Die membranöse Glomerulonephritis

Prof. Dr. H. Pavenstädt
Direktor
Medizinische Klinik und Poliklinik D
UKM Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster
Tel.: 0251-83-47517
E-mail: pavensth@mednet.uni-muenster.de

Einleitung:
Die membranöse Glomerulonephritis ist die häufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom. Sie ist eine Immunkomplexnephritis, bei der es zu einer **lokalen** Bildung von IgG, anderen Immunglobulinen und Komplement kommt. Wie der Name andeutet, ist bei der Erkrankung die glomeruläre Basalmembran verdickt. In der Elektronenmikroskopie sieht man Ag-Ak-Komplex-Ablagerungen unterhalb des Podozyten (subepithelial) (1). Abbildung 1 zeigt ein Schema der Immunpathologie.

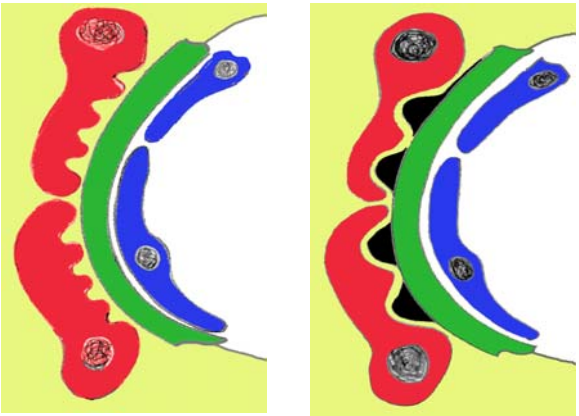

Abbildung 1:
Schematische Darstellung der Immunpathologie bei der membranösen Glomerulonephritis.
Links: Normales Glomerulum
Rechts: Glomerulum mit Immunkomplexen unterhalb des Podozyten.
Es kommt zu einer Simplifizierung der Podozytenfußfortsätze.
Nach G. Walz, Der Internist, 2003 (2)

4 histopathologische Stadien der membranösen Glomerulonephritis werden beschrieben (1):

Stadium I: Nachweis der subepithelialen Immunablagerungen
Stadium II: Nachweis der Fortsätze der glomerulären Baselmembran („spikes“) zwischen den subepithelialen Immundepots
Stadium III: Vollständige Umschichtung der Immundepots durch das Basalmembranmaterial
Stadium IV: Massive Verbreiterung der glomerulären Basalmembran durch Matrixvermehrung; variables Ausmaß und Dichte der Immundepots

Abbildung 2 zeigt schematisch den Ablauf der Schädigung des Podozyten bei der membranösen Glomerulonephritis. Antikörper werden gegen Podozytenantigen(e) gebildet. Das(Die) Zielantigen(e) beim Menschen ist/sind unbekannt.
Hiernach wird lokal Komplement und C5b-9 gebildet. Dies führt zu einer Dysregulation von Transkriptionsfaktoren im Podozyten. Sauerstoffradikale und Zytokine werden von

Podozyten freigesetzt. Das Zytoskelett der Podozyten wird geschädigt, Schlitzmembranproteine werden verändert exprimiert. Es kommt zur Proteolyse von Kollagen IV in der glomerulären Basalmembran (3).

Es wurde kürzlich der Fall einer **kongenitalen membranösen** Glomerulonephrits beschrieben. Dabei kommt es zur Antikörperbildung der Mutter gegen die **neutrale Endopeptidase der Podozyten** des Feten gebildet. Die Mutter hatte einen erblichen Defekt im Gen der neutralen Endopeptidase und war während der Schwangerschaft sensitiviert worden (4).

Antikörper gegen Podozytenantigen(e)

↓

Lokale Generation von Immunkomplexen

↓

Aktivierung von Komplement **C5b-9**

↓

Freisetzung von Mediatoren Zytokine, Proteasen, Sauerstoffradikale

↓

Lipidperoxidation von Lipoproteinen

↓

Podozytenschädigung Zytoskelett-Veränderungen Schlitzmembranproteinveränderungen

↓

Proteinurie

Abbildung 2: Hypothetisches Schema der Pathogenese der membranösen Glomerulonephritis

Klinische Charakteristika von Patienten mit einer membranösen Glomerulonephritis (1):

Alter der Patienten > 30 Jahre	85%
Männer	70%
Frauen	30%
Nephrotisches Syndrom	80%
Asymptomatische Proteinurie	20%
Mikrohämaturie	50%
Hypertonie	30%
Kreatinin > 2 mg/dl	10%

Normale Komplementspiegel (lokale Bildung)

Relativ häufig thrombotische Komplikationen (Nierenvenenthrombose)

Einteilung und Ursachen der sekundären membranösen Glomerulonephritis (1):

Primäre membranöse GN (> 80%)

Sekundäre membranöse GN

Malignome	
Infektionen:	Malaria, Hepatitis C u. B., Syphillis, Schistosomiasis
Autoimmun:	Sarkoidose, M. Crohn, Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Hashimoto-Thyreoiditis, Dermatomyositis, ankolyosierende Spondylitis
Medikamente:	Captopril, Penicillamin, Gold, NSAR
Toxine:	Formaldehyd

Malignome, die eine membranöse Glomerulonephritis induzieren, sind meist schon beim Auftreten des nephrotischen Syndroms apparent. Die Inzidenz eines occulten Tumors liegt dabei unter 1-2%. Eine Tumorsuche wird daher nur bei klinischen Zeichen (Gewichtsabnahme, unerklärte Anämie, Hämoccult positiv) empfohlen (5).

