Universitätsklinikum Ulm

Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Kommissarischer Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. G. von Wichert
Sektionsleiter Nephrologie: Prof. Dr. med. F. Keller

Therapie der Minimal-Change-Nephropathie und der Fokal-Segmentalen Glomerulosklerose - Vergleich zweier Ciclosporin A - Dosierungsregime im Langzeitverlauf

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

vorgelegt von
Daniel Schlichting
geb. in Ingolstadt
2011

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1.Berichterstatter: PD Dr. F. Maximilian Rasche

2.Berichterstatter: PD Dr. Christian Schumann

Tag der Promotion: 28.10.2011

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I
Abkürzungsverzeichnis III
1. Einleitung 1
1.1. Das Nephrotische Syndrom 1
1.2. Die Minimal-Change-Nephropathie 1
1.2.1. Epidemiologie der MCN 1
1.2.2. Pathologie der MCN 2
1.2.3. Immunsuppressive Therapie der MCN 3
1.2.4. Prognose und Outcome der MCN 5
1.3. Die primäre Fokal-Segmentale Glomerulosklerose 5
1.3.1. Epidemiologie der FSGS 6
1.3.2. Pathologie der FSGS 6
1.3.3. Immunsuppressive Therapie der FSGS 8
1.3.4. Outcome und Prognose der FSGS 11
1.4. Fragestellung der Untersuchung 11

2. Material und Methoden 13
2.1. Studiendesign 13
2.2. Patienten und Therapieschemata 13
2.2.1. Patienten 13
2.2.2. Erhobene Patientendaten 13
2.2.3. Therapie mit Ciclosporin A 15
2.2.4. Nebenwirkungen der Ciclosporin A-Therapie 16
2.2.5. Einschlusskriterien 16
2.2.6. Ausschlusskriterien 16
2.3. Nierenbiopsie 17
2.4. Statistische Methoden 17

3. Ergebnisse 18
3.1. Allgemeine Patientencharakteristika 18
3.2. Therapieverlauf in der Gesamtpopulation 21
3.3. Therapieverlauf hinsichtlich Grunderkrankung 26

3.4. Langzeitverlauf hinsichtlich CsA-Verabreichungsform **31**
3.5. Ciclosporin A-Talspiegel **38**
3.6. Therapieverlauf hinsichtlich Kortikosteroidverabreichung **40**
3.7. Verlauf hinsichtlich Therapie mit ACE-Inhibitoren bzw. AT1-Antagonisten **46**
3.8. Second-line-Therapie **48**
3.9. Therapiespezifische Nebenwirkungen **49**

4. Diskussion **51**
4.1. Nierenfunktion und Nierenfunktionsverlust **51**
4.1.1. Einfluss der Grunderkrankung **51**
4.1.2. Einfluss der immunsuppressiven Therapie **52**
4.2. Proteinurie und Remission **54**
4.2.1. Verlauf in der Gesamtpopulation **54**
4.2.2. Einfluss der Grunderkrankung **55**
4.2.3. Einfluss der immunsuppressiven Therapie **56**
4.3. Therapie mit ACE-Inhibitoren bzw. AT1-Antagonisten **60**
4.3.1. Proteinurie und Nierenfunktion **60**
4.3.2. Systolischer Blutdruck **61**
4.4. Nebenwirkungen der Ciclosporin A-Therapie **62**
4.5. Studienaufbau und Auswahl der Variablen **63**
4.5.1. Studienaufbau **63**
4.5.2. Auswahl der Variablen **64**
4.6. Schlussfolgerung **64**

5. Zusammenfassung **67**

6. Literaturverzeichnis **69**

Lebenslauf **77**

Danksagung **79**

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACE-Inh.	Angiotensin converting enzyme Inhibitor
AhypTher	Antihypertensive Therapie
AT1	Angiotensin 1
AT1-Ant.	Angiotensin 1 - Antagonist
C0-Spiegel	Talspiegel
C2-Spiegel	2-Stunden-Spiegel
CI	Konfidenzintervall
CsA	Ciclosporin A
CSE-Inh.	Cholesterinsyntheseenzym-Inhibitor
d	Tag
dl	Deziliter
ESRD	End stage renal disease
FK 506	Tacrolimus
FSGS	Fokal-Segmentale Glomerulosklerose
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPF	Glomerulärer Permeabilitätsfaktor
HBV	Hepatitis B Virus
HCT	Hydrochlorothiazid
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Humanes Leukozytenantigen

IgA	Immunglobulin A
INS	Idiopathisches Nephrotisches Syndrom
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
m	Männlich
MCN	Minimal-Change-Nephropathie
MDRD	Modification of diet in renal diseases
mg	Milligramm
MGN	Membranöse Glomerulonephritis
µmol	Mikromol
mmol	Millimol
n	Anzahl
p	Wahrscheinlichkeit
pSDD	Primär single daily dose
pTDD	Primär twice daily dose
SDD	Single daily dose
TDD	Twice daily dose
w	Weiblich

1. Einleitung

1.1. Das Nephrotische Syndrom

Dieser Symptomkomplex, bestehend aus hochgradiger Proteinurie (> 3,5 g/d), Hypalbuminämie (<2,5 g/dl) im Serum, Hyperlipidämie und Ödemen (95), kann primär (idiopathisch) sowie sekundär auftreten.

Als Begleitphänomene treten häufig eine Hypertonie (95) und erhöhtes Serumcholesterin auf. Insbesondere durch Erstere kann die Niere anhaltend geschädigt werden, daher wird bei allen Formen des Nephrotischen Syndroms versucht, durch den Einsatz von Angiotensin-converting-enzyme-Inhibitoren (ACE-Inh.) bzw. Angiotensin-1-Antagonisten (AT1-Ant.) ein hypertoniebedingtes Fortschreiten des Nierenfunktionsverlusts zu verhindern bzw. zu verringern (45, 74).

Das idiopathische Nephrotische Syndrom (INS) ist durch histologische Veränderungen auf glomerulärer Ebene gekennzeichnet, deren Ätiologie auf immunologischen Vorgängen beruht. Diese Pathogenese führt in den meisten Fällen zu einem Therapieansprechen auf eine Behandlung mit Immunsuppressiva. Zu den häufigsten Vertretern des INS zählen neben der Membranösen Glomerulonephritis (MGN), welches die häufigste Diagnose bei einem INS im Erwachsenenalter darstellt, die Minimal-Change-Nephropathie (MCN) als häufigste Ursache eines INS im Kindesalter und die Fokal-Segmentale Glomerulosklerose (FSGS).

Die sekundäre Form des Nephrotischen Syndroms tritt in der Regel im Rahmen einer Systemerkrankung mit Nierenbeteiligung auf. Als Beispiele seien hier Systemischer Lupus Erythematodes, Diabetes mellitus oder Purpura-Schoenlein-Hennoch genannt, aber auch Infektionen können dazu führen.

Pro Jahr erkranken 2-7/100 000 Kinder an einem INS (13).

Was die Inzidenzrate bei Erwachsenen betrifft, so lässt sich lediglich sagen, dass jene stark von der jeweiligen Grunderkrankung abhängt und sich regional variabel darstellt (19).

1.2. Die Minimal-Change-Nephropathie

1.2.1. Epidemiologie der MCN

Die MCN tritt in jedem Alter und bei beiden Geschlechtern auf. Hierbei lässt sich mit zunehmendem Alter eine rückläufige Inzidenz beobachten. Während

die MCN im Alter von unter 10 Jahren mit 70 bis 90% die häufigste Ursache für ein INS darstellt, sinkt ihr Anteil bei Kindern, die älter als 10 Jahre sind, auf 50 bis 65% ab. Im Erwachsenenalter findet sich die MCN nur noch bei 10 bis 20% der an einem INS erkrankten Patienten (12, 95, 98). Außerdem scheinen mehr Männer als Frauen betroffen zu sein (79). Eine starke regionale Variabilität ist ebenfalls beschrieben. Demnach hat die MCN eine höhere Inzidenz in Asien, verglichen mit Europa und Nordamerika (84).

1.2.2. Pathologie der MCN

Die MCN ist eine Podozytopathie, d.h. die der Klinik zugrunde liegende Pathologie ist auf der Ebene der Blut-Harn-Schranke zu finden. Im Gegensatz zur FSGS kann diese jedoch nur elektronenmikroskopisch festgestellt werden. Charakteristisch ist eine Abflachung und Verschmelzung der Podozytenausläufer bei fehlender Ablagerung von Immunkomplexen (50, 56).
Lichtmikroskopisch kann, abgesehen von einigen Fällen mit einer milden mesangialen Hyperzellularität, kein Unterschied zum gesunden Biopsat beobachtet werden (56, 95).
Durch die stattfindende Verschmelzung der Podozytenausläufer kommt es an diesen Stellen zu einem Verlust der negativen Ladung, wodurch Albumin, welches als Plasmaprotein ebenfalls eine negative Polarität aufweist, nicht mehr abgestoßen und somit selektiv ausgeschieden wird (55, 79).
Worin nun die Ursache dieser Veränderungen genau beruht, ist noch nicht zweifelsfrei geklärt, es existieren jedoch vielversprechende Ansätze.
Das Ansprechen auf immunsuppressive Medikamente wie Kortikosteroide oder Ciclosporin A lässt auf eine Fehlfunktion von T-Lymphozyten schließen (82). Diese These wird immer noch in aktuellen Arbeiten zitiert, da alternative Ansätze rar sind. Gestützt wird sie durch den Nachweis von zirkulierenden Zytokinen, welche bei Erkrankten die Nierenfunktion beeinträchtigen. So wies bereits 1991 eine Studie von Koyama et al. die Existenz eines „glomerulären Permeabilitätsfaktors“ nach, welcher von einem T-Zell-Hybridom produziert wird (46). Dieser Faktor löste nach Injektion bei Ratten eine signifikante Proteinurie aus (46, 79).
Auch aktuellere Studien versuchen die Rolle von Zytokinen bei der Entstehung der MCN herauszuarbeiten. So konnte man beispielsweise bei Ratten, die

Interleukin-13 verstärkt exprimierten, eine MCN-ähnliche Nephropathie induzieren, welche die gleichen elektronenmikroskopischen Veränderungen aufwies (49).
Auch die experimentell beschriebene Wirksamkeit von Levamisol (88) beruht auf einer Verschiebung des Zytokingleichgewichts.
Dass eine gestörte B-Zellfunktion an der Entstehung der MCN beteiligt sein könnte, wird durch eine Fallstudie aus dem Jahr 2007 suggeriert, welche eine unerwartete Wirksamkeit von Rituximab bei MCN mit häufig wiederauftretendem Nephrotischen Syndrom beschreibt (25).
Ein genetischer Hintergrund ist bei der Entstehung der MCN viel diskutiert. So scheinen das NPHS2-Gen (100) oder bestimmte HLA-Allele (4, 29) bei der Entstehung der MCN eine Rolle im Sinne einer erhöhten Suszeptibilität zu spielen, eine eindeutige Zuordnung der MCN zu den genetisch bedingten Krankheiten lässt sich jedoch nicht treffen.
Vieldiskutiert ist die Frage, ob MCN und FSGS die gleiche Krankheit mit verschiedener Ausprägung darstellen oder ob sie als verschiedene Entitäten anzusehen sind. Viele Autoren entscheiden sich aufgrund des unterschiedlichen Ansprechens auf eine immunsuppressive Therapie für die letztere Variante (19, 65, 79).

1.2.3. Immunsuppressive Therapie der MCN

Kortikosteroide

Bei der Behandlung der MCN stellen Steroide das Mittel der ersten Wahl dar. Bei Erwachsenen werden sie über einen Zeitraum von mindestens acht Wochen verabreicht, wobei dieser auch verlängert werden kann (67, 96). So empfehlen manche Autoren eine Mindesttherapiedauer von 16 Wochen (11, 17).
Als Initialdosis werden 0,8 – 1 mg/kgKG pro Tag empfohlen (79, 94, 98). Anschließend soll die Dosis in Abhängigkeit von der klinischen Situation reduziert werden. Von einer Steroidresistenz wird erst im Fall eines Nichtansprechens nach einer Steroidtherapiedauer von vier Monaten gesprochen.

Patienten, die an einer MCN leiden, sprechen generell sehr gut auf eine Steroidbehandlung an. Abhängig von der Therapiedauer können 70 - 90% der Patienten in Vollremission gebracht werden (67, 94, 98).

Ciclosporin A (CsA)

Bei der MCN wird CsA im Fall eines Nichtansprechens auf Steroide bzw. einer Steroidabhängigkeit verabreicht (73). Wie im Fall der FSGS zeigt sich, dass CsA bei steroidabhängigen Patienten wesentlich höhere Remissionsraten als bei steroidresistenten Patienten erzielt (11).

Für einen Einsatz von CsA als Second-line-Medikament spricht das schnelle Ansprechen sowie die unter strenger Kontrolle der Nierenfunktion und der CsA-Serumspiegel geringe Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Als Hauptgegenargument gilt die hohe Rückfallrate nach Absetzen von CsA und die daraus resultierende Ciclosporinabhängigkeit (11, 17, 79, 98).

Tacrolimus (FK-506)

Zur Wirksamkeit von Tacrolimus bei MCN existieren bis dato nur wenige Studien (69, 98). Dennoch wird das Medikament als wirksam bei Steroidabhängigkeit bzw. –resistenz beschrieben (33, 56, 98).

Da Tacrolimus als Calcineurininhibitor selbst nephrotoxisch wirken kann, sind – wie bei CsA - regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion und der Tacrolimus-Serumspiegel indiziert.

Cyclophosphamid

Bei Steroidresistenz bzw. –abhängigkeit stellt das Alkylans Cyclophosphamid eine wirksame Alternative dar.

Die zytotoxische Wirkung von Alkylantien wird seit den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts bei der Behandlung des INS genutzt, was dessen immunologische Ursache voraussetzt.

Der abnorme T-Zellklon, der für die Pathogenese der MCN verantwortlich gemacht wird (82), soll durch Cyclophosphamid unschädlich gemacht werden. Vorweggenommen sei, dass diese Hypothese, nicht zuletzt durch die insgesamt unbefriedigenden Therapieergebnisse der Alkylantien, zunehmend in Zweifel gerät (64).

Grundsätzlich kann Cyclophosphamid in der Dosierung 1-2 mg/kgKG kontinuierlich oral verabreicht werden (44) oder in Form von intravenösen Pulsen mit einer Dosierung von 750-1000 mg/m² (23).
Als Begleitmedikation bei kontinuierlicher Gabe sind niedrigdosierte Kortikosteroide gebräuchlich (2).
Bei Kindern hat sich zudem eine Therapiedauer von zwölf Monaten etabliert (53).
Im Vergleich zu CsA ist die Remissionsdauer nach Absetzen von Cyclophosphamid länger. Ebenso sprechen die niedrigeren Kosten für einen Einsatz von Cyclophosphamid.
Das mögliche Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen (z.B. Infertilität, Malignome) muss jedoch als Gegenargument bedacht werden (11, 17, 79, 98).

Weitere Therapieoptionen bestehen im Einsatz von Rituximab, Azathioprin oder Mycophenolat. Diese kamen in unserer Studie jedoch nicht zum Einsatz.
Ebenso wurde auch kein Fall einer Spontanremission beobachtet.

1.2.4. Prognose und Outcome der MCN

Ein positives Ansprechen auf die Kortikosteroidtherapie stellt den Hauptprognosefaktor dar. Eine Komplettremission wird durch Steroidtherapie in 80 bis 95% der Fälle erreicht, wobei diese bei Erwachsenen in 10 bis 25% der Fälle erst nach drei bis vier Monaten eintritt (94, 98).
Eine Partialremission kann hingegen bei der MCN selten beobachtet werden. Sie gilt daher als Krankheit, welche nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip verläuft (1).
Rückfälle nach Vollremission unter abeschlossener Steroidtherapie treten in 50 – 75% der Fälle auf, häufige Rückfälle (drei oder mehr Rückfälle innerhalb eines Jahres) in 10 – 25% (54, 67, 94).
Bei häufigen Rückfällen oder Steroidabhängigkeit kann mit Cycloposphamid in etwa 75 % der Fälle eine Remission erzielt werden (54, 94, 98). Mit einer Remissionsrate von 70 – 90% ist Ciclosporin A bei häufigen Rückfällen bzw. Steroidabhängigkeit ähnlich effektiv (43, 71).
Der Anteil der steroidresistenten Fälle liegt bei weniger als 20%, wahrscheinlich sogar nur bei etwa 5 – 10%. Die Ursache dafür wird einerseits bei einer zu früh

abgebrochenen Steroidtherapie (1), andererseits bei „sampling errors“ im Rahmen der Nierenbiopsie im Sinne einer nicht entdeckten FSGS (37) vermutet. Da die steroidresistenten Fälle somit eine Minderheit unter allen an MCN erkrankten Patienten stellen, existieren nur wenige Studien zu deren Behandlung. Jedoch scheinen Ciclosporin A – mit oder ohne niedrig dosierten Steroiden - und Cyclophosphamid wirkungsvolle Alternativen darzustellen (72, 92, 98).

Damit kann auch der Anteil jener MCN-Erkrankten, welche ein terminales Nierenversagen erleiden, als äusserst gering eingeschätzt werden. Dies zeigt sich auch daran, dass, im Gegensatz zur FSGS wenige hochwertigen Studien zu diesem Thema existieren (94, 98).

1.3. Die primäre Fokal-Segmentale Glomerulosklerose

Erstmalig wurde diese glomeruläre Veränderung 1956 (10) von Arnold Rich im Rahmen von Autopsien an Kindern beschrieben (77). Im Gegensatz zur MCN konnten diese Veränderungen lichtmikroskopisch erfasst werden. Da die klinischen Symptome jedoch denen der bereits bekannten MCN („Lipoidnephrose“) ähnelten und die Histopathologie nicht in jeder Biopsie auftrat, wurde das Krankheitsbild der MCN zugerechnet. Erst 13 Jahre später wurde die FSGS als eine eigenständige Glomerulopathie anerkannt, da sie sich von der Minimal-Change-Nephropathie durch schlechteres Ansprechen auf Behandlung mit Steroiden und einer erhöhten Progressionsrate zur terminalen Niereninsuffizienz abgrenzte (16, 19).

Die Diagnose wird durch mikroskopische Untersuchung eines Stanzzylinders aus Nierengewebe, der im Rahmen einer Biopsie entnommen wurde, gestellt.

1.3.1. Epidemiologie der FSGS

Prinzipiell kann diese Glomerulonephritisvariante in jedem Alter und bei beiden Geschlechtern auftreten. Jedoch lässt sich feststellen, dass die Inzidenzen der FSGS aufgrund verschiedener Indikationsstellungen zur Nierenbiopsie regional variieren (36).

Sowohl bei Kindern als auch im Erwachsenenalter ist die FSGS eine häufige Ursache für INS. Die FSGS zeichnet sich hierbei für 8 - 20% der INS-Fälle im Kindesalter verantwortlich (36, 68).

Bei Erwachsenen scheint vor allem das Alter Einfluss auf die Prävalenz der FSGS zu haben.
Bei den Erwachsenen unter 60 Jahren, die an einem INS leiden, kommt sie mit einer relativen Häufigkeit von ca. 15%, im Altersbereich über 60 Jahren nur noch mit 2% relativer Häufigkeit vor (52).
Seit den siebziger Jahren scheint die Prävalenz zudem anzusteigen. So wurde die FSGS damals in 2,5 – 4% der Nierenbiopsien diagnostiziert, während sie sich in den neunziger Jahren in 12,2 – 18,7% der Nierengewebsproben zeigte (22, 34).

1.3.2. Pathologie der FSGS

Die pathologische Veränderung, die der FSGS zugrunde liegt, spielt sich auf der Ebene des Glomerulus ab und beginnt mit einer zunehmenden Auslöschung der Podozytenausläufer, welche zusammen mit dem Kapillarendothel und der glomerulären Basamembran die Blut-Harn-Schranke bilden. Jene Ausläufer verbinden sich physiologischerweise zu einer Schlitzmembran, welche durch eben genannte Rarefizierung der Podozytenfüßchen durchlässiger für Serumproteine (z.B. Albumin) wird. In der Folge werden durch den Untergang der Podozyten Zytokine freigesetzt, die wiederum Monozyten, Makrophagen und T-Zellen anlocken.
Jene Zellen sorgen für einen Abbau der dysfunktionalen bzw. apoptotischen Podozyten und induzieren anschließend eine Einlagerung von mesangialer Matrix an deren Stelle. Durch diesen sklerotischen Umbau kommt es zu einer Verlegung der angrenzenden Kapillarschlingen (76).
Jene sklerotischen Veränderungen kommen nicht in allen Glomeruli vor und befallen nur einen bestimmten Bereich des Glomerulus, sind also fokal-segmental, können sich aber im Verlauf der Erkrankung ausweiten (19, 68).
Wodurch kommt es aber nun zur Zerstörung der Podozyten?
Nach der „Shalhoub-Hypothese“ (82), welche immer noch in aktuellen Veröffentlichungen mangels Alternativen zitiert wird (64), ist die Auslöschung der Podozyten immunologischer Genese und beruht auf einer abnormalen T-Zellfunktion. Dafür sprechen diverse Lymphokine, welche bei Erkrankten isoliert werden konnten. Neben dem bereits 1991 beschriebenen Glomerulären

Permeabilitätsfaktor (46) wurden weitere Faktoren isoliert, welche die glomeruläre Durchlässigkeit erhöhen (80, 83).
Einige Autoren brachten die Pathogenese der FSGS aber auch schon in Zusammenhang mit verschiedenen Viren bzw. deren Toxine. Als Beispiele seien Parvovirus B 19 (66, 91) und das Hepatitis C-Virus (HCV; 65) genannt.
Als weiterer pathogenetischer Faktor wird hier die Toxizität von Adriamycin, Pamidronat, Heroin etc. genannt (3, 5). Zudem spräche der beobachtete Prävalenzanstieg in den vergangenen Dekaden für einen Einfluss von Umweltfaktoren.
Schließlich wird immer häufiger ein genetischer Hintergrund diskutiert.
So konnten verschiedene Moleküle identifiziert werden, die bei FSGS-Erkrankten in mutierter Form auftreten. Als Beispiel seien Nephrin und Podocin genannt, die an der Bildung der Schlitzmembran im interpodozytären Bereich beteiligt sind (41, 97). Aufgrund der exzessiven Erforschung der Nephrin-Mutation in Finnland ist sie als „Finnische Variante“ bekannt (5, 99).

1.3.3. Immunsuppressive Therapie der FSGS

Kortikosteroide

Als etablierte first-line-Therapie werden hochdosierte, orale Kortikosteroide, z.B. Prednisolon, verabreicht. Bei einer Erkrankung im Kindesalter werden diese in der Dosierung von 60 mg/m²/d über 4 Wochen, gefolgt von 40 mg/m² an jedem 2. Tag verabreicht (28).
Bei an FSGS erkrankten Erwachsenen wird die anfängliche Tagesdosis nach der Formel 1 mg/kgKG berechnet (75).
Der Zeitraum für die initiale Immunsuppression mit Kortikoiden wird bei Erwachsenen jedoch noch kontrovers diskutiert. Eine Hochdosistherapie mit Kortikosteroiden verbessert die Prognose mit steigender Behandlungsdauer. So hat sich eine 8-12-wöchige Therapie etabliert (61), nach deren Ablauf im Falle einer Voll- oder Partialremission die Steroiddosis langsam auf Null reduziert wird, um ein Rebound-Phänomen durch plötzliches Absetzen zu vermeiden und steroidspezifische Nebenwirkungen abzumildern. Manche Autoren empfehlen eine längere Behandlungsdauer mit Kortikosteroiden. Laut Ponticelli (73) verbessere eine Behandlung, die länger als 16 Wochen dauert, die Prognose der FSGS.

Alexopoulos (2) berichtete von einer Remissionsquote von 64% der beobachteten Patienten nach einer Behandlungsdauer von 39 Monaten.
Nach dem Absetzen dieser Immunsuppression mit Kortikosteroiden werden die Patienten in zwei Kategorien eingeteilt: Steroidresponsive und steroidresistente Patienten.
Im Fall des Ansprechens auf Kortikosteroide (Voll- oder Partialremission) kann nach deren Absetzen nur bei wenigen Patienten ein Remissionserhalt beobachtet werden (61). Der Großteil der steroidresponsiven Patienten ist somit als steroidabhängig zu bezeichnen. Ein Wiederaufnehmen der Kortikosteroide in der wirksamen Dosis ist jedoch mit verstärkter Toxizität verbunden und kann nicht dauerhaft durchgeführt werden.
In diesem Fall und im Fall einer Steroidresistenz werden daher weitere Immunsuppressiva, vor allem Calcineurininhibitoren (Ciclosporin A) und Alkylantien (Cyclophosphamid), eingesetzt um in erster Linie eine Verringerung der Proteinurie zu erzielen. Bei steroidabhängigen Patienten werden diese Medikamente in Kombination mit niedrigdosierten Kortiksteroiden verabreicht.

