGF-β ist in fast jeder CKD nachweisbar. Es werden die drei TGF- Isoformen TGF-β1 bis 3 unterschieden, wobei TGF-β1 der stärkste Stimulator für ECM-Synthese und –Akkumulation ist [124]. TGF-β wird u.a. in der Niere produziert und entfaltet dort auch seine Wirkung u.a. durch die Steigerung der ECM-Synthese durch Fibroblasten, Mesangium- und Glomerulusepithelzellen [32, 93]. TGF-β wirkt u.a. über den Smad 3/4-Weg und stimuliert die Podozyten dazu, Typ III Kollagen zu synthetisieren, was dann u.a zu

einer verdickten GBM führt [32, 124]. Weitere ebenfalls durch TGF- β stimulierte Zellen synthetisieren eine erhöhte Menge an Kollagenen, Proteoglykanen, Fibronectin und Laminin. Außerdem induziert TGF- β die Zytokine CTGF und VEGF, die als Wachstumsstimulus agieren, die Nierenparenchymzellen zur Transformation in Myofibroblasten anregen und auch die ECM Synthese an verschiedensten Zellen des Nierenparenchyms induzieren [124, 153]. Die renalen Tubulusepithelzellen werden durch TGF-β zur epithelio-mesenchymalen Transformation angeregt und wandern ins Interstitium [32]. Durch TGF-β stimulierte Fibroblasten bewirken ein pathologisches Kollagenremodeling der ECM, was letztendlich u.a. zur Fibrose führt [65]. Gleichzeitig wird die Synthese an ECM-zersetzenden Proteinen wie Matrixmetalloproteinasen (MMP) und Kollagenasen gehemmt [93]. Zusätzlich hemmt TGF-β die antifibrotische Plasminogenaktivität durch Induktion von PAI-1 (Plasminogen Aktivator Inhibitor-1), welche wiederum die Plasminogenaktivierung unterbindet und somit den antifibrotischen Effekt [111, 151].

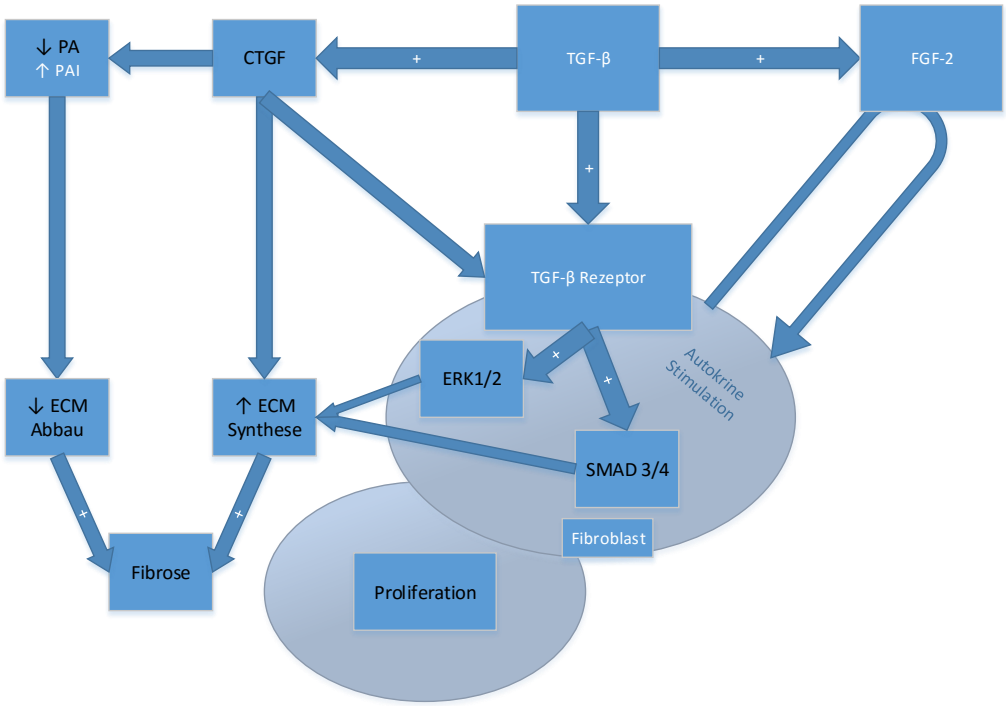


Abbildung 8 Rolle von TGF-beta bei Fibrose; CTGF: Connective tissue growth factor, FGF-2: Fibroblast growth factor 2, ECM: Extrazelluläre Matrix, ERK: extracellular-signal-regulated kinases, PA: Plasminogen Aktivator, PAI: Plasminogen Aktivator Inhibitor, SMAD: Proteine, die TGF-Signale in den Nucleus übertragen [51, 126]

1.1.5 Verlauf und Prognose des Nephrotischen Syndroms

Die Prognose bei Patienten mit NS ist u.a. abhängig von der Grunderkrankung, die zum NS geführt hat. Der Grad der Progression der Niereninsuffizienz ist abhängig von der Ätiologie des NS, der Höhe der Proteinurie, dem Alter des Patienten, der Nierenfunktion bei Diagnosestellung, dem histo-morphologischen Befund der Nierenbiopsie und dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus [22, 80]. Hinzu kommen ein erhöhtes Risiko für systemische Komplikationen bei Patienten mit NS wie Thrombembolien, erhöhte Infektanfälligkeit und kardiovaskuläre Krankheiten [80].

Die Höhe der Proteinurie ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Progression der CKD bei diabetischen und nicht-diabetischen Ursachen [42, 135]. Die Meinung, dass die Proteinurie nur ein Surrogatmarker für den Nierenschaden ist, wurde in den letzten Jahren in Frage gestellt [1]. In der „Modification Of Diet In Renal Disease“ (MDRD)-Studie war der Ausgangswert der Proteinurie ein unabhängiger Risikofaktor für das Fortschreiten einer durch verschiedene Ätiologien ausgelösten Niereninsuffizienz [96]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam die „Ramipril Efficacy In Nephropathy“ (REIN) Studie. Auch hier war die Proteinurie die einzige Variable, die signifikant mit dem Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und dem Fortschreiten der CKD bis hin zur „End Stage Renal Disease“ (ESRD) korrelierte [132]. Ruggenenti et al .(1998) zeigten, dass je höher die Proteinurie ist, desto schneller schreitet die Verminderung der GFR bis hin zur totalen Niereninsuffizienz fort [108]. Patienten mit einer Proteinurie von weniger als 1,9 g/ 24 h hatten den langsamsten Abfall der GFR (< 5%) über den Follow up Zeitraum von drei Jahren [108].

Saito (2004) [110] gibt die Rate der Patienten mit persistierendem NS, die letztendlich ein chronisches Nierenversagen bekamen, mit weniger als 10% an, wenn die Proteinurie weniger als 1 g/d beträgt. Andererseits verloren Patienten mit einer nephrotischen Proteinurie >3,9 g/24 h mehr als 10 ml/min/1,73m² ihrer GFR pro Jahr. Dies führte im dreijährigen Follow up zu einem Nierenversagen bei mehr als 30% der Patienten [108].

Thrombembolien sind mit die schwersten und potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen des NS. Circa 35% der Patienten mit NS sind von einer Thrombembolie betroffen [68]. Kinder erkranken dabei mit 2,8% deutlich seltener als Erwachsene mit 26,7% [62]. Den größten Anteil stellen venöse Thrombembolien. Arterielle Embolien sind die Ausnahme.

In einer retrospektiven, kontrollierten Studie konnte ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt bei Patienten mit NS nachgewiesen werden [92]. Patienten mit MGN haben das höchste Risiko mit 37,0% [62]. Bis zu 20 bis 30% der MGN Patienten erleiden eine Nierenvenenthrombose [94]. Als Grund für das erhöhte Auftreten von Thrombembolien bei NS-Patienten wird der renale Verlust antithrombotischer Proteine wie z.B. Antithrombin III (ATIII) verantwortlich gemacht sowie weitere pathologische Veränderungen, die Fibrinogen und die Faktoren V und VIII betreffen [62]. Die Risiken werden dann bedeutsam, wenn die Plasmaalbuminkonzentration unter 25 g/L fällt. Laborchemisch lassen sich oft ein erhöhtes Fibrinogen, Faktor VIII und Faktor V nachweisen. AT III und fibrinolytische Proteine können im Gegenzug erniedrigt sein [13, 62].

Das kumulative Neuauftreten von Thrombosen liegt bei NS Patienten um die 50% [7]. Als Risikofaktoren, die signifikant mit thrombembolischen Ereignissen assoziiert sind, gelten MGN, niedrige Plasmaalbuminkonzentration (<25 g/L), hohe Proteinurie (>10 g/d), erhöhte Fibrinogenwerte, erniedrigte ATIII Werte sowie Hypovolämie und Steroidmedikation [7, 13, 94, 127].

In der Prä-Antibiotika-Periode war Sepsis die Todesursache für ein Drittel der NS Patienten. Vor allem Kinder mit NS haben ein hohes Risiko, an Pneumokokken-Infekten zu erkranken [36], da sie nachweislich niedrigere Anti-Pneumokokken-Titer aufweisen als ihre gesunden Altersgenossen. Dies führt zu einer erhöhten Rate an Pneumokokkenperitonitis bei Kindern [94].Die Pneumokokken-Impfung führte zu einem Rückgang der Infektionen. Die bakteriellen Infektionen sind auch heute noch trotz Antibiotika eine häufige Todesursache bei NS Patienten. Diverse Studien belegen Veränderungen des Immunsystems wie reduzierte IgG-Konzentration [13], verminderte Komplementaktivität und verringerter T-Zell-Funktion. Aktuell gibt es keine Empfehlungen, um Infektionen bei NS wirksam vorzubeugen [148].

Chronische Nierenkrankheiten sind mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert [112]. Dieses ist gegenüber der Normalpopulation um das fünf bis sechsfache erhöht [92]. Die Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen ist bei Dialysepatienten um das 10- bis 30-fache erhöht [112]. Die Wahrscheinlichkeit für Patienten mit chronischen Nierenkrankheiten, an kardiovaskulären Komplikationen zu versterben, ist höher als ein komplettes Nierenversagen zu entwickeln [112]. Proteinurie oder eine eingeschränk-

te glomeruläre Filtrationsrate sind unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse [88, 112]. Ninomiya et al. (2009) zeigten, dass Patienten mit Typ 2 Diabetes und einer Kombination von verminderter GFR und Albuminurie das höchste Risiko für eine kardiovaskuläre und renale Komplikation aufweisen [88].

Traditional Risk Factors	Nontraditional Factors
Older age	Albuminuria
Male sex	Homocysteine
Hypertension	Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoforms
Higher LDL cholesterol	Lipoprotein remnants
Lower HDL cholesterol	Anemia
Diabetes	Abnormal calcium/phosphate metabolism
Smoking	Extracellular fluid volume overload
Physical inactivity	Electrolyte imbalance
Menopause	Oxidative stress
Family history of CVD	Inflammation (C-reactive protein)
LVH	Malnutrition
	Thrombogenic factors
	Sleep disturbances
	Altered nitric oxide/endothelin balance

LDL indicates low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.
Reproduced and modified with permission from Sarnak et al.[41]

Abbildung 9 Kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Allgemeinbevölkerung und bei nierenkranken Patienten (Sarnak et al. 2003, S. 2158) [112].

Das kardiovaskuläre Risiko erhöht sich nicht nur durch die chronische Nierenerkrankung, sondern kann auch durch die Therapie ebendieser erhöht werden. Der Langzeiteinsatz von Glucocorticoiden kann zu unerwünschten systemischen Effekten wie Hyperglykämie, Hypertonie, Infektanfälligkeit und Übergewicht führen. Diese sind wiederum Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen wie koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt [79].

1.1.6 Therapie

Im folgenden Abschnitt wird die Therapie des NS beschrieben. Man unterscheidet die spezifische Therapie des NS von der symptomatischen und supportiven Therapie. Eine Übersichtstabelle von de Seigneux u. Martin (2009) zeigt die Vielzahl der Maßnahmen bei NS und mögliche Komplikationen [22].

Complication	Recommendations
Proteinuria	Specific treatment according to primary disease
	In all cases: ACE inhibitors or ARBs increased to maximum dose depending on biological and clinical tolerance
	If age <55 or no comorbidities: evaluate ACE and ARB combination
	If refractory proteinuria, consider spironolactone
Oedema	Low salt diet
	Amiloride in children
	Sequential diuretic blockade in adults (loop diuretics, thiazide, spironolactone or amiloride)
Hyperlipidaemia	Lipid profile
	Statin if pathological or severe long lasting nephrotic syndrome
Hypertension	ACE inhibitors or ARBs as first choice
	Thiazides or calcium channel blockers in association
	Low salt diet
Hypoalbuminaemia	High protein diet not indicated
	0.8–1 g/kg/day
Thromboembolic risk	Prophylactic anticoagulation if immobilisation
	Full-dose anticoagulation if thrombotic event or membranous nephropathy and severe hypoalbuminaemia (alb <20 g/l)
	In other cases of NS: to be discussed depending on bleeding risk
Anaemia	Anaemia evaluation
	Erythropoietin if required
	Target haemoglobin 11–12 g/l
Infections	High index of suspicion
	Antipneumococcal and influenza vaccinations
Bone metabolism	Vitamin D and calcium
	Bisphosphonates if steroids and/or pathological osteodensitometry

ACE: Angiotensin conversion enzyme / ARB: Angiotensin receptor blocker

Abbildung 10 Zusammenfassung der allgemeinen Maßnahmen bei Nephrotischem Syndrom und deren Komplikationen [22] . © 2009 EMH Swiss Medical Publishers Ltd unter der Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License

1.1.6.1 Spezifische Therapie

Die spezifische Therapie richtet sich immer nach der Grunderkrankung, die zum NS geführt hat. Als Ursache der primären GN wird eine immunologische Genese vermutet. Immunomodulatorische oder immunosuppressive Medikamente sind daher die Basis der Behandlung [22, 59].

Die erste kontrollierte Studie mit Corticosteroiden bei Erwachsenen Patienten mit GN wurde 1970 durchgeführt. Es hat sich gezeigt, dass einige Patienten mit bestimmten Formen der GN besser als andere Patienten auf die immunsuppressive Therapie ansprachen [114].

Die KDIGO (2012) empfiehlt bei MCD und FSGS initial Prednisolon hochdosiert für wenigstens 4 Wochen. Bei idiopathischer MGN wird der Einsatz von Corticosteroiden nur bei nephrotischer Proteinurie angeraten [59]. Bei Patienten mit IgA Nephropathie und persistierender Proteinurie, trotz supportiver pharmakologischer Therapie, kann eine sechsmonatige Corticosteroidtherapie angewandt werden [59]. Bei Nierenbeteiligung eines SLE ist die Therapie abhängig von der Klasse der Lupus Nephritis. Für Klasse II bis VI sind Corticosteroide teilweise in Kombination mit weiteren Immunsuppressiva eine Therapieoption [59]. Bei RPGN ist die Therapie abhängig von der Ursache, jedoch werden auch hier als first-line Therapie Corticosteroide eingesetzt [63].

Bei Kindern wird das NS in steroidsensitiv (SSNS) und steroidresistent (SRNS) eingeteilt. Circa 20% der Patienten zwischen 1-18 Jahren haben ein SRNS [75]. Die häufigsten Ursachen für ein SSNS sind MCD, für SRNS mesangio-proliferative GN und FSGS [75]. Für die Behandlung eines erstmaligen SSNS wird die Gabe von Corticosteroiden für mindestens 12 Wochen empfohlen [59]. Bei rezidivierendem SSNS wird eine erneute Corticosteroidgabe angeraten und bei steroidabhängigem SSNS die zusätzliche Gabe eines steroidsparenden Medikamentes wie Chlorambucil, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Mycophenolat mofetil (MMF), Azathioprin (AZA) oder Rituximab [59].

Das Risiko für ein SRNS ist abhängig vom histo-morphologischen Befund der Nierenbiopsie. Am häufigsten ist ein SRNS bei FSGS und mesangioproliferativer GN [49]. Die Therapie eines SRNS ist problematisch und ein Therapieversagen korreliert mit einer schlechten Langzeitprognose. KDIGO (2012) empfiehlt wenigstens eine achtwöchige Corticosteroidtherapie bevor ein SRNS diagnostiziert werden kann. Als Initialtherapie wird ein Calcineurinhemmer (CNI) für wenigstens sechs Monate oder für wenigstens 12 Monate, wenn eine partielle Remission erzielt wurde, empfohlen [59]. Die zusätzliche Gabe eines Corticosteroids kann erwogen werden. Als 2nd line Therapie können noch Cyclophosphamid, MMF oder Tacrolimus angewandt werden [49].

Die Langzeitgabe von Corticosteroiden hat Nebenwirkungen. Bei Kindern können Wachstumsstörungen auftreten. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Hypertonie, Osteoporose, Myopathien, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Adipositas und Verhaltensänderungen [79].

Aufgrund des Nicht-Ansprechens von GN Patienten auf eine Therapie mit Corticosteroiden wurden weitere Immunsuppressiva einer Prüfung unterzogen. Darunter sind Azathioprin, Cyclophosphamid, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus und Mycophenolat-mofetil [114]. Bei steroid-abhängigen (SDNS) oder steroid-resistentem NS kommen solche Immunsuppressiva zum Einsatz. Corticosteroide und Immunsuppressiva werden auch in Kombination gegeben, um eine Dosisreduktion der Corticosteroide zu erreichen und die Nebenwirkungen zu reduzieren [11].

Ciclosporin, ein Calcineurin-Inhibitor, reduziert die Proteinurie bei 70-80% der Patienten mit MGN und SRNS [19] und ist auch bei FSGS wirksam [89]. Der Einsatz von Calcineurin-Hemmern wird jedoch durch die Nephrotoxizität, die mit einer Reduktion der GFR einhergeht, und die medikamenteninduzierte Hypertonie eingeschränkt [59, 89].

Tacrolimus, ebenfalls ein Calcineurin-Hemmer, und Ciclosporin werden bei SSNS bei Kindern als corticosteroid-sparende Zusätze gegeben [59]. Tacrolimus oder Ciclosporin kann – auch als Monotherapie Erwachsenen gegeben werden, bei denen es Kontraindikationen für Corticosteroide gibt oder die auf ein Corticosteroid-Regime nicht/unzureichend ansprechen [59].

Mycophenolat-mofetil hemmt die de novo Purinsynthese und vermindert damit die B- und T-Zellproliferation. MMF kann als Corticosteroid-sparendes Zusatzmedikament oder als Reservetherapeutikum bei therapieresistenter MCD bei Erwachsenen eingesetzt werden [59].

Cyclophosphamid ist ein alkylierendes Agens und kann das Risiko eines Rückfalls bei SDNS und bei häufig auftretenden Rückfällen des NS senken [11]. Die Nebenwirkungen sind erhöhte Infektneigung, Haarausfall, hämorrhagische Zystitis und Fertilitätsstörungen [59].

Neuere Studien deuten darauf hin, dass die mTor-Hemmer Rapamycin und Everolimus einen positiven Effekt auf eine diabetische Nephropathie und haben können [134].

Rituximab, ein anti-CD20-monoklonaler Antikörper, der über eine B-Zell-Depletion wirkt, ist ein neues Medikament, dessen Einsatz bei GNs geprüft wird [19].

1.1.6.2 Nicht-spezifische Therapie

Aktuell gibt es keine Leitlinien zur Therapie von Ödemen beim NS [50]. Zur Gewichtsreduktion und Verringerung der Ödeme wird jedoch eine negative Natriumbilanz (<100 mmol/Tag; 3 g/Tag) mit Trinkmengenrestriktion auf maximal 1,5 Liter/Tag empfohlen [13, 50]. Desweiteren kommt als medikamentöse Therapie eine sequentielle Nephronblockade mit Diuretika wie z.B. Schleifendiuretika, Thiaziden oder Aldosteronantagonisten in Frage [22].

Bei der Hyperlipidämie aufgrund eines NS sind LDL und die Triglyzeride erhöht [50]. Das HDL ist erniedrigt [57]. Dadurch erhöht sich das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen [13]. Deswegen wird die Hyperlipidämie bevorzugt mit Statinen behandelt, da sich diese als wirksam und sicher erwiesen haben [57, 133]. Es ist unklar, ob und welchen Einfluss die Dyslipidämie auf die CKD Progression hat oder ob die Proteinurie zur Dyslipidämie und eingeschränkten Nierenfunktion führt [57].

Ein Hauptziel der Therapie ist die Elimination bzw. Reduktion der Proteinurie, da diese ein unabhängiger Marker und nach neueren Erkenntnissen auch ein Mediator ist, der das Fortschreiten der Erkrankung bis zum Endstadium der Niereninsuffizienz (ESRD) bestimmt [1, 21]. Zur Eindämmung der nephrotischen Proteinurie ist immer die Behandlung der Grunderkrankung nötig [22]. Außerdem sollte ein ACE-Hemmer oder ein Angiotensin-Rezeptor-Blocker bzw Renin-Antagonist gegeben werden [21, 94]. Eine Kombination von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Blockern wurde erwogen, da die Proteinurie stärker als bei einer Monotherapie gesenkt wird [12, 146]. Basis für die Empfehlung sind die Ergebnisse aus großen randomisierten kontrollierten Studien, die einen antiproteinurischen Effekt von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Blockern nachweisen konnten [100, 108, 132, 146] (siehe Kap. 1.1.6). Jafar et al. (2001) zeigten, dass Patienten mit Proteinurie mehr von einer antihypertensiven Therapie mit ACE-Hemmer profitieren als diejenigen ohne ACE-Hemmer [53]. Je höher die Proteinurie, desto größer ist der Nutzen eines ACE-Hemmers auf die Senkung der Proteinurie [54]. Jafar et al. (2003) empfahlen die Proteinurie unter 2,0 g/d zu senken, da dann das Risiko für eine Progression der CKD am geringsten ist [53].

Eine weitere Säule ist die Restriktion der täglichen Proteinaufnahme durch den Patienten [13]. Als ultima ratio bei schwerer nicht-kontrollierbarer Proteinurie kann eine bilaterale Nephrektomie oder renale Embolisation nötig sein [50].

Wilmer et al. haben die antiproteinurischen Maßnahmen nach Empfehlungsgrad sortiert (siehe Abb. 11) [146].

Erhöhte Werte des systolischen Blutdrucks (RR) korrelieren unabhängig voneinander und linear mit der Proteinurie und einem erhöhten Risiko für das Fortschreiten zur ESRD [53, 107]. Der diastolische RR-Wert war kein Risikofaktor. Das geringste Risiko für eine Progression der CKD besteht bei einem systolischen RR zwischen 110 und 129 mmHg und einer Proteinurie von weniger als 2 g/24 h [53]. Bei geringerer Proteinurie (<1 g/d) gab es keinen Zusammenhang mit dem systolischen RR zwischen 110 bis 159 mmHg. Jedoch ist nicht auszuschließen, dass Patienten mit einer Proteinurie <1 g/d auch von einer restriktiveren RR-Einstellung zwischen 110 und 119 mmHg profitieren [53]. Ein niedrigerer systolischer RR von weniger als 110 mmHg bringt keinen Vorteil mehr, da eher die Nierenperfusion verringert wird und dies zu einer eingeschränkten Nierenfunktion führen kann [53].

Table 4. Antiproteinuric strategies ranked according to level of recommendation

Intervention	Goal/Comment
1. Control BP (Level 1)	The goal is a sitting systolic BP in the 120s or less, if tolerated. The greater the proteinuria, the greater the benefit of the low goal. Text has recommended antihypertensive regimens.
2. ACEI therapy (Level 1)	Use ACEI even if normotensive. ACEI is first choice because of proven cardio protection. Use maximum recommended doses if tolerated. Goal is proteinuria <0.5 g/d.
3. ARB therapy (Level 1)	Proven antiproteinuric and renoprotective therapy. Studies are underway to assess cardiovascular protection compared with ACEI. ARB is first choice if ACEI–intolerant. Use maximum recommended doses, if tolerated. Goal is proteinuria <0.5 g/d.
4. Combination ACEI and ARB therapies (Level 1)	Adding ARB to maximum ACEI appears to reduce proteinuria further. However, BP may not be reduced further.
5. Avoid DHCCB unless needed for BP control (Level 1)	DHCCBs are excellent antihypertensive agents but they are not antiproteinuric and may promote kidney disease progression. ARB therapy may mitigate these effects.
6. β-blocker therapy (Level 1)	β-blocker therapy is antiproteinuric compared to DHCCB–therapy.
7. Control protein intake (Level 1)	Goal is 0.7 to 0.8 g/kg/d. Effect on proteinuria is nearly the same as that of the low BP goal. Soy proteins may offer advantages over other protein sources.
8. Restrict NaCl intake (Level 2) (Level 1 for BP control)	Goal is 80 to 120 mmol/d (≈2.0 to 3.0 g Na) to optimize the antiproteinuric effects of ACEI, ARB, or NOH-CCB therapy. Lower salt intake controls BP, which may further reduce proteinuria.
9. Control fluid intake (Level 2)	Goal is urine volume <2.0 L/d unless higher fluid intake is needed for specific reasons. In the MDRD Study A, each 1% greater urine volume was associated with a 1% increase in urine protein/creatinine ratio. Also, urine volumes >2.0 L/d were associated with faster GFR decline.
10. NDH-CCB therapy (Level 2)	This CCB class is antiproteinuric. It might also be renal protective based on observational studies.
11. Control blood lipids (Level 2) (Level 1 for cardiovascular benefit)	There is good evidence that statins are antiproteinuric and renoprotective.
12. Aldosterone antagonist therapy (Level 2)	Spironolactone is antiproteinuric in humans and in animal models independent of BP control.
13. Smoking cessation (Level 2)	Cigarette smoking in humans increases proteinuria/albuminuria and is associated with faster kidney disease progression. Smoke condensate worsens proteinuria and glomerulosclerosis in experimental kidney disease in rats.
14. Avoid estrogen/progestin replacement therapy in postmenopausal women with kidney disease (Level 2)	Estrogens may have renoprotective effects that explain slower progression of kidney disease in premenopausal women compared with men of the same age. However, estrogens induce microalbuminuria and have other adverse effects in postmenopausal women.
15. Supine/recumbent posture when feasible. Avoid severe exertion (Level 2)	Nephrotic-range proteinuria decreases by as much as 50% during recumbency. Severe exercise may increase proteinuria substantially.
16. Reduce obesity (Level 2)	Obesity apparently causes glomerulomegaly and proteinuria. Reducing obesity reduces proteinuria.
17. Decrease elevated homocysteine (Level 3)	Hyperhomocystinuria is associated with microalbuminuria and increased cardiovascular risks. Folic acid, B6, and B12 may lower homocysteine levels.
18. Antioxidant therapies (Level 3)	Antioxidant therapies of several types reduce proteinuria in both experimental models and in patients with diabetic nephropathy.
19. Sodium bicarbonate therapy to correct metabolic acidosis (Level 3)	$NaHCO_3$ therapy is not antiproteinuric; however, it blocks complement activation in the tubular compartment and, therefore, may block tubular injury caused by proteinuria. Correction of metabolic acidosis also decreases protein catabolism, which may provide general benefit.
20. NSAID therapy in severe untreatable nephrotic syndrome (Level 3)	NSAIDs (both COX 2 and nonspecific COX inhibitors) are antiproteinuric but are also nephrotoxic. Thus, NSAID use should be reserved for severe untreatable nephrotic syndrome to reduce proteinuria and achieve symptomatic relief.
21. Other therapies based on animal studies (Level 3)	Avoid excessive caffeine, iron overload. Allopurinol, pentoxifylline, mycophenolate therapy. See text.

Abbildung 11 Antiproteinurische Maßnahmen geordnet nach Empfehlungsgrad (Wilmer et al. 2003, S. 3221) [146].

1.2 **Pentoxifyllin**

Auch Pentoxifyllin kann allein oder in Kombination mit einer Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) die Proteinurie günstig beeinflussen [6, 72, 78, 101]. Trotz zahlreicher in vitro und in vivo Studien, die auf einen positiven Effekt von Pentoxifyllin auf die Proteinurie hindeuten, ist die Datenlage unklar, da alle Studien nur eine relativ kleine Probandenzahl untersuchten und somit die Aussagefähigkeit eingeschränkt ist [6, 64, 78, 95]

1.2.1 **Chemie**

Pentoxifyllin ist ein Xanthinderivat. Die chemische Formel lautet 1-(5-oxo-hexyl-3,7-dimethylxanthin [106].

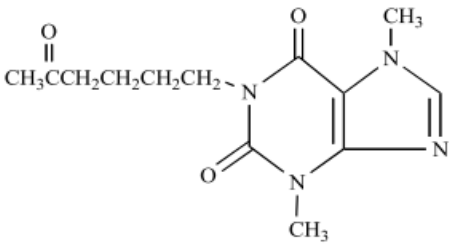


Abbildung 12 Die chemische Struktur von Pentoxifyllin [104].

1.2.2 **Wirkmechanismus und Pharmakokinetik**

Pentoxifyllin ist ein nicht-selektiver Hemmer der zyklischen-3,5-Nukleotid-Phosphodiesterase [PDE] [58]. Die Hemmung der PDE führt zu einer erhöhten intrazellulären cyclic adenosine monophosphate (cAMP) Konzentration und einer Aktivierung der Protein Kinase A [PKA] [74].Die Metabolite des Pentoxifyllin haben vasodilatorische, hämorrheologische und immunmodulatorische Eigenschaften. Pentoxifyllin wirkt durch Erhöhung der Deformierbarkeit der Erythrozytenmembran und einer Verminderung der Blutviskosität sowie eine Hemmung der Thrombozytenaggregation [144]. Dadurch verbessert Pentoxifyllin die Mikrozirkulation und die Gewebeperfusion [106, 139].

Die immunmodulatorischen Eigenschaften von Pentoxifyllin basieren auf einer Synthesehemmung von IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-10 und TNF-α über die PDE-Hemmung und einer verminderten Degranulation neutrophiler Granulozyten [31, 35, 106]. Es zeigte sich eine Verminderung der TNF-α Auschüttung in Maus- und Humanmakrophagen/–leukozyten, wobei die TNF-α Hemmung sowohl auf mRNA als auch auf Proteinebene nachweisbar war [31].

Die Fähigkeit, TNF-α zu supprimieren, geht zum allergrößten Teil von dem Wirkstoff Pentoxifyllin und seinem Metaboliten M1 aus [31].

Pentoxifyllin ist durch eine PDE-3 und -4 Hemmung auch in der Lage, eine Aktivierung der Fibroblasten und Fibroseprogression zu unterdrücken [74].

Pentoxifyllin ist als Lösung und in Tablettenform verfügbar. Die Dosierungsempfehlung bewegt sich zwischen 400 bis 1200 mg pro Tag [106]. Nach oraler Aufnahme bzw. i.v. Gabe wird Pentoxifyllin in der Leber verstoffwechselt und u.a. über die Niere ausgeschieden [35]. Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme liegt zwischen 20 bis 30% [144]. Eine Bindung an Plasmaproteine im Blut findet nicht statt. Pentoxifyllin wird in der Leber in sieben Metabolite umgewandelt (Metabolite M1-M7). Die Wirkstoffkonzentration in den untersuchten Geweben (Leber, Herz, Lunge, Niere, Gehirn und Skelettmuskel) sind nahezu identisch [106]. Wiederholte Gabe führt nicht zur Akkumulation [144]. Die Elimination erfolgt überwiegend renal. Die Halbwertszeit von 200 mg i.v. gegebenem Pentoxifyllin beträgt zwischen 1 bis 1,6 Stunden. Aufgrund der vorwiegend renalen Elimination wird bei niereninsuffizienten Patienten eine Dosisanpassung empfohlen [106].

1.2.3 Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen

Pentoxifyllin wird seit mehr als 40 Jahren als Rheologikum zur Behandlung von Durchblutungsstörungen eingesetzt. Es findet Verwendung bei zerebralen oder okulären Durchblutungsstörungen, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), Claudicatio intermittens sowie Tinnitus und Hörsturz [106, 144]. Als Mittel gegen Proteinurie wird es seit ca. 1982 im Off label use verwendet [6, 9].

