

Aus der Nephrologischen Abteilung der Medizinischen Klinik
im Klinikum Coburg
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg
Chefarzt: Prof. Dr. H. Hennemann

**Periodische Proteinurie beim nephrotischen Syndrom –
Konsequenzen für die Therapie**

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Iyad Deeb
aus Coburg
Würzburg, Juli 2007

Referent: Prof. Dr. med. H. Hennemann

Korreferent: Prof. Dr. C. Wanner

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2007

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Methodik	3
2.1. Studienaufbau und Aufnahmekriterien	3
2.2. Definition der physiologischen Laborwerte	3
2.3. Therapieschema und Grundmedikation	5
2.4. Therapieablauf und Therapieende	6
3. Patientenbeispiele	8
3.1. totale Remission	8
3.2. teilweise Remission	9
3.3. End- Stadium- Renal- Failure/ Dialysepflicht	10
4. Ergebnisse	12
4.1. Baseline- Charakteristik/ Patientenkollektiv	12
4.2. Laborparameterentwicklung	14
4.2.1. Proteinurie	14
4.2.2. Kreatinin i. S.	15
4.2.3. Harnstoff i. S.	17
4.2.4. Totalprotein i. S.	17
4.2.5. Albumin i. S.	18
4.3. Nebendiagnosen	19
4.4. Nebenwirkungen	19
4.5. Therapieerfolg	20
5. Diskussion	23
6. Zusammenfassung	25
7. Literatur	26
8. Abbildungen und Tabellen	30

1. Einleitung

Die membranöse und fokal-sklerosierende Glomerulonephritis stellen auch heute noch ein sehr kontrovers diskutiertes Thema dar. Das Therapiespektrum reicht von einem konservativen Therapieansatz bis zu immunsuppressiven Behandlungsschemata bei allen Patienten mit nephrotischem Syndrom. Erstere argumentieren auf Basis der hohen spontanen Remissionsrate und der sich daraus ableitenden guten Prognose, während Letztere auf mehrere prospektive und kontrollierte Studien verweisen, die die Überlegenheit ihres Ansatzes im direkten Vergleich beweisen sollen.

Hauptansatzpunkt der Kritik beider Verfahren ist die fehlende Möglichkeit, vorherzusehen, welche Patienten spontan ausheilen und welche einer Therapie bedürfen. So kritisieren die einen die Bereitschaft auch vermeintlich spontan ausheilende Patienten den sehr hohen Nebenwirkungen einer immunsuppressiven Therapie auszusetzen, während die Gegenseite behandlungsbedürftige Patienten, welche 20 bis 50% darstellen, unversorgt belassen würde.

Als Lösungsansatz dieses Konfliktes haben einige Autoren eine flexiblere Annäherungsweise zur Auswahl der Patienten vorgeschlagen. So wurden nur jene zur immunsuppressiven Therapie ausgewählt, welche, aufgrund verschiedener Risikofaktoren und Progressionsstadien, ein erhöhtes Risiko eines chronisch progredienten Verlaufes besitzen. Zu diesen zählen ein Alter jenseits des 50. Lebensjahres, eine Erhöhung des Serumkreatinins und eine anhaltend hohe Proteinurie. Die Verschlechterung der Nierenfunktion, d.h. die Verringerung der quantitativen und qualitativen exkretorischen Leistung mit Herabsetzung des Konzentrationsvermögens sowie der hormonellen Funktion der Nieren, scheint neben dem Ausmaß der Proteinurie der wichtigste klinische Parameter zur Voraussage eines sich abzeichnenden Nierenversagens zu sein. Hierbei ist es irrelevant, ob die Funktionsminderung zu Krankheitsbeginn besteht, oder sich im Verlauf entwickelt, vor allem da die spontane Remission unter diesen Umständen eher die Ausnahme darstellt.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, anhand des Beispiels dreier verschiedener Therapieverläufe und der Präsentation eines Patientenkollektivs

mit immunsuppressiver Behandlung, an diese Problematik anzuschließen und sie auch im Vergleich mit anderen Studien zu diskutieren.

2. Methodik

2.1. Studienaufbau und Aufnahmekriterien

In diese retrospektive Studie wurden alle Patienten mit den histologisch gesicherten Diagnosen einer membranösen (mGN) und fokal-sklerosierenden Glomerulonephritis (FSGS) idiopatischer Genese, die sich, in dem Zeitraum vom August 1993 bis August 2002, zur Behandlung im Klinikum Coburg befanden, aufgenommen.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden jene Patienten, welche andere schwere Systemerkrankungen wie z.B. Karzinome aufwiesen, oder bei denen sich während der Studie eine sekundäre Genese herausstellte. Aufgrund der bestehenden Korrelation zwischen der mGN und Hepatitis C- und AIDS- Infektionen wurden alle betroffenen Patienten hierauf untersucht. Nur bei negativem Ergebnis und somit idiopatischer Genese der mGN erfolgte die Aufnahme ins Probandenkollektiv.

Patienten mit anderen primären Glomerulonephritiden (GN) wie der minimal-change GN, der membranoproliferative GN, der mesangioproliferative GN (= primäre IgA- Nephropathie) oder der fokal-segmental-nekrotisierende GN mit diffuser Halbmondbildung und nicht-linearen Immunablagerungen fanden keinen Einzug in diese Studie.

2.2. Definition der physiologischen Laborwerte

Als physiologische Werte definierten wir ein Kreatinin im Serum (Krea i.S.) von 0.5 – 1.2 mg/dl, ein Harnstoff- N i.S. (HN i.S.) von 0 – 20 mg/dl, ein Totalprotein i. S. (TP i.S.) von 6.6 – 8.3 g/dl, ein Albumin i.S. (Alb. i.S.) von 3.7 – 5.3 g/dl, eine alterabhängige glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zwischen 60 und 125 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche (KOF), eine Kreatinin- Clearance von 90 – 150 ml/1.73 m² KOF, und eine Proteinurie (PU) von < 15 mg/l.

Cockcroft und Gault- Formel:

$$\text{Kreatinin- Clearance} = \frac{[140-\text{Lebensjahre}] * \text{Körpergewicht} * 0,0113}{\text{Kreatinin i.S.}}$$

relativ exakt bei GFR 20 – 120ml/min, bei nephrotischem Syndrom nicht exakt.

Einheiten: Kreatinin- Clearance in mg/dl
Körpergewicht in kg
Kreatinin i.S. in mg/dl

Die Kreatinin- Clearance wurde anhand der Formel von *Cockcroft & Gault* berechnet, die Proteinurie anhand der *Ginsberg-Formel*.

Ginsberg- Formel:

$$\text{Proteinurie} = \frac{[140-\text{Lebensjahre}] * \text{Körpergewicht} * \text{Protein-Konzentration i.U.}}{\text{Kreatinin i.S.} * 50}$$

bei Frauen Korrekturfaktor: Ergebnis * 0.85

Einheiten: Proteinurie quantitativ in g/24h /1.73 m² Körperoberfläche
Körpergewicht in kg
Protein-Konzentration i.U. in g/l
Kreatinin i.S. in mg/dl

Eine progrediente Niereninsuffizienz wurde in Abhängigkeit vom Glomerulumfiltrat definiert. Entweder wenn dieses Absolutwerte kleiner als 30ml/min erreichte oder doppelt so schnell abfällt als unter physiologischen Bedingungen.

2.3. Therapieschema und Grundmedikation

Immunsuppressiv therapiert wurden nur jene Patienten, welche eine PU von > 3g/d aufwiesen. In dieser Studie wurde eine Kombination aus Ciclosporin A (CiA) und Methylprednisolon verwendet. Ersteres wurde intravenös und bei Normalgewicht (= 70kg) in einer täglichen Dosis von 2*100mg +/- 2*25mg, je nach CiA- Spiegel und Proteinurie, verabreicht. Aufgrund der vorgeschädigten Nieren und der Nephrotoxizität des CiA, wurde der pharmakologisch empfohlene Spiegelwert von der 80 – 120ng/ml auf 60 – 80ng/ml herabgesetzt. Zusätzlich wurde halbjährlich der Versuch einer schrittweisen Senkung um 25mg durchgeführt, vorausgesetzt die PU blieb konstant niedrig. Das Cortison wurde zunächst in Form von Solu-Decortin® i.v. in einer Dosis von 250mg verabreicht. Diese Menge wurde in drei Tages Schritten auf 100mg/d, 50mg/d und schließlich 25mg/d abgesenkt. Nach einem weiteren Intervall wurde auf 16mg/d Urbason® p.o. umgestellt. Die weitere Dosis richtete sich nach dem Wohlbefinden des Patienten und konnte, wenn möglich, nach flexiblen Intervallen auf 8 oder 4 mg/d abgesenkt werden.

Bei allen Patienten wurde die Grundmedikation auf nephrotoxische Substanzen untersucht und gegebenenfalls umgestellt. Zusätzlich unterlagen alle Probanden einer Basistherapie. Hierzu gehörten, wegen ihrer antiproteinurischen Effekte, immer ACE-Hemmer und, aufgrund der nephroprotektiven Wirkung, eine leichte Eiweiß- (auf 50g/d) und Salzrestriktion (auf 6g/d; physiologisch sind min. 3g/d wobei der Durchschnitt in Deutschland bei 12g/d liegt). Elektiv konnten Lipidsenker, Diuretika, und bei schwer nephrotischen Patienten eine Heparinisierung eingesetzt werden. Bei Bedarf wurde eine antihypertensive Therapie mit höher dosierten ACE- Hemmern verabreicht. Bei ungenügender Blutdrucksenkung wurde zusätzlich gemäß den Richtlinien der Deutschen Hochdruck Liga gehandelt. Eine Therapie mit Trimethoprim war für Patienten mit einer durch die Immunsuppression induzierten Pneumocystis carinii Infektion vorgesehen. Es gab keine alternative Therapie und es erfolgte keine Nachbehandlung.