Ciclosporin A

1986 wurde zum ersten Mal ein erfolgreicher Therapieversuch der FSGS mit CsA beschrieben (59). Mittlerweile ist der Erfolg von CsA in der Behandlung des INS durch viele Studien belegt (11, 26, 74) und sowohl steroidabhängige als auch steroidresistente Patienten können darunter eine Vollremission erreichen.
Im Fall einer vorausgehenden Steroidresistenz scheint dieser Erfolg jedoch seltener als bei einem erfolgten Ansprechen auf Steroide zu sein. So gibt Korbet (44) die Häufigkeiten für Vollremission, Partialremission und Therapieversagen bei steroidsensitiven FSGS-Patienten mit jeweils 73%, 7% und 20%, bei Steroidresistenten jedoch nur mit jeweils 29%, 22% und 49% an.
Nach Absetzen des Ciclosporins bei Erreichen einer Remission treten jedoch häufig Rückfälle auf (53, 62).
Der Hauptgrund, weshalb ein Absetzen von CsA anzustreben ist, liegt in der potentiellen Nephrotoxizität des Medikaments (42).

Einige Studien widersprechen jedoch dieser unerwünschten Wirkung, beschreiben zum Teil sogar eine Verbesserung der Nierenfunktion unter CsA (9, 11, 47, 90).
Ingulli et al. (40) vermuteten einen indirekten Zusammenhang zwischen Serumcholesterin und erreichten CsA-Serumspiegeln. Dies könnte durch Bindung des lipophilen Anteils des CsA-Moleküls an zirkulierende Lipoproteine zustande kommen und würde die Beobachtung erklären, dass sich die Nephrotoxizität unter CsA bei Patienten mit nicht-nephrotischer Proteinurie (z.B. bei Psoriasis) ausgeprägter darstellt.

Tacrolimus

FK-506, wie CsA ein Calcineurininhibitor, wird erst seit einigen Jahren zur Behandlung des INS eingesetzt. Häufigste Indikation für Tacrolimus ist ein therapieresistenter Verlauf bei Vorbehandlung mit Kortikosteroiden und ggf. CsA. In diesem Zusammenhang wird, analog zur Immunsuppression bei Nierentransplantation, häufig auch eine geringere Nephrotoxizität von Tacrolimus gegenüber CsA diskutiert (42).
Studien zu diesem Thema wurden bisher vor allem im pädiatrischen Bereich veröffentlicht. 1999 erwähnt Meyrier (60) eine Studie aus dem Jahr 1993 (32), die von vier an FSGS erkrankten Kindern berichtet, welche mit Tacrolimus behandelt wurden. Nur ein Patient erreichte eine Remission.
Seither wurden größere Patientengruppen mit FK-506 bei wesentlich ermutigenderen Resultaten therapiert. Als Beispiele seien prospektive Studien von Segarra (81), Gulati (33) und Duncan im Erwachsenenbereich (23) genannt, die Tacrolimus als wirksame Therapiemodalität bei steroidrefraktärer FSGS beschreiben, jedoch ähnlich der Behandlung mit CsA, auf häufige Rückfälle nach Absetzen des Medikaments hinweisen.

Cyclophosphamid

Als Hauptindikation für den Einsatz von Alkylantien bei INS gelten häufige Rückfälle bei Steroidsensitivität (60). Da diese Konstellation bei FSGS aber selten auftritt, wird Cyclophosphamid hauptsächlich bei steroidabhängigen oder –resistenten Patienten eingesetzt (44).

Eben jenes Ansprechen auf Kortikosteroide gilt als Hauptindikator für eine erfolgreiche Cyclophosphamidbehandlung. So lassen sich bei steroidabhängigen Patienten eine Voll- oder Partialremission in mehr als 70% der Fälle erreichen (44). Jene, die nicht auf Steroide ansprechen, zeigen zu etwa 70% ebenfalls eine Resistenz gegen Alkylantien (61), wobei keine kontrollierten, klinischen Studien zu diesem Thema vorliegen.
Was weitere Behandlungsmöglichkeiten betrifft, so werden auch im Fall der FSGS häufig Mycophenolat oder Rituximab genannt (53, 73). Jene fanden jedoch in unserer Untersuchung mangels Einsatz keine Berücksichtigung.

1.3.4. Outcome und Prognose der FSGS

Bezüglich des renalen Überlebens im Rahmen einer idiopathischen FSGS werden zwei Gruppen unterschieden. Jene Patienten, die gut auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen, stellen die kleinere von beiden dar und werden mit 20 bis 60% angegeben. Der Anteil aller FSGS-Patienten, welche jedoch innerhalb von 5 bis 10 Jahren einen stetigen Abfall der Nierenfunktion, oftmals bis zum terminalen Nierenversagen erfahren, wird mit 40 bis 50% beziffert (2, 6, 8, 24).
Nachdem Kortikosteroide weiterhin den Goldstandard in der Therapie der idiopathischen FSGS darstellen, unterscheidet man steroidresistente und steroidresponsive Patienten. Erstere müssen aufgrund der Krankheitsprogression, letztere aufgrund der Steroidnebenwirkungen auf andere Immunsuppressiva, häufig Ciclosporin A, umgestellt werden.
Patienten, die zuvor auf Steroide angesprochen haben, zeigen auch unter Ciclosporin A hohe Remissionsraten von bis zu 80% (61). Mahmoud (53) konnte in einer Studie an 106 Kindern mit idiopathischer FSGS sogar eine Remissionsrate von 92% der steroidabhängigen Kindern unter CsA dokumentieren.
Was das Ansprechen der steroidresistenten Patienten auf CsA betrifft, existieren Zahlen zwischen 50 und 70% (9, 28, 53, 61).
Für diejenigen FSGS-Patienten, die auch unter CsA eine Abhängigkeit bzw. Resistenz aufweisen, hat sich Tacrolimus als Alternative mit Remissionsraten von 50 bis 90% bewährt (58, 61).

1.4. Fragestellung der Untersuchung

Rasche et al. (2007) konnten zeigen, dass CsA nach dem single-daily-dose-Regime (SDD) eine wirksame Therapieoption bei Nephrotischem Syndrom im Erwachsenenalter darstellt. Da der Behandlungszeitraum mit SDD-CsA in genannter Studie aber nur 14 Monate im Median betrug, konnte keine Aussage zur Wirksamkeit und einer eventuell reduzierten oder gesteigerten Nephrotoxizität im Langzeitverlauf getroffen werden (74).

Folgende Fragestellungen sollen mit der Studie untersucht werden:

1. Wie entwickelt sich die Nierenfunktion bei Patienten, die primär nach dem single-daily-dose-Regime (pSDD) mit CsA behandelt wurden im Langzeitverlauf, verglichen mit jenen Patienten, die primär nach dem twice-daily-dose-Regime (pTDD) therapiert wurden? Kann durch einmalige Verabreichung des Medikaments dessen nephrotoxische Wirkung vermindert werden?
2. Inwieweit korrelieren die gemessenen CsA-Talspiegel mit dem Therapieverlauf und der Entwicklung der Nierenfunktion?
3. Können Patienten, die an einer MCN bzw. einer FSGS leiden, erfolgreich primär steroidfrei behandelt werden und wie stellt sich das Outcome der primär steroidfrei therapierten Patienten dar?
4. Bietet eine supportive Behandlung mit ACE-Inhibitoren bzw. AT1-Antagonisten vor Beginn der Immunsuppression einen Vorteil bezogen auf den Gesamttherapieverlauf?

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine deskriptive, teils historische, teils prospektive Kohortenstudie, die anhand der vorliegenden Patientenakten und Laborergebnisse der Klinik für Innere Medizin I der Universitätsklinik Ulm angefertigt wurde.

2.2. Patienten und Therapieschemata

2.2.1. Patienten

Im Rahmen dieser Studie wurde von Juni 2007 bis Juni 2008 der Krankheitsverlauf von Patienten mit histologisch gesicherter Fokal-Segmentaler Glomerulosklerose, bzw. histologisch gesicherter Minimal-Change-Nephropathie, welche nach Diagnosestellung mit Ciclosporin A behandelt wurden, untersucht. Von 16 MCN- Patienten wurden zehn ebenfalls mit Glukokortikoiden behandelt, während sieben der neun FSGS-Patienten eine solche Therapie erhielten.
Die 25 untersuchten Patienten wurden im Mittel über einen Zeitraum von 48 Monaten (Minimum: 11 Monate; Maximum: 102 Monate) beobachtet.

2.2.2. Erhobene Patientendaten

Mithilfe eines Tabellenkalkulationsprogrammes (Microsoft Office Excel, 2003) wurden alle 25 Patienten in einer Tabelle erfasst. An klinischen Daten wurden zuerst Geschlecht, Geburtsdatum, Datum der Nierenbiopsie, histologische Diagnose, Alter bei CsA-Therapiebeginn und Körpergröße einmalig beschrieben.
Anschließend wurde die Art der CsA-Therapie näher erläutert. Zu diesem Zweck wurden protokolliert:
Tägliche Verabreichungsform (zweimal täglich oder einmal täglich), tägliche Kumulativdosis, Beginn und eventuelles Ende der jeweiligen Verabreichungsform, eine eventuelle Dosisreduktion, Beginn und eventuelles Ende eines Auslassversuchs, Datum und Grund eines eventuellen CsA-Abbruchs und aufgetretene Nebenwirkungen. Im Verlauf aufgeführt wurden die CsA-Talspiegel (C0-Spiegel) 2 Monate, 3-6 Monate, 6 Monate, 12 Monate, 18 Monate und 24 Monate nach CsA-Beginn sowie bei CsA-Ende bzw. Studienende.
Auf gleiche Art und Weise wurde eine durchgeführte Steroidtherapie beschrieben.

Die Behandlung mit ACE-Inhibitoren bzw. AT1-Antagonisten wurde mit den Daten Wirkstoff, Tagesdosis, Beginn und Ende und eventuell aufgetretenen Unverträglichkeiten nachskizziert.

Ebenso wurde mit der diuretischen Therapie (Schleifendiuretika bzw. Thiaziddiuretika), der lipidsenkenden Behandlung mit Cholesterinsyntheseenzym-Inhibitoren (CSE-Inh.) und einer Sekundärimmunsuppression (Tacrolimus bzw. Cyclophosphamid) – sofern durchgeführt – verfahren.

Der Großteil der Tabelle wird anschließend von der Langzeitbeobachtung folgender Parameter eingenommen:

Serumkreatinin (µmol/l), Proteinurie (g/l), Serumprotein (g/l), Serumcholesterin (mmol/l), systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg), Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl (10^9/l), Hb-Wert (g/dl), Gewicht (kg) und Vorhandensein von Ödemen.

Als Verlaufskoordinaten wurden in der Frühphase der Beobachtung folgende Zeitpunkte gewählt:

Höchstens 3 Monate vor CsA-Beginn, bei CsA-Beginn, 3 Monate, 6 Monate nach CsA-Beginn. Anschließend wurden die genannten Parameter im konstanten Abstand von 6 Monaten bis zu 48 Monaten nach CsA-Beginn sowie bei Studienende eingetragen, welches danach mit Datum und Ursache charakterisiert wurde.

Aus diesen Rohdaten ergaben sich folgende Werte:

- Beobachtungszeitraum in Monaten
- Einteilung in 3 Alterskategorien bei Therapiebeginn (jünger als 30 Jahre, zwischen 30 und 60 Jahren, älter als 60 Jahre)
- Remmissionsstatus bei Studienende (Vollremission, Partialremission, keine Remission, terminale Niereninsuffizienz)
- maximal erreichter Remissionsstatus unter CsA sowie unter Sekundärimmunsuppression
- Datum bei Erreichen einer Remission
- Datum eines eventuellen Rückfalls
- Zeitraum bis zum Erreichen einer Remission in Monaten
- GFR (nach MDRD 2-Formel) bei CsA-Beginn sowie bei Studienende
- Veränderung der Proteinurie zwischen CsA-Beginn, 12 Monaten danach und bei Studienende in Prozent

- Veränderung des Serumkreatinins zwischen CsA-Beginn und 12 Monaten danach sowie bei Studienende in Prozent
- körpergewichtsadaptierte CsA-Dosis (in mg/kgKG) bei Therapiestart

Die Definition der Voll – bzw. der Partialremission erfolgte in Anlehnung an die Kriterien von Waldman et al. (98). Das Erreichen einer Proteinurie von weniger als 0,12 g/l wurde zusammen mit einem Nichtvorhandensein von Ödemen als Vollremision gewertet. Wenn diese Kombination nicht erreicht wurde, aber die Proteinurie im Fall von nichtvorhandenen Ödemen weniger als 2 g/l betrug bzw. um 50% in Bezug auf den Ausgangswert gesenkt wurde, konnte eine Partialremission verzeichnet werden.
Sollte eine diesbezügliche Veränderung des Zustands zu Therapiebeginn während des Beobachtungszeitraumes nicht stattgefunden haben, wurde keine Remission erreicht.
Ein Kreatininanstieg auf mehr als 400 µmol/l wurde als terminales Nierenversagen gewertet, was in jedem Fall das Studienende aufgrund Dialyseeinleitung bedeutete.

2.2.3. Therapie mit Ciclosporin A

Bei den verwendeten CsA-Präparaten handelte es sich um Sandimmun Neoral® (Novartis Pharma, Nürnberg, Deutschland) bzw. um das Generikum Cicloral® (Firma Hexal, Holzkirchen bei München, Deutschland), welche kontinuierlich oral verabreicht wurden.
Die Therapie mit Ciclosporin A wurde nach zwei verschiedenen Dosierungsschemata durchgeführt, wobei eine primär einmalige Gabe täglich um 8.00 Uhr morgens (pSDD) von einer primär zweimaligen, täglichen Verabreichung um 8.00 Uhr morgens sowie um 20.00 Uhr abends (pTDD) unterschieden wurde. Primär bedeutet in diesem Fall, dass zu Studienbeginn ein Dosierungsregime angewendet wurde, im Verlauf der Therapie jedoch möglicherweise verändert wurde. Berechnet wurde die Tagesdosis beim pSDD-Regime nach der Formel 2 – 2,5 mg/kgKG und beim pTDD-Regime nach der Formel 3 – 3,5 mg/kgKG.
Überwacht wurde die Therapie anhand engmaschiger Kontrollen des CsA-Medikamentenspiegels unmittelbar vor Einnahme (C0-Wert). Der C0-Wert wurde beim pSDD-Dosierungsschema 24 Stunden nach der letzten Medikamentengabe

bestimmt und sollte zwischen 50 und 100 ng/ml liegen. Beim pTDD-Dosierungsschema wurde der C0-Wert 12 Stunden nach Einnahme gemessen und sollte zwischen 100 und 150 ng/ml betragen (74).

2.2.4. Nebenwirkungen der Ciclosporin A-Therapie

Die Patienten wurden im Rahmen ihrer regelmäßigen Besuche in der Nephrologischen Ambulanz der Universitätsklinik Ulm zu aufgetretenen Nebenwirkungen unter CsA befragt. Ebenso wurden regelhaft Blutdruckmessungen und Kontrollen der Laborwerte vorgenommen. Aufgrund der kleinen Fallzahl werden diese Nebenwirkungen nicht prozentual genannt, sondern einzeln beschrieben.

2.2.5. Einschlusskriterien

In die Studie wurden alle Patienten aufgenommen, die folgende Bedingungen erfüllten:

a) Stationäre bzw. ambulante Behandlung in der Sektion Nephrologie der Klinik für Innere Medizin I am Universitätsklinikum Ulm
b) Alter bei Therapiebeginn mindestens 18 Jahre
c) Manifestes Nephrotisches Syndrom unmittelbar vor Beginn der CsA-Behandlung
d) Erstbehandlung mit CsA bzw. Behandlung eines Rückfalls nach symptomfreiem Intervall ohne Immunsuppression mit CsA
e) Beobachtungszeitraum über mindestens 6 Monate
f) Durch Nierenbiopsie gesicherte FSGS bzw. MCN

2.2.6. Ausschlusskriterien

Bei Vorliegen der nachfolgenden Konditionen wurde eine Aufnahme in die Studie ausgeschlossen:

a) Durch Ultraschall ermittelter Nierenlängsdurchmesser < 9 cm
b) Systemerkrankungen (z.B. Systemischer Lupus erythematodes) mit Nierenbeteiligung
c) Serumkreatinin > 400 µmol/l (4,5 mg/dl) innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnosestellung
d) Maligne Erkrankung

e) Akute Infektionskrankheit, inclusive Humanes-Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV)
f) Purpura Schoenlein-Hennoch

2.3. Nierenbiopsie

Die Nierenbiopsie wurde bei allen Patienten jeweils während der ersten Untersuchungsphase im Zeitraum Juli 1993 bis Juni 2007 durchgeführt.
Als Referenzpathologe diente Prof. Dr. U. Helmchen vom Kerninstitut für Pathologie am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf.
Vor Beginn der CsA-Therapie wurde keine erneute Biopsie durchgeführt.

2.4. Statistische Methoden

Die Variablen werden mit den Lagemaßen Median, Minimum und Maximum beschrieben (Median, Minimum bis Maximum) oder dem 95% Konfidenzintervall (0,95 CI) des Medians. Der Mittelwert wird mit der Standardabweichung (SD) angegeben. Zur Darstellung der Ergebnisse wurden Box-Plot Diagramme verwendet. Hierbei stellen die oberen und unteren Begrenzungen die 5er und 95er Perzentile dar, die Begrenzungen der Box entsprechen den 25er und 75er Perzentilen und deren Mittelstrich dem Median. Nichtparametrische Teste wurden für die verbundenen (Wilcoxon Test und Friedman Test) und unverbundene Stichproben (Mann-Whitney U Test) eingesetzt. Bivariate Korrelationen wurden mit den Tests nach Spearman-Rho und Kendall-Tau-b untersucht.
Für die intraindividuelle Abschätzung und Beurteilung der Nierenfunktion wurde die errechnete glomeruläre Filtrationsrate nach der „Modification of Diet in Renal Diseases Study Group“ (MDRD2) (70) verwendet. Die MDRD2 Formel berechnet die GFR aus dem Serumkreatinin unter Berücksichtigung des Geschlechts und des Alters (70):

$$\text{GFR MDRD 2} = 186 * (\text{Serumkreatinin})^{-1,154} * (\text{Alter})^{-0,203} * (0,742 \text{ für Frauen})$$

Das statistische Signifikanzniveau war für alle Untersuchungen $p < 0,05$. Für die statistischen Berechnungen und Auswertungen wurde die Software SPSS (Version 8.0, Chicago, Ilinois) eingesetzt.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Patientencharakteristika

In der Studie wurde der klinische Verlauf von 25 - 14 männlichen (56%) und 11 weiblichen (44%) - Patienten untersucht, welche aufgrund eines manifesten Nephrotischen Syndroms bei FSGS bzw. MCN primär mit Ciclosporin A behandelt wurden. Alle Patienten gehören der kaukasischen Rasse an. Bei Therapiebeginn betrug das Durchschnittsalter 49 ± 15 Jahre.

Dabei waren 3 Patienten jünger als 30 Jahre, 15 Probanden zwischen 30 und 60 Jahren und 7 Patienten älter als 60 Jahre alt. Der Beobachtungszeitraum der hier vorgestellten Patienten betrug im Median 39 (11 bis 102) Monate, wobei davon im Schnitt 26 ± 22 Monate (21 ± 14 bei FSGS, 28 ± 25 bei MCN) auf die Behandlung mit CsA entfielen.

Tabelle 1: Basischarakteristika der Patienten mit FSGS und MCN; Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm FSGS = Fokal-Segmentale Glomerulosklerose, MCN = Minimal-Change-Nephropathie, m = männlich, w = weiblich

Patient	Geschlecht	Diagnose	Alter bei Biopsie (Jahre)	Beobachtungszeitraum (Monate)
1	m	FSGS	48	33
2	m	FSGS	45	39
3	m	FSGS	23	18
4	w	FSGS	41	18
5	m	FSGS	56	20
6	m	FSGS	31	102
7	w	FSGS	75	27
8	m	FSGS	40	57
9	m	FSGS	40	72
10	m	MCN	72	75
11	w	MCN	37	39
12	m	MCN	77	11
13	w	MCN	34	75
14	w	MCN	28	55
15	w	MCN	65	87
16	w	MCN	43	17
17	m	MCN	44	70
18	m	MCN	45	26
19	w	MCN	63	73
20	m	MCN	24	14
21	w	MCN	34	51
22	m	MCN	37	91
23	w	MCN	76	18
24	m	MCN	65	30
25	w	MCN	47	75

Zur primären Immunsuppression wurden 8 Patienten (2 bei FSGS, 6 bei MCN) nur mit CsA behandelt, 17 Probanden (7 bei FSGS, 10 bei MCN) erhielten zusätzlich Glukokortikoide.

Als Sekundärtherapie wurden Tacrolimus bei 6 Patienten (4 bei FSGS, 2 bei MCN) und Cyclophosphamid bei 6 Patienten (4 bei FSGS, 2 bei MCN) singulär oder nacheinander eingesetzt.

Tabelle 2: Immunsuppression der Patienten mit Fokal-Segmentaler Glomerulosklerose und Minimal-Change-Nephropathie, Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm pSDD = primär Single-Daily-Dose, pTDD = primär Twice-Daily-Dose, mg = Milligramm, CsA = Ciclosporin A

Patient	CsA-Therapieform	Tagesdosis Beginn (mg)	Glukokortikoide (mg)	Tacrolimus (Initialdosis mg)	Cyclophosphamid
1	pSDD	150			
2	pSDD	200			
3	pTDD	200	Prednisolon100		
4	pTDD	200	Prednisolon100		
5	pTDD	200	Prednisolon100		
6	pTDD	300	Prednisolon 15	Prograf 10	6 Pulsstöße
7	pSDD	200	Prednisolon 5	Prograf 2	1 Pulsstoß
8	pTDD	200	Prednisolon 20	Prograf 10	6 Pulsstöße
9	pSDD	200	Prednisolon 5	Prograf 4	oral
10	pSDD	200			
11	pSDD	200			
12	pSDD	200			
13	pTDD	300			
14	pTDD	100			
15	pTDD	200			
16	pSDD	170	Prednisolon 70		
17	pSDD	200	Prednisolon 25		
18	pSDD	200	Prednisolon 50		
19	pSDD	100	Prednisolon 50		
20	pSDD	200	Prednisolon 100		
21	pTDD	300	Prednisolon 50		
22	pTDD	350	Prednisolon 10		
23	pSDD	150	Prednisolon 100	Prograf 6	
24	pSDD	200	Prednisolon 25	Prograf 4	5 Pulsstöße
25	pSDD	150	Prednislon 10		6 Pulsstöße

Als supportive Therapie erhielten 20 Patienten (9 bei FSGS, 11 bei MCN) einen ACE-Inhibitor, 6 Patienten (3 bei FSGS, 3 bei MCN) einen Angiotensin-1-Antagonisten und 17 (7 bei FSGS, 10 bei MCN) Probanden einen Cholesterinsyntheseenzym (CSE) -Inhibitor.

Bei 17 (6 bei FSGS, 11 bei MCN) Patienten wurde die Ausscheidung mit einem Schleifendiuretikum unterstützt, ein Thiaziddiuretikum erhielten 13 Probanden (6 bei FSGS, 7 bei MCN). Das Durchschnittsgewicht zu CsA-Beginn lag bei 75 ± 15 kg.