Pentoxifyllin sollte nicht bei Patienten mit vor kurzem aufgetretenen zerebralen oder retinalen Blutungen angewendet werden. Bei Patienten, die eine Intoleranz gegenüber Pentoxfyllin haben, sollte ebenfalls von einer Gabe abgesehen werden [144].

Die unerwünschten Wirkungen von Pentoxifyllin sind überwiegend leicht und betreffen den Gastrointestinaltrakt [144], das zentrale Nervensystem und das kardiovaskuläre System. Die gastrointestinalen Beschwerden reichen von Unwohlsein, Diarrhoe, Meteorismus bis hin zu Übelkeit und Erbrechen. An kardiovaskulären Nebenwirkungen treten pektanginöse Beschwerden, Palpitationen, Arrythmien und Flushs auf. Pentoxifyllin kann am zentralnervösen Nervensystem agitierend wirken oder Kopfschmerzen hervorrufen. Die

häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Symptome bei circa 2,7% der Patienten [71, 144].

Pentoxifyllin kann die Wirkung blutdrucksender Medikamente verstärken. Weitere Interaktionen mit anderen Medikamenten sind nicht bekannt [106]. In den meisten klinischen Studien hatte Pentoxifyllin keinen Effekt auf Blutzucker, Fettstoffwechsel und nur geringen Effekt auf den systemischen Blutdruck [144]. In einer Studie von Ghorbani et al. (2012) musste Pentoxifyllin bei einem Patienten wegen Angina pectoris und Dyspnoe sowie bei einem weiteren wegen retinaler Blutung abgesetzt werden [39].

1.2.4 Wirkung von Pentoxifyllin auf Zytokine

Bei Nachforschungen mit der Fragestellung, wie LPS auf die TNF-α Produktion wirkt, wurde auch Pentoxifyllin eingesetzt, um die TNF-α Produktion zu hemmen [125]. Neben TNF-α hemmt Pentoxifyllin in vivo auch die Freisetzung von IL-1β, IL-6, IL-8 aus Monozyten [86]. Pentoxifyllin wirkt über eine nicht selektive PDE-Hemmung und hemmt die PDE-4, die auch an der de novo Synthese der proinflammatorischen Zytokine TNF-α, IL-1, IL-6 und IFN-ɣ beteiligt ist. Desweiteren vermindert Pentoxifyllin durch die PDE-3 und -4 Hemmung die Aktivierung von Fibroblasten und fibrotische Umbauvorgänge [74].

Navarro et al. untersuchten die Expression der für TNF-α, IL-1 und IL-6 zuständigen Gene in Nieren an Ratten mit Diabetes. Pentoxifyllin bewirkte u.a. eine Hemmung der TNF-α-, IL-1 - und IL-6 - mRNA Synthese. Diese Hemmung führte zu einer Verminderung der Albuminurie bei den Ratten [82]. Weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen, dass Pentoxifyllin TNF-α und andere Zytokine hemmt [52, 128, 138]. In einer Studie zur additiven Therapie der Malaria falciparum mit Pentoxifyllin zusätzlich zur etablierten Malariatherapie konnte laborchemisch aber keine Senkung des TNF-α Spiegels festgestellt werden [47].

In einer klinischen Studie von Lin et al. (2008) senkte Pentoxifyllin die TNF-α- und MCP-1 Expression [72]. Gleichzeitig sank auch die Proteinurie.

1.2.5 Wirkung von Pentoxifyllin auf die Proteinurie

Badri et al. (2011) unterteilten in ihrem Review zu der Frage, ob Pentoxifyllin die Proteinurie senken kann, die Studien in drei Gruppen (s. Appendix): tierexperimentell, diabetische Nephropathie und nicht-diabetische Nephropathie [6]. Es wurden insgesamt sieben tierexperimentelle Studien [14, 16, 45, 73, 81, 115, 137] und 13 klinische Studien zu der Frage des

antiproteinurischen Effektes bei diabetischer Nephropathie betrachtet [3, 9, 24, 43, 46, 83-85, 102, 103, 105, 122, 123]. Zwei weitere Studien [38,91] wurden später berichtet, sodaß insgesamt zu diesem Thema 15 Publikationen vorliegen. In der dritten Gruppe wurden sechs Studien zum Thema Pentoxifyllingabe bei nicht-diabetischen Nierenerkrankungen ausgewertet [15, 28, 38, 72, 95, 101].

Alle tierexperimentellen Studien wurden an Ratten durchgeführt, bei denen jeweils ein Nierenschaden induziert wurde und die entweder i.v. oder oral Pentoxifyllin verabreicht bekamen. Pentoxifyllin konnte in Studien zu Nierenerkrankungen wie der Lupusnephritis bei Mäusen [115], Halbmondglomerulonephritis [16] und der Adriamycin-induzierten Nephropathie bei Ratten [137] die Proteinurie senken. Chen et al. (1999) zeigten anhand von Ratten mit anti-Thy 1 Nephritis, dass Pentoxifyllin in diesem Modell die Proteinurie senkt und dies wohl über eine Hemmung der Proliferation von Mesangiumszellen und Fibroblasten tut und somit eine interstitielle Fibrose abschwächt. Pentoxifyllin konnte das Überleben von Ratten mit Teilnephrektomie verlängern, indem es die Progression der Nierenfibrose und die Proteinurie abschwächte [73]. Zusätzlich zum antiproteinurischen Effekt in den oben genannten Tiermodellen konnte Pentoxifyllin bei Ratten mit Streptozotocin-induziertem Diabetes die GFR stabil halten [82]. Han et al. (2010) untersuchten ebenfalls den Effekt von Pentoxifyllin bei Streptozotocin-induzierten diabetischen Ratten. Sie konnten einen antiproteinurischen Effekt nachweisen, jedoch trat dieser erst nach achtwöchiger Pentoxifyllingabe ein [45]. Alle genannten Studien haben einen positiven Effekt von Pentoxifyllin auf die Proteinurie nachgewiesen. In einigen Studien konnte durch Pentoxifyllingabe die Proteinurie sogar komplett unterbunden werden [16, 45]. Zusätzlich hatte Pentoxifyllin bei den obengenannten Tierexperimenten positive Effekte auf die Glomerulosklerose, die Progression der CKD und die Zytokinausscheidung über den Urin [6].

Ducloux et al. (2001) untersuchten den Effekt von 1200 mg/d Pentoxifyllin auf die Proteinurie an zehn Patienten mit MGN [28]. Der Behandlungszeitraum betrug 6 Monate. Die Proteinurie sank in diesem Zeitraum signifikant von 11 g/d auf 1,8 g/d ebenso wie Plasma- und Urin-TNF-α. Die Nierenfunktion blieb im Beobachtunszeitraum stabil. Die Patienten bekamen weder Corticosteroide noch Immunsuppressiva. Die Autoren folgerten daraus, dass Pentoxifyllin ein sicheres und effektives Zusatzmedikament zu Steroiden und anderen Immunsuppressiva bei MGN sein kann.

Badri et al. (2013) untersuchten in einem Studiendesign mit parallelen Gruppen über 6 Monate 18 Patienten mit MGN, davon 12 unter Pentoxifyllin (400 mg/d) und 6 unter Placebo. Die pharmakologische Therapie der Nierenerkrankung war vor Studienbeginn mit ACE-Hemmern, AT1-Blockern, Diuretika, Corticosteroiden und anderen Immunsuppressiva begonnen worden und die Therapieschemata wurden während der Studie nicht verändert. Die Pentoxifyllingabe reduzierte die mittlere Proteinausscheidung nach 6 Monaten und führte zu einem leichten Anstieg der GFR. In der Placebogruppe stieg die GFR ebenfalls leicht, jedoch stieg im Gegensatz zur Verumgruppe die mittlere Proteinurie ebenfalls. Der Abfall der Proteinurie in der Pentoxifyllingruppe war erst nach sechs Monaten statistisch signifikant. Die signifikante Senkung der Proteinurie unter Pentoxifyllin ($p < 0{,}001$) mag wesentlich bedingt sein durch zwei Patienten mit dramatischem Abfall. Außerdem wird die geringe Fallzahl als limitierender Faktor genannt. Die Autoren sehen in Pentoxifyllin eine sinnvolle Ergänzung der Therapie des NS, weisen jedoch darauf hin, dass prospektive, randomisierte Studien notwendig sind, um zu einem abschließenden Urteil zu kommen [5].

Chen et al. (2006) [15] untersuchten die Effektivität von Pentoxifyllin bei proteinurischen primären Glomerulonephritiden an 17 Patienten. Alle Patienten hatten eine primäre GN und eine persistierende Proteinurie. Diagnosen waren FSGS, mesangioproliferative GN, IgA-Nephritis und MGN. Alle Patienten wurden für sechs Monate mit Pentoxifyllin 800 mg/d behandelt. Erhobene Verlaufsparameter waren Serumkreatinin, Plasma Renin Aktivität, Serum Aldosteronkonzentration, Serum- und Urinkonzentration von TNF-α, IL-1β, MCP-1 sowie Protein und Kreatinin im Urin (Proteinurie-Kreatinin-Quotient). Auch in dieser Studie konnte Pentoxifyllin die Proteinurie und die MCP-1 Konzentration signifikant senken. TNF-α in Serum und Urin blieben unverändert.

Renke et al. (2010) untersuchten den Effekt von Pentoxifyllin zusätzlich zu einer Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems auf die Proteinurie, Surrogatmarker für Nierenschaden und oxidativen Stress an 14 Patienten mit nicht-diabetischer Nephropathie in einer Placebo-kontrollierten Crossoverstudie. Von diesen 14 Patienten hatten 5 eine IgA-Nephritis, 2 eine MGN, 2 eine FSGS, 4 eine mesangiale GN, und einer eine mesangiokapilläre GN. Die Patienten erhielten für 8 Wochen entweder Pentoxifyllin in einer Dosis von 1200 mg/d oder ein Placebo. Danach folgte eine achtwöchige Auswaschphase und eine

achtwöchige Gabe eines Placebos/Verums. Die Therapie mit Pentoxifyllin reduzierte die 24h Proteinurie. Die Senkung war jedoch nicht signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Senkung der Proteinurie ließ sich aber wiederholen, nachdem die Placebogruppe nach der Auswaschphase für acht Wochen Pentoxifyllin erhalten hatte. Die Senkung von hsCRp in der Pentoxifyllingruppe war ebenfalls nicht signifkant. Pentoxifyllin hatte keinen Effekt auf die Höhe der Surrogatmarker für renalen Tubulusschaden. Das Serumkreatinin blieb im Untersuchungszeitraum stabil und es gab keine signifikante Änderung der GFR unter Pentoxifyllingabe. Limitierend bei dieser Studie ist die geringe Anzahl von Patienten und die Sammlung des 24h Urins ist in der Praxis sehr fehleranfällig [101].

2008 untersuchten Lin et al. den antiproteinurischen Effekt von Pentoxifyllin als Zusatz zu einer ARB-Therapie mit Losartan bei CKD verusacht durch diabetische Nephropathie, MGN, IgA-Nephritis, FSGS, mesangioproliferative GN und nicht-klassifizierbare idiopathische GNs. In dieser randomisierten und kontrollierten Studie wurden insgesamt 85 Patienten gescreent, wovon 56 Patienten die Einschlußkriterien erfüllten und in zwei Gruppen aufgeteilt wurden. In einer ersten Studienphase von 12 Monaten erhielten die Patienten der Gruppe 2 (n=29) Pentoxifyllin in einer der Nierenfunktion des jeweiligen Patienten angepaßten Dosierung (800 mg/d wenn GFR zwischen 30-60 ml/min/1,73 m², 400mg/d wenn GFR <10-29 ml/min/1,73 m²), während Gruppe 1 (n=27) als Kontrollgruppe geführt wurde. Unter Pentoxifyllin sank die Proteinurie von 1,1 g/g Kreatinin auf 0,8 g/g Kreatinin, während in der Kontrollgruppe ein Anstieg von 1,4 g/g Kreatinin auf 1,8 g/g Kreatinin beobachtet wurde. In der zweiten Studienphase wurde daraufhin auch die Kontrollgruppe mit Pentoxifyllin behandelt, die Ergebnisse nach 6 Monaten weiterer Behandlungsdauer bestätigten die Ergebnisse der ersten Studienphase. Der Abfall der Proteinurie korrelierte mit der Verringerung der Konzentrationen von TNF-α und MCP-1 im Urin. Lin et al. konnten bei einem Subgruppenvergleich des Effektes von Pentoxifyllin auf die Entwicklung der Proteinurie bei den chronischen GNs und diabetischer Nephropathien keinen Unterschied feststellen. Die Autoren schließen daraus, dass Pentoxifyllin als add on zu Losartan in der Lage ist, die Proteinurie effektiv bei Patienten mit CKD Stadium III-V zu senken. Insgesamt gab es einen nicht signifikanten Trend zur Stabilisierung der GFR unter Pentoxifyllin. Problematisch ist auch hier wieder die geringe Patientenzahl, Einschluss von Patienten mit CKD in einem späten Stadium und eine fehlende Verblindung und Placebo-

Gruppe in der Studie. Die Autoren schließen auch hier wieder mit der Empfehlung, große doppelblind randomisierte Langzeitstudien durchzuführen [72].

Solerte et al. (1986) teilten 82 Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und II mit Mikroproteinurie (0,2-0,5 g/d) zufällig in zwei Gruppen ein. Gruppe 1 wurde mit Pentoxifyllin 1200 mg/d über sechs Monate behandelt, während Gruppe 2 eine intensivierte antidiabetische Behandlung erhielt. Die Proteinurie konnte in der Pentoxifyllin-Gruppe signifikant reduziert werden. Im folgenden Jahr untersuchten Solerte et al. (1987) den antiproteinurischen Effekt von Pentoxifyllin bei 21 Typ I Diabetikern mit einer täglichen Proteinausscheidung von mehr als 0,5 g/d. Der Beobachtungszeitraum betrug ein Jahr. Auch hier konnte die Proteinurie signifikant gesenkt werden. Zusätzlich stieg die GFR unter Pentoxifyllintherapie an. Bei beiden Studien ist die Patientenzahl jedoch sehr gering [122].

Guerrero-Romero et al. (1995) untersuchten in einer doppelblind-randomisierten Studie ebenfalls den Effekt von Pentoxifyllin auf die Proteinurie an 86 Typ I und Typ II Diabetikern. Die Patienten wurden randomisiert zwei Gruppen zugewiesen und erhielten entweder Pentoxifyllin 1200 mg/d oder ein Placebo für vier Monate. Die Makro- und Mikroproteinurie sank signifikant in der Pentoxifyllingruppe [43].

Navarro et al. führten zwischen 1999 und 2005 drei Studien durch [83-85]. 1999 wurden 24 diabetische Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR <35 ml/min/1,73 m²) in einer prospektiven Studie untersucht. 14 Patienten bekamen für ein halbes Jahr 400 mg/d Pentoxifyllin und es wurden die Parameter TNF-α Konzentration im Serum und die Proteinurie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gemessen. Die Proteinurie und die TNF-α sanken in der Pentoxifyllingruppe signifikant. In der Kontrollgruppe gab es keine Veränderungen dieser Parameter. Die Regressionsanalyse zeigte eine signifikante Korrelation zwischen Proteinurie und TNF-α jeweils zu Beginn und Ende der Studie. Der Abfall der Proteinurie war assoziiert mit dem Abfall der TNF-α. Serumkreatinin und GFR waren in beiden Gruppen stabil. Navarro et al. (2003) untersuchten wenige Jahre später den Effekt von Pentoxifyllin auf die Proteinurie von 45 Patienten mit Typ II Diabetes und diabetischer Nephropathie im Anfangsstadium [85]. Auch hier gab es eine unbehandelte Kontrollgruppe (n=15). Alle Patienten wurden mit einer RAAS-Blockade medikamentös therapiert. Die Dosis für Pentoxifyllin lag bei 1200 mg/d. Die Studiendauer betrug vier Monate. Es wurde die renale Ausscheidung von N-acetyl-β-glucosaminidase (NAG), einem tubulären Marker

für Nierenschaden und die Proteinurie sowie eine eventuelle Korrelation untersucht. Zum Studienende konnte die Proteinurie in der Pentoxifyllingruppe reduziert werden. Das NAG-Kreatinin-Verhältnis sank in der Pentoxifyllingruppe ebenfalls. In der Kontrollgruppe gab es bei beiden Parametern keine Veränderung. Die Autoren schließen daraus, dass Pentoxifyllin effektiv bei der Senkung der Proteinurie ist und die NAG Konzentration im Urin reduzieren kann und darüber nephroprotektiv wirkt, da es den tubulointerstitiellen Schaden reduzieren kann. 2005 untersuchten Navarro et al. den additiven antiproteinurischen Effekt bei Typ II Diabetes unter Angitension II Rezeptorblockade (ARB). Hierzu wurden 61 Patienten mit trotz RAAS-Blockade persistierender Proteinurie randomisiert, wobei eine Gruppe Pentoxifyllin 1200 mg/d zusätzlich zur laufenden Therapie im Gegensatz zur Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe konnten nach vier Monaten keine signifikanten Änderungen der Proteinurie und dem TNF-α Spiegel im Urin beobachtet werden. Bei der Pentoxifyllingruppe konnte ein signifikanter Abfall der Proteinurie nachgewiesen. Die renale TNF-α Ausscheidung sank ebenfalls signifikant in dieser Gruppe. Die Regressionsanalyse zeigte auch hier einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung der TNF-α Spiegel im Urin und der Proteinurie. Pentoxifyllin hat einen additiven antiproteinurischen Effekt zusätzlich zu Angiotensin-Rezeptorblockern, der mit einer Reduktion der TNF-α Level im Urin assoziiert ist bei Patienten mit Typ II Diabetes und Proteinurie.

Harmankaya et al. (2003) untersuchten über einen Zeitraum von neun Monaten 50 Typ II Diabetes Patienten mit persistierender Mikroalbuminurie und normaler Nierenfuktion. Die Kontrollgruppe erhielt nur einen ACE-Hemmer (Lisinopril 10 mg/d), wohingegen die aktive Gruppe Lisinopril 10 mg/d plus Pentoxifyllin 600 mg/d erhielt. Bei der Eingangsmessung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezogen auf Albuminurie, RR und Serumkreatinin. Nach neun Monaten zeigte sich keine signifikante Veränderung von Serumkreatinin, GFR und RR in beiden Gruppen. Die Albuminurie sank in der Pentoxifyllingruppe bei Kombination von Lisinopril und Pentoxifyllin signifikant stärker im Vergleich zur Monotherapie mit Lisinopril. Pentoxifyllin hat einen additiven antiproteinurischen Effekt zu Lisinopril bei Patienten mit Typ II Diabetes und Mikroalbuminurie [46].

2005 führten Aminorroaya et al. [5] eine ähnliche Studie wie Harmankaya et al. (2003) durch. 39 Typ II Diabetiker wurden in einer randomisierten Crossoverstudie in zwei Grup-

pen eingeteilt. Gruppe 1 (n=20) erhielt 1200 mg/ Pentoxfyllin und Gruppe 2 (n=19) erhielt 75 mg/d Captopril für zwei Monate. Eine signifikante Reduktion der Proteinurie trat in beiden Gruppen auf. Zusätzlich erhöhte Pentoxifyllin die GFR in Gruppe 1. Die GFR blieb in Gruppe 2 unverändert. Die Autoren folgern, dass Captopril und Pentoxifyllin ähnlich wirksame Medikamente sind, um die Proteinurie zu senken.

Rodríguez-Morán et al. (2006) und Rodríguez-Morán u. Guerrero-Romero (2005) führten zwei Studien mit Typ II Diabetes Patienten durch [102, 103]. In der 2005er Studie wurde die Wirksamkeit von Pentoxifyllin und Captopril auf die Albuminurie verglichen. Es wurden 130 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Entweder bekamen sie 1200 mg/d Pentoxifyllin (=65) oder 75 mg/d Captopril (n=65). Im Gegensatz zu der Studie von Aminorroaya et al. (2005) [3], die zwei Monate dauerte, war der Studienzeitraum hier auf sechs Monate angelegt. Beide Medikamente wurden gut vertragen und konnten die Albuminurie ähnlich effektiv senken. Die Ergebnisse sind mit denen von Aminorroaya et al. (2005) vergleichbar. In einer doppelblind-randomisierten Studie im darauffolgenden Jahr verglichen Rodriguez-Moran et al. (2006) die Pentoxifyllintherapie gegen ein Placebo über 16 Wochen bei Typ II Diabetikern. Auch hier konnte die Mikroalbuminurie signifikant durch Pentoxifyllin gesenkt werden.

Blagosklonnaia et al. (1982) verabreichten elf Patienten mit Diabetes mellitus, wovon sieben eine diabetische Nephropathie hatten, täglich 300 mg Pentoxifyllin i.v. über drei Wochen. Daraufhin verbesserte sich die GFR und die Proteinurie sank. Schwachpunkte dieser Studie sind das kleine Kollektiv sowie die kurze Studiendauer [9].

Roozbeh et al. (2010) untersuchten 47 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und einer Proteinurie. Es wurden zwei Gruppen gebildet, in die die Patienten zufällig eingeteilt wurden. Gruppe 1 erhielt Captopril 25 mg 3x/d. Gruppe 2 Captopril 25 mg/d und Pentoxifyllin 400 mg/d jeweils 3x/d. Die Proteinausscheidung wurde zu Beginn und nach sechs Monaten gemessen. Beim Vergleich des Proteinurie-Kreatinin-Quotienten war dieser bei Gruppe 2 um 15,16 Punkte niedriger als in Gruppe 1 im Vergleich zwischen Beginn und Ende des Studienzeitraumes. Diese Senkung ist signifikant. Die Autoren schließen daraus dass Pentoxifyllin einen additiven Effekt zu Captopril hat und die Proteinurie stärker senken kann als die Monotherapie mit Captopril bei Patienten mit Diabetes mellitus und Pro-

teinurie. Interessanterweise tritt der antiproteinurische Effekt von Pentoxifyllin erst nach frühestens zwei Monaten in dieser Studie ein [105].

Oliaei et al. (2011) [91] untersuchten 60 Diabetes Typ II Patienten mit einer Proteinurie >500 mg/d in einem Parallelgruppendesign über 3 Monate. Die Patienten wurde zufällig der Placebogruppe (n=30) oder der Pentoxifyllingruppe (n=30, Dosis: 3x400 mg/d) zugeordnet. 56 Patienten konnten ausgewertet werden. Es werden keine Angaben zu Nebenwirkungen und den verbleibenden vier Patienten gemacht. Die Reduktion der Proteinurie in der Pentoxifyllingruppe war signifikant höher als in der Placebogruppe ($p<0,05$). Kein Unterschied fand sich bei der GFR.

Ghorbani et al. (2012) [39] untersuchten den Effekt von Pentoxifyllin auf die Proteinurie bei Patienten mit Typ II Diabetes mellitus und einer Blockade des RAAS im Rahmen einer doppelblinden randomisierten und kontrollierten Studie. In die Studie wurden 100 Patienten mit Diabetes mellitus eingeschlossen, die trotz Behandlung mit Enalapril und Losartan innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneinschluss eine persistierende Proteinurie hatten. Die Patienten wurden jeweils zufällig einer Gruppe zugewiesen. Die Kontrollgruppe (n=50) bekam Enalapril und Losartan. Die Pentoxifyllingruppe bekam zusätzlich Pentoxifyllin (400 mg/d) für sechs Monate. Zu Studienbeginn gab es keine signifikanten Unterschiede bei Serumkreatinin, HbA1c, Blutdruck oder Proteinurie. Die Proteinurie sank nach sechs Monaten signifikant (69 %, $p=0,000$), wohingegen in der Kontrollgruppe keine Änderung zu beobachten war. Der positive Effekt von Pentoxifyllin war nicht abhängig von der Blutdruck- oder Blutzuckereinstellung. Zusätzlich zum signifikanten antiproteinurischen Effekt von Pentoxifyllin kam eine signifikant höhere GFR in der Pentoxifyllingruppe hinzu ($p=0,04$). Ghorbani et al. schließen daraus, dass Pentoxifyllin einen antiproteinurischen Effekt hat und den Abfall der GFR bei Patienten mit Typ II Diabetes mellitus unter RAAS-Blockade hinauszögern kann.

McCormick et al. (2008) trugen in ihrer Metaanalyse zur Frage ob Pentoxifyllin bei Patienten mit diabetischer Nephropathie die Proteinurie senken kann, 10 Studien mit insgesamt 476 Patienten zusammen. Die mediane Studiendauer betrug sechs Monate. Pentoxifyllin konnte im Vergleich zu einem Placebo die Proteinurie signifikant senken. Im Vergleich mit Captopril war Pentoxifyllin ähnlich effektiv bei der Senkung der Proteinurie. Analog zu den ACE-Hemmern senkte Pentoxifyllin die Proteinurie bei Makroalbuminurie (>300 mg/d)

signifikant und stärker als bei Mikroalbuminurie. Es gab keine signifikanten Änderungen der GFR; diese blieb über den Interventionszeitraum stabil [78].

Shan et al. (2012) [117] betrachteten für Cochrane Database Systematic Reviews 17 Studien in ihrer Metaanalyse mit insgesamt 991 Patienten mit der Fragestellung, ob Pentoxifyllin die Proteinurie bei diabetischer Nephropathie, verursacht durch Typ I und Typ II Diabetes mellitus signifikant senken kann. Generell ist die Qualität der Studien sehr unterschiedlich (Bias – Vermutung). Verglichen mit einem Placebo konnte Pentoxifyllin das Serumkreatinin, Albuminurie und Proteinurie signifikant reduzieren. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied in der GFR. Im Vergleich mit der Standard-Therapie konnte Pentoxifyllin das Serumkreatinin nicht signifikant reduzieren, jedoch konnte die Albumin- und Proteinurie signifikant vermindert werden. Vergleicht man Pentoxifyllin mit Captopril oder Clonidine/Methyldopa, so gibt es weder beim Serumkreatinin noch der Albuminurie oder Proteinurie einen signifikanten Unterschied. Die GFR wurde durch Pentoxifyllin im Vergleich zu Methyldopa/Clonidin signifikant verbessert. Im Vergleich mit Captopril gab es keinen Unterschied bei der GFR. Die Autoren schließen, dass Pentoxifyllin einen günstigen Effekt auf die GFR hat und die Albuminurie und Proteinurie bei Patienten mit diabetischer Nephropathie senken kann.

Galindo-Rodriguez et al. (2003) untersuchten die Wirksamkeit von Pentoxifyllin auf das therapieresistente nephrotische Syndrom bei Patienten aufgrund eines systemischen Lupus erythematodes (SLE). Insgesamt wurden 11 Patienten mit SLE und therapieresistenter nephrotischer Proteinurie für mehr als sechs Monate und einer Lupusnephritis Klasse III, IV oder V nach WHO Klassifikation eingeschlossen. Die Pentoxifyllindosierung war nicht einheitlich, sondern wurde für jeden Patienten individuell angepasst und bewegte sich zwischen 800-1600 mg/d. Werte für Serumkreatinin, Proteinurie und GFR wurden monatlich für sechs Monate erhoben. Alle Patienten erhielten Corticosteroide und Immunsuppressiva für wenigstens sechs Monate. Bei allen 11 Patienten ging die Proteinurie zurück von 5,5 g/d auf 2,0 g/d im Median (p=0,003). Die Autoren folgern daraus, dass Pentoxifyllin als Therapie für das therapierefraktäre NS aufgrund von Lupusnephritis wirksam ist [38].

In einer Studie zur der Frage, ob Pentoxifyllin die Nierenfunktion bei Patienten mit Zustand nach Nierentransplantation positiv beeinflussen kann, untersuchten Shu et al. (2007) [120] 17 Patienten mit chronischer Transplantatglomerulopathie. Ziel der Studie war

es, den Effekt von Pentoxifyllin auf die Transplantatglomerulopathie zu untersuchen, da es keine etablierte Therapie bei diesem Krankheitsbild gibt. Der durchschnittliche Zeitraum nach Transplantation betrug 10,6 Jahre (±4,4). Serumkreatinin, 24h-Proteinurie und die GFR wurden beim Einschluss in die Studie, nach drei und nach sechs Monaten erhoben. Nach der individuellen Analyse jedes einzelnen Patienten zeigten fünf Patienten einen Rückgang der Proteinurie um mehr als 50%. Dieser Rückgang ist signifikant. In neun Fällen blieb die Nierenfunktion stabil. In einem Fall verbesserte sich die Nierenfunktion. Shun et al. (2007) schlossen, dass Pentoxifyllin zumindest temporär in der Lage ist, die Proteinurie zu verringern. Die Nierenfunktion verbesserte sich in mehr als der Hälfte der Patienten am Ende des Studienzeitraumes. Problematisch ist auch hier wieder die geringe Patientenanzahl.

1.2.6 Wirkungen von Pentoxifyllin auf die glomeruläre Filtrationsrate

Die fortschreitende tubulointerstitielle Fibrose ist die gemeinsame Endstrecke aller CKD und führt über kurz oder lang zum chronischen Nierenversagen. Die Schwere der tubulointerstitiellen Fibrose korreliert mit der Nierenfunktion [150].

Lin et al. (2005) untersuchten die Wirkung von Pentoxifyllin auf Connective Tissue Growth Factor (CTGF) auf Fibroblasten aus Rattennieren nach unilateraler Obstruktion der Ureteren. Die CTGF-Transkription wird durch TGF-β via Smad3/4 induziert und führt zu profibrotischen Umbauvorgängen im Nierenparenchym [70].

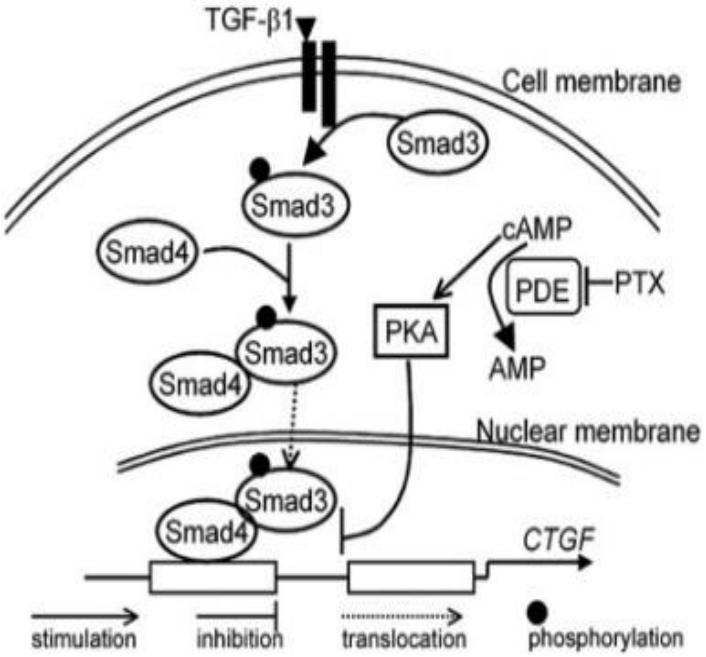


Abbildung 13 Signalweg der CTGF Transkription der durch TGF-beta aktiviert wird. Pentoxifyllin (PTX) hemmt die PDE und hemmt so die PKA Aktivierung. (Lin et al. 2005, S. 2710) [70]. SMAD: Intrazelluläre Proteine, die Signale von extrazellulär aufnehmen und in den Zellkern transportieren, TGF-β1: Tumor growth fachtor beta1, PTX: Pentoxifyllin, PDE: Phospodiesterase, cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat, AMP: Adenosinmonophosphat, PKA: Proteinkinase A, CTGF: connective tissue growth factor

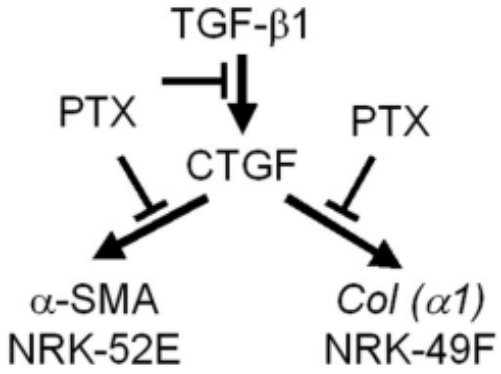


Abbildung 14 Diagramm, das die Wirkungen von Pentoxifyllin (PTX) durch die Blockade der TGF-β und CTGF (connective tissue growth factor) Signalkaskaden zeigt. α-SMA: Alpha smooth muscle actin; Col α1: Kollagen Typ α1: NRK-49F: normal rat kidney fibroblasts; NRK-52E: normal rat kidney epithelial cells, TGF-β: Tumor growth factor beta (Lin et al. 2005, S. 2706) [70]

Strutz et al. (2000) [126] untersuchten in vitro die Wirkung von Pentoxifyllin auf die ECM-Synthese von menschlichen Fibroblasten aus der Niere. Hierzu wurden die Spiegel von TGF-β und FGF-2 (Fibroblast growth factor 2) gemessen, sowie die ECM-Proteine Kollagen

Typ I und Fibronectin und die Differenzierung der Zellen in Myofibroblasten. Pentoxifyllin konnte zeit- und dosisabhängig die Fibroblastenproliferation sowie die Kollagensynthese hemmen. Die FGF-2 Spiegel wurden gesenkt, Pentoxifyllin hatte keinen Einfluss auf die TGF-β Spiegel.