2.4. Therapieablauf und Therapieende

Der Therapieablauf gestaltete sich wie folgt: alle Patienten wurden im Klinikum Coburg biopsiert und eingehend auf Studientauglichkeit untersucht. Die hierbei erhobenen Daten sowie sämtliche aus den wöchentlichen Kontrolluntersuchungen erfassten Werte wurden gesammelt und auf Geschlecht, Alter, Art der Glomerulonephritis (membranös vs. fokal- sklerosierend), Alter zu Therapiebeginn, Intervall zwischen Biopsie und Therapiebeginn, ggf. Therapieende, ggf. Follow- up und ggf. aufgetretene Infektionen/ Komplikationen analysiert.

Indikationskriterien einer Biopsie waren eine PU > 3g/d oder einem Krea i.S. < 2mg/dl, jeweils mit Vorliegen eines sonographischen Korrelats. Bei einer PU < 3g/d oder einem Krea i.S. > 2mg/dl wurde hiervon abgesehen, da eine Therapie voraussichtlich aussichtslos wäre, und die Biopsie somit konsequenzlos bleiben würde. Alle Patienten wurden in der nephrologischen Abteilung des Klinikums Coburg biopsiert und von der Pathologie im Hause befundet.

Anschließend wurde mit der immunsuppressiven Therapie und bei Bedarf mit der Grundmedikation nach den oben genannten Schemata begonnen.

Kontrolluntersuchungen wurden einmal wöchentlich in der nephrologischen Ambulanz oder beim Hausarzt durchgeführt. Hierbei wurden Blut- und Urinproben genommen, und auf HN i.S., Krea i.S., TP i.S., und den CiA- Spiegel i.S. untersucht sowie aus der Proteinkonzentration im Urin und dem Krea i.S. die 24h-PU berechnet. Extern behandelte Patienten wurden in Einjahresabständen zu Verlaufskontrollen im Klinikum Coburg einbestellt und gegebenenfalls eine Dosisanpassung durchgeführt.

Die Medikation konnte aufgrund verschiedener Verläufe abgesetzt und das Therapieende eingeleitet werden. Erstens aufgrund einer totalen Heilung (=Remission/ Wiedereinstellung einer normalen Nierenfunktion), welche ab einer PU < 1 g/Tag eintrat. Die teilweise Heilung ab einer PU < 3g/Tag und einem stabilen Krea. i.S. stellte die zweite Möglichkeit dar. Definiert ist diese als eine stabile Nierenfunktion trotz mäßig erhöhter PU. Als Nächstes die chronische Niereninsuffizienz, diagnostiziert anhand des klinischen Verlaufes mit stetig zu-

nehmender PU und/ oder abnehmender GFR. Die Patienten der letzten Kategorie gingen mittelfristig zwangsläufig in die terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit über. Aus diesem Grund fassten wir die beiden zuletzt genannten Möglichkeiten in der statistischen Auswertung zur dritten Gruppe zusammen.

3. Patientenbeispiele

An dieser Stelle werden drei unterschiedliche Krankheitsverläufe unter der immunsuppressiven Therapie näher erläutert.

3.1. totale Remission

Als Beispiel für eine totale Remission wurde ein Patient mit einer mGN ausgewählt, dessen Ausgangs- PU 8,48 g/24h betrug. Bereits drei Monate nach Therapiebeginn fiel diese periodisch schwankend auf Werte um 2,82 g/24h ab, wobei sich die Regression in den darauf folgenden 3-Monats- Intervallen verlangsamte und sich nach einem Jahr bereits beim Tiefpunkt zwischen 0,1 g/24h und 0,2 g/24h einstellte.

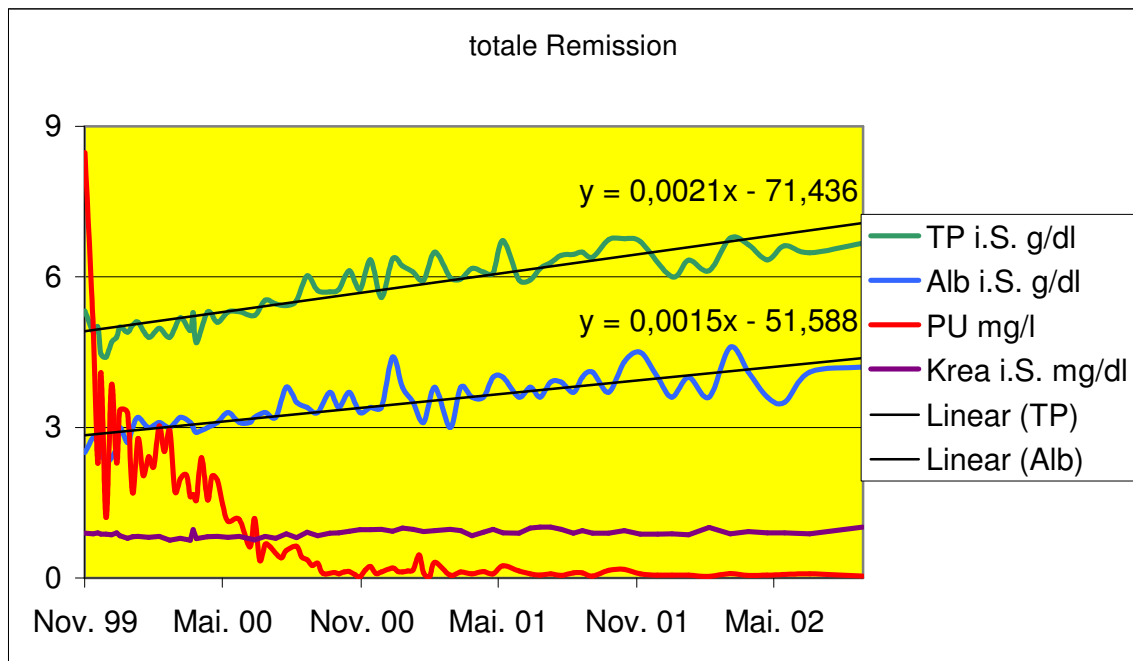


Abbildung 1: Verlauf der bestimmten Laborparameter gegen die Zeit am Beispiel der totalen Remission. Kennzeichnend hierfür der rasche, periodische (28 Tage Zyklus) und dauerhafte Abfall der Proteinurie (PU), die relative Konstanz des Kreatinins (Krea) i.S., sowie die langsamen Anstiege des Totalproteins (TP) i.S. und des Albumins (Alb) i.S. (auch dargestellt in Ausgleichsgeraden).

Die bereits oben erwähnte Periodizität der PU verläuft in einem 28 Tage Zyklus. Dieser ist in der medizinischen Literatur bisher nicht beschrieben, und relativiert die Aussagekraft von unregelmäßigen bzw. nicht zyklusangepassten Messungen. Nach rund zwei Jahren stellte sich ein linearer Verlauf ein, wobei dieser Zeitraum auch auf mehrere Jahre verlängert sein kann.

Betrachtet man die Verläufe des TP i.S. und des Alb i.S. fällt ein ähnlicher, schwankender, nahezu linearer Verlauf auf. Die Steigungen dieser Trendlinien unterscheiden sich mit 0,0021 beim TP i.S. und 0,0015 beim Alb i.S. nur geringfügig. Insgesamt steigt das TP i.S. von 5,32 g/dl auf 6,44 g/dl und das Alb i.S. von 2,5 g/dl auf 3,93 g/dl. Das Krea i.S. stieg von 0,89 mg/dl auf 1,02 mg/dl.

3.2. teilweise Remission

Bei der partiellen Remission (Patient mit FSGS) kam es zu einem stabilen Serumkreatinin trotz persistierend hoher PU. Die immunsuppressive Therapie wurde in solchen Fällen schrittweise reduziert mit dem Versuch des Absetzens. Die PU stellt sich zunächst in ähnlicher Form wie bei der totalen Remission dar und zwar mit sofortigem rapiden Abfall vom Ausgangswert 15,9 g/24h. Nach einem halben Jahr wurde eine periodische Schwankung um einen relativ konstanten Wert von 1,62 g/24h registriert. Dieser veränderte sich nur minimal mit einer Steigung von 0,0002 über einen Zeitraum von zwei Jahren.

Beim TP i.S. und Alb i.S. wurde kein relevanter Unterschied verzeichnet. Ihre Ausgangswerte von 3,9 g/dl bzw. 0,9 g/dl nahmen mit der Steigung 0,0015 g/dl auf 6,2 g/dl bzw. 3,4 g/dl zu. Das Krea i.S. nahm im ersten Jahr von 0,2 mg/dl auf 1,2 mg/dl zu, und blieb während der gesamten Untersuchungszeit auf diesem Niveau.