Tabelle 3: Supportive Therapie der Patienten mit Fokal-Segmentaler Glomerulosklerose und Minimal-Change-Nephropathie; Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm
ACE-I = Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor, AT1-Ant. = Angiotensin 1-Antagonist, mg = Milligramm, HCT = Hydrochlorothiazid, CSE-Inhibitor = Cholesterinsyntheseenzym-Inhibitor

Patient	ACE-I (mg)	AT1-Ant. (mg)	CSE-Inhibitor (mg)	Schleifendiuretikum (mg)	Thiazid (mg)
1	Enalapril 20	Candesartan 8	Atorvastatin 20		
2	Enalapril 5			Furosemid 40	
3	Enalapril 5	Candesartan 8	Atorvastatin 10	Torasemid 10	HCT 12,5
4	Ramipril 5		Simvastatin 20		
5	Enalapril 25		Simvastatin 20	Furosemid 40	HCT 25
6	Enalapril 10		Fluvastatin 40	Torasemid 10	HCT 25
7	Enalapril 10	Irbesartan 300	Atorvastatin 10	Furosemid 250	HCT 25
8	Enalapril 10		Simvastatin 40		HCT 25
9	Enalapril 5			Furosemid 125	HCT 25
10	Lisinopril 5		Atorvastatin 10		
11					
12			Simvastatin 20	Torasemid 40	HCT 25
13			Pravastatin 20	Torasemid 5	
14			Atorvastatin 10	Furosemid 40	HCT 25
15	Enalapril 5		Pravastatin 20		
16	Enalapril 5		Atorvastatin 10	Furosemid 250	
17	Enalapril 5				HCT 25
18	Ramipril 5	Candesartan 4	Simvastatin 20		
19	Quinlapril 10	Candesartan 8	Simvastatin 20	Furosemid 20	HCT 25
20	Enalapril 5				
21	Enalapril 5			Furosemid 20	
22	Enalapril 10			Furosemid 40	
23	Enalapril 10			Furosemid 40	HCT 25
24	Enalapril 10		Simvastatin 20	Torasemid 20	Xipamid 20
25		Candesartan 8	Fluvastatin 80	Furosemid 40	HCT 25

3.2. Therapieverlauf in der Gesamtpopulation

Serumkreatinin

Der Ausgangswert für die Gesamtpopulation bei CsA-Beginn lag bei 86 µmol/l (55 bis 115). Eine statistisch signifikante Änderung dieses Wertes konnte erst nach 48 Monaten verzeichnet werden, als das Serumkreatinin im Median mit 103 µmol/l (62 bis 141) gemessen wurde (p = 0,048; Wilcoxon-Test).

Zum individuellen Studienende betrug der relative Serumkreatininanstieg 12,6% (-7 bis 39).

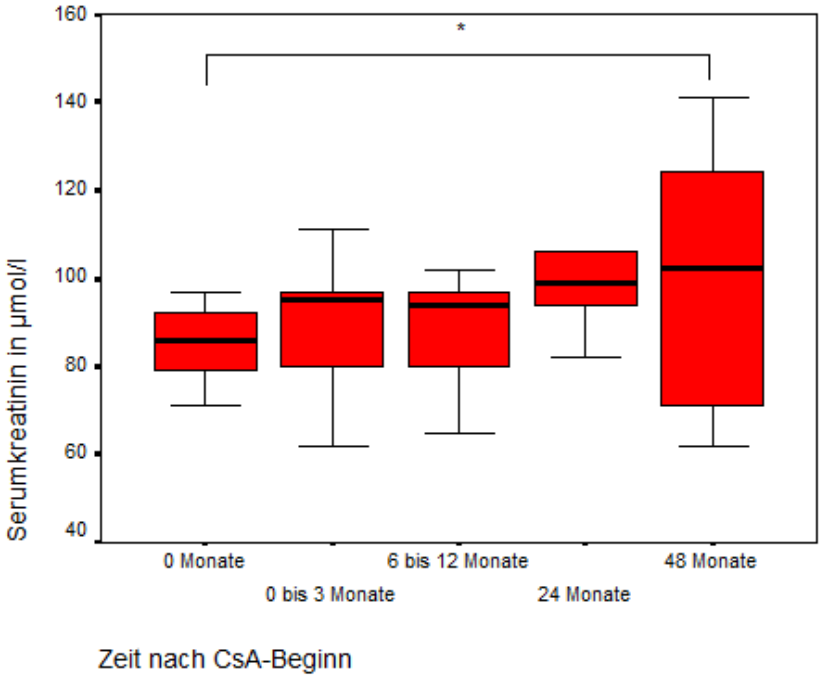

Abbildung 1: Verlauf des Serumkreatinins bei Patienten mit Fokal-Segmentaler Glomerulosklerose und Minimal-Change-Nephropathie ausgehend vom individuellen Ciclosporin A-Beginn, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau p ≤ 0,05 im Wilcoxon-Test), Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

CsA = Ciclosporin A; * = statistisch signifikant; µmol/l = Mikromol pro Liter

Glomeruläre Filtrationsrate

Die GFR sank in der Gesamtpopulation von 81 ml/min (57 bis 123) bei Studienbeginn auf 70 ml/min (34 bis 125; p = 0,054; Wilcoxon-Test) bei individuellem Studienende ab.

Damit ergibt sich im Median ein relativer GFR-Verlust von 12,6%.

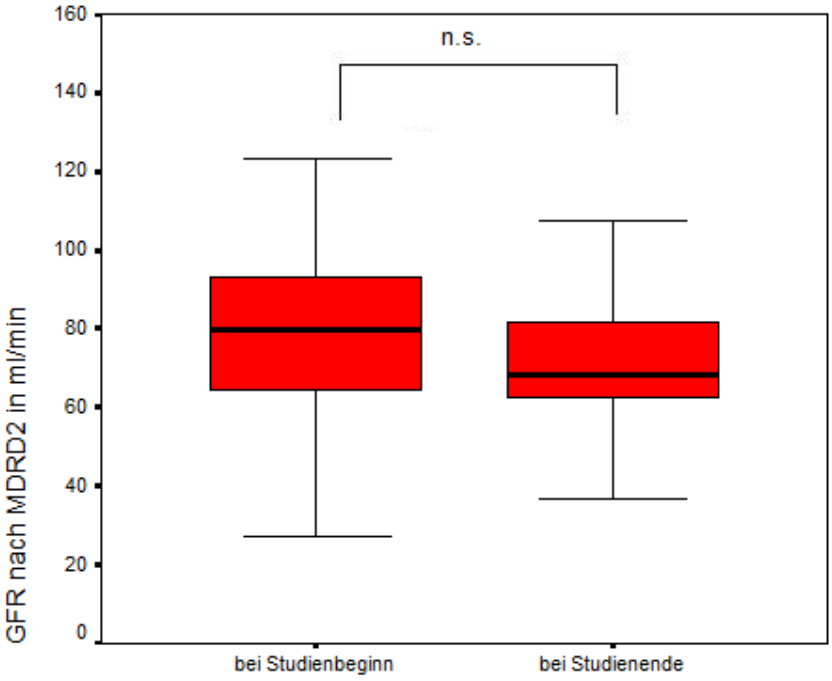

Abbildung 2: Glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD2 bei Patienten mit Fokal-Segmentaler Glomerulosklerose und Minimal-Change-Nephropathie zu Studienbeginn und -ende, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ im Wilcoxon-Test); Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; MDRD = Modification of diet in renal diseases; n.s. = nicht signifikant verändert

Spontanproteinurie

3 Monate nach CsA-Beginn konnte die Spontanproteinurie von 2,8 g/l (0 bis 14) auf 0,3 g/l (0 bis 14; p = 0,02; Wilcoxon-Test) abgesenkt werden. Der Wert nach 12 Monaten betrug 0,1 g/l (0 bis 16; p = 0,06; Wilcoxon-Test).

Bezogen auf den CsA-Beginn stellte sich die Spontanproteinurie auch nach 48 Monaten mit 0,1 g/l (0 bis 11; p = 0,047; Wilcoxon-Test) noch deutlich abgesenkt dar.

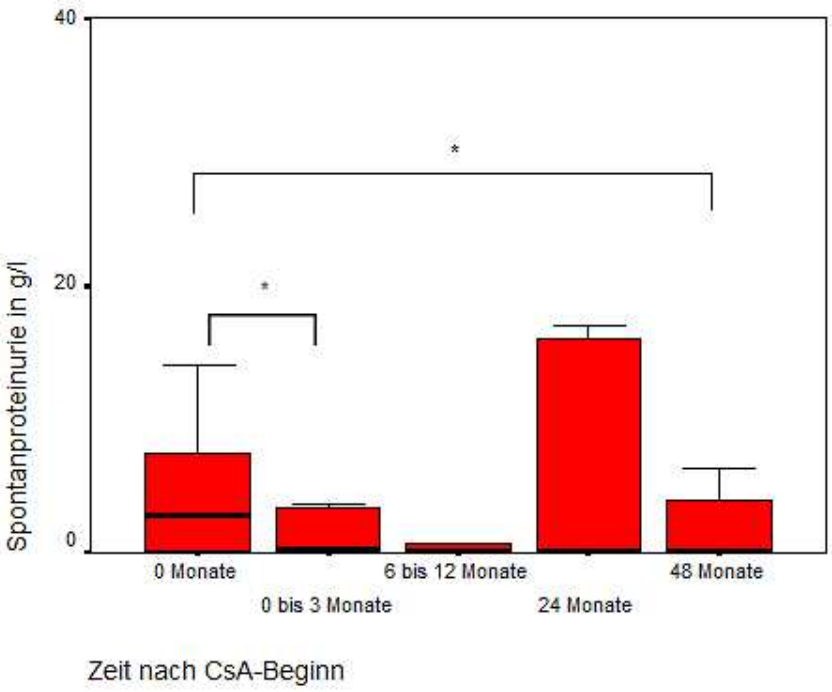

Abbildung 3: Verlauf der Spontanproteinurie bei Patienten mit Fokal-Segmentaler Glomerulosklerose und Minimal-Change-Nephropathie ausgehend vom individuellen Ciclosporin A-Beginn, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ im Wilcoxon-Test), Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

CsA = Ciclosporin A; * = statistisch signifikant verändert; g/l = Gramm pro Liter

Serumprotein

Betrug der Wert für das Serumprotein in der Gesamtpopulation zu CsA-Beginn noch 55 g/l (46 bis 78), erhöhte sich dieser schon nach 3 Monaten auf 65 g/l (50 bis 82; $p = 0,003$; Wilcoxon-Test). Nach 12 Monaten war eine weitere Steigerung auf 73 g/l (44 bis 77; $p = 0,002$; Wilcoxon-Test) zu verzeichnen. Selbst nach 48 Monaten blieb das Serumprotein mit 69 g/l (57 bis 80; $p = 0,003$; Wilcoxon-Test) gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht.

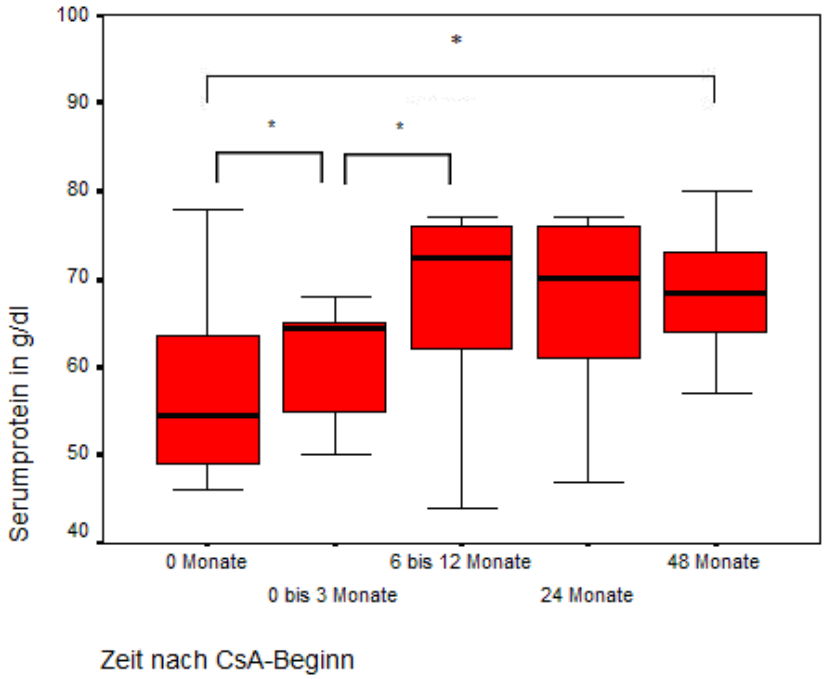

Abbildung 4: Verlauf des Serumproteins bei Patienten mit Fokal-Segmentaler Glomerulosklerose und Minimal-Change-Nephropathie ausgehend vom individuellen Ciclosporin A-Beginn, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ im Wilcoxon-Test), Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

CsA = Ciclosporin A; * = statistisch signifikant verändert; g/dl = Gramm pro Deziliter

Serumcholesterin

Entgegengesetzt zum Serumprotein wurde das Serumcholesterin von Beginn der CsA-Behandlung an nach 3 Monaten von 7 mmol/l (4,7 bis 15) auf 6,8 mmol/l (4,5 bis 17; $p = 0,047$; Wilcoxon-Test) abgesenkt. Nach 12 Monaten betrug es nur noch 6 mmol/l (2,8 bis 9,7; $p = 0,001$; Wilcoxon-Test) und nach 48 Monaten 5,1 mmol/l (4,2 bis 8,6; $p = 0,008$; Wilcoxon-Test).

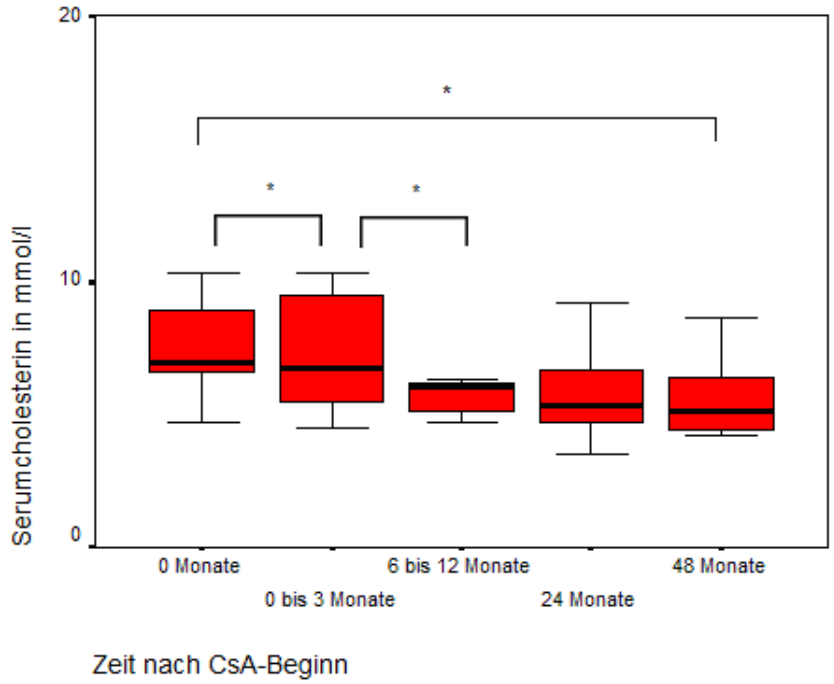

Abbildung 5: Verlauf des Serumcholesterins bei Patienten mit Fokal-Segmentaler Glomerulosklerose und Minimal-Change-Nephropathie ausgehend vom individuellen Ciclosporin A-Beginn, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ im Wilcoxon-Test), Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

CsA = Ciclosporin A; * = statistisch signifikant verändert; mmol/l = Millimol pro Liter

Remission

Durch die Behandlung mit CsA konnten 17 Patienten (68%) in Vollremission und 3 Patienten (12%) in Partialremission gebracht werden. 5 Patienten (20%) erreichten unter CsA keine Remission, von denen 4 jedoch unter Second-line-Therapie partiell remittierten. 4 Patienten in Vollremission (24%) erlitten einen Rückfall, der durch weitere CsA-Behandlung wieder in Remission gebracht wurde. 1 Patient in Vollremission (6%) erlitt mehr als einen Rückfall, konnte durch Second-line-Therapie aber wieder in Vollremission gebracht werden. Bei Studienende befanden sich 17 Patienten (68%) in Vollremission und 5 Patienten (20%) in Partialremission.

1 Patient (4%) konnte im gesamten Beobachtungszeitraum keine Remission erreichen. 2 Patienten (8%) erlitten ein terminales Nierenversagen, weshalb eine Dialysetherapie begonnen wurde.

Eine Remission (komplett oder partiell) wurde im Median nach 5 (2 bis 6) Monaten erreicht und konnte über 20 (3 bis 82) Monate aufrechterhalten werden.

3.3. Therapieverlauf hinsichtlich Grunderkrankung

Serumkreatinin

Zu CsA-Beginn lag das Serumkreatinin in der FSGS-Gruppe im Median bei 100 µmol/l (84 bis 115), während es in der MCN-Gruppe bei 84 µmol/l (55 bis 97) lag.

Nach 48 Monaten veränderte sich das Serumkreatinin weder bei den FSGS-Patienten noch bei den MCN-Patienten signifikant (Wilcoxon-Test). Erwähnt werden muss dennoch, dass es in der ersteren Gruppe nach 48 Monaten 131 µmol/l (123 bis 139) betrug und in der MCN-Gruppe zum selben Therapiezeitpunkt 94 µmol/l (62 bis 141; p = 0,085; Mann-Whitney-U-Test).

Wie zum genannten Zeitpunkt fanden sich auch zu keinem anderen Zeitpunkt statistisch relevant unterschiedliche Serumkreatininkonzentrationen zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U-Test).

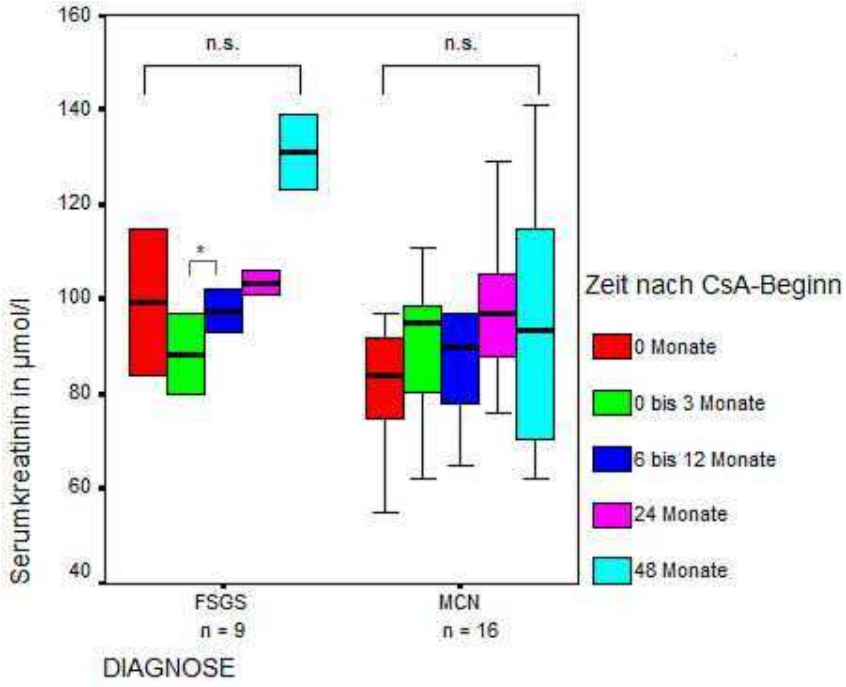

Abbildung 6: Verlauf des Serumkreatinins bei FSGS- und MCN-Patienten ausgehend vom individuellen Ciclosporin A-Beginn, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau p ≤ 0,05 im Wilcoxon-Test), Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

* = statistisch signifikant verändert, FSGS = Fokal Segmentale Sklerose, MCN = Minimal-Change-Nephropathie; CsA = Ciclosporin A; µmol/l = Mikromol pro Liter; n.s. = nicht signifikant verändert; n = Anzahl

Glomeruläre Filtrationsrate

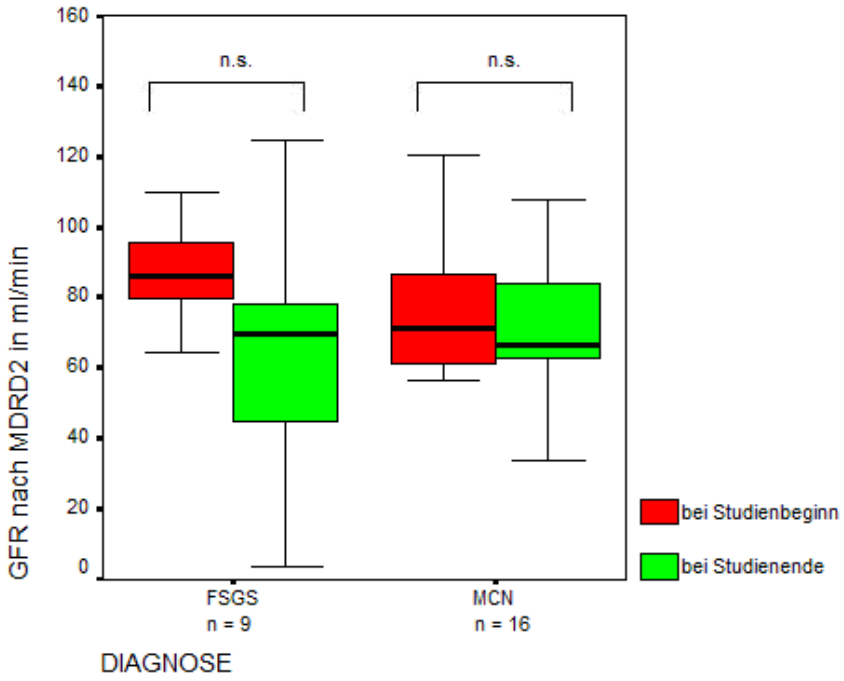

Abbildung 7: Glomeruläre Filtrationsrate nach Modification of diet in renal diseases bei FSGS- und MCN-Patienten zu Studienbeginn und -ende, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ im Wilcoxon-Test); Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm
n.s. = nicht signifikant verändert; FSGS = Fokal-Segmentale Sklerose; MCN = Minimal-Change-Nephropathie; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; MDRD2 = Modification of diet in renal diseases; ml/min = Milliliter pro Minute; n = Anzahl

Auch wenn die GFR nach MDRD2 in beiden Gruppen nicht signifikant abfiel, sollen die Werte genannt werden. In der Gruppe der FSGS-Patienten betrug sie bei Studienbeginn 93 (65 bis 123) ml/min und bei Studienende 72 (45 bis 125) ml/min ($p = 0,09$; Wilcoxon-Test). Bei den MCN-Patienten lag der Wert für die GFR nach MDRD2 zu Studienbeginn bei 71 (57 bis 121) ml/min und zum Studienende bei 67 (34 bis 108) ml/min ($p = 0,5$; Wilcoxon-Test). Die unterschiedlichen Werte zwischen den Gruppen weisen ebenfalls keine Signifikanz auf (Mann-Whitney-U-Test).

Spontanproteinurie

Hier werden die Unterschiede zwischen den Grundkrankheiten deutlicher.

Während die FSGS-Patienten zu CsA-Beginn im Median eine Spontanproteinurie von 11 g/l (8 bis 14) aufweisen, sind es bei den MCN-Patienten nur 3 g/l (0 bis 8; p = 0,065; Mann-Whitney-U-Test). Nach 3 Monaten lag die Spontanproteinurie in der FSGS-Gruppe bei 8,8 g/l (3,6 bis 14), während sie in der MCN-Gruppe bereits auf 0,3 g/l (0 bis 3,3; p = 0,01; Mann-Whitney-U-Test) abgesenkt wurde. Auch 48 Monate nach CsA-Beginn hatten die FSGS-Patienten im Median immer noch eine Spontanproteinurie von 8,4 g/l (6,3 bis 10,5). Zum selben Therapiezeitpunkt lag dieser Wert für die MCN-Patienten bei 0 g/l (0 bis 4; p = 0,01; Mann-Whitney-U-Test).

Innerhalb der FSGS-Gruppe konnte zu keinem Messzeitpunkt eine signifikante Senkung der Proteinurie verzeichnet werden. In der MCN-Gruppe wurde die Spontanproteinurie jedoch sowohl nach 12 Monaten im Vergleich zum Vorwert als auch nach 48 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert sinifikant verringert (p = 0,03 bzw. 0,01; Wilcoxon-Test).