In vitro Studien an Fibroblastenkulturen aus Niere, Haut und anderen Geweben lassen die Vermutung zu, dass Pentoxifyllin durch seine hemmende Wirkung auf TGF-β einen antifibrotischen Effekt auf verschiedene Gewebe, u.a. das Nierenparenchym hat und so die Nierenfunktion stabil halten könnte [17, 33, 48, 87, 118]. Eine antifibrotische und antiproliferative Wirkung war tierexperimentell und klinisch nachweisbar [24, 40, 70-74, 95, 101].

Diskin et al. (2007) [24] evaluierten den Effekt einer additiven Pentoxifyllintherapie zur Maximaltherapie von ACE-Hemmern und/oder ARBs bei Patienten, die trotzdem eine signifikante Proteinurie aufwiesen. Insgesamt sieben Patienten mit diabetischer Glomerulosklerose, einer Proteinausscheidung von mindestens 1,5 g/d, einer GFR von wenigstens 15 ml/min/1,73 m² und einer einjährigen RAAS-Blockade wurden eingeschlossen. Die Parameter Proteinurie und GFR wurden gegen eine siebenköpfige Kontrollgruppe verglichen. Die Proteinurie konnte im Laufe eines Jahres gesenkt werden. Jedoch war diese Senkung im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant. Bei beiden Gruppen ging die GFR zurück, jedoch ging die GFR in der Interventionsgruppe 50% langsamer zurück als in der Kontrollgruppe. Es gab keinen statistisch signifikanten positiven Effekt durch zusätzliche Pentoxifyllingabe zur RAAS Blockade auf die Proteinurie.

Lin et al. (2008) unterteilten 85 Patienten mit einer Proteinurie von mehr als 0,5 g/d in eine Interventionsgruppe mit Pentoxifyllingabe und eine Kontrollgruppe. Es gab einen nicht signifikanten Trend zu einer Stabilisierung der GFR in der Interventionsgruppe [72].

Goicoechea et al. (2012) [40] zeigten in einer prospektiven, randomisierten Studie mit 91 Patienten, die eine GFR von weniger als 60 ml/min haben, dass eine 12-monatige Gabe von 400 mg/d Pentoxifyllin die Serumlevel von hsCRP, TNF-α und Fibrinogen signifikant senkt. Es konnte trotz eines signifikanten Abfalls des TNF-α Spiegels keine signifikante Veränderung der Proteinurie im Studienzeitraum festgestellt werden. In der Pentoxifyllin-Gruppe gab es keine signifikante Veränderung der GFR; ein Trend zu einem leichten Anstieg war zu beobachten. Die GFR verschlechterte sich in der Kontrollgruppe. Daraus lässt

sich folgern, dass Pentoxifyllin die Serumkonzentration der untersuchten Entzündungsmarker senkt und die GFR stabilisiert. Zusätzlich wurde der Verlauf der Proteinurie der Patienten mit diabetischer Nephropathie in den beiden Gruppen verglichen. Hier zeigte sich ein Abfall der Proteinurie, wohingegen in der Kontrollgruppe die Proteinurie anstieg.

Perkins et al. (2009) [95] untersuchten in einer einjährigen doppelblind, Placebo kontrollierten Studie mit 40 Patienten mit verschiedenen Ätiologien, die zu einer CKD geführt hatten, den Effekt von Pentoxifyllin auf die GFR. Die häufigste Diagnose war diabetische Nephropathie, gefolgt von hypertensiver Glomerulosklerose, IgA-Nephritis (2x), FSGS (1x), etc. Alle Patienten hatten eine verminderte GFR und eine Proteinurie von mehr als 1 g/d. Die Vorbehandlung war mit ACE-Hemmern und/oder ARBs erfolgt. Werte für die GFR und die 24h Proteinurie wurden zu Beginn, nach sechs und 12 Monaten erhoben. Die Pentoxifyllin Dosis betrug in dieser Studie 400 mg/d. Nach einem Jahr war die GFR in der Pentoxifyllin Gruppe um 2,5 ±7,1 ml/min/1,73 m² angestiegen. In der Kontrollgruppe fiel die GFR im gleichen Zeitraum um -5,2 ± 7,4 ml/min/1,73 m². Pentoxifyllin hatte keinen signifikanten Effekt auf die Proteinurie. Pentoxifyllin konnte als Additivum bei Patienten mit CKD und RAAS-Blockade den Abfall der GFR signifikant hinauszögern. Die Autoren postulieren, dass der positive Effekt von Pentoxifyllin auf die GFR unabhängig von dessen antiproteinurischen Effekt sein könnte.

1.2.7 Off Label Gebrauch beim Nephrotischen Syndrom

Für die Gabe von Pentoxifyllin gibt es im off label Gebrauch bei NS drei Indikationen:

- Als First line bzw. Ersttherapieversuch ohne Corticosteroide oder Immunsuppressiva.
- Als add on Therapie zu Corticosteroiden, wenn durch diese keine ausreichende Senkung der Proteinurie möglich ist
- Als Reservetherapie bei (Kombinationsgabe-)Gabe von 2nd line Immunsuppressiva in Kombination mit Corticosteroiden, wenn dadurch keine ausreichende Proteinuriesenkung erzielt werden konnte oder wenn unter Mehrfachkombination nephrotische Rezidive auftreten.

1.3 Fragestellung

Pentoxifyllin ist ein nicht-selektiver Phosphodiesterase (PDE)-Hemmer und in der Lage, die TNF-α Produktion zu hemmen und wirkt somit antiinflammatorisch. Die Substanz vermindert über diesen Mechanismus auch eine Aktivierung von Fibroblasten sowie fibrotische Umbauvorgänge [70]. Studien und Metaanalysen belegen den potenziell positiven Effekt von Pentoxifyllin auf die Proteinurie [5, 6, 101]. Desweiteren zeigen klinische Studien eine Stabilisierung der GFR unter Pentoxifyllingabe [5, 6, 28, 39, 40, 78, 95, 120].

In dieser Arbeit wird untersucht, ob Pentoxifyllin in der klinischen Routine diese Erwartungen hinsichtlich der Proteinurie und der Stabilisierung der GFR erfüllen kann. Hierzu wird retrospektiv ein Patientenkollektiv mit NS der Sektion Nephrologie, Uniklinik Ulm untersucht. Alle Patienten welche mit Pentoxifyllin therapiert wurden, wurden analysiert hinsichtlich des Einflusses von Pentoxifyllin auf:

- Proteinurie
- Serumkreatinin

Desweiteren wird der systolische Blutdruck der Patienten im Beobachtungszeitraum daraufhin untersucht, ob dieser sich im Zielbereich zwischen 110 und 130 mmHg befindet. Die derzeitig, weitgehend empirisch belegten Indikationen (off label use) für die Gabe von Pentoxifyllin beim NS sind:

- Als First line bzw. Ersttherapieversuch ohne Corticosteroide oder Immunsuppressiva.
- Als add on Therapie zu Corticosteroiden, wenn durch diese keine ausreichende Senkung der Proteinurie möglich ist
- Als Reservetherapie bei (Kombinations-)Gabe von 2nd line Immunsuppressiva (evtl. plus Corticosteroide), wenn dadurch keine ausreichende Proteinuriesenkung erzielt werden konnte oder wenn unter Mehrfachkombination nephrotische Rezidive auftreten.
- Pentoxifyllin hat deutlich weniger und leichtere Nebenwirkungen als Corticosteroide, Calcineurinhemmer oder Cyclophosphamid

2 Patienten und Methodik

2.1 Studienprotokoll

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht kontrollierte Beobachtungsstudie an 50 Patienten.

2.2 Ethikantrag

Das Studiendesign sowie die Datenerhebung wurden von der Ethikkommission der Universität Ulm am 19.04.2011 zustimmend bewertet (AZ 324/10). Entsprechend der Empfehlung der Ethikkommission erfolgte eine Anonymisierung der Patienten mittels einer durch Excel erstellten fünfstelligen Zahlen-Buchstabenkombination, um eine Rückverfolgung auszuschließen (siehe Appendix).

2.3 Einschlusskriterien

Aus der elektronischen Patientenakte der SAP - Datenbank der Klinikverwaltung wurden für die Sektion Nephrologie der Universitätsklinik Ulm alle Patienten der letzten 10,5 Jahre mit Proteinurie oder entsprechend DIMDI (2012, s. Kapitel 1.1.2) mit nephrotischem Syndrom identifiziert und danach diejenigen Patienten herausgesucht, welche Pentoxifyllin erhielten.

Es wurden 50 Patienten, welche diese Einschlusskriterien erfüllten, von März 2000 bis Ende Dezember 2011 (ca. 10,5 Jahre) erfasst. Die Daten zu den Patienten wurden aus den Arztbriefen (ambulante oder stationäre Behandlung) entnommen.

2.4 Ausgewählte Parameter

Es wurde zu folgenden Zeitpunkten Parameter erhoben: Vor Beginn der Pentoxifyllingabe (M0) und nach 3, 6, 9 sowie 12 Monaten (M3 – M12). Konnte kein exakter vierteljährlicher Wert erhoben werden, so wurde der nächstgelegene Messwert verwendet. Die erlaubte Schwankungsbreite um den vierteljährlichen Wert wurde mit ±30 Tage festgelegt. Konnte innerhalb dieses Zeitraumes kein Wert erhoben werden, so galt dieser Zeitpunkt als „nicht gemessen“. In Rechnung zu stellen ist dabei, dass möglicherweise im Verlauf auftretende Werte > 3,5 g/d nicht erfasst werden.

Es wurden folgende Parameter dokumentiert:

- Alter und Geschlecht
- Ursächliche Diagnose für das Nephrotische Syndrom
- Medikation
- Serumkreatinin
- Proteinkonzentration im Urin
- Blutdruck

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde aus dem Serumkreatinin mit Hilfe der verkürzten MDRD-Formel errechnet [69].

2.5 Statistik

Wegen der erheblichen Varianz der Daten wurde initial geprüft, ob eine Normalverteilung vorliegt als Vorbedingung für eine parametrische Analyse.

Die Normalverteilung der Daten des Gesamtkollektives wurden mittels eine Quantile-Quantile Plots untersucht. Auf die Winkelhalbierende des Koordinatensystems „erwarteter gegen gemessener Wert“ werden die erwarteten und gemessenen Werte geplottet und Schiefe sowie Exzess berechnet. Bei Normalverteilung liegen Schiefe und Exzess nahe Null, d.h. auf oder nahe der Geraden. Normalverteilung ist eine Vorbedingung für die parametrische statistische Analyse mittels z.B. ANOVA oder t-Test. Die Ergebnisse sind nachfolgend graphisch dargestellt.

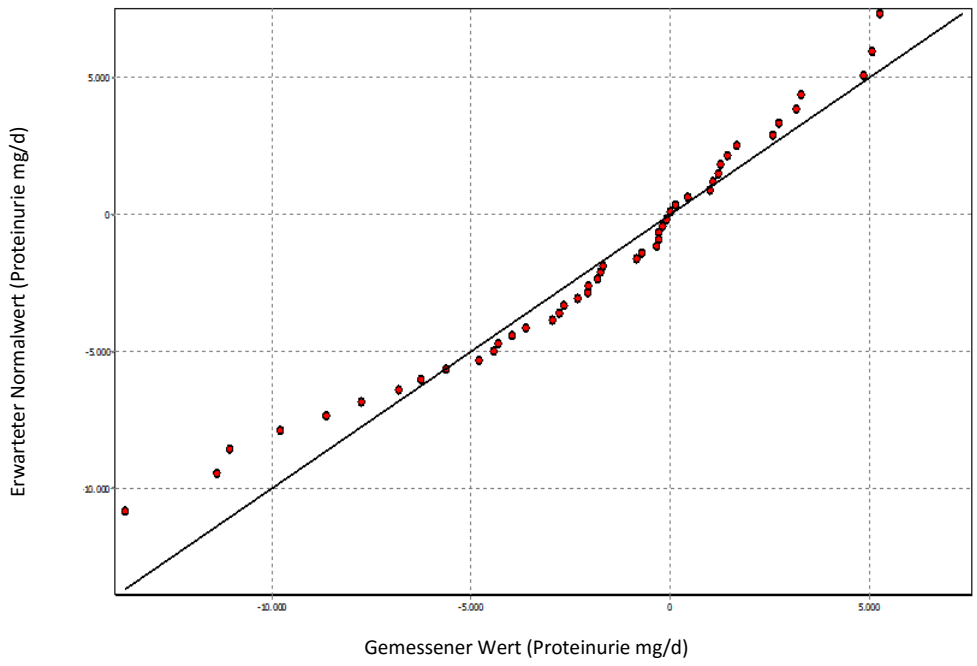


Abbildung 15 Quantile-Quantile Plot Variable Proteinurie

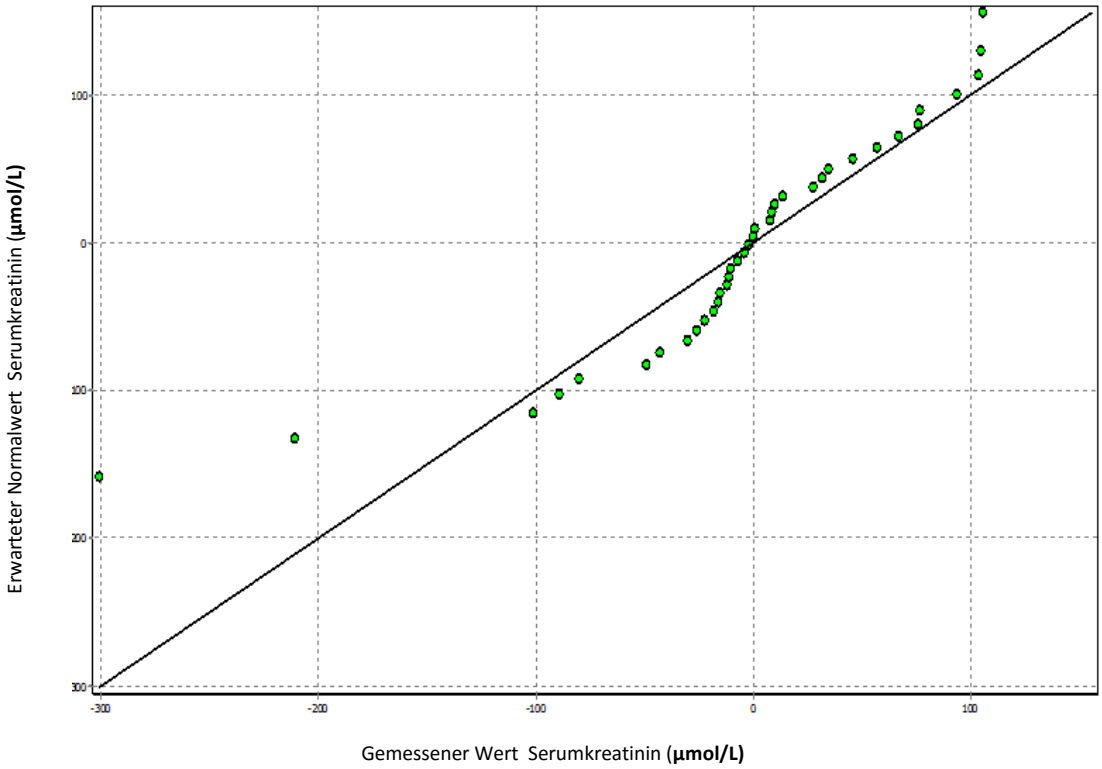


Abbildung 16 Quantile-Quantile Plot Variable Serumkreatinin

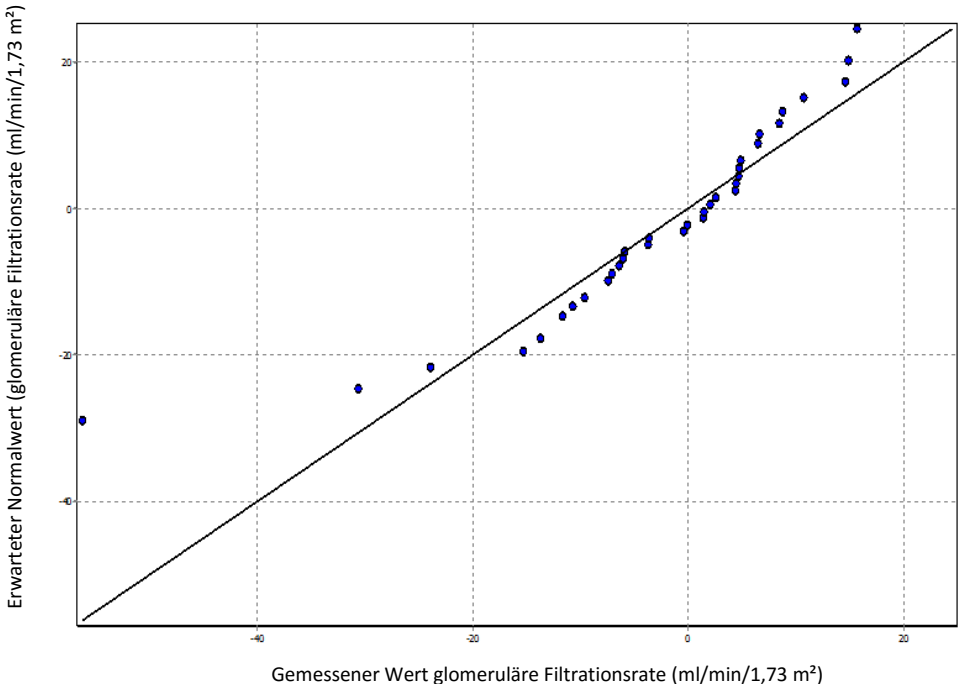


Abbildung 17 Quantile-Quantile Plot Variable glomeruläre Filtrationsrate

In der nachfolgenden Tabelle 10 sind die Ergebnisse und die Bewertung zusammengestellt. Insgesamt ergibt sich aus der Verteilungsanalyse, dass die Anwendung nichtparametrischer statistischer Verfahren angezeigt ist.

Tabelle 10 Schiefe und Exzess der erfassten Parameter

Variable	Schiefe	Exzess	Beurteilung
Proteinurie	-0,639	0,287	Linksschief, nicht normalverteilt
Serumkreatinin	-1,55	4,43	Linksschief, nicht normalverteilt
Glomeruläre Filtrationsrate	-1,67	4,99	Linksschief, nicht normalverteilt

Aus dem Gesamtkollektiv (n=50) wurden 11 Subgruppen gebildet (s. Tab 11) und jeweils die Vorwerte M0 für Proteinurie (PU), Serumkreatinin (Krea) und glomeruläre Filtrationrate (GFR) gegen Messwerte unter Pentoxifyllin (PTX) mit dem Wilcoxon-Vorzeichen Rangtest verglichen. (StatXact zweiseitig, kombinatorisch exakt). Die Subgruppen 2 – 5 konnten wegen zu kleiner Zellenbesetzung rechnerisch nicht berücksichtigt werden. Statistisch ausgewertet wurden die Subgruppen 1 und 6-10 im Zeitraum Monat 0 bis Monat 6. Eine statistische Auswertung über einen längeren Zeitraum ist nicht zielführend, da mehr als 20% der Patienten vor Ende des Dokumentationszeitraumes verloren gingen (drop outs). Eine Gliederung nach Indikationen in den Subgruppen 8-10 für den Einsatz von Pentoxifyllin soll zeigen, wann eine Therapie im Krankheitsverlauf unter welchen Bedingungen am effektivsten sein könnte.

Die Gruppierung des Gesamtkollektives in 11 Subgruppen und die daraus resultierenden multiplen statistischen Analysen bedeuten auch, dass mit falsch positiven Resultaten (Anzahl Tests x Signifikanzniveau, z.B. 20 x 0,05=1) zu rechnen ist. Jeder Wert muss also auch nach Plausibilität beurteilt werden.

Tabelle 11 Einteilung des Patientenkollektivs nach den Kriterien: Höhe der Proteinurie, Indikation für Pentoxifyllintherapie und ursächlichen Diagnosen des NS (Nephrotisches Syndrom), MGN: membranöse Glomerulonephritis, FSGS: fokal-segmentale Glomerulosklerose; RPGN: Rapid progressive Glomerulonephritis, MCD: Minimal change disease

Einteilung	Gruppe	Anzahl	Summe
nach …	Gesamtkollektiv	50	50
Diagnosen	Subgruppe 1: MGN	17	
	Subgruppe 2: FSGS	8	
	Subgruppe 3: RPGN	5	
	Subgruppe 4: IgA-Nephritis	5	
	Subgruppe 5: MCD	4	
	Subgruppe 11: diverse Einzeldiagnosen	11	50
Höhe der Proteinurie	Subgruppe 6: Nephrotische Proteinurie*	40	
	Subgruppe 7: nicht-nephrotische Proteinurie	10	50
Indikation Pentoxifyllingabe	Subgruppe 8: first line Therapie (Pentoxifyllin mit Immunsupprressiva kombiniert)	10	
	Subgruppe 9: add on Therapie	14	
	Subgruppe 10: Reservetherapie (Pentoxifyllin mit mehreren Immunsupprressiva bzw. Zweitlinienimmunsuppressiva kombiniert)	26	50

* in Einzelfällen wurden Patienten, bei denen als Startwert Proteinurie <3,5 g/d gemessen wurde, dieser Gruppe zugeteilt, da Folgemessungen >>3,5 g/d zeigten (Beispiel: Patient ya6ks 501 mg/d vs 8081 mg/d). Die Ursache für die Diskrepanzen mag im Krankheitsverlauf, Übertragungs- oder falsch niedrigen Laborfehlern liegen.

Die Subgruppen 8, 9 und 10 wurden hinsichtlich PU, Krea und GFR paarweise zweiseitig verglichen mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney Test. Mit dem Kruskal-Wallis Test wurde schließlich geprüft, ob zwischen den Subgruppen 8, 9 und 10 ein Unterschied besteht.

Auf der Basis der hier erhobenen Daten werden Fallzahlen für ein 1:1 randomisiertes Studiendesign für parallele Gruppen errechnet (Nettoeffekt Pentoxifyllin; Signifikanzniveau 0,05; Test zweiseitig), um eine Vorstellung darüber zu entwickeln, über welchen Studienumfang zu sprechen ist im Falle einer Umsetzung. Rechnerisch wurde dazu der Wilcoxon-Mann-Whitney Test als Funktion des Nettoeffektes von Pentoxifyllin (Power =80%) verwendet.

Deskriptiv wurden die Daten aller Gruppen mittels Boxplot (Median, zwei Quartile, beide Extremwerte, Mittelwert) dargestellt. Prozentuale Änderungen wurden immer über die Medianwerte ermittelt. In einem Boxplot werden dargestellt:

- Mittelwert als Querstrich
- Median als Raute

- Standardabweichung
- Quartilen als obere und untere Enden des jeweiligen Rechtecks

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Es wurden 50 Patienten über einen Zeitraum von 11,5 Jahren (März 2000 – Dezember 2011) in die Studie eingeschlossen, davon 12 Frauen (24%) und 38 Männer (76%). Der Altersmittelwert liegt bei 54,2 Jahren (Median 57 Jahre). Der älteste Patient ist 76 Jahre, der Jüngste 25 Jahre alt. Nach Geschlecht unterschieden liegen die Mittelwerte bei männlichen Patienten bei 55,7 Jahren (Median 58,5 Jahre) und bei weiblichen Patienten bei 49,7 Lebensjahren (Median 47 Jahre).

Von den 50 Patienten erfüllen 40 die Kriterien für ein Nephrotisches Syndrom (>3,5 g/d Proteinurie). Zehn Patienten hatten initial eine Proteinurie zwischen 0,28 g/d und < 3,5 g/d, sind also als nicht-nephrotisch klassifiziert.

In dem untersuchten Kollektiv sind 14 dem NS zugrundeliegende Diagnosen erhoben worden. Die meisten Diagnosen basieren auf einer Nierenbiopsie.

Tabelle 12 Übersicht der gestellten Diagnosen und Anzahl der Patienten (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

Anzahl	Diagnose
17	Membranöse Glomerulonephritis (MGN)
8	Fokal-segmental sklerosierende Glomerulonephritis (FSGS)
5	IgA-Nephritis (IgAN)
4	Minimal Change Glomerulonephritis (MCD)
3	Rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN)
2	AA-Amyloidose mit Nierenbeteiligung
2	Diabetische Nephropathie
2	Proliferative Lupusnephritis
2	Transplantatglomerulopathie
1	RPGN mit M. Wegener
1	RPGN mit Goodpasture Syndrom
1	Fibrilläre Glomerulonephritis
1	Membranoproliferative Lupusnephritis
1	Nicht-nephrotische Proteinurie bei Polyzythämia vera und MGUS

Der Beginn der Pentoxifyllin-Therapie nach Erstdiagnose der Grundkrankheit variiert. Im Mittel wurde mit der Pentoxifyllintherapie 42,9 Monate (Median 12,3 Monate) nach Erstdiagnose begonnen.

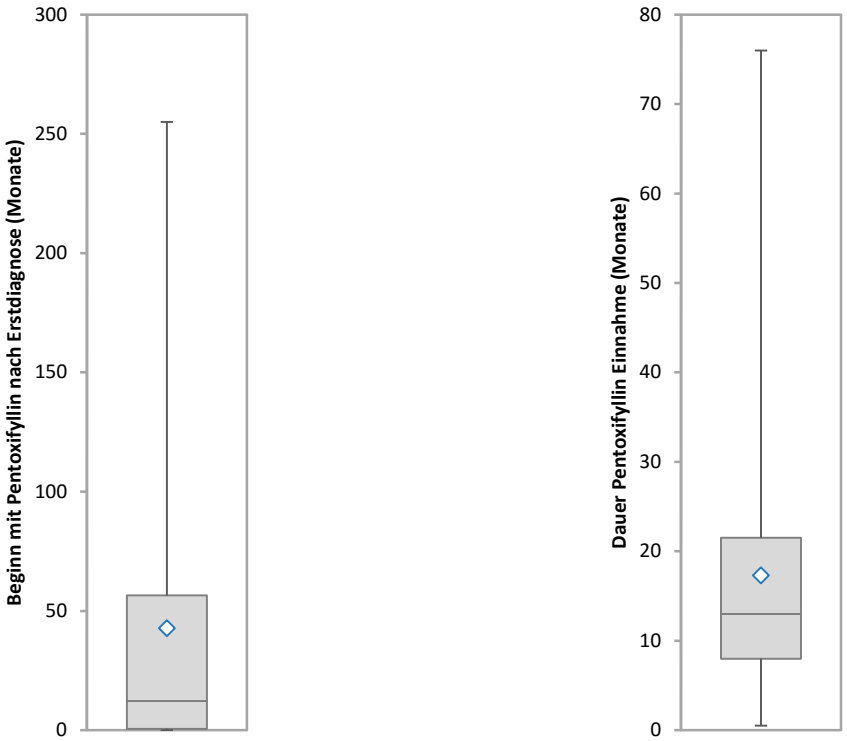


Abbildung 18 Beginn der Pentoxifyllingabe nach Erstdiagnose in Monaten und Dauer der Pentoxifyllingabe in Monaten (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

Die Dauer der Pentoxifyllin-Gabe variiert stark im Kollektiv. Im Mittel bekam jeder Patient Pentoxifyllin für 17,3 Monate (Median 12,3 Monate). Die kürzeste Einnahmedauer war zwei Wochen, die längste 76 Monate. Pentoxifyllin wurde abgesetzt, wenn sich die Proteinurie nicht oder nur unzureichend verringerte oder der Patient unter Nebenwirkungen litt. Dies traf zu bei zwei Patienten. Einer hatte gastrointestinalen Beschwerden, der andere Hypotonie und Schwindel.

Alle Patienten erhielten Pentoxifyllin in einer täglichen Dosis von 1200 mg/d. (2x 600 mg retardiert). Aufgrund der unterschiedlichen Ätiologien des NS und weiterer Nebendiagnosen unterscheidet sich die gesamte medikamentöse Therapie der einzelnen Patienten erheblich. Dies führt zu unterschiedlichen Medikamentenkombinationen bei den einzelnen Patienten (siehe Appendix).

Details zur Alters- und Geschlechtsverteilung, Medikamenten sowie Diagnosen sind im Appendix zusammengestellt. In der folgenden Tabelle 13 sind die eingesetzten medikamentösen Maßnahmen zusammengestellt.

Tabelle 13 Anzahl Patienten mit Proteinurie pro verordneter Medikation (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011).

Therapie	Anzahl Patienten	Therapie	Anzahl Patienten
Diuretika	98 *	Mycophenolat-mofetil	12
Pentoxifyllin	50	Cyclophosphamid-Steroid-Stoß	11
Prednisolon	42	Psychopharmaka	11
Protonenpumpenhemmer	41	Cyclophosphamid	5
β-Blocker	40	Azathioprin	4
Lipidsenker	40	Insulin	4
ACE-Hemmer	38	Rituximab	4
Antikoagulanzien	29	Reninantagonisten	3
Calciumkanalblocker	22	Sirolimus	2
Urikosurika	19	Leflunomid	2
Ciclosporin	17	Steroid-Stoß nach Pozzi	1
Angiotensinrezeptorblocker	17	Everolimus	1
Tacrolimus	14	Methotrexat	1
Sonstige Antihypertonika	13	Eternacept	1
Orale Antidiabetika	12	Tocilizumab	1

* Werte > 50 weisen auf eine Kombinationsgabe verschiedener Medikamente oder einen Wechsel des Medikaments aus der jeweiligen Kategorie bei einem Patienten hin.

Die Anzahl der Messpunkte weist bei den Patienten intra- und interindividuell eine große Schwankungsbreite auf (Details Appendix). Dies ist auf die Häufigkeit der Besuche in der nephrologischen Ambulanz der Klinik zurückzuführen, die sich nach dem klinischen Verlauf richtete. Bei stationären Aufenthalten wurden auch teilweise täglich Messwerte erhoben. Patienten ohne gravierende Probleme waren zumeist in Behandlung eines niedergelassenen Hausarztes oder Nephrologen und kamen dann nur alle drei bis sechs Monate zu Kontrollterminen in die Ambulanz oder wenn es klinische bzw. laborchemische Auffälligkeiten gab.

