

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Nephrologie

Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. med. Kurt Ullrich
Ärztlicher Leiter pädiatrische Nephrologie: Prof. Dr. med. Markus J. Kemper

Das nephrotische Syndrom im Kindesalter

- 1. Etablierung einer internationalen Datenbank**
- 2. Rituximab als Therapieoption bei Steroidresistenz anhand eines nationalen Registers**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Anna Zawischa
aus Riesa

Hamburg 2014

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 10.12.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. M. J. Kemper

Prüfungsausschuss, 2 Gutachter/in: Prof. Dr. med. F. Thaiss

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Arbeitshypothese	VII
1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen des nephrotischen Syndroms im Kindesalter	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Klassifikation und Epidemiologie	1
1.1.3 Pathologie und Pathogenese	2
1.1.4 Klinik und Komplikationen	4
1.1.5 Therapie	6
1.2 Nephrotic Syndrome Registry	12
1.2.1 Einführung	12
1.2.2 Vorübergehende Außerbetriebnahme des Registers	13
1.3 Ziele der Arbeit	14
1.3.1 Nephrotic Syndrome Registry	14
1.3.2 Multizentrisches Register zum Therapieerfolg von Rituximab bei steroidresistentem nephrotischen Syndrom	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Nephrotic Syndrome Registry	15
2.1.1 Datensammlung anhand des NSR	15
2.1.2 Patientenkollektiv	15
2.1.3 Auswertung	16
2.2 Multizentrisches Register zum Therapieerfolg von Rituximab bei SRNS . .	16
2.2.1 Datenerhebung	16
2.2.2 Patientenkollektiv	16
2.2.3 Auswertung	17
3 Ergebnisse	18
3.1 Nephrotic syndrome registry (NSR)	18
3.1.1 Funktionen der Datenbank	18

3.1.2	Daten der Patienten mit der Diagnose „Minimal change Glomerulonephritis“	19
3.1.3	Daten der Patienten mit SSNS ohne Biopsie	21
3.1.4	Daten der Patienten mit der Diagnose „Andere“	24
3.2	Multizentrisches Register zum Therapieerfolg von Rituximab bei SRNS . .	24
3.2.1	Beschreibung des Patientenkollektivs: Demografie und Krankheitsverlauf	24
3.2.2	Rituximabtherapie und Verlauf	29
3.2.3	Verlauf der Laborwerte nach Rituximab	33
4	Diskussion	41
4.1	Allgemeines	41
4.2	Nephrotic Syndrome Registry	41
4.2.1	Funktionen und Handhabung	41
4.2.2	Ziele der Datenbank	45
4.3	Multizentrisches Register zum Therapieerfolg von Rituximab bei SRNS . .	47
4.3.1	Einsatz von Rituximab	47
4.3.2	Ansprechen auf Rituximab	48
4.3.3	B-Zelldepletion nach Rituximabtherapie	54
4.3.4	Nebenwirkungen	57
4.4	Ausblick	60
5	Zusammenfassung	62
A	NSR	64
A.1	Variablen der Datenbank	64
	Literaturverzeichnis	71
	Danksagung	76
	Eidesstattliche Versicherung	77

Abbildungsverzeichnis

3.1	Beispiel einer Kreatininkurve	18
3.2	Steroidansprechen bei MCGN	19
3.3	Rezidivneigung bei MCGN	20
3.4	Alter bei Erstmanifestation bei MCGN	20
3.5	Alter bei Erstmanifestation, SSNS ohne Biopsie	21
3.6	Steroidansprechen SSNS ohne Biopsie	22
3.7	Rezidivneigung SSNS ohne Biopsie	22
3.8	Hämaturie bei Erstmanifestation, SSNS ohne Biopsie	23
3.9	Ödeme bei Erstmanifestation, SSNS ohne Biopsie	23
3.10	Hypertonus bei Erstmanifestation, SSNS ohne Biopsie	24
3.11	Geschlechterverteilung	25
3.12	Alter bei Erstmanifestation	26
3.13	Histologie	26
3.14	Steroidresistenz	27
3.15	Therapie außer RTX	29
3.16	Anzahl der initialen RTX Gaben	30
3.17	Alter bei RTX Gabe	30
3.18	Zeit der initialen RTX-Gabe nach Erstmanifestation	31
3.19	Remissionsdauer nach RTX	32
3.20	Individueller Verlauf des Gesamteiweißes im Serum	34
3.21	Verlauf der Mittelwerte des Gesamteiweißes im Serum	34
3.22	Individueller Verlauf des Kreatinins im Serum	35
3.23	Individueller Verlauf des Albumins im Serum	37
3.24	Verlauf der Albuminwerte bei Respondern	37
3.25	Verlauf der Albuminwerte bei Non-Respondern	38
3.26	Verlauf der Mittelwerte des Albumin im Serum	38
3.27	CD19-B-Zellwerte Patient 6	39
3.28	CD19-B-Zellwerte Patient 12	40
4.1	Grafik Levamisol bei MCGN	44
4.2	Grafik Levamisol bei unbeannter Histologie	44

Tabellenverzeichnis

3.1	Statistik zum Alter bei Erstmanifestation	25
3.2	Histologie	27
3.3	Statistik zum Alter bei RTX-Gabe und Zeit zwischen EM und RTX-Gabe	29
3.4	Anzahl der RTX-Gaben bei den Patienten, die angesprochen haben	32
3.5	Statistik zur Remissionsdauer nach erster RTX-Gabe	33
3.6	Statistik zum Verlauf der Gesamteiweißwerte	33
3.7	Statistik zum Verlauf der Kreatininwerte	35
3.8	Statistik zum Verlauf der Albuminwerte	36
3.9	Verlauf der absoluten CD19-B-Zellwerte in Zellen/ μ l	39
4.1	Zusammenfassung der Rituximabtherapie bei SRNS in der Literatur	50

Abkürzungsverzeichnis

Die in dieser Arbeit verwendeten Abkürzungen sind bei ihrer erstmaligen Nennung im Text ausformuliert worden und die Abkürzung wurde in Klammern angegeben. Dennoch folgt hier zur Übersicht die Aufzählung und Ausformulierung aller aufgetretenen Abkürzungen in alphabetischer Reihenfolge. Ausnahmen sind Laboreinheiten, gebräuchliche Maßeinheiten (z. B. mg/dl) übliche Kurzformen (wie z. B. IgG, IL-6, LDL), Namen von Genen

- ACE-I = ACE-Hemmer
- APN/GPN = Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie/Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie
- CI95 = 95 % Konfidenzintervall
- CSA = Ciclosporin A
- EM = Erstmanifestation
- fgG = Fokal globale Glomerulosklerose
- FRNS = Frequency relapsing nephrotic syndrome
- FSGS = Fokal segmentale Glomerulosklerose
- kD = Kilodalton
- KOF = Körperoberfläche
- MCGN = Minimal change Glomerulonephritis
- MMF = Mycophenolat mofetil
- mP = mesangiale Proliferation
- NS = Nephrotisches Syndrom
- NSR = Nephrotic Syndrome Registry
- RTX = Rituximab
- SSNS = Steroid-sensibles nephrotisches Syndrom
- SDNS = Steroid-abhängiges nephrotisches Syndrom

- SLE = Systemischer Lupus erythematoses
- SR = Steroidresistenz
- SRNS = Steroid-resistentes nephrotisches Syndrom
- SSL = Secure Socket Layer
- TNF- α = Tumornekrosefaktor - α
- UKE = Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Arbeitshypothese und Fragestellung

In dieser Arbeit werden zwei Fragestellungen thematisiert, die das nephrotische Syndrom im Kindesalter betreffen.

Die erste Thematik befasst sich mit der Evaluierung einer internationalen Datenbank zum nephrotischen Syndrom bei Kindern. Diese Datenbank, das „Nephrotic Syndrome Registry“, soll einen umfangreicheren Datenpool als Grundlage von Untersuchungen und Studien bereitstellen, um Fortschritte bezüglich des Wissens über die Erkrankung, ihre Verläufe und Therapie zu erreichen, sowie Studien zu fördern und somit die Patientenversorgung zu optimieren.

Anhand der Registrierung von Patienten der Kinderklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf soll ein Überblick über die Datenbank, ihre Funktionen, Nutzungsmöglichkeiten und auftretende oder mögliche Probleme gegeben werden.

Die zweite Fragestellung betrifft die Untersuchung des Therapieerfolgs von Rituximab bei steroidresistentem nephrotischen Syndrom anhand eines multizentrischen Registers.

Rituximab wurde bereits erfolgreich in der Lymphomtherapie eingesetzt, findet Anwendung in der Therapie von Autoimmunerkrankungen und seit einiger Zeit auch in der Behandlung des nephrotischen Syndroms. Rituximab führt als monoklonaler Antikörper gegen CD20-Moleküle auf B-Zellen zu deren Depletion.

Es werden die Daten von Patienten mehrerer kindernephrologischer Zentren retrospektiv anhand eines Fragebogens auf ein Ansprechen auf Rituximab sowie eine B-Zelldepletion untersucht und ausgewertet.

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Grundlagen des nephrotischen Syndroms im Kindesalter

1.1.1 Definition

Das nephrotische Syndrom (NS) ist definiert durch das Auftreten des Symptomenkomplexes aus Proteinurie, Hypalbuminämie, Ödemen und Hyperlipidämie.

Eine Veränderung der Permeabilität der glomerulären Filtrationsbarriere, die normalerweise die Filtration von Proteinen ab einer Größe von 69 Kilodalton (kD) verhindert, mit erhöhter Durchlässigkeit für Proteine, v. a. Albumin (Größe 69 kD), führt zu einer großen Proteinurie, wobei der renale Eiweißverlust auf $> 40 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche (KOF) pro Stunde oder 1 g/m^2 pro Tag ansteigt. In Folge dessen entsteht eine Hypalbuminämie von $< 25 \text{ g/l}$ (Ehrich et al. 2007, Eddy und Symons 2003, Oh und Kemper 2012).

1.1.2 Klassifikation und Epidemiologie

Das nephrotische Syndrom lässt sich in primäre und sekundäre Formen einteilen. Zu den in rund 95 % der Fälle (Bagga und Mantan 2005) vorkommenden primären Formen gehören das idiopathische und das kongenitale NS. Die kongenitalen (Erstmanifestation 1. bis 3. Lebensmonat) und die infantilen (Erstmanifestation 3. bis 12. Lebensmonat) Formen sind meist genetischen Ursprungs oder können möglicherweise auch nach intrauterinen Infektionen auftreten (Eddy und Symons 2003, Bagga und Mantan 2005).

Das idiopathische nephrotische Syndrom ist die bei Kindern am häufigsten auftretende Form. Zu den histologisch vorliegenden Varianten gehören u. a. die Minimal change Glomerulonephritis und die Fokal segmentale Glomerulosklerose (Oh und Kemper 2012).

Andere histologische Varianten sind membranöse Glomerulonephritis sowie membranoproliferative Glomerulonephritis, wobei diese eher bei älteren Kindern und Jugendlichen vorkommt. Auch die membranöse Glomerulonephritis, bei der es zu Ablagerungen von Immunkomplexen zwischen den Podozyten und der glomerulären Basalmembran kommt, ist im Kindesalter selten (Eddy und Symons 2003).

Es besteht eine Inzidenz des idiopathischen NS von 2-7 pro 100000 Kindern pro Jahr und eine Prävalenz von 12-16 pro 100000 Kindern (Eddy und Symons 2003, Bagga und Mantan 2005).

Nach Churg et al. liegt in 77 % der Fälle (98 von 127 Patienten) eine Minimal change Glomerulonephritis (MCGN) und in ca. 9 % der Fälle (12 von 127 Patienten) eine Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) vor. Rund 11 % (14 von 127 Patienten) machen diffus proliferative Glomerulonephritiden (z.B. membranoproliferativ, mesangioproliferativ) aus (Churg et al. 1970).

Am Beispiel der Studie von Bonilla-Felix et al. ist aber zu erkennen, dass es einen Anstieg von Erkrankungen an FSGS in den vergangenen Jahren gegeben hat, es trat in 22 % (33 von 157 Patienten) der untersuchten Nierenbiopsien auf, dabei eher bei Patienten, die älter als acht Jahre waren. FSGS zeigte sich hier bei 49 % der Kinder über 8 Jahren und 13 % der Kinder unter 8 Jahren. Eine MCGN wiesen 65 % der Kinder unter 8 Jahren und 35 % der Kinder über 8 Jahren auf (Bonilla-Felix et al. 1999).

Auch in der Studie von Gulati et al. (Gulati et al. 1999) zeigte sich eine FSGS bei 39,1 % der biopsierten Kinder (87 von 222) aus Indien, v. a. bei Kindern zwischen acht und 16 Jahren, wogegen eine MCGN bei 34, 2 % (76 von 222) der Kinder histologisch gesehen wurde und bei Patienten unter acht Jahren die am häufigsten vorkommende Diagnose war. Allerdings wurde die Biopsie hier beim Auftreten bestimmter Eigenschaften der Erkrankung durchgeführt, dazu gehörten Steroidabhängigkeit, Steroid-Nonresponder und häufige Rezidive, Erstmanifestation bei Kindern unter einem Jahr und älter als acht Jahre, kein Ansprechen auf Prednisolontherapie über acht Wochen sowie ungewöhnlichen klinischen und labormedizinischen Symptomen, z.B. Hypertonie, Makrohämaturie (Gulati et al. 1999).

Die Minimal change Glomerulonephritis manifestiert sich meist zwischen dem 2. und 6. Lebensjahr, wobei 70 % jünger sind als 5 Jahre. 20-30 % der Patienten im Jugendalter weisen eine MCGN auf (Eddy und Symons 2003, Bagga und Mantan 2005).

Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation einer FSGS liegt bei 6 Jahren (Eddy und Symons 2003).

Die sekundären Formen entstehen im Rahmen von Infektionen (z.B. Lues, Toxoplasmose, HIV, Hepatitis B und C), toxischen Wirkungen (Medikamente, Quecksilber), systemischem Lupus erythematodes, Lymphomen, Leukämie u.a. (Eddy und Symons 2003).

1.1.3 Pathologie und Pathogenese

MCGN

Charakteristisch für die Histologie der Minimal change Glomerulonephritis ist die fehlende Veränderung des Biopsates in der Lichtmikroskopie (Churg et al. 1970), die Glomeruli scheinen von normaler Größe zu sein (Howie 2003). Elektronenmikroskopisch fällt eine Verschmelzung der Fußfortsätze der Podozyten auf (Eddy und Symons 2003). Gelegentlich sind eine geringe Vermehrung der mesangialen Matrix und eine fokale Hyperzellularität nachzuweisen (Bonilla-Felix et al. 1999, Churg et al. 1970) sowie eventuell wenige Ablagerungen von IgM. Das erlaubt die Differentialdiagnose zur membranösen Glomerulonephritis, bei der es gewöhnlich zu Ablagerungen von IgG und Komplementfaktoren an den glomerulären Kapillaren kommt (Howie 2003).

In einigen Fällen tritt die MCGN auch nicht-idiopathisch auf, eine Assoziation mit Hodgkin-Lymphomen, Thymomen, Leukämie und immunmodulierenden Medikamenten ist möglich (Eddy und Symons 2003).

Es werden mehrere Ansätze bezüglich des Auslösers der MCGN diskutiert. Zum einen gibt es die Vermutung einer immunologischen bzw. einer T-Zellen-Dysregulation. T-Zellen pro-

duzieren zwei verschiedene Arten von Zytokinen, die Typ 1-Zytokine (z. B. IL-2), die eine zelluläre Immunreaktion hervorrufen, und Typ 2-Zytokine (z. B. IL-4, IL-10, IL-13), die für eine humorale Immunabwehr verantwortlich sind (Bagga und Mantan 2005). Die Typ 2-Zytokine sind außerdem assoziiert mit Atopie und der Bildung von IgE (Bagga und Mantan 2005). Bei Patienten mit MCGN wurde eine Häufung von Atopie und erhöhten IgE-Spiegeln beobachtet und auch das Auftreten von Rezidiven nach Infekten deutet in diese Richtung (Bagga und Mantan 2005).

Des Weiteren besteht die Hypothese eines zirkulierenden Faktors als Auslöser des nephrotischen Syndroms. Dieser könnte beispielsweise von veränderten T-Zellen produziert werden und Synthese oder Funktion von Proteinen der Podozyten stören, was eine Modifikation der Permeabilität und Proteinurie zur Folge hat (Eddy und Symons 2003). Eine Reaktion des Faktors mit den Kapillarwänden und dadurch hervorgerufener Albuminurie wird ebenfalls als möglich angesehen (Eddy und Symons 2003). Untersuchungen zeigten, dass es nicht zum Auftreten eines nephrotischen Syndroms kommt, wenn eine Niere mit MCGN in einen nicht nephrotischen Patienten transplantiert wird. Der Faktor selbst ist allerdings noch nicht ermittelt worden (Eddy und Symons 2003).

FSGS

Die Fokal segmentale Glomerulosklerose lässt sich histologisch in mehrere Unterformen einteilen, dazu gehören z. B. die klassische FSGS, zelluläre und kollabierende FSGS und Spitzenläsionen (Korbet 2002).

Von segmentaler Sklerose spricht man, wenn nur Teile der Glomeruli betroffen sind, fokal bedeutet, dass nicht alle Glomeruli solche Sklerosen aufweisen (Howie 2003).

Die klassische FSGS zeigt fokal segmentale Narben, die durch Sklerosierung und Kollagenisierung zum Verschluss von Kapillaren führen können (Korbet 2002). Außerdem können häufig eine Hyalinose von Kapillarwänden sowie die Ablagerung von IgM und dem Komplementfaktor C3 beobachtet werden (Korbet 2002). Zusätzlich treten tubuläre Atrophie und interstitielle Veränderungen auf, die Glomeruli können stellenweise mit der Bowman-Kapsel verwachsen sein (Churg et al. 1970). Zu weiteren Auffälligkeiten gehören mesangiale Hyperzellularität, Schaumzellen und eine Veränderung der Podozyten (Korbet 2002). Fibrotische Narben und Verwachsungen mit der Bowman-Kapsel sind allerdings erst in späteren Stadien nachweisbar, zunächst erscheinen die Glomeruli vergrößert durch Hypertrophie und Proliferation von mesangialen Zellen und Podozyten bei kollabierten Kapillaren (Korbet 2002).

Bei der kollabierenden und zellulären Variante der FSGS kommt es zum Verschluss von Kapillaren und zur Hypertrophie und Hyperplasie der Epithelzellen. Häufig findet man Schaumzellen sowie Hypertrophie und Hyperplasie umgebender glomerulärer Epithelzellen (Korbet 2002).

Spitzenveränderungen entstehen durch ein akut geschwollenes Kapillarknäuel, welches in den Tubulusabgang prolabiert und die Epithelzellen schädigt. Es kommt außerdem zur Ansammlung von Schaumzellen und zur Verklebung mit der Bowman-Kapsel (Howie 2003).

Von Spitzenläsionen spricht man bei Spitzenveränderungen in Glomeruli, welche ansonsten normal aussehen (Howie 2003, Korbet 2002). Der genaue Auslöser der Erkrankung ist auch hier noch nicht bekannt.

Die Theorie bezüglich eines im Plasma zirkulierenden Faktors wird ebenfalls wie bei der MCGN diskutiert (Bagga und Mantan 2005). Dafür sprechende Punkte sind: FSGS kann auch nach einer Nierentransplantation wieder in der neuen, gesunden Niere auftreten, die In-

jektion von Plasma von FSGS-Patienten in Ratten löste eine vermehrte Proteinausscheidung aus und Plasmapherese und Immunadsorption wurden bereits erfolgreich in der Therapie eingesetzt (Sharma et al. 1999). Kemper et al. beschrieben den Fall einer Patientin mit FSGS, die einen unbekanntem Plasmafaktor während der Schwangerschaft auf ihr Kind übertrug. Dieser löste postnatal eine Proteinurie des Neugeborenen aus, verlor seine Wirkung allerdings nach wenigen Tagen. Das ließ vermuten, dass der Faktor kleiner sein muss als IgG, welches über mehrere Monate im Säugling bestehen bleibt (Kemper et al. 2001).

Virale Auslöser einer nicht idiopathischen FSGS sind HIV, Parvovirus B19, SV40 (Simian-Virus 40) und Hepatitis B und C. Vermutlich können diese Viren die Podozyten direkt schädigen und zur Proteinurie führen (Eddy und Symons 2003, Bagga und Mantan 2005, Korbet 2002).

Genetische Ursachen

Patienten mit genetischen Fehlern als Ursache eines nephrotischen Syndroms sprechen oft schlechter auf eine immunsuppressive Therapie an und ein Fortschreiten der Erkrankung bis zum Nierenversagen kommt häufiger vor (Bagga und Mantan 2005).

Zu den kongenitalen Formen des nephrotischen Syndroms gehört z. B. das nephrotische Syndrom vom finnischen Typ. Es tritt bei einer von 8200 Geburten in Finnland auf (Eddy und Symons 2003). Die Mutation findet sich im NPHS1-Gen, welches für Nephrin codiert, ein Protein des Schlitzdiaphragmas von Podozyten (Eddy und Symons 2003).

Aber auch eine Fokal segmentale Glomerulosklerose kann durch Mutationen ausgelöst werden. Eine Veränderung des NPHS2-Gens, welche ein defektes Podozytenmembranprotein Podocin verursacht, hat eine rezessiv vererbte FSGS zur Folge (Bagga und Mantan 2005).

Autosomal-dominant vererbt werden u. a. Defekte auf Chromosom 19, dem WT1-Gen und LMX1B-Gen (Bagga und Mantan 2005).

Auf Chromosom 19 liegt das Gen, welches für Alpha-Actinin 4 codiert, einem Zytoskelett-Baustein der Podozyten (Bagga und Mantan 2005).

Das LMX1B-Gen und das WT1-Gen codieren Kernproteine von Podozyten (Eddy und Symons 2003). Mutationen im WT1-Gen (Wilms-Tumor-Suppressor-Gen) verursachen das Denys-Drash-Syndrom oder das Frasier-Syndrom (auch eine diffuse mesangiale Sklerose ist möglich), Mutationen im LMX1B-Gen das Nail-Patella-Syndrom (Bagga und Mantan 2005). Des Weiteren kann ein genetisch hervorgerufenes nephrotisches Syndrom mit FSGS Folge einer Mitochondriopathie mit oder ohne assoziierter Myopathie, Enzephalopathie und Laktatazidose sein (Bagga und Mantan 2005).

Das steroid-sensible nephrotische Syndrom wird selten durch Gendefekte verursacht, einer von vermutlich über acht Genloki wurde auf Chromosom 1q25 identifiziert (Eddy und Symons 2003, Bagga und Mantan 2005).

1.1.4 Klinik und Komplikationen

Kardinalsymptom des nephrotischen Syndroms sind Ödeme, zuerst oft in Form von Lid-ödemen. Außerdem fällt eventuell eine Gewichtszunahme auf und die Urinmengen sind vermindert. Bei Entwicklung eines Pleuraergusses oder eines Lungenödems kann es zu Luftnot kommen (Gipson et al. 2009).

In Zusammenhang mit den Ödemen bestehen zwei Möglichkeiten des Hydratationszustandes, die underfill- und die overfill-Theorie (Eddy und Symons 2003). Bei der underfill-

Theorie ist das Blutvolumen vermindert, bei der overfill-Theorie kommt es zur Hypervolämie. Die underfill-Theorie wird folgendermaßen erklärt: Durch die Proteinurie und die daraus resultierende Hypoalbuminämie sinkt der intravasculäre onkotische Druck, wodurch Flüssigkeit ins Interstitium austritt. Das reduzierte intravasculäre Volumen führt zu einer sekundären Natriumretention (Eddy und Symons 2003).

Doch nicht bei allen Patienten mit nephrotischem Syndrom ist der intravasculäre Druck vermindert, bei manchen ist er normal oder sogar erhöht (Eddy und Symons 2003).

Die overfill-Theorie besagt, dass ein Defekt der Natriumausscheidung mit gesteigerter Natriumrückresorption die Ödeme und eine Hypervolämie verursacht. Dieser Defekt könnte im distalen Tubulus liegen und im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen das Atriale Natriuretische Peptid stehen (Eddy und Symons 2003, Gipson et al. 2009).

Bei 13 - 51 % (Gipson et al. 2009) der Patienten tritt ein Hypertonus auf, der sich mit der Remission bessern kann.

Des Weiteren entsteht oft eine Hyperlipidämie, wobei die Serumcholesterinwerte und die Triglyceride erhöht sind. Die Hypoalbuminämie infolge der Proteinurie führt zu einer gesteigerten Proteinsynthese der Leber, wodurch auch vermehrt Lipoproteine produziert werden. Es wurden auch veränderte Enzyme der Lipoproteinsynthese gefunden, dazu gehört z. B. eine erhöhte HMG-CoA-Reduktase (Eddy und Symons 2003).

Eine Nierenbiopsie wird durchgeführt, wenn der Verdacht besteht, dass eine andere Diagnose als MCGN vorliegt. Folgende Symptome spielen dabei eine Rolle (Eddy und Symons 2003, Gulati et al. 1999, Benz und Dötsch 2008, Dötsch et al. 2004):

- Alter unter einem Jahr und über acht (Gulati et al. 1999) bzw. zehn (Benz und Dötsch 2008, Dötsch et al. 2004) Jahren,
- intrarenale Niereninsuffizienz,
- positive Familienanamnese,
- chronische Systemerkrankungen/extrarenale Erkrankungen (z. B. Arthritis, Anämie),
- aktives Urinsediment(Mikrohämaturie) und/oder Makrohämaturie,
- Hypertonus,
- Zeichen der intravasculären Volumenüberladung,
- erniedrigte C3-Spiegel und/oder Nachweis von Autoantikörpern (z. B. ANA, ANCA),
- primäre und sekundäre Steroidresistenz, Frequency relapsing nephrotic syndrome (FRNS), ggf. Steroidabhängigkeit,
- eventuell vor zytotoxischer Therapie.

Im Rahmen der Erkrankung kann es zu verschiedenen Komplikationen kommen, zum Teil liegt diesen die Krankheit zugrunde, zum Teil die Medikation.

Zum Beispiel ist die gesteigerte Infektionsgefahr zu nennen. Ursache dafür sind der Verlust von Immunglobulinen und Komplementfaktoren, veränderte T-Zellfunktionen und die immunsuppressive Therapie (Eddy und Symons 2003). Das Auftreten von schweren Infektionen ist möglich, dazu gehören Phlegmone und Peritonitis, diese hat eine Inzidenz von 2 -

6 % (Bagga und Mantan 2005). Aber auch Pneumonien und virale Infekte der oberen Atemwege kommen häufiger vor, ebenfalls sind die Patienten prädestiniert für Infektionen mit gram-negativen Bakterien. Durch das Fehlen von Komplementfaktoren ist die Opsonierung von bekapselten Bakterien verzögert, so dass vor allem die Bekämpfung dieser Erreger durch die Immunabwehr beeinträchtigt ist. Besonders *Streptococcus pneumoniae* bereitet Probleme (Bagga und Mantan 2005, Eddy und Symons 2003).

Eine weitere Komplikation ist die gesteigerte Thrombose- und Emboliegefahr von 2 - 8 % (Bagga und Mantan 2005). Verschiedene Risikofaktoren liegen dem zugrunde, der Verlust von gerinnungshemmenden Faktoren über den Urin (z. B. Antithrombin III), vermehrte gerinnungsfördernde Faktoren (z. B. Fibrinogen) und Volumenmangel, auch Thrombozytose und Thrombozytenhyperaggregabilität werden beim nephrotischen Syndrom beobachtet (Bagga und Mantan 2005, Gipson et al. 2009). Diuretikatherapie, Immobilisation, Venenpunktion und Venenverweilkatheter stellen zusätzliche Risiken dar. Trotzdem sollte nach einer aufgetretenen Thrombose die Diagnostik hinsichtlich angeborener Gerinnungsstörungen durchgeführt werden (Eddy und Symons 2003, Bagga und Mantan 2005, Gipson et al. 2009). Das kardiovaskuläre Risiko der Patienten ist erhöht, das lässt sich u. a. auf Hyperlipidämie, Hypertonus und erhöhte Gerinnungsneigung zurückführen. Die Steroidtherapie begünstigt das Auftreten von Adipositas (Eddy und Symons 2003, Gipson et al. 2009).

Auch die steroid-induzierte Osteoporose muss berücksichtigt werden (Bagga und Mantan 2005, Eddy und Symons 2003, Gipson et al. 2009).

1.1.5 Therapie

Definitionen

Von einer kompletten Remission spricht man, wenn die Proteinurie auf $< 4 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/h}$ oder auf $< 166 \text{ mg/1,73 m}^2/24 \text{ h}$ an drei aufeinander folgenden Tagen zurückgegangen ist, bzw. der Albustix an drei aufeinander folgenden Tagen negativ ist oder nur eine Spur von Eiweiß nachweist und das Serumalbumin auf $> 35 \text{ g/l}$ angestiegen ist (Ehrich et al. 2007, Dötsch et al. 2004).

Tritt eine partielle Remission auf, so bleibt eine Proteinurie ($> 166 \text{ mg/1,73 m}^2$ pro Tag und $< 2 \text{ g/1,73 m}^2$ pro Tag) weiterhin bestehen, die Ödeme bilden sich allerdings zurück und das Serumalbumin steigt auf $> 25 \text{ g/l}$ an (Ehrich et al. 2007).

Ein Rezidiv ist definiert als Auftreten einer Proteinurie von $> 40 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/h}$ an drei aufeinander folgenden Tagen (Ehrich et al. 2007, Dötsch et al. 2004).

Kommt es zu zwei oder mehr Rezidiven in sechs Monaten oder zu vier oder mehr Rezidiven in zwölf Monaten, dann liegt ein häufig rezidivierendes nephrotisches Syndrom, ein Frequency Relapsing NS (FRNS), vor (Ehrich et al. 2007, Dötsch et al. 2004).

Steroidabhängig ist ein nephrotisches Syndrom bei zwei Rezidiven unter alternierender Steroidtherapie bzw. während des Ausschleichens oder bei einem Rezidiv innerhalb von zwei Wochen nach Beenden der Therapie (Eddy und Symons 2003).

Kann durch die Standardtherapie (s. u.) nach vier Wochen keine Remission erreicht werden, besteht eine Steroidresistenz. Zeigt sich diese im Rahmen der Therapie der Erstmanifestation, so bezeichnet man sie als primär, kam es initial zum Ansprechen und entwickelt sich die Resistenz erst im Verlauf der Erkrankung gilt sie als sekundär (Ehrich et al. 2007, Dötsch et al. 2004).

Therapieschemata und Therapie des steroidsensiblen nephrotischen Syndroms (SSNS)

Die Standardtherapie bei Erstmanifestation eines nephrotischen Syndroms erfolgt nach dem Schema der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN/GPN).

Dabei wird zunächst mit 60 mg/m² KOF Prednison pro Tag über sechs Wochen begonnen. Es folgen sechs Wochen mit einer Gabe von 40 mg/m² KOF jeden zweiten Tag (alternierend) (Ehrich et al. 1993, Ehrich et al. 2007).

Kommt es im weiteren Verlauf zu einem Rezidiv, so beginnt die Standardrezidivtherapie ebenfalls mit einer Gabe von 60 mg/m² Prednison pro Tag bis zu einem negativen Albus-tix (also Eiweißfreiheit) des Morgenurins an mindestens drei aufeinander folgenden Tagen. Dann wird die Therapie mit 40 mg/m² alternierend über vier Wochen weitergeführt (Ehrich et al. 1993, Ehrich et al. 2007).

Glukokortikoide wirken über einen intrazellulären Rezeptor, dessen aktivierter Zustand im Zellkern die Transkription von den Genen ändert, die sensitiv auf Glukokortikoide reagieren. Es folgen veränderte Produktionsraten der entsprechenden Proteine. Die Wirkung kann also nicht sofort eintreten, sondern entwickelt sich erst nach einigen Stunden. Das Immunsystem wird in folgender Hinsicht beeinflusst: Durch die Hemmung von Interleukin I und II wird die Funktion der B- und T- Lymphozyten gebremst, die humorale und zelluläre Immunabwehr also gesenkt. Die Immunsuppression verursacht eine erhöhte Infektanfälligkeit, es kann zur Exazerbation alter Entzündungsherde kommen. Möglicherweise wirken Steroide aber auch stabilisierend auf Podozyten mit verminderter Apoptoserate (Oh und Kemper 2012).

Auch das weitere Nebenwirkungsspektrum ist vielfältig. Die Steigerung des katabolen Stoffwechsels erhöht den Blutzucker sowie die Blutfettwerte, einer Fettumverteilung folgt die Stammfettsucht.

Des Weiteren zählen u. a. Osteoporose, Wachstumsminderung, Atrophie der Haut, Wundheilungsstörungen, Katarakt und Hypertonie zu den unerwünschten Wirkungen (Karow und Lang-Roth 2010a).

Wenn der Patient eine Steroidabhängigkeit entwickelt oder zu den Frequent Relapsen zählt, werden weitere Medikamente eingesetzt, um Steroide zu sparen und damit deren Nebenwirkungen zu mindern. Dazu gehören Levamisol, Cyclophosphamid, Ciclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolat mofetil und Rituximab (siehe unten).

Prednisolon wird alternierend weiterhin eingenommen, kann jedoch im weiteren Verlauf reduziert und gegebenenfalls auch abgesetzt werden, sofern dann kein erneutes Rezidiv auftritt (Indian Pediatric Nephrology Group 2008).