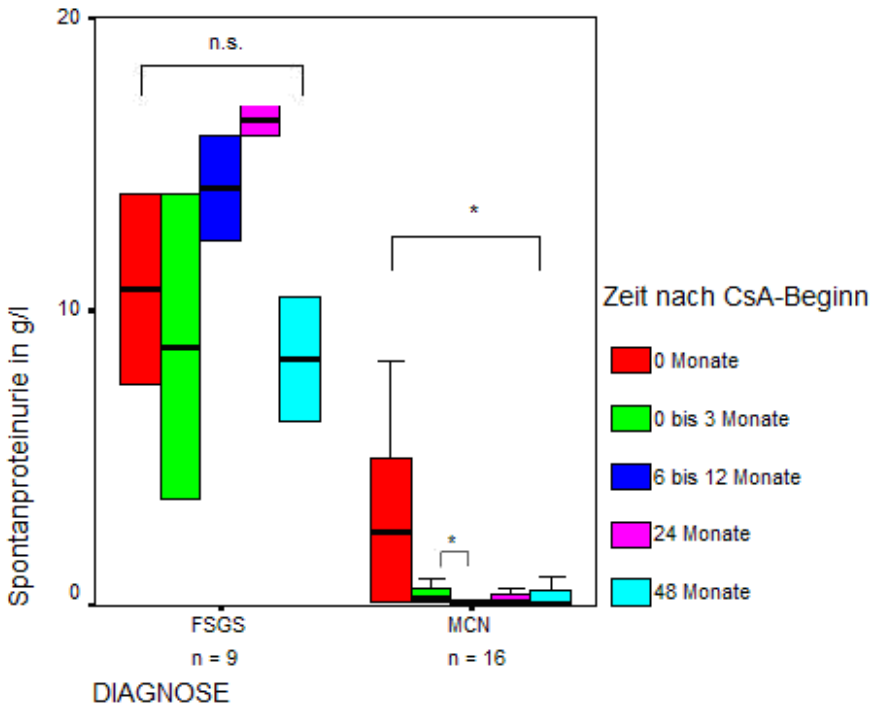

Abbildung 8: Verlauf der Spontanproteinurie bei FSGS- und MCN-Patienten, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau p ≤ 0,05 im Wilcoxon-Test); Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

* = statistisch signifikant verändert; FSGS = Fokal-Segmentale Sklerose; MCN = Minimal-Change-Nephropathie; CsA = Ciclosporin A; g/l = Gramm pro Liter; n.s. = nicht signifikant verändert; n = Anzahl

Serumprotein

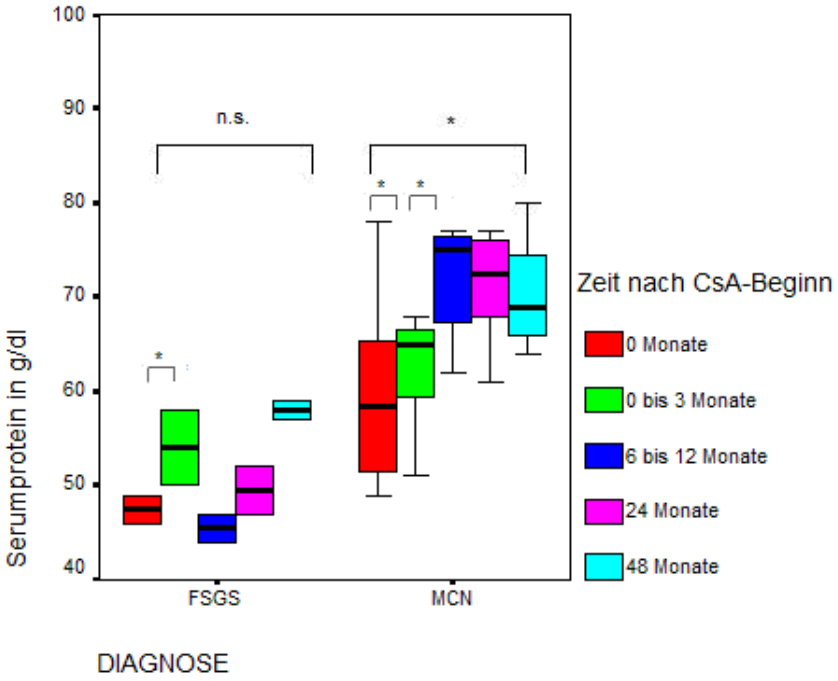

Abbildung 9: Verlauf des Serumproteins bei FSGS- und MCN-Patienten, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau $p < 0,05$ im Wilcoxon-Test); Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm
* = statistisch signifikant verändert; FSGS = Fokal-Segmentale Sklerose; MCN = Minimal-Change-Nephropathie; CsA = Ciclosporin A; g/dl = Gramm pro Deziliter; n.s. = nicht signifikant verändert; n = Anzahl

48 Monate nach CsA-Beginn liegt der Wert für das Serumprotein in der MCN-Gruppe höher als in der FSGS-Gruppe ($p = 0,012$; Mann-Whitney-U-Test).

Serumcholesterin

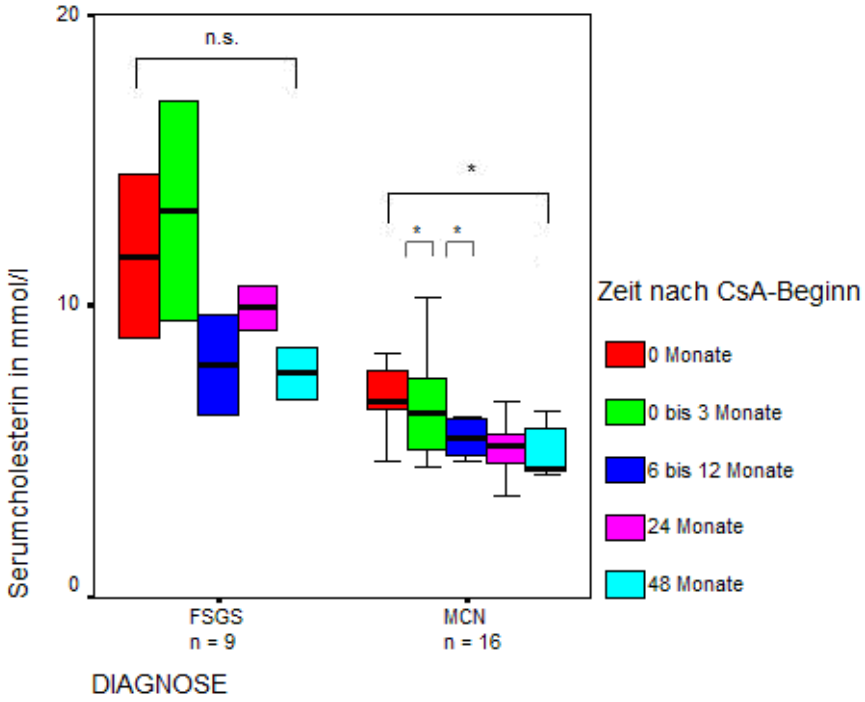

Abbildung 10: Verlauf des Serumcholesterins bei FSGS- und MCN-Patienten, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau $p < 0,05$ im Wilcoxon-Test), Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

* = statistisch signifikant verändert; MCN = Minimal-Change-Nephropathie; FSGS= Fokal-Segmentale Glomerulosklerose; CsA = Ciclosporin A; mmol/l = Millimol pro Liter; n.s. = nicht signifikant verändert; n = Anzahl

24 und 48 Monate nach CsA-Beginn lag der Wert für das Serumcholesterin in der MCN-Gruppe in einem niedrigeren Bereich als in der FSGS-Gruppe ($p = 0,001$ bzw. $p = 0,01$; Mann-Whitney-U-Test).

Remission

Tabelle 4: Outcome der Patienten mit Fokal-Segmentaler Glomerulosklerose (FSGS); Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

ESRD = End-Stage-Renal-Disease; CsA = Ciclosporin A; n = Anzahl

FSGS (n = 9)	Vollremission	Partialremission	keine Remission	ESRD	Rückfall	> 1 Rückfall
CsA	4 (44%)	1 (11%)	4 (44%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Second-line Therapie	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	2 (50%)		
bei Studienende	4 (44%)	2 (22%)	1 (11%)			

Tabelle 5: Outcome der Patienten mit Minimal-Change-Nephropathie (MCN); Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

ESRD = End-Stage-Renal-Disease; CsA = Ciclosporin A; n = Anzahl

MCN (n = 16)	Vollremission	Partialremission	keine Remission	ESRD	Rückfall	> 1 Rückfall
CsA	13 (81%)	2 (13%)	1 (6%)	0 (0%)	4 (25%)	2 (13%)
Second-line-Therapie	1 (33%)	2 (66%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
bei Studienende	13 (81%)	3 (19%)	0 (0%)	0 (0%)		

In der FSGS-Gruppe wurde eine Remission (komplett oder partiell) nach 7 (4 bis 15) Monaten erreicht und über 16 (7 bis 28) Monate aufrecht erhalten. In der MCN-Gruppe trat eine Remission nach 4 (0 bis 21) Monaten ein und dauerte über 21 (3 bis 83) Monate an. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich dieser Zeiträume traten nicht auf (Mann-Whitney-U-Test).

3.4. Langzeitverlauf hinsichtlich CsA-Verabreichungsform

Sowohl primäre SDD-Patienten (n = 15) als auch primäre TDD-Patienten (n = 10) wurden über 22 Monate im Median (pSDD: 2 bis 68; pTDD: 7 bis 86) mit CsA behandelt, während im Fall der letztgenannten Gruppe 8 von 10 Probanden nach 12 Monaten (3 bis 22) auf Einmaldosierung umgestellt wurden. Diese wurde über 13 Monate (1 bis 27) aufrechterhalten. Die tägliche CsA-Dosis betrug bei SDD-Patienten 200 mg (100 bis 200), bei primären TDD-Patienten vor der Umstellung 200 mg (100 bis 350) und danach 175 mg (100 bis 300).

Wenn man dies auf die individuelle Körpermasse umrechnet, wurden pSDD-Patienten 2,3 mg/kgKG/d (1,2 bis 3,5) verabreicht, und somit signifikant weniger ($p = 0,003$, Mann-Whitney-U-Test) als pTDD-Patienten mit initial 3,2 mg/kgKG/d (1,8 bis 5).

Serumkreatinin

In keiner der beiden Vergleichsgruppen war über 48 Monate ein signifikanter Anstieg des Serumkreatinins zu verzeichnen. Einzig in der pTDD-Gruppe lag der Wert nach 24 Monaten mit 97 µmol/l (76 bis 106) signifikant höher als 12 Monate davor mit 83 µmol/l (65 bis 102, $p = 0,018$, Wilcoxon-Test).

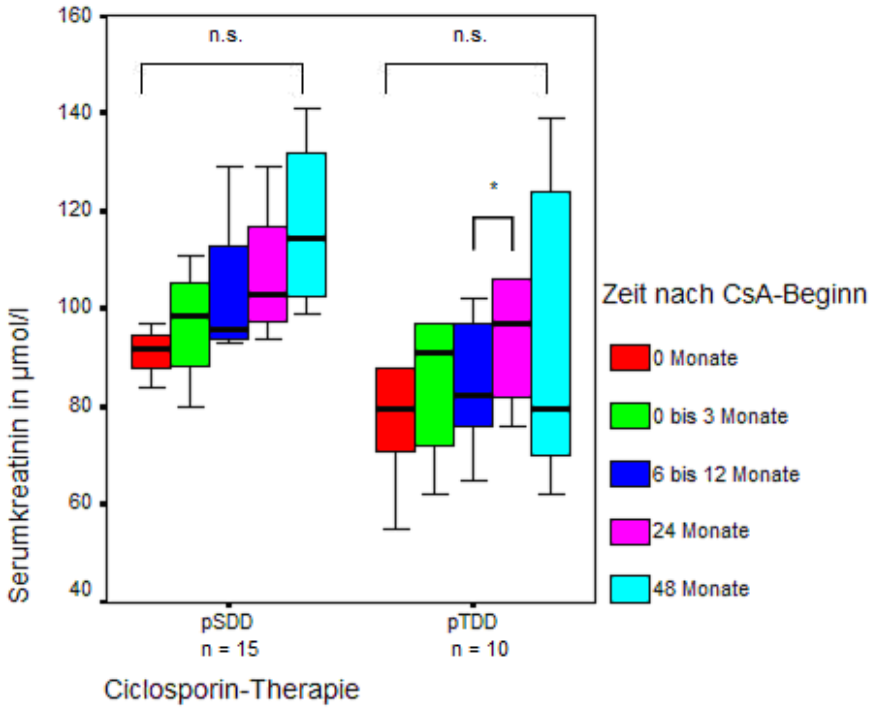

Abbildung 11: Verlauf des Serumkreatinins bei pSDD- und pTDD-Patienten, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau für Wilcoxon-Test $p < 0,05$); Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

CsA = Ciclosporin A, pSDD = primär single daily dose; pTDD = primär twice daily dose; µmol/l = Mikromol pro Liter; * = statistisch signifikant verändert; n.s. = nicht signifikant verändert; n = Anzahl

Zu den jeweiligen Messzeitpunkten existierten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieregimen (Mann-Whitney-U-Test).

Bezogen auf das individuelle Studienende stieg das Serumkreatinin in der pSDD-Gruppe um 2 % (-30 bis 54) und in der pTDD-Gruppe um 11 % (-13 bis 93). Für diesen Unterschied ist ebenfalls keine Signifikanz nachzuweisen ($p = 0,3$; Mann-Whitney-U-Test).

Glomeruläre Filtrationsrate

Bezüglich der GFR finden sich zwischen den Vergleichsgruppen unterschiedliche Ausgangswerte mit 77 ml/min (57 bis 98) in der pSDD-Gruppe und 96 ml/min in der pTDD-Gruppe ($p = 0,08$; Mann-Whitney-U-Test). Während die GFR in der pSDD-Gruppe über die ersten 24 Monate relativ stabil bleibt ($p = 0,4$; Wilcoxon-Test), fällt sie in der pTDD-Gruppe gleichzeitig signifikant auf 68 ml/min (57 bis 82; $p = 0,043$; Wilcoxon-Test) ab.

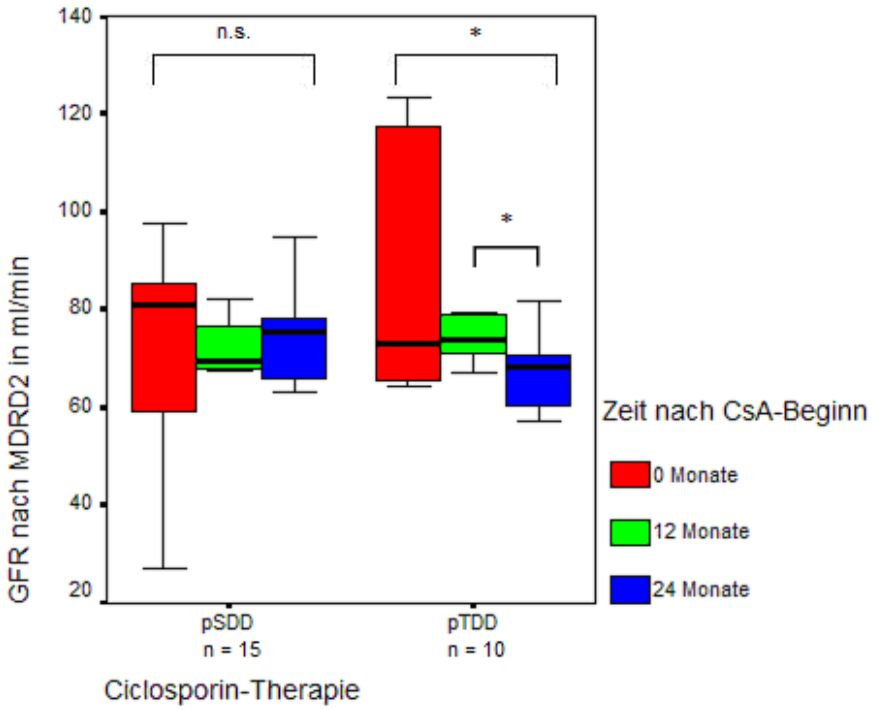

Abbildung 12: Verlauf der Glomerulären Filtrationsrate nach Modification of diet in renal diseases über 24 Monate nach Ciclosporin A (CsA)-Beginn bei pSDD- und pTDD-Patienten, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ im Wilcoxon-Test); Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

* = statistisch signifikant verändert; n.s. = nicht signifikant verändert; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; MDRD2 = Modification of diet in renal diseases; pSDD = primär single daily dose; pTDD = primär twice daily dose; ml/min = Milliliter pro Minute; n = Anzahl

Der relative GFR-Verlust über den gesamten Beobachtungszeitraum beträgt im Median in der ersten Gruppe 3,5% und in der zweiten Gruppe 14,3% ($p = 0,31$; Mann-Whitney-U-Test), wobei dieser sich ab dem zweiten Jahr der Verabreichung signifikant zwischen den Gruppen unterscheidet (0,3% in der pSDD-Gruppe vs. 13,6% in der pTDD-Gruppe; $p = 0,015$; Mann-Whitney-U-Test).

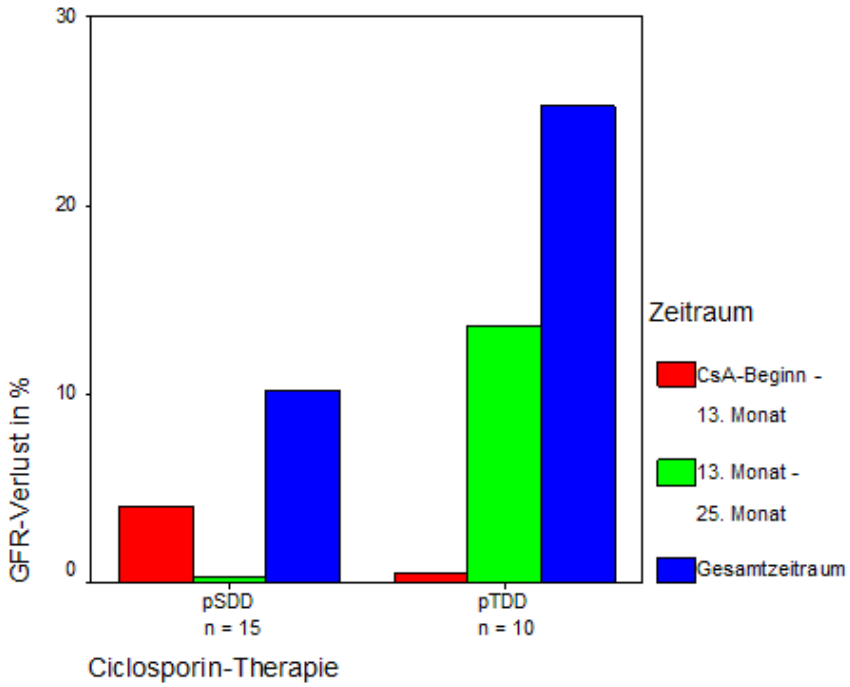

Abbildung 13: Abnahme der Glomerulären Filtrationsrate bei pSDD- und pTDD-Patienten, dargestellt als Balkendiagramm; Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

CsA = Ciclosporin A; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; pSDD = primär single daily dose; pTDD = primär twice daily dose; n = Anzahl

Spontanproteinurie

In beiden Gruppen konnte die Spontanproteinurie kurzfristig wie langfristig im Median gesenkt werden, wenn auch nicht signifikant. In der pTDD-Gruppe konnte nach 12 Monaten mit 0,1 g/l (0 bis 12) ein signifikant geringerer Wert ermittelt werden als nach 3 Monaten mit 0,6 g/l (0,1 bis 14; p = 0,01, Wilcoxon-Test).

Zwischen den Gruppen bestehen bezogen auf die jeweiligen Messzeitpunkte keine signifikanten Unterschiede in der Spontanproteinurie (Mann-Whitney-U-Test).

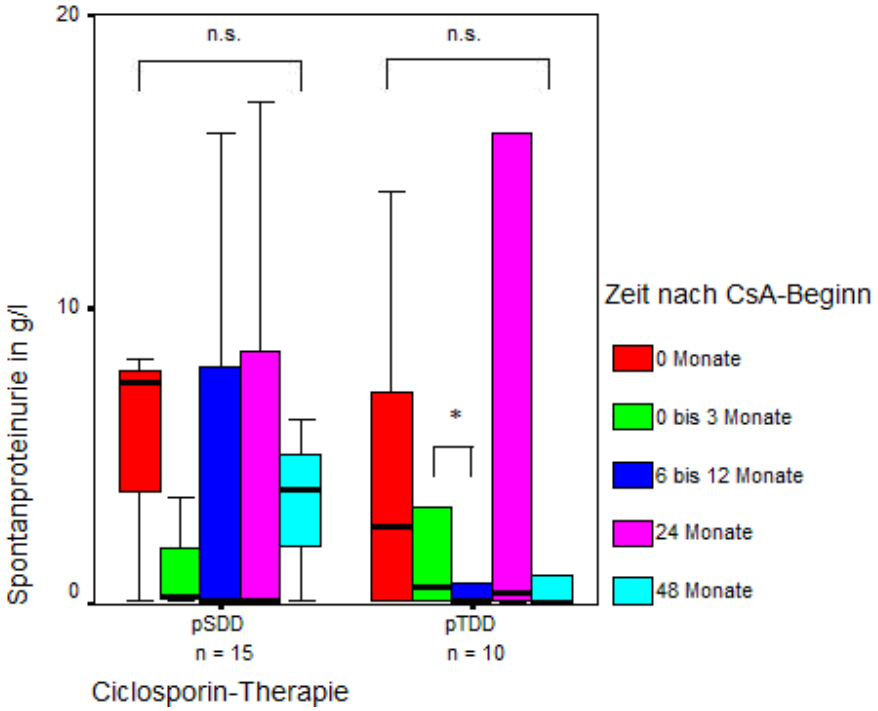

Abbildung 14: Verlauf der Spontanproteinurie bei pSDD- und pTDD-Patienten, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau für Wilcoxon-Test $p < 0,05$); Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

CsA = Ciclosporin A; pSDD = primär single daily dose; pTDD = primär twice daily dose; g/l = Gramm pro Liter; * = statistisch signifikant verändert; n.s. = nicht signifikant verändert; n = Anzahl

Serumprotein

In beiden Gruppen konnte das Serumprotein über 48 Monate deutlich angehoben werden. In der pSDD-Gruppe stieg es in den ersten 3 Monaten der CsA-Behandlung von 50 g/l (49 bis 78) auf 61 g/l (51 bis 82; p = 0,01; Wilcoxon-Test) und nach 12 Monaten noch einmal signifikant auf 73 g/l (47 bis 77; p = 0,02,Wilcoxon-Test).

In der pTDD-Gruppe konnte innerhalb der ersten drei Monate ein Anstieg des Serumproteins von 59 g/l (46 bis 67) auf 65 g/l (50 bis 68; p = 0,04; Wilcoxon-Test) verzeichnet werden.

Auch langfristig konnte das Serumprotein in beiden Populationen hoch gehalten werden. 48 Monate nach Beginn der CsA-Therapie lag der Wert für das Serumprotein in der pSDD-Gruppe bei 67 g/l (57 bis 80; p = 0,07; Wilcoxon-Test) und in der pTDD-Gruppe bei 69 g/l (59 bis 76; p = 0,02; Wilcoxon-Test).

Unterschiede konnten zwischen den Gruppen zu keinem Messzeitpunkt ermittelt werden (Mann-Whitney-U-Test).

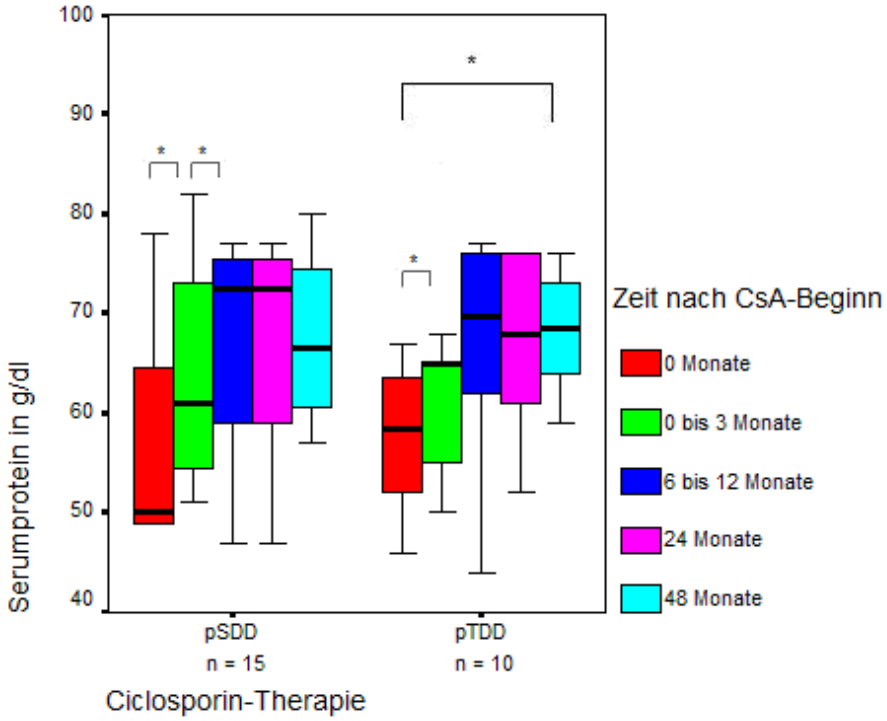

Abbildung 15: Verlauf des Serumproteins bei pSDD- und pTDD-Patienten, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau p ≤ 0,05 im Wilcoxon-Test; Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm
CsA = Ciclosporin A; * = statistisch signifikant verändert; pSDD = primär single daily dose; pTDD = primär twice daily dose; g/dl = Gramm pro Deziliter; n = Anzahl

Serumcholesterin

In der pSDD-Gruppe stieg das Serumcholesterin nach 3 Monaten von 7,7 mmol/l (4,7 bis 10,3) auf 8 mmol/l (4,7 bis 10,3; p = 0,04; Wilcoxon-Test), fiel 12 Monate nach CsA-Beginn aber auf 5,4 mmol/l (2,8 bis 9,7; p = 0,004; Wilcoxon-Test).