Der Blutdruck war bei den Patienten in fast der Hälfte der Fälle nicht optimal eingestellt (siehe Abbildung 19)

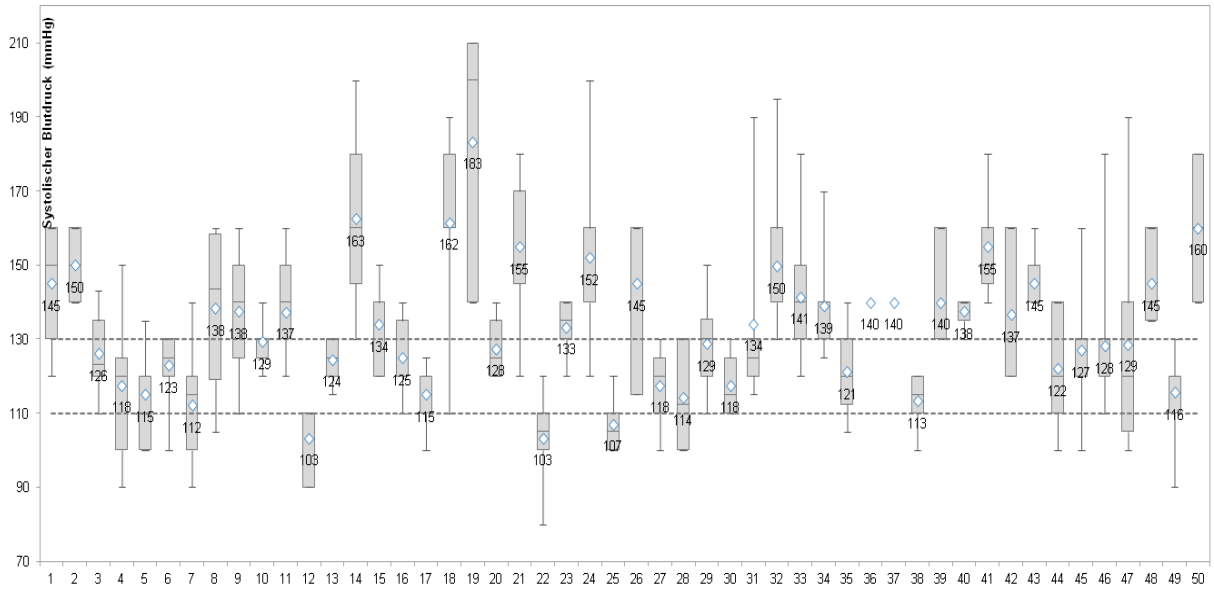


Abbildung 19 Alle systolischen Blutdruckwerte des Gesamtkollektivs. Die gestreichelten Linien zeigen den optimalen Blutdruckkorridor, der bei Nierenerkrankungen prognostische am günstigsten ist (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011).

3.2 Übersicht über die Ergebnisse

Entsprechend der Gruppierung in Tabelle 11 wurden die Werte für Proteinurie, Serumkreatinin und GFR über die Zeit im Gesamtkollektiv und den Subgruppen 1 sowie 6 - 10 analysiert. Einschränkungen sind insofern zu machen, als nach Monat 6 für ca. 30% der Patienten keine Messwerte mehr vorliegen (s. Details Appendix).

In der folgenden Tabelle 14 sind die prozentualen Änderungen 0 – 6 Monate sowie die Ergebnisse der statistischen Analyse zusammengestellt.

Tabelle 14 Zusammenfassung der prozentualen Veränderung der Proteinurie, des Serumkreatinins und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) im Median zwischen Monat 0 (M0) und 6 (M6) für die einzelnen Subgruppen. Die p-Werte wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen Rangtestes zweiseitig kombinatorisch exakt berechnet. Die Subgruppen 2-5 weisen maximal 8 Patienten auf, so dass statistische Tests wenig aussichtsreich wären. Der Effekt von Pentoxifyllin auf die Proteinurie ist signifikant bei Nephrotischer Proteinurie und als Reservetherapie. Pentoxifyllin hat keinen Effekt auf die GFR. MGN: membranöse Glomerulonephritis, FSGS: fokal-segmentale Glomerulosklerose, RPGN: rapid-progressive Glomerulonephritis, IgAN: IgA-Nephritis, MCD: minimal change disease (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

Subgruppe	n	Proteinurie (Δ in % zw.M0 & M6)*	p =	Serumkreatinin (Δ in % zw. M0 & M6)	p =	GFR (Δ in % zw. M0 & M6)	p =
Gesamtkollektiv	50	-22%	0,0210	+6%	0,7344	-9%	0,5783
1: MGN	17	±0%	0,1591	-6%	0,4725	+3%	0,6575
2: FSGS	8	-8%	-	+8%	-	-9%	-
3: RPGN	5	-70%	-	-43%	-	+89%	-
4: IgAN	5	-37%	-	-2%	-	+7%	-
5: MCD	4	-91%	-	+31%	-	-20%	-
11: diverse Einzeldiagnosen	11	-	-	-	-	-	-
6: Nephrotische Proteinurie	40	-20%	0,0296	+1%	0,9026	+7%	0,9618
7: nicht-nephrotische Proteinurie	10	-33%	0,2031	+18%	0,7422	-15%	0,2969
8: first line Therapie	10	+62%	0,2031	+44%	0,2500	-30%	0,2500
9: add on Therapie	14	-12%	0,1726	-24%	0,7646	+14%	0,8311
10: Reservetherapie	26	-54%	0,0035	+2%	1,0000	+1%	0,9910
: 9+10 versus 8	40/10						

*Auf Basis der Medianwerte

Tabelle 15 Übersicht der statistischen Vergleiche zwischen den Subgruppen. Alle Ergebnisse wurden zweiseitig kombinatorisch exakt berechnet (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

Vergleich	Test	p
Subgruppe 6 und 7	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,3859 (zweiseitig, exakt)
Subgruppe 8,9, 10	Kruskal-Wallis	0,0217 (zweiseitig, asymptotisch)
Subgruppe 8 vs 9	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0387 (zweiseitig, exakt)
Subgruppe 9 vs 10	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,6866 (zweiseitig, exakt)
Subgruppe 8 vs 10	Wilcoxon-Mann-Whitney	0,0048 (zweseitig, exakt)

3.2.1 Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv (n=50) konnte unabhängig von der Grunderkrankung, die zur Proteinurie geführt hatte, die Proteinurie durch Pentoxifyllin gesenkt und die Nierenfunktion stabilisiert werden. Es besteht ein signifikanter Trend zur Reduktion der Proteinurie zwischen Monat 0 und Monat 6 (p=0,0210) mit einer mittleren Senkung nach 6 Monaten um 22% gegenüber dem Ausgangswert. Das Serumkreatinin (p=0,7344) und die GFR (p=0,5783) blieben während der Pentoxifyllingabe in den ersten 6 Monaten stabil.

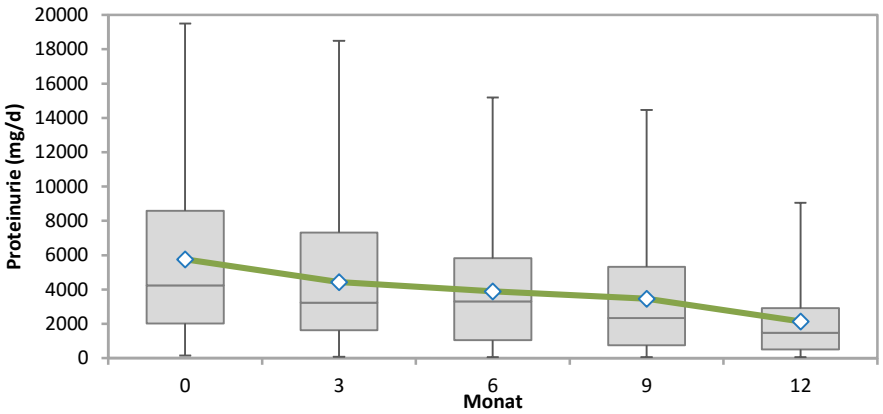


Abbildung 20 Verlauf Proteinurie im Beobachtungszeitraum von einem Jahr beim Gesamtkollektiv (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

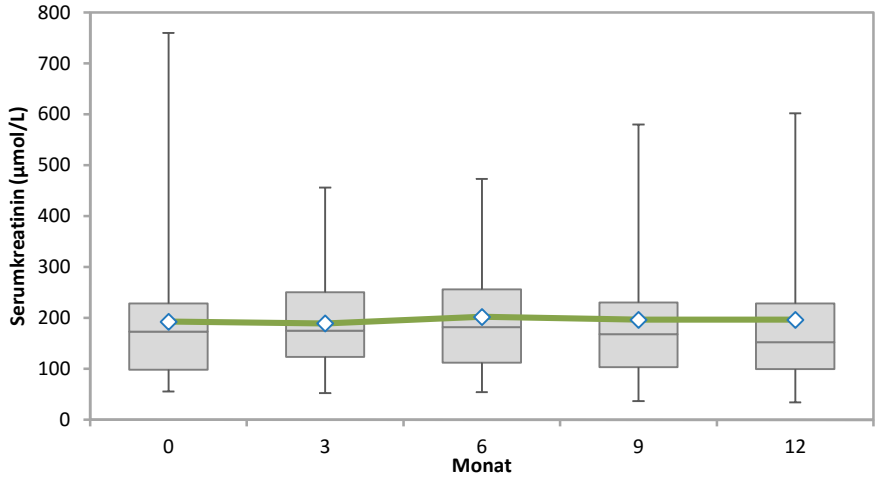


Abbildung 21 Verlauf des Serumkreatinins im Beobachtungszeitraum von einem Jahr beim Gesamtkollektiv (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

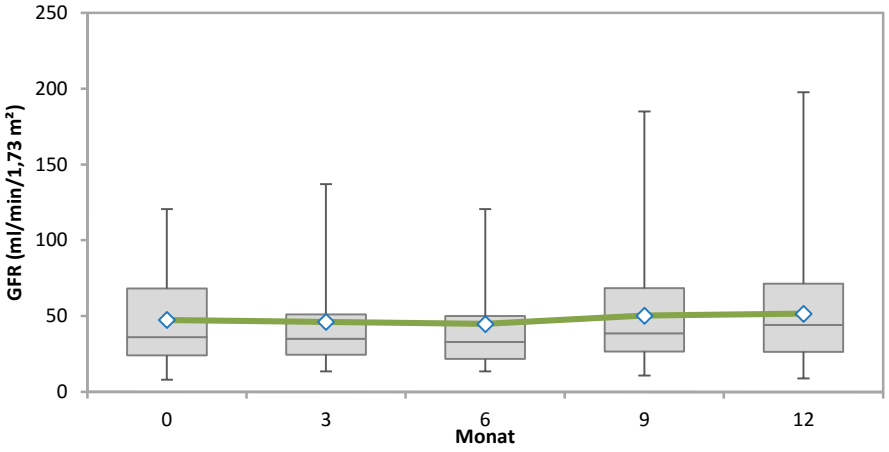


Abbildung 22 Verlauf der glomerulären Filtrationsrate (GFR) im Beobachtungszeitraum von einem Jahr beim Gesamtkollektiv (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

Vergleicht man bei jedem Patienten aus dem Gesamtkollektiv den Startwert der Proteinurie mit dem jeweils bei diesem Patienten zuletzt gemessenem Proteinuriewert, so gibt es deskriptiv einen Abfall der Proteinurie unter Pentoxifyllingabe, d.h. unabhängig von der Behandlungsdauer (0,5 – 76 Monate) und der Ätiologie kann trotz der erheblichen Varianz ein Effekt vermutet werden. Dies gilt nicht für Serumkreatinin und GFR.

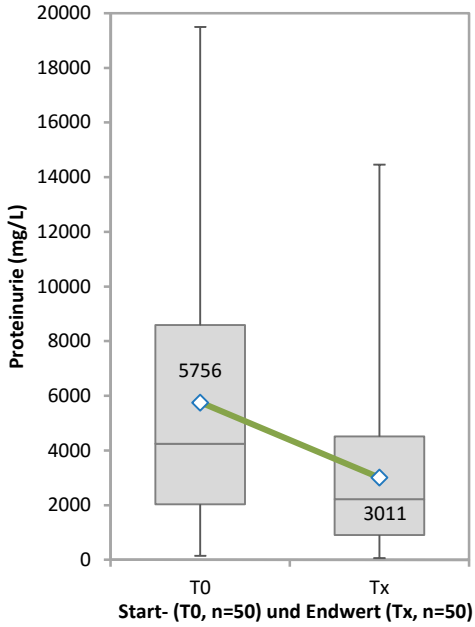


Abbildung 23 Proteinurie des Gesamtkollektivs. T0: Proteinurie vor Pentoxifyllingabe. Tx: letzter dokumentierte Wert jedes einzelnen Patienten.

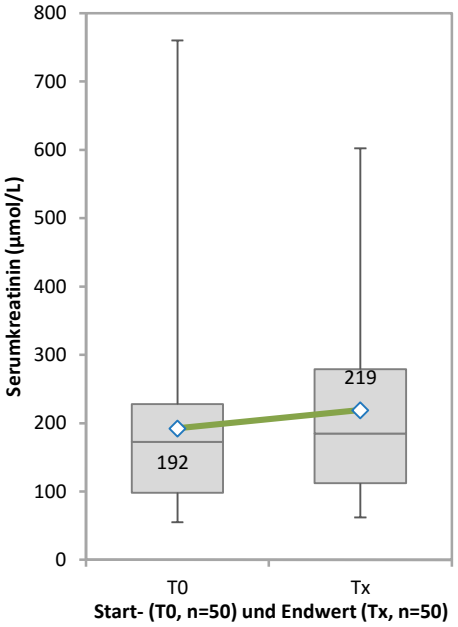


Abbildung 24 Serumkreatinin des Gesamtkollektivs. T0: Serumkreatinin vor Pentoxifyllingabe. Tx: letzter dokumentierte Wert jedes einzelnen Patienten.

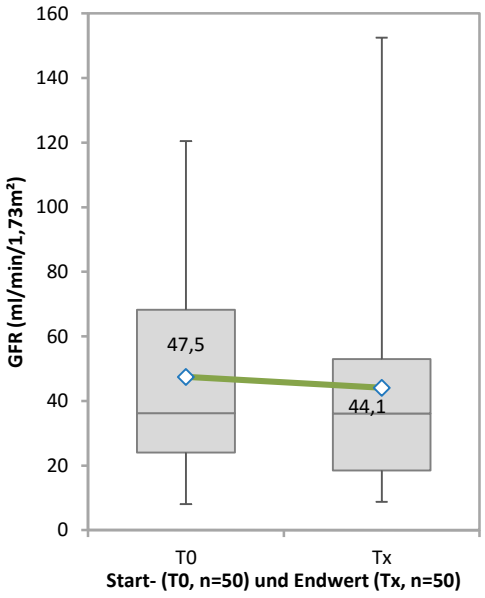


Abbildung 25 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) des Gesamtkollektivs. T0: GFR vor Pentoxifyllingabe. Tx: letzter dokumentierte Wert jedes einzelnen Patienten

3.2.2 Patienten mit nephrotischer Proteinurie (n=40, Subgruppe 6)

In Subgruppe 6 befinden sich die 40 Patienten mit einer initialen Proteinurie von mehr als 3,5 g/d. Die Verteilung der Diagnosen ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 16 Diagnosen in Subgruppe 6 (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

Anzahl	Diagnose
14	Membranöse Glomerulonephritis
7	Fokal-segmentale Glomerulosklerose
4	Minimal change disease
4	Rapid progressive Glomerulonephritis
3	IgA-Nephritis
2	AA-Amyloidose mit Nierenbeteiligung
2	Lupusnephritis bei Systemischem Lupus erythematodes
1	Diabetische Nephropathie
1	Fibrilläre Glomerulonephritis
1	Proteinurie bei Polyzythämia vera und Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz
1	Transplantatglomerulopathie

Von anfangs 40 Patienten wurden bis Monat sechs 38, bis Ende des Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten 20 Patienten mit Pentoxifyllin therapiert. Es besteht ein Rückgang der Proteinurie nach 6 Monaten um 20%, nach 12 Monaten um 64% gegenüber dem Ausgangswert. Statistisch berechnet wurde die Veränderung der Parameter zwischen Monat 0 und 6. Hier zeigte sich eine signifikante Änderung der Proteinurie (p=0,0296). Für Serumkreatinin (p=0,9026) und GFR (p=0,9618) ergaben sich keine signifikanten Änderungen.

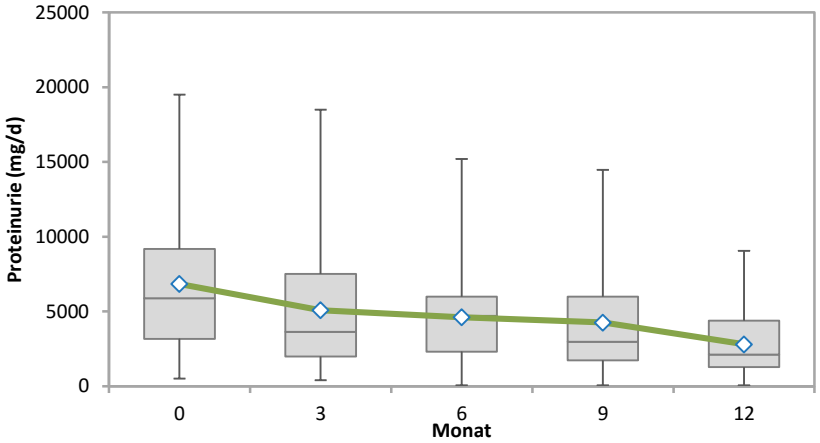


Abbildung 26 Verlauf der Proteinurie im Beobachtungszeitraum von einem Jahr bei 40 Patienten mit Nephrotischem Syndrom (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

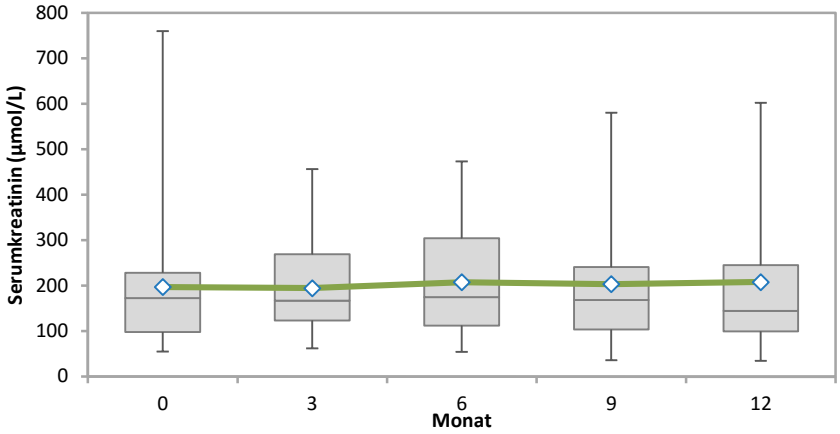


Abbildung 27 Verlauf des Serumkreatinins im Beobachtungszeitraum von einem Jahr bei 40 Patienten mit Nephrotischem Syndrom (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

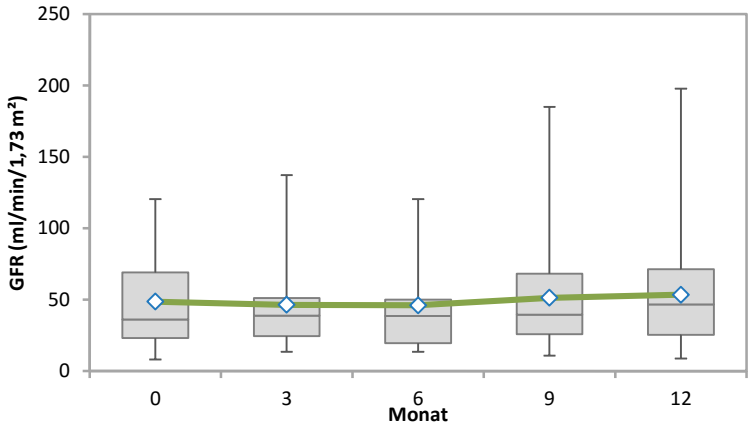


Abbildung 28 Verlauf der glomerulären Filtrationsrate (GFR) im Beobachtungszeitraum von einem Jahr bei 40 Patienten mit Nephrotischem Syndrom (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

3.2.3 Patienten mit nicht-nephrotischer Proteinurie (n=10, Subgruppe 7)

Patienten mit nicht-nephrotischer Proteinurie wurden in Subgruppe 7 zusammengefasst. Die Verteilung der Diagnosen ist in der folgenden Tabelle genannt.

Tabelle 17 Diagnosen in der Subgruppe 7 (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

Anzahl	Diagnose
3	Membranöse Glomerulonephritis
2	IgA-Nephritis
1	Diabetische Nephropathie
1	FSGS
1	Transplantatglomerulopathie
1	Lupusnephritis bei SLE
1	RPGN

Von den anfänglichen zehn Patienten bekamen nach sechs Monaten 9, nach 12 Monaten acht Pentoxifyllin. Es besteht ein Trend zur Reduktion der Proteinurie mit einer mittleren Senkung nach 6 Monaten um 33%, nach 12 Monaten um 67% gegenüber dem Ausgangswert. Innerhalb der ersten 6 Monate war die Senkung der Proteinurie nicht signifikant (p=0,2031) wie auch bei Serumkreatinin (p=0,7422) und GFR (p=0,2969).

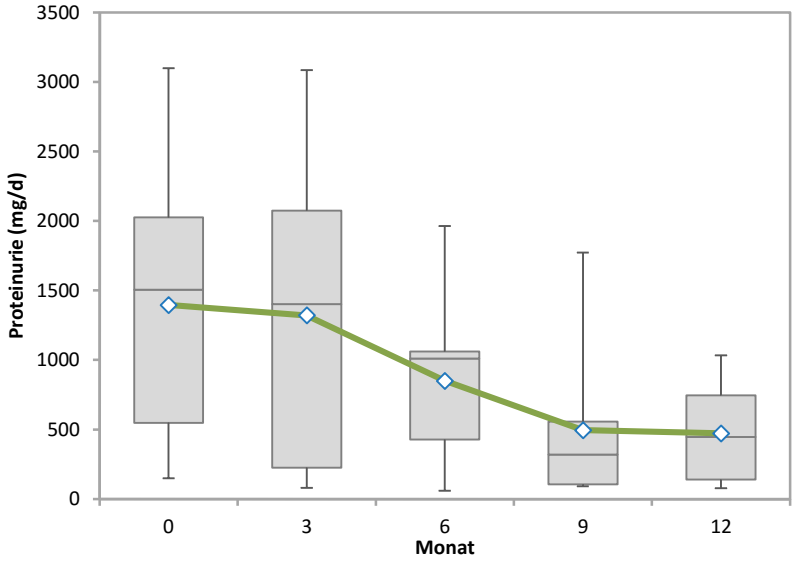


Abbildung 29 Verlauf der Proteinurie im Beobachtungszeitraum von einem Jahr bei 10 Patienten mit nicht-nephrotischer Proteinurie (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

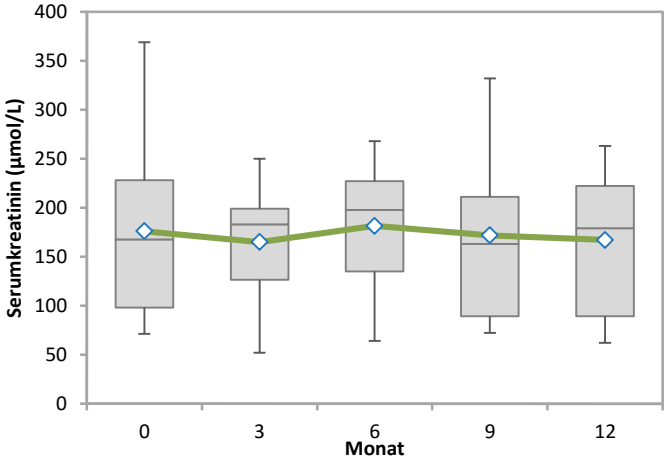


Abbildung 30 Verlauf des Serumkreatinins im Beobachtungszeitraum von einem Jahr bei 10 Patienten mit nicht-nephrotischer Proteinurie (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

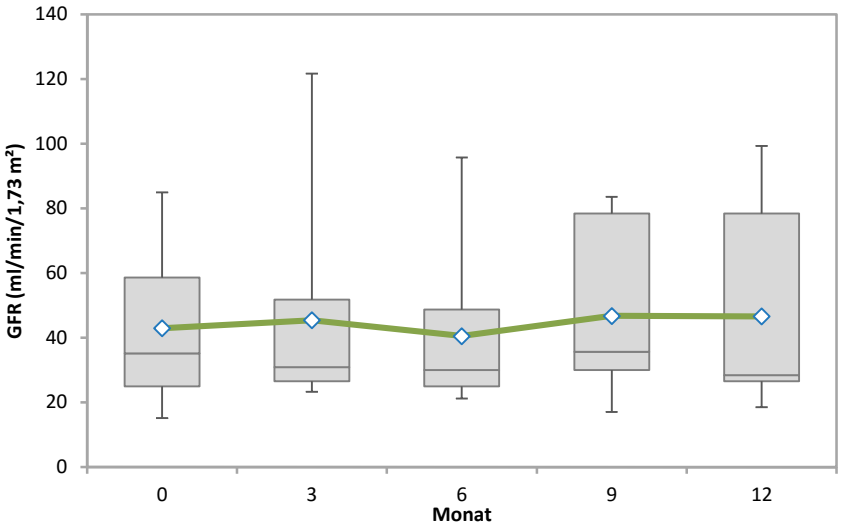


Abbildung 31 Verlauf der glomerulären Filtrationsrate (GFR) im Beobachtungszeitraum von einem Jahr bei 10 Patienten mit nicht-nephrotischer Proteinurie (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

3.2.4 Einteilung nach Höhe der Proteinurie zu Beginn PTX-Gabe

Die Unterteilung nach der initialen Proteinurie (Patienten mit NS, Subgruppe 6, n=40) und Patienten mit nicht-nephrotischer Proteinurie (Subgruppe 7, n=10), ergibt keinen signifikanten Unterschied in der Entwicklung der Proteinurie von Monat 0 bis Monat 6 zwischen den beiden Gruppen (Wilcoxon-Mann-Whitney Test: p=0,3859). Prozentual fällt in Subgruppe 6 die Proteinurie um 20% bzw. 64% nach 6 bzw. 12 Monaten, in Gruppe 7 um 33% bzw. 67%. Die Entwicklung der Proteinurie über die Zeit in beiden Gruppen ist in Abbildung 33 dargestellt.

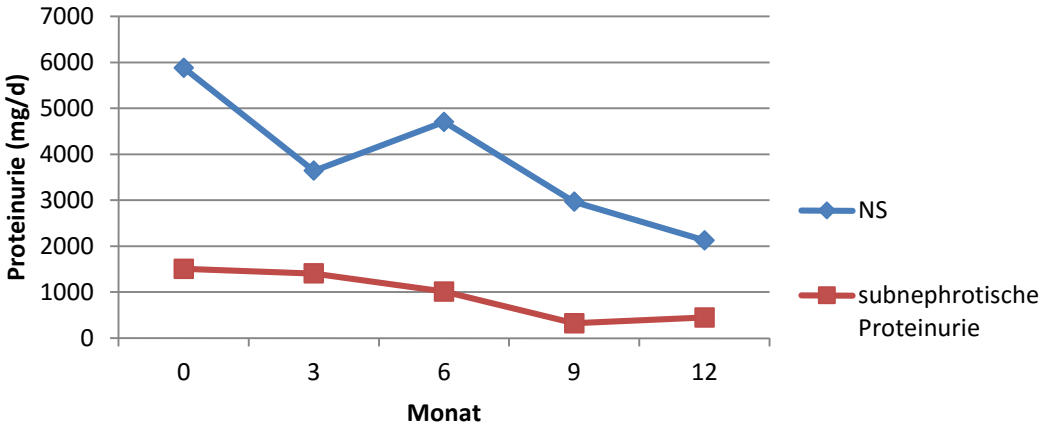


Abbildung 32 Vergleich der Entwicklung der Mediane der Proteinurie im nephrotischen (Subgruppe 6) und nicht-nephrotischen Bereich (Subgruppe 7) in 3-Monats-Intervallen, NS: Nephrotisches Syndrom (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

3.2.4.1 Pentoxifyllin als First line-Therapie (n= 10, Subgruppe 8)

Keiner der zehn Patienten bekam Corticosteroide oder Immunsuppressiva. Die Diagnosen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 18 Diagnosen der Subgruppe 8 (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

Anzahl	Diagnose
3	Membranöse Glomerulonephritis
2	Diabetische Nephropathie
2	Minimal change disease
1	fibrilläre Glomerulonephritis
1	mesangioproliferative Glomerulonephritis
1	Proteinurie bei Polyzythämia vera und Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz

Der Verlauf der Proteinurie ist in Subgruppe 8 zeltförmig (Abb. 33). Auffällig ist der exzessive Anstieg des Maximalwertes in Monat 6, der wesentlich die Zeltform bedingt. Für sechs bzw. sieben von zehn Patienten gibt es nach 9 bzw. 12 Monaten keine Messwerte, so daß diese Zeitpunkte nicht mehr für die Auswertung herangezogen werden können. Die Veränderung der Proteinurie zwischen Monat 0 und 6 ist nicht signifikant (p=0,2031) wie auch diejenige für Serumkreatinin (p=0,2500). und GFR (p=0,2500).

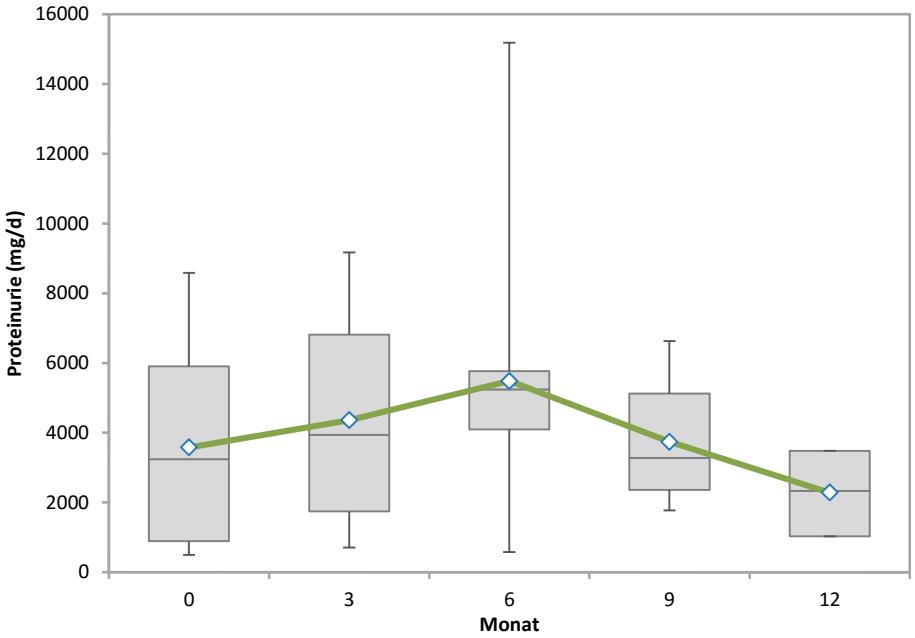


Abbildung 33 Verlauf der Proteinurie bei Patienten mit Pentoxifyllingabe als first line Indikation im Beobachtungszeitraum von einem Jahr (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

In den folgenden Abbildungen sind die Verläufe von Serumkreatinin und GFR dargestellt.