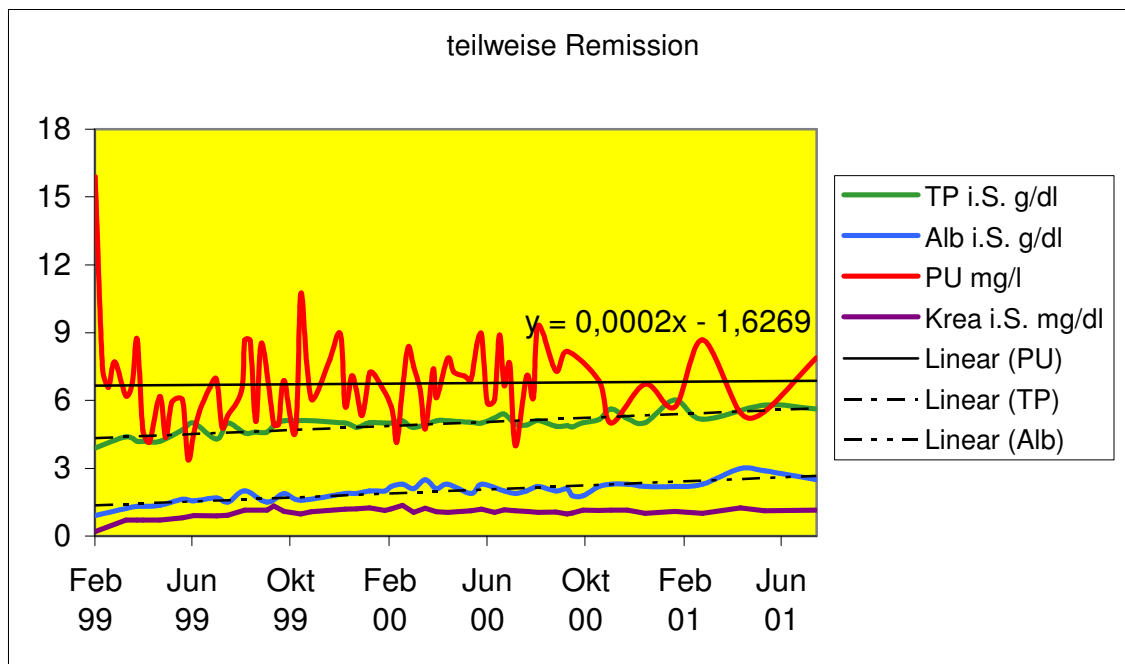


Abbildung 2: Verlauf der bestimmten Laborparameter gegen die Zeit am Beispiel der teilweisen Remission. Charakteristisch ist zunächst eine rasche Halbierung der Proteinurie (PU), bei anschließendem periodischem Schwanken um einen relativ konstanten Wert. Das Kreatinin (Krea) i.S., Totalprotein (TP) i.S. und Albumin (Alb) i.S. bleiben hierbei nahezu konstant.

3.3. End- Stadium- Renal- Failure (ESRF)/ Dialysepflicht

Das Patientenbeispiel ist gekennzeichnet durch eine fokal- sklerosierende GN und dem Verlauf eines chronischen Nierenversagens bis zum ESRF mit Dialysepflichtigkeit. Zu Therapiebeginn belief sich die PU bei 10,33 g/24h. Es zeichnete sich der bereits beschriebene abfallende, periodisch schwankende Verlauf ab. Nach ca. einem Jahr kam es zu einem akuten Nierenversagen mit zweigipfeligem Anstieg der PU auf Werte bis 21,76 g/24h. Eine vorübergehende Regression erfolgte nach mehreren Monaten, wobei nach fünf Jahren erneut 9,89 g/24h erreicht wurde.

Ausgangswert des Krea i.S. lag bei 1,2 mg/dl. Zum geschilderten Ereignis stieg dieser bis auf 10,2 mg/dl an. Anschließend rascher Abfall mit relativer Wertkonstanz um 4 mg/dl. Das TP i.S. lag über nahezu den gesamten Zeitraum bei rund 5,4 g/dl. Die einzige Ausnahme stellte ein kurzfristiger Abfall auf 0,82 g/dl beim akuten Nierenversagen dar. Nach der Shunt- Anlage im Mai 2000 erfolgte die regelmäßige Dialyse des Patienten.

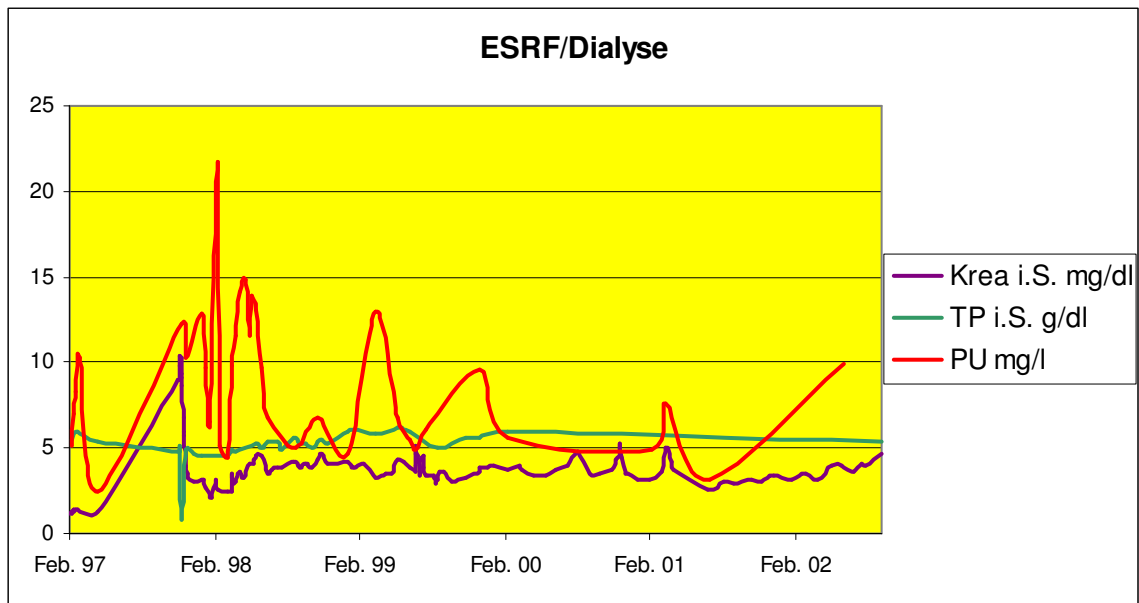


Abbildung 3: Verlauf der bestimmten Laborparameter gegen die Zeit am Beispiel des End-Stadium- Renal- Failure/ der Dialysepflichtigkeit. Zunächst zeichnet sich ein periodischer Abfall der Proteinurie (PU) ab, wobei es nach ca. einem Jahr zu einem akuten Nierenversagen mit Anstieg über den Ausgangswert kam. Anschließend periodisches Schwanken auf konstantem Niveau. Der Kreatinin (Krea) i.S. stieg beim Ereignis zügig an, bei gleichzeitig abfallendem Totalprotein (TP) i.S. Im weiteren Verlauf relativ konstante Werte. Shunt- Anlage im Mai 2000.

4. Ergebnisse

4.1. Baseline Charakteristik/ Patientenkollektiv

Vom Patientenkollektiv (n = 20) litten (n = 12) an einer mGN und (n = 8) an einer FSGS. Aufgrund therapierelevanter Nebendiagnosen wurden mehrere Patienten (n = 2) nachträglich aus der Studie entnommen. Dies geschah zum einen aufgrund der Diagnosestellungen eines malignen Tumorgeschehens (Coloncancer) sowie einer systemischen Erkrankung (Morbus Alzheimer), deren konsekutive Therapien die Ergebnisse verfälscht hätten.

Die verbliebenen, in die Auswertung eingegangenen Patienten (n = 18) teilen sich in (n = 11) mGN und (n = 7) FSGS auf. Die Geschlechterverteilung verhielt sich bei beiden Krankheitsbildern mit 8:3 und 5:2 (männlich zu weiblich) ähnlich.

Baseline Charakteristik/ Patientenkollektiv						
	Gesamt		membranöse GN		fokal-sklerosierende GN	
Patientenanzahl	20		12		8	
herausgefallene Patienten	2		1		1	
verbliebene Patienten	18		11		7	
männlich	13		8		5	
weiblich	5		3		2	
Intervall zwischen Biopsie und Therapie /Wochen	4,9	(1-31)	2,3	(1-7)	9,1	(1-31)
Alter bei Therapiebeginn /Jahre	42,8	(8-70)	44,3	(23-65)	40,4	(8-70)
Therapiedauer /Monate	39,9	(11-78)	34,7	(11-66)	48,1	(24-87)
Follow up /Monate	19,2	(6-66)	24,5	(6-66)	8,5	(8-9)

Tabelle 1: Baseline Charakteristik/ Patientenkollektiv

Bei der Mehrzahl der Patienten (n = 12) erfolgte der Therapiebeginn unmittelbar (ca. ein bis drei Wochen) nach Biopsie mit histologischer Diagnosesicherung und gleichzeitig bestehender Beschwerdesymptomatik im Sinne eines nephrotischen Syndroms. Abweichung hiervon in (n = 6) Fällen:

Bei zwei Patienten bestand zunächst der Verdacht einer minimal-change GN. Aufgrund unsicheren Befundes in einem sowie Steroidrefraktärität im anderen Fall, wurde nach 4 bzw. 19 Wochen eine zweite Biopsie mit Diagnosesicherung und anschließendem Therapiebeginn durchgeführt. Ein dritter Proband unterlag einem verzögerten Therapiebeginn, welcher anhand des geringen Lebensalters von acht Jahren bei Diagnosestellung indiziert war. Zusätzlich waren die unkalkulierbaren Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie auf Wachstum und alterskonforme Entwicklung ausschlaggebend. Bei rascher Beschwerdeprogredienz und nach Abwägung der Chancen und Risiken, erfolgte der Therapiebeginn nach sieben Monaten. In den übrigen (n = 3) Fällen jedoch begründet sich die Verzögerung durch die Zeit bis zur Wiedervorstellung der Patienten mit Befunderöffnung und Therapieberatung sowie der individuell gewünschten Bedenkzeit bis zur Therapieeinwilligung.