Der IgG-Subtyp kann Hinweise auf das Vorliegen einer primären oder sekundären Form geben. Bei der primären Form wird oft IgG4 abgelagert während IgG1 und 2 häufig bei Malignomen und IgG2 und 3 häufig bei der Lupusnephritis abgelagert werden (6,7).

Die membranöse Glomerulonephritis kann auch mit anderen glomerulären/interstitiellen Nierenerkrankungen, wie der FSGS, der diabetischen Nephropathie, der IgA-Nephropathie, der RPGN und der interstitiellen Nephritis auftreten (1).

Diagnostik:
Anamnese (Medikamente, Tumor?), Routinelabor, Kreatininclearance, Quantifizierung der Proteinurie im 24h-Urin, Urinsediment, Abdomensonographie, Schilddrüsenfunktion, ggf. Schilddrüsenautoantikörper, ANA, Komplementfaktor C3 und C4, Rheumafaktor, Kryoglobuline, Serologien auf Hepatitis B und C sowie TPHA. Ggf. Suche nach Parasitosen, Filarien-, Schistosomen- oder Malariainfektion.
Eine Nierenbiopsie sollte auf jeden Fall zur Sicherung der Diagnose durchgeführt werden (1).

Prognose der membranösen Glomerulonephritis (8,9):

Spontanremission:	5 bis 20%
Partielle Remission (< 2g Proteinurie/Tag):	25 bis 40%
Chronisches Nierenversagen:	14% nach 5 Jahren 35% nach 10 Jahren 41% nach 15 Jahren

Risiko Proteinurie: Studie von Pei et al. (9)

182 Patienten mit membranöser Glomerulonephritis:
26 % der Patienten waren nach 5 Jahren niereninsuffizient
66 % der Patienten mit einer Proteinurie > 8 g/Tag für mehr als 6 Monate waren nach 5 Jahren niereninsuffizient
55 % der Patienten mit einer Proteinurie > 6 g/Tag für mehr als 9 Monate waren nach 5 Jahren niereninsuffizient
44 % der Patienten mit einer Proteinurie > 4 g/Tag für mehr als 12 Monate waren nach 5 Jahren niereninsuffizient

Kürzlich wurde beschrieben, dass die Ausscheidung von beta2-Mikroglobulin und IgG gute prognostische Marker für einen Kreatininanstieg bei der membranösen Glomerulonephritis sind (10). Bei 57 Patienten mit einer membranösen Glomerulonephritis mit nephrotischem Syndrom und einem Kreatinin von ≤ 1.5 mg/dl wurde prospektiv die Ausscheidung von beta2-mikroglobulin und IgG untersucht. Als obere Grenze wurde die Ausscheidung von 0.5 µg/min beta2-Mikroglobulin und 250 mg/24h-IgG gewählt. Endpunkte waren ein Anstieg des Kreatinins über 1,5 mg/dl oder ein 50%iger Kreatininanstieg. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 53 Monaten hatten 44% der Patienten die Endpunkte erreicht. Die Ausscheidung von beta2-Mikroglobulin und IgG waren unabhängige prognostische Marker um die Endpunkte zu erreichen (Sensitivität 88%, Spezifität 91% für beta2-Mikroglobulin; Sensitivität und Spezifität: 88% für IgG; Kombination von beta2-Mikroglobulin und IgG: Spezifität von 97%) (10).

Risikogruppen der membranösen Glomerulonephritis (1)

Gruppe mit sehr niedrigem Risiko:
Asymptomatische Proteinurie
Normale glomeruläre Filtrationsrate
Juveniles Alter (bis 16 Jahre)

Gruppe mit niedrigem Risiko:
Frauen
Normaler Blutdruck
Proteinurie <3,5 g/24 h
Keine tubulointerstitielle Fibrose

Gruppe mit intermediärem Risiko:
Proteinurie >3,5 bis <8 g/24h (über einen Zeitraum von 6 Monaten)

Gruppe mit hohem Risiko:
(>80%ige Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz):
Männer
Proteinurie >8 g/24h
Lebensalter >50 Jahre
Arterieller Hypertonus
Erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate

Tubulointerstitielle Fibrose

Therapie:

Behandlungsindikationen:
Der Spontanverlauf und die Prognose der membranösen Glomerulonephritis sind umstritten.
Schieppati et al. beschrieben, dass bei unbehandelten Patienten mit einer membranösen Glomerulonephritis die Prognose mit einer Spontanremissionsrate von 65% und einer Niereninsuffizienzrate von 12% nach 5 Jahren sehr gut ist und empfehlen daher eine rein symptomatische Therapie (8).
Hingegen fanden Ponticelli et al., dass nach 10 Jahren nur 33% der Patienten mit einer unbehandelten membranösen Glomerulonephritis in eine Spontanremission kommen und 40% der Patienten in dieser Zeit niereninsuffizient werden. Sie empfehlen daher, alle Patienten mit einer membranösen Glomerulonephritis und einem nephrotischen Syndrom immunsuppressiv zu behandeln (11).