Bei den pTDD-Patienten konnte initial kein signifikantes Absinken des Ausgangswertes von 7 mmol/l (6,6 bis 14,5) beobachtet werden (p > 0,05; Wilcoxon-Test).

Was die langfristigen Werte für das Serumcholesterin betrifft, ist in beiden Gruppen eine deutliche Verminderung des Serumcholesterins zu erkennen.

In der pSDD-Gruppe lag der Wert 48 Monate nach CsA-Beginn bei 5 mmol/l (4,4 bis 8,6) und damit fast signifikant unter dem Ausgangswert (p = 0,07; Wilcoxon-Test).

Bei den pTDD-Patienten war das Serumcholesterin nach 48 Monaten mit 5,2 mmol/l sowohl gegenüber dem Wert nach 24 Monaten von 5,5 mmol/l (4,5 bis 9,2; p = 0,046; Wilcoxon-Test), als auch gegenüber dem Ausgangswert (p = 0,03; Wilcoxon-Test) signifikant verringert.

Mit dem Mann-Whitney-U-Test konnten auch für das Serumcholesterin zu keinem Messzeitpunkt Unterschiede zwischen den Gruppen ausgemacht werden.

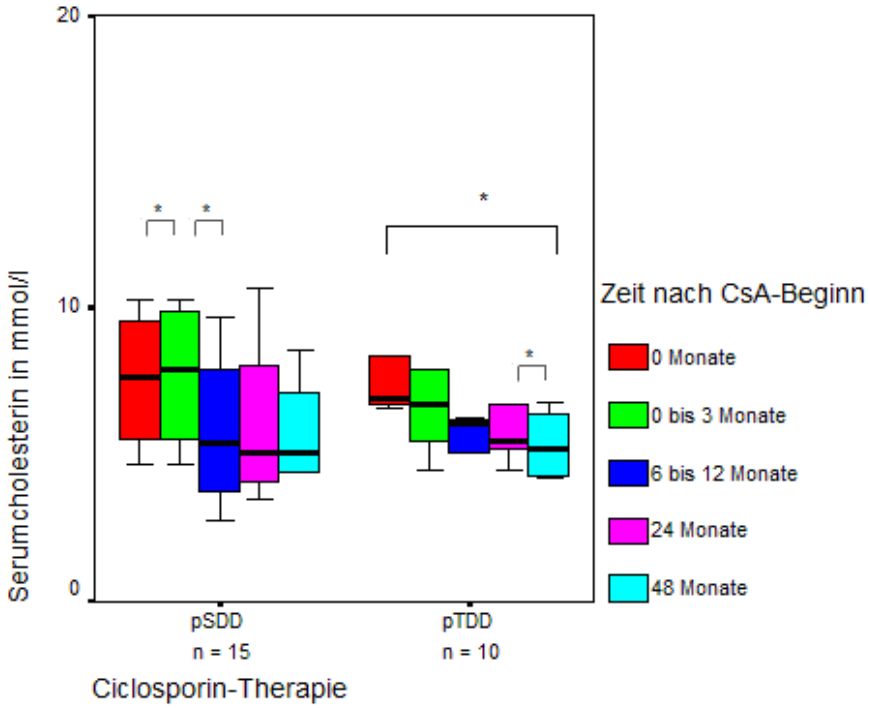

Abbildung 16: Verlauf des Serumcholesterins bei pSDD- und pTDD-Patienten, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau p ≤ 0,05 im Wilcoxon-Test; Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm
CsA = Ciclosporin A; * = statistisch signifikant verändert; pSDD = primär single daily dose; pTDD = primär twice daily dose; mmol/l = Millimol pro Liter; n = Anzahl

Remission

Von den 15 pSDD-Patienten erreichten unter CsA 10 (66,6%) eine Vollremission, 1 eine Partialremission und 4 erreichten keine Remission. Jeweils zwei Patienten erlitten 1 bzw. mehr als einen Rückfall.

Unter den 10 Probanden, die primär zwei tägliche Dosen erhielten, erreichten unter CsA 7 (70%) eine vollständige Remission, während ein (10%) Patient eine Partialremission und 2 Patienten (20%) keine Remission erreichten. 2 dieser Patienten erlitten unter CsA jeweils einen Rückfall.

In der pSDD-Gruppe wurde eine Remission (Voll- oder Teilremission) im Median nach 4 Monaten (2 bis 6) erreicht, in der pTDD-Gruppe nach 6 Monaten (5 bis 6).
Die Aufrechterhaltung der erreichten Remission gelang in der ersten Gruppe im Median über 15 Monate (3 bis 41), in der zweiten Gruppe über 28 Monate (20 bis 37).
Signifikante Zusammenhänge zwischen der CsA-Verabreichungsform und dem erreichten Remissionsstatus, der Anzahl der Rückfälle, der Zeit bis zur erreichten Remission sowie dem Zeitraum des Remissionserhalts bestehen nicht (Mann-Whitney-U-Test).

3.5. Ciclosporin A-Talspiegel

24 Monate nach CsA- Beginn wurde mit 47 ng/ml (40 bis 50) ein signifikant niedrigerer Talspiegel gemessen als 12 Monate nach CsA-Beginn mit 76 ng/ml (48 bis 136; p = 0,02; Wilcoxon-Test) und kurz nach CsA-Beginn mit 77 ng/ml (20 bis 209; p = 0,04; Wilcoxon-Test).

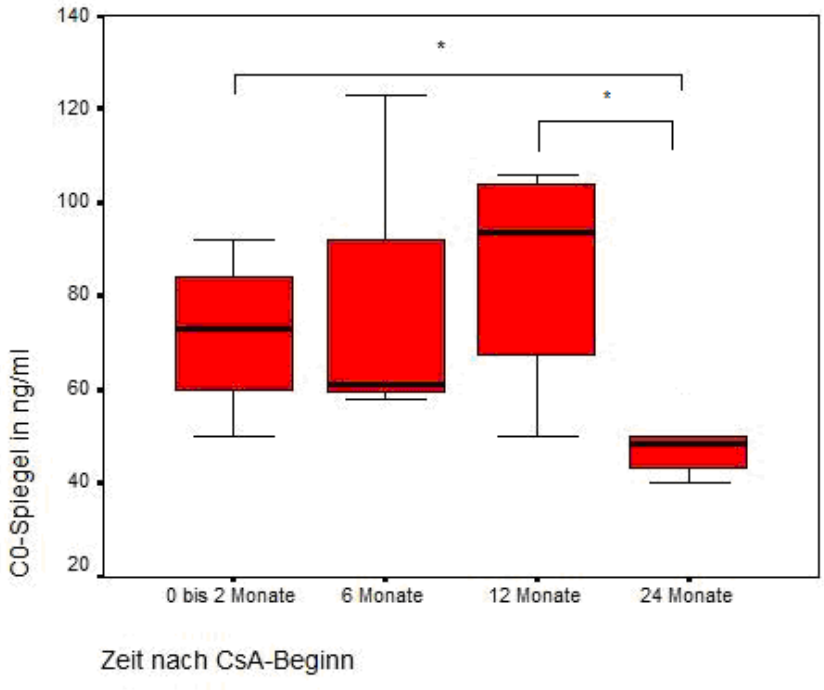

Abbildung 17: Verlauf der Ciclosporin A-Talspiegel bei Patienten mit Fokal-Segmentaler Glomerulosklerose und Minimal-Change-Nephropathie über 24 Monate nach Ciclosporin A-Beginn, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau p < 0,05 im Wilcoxon-Test); Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

* = statistisch signifikant; ng/ml = Nanogramm pro Milliliter; C0-Spiegel = Talspiegel; CsA = Ciclosporin A

Nach CsA-Regime unterschieden, bewegte sich der C0-Spiegel in der pSDD-Gruppe im Median stets im Normbereich zwischen 50 und 100 ng/ml, während er in der pTDD-Gruppe im Laufe der ersten sechs Monate niedriger als 100 ng/ml dokumentiert wurde. Danach lag auch er im Normbereich zwischen 100 und 150 ng/ml. Ein signifikant unterschiedlich gemessener Talspiegel zwischen diesen Gruppen ergab sich 18 Monate nach CsA-Beginn.

In der pSDD-Gruppe lag er mit 50 (40 bis 86) ng/ml niedriger als in der pTDD-Gruppe mit 69 (60 bis 91) ng/ml (p = 0,022; Mann-Whitney-U-Test).

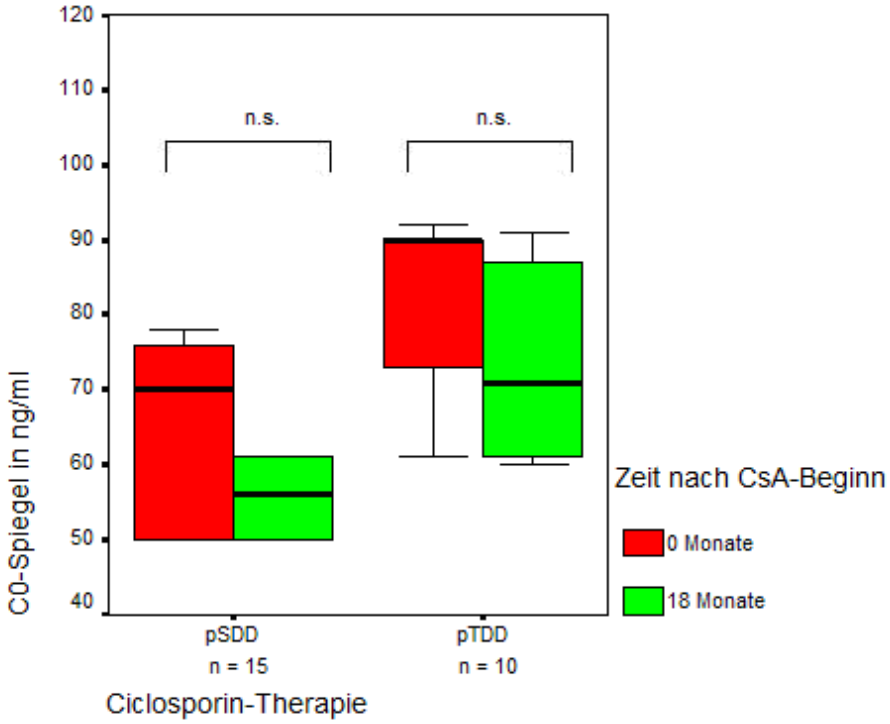

Abbildung 18: Vergleich der Ciclosporin A-Talspiegel 0 und 18 Monate nach Ciclosporin A-Beginn bei pSDD- und pTDD-Patienten, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau p < 0,05 im Wilcoxon-Test); Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

ng/ml = Nanogramm pro Milliliter; CsA = Ciclosporin A; C0-Spiegel = Talspiegel; n.s. = nicht signifikant verändert; pSDD = primär single daily dose; pTDD = primär twice daily dose; mmol/l = Millimol pro Liter; n = Anzahl

Eine erhebliche interindividuelle Variabilität der C0-Werte bei gleicher oder ähnlicher CsA-Tagesdosis konnte beobachtet werden.

Außerdem konnte insgesamt keine Korrelation zwischen dem CsA-Talspiegel und einem der dargestellten Laborparameter (Serumkreatinin. Spontanproteinurie, Serumprotein, Serumcholesterin) oder dem systolischen Blutdruck nachgewiesen

werden. Ebensowenig korrelierte der C0-Wert bei Studienende bzw. bei Absetzen von CsA mit der GFR-Differenz zwischen Studienbeginn und –ende.

3.6. Therapieverlauf hinsichtlich Kortikosteroidverabreichung

8 Patienten aus der Gesamtpopulation erhielten im erfassten Therapiezeitraum keine Kortikosteroide, während die verleibenden 17 mit Steroiden therapiert wurden. Kontraindikationen für eine Steroidbehandlung bestanden in einem bekannten Diabetes mellitus, manifester Osteoporose oder bekannten schwerwiegenden Steroid-Nebenwirkungen.

Im Übrigen wurde die Steroidbehandlung im Median zeitgleich mit der CsA-Behandlung begonnen (-6 bis 45 Monate) und über 36 (3 bis 91) Monate fortgeführt.

Bevor jedoch Therapieverlauf und – erfolg verglichen werden, soll der Ausgangsstatus der zwei Populationen vor Beginn der CsA-Behandlung dargestellt werden.

Bis maximal 3 Monate vor Start der Ciclosporinbehandlung stellen sich im Median die wichtigsten Parameter in beiden Populationen wie folgt dar:

Tabelle 6: Laborwerte für Serumkreatinin, Spontanproteinurie, Serumprotein und Serumcholesterin im Median bei steroidfrei und mit Steroiden therapierten Patienten vor Ciclosporin A-Beginn; Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

µmol/l = Mikromol pro Liter; g/l = Gramm pro Liter; g/dl = Gramm pro Deziliter; mmol/l = Millimol pro Liter; n = Anzahl

	Serumkreatinin (µmol/l)	Spontanproteinurie (g/l)	Serumprotein (g/dl)	Serumcholesterin (mmol/l)
Steroidfreie Therapie (n = 8)	88 (55 - 202)	3,6 (0,2 - 12)	58 (44 - 67)	8,2 (5,4 - 13,7)
Steroidbehandlung (n = 17)	88 (62 - 217)	7,9 (2 - 64,4)	50 (37 - 66)	8,5 (6 - 15,2)

Die Unterschiede zwischen diesen Werten weisen allerdings keine statistische Signifikanz auf (Mann-Whitney-U-Test).

Serumkreatinin

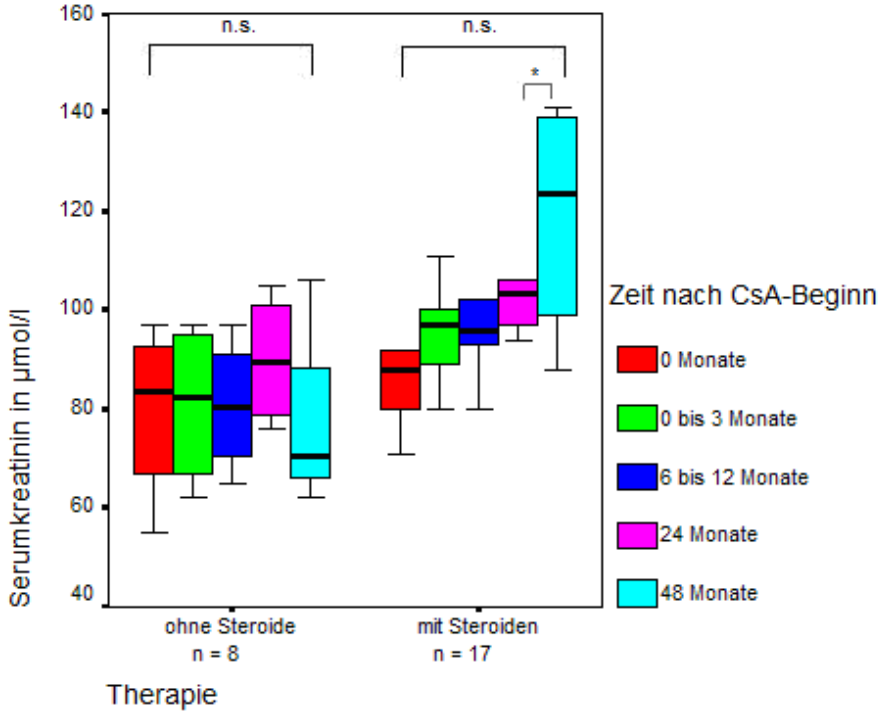

Abbildung 19: : Verlauf des Serumkreatinins bei steroidfrei und mit Steroiden behandelten Patienten, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ im Wilcoxon-Test); Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

* = statistisch signifikant verändert; n.s. = nicht signifikant verändert; CsA = Ciclosporin A; µmol/l = Mikromol pro Liter; n = Anzahl

Der Wert für das Serumkreatinin 48 Monate nach CsA-Beginn beträgt in der steroidfrei therapierten Probandenpopulation im Median 71 (62 – 106) µmol/l, während jener Wert in der mit Steroiden behandelten Patientengruppe bei 124 (88 – 141) µmol/l liegt ($p = 0,023$; Mann-Whitney-U-Test).

Obwohl statistisch nicht signifikant, findet sich bei nahezu identischen Ausgangswerten zu jedem der folgenden Messzeitpunkte in der mit Steroiden therapierten Probandengruppe ein sowohl im Median als auch im Mittel erhöhter Wert für das Serumkreatinin verglichen mit der steroidfrei behandelten Population.

Glomeruläre Filtrationsrate

Da auch die diesbezüglichen Resultate für die Geamtpopulation schon dargestellt wurden und außerdem keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen existieren, soll die folgende Abbildung den GFR-Vergleich zwischen Therapiebeginn und –ende zeigen.

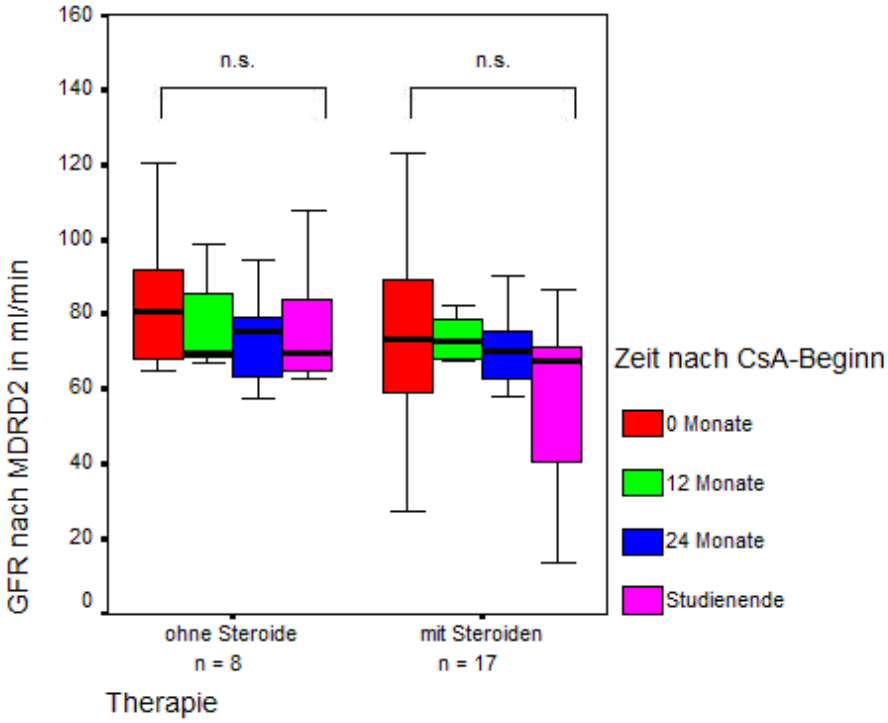

Abbildung 20: Entwicklung der Glomerulären Filtrationsrate nach Modification of diet in renal diseases bei steroidfrei und mit Steroiden behandelten Patienten, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ im Wilcoxon-Test); Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm
n.s. = nicht signifikant verändert; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; MDRD2 = Modification of diet in renal diseases; CsA = Ciclosporin A; ml/min = Milliliter pro Minute; n = Anzahl

Verlauf hinsichtlich Steroidtherapiedauer

Im Kendall-Tau-b-Test korrelierte die Steroidbehandlungsdauer signifikant positiv mit dem Serumkreatinin und der Spontanproteinurie bei Studienende ($p = 0,004$ bzw. 0,01), während signifikant negative Korrelationen zwischen Steroidbehandlungsdauer und der GFR bei Studienende bzw. der GFR-Differenz zwischen Studienbeginn und –ende bestanden ($p = 0,02$ bzw. 0,047).

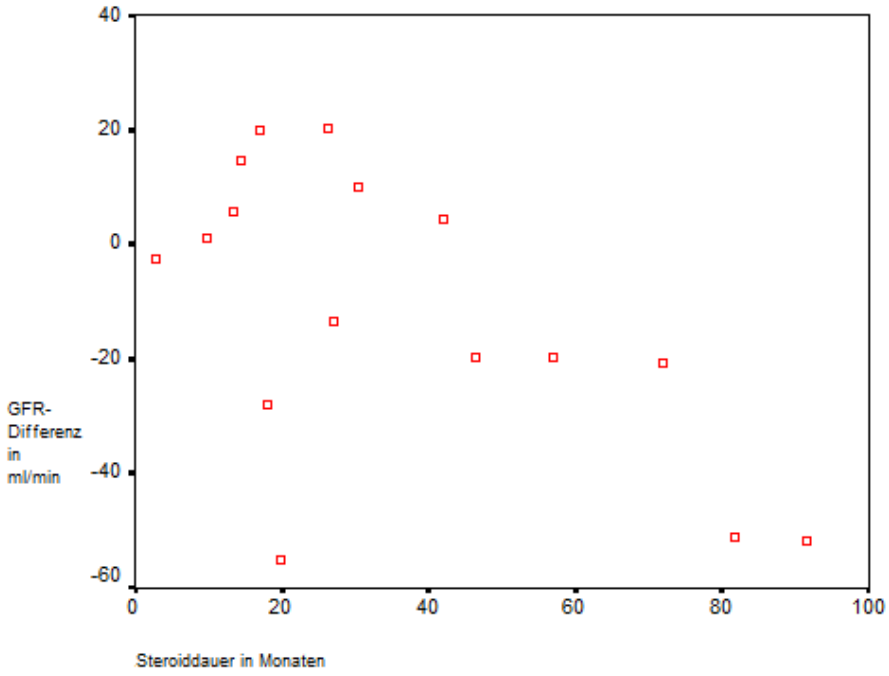

Abbildung 21: Differenz der Glomerulären Filtrationsrate zwischen Studienbeginn und Studienende bei mit Steroiden behandelten Patienten, aufgetragen gegen die Steroidtherapiedauer; Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm
ml/min = Milliliter pro Minute; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate;

Spontanproteinurie

Die Spontanproteinurie wurde 0-3 Monate nach CsA-Beginn unter steroidfreier Therapie im Median auf 0,2 (0,1 – 0,9) g/l abgesenkt. Dem steht ein Wert von 3,3 (0,1 – 14) g/l unter Steroidtherapie entgegen (p = 0,017; Mann-Whitney-U-Test).
Auch bezüglich der Spontanproteinurie ist zu beobachten, dass die gemessenen Werte zu jedem Zeitpunkt in der steroidfrei behandelten Gruppe unter denen der Patienten liegen, welche eine Steroidtherapie erhalten haben. Das gilt jedoch im Speziellen für den Messzeitpunkt zu CsA-Beginn. Eine statistische Signifikanz für diese Tendenz existiert jedoch nur für den Zeitraum bis drei Monaten nach Therapiebeginn.

Tabelle 7: Verlauf der Spontanproteinurie im Median bei steroidfrei und mit Steroiden behandelten Patienten ausgehend vom individuellen CsA-Beginn; Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm
CsA = Ciclosporin A; g/l = Gramm pro Liter; n = Anzahl

Zeit nach CsA-Beginn	0 Monate	0-3 Monate	6-12 Monate	24 Monate	48 Monate
Steroidfreie Behandlung (n = 8)	1,3 g/l (0,12 – 2,8)	0,2 g/l (0,1 – 0,9)	0,1 g/l (0,1 – 0,13)	0,1 g/l(0,1 – 76)	0,1 g/l (0,06 – 0,1)
Steroidbehandlung (n = 17)	7,5 g/l (0,1 – 14)	3,3 g/l (0,1 – 14)	0,7 g/l (0,1 – 16)	0,6 g/l (0,1 – 17)	3,9 g/l (0,1 – 11)
p-Wert	0,45	0,02	0,52	0,32	0,12

Von Studienbeginn bis Studienende konnte die Spontanproteinurie in beiden Gruppen signifikant abgesenkt werden (Wilcoxon-Test).