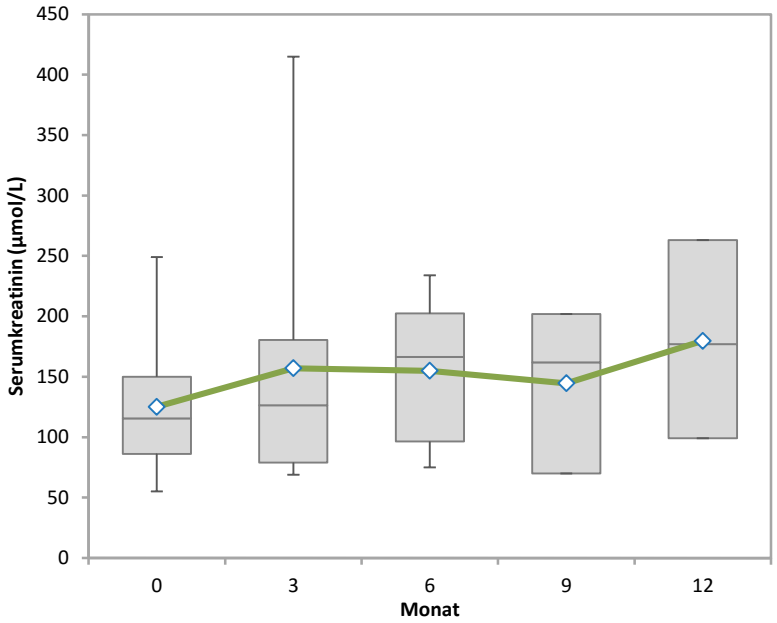


Abbildung 34 Verlauf des Serumkreatinins bei Patienten mit Pentoxifyllin als first line Indikation (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

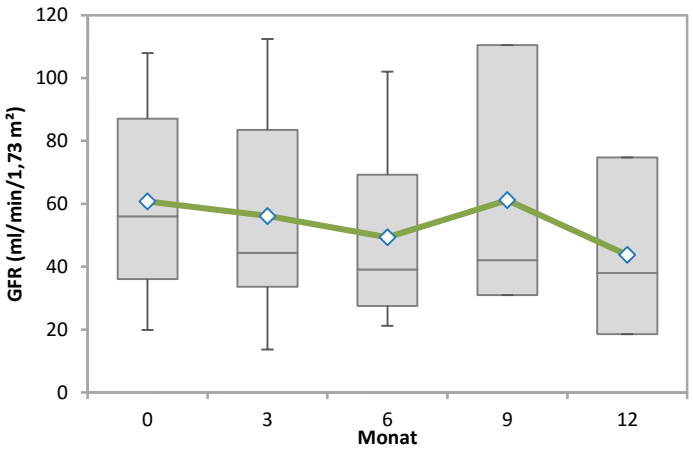


Abbildung 35 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bei Patienten mit Pentoxifyllin als first line Indikation (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

3.2.4.2 Pentoxifyllin als add on Therapie (n=14, Subgruppe 9)

Die Diagnosen sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 19 Diagnosenliste der Subgruppe 9 (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

Anzahl	Diagnose
1	AA-Amyloidose
3	Fokal-segmentale Glomerulosklerose
1	IgA-Nephritis
4	Membranöse Glomerulonephritis
2	Transplantatnephropathie
3	Rapid progressive Glomerulonephritis

Ausnahmslos alle Patienten erhielten Corticosteroide, davon zwei Patienten ausschließlich. Die anderen Patienten der Gruppe erhielten noch zusätzlich Azathioprin, Cyclophosphamid (oral oder als Pulstherapie), Ciclosporin, Mycophenolat-mofetil, Tacrolimus oder eine Mehrfachkombination der genannten Medikamente. Von 14 Patienten bekamen nach 12 Monaten noch 10 (71,4%) Pentoxifyllin. Die Senkung der Proteinurie zwischen Monat 0 und 6 ist deutlich, aber nicht signfikant (p=0,1726). Das Serumkreatinin (p=0,7646) und die GFR (p=0,8311) blieben stabil und unterlagen keiner signifikanten Änderung. Die GFR zeigt einen leichten Aufwärtstrend.

In den folgenden Abbildungen sind die Verläufe von Proteinurie, Serumkreatinin und GFR dargestellt mit zugehörigen Datentabellen.

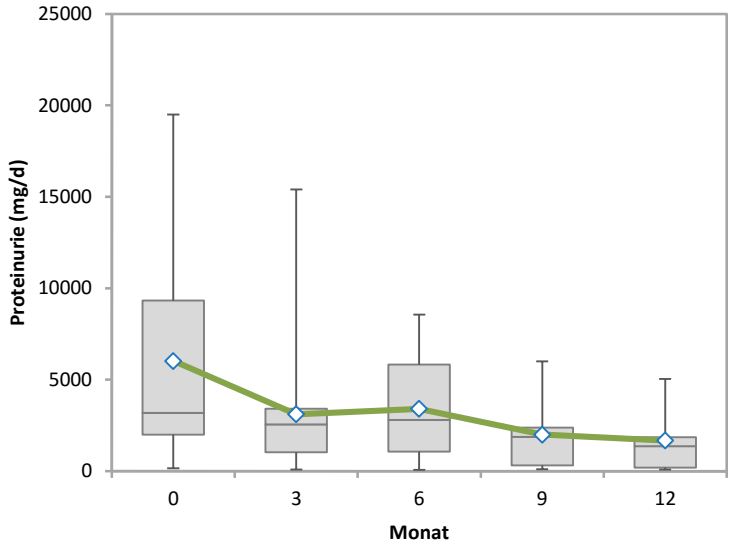


Abbildung 36 Verlauf der Proteinurie bei Patienten mit Pentoxifyllin als add on Therapie zu anderen Immunsuppressiva (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

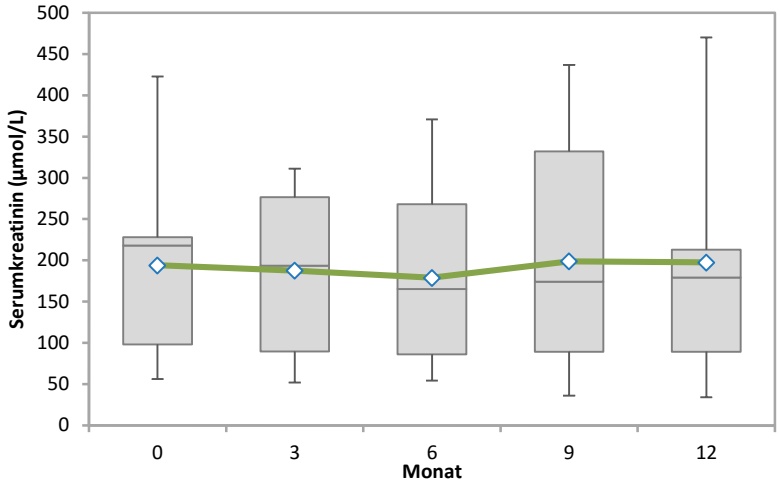


Abbildung 37 Verlauf des Serumkreatinins bei Patienten mit Pentoxifyllin als add on Therapie zu anderen Immunsuppressiva (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

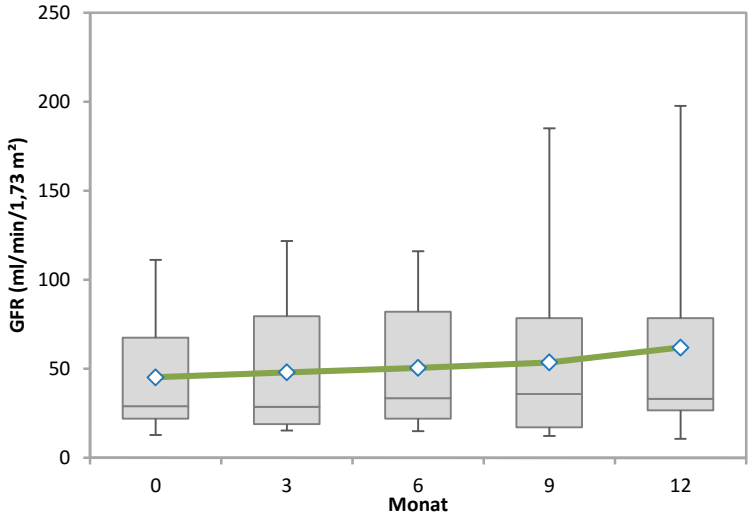


Abbildung 38 Verlauf der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei Patienten mit Pentoxifyllin als add on Therapie zu anderen Immunsuppressiva (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

Die GFR der 13 Patienten, die Pentoxifyllin zusätzlich zu Immunsuppressiva erhielten, hat sich in der Tendenz im Mittel, ohne statistische Signifikanz gebessert.

3.2.4.3 Pentoxifyllin als Reservetherapie (n=26, Subgruppe 10)

Die Reservetherapieindikation ist durch das fehlende Ansprechen der Proteinurie auf Corticosteroide und/oder Immunsuppressiva definiert. Die Diagnosen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 20 Diagnosen der Subgruppe 10 (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

Anzahl	Diagnose
10	Membranöse Glomerulonephritis
5	Fokal-segmentale Sklerose
3	IgA-Nephritis
3	Lupusnephritis
2	Rapid progressive Glomerulonephritis
2	Minimal change disease
1	AA-Amyloidose

Pentoxifyllin ist ein weiterer Versuch, die Proteinurie zu senken. Es wurden in dieser Gruppe an Immunsuppressiva Azathioprin, Cyclophosphamid-Steroid-Pulse, Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus, Mycophenolat-mofetil, Prednisolon, Leflunomid oder eine Kombination dieser Medikamente verabreicht. Von den initial 26 Patienten bekamen 24 Patienten nach 6 Monaten und 15 Patienten nach 12 Monaten weiter Pentoxifyllin. Die Senkung der Proteinurie in den ersten 6 Monaten ist signifikant (p=0,0035). Serumkreatinin (p=1,0000) und die GFR (p=0,9910) zeigten hingegen in den ersten 6 Monaten keine signifikanten Veränderungen. In den folgenden Abbildungen sind die Verläufe von Proteinurie, Serumkreatinin und GFR.

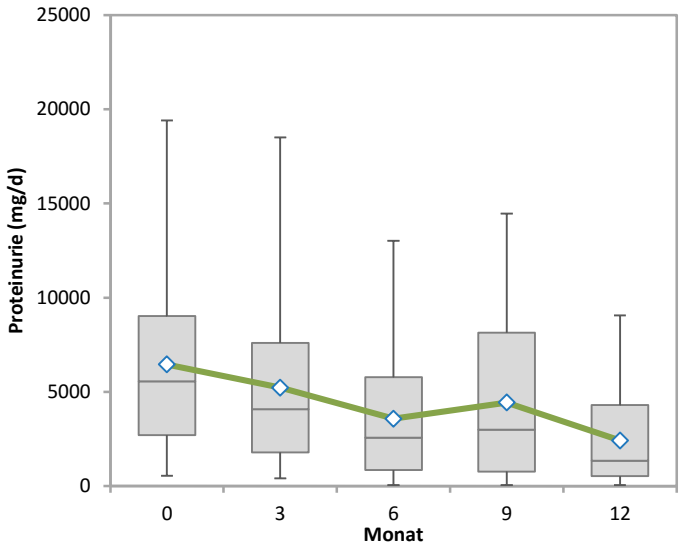


Abbildung 39 Verlauf der Proteinurie bei Patienten mit Pentoxifyllingabe als Reservetherapie (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

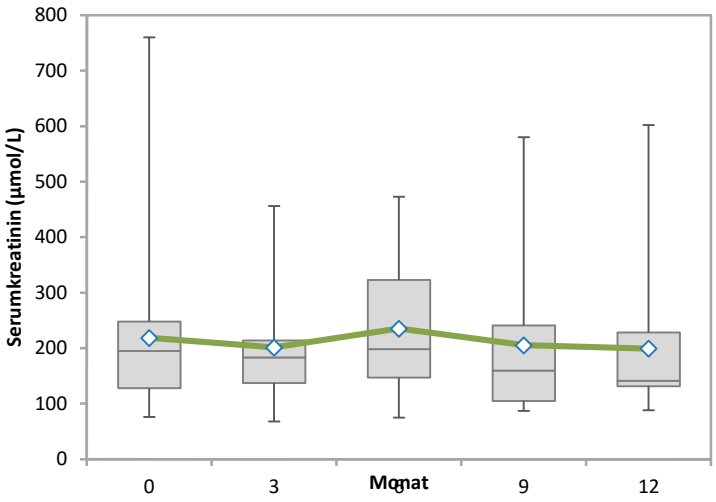


Abbildung 40 Verlauf des Serumkreatinins bei Patienten mit Pentoxifyllin als Reservetherapie (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

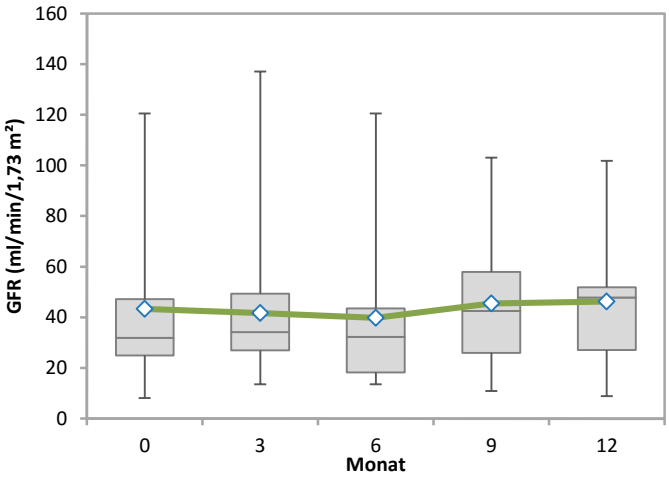


Abbildung 41 Verlauf der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei Patienten mit Pentoxifyllingabe als Reservetherapie (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

Es besteht ein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis Test: p=0,0217) zwischen den drei Subgruppen 8 (first line Therapie), 9 (add on Therapie) und 10 (Reserve - Therapie), welcher sich in den Medianwerten nach 6 Monaten dokumentiert.

Tabelle 21 Delta der Proteinuriemediane zwischen Monat 0 und 6 in den jeweiligen Subgruppen (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

Subgruppe	Δ Median Proteinurie Monat 0 & 6 (mg/d)
8: first line	+1283
9: add on	-550
10: Reserve	-2488

Ein zusätzlicher paarweiser Vergleich (Wilcoxon-Mann- Whitney Test, zweiseitig) ergibt signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen 8 versus 9 (p=0,0387) und 8 versus 10 (p= 0,0048); für 9 versus 10 ergibt sich kein Unterschied (p=0,6866).

In den folgenden Abbildungen sind die Verläufe von Proteinurie, Serumkreatinin und GFR der Subgruppen 8, 9 und 10 vergleichend dargestellt.

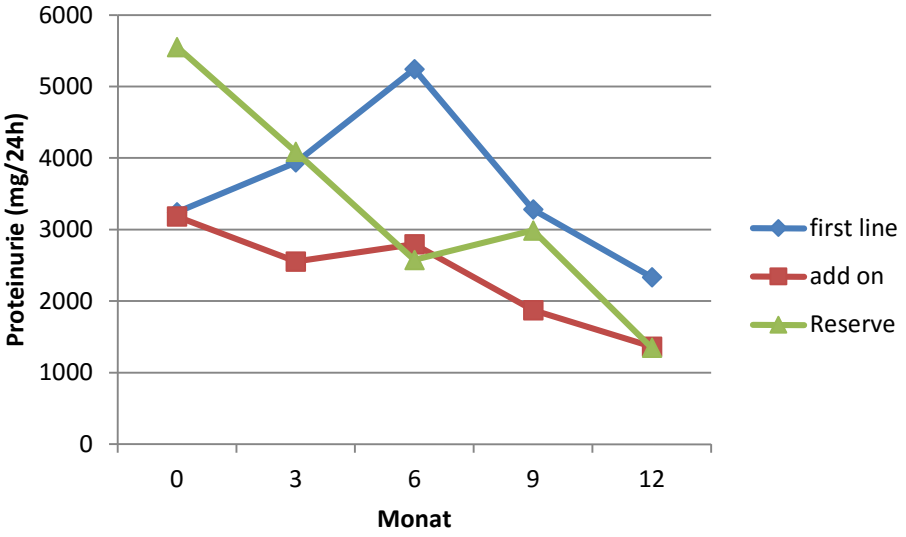


Abbildung 42 Verlauf der Proteinurie der Subgruppen 8 (first line), 9 (add on) und 10 (Reserve) (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

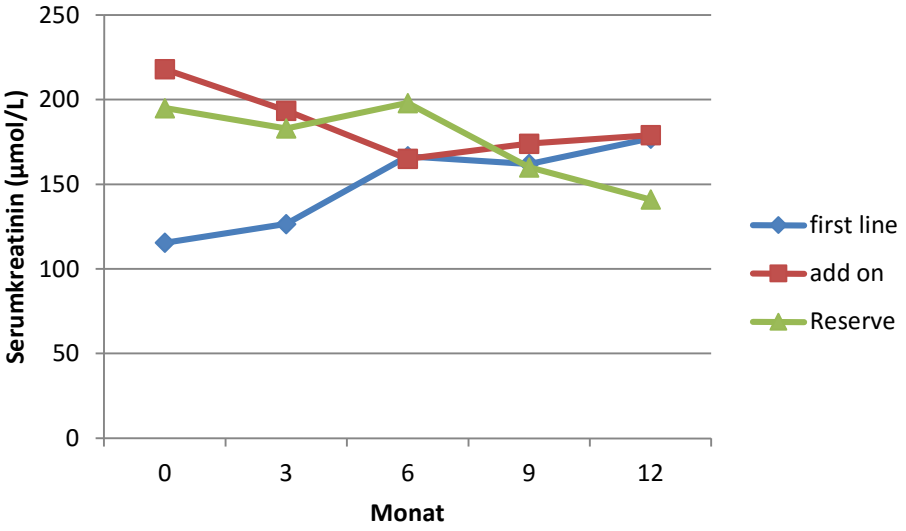


Abbildung 43 Verlauf des Serumkreatinins der Subgruppen 8 (first line), 9 (add on) und 10 (Reserve) (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

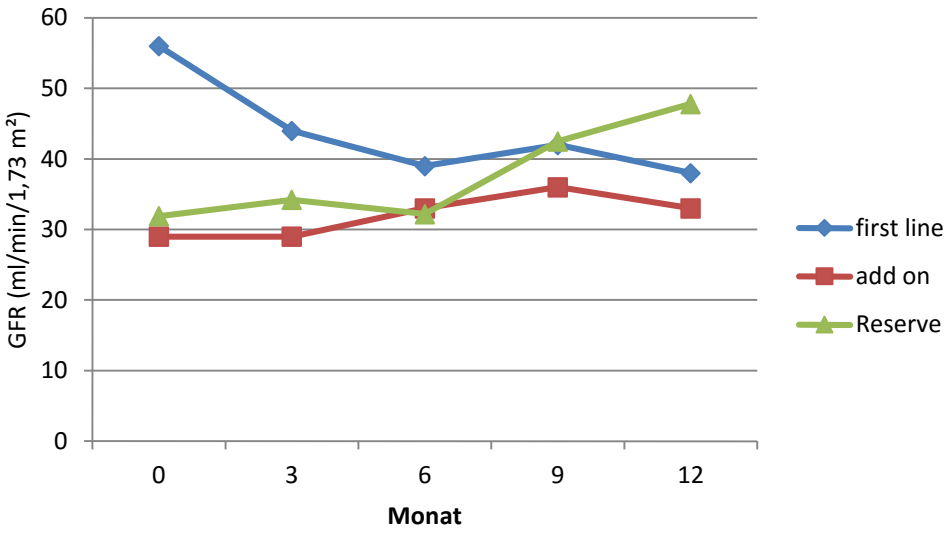


Abbildung 44 Verlauf der glomerulären Filtrationsrate (GFR) der Subgruppen 8 (first line), 9 (add on) und 10 (Reserve) (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass im Monat 0 versus Monat 6 - Vergleich der Höhe der initialen Proteinurie (Subgruppe 6, n=40, nephrotische Proteinurie) bzw. der Eingruppierung als Reservetherapie (Subgruppe 10, n=26) signifikante Senkungen der Proteinurie durch Pentoxifyllin gesehen werden. Dies hängt sicherlich damit zusammen, dass die Medianwerte Monat 0 vergleichbar hoch sind (Subgruppe 6: 5882 mg/d; Subgruppe 10: 5552 mg/d) und Subgruppe 10 zu wesentlichen Teilen Subgruppe 6 konstituiert, da 23 gleiche Patienten in beiden Subgruppen enthalten sind.

3.2.5 Subgruppenbildung nach Diagnosen

Um zu prüfen, ob der Pentoxifyllineffekt ätiologieabhängig ist, wurde das Kollektiv von 50 Patienten in Subgruppen entsprechend unterteilt. Es wurden sechs Subgruppen gebildet. Hierbei wurden nur die Diagnosen mit vier oder mehr Patienten betrachtet. In Subgruppe 11 wurden diverse Einzeldiagnosen zusammengefasst.

Tabelle 22 Bildung von Subgruppen nach Diagnosen (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

Subgruppe		Anzahl	Gesamt
Subgruppe 1:	Membranöse Glomerulpnephritis	**17**	
Subgruppe 2:	Fokal-segementale Glomerulosklerose	8	
Subgruppe 3:	Rapid progressive Glomerulopnephritis	5	
Subgruppe 4:	IgA-Nephritis	5	
Subgruppe 5:	Minimal change disease	4	
Subgruppe 11:	diverse Einzeldiagnosen*	11	50

*s. nachfolgende Tabelle 23

Tabelle 23 Diagnosen mit weniger als vier Patienten zusammengefaßt in Subgruppe 11 (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

Anzahl	Diagnose
2	AA-Amyloidose
2	Diabetische Nephropathie
1	fibrilläre Glomerulonephritis
3	Lupusnephritis
2	Transplantatglomerulopathie
1	Proteinurie bei Polyzythämie vera mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz

Die statistische Analyse mit dem Wilcoxon-Vorzeichen Rangtest ergab in der Subgruppe 1 für den Vergleich Monat 0 versus Monat 6 für die Variablen Proteinurie, Seumkratinin und GFR keinen signifikanten Unterschied, für die Subgruppen 2-5 wurde wegen zu kleiner Fallzahlen keine Analyse vorgenommen und Subgruppe 11 wurde wegen Inhomogenität nicht anlysiert.

Nachfolgend sind für die Subgruppen 1-5 die Werte der Proteinurie zusammengestellt.

Tabelle 24 Vergleich Mittelwerte Proteinurie der nach Diagnose geordneten Subgruppen sowie absoluter und relativer Differenz. PU: Proteinurie, Md: Median, Δ: Differenz zwischen 0 und 6 Monaten, MGN: Membranöse Glomerulonephritis, FSGS: Fokal-segmentale Glomerulosklerose, RPGN: Rapid progressive Glomerulopnephritis, IgAN: IgA-Nephritis, MCD: Minimal change disease (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

Subgruppe	PU Median Monat 0 (mg/d)	PU Median Monat 6 (mg/d)	p Monat 0 /Monat 6	Δ abs (mg/d)	Δ(%)
1: MGN (n=17)	4429	4431	0,1591	-2	-0
2: FSGS (n=8)	6214	5747	*	-467	
3: RPGN (n=5)	3451	1061	*	-2390	
4: IgAN (n=5)	3100	1964	*	-1136	
5: MCD (n=4)	3038	280	*	-2758	

* nicht berechnet, da n zu klein

In den folgenden Abbildungen ist der mediane Verlauf für Proteinurie, Serumkreatinin und GFR der Subgruppen dargestellt. Es ist erkennbar, dass der antiproteinurische Effekt von Pentoxifyllin nicht diagnoseabhängig ist.

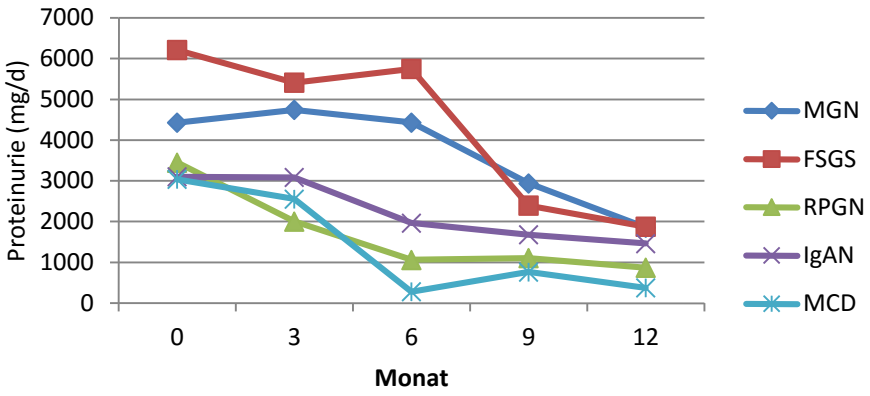


Abbildung 45 Median Proteinurie für die nach Diagnosen unterteilter Subgruppen, MGN: Membranöse Glomerulonephritis, FSGS: Fokal-segmentale Glomerulosklerose, RPGN: Rapid progressive Glomerulopnephritis, IgAN: IgA-Nephritis, MCD: Minimal change disease (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

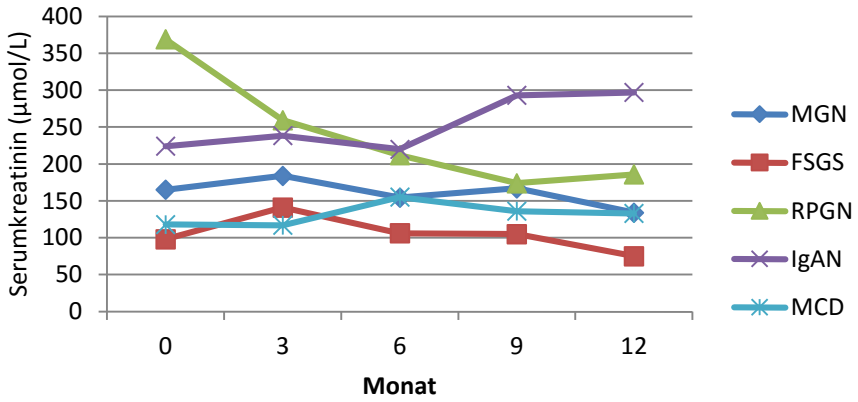


Abbildung 46 Median Serumkreatinin für die nach Diagnosen unterteilten Subgruppen, MGN: Membranöse Glomerulonephritis, FSGS: Fokal-segmentale Glomerulosklerose, RPGN: Rapid progressive Glomerulopnephritis, IgAN: IgA-Nephritis, MCD: Minimal change disease (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

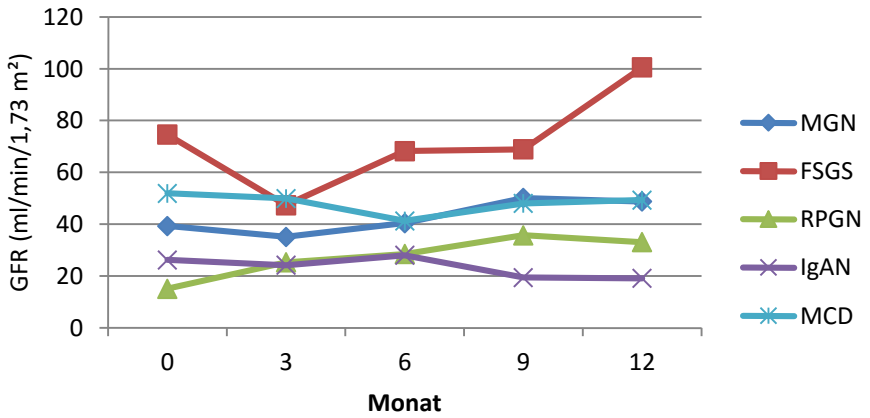


Abbildung 47 Median der glomerulären Filtrationsrate (GFR) für die nach Diagnosen unterteilten Subgruppen, MGN: Membranöse Glomerulonephritis, FSGS: Fokal-segmentale Glomerulosklerose, RPGN: Rapid progressive Glomerulopnephritis, IgAN: IgA-Nephritis, MCD: Minimal change disease (Universitätsklinikum Ulm, März 2000 – Dezember 2011)

In Subgruppe 11 (n=11) wurden Patienten mit weiteren Einzeldiagnosen zusammengefaßt:

Tabelle 25 Diagnosen mit weniger als drei Patienten

Anzahl	Diagnose
2	AA-Amyloidose
2	Diabetische Nephropathie
1	fibrilläre Glomerulonephritis
3	Lupusnephritis
2	Transplantatnephropathie
1	Proteinurie bei Polyzythämia vera mit Monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz

Aufgrund der geringen Zahl pro Diagnosegruppe ist eine statistische Bewertung nicht sinnvoll. Zu beachten ist, dass die Patienten dieser Subgruppe in Teilen die Subgruppen 6. 7 und 10 sowie in Gänze das Gesamtkollektiv konstituieren und damit rechnerisch bezüglich Varianz eingeschlossen sind. Deskriptiv zeigt der Verlauf von Proteinurie, Serumkreatinin und GFR dieser Subgruppe insgesamt ein sehr heterogenes Bild ohne gerichteten Verlauf. Die Einzeldaten können in Appendix eingesehen werden.

3.2.6 Nebenwirkungen

Pentoxifyllin musste nur bei zwei Patienten (4%) wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden wegen

- n=1, Übelkeit und gastrointestinale Beschwerden,
- n=1, Hypotonie und Schwindel.

Die Nebenwirkungen von Pentoxifyllin sind somit verschwindend gering im Vergleich zu Glucocorticosteroiden, Calcineurin-Hemmern oder anderen Immunsuppressiva.

4 Diskussion

In einem Zeitraum von 11 Jahren wurden in der Sektion Nephrologie an der Uniklinik Ulm basierend auf der elektronischen Krankenaktendokumentation 250 Patienten mit der Diagnose Nephrotisches Syndrom behandelt. Die aggregierten Daten des analysierten Kollektives von initial 50 Patienten umfassen einen Zeitraum von circa 11 Jahren, d.h. durchschnittlich wurden fünf Patienten pro Jahr wegen Proteinurie mit Pentoxifyllin an der Uniklinik Ulm therapiert. Problematisch für eine Auswertung sind die vielen verschiedenen Grunderkrankungen, welche ein NS bedingen und die auf den Diagnosen aufbauenden sehr heterogenen Therapieschemata. Es handelt sich um z.T. multimorbide Patienten. Einige dieser Therapien haben auch einen deutlichen Einfluss auf die Proteinurie; der Effekt von Pentoxifyllin ist hier nur unscharf abtrennbar.

Weiterhin sind die Ausgangswerte und die Reaktion der Patienten auf die Therapien sehr unterschiedlich, sodass zwangsläufig sowohl im Gesamtkollektiv wie auch in den gebildeten Subgruppen erhebliche Varianzen bestehen, die eine statistische Absicherung der Änderung der Zielvariablen Proteinurie, Serumkreatinin und glomeruläre Filtrationsrate erschweren.

Eine weitere Schwierigkeit für die statistische Bewertung ist die Reduktion dokumentierter Patienten über die Zeit (Drop outs). So sind vom Gesamtkollektiv von 50 Patienten nach neun bzw. zwölf Monaten nur noch 33 bzw. 28 dokumentiert. Die Zellenbesetzung/Zeitpunkt ermöglicht also nur eine begründete statistische Bewertung bis zu sechs Monaten. Um mögliche Trends des Pentoxifyllineffektes zu beschreiben, werden deshalb auch dann prozentuale Änderungen angegeben, wenn eine statistische Analyse nicht angezeigt oder negativ ist.

4.1 Effekt von Pentoxifyllin auf die Proteinurie

Im Gesamtkollektiv (n=50 bei Einschluss) ist eine Senkung der Proteinurie über die Zeit unabhängig von der zugrundeliegenden Diagnose zu errechnen. Nach sechs Monaten sind dies (-22%, p=0,0210, n=47), nach 12 Monaten 65% (n=28). Zu bedenken ist, dass sich im Gesamtkollektiv Patienten mit nephrotischer (Subgruppe 6, >3,5 g/d, n=40) und nicht-nephrotischer Proteinurie (Subgruppe 7, <3,5 g/d, n=10) befinden. Für Subgruppe 6 zeigt sich nach 6 Monaten ein signifikanter Abfall der Proteinurie (p=0,0296) um 20%, wohingegen für Subgruppe 7 keine Signifikanz gesichert werden kann. Allerdings

zeigt der Subgruppenvergleich (Wilcoxon-Mann-Whitney) keinen Unterschied im Verlauf der Senkung der Proteinurie (p=0,3859).

Die Aufgliederung des Kollektives nach Indikationsstellung für Pentoxifyllin ergibt keine Signifikanz für First Line (Subgruppe 8, n=10) und Add on (Subgruppe 9, n=14), hingegen ist beim Einsatz als Reservetherapeutikum (Subgruppe 10, n=26) nach 6 Monaten eine signifikante Reduktion um 54% zu verzeichnen (p=0,0035). Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass die Indikationsstellung für Reservetherapie dann gestellt wird, wenn alle anderen Maßnahmen nicht ausreichen, die Proteinurie also nicht zufriedenstellend gesenkt werden kann. Es handelt sich damit bei Subgruppe 10 (Reserve, n=26) um einen Teil der Patienten aus Subgruppe 6 (Proteinurie >3,5 g/d, n=40). In diesen beiden Subgruppen sind 23 Patienten identisch.