Gruppe mit sehr niedrigem und niedrigem Risiko:
Die Prognose von Patienten mit membranöser Glomerulonephritis ist sehr gut. Diese Patienten entwickeln nach 10 Jahren sehr selten ein Nierenversagen. Daher sollte bei diesen Patienten die Proteinurie und das Kreatinin regelmäßig (z.B. alle 3 Monate) kontrolliert und eine symptomatische Therapie durchgeführt werden (12).

Symptomatische Therapie:
Blutdrucksenkung: Ideal: 125/80 mmHg
ACE Hemmer, ggf. ACE Hemmer, ggf. mit AT1-Rezeptor Antagonisten
Ggf. in Kombination mit Diuretikum, Ca^{2+}-Kanal-Blocker
Salzarme Diät

Gruppe mit hohem Risiko:
Die Literatur empfiehlt bei diesen Patienten zunächst eine symptomatische Therapie und eine Beobachtung der Nierenfunktionsparameter über 6 Monate, da es zu einer Spontanremission kommen kann (12).

Symptomatische Therapie:
Blutdrucksenkung: Ideal: 125/75 mmHg
ACE Hemmer, ggf. ACE Hemmer, ggf. mit AT1-Rezeptor Antagonisten
ggf. in Kombination mit Diuretikum, Ca^{2+}-Kanal-Blocker
Salzarme Diät
Ggf. Senkung der Lipide mit Pravastatin/Fluvastatin
Antikoagulation bei einem Serum-Albumin von < 2.0 g/dl oder/und Immobilität

Falls es innerhalb von 6 Monaten zu einem Kreatininanstieg oder Komplikationen kommt, sollte eine spezifische Therapie früher begonnen werden.

Diskutiert wird, welche Immunsuppressiva initial bei diesen Patienten eingesetzt werden sollen. Von der Gruppe um Cattran wird die Gabe von Cyclosporin A in Kombination mit Korticosteroiden als primäre Therapie empfohlen (13).
Andere Autoren empfehlen als initiale Therapie die Kombination Cyclophosphamid/ Korticosteroide (14).

Obwohl es wenige Hinweise dafür gibt, dass es eine irreversible Nierenfunktionseinschränkung bei Patienten mit einer membranöser Glomerulonephritis gibt, sollte man ab einem Kreatinin von 3 mg/dl mit einer spezifischen Therapie vorsichtig sein. Falls man sich bei höheren Kreatininwerten für eine Therapie entscheidet, sollte die Therapie bei einem **nicht Ansprechen nach 3 Monaten abgebrochen werden (14)**.

Eine **partielle Remission** der Proteinurie (50% Reduktion der Peakproteinurie oder subnephrotische Proteinurie) ist ein **wichtiges therapeutisches Ziel**, da auch die partielle Remission sehr gut mit einer Reduktion der Progression der Niereninsuffizienz korreliert ist (15).

Gruppe mit intermediärem Risiko:
Proteinurie >3,5 bis <8 g/24h (über einen Zeitraum von 6 Monaten)
Symptomatische Therapie, wie oben beschrieben.

Ob bei Patienten, die in diese Gruppe fallen, nach 6 Monaten Beobachtungszeit auf jeden Fall eine spezifische Therapie indiziert ist, ist umstritten (13,14).
In der von Ponticelli et al. beschriebenen Therapiestudie wurde keine Risikostratifizierung durchgeführt bzw. es wurden alle Patienten mit einer membranösen Glomerulonephritis und einem nephrotischen Syndrom behandelt. Ohne eine Risikostratifizierung werden aber ca. 40% der Patienten unnötig mit Immunsuppressiva behandelt (11).
du Buf-Vereijken und Mitarbeiter schlagen vor, Patienten erst zu behandeln, wenn das Kreatinin über 1,5 mg/dl oder um 50% des Ausgangsniveaus ansteigt (14). Vorteil dabei ist, dass Patienten nicht “umsonst“ behandelt werden.
Diese Ansicht wird unterstützt durch Daten von Torres und Mitarbeitern, die in einer retrospektiven Studie zeigten, dass auch ein späterer Beginn der immunsuppressiven Therapie (im Mittel 14 Monate nach Diagnosestellung) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Prognoseverbesserung führt (16).
Andere Autoren hingegen empfehlen, Patienten, die in die Gruppe mit intermediärem Risiko fallen, nach 6 Monaten Beobachtung immunsuppressiv zu therapieren (13).

Therapieregime:
Verschiedene Substanzen wie Chlorambucil, Cyclophosphamid, Azathioprin, Cyclosporin, Mycophenolat Mofetil (MMF), Tacrolimus, Corticotropin, der anti-CD20 monoklonale Antikörper Rituximab sowie der anti-C5a monoklonale Antikörper Eculizumab wurden zur Therapie der membranösen Glomerulonephritis eingesetzt (14).
Es gibt sehr wenige randomisiert kontrollierte Studien, in denen der Effekt der verschiedenen Immunsuppressiva verglichen wird. Daher ist es schwierig eine endgültige und sichere Schlussfolgerung über die optimale Therapieform zu treffen.