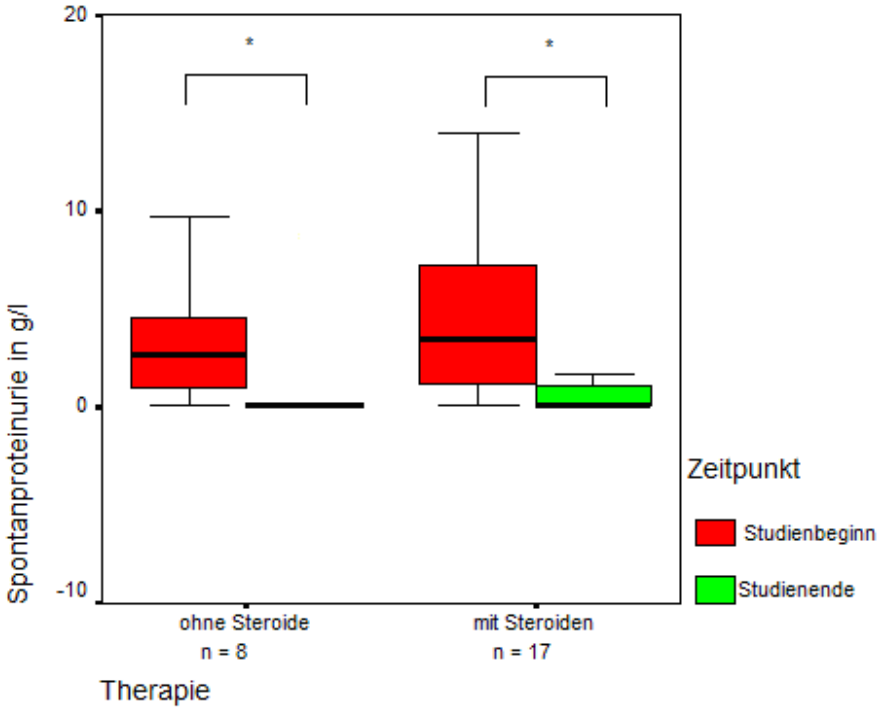

Abbildung 22: Verlauf der Spontanproteinurie bei steroidfrei und mit Steroiden behandelten Patienten über den Gesamtbeobachtungszeitraum, dargestellt als Boxplot-Analyse (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ im Wilcoxon-Test); Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm
* = statistisch signifikant verändert; g/l = Gramm pro Liter; n = Anzahl

Serumprotein

Hier finden sich mehrere signifikante Unterschiede im Therapieverlauf zwischen den Populationen. So stellt sich der Wert für das Serumprotein über alle

Messzeitpunkte in der steroidfrei therapierten Gruppe signifikant höher dar, als in der Gruppe, die mit Steroiden behandelt wurde.

Tabelle 8: Verlauf des Serumproteins im Median bei steroidfrei und mit Steroiden behandelten Patienten; Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

CsA = Ciclosporin A; g/dl = Gramm pro Deziliter; n = Anzahl

Zeit nach CsA-Beginn	0 Monate	0-3 Monate	6-12 Monate	24 Monate	48 Monate
Steroidfreie Behandlung (n =8)	64 g/dl (57 - 78)	65 g/dl (65 - 82)	77 g/dl (76 - 77)	76 g/dl (67 - 77)	75 g/dl (68 - 80)
Steroidbehandlung (n = 17)	50 g/dl (46 - 64)	57 g/dl (50 - 68)	63 g/dl (44 - 74)	65 g/dl (47 - 74)	64 g/dl (57 - 69)
p-Wert	0,008	0,01	0,004	0,006	0,023

Serumcholesterin

Das Serumcholesterin ist lediglich zu den ersten beiden Messzeitpunkten signifikant unterschiedlich. Bei CsA-Beginn beträgt es in der Population, welche ohne Steroidgabe behandelt wurde, 6,9 (4,7 – 8,4) mmol/l, während es in der Gruppe, die mit Steroiden therapiert wurde, bei 7,8 (6,4 – 14,5) mmol/l liegt (p = 0,009; Mann-Whitney-U-Test).

0 – 3 Monate danach liegt es in der erstgenannten Patientengruppe bei 5,9 (4,7 – 7,1) mmol/l und in Zweitgenannter bei 8,7 (4,5 – 17) mmol/l (p = 0,004; Mann-Whitney-U-Test).

Im Langzeitverlauf (24, 48 Monate nach CsA-Beginn) gleichen sich die Werte für das Serumcholesterin jedoch an.

Remission

Unter der CsA-Therapie erreichten von den 8 steroidfrei therapierten Probanden 7 eine Vollremission und ein Patient eine Partialremission. Bei Studienende befanden sich noch 6 Probanden in Vollremission und zwei in Partialremission. 2 Patienten erlitten jeweils einen Rückfall im Therapieverlauf.

Von jenen 17 Probanden, die zusätzlich mit Kortikosteroiden immunsupprimiert wurden, erreichten unter Ciclosporin 10 eine Vollremission, 2 eine partielle Remission und 5 keine Remission. Zum Studienende konnten 11 Patienten in Vollremission, 3 in Teilremission, 1 ohne Remission und 2 Patienten mit terminalem Nierenversagen verzeichnet werden. In dieser Gruppe erlitten im Gesamtbehandlungsverlauf 2 Patienten jeweils einen Rückfall, 2 Patienten

wurden öfter als ein Mal rückfällig und weitere 2 Patienten konnten zu keinem Zeitpunkt der Therapie in Remission gebracht werden.

Hinsichtlich der Zeit (in Monaten) bis zum Erreichen einer Remission (Voll- oder Teilremission) besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Populationen. In der steroidfrei behandelten Gruppe konnte eine Remission über 32 (9 – 75) Monate aufrecht erhalten werden, während eine Kortikosteroidbehandlung mit einem Remissionserhalt über 12 (3 – 82) Monate einherging (p = 0,042; Mann-Whitney-U-Test).

3.7. Verlauf hinsichtlich Therapie mit ACE-Inhibitoren bzw. AT1-Antagonisten

Von den 25 Patienten wurden im beobachteten Zeitraum nur 3 weder mit ACE-Inhibitoren noch mit AT1-Antagonisten behandelt. Von den verbleibenden 22 Patienten erhielten 15 die Präparate aus den genannten Klassen zeitgleich mit der ersten CsA-Verabreichung, die restlichen 7 bereits davor.

Die Patienten in der letzteren Population nahmen ACE-Inhibitoren bzw. AT1-Antagonisten im Median 1,1 Monate (0,2 – 3,9) vor CsA-Beginn ein.

Proteinurie

Tabelle 9: Verlauf der Proteinurie im Median bei Patienten ohne antihypertensive Therapie, Patienten mit antihypertensiver Therapie vor Ciclosporin A-Beginn und Patienten mit antihypertensiver Therapie bei Ciclosporin A-Beginn; Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

CsA = Ciclosporin A; AhypTh = Antihypertensive Therapie; g/l = Gramm pro Liter; n = Anzahl

Zeit nach CsA-Beginn	0 Monate	0-3 Monate	6-12 Monate	24 Monate	48 Monate
Keine AhypTh (n = 3)	1,3 g/l (0 - 2,5)	0 g/l (0 - 0,3)	0 g/l	0 g/l	0 g/l
AhypTh vor CsA (n = 7)	7,9 g/l (7,2 - 14)	3,5 g/l (0,3 - 14)	6,6 g/l (0 - 16)	8,3 g/l (0 - 17)	5,1 g/l (1 -10,5)
AhypTh mit CsA (n = 15)	0 g/l (0 – 2,8)	0 g/l (0 – 0,9)	0 g/l	0 g/l (0 - 76)	0 g/l

Im Langzeitverlauf nach 24 bzw. 48 Monaten konnte für keine der drei Populationen eine statistisch signifikante Senkung der Proteinurie nachgewiesen werden. Ebenso besteht keine signifikante Korrelation zwischen der Verabreichung von ACE-Inhibitoren/AT1-Antagonisten und den Proteinurie-Verlaufswerten.

In der vorbehandelten Gruppe konnte die Proteinurie innerhalb der drei Monate vor CsA-Beginn nur geringfügig von 7,95 (6,4 – 14,2) g/l auf 7,9 (7,2 – 14) g/l gesenkt werden (p = 0,128; Wilcoxon-Test).

Systolischer Blutdruck

Tabelle 10: Verlauf des systolischen Blutdrucks im Median bei Patienten ohne antihypertensive Therapie, Patienten mit antihypertensiver Therapie vor Ciclosporin A-Beginn und Patienten mit antihypertensiver Therapie bei Cclopsporin A-Beginn; Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm
CsA = Ciclosporin A; AhypTh = Antihypertensive Therapie; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; n = Anzahl

Zeit nach CsA-Beginn	0 Monate	0-3 Monate	6-12 Monate	24 Monate	48 Monate
Keine AhypTh (n = 3)	120 mmHg	120 mmHg (100 - 140)	115 mmHg (110 – 120)	100 mmHg (90 - 110)	105 mmHg (100 - 110)
AhypTh vor CsA (n = 7)	120 mmHg (115 - 135)	128 mmHg (120 - 145)	125 mmHg (110 – 140)	140 mmHg (125 - 155)	125 mmHg (115 - 140)
AhypTh mit CsA (n = 15)	110 mmHg (110 - 120)	115 mmHg (110 - 125)	120 mmHg (100 – 160)	125 mmHg (120 - 150)	130 mmHg (125 - 140)

Hierbei korreliert die Form der ACE-Inh./AT1-Ant. – Behandlung signifikant mit den systolischen Blutdruckwerten 24 Monate (p = 0,031 Spearman-Rank-Test) und 48 Monate (p = 0,036; Spearman-Rank-Test) nach CsA-Beginn. Jedoch konnte der systolische Blutdruck zu keinem der genannten Messzeitpunkte in keiner der Populationen, verglichen mit dem Wert zu CsA-Beginn, signifikant gesenkt werden.

In den drei Monaten vor CsA-Beginn sank der systolische Blutdruck in der vorbehandelten Population von 133 (110 – 150) mmHg auf 120 (115 – 135) mmHg ab (p = 0,141; Wilcoxon-Test).

Nierenfunktion

Die nachfolgende Tabelle gibt die Entwicklung der GFR bezogen auf die Einnahme von ACE-Inhibitoren/AT1-Antagonisten an.

Tabelle 11: Entwicklung der Glomerulären Filtrationsrate bei Patienten ohne antihypertensive Therapie, Patienten mit antihypertensiver Therapie vor CsA-Beginn und Patienten mit antihypertensiver Therapie bei CsA-Beginn über den Gesamtbeobachtungszeitraum; Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

CsA = Ciclosporin A; AhypTh = Antihypertensive Therapie; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; MDRD2 = Modification of diet in renal diseases; ml/min = Milliliter pro Minute; n = Anzahl

	GFR/MDRD2 Studienbeginn (ml/min)	GFR/MDRD2 Studienende (ml/min)	GFR-Differenz absolut (ml/min)	GFR-Differenz relativ (%)
Keine AhypTh (n= 3)	97 (65 - 121)	90 (64 - 108)	-1 (-30 - 10)	-1
AhypTh vor CsA (n = 7)	93 (57 - 123)	68 (37 - 97)	-20 (-55 – 1)	-31
AhypTh mit CsA (n = 15)	73 (58 - 110)	70 (34 - 125)	2 (-51 – 20)	3

Jene Patienten, die erst zu CsA-Beginn mit ACE-Inhibitoren/AT1-Antagonisten behandelt wurden, wiesen sogar einen GFR-Anstieg auf, während die vorbehandelte Gruppe einen deutlichen Rückgang der GFR verzeichnete. Dies gilt sowohl für die absolute (p = 0,02; Mann-Whitney-U-Test) als auch die relative GFR-Differenz (p = 0,03; Mann-Whitney-U-Test).

3.8. Second-line-Therapie

Insgesamt wurden 7 Patienten aus der Gesamtpopulation (28%) aufgrund anhaltend hoher Proteinuriewerte von CsA auf ein anderes Immunsuppresivum umgestellt. 3 Patienten stammten aus der MCN-Gruppe (20%) und 4 Patienten aus der FSGS-Gruppe (44%).

2 der MCN-Patienten und 1 FSGS-Patient wurden initial auf Cyclophosphamid umgesetzt, während 1 MCN-Patient und 3 FSGS-Patienten auf Tacrolimus umgestellt wurden.

Die Umstellung erfolgte im Median nach 5 (1 bis 47) Monaten.

Verlauf der Laborparameter

Tabelle 12: Verlauf von Serumkreatinin; Spontanproteinurie, Serumprotein und Serumcholesterin im Median bei 7 Patienten nach der Umstellung auf Second-line-Therapie; Juni 2008, Universitätsklinikum Ulm

µmol/l = Mikromol pro Liter; g/l = Gramm pro Liter; g/dl = Gramm pro Deziliter; mmol/l = Millimol pro Liter

Monate nach der Umstellung	**0**	**3**	**6**	**12**	**24**
Serumkreatinin (µg/dl)	148	121	112	97	108
Spontanproteinurie (g/l)	12,5	11,4	15	11,3	7,8
Serumprotein (g/dl)	44	46	57	51	57
Serumcholesterin (mmol/l)	10,1	7,4	8,7	9,9	8,7

Signifikante Entwicklungen der einzelnen Laborparameter konnten mit dem Wilcoxon-Test nicht gezeigt werden.

Nierenfunktion

Zum Zeitpunkt der Umstellung war die GFR nach MDRD2 der genannten 7 Patienten im Median von 74 (27 bis 93) ml/min auf 49 ml/min gesunken und lag damit im Median um 12 (-46 bis 5) ml/min niedriger als zu Studienbeginn ($p = 0,1$; Wilcoxon-Test).

Nach der Umstellung sank die GFR nach MDRD2 bis zum Studienende im Median auf 45 (4 bis 72) ml/min ($p = 0,3$; Wilcoxon-Test).

Remission

1 MCN-Patient (33%) konnte wieder in Vollremission gebracht werden, während die 2 verbleibenden MCN-Patienten (67%) eine partielle Remission erreichten. Von den FSGS-Patienten konnten 2 (50%) eine Partialremission erreichen. Die restlichen 2 FSGS-Patienten (50%) konnten auch unter Second-line-Therapie nicht in Remission gebracht werden und mussten sich anschließend aufgrund terminaler Niereninsuffizienz einer Dialysebehandlung unterziehen.

Durch die Therapie mit Tacrolimus bzw. Cyclophosphamid ergab sich für insgesamt 3 Patienten (43%) im Vergleich mit der CsA-Behandlung durch das Erlangen einer partiellen Remission eine Verbesserung. Jene hatten unter CsA nämlich keine Remission erreicht.

3.9. Therapiespezifische Nebenwirkungen

Hier werden nur jene aufgetretenen Nebenwirkungen aufgezählt, die Erwähnung in einem ärztlichen Abschlussbericht nach stationärer bzw. ambulanter Behandlung gefunden haben.

Ciclosporin A

Nur 4 der beobachteten Patienten litten in einem Maß an CsA-spezifischen Nebenwirkungen, das eine Dosisreduktion des Medikaments erforderte. So trat bei zwei dieser Patienten (8%) eine als unangenehm empfundene Hypertrichose auf, ein Patient (4%) klagte über anhaltenden Tremor und ein Patient (4%) litt an rezidivierenden Harnwegsinfekten infolge der Immunsuppression.

Nur ein Patient (4%) musste die CsA-Therapie aufgrund einer anhaltenden Hypertonie vollständig abbrechen.
In einem weiteren Fall (4%) kam es ebenfalls zum Auftreten einer Hypertrichose mit gleichzeitiger Photosensibilität unter CsA. Allerdings musste keine Dosisreduktion vorgenommen werden, da der Patient die genannten Nebenwirkungen tolerierte.

Cyclophosphamid und Tacrolimus

Bei einem Patienten musste die Cyclophosphamiddosis bei zwei aufeinanderfolgenden Stoßbehandlungen reduziert werden, da in der Folgezeit nach den Pulsstößen eine Leukopenie auftrat.
Derselbe Patient klagte im Lauf der anschließenden Tacrolimusbehandlung über einen neu aufgetretenen Tremor, was ebenfalls eine Dosisreduktion des Medikaments nach sich zog.

ACE-Inhibitoren

Im Fall eines beobachteten Patienten trat unter Therapie mit Enalapril ein Husten auf, weshalb der Patient auf Candesartan umgestellt wurde.

4. Diskussion

4.1. Nierenfunktion und Nierenfunktionsverlust

Die vorliegende Studie untersucht den Erkrankungs- und Therapieverlauf von 25 Patienten, welche an einem idiopathischen Nephrotischen Syndrom infolge einer Minimal-Change-Nephropathie (16 Patienten) bzw. einer Fokal-Segmentalen Glomerulosklerose (9 Patienten) leiden. Alle Patienten wurden mit Ciclosporin A immunsuppressiv behandelt, wobei 15 Patienten von Beginn an eine einmalige Tagesdosis verabreicht bekamen. Bei 10 Patienten wurde die Tagesdosis primär auf zwei Einzeldosen verteilt.

17 Patienten wurden zusätzlich mit Kortikosteroiden immunsupprimiert. Bei den verbliebenen 8 Patienten wurde darauf verzichtet. Als Begründung dienten ein vorliegender Diabetes mellitus, bekannte schwerwiegende Nebenwirkungen und persönliche Präferenz des Patienten.

Über den Studienzeitraum konnte ein Nierenfunktionsverlust in der Gesamtpopulation beobachtet werden, welcher sich als Verminderung der Glomerulären Filtrationsrate von 12,6% im Median darstellte. Bei 9 Patienten konnte jedoch ein stabiler Verlauf bzw. eine Erhöhung der Glomerulären Filtrationsrate erzielt werden.

2 Patienten erlitten ein terminales Nierenversagen, weshalb diese in unserer Studie nicht weiter beobachtet wurden.

Somit stellt sich CsA als effektives Agens dar, um bei MCN bzw. FSGS den Nierenfunktionsverlust zu verhindern bzw. zu verzögern.

4.1.1. Einfluss der Grunderkrankung

Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Serumkreatininverlaufs oder der Entwicklung der GFR über den beobachteten Zeitraum ergeben sich zwischen den nach Grunderkrankung getrennten Patientengruppen nicht. Jedoch fallen der Serumkreatininanstieg über 48 Monate und der GFR-Verlust zwischen Studienbeginn und – ende im Median bei den FSGS-Patienten deutlicher aus. So stieg bei Letzteren das Serumkreatinin von 100 auf 131 µmol/l (84 → 94 µmol/l bei MCN), während die GFR von 93 auf 72 ml/min (71 → 67 ml/min bei MCN) abfiel.

Zudem litten beide Patienten, bei welchen eine permanente Hämodialysetherapie eingeleitet werden musste, an FSGS. 2 der 9 FSGS-Patienten wiesen jedoch über den Gesamtzeitraum eine Verbesserung der GFR auf (7 von 16 bei MCN).

Dies deckt sich mit den Aussagen von Mathieson (56), welcher eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion bei der MCN aufgrund der Reversibilität der Podozytenschädigung insgesamt als selten bezeichnet, während bei der FSGS eine irreversible Schädigung der Podozyten vorliegt und es somit häufig zu einer signifikanten Nierenfunktionsverschlechterung kommt.
Tse et al. (94) kommen in einer Studie an 50 erwachsenen MCN-Patienten zu dem Ergebnis, dass sich unter adäquater Therapie weder ein Fall von progressivem Nierenversagen einstellte, noch ein Anstieg des Serumkreatinins über das Doppelte des Ausgangswertes zu verzeichnen war. Diese Ergebnisse stimmen größtenteils mit denen der vorliegenden Untersuchung überein.
Die Beobachtung, dass sich die Nierenfunktion bei FSGS-Patienten je nach Therapieansprechen signifikant verbessern aber auch schlimmstenfalls terminal verschlechtern kann, wird durch eine Vielzahl von Studien belegt (9, 58, 93).

4.1.2. Einfluss der immunsuppressiven Therapie

Kortikosteroide

Jene Patienten, welche zusätzlich zu CsA mit Kortikosteroiden behandelt wurden, weisen bei nahezu identischen Ausgangswerten über den beobachteten Therapieverlauf im Median durchweg höhere Serumkreatininwerte auf als die steroidfrei therapierte Patientengruppe. Im Langzeitverlauf stellt sich dieser Unterschied sogar statistisch signifikant dar.
Die GFR sinkt zwischen Studienbeginn und – ende in beiden Gruppen, jedoch ohne statistische Signifikanz. In der mit Steroiden behandelten Gruppe fielen die Serumkreatinwerte bei Studienende auf statistisch signifikantem Niveau umso höher aus, je länger die entsprechenden Patienten mit Steroiden behandelt wurden. Gleiches gilt für den GFR-Verlust zwischen Studienbeginn und –ende. So konnte bei einer Therapiedauer von bis zu 40 Monaten die GFR bei einigen Patienten sogar noch gesteigert werden, während sie bei längerer Dauer abfiel.
Zusammenfassend verschlechterte sich die Nierenfunktion bei den mit Steroiden behandelten Patienten auf gravierenderem Niveau als bei den steroidfrei therapierten Patienten.
Die direkte Wirkung von Kortikosteroiden auf die Nierenfunktion besteht im Wesentlichen in einer Natriumretention, welche sich jedoch nicht auf die GFR

auswirkt (39). Eine aktuellere Studie weist sogar auf eine mögliche Erhöhung der GFR durch Steroidtherapie infolge eines mineralokortikoidartigen Effekts hin (38).
So muss davon ausgegangen werden, dass sich in der ersteren Gruppe eine gewisse Anzahl steroidresistenter Fälle befand, bei welchen die Grunderkrankung nicht ausreichend bekämpft werden konnte.
Auf der anderen Seite konnte bei den steroidfrei behandelten Patienten das Serumkreatinin tendenziell abgesenkt werden. Ebenso zeigte sich nur ein minimaler, nicht signifikanter GFR-Verlust. Die Nierenfunktion dieser Patienten verschlechterte sich also auch im Langzeitverlauf nicht bzw. kaum. Dies ist wahrscheinlich darin begründet, dass die Grunderkrankung bei diesen Patienten erfolgreich (mit CsA bzw. Second-line Therapie) behandelt werden konnte.

Ciclosporin A

Allgemein bekannt ist, dass CsA nephrotoxisch wirkt, jedoch wird zunehmend bezweifelt, dass die Nierenfunktion durch das Medikament gravierend eingeschränkt wird, zumal in verschiedenen Untersuchungen auch nach längerer CsA-Behandlung keine Korrelation zwischen den erhobenen Medikamentenspiegeln, Biopsieergebnissen und einer Reduktion der GFR gefunden werden konnte (11, 27, 38, 47, 78).
In unserer Studie lässt die Entwicklung des Serumkreatinins im Langzeitverlauf nicht darauf schliessen, dass das SDD- oder das TDD-Therapieregime eine nephrotoxische Wirkung bei den Patienten hatte. In beiden Gruppen steigt es nur leicht an (pSDD) bzw. bleibt stabil (pTDD).
Die Glomeruläre Filtrationsrate hingegen lässt schon in ihrer Entwicklung über die ersten 24 Monate der CsA-Einnahme einen Unterschied zwischen den Gruppen erkennen. So fiel sie in der pSDD-Gruppe relativ mild ab, während sie sich in der pTDD-Gruppe signifikant verringerte. Dieser GFR-Verlust liess sich auch durch eine Umstellung auf das SDD-Therapieregime bei 8 pTDD-Patienten nicht mehr aufhalten.
Die Überwachung der CsA-Talspiegel (C0-Spiegel) wies in keiner der beiden Gruppen auf ein Überschreiten der empfohlenen Höchstkonzentration hin. Diese wurde in den meisten Fällen sogar weit unterschritten.

Die kumulative Tagesdosis jedoch lag in der pTDD-Gruppe signifikant höher als in der pSDD-Gruppe und könnte somit einen Anhaltspunkt für die unterschiedliche GFR-Entwicklung darstellen.
In einer von Halim et al. erhobenen Studie an 15 nierentransplantierten Patienten, welche mit CsA nach beiden Regimen immunsupprimiert wurden, konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die C0-Spiegel sich zwischen SDD - und TDD-Regime nicht unterschieden. Aber in der „Area under the curve“ – Messung konnte eine höhere Wirkstoffkonzentration nach täglicher Einmalgabe gemessen werden. Zugleich war die tägliche Gesamtdosis in diesem Regime niedriger als in der TDD-Patientengruppe und es traten in der SDD-Gruppe weniger CsA-spezifische Nebenwirkungen auf (35).