Im Durchschnitt begannen die immunsuppressiven Therapien 4,9 Wochen nach der Biopsie. Bei der mGN war dieser Zeitraum im Mittel 2,3 Wochen und einer Spannweite von 1-7 Wochen deutlich kürzer als bei der FSGS mit im Schnitt 9,1 und 1-31 Wochen.

Es handelte sich in (n = 17) Fällen um die Ersttherapie der GN, und in (n = 1) um die Zweittherapie. Letzterer trat aufgrund der oben geschilderten Fehldiagnose mit konsekutiver Steroidrefraktärität ein.

Das durchschnittliche Patientenalter bei Therapiebeginn betrug 42,8 Jahre. Krankheitsspezifisch betrachtet findet sich kein relevanter Unterschied: 44,3 Jahre bei mGN gegenüber 40,4 Jahre bei FSGS.

Die mediane Therapiedauer bei allen Patienten betrug 45,9 Monate, wobei eine längere Therapienotwendigkeit der FSGS von 57 Monaten gegenüber der mGN mit 38,8 Monaten verzeichnet wurde. Deutliche Unterschiede wurden in der Behandlungszeit von 11 bis 98 Monaten beim gesamten Kollektiv registriert. Im Detail bestätigte sich dies mit 23 bis 98 Monaten bei der FSGS sowie 11 bis 78 Monaten bei der mGN und zeigte sich genauer betrachtet unabhängig vom Therapieerfolg. Die Dauer der immunsuppressiven Therapie gibt somit keine Auskunft über die Prognose des Patienten.

Das Follow up belief sich auf mindestens einem halben Jahr und konnte bis zu 5 ½ Jahren betragen. Der Median betrug 19,2 Monate. In dieser Zeit stellten wir keine Rezidive fest.

4.2. Laborparameterentwicklung

4.2.1. Proteinurie

Die immunsuppressive Therapie begann im Durchschnitt ab einer PU von 11,09 g/24h, bei einer Schwankungsbreite der Werte von 3,41 g/24h bis 19,5 g/24h. Dies entspricht einer Standardabweichung von 5,09. Aufgeschlüsselt fällt eine günstigere durchschnittliche Ausgangslage der mGN mit 9,87 g/24h gegenüber 13,32 g/24h der FSGS auf.

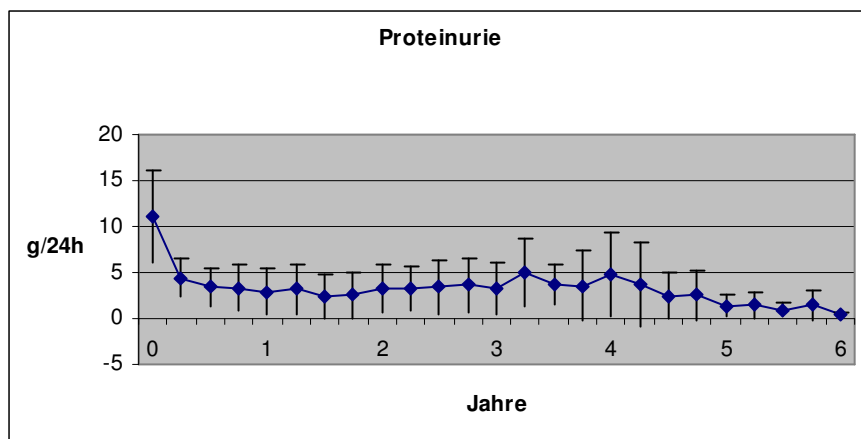


Abbildung 4: Durchschnittlicher Abfall der Proteinurie mit Standardabweichung unter der immunsuppressiven Therapie über 6 Jahre.

Die PU fiel während der Therapie über 5 Jahre signifikant ($p = 0,0007$) ab, wobei sich dies vornehmlich innerhalb des ersten Jahres vollzog ($p = 0,0000099$). In den darauf folgenden Jahren ließ sich keine signifikante Wertänderung feststellen (p zwischen 0,09 und 0,43).

Nach einer Therapiedauer von ca. 5 Jahren wurde ein Abfall der PU bei allen Patienten auf 1,41 g/24h festgestellt. Demgegenüber stehen 0,95 g/24h bei der mGN und 1,56 g/24h bei der FSGS.

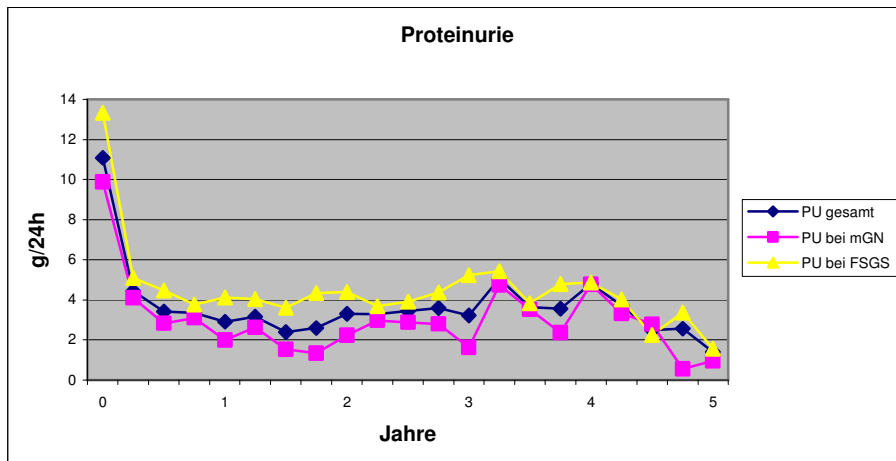


Abbildung 5: Durchschnittlicher Abfall der Proteinurie (PU) getrennt nach mGN, FSGS und bei allen Patienten über 5 Jahre.

Geschlechtsspezifisch betrachtet liegt der durchschnittliche PU- Ausgangswert für Frauen bei 9,55 g/24h und der der Männer bei 11,57 g/24h. Dies bestätigt der gezeigte Kurvenverlauf. Sichtbare Schwankungen nach 3 Jahren erklärten sich durch die geringe Fallzahl.

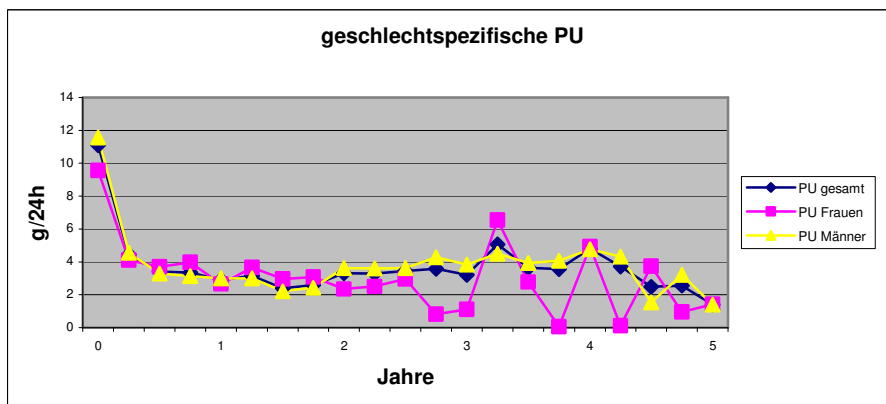


Abbildung 6: Durchschnittlicher Abfall der Proteinurie (PU) aufgeschlüsselt nach Geschlecht im Vergleich zum gesamten Kollektiv über 5 Jahre.

4.2.2. Kreatinin i.S.

Beim Krea i.S. verzeichneten wir Ausgangswerte von 1,07 mg/dl mit einer Schwankungsbreite von 0,2 mg/dl bis 2,52 mg/dl. Die Standardabweichung

wurde berechnet auf 0,59. Betrachtete man die mGN und FSGS einzeln, betragen die Mittelwerte 1,05 mg/dl und 1,12 mg/dl.

Die Signifikanz des Krea i.S. nach fünf Jahren betrug $p = 0,0069$. Hierbei fällt ein kontinuierlicher Anstieg auf. Im Gegensatz zur mGN mit $p = 0,005$, erfolgte bei der FSGS mit $p = 0,077$ kein signifikanter Anstieg.

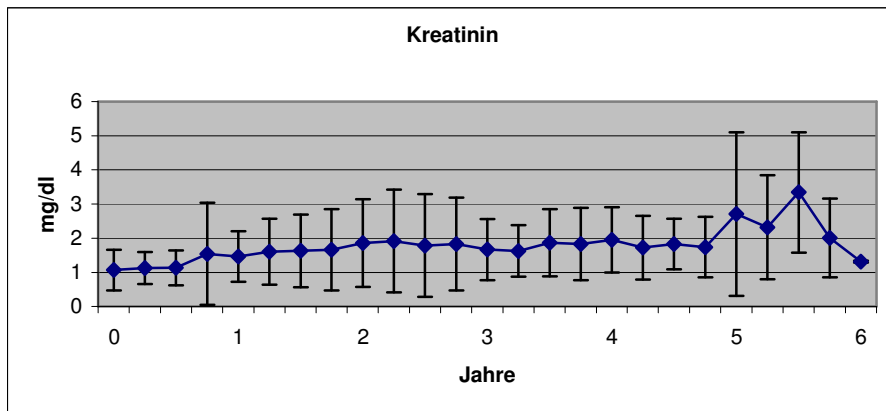


Abbildung 7: Durchschnittliche Veränderung des Kreatinins i.S. mit Standardabweichung über 6 Jahre.