Chlorambucil/Cyclophosphamid:
Metaanalysen zeigen, dass im Vergleich zu einer alleinigen Kortisontherapie, die zusätzliche Chlorambucil/Cyclophosphamid-Therapie die Wahrscheinlichkeit einer Remission erhöht. Allerdings wird durch die Therapie die Nierenüberlebensrate nicht beeinflusst. Man sollte aber bedenken, dass in vielen Studien keine Risikostratifizierung vor der Therapie durchgeführt wurde und dass es sehr wenige kontollierte randomisierte Studien zur Therapie der membranösen Glomerulonephritis gibt.
Eine kontrolliert randomisierte Studie und 2 Kohorten-Studien mit historischen Kontrollen in genügender Fallzahl und langen Verläufen geben gute Hinweise für einen Vorteil einer Therapie der membranösen Glomerulonephritis mit alkylierenden Substanzen in Kombination mit Korticosteroiden (14).

Schema nach Ponticelli:
Methylprednisolon-Prednison/Chlorambucil: Eine 10-Jahres Verlaufsstudie zeigte, dass Patienten, die mit **Methylprednisolon-Prednison/Chlorambucil** therapiert wurden, eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, in die komplette oder partielle Remission zu kommen (88 versus 47 Prozent in der Plazebo-Gruppe) und die Wahrscheinlichkeit ohne Dialysetherapie leben zu können in der Therapiegruppe höher war (92 versus 60 Prozent) (11). Ähnliche Daten konnten mit einem **Methylprednisolon-Prednison/orales Cyclosphosphamid-Regime**, das weniger Nebenwirkungen hatte, erhoben werden (17).
Eine Monotherapie mit Korticosteroiden oder Cyclophosphamid oder eine i.v. Cyclophosphamidtherapie in Kombination mit Korticosteroiden ist nicht sinnvoll (14).
Vor der Therapie mit Cyclophosphamid empfehlen wir eine schriftliche Aufklärung (Infertilität, Knochenmarksdepression, allergische Reaktionen, Infektionen).
Infertilität: GNRH-Agonisten bzw. Testosterongabe bei Frauen oder Männern können ggf. die Inzidenz der Infertilität verringern (18,19). Aufklärung über Kryopreservation von Spermien und Oozyten.

Die Knochendichte sollte gemessen werden und eine Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D und Calcium erfolgen. Wir empfehlen eine Ulkusprophylaxe mit einem Protonenpumpenblocker.
Eine PCP-Prophylaxe wird empfohlen (160 mg Trimethoprim und 800 mg Sulfamethoxazol an 3 Tagen in der Woche).

Therapieschema nach Ponticelli (17):

1. Monat:	Methyprednisolon 1g/Tag i.v. über 3 Tage hiernach Prednison 0,4 mg/kg für 24 Tage
2. Monat:	Cyclosphosphamid 2,5 mg/kg/Tag
3., 5. Monat	wie 1. Monat
4., 6. Monat	wie 2. Monat

Aggressiveres Endoxantherapie-Schema:
Bei Patienten mit einem Kreatininanstieg wurde von einigen Autoren ein aggressiveres Therapieschema mit einer kontinuierlichen **Cyclophosphamidgabe für 12 Monate** in einer Dosis von 1,5-2 mg/kg/Tag eingesetzt. Zusätzlich wurde eine Therapie mit Methylprednisolon/Prednison in den Monaten 1, 3 und 5 durchgeführt.

Es kam unter diesem Regime zu einer Verbesserung der Nierenfunktion bei über 90% der Patienten und zu einer kompletten und partiellen Remission der Proteinurie bei über 90% der Patienten nach 5 Jahren. Die Nierenüberlebensraten nach Nierenbiopsie lagen nach 5 und 10 Jahren bei 93% bzw. 81%. Allerdings war die Relapsrate mit 28% hoch und Komplikationen wie **Knochenmarksdepression und Infektionen traten in 66% der Patienten auf (14).**

CyclosporinA (CsA): Als Primärtherapie bei Hochrisikopatienten oder bei Therapieversagen mit alkylierenden Substanzen kann CsA 4 - 6 mg/kg pro Tag (Spiegel 120 - 200 ng/ml) eingesetzt werden. Meistens wird die Therapie zunächst mit Prednison, 1 - 2 mg/kg alle 2 Tage kombiniert; nach Rückgang der Proteinurie rasches tapering.
Bei Patienten mit einem **intermediären Risikoprofil** (Proteinurie <8 g/Tag, stabile Nierenfunktion) wurden in einer randomisiert kontrollierten Studie 51 Patienten mit Prednison und CsA (Spiegel 150-225 ng/ml) oder Placebo für 26 Wochen behandelt. 75 % der Patienten in der Behandlungsgruppe bzw. 22% der Patienten in der Plazebogruppe hatten eine komplette oder partielle Remission nach 26 Wochen. Nach 1 Jahr wurde ein Relaps bei 43% der mit CsA und bei 40% der mit Plazebo behandelten Patienten beobachtet. Die GFR blieb in beiden Gruppen gleich (20).
Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion konnte in einer kontrollierten randomisierten Studie nach einer Therapie mit CsA für 12 Monate und einer Beobachtungszeit von 2 Jahren gezeigt werden, dass CsA die Proteinurie von 11.5 auf 7.9 g/Tag reduziert und die Kreatininkurve verbessert (nach 12 Monaten (ml/min/Monat): CsA: 2.1 vs. Plazebo: 0.5. Der Therapiebenefit war bei 6 von 8 Patienten auch nach 21 Monaten nach Beendigung der Therapie erhalten. Allerdings konnte keine Verbesserung der Nierenfunktion und keine komplette Remission der Proteinurie beobachtet werden (21).