Die Aufgliederung des Kollektivs nach Ätiologie des nephrotischen Syndroms (Subgruppen 1 – 5) ergibt in keinem Fall eine statistisch signifikante Senkung der Proteinurie über 6 Monate. Es scheint die Höhe der initialen Proteinurie ein bestimmender Faktor der Pentoxifyllinwirkung zu sein und weniger die Ursache der aktuellen Proteinurie.

Im Gegensatz zu Ducloux et al. (2001; 10 Patienten mit MGN) [28] konnte in Subgruppe 1 (MGN, n=17) kein Effekt von Pentoxifyllin gesichert werden. Bei gleicher Tagesdosis (1200 mg/d) über 6 Monate senkte Pentoxifyllin die Proteinurie bei diesen 10 Patienten von im Mittel 11,6 g/d auf 1,8 g/d (p=0.001). In Subgruppe 1 betrug der initiale Wert im Mittel 5,9 g/d, d.h. etwa 50 % des Wertes von Ducloux et al. (2001). Wiederum scheint die Höhe der initialen Proteinurie der bestimmende Faktor der Pentoxifyllinwirkung zu sein und weniger die Ursache derselben.

Badri et al. (2013) [6] schlossen 12 Patienten in ihre doppelblind randomisierte Studie mit histopathologisch diagnostizierter MGN ein. Sechs Patienten mit Placebo dienten als Kontrolle. Pentoxifyllin (1200 mg/d, 6 Monate) wurde als Additivum zu Prednisolon, Ciclosporin, Azathioprin, Cyclophosphamid, Mycophenolat-mofetil, ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptor-Blockern und Diuretika gegeben. Bei Beginn betrug die Proteinurie im Mittel 2,5 g/d, nach 6 Monaten 1,1 g/d (56%, p<0,001). Der antiproteinurische Effekt von Pentoxifyllin trat nicht vor zwei Monaten in dieser Studie ein.

Im Gegensatz zur Studie von Ducloux et al. (2001) [28] mit erheblich höheren Initialwerten und den Daten dieses Kollektivs wird von Badri et al. (2013) [5] bei subnephrotischen Werten ein signifikanter Effekt des Pentoxifyllin beschrieben. Ob die Höhe der initialen Proteinurie der bestimmende Faktor der Pentoxifyllinwirkung ist, bleibt nach der Studie von Badri et al. (2013) offen. Festzuhalten bleibt, dass Pentoxifyllin in einer Tagesadosis von 1200 mg/d im Rahmen der hier erhobenen Daten über einen Zeitraum von sechs Monaten die Proteinurie um etwa 20% - 50 % senken kann, wobei hypothetisch ein initial höherer Proteinuriewert mehr Effekt erwarten lassen kann. Die Literatur zur Fragestellung, ob Pentoxifyllin die Proteinurie senken kann, ist umfangreich und stimmt im Wesentlichen mit den hier vorgelegten Daten überein [5, 6, 28, 71, 72, 78, 95, 101]. Es werden Therapieperioden von 3 Wochen bis 1 Jahr berichtet mit Tagesdosen von Pentoxifyllin 300 mg – 1200 mg. Die Mehrzahl der Studien ist nicht kontrolliert, andernfalls wurden Placebo oder ACE – Hemmer als Kontrolle eingesetzt.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass auch an Hand der Daten dieses Kollektives eine abschließende Bewertung der Sinnhaftigkeit des Pentoxifyllineinsatzes als risikoarme Alternative zur Senkung der Proteinurie beim NS nicht gegeben werden kann wegen der Komplexität der Erkrankung, der angewendeten Therapien und der daraus resultierenden Datenunschärfe. Dies entspricht auch den Schlussfolgerungen einer Reihe anderer Studien [5, 6, 28, 39, 40, 64, 72, 78, 95, 108, 117]. Letztlich ist festzuhalten, dass eine eigens konzipierte große Studie initiiert werden müsste, um ein abschließendes Urteil über die Wertigkeit von Pentoxifyllin zur Senkung der Proteinurie beim nephrotischen Syndrom zu fällen.

Es wurde deshalb auf der Basis der hier erhobenen Daten der Versuch einer Fallzahlschätzung unternommen, um Vorstellungen darüber zu entwickeln, über welche Größenordnungen zu sprechen ist, wenn ein gesichertes Urteil über die Wertigkeit von Pentoxifyllin zur Senkung der Proteinurie beim nephrotischen Syndrom angestrebt werden soll.

Zu diesem Zweck wurde die mediane Änderung der Proteinurie/ Tag der Subgruppen 9 und 10 (-2046 mg/d), ein geschätzter Nettoeffekt von Pentoxifyllin 10 – 100 % und die zugehörige erwartete mediane Änderung der Proteinurie gegenüber der Änderung der Proteinurie/Tag der Subgruppen 9 und 10 verrechnet. Mit dem Wilcoxon-Mann-

Whitney Rangsummentest wurden dann in Abhängigkeit vom Nettoeffekt mit einer Power von 80 % auf einem Signifikanzniveau von p=0,05 zweiseitig die Fallzahlen für ein 1:1 randomisiertes Parallelgruppendesign errechnet. Das Ergebnis ist in der folgenden Abbildung 48 dargestellt. Das Diagramm erlaubt ein direktes Herauslesen der Fallzahl in Abhängigkeit vom Nettoeffekt.

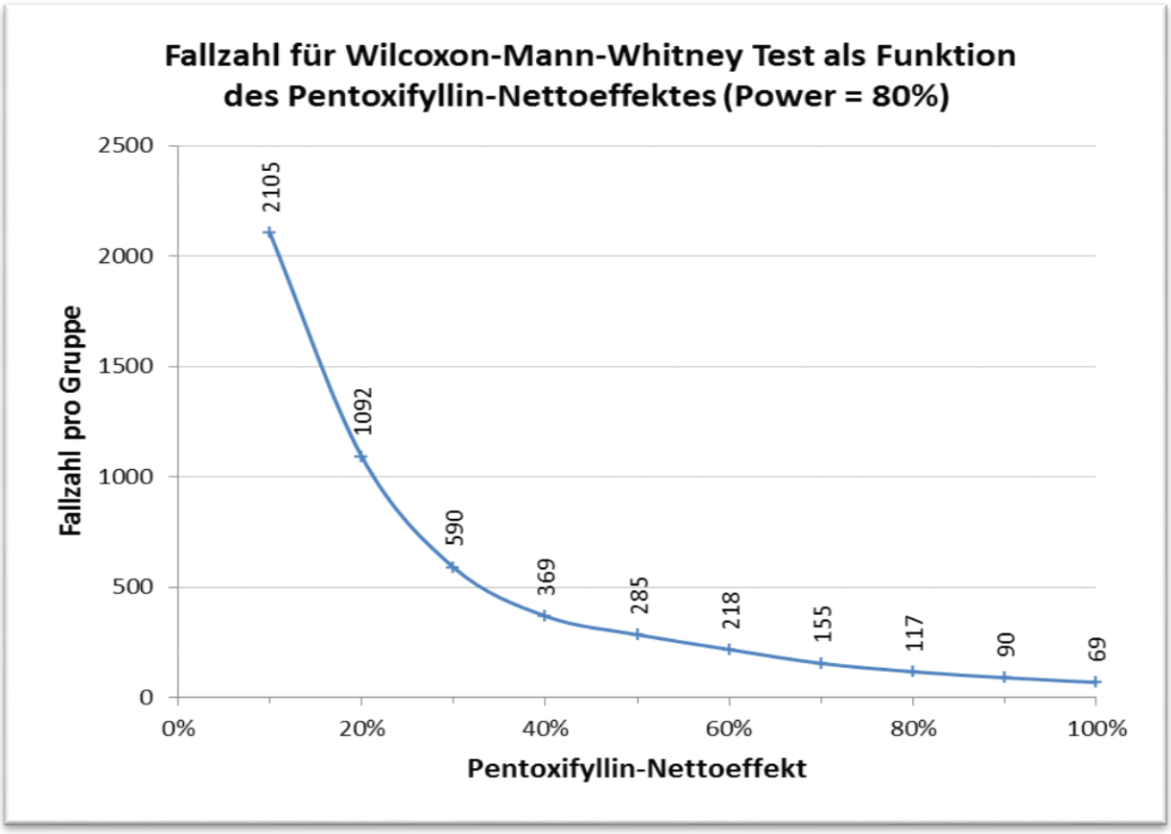


Abbildung 48 Benötigte Fallzahl pro Behandlungsgruppe für eine prospektives 1:1-randomisiertes Parallelgruppendesign, geschätzt auf Grundlage der Daten in den Subgruppen 9 und 10

Nettoeffekte werden hier definiert als die Änderungen in der Proteinurie, die ab Pentoxifyllingabe nach 6 Monaten beobachtet werden und die statistisch signifikant sind. Es wird dabei vereinfachend davon ausgegangen, dass alle diesbezüglichen Änderungen damit durch Pentoxifyllin bedingt sind.

Nimmt man die in diesem Kollektiv ermittelten Nettoeffekte von 20% - 50 % über 6 Monate (Gesamtkollektiv 22 %, Nephrotische Proteinurie 20 %, Reservetherapie 54 %), so lassen sich Fallzahlen von 1092 bzw. 285 Patienten pro Gruppe ablesen, d.h. im Falle einer entsprechenden Studie (parallele Gruppen, 1:1 randomisiert zu Vergleichsgrup-

pe) wären bei entsprechender Power und Signifikanz 2184 (20%) bzw. 570 (50%) Patienten erforderlich.

In Anbetracht der in der Literatur berichteten Studienpopulationen von 7 – 130 Patienten (Übersicht bei Badri et al. 2011, siehe Appendices) und der hier untersuchten Kollektivgröße (n=50) sowie der Tatsache, dass die Inzidenz des NS bei Erwachsenen zwischen 30 – 50 Fälle / Million der Bevölkerung geschätzt wird [18,50], dürfte eine solche Studie schwierig aufzusetzen sein.

Ein Projekt dieser Größenordnung ist nur multizentrisch und multinational zu realisieren unter erheblichem Kostenaufwand. Setzt man pro Patient Vollkosten von 10.000,00 EUR für eine solche Studie an, so wären zwischen 5,7 und 21,5 Millionen EUR zu investieren.

Für Pentoxifyllin sind sämtliche Schutzrechte abgelaufen; es wird generisch vertrieben. Ein industrieller Sponsor fällt damit mit großer Sicherheit aus und es bliebe, wenn dies überhaupt von drängendem Interesse ist, Fachgesellschaften oder Regierungsorganisationen überlassen, das Projekt in Angriff zu nehmen.

Pentoxifyllin ist seit mehr als 30 Jahren in klinischer Anwendung und hat ein gut dokumentiertes geringes Risikoprofil. Die unerwünschten Reaktionen sind überschau– und beherrschbar. Die in dieser Untersuchung vorgelegte Evidenz sowie diejenigen der Literatur erlauben die Annahme, dass Pentoxifyllin zumindest eine die Proteinurie senkende Wirkung haben kann und deswegen auch in Anbetracht des Risikoprofils ein Therapieversuch begründbar ist (Wilmer et al 2003).

4.2 Interaktion von Pentoxifyllin und TNF alpha

In einer gesunden Niere ist normalerweise kein TNF-α nachweisbar [2, 10]. Tubulus- und Mesangiumszellen produzieren TNF-α, wenn diese einem schädlichen Stimulus ausgesetzt sind (z.B. Proteinurie, Toxine, Hypoxie). Auch glomeruläre und endotheliale Zellen der Niere sind in der Lage, TNF-α zu produzieren [26]. Selbst wenn zum größten Teil das TNF-α von Zellen des Immunsystems gebildet wird, ist die lokale Produktion durch Nierenparenchymzellen der wichtigere Faktor in der Pathophysiologie von Nierenekrankungen [30].

Die glomeruläre Proteinurie induziert eine Entzündungsreaktion und beschleunigt die Progression der Nierenerkrankung. Das Tubulusepithel reagiert auf die übermäßige Proteinkonzentration im Primärharn mit der Freisetzung von MCP-1, RANTES, Interleukinen, TNF-α, Wachstumsfaktoren und fibrose-stimulierenden Faktoren wie Endothelin-1, TGF-β und Angiotensin II [42]. TNF-α als ein zentraler Akteur führt zu einer lokalen Reaktion des Gefäßendothels mit lokaler Vasodilatation, Erhöhung der Gefäßpermeabilität und Expression von Adhäsionsmolekülen an den kapillären Endothelzellen, um die Leukozyteneinwanderung zu ermöglichen. Desweiteren führt TNF-α zu einer Freisetzung von IL-1, IL-6 und IL -8 sowie von MCP-1, RANTES. Die Mesangiumszellen werden von TNF-α autokrin stimuliert und bewirken hier zusätzlich zu einer Freisetzung von M-CSF, GM-CSF, PAF und ROS. ROS führt zu einer direkten Schädigung der Endothelien und deren Glykokalyx sowie der Podozyten und dies wiederum zu weiterer glomerulärer Proteinurie [42]. Außerdem reguliert TNF-α die MHC-I und -II Expression nach oben [1, 4, 30].

Ursächlich wird für den Pentoxifyllineffekt auf die Proteinurie eine Hemmung der TNF-α Expression angesehen. Navarro et al. (2006) [81] untersuchten die Expression der für TNF-α, IL-1 und IL-6 zuständigen Gene in Nieren an Ratten mit Diabetes. Pentoxifyllin bewirkte u.a. eine Hemmung der TNF-α-, IL-1 - und IL-6 - mRNA Synthese. Diese Hemmung führte zu einer Verminderung der Albuminurie bei den Ratten. Weitere tierexperimentelle Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen [52, 128, 138]. Klinisch ließ sich in zwei Studien [28,72] eine Senkung des TNF-α in Urin bzw. Plasma belegen. In der Studie von Goicoechea et al. (2012) wurde trotz des signifikanten Abfalls der Serumkonzentration von TNF-α kein antiproteinurischer Effekt von Pentoxifyllin festgestellt [40]. Chen et al. (2006) [15] erhoben an 17 Patienten den gegenteiligen Befund. In einer weiteren Studie zur additiven Therapie der Malaria falciparum mit Pentoxifyllin zusätzlich zur etablierten Malariatherapie wurde keine Senkung des TNF-α Spiegels festgestellt [47].

Insgesamt kann trotz teilweise kontroverser Daten davon ausgegangen werden, dass Pentoxifyllin seine Wirkung auf die Proteinurie über eine Hemmung der TNF-α Expression ausübt und damit den oben beschriebenen circulus vitiosus zumindest deeskaliert. Insofern ist der Einsatz von Pentoxifyllin auch von dieser Seite angemessen begründet.

4.3 Effekt von Pentoxifyllin auf die Nierenfunktion und TGF beta

In den letzten Jahren rückte der vermutete antifibrotische Effekt von Pentoxifyllin auch durch diverse in vitro Studien im Zusammenhang mit TGF-β in den Fokus des Interesses [124]. Es liegt die Vermutung nahe, dass Pentoxifyllin durch die Hemmung der TGF-β induzierten Fibrose eine stabilisierende Wirkung auf die GFR haben könnte [71, 72, 74].

TGF-β ist ein zentraler Akteur bei der renalen interstitiellen Fibrose [32, 124]. Eine erhöhte Konzentration von TGF-β ist in fast jeder CKD nachweisbar. Es werden die drei TGF-Isoformen TGF-β1 bis -3 unterschieden, wobei TGF-β1 der stärkste Stimulator für ECM-Synthese und –Akkumulation darstellt [124]. TGF-β wird u.a. in der Niere produziert und entfaltet dort auch seine Wirkung durch die Steigerung der ECM-Synthese besonders bei Fibroblasten, Mesangiums- und Glomerulusepithelzellen [32, 93].

Strutz et al. (2000) untersuchten in vitro die Wirkung von Pentoxifyllin auf die ECM-Synthese von menschlichen Fibroblasten aus der Niere. Pentoxifyllin konnte zeit- und dosisabhängig die Fibroblastenproliferation sowie die Kollagensynthese hemmen ohne Einfluss auf die TGF-β Spiegel [126]. Weitere in vitro Studien an Fibroblastenkulturen aus u.a. Niere und Haut lassen die Vermutung zu, dass Pentoxifyllin durch seine hemmende Wirkung auf TGF-β einen antifibrotischen Effekt auf das Nierenparenchym hat und so die Nierenfunktion stabil halten könnte [17, 33, 48, 87, 118]. Pentoxifyllin hat in vitro, tierexperimentell und klinisch nachgewiesen einen antiproliferativen und antifibrotischen Effekt [24, 40, 70-74, 95, 101].

Im Zusammenhang mit diesen Daten sind die Befunde dieser Untersuchung bedeutsam, dass nämlich in keiner der statistisch anlysierten Subgruppen wie auch im Gesamtkollektiv eine Verschlechterung der GFR und des Serumkreatinin zu beobachten sind. Es findet also zumindest über den dokumentierten Zeitraum eine Stabilisierung der Nierenfunktion statt. In weiteren klinischen Studien wird dieser stabilisierende Effekt von Pentoxifyllin auf die GFR ebenfalls beschrieben [5, 28, 39, 40, 72, 78, 95, 120]. Dieser ist unabhängig davon, ob die Grunderkrankung eine diabetische oder nicht-diabetische Nephropathie ist. In der Studie von Ghorbani et al. (2012) konnte die GFR durch Pentoxifyllin sogar leicht verbessert werden [40].

Insgesamt kann die Hypothese aufgestellt werden, dass Pentoxifyllin den renalen fibrotischen Umbauprozess hemmt über eine Beeinflussung von TGF-β. Dies ist durch die Daten dieser Untersuchung unterstützt wie auch durch Befunde aus der Literatur. Ob diese Wirkung über eine Reduktion der Proteinurie, damit Expressionshemmung von TNF-α geht oder ein eigener Weg beschritten wird, muss bei derzeitiger Datenlage offen bleiben.

4.4 Schlussfolgerung

Die vorgelegte Untersuchung an 50 Patienten mit nephrotischem Syndrom zeigt, dass eine verabreichte Tagesdosis von 1200 mg Pentoxifyllin über 6 Monate antiproteinurisch wirkt, wobei statistisch gesicherte Effekte bei nephrotischer initialer Proteinurie (> 3,5 g/d) beobachtet werden. Die Wirkung ist aber unabhängig von der Ätiologie des NS.

Pentoxifyllin verhält sich analog zu dem antiproteinurischen Effekt von ACE-Hemmern wie von McCormick et al. (2008) beschrieben. Die Wirksamkeit steigt mit der Höhe der Proteinurie zu Therapiebeginn [78].

Trotz der nach wie vor abschließend zu klärenden Frage, ob Pentoxifyllin einen Einfluss auf die Proteinurie beim NS hat, geben die vorliegenden Befunde dieser Untersuchung und der Literatur hinreichend Grund für die Empfehlung, einen Therapieversuch mit Pentoxifyllin mit 1200 mg/d ab einer Proteinurie von 3,5 g/d zu beginnen. Die Nierenfunktion fällt schneller, je höher die Proteinurie ist. Die Gefahr für Komplikationen steigt und Pentoxifyllin wirkt analog zu ACE-Hemmern antiproteinurisch, je höher die Proteinurie anfänglich ist. Auch das Nebenwirkungsprofil von Pentoxifyllin ist kein Hindernis (Nutzen / Risiko - Abwägung). Nur zwei Patienten dieses Kollektivs mussten die Einnahme von Pentoxifyllin abbrechen. Fast alle anderen Studien berichten ebenfalls von einer guten Verträglichkeit und wenigen Nebenwirkungen von Pentoxifyllin [6, 40, 103, 105, 117]. Einzige Ausnahme ist die Studie von Renke et al. (2010), in der bei fünf (23%) von 22 Patienten unerwünschte Effekte auftraten [101].

Wünschenswert ist eine klinische Prüfung mit ausreichender statistischer Power, um abschließend zu klären, in welchem Ausmass und ab welcher Höhe Pentoxifyllin die Proteinurie beeinflußt. Die geschätzte Größe dieses Projektes mit den dazugehörigen

Kosten und dem mangelnden wirtschaftlichen Interesse machen allerdings eine Realisierung wenig wahrscheinlich.

5 Zusammenfassung

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht kontrollierte Beobachtungsstudie. In der Datenbank der Uniklinik Ulm konnten für den Zeitraum März 2000 bis Ende Dezember 2011 (ca. 10,5 Jahre) 50 Patienten mit nephrotischem Syndrom (NS; DIMDI 2012) unter Pentoxifyllintherapie identifiziert werden, davon 12 Frauen (24%) und 38 Männer (76%). Alle Patienten erhielten 1200 mg Pentoxifyllin pro Tag.Der Altersmittelwert liegt bei 54,2 Jahren, der älteste Patient ist 76, der Jüngste 25 Jahre alt.

Von den 50 Patienten erfüllen 40 die Kriterien für ein Nephrotisches Syndrom (>3,5 g/d Proteinurie). Dem NS lagen 14 verschiedene Ätiologien zu Grunde. Zehn Patienten hatten initial eine Proteinurie zwischen 0,28 g/d und < 3,5 g/d, sind also als nicht-nephrotisch klassifiziert.

Es wurden folgende Parameter dokumentiert: Alter und Geschlecht, zugrundeliegende Diagnose, Medikation, Serumkreatinin, Glomeruläre Filtrationsrate (GFR, rechnerisch ermittelt), Proteinkonzentration im Urin und Blutdruck. Um zu prüfen, ob ein Pentoxifyllineffekt abhängig ist von der Grunderkrankung oder der Höhe der Proteinurie bei Anwendungsbeginn, wurden neben dem Gesamtkollektiv weitere Subgruppen analysiert.

Eine Verteilungsanalyse der Daten ergab, dass die Anwendung nicht-parametrischer statistischer Verfahren angezeigt ist (Wilcoxon – Vorzeichen Rangtest). Statistisch bewertet wurden Proteinurie, Serumkonzentration und GFR Monat 0 – Monat 6, da nach Monat 6 für > 20% Patienten keine Werte vorlagen (drop outs).

In allen analysierten Subgruppen und im Gesamtkollektiv fand sich kein Unterschied zwischen Monat 0 und Monat 6 für Serumkreatinin und GFR. Eine signifikante Senkung der Proteinurie nach sechs Monaten zeigte sich nur für das Gesamtkollektiv (-22%, p=0,0210) sowie die Subgruppen 6 (-20%, p=0,0296) und 10 (-54%, p=0,0035), d.h. für diejenigen Gruppen, die bei Beginn der Pentoxifyllingabe deutlich proteinurische Werte hatten. Dies ist vergleichbar zu Daten aus der Literatur für Angiotensin converting enzyme – Hemmer (ACE-Hemmer), die analog die Proteinurie senken. Die antiproteinurische Wirkung wird auf eine Hemmung der Tumor Nekrose Faktor- α (TNF-α) – Expression zurückgeführt.

Die Stabilität von glomerulärer Filtrationsrate und Serumkreatinin könnte Ausdruck des experimentell belegten antifibrotischen Effektes von Pentoxifyllin sein.

Trotz der nach wie vor nicht abschließend geklärten Frage, ob Pentoxifyllin einen gesicherten Einfluss auf die Proteinurie beim Nephrotischen Syndrom hat, geben die vorliegenden Befunde dieser Untersuchung und der Literatur hinreichend Grund für die Empfehlung, einen Therapieversuch mit Pentoxifyllin mit 1200 mg/d ab etwa 3,5 g/d Proteinverlust zu beginnen. Das Nebenwirkungsprofil von Pentoxifyllin ist kein Hindernis, da die Nutzen- / Risiko – Abwägung günstig ausfällt. Nur zwei von 50 Patienten (4%) mussten die Anwendung wegen gastrointestinaler Beschwerden bzw. Schwindel und Hypotonie abbrechen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G: How does proteinuria cause progressive renal damage? Journal of the American Society of Nephrology, 17: 2974-2984 (2006)

2. Al-Lamki R S, Wang J, Skepper J N, Thiru S, Pober J S, Bradley J R: Expression of tumor necrosis factor receptors in normal kidney and rejecting renal transplants. Laboratory Investigation, 81: 1503-1515 (2001)

3. Aminorroaya A, Janghorbani M, Rezvanian H, Aminian T, Gharavi M, Amini M: Comparison of the effect of pentoxifylline and captopril on proteinuria in patients with type 2 diabetes mellitus. Nephron, 99: 73-77 (2005)

4. Anders H J, Vielhauer V, Schlondorff D: Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease. Kidney international, 63: 401-415(2003)

5. Badri S, Dashti-Khavidaki S, Ahmadi F, Mahdavi-Mazdeh M, Abbasi M R, Khalili H: Effect of add-on pentoxifylline on proteinuria in membranous glomerulonephritis: a 6-month placebo-controlled trial. Clinical drug investigation, 33: 215-222 (2013)

6. Badri S, Dashti-Khavidaki S, Lessan-Pezeshki M, Abdollahi M: A review of the potential benefits of pentoxifylline in diabetic and non-diabetic proteinuria. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 14: 128-137 (2011)

7. Bellomo R, Atkins R C: Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? Nephron, 63: 249-254 (1993)

8. Bertani T, Abbate M, Zoja C, Corna D, Perico N, Ghezzi P, Remuzzi G: Tumor necrosis factor induces glomerular damage in the rabbit. The American journal of pathology, 134: 419-430 (1989)

9. Blagosklonnaia I, Mamedov R, Kozlov V V, Emanuel' V L, Kudriashova M I: Effect of trental on indices kidney function in diabetes mellitus. Problemy Endokrinologii, 28: 3-8 (1982)

10. Boucher D, Gogusev J, Droz D: Expression of IL6 and TNF-alpha in normal and pathological kidney. Comptes rendus des seances de la Societe de biologie et de ses filiales, 187: 425-433 (1993)

11. Cammas B, Harambat J, BertholetThomas A, Bouissou F, Morin D, Guigonis V, Bendeddouche S, Afroukh-Hacini N, Cochat P, Llanas B, Decramer S, Ranchin B: Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. Nephrology Dialysis Transplantation, 26: 178-184 (2011)

12. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Gallo C, Conte G: Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in pri-

mary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. American Journal of Kidney Diseases, 52: 475-485 (2008)

13. Charlesworth J A, Gracey D M, Pussell B A: Adult nephrotic syndrome: Non-specific strategies for treatment. Nephrology, 13: 45-50 (2008)

14. Chen Y M, Chien C T, Hu-Tsai M I, Wu K D, Tsai C C, Wu M S, Tsai T J: Pentoxifylline attenuates experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. Kidney International, 56: 932-943 (1999)

15. Chen Y M, Lin S L, Chiang W C, Wu K D, Tsai T J: Pentoxifylline ameliorates proteinuria through suppression of renal monocyte chemoattractant protein-1 in patients with proteinuric primary glomerular diseases. Kidney International, 69: 1410-1415 (2006)

16. Chen Y M, Ng Y Y, Lin S L, Chiang W C, Lan H Y, Tsai T J: Pentoxifylline suppresses renal tumour necrosis factor-alpha and ameliorates experimental crescentic glomerulonephritis in rats. Nephrology Dialysis Transplantation, 19: 1106-1115 (2004)

17. Chen Y M, Wu K D, Tsai T J, Hsieh B S: Pentoxifylline inhibits PDGF-induced proliferation of and TGF-beta-stimulated collagen synthesis by vascular smooth muscle cells. Journal of molecular and cellular cardiology, 31: 773-783 (1999)

18. Cohen E and Sinnakirouchenan R: , Nephrotic Syndrome. 10.6.2013, 2013-last update. Available: http://emedicine.medscape.com/article/244631-overview [8.8.2013]

19. Coppo R: Non-steroidal and non-cytotoxic therapies for nephrotic syndrome. Nephrology Dialysis Transplantation, 23: 1793-1796 (2008)

20. D'Amico G, Bazzi C: Pathophysiology of proteinuria. Kidney international, 63: 809-825 (2003)

21. de Goeij M C, Liem M, de Jager D J, Voormolen N, Sijpkens Y W, Rotmans J I, Boeschoten E W, Dekker F W, Grootendorst D C, Halbesma N: Proteinuria as a Risk Marker for the Progression of Chronic Kidney Disease in Patients on Predialysis Care and the Role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin II Receptor Blocker Treatment. Nephron Clinical Practice, 121: c73-c82 (2012)

22. de Seigneux S, Martin P Y: Management of patients with nephrotic syndrome. Swiss Medical Weekly, 139: 416-422 (2009)

23. DIMDI: Das DIMDI - Medizinwissen online Kapitel XIV. 23.09.2012, 2012-last update.Available:http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2012/block-n00-n08.htm [16.10.2012]

24. Diskin C J, Stokes T J, Dansby L M, Radcliff L, Carter T B: Will the addition of pentoxifylline reduce proteinuria in patients with diabetic glomerulosclerosis refractory to maximal doses of both an angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin receptor blocker? Journal of nephrology, 20: 410-416 (2007)

25. Donadelli R, Zanchi C, Morigi M, Buelli S, Batani C, Tomasoni S, Corna D, Rottoli D, Benigni A, Abbate M, Remuzzi G, Zoja C: Protein overload induces fractalkine upregulation in proximal tubular cells through nuclear factor kappaB- and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathways. Journal of the American Society of Nephrology, 14: 2436-2446 (2003)

26. Dong Z, Atherton S S: Tumor necrosis factor-alpha in cisplatin nephrotoxicity: a homebred foe?. Kidney international, 72: 5-7 (2007)

27. Drumm K, Bauer B, Freudinger R, Gekle M: Albumin induces NF-kappaB expression in human proximal tubule-derived cells (IHKE-1). Cellular Physiology & Biochemistry, 12: 187-196 (2002)

28. Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Chalopin J: Use of pentoxifylline in membranous nephropathy. Lancet, 357: 1672-1673 (2001)

29. El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik D J, Ket J C, van Wijk J A: Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. Pediatric Nephrology, 26: 1241-1246 (2011)

30. Ernandez T, Mayadas T N: Immunoregulatory role of TNFalpha in inflammatory kidney diseases. Kidney international, 76: 262-276 (2009)

31. Fantin M, Quintieri L, Kusz E, Kis E, Glavinas H, Floreani M, Padrini R, Duda E, Vizler C: Pentoxifylline and its major oxidative metabolites exhibit different pharmacological properties. European journal of pharmacology, 535: 301-309 (2006)

32. Farris A B, Colvin R B: Renal interstitial fibrosis: mechanisms and evaluation. Current opinion in nephrology and hypertension, 21: 289-300 (2012)

33. Fernandes J L, de Oliveira R T, Mamoni R L, Coelho O R, Nicolau J C, Blotta M H, Serrano C V,Jr: Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease--a randomized placebo-controlled study. Atherosclerosis, 196: 434-442 (2008)

34. Fogo A B: Mechanisms of progression of chronic kidney disease. Pediatric Nephrology, 22: 2011-2022 (2007)

35. Frampton J E, Brogden R N: Pentoxifylline (oxpentifylline). A review of its therapeutic efficacy in the management of peripheral vascular and cerebrovascular disorders. Drugs and Aging, 7: 480-503 (1995)

36. Fuchshuber A, Kuhnemund O, Keuth B, Lutticken R, Michalk D, Querfeld U: Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. Nephrology Dialysis Transplantation, 11: 468-473 (1996)

37. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. New England Journal of Medicine, 340: 448-454 (1999)

38. Galindo-Rodriguez G, Bustamante R, Esquivel-Nava G, Salazar-Exaire D, Vela-Ojeda J, Vadillo-Buenfil M, Avina-Zubieta J A: Pentoxifylline in the treatment of refractory nephrotic syndrome secondary to lupus nephritis. Journal of Rheumatology, 30: 2382-2384 (2003)

39. Ghorbani A, Omidvar B, Beladi-Mousavi S S, Lak E, Vaziri S: The effect of pentoxifylline on reduction of proteinuria among patients with type 2 diabetes under blockade of angiotensin system: a double blind and randomized clinical trial. Nefrologia, 32: 790-796 (2012)

40. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Quiroga B, Verdalles U, Barraca D, Yuste C, Panizo N, Verde E, Munoz M A, Luno J: Effects of pentoxifylline on inflammatory parameters in chronic kidney disease patients: a randomized trial. Journal of Nephrology, 25: 969-975 (2012)