Die durchschnittlichen Krea- Werte i.S. nach 5 Jahren betragen in der Gesamtauswertung 2,71 mg/dl, bei der mGN 4,35 mg/dl und bei der FSGS 1,89 mg/dl.

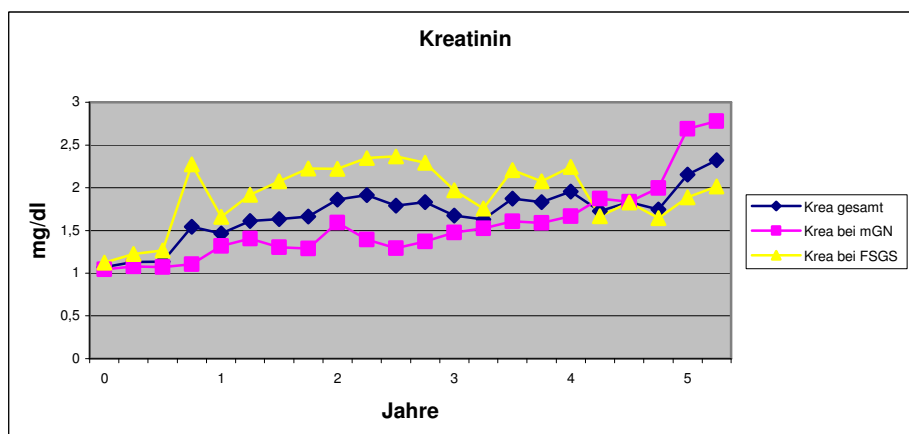


Abbildung 8: Durchschnittlicher Anstieg des Kreatinins (Krea) i.S. aufgeteilt in mGN, FSGS und bei allen Patienten über 5 Jahre.

4.2.3. Harnstoff i. S.

Zu Therapiebeginn betrug der HN i.S. durchschnittlich 23,54 mg/dl. Schwankungen lagen zwischen 5 mg/dl und 75 mg/dl. Die Standardabweichung wurde mit 17,06 berechnet. 26,11 mg/dl gegenüber 18,83 mg/dl unterschieden sich die durchschnittlichen Ausgangswerte bei mGN zu FSGS.

Die Signifikanz des HN i.S. wurde nach 5 Jahren auf $p = 0,006$ bestimmt. In der Gesamtauswertung betragen die Werte durchschnittlich 52,86 mg/dl, 63,83 mg/dl bei der mGN und 46,28 mg/dl bei der FSGS. In allen drei Kurven wurde ein kontinuierlicher Anstieg bei einer relativen Signifikanzgleichheit von $p = 0,033$ der mGN gegenüber $p = 0,031$ der FSGS registriert.

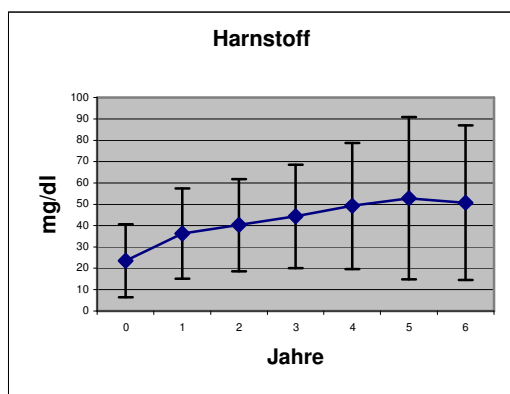


Abbildung 9: Durchschnittlicher Anstieg des Harnstoffs i.S. mit Standardabweichung über 6 Jahre.

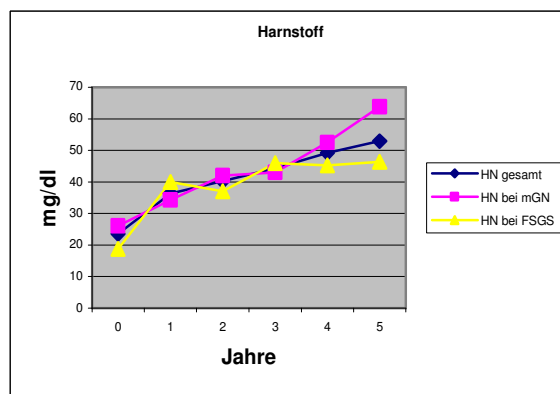


Abbildung 10: Durchschnittlicher Harnstoffanstieg i.S. (HN) bei mGN, FSGS und allen Patienten.

4.2.4. Totalprotein i. S.

Das mediane TP i.S. betrug 5,16 g/l in der Gesamtauswertung. Die Streuung belief sich zwischen 3,9 g/l und 6,5 g/l mit einer Standardabweichung von 1,04. Im fünfjährigen Verlauf der Therapie stieg es signifikant ($p = 0,0099$) auf 6,23 g/l an. Kennzeichnend der mGN war eine relative Wertkonstanz von 5,39 g/l auf 5,97 g/l, welches einer nicht signifikanten Änderung entspricht. Demgegenüber steht der signifikante Anstieg ($p = 0,012$) der FSGS von 4,77 g/l auf 6,43 g/l.

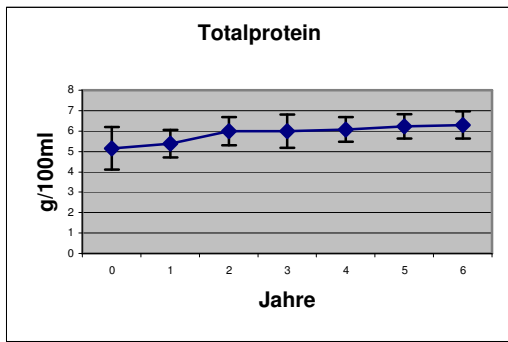


Abbildung 11: Medianer Anstieg des Totalproteins i.S. mit Standardabweichung über 6 Jahre.

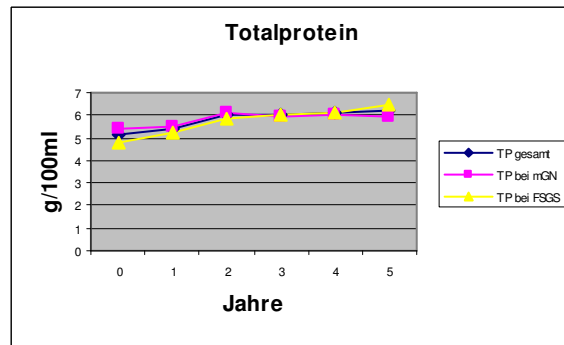


Abbildung 12: Medianer Totalproteinanstieg i.S. (TP) bei mGN, FSGS und allen Patienten.

4.2.5. Albumin i. S.

Die Ausgangswerte des Alb i.S. maßen durchschnittlich 1,85 g/l mit einer Schwankbreite von 0,61 g/l bis 3,31 g/l. Die Standardabweichung betrug 0,86. In der Gesamtauswertung stiegen die Werte signifikant ($p = 0,004$) auf 3,35 g/l an. Bei der Aufschlüsselung wurde ein ähnliches Verhalten wie beim HN i.S. verzeichnet. Einen nahezu identisch signifikanten Anstieg des Alb i.S. fand sich mit $p = 0,052$ bei der mGN sowie $p = 0,048$ bei der FSGS. Dies entspricht einer Betragsänderung von jeweils 1,97 g/l auf 3,1 g/l sowie 1,63 g/l auf 3,6 g/l.

Auch hier ist die Tendenz der Signifikanzen der Laborparameter bei der FSGS günstiger als bei der mGN.

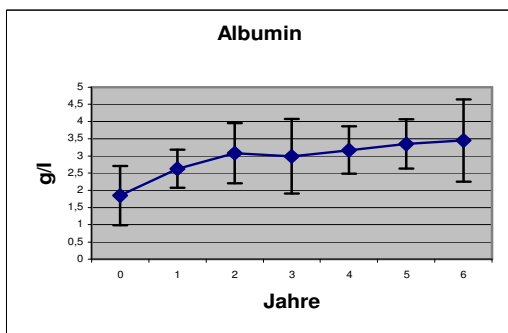


Abbildung 13: Durchschnittlicher Anstieg des Albumins i.S. mit Standardabweichung über 6 Jahre.

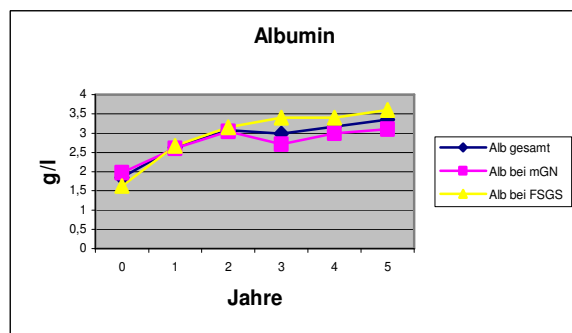


Abbildung 14: Durchschnittlicher Albuminanstieg i.S. (Alb) bei mGN, FSGS und allen Patienten.