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass 10 von 14 Patienten, die mit CsA für 12 Wochen behandelt wurden, nach 2-4 Wochen in eine partielle Remission kamen. Allerdings kam es bei 4 therapierefraktären Fällen zu einer raschen Progression der Niereninsuffizienz (22).

Andere Studien weisen darauf hin, dass eine längere Therapiedauer der membranösen Glomerulonephritis mit CsA für 1 Jahr effektiver sein könnte: 41 Hochrisikopatienten wurden im Mittel für 1 Jahr mit CsA behandelt, nachdem andere Immunsuppressiva erfolglos gewesen waren. 34% der Patienten erreichten eine Vollremission (23).

Der Erfolg einer CsA-Therapie sollte sich nach 3 Monaten einstellen und nach einem Jahr ist es möglich, die Therapie langsam auszuschleichen. Nach Absetzen der Therapie kommt es aber häufig zu einem Relaps des nephrotischen Syndroms. Zudem führt eine Therapie mit CsA nicht zu einer Reduktion der Immunkomplexbildung, so dass der Langzeiteffekt einer CsA-Therapie fragwürdig ist (13,14)
CsA kann potentiell nephrotoxisch sein und eine Hypertonie aggravieren. Das Risiko einer CsA induzierten Nephrotoxizität ist bei vorbestehender Niereninsuffizienz und interstitiellen Fibrose in der Nierenbiopsie erhöht. Diese und andere Beobachtungen lassen vermuten, dass CsA bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und/oder schwerer Hypertonie und/oder einer interstitiellen Fibrose nicht oder nur mit

großer Vorsicht eingesetzt werden sollte. Die optimale Therapiedauer mit CsA bei Patienten mit membranöser Glomerulonephritis ist nicht klar. Die Empfehlungen reichen von 6 Monaten bis zu 1-2 Jahren. Grundsätzlich sollte die Therapie vorsichtig ausgeschlichen werden, um ein Rezidiv zu vermeiden (23, 24).

Mycophenolat Mofetil (MMF): Mehrere nicht prospektive Studien zeigen, dass die Therapie mit MMF eine Option bei der membranösen Glomerulonephritis sein könnte.
In einer retrospektiven Studie analysierten Choi et al. (25) den Erfolg einer Therapie von 17 Patienten mit einer membranösen Glomerulonephritis, die mit MMF 2 x 0,5-1g/Tag über 12 Monate meist kombiniert mit Korticosteroiden behandelt wurden. Bei 2 bzw. 5 Patienten konnte eine komplette oder partielle Remission erzielt werden. Bei 3 von 6 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kam es zu einer Verbesserung der Nierenfunktion.

In einer zweiten Studie wurden 16 Patienten, von denen 11 ein Kreatinin über 1,5 mg/dl hatten, mit 500 - 2,000 mg/Tag MMF mit oder ohne Korticosteroiden für 8 Monate therapiert. Bei 6 Patienten kam es zu einer mehr als 50% Reduktion der Proteinurie und bei 2 Patienten konnte eine partielle Remission erzielt werden. Die Nierenfunktion änderte sich nicht (26).
Als Abstract publizierte Daten zeigen, dass MMF (2g/Tag für 1 Jahr) in Kombination mit höher dosierten Korticosteroiden (analog zu dem Ponticelli-Schema) bei Patienten mit einer membranösen Glomerulonephritis und eingeschränkter Nierenfunktion sowohl eine Reduktion der Proteinurie (um ca. 70%) als auch eine Verbesserung der Nierenfunktion (um ca. 35%) bewirken konnte (27).

Rituximab: Kürzlich wurde in einer prospektiven Studie die Therapie mit dem anti-CD20 AK Rituximab (375 mg/m2) 1 x/Woche über 4 Wochen bei 8 Patienten beschrieben (28). Nach 12 Monaten kam es bei 2 bzw. 3 Patienten zu einer kompletten oder partiellen Remission des nephrotischen Syndroms, 3 Patienten hatten eine Reduktion der Proteinurie. Rituximab könnte daher eine Therapiealternative sein.
Kritisch ist anzumerken, dass keine Hochrisikopatienten behandelt wurden, und dass Rituximab bei Patienten mit interstitiellen Veränderungen nicht wirksam zu sein scheint (29).