Levamisol ist ein Antihelminthikum und hat zusätzlich eine immunmodulierende Wirkung (Bargman 1999). Der genaue Wirkmechanismus ist unklar (van Husen und Kemper 2011). Die Dosis beträgt 2-2,5 mg/kg Körpergewicht alternierend und wird über zwölf bis 24 Monate verabreicht. Die Leukozytenzahl muss im Abstand von zwölf bis 16 Wochen kontrolliert werden, da eine Leukopenie zu den Nebenwirkungen zählt. Außerdem kann es zu grippeähnlichen Symptomen und Lebertoxizität kommen, Krämpfe und Hautausschlag sind selten (Indian Pediatric Nephrology Group 2008).

Cyclophosphamid ist eine alkylierende Substanz, das bedeutet, dass sich DNA und RNA nach Anhängen von Alkylgruppen verändern (Karow und Lang-Roth 2010b). Es werden 2-2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag über zwölf Wochen eingenommen. Eine Überwachung

der Leukozytenzahlen sollte sehr engmaschig (zweiwöchentlich) erfolgen, fallen diese unter $4000/\text{mm}^3$, muss die Therapie unterbrochen werden (Indian Pediatric Nephrology Group 2008). Eine kumulative Dosis von 200 mg/kg darf nicht überschritten werden, da sonst das Risiko der Gonadentoxizität stark ansteigt (Eddy und Symons 2003). Bei einem einmaligen Zyklus von zwölf Wochen ist dieses Risiko begrenzt, weitere Zyklen sollte man vermeiden. Im Rahmen der weiteren Nebenwirkungen ist vor allem die hämorrhagische Zystitis zu nennen. Protektiv wirkt das Medikament Mesna, prophylaktisch sind auch eine ausreichende Trinkmenge und eine gute Diurese (Karow und Lang-Roth 2010b). Auch Alopecie, Übelkeit und Erbrechen können auftreten (Indian Pediatric Nephrology Group 2008).

Bei bis zu 30 % der steroid-resistenten Patienten können Langzeitremissionen beobachtet werden (van Husen und Kemper 2011).

In der Studie von Kemper et al. war Cyclophosphamid in der Therapie des SDNS weniger erfolgreich, 70 % der Patienten entwickelten erneute Rezidive, die meisten dieser Patienten auch eine erneute Steroidabhängigkeit (Kemper et al. 2000).

Ciclosporin A (CSA) und Tacrolimus sind Calcineurin-Inhibitoren. Sie hemmen die IL-2 Produktion der T-Helferzellen und stören damit die Aktivierung von T-Lymphozyten. Beide sind stark von der Verstoffwechslung durch Cytochrom P450 abhängig, wodurch eine Wirkungsbeeinträchtigung, sowohl verstärkend als auch vermindern, bei Einnahme anderer Medikamente auftreten kann. Ciclosporin A wird von dem Pilz *Tolypocladium inflatum gams* produziert, Tacrolimus von *Streptomyces tsukubaensis* (Karow und Lang-Roth 2010c). Die Dosis des Ciclosporin A beträgt $4\text{-}5 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht pro Tag für zwölf bis 24 Monate, die des Tacrolimus $0,1\text{-}0,2 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht pro Tag für zwölf bis 24 Monate (Indian Pediatric Nephrology Group 2008).

In einer Studie von Kemper et al. kam es allerdings unter CSA-Therapie bei 30 % der Kinder mit SDNS zu Rezidiven (Kemper et al. 2004).

Auch für CSA sind Wirkungen auf das Zytoskelett von Podozyten beschrieben worden mit protektivem Effekt gegen Proteinurie (Oh und Kemper 2012).

Zu den Nebenwirkungen von Ciclosporin A gehören Nephrotoxizität, Hypertonie, Gingivahyperplasie und Hirsutismus, Hyperlipidämie, Neurotoxizität und Hepatotoxizität (Karow und Lang-Roth 2010c, Indian Pediatric Nephrology Group 2008). Man spricht von einer Nephrotoxizität, wenn das Kreatinin um 30 % oder mehr angestiegen ist (Indian Pediatric Nephrology Group 2008). Der Talspiegel von Ciclosporin A sollte bei $80\text{-}120 \text{ ng/ml}$ liegen (Indian Pediatric Nephrology Group 2008). Kontrollen des Kreatinins im Abstand von zwei bis drei Monaten und die jährliche Bestimmung der Blutfettwerte sind empfohlen (Indian Pediatric Nephrology Group 2008).

Tacrolimus weist ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum auf. Ciclosporin A und Tacrolimus dürfen deshalb nicht miteinander kombiniert werden. Nephro- und Neurotoxizität treten auf, allerdings sind die unerwünschten optischen Wirkungen (Gingivahyperplasie, Hirsutismus) nicht so stark wie beim Ciclosporin A (Karow und Lang-Roth 2010c, Indian Pediatric Nephrology Group 2008).

Mykophenolsäure, z. B. Mycophenolat Mofetil (MMF), hemmt die de-novo-Synthese von Purinen, welche selektiv in Lymphozyten stattfindet. Zu den Nebenwirkungen gehören Leukopenie, Erbrechen, Sepsis, Diarrhoe und Infektionen (Karow und Lang-Roth 2010c).

Es werden $800\text{-}1200 \text{ mg/m}^2$ gegeben. Regelmäßig (alle ein bis zwei Monate) überwacht

werden sollten auch hier die Leukozytenzahlen, falls sie unter $4000/\text{mm}^3$ sinken, muss man die Therapie unterbrechen (Indian Pediatric Nephrology Group 2008).

Die Studie von Gellermann et al. verglich die MMF-Therapie mit der CSA-Therapie bei Patienten mit FRNS. Eine Patientengruppe erhielt im ersten Jahr MMF und im zweiten Jahr CSA, die zweite Patientengruppe in umgekehrter Reihenfolge. Dabei zeigte sich eine längere rezidivfreie Remissionszeit mit CSA während des ersten Jahres. Im zweiten Jahr schien MMF überlegen zu sein, was aber vermutlich durch die vorangegangene Therapie mit CSA bedingt war. Insgesamt war die Therapie mit CSA signifikant effektiver als die Therapie mit MMF. Außerdem war eine der MMF-Therapie vorangehende CSA-Therapie mit besseren Erfolgen der MMF-Therapie assoziiert (Gellermann et al. 2013).

Rituximab

Rituximab (RTX) ist ein monoklonaler chimärer (Antikörperanteile von Maus und Mensch) IgG- Antikörper, der sich gegen CD20-Moleküle auf B-Zellen richtet. Es wird sowohl eine komplement- als auch eine antikörpervermittelte Zytolyse ausgelöst, wodurch es zu einer Verminderung der B-Zellen kommt (Karow und Lang-Roth 2010d).

Eingesetzt wurde es zuerst in der Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen, da auch die malignen Lymphomzellen das CD20-Antigen aufweisen, und Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematodes und Rheumatoide Arthritis, bei nephrotischem Syndrom findet es erst seit wenigen Jahren Anwendung (Haffner und Fischer 2009).

Der therapeutische Effekt im Rahmen der Behandlung des nephrotischen Syndroms könnte darin liegen, dass eventuell ein noch unbekannter im Blut zirkulierender Faktor (siehe 1.1.3) von B-Zellen produziert und durch die B-Zellverminderung reduziert wird.

Möglicherweise liegt der Wirkort von Rituximab auch direkt an den Podozyten (Saleem 2013).

In der Therapie des SDNS konnten in der Studie von Kemper et al. Langzeitremissionen bei bis zu 41 % der mit Rituximab behandelten Patienten beobachtet werden (Kemper et al. 2012).

In der Regel werden $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ KOF wöchentlich über zwei bis vier Wochen verabreicht (Haffner und Fischer 2009).

Rituximab kann als Nebenwirkung ein „cytokine release syndrome“ auslösen. Dabei entwickelt der Patient u. a. Fieber, Schüttelfrost, Husten, Bronchospasmus, Hautausschlag und Hypotonie (Karow und Lang-Roth 2010d). Außerdem wurden Neutropenie, Hypogammaglobulinämie und Pneumocystis jirovecii-Infektionen beobachtet, es besteht ebenfalls das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie ausgelöst durch das JC-Virus (Haffner und Fischer 2009).

Steroidresistentes nephrotisches Syndrom (SRNS)

Eine Steroidresistenz weisen 10 % der Patienten mit idiopathischem NS auf (Mekahli et al. 2009).

Zeigt bzw. entwickelt sich eine Steroidresistenz, besteht, wie oben bereits erwähnt, die Indikation einer Nierenbiopsie, um die Histopathologie des nephrotischen Syndroms zu klären. Sollte eine sekundäre Form vorliegen, so können kausale Therapien angewandt werden, bei primären Formen spielt die Immunsuppression eine Rolle. Wenn keine Remission eines NS eintritt, so liegt das Risiko, ein Nierenversagen im Endstadium zu entwickeln bei 50 % (Eh-

rich et al. 2007).

Verursachen genetische Varianten des FSGS ein SRNS, so sprechen betroffene Kinder oft gar nicht auf immunsuppressive Therapie an (Ehrich et al. 2007), Mittel der Wahl ist in diesem Fall eine Nierentransplantation. Obwohl bei Patienten mit SRNS in 30 bis 70 % (Ehrich et al. 2009) nach Nierentransplantation ein Rezidiv in der Transplantatniere auftritt (in der Studie von Mekahli et al. rezidierte das NS in 50 % (Mekahli et al. 2009)), entwickeln Kinder mit genetischer FSGS dieses erneute nephrotische Syndrom im Transplantat nur selten.

Eine intensiviertere Steroidgabe z. B. im Rahmen einer intravenösen Methylprednisolonstoßtherapie kann trotz Steroidresistenz bei oraler Steroidgabe zum Erfolg führen. Allerdings fehlen bisher noch Studien bezüglich optimaler Dosierung, Kombination mit anderen Medikamenten und Therapiedauer (van Husen und Kemper 2011).

Um die Therapie des SRNS zu verbessern, sind im Rahmen von Studien verschiedene immunsuppressive und zytotoxische Medikamente untersucht worden. Am erfolgreichsten waren dabei meist die Anwendung von CSA oder Cyclophosphamid in Kombination mit Steroiden. Abeyagunawardena et al. zeigten in ihrer Studie Remissionsraten bei Behandlung mit Cyclophosphamid von 43,1 %, bei Behandlung mit CSA von 40 % (Abeyagunawardena et al. 2007). Plank et al. verglichen die Erfolge einer Behandlung mit oralem CSA und i. v. Cyclophosphamid und empfehlen CSA, da die Rate an kompletten oder Teilremissionen signifikant höher war als bei Cyclophosphamid (Plank et al. 2008).

Nach der Studie von Ehrich et al. erreichten 77% der Kinder mit idiopathischer FSGS die Remission nach Gabe von CSA (initiale Dosis 150 mg/kg/Tag), oralem Prednisolon (an methylprednisolonfreien Tagen 40 mg/m²/Tag, im Anschluss alternierend, Ausschleichen und Absetzen nach sechs Monaten) und i. v. Methylprednisolon (300- 1000 mg/m²/Tag für drei bis acht Tage) oder CSA und oralem Prednisolon. Dabei lag die Remissionsrate der Kinder, die mit CSA, oralem Prednisolon und i. v. Methylprednisolon behandelt wurden bei 84 %, die der Kinder, die CSA und orales Prednisolon erhielten bei 64 %. Alle Patienten mit SRNS bei MCGN erreichten die Remission, sowohl bei Therapie mit CSA, oralem Prednisolon und i. v. Methylprednisolon als auch bei Gabe von CSA und oralem Prednisolon. Außerdem zeigte sich, dass alle Patienten mit sekundärer Steroidresistenz auf die Therapie ansprachen, jedoch nur 74 % der Patienten mit primärer Steroidresistenz. Zur Erhaltungstherapie wurde CSA (angestrebte Talspiegel 120 – 140 ng/ml) eingesetzt, ggf. auch MMF, um die CSA-Dosis reduzieren zu können, was in 63 % erfolgreich war. Auf die Rezidivtherapie mit i. v. Methylprednisolon, oralem Prednisolon und CSA (bzw. der Erhöhung der CSA- Dosis der Erhaltungstherapie) sprachen die Patienten gut an. Als Rescuetherapie im Falle des Nichtansprechens kamen Tacrolimus, Plasmapherese, MMF und Peritonealdialyse zum Einsatz (Ehrich et al. 2007).

Des Weiteren wurde in einer von Ehrich et al. zitierten unveröffentlichten Studie CSA plus orales Prednisolon mit i. v. Cyclophosphamid plus oralem Prednisolon verglichen, jeweils nach i. v. Methylprednisolonstoßtherapie. 60% der Patienten, die CSA erhielten, erreichten die Remission, dagegen nur 18 % der Patienten mit Cyclophosphamid (Ehrich et al. 2007).

Das Ansprechen auf CSA war in einer Studie von Büscher et al. bei Patienten ohne genetische Mutation der Podozyten signifikant besser als bei genetisch bedingtem kongenitalem SRNS (Büscher et al. 2010).

An Stelle von Methylprednisolon können auch hohe Dexamethasondosen eingesetzt werden, beides sind synthetisch hergestellte Steroide, die im Vergleich zu Prednison potent und wenig mineralocorticoidwirksam sind (Bagga und Mantan 2005).

Es gibt bisher nur begrenzt Daten zur Therapie des SRNS mit MMF. Einige Studien berichten von positiven Ergebnissen, insgesamt jedoch sind die Therapieerfolge vermutlich geringer als die der CSA-Therapie (van Husen und Kemper 2011).

Supportive Therapie

Neben der immunsuppressiven Therapie ist eine Behandlung der akuten Symptome und Begleiterscheinungen der Erkrankung notwendig. Um die Überwässerung zu verringern, sollte eine natriumarme Diät eingehalten, die Flüssigkeitszufuhr eingeschränkt und Diuretika eingesetzt werden (Gipson et al. 2009). Dabei wird ein Diuretikum bei „underfill“ in Kombination mit Albumininfusionen gegeben (Ehrich et al. 2009). Es ist zu beachten, dass eine Diuretikatherapie zu Hypokaliämie und Hyponatriämie sowie zu Volumenmangel führen kann, das Risiko eines akuten Nierenversagens wird dadurch erhöht (Gipson et al. 2009). Im Rahmen einer Albumininfusion ist eine akute Hypervolämie mit folgender Hypertension, Lungenödem und kongestiver Herzinsuffizienz möglich (Gipson et al. 2009).

Wie in Abschnitt 1.1.4 bereits erwähnt, leiden 13 bis 51 % der Betroffenen an zu hohem Blutdruck. Auch wenn sich eine Besserung des Hypertonus oft mit Remission des nephrotischen Syndroms einstellt, kann eine Therapie indiziert sein. Es wird eine Reduktion des Blutdrucks auf unter die neunzigste Perzentile angestrebt, wobei eine salzarme Diät, körperliche Aktivität und ggf. eine Gewichtsreduktion hilfreich sein können. Medikamentös werden ACE-Hemmer und AT1-Blocker eingesetzt (Gipson et al. 2009). Diese haben außerdem den Effekt, die Proteinurie zu verringern, indem sie den kapillären glomerulären hydrostatischen Druck senken (Bagga und Mantan 2005). ACE-Hemmer sollen auch die Produktion des transforming-growth-factors β (TGF β) und des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors 1 (PAI-1) vermindern, Zytokine, welche profibrotisch wirken und die Glomerulosklerose vorantreiben (Bagga und Mantan 2005). Laut Studienlage ist der proteinuriemindernde Effekt dosis- und zeitabhängig, wirksamer sind höhere Dosen gegenüber Standarddosen (Bagga und Mantan 2005).

Hyperlipidämie ist ein Risikofaktor der Atherosklerose. Um dieser vorzubeugen, ist eine fettarme Diät empfohlen sowie eine cholesterinsenkende medikamentöse Therapie wie z. B. HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) bei dauerhaft erhöhten LDL-Werten von > 160 bis 190 mg/dl, welche beim steroidresistenten NS vorkommen können (Gipson et al. 2009).

Auch die erhöhte Thrombosegefahr muss bei der Therapie berücksichtigt werden. Zunächst ist eine Mobilisation der Patienten zu fördern, wenn Bettruhe nicht unbedingt nötig ist (Gipson et al. 2009). Eine prophylaktische Antikoagulation mit beispielsweise Acetylsalicylsäure kann bei vorhandenen Risiken wie Zentralvenenkatheter, bereits abgelaufenen thrombotischen Vorkommnissen oder gerinnungsfördernden Veranlagungen in Betracht gezogen werden (Gipson et al. 2009). Im Falle einer akuten Thrombose wird initial mit Heparin behandelt, worauf eine Einnahme von Cumarinen für mindestens sechs Monate folgt (Bagga und Mantan 2005).

Durch die erhöhte Infektionsneigung können gefährliche Komplikationen entstehen. Eine prophylaktische Gabe von Penicillin V während der Rezidive wird diskutiert (Eddy und Symons 2003). Eine Pneumokokkenimpfung mit 23- und heptavalentem Impfstoff ist empfohlen, sowie eine jährliche Gripeschutzimpfung. Impfungen mit Lebendimpfstoffen führt man am besten erst durch, wenn die Prednisolondosis bei < 2 mg/kg/Tag liegt, weitere Immunsuppressiva seit einem Monat und zytotoxische Medikamente seit drei Monaten abgesetzt sind (Gipson et al. 2009). Bei nicht vorhandener Immunität gegen Varizellen sollte in Re-

mission eine Impfung erfolgen, eventuell mit mehr Dosen als üblich, davor ist die Gabe von Varizella-zoster-Immunglobulinen während laufender Immunsuppression möglich (Gipson et al. 2009, Eddy und Symons 2003).

1.2 Nephrotic Syndrome Registry

1.2.1 Einführung

Das Register des nephrotischen Syndroms (Nephrotic Syndrome Registry, NSR) dient der Erfassung der Daten von Kindern mit kompliziertem idiopathischen nephrotischen Syndrom, um übersichtliche Darstellungen bezüglich Erscheinungsbild, Fortschreiten des Krankheitsbildes, Therapieformen und Therapieerfolg zu erhalten und diese vergleichen zu können.

Dieses Register wird im Rahmen einer Internetdatenbank (<http://nsregistry.org>) angeboten. Nutzungsvoraussetzung ist demzufolge ein vorhandener Internetzugang.

Es werden Informationen über folgende Bereiche der Krankengeschichte gesammelt:

- Erstmanifestation,
- Demografie,
- Befunde von Kontrolluntersuchungen,
- Datum und Dauer von Rezidiven,
- Familienanamnese,
- Medikation,
- Dialyse,
- Plasmapherese,
- Transplantation,
- Genanalyse,
- Biopsien,
- Impfungen,
- Serologie.

Die Dokumentation erfolgt pseudonymisiert, Vor- und Nachname werden bei der Registrierung einmalig eingegeben und dann verschlüsselt, es werden lediglich die Initialien und das Geburtsdatum zur Identifikation gespeichert und angezeigt. Außerdem erhält jeder Patient sowohl eine vom Nephrologen festgelegte krankenhausinterne als auch eine vom NSR zugewiesene Registriernummer (NSR ID).

Der Umfang der Registrierung kann minimal (Demografie, Erstmanifestation, Kontrolluntersuchungen), komplett (alle oben aufgezählten Punkte) oder benutzerdefiniert (eigene Auswahl an zu registrierenden Daten, der Mindestumfang der minimalen Registrierung ist vorausgesetzt) sein.

Neben den Eingaben durch den behandelnden Arzt besteht die Möglichkeit für Patienten bzw. deren Eltern, selbst bei der Registrierung aktiv zu werden. Es wird die Einrichtung eines Patientenbenutzerkontos zur Verfügung gestellt, in dem zum Beispiel Heimteststreifenmessungen, Auftreten von Proteinurie, Größen- und Gewichtsmessungen angegeben werden können, um die Dokumentation zu ergänzen. Diese Daten wurden hier bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Anhand eines in das Register integrierten Statistikprogramms können Grafiken zur Darstellung der Daten von Kindern mit derselben histologischen Diagnose herangezogen, sowie Wachstumskurven, Kreatinindiagramme und Zeitachsen (Darstellung von Biopsien, Rezidiven, Medikation, Transplantation, Dialyse, Plasmapherese auf einer Zeitskala) angezeigt werden.

1.2.2 Vorübergehende Außerbetriebnahme des Registers

Im Januar 2014, kurz vor der Fertigstellung dieser Arbeit, ist das NSR aus personellen Gründen vorübergehend außer Betrieb genommen worden. Das Öffnen und Nutzen der hier genannten Internetadresse (<http://nsregistry.org>) ist deshalb auf unbestimmte Zeit nicht möglich.

Der Wiederaufbau unter neuer Leitung und eine Umstrukturierung sind geplant, ebenso eine neue Form der Pseudonymisierung, um Verschlüsselung und Datenschutz noch sicherer zu machen.

Die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Funktionen, Ziele und Möglichkeiten beziehen sich vollständig auf die ursprüngliche Form des Registers. Es ist aber davon auszugehen, dass die wesentlichen Inhalte auch nach Erneuerung erhalten bleiben werden.

1.3 Ziele der Arbeit

1.3.1 Nephrotic Syndrome Registry

Die Etablierung der Datenbank „Nephrotic Syndrome Registry“ wird angestrebt, um nach Beteiligung vieler kindernephrologischer Zentren einen Datenpool für internationale Studien zur Verfügung zu haben.

Ziel dieser Arbeit soll es nun sein, Vor- und Nachteile des Registers darzustellen sowie einen Einblick und Überblick über die möglichen Funktionen der Datenbank zu geben und Verbesserungsvorschläge aufzuzeigen, die hilfreich sein können und erweiterte Möglichkeiten der Nutzung bieten.

Dazu werden 30 Patienten des KfH Nierenzentrums für Kinder und Jugendliche des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf (UKE) mit steroidsensiblen oder steroidabhängigem kompliziertem nephrotischen Syndrom in die Datenbank aufgenommen. Anhand dessen werden der Prozess der Registrierung, Handhabung der Funktionen, Aussagekraft der erstellbaren Statistiken und Einsatzmöglichkeiten ausgewertet und evaluiert.

1.3.2 Multizentrisches Register zum Therapieerfolg von Rituximab bei steroidresistentem nephrotischen Syndrom

Nachdem Rituximab zuerst in der Lymphomtherapie und bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt wurde, fand es nach und nach Verwendung in der Therapie des nephrotischen Syndroms. Ein erfolgreicher Einsatz von Rituximab beim steroidsensiblen NS wurde in Studien bereits mehrfach beschrieben, während der Effekt in der Behandlung des steroidresistenten NS bisher eher kontrovers diskutiert wird.

Im Rahmen dieser Arbeit soll nun das Outcome von 13 Patienten mehrerer kindernephrologischer Zentren mit steroidresistentem nephrotischen Syndrom, die im Rahmen der Therapie Rituximab erhielten, hinsichtlich eines Therapieerfolgs im Vergleich mit der Literatur analysiert werden.

Dabei wird untersucht, wieviele Patienten auf Rituximab angesprochen haben und ob Langzeitremissionen erreicht werden konnten. Außerdem werden Veränderungen von Laborwerten, das Verhalten der B-Zellen und die Korrelation von B-Zelldepletion und Ansprechen betrachtet. Des Weiteren werden die Nebenwirkungen und die Sicherheit der Rituximabtherapie diskutiert.

Kapitel 2

Material und Methoden

2.1 Nephrotic Syndrome Registry

2.1.1 Datensammlung anhand des NSR

Es wurde die komplette Registrierung als Einstellung gewählt. Dies beinhaltet somit Daten zu Erstmanifestation, Demografie, Befunden von Kontrolluntersuchungen, Datum und Dauer von Rezidiven, Familienanamnese, Medikation, Dialyse, Plasmapherese, Transplantation, Genanalyse, Biopsien, Impfungen und Serologie. Im Anhang (siehe Anhang A.1) befindet sich eine vollständige Aufstellung aller möglichen zu erhebenden Variablen des Registers. Die Datensammlung erfolgte im Rahmen dieser Arbeit retrospektiv.

2.1.2 Patientenkollektiv

Für die Dateneingabe in das NSR wurden die bestehenden Krankenakten der sich aktuell in Behandlung befindenden Patienten des KfH Nierenzentrums für Kinder und Jugendliche des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf (UKE) mit steroidsensiblen oder steroidabhängigem nephrotischen Syndrom verwendet. Es handelt sich dabei um gegenwärtig 30 Patienten (Stand April 2012). Patienten mit steroidresistentem nephrotischen Syndrom wurden nicht registriert. Die krankenhausinternen Registriernummern wurden mit ukehh001 bis ukehh030 festgelegt, die vom NSR zugewiesenen ID Nummern sind 203 bis 206, 208 bis 210, 214 bis 233 und 470 bis 472.

Die das gesamte Register betreffenden Angaben, dazu gehören die Anzahl der eingetragenen Patienten, deren erfasste Daten und die Verteilung in den Diagnosegruppen, entsprechen dem Stand von Mai 2012, danach folgende Veränderungen wurden nicht berücksichtigt.

Fehlende Angaben wurden nicht nachträglich eingeholt. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um zum entsprechenden Zeitpunkt nicht dokumentierte Daten. Dies betraf zum einen nicht bestimmte Mess- und Laborwerte, zum anderen vor allem von den Eltern selbstständig veränderte oder an- bzw. abgesetzte Medikationen oder fehlende Rückmeldung bei Rezidiven. Einige Kinder befanden sich außerdem vor der Aufnahme im KfH Hamburg in Behandlung eines anderen Krankenhauses und eine entsprechend detaillierte Dokumentation wurde nicht übermittelt. In diesen Situationen wurde der Status „unbekannt“ angegeben.

Einverständniserklärungen der Eltern sowie die Genehmigung der Ethikkommission liegen vor.

2.1.3 Auswertung

Die im folgenden Kapitel beschriebenen Ergebnisse wurden anhand der Statistikfunktion des NSR ermittelt. Alle Grafiken in diesem Zusammenhang sind dem NSR entnommen. Die dort errechneten Werte umfassen neben den prozentualen Anteilen und Absolutwerten auch den Mittelwert, Range und 95% Konfidenzintervall (CI95), wenn aus den vorhandenen Daten die Berechnung möglich war. Wenn auf Grund fehlender Daten (aus oben genannten Gründen) für die betreffenden Bereiche keine Werte vom NSR berechnet werden konnten, so sind sie im Rahmen der Ergebnisdarstellung nicht berücksichtigt worden.

2.2 Multizentrisches Register zum Therapieerfolg von Rituximab bei SRNS

2.2.1 Datenerhebung

Es handelt sich um eine retrospektive Datensammlung aus bestehenden Patientenakten anhand eines Fragebogens.

Folgende Daten wurden mit Hilfe des Fragebogens gesammelt:

- Demografie (Geschlecht, Alter bei Erstmanifestation, Histologie, Genetik),
- Rezidive nach Erstmanifestation,
- Medikation außer Rituximab,
- Rituximab-Gaben (Datum, Dosis, Anzahl, Ansprechen, Rezidive, Dauermedikation),
- Laborwerte (Urin: Proteinurie, Albumin, Krea, Sammelurin, Albustix, Blut: Albumin, Krea, Gesamteiweiß, IgA, IgG, IgM, B-Zellzahlen), Größe und Gewicht.

Alle Werte wurden jeweils vom Zeitpunkt der Rituximabtherapie sowie drei, sechs und zwölf Monate später erfragt.

2.2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv besteht aus Kindern kindernephrologischer Zentren in Hamburg (1), Berlin (2), Köln (1), Innsbruck (3), Heidelberg (3), Memmingen (1) und Freiburg (2). Die Zahlen in Klammern zeigen die jeweilige Anzahl von Patienten an. Die Akten wurden von den behandelnden Ärzten zur Verfügung gestellt. Gegenwärtig sind 13 Kinder eingeschlossen (Stand Juli 2012), die unter einem steroidresistenten nephrotischen Syndrom leiden und im Rahmen der Therapie Rituximab erhielten.

Auf Grund retrospektiver Datenerhebung waren nicht in allen Zentren alle im Fragebogen aufgeführten Werte verfügbar. Es handelt sich dabei um zum entsprechenden Zeitpunkt nicht erhobene oder nicht dokumentierte Daten, beispielsweise spezifische Laborparameter.

Die Datensammlung erfolgte im Zeitraum Februar bis Juli 2012, anschließend stattgefundenere Ereignisse, beispielsweise weitere Rezidive oder Rituximabgaben, sind nicht berücksichtigt worden.

Einverständniserklärungen der Eltern sowie die Genehmigung der Ethikkommission liegen vor.

2.2.3 Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte anhand des Tabellenkalkulationsprogramms Excel. Langzeitremission ist definiert als Remissionsdauer > 2 Jahre. Zu den Definitionen von Remission, Rezidiv, Steroidabhängigkeit, -resistenz und Frequency relapsing NS siehe Kapitel 1.1.5.

Als signifikant wird ein p-Wert < 0,05 betrachtet. Die p-Werte wurden mittels T-Test und Chi-Quadrat-Test berechnet.

Wies die Datensammlung bezüglich eines (Labor-)Parameters aus oben genannten Gründen zu viele fehlende Werte auf, dann wurde der Verlauf dieses Wertes in der Darstellung und Auswertung nicht berücksichtigt. Das betrifft folgende, im Fragebogen erfasste Werte: IgA, IgM, IgG, Urin-Albumin, Urin-Kreatinin, Sammelurin, Albustix, Proteinurie, Größe/Gewicht (BMI).

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Nephrotic syndrome registry (NSR)

3.1.1 Funktionen der Datenbank

Im NSR werden automatisch Wachstumskurven, Kreatininverlaufskurven und Zeitachsen erstellt, auf denen alle Rezidive, Biopsien und Medikationen, sofern sie mit Datum und Dosis registriert werden konnten, angezeigt werden.

Beispielhaft wird hier die mit Hilfe des NSR erstellte Grafik für den Kreatininverlauf eines Patienten gezeigt, vgl. Abbildung 3.1. Die Grafik 3.1 bildet nur ein Ausschnitt der gesamten Kreatininwerte des Patienten ab, ruft man sie im Register auf, kann der zeitliche Verlauf mit Hilfe der Leiste im unteren Teil der Abbildung dargestellt werden.

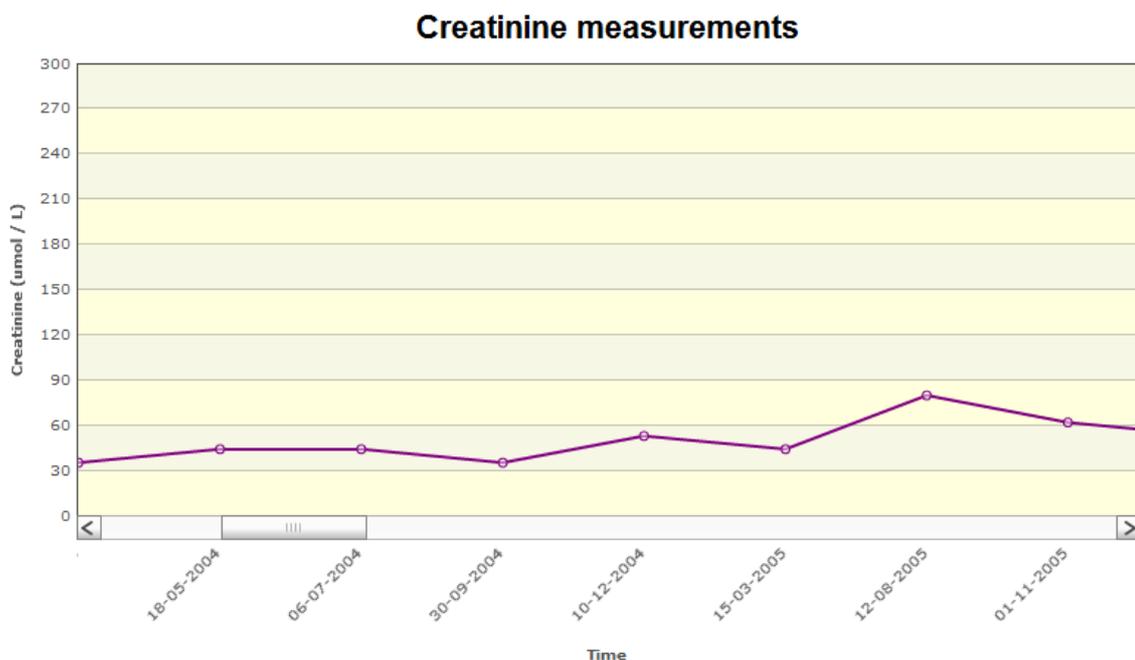


Abbildung 3.1: Beispiel einer Kreatininkurve

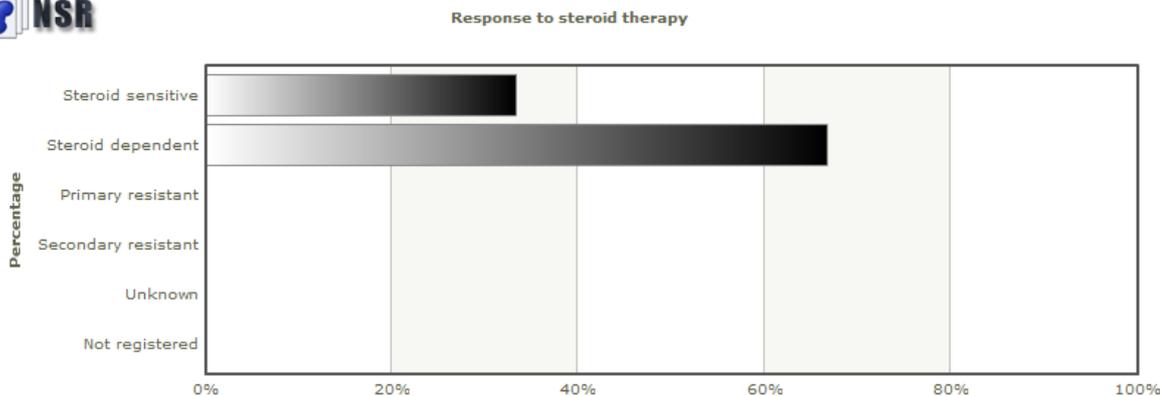


Abbildung 3.2: Steroidansprechen bei MCGN

Es können Statistiken für das gesamte Register, für das eigene Land und für das eigene Zentrum eingesehen werden. Die Statistik für das gesamte Register beschränkt sich auf die prozentuale Verteilung der verschiedenen Histologien. Das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ist in Deutschland bisher die einzige teilnehmende Klinik, sodass die Statistiken für Hamburg denen für Deutschland entsprechen.