4.3. Nebendiagnosen

therapierelevante Nebendiagnosen / %	
keine Nebendiagnosen	25
ein bis drei Nebendiagnosen	56,2
mehr als vier Nebendiagnosen	18,8

Tabelle 2: Häufigkeit von therapierelevanten Komorbiditäten im Patientenkollektiv in Prozent.

Analysiert man das Patientenkollektiv auf zusätzliche Morbidität, verfügten 25% über keine, 56,2% über ein bis drei und die übrigen 18,8% über mehr als vier Nebendiagnosen. Deren Spektrum erstreckte sich von Herzrhythmusstörungen über benigne Prostatahyperplasien, Uterus myomatosus, rektovaginale Fisteln, Refluxösophagitis und Gastritis, Strumatas, rheumatoide Arthritiden, Hyperurikämien mit und ohne Gichtanfälle bis hin zu Epilepsien.

4.4. Nebenwirkungen

Von den für das Cyclosporin A und Cortison pharmazeutisch beschriebenen Nebenwirkungen, trat die arterielle Hypertonie am häufigsten, und zwar bei 68,8% der Patienten auf. Hieran schlossen sich Infektionen mit 50%, Hypercholesterinämien mit 43,8%, KHKs mit 18,8%, Adipositas und Osteoporosen mit je 12,5% sowie Steroiddiabetes mit 6,3% an.

Die in der Literatur beschriebenen *Pseudomonas carni* Infektionen traten ebenso wie Lymphome bei keinem der Patienten auf. Ein Patient wurde wie bereits oben erwähnt aufgrund eines Colonicarcinoms dem Patientenkollektiv entnommen. Ein weiterer verstarb im Rahmen des Follow ups an einem akuten Herzinfarkt. Da der Proband bereits vorher im Sinne einer teilweisen Remission austherapiert war, sahen wir von einer nachträglichen Entfernung aus der Studie ab. Aufgetretene Gingivahyperplasien wurden in zahnärztliche Betreuung überwiesen, deren Häufigkeit hielt sich an den in der Literatur beschriebenen Rahmen.

Insgesamt stellten sich die Nebenwirkungen weniger ausgeprägt als in analogen Studien dar, was wir auf die niedriger angesetzten Medikamentendosen zurückführten.

Nebenwirkungen			
Cyclosporin A & Cortison	Häufigkeit /%	Nierenversagen	Häufigkeit /%
Arterielle Hyperonie	68,8	renale Ödeme	31,2
Infektionen	50	sek. Hyperparathyreoidismus	25
Hypercholesterinämie	43,8	renale Anämie	25
KHK	18,8		
Adipositas	12,5		
Osteoporose	12,5		
Steroiddiabetes	6,3		

Tabelle 3: Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen unter der immunsuppressiven Therapie in Prozent.

Ebenfalls erwähnt seien an dieser Stelle die Häufigkeiten der therapiebedürftigen Folgen des Nierenversagens. Häufigstes war auch hier die bereits oben beschriebene Hypertonie, welche bei 68,6% der Probanden auftrat, gefolgt von renalen Ödemen mit 31,2%, renalen Anämien und sekundärem Hyperaldosteronismus mit je 25% der Patienten.

Aufgeschlüsselt in mGN und FSGS fielen bei den Medikamentennebenwirkungen und den Symptomen des Nierenversagens insgesamt ähnliche Prozentwerte auf. Einen höhergradigen Unterschied registrierten wir bei der KHK mit 27,3% zu 0% (mGN : FSGS), und beim sekundären Hyperparathyreoidismus mit 9,1% zu 42,9%.

4.5. Therapieerfolg

Mit 88% stellte sich beim Großteil der Patienten ein Therapieerfolg ein. Von den insgesamt (n = 18) Patienten hatten 28% (n = 5) eine totale Remission und 61% (n = 11) eine teilweise Remission (stabiler Kreatinin trotz persistierend hoher Proteinurie unter immunsuppressiver Therapie). 11% der Probanden (n = 2) erlitten ein „end- stadium- renal- failure“ und damit die Dialysepflichtigkeit.

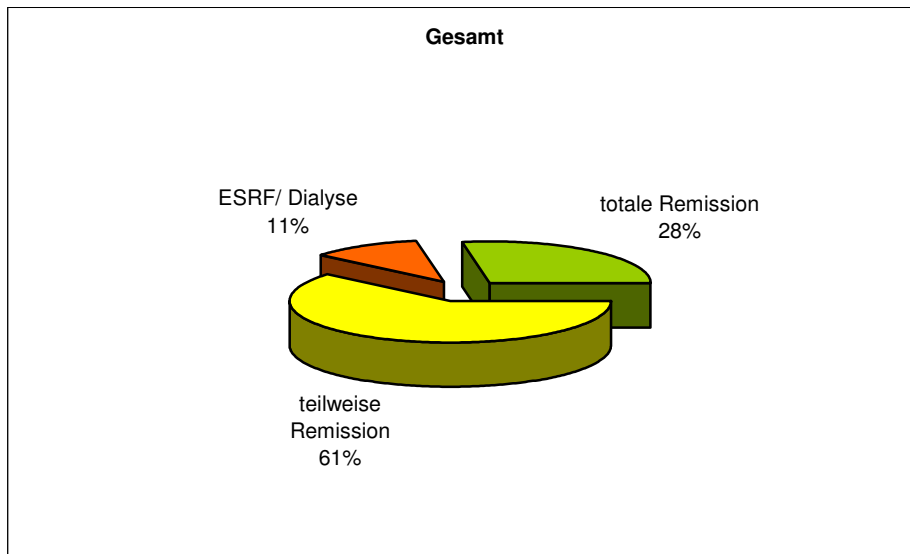


Abbildung 15: Anteil der Patienten mit dem Verlauf einer totalen und teilweisen Remission sowie eines ESRF/Dialysepflicht in Prozent.

Unterteilt in die mGN und FSGS wurden deutliche Unterschiede verzeichnet. So gab es bei ersterer mit 27% (n = 3) totaler und 73% (n = 8) teilweiser Remission nur erfolgreiche Verläufe. Ein ESRF stellte sich nicht ein.

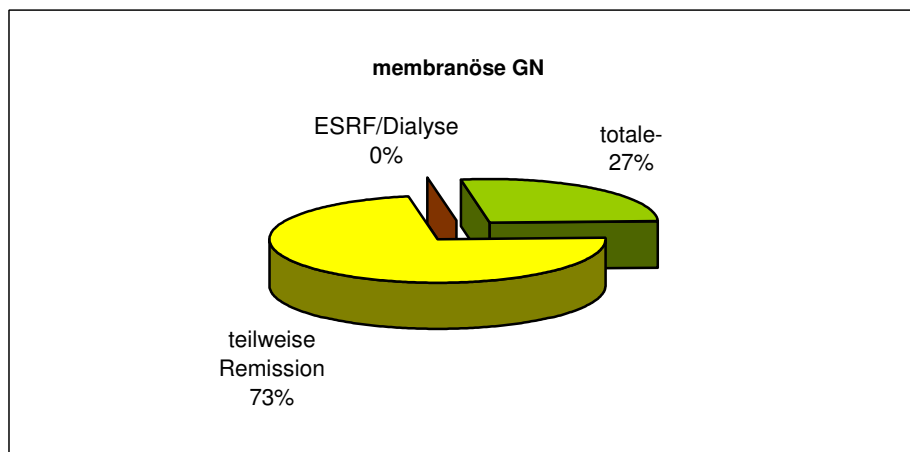


Abbildung 16: Anteil der mGN- Patienten mit dem Verlauf einer totalen und teilweisen Remission sowie eines ESRF/Dialysepflicht in Prozent.

29% (n = 2) der FSGS- Erkrankten wiesen eine totale Remission auf. Demgegenüber stehen 42% (n = 3) mit einer teilweise Remission. Weitere 29% (n = 2) wurden mit dem ESRF dialysepflichtig.

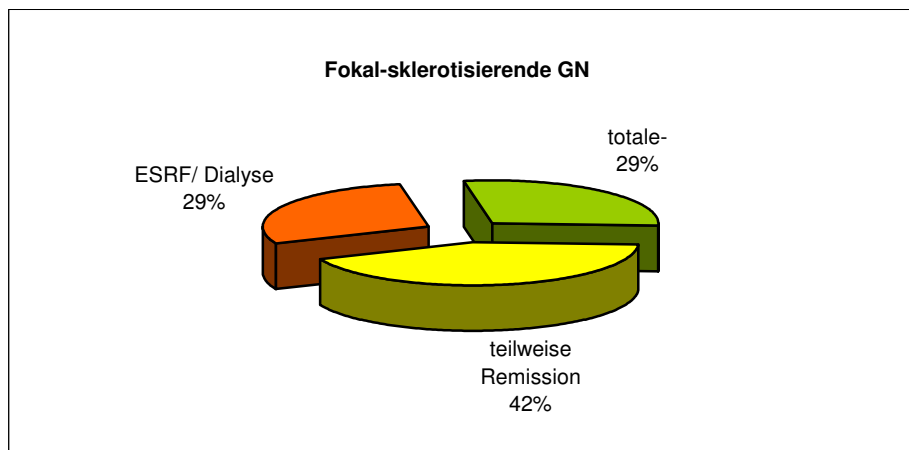


Abbildung 17: Anteil der FSGS- Patienten mit dem Verlauf einer totalen und teilweisen Remission sowie eines ESRRF/Dialysepflicht in Prozent.