Adrenocorticotropes Hormon: In einer randomisiert kontrollierten Studie wurde kürzlich der Effekt einer Therapie mit Methylprednisolon/Cyclophosphamid (Ponticelli-Schema) für 6 Monate bei 16 Patienten mit einer Therapie mit synthetischem adrenocorticotropen Hormon Tetracosactide (i.m., 1 mg zwischen 7:00 und 9:00 Uhr, 2 mal pro Woche, für 1 Jahr) bei 16 Patienten verglichen. Nach einem Jahr waren 4 bzw. 8 Patienten in der ersten Gruppe in kompletter oder partieller Remission. In der zweiten Gruppe waren 8 bzw. 6 Patienten in kompletter oder partieller Remission. Die mittlere Proteinurie sank in der ersten Gruppe von 5.1 g/Tag auf 2.1 g/Tag, in der zweiten Gruppe von 6.0 g/Tag auf 0.3 g/Tag. In jeder Gruppe wurde die Therapie bei 2 Patienten aufgrund von Nebenwirkungen oder Ineffizienz beendet. Möglicher Mechanismus: Durch das adrenocorticotrope Hormon wird der Apolipoprotein Metabolismus moduliert. Es könnte zu einer verstärkten Expression von Apolipoprotein J (Clusterin) kommen. Clusterin kompetetiert im Rattenmodell mit C5b-9 um den gleichen Rezeptor im Podozyten (30).

Azathioprin: Die kontinuierliche Therapie mit Azathioprin (50 mg/Tag) wurde bei 21 Patienten mit progredienter membranöser Glomerulonephritis eingesetzt. Zusätzlich erhielten die Patienten Methylprednisolon. 1 g i.v. gefolgt von Prednison, 30 mg/Tag, hiernach langsames Tapering (25 mg nach 3 Monaten, 15 mg nach 6 Monaten and 10 mg nach 12 Monaten).
Nach 5 bzw. 10 Jahren lag die Überlebensrate der Patienten bei 98 und 75%, die Überlebensrate mit funktionierenden Nieren bei 96 und 72%. Kritisch zu sehen ist, dass die Therapie kontinuierlich durchgeführt wurde (31). Ähnliche Beobachtungen wurden von anderen Autoren gemacht (32).
Hingegen konnte in einer retrospektiven Studie, in der Patienten mit membranöser Glomerulonephritis für 6-48 Monate mit Azathioprin und Prednison behandelt wurden, kein signifikant positiver Effekt auf die Progression der Erkrankung gefunden werden (33).

Pentoxifyllin: In einer Pilotstudie wurde der Effekt von Pentoxifyllin (1200 mg/Tag) auf die Proteinurie von Patienten mit einer membranösen Glomerulonephritis untersucht. Nach 6 Monaten Therapie war die Proteinurie von 11 auf 1.8 g/Tag reduziert. Dies ging mit einer Reduktion der TFNα-Konzentrationen im Blut und Urin einher. Prospektiv randomisierte Studien zu dieser Therapieoption werden erwartet (34).

C5a-Antikörper: Das Komplementsystem wird bei der membranösen Glomerulonephritis lokal aktiviert. Gegen eines der Effektorproteine des Komplementsystems, dem Komplement C5a wurden kürzlich Antikörper entwickelt, die in ersten Studien zur Therapie der membranösen Glomerulonephritis eingesetzt wurden. Die erste Studie, die als Abstract vorgestellt wurde, konnte keinen Therapieeffekt des C5a-Antikörpers zeigen (35). Möglicherweise ist es schwierig die kontinuierliche Komplementbildung lokal und zu einem optimalen Zeitpunkt zu blockieren.

Hepatitis und membranöse Glomerulonephritis: Eine durch eine Hepatitis B-Virusinfektion induzierte membranöse Glomerulonephritis kann erfolgreich mit Lamivudin therapiert werden. Die Dauer der Therapie ist unklar. Möglicherweise kann beim Auftreten einer Remission die Therapie nach 12 Monaten beendet werden (36,37).
Eine durch eine Hepatitis C induzierte membranöse Glomerulonephritis sollte mit pegIFN-alpha2 und Ribavirin therapiert werden (38).

Abbildung 3 zeigt eine Zusammenfassung der Therapiestrategie bei der membranösen Glomerulonephritis.