Die statistische Auswertung umfasst Daten zur Demografie (u. a. Geschlechterverteilung), Erstmanifestation (u. a. dabei aufgetretene Symptome), Krankheitsverläufe/-eigenschaften (Steroidresistenz, Rezidivhäufigkeit), Medikation, Dialyse, Plasmapherese, Transplantation, Biopsie und Genetik für die nach Histologie eingeteilten einzelnen Patientengruppen.

Die in den folgenden Abschnitten beschriebenen Statistiken und abgebildeten Grafiken zeigen eine Auswahl der möglichen mit der Datenbank erstellbaren Auswertungen und Diagramme.

3.1.2 Daten der Patienten mit der Diagnose „Minimal change Glomerulonephritis“

Von allen international bereits registrierten Kindern leiden 25 % (120 von 480, Stand Mai 2012) an MCGN. Von den 30 registrierten Patienten des UKE tritt die Minimal change Glomerulonephritis bei sechs Patienten (20 % der Patienten aus Hamburg) auf. Die Abbildungen 3.2, 3.3 und 3.4 beinhalten nur die Daten dieser 6 Patienten. Männlich sind 4 von 6 Patienten, weiblich 2 von 6. In Hamburg sind 2 von 6 Kindern steroidsensibel und 4 von 6 steroidabhängig, vgl. Abbildung 3.2. Zu den Frequent Relapsen gehören 4 von 6 Patienten, zu den Infrequent Relapsen 2 von 6, vgl. Abbildung 3.3. Durchschnittlich erlitt jeder Patient bisher 13 Rezidive (Range 10 bis 24).

Das Alter bei Erstmanifestation liegt bei den Jungen durchschnittlich bei 2,9 Jahren (CI95 2,1 bis 3,7 Jahre) und bei den Mädchen bei 2,1 Jahren (CI95 1,2 bis 3,0 Jahre), zum Alter bei Erstmanifestation vgl. Abbildung 3.4.

Im Rahmen dieser Erstmanifestation traten bei 1 von 6 Kindern eine Hämaturie, bei 2 von 6 Ödeme und bei 1 von 6 ein Hypertonus auf. Bei den jeweils übrigen Patienten ist nicht bekannt, ob diese Symptome vorkamen.

Eine Nierenbiopsie wurde bei 4 der 6 der Patienten durchgeführt.

Alle Patienten erhielten bei Erstmanifestation als erste Medikation Prednisolon. Ebenso be-

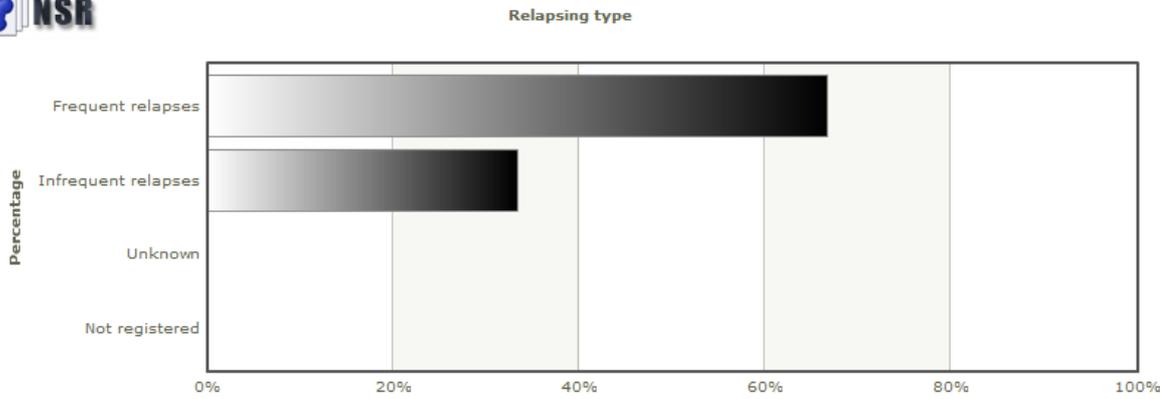


Abbildung 3.3: Rezidivneigung bei MCGN

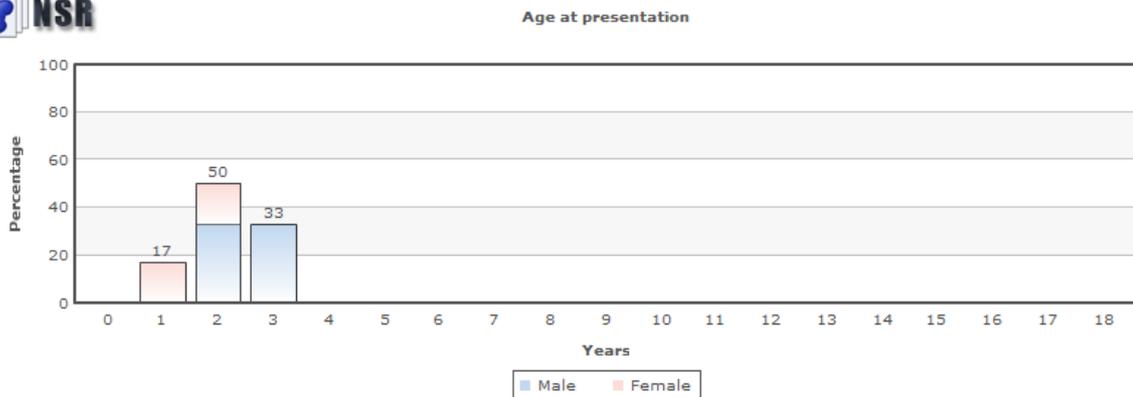


Abbildung 3.4: Alter bei Erstmanifestation bei MCGN

kamen alle Ciclosporin A, durchschnittlich 3,3 Jahre (Range 0,6 bis 8,5 Jahre, CI95 0,6 bis 6,0 Jahre) nach Erstmanifestation, und Cyclophosphamid, durchschnittlich 4,5 Jahre (Range 0,7 bis 8,8 Jahre, CI95 1,7 bis 7,3 Jahre) nach Erstmanifestation.

Mycophenolat wurde von 5 von 6 Patienten, im Mittel 7,9 Jahre nach Erstmanifestation (Range 6,9 bis 9,3 Jahre, CI95 6,9 bis 8,9 Jahre) eingenommen.

Levamisol erhielten 2 von 6 Kindern.

Sowohl Methylprednisolon als auch Angiotensin-Rezeptorblocker wurde in 4 von 6 Fällen nicht verordnet, bei jeweils 2 von 6 ist die Datenlage unbekannt.

ACE-Hemmer wurden von 1 von 6 Kindern eingenommen.

Durchschnittlich 9,7 Jahre (Range 9,4 bis 9,9 Jahre, CI95 9,2 bis 10,2 Jahre) nach der Erstmanifestation wurde bei 2 von 6 Patienten eine Therapie mit Rituximab durchgeführt.

Tacrolimus ist von 5 von 6 nicht eingenommen worden, bei dem übrigen Patienten sind keine Angaben dazu vorhanden.

Hämo- und Peritonealdialyse, Plasmapherese und Transplantation waren bei keinem der Kinder bisher notwendig.

3.1.3 Daten der Patienten mit SSNS ohne Biopsie

Im UKE erhielten 23 der 30 Patienten (77 %) im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte keine Biopsie. Die Histologie ist damit nicht gesichert. Im NSR fallen diese Patienten in die Gruppe „Diagnose unbekannt“. Im gesamten Register betrifft dies 174 von 480 Kindern (36 %, Stand Mai 2012).

Männlich sind 43 % (10 von 23) der Hamburger Patienten, das Alter bei Erstmanifestation liegt hier bei 6,3 Jahren (CI95 3,3 bis 9,3 Jahre). Weiblich sind somit 57 % (13 von 23) der Kinder mit einem Alter bei Erstmanifestation von 5,6 Jahren (CI95 3,8 bis 7,4 Jahre), siehe Abbildung 3.5.

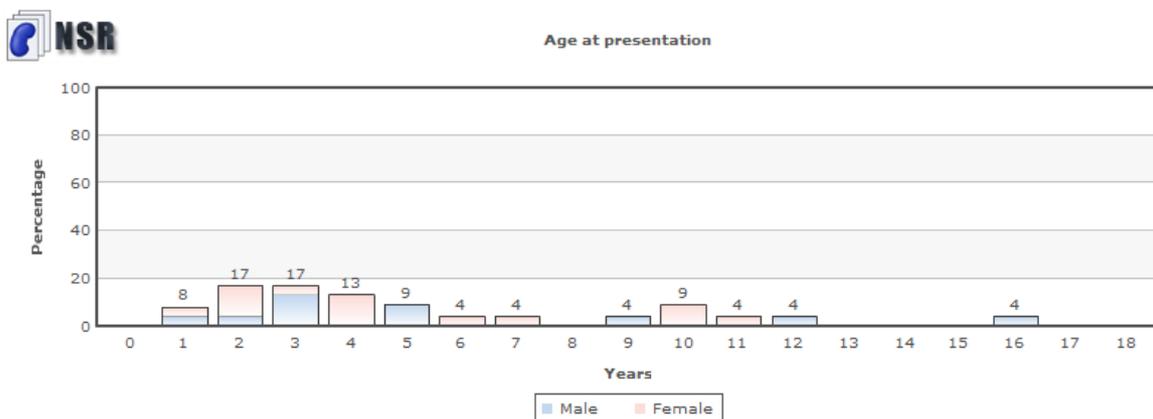


Abbildung 3.5: Alter bei Erstmanifestation, SSNS ohne Biopsie

Steroidsensibel sind 14 von 23 (61 %) Kindern, steroidabhängig 9 von 23 (39 %), vgl. Abbildung 3.6.

Dabei weisen 69,6 % (16 von 23) ein Frequent Relapsing Nephrotic Syndrome auf, 21,7 % (5 von 23) sind Infrequent Relapser und bei 8,7 % (2 von 23) ist die Rezidivhäufigkeit unbekannt, siehe Abbildung 3.7.

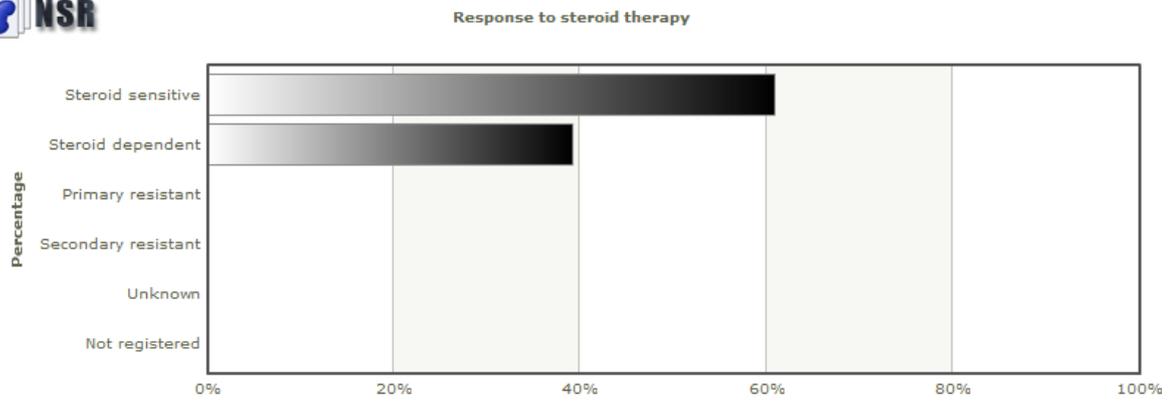


Abbildung 3.6: Steroidansprechen SSNS ohne Biopsie

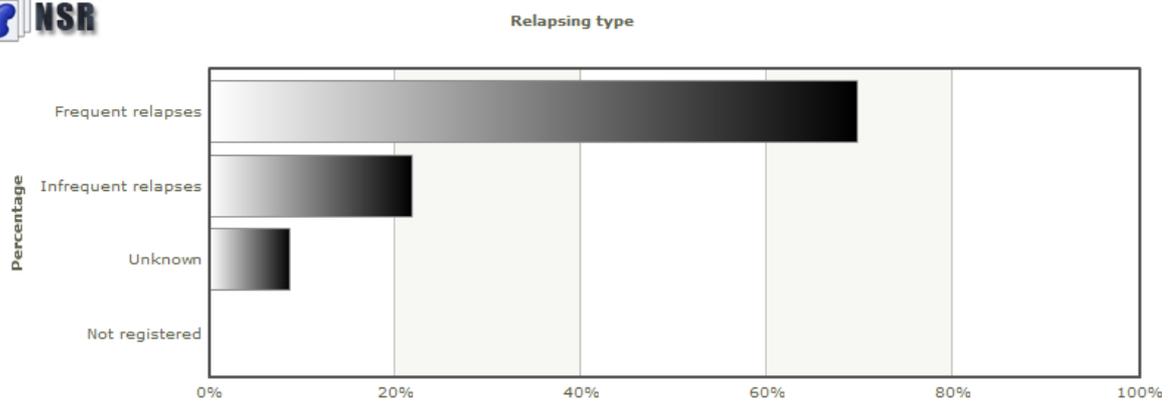


Abbildung 3.7: Rezidivneigung SSNS ohne Biopsie

Bei zwei Patienten (9 %) ist kein Rezidiv vermerkt, die übrigen 91 % der Patienten erlitten im Durchschnitt zwölf Rezidive (Range 1 bis 26).

Im Rahmen der Erstmanifestation wiesen 21,7 % (5 von 23) eine Hämaturie auf (vgl. Abbildung 3.8), 39,1 % (9 von 23) der Kinder bildeten Ödeme aus (siehe Abbildung 3.9) und 17,4 % (4 von 23) entwickelten bei der Erstmanifestation einen Hypertonus (vgl. Abbildung 3.10).

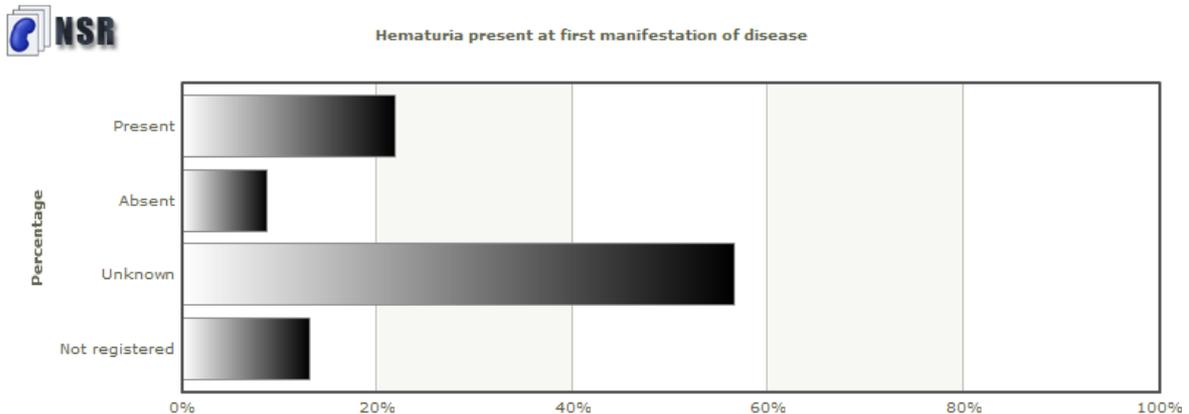


Abbildung 3.8: Hämaturie bei Erstmanifestation, SSNS ohne Biopsie

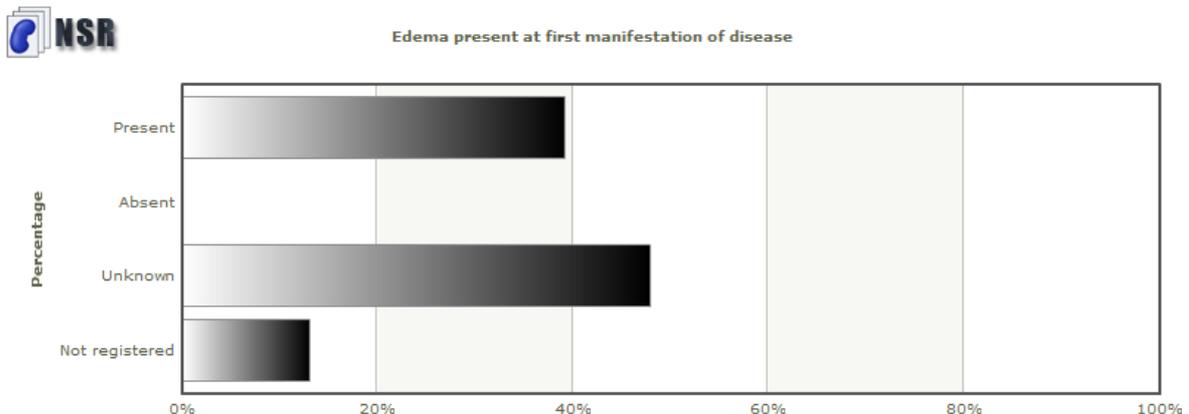


Abbildung 3.9: Ödeme bei Erstmanifestation, SSNS ohne Biopsie

Alle Patienten erhielten als erste Medikation nach Diagnosestellung Prednisolon. Cyclophosphamid bekamen 65 % (15 von 23) der Patienten, durchschnittlich 2,3 Jahre nach Erstmanifestation (Range 0,5 bis 7,3 Jahre, CI95 1,3 bis 3,3 Jahre).

Zwei Patienten (8,7 %) nahmen Ciclosporin A ein.

Levamisol erhielten 34,8 % (8 von 23) der Patienten, im Durchschnitt 1,7 Jahre nach Erstmanifestation (Range 0,4 bis 4,3 Jahre, CI95 0,9 bis 2,5 Jahre).

Mycophenolat wurde 17,4 % (4 von 23) der Patienten verschrieben, im Mittel 4,7 Jahre nach Erstmanifestation (Range 1,2 bis 9,1 Jahre, CI95 1,4 bis 8,0 Jahre).

Drei Patienten (13 %) bekamen Rituximab, durchschnittlich 8,9 Jahre nach Erstmanifestation (Range 8,0 bis 9,7, CI95 7,2 bis 10,6 Jahre).

Kein Patient erhielt AT1-Blocker, ACE-Hemmer, Tacrolimus und Methylprednisolon.

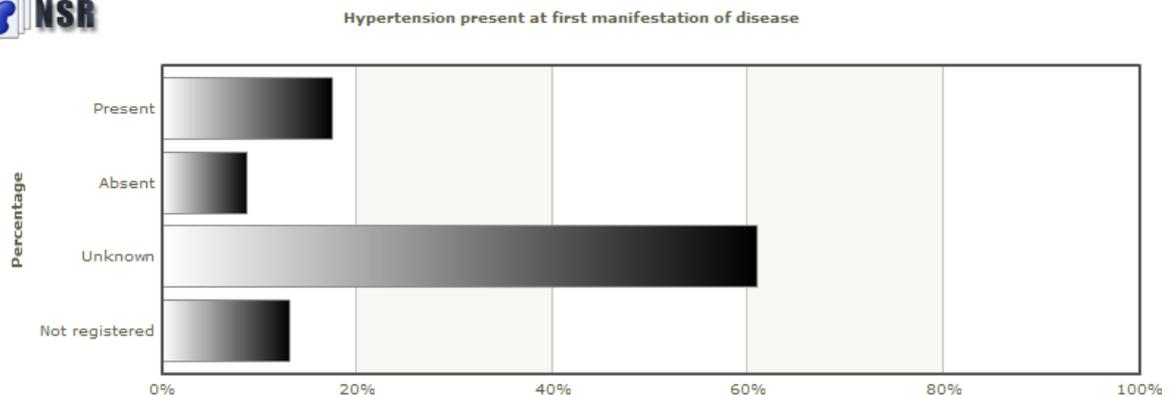


Abbildung 3.10: Hypertonus bei Erstmanifestation, SSNS ohne Biopsie

Keiner der Patienten benötigte eine Transplantation, Plasmapherese, Hämo- oder Peritonealdialyse.

Eine Genanalyse wurde bei keinem durchgeführt.

3.1.4 Daten der Patienten mit der Diagnose „Andere“

Eine Patientin (1 von 30 Patienten, 3%) fällt in die Diagnosegruppe „Andere“. 2% (10 von 480, Stand Mai 2012) der im gesamten NSR registrierten Patienten fallen in diese Diagnosegruppe.

In einer ersten Biopsie wurde eine klassische FSGS nachgewiesen, welche sich jedoch in einer wiederholten Biopsie (sieben Jahre später) nicht bestätigte. Es zeigte sich dort herdförmige glomeruläre Reifungsstörung sowie eine geringgradige Tubulusatrophie. Für diesen histologischen Befund besteht keine eigene Diagnosegruppe.

Es besteht eine Steroidabhängigkeit, die Patientin ist kein Frequent Relapser. An Medikation wurden Prednisolon, Ciclosporin A, Levamisol, Mycophenolat und Rituximab verordnet.

Da es sich lediglich um eine einzige Patientin handelt, steht keine grafische Auswertung zur Verfügung.

3.2 Multizentrisches Register zum Therapieerfolg von Rituximab bei SRNS

3.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs: Demografie und Krankheitsverlauf

Geschlecht

Es wurden die Daten von insgesamt 13 Kindern erhoben, davon sind 61,5 % männlich (8 von 13) und 38,5 % weiblich (5 von 13), vgl. Abbildung 3.11.

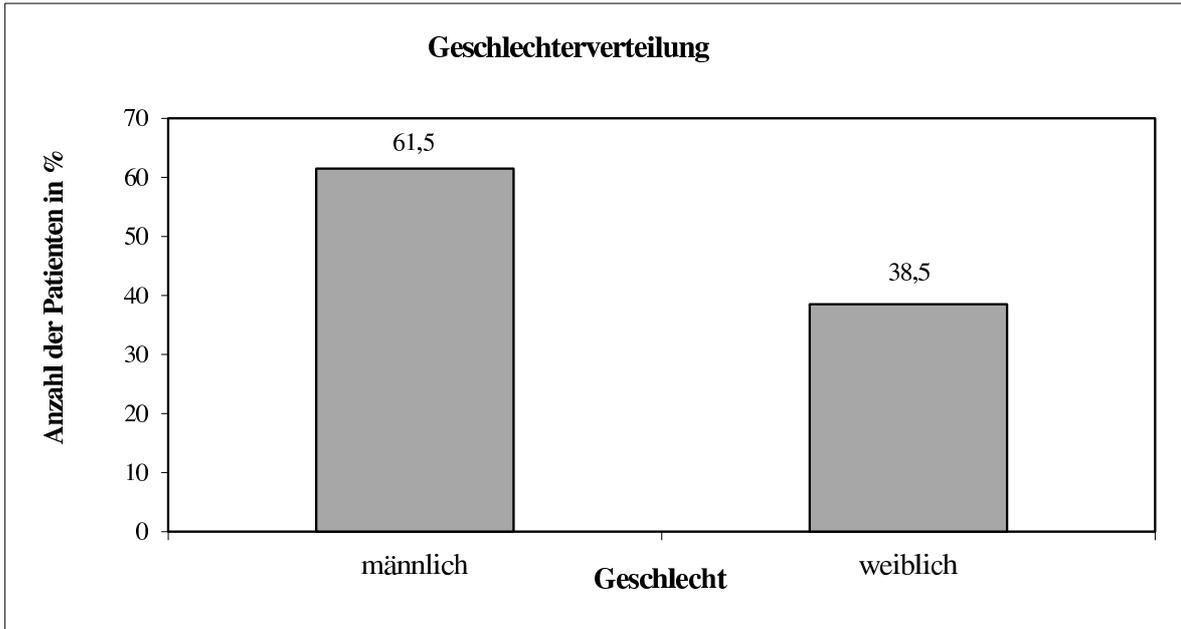


Abbildung 3.11: Geschlechterverteilung

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
insgesamt	5,5 Jahre	3,1 Jahre	1,8 Jahre	12,4 Jahre
männlich	4,4 Jahre	2,7 Jahre	1,8 Jahre	9,8 Jahre
weiblich	7,4 Jahre	3,1 Jahre	4,6 Jahre	12,4 Jahre
primäre SR	6,5 Jahre	3,5 Jahre	1,96 Jahre	12,4 Jahre
sekundäre SR	4,1 Jahre	1,8 Jahre	1,8 Jahre	6,3 Jahre

Tabelle 3.1: Statistik zum Alter bei Erstmanifestation; SR=Steroidresistenz

Alter bei Erstmanifestation

Das mittlere Alter bei Erstmanifestation lag bei 5,5 Jahren mit einem Range von 1,8 bis 12,4 Jahren, zum Alter bei Erstmanifestation siehe Abbildung 3.12.

Geschlechterspezifisch ergeben sich für die männlichen Patienten ein Mittelwert von 4,4 Jahren mit einer Standardabweichung von 2,7 Jahren sowie ein Minimum von 1,8 und ein Maximum von 9,8 Jahren. Bei den weiblichen Patienten beträgt der Mittelwert des Alters bei Erstmanifestation 7,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 3,1 Jahren, einem Minimum von 4,6 und einem Maximum von 12,4 Jahren (siehe Tabelle 3.1). Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,114$). Zum Alter bei Erstmanifestation vgl. außerdem Tabelle 3.2.

Histologie

Alle Patienten erhielten eine Nierenbiopsie, sieben (53,9%) noch eine zweite. Bei fünf der sieben Patienten mit zwei Biopsien wurde die histologische Diagnose korrigiert.

Nach der ersten Biopsie wiesen sechs Patienten eine FSGS auf, sechs eine MCGN und einer eine mesangiale Proliferation. In der zweiten Biopsie bestätigte sich bei zwei Patienten mit FSGS diese Histologie, bei drei Patienten hat sich die MCGN zu einer FSGS entwickelt ebenso wie die mesangiale Proliferation und ein Patient mit primärer MCGN bildete eine

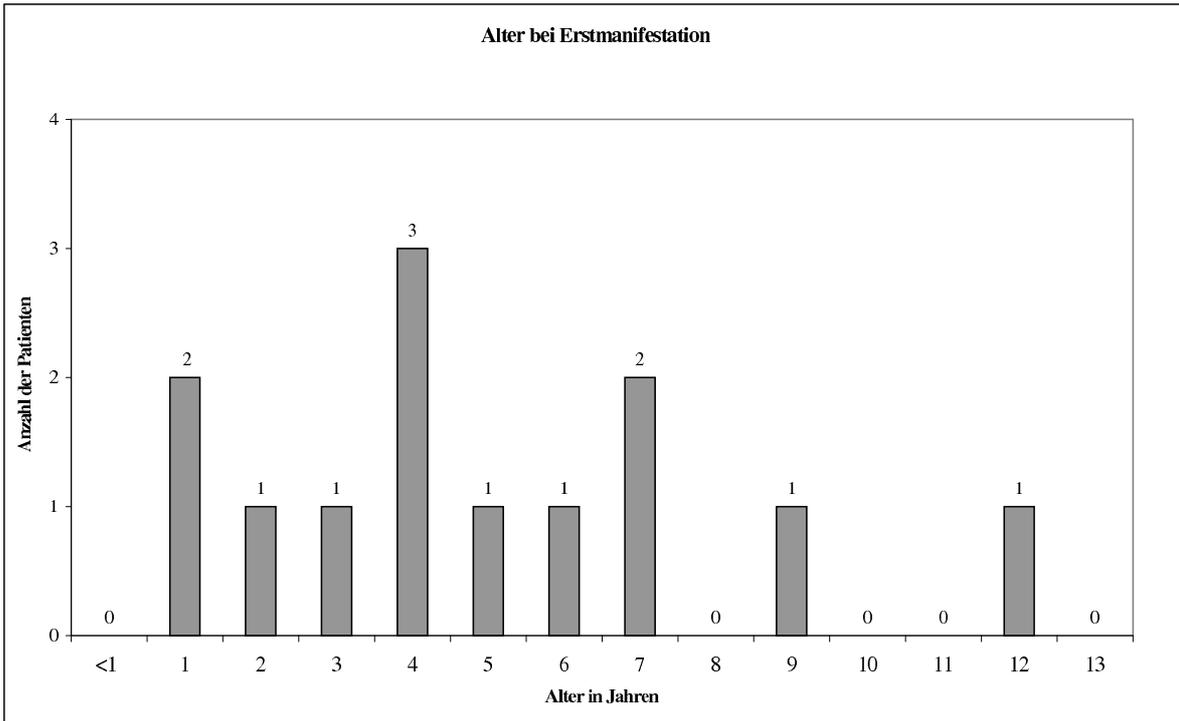


Abbildung 3.12: Alter bei Erstmanifestation

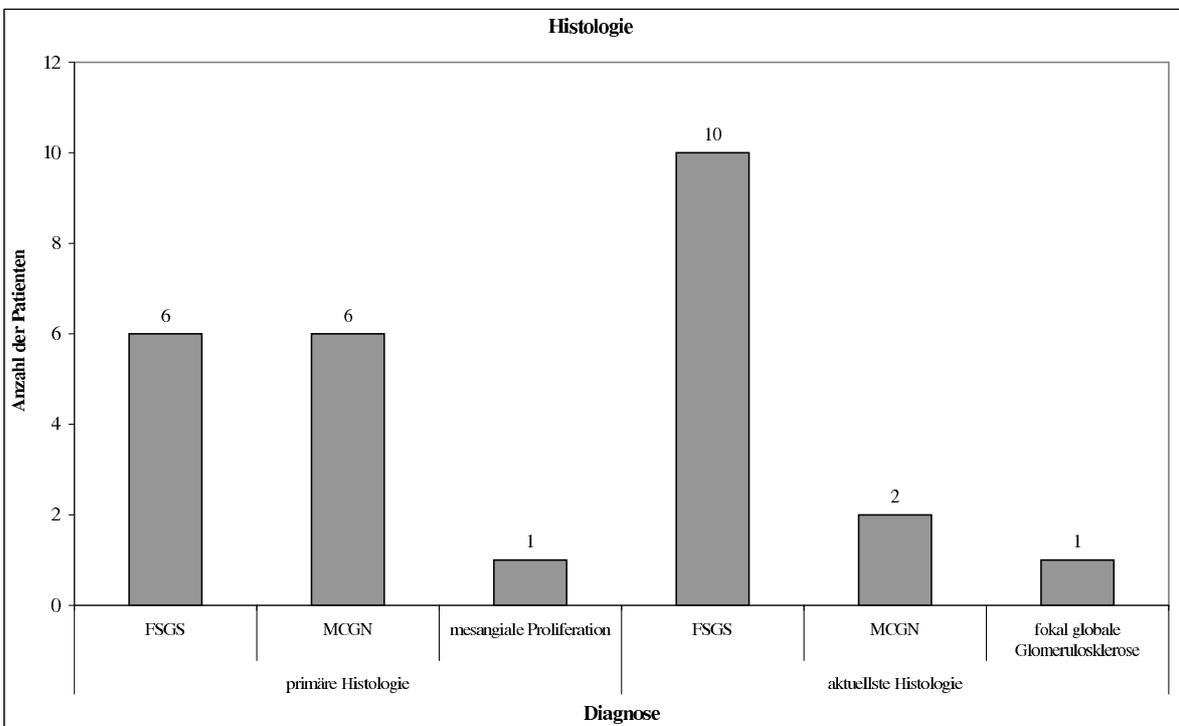


Abbildung 3.13: Histologie

Patient	1. Histologie	2. Histologie	aktuellste Histologie	SR	Alter bei EM
1	FSGS		FSGS	primär	3,6 Jahre
2	FSGS	FSGS	FSGS	primär	12,4 Jahre
3	MCGN		MCGN	primär	7,4 Jahre
4	MCGN	FSGS	FSGS	primär	7,5 Jahre
5	FSGS		FSGS	primär	4,9 Jahre
6	MCGN	FgG	FgG	primär	1,96 Jahre
7	mP	FSGS	FSGS	primär	4,1 Jahre
8	MCGN	FSGS	FSGS	sekundär	2,6 Jahre
9	FSGS		FSGS	sekundär	1,8 Jahre
10	MCGN	FSGS	FSGS	sekundär	5,1 Jahre
11	FSGS	FSGS	FSGS	sekundär	6,3 Jahre
12	MCGN		MCGN	sekundär	4,6 Jahre
13	FSGS		FSGS	primär	9,8 Jahre

Tabelle 3.2: Histologie; mP=mesangiale Proliferation; fgG=fokal globale Glomerulosklerose; SR=Steroidresistenz

Fokal globale Glomerulosklerose aus (siehe Tabelle 3.2 und Abbildung 3.13).