Bei Untersuchung der Korrelation des Therapieerfolgs mit der Behandlungsdauer fällt eine relative Konstanz aller Werte auf. Die Wahrscheinlichkeit einer totalen Remission lag in der Gesamtauswertung bei 47,8, die einer FSGS bei 59,8 und die einer mGN bei 28 Monaten. Eine teilweise Heilung trat durchschnittlich nach 54 (FSGS), 42,9 (mGN) und 45,9 Monaten (Gesamt) ein. 41 Monate betrug die mediane Therapiezeit bis zum Erreichen eines ESRRF mit Dialysepflichtigkeit bei FSGS.

	totale Remission	teilweise Remission	ESRRF/ Dialyse
Gesamt	47,8	45,9	41
FSGS	59,8	54	41
mGN	28	42,9	-

Tabelle 4: Korrelation des Therapieerfolgs mit der Behandlungsdauer in Monaten

Insgesamt registriert man somit eine mäßig längere Behandlungszeit der FSGS- zu den mGN- Patienten bei geringfügig ungünstigerer Prognose.

Als einen weiteren prognostischen Faktor zeigte die Studie das Intervall zwischen Biopsie und Therapiebeginn. Eine totale Remission trat demnach nach durchschnittlich 3,2 Wochen, eine teilweise Heilung nach 6,3 Wochen und ein ESRRF/ Dialysepflicht nach 2 Wochen ein. Wesentlich deutlicher fiel dieser Zusammenhang zwischen der Erstmanifestation und dem Therapiebeginn auf.

5. Diskussion

Bei zusammenfassender Würdigung der zahlreichen Studien zur Therapie des nephrotischen Syndroms fallen als erstes die hinsichtlich Prognose und Rezidivrate stark differierenden Ergebnisse auf ^{1-3, 6, 7, 9-16, 18-25, 27-30, 32-35}. Die Studien unterscheiden sich in der Studienanlage, dem Alter und der Rasse der Patienten, der Fragestellung, dem Therapieregime, der Behandlungs- und der Beobachtungsdauer sowie der Definition der harten Endpunkte. Diese Differenzen erklären die zum Teil recht unterschiedlichen Studienergebnisse.

Cyclophosphamid und Chlorambucil schneiden hinsichtlich Prognose und Rezidivrate schlechter ab als Ciclosporin A ^{7, 12, 26-28, 33, 34}. Sehr junges und sehr fortgeschrittenes Lebensalter scheinen ungünstige Prognosefaktoren zu sein, wenn man das steroidsensible nephrotische Syndrom des Kindesalters aus der Betrachtung ausklammert.

Was die renalen Grunderkrankungen betrifft, dominieren in den Studien die fokal sklerosierende und die membranöse Glomerulonephritis. Erwartungsgemäß frustrane Therapieversuche der membranoproliferativen Glomerulonephritis und der proteinurischen IgA- Nephritis finden sich nur bei der Studie von Kim et al. ¹⁸. Unumstritten ist jedoch die Tatsache, dass eine Kombination aus Methylprednisolon und Ciclosporin A einer Monotherapie mit Methylprednisolon, Prednisolon oder Prednison überlegen ist ¹⁻³. Auch unsere Studie galt nur der histologisch gesicherten fokal- sklerosierenden und der membranösen Glomerulonephritis.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung liegen, hinsichtlich des Therapieerfolgs mit Methylprednisolon und Ciclosporin A, im obersten Bereich der bislang publizierten Resultate.

Als Erklärung hierfür bieten sich die, gegenüber den meisten der genannten Studien, engmaschigere Überwachungsdauer und die längere Therapiezeit an. Die Studie zeigt dass bei allen Patienten das Ausmaß der Proteinurie einem 28-Tage-Zyklus unterliegt, wobei der Peakbereich bis 100 %

über dem Talbereich liegen kann. Erst nach Monaten bis Jahren kommt es zu einer langsamen Aufhebung dieser Periodizität. Dieser Zeitpunkt signalisiert, dass die Therapie ausschleichend beendet werden kann, ohne dass ein Rezidiv droht. Setzt man die Therapie vor diesem Zeitpunkt ab, ist mit einem Rezidiv zu rechnen. In einem Fall hatten wir dieses vorhersehbare Rezidiv sogar nach einer Therapiedauer von 6 Jahren.

Die Ursache dieses 28-Tage-Zyklus der Proteinurie kann u.E. nur in einem 28-Tage-Zyklus des Immunsystems liegen – zugegeben eine auf den ersten Blick verwegene Annahme, aber eine Vermutung, der nachzugehen sich lohnen dürfte. Sie ist plausibler als die häufiger beschriebene zyklische Änderung der Oberflächenladung der Basalmembran. Schließlich wird auch für eine Reihe von Schutzimpfungen eine Zweitimpfung nach vier Wochen empfohlen, was gut zu der Annahme einer zyklischen Aktivitätsschwankung des Immunsystems passt.

Unsere Befunde zeigen weiterhin, dass die fortlaufende Registrierung der Proteinurie Rückschlüsse auf die immunologische Aktivität der Erkrankung zulässt. So konnten wir bei gutem Ansprechen der Proteinurie die angestrebten Ciclosporin- Talspiegel in allen Fällen von dem empfohlenen therapeutischen Fenster zwischen 80 und 120 ng/ml ungestraft auf 60-80 ng/ml absenken, ohne dass es zum Rezidiv kam. Neben einer Senkung der Nephrotoxizität und der weiteren bekannten Nebenwirkungen des Ciclosporin A verzeichneten wir den angenehmen Nebeneffekt einer Kostensenkung der teuren Langzeittherapie.

6. Zusammenfassung

In einer Beobachtungsstudie an 20 Patienten mit fokal sklerosierender und membranöser Glomerulonephritis wurde der Effekt einer Therapie mit ACE-Hemmer, Methylprednisolon und Ciclosporin A über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren verfolgt. Die Effektivität der genannten Therapie ist in der Literatur gut dokumentiert.

Die Studie beobachtet folgende neue, bislang nicht beschriebene Ergebnisse:

1. Das Ausmaß der Proteinurie beim nephrotischen Syndrom unterliegt einem 28-Tage-Zyklus. Als Arbeitshypothese nehmen wir zyklische Schwankungen in der Aktivität des Immunsystems an.
2. Die bislang gängige Praxis, das nephrotische Syndrom ein halbes Jahr lang oder allenfalls bis zur ersten Abnahme der Proteinurie zu therapieren bedarf einer Korrektur. Erst wenn die Periodizität der Proteinurie sistiert, kann die Therapie ausgeschlichen werden, ohne ein Rezidiv befürchten zu müssen. Auf jeden Fall muss wesentlich länger therapiert werden als gegenwärtig in der Literatur berichtet.
3. Vor allem Patienten der Kategorie mit sehr langem Intervall zwischen Erstmanifestation und Therapiebeginn bedürfen einer möglicherweise lebenslangen Therapie um kein Endstage Renal Failure zu erleiden.
4. Das bislang gültige therapeutische Fenster der Ciclosporin-A-Therapie von 80 – 120 ng/ml Talspiegel kann bei gutem Ansprechen auf 60 – 80 ng/ml reduziert werden ohne hohes Rezidivrisiko.

7. Literatur

1. **Alexopoulos, E.**, Papagianinni, A., Tsamelashvili, M., Leontsini, M. and Memmos, D.: Introduction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21: 3127-3132
2. **Cattran, D.C.**, Appel, G.B., Hebert, L.A., Hunsicker, L.G., Pohl, M.A., Hoy, W.E., Maxwell, D.R. and Kunis, C.L., for the North American Nephrotic Syndrome Study Group: A randomized Trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney International* 1999, 56: 2220-2226
3. **Cattran, D.C.**, Appel, G.B., Hebert, L.A., Hunsicker, L.G., Pohl, M.A., Hoy, W.E., Maxwell, D.R. and Kunis, C.L., for the North American Nephrotic Syndrome Study Group: Cyclosporine in patients with steroid-resistant nephropathy: A randomized trial. *Kidney International* 2001, 59: 1484-1490
4. **El-Husseini A**, El-Basuony F, Donia A et al.: Concomitant administration of cyclosporine and ketoconazole in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2266–2271 Received for publication: 22.3.05 Accepted in revised form: 13.7.05
5. **Everitt B.S.** Statistical methods for medical investigators, 2nd Edn. New York: John Wiley and Sons Inc., 1994
6. **Filler G.** Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 75–78
7. **Fujimoto, S**, Hara, S., Sato, Y, Yamada, K, Hisanga, S and Eto, T.: Nephrotic Syndrome Caused by Membranous Nephropathy: Response to a Short Course of Cyclophosphamide Alternating with Prednisolone. *Internal Medicine* 2004, Vol 43: No 1
8. **Ghiggeri G.M.**, Catarsi P., Scolari F. et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: an openlabel, nonrandomized, retrospective study. *Clin Ther* 2004; 26: 1411–1418