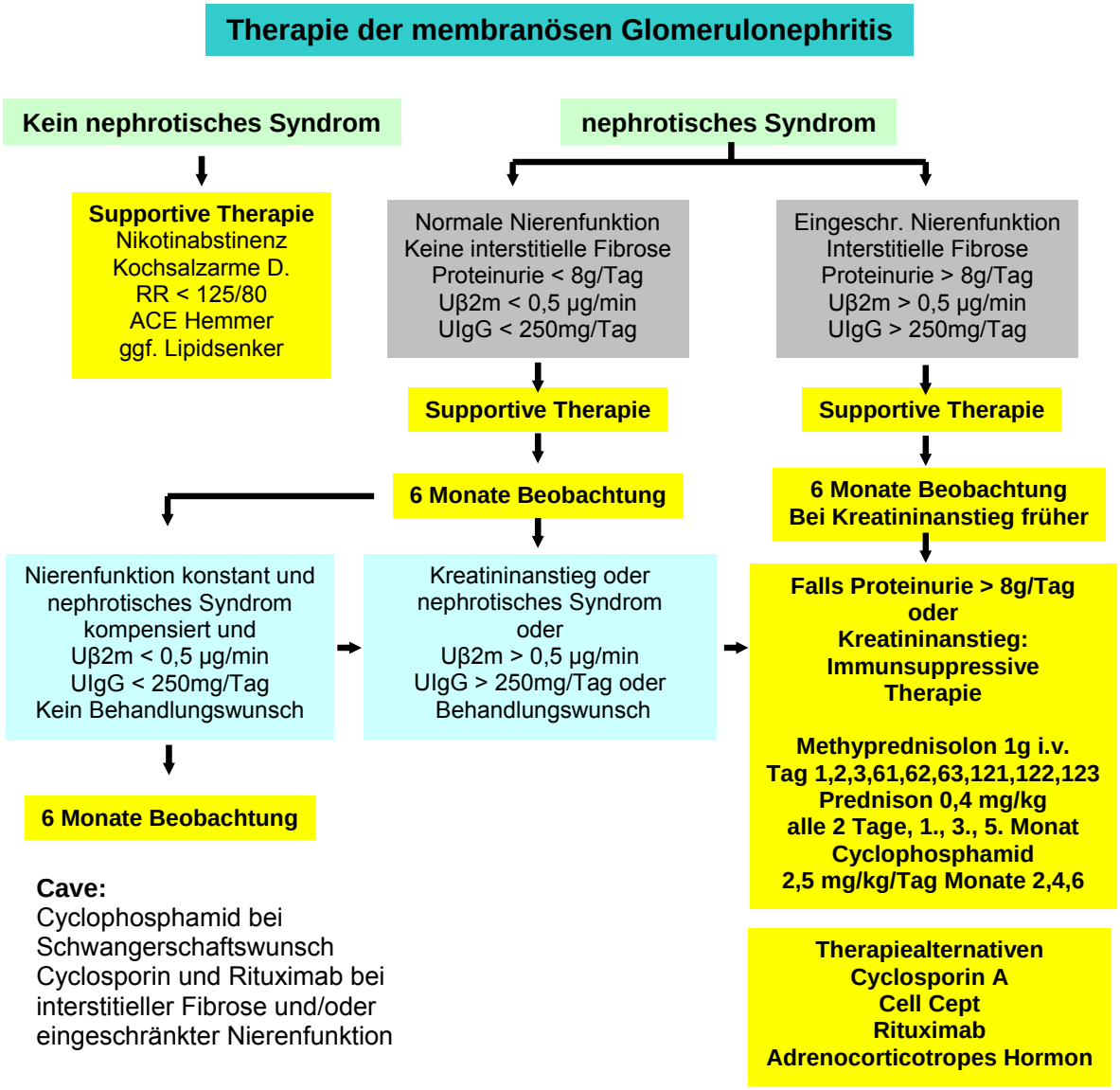

Abbildung 3: Therapie der membranösen Glomerulonephritis:

Zusammenfassung:

In den letzten Jahren ist es zu einem deutlichen Fortschritt im Wissen um das Management der membranösen Glomerulonephritis gekommen:

→ Eine zunächst konservative Therapie ist sinnvoll.

→ Neue Parameter, wie die beta2-Mikroglobulinurie wurden als gute Parameter für das Risiko einer fortschreitenden Niereninsuffizienz detektiert.

→ Hochrisikopatienten können auch bei eingeschränkter Nierenfunktion noch effektiv mit Cyclophosphamid/Cyclosporin in Kombination mit Corticosteroiden behandelt werden.

→ Eine partielle Remission der Proteinurie ist ein sehr gutes Therapieziel, da es mit einer sehr guten Prognose assoziiert ist.

→ Neue Therpiealternativen wurden eingeführt (Mycophenolat Mofetil, Rituximab, adrenocorticotropem Hormon).

→ Umstritten sind die Therapieformen bei Hochrisikopatienten (Cyclophosphamid/Cyclosporin) und der Therapiebeginn bei Patienten mit intermediärem Riskoprofil. Die Entscheidung hierüber sollte nach individuellen Kriterien erfolgen.

Die genannten Empfehlungen sind ohne Gewähr, die Verantwortung liegt bei der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt

Literatur:

1. Wasserstein AG: Membranous glomerulonephritis.
J Am Soc Nephrol. 1997, 8(4):664-74.

2. Walz, G: Pathogenetic aspectics of nephrotic syndrome. Internist. 2003, 44(9):1075-82.

3. Kerjaschki D: Pathomechanisms and molecular basis of membranous glomerulopathy.
Lancet. 2004, 364:1194-6.

4. Debiec H, Guigonis V, Mougenot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, Deschenes G, Ronco PM: Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. N Engl J Med. 2002, 27;346(26):2053-60.

5. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM: Membranous glomerulonephritis and malignancy.
Am J Kidney Dis. 1993, 22(1):5-10.

6. Haas M: IgG subclass deposits in glomeruli of lupus and nonlupus membranous nephropathies.
Am J Kidney Dis. 1994, 23(3):358-64.

7. Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, Okuyama S, Masai R, Maki N, Kigawa A, Sawada K, Imai H: Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2004, 19(3):574-9.

8. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G: Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med. 1993, 8;329(2):85-9.

9. Pei Y, Cattran D, Greenwood C: Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. Kidney Int. 1992, 42(4):960-6.

10. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Klasen IS, Bosch FH, Feith GW, Hollander DA, Wetzels JF: Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. J Am Soc Nephrol. 2005, 16(1):169-74.

11. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, Sasdelli M, Redaelli B, Grassi C, Pozzi C, et al.: A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy.
Kidney Int. 1995, 48(5):1600-4.

12. Cattran DC: Membranous nephropathy: quo vadis? Kidney Int. 2002, 61(1):349-50.

13. Cattran D: Management of membranous nephropathy: when and what for treatment.
J Am Soc Nephrol. 2005, 16(5):1188-94

14. du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF: Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. Am J Kidney Dis. 2005, 46(6):1012-29

15. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry Group: Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. Kidney Int. 2004, 66(3):1199-205.

16. Torres A, Dominguez-Gil B, Carreno A, Hernandez E, Morales E, Segura J, Gonzalez E, Praga M: Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int. 2002, 61(1):219-27.

17. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, Melis P, Valzorio B, Sasdelli M, Pasquali S, Pozzi C, Piccoli G, Lupo A, Segagni S, Antonucci F, Dugo M, Minari M, Scalia A, Pedrini L, Pisano G, Grassi C, Farina M, Bellazzi R: A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol. 1998, 9(3):444-50.

18. Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, Avivi I, Nahir M: Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. Lupus. 2000, 9(6):401-5.

19.. Masala A, Faedda R, Alagna S, Satta A, Chiarelli G, Rovasio PP, Ivaldi R, Taras MS, Lai E, Bartoli E: Use of testosterone to prevent cyclophosphamide-induced azoospermia. Ann Intern Med. 1997, 15;126(4):292-5.

20. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL: North America Nephrotic Syndrome Study Group.: Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. Kidney Int. 2001, 59(4):1484-90.

21. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, Bernstein K, Churchill DN, Clark WF, Morrin PA, Lavoie S: A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. Kidney Int. 1995, 47(4):1130-5.

22. Guasch A, Suranyi M, Newton L, Hall BM, Myers BD: Short-term responsiveness of membranous glomerulopathy to cyclosporine. Am J Kidney Dis. 1992, 20(5):472-81.

23. Fritsche L, Budde K, Farber L, Charisse G, Kunz R, Gaedeke J, Neumayer HH: Treatment of membranous glomerulopathy with cyclosporin A: how much patience is required? Nephrol Dial Transplant. 1999, 14(4):1036-8.

24. Ponticelli C, Villa M: Does cyclosporin have a role in the treatment of membranous nephropathy? Nephrol Dial Transplant. 1999, 14:23-25.

25. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R, Briggs WA: Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. Kidney Int. 2002, 61(3):1098-114.

26. Miller G, Zimmerman R III, Radhakrishnan J, Appel GB: Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. Am J Kidney Dis. 2000, 36:250-256.

27. du Buf-Vereijken PW, Wetzels JFM: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in patients with idiopathic membranous nephropathy and renal insufficiency. J Am Soc Nephrol. 2004, 15:341A. (abstr)

28. Ruggenenti P, Chiurchiu C, Brusegan V: Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: A one-year prospective study. J Am Soc Nephrol. 2003,14:1851-1857.

29. Ruggenenti P, Chiurchiu C, Brusegan V, Perna A, Abbate M, Remuzzi G: Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: Renal biopsy findings predict response to treatment. J Am Soc Nephrol. 2003;14:528A. (abstr)

30. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, Manno C, Viola BF, Pasquali S, Mandolfo S, Messa P: A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotropic hormone in idiopathic membranous nephropathy.
Am J Kidney Dis. 2006, 47(2):233-40.

31. Bone JM, Rustom R, Williams PS: 'Progressive' versus 'indolent' idiopathic membranous glomerulonephritis. QJM. 1997, 90(11):699-706

32. Brown JH, Douglas AF, Murphy BG, Hill CM, McNamee PT, Nelson WE, Doherty CC: Treatment of renal failure in idiopathic membranous nephropathy with azathioprine and prednisolone. Nephrol Dial Transplant. 1998, 13(2):443-8.

33. Ahuja M, Goumenos D, Shortland JR, Gerakis A, Brown CB: Does immunosuppression with prednisolone and azathioprine alter the progression of idiopathic membranous nephropathy?
Am J Kidney Dis. 1999, 34(3):521-9.

34. Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Chalopin J: Use of pentoxifylline in membranous nephropathy. Lancet. 2001, 26;357(9269):1672-3.

35. Appel G, Nachman P, Hogan SL: Eculizumab (C5 complement inhibitor) in the treatment of idiopathic membranous nephropathy: Preliminary baseline and pharmacokinetic/pharmacodynamic data. J Am Soc Nephrol. 2002;13:668A. (abstr)

36. Tang S, Lai FM, Lui YH, Tang CS, Kung NN, Ho YW, Chan KW, Leung JC, Lai KN: Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy. Kidney Int. 2005, 68(4):1750-8.

37. Ng YY, Yang WC, Lee ST: Long-term lamivudine therapy in hepatitis B-associated membranous nephropathy? Kidney Int. 2006, 69(4):776.

38. Jefferson JA, Johnson RJ: Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease.
Semin Nephrol. 2000, 20(3):286-92.