Nach korrigierter Histologie weisen nun zehn Patienten eine FSGS auf, zwei eine MCGN und einer eine Fokal globale Glomerulosklerose.

Steroidresistenz

Acht Patienten (61,5 %) sind primär steroidresistent und fünf (38,5 %) sekundär steroidresistent, vgl. Abbildung 3.14.

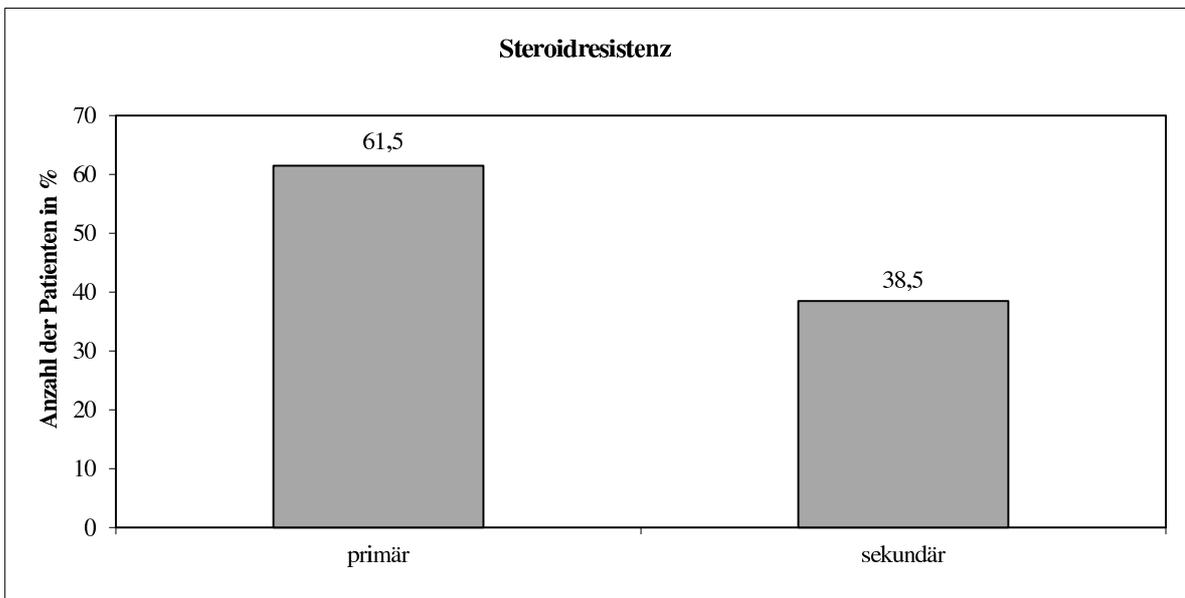


Abbildung 3.14: Steroidresistenz

Der Mittelwert des Alters bei Erstmanifestation der Erkrankung bei primärer Steroidresistenz liegt bei 6,5 Jahren mit einer Standardabweichung von 3,5 Jahren, einem Minimum von

1,96 Jahren und einem Maximum von 12,4 Jahren.

Bei den Patienten mit sekundärer Steroidresistenz errechnet sich für das Alter bei Erstmanifestation ein Mittelwert von 4,1 Jahren mit einer Standardabweichung von 1,8 Jahren, einem Minimum von 1,8 Jahren und einem Maximum von 6,3 Jahren (siehe Tabelle 3.1). Der Unterschied des Alters bei Erstmanifestation zwischen primär und sekundär steroidresistenten Patienten ist nicht signifikant, $p=0,137$.

Vier der primär steroidresistenten Patienten wiesen bereits in der ersten histologischen Untersuchung eine FSGS auf (Patienten 1, 2, 5 und 13), bei zwei Patienten entwickelte sich sekundär eine FSGS aus MCGN (Patient 4) bzw. aus mesangialer Proliferation (Patient 7). Ein primär steroidresistenter Patient zeigte bioptisch eine MCGN (Patient 3). Bei einem weiteren primär steroidresistenten Patienten entwickelte sich aus einer MCGN eine Fokal globale Glomerulosklerose (Patient 6). Nach aktuellster Histologie leiden demnach insgesamt sechs der acht primär steroidresistenten Patienten an einer FSGS, einer an einer MCGN und einer an Fokal globaler Glomerulosklerose.

Von den sekundär steroidresistenten Patienten entwickelten zwei eine FSGS aus einer MCGN (Patienten 8 und 10), bei einem Patienten bestätigte sich in der zweiten Biopsie die bereits in der ersten Biopsie diagnostizierte FSGS (Patient 11), ein Patient zeigte in einer einmaligen Biopsie eine FSGS (Patient 9) und ein Patient wies in seiner Biopsie eine MCGN auf (Patient 12). Insgesamt stellte sich also nach aktuellster Histologie in den Biopsien der sekundär steroidresistenten Patienten bei vier Kindern eine FSGS und bei einem eine MCGN dar (siehe Tabelle 3.2).

Genetik

92,3 % der Patienten (12 von 13) erhielten eine genetische Untersuchung. Patient 8 erhielt keine genetische Diagnostik. Dabei wurde vor allem auf Veränderungen des NPHS2-Gens und des WT1-Gens geachtet. Bei zwei Patienten sind genetische Auffälligkeiten gefunden worden.

Bei einem Patienten wurde eine heterozygote Mutation des NPHS2 Gens (Podocin) nachgewiesen. Er ist sekundär steroidresistent und zeigt histologisch eine FSGS (Patient 11 in Tabelle 3.2).

Ein zweiter Patient leidet ebenfalls an einer genetischen Veränderung, die möglicherweise als Ursache in Frage kommt. Hierbei handelt es sich um eine Mikrodeletion des Chromosoms 2. Bei ihm liegt eine primäre Steroidresistenz sowie histologisch eine FSGS vor (Patient 1 in Tabelle 3.2).

Medikation und Therapie außer Rituximab

Im Gesamtverlauf der Erkrankung nahmen alle Patienten Steroide ein, elf Patienten erhielten Mycophenolat Mofetil (MMF), alle Ciclosporin A (CSA), sieben Tacrolimus, sechs Methylprednisolon, neun ACE-Hemmer (ACE-I) und fünf AT1-Blocker.

Dialysepflichtig waren drei Patienten, vier benötigten Plasmapheresen und einer Immunadsorption. Kein Patient ist bisher nierentransplantiert worden, vgl. Abbildung 3.15.

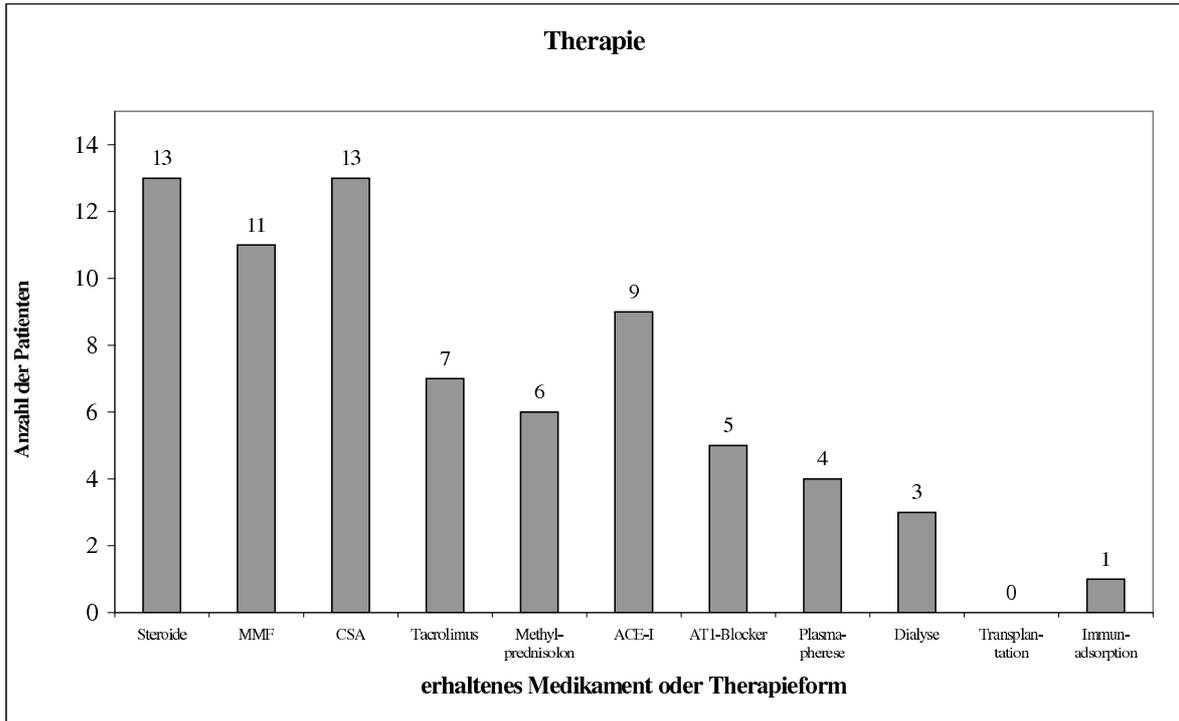


Abbildung 3.15: Therapie außer RTX

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter bei RTX-Gabe	10,0 Jahre	4,5 Jahre	4,1 Jahre	17,6 Jahre
Zeit zwischen EM und RTX-Gabe	4,5 Jahre	3,7 Jahre	0,2 Jahre	11,0 Jahre

Tabelle 3.3: Statistik zum Alter bei RTX-Gabe und Zeit zwischen EM und RTX-Gabe; EM=Erstmanifestation

3.2.2 Rituximabtherapie und Verlauf

Rituximabgaben

Initial wurden eine bis drei Gaben Rituximab (RTX) verabreicht, fünf Patienten erhielten initial eine einmalige Gabe, sieben Patienten zwei und ein Patient drei Gaben, siehe Abbildung 3.16.

Die Dosis betrug immer 375 mg/ m² Körperoberfläche (KOF).

Der Mittelwert des Patientenalters bei Rituximabgabe lag bei 10,0 Jahren mit einer Standardabweichung von 4,5 Jahren, einem Minimum von 4,1 und einem Maximum von 17,6 Jahren. Die Zeit zwischen Erstmanifestation und Rituximabgaben betrug im Mittel 4,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 3,7 Jahren. Die kürzeste Zeitspanne war 0,2 Jahre (Minimum) und die längste 11,0 Jahre (Maximum) (siehe Tabelle 3.3, zum Alter bei RTX Gabe vgl. außerdem Abbildung 3.17).

Vier Patienten erhielten die initialen RTX-Gaben weniger als ein Jahr nach der Erstmanifestation, ein Patient nach ein bis zwei Jahren, fünf Patienten nach drei bis sechs Jahren, ein Patient nach sieben bis zehn Jahren und zwei Patienten mehr als zehn Jahre nach der Erstmanifestation, vgl. Abbildung 3.18.

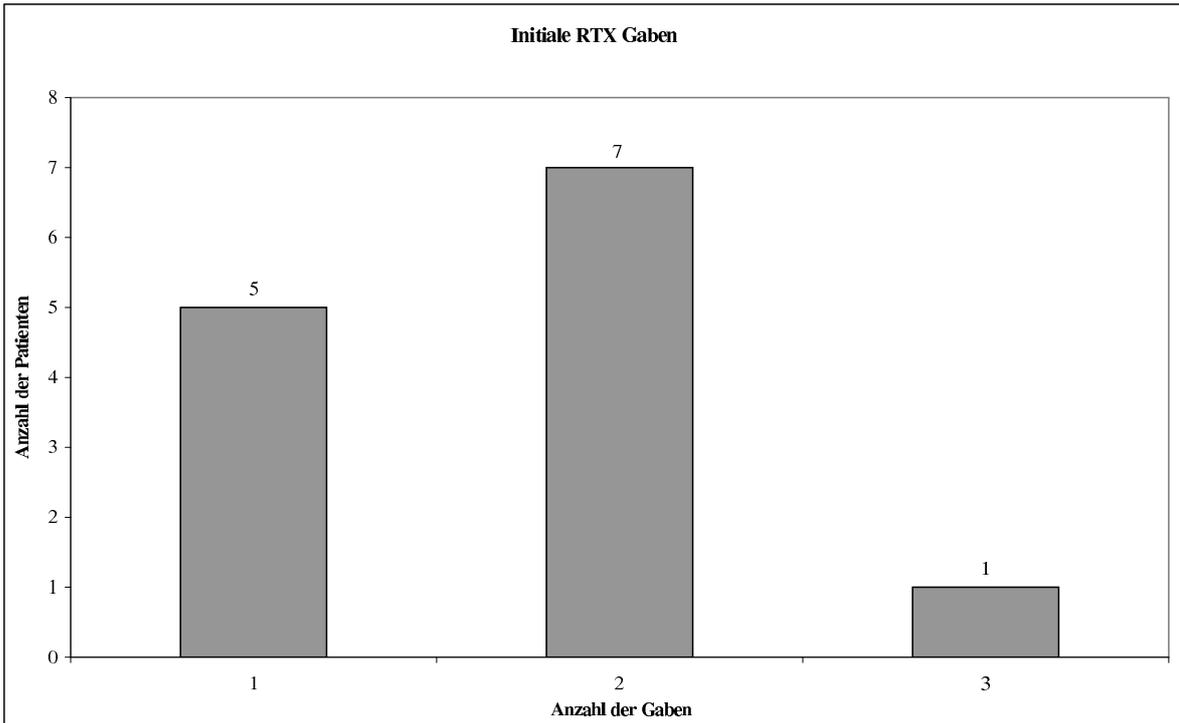


Abbildung 3.16: Anzahl der initialen RTX Gaben

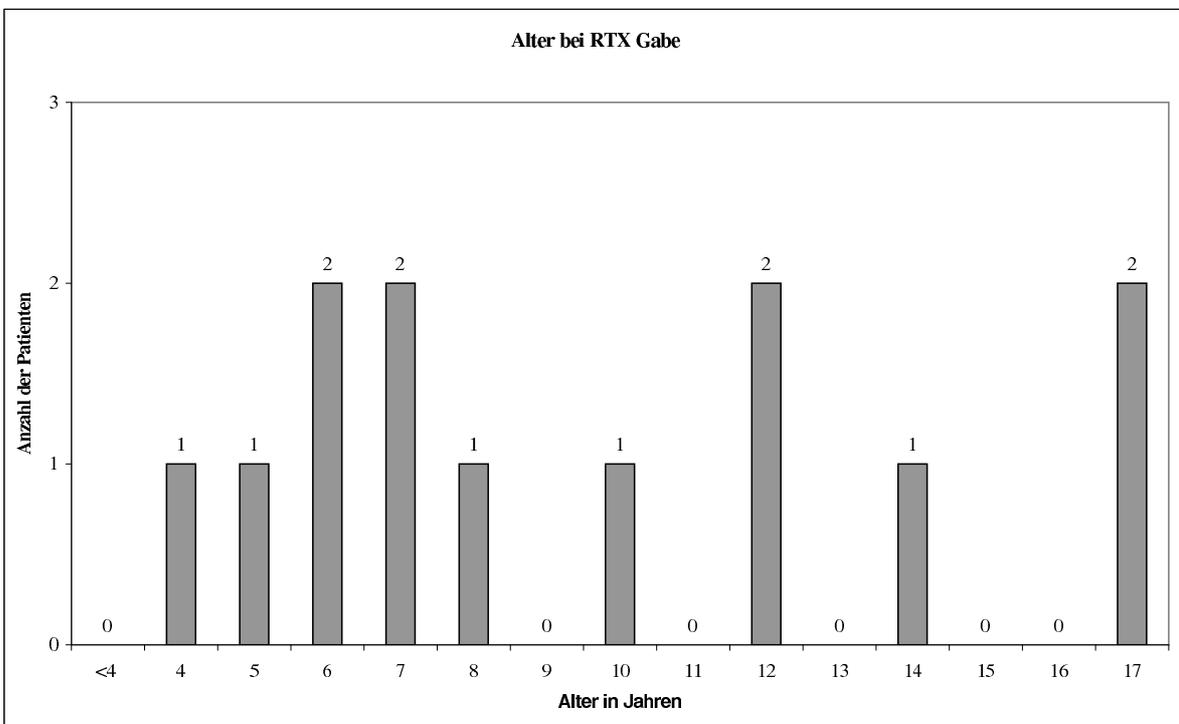


Abbildung 3.17: Alter bei RTX Gabe

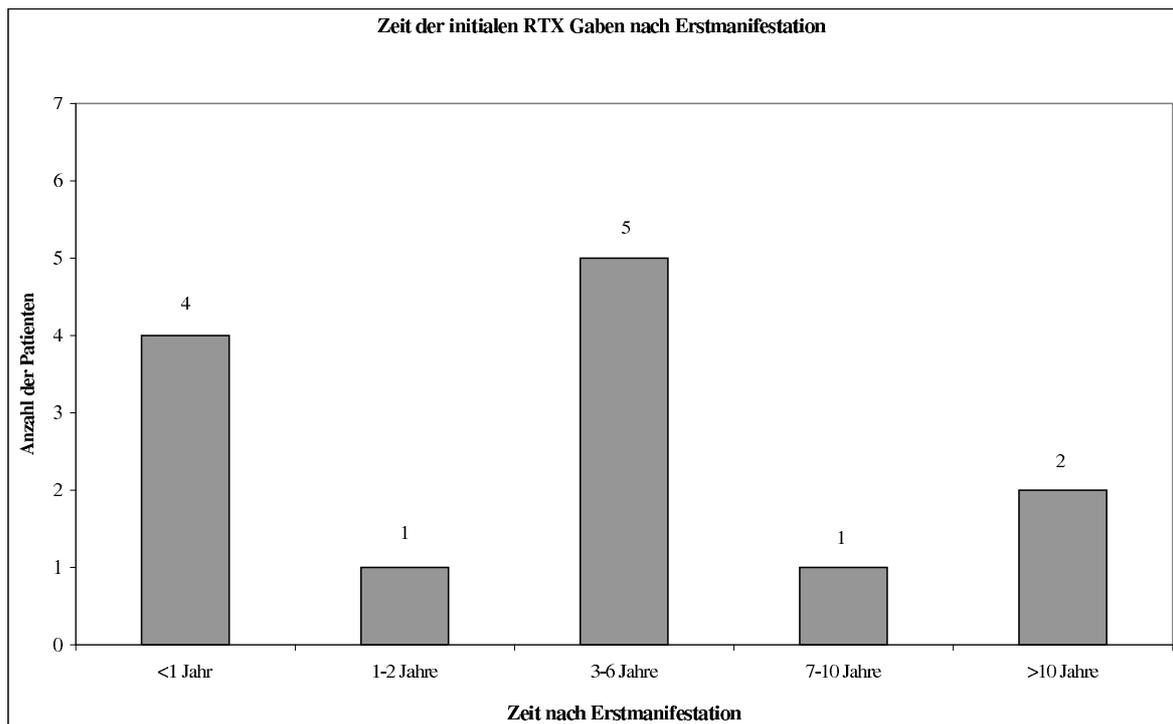


Abbildung 3.18: Zeit der initialen RTX-Gabe nach Erstmanifestation

Ansprechen und Remissionsdauer

Sechs Patienten haben initial auf RTX angesprochen (siehe Tabelle 3.4), das entspricht 46,2 % (Responder). Davon befindet sich ein Patient (Patient 5) ohne Rezidiv bis heute in Remission (Langzeitremission > 24 Monate, Stand August 2012). Auch die Patienten 9 und 10 erreichten initial eine Langzeitremission von mehr als 24 Monaten.

Die Immunsuppression konnte bei Patient 5 0,9 Monate nach RTX-Gabe und bei Patient 9 1,6 Monate nach RTX-Gabe abgesetzt werden. Erstgenannter Patient behielt lediglich Ramipril als Dauermedikation. Bei allen weiteren Patienten wurde die Immunsuppression beibehalten.

Wenn in den Akten ein Ansprechen dokumentiert, aber kein explizites Datum der Remission angegeben ist, ist bei der Berechnung der Remissionsdauer vom Datum der letzten RTX-Infusion ausgegangen worden.

Die Patienten 6, 9, 10, 11 und 12 erlitten ein Rezidiv und erhielten ein zweites Mal RTX. Bei Patient 12 waren es zwei Infusionen. Von diesen fünf Patienten befinden sich die Patienten 9 und 10 bis heute in Remission, Patient 10 nimmt Dauerimmunsuppressiva ein (Stand August 2012). Alle anderen drei Patienten bekamen erneut ein Rezidiv. Patient 12 erhielt nach diesem Rezidiv keine weitere RTX-Gabe und ist unter Dauerimmunsuppressiva in Remission (Stand August 2012).

Die übrigen beiden Patienten (Patienten 6 und 11) erhielten die dritte und vierte Gabe RTX. Die Dauerimmunsuppression wurde nicht abgesetzt. Patient 6 erreichte nach dem dritten RTX-Zyklus eine Langzeitremission von > 24 Monaten, Patient 11 hat nicht angesprochen. Nach der vierten RTX-Gabe hat keiner der beiden Patienten angesprochen. Keiner der beiden Patienten erhielt bisher ein fünftes Mal RTX. Patient 6 nimmt dauerhaft Immunsuppressiva ein, Patient 11 ist dialysepflichtig. Zur Remissionsdauer vgl. Abbildung 3.19 (Stand August

2012).

	Steroidresistenz	Histologie	RTX initial	RTX2	RTX3	RTX4
Patient 5	primär	FSGS	1			
Patient 6	primär	FgG	3	1	1	1
Patient 9	sekundär	FSGS	2	1		
Patient 10	sekundär	FSGS	2	1		
Patient 11	sekundär	FSGS	2	1	1	1
Patient 12	sekundär	MCGN	2	2		

Tabelle 3.4: Anzahl der RTX-Gaben bei den Patienten, die angesprochen haben, FgG=Fokal globale Glomerulosklerose

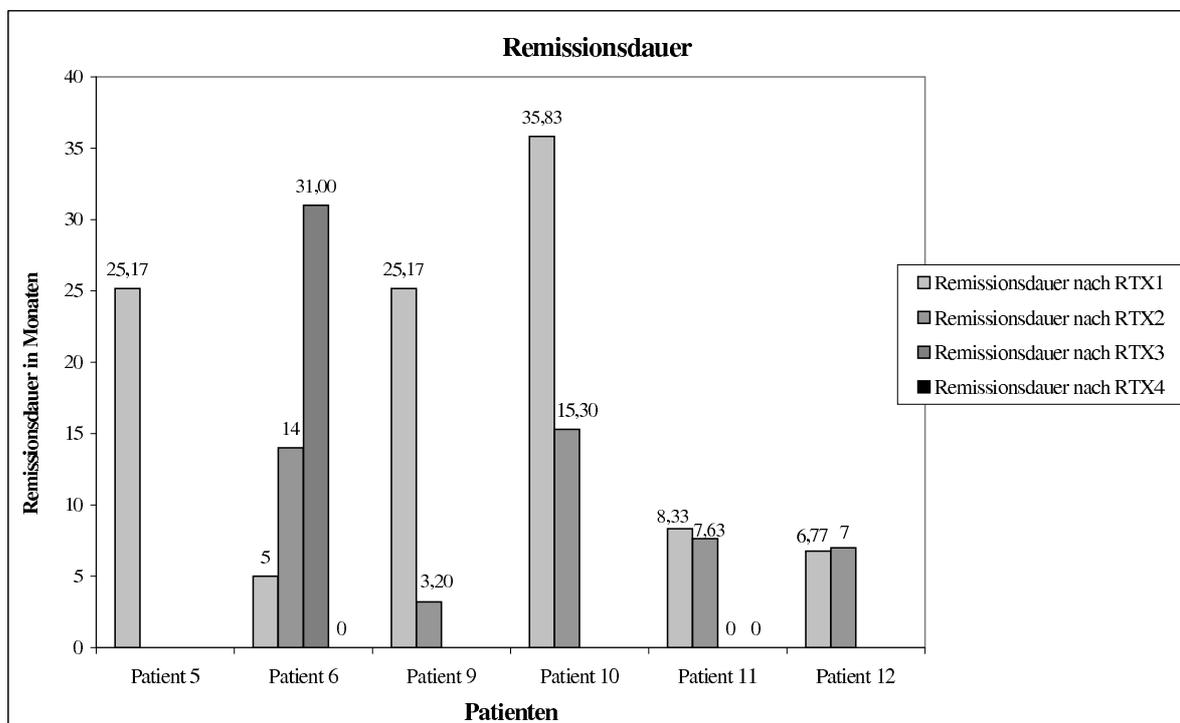


Abbildung 3.19: Remissionsdauer nach RTX (Stand August 2012)

Wie in Tabelle 3.4 zu erkennen ist, sind unter den Respondern vier Kinder mit FSGS, eines mit Fokal globaler Glomerulosklerose und eines mit MCGN. Demzufolge haben 40 % (4 von 10) der Patienten mit FSGS auf Rituximab angesprochen, 60 % (6 von 10) nicht. Von den Patienten mit MCGN haben je 50 % (je 1 von 2) angesprochen bzw. nicht angesprochen. Zwei der Patienten, die angesprochen haben sind primär, vier sekundär steroidresistent. 80 % (4 von 5 Patienten) der sekundär und 25 % (2 von 8 Patienten) der primär steroidresistenten Patienten haben angesprochen. Der p-Wert beträgt $p=0,053$.

Vier Patienten erhielten initial eine zweimalige Dosis RTX, ein Patient eine Einzeldosis und ein Patient drei initiale Gaben RTX.

Der Mittelwert der Remissionsdauer nach der ersten Rituximabgabe beträgt 17,7 Monate mit einer Standardabweichung von 12,7 Monaten, einem Minimum von 5,0 und einem bisherigen Maximum von 35,8 Monaten (Stand August 2012, siehe Tabelle 3.5).

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Remissionsdauer RTX 1 (in Monaten)	17,7	12,7	5,0	35,8

Tabelle 3.5: Statistik zur Remissionsdauer nach erster RTX-Gabe, Stand August 2012

Nebenwirkungen

Neun Patienten (69,2 %) vertrugen die Rituximabinfusionen gut und es kam nicht zu Nebenwirkungen.

Ein Patient litt einmalig unter Atemnot und benötigte passagere Sauerstoffzufuhr, ein weiterer reagierte allergisch mit respiratorischer Beteiligung auf das Medikament.

Eine Patientin bekam Kopfschmerzen, die jedoch auch ohne Therapie verschwanden.

Bei einem Patienten trat eine Myopathie auf. Er klagte über Gelenkschmerzen in Hüfte und Knie sowie Kraftlosigkeit in den Beinen. Mehrere Tage nach der Infusion bildeten sich die Symptome zurück.

3.2.3 Verlauf der Laborwerte nach Rituximab

Im folgenden Abschnitt wird der Verlauf dieser Laborwerte nach Rituximab-Gabe dargestellt: Gesamteiweiß im Serum, Kreatinin im Serum, Albumin im Serum und CD19-B-Zellwerte.

Gesamteiweiß im Serum

Die Gesamteiweißwerte sind in g/l angegeben, die Normalwerte für Kinder liegen zwischen 57 und 80 g/l (Hagemann www.laborlexikon.de/index.html).

Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Gesamteiweißwerte sind in Tabelle 3.6 aufgeführt. Grafisch ist der Verlauf der Mittelwerte mit Standardabweichungen für Responder und Non-Responder in Abbildung 3.21 dargestellt.

Bei drei Patienten lag die zweite RTX-Gabe bereits zwischen sechs und zwölf Monaten nach der initialen RTX-Infusion, die zwölf Monate nach RTX-Gabe bestimmten Gesamteiweißwerte sind für diese Patienten deshalb nicht mit einbezogen worden (Patienten 6, 11 und 12). Bei vier weiteren Patienten sind die Werte zwölf Monate nach RTX nicht bestimmt worden, für einen dieser drei Patienten liegt ausschließlich der Laborwert vor, der sechs Monate nach RTX bestimmt wurde (Patient 3). Von Patient 9 liegen nur die Gesamteiweißwerte für drei und zwölf Monate vor.

Zur grafischen Darstellung der individuellen Verläufe der Gesamteiweißwerte siehe Abbildung 3.20.

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Zeitpunkt RTX	52,36 g/l	5,44 g/l	42,2 g/l	60,9 g/l
3 Monate nach RTX	58,38 g/l	10,32 g/l	45,5 g/l	73,9 g/l
6 Monate nach RTX	60,46 g/l	11,40 g/l	44,4 g/l	79 g/l
12 Monate nach RTX	62,02 g/l	11,04 g/l	48,2 g/l	74,9 g/l

Tabelle 3.6: Statistik zum Verlauf der Gesamteiweißwerte

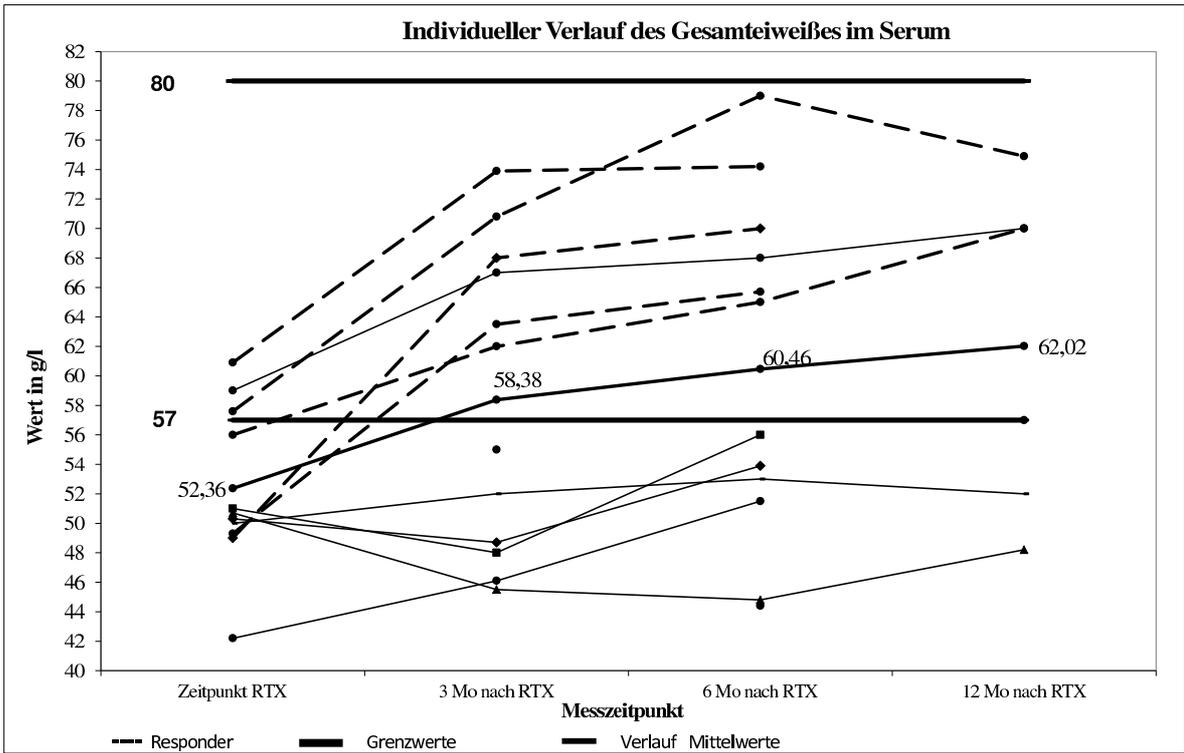


Abbildung 3.20: Individueller Verlauf des Gesamteiweiß im Serum, jede Kurve stellt die Werte eines Patienten dar.

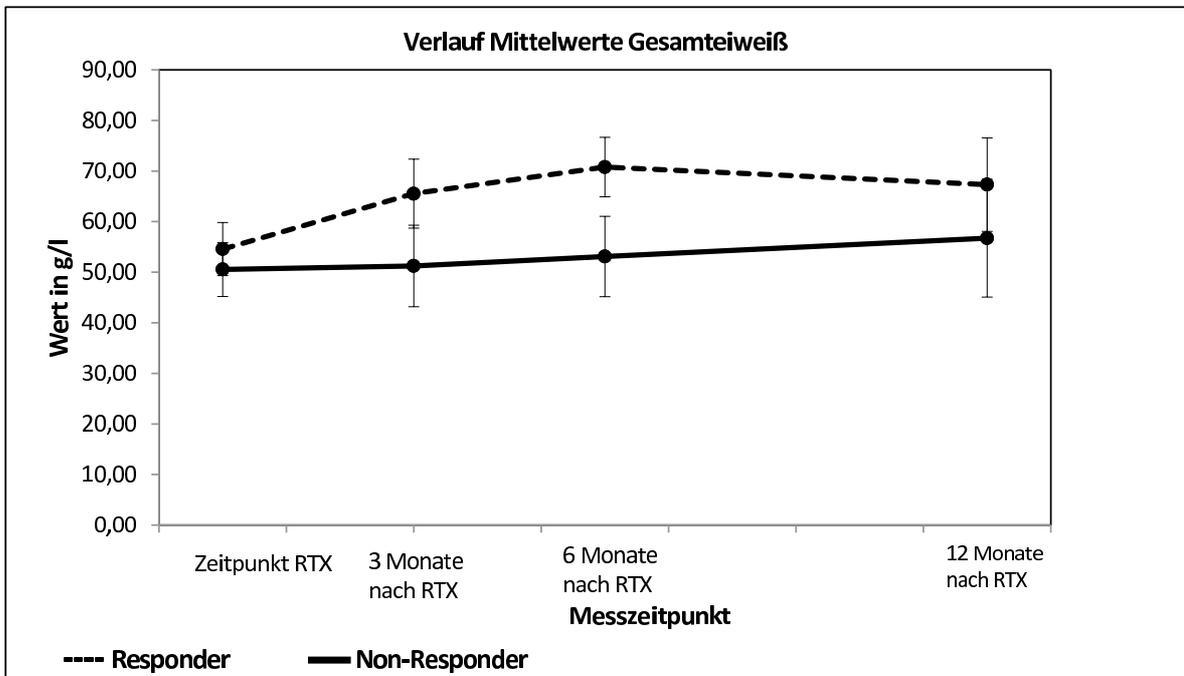


Abbildung 3.21: Verlauf der Mittelwerte des Gesamteiweiß im Serum, vertikale Linien durch Diagrammpunkte entsprechen den Standardabweichungen

Kreatinin im Serum

Hier werden die Kreatininwerte in mg/ dl angegeben.