9. **Goumenos, D.S.**, Tsagalis, G., El Nahas, A.M., Shortland, J.R., Davlouros, P., Vlachojannis, J.G. and Brown, C.B.: Immunosuppressive Treatment of Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Five-Year Follow-Up Study. *Nephron Clin Pract* 2006, 104: c75-c82
10. **Habashy D.**, Hodson E.M., Craig J.C.: Interventions for steroidresistant nephrotic syndrome: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 906–912
11. **Habib R.**, Niaudet P.: Comparison between pre and posttreatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 1994; 42: 141–146
12. **Heering P.**, Braun N., Mullejans R. et al. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 10–18
13. **Hino S**, Takemura T, Okada M et al. Follow-up study of children with nephrotic syndrome treated with a long-term moderate dose of cyclosporine. *Am J of Kidney Disease* 1998; 31: 932–939
14. **Hodson E.M.**, Knight J.F., Willis N.S., Craig J.C.. Corticosteroid therapy for nephritic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD001533
15. **Hymes L.C.**. Steroid-resistant, cyclosporine-responsive, relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 137–139
16. **Inoue Y.**, Ijima K., Nakamura H., Yoshikaw N.: Two-year cyclosporine treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 33–38
17. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children: identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98: 561–564
18. **Kim, P.-K.**, Kim, K.S., Pai, K.S., Kim, J.H. and Choi, I. J.: Long-Term Results of Cyclosporin Induced Remission of Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. *Yonsei Medical Journal* 1997, 38, No 5: 307-318

- 19. Kemper M.J.**, Kuwertz-Broeking E., Bulla M., Mueller-Wiefel D.E., Neuhaus T.J.: Recurrence of severe steroid dependency in cyclosporine A-treated childhood idiopathic nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1136–1141
- 20. Klein M.**, Radhakrishnan J. and Appel G. Cyclosporine treatment of glomerular diseases. *Annu Rev Med* 1999; 50: 1–15
- 21. Klinika B.**, Kaczmarczyk I., Radziszewski A. and Sulowicz W. Use of cyclosporine A and new immunosuppressive drugs in the therapy of glomerulonephritis. *Przegl Lek* 2001; 58: 798–804
- 22. Meyrier A.** Use of cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in adults. *Contrib Nephrol* 1995; 114: 28–48
- 23. Mihatsch M**, Antonovych T, Bohman S.-O. et al. Cyclosporine nephropathy: standardization of the evaluation of kidney biopsies. *Clin Nephrol* 1994; 41: 23–32
- 24. Niaudet P**, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1049–1056
- 25. Niaudet P** and French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 1994; 125: 981–986
- 26. Peggy, W.**, du Buf-Vereijken, G. and Wetzels, J.F.M.: Efficacy of a second course of immunosuppressive Therapy in patients with membranous nephropathy and persistent or relapsing disease activity. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19: 2036-2043
- 27. Peggy, W.G.**, du Buf-Vereijken, G., Branten, A..J.W. and Wetzels, J.F.M.: Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: Improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19: 1142-1148
- 28. Ponticelli C.**, Edefonti A, Ghio L. et al. Cyclosporine versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing nephrotic

syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1326–1332

29. Sairam V, Kalia A, Rajaraman S, Travis L. Secondary resistance to cyclosporine A in children with nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 842–846

30. Seikaly M.G., Prashner H, Nolde-Hurlbert B, Browne R. Long-term clinical and pathological effects of cyclosporine in children with nephrosis. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 214–217

31. Takeda A, Takimoto H, Mizusawa Y, Simoda M. Prediction of subsequent relapse in children with steroid-sensitive nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 888–893

32. Tang S., Chan, T.M., Cheng, I.K.P. and Lai, K.N.: Clinical features and treatment outcome of idiopathic membranous nephropathy in Chinese patients. *Q J Med* 1999, 92: 401-406

33. Tarshish P, Tobin J.N., Bernstein J, Edelmann C.M. Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 590–593

34. Tohjo S, Narita M, Koyama T. Clinical evaluation of cyclosporine in the treatment of nephrotic syndrome: multicenter double blind study (in Japanese). *Jin To Tohseki* 1994; 37: 565–608

35. Xia Z.K., Liu GL, Gao Y.F. et al. Cyclosporine A treatment of 83 children with nephrotic syndrome of different pathological types. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003; 41: 813–816

8. Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: Verlauf der bestimmten Laborparameter gegen die Zeit am Beispiel der totalen Remission. Kennzeichnend hierfür der rasche, periodische (28 Tage Zyklus) und dauerhafte Abfall der Proteinurie (PU), die relative Konstanz des Kreatinins (Krea) i.S., sowie die langsamen Anstiege des Totalproteins (TP) i.S. und des Albumins (Alb) i.S. (auch dargestellt in Ausgleichsgeraden).

Abbildung 2: Verlauf der bestimmten Laborparameter gegen die Zeit am Beispiel der teilweisen Remission. Charakteristisch ist zunächst eine rasche Halbierung der Proteinurie (PU), bei anschließendem periodischem Schwanken um einen relativ konstanten Wert. Das Kreatinin (Krea) i.S., Totalprotein (TP) i.S. und Albumin (Alb) i.S. bleiben hierbei nahezu konstant.

Abbildung 3: Verlauf der bestimmten Laborparameter gegen die Zeit am Beispiel des End- Stadium- Renal- Failure/ der Dialysepflichtigkeit. Zunächst zeichnet sich ein periodischer Abfall der Proteinurie (PU) ab, wobei es nach ca. einem Jahr zu einem akuten Nierenversagen mit Anstieg über den Ausgangswert kam. Anschließend periodisches Schwanken auf konstantem Niveau. Der Kreatinin (Krea) i.S. stieg beim Ereignis zügig an, bei gleichzeitig abfallendem Totalprotein (TP) i.S. Im weiteren Verlauf relativ konstante Werte. Shunt- Anlage im Mai 2000.

Abbildung 4: Durchschnittlicher Abfall der Proteinurie mit Standardabweichung unter der immunsuppressiven Therapie über 6 Jahre.

Abbildung 5: Durchschnittlicher Abfall der Proteinurie (PU) getrennt nach mGN, FSGS und bei allen Patienten über 5 Jahre.

Abbildung 6: Durchschnittlicher Abfall der Proteinurie (PU) aufgeschlüsselt nach Geschlecht im Vergleich zum gesamten Kollektiv über 5 Jahre.

Abbildung 7: Durchschnittliche Veränderung des Kreatinins i.S. mit Standardabweichung über 6 Jahre.

Abbildung 8: Durchschnittlicher Anstieg des Kreatinins (Krea) i.S. aufgeteilt in mGN, FSGS und bei allen Patienten über 5 Jahre.

Abbildung 9: Durchschnittlicher Anstieg des Harnstoffs i.S. mit Standardabweichung über 6 Jahre.

Abbildung 10: Durchschnittlicher Harnstoffanstieg i.S. (HN) bei mGN, FSGS und allen Patienten.

Abbildung 11: Medianer Anstieg des Totalproteins i.S. mit Standardabweichung über 6 Jahre.

Abbildung 12: Medianer Totalproteinanstieg i.S. (TP) bei mGN, FSGS und allen Patienten.

Abbildung 13: Durchschnittlicher Anstieg des Albumins i.S. mit Standardabweichung über 6 Jahre.

Abbildung 14: Durchschnittlicher Albuminanstieg i.S. (Alb) bei mGN, FSGS und allen Patienten.

Abbildung 15: Anteil der Patienten mit dem Verlauf einer totalen und teilweisen Remission sowie eines ESRF/Dialysepflicht in Prozent.

Abbildung 16: Anteil der mGN- Patienten mit dem Verlauf einer totalen und teilweisen Remission sowie eines ESRF/Dialysepflicht in Prozent.

Abbildung 17: Anteil der FSGS- Patienten mit dem Verlauf einer totalen und teilweisen Remission sowie eines ESRF/Dialysepflicht in Prozent.

Tabelle 1: Baseline Charakteristik/ Patientenkollektiv

Tabelle 2: Häufigkeit von therapierelevanten Komorbiditäten im Patientenkollektiv in Prozent.

Tabelle 3: Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen unter der immunsuppressiven Therapie in Prozent.

Tabelle 4: Korrelation des Therapieerfolgs mit der Behandlungsdauer in Monaten

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Hennemann für die Überlassung des Themas sowie für die geduldige Unterstützung und Betreuung.

Des Weiteren gilt er den Mitarbeitern der nephrologischen Klinik Coburg, welche mir Zugang zu Computerakten und zahlreichen Archiven ermöglichten.

Meinem Kollegen Dr. Elmar Heinrich danke ich für die Unterstützung beim Erstellen der statistischen Auswertung sowie für das Korrekturlesen.

Nicht unerwähnt bleiben darf der Zuspruch, den ich von Raya und meinem Bruder Alak erhielt.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht und mich stets unterstützt haben.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name, Vorname	Deeb, lyad
Geburtstag	08.03.1979
Geburtsort	Minden
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	griechisch-orthodox
Familienstand	ledig

Schulbildung

1985 - 1989	Besuch der Grundschule Ketschendorf in Coburg
1989 - 1998	Besuch des Gymnasiums Alexandrinum Coburg
Schulabschluss	allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

07/98 - 09/98	Grundausbildung und Sanitäterausbildung in der Bundeswehrkaserne in Horb am Neckar (3 Monate)
09/99 - 04/99	Wehrdienst im Sanitätsbereich der Balthasar-Neumann Kaserne in Ebern (7 Monate)

Hochschulausbildung

05/1999 - 05/2005	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Abgelegte Prüfungen	- 03/2001 Ärztliche Vorprüfung - 04/2002 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung - 04/2004 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung - 05/2005 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2005 - 06/2007	<i>Assistenzarzt</i> in der Urologischen Klinik des Missions-ärztlichen Klinikums Würzburg, Dres. Georg Schön und Frank Schiefelbein
ab 08/2007	<i>Assistenzarzt</i> in der Urologischen Klinik des Leopold-ina Krankenhauses Schweinfurt, Dr. Roland Bonfig

Würzburg, Juli 2007