4.2. Proteinurie und Remission

Da in dieser Untersuchung genauere Parameter wie die 24-Stunden-Proteinurie oder der Protein-Kreatinin-Quotient im Urin bei mangelnder Dokumentation in den Krankenakten der Patienten keinen Eingang gefunden haben, soll die Spontanproteinurie in Verbindung mit den Surrogatparametern Serumprotein und Serumcholesterin die Entwicklung der Proteinurie veranschaulichen.

4.2.1. Verlauf in der Gesamtpopulation

Anhand der drei genannten Parameter lässt sich deutlich erkennen, dass die Proteinurie durch den CsA-Einsatz kurzfristig in den nicht-nephrotischen Bereich gesenkt werden konnte. Auch im Langzeitverlauf von 48 Monaten blieben diese Werte stabil bzw. verbesserten sich weiter. Beim individuellen Studienende erfüllten 88 % der behandelten Patienten nicht mehr die diagnostischen Kriterien für ein Nephrotisches Syndrom. Der Großteil dieser Patienten befand sich sogar im Status der Vollremission. Im Median wurde der bestmögliche Remissionszustand mit 5 Monaten in einem befriedigend kurzen Zeitintervall nach Behandlungsbeginn erreicht und hielt anschließend für nahezu zwei Jahre an.
Nur 3 Patienten sprachen im Gesamtbeobachtungszeitraum nicht auf eine immunsuppressive Therapie an, darunter zwei, bei denen eine Nierenersatztherapie eingeleitet werden musste.

5 Patienten wurden im Therapieverlauf nach erreichter Remission rückfällig, konnten jedoch wieder durch CsA bzw. Second-line-Therapie in Remission gebracht werden.

4.2.2. Einfluss der Grunderkrankung

Unterscheidet man die Gesamtpopulation nach Grunderkrankung, kann man feststellen, dass die Proteinurie nur bei den MCN-Patienten signifikant gesenkt werden konnte. Hier wurde schon nach 3 Monaten ein Wert für die Spontanproteinurie erreicht, der eindeutig im nicht-nephrotischen Bereich liegt. Auch in der Folgezeit stabilisierte sich die Spontanproteinurie auf diesem Niveau. Das Gleiche gilt für das Serumprotein und –cholesterin, welche in ihrer Entwicklung der Spontanproteinurie folgen.

Alle beobachteten Patienten, die an MCN leiden, befanden sich bei Studienende in Voll- oder Partialremission.

Anders stellt sich die Entwicklung der Proteinurie bei den FSGS-Patienten dar. Weder kurz nach Therapiebeginn noch im Langzeitverlauf lässt sich eine signifikante Senkung der Proteinurie anhand der genannten Parameter dokumentieren

Alle Patienten, welche zu keinem Zeitpunkt remittierten, litten an FSGS.

In der FSGS-Gruppe war zwar im Gegensatz zur MCN-Gruppe kein Rückfall zu beobachten, jedoch remittierten alle rückfälligen MCN-Patienten unter erneutem CsA-Einsatz bzw. Second-line-Therapie wieder.

Der deutliche Unterschied zwischen diesen beiden Glomerulopathien bezüglich des Therapieverlaufs kann schon auf histologischer Ebene nachvollzogen werden. Zu Beginn der Behandlung, nach der Biopsie, ist die Zerstörung der Podozyten bei der MCN im Gegensatz zur FSGS größtenteils reversibel (56) und bedingt dadurch im Schnitt bei adäquater Therapie eine schnelle Verringerung der Proteinurie bei diesen Patienten (20). Ebenso finden sich bei der FSGS schon lichtmikroskopisch erkennbare glomeruläre Veränderungen, wie z.B. eine Vermehrung der extrazellulären Matrix oder sklerosierte Bereiche (76).

Genauer betrachtet stellt sich in unserer Untersuchung die FSGS-Patientengruppe jedoch als sehr inhomogen dar, was die Proteinurieeentwicklung betrifft. Schon im Verlauf der ersten 12 Monate nach CsA-Beginn sprachen 4 Patienten positiv auf diese Behandlung an. Ihre Proteinurie wurde in den nicht-nephrotischen Bereich

abgesenkt, während bei den restlichen Patienten kaum eine Veränderung eintrat. Diese Beobachtung lässt sich auch im weiteren Therapieverlauf machen.
48 Monate nach CsA-Beginn existierten zudem nur von 3 Patienten dieser Gruppe dokumentierte Laborwerte. Bei den anderen 6 Patienten war der Beobachtungszeitraum aufgrund von vorzeitigem Ausscheiden bei terminaler Niereninsuffizienz, späterem Aufnahmezeitpunkt in die Studie oder Wechsel der behandelnden Institution kürzer. Daher wäre hier ein Blick auf die Proteinurie bei individuellem Studienende sinnvoll. Auch hier zeigt sich, dass 5 FSGS-Patienten eine Proteinurie im deutlich nicht-nephrotischen Bereich aufweisen.
Es existiert also eine Zweiteilung innerhalb der FSGS-Gruppe in jene Patienten, deren Proteinurie sich durch immunsuppressive Behandlung mit CsA – ähnlich den MCN-Patienten - kurzfristig wie langfristig effektiv senken ließ, und in jene Patienten, die als mehr oder minder therapierefraktär zu bezeichnen sind.
Studien zu den verschiedenen histologischen Varianten der FSGS haben ergeben, dass einzelne Subtypen der MCN ähneln und daher eine höhere Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine immunsuppressive Therapie mit sich bringen (22, 86).
Andere Autoren kommen in ihren Untersuchungen zum Schluss, dass der histologsche Subtyp keinerlei Rückschlüsse auf das Therapieergebnis zulässt (7, 15).
Eine weitere Subklassifizierung der histologischen Diagnose der FSGS fand jedenfalls für die in unsere Studie aufgenommenen Patienten nicht statt, so dass dies nicht als Ansatz zur Erklärung der unterschiedlichen Therapieverläufe dienen kann.

4.2.3. Einfluss der immunsuppressiven Therapie

Kortikosteroide

Alle steroidfrei therapierten Patienten konnten innerhalb des Beobachtungszeitraums in einen Zustand der Remission überführt werden, der Großteil sogar in den Zustand der Vollremission.
In der Patientengruppe, die Kortikosteroide erhielt, erreichten nur 14 von 17 Personen einen Zustand der Remission. Zudem traten häufiger Rückfälle im Therapieverlauf auf, was auch dazu führte, dass ein bereits erreichter

Remissionszustand im Median über einen kürzeren Zeitraum aufrecht erhalten werden konnte, als in der steroidfrei therapierten Gruppe.

Im Langzeitverlauf konnte die Proteinurie sowohl bei den steroidfrei therapierten Patienten, als auch bei jenen, welche mit Kortikosteroiden behandelt wurden, in den nicht-nephrotischen Bereich abgesenkt werden. Dieser Behandlungserfolg tritt in der erstgenannten Gruppe jedoch früher auf. Schon 3 Monate nach Behandlungsbeginn ist die Spontanproteinurie signifikant verringert, im Gegensatz zu den Patienten, welche Kortikosteroide erhielten. Bei diesen tritt eine vergleichbare Absenkung der Spontanproteinurie erst nach 12 Monaten auf.

Diese Beobachtung relativiert sich jedoch angesichts der schon vor Therapiebeginn bestehenden Unterschiede, z.B. im Bereich der Spontanproteinurie.

Eine signifikante Korrelation zwischen der Spontanproteinurie vor Therapiebeginn und dem besten erreichten Remmisionsstatus existiert in der beobachteten Population nicht, jedoch stellen die geringe Patientenanzahl und der Umstand, dass eine steroidfreie Therapie auch bei bestehendem Diabetes mellitus, bereits bekannten Steroidnebenwirkungen oder nach dem Patientenwillen durchgeführt wurde, nicht unerhebliche Störfaktoren für eine solche dar.

Das Serumprotein als Surrogatparameter bleibt sogar, verglichen mit Patientengruppe unter Kortikosteroidtherapie, über den gesamten Beobachtungszeitraum in der steroidfrei behandelten Gruppe erhöht.

2003 wurde von Franceschini et al. die Frage nach dem Sinn einer oralen Kortikosteroidtherapie bei idiopathischer FSGS aufgeworfen, nachdem in ihrer Studie an 136 Patienten, von denen 63 mit Steroiden und 73 nur mit ACE-Inhibitoren oder AT1-Antagonisten behandelt wurden, jeweils 11% in beiden Gruppen eine Vollremission erreichten und je 18% ein terminales Nierenversagen entwickelten. Gleichzeitig wird in dieser Studie CsA als mögliche alleinige first-line-Therapie genannt (24).

Matsumoto et al. verglichen 2004 in einer Studie an 36 MCN-Patienten alleinige CsA-Gabe, CsA in Kombination mit vorherigen Steroidpulsen und orale Steroide kombiniert mit Steroidpulstherapie. Die höchste Remissionsrate erzielte mit

100% die Patientengruppe, welche CsA und Steroidpulse erhalten hatte. Im Gegensatz zu unserer Untersuchung wurde die CsA-Monotherapie aber schon

nach 12 Monaten ausgeschlichen. Ebenfalls wurden in diese Studie auch 10 Patienten aufgenommen, die einen Rückfall der MCN erlitten hatten (57).
Stirling, Mathieson et al. evaluierten 2005 die Therapie von insgesamt 136 Patienten mit idiopathischer FSGS an 5 verschiedenen Zentren in Großbritannien. Davon wurden 76 mit Prednisolon behandelt, während 60 bei höherer Komorbidität bzw. Angst vor Nebenwirkungen keine Immunsuppressiva erhielten.
Das Outcome der mit Steroiden behandelten Patienten stellte sich mit 67% in Remission und keinem Todesfall im Beobachtungszeitraum signifikant besser dar, als das der unbehandelten Patienten, von denen 23% spontan remittierten und neun im Beobachtungszeitraum verstarben (85). CsA wurde in dieser Studie nur als Zusatztherapie bei 26 der mit Steroiden behandelten Patienten verwendet.
Aktuell gelten Kortikosteroide laut Expertenmeinungen weiterhin als Goldstandard in der Therapie des idiopathischen Nephrotischen Syndroms (63).
In unserer Studie konnten wir jedoch zeigen, dass es möglich ist, eine erfolgreiche Therapie des Nephrotischen Syndroms bei MCN und FSGS ohne die Verabreichung von Kortikosteroiden durchzuführen und somit gravierende Nebenwirkungen dieser Substanzen zu vermeiden.

Ciclosporin A

Anhand der erhobenen Parameter kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob eine primär einmalige Verabreichung der CsA-Tagesdosis die Entwicklung der Proteinurie günstiger beeinflusst, als die Verteilung der CsA-Tagesdosis auf zwei Verabreichungen. Was sowohl die kurzfristige wie auch die langfristige Entwicklung betrifft, verhalten sich die Parameter Spontanproteinurie, Serumprotein und Serumcholesterin relativ ähnlich. Zwar scheint das pSDD-Regime einen kurzfristig positiven Effekt auf Serumprotein und -cholesterin zu haben, das pTDD-Regime hingegen einen langfristig positiven Effekt, doch es differieren weder die CsA-Talspiegel noch die körpergewichtsbezogene CsA-Dosis zu den gegebenen Messzeitpunkten.
Bezüglich der Entwicklung der Spontanproteinurie lohnt es sich ebenfalls wieder, einen Vergleich zwischen Studienbeginn und – ende zu ziehen. In beiden Gruppen kann dieser Wert über den individuellen Beobachtungszeitraum im Median signifikant in den nicht-nephrotischen Bereich abgesenkt werden. Auch

das Serumprotein und das –cholesterin werden unter beiden Therapieschemata über den beobachteten Zeitraum signifikant verbessert.
Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in beiden Gruppen der deutlich größere Patientenanteil durch CsA in Remission gebracht werden konnte.
Auf den ersten Blick stellt sich der Therapieerfolg in der pTDD-Gruppe mit 8 von 10 Patienten in Remission unter CsA etwas größer dar, als in der pSDD-Gruppe (11 von 15 Patienten). Zudem traten in der zuletztgenannten Gruppe häufiger Rückfälle auf.
Jedoch wurden im Beobachtungszeitraum 8 von 10 pTDD-Patienten auf das SDD-Regime umgestellt. Von diesen 8 Patienten konnten nach der Umstellung 6 ihren erreichten Remissionszustand verbessern bzw. stabilisieren, während die verbleibenden 2 Patienten unter keinem der beiden CsA-Therapieregime eine Remission erreichen konnten.
2001 wurde von Chishti et al. eine Studie an 21 an FSGS erkrankten Kindern veröffentlicht, welche bei Steroidabhängigkeit bzw. – resistenz mit CsA nach dem SDD-Regime behandelt wurden, um das Auftreten spezifscher Nebenwirkungen zu minimieren. Davon erreichten 16 eine Voll - oder Partialremission, während fünf Kinder eine terminale Niereninsuffizienz erlitten (14).
In der Folgezeit erschienen einige japanische Studien zu diesem Thema. Tanaka beschrieb einen steroidsparenden Effekt bei 5 steroidabhängigen Kindern mit Nephrotischem Syndrom, welche mit SDD-CsA behandelt wurden (89). Kudo et al. veröffentlichten einen Fallbericht über die Behandlung eines an FSGS mit Steroidresistenz erkrankten Mädchens, dessen Immunsuppression mit CsA in der Folge erfolgreich vom TDD-Regime auf das SDD-Regime umgestellt wurde (48). Eine etwas größere Patientenzahl konnte eine Studie von Suzuki et al. vorweisen, welche an insgesamt 19 Kindern mit steroidabhängigem Nephrotischen Syndrom das CsA-SDD-Regime (10 Patienten) mit dem TDD-Regime (9 Patienten) verglich. Der Beobachtungszeitraum betrug zwischen 27 und 35 Monaten. Der steroidsparende Effekt stellte sich in beiden Gruppen gleich dar, ebenso wie der Anteil der Kinder, welche eine lang anhaltende Remission nach Absetzen von CsA erreichten (30% vs. 33%), und der Anteil der rückfälligen Patienten (70% vs 67%). In anschließend durchgeführten Nierenbiopsien konnte kein Anzeichen von Nephrotoxizität durch das SDD-Regime ermittelt werden. Ein Patient, der nach

dem TDD-Schema behandelt wurde, zeigte Zeichen einer milden Nierenschädigung durch CsA (87).

Diese Studien und noch weitere wurden ausschliesslich an im Kindesalter erkrankten Patienten durchgeführt, während unsere Untersuchung sich nur mit erkrankten Erwachsenen beschäftigt. Dadurch lassen sich beispielsweise Medikamentendosierungen und Therapieansprechen nicht vergleichen.

Die von Rasche et al. 2007 veröffentlichte Studie konnte die Wirksamkeit des SDD-Regimes auch für die Behandlung Erwachsener nachweisen, doch betrug der Beobachtungszeitraum nur 14 Monate im Median (74).

Die vorliegende Untersuchung bestätigt diese Wirksamkeit auch im Langzeitverlauf und unterstützt zudem die These, dass das SDD-Regime ein geringes Potential für Nephrotoxizität aufweist und somit eine Alternative zum TDD-Regime darstellt.

Bezüglich der Überwachung der C0-Spiegel zeigt sich, dass diese bei erheblichen interindividuellen Unterschieden trotz gleicher Tagesdosis wenig Aussagekraft hinsichtlich des Therapieerfolgs unter CsA haben. Es gab keinerlei Zusammenhang zwischen der Höhe des C0-Spiegels und dem Verlauf der wichtigsten Laborparameter, wie z.B. der Proteinurie oder dem Serumkreatinin. Wie bereits erwähnt, korreliert auch der Nierenfunktionsverlust in der untersuchten Population nicht mit den erreichten CsA-Talspiegeln. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Rasche et al. im Jahr 2007 (74).

4.3. Therapie mit ACE-Inhibitoren bzw. AT1-Antagonisten

Hier sollte in erster Linie untersucht werden, inwieweit eine Vorbehandlung mit diesen Medikamentenklassen sich auf den Therapieerfolg einer anschließenden Immunsuppression mit CsA auswirkt.

4.3.1. Proteinurie und Nierenfunktion

Bei jenen Patienten, welche keine supportive Therapie mit ACE-Inhibitoren/AT1-Antagonisten erhielten, wurden schon sehr früh anhaltend niedrige Werte für die Spontanproteinurie gemessen. Gleiches gilt für die Patientengruppe, die eine solche Therapie zeitgleich mit der CsA-Behandlung begann.

Keine signifikante Senkung der Spontanproteinurie – weder kurz- noch langfristig – konnte hingegen in der vorbehandelten Gruppe beobachtet werden. Dies gilt besonders für den Zeitraum vor Beginn der CsA-Verabreichung.
Vor CsA-Beginn bestand im Übrigen kein signifikanter Unterschied zwischen den Spontanproteinuriewerten der vorbehandelten und der nicht vorbehandelten Gruppe.
Während die Nierenfunktion, gemessen an der GFR, in der unbehandelten Gruppe relativ stabil blieb, wies diese bei jenen Patienten, die ACE-Inhibitoren/AT1-Antagonisten zeitgleich mit der Immunsuppression begannen, bis zum Studienende sogar eine leichte Verbesserung auf. Dies ist umso bemerkenswerter, da sich in dieser Gruppe 2 Patienten mit terminalem Nierenversagen befanden.
Einzig die Nierenfunktion der Patienten, denen vor CsA-Beginn ACE-Inhibitoren/AT1-Antagonisten verabreicht wurden, verschlechterte sich im Beobachtungszeitraum signifikant gegenüber den restlichen Patienten.
In der Studie von Franceschini et al. an 109 FSGS-Erkrankten konnte durch den alleinigen Einsatz von ACE-Inh./AT1-Ant. über einen Zeitraum von 18 Monaten bei einer nicht genannten Patientenanzahl eine Verbesserung der Proteinurie und eine Verzögerung des Krankheitsverlaufs erreicht werden. Dies galt jedoch nur für Patienten, die schon bei Biopsieentnahme ein erhöhtes Serumkreatinin aufwiesen (24).
Der Vorbehandlungszeitraum in unserer Untersuchung fällt mit maximal 3 Monaten natürlich sehr kurz aus, möglicherweise zu kurz um eine signifikante Senkung der Proteinurie zu erreichen (68).
Auch in der Studie von Crenshaw et al., in der von 40 afro-amerikanischen FSGS-Patienten 24 mit ACE-Inhibitoren behandelt wurden, wodurch im Übrigen die Zeit bis zum Erreichen des terminalen Nierenversagens signifikant verlängert wurde, betrug der Beobachtungszeitraum im Minimum 4 Monate (18).
Folglich profitieren Patienten mit Proteinurie im nephrotischen Bereich nicht von einer Behandlung mit ACE-Inh./AT1-Ant., welche vor der immunsuppressiven Therapie begonnen wird. Und selbst wenn die Proteinurie nicht in diesem Bereich läge, wäre ein Behandlungszeitraum von maximal 3 Monaten zu kurz, um einen signifikanten, antiproteinurischen Effekt dieser Medikamente nachzuweisen.

4.3.2. Systolischer Blutdruck

Da das Nephrotische Syndrom häufig mit dem Auftreten einer Hypertonie assoziiert ist (6, 95) bzw. der Einsatz von CsA eine solche bedingen kann (11), wird durch den Einsatz von ACE-Inhibitoren/AT1-Antagonisten versucht, den Blutdruck im Normbereich zu halten.

In der untersuchten Population wurde dieses Ziel im Median über den gesamten Therapieverlauf erreicht. Jedoch zeigt sich, dass der systolische Blutdruck bei einigen Patienten im Beobachtungsverlauf ansteigt, was wahrscheinlich dem Fortschreiten der jeweiligen Grundkrankheit geschuldet ist.

Umgekehrt korreliert die Höhe des systolischen Blutdrucks aber nicht mit den Parametern Serumkreatinin, Proteinurie oder GFR.

Auch scheint der Verlauf der Blutdruckwerte in der vorliegenden Untersuchung unabhängig vom Beginn einer antihypertensiven Therapie zu sein. So zeigte weder die vorbehandelte Gruppe, noch die Gruppe, die zeitgleich bei CsA-Beginn Antihypertensiva erhielt, eine signifikante Veränderung des systolischen Blutdruckwerts über den vollen Studienzeitraum.

Im Rahmen der Therapie eines idiopathischen Nephrotischen Syndroms wird eine suffiziente Blutdruckkontrolle durch ACE-Inh./AT1-Ant., wie in unserer Studie beschrieben, von verschiedenen Experten zur Vermeidung bzw. Verzögerung einer hypertensiven Nephropathie empfohlen (45, 62).

4.4. Nebenwirkungen der Ciclosporin A-Therapie

Insgesamt wurde die Immunsuppression mit CsA sehr gut vertragen. Nur bei 6 Patienten wurden aufgetretene Nebenwirkungen geschildert. Diese konnten in den meisten Fällen (Hypertrichose, rezidivierende Harnwegsinfekte, Tremor) durch eine Dosisreduktion des Medikaments behoben werden. Während die CsA-Nebenwirkungen in Form einer Hypertonie bei einem Patienten eine Umstellung auf Tacrolimus unumgänglich machten, tolerierte ein anderer Patient diese (Hypertrichose, Photosensibilität) ohne eine Dosisanpassung.

Diese Ergebnisse decken sich mit den in der Literatur angegebenen.

In einer Studie von 2009 an 18 erwachsenen MCN-Patienten schildert Goumenos 2 Fälle von Hypertrichose (31).

Mahmoud berichtet in einer Studie an 106 Patienten über Hypertonie (12,3%), Gingivahyperplasie (22,6%) und Hypertrichose (51,9%). Alle Patienten litten an

FSGS (53). Chishti berichtet in einer Untersuchung an 21 Patienten von je einem Fall von neu aufgetretener Hypertonie und Gingivahyperplasie (14).

4.5. Studienaufbau und Auswahl der Variablen

4.5.1. Studienaufbau

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss der immunsuppressiven Therapie mit Ciclosporin A und Kortikosteroiden auf den Krankheitsverlauf bei Nephrotischem Syndrom aufgrund einer FSGS bzw. MCN im Erwachsenenalter.

Eine rein prospektive Studie wäre aufgrund des langen Verlaufs beider Erkrankungen im Rahmen einer Doktorarbeit nicht zu verwirklichen gewesen.

Eine multizentrische Studie wäre aufgrund der Besonderheit der FSGS bzw. der MCN nur im Verband größerer nephrologischer Einrichtungen denkbar.

Da die genannten Krankheiten, wie bereits erwähnt, per se niedrige Inzidenzen und Prävalenzen vorweisen, sind an einzelnen Zentren oftmals keine ausreichenden Fallzahlen vorhanden, um eine aussagekräftige Untersuchung durchzuführen, zumal die Bedingung des erstmaligen Auftretens im Erwachsenenalter die Auswahl zusätzlich empfindlich einschränkt.

Zum Vergleich der Größe des Patientenkollektivs sei auf aktuellere Arbeiten zum Thema verwiesen. Rasche et al. hatten 25 Patienten, wobei neben der FSGS und der MCN ebenfalls die Membranöse Glomerulonephritis als Grunderkrankung eingeschlossen wurde (74). Goumenos et al. untersuchten 42 Patienten mit den zugelassenen Diagnosen FSGS, MCN, Membranöse GN, IgA-Nephropathie und Lupus-Nephritis (30). Rasic et al. berichten über 48 Patienten, von denen nur 6 MCN-Patienten Aufnahme in die vorliegende Untersuchung gefunden hätten (75).

Patientenkollektive dieser Größe zu randomisieren ist sicherlich eine zweifelhafte Vorgehensweise. Zudem ist es ethisch schwer vertretbar, im Rahmen einer Verblindung bei den untersuchten Erkrankungen auf eine wirksame Therapieoption zu verzichten, sofern keine klare Kontraindikation besteht.

Die vorliegende Studie dient dazu, aus dem vorhandenen Datenmaterial erste Tendenzen und Ergebnisse abzuleiten, auf denen weitere Untersuchungen basieren können.

Eine internationale, multizentrische Studie wird durch die unterschiedlichen Inzidenzen und Indikationen zur Nierenbiopsie in einigen Ländern deutlich erschwert (36, 84).

4.5.2. Auswahl der Variablen

Die vorliegende Studie fußt auf Daten, welche in den Patientenakten der Universitätsklinik Ulm dokumentiert waren. Die Basisdaten waren nahezu lückenlos und regelmäßig aufgeführt: Das Alter, das Geschlecht, das Datum der Nierenbiopsie, der Behandlungsbeginn, das Serumkreatinin, die Parameter zur Einschätzung der Proteinurie, das Auftreten von peripheren Ödemen, die Medikation von Immunsuppressiva, von Antihypertonika und anderen Adjuvanzien und die CsA-Talspiegel.