Die Kreatininwerte von zwölf Monaten nach der RTX-Gabe sind wieder bei den Patienten 6, 11 und 12 auf Grund der zwischendurch erfolgten nächsten Rituximabinfusion nicht mit einbezogen worden. Dieselben Werte sind bei den Patienten 4 und 7 nicht bestimmt worden, bei Patient 9 betrifft dies den Wert von sechs Monaten nach der RTX-Gabe.

Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum sind in Tabelle 3.7 angegeben, zur grafischen Darstellung der individuellen Verläufe des Serumkreatinins siehe 3.22.

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Zeitpunkt RTX	0,64 mg/ dl	0,39 mg/ dl	0,17 mg/ dl	1,6 mg/ dl
3 Monate nach RTX	0,66 mg/ dl	0,29 mg/ dl	0,17 mg/ dl	1,18 mg/ dl
6 Monate nach RTX	0,65 mg/ dl	0,26 mg/ dl	0,22 mg/ dl	1 mg/ dl
12 Monate nach RTX	0,58 mg/ dl	0,27 mg/ dl	0,23 mg/ dl	1,17 mg/ dl

Tabelle 3.7: Statistik zum Verlauf der Kreatininwerte

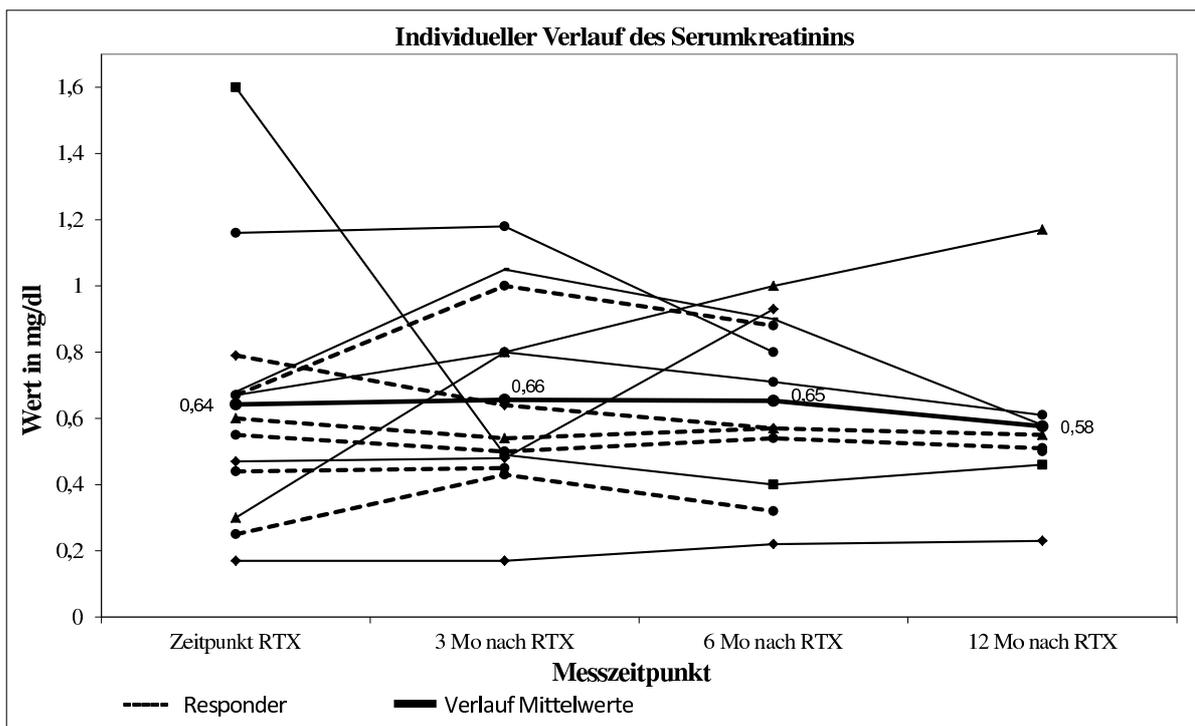


Abbildung 3.22: Individueller Verlauf des Kreatinin im Serum, jede Kurve stellt die Werte eines Patienten dar.

Albumin im Serum

Die Albuminwerte werden hier in g/dl angegeben.

Die Referenzwerte für Kinder liegen bei 3,7 und 5,1 g/dl (Universitätsklinikum Eppendorf, Institut für Klinische Chemie/Zentrallaboratorien www.uke.de).

Auch hier sind die Laborwerte von zwölf Monaten nach der Rituximabgabe der Patienten 6, 11 und 12 auf Grund der erneuten RTX-Gabe zwischen sechs und zwölf Monaten nach der initialen Rituximabinfusion nicht mit einbezogen worden. Von Patient 9 liegen keine Albuminwerte vor, von Patient 10 nur die vom Zeitpunkt der RTX-Gabe sowie die von drei Monaten später. Die Werte für das Albumin im Serum zwölf Monate nach RTX fehlen bei den Patienten 4, 8 und 13.

Zur grafischen Darstellung der individuellen Verläufe und der Verläufe von Respondern und Non-Respondern siehe Abbildungen 3.23, 3.24 und 3.25. In der Grafik 3.26 sind die Verläufe der Mittelwerte von Respondern und Non-Respondern mit jeweiligen Standardabweichungen dargestellt.

Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Albuminwerte sind in Tabelle 3.8 angegeben.

Die Unterschiede der Serumalbuminwerte bei Respondern und Non-Respondern sind sowohl drei, als auch sechs Monate nach RTX-Gabe signifikant ($p=0,0002$ und $p=0,0077$).

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Zeitpunkt RTX	2,53 g/dl	0,43 g/dl	2 g/dl	3,26 g/dl
3 Monate nach RTX	3,30 g/dl	0,83 g/dl	2,24 g/dl	4,5 g/dl
6 Monate nach RTX	3,36 g/dl	0,96 g/dl	2,1 g/dl	4,7 g/dl
12 Monate nach RTX	3,02 g/dl	0,92 g/dl	2,2 g/dl	4,02 g/dl

Tabelle 3.8: Statistik zum Verlauf der Albuminwerte

Verlauf der CD19-B-Zellwerte

Für die CD19-B-Zellen gelten laut Laborlexikon folgende Normalwerte: für Erwachsene > 17 Jahre 70 bis 830 Zellen / μ l, für Kinder und Jugendliche zwischen sechs und 16 Jahren 200 bis 1600 Zellen / μ l, für Kinder zwischen zwei und fünf Jahren 200 bis 2100 Zellen / μ l und für Kinder bis zum Alter von zwei Jahren 600 bis 3100 Zellen / μ l (Hagemann www.laborlexikon.de/index.html).

Die CD19-B-Zellzahlen werden hier in Zellen / μ l angegeben. Bei den Patienten 6, 11 und 12 sind, wie bei den anderen Laborwerten ebenfalls, die Werte von einem Jahr nach RTX nicht mit einbezogen worden.

Tabelle 3.9 gibt einen Überblick über die absoluten CD19-B-Zellwerte der Patienten. Fehlende Werte sind, bis auf die drei oben genannten, mit dem Nichtbestimmen zum entsprechenden Zeitpunkt zu erklären.

Beispielhaft sind für die Patienten 6 und 12 die CD19-B-Zellverläufe grafisch dargestellt. Die Abbildungen 3.27 und 3.28 zeigen die CD19-B-Zellwerte bis sechs Monate nach Rituximab, soweit sie bestimmt worden sind.

Während Patient 6 drei Monate nach RTX mit einer nahezu vollständigen B-Zelldepletion reagierte, ließen sich bei Patient 12 weniger stark gesunkene Werte messen.

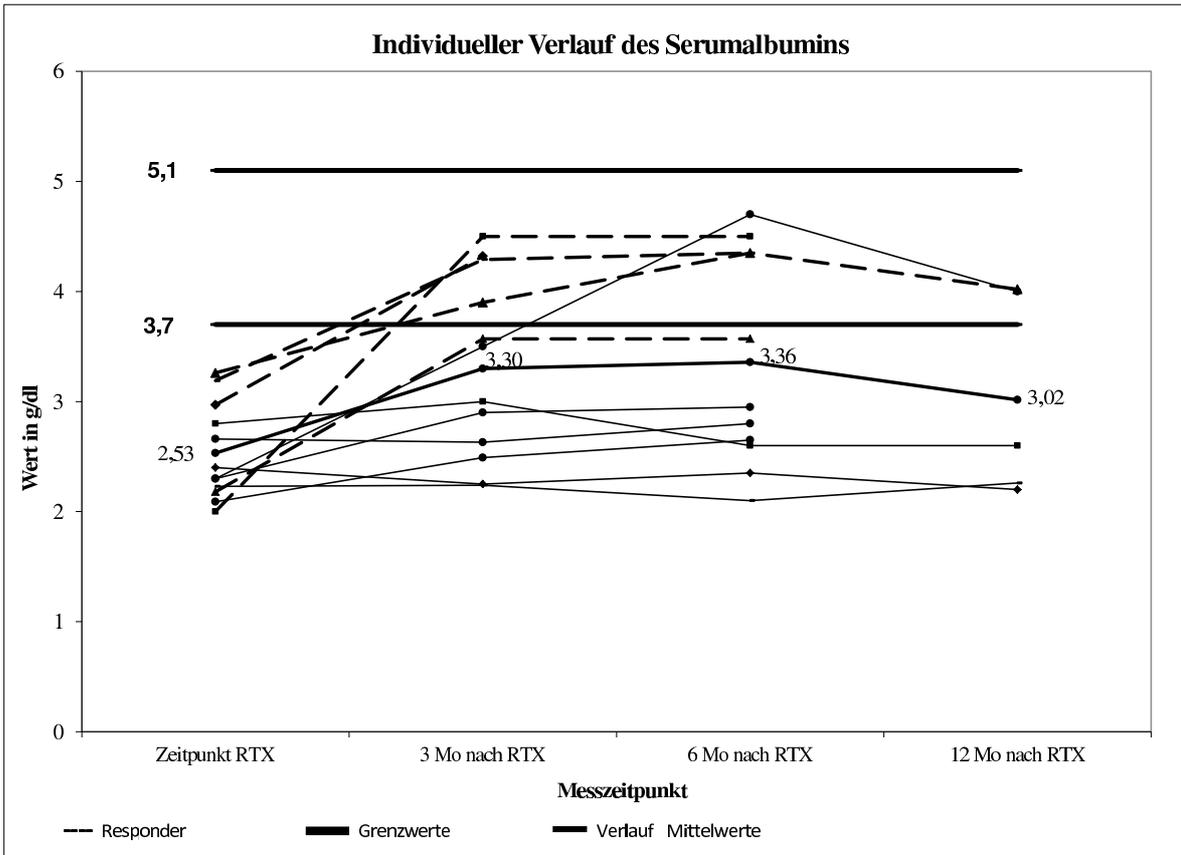


Abbildung 3.23: Individueller Verlauf des Albumin im Serum, jede Kurve stellt die Werte eines Patienten dar.

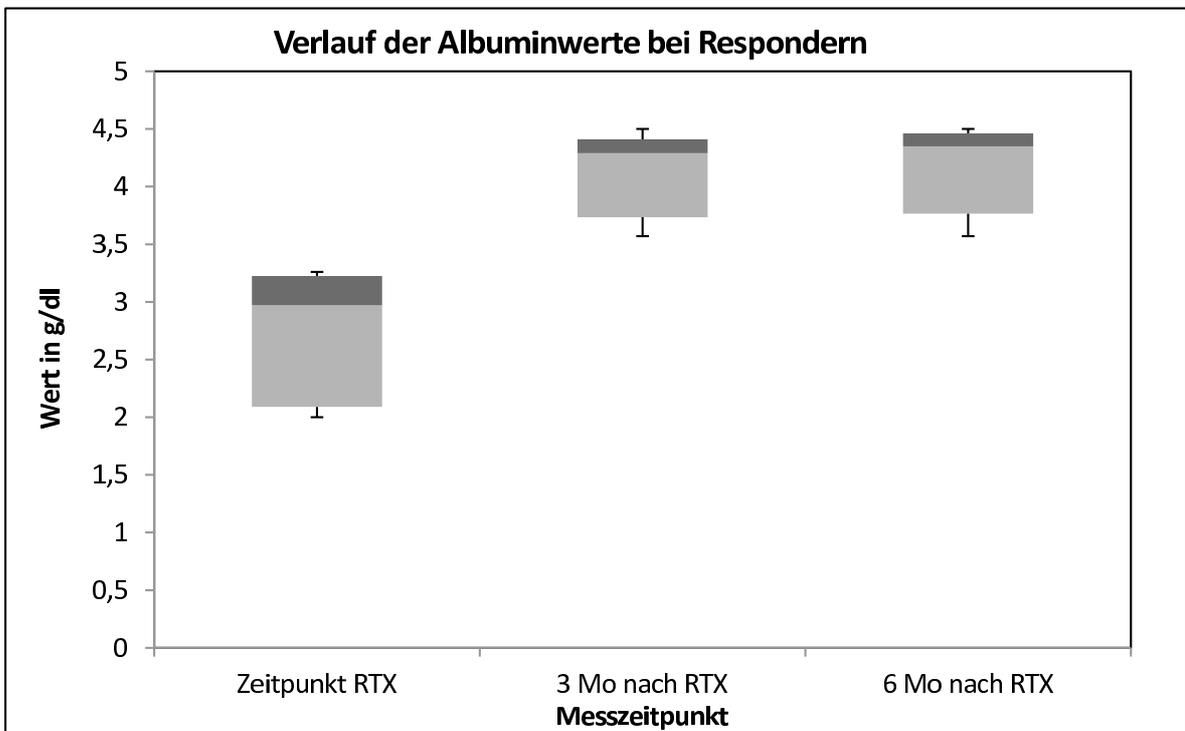


Abbildung 3.24: Verlauf der Albuminwerte bei Respondern

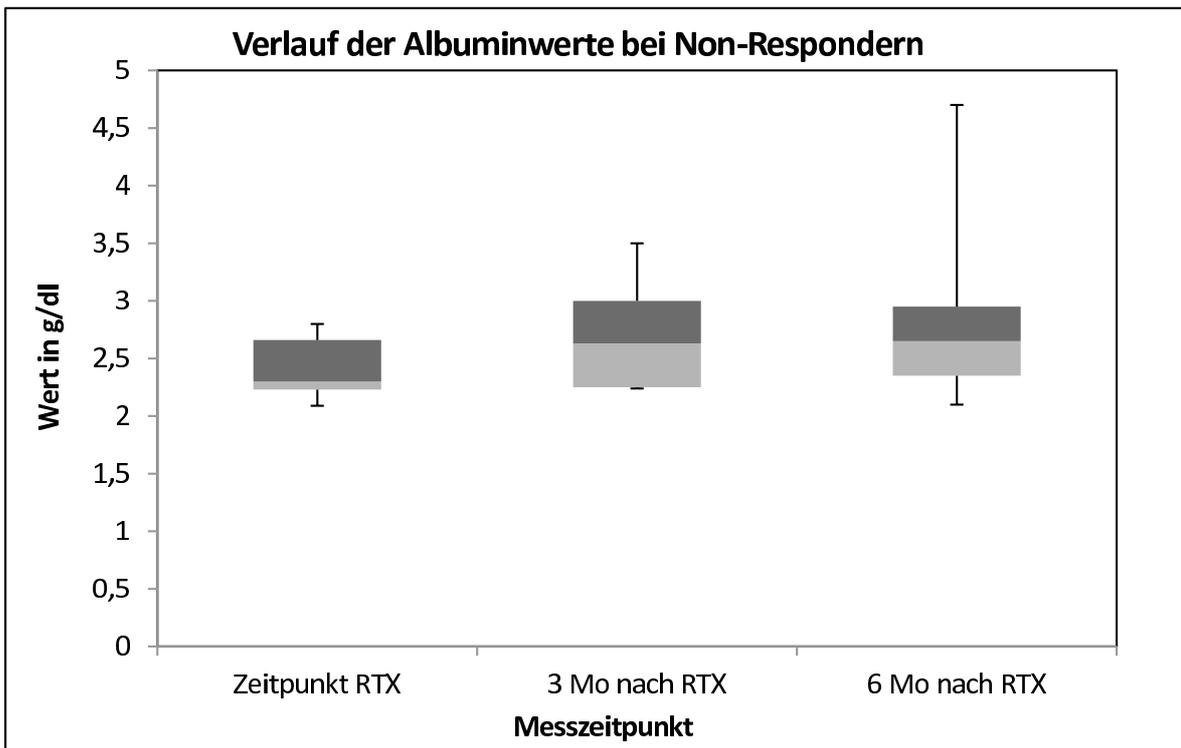


Abbildung 3.25: Verlauf der Albuminwerte bei Non-Respondern

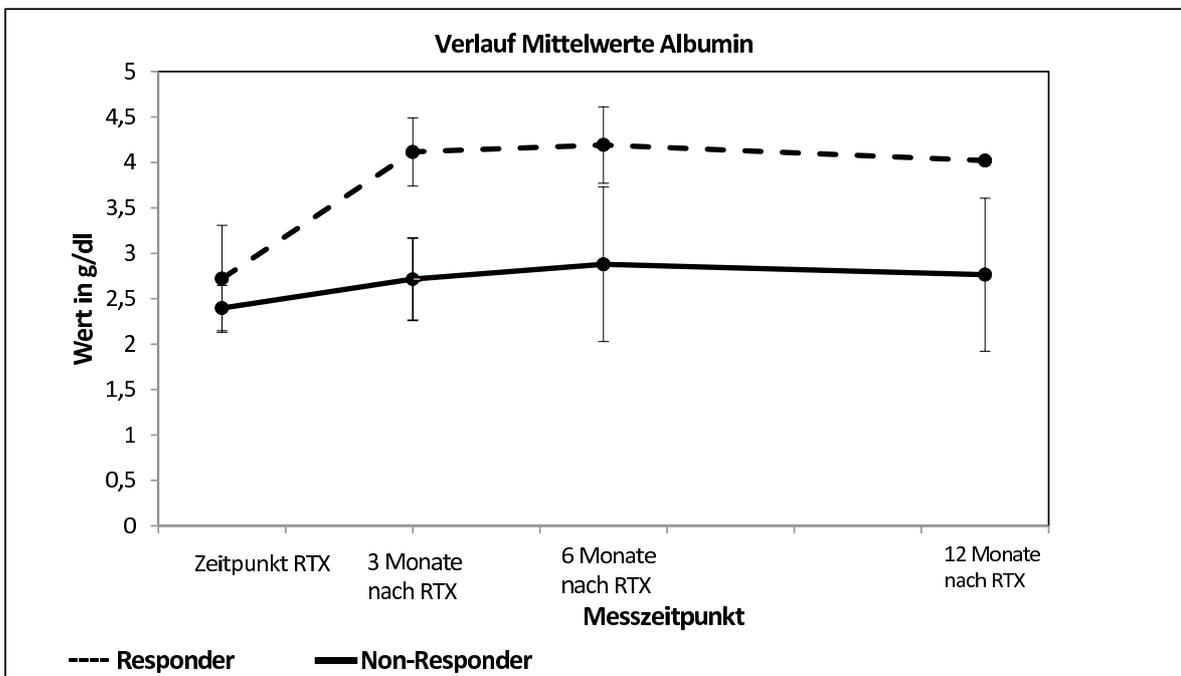


Abbildung 3.26: Verlauf der Mittelwerte des Albumin im Serum, vertikale Linien durch Diagramm-punkte entsprechen den Standardabweichungen

	Zeitpunkt RTX	3 Monate nach RTX	6 Monate nach RTX	12 Monate nach RTX
Patient 1	2500		140	690
Patient 2	410	30	50	200
Patient 3				
Patient 4	221	3	28	
Patient 5		28	199	398
Patient 6	1802	0	144	
Patient 7		207	147	
Patient 8			80	221
Patient 9	615	2	2	401
Patient 10	171	2	2	117
Patient 11	95	2	79	
Patient 12		340	390	
Patient 13		24	77	

Tabelle 3.9: Verlauf der absoluten CD19-B-Zellwerte in Zellen/ μ l

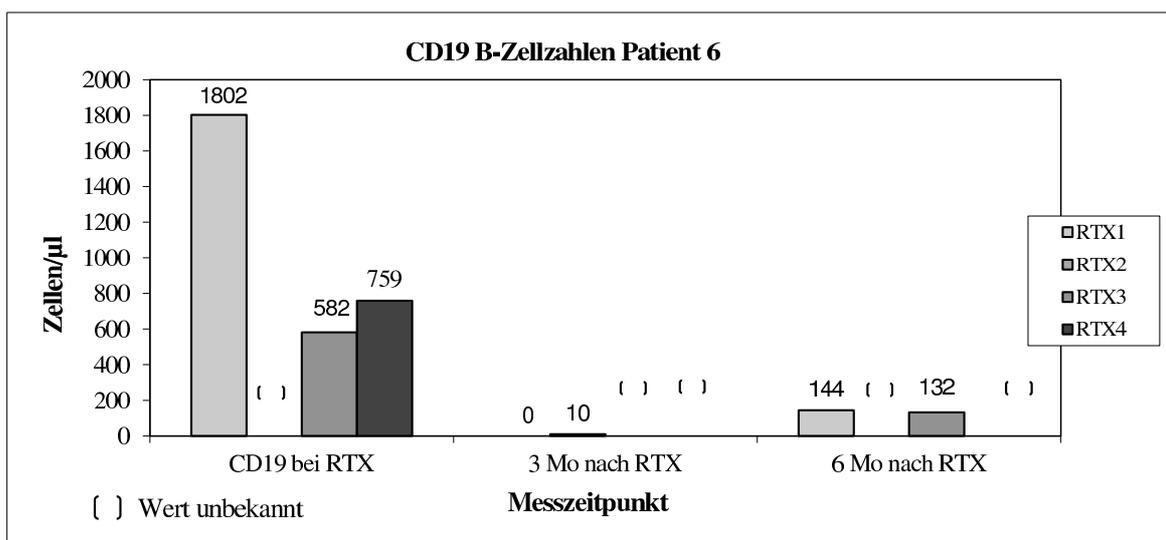


Abbildung 3.27: CD19-B-Zellwerte Patient 6

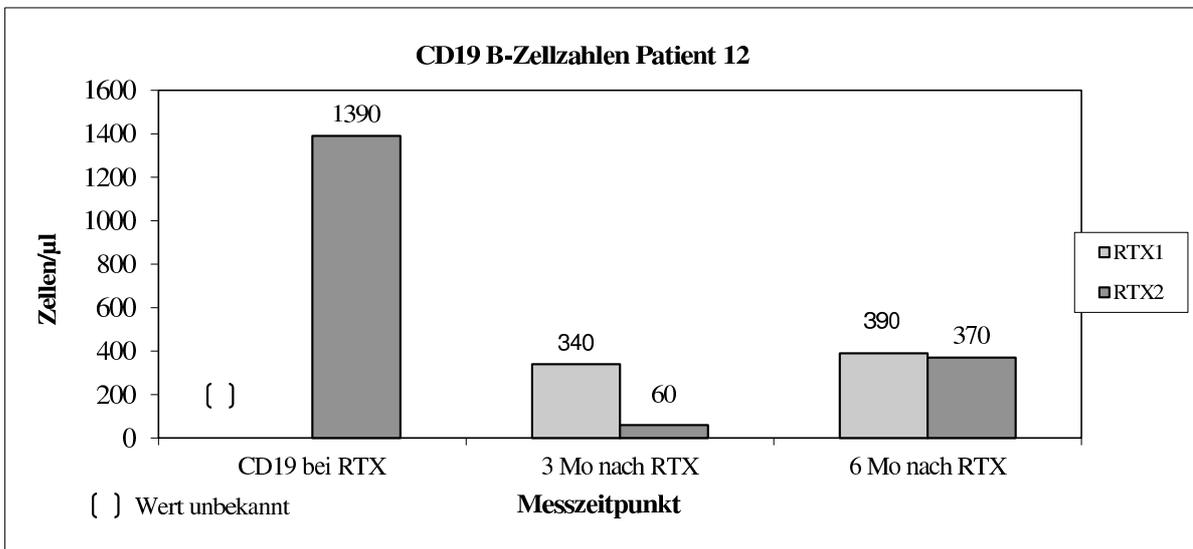


Abbildung 3.28: CD19-B-Zellwerte Patient 12

Kapitel 4

Diskussion

4.1 Allgemeines

Das nephrotische Syndrom des Kindesalters ist eine komplexe Erkrankung, deren Ursachen bisher noch nicht eindeutig erklärt werden können. Während das steroidsensible NS in den meisten Fällen gut behandelbar ist, stößt man bei Steroidresistenz häufiger auf Probleme und an Therapiegrenzen. Aus diesem Grund sind Untersuchungen und Studien über neue Therapieoptionen mit möglicherweise besseren Resultaten und wenig Nebenwirkungen für die optimale Behandlung der kleinen Patienten essentiell. Die relative Seltenheit dieser Erkrankung erschwert allerdings die Durchführung von Studien größeren Umfangs.

Die in dieser Arbeit vorgestellte Datenbank „Nephrotic Syndrome Registry“ soll durch die Bereitstellung eines umfangreichen Datenpools die Durchführung geplanter Studien erleichtern.

Eine noch relativ neue Therapieoption für das steroidresistente NS ist der monoklonale Antikörper Rituximab, der zur Behandlung des steroidsensiblen NS bereits erfolgreich eingesetzt wurde und hier nun bezüglich seines Effektes in der Therapie des SRNS betrachtet wird.

4.2 Nephrotic Syndrome Registry

4.2.1 Funktionen und Handhabung

Das Register bietet einen guten Überblick über die eigenen Patienten und ermöglicht das Vergleichen von Patientendaten. Die Dateneingabe ist relativ einfach und bei Problemen kann man sich jederzeit über ein Kontaktformular an das das Register betreuende Team wenden. Einen guten Einblick in die Funktionsweise der Datenbank geben auch die auf der Internetseite zur Verfügung stehenden Videos zur Demonstration sowohl des Arzt- als auch des Patientenbenutzerkontos.

Es ist nur möglich, auf die Daten seiner eigenen Patienten zuzugreifen. Plant ein Zentrum eine Studie, bei der auch Daten aus anderen am NSR teilnehmenden Kliniken einbezogen werden sollen, muss zunächst ein schriftliches Einverständnis dieser Kliniken vorliegen. Anschließend werden die betreffenden Daten der Patienten der in die Studie mit eingeschlossenen Zentren vom NSR-Team herausgefiltert und dem die Studie durchführenden Zentrum

übermittelt.

Sicherheit

Die pseudonymisierte Datenspeicherung, es werden lediglich die Initialien nach einmaliger Eingabe des vollen Namens gespeichert, bietet trotz Internetpräsenz des Registers einen sicheren Datenschutz, da ein SSL-Protokoll benutzt wird. Ein SSL (Secure Socket Layer)-Protokoll dient der Verschlüsselung von Daten und deren sicherer Übertragung bei der Registrierung im NSR. Zum Codieren und Decodieren der Informationen dienen verschiedene Schlüssel. Die Verwendung des SSL-Protokolls kann anhand des „https“ erkannt werden, das in der Adressleiste bei der Einschreibung eines neuen Patienten angezeigt wird (Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit www.bfdi.bund.de).

Patientenbenutzerkonto

Da im Rahmen dieser Arbeit keine Patientenbenutzerkonten geführt wurden, können keine Aussagen zu Handhabung, Dokumentation und Auswertung gemacht werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass bei konsequenter und zuverlässiger Aktualisierung der Daten bezüglich des Verlaufs zwischen den Kontrolluntersuchungen durch Patienten und deren Eltern, sowohl Patient als auch Arzt Vorteile gewinnen können. Beispielsweise wäre eine Beurteilung von sich verändernder Eiweißausscheidung in der Teststreifenmessung zu Hause, sofern nicht immer sofort ein Arzt informiert wird, durch den Arzt beim Kontrolltermin retrospektiv möglich. Patienten hätten außerdem eine übersichtliche Darstellung ihrer Werte und deren Verlauf zur Verfügung.

Dokumentation

Die Dokumentation im Register bietet die Möglichkeit einer sehr umfangreichen und doch übersichtlichen Datensammlung. Die Registrierung kann sich aber an einzelnen Stellen auch recht kompliziert gestalten. Anhand der nachfolgenden Beispiele werden hierfür verschiedene Verbesserungsmöglichkeiten vorgeschlagen.

Betrachtet man die Patientengruppen „MCGN“ und „Unbekannt“, fällt zuerst der relativ große zahlenmäßige Unterschied zwischen den Patienten mit MCGN und der Diagnose „Unbekannt“ auf, 77% der Patienten erhielten keine Biopsie. Dies ist aber in vielen Fällen angesichts der Biopsieindikationen auch nicht indiziert (vgl. Kapitel 1.1.4). Bei einem typischen Krankheitsverlauf, der dem der MCGN entspricht und keine Anhaltspunkte für eine andere Histologie bietet, verzichtet man auf eine Biopsie und therapiert nach dem Standardschema der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (vgl. Kapitel 1.1.5) in der Annahme, dass es sich um eine MCGN handelt. Zwei der Patienten, die unter „MCGN“ registriert wurden, erhielten ebenfalls keine Biopsie, da aber die Patientenakten unter der Diagnose MCGN geführt werden, erfolgte die Einschreibung in dieser Kategorie.

Hier stößt man auf eine Schwierigkeit hinsichtlich der Registrierung im NSR, basierend auf der Problematik der fehlenden Biopsiedaten bei den meisten SSNS-Patienten. Entweder man teilt die Patienten, wie es hier in diesem Fall geschehen ist, nach den Diagnosen MCGN und Unbekannt (ohne Biopsie) ein und erhält zwei verschiedene Auswertungen mit eventuell geringen Patientenzahlen (hier: sechs Patienten mit MCGN, 23 Patienten ohne histologische Diagnose) oder man geht von vornherein davon aus, dass bei nicht erfolgter Biopsie und

klassischem Verlauf eine MCGN vorliegt und registriert alle in Frage kommenden Patienten unter dieser Diagnose, unabhängig davon, ob eine Biopsie durchgeführt wurde. Das würde dann höhere Fallzahlen und damit etwas umfangreichere Auswertungen bedeuten, gleichzeitig besteht aber eine gewisse Unsicherheit, da die Diagnose nicht verifiziert wurde und sich Patienten mit anderer Histologie darunter befinden könnten. Die Einführung der Kategorie „MCGN, ohne Biopsie“ wäre eine Möglichkeit.

Die bei der Registrierung eines Patienten angegebene histologische Diagnose, die in der Liste der eigenen Patienten aufgeführt und für die Einteilung in Diagnosegruppen bei der statistischen Auswertung herangezogen wird, lässt sich nicht einfach ändern. Es können natürlich auch nachträglich erfolgte Biopsien registriert und deren Ergebnisse gespeichert werden, die Diagnose auf der Hauptseite ändert sich dadurch jedoch nicht. Hier besteht Verbesserungsbedarf, die zur Einschreibung angegebene Histologie sollte sich bei der Registrierung einer neueren Biopsie automatisch aktualisieren.

Registerunabhängig ist die Problematik des zeitlichen Aufwandes für die Einschreibung von Patienten in das NSR. Die retrospektive Dokumentation ärztlicherseits kann sich schwierig gestalten, da, wie bereits erwähnt (vgl. Kapitel 2.1.2), fehlende Daten (z. B. Laborwerte) in der Regel nicht nachträglich eingeholt werden können, unter anderem bedingt durch Behandlung in anderen Kliniken, nicht bestimmte Blut- und Urinwerte, von Eltern nach eigenem Ermessen an- und abgesetzte Medikation bzw. veränderte Dosierungen. Außerdem nimmt die Registrierung der Daten von Patienten mit bereits langem Krankheitsverlauf viel Zeit in Anspruch. Wenn neu diagnostizierte Patienten zeitnah nach der Diagnosestellung ins Register aufgenommen werden können, kann dies durch den noch geringen Datenumfang eine erhebliche Zeitersparnis bedeuten. Da das Einschreiben von Patienten Grundlage zur Datensammlung von Studien sein kann, sollte im Anschluss auf eine kontinuierliche Fortsetzung der Dokumentation geachtet werden, um einen zu großen Rückstand zu vermeiden, den damit verbundenen Zeitaufwand bei der Aktualisierung so gering wie möglich zu halten und ein umfangreiches Angebot an Daten für Studien zur Verfügung zu haben.