41. Gomez-Guerrero C, Lopez-Armada M J, Gonzalez E, Egido J: Soluble IgA and IgG aggregates are catabolized by cultured rat mesangial cells and induce production of TNF-alpha and IL-6, and proliferation. Journal of Immunology, 153: 5247-5255 (1994)

42. Gorriz J L, Martinez-Castelao A: Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. Transplantation reviews (Orlando, Fla.), 26: 3-13 (2012)

43. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M, Paniagua-Sierra J R, Garcia-Bulnes G, Salas-Ramirez M, Amato D: Pentoxifylline reduces proteinuria in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetic patients. Clinical Nephrology, 43: 116-121 (1995)

44. Gupta J, Mitra N, Kanetsky P A, Devaney J, Wing M R, Reilly M, Shah V O, Balakrishnan V S, Guzman N J, Girndt M, Periera B G, Feldman H I, Kusek J W, Joffe M M, Raj D S, CRIC Study I: Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN, 7: 1938-1946 (2012)

45. Han K H, Han S Y, Kim H S, Kang Y S, Cha D R: Prolonged administration enhances the renoprotective effect of pentoxifylline via anti-inflammatory activity in streptozotocin-induced diabetic nephropathy. Inflammation, 33: 137-143 (2010)

46. Harmankaya O, Seber S, Yilmaz M: Combination of pentoxifylline with angiotensin converting enzyme inhibitors produces an additional reduction in microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. Renal Failure, 25: 465-470 (2003)

47. Hemmer C J, Hort G, Chiwakata C B, Seitz R, Egbring R, Gaus W, Hogel J, Hassemer M, Nawroth P P, Kern P, Dietrich M: Supportive pentoxifylline in falciparum malaria: no effect on tumor necrosis factor alpha levels or clinical outcome: a prospective, randomized, placebo-controlled study. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 56: 397-403 (1997)

48. Hewitson T D, Martic M, Kelynack K J, Pedagogos E, Becker G J: Pentoxifylline Reduces in vitro Renal Myofibroblast Proliferation and Collagen Secretion. American Journal of Nephrology, 20: 82-88 (2000)

49. Hodson E M, Craig J C: Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology, 23: 1391-1394 (2008)

50. Hull R P, Goldsmith D J: Nephrotic syndrome in adults. British Medical Journal, 336: 1185-1189 (2008)

51. Hung K Y, Huang J W, Chen C T, Lee P H, Tsai T J: Pentoxifylline modulates intracellular signalling of TGF-beta in cultured human peritoneal mesothelial cells: implications for prevention of encapsulating peritoneal sclerosis. Nephrology Dialysis Transplantation., 18: 670-676 (2003)

52. Iskesen I, Saribulbul O, Cerrahoglu M, Onur E, Destan B, Sirin B H: Pentoxifylline affects cytokine reaction in cardiopulmonary bypass. Heart Surgery Forum, 9: E883-7 (2006)

53. Jafar T H, Stark P C, Schmid C H, Landa M, Maschio G, de Jong P E, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey A S, AIPRD Study Group: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. Annals of Internal Medicine, 139: 244-252 (2003)

54. Jafar T H, Stark P C, Schmid C H, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, De Jong P E, De Zeeuw D, Shahinfar S, Ruggenenti P, Remuzzi G, Levey A S: Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. Kidney international, 60: 1131-1140 (2001)

55. Jalanko H, Patrakka J, Tryggvason K, Holmberg C: Genetic kidney diseases disclose the pathogenesis of proteinuria. Annals of Medicine, 33: 526-533 (2001)

56. Jevnikar A M, Brennan D C, Singer G G, Heng J E, Maslinski W, Wuthrich R P, Glimcher L H, Kelley V E: Stimulated kidney tubular epithelial cells express membrane associated and secreted TNF alpha. Kidney international, 40: 203-211 (1991)

57. Kalaitzidis R G, Elisaf M S: The role of statins in chronic kidney disease. American Journal of Nephrology, 34: 195-202 (2011)

58. Kang S: Effect of Phosphodiesterase Inhibitor on Diabetic Nephropathy. Korean Journal of Internal Medicine, 27: 151-15 3(2012)

59. KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney International Supplements, 2: 139-274 (2012)

60. Keller C, Katz R, Cushman M, Fried L F, Shlipak M: Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: a cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). BMC Nephrology, 9: 9 (2008)

61. Keller C R, Odden M C, Fried L F, Newman A B, Angleman S, Green C A, Cummings S R, Harris T B, Shlipak M G: Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: the health, aging, and body composition study. Kidney International, 71: 239-244 (2007)

62. Kerlin B A, Ayoob R, Smoyer W E: Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN, 7: 513-520 (2012)

63. Koc F: , Rasch progressive Glomerulonephritis (RPGN) - Differentialdiagnose mit Algorithmus, NEJM-Übersichtsartikel 2012. 25.05.2013, 2013-last update. Available: http://www.medknowledge.de/abstract/med/med2012/07-2012-28-rpgn.htm [08/2013]

64. Koenig M, Cathebras P, Guy C, Rousset H: Pentoxifylline: a cheap substitute for anti-TNFalpha agents? Revue de Medecine Interne, 27: 400-405 (2006)

65. Kondo S, Kagami S, Urushihara M, Kitamura A, Shimizu M, Strutz F, Muller G A, Kuroda Y: Transforming growth factor-beta1 stimulates collagen matrix remodeling through increased adhesive and contractive potential by human renal fibroblasts. Biochimica et biophysica acta, 1693: 91-100 (2004)

66. Korbet S M, Genchi R M, Borok R Z, Schwartz M M: The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. American Journal of Kidney Diseases, 27: 647-651 (1996)

67. Kruger D: The pathophysiology, diagnosis, and management of proteinuria. Journal of the American Academy of Physician Assistants, 25: 32-37 (2012)

68. Lawrenz C E: Inzidenz-Analyse des Nephrotischen Syndroms im Kindes- und Jugendalter in den Jahren 2005 und 2006. Medizinische Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität Bonn (2010)

69. Levey A S, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens L A, Kusek J W, Van Lente F, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. Clinical chemistry, 53: 766-772 (2007)

70. Lin S L, Chen R H, Chen Y M, Chiang W C, Lai C F, Wu K D, Tsai T J: Pentoxifylline attenuates tubulointerstitial fibrosis by blocking Smad3/4-activated transcription and profibrogenic effects of connective tissue growth factor. Journal of the American Society of Nephrology: JASN., 16: 2702-2713 (2005)

71. Lin S L, Chen Y M, Chiang W C, Tsai T J, Chen W Y: Pentoxifylline: a potential therapy for chronic kidney disease. Nephrology, 9: 198-204 (2004)

72. Lin S L, Chen Y M, Chiang W C, Wu K D, Tsai T J: Effect of pentoxifylline in addition to losartan on proteinuria and GFR in CKD: a 12-month randomized trial. American Journal of Kidney Diseases, 52: 464-474 (2008)

73. Lin S L, Chen Y M, Chien C T, Chiang W C, Tsai C C, Tsai T J: Pentoxifylline attenuated the renal disease progression in rats with remnant kidney. Journal of the American Society of Nephrology, 13: 2916-2929 (2002)

74. Lin S L, Chiang W C, Chen Y M, Lai C F, Tsai T J, Hsieh B S: The renoprotective potential of pentoxifylline in chronic kidney disease. Journal of the Chinese Medical Association: JCMA, 68: 99-105 (2005)

75. Lombel R M, Gipson D S, Hodson E M: Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. Pediatric Nephrology, 28: 415-426 (2013)

76. MacEwan D J: TNF ligands and receptors--a matter of life and death. British journal of pharmacology, 135: 855-875 (2002)

77. Machado J R, Rocha L P, Neves P D, Cobo Ede C, Silva M V, Castellano L R, Correa R R, Reis M A: An overview of molecular mechanism of nephrotic syndrome. International Journal of Nephrology, 2012: 937623 (2012)

78. McCormick B B, Sydor A, Akbari A, Fergusson D, Doucette S, Knoll G: The effect of pentoxifylline on proteinuria in diabetic kidney disease: a meta-analysis. American Journal of Kidney Diseases, 52: 454-463 (2008)

79. Moghadam-Kia S, Werth V P: Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. International journal of dermatology, 49: 239-248 (2010)

80. Moranne O, Watier L, Rossert J, Stengel B: Primary glomerulonephritis: An update on renal survival and determinants of progression. QJM: monthly journal of the Association of Physicians, 101: 215-224 (2008)

81. Navarro JF M C: Diabetes, Inflammation, Proinflammatory Cytokines, and Diabetic Nephropathy. Scientific World Journal, 6: 908-17 (2006)

82. Navarro J F, Milena F J, Mora C, Leon C, Garcia J: Renal pro-inflammatory cytokine gene expression in diabetic nephropathy: effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and pentoxifylline administration. American Journal of Nephrology, 26: 562-570 (2006)

83. Navarro J F, Mora C: Antiproteinuric effect of pentoxifylline in patients with diabetic nephropathy. Diabetes Care, 22: 1006-1008 (1999)

84. Navarro J F, Mora C, Muros M, Garcia J: Additive antiproteinuric effect of pentoxifylline in patients with type 2 diabetes under angiotensin II receptor blockade: a short-term, randomized, controlled trial. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 16: 2119-2126 (2005)

85. Navarro J F, Mora C, Muros M, Maca M, Garca J: Effects of pentoxifylline administration on urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion in type 2 diabetic patients: a short-term, prospective, randomized study. American Journal of Kidney Diseases, 42: 264-270 (2003)

86. Neuner P, Klosner G, Schauer E, Pourmojib M, Macheiner W, Grunwald C, Knobler R, Schwarz A, Luger T A, Schwarz T: Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells. Immunology, 83: 262-267 (1994)

87. Ng Y Y, Chen Y M, Tsai T J, Lan X R, Yang W C, Lan H Y: Pentoxifylline inhibits transforming growth factor-beta signaling and renal fibrosis in experimental crescentic glomerulonephritis in rats. American Journal of Nephrology, 29: 43-53 (2009)

88. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan B E, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen C E, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Macmahon S, Chalmers J, ADVANCE Collaborative G: Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 20: 1813-1821 (2009)

89. Okada T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Tomaru R, Iwasawa H, Wada T, Nakao T: Clinical evaluation of chronic nephrotoxicity of long-term cyclosporine A treatment in adult patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. Nephrology, 16: 319-325 (2011)

90. Old L J: Tumor necrosis factor (TNF). Science, 230: 630-632 (1985)

91. Oliaei F., Hushmand S., Baradaran K. S.: Efficacy of Pentoxifylline for reduction of proteinurie in type II diabetic patients. Caspian Journal of Internal Medicine, 4: 309-313 (2011)

92. Ordonez J D, Hiatt R A, Killebrew E J, Fireman B H: The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. Kidney international, 44: 638-642 (1993)

93. Ortega L: Role of cytokines in the pathogenesis of acute and chronic kidney disease, glomerulonephritis, and end-stage kidney disease. International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research, 49 (2010)

94. Orth S R, Ritz E: The nephrotic syndrome. New England Journal of Medicine, 338: 1202-1211 (1998)

95. Perkins R M, Aboudara M C, Uy A L, Olson S W, Cushner H M, Yuan C M: Effect of pentoxifylline on GFR decline in CKD: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. American Journal of Kidney Diseases, 53: 606-616 (2009)

96. Peterson J C, Adler S, Burkart J M, Greene T, Hebert L A, Hunsicker L G, King A J, Klahr S, Massry S G, Seifter J L: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. Annals of Internal Medicine, 123: 754-762 (1995)

97. Pruijm M, Ponte B, Vollenweider P, Mooser V, Paccaud F, Waeber G, Marques-Vidal P, Burnier M, Bochud M: Not all inflammatory markers are linked to kidney

function: results from a population-based study. American Journal of Nephrology, 35: 288-294 (2012)

98. Rabelink T J, Zwaginga J J, Koomans H A, Sixma J J: Thrombosis and hemostasis in renal disease. Kidney International, 46: 287-296 (1994)

99. Ramesh G, Reeves W B: TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. The Journal of clinical investigation, 110: 835-842 (2002)

100. Remuzzi G, Chiurchiu C, Ruggenenti P: Proteinuria predicting outcome in renal disease: nondiabetic nephropathies (REIN). Kidney International - Supplement, (92): S90-6 (2004)

101. Renke M, Tylicki L, Rutkowski P, Knap N, Zietkiewicz M, Neuwelt A, Aleksandrowicz E, Lysiak-Szydlowska W, Wozniak M, Rutkowski B: Effect of pentoxifylline on proteinuria, markers of tubular injury and oxidative stress in non-diabetic patients with chronic kidney disease - placebo controlled, randomized, cross-over study. Acta Biochimica Polonica, 57: 119-123 (2010)

102. Rodriguez-Moran M, Gonzalez-Gonzalez G, Bermudez-Barba M V, Medina de la Garza C E, Tamez-Perez H E, Martinez-Martinez F J, Guerrero-Romero F: Effects of pentoxifylline on the urinary protein excretion profile of type 2 diabetic patients with microproteinuria: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Clinical Nephrology, 66: 3-10(2006)

103. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F: Pentoxifylline is as effective as captopril in the reduction of microalbuminuria in non-hypertensive type 2 diabetic patients--a randomized, equivalent trial. Clinical Nephrology, 64: 91-97 (2005)

104. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F: Efficacy of Pentoxifylline in the Management of Microalbuminuria in Patients with Diabetes. Current Diabetes Reviews, 4: 55-62 (2008)

105. Roozbeh J, Banihashemi M A, Ghezlou M, Afshariani R, Salari S, Moini M, Sagheb M M: Captopril and combination therapy of captopril and pentoxifylline in reducing proteinuria in diabetic nephropathy. Renal Failure, 32: 172-178 (2010)

106. Roseman C: Die prophylaktische Bolusgabe von Pentoxifyllin vor der extrakorporalen Zirkulation reduziert die Gesamtüberwachungszeit auf der Intensivstation und der Intermediate Care Einheit: eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studie, Dissertation. Medizinische Dissertation, Lübeck, Universität (2007)

107. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G: Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. American Journal of Kidney Diseases, 35: 1155-1165 (2000)

108. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G: Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Kidney international, 53: 1209-1216 (1998)

109. Ruggenenti P, Remuzzi G: The role of protein traffic in the progression of renal diseases. Annual review of medicine, 51: 315-327 (2000)

110. Saito T: Refractory nephrotic syndrome. Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine, 62: 1794-1799 (2004)

111. Samarakoon R, Overstreet J M, Higgins S P, Higgins P J: TGF-beta1 --> SMAD/p53/USF2 --> PAI-1 transcriptional axis in ureteral obstruction-induced renal fibrosis. Cell and tissue research, 347: 117-128 (2012)

112. Sarnak M J, Levey A S, Schoolwerth A C, Coresh J, Culleton B, Hamm L L, McCullough P A, Kasiske B L, Kelepouris E, Klag M J, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa D J, Wilson P W, American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology,and Epidemiology and Prevention: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation, 108: 2154-2169 (2003)

113. Schorn R, Bleisch J: Das nephrotische Syndrom im Erwachsenenalter. Schweizerisches Medizin Forum, 13: 527-532 (2013)

114. Schwarz A: New aspects of the treatment of nephrotic syndrome. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 12: S44-7 (2001)

115. Segal R, Dayan M, Zinger H, Mozes E: Suppression of experimental systemic lupus erythematosus (SLE) in mice via TNF inhibition by an anti-TNFalpha monoclonal antibody and by pentoxiphylline. Lupus, 10: 23-31 (2001)

116. Segerer S, Nelson P J, Schlondorff D: Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 11: 152-176 (2000)

117. Shan D, Wu H M, Yuan Q Y, Li J, Zhou R L, Liu G J: Pentoxifylline for diabetic kidney disease. Cochrane Database of systematic reviews, 2: CD006800 (2012)

118. Shindel A W, Lin G, Ning H, Banie L, Huang Y C, Liu G, Lin C S, Lue T F: Pentoxifylline attenuates transforming growth factor-beta1-stimulated collagen deposition and elastogenesis in human tunica albuginea-derived fibroblasts part 1: impact on extracellular matrix. The journal of sexual medicine, 7: 2077-2085 (2010)

119. Shlipak M G, Fried L F, Crump C, Bleyer A J, Manolio T A, Tracy R P, Furberg C D, Psaty B M: Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. Circulation, 107: 87-92 (2003)

120. Shu K H, Wu M J, Chen C H, Cheng C H, Lian J D, Lu Y S: Effect of pentoxifylline on graft function of renal transplant recipients complicated with chronic allograft nephropathy. Clinical Nephrology, 67: 157-163 (2007)

121. Siddall E C, Radhakrishnan J: The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. Kidney international, 82: 635-642 (2012)

122. Solerte S B, Fioravanti M, Bozzetti A, Schifino N, Patti A L, Fedele P, Viola C, Ferrari E: Pentoxifylline, albumin excretion rate and proteinuria in type I and type II diabetic patients with microproteinuria. Results of a short-term randomized study. Acta diabetologica latina, 23: 171-177 (1986)

123. Solerte S B, Fioravanti M, Patti A L, Schifino N, Zanoletti M G, Inglese V, Ferrari E: Pentoxifylline, total urinary protein excretion rate and arterial blood pressure in long-term insulin-dependent diabetic patients with overt nephropathy. Acta diabetologica latina, 24: 229-239 (1987)

124. Soon Lee H: Pathogenic Role of TGF- ß in Diabetic Nephropathy. Journal of Diabetes & Metabolism, 01: S09-008 (2013)

125. Strieter R M, Remick D G, Ward P A, Spengler R N, Lynch J P,3rd, Larrick J, Kunkel S L: Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor-alpha production by pentoxifylline. Biochemical and biophysical research communications, 155: 1230-1236 (1988)

126. Strutz F, Heeg M, Kochsiek T, Siemers G, Zeisberg M, Muller G A: Effects of pentoxifylline, pentifylline and gamma-interferon on proliferation, differentiation, and matrix synthesis of human renal fibroblasts. Nephrology Dialysis Transplantation, 15: 1535-1546 (2000)

127. Stuijver D J F, Majoor C J, van Zaane B, Souverein P C, de Boer A, Dekkers O M, Büller H R, Gerdes V E A: Use of oral glucocorticoids and the risk of pulmonary embolism: A population-based case-control study. CHEST, 143: 1337-1342 (2013)

128. Sullivan G W, Carper H T, Novick W J,Jr, Mandell G L: Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline. Infection and immunity, 56: 1722-1729 (1988)

129. Tang S, Leung J C, Abe K, Chan K W, Chan L Y, Chan T M, Lai K N: Albumin stimulates interleukin-8 expression in proximal tubular epithelial cells in vitro and in vivo. Journal of Clinical Investigation, 111: 515-527 (2003)

130. Tang S, Leung J C, Tsang A W, Lan H Y, Chan T M, Lai K N: Transferrin up-regulates chemokine synthesis by human proximal tubular epithelial cells: implication on mechanism of tubuloglomerular communication in glomerulopathic proteinura. Kidney International, 61: 1655-1665 (2002)

131. Tang S, Sheerin N S, Zhou W, Brown Z, Sacks S H: Apical proteins stimulate complement synthesis by cultured human proximal tubular epithelial cells. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 10: 69-76 (1999)

132. The GISEN Group: Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Lancet, 349: 1857-1863 (1997)

133. Thomas M E, Harris K P, Ramaswamy C, Hattersley J M, Wheeler D C, Varghese Z, Williams J D, Walls J, Moorhead J F: Simvastatin therapy for hypercholesterolemic patients with nephrotic syndrome or significant proteinuria. Kidney international, 44: 1124-1129 (1993)

134. Toblli J E, Bevione P, Di Gennaro F, Madalena L, Cao G, Angerosa M: Understanding the mechanisms of proteinuria: therapeutic implications. International journal of nephrology, 2012: 546039 (2012)

135. Tryggvason K, Pettersson E: Causes and consequences of proteinuria: the kidney filtration barrier and progressive renal failure. Journal of internal medicine, 254: 216-224 (2003)

136. Upadhyay A, Larson M G, Guo C Y, Vasan R S, Lipinska I, O'Donnell C J, Kathiresan S, Meigs J B, Keaney J F,Jr, Rong J, Benjamin E J, Fox C S: Inflammation, kidney function and albuminuria in the Framingham Offspring cohort. Nephrology Dialysis Transplantation, 26: 920-926 (2011)

137. Usta Y, Ismailoglu U B, Bakkaloglu A, Orhan D, Besbas N, Sahin-Erdemli I, Ozen S: Effects of pentoxifylline in adriamycin-induced renal disease in rats. Pediatric nephrology, 19: 840-843 (2004)

138. Ustunsoy H, Sivrikoz M C, Bakir K, Senkaya, Erbagci B, Ucak R, Nurozler F: The inhibition of pro-inflammatory cytokines with pentoxifylline in the cardiopulmunary bypass lung. Respiratory medicine, 96: 275-279 (2002)

139. Vadiei K, Tucker S D, Lopez-Berestein G, Wasan K M: Nephroprotective mechanism(s) of pentoxifylline: reduction of erythrocyte-mediated vascular congestion and inhibition of nitric oxide release. Pharmacology & toxicology, 78: 174-180 (1996)

140. Vassalli P: The pathophysiology of tumor necrosis factors. Annual Review of Immunology, 10: 411-452 (1992)

141. Vielhauer V, Stavrakis G, Mayadas T N: Renal cell-expressed TNF receptor 2, not receptor 1, is essential for the development of glomerulonephritis. Journal of Clinical Investigation, 115: 1199-1209 (2005)

142. Wang Y, Chen J, Chen L, Tay Y C, Rangan G K, Harris D C: Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cells by urinary protein. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 8: 1537-1545 (1997)

143. Wang Y, Rangan G K, Tay Y C, Wang Y, Harris D C: Induction of monocyte chemoattractant protein-1 by albumin is mediated by nuclear factor kappaB in proximal tubule cells. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 10: 1204-1213 (1999)

144. Ward A, Clissold S P: Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. Drugs, 34: 50-97 (1987)

145. Weber K S, von Hundelshausen P, Clark-Lewis I, Weber P C, Weber C: Differential immobilization and hierarchical involvement of chemokines in monocyte arrest and transmigration on inflamed endothelium in shear flow. European journal of immunology, 29: 700-712 (1999)

146. Wilmer W A, Rovin B H, Hebert C J, Rao S V, Kumor K, Hebert L A: Management of glomerular proteinuria: a commentary. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 14: 3217-3232 (2003)

147. Wohlfarth V, Drumm K, Mildenberger S, Freudinger R, Gekle M: Protein uptake disturbs collagen homeostasis in proximal tubule-derived cells. Kidney International - Supplement, S103-9 (2003)

148. Wu H M, Tang J L, Cao L, Sha Z H, Li Y: Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews, 4: 003964 (2012)

149. Yard B A, Chorianopoulos E, Herr D, van der Woude F J: Regulation of endothelin-1 and transforming growth factor-beta1 production in cultured proximal tubular cells by albumin and heparan sulphate glycosaminoglycans. Nephrology Dialysis Transplantation, 16: 1769-1775 (2001)

150. Zeisberg M, Neilson E G: Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. Journal of the American society of nephrology: JASN, 21: 1819-1834 (2010)

151. Zhang C, Zhu Z, Liu J, Yang X, Fu L, Deng A, Meng X: Expression of connective tissue growth factor in renal tubulointerstitial fibrosis in rats and its pathogenic role. Journal of Huazhong University of Science and Technology, 25: 519-522 (2005)

152. Zoja C, Morigi M, Figliuzzi M, Bruzzi I, Oldroyd S, Benigni A, Ronco P, Remuzzi G: Proximal tubular cell synthesis and secretion of endothelin-1 on challenge with albumin and other proteins. American Journal of Kidney Diseases, 26: 934-941 (1995)

153. Zoja C, Morigi M, Remuzzi G: Proteinuria and phenotypic change of proximal tubular cells. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 14: S36-41 (2003)

7 Danksagung

Herzlich möchte ich den Mitarbeitern des Universitätsklinikums Ulm für die Unterstützung bei der Suche nach passenden Patienten und den weiteren Hilfestellungen danken.

Meinen Eltern gilt mein besonderer Dank für die Durchsicht der finalen Version und die Motivation, wenn ich wieder an einem schwierigen Punkt angelangt war. Sie waren mir stets eine wichtige Stütze.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dipl. Math. Stefan Schinzel, der mich mit seinem Sachverstand bei der Auswertung der extrem komplexen Datensammlung mit Rat und Tat unterstützte und ohne den die Ergebnisse dieser Arbeit nicht möglich wären.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. F. Keller. Er unterstützte meine Arbeit durch das unermüdliche Korrekturlesen meiner diversen Entwürfe und stetige konstruktive Kritik. Ohne sein Hinführen zum sauberen wissenschaftlichen Arbeiten hätte ich diese Arbeit niemals fertig stellen können.

8 Appendices

Tabelle 26 Übersicht über Geschlecht, Alter und Diagnosen

Pat. ID	Geschlecht	Alter	Diagnose
vkz8g	w	40	Diabetische Nephropathie
3f5ar	m	76	Transplantatglomerulopathie und Calcineurinhemmer-Schaden; Z.n. NTX bei familiären Zystennieren
rg38u	m	50	FSGS
7ufh0	m	27	MGN
x3moi	m	71	IgA-Nephritis
r811o	m	74	MGN
aoo46	m	68	MCD
roi9g	m	75	IgA-Nephritis
x59sj	m	41	Proliferative Lupusnephritis WHO Typ IV bei SLE
w5url	m	66	MGN
ya6ks	w	40	MGN
wmae8	m	49	MGN
omqqx	m	57	MGN
iv4jc	w	72	MGN
k7rar	m	73	AA-Amyloidose mit CNI und NS
6bzxy	m	32	MCD
sbp47	m	68	MGN
22qnv	m	47	fibrilläre Glomerulonephritis
865yi	w	71	MGN
3715o	m	25	c-ANCA-positive RPGN bei M. Wegener
qy8c5	m	71	MGN
caquh	m	40	AA-Amyloidose mit Nierenbeteiligung
jc9bc	m	49	FSGS
kwjoh	w	47	Diabetische Nephropathie
ngvig	w	39	FSGS
ku57o	w	63	MCD

6rmt4	w	33	IgA-Nephritis
tov6u	m	48	MCD
rafko	m	71	MGN
2nxer	m	66	MGN
mry9k	w	38	FSGS
z20da	m	72	RPGN
56ig5	m	71	RPGN
j7jcv	w	62	mittelgradige Proteinurie bei Z.n. NTX bei Schrumpfnieren unklarer Genese
1zwbp	m	24	RPGN bei Goodpasture Syndrom
3owjs	m	28	Membranoproliferative GN bei SLE
dw8rr	m	73	FSGS
33b74	m	20	FSGS
ch6t4	m	57	RPGN vom IgA-Typ
nr32v	m	61	Proteinurie ohne NS bei PV und MGUS
q1yjm	m	77	FSGS
x4zs1	m	63	mesangioproliferative GN vom IgA-Typ
9eij6	m	43	FSGS
e568k	m	76	MGN
qio9j	w	33	Proliferative Lupusnephritis bei SLE
vx3g0	m	55	MGN
o1s1z	m	60	MGN
539y8	m	37	MGN
1ux2q	w	58	IgA-Nephritis
xfy8c	m	55	MGN

Tabelle 27 Komedikation zu Pentoxifyllin. ACE-H: ACE-Hemmer, AK: Antikoagulation, ARB: Angiotensinrezeptorblocker, AZA: Azathioprin, BB: β-Blocker, Ca-KB: Calciumkanalblocker, CIC: Ciclosporin, CNI: chronische Niereninsuffizienz, CSS: Cyclophosphamid-Steroid-Stoß, DR: Diuretika, DX: Doxazosin, Evo: Everolimus, Lef: Leflunomid, MMF: Mycophenolat mofetil, MTX: Methotrexat, PPI: Protonenpumpeninhibitoren, PRD: Prednisolon, PTX: Pentoxifyllin, RA-AG: Reninantagonist, Siro: Sirolimus, STAT: Statine, Tac: Tacrolimus, FSGS: fokal-segmentale Glomerulosklerose, MCD: Minimal change disease, GN: Glomerulonephritis, SLE: systemischer Lupus erythematodes, MGN: membranöse Glomerulonephritis, NTX: Nierentransplantation, MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

Pat ID	Diagnose	Medikamente
k7rar	AA-Amyloidose mit CNI und NS	PTX, PRD, Eternacept, DR, BB, ACE-H, AK, STAT, PPI
caquh	AA-Amyloidose mit Nierenbeteiligung	PTX, PRD, MTX, Tocilizumab, Rituximab, DR, ACE-H, ARB, AK, STAT, PPI
3715o	c-ANCA-positive RPGN bei M. Wegener	PTX, MMF, PRD, DR, ACE-H, PPI
kwjoh	Diabetische Nephropathie	PTX, DR, BB, ACE-H, RA-AG, Ca-KB, STAT
vkz8g	Diabetische Nephropathie	PTX, DR, ACE-H, STAT, PPI
22qnv	Fibrilläre Glomerulonephritis	PTX, DR, BB, ARB, Ca-KB, STAT, PPI
33b74	FSGS	PTX, PRD, Steroid-Stoß nach Pozzi, CIC, ACE-H, PPI
9eij6	FSGS	PTX, PRD, Tac, Siro, CSS, BB, ACE-H, Ca-KB, AK, STAT, PPI
dw8rr	FSGS	PTX, PRD, Tac, CIC; CSS, Cyclophosphamid, DR, BB, ARB, Ca-KB, STAT, PPI
jc9bc	FSGS	PTX, PRD, Tac, Lef, Rituximab, DR, ACE-H, AK, STAT, PPI
mry9k	FSGS	PTX, PRD, DR, AK, PPI
ngvig	FSGS	PTX, PRD, Tac, CIC
q1yjm	FSGS	PTX, PRD, CIC, DR, BB, ACE-H, AK,
rg38u	FSGS	PTX, PRD, Tac, Siro, DR, ACE-H, ARB, AK, STAT, PPI
1ux2q	IgA-Nephritis	PTX, PRD, CSS, DR, BB, ACE-H, ARB, Ca-KB, AK, STAT, PPI
6rmt4	IgA-Nephritis	PTX, MMF, PRD, DR, BB, ACE-H, STAT, PPI
roi9g	IgA-Nephritis	PTX, MMF, PRD, DR, BB, ACE-H, Ca-KB, AK, STAT
x3moi	IgA-Nephritis	PTX, PRD, AZA, Evo, DR, β-Blocker, ARB, Ca-KB, STAT, PPI
6bzxy	MCD	PTX, MMF, PRD, Tac, DR, BB, ACE-H, AK, STAT, PPI
aoo46	MCD	PTX, PRD, AZA, DR, BB, ACE-H, STAT, PPI
ku57o	MCD	PTX, PRD, CIC, DR, ACE-H, AK, PPI
tov6u	MCD	PTX, Tac, ACE-H, STAT, PPI
3owjs	Membranoproliferative GN bei SLE	PTX, CSS, DR, BB, PPI
x4zs1	Mesangioproliferative GN vom IgA-Typ	PTX, DR, BB, ACE-H, ARB, Ca-KB, STAT, PPI