Wie bereits erwähnt, ließ die Dokumentation der C2-Spiegel leider keine fundierte Aussage zu einem eventuellen Zusammenhang mit dem Erfolg der CsA-Therapie zu.

Unbehandelt können sowohl die FSGS als auch die MCN zum terminalen Nierenversagen führen. Die Nierenfunktion der Patienten wurde daher anhand der Glomerulären Filtrationsrate beschrieben. Dabei ist die Schätzung der GFR über das Serumkreatinin eine relativ einfache und sichere Methode (51) und wurde in der vorliegenden Studie nach der MDRD 2-Formel durchgeführt.

4.6. Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass die einmalige Verabreichung der CsA-Tagesdosis bei Fokal-Segmentaler Glomerulosklerose und Minimal-Change-Nephropathie nicht nur eine kurzfristige Therapieoption darstellt, sondern auch bei mehrjährigem Therapieverlauf geeignet ist, die Proteinurie als wichtigsten Progressionsfaktor anhaltend auf ein deutlich nicht-nephrotisches Niveau abzusenken. Dabei zeigte sich ebenfalls, dass bei den meisten Patienten auch nach mehrjähriger SDD-CsA-Behandlung kein signifikanter Nierenfunktionsverlust, gemessen an Serumkreatinin und der Glomerulären Filtrationsrate, eingetreten ist.

Ein Hinweis auf Überlegenheit gegenüber der zweimaligen Verabreichung der CsA-Tagesdosis zeigte sich hingegen weder bezüglich der Senkung der Proteinurie, noch bezüglich des Outcomes. Was jedoch für das pSDD-Regime spricht, ist die niedrigere kumulative Tagesdosis. Diese könnte den im Vergleich zu den pTDD-Patienten geringeren GFR-Verlust in unserer Studie erklären. Nebenbei bedeutet eine niedrigere CsA-Tagesdosis geringere Therapiekosten bei gleicher Effektivität.

In jenen Fällen, in denen es zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Nierenfunktion bis hin zum terminalen Nierenversagen kam, ist dies wahrscheinlich in der Progression der Grunderkrankung begründet. So stellte sich die FSGS bei ca. der Hälfte der Patienten als resistent gegen alle bzw. die meisten eingesetzten Immunsuppressiva dar und muss daher per se als bedeutender Prognosefaktor angesehen werden.

Jedoch gab es daneben auch FSGS-Patienten, welche auf die angewandte Therapie mit CsA sehr gut ansprachen, darunter auch solche, bei denen auf den zusätzlichen Einsatz von Kortikosteroiden verzichtet werden konnte. Dasselbe gilt für einen großen Teil der MCN-Patienten, die auch ohne die Einnahme von Kortikosteroiden allesamt in Vollremission gebracht werden konnten. Dies bestärkt die Annahme, dass bei bestehenden Kontraindikationen bzw. bis zu einer gewissen Ausprägung des Nephrotischen Syndroms eine kortikosteroidfreie Behandlung möglich ist, obwohl Kortikosteroide seit Jahren als etablierte Therapie der Wahl bei den genannten Erkrankungen gelten. In Zukunft wäre zu erwägen, ob angesichts unangenehmer Nebenwirkungen und zusätzlicher Medikamentenkosten bei geeigneten Patienten von Anfang an auf eine Kortikosteroidtherapie verzichtet werden sollte. Ab welcher Ausprägung des Nephrotischen Syndroms ein Einsatz von Kortikosteroiden zwingend notwendig bleibt, könnte anhand weiterer Studien genauer herausgearbeitet werden, da sich in unserer Untersuchung die klinische Ausgangslage zwischen den mit Steroiden und den steroidfrei behandelten Patienten nicht signifikant unterscheidet.

Die Bedeutung der CsA-Plasmaspiegel bleibt umstritten. So konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass sich die Talspiegel durchweg im therapeutischen Bereich oder darunter bewegten, jedoch konnte keine Korrelation mit Therapiewirksamkeit bzw. –versagen oder Nierenfunktionsverlust gefunden werden. Eine lückenlose Dokumentation der 2-Stunden-Spiegel in Verbindung mit der Bestimmung der „Area under the curve“ könnte im Rahmen zukünftiger Studien bei der Suche nach diesen Zusammenhängen behilflich sein.

Zuletzt soll auf die Bedeutung einer Therapie mit ACE-Inhibitoren/AT1-Antagonisten vor Beginn der CsA-Behandlung eingegangen werden.

Diese zeigte sich in dieser Studie als wirkungslos bei der Absenkung der Proteinurie. Nur durch eine immunsuppressive Therapie konnte eine solche in kurzer Zeit erreicht werden.

Im Hinblick auf eine Kontrolle der Blutdruckwerte im Rahmen einer CsA-Behandlung muss die antihypertensive Wirkung dieser Medikamente weiterhin als sinnvoll erachtet werden. Laut dieser Studie genügte es jedoch, sie zeitgleich mit der Immunsuppression anzusetzen, sofern dies nicht aus anderen medizinischen Gründen zuvor geschehen ist.

5. Zusammenfassung

Ciclosporin A (CsA) ist in der Behandlung des Idiopathischen Nephrotischen Syndroms (INS) bei Fokal-Segmentaler Glomerulosklerose (FSGS) und Minimal-Change-Nephropathie (MCN) als effektive Therapieoption neben den immer noch als Goldstandard geltenden Kortikosteroiden etabliert.

Rasche et al. haben 2007 nachgewiesen, dass eine einmalige Verabreichung von CsA am Tag („Single Daily Dose“, SDD) eine wirksame Alternative zur zweimaligen Verabreichung am Tag („Twice Daily Dose“, TDD) darstellt. Da der Beobachtungszeitraum dieser Studie im Median nur 14 Monate betrug, konnten keine Aussagen zu eventuellen Langzeiteffekten dieses Regimes getroffen werden (74).

In der vorliegenden, teils prospektiven Untersuchung wurden anhand der Aktenlage 25 Patienten über 39 Monate im Median beobachtet, bei welchen ein Nephrotisches Syndrom im Erwachsenenalter infolge FSGS (n = 9) und MCN (n = 16) erstmalig aufgetreten war.

In dieser Gesamtpopulation wurde eine Gruppe (n = 15) primär nach dem SDD-Schema und die andere Gruppe (n = 10) nach dem TDD-Schema mit CsA behandelt. Bei 8 Patienten musste aufgrund von Kontraindikationen auf den Einsatz von Kortikosteroiden zur Immunsuppression verzichtet werden. Verschiedene Laborwerte wurden im Rahmen der Studie regelmäßig protokolliert, ebenso wie die Medikamente zur immunsuppressiven, antihypertensiven und supportiven Therapie.

Die Variablen Serumkreatinin, Spontanproteinurie, Serumprotein, Serumcholesterin, systolischer Blutdruckwert, CsA-Talspiegel und glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurden mit nichtparametrischen Tests untersucht.

In der Gesamtpopulation konnte eine signifikante Senkung der Spontanproteinurie von 2,8 g/l auf 0,3 g/l nach 3 Monaten erreicht werden ($p < 0,05$; p = Signifikanzniveau) die auch nach 48 Monaten noch anhielt. Auch die GFR veränderte sich zwischen Studienbeginn und – ende nicht signifikant.

Unterschiede zwischen den beiden CsA-Verabreichungsschemata ergaben sich dabei nicht. Leichte Nebenwirkungen traten sowohl unter den pSDD (primär single daily dose)-Patienten als auch den pTDD (primär twice daily dose)-Patienten bei insgesamt 5 Personen auf und konnten durch Dosisreduktion beseitigt werden. Bei einer Patientin wurde CsA aufgrund einer Hypertonie ohne anderweitige

Immunsuppression im Anschluss erfolgreich abgesetzt. Die gemessenen CsA-Talspiegel lagen im Median stets im therapeutischen Bereich, korrelierten jedoch weder mit der oral eingenommenen Dosis noch mit der Entwicklung der Proteinurie oder dem Nierenfunktionsverlust.

Bei den steroidfrei behandelten Patienten sank die Spontanproteinurie signifikant von 3,3 g/l zu Therapiebeginn innerhalb von 3 Monaten auf 0,2 g/l ab. Dieser Wert konnte über 48 Monate sogar noch weiter gesenkt werden ($p < 0,05$; p = Signifikanzniveau). Ein signifikanter GFR-Verlust konnte bei diesen Patienten nicht beobachtet werden.

Eine Voll- oder Partialremission wurde unter CsA bei 15 von 16 MCN.Patienten erreicht, jedoch nur bei 5 von 9 FSGS-Patienten. Bei Studienende befanden sich alle MCN-Patienten in Voll- oder Partialremission. Von den FSGS-Patienten remittierten bis zu diesem Zeitpunkt 4 voll, 2 partiell und ein Patient überhaupt nicht. Bei den übrigen 2 FSGS-Patienten musste die Studie wegen terminalem Nierenversagen beendet werden.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen mehrere Schlussfolgerungen zu:

1. Das SDD-Therapieregime für CsA senkt bei FSGS und MCN auch langfristig effektiv die Proteinurie und geht nicht mit erhöhter Nephrotoxizität einher.
2. Die Bestimmung der CsA-Talspiegel ist sinnvoll, um die Einhaltung des therapeutischen Bereichs zu überwachen, sagt jedoch nichts über den Therapieerfolg aus.
3. Eine steroidfreie Therapie geht nicht mit einem schlechteren Outcome einher und scheint daher auch ohne Vorliegen von Kontraindikationen gegen Kortikosteroide bis zu einer bestimmten Proteinurie gerechtfertigt.
4. Der wichtigste Prognosefaktor ist die durch Nierenbiopsie diagnostizierte Grunderkrankung, wobei sich die FSGS als inhomogen bezüglich Therapieansprechen und –outcome darstellt.
5. Eine antihypertensive Komedikation mit ACE-Inhibitoren bzw. AT1-Antagonisten hat keinen signifikanten Einfluss auf die Proteinurie, wenn sie wenige Monate vor der CsA-Therapie begonnen wird.

6. Literaturverzeichnis

1. Ahmad H, Tejani A. Predictive value of repeat renal biopsies in children with nephrotic syndrome. Nephron 2000; 84: 342-346.

2. Alexopoulos E, Stangou M, Papagianni A, Pantzaki A, Papadimitriou M. Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1348-1356.

3. Bakir AA, Dunea G. Renal disease in the inner city. Semin Nephrol 2001; 2: 334-345.

4. Bakr AM, El-Chenawi F, Al-Husseni F. HLA alleles in frequently relapsing steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome in Egyptian children. Pediatr Nephrol 2005; 20:159-162.

5. Barri YM, Munshi NC, Sukumalchantra S, et al. Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. Kidney Int 2004; 65: 634-641.

6. Cameron JS. Focal segmental glomerulosclerosis in adults. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 45-51.

7. Cattran DC. Are all patients with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) created equal? Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 1107-1109.

8. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis 1998; 32: 72-79.

9. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. Kidney Int 1999; 56: 2220-2226.

10. Cattran DC. Cyclosporine in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol 2003; 23: 234-241.

11. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. Kidney Int 2007; 72: 1429-1447.

12. Chang JW, Tsai HL, Wang HH, Yang LY. Clinicopathological features and prognosis of Chinese children with idiopathic nephrotic syndrome between different age groups. Eur J Pediatr 2008; 168: 1189-1194

13. Chesney RW. The idiopathic nephrotic syndrome. Curr Opin Pediatr 1999; 11: 158-161.

14. Chishti AS, Sorof JM, Brewer ED, Kale AS. Long-term treatment of focal segmental glomerulosclerosis in children with cyclosporine given as a single daily dose. Am J Kidney Dis 2001; 38: 754-760.

15. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2169-2177.

16. Churg J, Habib R, White RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. Lancet 1970; 760: 1299-1302.

17. Colattur SN, Korbet SM. Long-term Outcome of Adult Onset Idiopathic Minimal Change Disease. Saudi J Kidney Dis Transpl 2000; 1: 334-344.

18. Crenshaw G, Bigler S, Salem M, Crook ED. Focal segmental glomerulosclerosis in African Americans: effects of steroids and angiotensin converting enzyme inhibitors. Am J Med Sci 2000; 319: 320-325.

19. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. Am J Kidney Dis 2004; 43: 368-382.

20. D'Agati VD. Podocyte injury in focal segmental glomerulosclerosis: Lessons from animal models (a play in five acts). Kidney Int 2008; 73: 399-406.

21. Davison AM, Johnston PA. Glomerulonephritis in the elderly. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 34-37.

22. Deegens JK, Steenbergen EJ, Borm GF, Wetzels JF. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population--epidemiology and outcome. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 186-192.

23. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 3062-3067.

24. Franceschini N, Hogan SL, Falk RJ. Primum non nocere: Should adults with idiopathic FSGS receive steroids? Semin Nephrol 2003; 23: 229-233.

25. Francois H, Daugas E, Bensman A, Ronco P. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult: first case report and pathophysiological considerations. Am J Kidney Dis 2007; 49: 158-161.

26. Fujinaga S, Ohtomo Y, Someya T, Shimizu T, Yamashiro Y, Kaneko K. Is single-daily low-dose cyclosporine therapy really effective in children with idiopathic frequent-relapsing nephrotic syndrome? Clin Nephrol 2008; 69: 84-89.

27. Ganesan V, Milford DV, Taylor CM, Hulton SA, Parvaresh S, Ramani P. Cyclosporin-related nephrotoxicity in children with nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2002; 17: 225-226.

28. Gipson DS, Gibson K, Gipson PE, Watkins S, Moxey-Mims M. Therapeutic approach to FSGS in children. Pediatr Nephrol 2007; 22: 28-36.

29. Gong WK, Cheung W, Yap HK. Minimal change nephrotic syndrome--a complex genetic disorder. Ann Acad Med Singapore 2000; 29: 351-356.

30. Goumenos DS, Tsagalis G, El Nahas AM, et al. Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five-year follow-up study. Nephron Clin Pract 2006; 104: 75-82.

31. Goumenos DS, Kalliakmani P, Savvidaki E, Vlachojannis JG. Corticosteroids vs. corticosteroids plus cycloporin A in adult minimal changes disease. BMC Res Notes 2009; 2:144.

32. Gulati S, Kher V. Intravenous pulse cyclophosphamide--a new regime for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. Indian Pediatr 2000; 37: 141-148.

33. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 910-913.

34. Haas M, Spargo BH, Coventry S. Increasing incidence of focal-segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies: a 20-year renal biopsy study. Am J Kidney Dis 1995; 26: 740-750.

35. Halim MA, Nampoory MR, Said T, et al. Single daily dose administration of cyclosporine in renal transplant recipients: a preliminary report. Transplant Proc 2005; 37: 3022-3024.

36. Hogg R, Middleton J, Vehaskari VM. Focal segmental glomerulosclerosis--epidemiology aspects in children and adults. Pediatr Nephrol 2007; 22: 183-186.

37. Huang JJ, Hsu SC, Chen FF, Sung JM, Tseng CC, Wang MC. Adult-onset minimal change disease among Taiwanese: clinical features, therapeutic response, and prognosis. Am J Nephrol 2001; 21: 28-34.

38. Hulton SA, Jadresic L, Shah V, Trompeter RS, Dillon MJ, Barratt TM. Effect of cyclosporin A on glomerular filtration rate in children with minimal change nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1994; 8: 404-407.

39. Ingbar SH, Relman AS, Burrows BA, Kass EH, Sisson JH, Burnett CH. Changes in normal renal function resulting from ACTH and cortisone. J Clin Invest 1950; 29: 825.

40. Ingulli E, Tejani A. Severe hypercholesterolemia inhibits cyclosporin A efficacy in a dose-dependent manner in children with nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 1992; 3: 254-259.

41. Kerjaschki D. Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. J Clin Invest 2001; 108: 1583-1587.

42. Kim SJ, Prasad GV, Huang M, et al. A comparison of the effects of C2-cyclosporine and C0-tacrolimus on renal function and cardiovascular risk factors in kidney transplant recipients. Transplantation 2006; 82: 924-930.

43. Koike M, Honda K, Tsukada M, et al. [Low-dose cyclosporin therapy combined with prednisolone for relapsing minimal change nephrotic syndrome in adults]. Nippon Jinzo Gakkai Shi 2002; 44: 447-452.

44. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 2002; 62 :2301-2310.

45. Korbet SM. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol 2003; 23: 219-228.

46. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. Kidney Int 1991; 40: 453-460.

47. Kranz B, Vester U, Buscher R, Wingen AM, Hoyer PF. Cyclosporine-A-induced nephrotoxicity in children with minimal-change nephrotic syndrome: long-term treatment up to 10 years. Pediatr Nephrol 2008; 23: 581-586.

48. Kudo M, Tsugawa K, Tanaka H. Single-dose daily administration of cyclosporin A for refractory nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2005; 20: 1021-1022.

49. Lai KW, Wei CL, Tan LK, et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1476-1485.

50. Langford CA, Klippel JH, Balow JE, James SP, Sneller MC. Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease. Part 1: rheumatologic and renal diseases. Ann Intern Med 1998; 128: 1021-1028.

51. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130: 461-470.

52. Lewis MA, Baildom EM, Davies N, Houston IB, Postlethwaite RJ. Steroid-sensitive minimal change nephrotic syndrome. Long-term follow-up. Contrib Nephrol 1988; 67: 226-228.

53. Mahmoud I, Basuni F, Sabry A, et al. Single-centre experience with cyclosporin in 106 children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 735-742.

54. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 2192-2201.

55. Mathieson PW. Immune dysregulation in minimal change nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 26-29.

56. Mathieson PW. Minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. Semin Immunopathol 2007; 29: 415-426.

57. Matsumoto H, Nakao T, Okada T, et al. Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. Intern Med 2004; 43: 668-673.

58. McCauley J, Shapiro R, Ellis D, Igdal H, Tzakis A, Starzl TE. Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 1993; 8: 1286-1290.

59. Meyrier A, Simon P, Perret G, Condamin-Meyrier MC. Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporin A. Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 292: 789-792.

60. Meyrier A. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 74-86

61. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2437-2444.

62. Meyrier A. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. Expert Opin Pharmacother 2005; 6: 1539-1549.

63. Meyrier A. An update on the treatment options for focal segmental glomerulosclerosis. Expert Opin Pharmacother 2009; 10: 615-628.

64. Meyrier AY. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis with immunophilin modulation: when did we stop thinking about pathogenesis? Kidney Int 2009; 76: 487-491.

65. Motta M, Malaguarnera M, Restuccia N, Romano M, Vinci E, Pistone G. Focal segmental glomerulosclerosis and hepatitis C virus: a case report. Panminerva Med 2001; 43: 49-52.

66. Moudgil A, Nast CC, Bagga A, et al. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. Kidney Int 2001; 59: 2126-2133.

67. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, Ikeda K, Tanaka H, Fujimi S. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2002; 39: 503-512.

68. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. N Engl J Med 1998; 338: 1202-1211.

69. Palmer SC, Nand K, Strippoli GF. Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2008: Article Number CD001537.

70. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 459-466.

71. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant 1993; 8: 1326-1332.

72. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. Kidney Int 1993; 43: 1377-1384.

73. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? Am J Kidney Dis 1999; 34: 618-625.

74. Rasche FM, Keller F, Kunze G, Boesler B, Czock D. Single daily dose of cyclosporine in patients with primary glomerulonephritis and nephrotic syndrome. Clin Nephrol 2007; 67: 285-292.

75. Rasic S, Uncanin S, Dzemidzic J, Aganovic K, Srna A, Rasic I. Treatment aspects of primary nephrotic syndrome in adults. Bosn J Basic Med Sci 2006; 6: 16-20.

76. Reidy K, Kaskel FJ. Pathophysiology of focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol 2007; 22: 350-354.

77. Rich AR. A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipoid nephrosis. Bull Johns Hopkins Hosp 1957; 100: 173-186.

78. Rinaldi S, Sesto A, Barsotti P, Faraggiana T, Sera F, Rizzoni G. Cyclosporine therapy monitored with abbreviated area under curve in nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2005; 20: 25-29.

79. Saha TC, Singh H. Minimal change disease: a review. South Med J 2006; 99: 1264-1270.

80. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma M. Permeability factors in focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol 2003; 23: 147-160.

81. Segarra A, Vila J, Pou L, et al. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 655- 662.

82. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. Lancet 1974; 2: 556-560.

83. Sharma M, Sharma R, McCarthy ET, Savin VJ. The focal segmental glomerulosclerosis permeability factor: biochemical characteristics and biological effects. Exp Biol Med (Maywood) 2004; 229: 85-98.

84. Sharples PM, Poulton J, White RH. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. Arch Dis Child 1985; 60: 1014-1017.

85. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM, et al. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. Qjm 2005; 98: 443-449.

86. Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features. Kidney Int 2006; 70: 1783-1792.

87. Suzuki K, Oki E, Tsuruga K, Aizawa-Yashiro T, Ito E, Tanaka H. Benefits of once-daily administration of cyclosporine a for children with steroid-dependent, relapsing nephrotic syndrome. Tohoku J Exp Med 2010; 220: 183-186.

88. Szeto C, Gillespie KM, Mathieson PW. Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance. Immunology 2000; 100: 217-224.

89. Tanaka H, Nakahata T, Ito E. Single-dose daily administration of cyclosporin A for relapsing nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004; 19: 1055-1058.

90. Tanaka H, Tsugawa K, Suzuki K, Ito E. Renal biopsy findings in children receiving long-term treatment with cyclosporine a given as a single daily dose. Tohoku J Exp Med 2006; 209: 191-196.

91. Tanawattanacharoen S, Falk RJ, Jennette JC, Kopp JB. Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis 2000; 35: 1166-1174.

92. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 769-776.

93. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1061-1068.

94. Tse KC, Lam MF, Yip PS, et al. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1316-1320.

95. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 824-832.

96. Uda S, Nakayama T, Hirose M, Yoshimura A. [Minimal change nephrotic syndrome]. Nippon Rinsho 2004; 62: 1829-1836.

97. Wartiovaara J, Ofverstedt LG, Khoshnoodi J, et al. Nephrin strands contribute to a porous slit diaphragm scaffold as revealed by electron tomography. J Clin Invest 2004; 114: 1475-1483.

98. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 445-453.

99. Woroniecki RP, Kopp JB. Genetics of focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol 2007; 22: 638-644.

100. Zhu L, Yu L, Wang CD, et al. Genetic effect of the NPHS2 gene variants on proteinuria in minimal change disease and immunoglobulin A nephropathy. Nephrology (Carlton) 2009; 14: 728-734.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Schlichting
Vornamen:	Daniel Hans Josef
Geboren am:	26. Februar 1983 in Ingolstadt
Adresse:	Lederergasse 4, 93047 Regensburg
Familienstand:	verheiratet seit dem 14. August 2010
Ehefrau:	Dr. med. Gabriele Schlichting, Ärztin

Schulbildung:

1989 – 1993	Grundschule Buxheim
1993 – 2002	Reuchlin-Gymnasium Ingolstadt
Juni 2002	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Wehrersatzdienst:

September 2002 - Juli 2003	Pflegedienst auf der Internistischen Intensivstation des Klinikum Ingolstadt

Hochschulausbildung:

WS 2003	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Ulm
2005	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2008 – 2009	Praktisches Jahr (Wahlfach Anästhesiologie) an der Stauferklinik Schwäbisch Gmünd (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Ulm)
2009	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Facharztausbildung:

Seit 1.März 2010: Ausbildung zum Facharzt für Anästhesiologie am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Regensburg bei Herrn Dr. med. Stigler

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die sich von meiner frühen Kindheit an um eine gute, erfolgversprechende Ausbildung für mich bemüht haben und mich auch in schwierigen Zeiten in jeder Hinsicht aufs Beste unterstützt haben.
Weiterhin danke ich Alexander Bäuerle, der mir durch regen Gedankenaustausch geholfen hat, neue Ideen zur Gestaltung dieser Arbeit zu entwickeln, sowie meiner Frau Gabriele für Ihre Unterstützung bei der formalen Überarbeitung.
Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Frieder Keller, unter dessen fachkundiger Anleitung die verwendeten Patientendaten erhoben, ausgewertet und interpretiert wurden.
Abschließend gebührt mein außerordentlicher Dank und meine Hochachtung meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Franz Maximilian Rasche, der mir diese Arbeit erst ermöglicht hat und mich unermüdlich bei ihrer Erstellung mit Rat und Tat unterstützt und motiviert hat.