Statistische Auswertung

Mit Hilfe des integrierten Statistikprogramms lässt sich eine Auswertung der wesentlichen demografischen, Verlaufs- und Therapiedaten erstellen. Beispielsweise das Verhältnis von Steroidsensibilität, -abhängigkeit und -resistenz, Rezidivhäufigkeit und Geschlechterverteilung können ohne großen Aufwand für die eigenen Patienten dargestellt werden. Bei einer ausreichenden Anzahl an vorhandenen Daten übernimmt die Statistikfunktion des NSR die Berechnung. Im vorherigen Kapitel haben die daraus entstandenen Ergebnisse in Form von Zahlen und Grafiken einen Einblick in den Umfang dieser Funktion des Registers gegeben. Statistiken derselben Kategorien können auch für das ganze Land erstellt werden, ebenfalls nach Diagnosegruppen unterteilt. Da das UKE aber bisher das einzige im Register vertretene deutsche Zentrum ist, können diesbezüglich noch keine Ergebnisse vorgelegt werden.

Allerdings ist die Auswertung nur innerhalb einzelner Diagnosegruppen möglich. Der Vergleich der Patientengruppen untereinander und die Berechnung dabei auftretender signifikanter und nicht signifikanter Unterschiede ist nicht als Funktion verfügbar und muss, wenn gewünscht, selbstständig und registerunabhängig vorgenommen werden.

Auch wäre es praktisch, die Statistiken der eigenen Klinik mit denen anderer deutscher und internationaler Zentren vergleichen zu können. Unterschiede in der Behandlung, die Wahl der Medikamente und die Verläufe könnten gegenübergestellt und der Versuch anderer oder

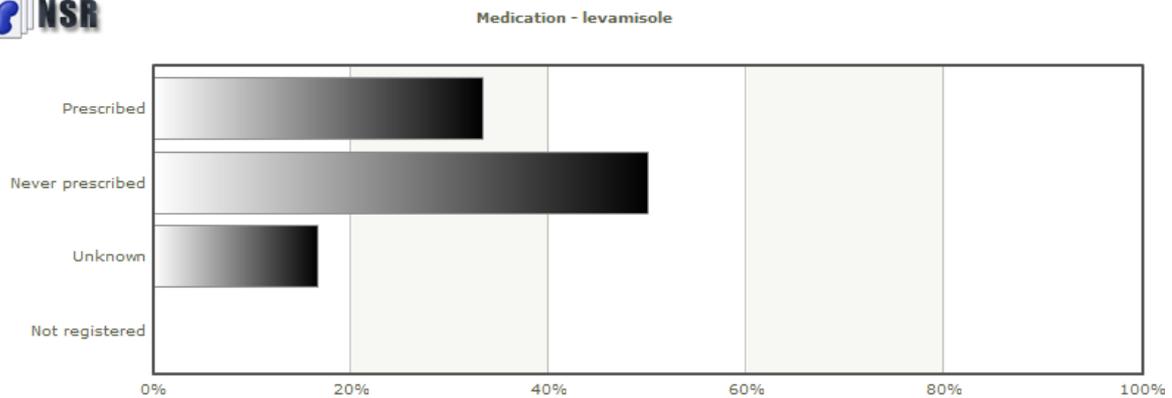


Abbildung 4.1: Grafik Levamisol bei MCGN

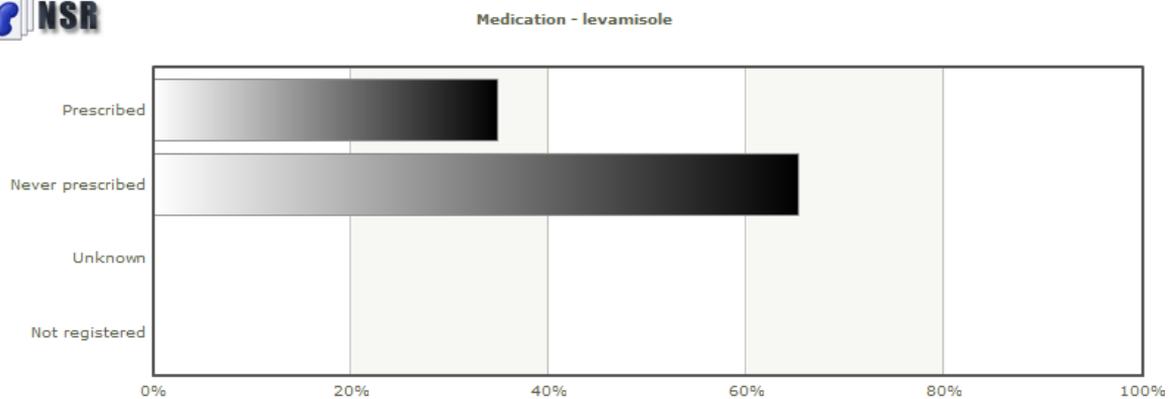


Abbildung 4.2: Grafik Levamisol bei unbeannter Histologie

neuer Therapiestrategien bei komplizierten Fällen angeregt werden.

Der Ausbau der Grafikfunktionen sollte ebenfalls bedacht werden, beispielsweise soll hier die Darstellung der Medikationen betrachtet werden. Es gibt für jedes Medikament ein einzelnes Diagramm, die Balken sind eingeteilt nach „Verschrieben“, „Nicht verschrieben“, „Unbekannt“ und „Nicht registriert“, Beispiele vgl. Abbildungen 4.1 und 4.2.

Eine zusätzliche Grafik, die alle Medikamente mit einbezieht und aufzeigt, wieviel Prozent der Patienten es jeweils verschrieben bekommen haben, gäbe zusätzlich eine gute Übersicht. Dasselbe trifft auch für die Symptome bei Erstmanifestation zu.

Zur Lösung des Problems könnte das Statistikprogramm zum Beispiel dahingehend umgestaltet werden, dass die darzustellenden Elemente und die Achseneinteilung individuell ausgewählt werden können und somit eine Erweiterung des Umfangs der grafischen Darstellung erreicht wird.

Die im letzten Kapitel beschriebenen Werte und Unterschiede zwischen den Patientengruppen dürfen nur mit Vorsicht betrachtet werden. Anhand von Ergebnissen von lediglich sechs bzw. 23 Patienten können nur bedingt allgemeingültige Aussagen getroffen werden. Man müsste also ausschließen, dass es sich bei den Ergebnissen um Zufälle handelt. Einzelne abweichende Werte (z. B. ein jungliches Erkrankungsalter einiger weniger Patienten) fallen bei kleinen Patientenzahlen stärker ins Gewicht. Würde man zum Beispiel die Patienten un-

bekannter Histologie der Diagnose MCGN zuordnen, da man bei typischem Krankheitsverlauf von einer MCGN ausgeht, dann würden sich die Zahlen und Grafiken natürlich bereits anders darstellen (wie im Abschnitt oben beschrieben).

Eine gute Möglichkeit, aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten, bietet die Auswertung eines größeren, klinikübergreifenden Patientenkollektivs mit dem NSR als Grundlage. Darauf wird in den folgenden Abschnitten näher eingegangen.

Verwendung im Klinikalltag

Im Register ist die Möglichkeit einer umfangreichen und doch übersichtlichen Dokumentation gegeben. Bei konsequenter Führung des Patientenbenutzerkontos ist eine Verbesserung der Therapieeinstellung gerade bei komplizierten Erkrankungsformen denkbar. Als alleinige reguläre Patientenakte für den Klinikgebrauch eignet sich das Register nach persönlichen Erfahrungen bei der Nutzung aber eher weniger, da im Krankenhausalltag benötigte Funktionen wie das Schreiben von Arztbriefen, die elektronische Übermittlung von Informationen zum Beispiel an Bereiche der (Funktions-)Diagnostik oder Speichern beispielsweise von Konsilbefunden oder Bildgebungen nicht enthalten sind. Außerdem würden dann zwei uneinheitliche Arten von Dokumentationsformen auf der Station bzw. in der Ambulanz vorliegen, wenn man die Gruppe der NS-Patienten in einer separaten Datenbank mit eigenem Zugang führt und alle übrigen in den klinikinternen elektronischen und nicht elektronischen Patientenakten. Die Dokumentation im NSR bedeutet dann einen größeren Aufwand, da sozusagen eine doppelte Aktenführung für diese Patienten anfällt. Dieser kann aber, wie bereits erwähnt, bei regelmäßiger Aktualisierung begrenzt werden.

4.2.2 Ziele der Datenbank

Zu den Zielen der Datenbank gehören die Datensammlung, um das Wissen über Krankheitsverlauf und Therapie zu erweitern, das Anbieten eines Rahmens für klinische Studien sowie die Möglichkeit für Patienten und deren Eltern, ebenfalls an der Dokumentation teilnehmen zu können, vgl. Homepage (NSR).

Möglichkeit zur Registrierung für Patienten

Da die betroffenen Kinder und ihre Eltern selber aktiv an der Dokumentation teilnehmen können, wäre zum einen ein umfangreicheres Sammeln an Verlaufsparemtern und Darstellen von Therapieerfolgen auch zwischen den eigentlichen Kontrolluntersuchungen realisierbar. Zum anderen ist denkbar, dass das Einbeziehen eines Patienten in die Registrierung und der daraus für ihn entstehende Überblick über den eigenen Krankheitsverlauf ein besseres Verständnis für die Krankheit bewirken könnte. Vielleicht entwickelt sich sogar auch eine bessere Compliance bei den Patienten, die zum Beispiel Medikamenteneinnahmen vergessen und Teststreifenmessungen nur unregelmäßig durchführen, da Erfolge in der Therapie auch durch die eigenen Messungen in den Grafiken sichtbar werden. Hierin könnte man einen Anreiz zur guten Mitarbeit sowohl in der Behandlung als auch den regelmäßigen Kontrollen zu Hause sehen. Motivation und Compliance könnten möglicherweise durch das Übertragen einer verantwortungsvollen Aufgabe verbessert werden.

Datensammlung und Rahmen für klinische Studien

Da es sich bei dem nephrotischen Syndrom um eine relativ seltene Erkrankung handelt (Prävalenz des idiopathischen NS 12 - 16 pro 100000 Kindern, vgl. Kapitel 1.1.2, (Eddy und Symons 2003)), ist es notwendig, eine ausreichende Datenmenge zu sammeln, um informative Ergebnisse zu erhalten. Es ist also von Vorteil, national und international hinsichtlich Datensammlung und -auswertung zusammenzuarbeiten. Aktuell (Stand Mai 2012) sind 480 Kinder im NSR eingeschrieben, die man zwar nach Diagnose unterteilt betrachten muss, trotzdem aber eine gute zahlenmäßige Ausgangslage für Untersuchungen bieten.

Das KfH Nierenzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf ist in Deutschland gegenwärtig das einzige am Register teilnehmende Zentrum. Es wäre vorteilhaft, wenn sich weitere deutsche Kliniken zur Registrierung von NS-Patienten bereit erklären würden, sodass auch auf nationaler Ebene über das NSR die Informations- und Datensammlung für Studien vereinfacht werden und ein einfacher, schneller Vergleich verschiedener Aspekte in Verlauf und Therapie untereinander (vgl. Abschnitt 4.2.1) stattfinden könnte.

Wie bereits oben beschrieben, erhält ein Zentrum, welches eine Studie durchführt, die erforderlichen Daten nach Zustimmung durch die beteiligten Krankenhäuser. Da diese Daten und Werte optimalerweise bereits im NSR vorhanden sind, beschleunigt es die Datensammlung für die entsprechende Studie. Außerdem liegt mit dem Register eine einheitliche Grundlage zur Dokumentation vor, die entsprechenden Daten müssen nur noch herausgefiltert werden. Bei einmaliger Eingabe ins Register können die Daten mehrfach und in unterschiedlichen Studien verwendet werden und müssen nicht jedes Mal erneut aus den Patientenakten der Kliniken herausgesucht werden. Voraussetzung dafür ist allerdings die regelmäßige Aktualisierung der eingeschriebenen Patienten.

Ein Problem könnte es bezüglich der in unterschiedlichen Regionen gebräuchlichen Einheiten geben (z. B. mg/dl anstatt mmol/l; Größen- und Gewichtseinheiten), sie müssen erst in eine einheitliche umgerechnet werden. Auch Lücken in der Dokumentation von Laborwerten können durch diesen einheitlichen Rahmen nicht ausgeschlossen werden, da nicht bei jeder Untersuchung alle im Register erfragten Daten bestimmt werden.

Ein Hindernisgrund für die Einschreibung könnte der bereits erwähnte nicht zu vernachlässigende Zeitaufwand für die retrospektive Einschreibung von Patienten mit langem und kompliziertem Krankheitsverlauf sein.

Da verschiedene Länder am Register teilnehmen, sind zum Beispiel Untersuchungen hinsichtlich verschiedener Verläufe bei unterschiedlicher Herkunft der Patienten möglich. In der Studie von Bonilla-Felix et al. wurde beispielsweise FSGS als die häufigste histologische Diagnose bei afroamerikanischen Kindern beobachtet, auch war die Inzidenz von MCGN bei hispanischen Patienten höher (Bonilla-Felix et al. 1999).

Vor allem bei komplizierten Verläufen des nephrotischen Syndroms, unter anderem beim steroidresistenten NS, ist die Untersuchung, Beurteilung und, wenn möglich, Verbesserung von Therapiestrategien sinnvoll.

Verschiedene Studien erbringen verschiedene Ergebnisse (vgl. Kapitel 1.1.5), beispielsweise zeigten Abeyagunawardena et al. ein besseres Ansprechen auf Cyclophosphamid als auf Ciclosporin A (43 % Cyclophosphamid zu 40 % CSA, (Abeyagunawardena et al. 2007)), und in der Studie von Plank et al. wurde ein signifikant häufigeres Auftreten von Teil- oder kompletter Remission unter CSA im Vergleich zu Cyclophosphamid nachgewiesen (Plank et al. 2008). Hier bietet das NSR einen guten Ansatz, um verschiedene Therapien in ihrer Anwendung und Wirksamkeit bei unterschiedlichen Formen des Krankheitsbildes (z. B.

Steroidresistenz, genetische Ursachen, sekundäre Formen) zu vergleichen und neue Medikamente und deren Nebenwirkungen zu untersuchen.

Das NSR bietet eine gute Grundlage zur umfangreichen und effektiven Datensammlung im Rahmen von Studien. Es besteht jedoch Verbesserungspotential in Aufbau und Handhabung, wie an oben genannten Beispielen zu erkennen ist. Auch in Zukunft gehören zu den Zielen von Studien weiterhin unter anderem die Erweiterung und Entwicklung neuer Therapieempfehlungen, ebenso das Untersuchen von Verläufen bei verschiedenen Typen des nephrotischen Syndroms und unterschiedlicher Herkunft der Patienten. Diese könnten auf der Datensammlung vieler am NSR teilnehmenden kindernephrologischer Zentren aufbauen. Eine Etablierung des NSR auf nationaler und internationaler Ebene ist aus diesen Gründen erstrebenswert.

4.3 Multizentrisches Register zum Therapieerfolg von Rituximab bei SRNS

4.3.1 Einsatz von Rituximab

Rituximab wurde zunächst vor allem zur Therapie von B-Zelllymphomen eingesetzt, viele Studien beziehen sich somit auf die Wirksamkeit des Medikaments bei diesem Krankheitsbild (Pescovitz 2006). Beispielsweise untersuchten Maloney et al. den Erfolg der Rituximabtherapie bei niedriggradigen Non-Hodgkin-Lymphomen und erreichten ein Ansprechen von 50 % (9 % komplette und 41 % partielle Remissionen) sowie eine Tumorreduktion bei weiteren 8 von 34 Patienten (Maloney et al. 1997).

Auch Patienten, die an Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoider Arthritis und Systemischem Lupus erythematodes (SLE) leiden werden mit Rituximab behandelt (Roll et al. 2006).

Es gibt keine einheitlich festgelegte Anzahl an verabreichten Dosen. In der Lymphomtherapie werden in der Regel 375 mg/m^2 Körperoberfläche intravenös in vier Dosen, je eine pro Woche, gegeben (Pescovitz 2006, Maloney et al. 1997).

Bei den in der hier vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Patienten wurden zur Therapie des SRNS initial zwischen einem und drei Mal Rituximab infundiert, wobei nur ein Patient drei Dosen erhielt, alle anderen lediglich ein bis zwei. Am häufigsten wurden zwei initiale Gaben RTX appliziert (7 von 13 Patienten). Die Dosis war jeweils 375 mg/m^2 Körperoberfläche.

Auch in der Literatur zur Therapie des SRNS variiert die Anzahl an initialen Rituximabgaben, die Dosis pro Infusion entspricht mit 375 mg/m^2 Körperoberfläche aber der in der Lymphomtherapie. Es wurden in einigen Studien (behandelt wurden sowohl Patienten mit SRNS als auch SDNS) Patienten mit einer einzelnen Gabe Rituximab behandelt (Nakayama et al. 2008, Kari et al. 2011, Smith 2007), in anderen mit vier (Bagga und Sinha 2007, Suri et al. 2008, Gulati et al. 2010) oder aber davon abweichenden Dosierungen, z. B. zwei Mal 1 g, im Abstand von zwei Wochen (Peters et al. 2008), zwei Dosen von 750 mg/m^2 KOF im Abstand von zwei Wochen (Prytula et al. 2010). Manchmal kamen auch zwei oder drei Dosen von jeweils 375 mg/m^2 KOF zum Einsatz (Sellier-Leclerc et al. 2010, Prytula et al. 2010). Gulati et al. unterschieden dabei zwischen SRNS und SDNS (steroidabhängiges NS), die Patienten mit SRNS bekamen vier Mal RTX mit einer Dosis von 375 mg/m^2 KOF im Abstand von je einer Woche, die Patienten mit SDNS erhielten nur zwei Mal RTX (Gulati

et al. 2010). Pescovitz et al. behandelten einen Patienten mit rezidivierender FSGS in der Transplantatniere mit sechs RTX-Gaben zu je 375 mg/ m² KOF im Abstand von jeweils einer Woche (Pescovitz et al. 2006).

Die den in das Register dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten verabreichten Rituximab-dosen entsprechen also in etwa denen, die üblicherweise auch in den Studien, die in der Literatur zu finden sind, eingesetzt werden, obwohl hier kein Patient vier Mal Rituximab erhalten hat.

Ist die Rituximabtherapie wiederholt worden, so wurden in der Literatur je Therapiezyklus zwischen einem und drei Mal Rituximab infundiert (Sellier-Leclerc et al. 2010, Guignonis et al. 2008, Gulati et al. 2010, Nakayama et al. 2008). Die Patienten der hier vorliegenden Arbeit erhielten bei weiteren Rituximabgaben jeweils eine einzelne Dosis, bis auf einen Patienten, der zwei Dosen erhielt.

Der Erfolg der Therapie kann weder in der Literatur noch in dieser Arbeit mit der Anzahl der applizierten Dosen sicher in Verbindung gebracht werden (siehe unten).

Außerdem ist zu erkennen, dass bestimmte Dosierungen, die sich in Studien bewährt haben, zwar häufiger zum Einsatz kommen, ein einheitliches Therapieschema sich jedoch noch nicht etablieren konnte.

4.3.2 Ansprechen auf Rituximab

Es finden sich unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Ansprechens auf Rituximabtherapie in der Literatur. Davon zeigen viele positive Tendenzen. Einige Autoren warnen aber, dass Publikationen dazu neigen, eher diese positiven Ereignisse zu veröffentlichen als ein Therapieversagen (Peters et al. 2008, Smith 2007).

SRNS

Rituximab in der Literatur. Im Folgenden werden zuerst Fälle aus der Literatur vorgestellt und zusammengefasst.

Bagga und Sinha behandelten fünf Kinder mit SRNS, davon waren drei primär und zwei sekundär steroidresistent. Die Histologie zeigte bei zwei Patienten MCGN und bei drei Patienten eine FSGS. Eine viermalige Gabe von RTX, jeweils 375 mg/ m² KOF wöchentlich, erzielte bei vier Patienten eine komplette und bei einem Patienten eine partielle Remission. Die komplette Remission blieb bei drei Patienten bestehen, ein Patient erreichte nach einem Rezidiv unter Prednisolon lediglich eine partielle Remission (Bagga und Sinha 2007).

An der Studie von Prytula et al. mit insgesamt 70 Patienten nahmen 27 Patienten mit SRNS teil. Jeweils dreizehn davon waren primär bzw. sekundär steroidresistent. Bei 40,5 % (11 von 27 Patienten) wurde histologisch eine MCGN nachgewiesen, bei ebensovielen eine FSGS. Die übrigen Prozente verteilen sich auf mesangiale Proliferation (11 %), IgM Nephropathie (4 %) und Patienten ohne Biopsie (4 %). Zwölf Patienten (44 %) sprachen gut auf Rituximab an, die eine Hälfte davon mit einer kompletten Remission, die andere Hälfte wies nur noch eine leichte Proteinurie bei Serumalbuminwerten von über 30 g/l auf. Davon hatten 34 % (4 von 12 Patienten) eine MCGN, 50 % (6 von 12 Patienten) eine FSGS und jeweils 8 % (1 von 12 Patienten) eine IgM Nephropathie bzw. erhielten keine Biopsie. Zwei dieser Patienten waren noch nach einer medianen Follow-up-Zeit von 9,5 Monaten in Remission, neun Patienten erlitten ein Rezidiv nach einem bis 16 Monaten. Von den 15 Patienten (56 %), die schlecht angesprochen haben zeigten 47 % (7 von 15 Patienten) eine MCGN, 33 %

(5 von 15 Patienten) eine FSGS und 20 % (3 von 15 Patienten) eine mesangiale Proliferation (Prytula et al. 2010).

In der Studie von Gulati et al. bekamen 33 Patienten mit SRNS Rituximab. Davon waren 24 primär (darunter drei Erwachsene) und neun sekundär steroidresistent. 17 litten an MCGN, 16 an FSGS. Zwei der primär steroidresistenten Patienten zeigten genetisch eine heterozygote Mutation des NPHS2-Gens auf. Sechs Monate nach der RTX-Gabe haben neun Patienten eine komplette Remission erreicht, sieben eine partielle und 17 Patienten haben nicht angesprochen. Eine komplette oder partielle Remission zeigten demnach 48,5 % der Patienten nach Rituximabgabe. Von den neun Patienten, die mit kompletter Remission angesprochen haben, waren fünf primär steroidresistent (entspricht 20,8 % der primär steroidresistenten Patienten), 13 der 17 Patienten, die nicht angesprochen haben, waren ebenfalls primär steroidresistent (54,1 %). Zwei der neun Patienten litten an FSGS (12,5 % der Patienten mit FSGS haben demnach angesprochen), von den 17 Patienten, die nicht angesprochen haben, zeigten 11 eine FSGS (68,75 % der Patienten mit FSGS haben nicht angesprochen) (Gulati et al. 2010).

Ein Fallbericht von Suri et al. beschreibt die komplette Remission einer FSGS mit steroidresistentem nephrotischen Syndrom nach viermaliger Gabe von 375 mg/ m² KOF Rituximab (Suri et al. 2008).

Kari et al. dagegen berichten von vier Patienten mit SRNS (je zwei mit primärer und sekundärer Steroidresistenz, zwei Patienten zeigten histologisch eine FSGS, einer eine MCGN und einer eine IgM Nephropathie), von denen drei nicht auf Rituximab ansprachen. Ein Patient erreichte die Remission, erlitt jedoch bereits nach vier Monaten ein Rezidiv (Kari et al. 2011).

Nakayama et al. stellen zwei Fälle vor. Eine Patientin mit FSGS und Steroidabhängigkeit erreichte einen Monat nach einer einmaligen Rituximabgabe von 375 mg/ m² KOF eine partielle und acht Monate nach der RTX-Gabe eine komplette Remission. Eine weitere Patientin litt unter FSGS und Steroidresistenz. Nach einer Dosis Rituximab mit 375 mg/ m² KOF zeigte sie eine partielle Remission. Nach einem Rezidiv acht Monate nach der Rituximabgabe erhielt sie eine weitere Einzeldosis und erreichte die komplette Remission (Nakayama et al. 2008).

Ito et al. behandelten insgesamt 74 Kinder mit Rituximab, davon litten 19 zum Zeitpunkt der Studie an SRNS. Zwölf Patienten sprachen initial auf Rituximab an, davon erreichten sechs die komplette und sechs eine partielle Remission. Von den sechs Patienten in kompletter Remission wiesen drei eine primäre und drei eine sekundäre Steroidresistenz auf. Von den Patienten in partieller Remission waren zwei primär und vier sekundär steroidresistent. Elf der 19 SRNS-Patienten zeigten histologisch eine FSGS, von diesen erreichten vier eine komplette und zwei eine partielle Remission. Bei acht Patienten wurde histologisch eine MCGN nachgewiesen, von diesen Patienten erreichten zwei die komplette und vier die partielle Remission (Ito et al. 2013).

An der Studie von Magnasco et al. nahmen 31 Patienten teil. Diese wurden in zwei Gruppen eingeteilt, Gruppe 1 (16 Kinder) erhielt Rituximab, Gruppe 2 (15 Kinder) war die Kontrollgruppe. Von den Patienten, die Rituximab erhielten, waren sieben sekundär resistent, außerdem wurde bei neun Kindern eine FSGS nachgewiesen, bei vier Kindern eine MCGN. Sechs sekundär resistente Patienten erreichten eine Remission, davon hatten drei Rituximab erhalten. Insgesamt führte Rituximab nach drei Monaten nicht zu einer wesentlichen Reduktion der Proteinurie. Der Unterschied zwischen den Gruppen war bei sekundär resistentem NS

größer, jedoch nicht signifikant (Magnasco et al. 2012).

Eine Zusammenfassung der bisher beschriebenen Studien ist in der Abbildung 4.1 dargestellt. Mit „Ansprechen“ sind sowohl die komplette als auch die partielle Remission gemeint. Auch Benz et al. hatten Erfolg mit der Rituximabtherapie (viermalige Gabe, je 375 mg/ m² KOF einmal wöchentlich) bei einem Patienten mit FSGS und Steroidabhängigkeit (Benz et al. 2004).

Von den beiden Patienten mit FSGS, die von Peters et al. mit Rituximab (zweimalige Dosis von 1 g im Abstand von zwei Wochen) behandelt wurden, erreichte ein Patient die komplette Remission, während der zweite Patient nicht ansprach (Peters et al. 2008).

Pescovitz et al. behandelten erfolgreich einen Patienten mit nach Nierentransplantation erneut aufgetretener FSGS (Pescovitz et al. 2006). Auch an der bereit erwähnten Studie von Prytula nahmen 15 Patienten mit nach Transplantation rezidivierenden SRNS teil. 93 % (14 von 15 Patienten) von ihnen litten an FSGS. 60 % (9 von 15 Patienten) sprachen auf Rituximab an (Prytula et al. 2010)

Die Patientenzahlen der Studien sollten berücksichtigt werden, häufig handelt es sich lediglich um Berichte einzelner Fälle, zum Beispiel bei Kari et al., Bagga und Sinha, Suri et al. und Nakayama et al. (Kari et al. 2011, Bagga und Sinha 2007, Suri et al. 2008, Nakayama et al. 2008).

Einen Überblick über bisherige Ergebnisse und Studien zur Therapie sowohl des steroidsensiblen als auch des steroidresistenten nephrotischen Syndroms mit Rituximab geben auch Kemper et al. (Kemper et al. 2013).

Studie	SRNS Patienten	initiale RTX-Gaben	Ansprechen
(Bagga und Sinha 2007)	5	4	5 (100%)
(Prytula et al. 2010)	27	1-4	12 (44 %)
(Gulati et al. 2010)	33	4	16 (48,5 %)
(Suri et al. 2008)	1	4	1 (100 %)
(Kari et al. 2011)	4	1	1 (25 %)
(Nakayama et al. 2008)	2*	1	2 (100 %)
(Ito et al. 2013)	19	1-4	12 (63 %)
(Magnasco et al. 2012)	16	2	3 (18,75 %)
Daten dieser Arbeit	13	1-3	6 (46,2%)

Tabelle 4.1: Zusammenfassung der Rituximabtherapie bei SRNS in der Literatur, Ansprechen=komplette und partielle Remission, *ein Patient leidet unter SDNS, Histologie: FSGS

Rituximab bei SSNS/SDNS. Anhand der Veröffentlichungen über die Rituximabtherapie bei SSNS/SDNS sind die wesentlich höheren Fallzahlen und der häufigere Einsatz von Rituximab in diesen Patientengruppen zu erkennen.

In der Studie von Prytula et al. waren 28 Patienten mit SDNS oder FRNS eingeschlossen, davon 17 mit MCGN und fünf mit FSGS. 23 Patienten (82 %) sprachen initial gut auf Rituximab an, 17 (61%) mit einer kompletten Remission. Zehn dieser Patienten waren auch nach einem Median von 4,5 Monaten noch in Remission. Bei drei Kindern zeigte Rituximab keinen Erfolg (Prytula et al. 2010).

Von den 18 Patienten der Studie von Tellier et al. (15 mit MCGN, zwei mit FSGS) waren nach einer mittleren Follow-up-Zeit von 3,2 Jahren noch vier Patienten (22 %) rezidivfrei (Tellier et al. 2013).

In einer Patientengruppe von 55 Patienten (52 mit SDNS, 3 mit FRNS) von Ito et al. kam es in 27 Fällen zu einer rezidivfreien Zeit von sieben bis 33 Monaten (Ito et al. 2013).

37 Patienten mit SDNS wurden nach Rituximabtherapie von Kemper et al. beobachtet. Nach zwölf Monaten waren 70,3 % (26 Patienten) in Remission, 41 % (12 Patienten) erreichten eine Langzeitremission von über 24 Monaten (Kemper et al. 2012).

In der Studie von Sellier-Leclerc et al. waren 22 Patienten mit SDNS eingeschlossen. Zum Studienabschluss zeigte sich in der letzten Follow-up-Untersuchung bei neun Patienten eine Remission bei normaler B-Zellzahl und bei zehn Patienten eine Remission unter B-Zellepletion. Auf Grund der Normalisierung der B-Zellzahlen wurde bei 19 Patienten ein erneuter Rituximabzyklus eingeleitet. Die drei übrigen Patienten erhielten keine erneute RTX-Gabe aus folgenden Gründen: Ein Patient lehnte die wiederholte Therapie ab, ein Patient war in kompletter Remission bei normaler B-Zellzahl und ein Patient wies immer noch eine verminderte B-Zellzahl auf (Sellier-Leclerc et al. 2010).

Gulati et al. untersuchten 24 Patienten mit SDNS, davon zwölf mit MCGN und zwei mit FSGS. 20 (83,3 %) Patienten erreichten die Remission, nach einer Follow-up-Zeit von zwölf bis 38 Monaten waren es noch 17 (71 %) (Gulati et al. 2010).

Zusammengefasst werden die wesentlichen Studien von Kemper et al. Insgesamt bietet RTX eine oft wirksame Therapieoption bei Kindern mit steroidsensiblen NS. Langzeiteffekte und genauere Therapiekriterien müssen allerdings in Zukunft noch detaillierter betrachtet werden (Kemper et al. 2013).

Initiales Ansprechen der Patienten dieser Arbeit. Von den Patienten der hier vorliegenden Arbeit haben sechs angesprochen (46,2 %). Das entspricht in etwa den erreichten Erfolgen von Gulati et al. und Prytula et al. (Gulati et al. 2010, Prytula et al. 2010). Bei Kari et al. dagegen zeigten nur 25 % eine positive Reaktion auf Rituximab, welche nicht lange anhielt, während 80 % der Patienten von Bagga und Sinha zumindest zeitweise eine komplette Remission erreichten (Kari et al. 2011, Bagga und Sinha 2007).

Langzeitremissionen. Nur bei einem der sechs Patienten dieser hier vorliegenden Arbeit blieb ein Rezidiv nach initialem Ansprechen aus (Patient 5). Bei zwei weiteren Patienten, die initial ebenfalls eine Langzeitremission von über 24 Monaten erreicht hatten, erzielte eine weitere RTX-Gabe nach einem Rezidiv eine erneute Remission (Patienten 9 und 10), von den sechs Patienten kann man demnach nur bei der Hälfte eine initiale Langzeitremission verzeichnen, das sind wiederum nur 23 % (3 von 13) der gesamten Patientenzahl (Stand August 2012). Bei den übrigen drei Patienten folgten weitere Rituximabgaben mit zum Teil kürzer werdender Remissionsdauer oder ein alleiniges Fortführen der Therapie mit üblichen Immunsuppressiva. Lediglich Patient 6 erreichte nach zunächst kürzeren Remissionen nach dem dritten RTX-Zyklus eine Langzeitremission von über 24 Monaten, sprach nach dem nächsten Rezidiv auf den vierten RTX-Zyklus jedoch nicht mehr an (Stand August 2012). Zusammengenommen konnte also bei 30,8 % (4 von 13) eine Langzeitremission erzielt werden.

Tendenziell könnte man zunächst also annehmen, dass ca. zwischen 40 und 50 % der Patienten mit SRNS initial auf Rituximab ansprechen und eine partielle oder komplette Remission erreichen. Allerdings muss beachtet werden, dass die Remission nicht immer von langer Dauer ist, wie es auch bei den Patienten dieser Arbeit beobachtet wurde.