2nxer	MGN	PTX, PRD, Tac, CSS, DR, BB, ARB, AK, STAT, PPI
539y8	MGN	PTX, PRD, Tac, CIC, DR, BB, AK, STAT, PPI
7ufh0	MGN	PTX, MMF, PRD, Tac, DR, β-Blocker, ACE-H, Ca-KB, STAT
865yi	MGN	PTX, PRD, CIC, DR, BB, ACE-H, ARB
e568k	MGN	PTX, PRD, CSS, DR, BB, ACE-H, Ca-KB, DX, AK, STAT, PPI
iv4jc	MGN	PTX, PRD, CIC, DR, BB, ARB, RE-AG, Ca-KB, STAT, PPI
o1s1z	MGN	PTX, MMF, PRD, CSS, DR, ACE-H, Ca-KB, AK, STAT
omqqx	MGN	PTX, PRD, CIC, DR, BB, ACE-H, Ca-KB, AK, STAT, PPI
qy8c5	MGN	PTX, PRD, CIC, CSS, DR, BB, ACE-H, AK, STAT, PPI
r811o	MGN	PTX, DR, BB, ACE-H
rafko	MGN	PTX, PRD, CSS, Rituximab, DR, BB, ARB, AK, STAT, PPI
sbp47	MGN	PTX, PRD, Tac, DR, BB, ACE-H, ARB, Ca-KB
vx3g0	MGN	PTX, MMF, PRD, DR, BB, ACE-H, DX, STAT, PPI
w5url	MGN	PTX, PRD, CIC, DR, BB, ACE-H, AK, STAT, PPI
wmae8	MGN	PTX, CIC, STAT, PPI
xfy8c	MGN	PTX, PRD. TAC, CIC, DR, BB, ACE-H, DX, AK, STAT, PPI
ya6ks	MGN	PTX, PRD, Tac, CIC, DR, BB, ARB, Ca-KB, AK, STAT, PPI
j7jcv	Mittelgradige Proteinurie bei Z.n. NTX bei Schrumpfnieren unklarer Genese	PTX, MMF, PRD, CIC, DR, BB, ACE-H, Ca-KB, DX, AK, STAT, PPI
qio9j	Proliferative Lupusnephritis bei SLE	PTX, MMF; PRD, CIC, CSS, Lef, DR, ACE-H, Ca-KB, STAT, PPI
x59sj	Proliferative Lupusnephritis WHO Typ IV bei SLE	PTX, MMF, PRD, CIC, DR, BB, ACE-H, RA-AG, Ca-KB, STAT
nr32v	Proteinurie ohne Nephrotisches Syndrom bei Polyzythämia vera und MGUS	PTX, PRD, DR, BB, ACE-H, AK, PPI
56ig5	RPGN	PTX, PRD, AZA, Cyclophosphamid, DR, BB, ACE-H, PPI
z20da	RPGN	PTX, PRD, AZA, Cyclophosphamid, DR, BB, ACE-H, Ca-KB, PPI
1zwbp	RPGN bei Goodpasture Syndrom	PTX, PRD, Cyclophosphamid, Rituximab, DR, ACE-H, PPI
ch6t4	RPGN vom IgA-Typ	PTX, MMF, PRD, CSS, Cyclophosphamid, DR, BB, ACE-H, Ca-KB, AK, STAT, PPI
3f5ar	Transplantatglomerulopathie und Calcineurinhemmerschaden; Z.n. Nierentransplantation bei familiären Zystennieren	PTX, MMF, PRD, Tac, DR, BB, Ca-KB, DX, STAT, PPI

Tabelle 28 Beobachtungszeitraum in Monaten und die Anzahl der Messpunkte für Proteinurie, Serumkreatinin und die GFR. Pat. ID: Patientenidentifikationscode

Pat. ID	Beobachtungszeitraum	Messpunkte Proteinurie	Serumkreatinin und GFR
vkz8g	13,5	3	3
3f5ar	5	3	2
rg38u	6,5	4	4
7ufh0	11	5	5
x3moi	11,5	4	4
r811o	14,5	4	4
aoo46	26,5	10	9
roi9g	26	8	8
x59sj	6,5	3	3
w5url	42,5	13	13
ya6ks	13,5	6	6
wmae8	8	4	4
omqqx	19,5	7	7
iv4jc	8,5	2	2
k7rar	13	5	5
6bzxy	25,5	9	8
sbp47	12,5	5	5
22qnv	32	11	11
865yi	3,5	3	3
3715o	15,5	6	6
qy8c5	21,5	8	8
caquh	28	6	5
jc9bc	17,5	6	6
kwjoh	8	4	3
ngvig	19,5	8	8
ku57o	0,5	2	2
6rmt4	14	6	5
tov6u	12	5	5
rafko	48	16	15
2nxer	5,5	3	2
mry9k	14	6	5
z20da	76	24	20
56ig5	13	5	5
j7jcv	36,5	13	13
1zwbp	6,5	3	3
3owjs	5	3	2
dw8rr	9,5	4	2
33b74	16	6	6
ch6t4	8,5	4	3
nr32v	8,5	3	2
q1yjm	8	3	3
x4zs1	38	3	3
9eij6	7	4	4
e568k	7	4	3
qio9j	44	16	7
vx3g0	33,5	11	9
o1s1z	13	5	5
539y8	5,5	3	2
1ux2q	21	7	1
xfy8c	5,5	3	0

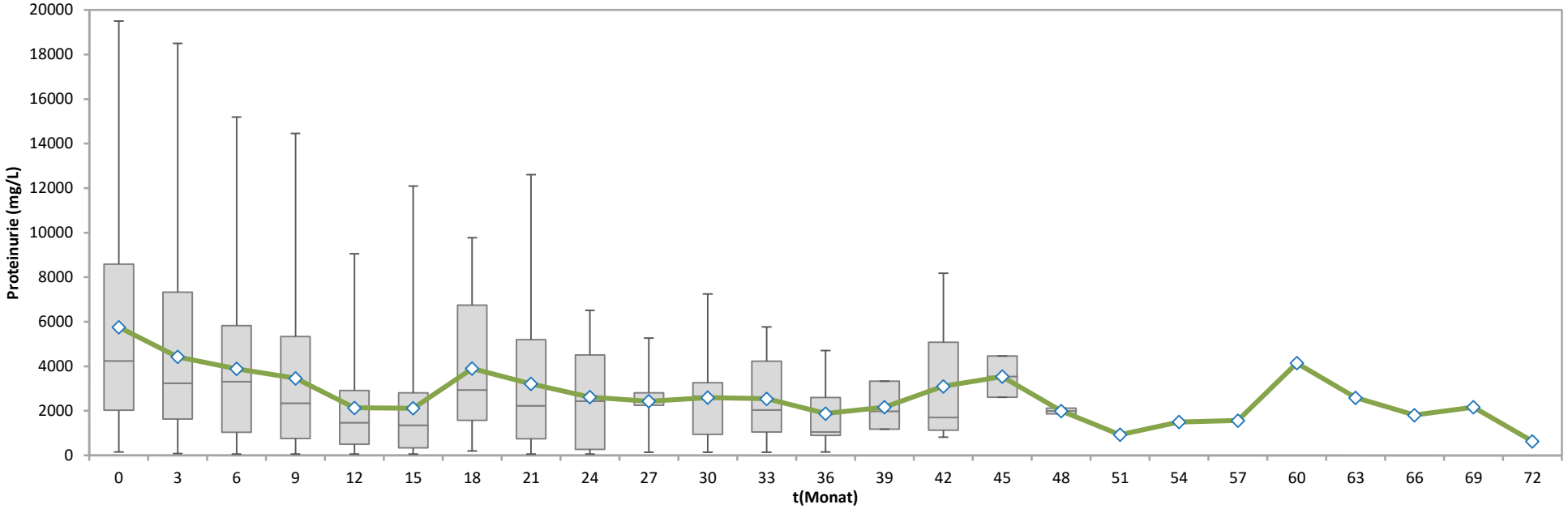


Abbildung 49 Darstellung aller erhobenen Proteinurie Messwerte des gesamten Kollektivs

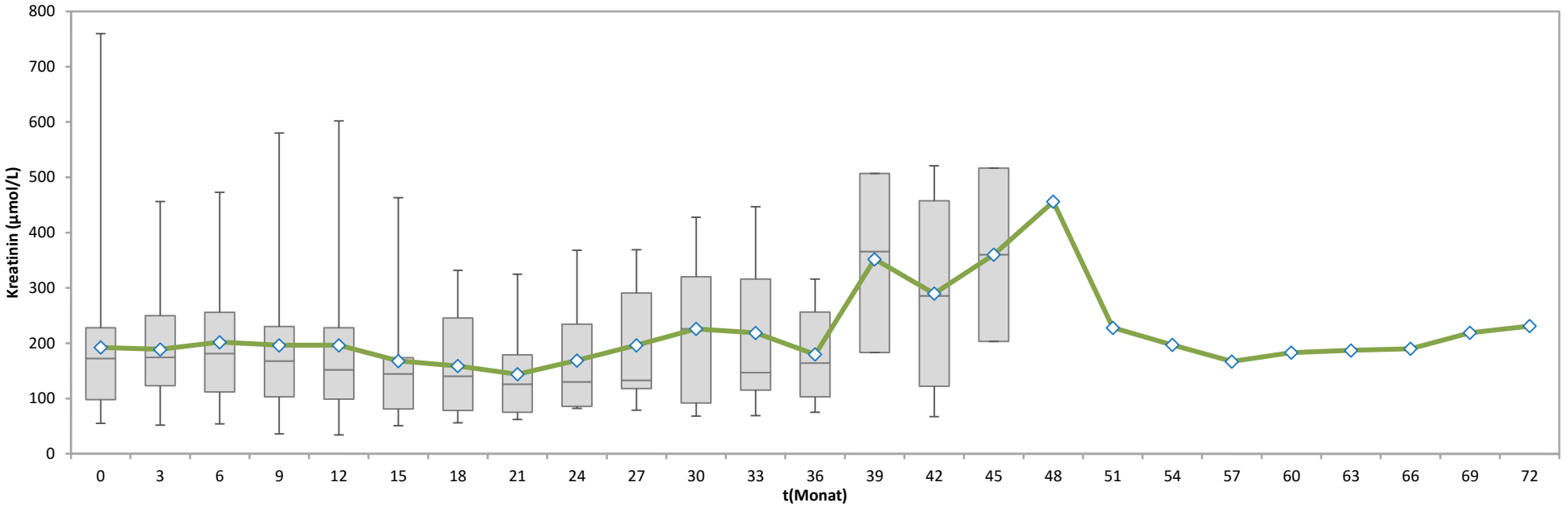


Abbildung 50 Darstellung aller erhobenen Kreatinin Messwerte des gesamten Kollektivs

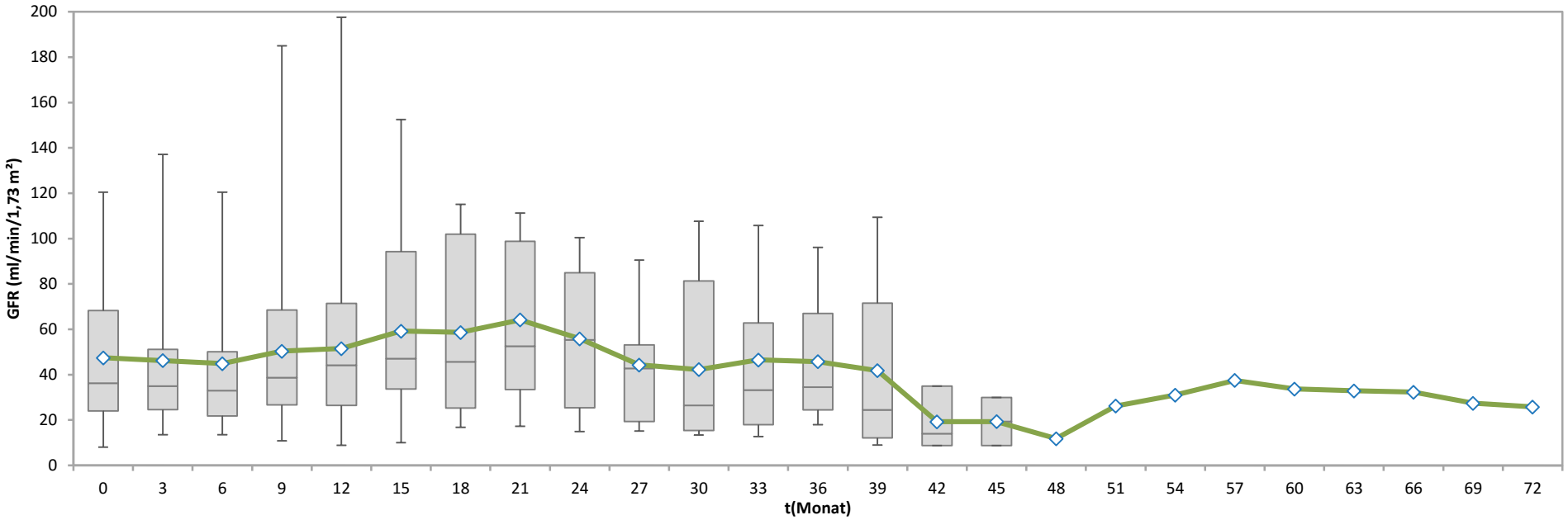


Abbildung 51 Darstellung aller erhobenen Messwerte der glomerulären Filtrationsrate (GFR) des gesamten Kollektivs

Tabelle 29 Subgruppe 1, n=17, Patienten mit MGN

7ufh0	r811o	w5url	ya6ks	wmae8
omqqx	iv4jc	sbp47	865yi	qy8c5
rafko	2nxer	e568k	vx3g0	o1s1z
539y8	xfy8c			

Tabelle 30 Subgruppe 2, n=8, Patienten mit FSGS

rg38u	jc9bc	ngvig	mry9k	dw8rr
33b74	q1yjm	9eij6		

Tabelle 31 Subgruppe 3, n=5, Patienten mit RPGN

3715o	z20da	56ig5	1zwbp	ch6t4

Tabelle 32 Subgruppe 4, n=5, Patienten mit IgA-Nephritis

x3moi	roi9g	6rmt4	x4zs1	1ux2q

Tabelle 33 Subgruppe 5, n=4, Patienten mit MCD

aoo46	6bzxy	ku57o	tov6u

Tabelle 34 Subgruppe 6, n=40, Patienten mit NS zum Zeitpunkt 0

3f5ar	rg38u	7ufh0	x3moi	r811o
aoo46	roi9g	x59sj	w5url	ya6ks
wmae8	6bzxy	22qnv	865yi	3715o
qy8c5	caquh	jc9bc	kwjoh	ngvig
ku57o	6rmt4	tov6u	rafko	2nxer
z20da	1zwbp	3owjs	dw8rr	33b74
ch6t4	nr32v	q1yjm	9eij6	e568k
vx3g0	o1s1z	539y8	1ux2q	xfy8c

Tabelle 35 Subgruppe 7, n=10, Patienten mit nicht-nephrotischer Proteinurie zum Zeitpunkt 0

mry9k	56ig5	j7jcv	x4zs1	qio9j
vkz8g	x3moi	omqqx	iv4jc	sbp47

Tabelle 36 Subgruppe 8, n=10, Patienten mit Pentoxifyllin als first line Therapie

vkz8g	r811o	wmae8	22qnv	865yi
kwjoh	ku57o	tov6u	nr32v	nr32v

Tabelle 37 Subgruppe 9, n=14, Patienten mit add on Therapie

3f5ar	w5url	k7rar	sbp47	ngvig
6rmt4	rafko	mry9k	z20da	56ig5
j7jcv	dw8rr	ch6t4	539y8	

Tabelle 38 Subgruppe 10, n=26, Patienten mit Reservetherapie

caquh	3715o	rg38u	jc9bc	33b74
q1yjm	9eij6	x3moi	roi9g	1ux2q
3owjs	7ufh0	ya6ks	omqqx	iv4jc
qy8c5	2nxer	e568k	vx3g0	o1s1z
xfy8c	aoo46	6bzxy	qio9j	x59sj
1zwbp				

Tabelle 39 Subgruppe 11, n=11, Patienten mit diversen Einzeldiagnosen

k7ra	caquh	vkz8g	kwjoh	22qnv
qio9j	x59sj	3owjs	j7jcv	3f5ar
nr32v				

Tabelle 40 Proteinuriewerte Teil 1

Monat	6bzxy	aoo46	caquh	22qnv	vx3g0	j7jcv	w5url	qio9j	rafko	z20da
0	4060	2016	19413	2057	14200	282	3478	547	2886	17600
3	7500	1281		9172	8080	127	3109	1610	4211	3410
6	108	280		5243	2830	107	8561	1010	2057	6546
9	60	761			2987	259	2339	319	2165	5331
12	60	374		3482	4308	188	1128	487	1856	4593
15	60	115	4222	12096		416	1739	603	1381	2658
18	6740	197	2707	8449	4706	286		366	3174	7903
21	6010	64	6000	12602	2010	329	2684	752	2452	3165
24	3009	54	6000	6512	2703	243	1882	264	2432	1233
27		146	5264	2492	2629	326	2246	2254	2813	3741
30				7243	3267	141	1060	940	2655	2875
33				5765	4230	136	1989	1052	2085	
36						150	1055	897	2598	4705
39								1181	1987	3330
42							818	1435	1978	8176
45								2610		4465
48									1869	2123
51										931
54										1499
57										1563
60										4146
63										2589
66										1809
69										2163
72										634

Tabelle 41 Proteinuriewerte Teil 2

Monat	3715o	6rmt4	mry9k	33b74	omqqx	jc9bc	qy8c5	ngvig	1ux2q	roi9g
0	3451	2710	149	3981	1677	6568	1884	1985	9850	6380
3	1733	3679	79	1191	1195	7463	7692	3362	1840	
6	690	3942	60	5674	1397	5872	4618	6851	66	8964
9	1305	1583	105	1740	556	8137	1932	2350	129	4743
12	870	1733	77	2152	522	9050	2152	1598	1192	2096
15	601	2404	94	1488	307		1327	4578	60	2970
18					2056	9772	2447	1578		4232
21							1703	1987	60	5200
24										4512

Tabelle 42 Proteinuriewerte Teil 3

Monat	iv4jc	ku57o	3f5ar	x59sj	865yi	2nxer	1zwbp	3owjs	nr32v	q1yjm
0	2027	892	9334	7500	6454	5243	2708	4486	5904	8919
3	2142	1506	1635	2596	5548	5884	7324	411	707	7817
6			1593	4839	4788	2300	393	60	4095	3315

Tabelle 43 Proteinuriewerte Teil 4

Monat	539y8	xfy8c	rg38u	wmae8	kwjoh	dw8rr	ch6t4	x4zs1	9eij6	e568k
0	11333	2658	9722	501	8588	19499	7200	1811	5860	6374
3	15409	2427	18496	8081	4276	2081	1030		10336	5630
6	2699	2321	13021	5771	15190	5821	2889	1964	2243	7463
9			10400	2941	6628	2395	906	1772	9200	14461

Tabelle 44 Proteinuriewerte Teil 5

Monat	vkz8g	7ufh0	x3moi	k7rar	sbp47	tov6u	56ig5	o1s1z	r811o	ya6ks
0	569	9023	3100	4048	2462	4574	1332	13844	4429	12244
3		4741	3086	3025	321	3600	2005	11394	1980	3433
6	580	4243	1043	5063	427	6032	1061	7034	5712	6000
9		3212		6000	91	3618	366	9465		6000
12	1034	1347	971	5033	91	2335	407	6212		4449
15									379	4835

Tabelle 45 Serumkreatininwerte Teil 1

Monat	6bzxy	aoo46	caquh	22qnv	vx3g0	j7jcv	w5url	qio9j	rafko	z20da
0	79	173	79	72	298	98	102	203	228	423
3	81	129		73	252	153	79	182	234	
6	75	155		81	218	165	86		304	212
9	103	136			241	124	101		219	174
12	90	133		99	245	179	97			186
15		153		81		145	74		289	
18	76	138	70	81	251	143			244	
21	75	126	76	86		146	74		300	179
24	82		96	86		164	86		270	199
27		125	92	133	311	118	79	291	369	248
30				92	428	150	68	320	298	226
33				115	447	147	69		316	
36						131	75		316	197
39								507	366	183
42							67	521	394	177
45								517		203
48									456	
51										228
54										197
57										167
60										183
63										187
66										190
69										219
72										231

Tabelle 46 Serumkreatininwerte Teil 2

Monat	xfy8c	1ux2q	3f5ar	iv4jc	ku57o	2nxer	3owjs	nr32v	x59sj	865yi
0		77	218	184	97	195	116	115	196	55
3			279	195	105	214	168	415	205	85
6									323	112

Tabelle 47 Serumkreatininwerte Teil 3

Monat	kwjoh	1zwbp	ch6t4	q1yjm	e568k	539y8	rg38u	wmae8	dw8rr	x4zs1
0	150	760	218	214	286	158	98	86		116
3	148	269	311	204	310		137	69	145	
6	185	459	192	308	391	146	106	75		220
9							105	70	210	202

Tabelle 48 Serumkreatininwerte Teil 4

Monat	9eij6	vkz8g	7ufh0	x3moi	k7rar	sbp47	tov6u	mry9k	56ig5	o1s1z
0	221	249	522	228	265	91	139	71	369	340
3	181		456	203	311	100	204	52	250	417
6	178	234	473	198	371	105	171	64	268	417
9	189		580		437	89	162	72	332	385
12		263	137	222	470	89	177	62	213	602

Tabelle 49 Serumkreatininwerte Teil 5

Monat	r811o	ya6ks	3715o	6rmt4	33b74	omqqx	jc9bc	qy8c5	ngvig	roi9g
0	172	128	248	224	76	151	176	137	56	278
3	157	123	152	274	68	184	165	132	62	
6	162	129	159		76	197	204	147	54	256
9		103	138	394	87	211	181	123	36	293
12		124	152	447	88	141	228	131	34	297
15	144	111	157	463	62	174		117	51	330
18						151	247	117	56	332
21								133	62	325
24										368

Tabelle 50 erte der glomerulären Filtrationsrate Teil 1

Monat	xfy8c	1ux2q	3f5ar	iv4jc	ku57o	2nxer	3owjs	nr32v	x59sj	865yi
0		77	20,2	24,9	53,5	31,9	69,1	59,6	34,9	100,4
3			15,2	23,2	48,8	28,6	45,1	13,6	33,2	60,8
6									19,6	44,2

Tabelle 51 Werte der glomerulären Filtrationsrate Teil 2

Monat	kwjoh	1zwbp	ch6t4	q1yjm	e568k	539y8	rg38u	wmae8	dw8rr	x4zs1
0	34,3	8,1	28,9	27,8	19,9	45,7	74,6	87,1		58,6
3	34,9	27	19,2	29,3	18,2		50,7	112,4	44	
6	26,9	14,6	33,4	18,2	13,9	50,1	68,2	102		28
9							68,9	110,5	28,7	30,9

Tabelle 52 Werte der glomerulären Filtrationsrate Teil 3

Monat	9eij6	vkz8g	7ufh0	x3moi	k7rar	sbp47	tov6u	mry9k	56ig5	o1s1z
0	30,1	19,8	12,3	26,2	21,9	76,4	50,3	84,9	15,1	17,1
3	37,9		14,3	30	18,2	68,5	32,3	121,7	23,6	13,5
6	38,6	21,2	13,8	30,9	14,9	64,8	39,6	95,7	21,8	13,5
9	36,1		10,9		12,3	78,4	42,1	83,6	17	14,8
12		18,5	57,5	27,1	11,3	78,4	38	99,3	28,4	8,9

Tabelle 53 Werte der glomerulären Filtrationsrate Teil 4

Monat	r811o	ya6ks	3715o	6rmt4	33b74	omqqx	jc9bc	qy8c5	ngvig	roi9g
0	36	42,6	29,4	23,2	120,5	44,1	38,1	47,2	111,1	20,6
3	40	44,6	51,8	18,4	137,1	35,1	41,1	49,3	98,8	
6	38,6	42,2	49,2		120,5	32,5	32,2	43,5	115,9	22,7
9		54,7	57,9	12,1	103,1	30	36,9	53,5	185	19,4
12		44,2	51,8	10,5	101,8	47,8	28,3	49,7	197,6	19,1
15	44,2	50,2	49,9	10	152,5	37,5		56,7	123,8	16,9
18						44,1	25,8	56,7	111,1	16,8
21								48,9	98,8	17,2
24										14,9

Tabelle 54 Werte der glomerulären Filtrationsrate Teil 5

Monat	6bzxy	aoo46	caquh	22qnv	vx3g0	j7jcv	w5url	qio9j	rafko	z20da
0	104,8	36,4	100,1	107,9	20,3	53	67,4	26	26,2	12,8
3	101,8	51,1		106,2	24,6	31,7	90,5	29,5	25,5	
6	111,3	41,3		94,2	29,1	29,1	82		18,8	28,5
9	77,2	48			25,9	40,4	68,1		27,5	35,7
12	90,2	49,3		74,7	25,4	26,5	71,4			33,1
15		41,9		94,2		33,7	97,6		20	
18	109,6	47,2	115,1	94,2	24,7	34,3			24,3	
21	111,3	52,5	104,7	87,9		33,5	97,6		19,1	34,6
24	100,4		80	87,9		29,3	82		21,6	30,6
27		53	84	53,1	19,3	42,8	90,5	17,2	15,1	23,7
30				81,3	13,4	32,4	107,6	15,4	19,3	26,4
33				62,8	12,7	33,2	105,8		18	
36						37,9	96,1		18	31
39							109,4	9	15,2	33,7
42								8,8	14	35
45								8,8		29,9
48									11,8	
51										26,2
54										31
57										37,5
60										33,7
63										32,9
66										32,3
69										27,4
72										25,8

Table 2. Selected clinical studies of antiproteinuric effect of pentoxifylline in diabetic kidney disease

Study	Patient No.	Subjects	Treatment plan	Control Group	Follow up Period	Outcome
Blagosklonnaia *et al* (1982) [19]	11	Diabetic patients with clinical signs of diabetic nephropathy	300 mg daily	-	3 weeks	Marked improvement of renal function: GFR increased, proteinuria diminished
Solerte *et al* (1986) [38]	82	Type 1 and type 2 diabetic patients with microproteinuria	400 mg daily	Without hemorheologic treatment, just more strictly enforced hypoglycemic therapy	Not defined in abstract	Reduction of albumin excretion rate and proteinuria comparable to control group
Solerte *et al* (1987) [39]	21	Type 1 diabetic patients	400 mg daily	Treatment with conventional antihypertensive therapy	1 year	Reduction of urinary albumin/total protein excretion rate comparable to comparable to control group
Guerrero-Romero *et al* (1995) [23]	86	Type 1 and type 2 diabetes with a wide range of urinary protein excretion	1200 mg daily	Placebo	4 months	Overt proteinuria and microalbuminuria significantly decreased compared to placebo group
Navarro *et al* (1999) [40]	24	Diabetic patients with advanced renal failure	400 mg daily	Untreated control group	6 months	Proteinuria significantly decreased in PTF group compared to control group
Navarro *et al* (2003) [41]	45	Patients with early type 2 diabetic nephropathy	1200 mg daily	Untreated control group	4 months	PTF combined with RAAS blockade further reduced proteinuria and protect the kidney compared to control group
Navarro *et al* (2005) [13]	61	Normotensive patients with diabetic nephropathy and residual albuminuria	1200 mg daily + recommended doses of ARB	Treatment with recommended doses of ARB	4 months	Significant additive antiproteinuric effect compared to control group
Harmankaya *et al* (2003) [42]	50	Type 2 diabetic patients	600 mg daily + lisinopril 10 mg daily	Lisinopril 10 mg daily	9 months	Significant additive antiproteinuric effect compared to control group
Aminorroaya *et al* (2005) [43]	39	Type 2 diabetic patients	1200 mg daily	Captopril 75 mg daily	2 months	PTF was as effective as captopril in reducing overt proteinuria
Rodriguez-Moran *et al* (2005) [44]	130	Type 2 diabetic patients	1200 mg daily	Captopril 75 mg daily	6 months	PTF was as effective as captopril in reducing microalbuminuria
Rodriguez-Moran *et al* (2006) [45]	40	Type 2 diabetes and microalbuminuria	1200 mg daily	Placebo	16 weeks	Microalbuminuria significantly decreased compared to placebo group
Diskin *et al* (2007) [46]	7	Diabetic men with primarily nephrotic-range proteinuria	PTF dose adjusted for creatinine clearance + Maximal doses of ACEIs and ARBs	Treatment with maximal doses of ACEIs and ARBs	1 year	Non-significant trend toward improvement in proteinuria compared with control group
Roozbeh *et al* (2010) [47]	74	Type 2 diabetic patients with overt proteinuria	1200 mg daily + captopril 75 mg daily	Captopril 75 mg daily	6 months	Proteinuria reduction in PTF group was nearly three-fold that of control group

ACEI: Angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin receptor blocker; GFR: Glomerular filtration rate; PTF: Pentoxifylline; RAAS: Renin–angiotensin–aldosterone system.

Abbildung 52 Klinische Studien mit Pentoxifyllin bei Patienten mit diabetischer Nephropathie (Badri et al 2011, S. 130-131) [6]

Study	Animal models	Administration plan	Study Period	Beneficial effects of PTF
Chen *et al* (1999) [30]	Rats with anti-Thy1 nephritis	0.1 g/kg/day, IJ infusion	5 days	PTF attenuated proteinuria and glomerular sclerosis
Segal *et al* (2001) [38]	Rats with immunization-induce SLE-like disease	100 µg daily, IP	6 weeks	PTF decreased proteinuria and immune complex deposition
Lin *et al* (2002) [16]	Rats with remnant kidney	400 mg/L of drinking water	8 weeks	PTF attenuated proteinuria, interstitial inflammation & renal disease progression
Chen *et al* (2004) [17]	Rats with crescentic glomerulonephritis	0.1 g/kg/day, IV	28 days	PTF suppressed 24-h urinary protein excretion & progressive renal injury
Usta *et al* (2004) [29]	Rats with ADR-induced nephropathy	1 g/L of drinking water	21 days	PTF decreased proteinuria, urine nitrite, and apoptosis in the renal tissue
Navarro *et al* (2006) [39]	Rats with STZ-induced diabetic nephropathy	1 g/L of drinking water	8 weeks	PTF reduced albuminuria & urinary cytokine excretion
Han et al (2010) [31]	Rats with STZ-induced diabetic nephropathy	40 mg/kg, per oral	4 and 8 weeks	Administration of PTF for 4 weeks inhibited the renal inflammatory reaction, & administration for 8 weeks prevented proteinuria

ADR: Adriamycin; IJ: Intra-jugular; IP: Intra-peritoneal; IV: Intravenously; PTF: Pentoxifylline; SLE: Systemic lupus erythematous; STZ: Streptozotocin.

Abbildung 53 Ausgewählte tierexperimentelle Studien zum antiproteinurischen Effekt von Pentoxifyllin (Badri et al 2011, S. 129) [6]

Study	Patient No.	Subjects	Treatment plan	Control Group	Follow up Period	Outcome
Ducloux *et al* (2001) [48]	10	Biopsy-proved membranous nephropathy	1200 mg daily	-	6 months	Remission of proteinuria
Chen *et al* (2006) [32]	17	Non-diabetic patients with primary glomerular disease and persistent proteinuria	800 mg daily	-	6 months	Urinary protein excretion reduced significantly
Galindo-Rodriguez *et al* (2003) [49]	11	Refractory nephrotic syndrome and proteinuria despite immunosuppressive therapy	800-1600 mg daily	-	6 months	Proteinuria reduced significantly
Renke *et al* (2010) [50]	22	Non-diabetic patients with proteinuria	1200 mg daily + ACEI or ARB	Placebo + ACEI or ARB	8 weeks	Proteinuria reduced
Lin *et al* (2008) [51]	85	Patients with CKD and proteinuria	400-800 mg daily	Untreated control group	12 months	Proteinuria decreased, No notable change in GFR
Perkins *et al* (2009) [52]	40	Patients with CKD	800 mg daily	Placebo	1 year	Slower decrease in GFR, Proteinuria was not different between group

ACEI: Angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin receptor blocker; CKD: Chronic kidney disease; GFR: Glomerular filtration rate.

Abbildung 54 Ausgewählte klinische Studien mit nicht-diabetischer Ätiologie der Proteinurie (Badri et al., 2011) [6]

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Felix Heinrich Grigoleit
geboren	11. Mai 1986 in Mainz

Ausbildungsdaten

Schulbildung	Grundschule in Bad Kreuznach
	Descartes Gymnasium in Neuburg (Donau)
Studium	Studium der Humanmedizin (Vorklinik) in Ungarn (Albert-Szent-GyörgyUniversität, Szeged und Semmelweis Universität, Budapest)
	Studium der Humanmedizin (Klinik) an der Universität UIm
Beruf	Seit Januar 2014 Assistenzarzt in Weiterbildung in der Klinik für Anästhesiologie und perioperative Schmerzmedizin des HELIOS Klinikums Berlin-Buch
Publikationsliste	Publikation der Dissertation auf dem Kongress für Nephrologie der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (06.-9.09.2014)