Bei Prytula et al. blieb sie nur bei zwei von zwölf Patienten über einen längeren Zeitraum

(Median 9,5 Monate) bestehen (Prytula et al. 2010). Auch bei einem Patienten von Bagga und Sinha sowie einem Patienten von Nakayama et al. kam es zum Rezidiv (Bagga und Sinha 2007, Nakayama et al. 2008). Der Patient von Kari et al., der initial die Remission erreichte, erlitt nach nur 4 Monaten ein Rezidiv (Kari et al. 2011). Über Langzeiterfolge können demnach bisher nur begrenzt Aussagen getroffen werden.

Histologie. Betrachtet man die Histologie der Patienten, so sind hier in der Literatur gegensätzliche Ergebnisse zu finden. Während bei Gulati et al. die Tendenz dahingehend zeigt, dass Patienten mit FSGS weniger gut auf Rituximab ansprechen als Patienten mit MCGN, ist dies bei Prytula et al. nicht der Fall (siehe oben) (Gulati et al. 2010, Prytula et al. 2010). Auch die beiden FSGS-Patienten von Kari et al. erreichten weder eine partielle noch eine komplette Remission, wogegen die Patienten mit FSGS von Suri et al., Nakayama et al. und Bagga und Sinha gut ansprachen (Suri et al. 2008, Nakayama et al. 2008, Bagga und Sinha 2007).

Von den Patienten, die in das Register der hier vorliegenden Arbeit eingeschlossen wurden, zeigten 66,66 % der Patienten, die auf Rituximab angesprochen haben (4 von 6 Patienten), eine FSGS. Alle drei Patienten, die dauerhaft in Remission gebracht werden konnten, haben eine FSGS. Von allen Patienten mit FSGS (10 von 13) haben 40 % angesprochen, bei Gulati et al. waren es 12,5 % (2 von 16), bei Prytula et al. 54,54 % (6 von 11).

Auch wenn von besseren Ergebnissen nach Rituximabtherapie bei SDNS und MCGN berichtet wurde, besteht dennoch, wie man anhand der Studien zum SRNS sieht, eine Chance für Patienten mit FSGS, in Remission zu gelangen und diese aufrechtzuerhalten, so dass individuell über einen Therapieversuch nachgedacht werden sollte.

Steroidresistenz. Eine größere Differenz wurde in der hier vorliegenden Arbeit beim Betrachten der Art der Steroidresistenz beobachtet. 80 % (4 von 5) der sekundär und nur 25 % (2 von 8 Patienten) der primär steroidresistenten Patienten haben auf Rituximab angesprochen, $p=0,053$. Hier ist also eine Tendenz zum besseren Ansprechen bei sekundärer Steroidresistenz anzunehmen. Unter den drei Patienten mit initial längerer Remissionsdauer ist ein Patient mit primärer (Patient 5) und zwei mit sekundärer Steroidresistenz (Patienten 9 und 10). Auch Patient 6, der nach dem dritten RTX-Zyklus eine längere Remissionsphase erreichte, ist primär steroidresistent. Im Gegensatz zu dem vermeintlich schlechteren Ansprechen bei primärer Steroidresistenz steht aber die Tatsache, dass bei Patient 5 als Einzigem mit einer einmaligen Rituximabdosierung die Remission aufrecht bestehen blieb (Stand August 2012).

Bei den Patienten von Gulati et al. war dieser Unterschied allerdings nicht so groß. Dort erreichten 45,8 % (11 von 24 Patienten) der primär und 55,5 % (5 von 9 Patienten) der sekundär steroidresistenten Patienten die komplette oder partielle Remission (Gulati et al. 2010).

Ein Trend zum besseren Ergebnis bei sekundärer Steroidresistenz scheint vorzuliegen, der aber noch gesichert werden sollte.

Fazit. Eine eindeutige Aussage hinsichtlich des Therapieerfolges von Rituximab sowie über die Erfolgsdauer bei SRNS kann nicht getroffen werden. Bei einem Teil sind initiales Ansprechen, aber auch eine Langzeitremission durchaus möglich. Bei sekundärer Steroidresistenz scheint Rituximab erfolgreicher zu sein als bei primär steroidresistenten Patienten. Die prozentual erreichten initialen Erfolge bei den Patienten dieser Arbeit entsprechen zwar

in etwa denen der Literatur, jedoch gibt es noch nicht so viele Studien mit größeren Fallzahlen. Die Zahl an Patienten in Langzeitremission liegt zudem unterhalb dieser zunächst erreichten initialen Erfolge, die Remissionsdauer war teilweise recht kurz. Auch unterscheiden sich die Therapien in der Anzahl der verabreichten Dosen sowie der Begleitmedikation. Es sind Studien notwendig, die viele Kinder mit SRNS einschließen, eine gleiche Anzahl an Rituximabdosen applizieren, sowie die Follow-up-Zeit vereinheitlichen. Auch um genauere Aussagen bezüglich Langzeitremissionen treffen zu können, werden weitere Untersuchungen nötig sein.

Gibt es einen Zusammenhang zwischen Ansprechen und der Anzahl an Rituximabgaben?

In der Lymphomtherapie mit Rituximab hat sich die viermalige Infusion von Rituximab (einmal wöchentlich) etabliert (Pescovitz 2006). In der Behandlung des nephrotischen Syndroms ist die eingesetzte Dosis unterschiedlich (siehe Kapitel 4.3.1). Es stellt sich nun die Frage, ob eine bestimmte Anzahl an Rituximabgaben bisher einen größeren Nutzen gegenüber mehr oder weniger Infusionen gebracht hat.

Patienten mit SRNS haben in der Literatur häufig, wie die Lymphompatienten, viermal Rituximab erhalten, was auch bei einigen Patienten zum Erfolg führte (siehe oben, Kapitel 4.3.2). Allerdings erreichten auch Patienten mit einer Einzeldosis die Remission (Nakayama et al. 2008), in anderen Fällen versagte diese Form der Therapie (Kari et al. 2011). Auch Smith, dessen Patient mit MCGN auf eine einzelne Dosis Rituximab gut ansprach, schlägt vor, dass eine Einzeldosis ausreichend sein könnte (Smith 2007). Von den Patienten dieser Arbeit, die dauerhaft in Remission gebracht werden konnten, erhielt ein Patient eine Einzeldosis, die beiden anderen eine zweifache, vgl. Kapitel 3.2.2. Keiner der initial ansprechenden Patienten erhielt viermal Rituximab. Interessanterweise trat bei Patient 6 eine Langzeitremission erst nach dem dritten Rituximabzyklus ein, im ersten Zyklus erhielt er dreimal, in den darauffolgenden Zyklen jeweils einmal RTX. Nach dem nächsten Rezidiv sprach er aber nicht mehr auf Rituximab an.

Die steroidabhängigen Patienten der Studie von Sellier-Leclerc et al. wiesen alle nach RTX-Gabe einen starken Abfall der B-Zellen auf, es war allerdings auffällig, dass die Dauer dieser Depletion bei Patienten mit einer oder zwei Infusionen der der Patienten mit drei oder vier Infusionen ähnelte (Sellier-Leclerc et al. 2010).

In der Studie von Kemper et al. war die Remissionszeit bis zum ersten Rezidiv nach Rituximab signifikant länger bei SDNS-Patienten, die drei- oder viermal Rituximab erhielten im Vergleich zu denen, die nur eine bis zwei Infusionen bekamen (Kemper et al. 2012).

Man könnte vielleicht der Antwort der Frage näher kommen, indem man zum Beispiel in Studien die Patienten in vier Gruppen einteilt und jeder Patientengruppe eine andere Anzahl an initialen Rituximabinfusionen verabreicht. Anschließend können Ansprechen, Remissionsdauer, notwendige Begleitmedikation und nötige nachfolgende Rituximabgaben verglichen werden. Eine weitere Möglichkeit wäre, die Erhöhung der Dosierung und damit eventuell eine Verminderung der Anzahl an Rituximabdosen zu testen.

Veränderung der Laborwerte bei Ansprechen auf Rituximab

Betrachtet man die Laborwerte für Albumin, Kreatinin und Gesamteiweiß der sechs Patienten mit initialer Remission, dann ist in den Grafiken der Kapitel 3.2.3 zu erkennen, dass sich

Werte für Gesamteiweiß und Albumin im Serum beim Großteil der Patienten im Laufe von sechs Monaten verbesserten.

Bei zwei Patienten lagen bereits die Ausgangswerte des Gesamteiweiß im Serum im Referenzbereich, drei Monate nach Rituximab war dies dann bei fünf Patienten der Fall. Für den sechsten Patienten liegen nur die Werte für drei und zwölf Monate vor, der letztgenannte entspricht dem unteren Grenzwert von 57 g/l.

Die Albuminwerte liegen für fünf der sechs Patienten vor. Alle befanden sich vor der RTX-Gabe unterhalb des Referenzbereichs, nach drei Monaten wurde er von vier der fünf Patienten erreicht. Der fünfte Patient war zu dieser Zeit im 18. Lebensjahr, könnte also auch fast als Erwachsener betrachtet werden. Der untere Grenzwert für Erwachsene liegt bei 3,5 g/dl, der Wert des Patienten beträgt 3,57 g/dl und wäre demnach normal, sofern man ihn bereits als erwachsen ansieht.

Dieser Anstieg der Eiweiß- und Albuminwerte im Serum kann durch das Verringern des Verlustes bei Besserung der Proteinurie erklärt werden.

Keines der sechs Kinder zeigte einen zu hohen Kreatininwert, welcher auf eine starke Nierenschädigung hinweisen würde. Erst wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) um mehr als 50 % verringert ist, steigt der Kreatininwert im Blut über den oberen Referenzbereich an. Bei Kindern kann auch die geringere Muskelmasse die Ursache eines niedrigeren Kreatininwertes sein (Herold und Mitarbeiter 2010).

Es liegen dieser Arbeit keine Laborwerte für die Zeitpunkte von Rezidiven nach Rituximabtherapie und deren Remissionen vor. Da aber die Besserung der Albumin- und Gesamteiweißwerte bei Eintritt einer Remission, wie bereits erwähnt, vermutlich auf den geringeren Verlust zurückzuführen ist, ist anzunehmen, dass sich die genannten Werte bei einem Rezidiv erneut verschlechtern würden. Zumal die Patienten, die initial nicht auf Rituximab ansprachen, auch keine Besserung der Albumin- und Gesamteiweißwerte aufwiesen.

4.3.3 B-Zelldepletion nach Rituximabtherapie

Drei verschiedene Wirkmechanismen bezüglich der B-Zellreduktion werden diskutiert, die Antikörper abhängige zelluläre Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity, AD-CC), die Complement abhängige Zytotoxizität (complement-dependent cytotoxicity, CDC) und die Induktion der Apoptose (Pescovitz 2006). In Studien an Lymphompatienten war eine Armut an CD19-B-Zellen über sechs bis neun Monate bei dem Großteil der Patienten nachweisbar. Zwölf Monate nach Rituximabtherapie waren die mittleren B-Zellwerte normalisiert. In den regenerierten B-Zellpopulationen kommt es aber vermutlich zu Veränderungen. Die Expression des Markers CD27, welcher sich auf Gedächtniszellen befindet, ist herabgesetzt (Pescovitz 2006). Über sechs Monate verminderte B-Zellzahlen mit anschließender langsamer Regeneration waren auch in der Lymphomtherapie der Studie von Maloney et al. zu beobachten (Maloney et al. 1997).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in Untersuchungen von Roll et al. bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis. Sechs bis neun Monate nach Rituximabtherapie stiegen die B-Zellwerte an, nach etwa zwölf Monaten waren Ausgangswerte erreicht. Allerdings bestand die neue Zellpopulation v. a. aus naiven B-Zellen, die CD27+-B-Zellen waren auf ca. 50 % vermindert (Roll et al. 2006).

In der NS-Therapie ist ebenfalls eine CD19-B-Zelldepletion, in der Literatur beispielsweise von Gulati et al. und Prytula et al., beobachtet worden (Gulati et al. 2010, Prytula et al. 2010).

Die Dauer der Depletion entsprach meist in etwa der der bereits beschriebenen Fälle. In der Studie von Guignonis et al. hielt die komplette Depletion durchschnittlich sechs Monate an (Guignonis et al. 2008), in der von Sellier-Leclerc et al. waren es im Durchschnitt 7,9 Monate (Sellier-Leclerc et al. 2010). Bei einem FSGS-Patienten von Peters et al. wurden nach sechs Monaten wieder B-Zellen nachgewiesen (Peters et al. 2008). Ito et al. berichten ebenfalls von einer durchschnittlich über 5,0 Monate anhaltende B-Zelldepletion (Ito et al. 2013). Auch bei Kari et al. waren über drei Monate wenige bis gar keine B-Zellen zu messen (Kari et al. 2011). Bei den Patienten von Magnasco et al. waren drei Monate nach RTX in allen Fällen bis auf einen keine B-Zellen nachzuweisen (Magnasco et al. 2012). Die B-Zellwerte des Patienten von Smith hatten neun Monate nach Rituximabgabe die Hälfte des Ausgangswertes erreicht (Smith 2007).

Auch die CD19-B-Zellen der Patienten dieser Arbeit sind drei Monate nach der Rituximabgabe stark reduziert. Es liegen die Werte von zehn von 13 Patienten vor, wobei in der Regel Werte zwischen 0 und 30 Zellen / μ l gemessen wurden. Lediglich zwei Patienten, Patient 7 und Patient 12, wiesen eine nicht so stark ausgeprägte Depletion mit 207 bzw. 340 Zellen / μ l auf. Patient 7 hat nicht auf Rituximab angesprochen, Patient 12 dagegen schon und war zu diesem Zeitpunkt auch in Remission.

Sechs Monate nach Rituximab, die Werte liegen für 12 von 13 Patienten vor, waren in den meisten Fällen schon mehr B-Zellen zu messen, im Allgemeinen waren die CD19-B-Zellen aber im Vergleich zum Ausgangswert noch erniedrigt. Interessant ist, dass Patient 7 sechs Monate nach RTX einen CD19-B-Zellwert von 147 Zellen / μ l aufweist (siehe Tabelle 3.9), die CD19-B-Zellen sich also weiter vermindert haben. Möglicherweise kann eine Depletion also auch langsamer voranschreiten. Trotzdem war auch nach dieser Zeit keine Remission zu verzeichnen.

Bei vier Patienten können Ausgangswert und die Menge an CD19-B-Zellen nach zwölf Monaten verglichen werden, bei den übrigen wurde mindestens einer der beiden Werte nicht bestimmt bzw. konnte nicht mit einbezogen werden. Die zu vergleichenden Zahlen nähern sich an, der Ausgangswert oder mehr wurde jedoch bei keinem der Patienten nach zwölf Monaten erreicht, vgl. Tabelle 3.9. Die Depletion als Folge der Rituximabinfusion ist also auch hier nachzuweisen und ähnelt in der Regenerationszeit der B-Zellen der in der Literatur beschriebenen.

B-Zellreduktion und Ansprechen auf Rituximab

Bei den meisten Patienten führt die Rituximabinfusion zur starken Reduktion bis kompletter Depletion (0 Zellen / μ l bzw. 0 %) der CD19-B-Zellen, was aber nicht zwingend ein Ansprechen auf Rituximab zur Folge haben muss.

Die Patienten von Kari et al. wiesen drei Monate nach RTX-Gabe einen CD19-B-Zellwert von 0 bis 0,8 % auf, nur einer erreichte die Remission, die aber nur vier Monate anhielt. Das Rezidiv trat ebenfalls bei einem CD19-Wert von 0 auf (Kari et al. 2011).

Ein Patient mit MCGN, der von Peters et al. mit Rituximab behandelt wurde, litt trotz B-Zelldepletion nach der zweiten Rituximabgabe (nach Rezidiv, initial Ansprechen) weiterhin an Proteinurie (Peters et al. 2008).

Auch bei Guignonis et al. führte Rituximab bei drei Patienten trotz kompletter B-Zelldepletion nicht zur Remission. Bei den Patienten, die initial ansprachen, wurde bei Rezidiven ein Anstieg der CD19-B-Zellen gemessen, es wurde kein Rezidiv während der Dauer der B-Zelldepletion beschrieben (Guignonis et al. 2008).

In der Studie von Tellier et al. wurde während kompletter B-Zelldepletion kein Rezidiv verzeichnet. Wenn Rezidive auftraten, so bei einer B-Zellzahl von 4 bis 59 % (Tellier et al. 2013).

Es konnten allerdings auch andere Beobachtungen gemacht werden. Eine Patientin mit SRNS von Nakayama et al. erreichte die komplette Remission fünf Monate nach Rituximabtherapie, obwohl bereits zwei Monate vorher B-Zellen im Blut gemessen wurden (Nakayama et al. 2008).

Zwei SDNS-Patienten der Studie von Prytula et al. zeigten keine Depletion der CD19-B-Zellen, trotzdem sprachen sie gut auf Rituximab an, ebenso wie einer von drei SRNS-Patienten, bei denen ebenfalls kein Abfall der CD19-B-Zellen zu verzeichnen war (Prytula et al. 2010).

Die Patienten dieser Arbeit reagierten auch mit einer Reduktion der CD19-B-Zellen, bei zwei Patienten war sie aber nicht so stark ausgeprägt. Einer dieser beiden Patienten (Patient 12) erreichte trotz eines CD19-B-Zellwertes von 340 Zellen / μ l (entspricht 10 %) drei Monate nach Rituximab die Remission. Die Werte der anderen fünf Patienten, die auf Rituximab angesprochen haben, lagen zu diesem Zeitpunkt mit 0 Zellen / μ l (Patient 6) bzw. 2 Zellen / μ l (Patienten 9, 10 und 11) sowie 28 Zellen / μ l (Patient 5) deutlich darunter, vgl. Kapitel 3.2.3 Tabelle 3.9 und Abbildungen 3.27 und 3.28. Sowohl Patient 6 als auch Patient 12 haben initial angesprochen, die Ausprägung der CD19-B-Zelldepletion unterscheidet sich jedoch sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Rituximabinfusion. Nach der ersten RTX-Gabe ist die Remissionsdauer von Patient 12 länger, nach der zweiten die von Patient 6.

Für vier der sieben Patienten, die nicht angesprochen haben, liegen die CD19-B-Zellwerte von drei Monaten nach RTX vor. Nur einer wies einen deutlich höheren Wert (207 Zellen / μ l, Patient 7) auf (vgl. Tabelle 3.9).

Ein Ansprechen auf Rituximab mit Remission ist also bei ausgeprägter bis kompletter Depletion wahrscheinlicher, ist bei weniger starker B-Zellreduktion jedoch nicht ausgeschlossen, ebenso wie eine Depletion die Remission nicht garantieren kann.

Die Rolle der B-Zellen in der Pathogenese des nephrotischen Syndroms

Es wird diskutiert, dass neben den T-Zellen auch eine B-Zell-Dysfunktion eine Rolle in der Pathogenese des nephrotischen Syndroms spielt. Verschiedene mögliche Ansätze werden diesbezüglich dargestellt. Der zirkulierende Permeabilitätsfaktor könnte beispielsweise von B-Zellen produziert werden, die Interaktion zwischen T- und B-Zellen könnte die Sekretion von toxischen Stoffen und Zytokinen auslösen oder es besteht eine direkte Toxizität der B-Zellen auf die Podozyten (Dötsch et al. 2008).

Dass die B-Zellen an der Entstehung des nephrotischen Syndroms und der Produktion eines Permeabilitätsfaktors beteiligt sein könnten, wird beispielsweise mit folgenden Aussagen begründet: Nach einer Nierentransplantation kann es zu einem Wiederauftreten des NS kommen, während einer Remission wurde eine Reduktion der B-Zellzahl beobachtet, ein Absinken der B-Zellen (z. B. nach Rituximabtherapie) kann eine Remission zur Folge haben (Haffner und Fischer 2009). Eine Assoziation von NS und Atopie, die Wirksamkeit von Plasmapherese und Immunadsorption sowie die Wirksamkeit von Levamisol werden ebenfalls als mögliche Nachweise einer Beteiligung von B-Zellen bedacht. Levamisol senkt die Immunantwort vom Typ 2, welche die humorale Immunantwort fördert sowie mit IgE-Produktion und Atopie in Verbindung gebracht wird (Smith 2007, Bagga und Mantan 2005).

Wie bereits erwähnt (vgl. Kapitel 1.1.3), wird vermutet, dass ein bisher noch nicht identifizierter im Blut zirkulierender Permeabilitätsfaktor Auslöser des nephrotischen Syndroms sein kann. Untersuchungen von Sharma et al. zufolge handelt es sich bei diesem Faktor wahrscheinlich um ein Protein. In isolierten Glomeruli von Ratten erzeugte eine Inkubation mit Plasma von FSGS-Patienten einen Anstieg der Albuminpermeabilität, die intravenöse Injektion von Plasma von FSGS-Patienten in Ratten erzeugte eine vermehrte Proteinausscheidung (Sharma et al. 1999). Dantal et al. führten Immunadsorptionen mit Hilfe einer Protein A-Säule durch, einem Protein, das aus *Staphylococcus aureus* gewonnen wird und die konstanten Domänen von Immunglobulinen bindet. Die Immunadsorptionen hatten initial einen Rückgang der Proteinurie zur Folge. Dieser Permeabilitätsfaktor könnte demzufolge ein Immunglobulin sein. Diese Vermutung konnte allerdings nicht bestätigt werden, weitere Ergebnisse deuten eher darauf hin, dass es sich nicht um ein Immunglobulin handelt. Das durch die Immunadsorption gewonnene Substrat löste bei Injektion in Ratten eine erhöhte Albuminausscheidung aus, das Molekulargewicht der Proteine im Substrat war allerdings niedriger als das von Immunglobulinen. Ein Permeabilitätsfaktor in Form eines anderen Proteins, das von Protein A gebunden wird, kann aber angenommen werden (Dantal et al. 1994). Da Erfolge in der Therapie des nephrotischen Syndroms mit Rituximab erzielt wurden, liegt eine Beteiligung der B-Zellen an der Pathogenese ebenfalls nahe (Saleem 2013, Kemper 2007). Saleem diskutierte auch die Reaktionen von Podozyten auf den Einfluss von verschiedenen Faktoren. Beispielsweise kam es nach dem Kontakt von Podozyten und Plasma eines SRNS-Patienten im Rezidiv zur zytoplasmatischen Umstrukturierung von unter anderem Podocin und Nephrin. Auch scheint ein Ungleichgewicht bestimmter Plasmafaktoren, z. B. Proteasen, durch Verlust von Faktoren die Intaktheit der Podozyten zu stören (Saleem 2013).

4.3.4 Nebenwirkungen

Aufgetretene Nebenwirkungen bei Patienten dieser Arbeit

Der größere Teil der Patienten der hier vorliegenden Arbeit (69 %, 9 von 13 Patienten) vertrug die Infusionen gut. An Nebenwirkungen traten bei jeweils einem Patienten Kopfschmerzen, Atemnot, allergische Reaktion mit respiratorischer Beteiligung sowie Myopathie mit Gelenkschmerzen und Kraftlosigkeit in den Beinen auf. Sowohl die Kopfschmerzen als auch die Myopathie bildeten sich einige Zeit nach der RTX-Gabe zurück.

Nebenwirkungen in der Literatur

In der Literatur wurden verschiedene Nebenwirkungen beschrieben, einige davon werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

7 % der Patienten in der Studie von Gulati et al. zeigten Reaktionen in Form von Schüttelfrost und Myalgie, welche aber als geringgradig angegeben wurden (Gulati et al. 2010).

Prytula et al. berichten dagegen von Nebenwirkungen bei 27 % der Patienten, die häufigsten waren akute Reaktionen wie Fieber, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Erbrechen, Hautausschlag, Bronchospasmen, Tachykardie und Hypertonus. Bei einem Patienten kam es zu einer bedrohlichen anaphylaktischen Reaktion. Auch Infektionen traten auf, darunter eine Pneumonie mit *Pseudomonas aeruginosa*, bei einem Patienten lag der Infektion eine Agranulozytose zu Grunde. Verspätete Reaktionen konnten nur mutmaßlich der Rituximabtherapie

zugeschrieben werden (Prytula et al. 2010).

Ähnliches berichten auch Guignonis et al., einige Patienten bekamen Kopfschmerzen, Hautausschlag, abdominale Schmerzen und Hypotonie. Außerdem wurden Bronchospasmus, Unwohlsein und Rotavirusgastroenteritis genannt. Ein Patient zeigte vorübergehend eine Neutropenie und Gingivitis und litt später zudem an einer *Pneumocystis carinii* Pneumonie trotz Prophylaxe. Ein Patient entwickelte spontan eine Vorhoffarrhythmie, die auch spontan wieder verschwand (Guignonis et al. 2008).

Die Studie von Sellier-Leclerc berichtet von Nebenwirkungen wie Schwindel, Tachypnoe, Dyspnoe und Tachykardie. Die Symptome ließen nach Beenden der Infusion nach und traten bei folgenden Rituximab-Gaben mit geringerer Infusionsgeschwindigkeit nicht auf. Ein Patient entwickelte eine schwere Neutropenie. Außerdem kam es zu peripherer Venenthrombose, vorübergehender hepatischer Zytolyse und vorübergehender Thrombopenie. Infektionen traten in Form von Fieber und Gastroenteritis auf (Sellier-Leclerc et al. 2010).

Bei den Patienten der Studie von Ito et al. wurden hauptsächlich milde Reaktionen in Form von u. a. Halsschmerzen, Husten, Luftnot, Fieber, Exanthem, Übelkeit und Kreislaufreaktionen beobachtet. Zwei Patienten entwickelten eine Granulozytopenie als Spätreaktion, von denen ein Patient septisch wurde. Unter Gabe von Granulocyte-Stimulating-Faktor und Antibiose waren die Symptome vollständig rückläufig (Ito et al. 2013).

Auch bei den Patienten von Tellier et al. äußerten sich Nebenwirkungsreaktionen vor allem in Form von Infektionen. Dazu gehörten Gingivitis, *Helicobacter-pylori*-positive Gastritis, Masern, rezidivierende Sinusitis und Rhinitis. Ein Patient entwickelte eine Neutropenie, bei einem weiteren Patienten exazerbierte eine Psoriasis. Ein dritter Patient zeigte Verhaltensauffälligkeiten (Tellier et al. 2013).

In der Studie von Magnasco et al. traten bei zwei Kindern allergische Reaktionen auf. Ein Patient reagierte mit Bronchospasmus und Hypotonie während der zweiten Rituximabinfusion. Die Symptome waren nach Beenden der Infusion spontan rückläufig. Der zweite Patient reagierte allergisch auf die Prämedikation mit Chlorpheniramin-Maleat. Alle weiteren aufgetretenen Nebenwirkungen äußerten sich in Form von Bauchschmerzen, Exanthem und leichter Dyspnoe (Magnasco et al. 2012).

Maloney et al. beschrieben Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Schwäche und Kopfschmerzen als die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen. Des Weiteren werden Hypotonie, das Gefühl einer geschwollenen Zunge/eines geschwollenen Rachens, Thrombozytopenie, Anämie, abdominale Schmerzen und Obstipation, Neutropenie und maligner Pleuraerguss mit Dyspnoe genannt. Auf Grund von Angina pectoris während der RTX-Gabe mit fünf Tage später folgendem Myokardinfarkt erhielt ein Patient nur eine von vier geplanten Infusionen. Ein weiterer Patient litt unter stark ausgeprägter Thrombozytopenie und Anämie, außerdem stiegen die LDH- und Harnsäurewerte an, dieser Patient musste ebenfalls nach der ersten Infusion aus der Studie ausgeschlossen werden. Infekte äußerten sich auch hier in Form von Atemwegsinfekten, Hautinfektionen, Herpes zoster und Otitis media (Maloney et al. 1997).

In der Therapie des Systemischen Lupus erythematoses (SLE) kam es zu Fällen von Progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) mit Todesfolge nach Rituximabapplikation (Harris 2008, U.S. Food and Drug Administration www.fda.gov).

Ursachen der Symptome

Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Dyspnoe, Hypotonie und Hautausschlag werden einem Cytokine-release-Syndrom zugeschrieben, außerdem wurden dabei erhöhte Werte für Interleukin 6 (IL-6) und den Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) festgestellt (Winkler et al. 1999). Diese Nebenwirkungen traten insbesondere während der ersten Rituximabinfusion auf, waren passager und verschwanden nach Beenden der Infusion. Dieses von Winkler et al. beschriebene Cytokine-release-Syndrom nach Rituximabapplikation und vor allem deren Ausprägungsgrad wurden allerdings im Zusammenhang mit Lymphozytose bei Lymphompatienten betrachtet, je stärker die Lymphozytose desto schwerer waren die Nebenwirkungen (Winkler et al. 1999).

Die in das Register dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten sowie die Patienten mit SRNS in der Literatur leiden nun nicht an einem Lymphom mit Lymphozytose, dennoch könnte man die dem Cytokine-release-Syndrom entsprechenden Nebenwirkungen eben dieser Ursache zuordnen, da es schließlich auch bei diesen Patienten zu einem B-Zellzerfall kommt, wenn auch keine Lymphozytose und Tumorzelllast vorliegen.

Verminderung von Nebenwirkungen

Um Nebenwirkungen zu vermeiden bzw. zu minimieren, sind in einigen Studien die Infusionsgeschwindigkeiten langsam gesteigert worden. Maloney et al. und Winkler et al., beide Studien betreffen Lymphompatienten, haben die Therapie mit niedrigen Infusionsgeschwindigkeiten begonnen, und bei guter Verträglichkeit die Geschwindigkeit nach bestimmten Zeitintervallen gesteigert. Wenn keine Nebenwirkungen aufgetreten sind, wurde ab der zweiten Infusion mit einer höheren Infusionsgeschwindigkeit begonnen. Winkler et al. verteilten die Dosis der ersten Infusion (375 mg/m^2) auf drei Tage, nachdem es bei einem Patienten zu schweren Reaktionen gekommen war (Maloney et al. 1997, Winkler et al. 1999).

Aufgetretene Nebenwirkungen in der Studie von Magnasco et al. waren unter Reduktion der Infusionsrate rückläufig (Magnasco et al. 2012).

Manche Patienten erhielten vorbeugende Medikation zur Verringerung des Risikos an Nebenwirkungen. Dazu gehörte zum Beispiel die Gabe oder Empfehlung von Cotrimoxazol oder Sulfamethoxazol-Trimethoprim zur Prophylaxe von *Pneumocystis carinii* Infektionen (Sellier-Leclerc et al. 2010, Bagga und Sinha 2007, Suri et al. 2008, Gulati et al. 2010, Tellier et al. 2013). Ein Patient der Studie von Guignonis et al. entwickelte jedoch trotz Prophylaxe mit Pentacarinat wie oben bereits erwähnt eine *Pneumocystis carinii* Pneumonie (Guignonis et al. 2008).

Des Weiteren wurden einigen Patienten auch antiallergische (z. B. Chlorphenamin, H1- und H2-Histaminblocker oder Dexchlorpheniramin) und antipyretische (z. B. Paracetamol) Medikamente sowie Steroide (z. B. Methylprednisolon oder Hydrocortison) verabreicht (Kari et al. 2011, Sellier-Leclerc et al. 2010, Gulati et al. 2010, Benz et al. 2004, Magnasco et al. 2012).

Zwei Patienten der Studie von Tellier et al. ohne Nebenwirkungsreaktionen erhielten Immunglobulininfusionen, um das Infektionsrisiko zu verringern (Tellier et al. 2013).

Sicherheit der Rituximabtherapie

Wie sicher die Therapie mit Rituximab ist, ist nicht leicht einzuschätzen. Von den Patienten dieser Arbeit wurde das Medikament im Allgemeinen gut vertragen, die Kopfschmerzen und die Myopathie verschwanden nach Beenden der Infusion von allein, es kam einmalig bei einem Patienten zu einer allergischen Reaktion und die Dyspnoe, möglicherweise Folge eines Cytokine-release-Syndroms, ließ sich mit Sauerstoffgabe beherrschen. Schwere Infektionen sind nicht aufgetreten. Neun Patienten blieben nebenwirkungsfrei. Bei den in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen könnte es sich, was den Schweregrad der Reaktionen betrifft, auch um Einzelfälle handeln. Außerdem sind im Gegenzug auch Fälle ohne oder mit nur schwachen Nebenwirkungen zu nennen. Dazu gehören beispielsweise die 93 % nebenwirkungsfreien Patienten der Studie von Gulati et al. (Gulati et al. 2010). Auch Nakayama et al. konnten bei ihren beiden Patienten keine schweren Infektionen beobachten (Nakayama et al. 2008). Die Patienten von Kari et al. entwickelten innerhalb von sechs Monaten nach Rituximab ebenfalls keine Nebenwirkungen. Die danach bei einem Patienten aufgetretene Peritonitis könnte laut Autoren auch dem Rezidiv zugeschrieben werden (Kari et al. 2011). Schwere Infektionen wie oben erwähnte Pneumonien trotz Prophylaxe sind allerdings nicht zu vernachlässigen.

Die Anwendung von RTX in der Lymphomtherapie scheint mit mehr und schwereren Nebenwirkungen (Maloney et al. 1997) sowie verstärkten Symptomen bei Lymphozytose (Winkler et al. 1999) einherzugehen.

Die vorbeugende Gabe von antipyretischen Medikamenten wie Paracetamol könnte erfolgreich sein bezüglich der Prophylaxe eines Cytokine-release-Syndroms, denn weder bei Kari et al. noch bei Benz et al. traten danach in dieser Hinsicht Symptome auf, bei Gulati et al. hatten lediglich drei Patienten Schüttelfrost (Kari et al. 2011, Benz et al. 2004, Gulati et al. 2010).

Der Patient mit der anaphylaktischen Reaktion in der Studie von Prytula et al. sowie zwei weitere Patienten derselben Studie, die nach der zweiten RTX-Gabe allergisch reagierten, erhielten keine vorbeugenden Antihistaminika (Prytula et al. 2010).

Der mögliche Nutzen der Prophylaxe mit Paracetamol und Antihistaminika könnte in zukünftig geplanten Studien untersucht werden und die Therapie mit Rituximab noch sicherer machen.

4.4 Ausblick

Auch in Zukunft werden Studien zu Verlauf und Therapie des nephrotischen Syndroms nötig sein. Die Verknüpfung mit dem hier vorgestellten Projekt „Nephrotic Syndrome Registry“ wäre möglich und könnte die Arbeit vereinfachen.

Zum Beispiel könnten Untersuchungen über Rituximab als Therapieoption beim nephrotischen Syndrom (sowohl bei Steroidresistenz als auch bei Steroidsensibilität) vom NSR profitieren.

Wie oben bereits erläutert (siehe Kapitel 4.2.2), erschwert die Seltenheit der Erkrankung am nephrotischen Syndrom die Erhebung einer ausreichenden Menge an Patientendaten. Wenn eine große Anzahl an Teilnehmern das NSR nutzt und viele Patienten registriert und regelmäßig aktualisiert werden, könnten die dort gesammelten Daten beispielsweise auch für Studien über die Effektivität von Rituximab bei steroidresistentem nephrotischen Syndrom

auf kürzerem Weg zusammengetragen werden.

In diesem Kapitel wurden einige Anregungen für weitere Untersuchungen bezüglich des Einsatzes von Rituximab beim SRNS beschrieben, die hier noch einmal zusammengefasst werden sollen: Es wären Studien mit großer Patientenzahl, einheitlichen Follow-up-Zeiten und Rituximabgaben sehr hilfreich, ebenso wie Untersuchungen an mehreren Patientengruppen über die wirksamste Anzahl an Rituximabinfusionen bzw. eine veränderte Dosierung und das Testen des Nutzens prophylaktischer Medikation zur Prävention von Nebenwirkungen. Eine Kombination mit dem NSR wäre auch hier denkbar, indem die teilnehmenden Kliniken die Ergebnisse in dem Register dokumentieren und eine umfangreichere Anzahl an Patientendaten somit bereitgestellt werden kann.

In diesem Sinne ist zu hoffen, dass das NSR zeitnah den Betrieb wieder aufnehmen kann.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Bei dem nephrotischen Syndrom im Kindesalter handelt es sich um eine komplexe Erkrankung, die sich steroidsensibel oder steroidresistent äußern kann.

Um vor allem die Therapie zu optimieren, neue Therapieoptionen, insbesondere für komplizierte Krankheitsformen wie Steroidabhängigkeit, Steroidresistenz und FRNS, zu etablieren sowie das Wissen über die Erkrankung zu erweitern, werden auch weiterhin offene Fragen bezüglich des nephrotischen Syndroms im Kindesalter zu klären sein. Eine Einschränkung dieser Aufgabe war und ist sowohl bei vergangenen als auch folgenden Studien die Seltenheit der Krankheit, was die Sammlung ausreichender Patientendaten aufwändiger gestaltet. Die erste Thematik dieser Arbeit beschäftigte sich mit der Darstellung und Diskussion eines dafür angelegten Hilfsmittels, dem „Nephrotic Syndrome Registry“. Diese Datenbank soll die Grundlage für zukünftige, in größerem Umfang angelegte internationale Studien bilden. 30 Kinder des KfH Nierenzentrums für Kinder und Jugendliche des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf mit steroidsensiblen und steroidabhängigem komplizierten nephrotischen Syndrom wurden bisher in die Datenbank aufgenommen.

Im Rahmen der Anwendung des NSR konnten in einigen Punkten oben genannte Möglichkeiten zur Verbesserung von Nutzung und Datendarstellung aufgezeigt werden. Zu den registerunabhängigen Nachteilen gehören der hohe Zeitaufwand bei der Einschreibung und fehlende Daten bei retrospektiver Dokumentation. Unter der Voraussetzung einer großen Teilnehmerzahl bei internationaler Etablierung kann das NSR aber die Datensammlung und Studiendurchführung vereinfachen. Deshalb wäre es wünschenswert, dass das NSR in naher Zukunft wieder funktionsfähig zur Verfügung steht.

Die zweite Fragestellung dieser Arbeit betrifft den Therapieerfolg des Medikaments Rituximab bei Kindern mit steroidresistentem nephrotischen Syndrom.

Die Daten von 13 Patienten aus verschiedenen kindernephrologischen Zentren wurden unter diesem Aspekt untersucht, wobei sich eine initiale Langzeitremission bei rund 23 % (3 von 13) beobachten ließ. Bei einem Patienten konnte erst nach dem dritten RTX-Zyklus eine Langzeitremission erzielt werden. Insgesamt erreichten somit 30,8 % (4 von 13) der Patienten eine Langzeitremission. Das initiale Ansprechen insgesamt belief sich dagegen auf ca. 46 % (6 von 13).

Sieben Patienten sprachen nicht auf Rituximab an.

Die Histologie einer FSGS erwies sich hier dabei nicht unbedingt als Nachteil, die 23 % der Patienten in initialer Langzeitremission zeigten alle diese Diagnose.

Eine primäre Steroidresistenz scheint jedoch gegenüber der sekundären eine Tendenz zum schlechteren Ansprechen aufzuweisen, es sprachen nur 25 % (2 von 8) der primär stero-

idresistenten Patienten initial an, im Gegensatz dazu 80 % (4 von 5) der sekundär steroidresistenten ($p=0,053$). Ein primär steroidresistenter Patient erreichte aber eine längerfristige Remission.

Zu den in Zukunft zu erörternden Fragen gehören bezüglich des Einsatzes von Rituximab bei SRNS unter anderem die optimale Dosierung, die Prophylaxe von Nebenwirkungen und weitere Untersuchungen des Therapieerfolgs an größeren Patientenkollektiven. Eine Kombination dieser möglichen Studien mit dem NSR zur Datensammlung ist denkbar.

Die Therapie mit Rituximab zeigte bisher nur für einen Teil der steroidresistenten Patienten einen günstigen Effekt, kann aber durchaus bei einzelnen Patienten zu längerfristigen Erfolgen führen.

Anhang A

NSR

A.1 Variablen der Datenbank

1. Krankenakten: Ärztlicher Bereich

1.1 Krankenakte: Demografie

1.1.1 Herkunftsland Mutter und Vater

1.1.2 Ethnische Zugehörigkeit Mutter und Vater

(subsaharisch-afrikanisch / afroamerikanisch, kaukasisch, asiatisch, indisch, andere)

1.1.3 Größe Mutter und Vater

1.1.4 blutsverwandt(ja, nein, unbekannt)

1.1.5 Anzahl der Geschwister

1.2 Krankenakte: Erstmanifestation der Erkrankung

1.2.1 Zeitpunkt der Erstmanifestation

1.2.2 Zeitpunkt des Therapiebeginns (ggf. unbekannt)

1.2.3 Zeitpunkt der Remission (ggf. unbekannt)

1.2.4 Gewicht (ggf. unbekannt)

1.2.5 Größe (ggf. unbekannt)

1.2.6 Blutdruck(systolische, diastolisch, unbekannt)

1.2.7 Ödeme (ja, nein, unbekannt)

1.2.8 Albumin im Blut (ggf. unbekannt)

1.2.9 Kreatinin im Blut (ggf. unbekannt)

1.2.10 Harnstoff im Blut (ggf. unbekannt)

1.2.11 Complementfaktor 3 im Blut(ggf. unbekannt)

1.2.12 Gesamtcholesterin im Blut (ggf. unbekannt)

1.2.13 Hämaturie (ja, nein, unbekannt)

1.2.14 Proteinurie (Teststreifenmessung, Protein/Kreatinin-Verhältnis oder unbekannt)

1.2.15 Natrium(ggf. unbekannt)

1.2.16 Kalium(ggf. unbekannt)

1.2.17 Begleitende Befunde, Untersuchungsbefunde

(Autoimmunerkrankungen, Blindheit, Knochenanomalien, Krebs, Herzfehler, Kardiomyopathie, ZNS-Fehlbildungen, Kongenitales CMV, Taubheit, Diabetes mellitus(endokrin), Fazialer Dysmorphismus, HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, Leberfehlbildungen, Männlicher Pseudohermaphroditismus, Geistige Retardierung, Mikrocephalus, Mikrokorie(Pupillenverengung),

Myopathie, Beckenhörnersyndrom/Osteoonychodysplasie, Augenfehlbildungen, Andere TORCH-Fehlbildungen , PNS-Fehlbildungen, Polydaktylie, Kleinwüchsigkeit, Spondylo-epiphysäre Dysplasie, Fehlbildungen des Harntrakts)

1.2.18 Beschreibung von begleitenden Befunden

1.2.19 Allgemeine Anmerkungen

1.3 Krankenakte: Aktualisierung/ Krankenhausaufenthalt

1.3.1 Datum des Krankenhausaufenthalts

1.3.2 Gewicht (ggf. unbekannt)

1.3.3 Größe (ggf. unbekannt)

1.3.4 Blutdruck(systolische, diastolisch, unbekannt)

1.3.5 Albumin im Blut (ggf. unbekannt)

1.3.6 Kreatinin im Blut (ggf. unbekannt)

1.3.7 Gesamtcholesterin im Blut (ggf. unbekannt)

1.3.8 Hämaturie (ja, nein, unbekannt)

1.3.9 Proteinurie (Teststreifenmessung, Protein/Kreatinin-Verhältnis oder unbekannt)

1.3.10 Rezidive seit letzter Aktualisierung/ Kontrolle

(Zeitpunkt des Rezidivs, Zeitpunkt der Remission)

1.3.11 Details zum nephrotischen Syndrom:

- Histologische Diagnose 1

- Histologische Diagnose 2 (alternative Diagnose)

- Ansprechen auf Steroide(sensible, abhängig, primär resistent, sekundär resistent)

- Häufigkeit der Rezidive(häufig, gelegentlich, unbekannt)

- Zustand(nephrotisch, Teilremission, Remission)

1.3.12 Gegenwärtige Medikation:

- nur Medikation (ja, nein)

- Peritonealdialyse (ja, nein)

- Hämodialyse (ja, nein)

- Plasmapherese (ja, nein)

1.3.13 Erster Einsatz diverser invasiver Behandlungsmethoden:

- Peritonealdialyse (nie, Zeitpunkt der ersten Behandlung)

- Hämodialyse (nie, Zeitpunkt der ersten Behandlung)

- Plasmapherese (nie, Zeitpunkt der ersten Behandlung)

- Transplantation (nie, Zeitpunkt der ersten Behandlung)

1.3.14 Erste Verschreibung diverser Medikamente:

- ACE Hemmer (unbekannt, nie verschrieben, Datum der Erstverschreibung)

- Angiotensinrezeptorblocker (unbekannt, nie verschrieben, Datum der Erstverschreibung)

- Prednisolon (unbekannt, nie verschrieben, Datum der Erstverschreibung)

- Methylprednisolon (unbekannt, nie verschrieben, Datum der Erstverschreibung)

- Cyclophosphami (unbekannt, nie verschrieben, Datum der Erstverschreibung)

- Cyclosporin (unbekannt, nie verschrieben, Datum der Erstverschreibung)

- Levamisole (unbekannt, nie verschrieben, Datum der Erstverschreibung)

- Mycophenolate (unbekannt, nie verschrieben, Datum der Erstverschreibung)

- Tacrolimus (unbekannt, nie verschrieben, Datum der Erstverschreibung)

1.3.15 Negative Ereignisse, Ereignisse ankreuzen

(Anämie, Knochenschmerzen, Katarrakt, Cushing, Diabetes mellitus (endokrin), Frakturen,

Gingivahyperplasie, Haarausfall, Hypertension, Hypertrichosis, Leukopenie, Stimmungsschwankungen, Osteopenie (radiologisch), schwere Infektionen, Striae, Thrombose, Gewichtszunahme)

1.3.16 Allgemeine Anmerkungen

1.4 Krankenakte: rezidive (mehrere Berichte können erstellt werden)

1.4.1 Zeitpunkt des Rezidivs

1.4.2 Zeitpunkt des Therapiebeginns

1.4.3 Zeitpunkt der Remission

1.4.4 Anmerkungen

1.5 Krankenakte: Familienanamnese (mehrere Berichte können erstellt werden)

1.5.1 Verwandtschaftsgrad

(Bruder, Schwester, Sohn, Tochter, Vater, Mutter, Onkel väterlicherseits, Tante väterlicherseits, Cousin väterlicherseits, Cousine väterlicherseits, Großvater väterlicherseits, Großmutter väterlicherseits, Onkel mütterlicherseits, Tante mütterlicherseits, Cousin mütterlicherseits, Cousine

mütterlicherseits, Großvater mütterlicherseits, Großmutter mütterlicherseits)

1.5.2 Erkrankung

(Proteinurie, nephrotisches Syndrom, chronische Nierenerkrankung, Nierenerkrankung im Endstadium)

1.5.3 Alter bei erstmaligem Auftreten

1.5.4 Histologische Diagnose 1

1.5.5 Histologische Diagnose 2

1.5.6 Genetische Untersuchung (ja, nein, unbekannt)

1.5.7 Details der Genanalyse

1.5.8 Gegenwärtiger Zustand

(unbekannt, Proteinurie, nephrotisches Syndrom, chronisches Nierenversagen, Dialyse, Transplantation)

1.5.9 Anmerkungen

1.6 Krankenakte: Medikation (mehrere Berichte können erstellt werden)

1.6.1 Medikation

(ACE Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Levamisol, Methylprednisolon, Mycophenolat, Prednisolon alternierend, Prednisolon täglich, Rituximab, Tacrolimus)

1.6.2 Zeitpunkt des Beginns

1.6.3 Zeitpunkt des Beendens (oder gegenwärtig verschrieben auswählen)

1.6.4 Gewicht

1.6.5 Größe

1.6.6 Dosis pro Tag

(Zusätzlich kann die Dosierung anhand des Gewichtes oder der Körperoberfläche berechnet werden)

1.6.7 Ansprechen

(komplette Remission, unvollständige Remission, nephrotisches Syndrom, unbekannt)

1.7 Krankenakte: Dialyse (mehrere Berichte können erstellt werden)

1.7.1 Art der Behandlung (Peritonealdialyse oder Hämodialyse)

1.7.2 Zeitpunkt des Beginns

1.7.3 Zeitpunkt des Beendens (oder gegenwärtige Behandlung auswählen)

1.7.4 Anmerkungen

1.8 Krankenakte: Plasmapherese (mehrere Berichte können erstellt werden)

1.8.1 Datum des Beginns

1.8.2 Datum des Beendens (oder gegenwärtige Behandlung auswählen)

1.8.3 Anmerkungen

1.9 Krankenakte: Transplantation (mehrere Berichte können erstellt werden)

1.9.1 Datum der Transplantation

1.9.2 Transplantationsart

(verwandter Lebendspender, nicht verwandter Lebendspender, Organ eines Verstorbenen)

1.9.3 Rezidiv

1.9.4 Datum des Rezidivs

1.10 Krankenakte: Biopsie (mehrere Berichte können erstellt werden)

1.10.1 Datum der Biopsie

1.10.2 Registrierungsnummer

1.10.3 Niere (eigene, Transplant)

1.10.4 Immunsuppressiva verwendet (ja, nein, unbekannt)

1.10.5 Untersuchungen (Lichtmikroskopie, Immunfluoreszenz, Elektronenmikroskopie)

1.10.6 Anzahl der untersuchten Glomerulie (ggf. unbekannt)

1.10.7 Anzahl der sklerosierten Glomerulie (ggf. unbekannt)

1.10.8 Histologische Diagnose 1

1.10.9 Histologische Diagnose 2 (alternativ)

1.10.10 Komplikationen

(keine, Blutung, Schmerzen \geq 12 h, Infektion, arteriovenöse Fisteln, chronische Hypertension, Punktion anderer Organe)

1.10.11 Anmerkungen

1.11 Krankenakte: Genanalyse

1.11.1 Genanalyse durchgeführt (ja, nein, unbekannt)

1.11.2 Spezifizieren, ob Gene analysiert wurden (ja, nein, unbekannt)

Im Falle einer Genanalyse Spezifizieren, ob das untersuchte Gen Mutationen erhält (ja, nein, unbekannt)

(für jedes Gen: ACTN4, CD2AP, LAMB2, NPHS1, NPHS2, PLCE1, TRPC6, MYH9, LMX1B, SMARCAL1, ITGB4, COQ2, PDSS2, MTTL1, SCARB2, WT1)

1.11.3 Für jede Genanalyse kann ein Bericht erstellt werden:

- Mutationstyp (Missense Mutation, nonsense Mutation, Schnittstellenmutation, Deletion, Insertion, Inversion, SNP)

- Analyseergebnis

- Assoziation mit nephrotischem Syndrom (ja, nein, nicht beschrieben, unbekannt)

- Anmerkungen

1.12 Krankenakte: Impfungen

1.12.1 Spezifizieren, wenn eine Impfung durchgeführt wurde(ja, nein, unbekannt)

- Diphtherie
- Röteln
- Pertussis
- Masern
- Tetanus
- Varicella-Zoster Virus
- Polio
- Streptococcus pneumoniae
- Haemophilus influenzae, Typ B
- Neisseria meningitidis
- Mumps
- Hepatitis B

1.12.2 Anmerkungen / zusätzliche Impfungen

1.13 Krankenakte: Serologie

1.13.1 Spezifische IgG Antikörpertiter (negativ, positiv, unbekannt)

- Cytomegalievirus
- Mumps
- Epstein-Barr Virus
- Röteln
- Hepatitis B
- Varicella-Zoster Virus
- Masern

1.13.2 Anmerkungen / zusätzliche Impfungen

2. Krankenakten: Patientenbereich

2.1 Krankenakte: Demografie

2.1.1 Geburtsgewicht

2.1.2 Herkunftsland Kind, Mutter, Vater

2.1.3 Geburtsort

2.1.4 Ethnische Zugehörigkeit von Mutter und Vater

(subsaharisch-afrikanisch / afroamerikanisch, kaukasisch, asiatisch, indisch, andere)

2.1.5 Größe von Mutter und Vater

2.1.6 blutsverwandt (ja, nein, unbekannt)

2.1.7 Anzahl der Geschwister

2.2 Krankenakte: Krankenhausaufenthalte

2.2.1 Zeitpunkt des Krankenhausaufenthalts

2.2.2 Name des Krankenhauses

2.2.3 Arzt

2.2.4 Uhrzeit des Termins

2.2.5 Anmerkungen

(Mit diesem Formular hat man die Möglichkeit, Email oder SMS- Erinnerungen für bevor-

stehende Arzttermine zu erhalten.)

2.3 Krankenakte: Rezidive

2.3.1 Zeitpunkt des Rezidivs

2.3.2 Assoziierte Ereignisse

(keine, unbekannt, Erkältung oder andere Infektion, kürzliche Impfung, nahrungsmittelbezogene allergische Reaktion, inhalativ verursachte allergische Reaktion, erneutes Auftreten eines Ekzems, Asthmaanfall, geplantes stressiges Ereignis, ungeplantes stressiges Ereignis, andere Freitexteingabe)

2.3.3 Beschreibung der assoziierten Ereignisse

2.3.4 Anmerkungen

2.4 Krankenakte: Medikation (mehrere Berichte können erstellt werden)

2.4.1 Medikation

(ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Levamisol, Methylprednisolon, Mycophenolat, Prednisolon alternierend, Prednisolon täglich, Rituximab, Tacrolimus)

2.4.2 Zeitpunkt des Beginns

2.4.3 Zeitpunkt des Beendens (oder gegenwärtige Medication auswählen)

2.4.4 Gewicht

2.4.5 Größe

2.4.6 Dosis pro Tag

2.4.7 Anmerkungen

(In diesem Formular können auch die Handelsnamen der Medikamente nachgeschaut werden.)

2.5 Krankenakte: Teststreifenmessung (mehrere Berichte können erstellt werden)

2.5.1 Datum der Messung

2.5.2 Messergebnis (negativ, +, ++, +++, +++++)

2.5.3 Grund für die Messung

(unbekannt, regelmäßige Kontrolle auf Proteinurie, Symptome und Zeichen, Verhaltensänderung, Reidivierende Vorkommnisse, anderes Freitextfeld, mehrere Gründe können angegeben werden)

2.5.4 Assoziierte Ereignisse

(keine, unbekannt, Erkältung oder andere Infektion, kürzliche Impfung, nahrungsmittelbezogene allergische Reaktion, inhalativ verursachte allergische Reaktion, erneutes Auftreten eines Ekzems, Asthmaanfall, geplantes stressiges Ereignis, ungeplantes stressiges Ereignis, andere Freitexteingabe)

2.5.5 Beschreibung der assoziierten Ereignisse

2.5.6 Medikation (einschließlich täglicher Dosis) zur Zeit der Messung eingenommen

(ACE Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Levamisol, Mycophenolat, Prednisolon alternierend , Prednisolon täglich, Tacrolimus)

2.5.7 Anmerkungen

(In diesem Formular können auch die Handelsnamen der Medikamente nachgeschaut werden.)

2.6 Krankenakte: Größen- und Gewichtsbestimmungen

2.6.1 Zeitpunkt der Messung

2.6.2 Größe

2.6.3 Gewicht (Wachstumsdaten können von den Eltern auf länderspezifischen Wachstumskurven festgehalten werden.)

2.7 Krankenakte: Biopsie

2.7.1 Zeitpunkt der Biopsie

2.7.2 Niere(eigene/ Transplantat)

2.7.3 Diagnose (Freitext, falls bekannt)

2.7.4 Anmerkungen

2.8 Krankenakte: Dialyse

2.8.1 Art der Dialyse(Hämö-/Peritonealdialyse)

2.8.2 Zeitpunkt des Beginns

2.8.3 Zeitpunkt des Beendens (oder aktuelle Behandlung)

2.8.4 Anmerkungen

2.9 Krankenakte: Plasmapherese

2.9.1 Zeitpunkt des Beginns

2.9.2 Zeitpunkt des Beendens (oder aktuelle Behandlung)

2.10 Krankenakte: Transplantation

2.10.1 Zeitpunkt der Transplantation

2.10.2 Art der Transplantation (verwandter Lebendspender, nicht verwandter Lebendspender, Transplantat eines Verstorbenen)

2.10.3 Anmerkungen

Literaturverzeichnis

- Abeyagunawardena AS, Sebire NJ, Risdon RA, Dillon MJ, Rees L, van't Hoff W, Kumarasiri PV, Trompeter RS. 2007. Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*, 22:215–221.
- Bagga A, Mantan M. 2005. Nephrotic syndrome in children. *Indian Journal of Medical Research*, 122:13–28.
- Bagga A, Sinha A. 2007. Rituximab in Patients with the Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med*, 356:2751–2752.
- Bargman JM. 1999. Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney International*, 55:3–16.
- Benz K, Dösch J, Rascher W, Stachel D. 2004. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol*, 19:794–797.
- Benz K, Dötsch J. 2008. Nierenbiopsie bei Kindern und Jugendlichen. Unterschiede zum Vorgehen bei Erwachsenen. *Nephrologe*, 3:178–181.
- Bonilla-Felix M, Dajani CPT, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, Verani R. 1999. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney International*, 55:1885–1890.
- Büscher AK, Kranz B, Büscher R, Hildebrandt F, Dworniczak B, Pennekamp P, Kuwertz-Bröking E, Wingen AM, John U, Kemper M, Monnens L, Hoyer PF, Weber S, Konrad M. 2010. Immunosuppression and Renal Outcome in Congenital and Pediatric Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 11:2075–2084.
- Churg J, Habib R, White RHR. 1970. Pathology in the nephrotic syndrome in children. A Report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet*, 295:1299–1302.
- Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, de Ligny BH, Niaudet P, Charpentier B, Soullillou JP. 1994. Effect of Plasma Protein Adsorption on Protein Excretion in Kidney-Transplant Recipients with Recurrent Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med*, 330:7–14.
- Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit. www.bfdi.bund.de. Information zur SSL Verschlüsselung. <http://www.bfdi.bund.de/SharedDocs/Publikationen/InformationZurSSLVerschlueselung.html> [besucht am:21.05.2012].

- Dötsch J, Müller-Wiefel DE, Kemper MJ. 2008. Rituximab: is replacement of cyclophosphamide and calcineurin inhibitors in steroid-dependent nephrotic syndrome possible? *Pediatr Nephrol*, 23:3–7.
- Dötsch J, Rascher W, Plank C. 2004. Therapie des idiopathischen nephrotischen Syndroms im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd*, 152:265–272.
- Eddy AA, Symons JM. 2003. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*, 362:629–639.
- Ehrich J, Brodehl J, Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. 1993. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Eur J Pediatr*, 152:357–361.
- Ehrich J, Schiffer M, Pape L. 2009. Therapie der steroidresistenten nephrotischen Syndrome. *Monatsschr Kinderheilkd*, 157:235–246.
- Ehrich JHH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J. 2007. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant*, 22:2183–2193.
- Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U, Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). 2013. Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporin A in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 24:1689–1697.
- Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachtman H, Greenbaum LA. 2009. Management of Childhood Onset Nephrotic syndrome. *Pediatrics*, 124:747–757.
- Guignon V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Camus CHL, Afanetti M, Groothoff J, Llanas B, Niaudet P, Nivet H, Raynaud N, Taque S, Ronco P, Bouissou F. 2008. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol*, 23:1269–1279.
- Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A. 2010. Efficacy and Safety of Treatment with Rituximab for Difficult Steroid-Resistant and -Dependent Nephrotic Syndrome: Multicentric Report. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5:2207–2212.
- Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A. 1999. Changing Trends of Histopathology in Childhood Nephrotic Syndrome. *American Journal of Kidney Diseases*, 34:646–650.
- Haffner D, Fischer DC. 2009. Nephrotic syndrome and Rituximab: facts and perspectives. *Pediatr Nephrol*, 24:1433–1438.
- Hagemann O. www.laborlexikon.de/index.html. Laborlexikon. "Facharztwissen für alle". e-Journal für Labormedizin (ISSN 1860-966X). <http://www.laborlexikon.de/index.html> [besucht am: 30.05.2012 um 14:45 Uhr (Gesamteiweiß); am: 09.07.2012 um 17:30 Uhr (Lymphozytendifferenzierung); am: 09.07.2012 um 17:45 Uhr (Kreatinin)].

- Harris H. 2008. Progressive multifocal leucoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. *Rheumatology*, 47:224–225.
- Herold G, Mitarbeiter. 2010. Innere Medizin 2010, Kap VI Nephrologie. 576–628.
- Howie AJ. 2003. Pathology of minimal change nephropathy and segmental sclerosing glomerular disorders. *Nephrol Dial Transplant*, 18:33–38.
- van Husen M, Kemper MJ. 2011. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 26:881–892.
- Indian Pediatric Nephrology Group IAOP. 2008. Management of Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome: Revised Guidelines. *Indian Pediatrics*, 45:203–214.
- Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M, Iijima K. 2013. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 28:257–264.
- Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM. 2011. Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 26:733–737.
- Karow T, Lang-Roth R. 2010a. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Kap 8.4 Glukokortikoide. 706–718.
- Karow T, Lang-Roth R. 2010b. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Kap 10.4.4 Alkylantien. 942–943.
- Karow T, Lang-Roth R. 2010c. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Kap 10.1 Immunsuppressiva. 904–913.
- Karow T, Lang-Roth R. 2010d. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Kap 10.4.10 Monoklonale Antikörper. 948.
- Kemper M. 2007. Rituximab beim nephrotischen Syndrom. *Nephrologie*, 2:204–205.
- Kemper MJ, Altrogge H, Ludwig K, Timmermann K, Müller-Wiefel DE. 2000. Unfavorable response to cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 14:772–775.
- Kemper MJ, Gellermann J, Habbig S, Krmar RT, Dittrich K, Jungraithmayr T, Pape L, Patzer L, Billing H, Weber L, Pohl M, Rosenthal K, Rosahl A, Mueller-Wiefel DE, Dötsch J. 2012. Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 27:1910–1915.
- Kemper MJ, Kuwertz-Broeking E, Bulla M, Mueller-Wiefel DE, Neuhaus TJ. 2004. Recurrence of severe steroid dependency in cyclosporin A-treated childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 19:1136–1141.
- Kemper MJ, Lehnhardt A, Zawischa A, Oh J. 2013. Is Rituximab effective in childhood nephrotic syndrome? Yes and no. *Pediatr Nephrol*:DOI 10.1007/s00467-013-2529-1.

- Kemper MJ, Wolf G, Mueller-Wiefel DE. 2001. Transmission of Glomerular Permeability Factor from a Mother to Her Child. *N Engl J Med*, 344:386–387.
- Korbet SM. 2002. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney International*, 62:2301–2310.
- Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, Benetti E, Murtas C, Messina G, Massella L, Porcellini MG, Montagna M, Regazzi M, Scolari F, Ghiggeri GM. 2012. Rituximab in Children with Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 23:1117–1124.
- Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, Janakiraman N, Foon KA, Liles TM, Dallaire BK, Wey K, Royston I, Davis T, Levy R. 1997. IDEC-C2B8 (Rituximab) Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Relapsed Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood Journal of the American Society of Hematology*, 90:2188–2195.
- Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, Yu A, Bessenay L, Girardin E, Damme-Lombaerts RV, Palcoux JB, Cachat F, Lavocat MP, Bourdat-Michel G, Cochat FNP. 2009. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol*, 24:1525–1532.
- Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K. 2008. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*, 23:481–485.
- NSR. Nephrotic Syndrome Registry. <http://nsregistry.org/>.
- Oh J, Kemper MJ. 2012. Minimal change (steroid sensitive) nephrotic syndrome in children: new aspect on pathogenesis and treatment. *Minerva Pediatrica*, 64:197–203.
- Pescovitz M. 2006. Rituximab, an Anti-CD20 Monoclonal Antibody: History and Mechanism of Action. *American Journal of Transplantation*, 6:859–866.
- Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. 2006. Resolution of Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis Proteinuria after Rituximab Treatment. *N Engl J Med*, 354:1961–1962.
- Peters H, van de Kar N, Wetzels J. 2008. Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: report of four cases and review of the literature. *The Netherlands Journal of Medicine*, 66:408–415.
- Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W. 2008. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol*, 23:1483–1493.
- Prytula A, Iijima K, Kamei K, Geary D, Gottlich E, Majeed A, Taylor M, Marks SD, Tuchman S, Camilla R, Ognjanovic M, Filler G, Smith G, Tullus K. 2010. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 25:461–468.

- Roll P, Palanichamy A, Kneitz C, Dorner T, Tony HP. 2006. Regeneration of B Cell Subsets After Transient B Cell Depletion Using Anti-CD20 Antibodies in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 54:2377–2386.
- Saleem MA. 2013. New developments in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 28:699–709.
- Sellier-Leclerc AL, Macher MA, Loirat C, Guérin V, Watier H, Peuchmaur M, Baudouin V, Deschênes G. 2010. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 25:1109–1115.
- Sharma M, Sharma R, McCarthy ET, Savin VJ. 1999. “The FSGS Factor:” Enrichment and in Vivo Effect of Activity from Focal Segmental Glomerulosclerosis Plasma. *J Am Soc Nephrol*, 10:552–561.
- Smith GC. 2007. Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol*, 22:893–898.
- Suri M, Tran K, Sharma AP, Filler G, Grimmer J. 2008. Remission of steroid-resistant nephrotic syndrome due to focal and segmental glomerulosclerosis using rituximab. *Int Urol Nephrol*, 40:807–810.
- Tellier S, Brochard K, Garnier A, Bandin F, Llanas B, Guignon V, Cailliez M, Pietrement C, Dunand O, Nathanson S, Bertholet-Thomas A, Ichay L, Decramer S. 2013. Long-term outcome of children treated with rituximab for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 28:911–918.
- Universitätsklinikum Eppendorf, Institut für Klinische Chemie/Zentrallaboratorien. www.uke.de. Notfall- und Routinediagnostik. <http://www.uke.de> (Pfad: Institute, Klinische Chemie/Zentrallaboratorien, Laborführer, Notfall- und Routineanalytik, Albumin) [besucht am: 09.07.2012 um 18:45 Uhr].
- US Food and Drug Administration. www.fda.gov. Information for Healthcare Professionals: Rituximab (marketed as Rituxan). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126519.htm>[besucht am: 12.06.2012].
- Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. 1999. Cytokine-Release Syndrome in Patients With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia and High Lymphocyte Counts After Treatment With an Anti-CD20 Monoclonal Antibody (Rituximab, IDEC-C2B8). *Blood Journal of the American Society of Hematology*, 94:2217–2224.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich für die hilfsbereite und freundliche Betreuung meiner Arbeit bei Herrn Prof. Dr. med. Markus J. Kemper.

Danken möchte ich Herrn Niels Rutjes für die ausführliche Einführung in die NSR-Datenbank sowie schnelle Hilfe bei Fragen und technischen Problemen bei der Registrierung.

Außerdem danke ich den Ärzten der teilnehmenden kindernephrologischen Zentren für die Bereitstellung der Daten und die freundliche Unterstützung bei der Datenerhebung.

Ich danke meiner Familie für ihre Unterstützung und besonders meinem Freund für konstruktive Ratschläge und die große Hilfe bei der technischen Umsetzung.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: