

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. med. Kurt Ullrich

Multizentrisches Register zum kompliziert verlaufenden steroidsensiblen nephrotischen  
Syndrom bei Kindern – Therapie mit Rituximab

## **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Anne Rosahl  
aus Hildesheim

Hamburg 2012

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 24.09.2012**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

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

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. S. Harendza**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. J. Oh**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1 Definition des nephrotischen Syndroms	5
1.2 Pathologie	5
1.3 Klinik	5
1.4 Einteilung des nephrotischen Syndroms	6
1.5 Verlauf und Prognose des idiopathischen nephrotischen Syndroms	7
1.6 Therapie des nephrotischen Syndroms	7
1.7 Der monoklonale Antikörper Rituximab	11
1.8 Fragestellung	15
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>16</b>
2.1 Erstellung des multizentrischen Registers	16
2.2 Das Patientenkollektiv	17
2.3 Statistische Methoden	17
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>19</b>
3.1 Präsentation des multizentrischen Registers	19
3.2 Auswertung der Remissionsdauer nach RTX-Gabe	25
3.3 Abhängigkeit der Remissionsdauer von den Parametern Geschlecht, Anzahl der RTX-Gaben und dem Alter	29
3.4 Entwicklung des SDS-BMI unter RTX-Therapie	32
3.5 Entwicklung der T-/B-Zellimmunität im Verlauf der RTX-Therapie	35
<b>4. Diskussion</b>	<b>40</b>
4.1 Diskussion der angewandten Methoden	40
4.2 Interpretation der wesentlichen eigenen Ergebnisse und deren Vergleich mit der aktuellen Literatur	40
4.2.1 Auffälligkeiten bei der Beurteilung der Registerdaten	40
4.2.2 Einfluss verschiedener Variablen auf die Remissionsdauer der Patienten	43

4.2.3 Veränderungen des SDS-BMI bzw. der SDS-Körperhöhe und des SDS-Körpergewichts vor, während und nach der RTX-Behandlung _____	44
4.2.4 Nützliche Parameter zum Erkennen von beginnenden Rezidiven nach RTX-Gabe _____	46
<b>4.3 Schlussfolgerungen, praktische Konsequenzen und Ausblicke _____</b>	<b>48</b>
<b>5. Zusammenfassung _____</b>	<b>50</b>
<b>6. Abkürzungsverzeichnis _____</b>	<b>51</b>
<b>7. Literaturverzeichnis _____</b>	<b>52</b>
<b>8. Danksagung _____</b>	<b>56</b>
<b>9. Eidesstattliche Versicherung _____</b>	<b>57</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition des nephrotischen Syndroms

Das nephrotische Syndrom (NS) ist mit einer Prävalenz von 16/100.000 Kindern eine seltene Erkrankung; dennoch ist es die häufigste Ursache einer glomerulären Nierenerkrankung in der Kindheit. Es wird durch eine massive Proteinurie ( $>1 \text{ g/m}^2/\text{Tag}$ ), die zur Hypoalbuminämie und Ödemen führt, definiert (Klaassen und Kemper 2010). In der Regel wird dieser Symptomenkomplex von Dyslipidämie mit erhöhtem Plasma-Cholesterin und Triglyzeriden begleitet (Lennon et al. 2009).

## 1.2 Pathologie

Die Ätiologie des NS ist noch weitgehend unbekannt. Bisher konnten genaue pathogenetische Mechanismen, die für die Entstehung des SSNS verantwortlich sind, noch nicht eindeutig geklärt werden. Nach heutigem Stand ist lediglich bekannt, dass die Erkrankung durch eine Erhöhung der glomerulären Permeabilität getriggert wird. Diese Permeabilität wiederum wird durch eine Veränderung der kapillären Struktur des Glomerulus, eine Schädigung der Podozyten, oder durch eine abnorme Immunantwort, sowohl in der T- als auch in der B-Zell-Immunität, erklärt (Manrique-Rodríguez et al. 2010, Eddy und Symons 2003, Moudgil et al. 2001, Ito et al. 2010 und Klaassen und Kemper 2010).

## 1.3 Klinik

Klinisch kommt es im Verlauf des NS zu ausgeprägten Ödemen, deren Genese bisher nicht vollständig verstanden wurde. So geht man davon aus, dass bei den betroffenen Patienten eine Hypoalbuminämie sowie eine Erniedrigung des onkotischen Druckes mit Abnahme des Intravasalvolumens zu einem Übertritt von intravasaler Flüssigkeit in das Interstitium („underfill“) führt. Durch die Verminderung des renalen Perfusionsdrucks kommt es zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems, so dass die tubuläre Natriumresorption („overfill“) stimuliert wird (Neurath und Lohse 2003, Siegenthaler und Blum 2006, Klein et al. 2004). Periorbitale Ödeme, häufig fehldiagnostiziert als allergische Reaktion, und Ödeme der unteren Gliedmaßen sind in

vielen Fällen die Initialsymptome des NS. Im Verlauf generalisieren die Ödeme und es kann zur Entstehung von Aszites, Pleura- und Perikardergüssen kommen. Die schnelle Bildung großer Aszitesmengen ist häufig mit abdominellen Schmerzen, Übelkeit und Hypovolämie vergesellschaftet. Ebenfalls kann es zu einem kardiovaskulären Schockgeschehen mit plötzlich abfallendem Plasma-Albumin und darauf folgenden abdominellen Schmerzen sowie einer peripheren Minderversorgung mit kalten Extremitäten und Hypotension kommen.

Meist wird das NS bei Routine-Urinuntersuchungen zufällig entdeckt. In manchen Fällen wird die Erkrankung auch erst durch Komplikationen wie Peritonitis, arterielle und venöse Thrombosen sowie Lungenembolien, klinisch auffällig (Niaudet und Boyer 2009, Clark und Barrett 1999, Lennon et al. 2009).

### **1.4 Einteilung des nephrotischen Syndroms**

Bei der Entstehung des NS vor dem ersten Lebensjahr (kongenitales oder infantiles NS) sind häufig genetische Dispositionen ursächlich, wie zum Beispiel das kongenitale NS (Finnischer Typ), die Fokale Segmentale Glomerulosklerose (FSGS) oder die Diffuse Mesangiosklerose (DMS). Auch syndromale Krankheitsbilder können im Rahmen von Fehlbildungen eine Veränderung der glomerulären Ultrastruktur bedingen, die dann im Vollbild zu einem NS führt. Sowohl die genetischen als auch die syndromalen Formen des NS gehen fast immer mit einer Steroidresistenz einher.

In den meisten Fällen tritt bei Kindern nach dem ersten Lebensjahr die Erkrankung sporadisch auf, eine Ursache für die Entstehung ist häufig nicht erkennbar. Damit wird die Erkrankung als idiopathisches nephrotisches Syndrom (INS) klassifiziert (Klaasen und Kemper 2010).

Die International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) zeigte 1978, dass bei 76,6% dieser Kinder das INS auf ein Minimal Change Nephrotic Syndrome (MCNS), bei 6,9% auf die FSGS und bei 7,5% auf eine membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN) zurückzuführen ist (ISKDC 1978). Das MCNS wird fast ausschließlich steroidsensibel (SSNS), die FSGS hingegen hauptsächlich steroidresistent ausgeprägt.

Die im Kindesalter eher selten vorkommende sekundäre Form des NS tritt meist im Rahmen von Infektionskrankheiten, Autoimmunerkrankungen, vaskulären

Erkrankungen, paraneoplastisch, medikamentös oder toxisch induziert auf (Klaassen und Kemper 2010, Kemper 2007).

### **1.5 Verlauf und Prognose des idiopathischen nephrotischen Syndroms**

Als bester prognostischer Indikator für einen komplikationsarmen Verlauf des INS gilt die Steroidsensibilität. In einer Studie der ISKDC von 1981 sprechen über 90% der Kinder mit MCNS auf Steroide an (ISKDC 1981). Allerdings erleiden im Verlauf ca. 60% der Patienten mit INS wiederholt Rückfälle und eine daraus resultierende Steroidabhängigkeit (SDNS) (Guignonis 2008).

Ein Rückfall/Rezidiv in der Behandlung des SSNS wird definiert als massive Proteinurie ( $40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ ) oder Albustix  $\geq 2+$  an drei aufeinander folgenden Tagen im Prednison-freien Intervall (Klaassen u. Kemper 2010). Ein steroidabhängiges Syndrom liegt vor, wenn die Patienten unter Proteinurie leiden, während sie Prednison bekommen oder innerhalb von 14 Tagen nach Prednison-Gabe eine erneute Proteinurie entwickeln. Jene Patienten, die unter stetig wiederkehrender Proteinurie leiden – wenigstens zweimal innerhalb von sechs Monaten nach Erstmanifestation oder wenigstens vier Mal innerhalb eines beliebigen Jahres – werden als Frequent Relapser bezeichnet (Prytuła, 2009).

In der Regel nimmt die Anzahl der Rezidive mit zunehmendem Alter der Patienten stetig zu (Kyrieleis 2007). Einen Umbruch in der Entwicklung der Krankheit markiert dann zumeist die beginnende Pubertät, in der die Mehrheit der Patienten in permanente Remission kommt (Fakhouri 2003, Rüth et al. 2005). So ist auch bei jahrelangen Rezidiven eines SSNS eine Progredienz in die terminale Niereninsuffizienz eher selten. Bei der hauptsächlich steroidresistent ausgeprägten FSGS hingegen ist die Prognose sehr viel schlechter. Bei einem großen Anteil der Patienten führt die Erkrankung zu einem terminalen Nierenversagen (Niaudet und Boyer 2009).

### **1.6 Therapie des nephrotischen Syndroms**

Bei der Behandlung des NS unterscheidet man generell die Initial- von der Rezidivtherapie.

In der Initialtherapie wird die Stoffklasse der **Glukokortikoide** als Erste-Wahl-Medikament bei neu auftretendem NS eingesetzt. Historisch betrachtet wurde Prednisolon erstmals in den 1950er Jahren eingesetzt – seitdem kommt es bei zahlreichen Erkrankungen zum Einsatz (Simmonds et al. 2008). Vor der Einführung der Therapie mit Steroiden betrug die Mortalität des SSNS bei Kindern und Jugendlichen noch ca. 70% (Klaassen und Kemper 2010).

Der erfolgreiche Einsatz des Medikaments beim NS konnte mittlerweile in einigen kontrolliert-randomisierten Studien untermauert werden und bildet den Grundstein der initialen Behandlung (Manriquez-Rodríguez 2010).

Bei der häufigsten Variante des SSNS, dem MCNS, geht man in der Initialtherapie von einem positiven Ansprechen auf Steroide aus. So wird in der Regel auf eine Nierenbiopsie verzichtet und eine standardisierte Therapie mit Prednison durchgeführt. Prednison wird hierbei mit einer Dosis von  $60 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/Tag}$  über sechs Wochen verabreicht, sofern eine Dosis von  $80 \text{ mg/Tag}$  nicht überschritten wird. Alternierend werden anschließend  $40 \text{ mg Prednison/m}^2 \text{ KOF}$  alle zwei Tage für weitere sechs Wochen gegeben (Klaassen und Kemper 2010, Hodson et al. 2000, 2007 und 2008).

Sollten nach der Initialtherapie Rezidive auftreten, womit bei ca. 50% der Patienten mit SSNS gerechnet werden muss, wird nach folgendem Schema der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN) therapiert:  $60 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/Tag}$  bis zur Remission, dann  $40 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  alternierend über vier Wochen (Klaassen und Kemper 2010).

Wenn die Durchführung der standardisierten Prednisontherapie ( $60 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF/Tag}$ ) nach vier Wochen nicht zu einem Sisitieren der Proteinurie geführt haben sollte, ist von einer Steroidresistenz auszugehen.

Das generelle Ziel der Behandlung der Frequent Relapser bzw. der steroidabhängigen Patienten ist die Reduktion der Steroidtoxizität und/oder die Beendigung der Steroidabhängigkeit der Patienten (Prytuła 2009).

Die andauernde Behandlung von Rezidiven mit Glukokortikoiden kann nämlich zu einem Cushing-Syndrom mit reversibler Adipositas, Minderwuchs, arterieller Hypertension, aggressiven oder depressiven Verstimmungen, Hirsutismus und bei 3–15% der Kinder zu bleibenden Veränderungen in Form von Striae und Katarakt führen (Ehrich 2007 und Schnakenburg und Brandis 2008).

Sollte eine Steroidtoxizität vorliegen, werden alternative immunmodulierende Therapien nötig. Ihr Einsatz wurde durch verschiedene kontrolliert-randomisierte Studien abgesichert und entspricht damit dem Evidenz-Level 1a (Manriquez-Rodríguez 2010).

Die alkylierenden Substanz **Cyclophosphamid** (CPO), die zu der Gruppe der Stickstoff-Senfgas-Verbindungen gehört, wird bereits seit mehreren Jahrzehnten bei der Therapie des SDNS eingesetzt. Nach dem GPN-Schema werden 2 mg/kg KG über zwölf Wochen verabreicht. Eine kumulative Dosis von 168 mg/kg KG sollte aufgrund bekannter Nebenwirkungen wie Gonadotoxizität, Leukopenie, Thrombopenie, Infektionen etc., nicht überschritten werden (Klaassen und Kemper 2010). Laut einer Studie von Kemper et al. kommt es bei ca. einem Drittel der mit CPO behandelten Patienten zu einer Ausheilung des NS – in anderen Fällen kann der Verlauf der Krankheit positiv beeinflusst werden (Kemper et al. 2000). Andere Studien kommen zu eher enttäuschenden Ergebnissen, was die Langzeiteffektivität des Medikaments angeht (Cammass 2010).

Das ursprünglich als Anthelminthikum eingesetzte **Levamisol** (Lev) hat bei geringem Nebenwirkungsprofil eine in Doppelblindstudien nachgewiesene immunmodulatorische Wirkung. Der genaue Wirkmechanismus ist allerdings ungeklärt. Mit einer Dosis von 2-2,5 mg/kg KG alternierend wird Levamisol über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten eingenommen. Allerdings ist das Präparat seit einiger Zeit auf dem europäischen Markt nicht mehr erhältlich, was seinen Einsatz in Deutschland sehr schwierig gestaltet (Kemper et al. 1998, Klaassen und Kemper 2010).

**Mycophenolsäure** (MPA) wird wegen ihrer steroidsparenden Wirkung besonders gerne bei Patienten mit NS in Kombination mit häufigen Rezidiven bzw. Steroidabhängigkeit eingesetzt. Das Medikament inhibiert die Proliferation der T- und B-Zellen. Aus der Literatur ist keine optimale Dosierung bekannt; sie liegt bei ca. 1000-1200 mg/m<sup>2</sup> KOF in zwei Einzeldosen (ED) (Klaassen und Kemper 2010). Blutbildveränderungen (Leukopenie, Anämie, Thrombopenie), abdominelle Symptome (Durchfall, Bauchschmerzen) sowie Infektionen werden als Nebenwirkungen beschrieben.

Mycophenolat-Mofetil (MMF), ein Ester der Mycophenolsäure, wird teilweise vor oder anstatt Cyclophosphamid in der Therapie eingesetzt. Vergleichsstudien zwischen der Wirkung von Cyclosporin A (CSA; s.u.) und MMF werden aktuell durchgeführt (Klaassen und Kemper 2010, Hogg 2006). Des Weiteren gibt es Überlegungen, dass MMF in der Remissionserhaltung nach RTX-Gabe eine große Rolle spielen könnte (Sharma und Filler 2008, Ito et al. 2011, Filler et al. 2011).

Der Calcineurininhibitor **Cyclosporin A** wird in der Therapie des SDNS wegen seiner hohen Remissionsrate von 85% gern eingesetzt. Er hemmt die Aktivierung von T-Zellen. Initial werden 5 mg/kg KG in 2 ED/Tag verabreicht. Bei dem Einsatz des Medikamentes sollten allerdings die sehr hohe Rezidivrate bzw. Cyclosporinabhängigkeit nach Therapieende und das Risiko einer Nephrotoxizität bedacht werden. So wird CSA oft erst als letzte Möglichkeit in der Behandlung des NS eingesetzt. Alternativ kommt besonders in den USA der Calcineurininhibitor Tacrolimus zum Einsatz – seine Nephrotoxizität wird als geringer eingeschätzt, dafür ist das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes erhöht (Klaassen und Kemper 2010, Dötsch et al. 2009).

In der Abbildung 1 ist abschließend das gängige Stufenschema bei der Vergabe der Medikamente vom unkomplizierten SSNS bis zum schweren SDNS dargestellt.

Für die kompliziert verlaufenden Fälle, die ein schweres SDNS entwickeln, wird neben den o.g. Therapeutika nach weiteren Behandlungsmöglichkeiten gesucht. RTX wird hierbei als Level 5-Medikament in schweren Fällen angewandt.

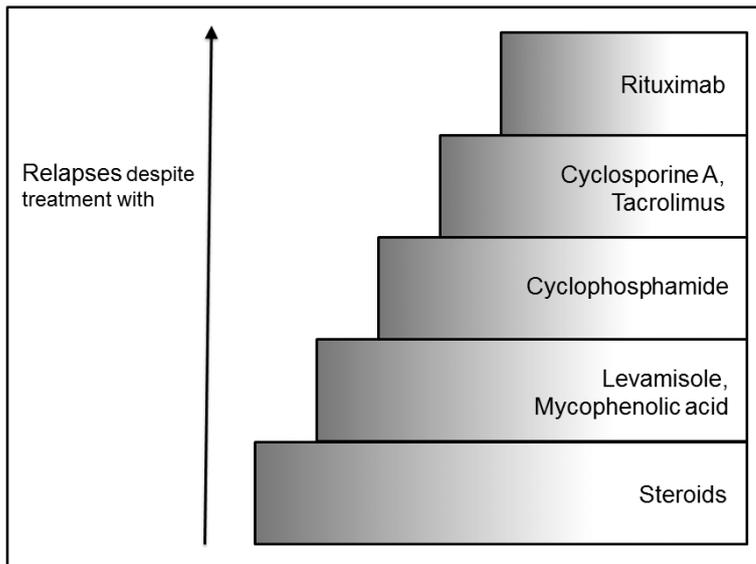


Abbildung 1: Beispiel für eine Stufentherapie bei Patienten mit SSNS (Oh und Kemper 2010)

### 1.7 Der monoklonale Antikörper Rituximab

Der chimäre monoklonale Antikörper Rituximab wird gentechnisch aus glykosyliertem Immunglobulin der Maus und des Menschen hergestellt.

In den Ovarialzellen des chinesischen Hamsters werden die genannten Antikörper produziert und anschließend durch Affinitäts- und Ionenaustauschchromatographie gereinigt.

RTX wirkt durch seine hochspezifische Bindung an das auf B-Zellen vorhandene CD20-Antigen und stört damit einen für den Beginn des Zellzyklus notwendigen Schritt. In der Folge kommt es dann zu einer gewünschten B-Zell-Depletion, die zumeist sechs bis neun Monate anhält (Haubitz 2008). Dieser immunologische Langzeiteffekt kann besonders bei Non-Compliance von großem Vorteil sein. Bezüglich der Langzeitnebenwirkungen sind dadurch allerdings bestimmte Risiken vorhanden (Kemper 2007).

RTX wurde durch seinen Einsatz bei der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bekannt. Zudem wird er – abgesehen vom NS – auch bei Patienten mit

Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoider Arthritis, Lupus erythematodes und Immunkomplex-Glomerulonephritis eingesetzt (Haffner und Fischer 2009). RTX ist bei der Behandlung des NS bei Kindern momentan noch ein Off-label-use (Fujinaga, 2009).

Verabreicht wird RTX beim NS i.d.R. als letzte Level 5-Therapieoption in einem proteinuriefreien Intervall (vergleiche hierzu Abb.1). Die Prämedikation, 30 Minuten vor der RTX-Gabe, besteht aus einem NSAR oder Paracetamol und einem Antihistaminikum (Fujinaga 2009 und Kamei 2009).

Insgesamt sind auf der Welt bisher etwa eine Million Patienten mit RTX behandelt worden – der Großteil der Behandelten sind Tumorpatienten. Als Nebenwirkung der RTX-Gabe wird Fieber (43%) am häufigsten beobachtet, aber auch Hypotension (10%) und Bronchospasmen (8%) können auftreten. Ardelean et al. aus Kanada berichteten im Juli 2010 von einem pädiatrischen Patienten mit wiederkehrendem MCNS, der 42 Tage nach RTX-Therapie eine schwere immunvermittelte ulzerative Gastrointestinalerkrankung entwickelt hat (Ardelean et al. 2010). Aus Frankreich stammen Berichte, laut denen die Forschungsgruppe um Chaumais 2009 eine Patientin mit SRNS mit RTX behandelte, die dann fünf Wochen nach der Infusion an akuter Luftnot verstarb – die Lungenbiopsie ergab eine ausgebreitete Fibrose und eine Zerstörung des alveolären Epithels. Solche oder ähnlich Zwischenfälle nach RTX-Gabe sind bisher selten dokumentiert (Chaumais et al. 2009).

Historisch betrachtet wurde RTX 1997 erstmals zur Behandlung von Malignomen zugelassen (Haubitz 2008) und 2004 zum ersten Mal bei einem pädiatrischen Patienten mit NS eingesetzt (Benz et al. 2004). In den darauf folgenden Jahren wurden, wie in der Tabelle 1-1 dargestellt, bis zum Erscheinen der Studie von Guignois et al. 2008 (n=22), lediglich Einzelfallstudien zur Behandlung des SSNS mit RTX in der Pädiatrie veröffentlicht (Benz et al. 2004, Gilbert et al. 2006, Hofstra et al. 2007, Smith et al. 2007, Peters et al. 2008).

*Tabelle 1-1: Bisher erschienene Studien zum Thema RTX-Therapie bei Steroid- oder Cyclosporin-abhängigem nephrotischen Syndrom bei Kindern (Haffner und Fischer 2009)*

**Table 1** Rituximab in children with steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome

Study	n	Histology	Age at start of RTX (years)	Immunosuppression	RTX dose	Response	Follow-up (months)	Relapse
Benz et al. 2004 [14]	1	FSGS	15	Pred, CyA, Tac, CP	375 mg/m <sup>2</sup> weekly 4×	CR <sup>a</sup>	12	No
Gilbert et al. 2006 [15]	1	MCNS	15	Pred, Tac, CyA, levamisol, CP	375 mg/m <sup>2</sup> weekly 4×	CR <sup>a</sup>	16	After 9 months responding to RTX
Hofstra et al. 2007 [16]	1	MCNS	13	Pred, CyA, MMF, CP	1 g every other week 2×	CR <sup>a</sup>	4	No
Smith et al. 2007 [9]	1	MCNS	13	Pred, Tac, MMF	375 mg/m <sup>2</sup> 1×	CR <sup>a</sup>	6	No
Peters et al. 2008 [18]	1	MCNS	20	Pred, MMF, Tac	1 g every other week 2×	PR <sup>b</sup>	16	After 13 months resistant to RTX
Guignois et al. 2008 [17]	22	MCNS 16, FSGS 3	14.3 (range: 6.3–22.1)	Pred, CyA, Tac, MMF, CP	375 mg/m <sup>2</sup> weekly 2–4×; additional courses if CD19 count <1%	CR 15/15 <sup>a</sup> CR 3/7 <sup>b</sup>	9.5 (range: 6–39)	In 3/15 after 7–13 months responding to RTX

RTX, Rituximab; MCNS, minimal change nephropathy; FSGS, focal-segmental glomerulosclerosis; PR, partly remission; CR, complete remission; Pred, prednisolone; CyA, cyclosporine; MMF, mycophenolate mofetil; MP, methylprednisolone; Aza, azathioprine; CP, cyclophosphamide; Dexa, dexamethasone

<sup>a</sup> Patients were free of proteinuria at time of RTX treatment initiation

<sup>b</sup> Patients were nephrotic at time of RTX treatment initiation

Seit 2008 sind über zehn weitere Studien (>10 Patienten) zur RTX-Gabe beim pädiatrischen SDNS erschienen.

Kamei et al. veröffentlichten 2009 die Ergebnisse ihrer prospektiven multizentrischen Studie (n=12). Alle Patienten bekamen hierbei eine Einfachgabe RTX. Im Median konnten die Steroide bei allen Studienteilnehmern nach 74 Tagen abgesetzt werden. Rezidive erfolgten im Median nach 129 Tagen (Kamei et al. 2009).

In der retrospektiven Studie (n=28) von Prytuła et al. wurde 2009 die RTX-Effektivität in drei verschiedenen Patientengruppen miteinander verglichen: SDNS, SRNS und Post-Transplantierte mit NS-Rezidiven. Hierbei hatten die SDNS-Patienten das beste Outcome (Prytuła et al. 2009).

Fujinaga et al. führten 2010 eine retrospektive Studie (n=10) mit einfacher RTX-Gabe durch. Rezidive erfolgten im Median nach 17 Monaten (Fujinaga et al. 2010).

Die bis März 2010 größte prospektive Studie (n=22) wurde von Sellier-Leclerc et al. durchgeführt. Zum Betrachtungszeitpunkt waren neun Patienten in Remission ohne weitere Medikamente mit ansteigenden B-Zellen und zehn Patienten mit einer B-Zell-Depletion. Bei zwei Patienten ist die RTX-Gabe gescheitert und ein weiterer Patient entschied sich gegen die Behandlung (Sellier-Leclerc 2010).

Auch Gulati et al. führten 2010 eine retrospektive, multizentrische Studie (n=57) mit zwei bis vier Gaben RTX pro Patient durch. Dabei waren von 24 Patienten mit SDNS nach zwölf Monaten 83,3% in Remission (Gulati et al. 2010).

2011 wurde von der Forschungsgruppe Ito et al. die Auswertung einer prospektiven Studie (n=16) veröffentlicht, welche den Remissionszeitraum nach RTX-Gabe mit oder ohne die weitere Einnahme von MMF betrachtet. Hierbei schnitten während des ersten Jahres beide Gruppen gleich gut ab, nach einem Jahr hingegen gab es in der Gruppe der mit MMF weiterbehandelten Patienten signifikant weniger Rückfälle (Ito et al. 2011).

Ravani et al. veröffentlichten 2011 die Ergebnisse einer prospektiven, randomisiert-kontrollierten Studie mit 54 Patienten mit SDNS. Die Proteinurie in der mit RTX behandelten Gruppe war um 70% niedriger als in der Gruppe der Patienten mit Standardtherapie. Rückfälle ereigneten sich in der RTX-Gruppe in 18,5% der Fälle, in der Vergleichsgruppe bei 48,1% der Patienten. 50% der mit RTX behandelten Patienten waren nach neun Monaten ohne Medikamente rezidivfrei (Ravani et al. 2011).

Ebenfalls veröffentlichten Sellier-Leclerc et al. 2011 die Ergebnisse ihrer nicht-kontrollierten prospektiven Einzelzentrumsstudie (n=30). Hierbei wurden den Patienten neben initialen RTX-Gaben (ein bis vier) bei Bedarf erneute RTX-Gaben (ein bis drei) verabreicht, um eine CD19-Depletion für mindestens 15 Monate zu erhalten. Ein Follow-up von mindestens 24 Monaten ist für alle Patienten vorhanden. Zwei Drittel der Patienten erlitten trotz CD19-Anstieg nach den 15 Monaten mit CD19-Depletion keinen Rückfall des NS (Sellier-Leclerc 2011).

Des Weiteren erschien von Iijima 2011 die Ankündigung einer bereits laufenden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Multizenterstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von RTX beim SDNS in Japan (Iijima 2011).

Neben dem Paper „Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome“ von Kemper et al. 2011 veröffentlichten Zachwieja et al. 2012 die Daten einer prospektiven Studie (n=16) zur Wirksamkeit und Sicherheit von RTX beim NS. Ähnlich wie in der Studie von Sellier-Leclerc et al. 2011 wurde RTX bis zur vollständigen CD19-Depletion verabreicht und falls nötig bei den Kontrollen nach ein, drei und sechs Monaten erneut gegeben. In Langzeitremission kamen sieben von 16 Patienten (Zachwieja 2012).

## 1.8 Fragestellung

In dieser Dissertation geht es vor allem um die Frage der Wirksamkeit von RTX beim SDNS, gemessen an der Dauer des Remissionszeitraums und des klinischen Verlaufs nach RTX-Gabe.

Die Remissionsdauer soll bei allen an der Studie teilnehmenden Patienten nach RTX-Gabe dargestellt werden sowie zusätzlich bei den Patienten mit einem Follow-up von über 24 Monaten. Hierbei sollen auch die Fragen geklärt werden, ob und wann es bei den Studienteilnehmern zu Rezidiven nach RTX-Gabe kam und wie viele der teilnehmenden Patienten nach RTX-Gabe in Langzeitremission gekommen sind.

Die Abhängigkeit des Remissionszeitraums von den Variablen Anzahl der RTX-Gaben (ein bis vier), Geschlecht und Alter der Patienten soll ebenfalls berechnet werden.

Zusätzlich soll die Frage geklärt werden, ob die Einnahme von RTX die Entwicklung des SDS-BMI bzw. der –Körpergröße und des –Körpergewichts der Patienten langfristig positiv/negativ beeinflusst, da insbesondere bei den Glukokortikoiden als alternative Langzeittherapeutika diverse Auswirkungen auf o.g. Parameter bekannt sind (v.a. in Form von Minderwuchs und reversibler Adipositas).

Abschließend soll nach möglichen Parametern (z.B. B-Zellen) gesucht werden, bei denen ein Anstieg bzw. Abfall mit einem beginnenden Rezidiv nach RTX-Gabe korreliert – so könnte man nahende Rezidive möglicherweise vorhersagen und sie rechtzeitig behandeln bzw. vermeiden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Erstellung des multizentrischen Registers

Als erstes Datenraster zur Erstellung des multizentrischen Registers diente ein Fragebogen, der mit einem entsprechenden Anschreiben, dem Aufklärungsbogen und der Bitte um Teilnahme nach der Genehmigung durch die Ethikkommission (05.08.2008) an alle GPN-Zentren verschickt wurde. Hauptsächlich sollte der ausgefüllte und anonymisierte Fragebogen eine grobe Orientierung über die jeweilige individuelle Krankengeschichte geben. Wichtig waren hierbei bestimmte Basisdaten wie Geschlecht, Zentrum, Datum der Erstdiagnose des SSNS, sowie der Zeitpunkt der Erstmanifestation und des ersten darauf folgenden Rezidivs. Bei der Betrachtung des Krankheitsverlaufs ging es insbesondere um die bisher eingesetzten Immunsuppressiva (CSA, MMF, Lev, CPO, RTX) und die Rezidivfrequenz.

Um die Datenbank ständig aktualisieren und nach Bedarf erweitern zu können, war eine enge Zusammenarbeit mit den teilnehmenden Zentren nötig. Teile der aktuellen Daten (Arztbriefe, Laborwerte) wurden uns per Mail/Fax oder auf dem Postweg zugestellt. Große Teile der Datensammlung und –aktualisierung wurden auch durch direkte Datenerhebung vor Ort in den entsprechenden Zentren ermöglicht. So besuchte ich von Januar 2009 bis April 2010 die Zentren Freiburg, Heidelberg, Erlangen, Innsbruck, Hannover, Köln und Berlin.

Neben den Fragebogendaten wurden die Immunstaten der Patienten vor RTX-Gabe, ein halbes bis ein Jahr nach RTX-Gabe, bei Rezidivfreiheit und zum Zeitpunkt eines Rückfalls gesammelt. Auch wurden das Gewicht und die Größe der Patienten vor der ersten RTX-Gabe und jeweils ein halbes, ein und zwei Jahre danach archiviert, um eventuelle Trends in der Veränderung des Body-Mass-Index (BMI; Körpergewicht in kg/ Körpergröße in m<sup>2</sup>) darstellen zu können.

Die Zeitpunkte möglicher Rückfälle und weiterer RTX-Gaben wurden im Register dokumentiert, ebenso wie die Beendigung der CSA- und Glukokortikoid-Gaben.

## 2.2 Das Patientenkollektiv

Voraussetzungen zur Aufnahme der Patienten in das multizentrische Register waren eine Erstmanifestation des nephrotischen Syndroms vor Beginn des 18. Lebensjahres sowie die Behandlung in einem der GPN angehörigen deutschen oder österreichischen Nierenzentrum. Ebenso musste zur Aufnahme der Patienten in das Register die Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten vorliegen.

Von den GPN-Zentren gemeldet und letztlich aufgenommen wurden ausschließlich Patienten mit einem komplizierten Behandlungsverlauf des SSNS, d.h. mit wiederholten Rezidiven trotz Dauerimmunsuppression.

Patienten, die mit 18 Jahren oder älter erstmalig ein nephrotisches Syndrom diagnostiziert bekamen, wurden von uns nicht mit in die Studie aufgenommen. Allerdings haben wir die Unterlagen, der während der laufenden Studie volljährig werdenden Patienten, auch in den Erwachsenenzentren zum größten Teil besorgen und weiterverfolgen können. Somit werden im Follow-up (Beobachtungszeitraum von der ersten RTX-Gabe bis zum aktuellen Datum) auch Patienten von uns betrachtet, die mittlerweile volljährig sind.

Insgesamt wurden 32 Kinder und Jugendliche (n=32) in einem Zeitraum von zwei Jahren (April 2008 bis April 2010) in unsere Studie aufgenommen und ihr Krankheitsverlauf dokumentiert.

## 2.3 Statistische Methoden

Bei der Auswertung der Daten zum Verlauf der Entwicklung von Körperhöhe, Körpergewicht und BMI der Patienten unter RTX-Gabe musste ein vergleichbarer Parameter gefunden werden, der das unterschiedliche Alter und das Geschlecht der Patienten aus dem Vergleich herausrechnet.

Wir entschieden uns für eine Umrechnung unserer Daten auf der Homepage der Arbeitsgemeinschaft für Adipositas in Deutschland ([www.mybmi.de](http://www.mybmi.de), zuletzt gesehen am 18.05.10). Aus den Parametern Körperhöhe, Körpergewicht, Geschlecht, Geburtsdatum des Patienten und dem jeweiligen Datum der verschiedenen Messungen errechnete die Software uns jeweils die SDS-Körperhöhe, das SDS-Körpergewicht und

den SDS-BMI<sup>1</sup>. Bei der Berechnung des SDS-BMI greift die Software der Homepage auf Vergleichsdaten deutscher Kinder- und Jugendlicher zurück. Durch die Berechnung des SDS-BMI werden die Daten vergleichbar und können unabhängig vom Geschlecht und Alter der Patienten betrachtet werden.

---

<sup>1</sup> Der Standard Deviation Score (SDS) beschreibt die Anzahl der Standardabweichungen für jeden Parameter als Entfernung vom Median.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Präsentation des multizentrischen Registers

Die Tabelle 3-1 zeigt einen Ausschnitt der für das multizentrische Register gesammelten Daten (Stand: 04.06.10).

Tabelle 3-1: Patientendaten des multizentrischen Registers (n=32) (Stand: 04.06.2010)

	Sex	Zentrum	akt. Alter (Jahre)	Alter EM (Jahre)	Alter RTX (Jahre)	Diff. SSNS-RTX (Jahre)	Follow-up (Monate)	Lev	CPO	CSA	MMF
1	w	HH	20,90	3,64	15,59	11,94	63,80	ja	ja	ja	ja
2	m	HH	20,39	12,54	15,54	2,99	58,20	nein	ja	ja	nein
3	w	HH	15,01	1,92	11,00	9,08	48,13	nein	ja	ja	nein
4	m	HH	17,19	1,52	12,72	11,20	53,70	nein	ja	ja	ja
5	w	HH	16,36	2,77	12,52	9,75	46,10	ja	ja	ja	ja
6	m	HH	17,17	4,08	13,41	9,33	45,10	ja	ja	ja	ja
7	w	HH	10,67	1,83	10,04	8,22	7,47	nein	nein	ja	ja
8	m	HH	13,47	2,96	10,96	8,00	30,10	ja	ja	ja	ja
9	m	Berlin	21,05	12,29	18,17	5,88	34,57	ja	ja	ja	ja
10	m	Berlin	18,61	2,85	17,68	14,83	11,17	nein	ja	ja	ja
11	m	Berlin	19,12	4,78	16,51	11,74	31,27	ja	nein	ja	ja
12	m	Berlin	18,56	2,39	16,76	14,37	21,63	nein	ja	ja	ja
13	w	Berlin	9,19	5,77	8,67	2,90	6,27	nein	ja	ja	nein
14	w	MHH	17,99	3,48	16,19	12,71	21,57	nein	nein	ja	ja
15	m	MHH	20,88	6,87	17,91	11,04	35,63	nein	ja	ja	ja
16	m	MHH	19,20	2,94	16,86	13,91	28,13	nein	nein	ja	ja
17	m	FR	11,74	1,40	8,39	6,99	40,27	nein	ja	ja	ja
18	m	HD	11,85	2,65	8,95	6,30	34,83	nein	nein	ja	ja
19	w	HAL	16,39	5,54	14,18	8,64	26,43	nein	ja	ja	ja
20	w	HAL	15,61	2,51	13,46	10,95	25,73	nein	ja	ja	ja
21	m	ERL	11,46	2,29	8,62	6,33	34,13	nein	ja	ja	nein
22	m	ERL	15,51	4,67	12,58	7,91	35,17	nein	ja	ja	nein
23	m	ERL	23,58	1,83	15,40	13,57	98,23	nein	ja	ja	ja
24	m	ERL	17,44	1,26	14,58	13,31	34,37	nein	ja	ja	nein

### 3. Ergebnisse

25	m	Köln	13,87	8,94	12,14	3,20	20,73	nein	ja	ja	ja
26	m	Köln	16,09	10,75	13,33	2,58	33,13	nein	nein	ja	ja
27	m	Köln	15,18	2,76	14,03	11,27	13,83	nein	ja	ja	nein
28	w	Köln	11,04	2,29	9,70	7,41	16,13	nein	ja	ja	ja
29	m	Inns	7,39	2,69	6,39	3,69	12,00	nein	nein	nein	ja
30	m	Inns	11,77	2,59	9,60	7,00	26,07	nein	nein	ja	nein
31	w	Nürnberg	14,28	9,86	11,90	2,05	28,53	nein	ja	ja	nein
32	m	München	15,38	1,71	14,31	12,61	12,83	nein	ja	ja	ja

Im Folgenden werden u.a. die einzelnen Parameter der Tabelle 3-1 in der gegebenen Reihenfolge genauer erklärt und grafisch ausgewertet.

Die Abbildung 2 zeigt die Geschlechteraufteilung (siehe Spalte „Sex“ in Tab. 3-1) des Patientenkollektivs: Zehn von 32 (31%) Register-Patienten sind weiblich, 22 (69%) männlich.

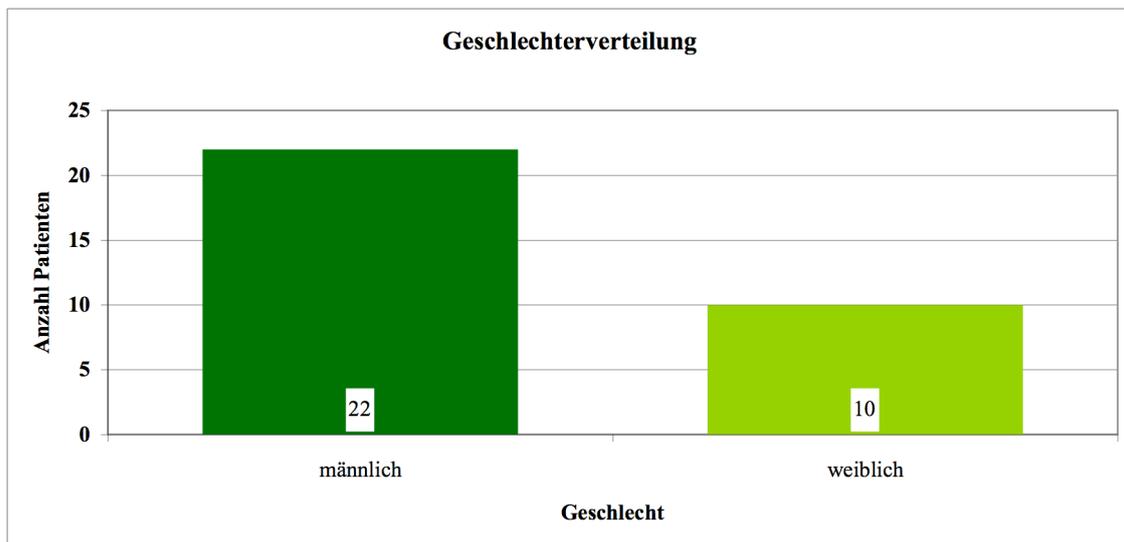


Abbildung 2: Geschlechterverteilung Patientenkollektiv (n=32)

Die meisten Register-Patienten, nämlich acht Kinder, kommen aus Hamburg, fünf sind aus Berlin (siehe Spalte „Zentrum“ in Tab. 3-1). Jeweils vier Register-Patienten sind aus den Zentren Köln und Erlangen. Aus Freiburg, Halle, Hannover, Heidelberg,

Innsbruck, München und Nürnberg wurden jeweils drei oder weniger Patienten gemeldet.

Im Median sind die an der Studie teilnehmenden Patienten 15,9 Jahre (Range: 7,4 – 23,6) alt (siehe Spalte „akt. Alter“ in Tab. 3-1). Bei Erstmanifestation des SSNS waren sie im Median 2,8 Jahre (Range: 1,3 – 12,5) alt (siehe Spalte „Alter EM“ in Tab. 3-1).

In der Abbildung 3 sind die Zeiträume von Geburt der Patienten bis zur Erstmanifestation der Erkrankung (im Median) in Zweijahresabschnitten zu Kohorten zusammengefasst. Alle Patienten mit einer Erstmanifestation nach dem sechsten Lebensjahr wurden zu einer gemeinsamen Kohorte zusammengefasst.

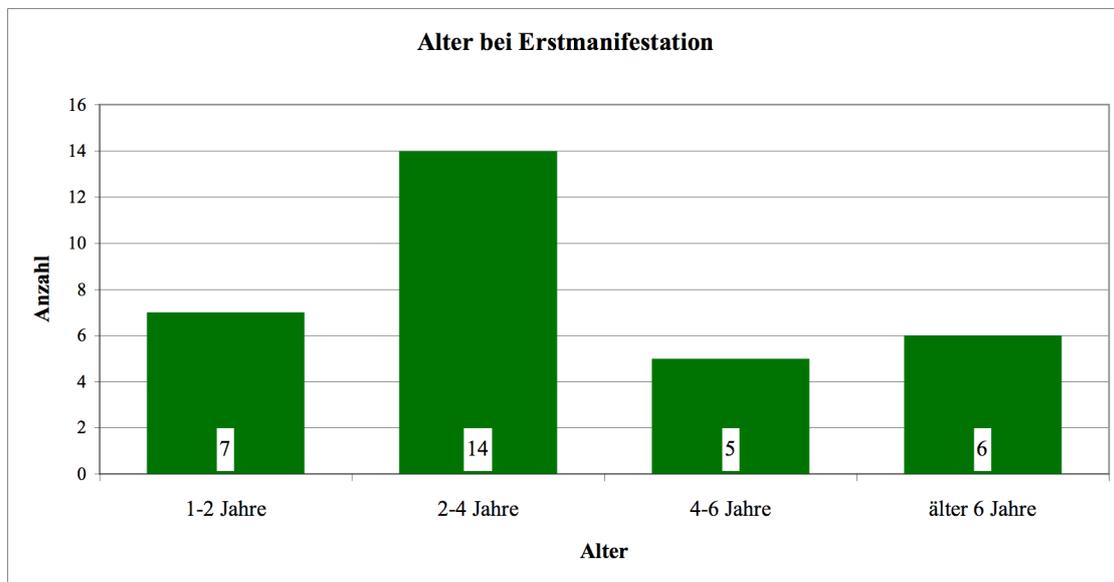


Abbildung 3: Alter der Patienten bei Erstmanifestation des nephrotischen Syndroms in Kohorten (n=32)

Von der Diagnosestellung des SSNS bis zur ersten RTX-Gabe (siehe Spalte „Differenz SSNS – RTX“ in Tab. 3-1) vergingen im Median 8,9 Jahre (Range: 2,1 – 14,8). Die folgende Abbildung 4 zeigt ebendiese Differenz als Zeitraum in Jahren (gruppiert) an. In den meisten Fällen wurde der erste Therapieversuch mit RTX in den ersten sechs bis zwölf Jahren nach Diagnosestellung unternommen. Sieben von 32 Patienten wurden in den ersten sechs Jahren nach Diagnosestellung mit RTX behandelt. Im Median waren die Patienten bei ihrer ersten RTX-Gabe 13,4 Jahre (Range: 6,4 – 18,2) alt.

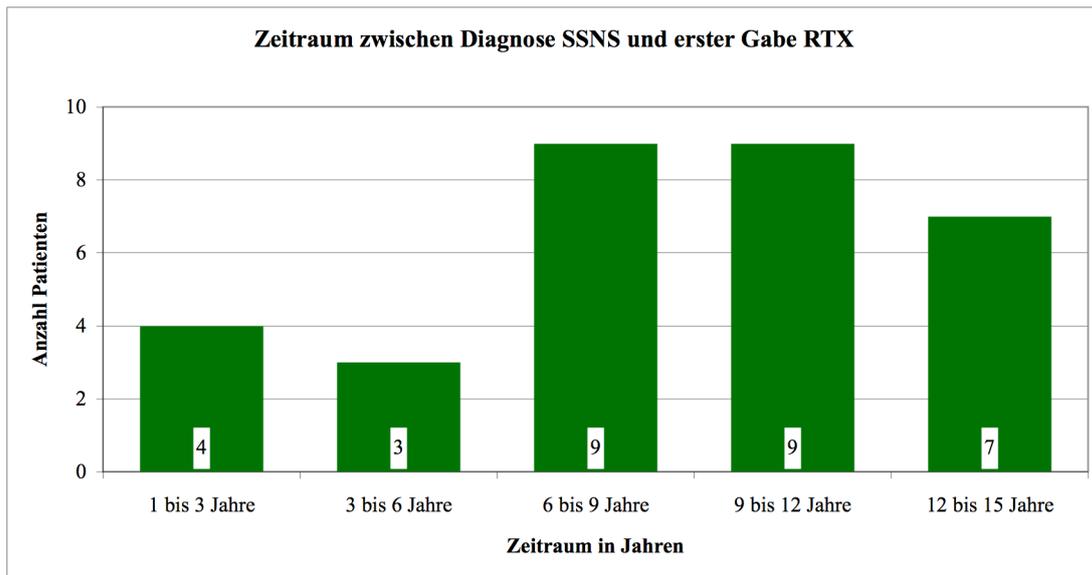


Abbildung 4: Zeitraum zwischen der Diagnosestellung des SSNS und der ersten RTX-Gabe in Jahren und Kohorten (n=32)

Der Follow-up-Zeitraum (siehe Spalte „Follow-up“ in Tab. 3-1) liegt bei den Registerpatienten durchschnittlich bei 30,7 Monaten (Range: 6,3 – 98,2).

In der nachfolgenden Abbildung 5 wird der Follow-up-Zeitraum, zur besseren Übersicht in Einjahreskohorten gegliedert, dargestellt. Die Patienten mit einem Follow-up-Zeitraum von über vier Jahren wurden zu einer Kohorte zusammengefasst.

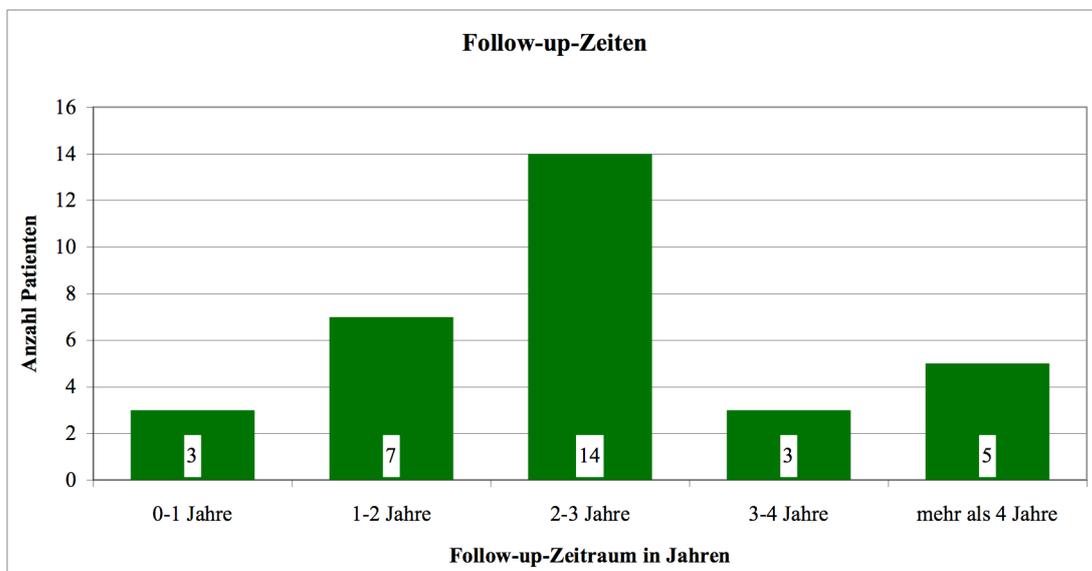


Abbildung 5: Follow-up-Zeitraum der an der Studie teilnehmenden Patienten (n=32)

In Tabelle 3-1 sind die individuellen Einnahmeschemata der Immunmodulatoren für jeden einzelnen Studienteilnehmer aufgeführt (siehe Spalten „Lev, CPO, CSA und MMF“ in Tab. 3-1). Ein „Ja“ steht jeweils für die Einnahme des entsprechenden Medikaments und ein „Nein“ für dessen Nicht-Einnahme.

Die immunsuppressive Therapie der Patienten verlief vor der ersten RTX-Gabe ohne einheitliches Schema, d.h. die oben genannten Zentren setzten bei ihren Patienten verschiedene Immunsuppressiva in unterschiedlichen Reihenfolgen ein. Lediglich die Gabe von CSA (in individuell unterschiedlichen Dosierungen) wurde in 31 von 32 Fällen (97%) bei unserem Patientenkollektiv einheitlich durchgeführt. Mit CPO wurden 24 von 32 Patienten (75%) und mit MMF 23 von 32 Patienten (72%) vor der ersten RTX-Gabe behandelt. Levamisol wurde bei sechs von 32 Patienten (19%) eingesetzt.

Auch bei der Gabe der RTX-Infusionen wurde das Medikament zwar einheitlich von allen Zentren dosiert ( $375 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ ); allerdings wurde die Gabe während des ersten Einnahmezyklus in 18 Fällen nur einmal durchgeführt, in vier Fällen zweimal, in einem Fall dreimal und in neun Fällen viermal. Diese Verteilung ist in Abbildung 6 dargestellt. Die Anzahl der RTX-Gaben insgesamt variiert von der einfachen Gabe bis hin zu neun Gaben (Median: drei Gaben).

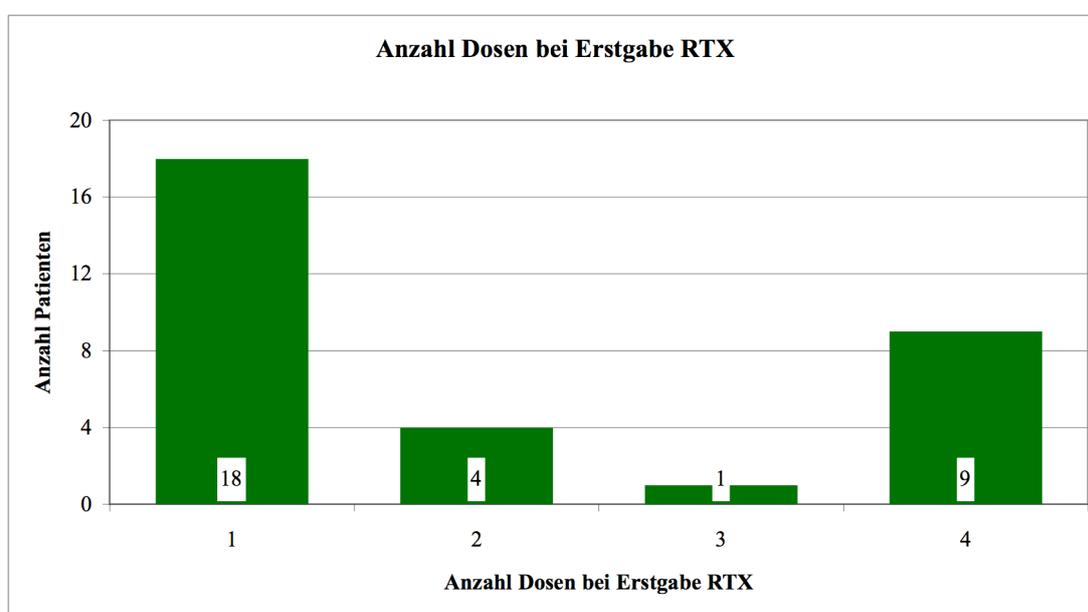


Abbildung 6: Anzahl der RTX-Gaben im ersten Einnahmezyklus (n=32)

Das Absetzen der Steroide erfolgte nicht in allen Zentren nach dem gleichen Stufenschema. So kamen sehr unterschiedliche Werte (Median: 1,2 Monate, Range: -0,3 – 5,0) zustande. Negative Werte bedeuten hierbei, dass die Steroid-Gabe bereits vor der RTX-Gabe beendet worden ist.

Gleiches gilt für die Beendigung der Gabe von CSA. Hier wurde in den meisten Fällen die CSA-Gabe deutlich vor dem Beginn der RTX-Therapie beendet (Median: -9,4 Monate, Range: -120,9 – 59,1).

Ebenfalls dokumentiert wurde, ob die Dauerimmunsuppression bei den mit RTX behandelten Patienten bei der letzten Aktualisierung (Dezember 2009 bis April 2010) beendet oder weitergeführt worden ist. Zwischenzeitliche Rückfälle und Medikationen wurden hierbei nicht berücksichtigt. In 22 von 32 Fällen konnte die Dauerimmunsuppression bei einem Median des Follow-up-Zeitraumes von 30,7 Monaten beendet werden.

Der Zeitraum zwischen der ersten RTX-Gabe und dem daraufhin aufgetretenen Rezidiv (Remissionsdauer) betrug bei den Studienteilnehmern im Median 9,7 Monate (Range: 5,2 – 64,1). In fast allen Fällen folgte auf den Rückfall eine weitere RTX-Gabe. Der Zeitraum zwischen der ersten und der zweiten RTX-Gabe betrug im Median 12,6 Monate (Range: 7,3 – 64,1). Weitere Rückfälle nach RTX-Gaben wurden ebenfalls in dem Register notiert.

Insgesamt blieben 16 von 32 Patienten (50%) nach einfachem RTX-Einnahmezyklus rezidivfrei. Die restlichen 16 Patienten haben nach dem ersten Zyklus ein weiteres Mal RTX verabreicht bekommen, acht von ihnen ein drittes und zwei von ihnen ein viertes Mal. Hierbei wurde in den meisten Fällen eine einfache RTX-Gabe präferiert, jedoch kam es in einigen Fällen auch zu weiteren Mehrfachgaben.

Die Daten zu Länge, Gewicht und BMI der Patienten wurden sechs, zwölf und 24 Monate nach RTX-Gabe erhoben. Die B-Zellen, T-Helferzellen (CD3+, CD4+), Cytotoxischen T-Zellen (CD3+, CD8+), deren Quotienten sowie die Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) wurden vor der ersten RTX-Gabe, bis zwei Monate, ein halbes bis ein Jahr und länger als ein Jahr nach der ersten RTX-Gabe dokumentiert. Somit wird hauptsächlich der Zeitraum der Initialremission betrachtet. Der CD19+-Status wurde

nicht in allen Kliniken einheitlich als absoluter, sondern meist als relativer Wert, erhoben. Er gilt im Verlauf als Prädiktor für den Immunstatus und damit für die wahrscheinliche Remissionsdauer der Patienten.

Besonderheiten bei der Vergabe der RTX-Infusionen in Form von seltenen und/oder lebensgefährlichen Nebenwirkungen sind uns bei der Archivierung der Daten nicht übermittelt worden bzw. in den Akten nicht aufgetaucht.

#### **3.2 Auswertung der Remissionsdauer nach RTX-Gabe**

Die Abbildung 7 zeigt in Form eines Balkendiagramms die Remissionsdauer aller am Register teilnehmenden Patienten. Auf der x-Achse sind die Monate der Remissionsdauer (in Jahresschritten) aufgezeichnet. Auf der y-Achse werden alle Patienten, ihrer Follow-up-Dauer nach geordnet, von unten nach oben absteigend, dargestellt (Stand: 04.06.2010).

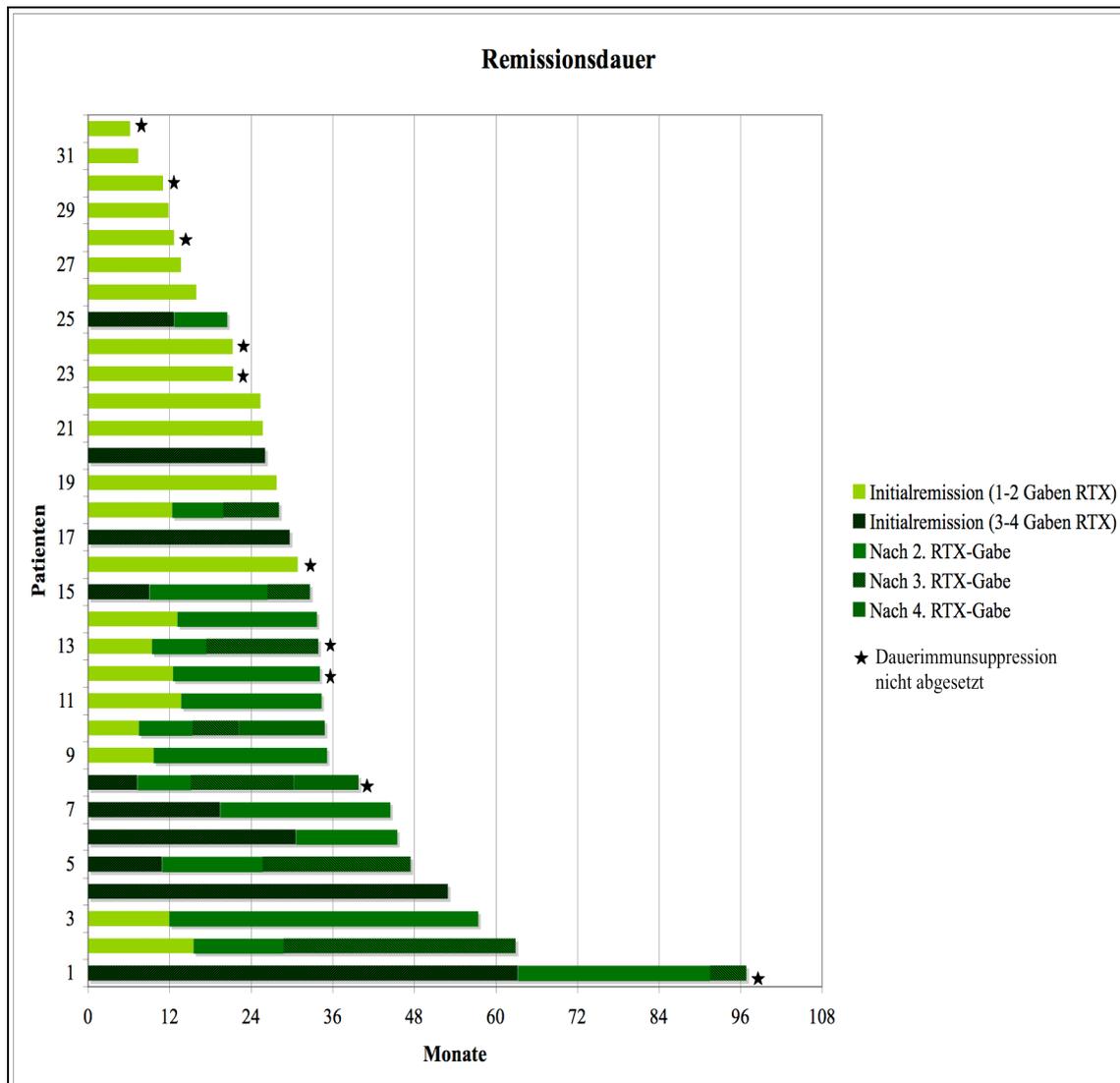


Abbildung 7: Remissionsdauer aller Patienten nach RTX-Gabe (n=32)

Alle Patienten, die initial mit ein bis zwei RTX-Gaben behandelt worden sind, werden im Gegensatz zu den Patienten, die initial drei bis vier Gaben RTX bekommen haben, in der Grafik mit einem helleren Grünton gekennzeichnet. Die Remissionsdauer nach der zweiten, dritten bzw. vierten RTX-Gabe ist farblich jeweils unterschiedlich gekennzeichnet. Die mit einem Stern gekennzeichneten Balken weisen jene Patienten aus, bei denen die Dauerimmunsuppression langfristig nicht abgesetzt werden konnte, bzw. die zum Zeitpunkt der Datenaktualisierung Immunsuppressiva benötigt haben. Der Zeitraum zwischen der ersten RTX-Gabe und dem daraufhin aufgetretenen Rezidiv betrug bei den Studienteilnehmern (n=32) im Median 9,7 Monate (Range: 5,2 – 64,1).

Insgesamt wurde eine Dauerimmunsuppression zum Zeitpunkt der letzten Aktualisierung bei zehn von 32 Patienten (31%) durchgeführt. Hierbei ist davon auszugehen, dass diese Patienten entweder Rezidive nach RTX-Gabe zeigten oder aber prophylaktisch eine Dauerimmunsuppression weitergegeben worden ist. 22 von 32 mit RTX behandelten Patienten (69%) blieben ohne Dauerimmunsuppression rezidivfrei. Zu beachten sind hierbei die sehr unterschiedlich langen Follow-up-Zeiträume.

Die Abbildung 8 zeigt die Remissionsdauer jener Patienten, die eine Follow-up-Zeit von mehr als 24 Monaten (n=22) aufweisen (Stand: 04.06.2010). Im Median beträgt hierbei der Follow-up-Zeitraum 34,7 Monate (Range: 25,7 – 98,2). Für Abbildung 8 gelten die gleichen Erläuterungen bezüglich des Aufbaus und der farblichen Markierung wie für Abbildung 7.

Von den 22 über mindestens zwei Jahre lang beobachteten Patienten (davon 16 Jungen) benötigen zum Zeitpunkt der Aktualisierung vier Patienten (18%) eine Dauerimmunsuppression, 18 Patienten (82%) sind ohne weitere medikamentöse Behandlung in Remission.

Sieben Patienten (32%) sind ohne Unterbrechung seit ihrem ersten RTX-Einnahmezyklus in Remission (sechs Patienten ohne und ein Patient mit unterstützender Dauerimmunsuppression). Vier dieser Patienten wurden initial mit ein bis zwei RTX-Gaben und drei Patienten mit jeweils vier RTX-Gaben behandelt.

Relativ lange Remissionszeiträume nach dem ersten RTX-Einnahmezyklus weisen die Patienten eins, vier und sechs auf – sie alle bekamen vier Dosen RTX initial verabreicht. Patient Nummer eins blieb nach seinem ersten Einnahmezyklus z.B. über 60 Monate lang in Remission.

Zum Zeitpunkt 24 Monate nach RTX-Gabe sind neun von 22 Patienten (41%) nach einem RTX-Einnahmezyklus (ein bis vier Initialgaben) ohne weiteres Rezidiv. Davon stehen zwei Patienten unter Immunsuppression, die weiteren sieben Patienten erhalten keine Immunsuppressiva.

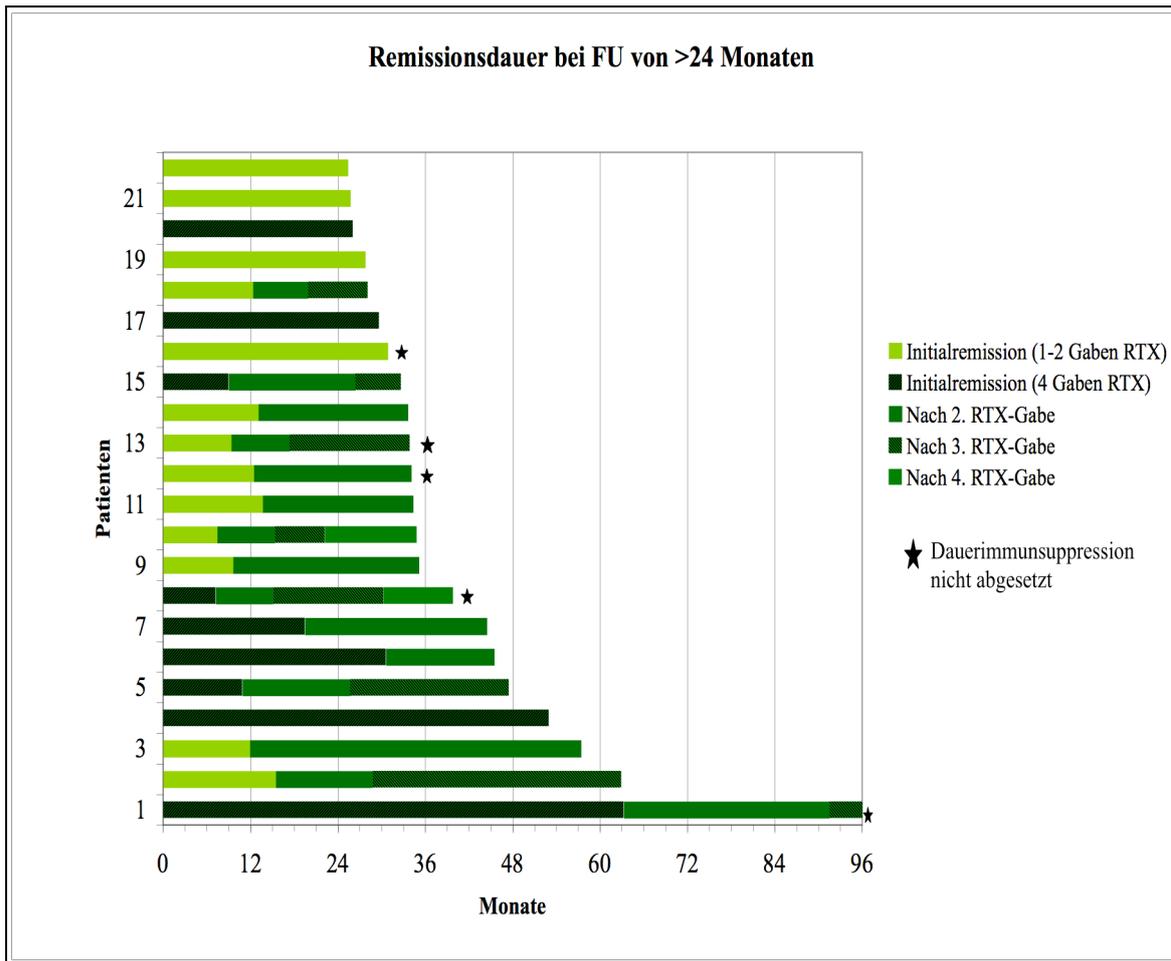


Abbildung 8: Remissionsdauer aller Patienten mit einem Follow-up von >24 Monaten nach RTX-Gabe (n=22)

Zur besseren Übersicht sind in Tabelle 3-2 die Zeiträume der Initialremission (bis zu einem Jahr, zwei Jahren, drei Jahren oder länger als drei Jahre) in Beziehung zu den (ein- bis viermaligen) Dosen RTX (375 mg/m<sup>2</sup> KOF) im initialen Behandlungszyklus gestellt worden. Dabei fällt auf, dass überdurchschnittlich viele Patienten im ersten Zyklus mit einer einmaligen RTX-Dosis behandelt worden sind (18 von 32 Patienten; 56%). Vier Patienten bekamen eine zweimalige, ein Patient eine dreimalige und neun Patienten eine viermalige Initialdosis.

Tabelle 3-2: Anzahl der RTX-Dosen bei Erstgabe im Zusammenhang mit der Initialremission als Kreuztabelle

**Initialremission \* AnzahlDosenbeiErstgabe Kreuztabelle**

Anzahl		AnzahlDosenbeiErstgabe				Gesamt
		eine Dosis	zwei Dosen	drei Dosen	vier Dosen	
Initialremission	1 Jahr	5	3	0	3	11
	2 Jahre	9	0	1	2	12
	3 Jahre	3	1	0	3	7
	länger als 3 Jahre	1	0	0	1	2
Gesamt		18	4	1	9	32

Für die bessere statistische Vergleichbarkeit wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe bilden die Patienten mit ein bis zwei Initialgaben RTX (n=22). Die Vergleichsgruppe besteht aus den Patienten, die mit drei bis vier Initialgaben RTX (n=10) behandelt wurden. Hierbei bleibt die Gruppe der Patienten mit ein bis zwei Dosen RTX 15,2 Monate in Remission im Vergleich zu 19,3 Monaten bei der Gruppe mit drei bis vier RTX-Gaben.

Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test bestätigt allerdings keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Abhängigkeit der Dauer der Initialremission von der Anzahl der RTX-Dosen im ersten Einnahmezyklus (asymptotische Signifikanz: 25,5% =>  $p > 0,05$ ). Somit besteht kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen der Anzahl der RTX-Dosen und dem Erreichen einer Langzeitremission.

### 3.3 Abhängigkeit der Remissionsdauer von den Parametern Geschlecht, Anzahl der RTX-Gaben und dem Alter

Die Abbildung 9 zeigt die Dauer der Initialremission nach dem ersten Einnahmezyklus von RTX in Abhängigkeit zum Geschlecht der Patienten und der Anzahl der gegebenen Dosen von RTX (innerhalb des ersten Einnahmezyklus). Beide Geschlechtergruppen (weiblich n=10, männlich n=22) werden außerdem noch einmal in sich unterteilt und zwar in eine Gruppe, die ein bis zwei Dosen RTX, und eine andere, die drei bis vier Dosen RTX im ersten Einnahmezyklus bekommen hat.

Bei der Auswertung der Abbildung wird deutlich, dass diejenigen Jungen, die ein bis zwei Gaben RTX im ersten Einnahmezyklus bekommen haben, früher ein Rezidiv entwickeln (Mittelwert: 15,1 Monate; Standardabweichung: 7,4) als die weibliche

Vergleichsgruppe (Mittelwert: 21,6 Monate; Standardabweichung 19,3). Ein umgekehrtes Bild ergibt sich allerdings bei der Betrachtung der Gruppen, die drei bis vier Dosen RTX im ersten Einnahmezyklus bekommen haben. Hierbei schneidet die männliche Gruppe mit einem Mittelwert von  $24,3 \pm 15,3$  Monaten, im Gegensatz zu  $16,8 \pm 9,4$  Monaten bei ihrer weiblichen Vergleichsgruppe, deutlich besser ab.

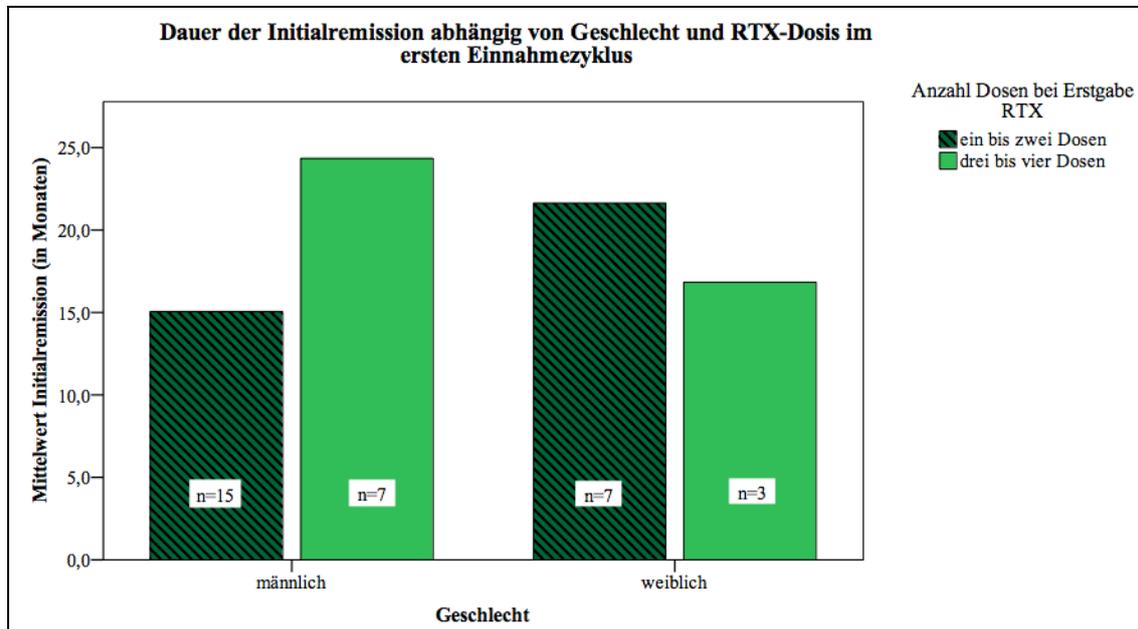


Abbildung 9: Darstellung der Dauer der Initialremission abhängig vom Geschlecht (weiblich  $n=10$ , 1-2 Dosen  $n=7$ , 3-4 Dosen  $n=3$ ; männlich  $n=22$ , 1-2 Dosen  $n=15$ , 3-4 Dosen  $n=7$ ) und der RTX-Dosis im ersten Einnahmezyklus

Der daraufhin durchgeführte Kruskal-Wallis-Test ergibt allerdings keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Abhängigkeit der Dauer der Initialremission von Geschlecht und RTX-Dosen im ersten Einnahmezyklus (asymptotische Signifikanz: 48,8%  $\Rightarrow p > 0,05$ ).

Auch bei der isolierten Betrachtung der Abhängigkeit der Dauer der Initialremission vom Geschlecht ist im Mann-Whitney-U-Test kein statistisch signifikanter Unterschied erkennbar (asymptotische Signifikanz: 100%  $\Rightarrow p > 0,05$ ). Mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ist demnach davon auszugehen, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Remissionsdauer hat.

In Abbildung 10 wird die Dauer der Initialremission in Abhängigkeit vom Alter der Patienten bei ihrer ersten RTX-Gabe dargestellt (n=32). Da lediglich drei Patienten zum Zeitpunkt der Einnahme älter als 17 Jahre waren, wurden ihre Daten unter „älter als 17 Jahre“ zusammengefasst.

Im Median variiert die Dauer der Initialremission bei den 8- bis über 17-Jährigen von acht bis 26 Monaten. Die höchsten Werte der Dauer der Initialremission (im Median) werden bei den 8-Jährigen sowie den 12- bis 15-Jährigen verzeichnet. Bei starker Fluktuation werden zwei Spitzen erreicht: Bei den 8-Jährigen mit einem Median von 18 Monaten und bei den 13-Jährigen mit einem Median von 26 Monaten.

Der Mittelwert erreicht seinen höchsten Punkt mit 34 Monaten bei den 15-jährigen Patienten.

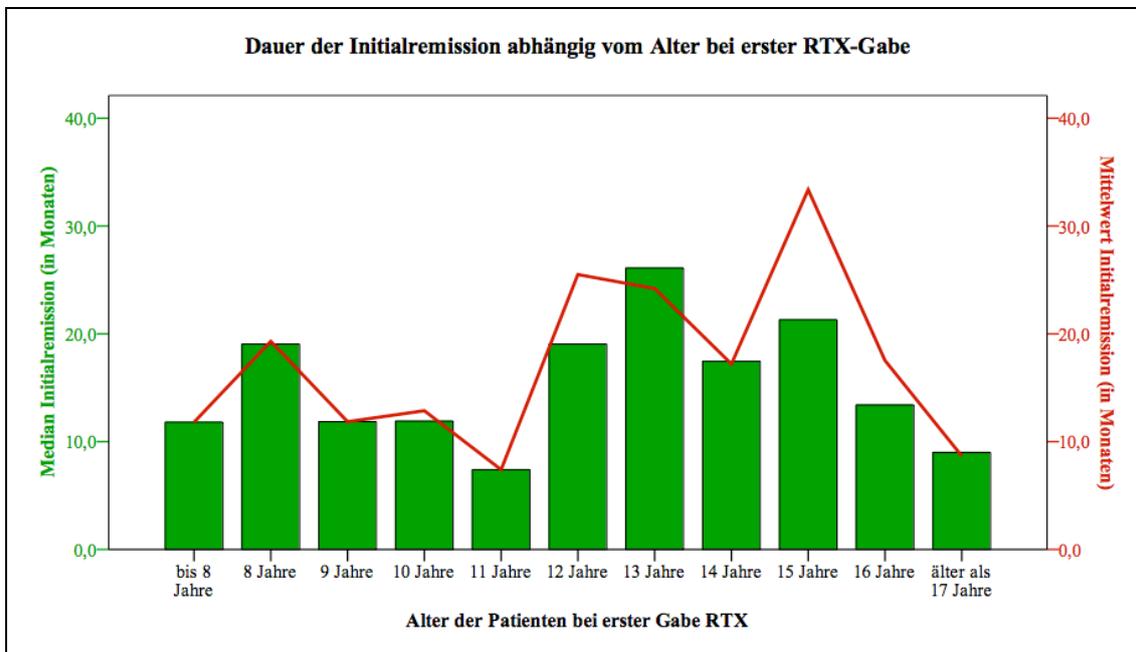


Abbildung 10: Darstellung der Initialremission abhängig vom Alter der Patienten bei ihrer ersten RTX-Gabe (n=32)

### 3.4 Entwicklung des SDS-BMI unter RTX-Therapie

Bei der Darstellung des Verlaufs von SDS-Körperhöhe/-Gewicht/-BMI wurden die individuellen Verläufe der Patienten jeweils in grau dargestellt (vergleiche hierzu Abb. 13, 14 und 15). Den Verlauf des jeweiligen Durchschnittswertes markiert die grüne Kurve. Gemessen wurden die verschiedenen Parameter bei allen Patienten vor RTX-Gabe, ein halbes, ein und zwei Jahre nach RTX-Gabe.

In Abbildung 11 ordnen sich die Werte für die SDS-Körperhöhe zu allen Zeitpunkten um die Nullgerade herum an. Eine signifikante Veränderung der SDS-Körperlänge nach RTX-Gabe ist hierbei nicht vorhanden.

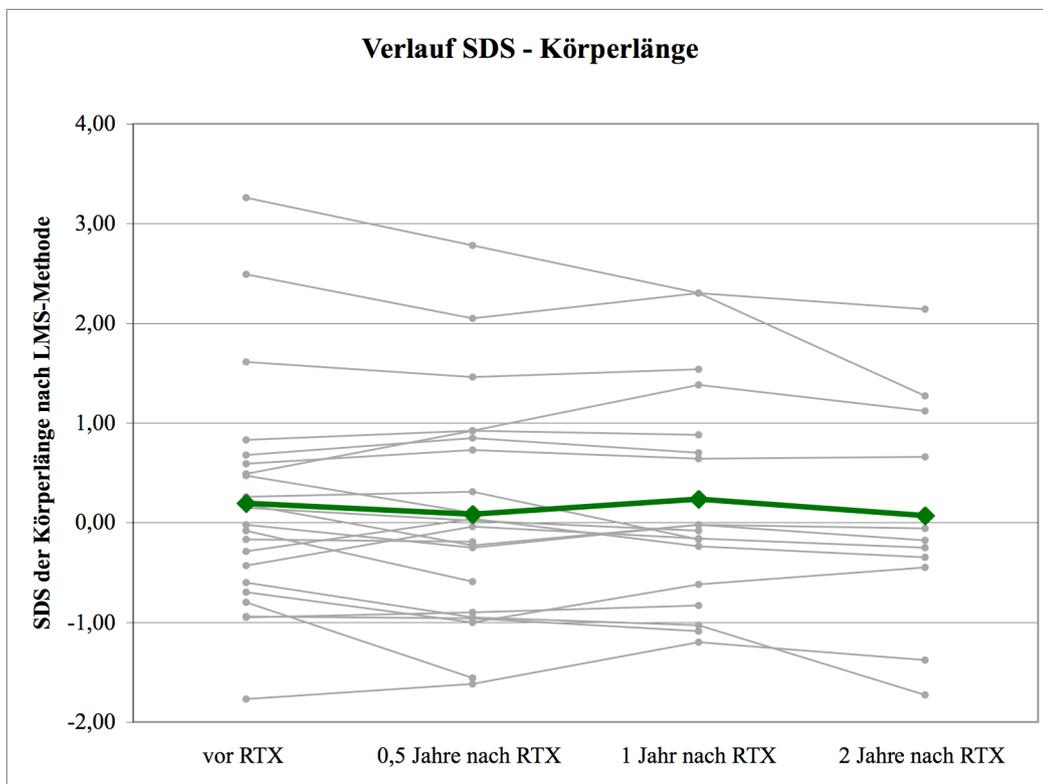


Abbildung 11: SDS-Körperlänge im Verlauf (n=22); grau=individueller Verlauf; grün=Durchschnittswert

In Abbildung 12 ist der Verlauf des SDS-Gewichts dargestellt. Hierbei sind keine signifikanten Änderungen nach RTX-Gabe vorhanden. Die Werte ordnen sich um die einfache positive Standardabweichung an.

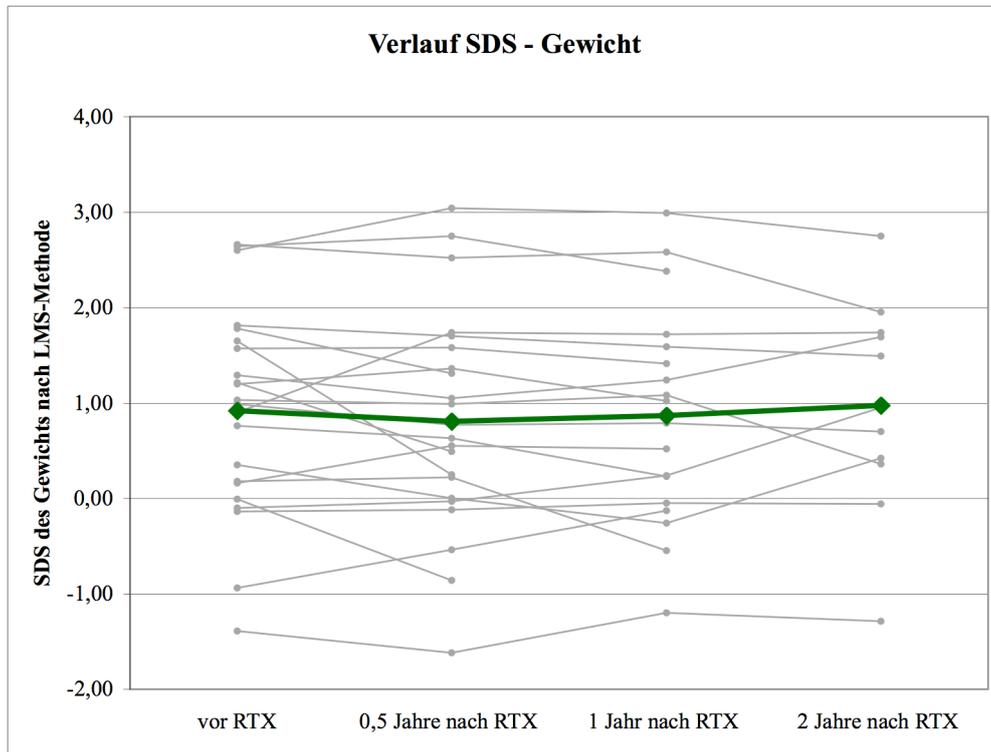


Abbildung 12: Verlauf des SDS-Gewichts (n=22); grau=individueller Verlauf; grün=Durchschnittswert

Der in Abbildung 13 dargestellte Verlauf des SDS-BMI zeigt keine signifikanten Veränderungen nach RTX-Gabe. Die Werte ordnen sich um die einfache Standardabweichung herum an.

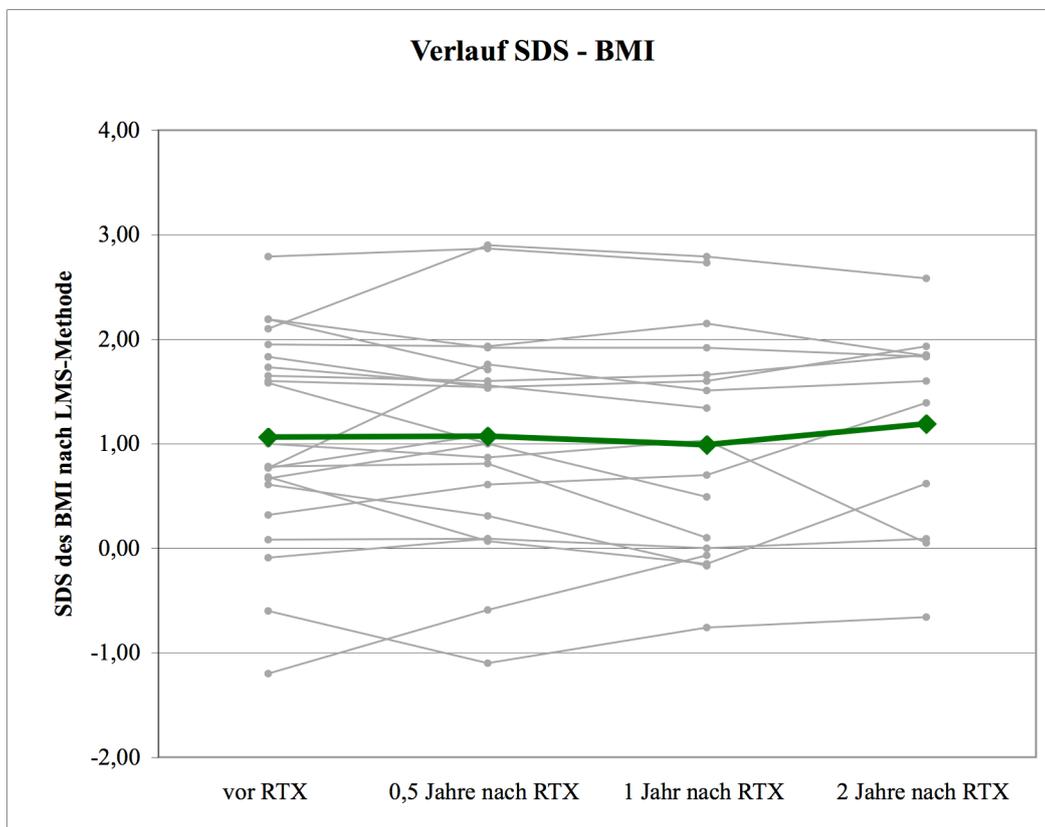


Abbildung 13: Verlauf SDS-BMI (n=22); grau=individueller Verlauf; grün=Durchschnittswert

### 3.5 Entwicklung der T-/B-Zellimmunität im Verlauf der RTX-Therapie

Bei einem Teil der Patienten konnten Parameter der T- und B-Zellimmunität analysiert werden. Besonderes Augenmerk wird bei der Auswertung auf die Entwicklung des Verlaufs der B-Zellen, der T-Helferzellen (CD3+, CD4+), der Cytotoxischen T-Zellen (CD3+, CD8+), deren Quotienten und der NK-Zellen gelegt.

Die Abbildung 14 stellt den Verlauf des relativen CD19+-Wertes bei den Patienten (n=12) vor der ersten RTX-Gabe, bis zwei Monate und ein halbes bis ein Jahr nach der ersten RTX-Gabe dar. Somit wird hauptsächlich der Zeitraum der Initialremission betrachtet. Bei allen Patienten fallen innerhalb weniger Wochen die B-Zellen sehr stark, bzw. fast ausschließlich bis auf Null, ab. Nach einem halben bis einem Jahr ist in fast allen Fällen ein relativer Wiederanstieg der B-Zellen zu verzeichnen.

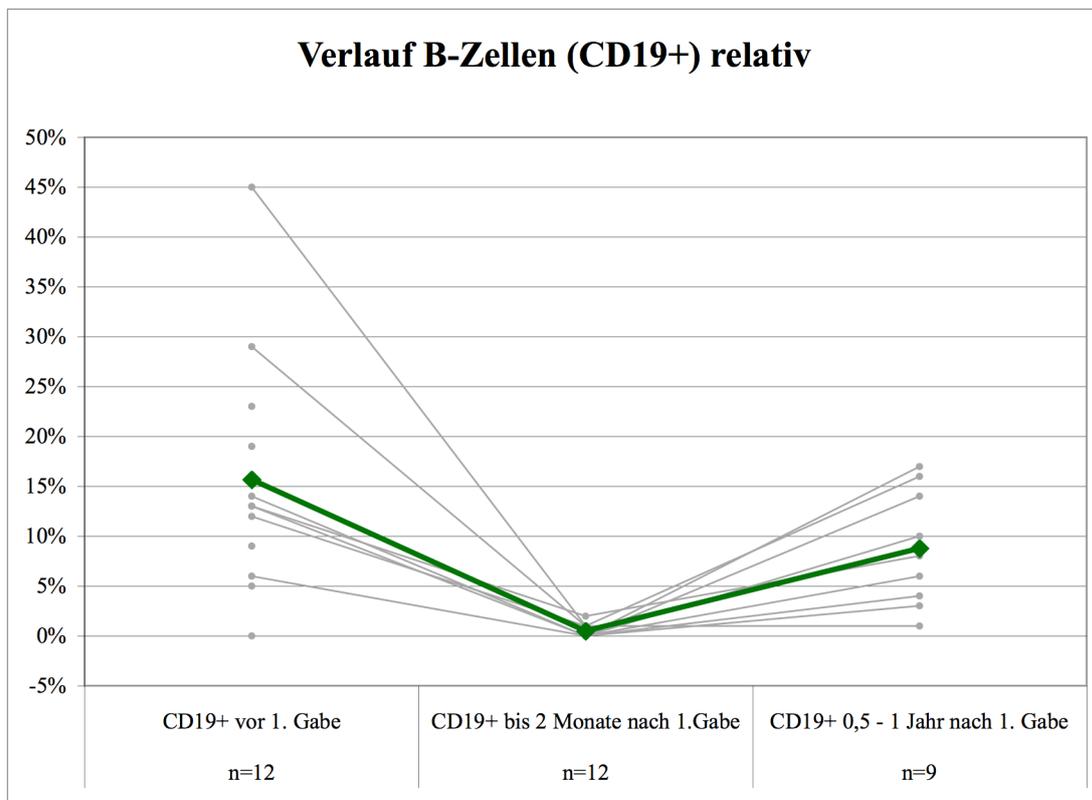


Abbildung 14: Entwicklung der relativen CD19+-Werte im Verlauf der RTX-Therapie (n=12); grau=individueller Verlauf; grün=Durchschnittswert

Der Verlauf der T-Helferzellen (CD3+, CD4+) bei den Patienten (n=11) während der Behandlung mit RTX ist in Abbildung 15 dargestellt.

Im Verlauf fallen die T-Helferzellen von ca. 880 Zellen/Mikroliter (vor der ersten RTX-Gabe) auf ca. 700 Zellen/Mikroliter bis zu zwei Monate nach der ersten RTX-Gabe ab. Im Verlauf kommt es dann zu einem Wiederanstieg der T-Helferzellen auf ca. 850 Zellen/Mikroliter (nach einem halben bis ein Jahr nach erster RTX-Gabe) und 800 Zellen/Mikroliter zum Zeitpunkt des Rückfalls.

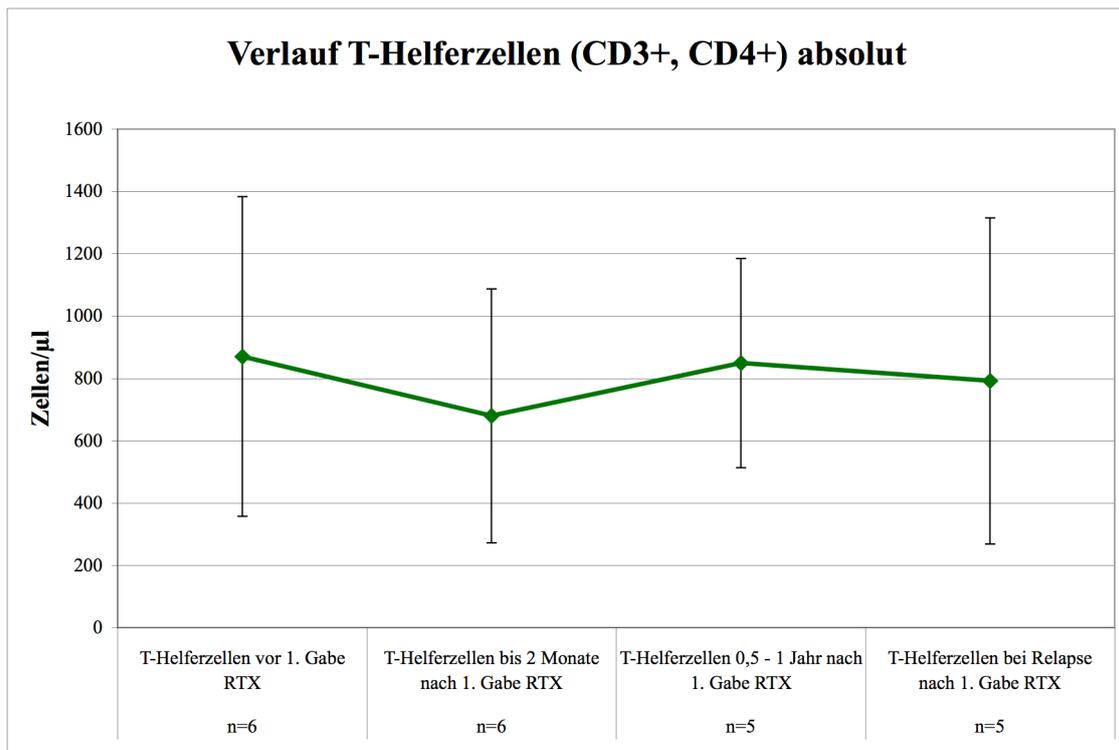


Abbildung 15: Entwicklung des Verlaufs der T-Helferzellen während der Behandlung mit RTX (n=11)

Die Abbildung 16 stellt den Verlauf der Cytotoxischen T-Zellen (CD3+, CD8+) bei den Patienten (n=14) dar. Diese Grafik stellt einen Anstieg der Cytotoxischen T-Zellen von ca. 600 Zellen/Mikroliter (vor der ersten RTX-Gabe) auf ca. 920 Zellen/Mikroliter bis zu zwei Monate nach RTX-Gabe dar. Im Verlauf kommt es dann zu einem Abfall (ca. 780 Zellen/Mikroliter ein halbes bis ein Jahr nach der ersten RTX-Gabe; ca. 700 Zellen/Mikroliter zum Zeitpunkt des Rückfalls).

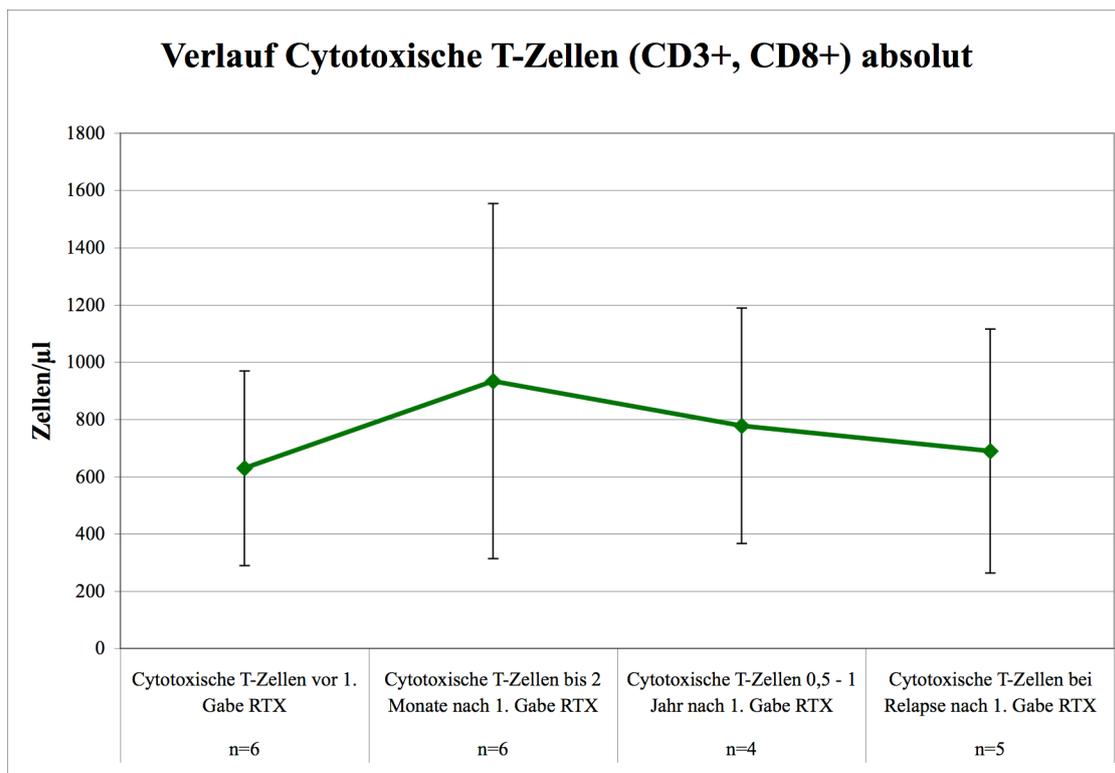


Abbildung 16: Entwicklung des Verlaufs der Cytotoxischen T-Zellen während der Behandlung mit RTX (n=14)

In Abbildung 17 ergibt sich aus den bereits vorgestellten Ergebnissen (vergleiche hierzu Abb. 15 und 16) die Berechnung des Quotienten aus T-Helferzellen und Cytotoxischen T-Zellen der Patienten (n=10).

Es zeigt sich ein Abfall des Quotienten ab dem Zeitpunkt „bis 2 Monate nach 1. Gabe RTX“ von 1,4 auf 1,25 („0,5 bis 1 Jahr nach 1. Gabe RTX“) und 0,7 („RL (=Relapse) nach 1. Gabe RTX“).

Dadurch, dass nur bei wenigen Patienten des Kollektivs zu allen genannten Zeitpunkten sowohl die absoluten Werte der T-Helferzellen als auch der Cytotoxischen T-Zellen von den Zentren dokumentiert worden sind, fehlen die notwendigen Daten, um z.B. für jeden Zeitpunkt eine Standardabweichung berechnen zu können. Mit dem Verweis auf möglicherweise daraus resultierenden Ungenauigkeiten, wird die Grafik trotzdem in diese Dissertation aufgenommen, da sie einen bestimmten Trend ausreichend darstellen kann.

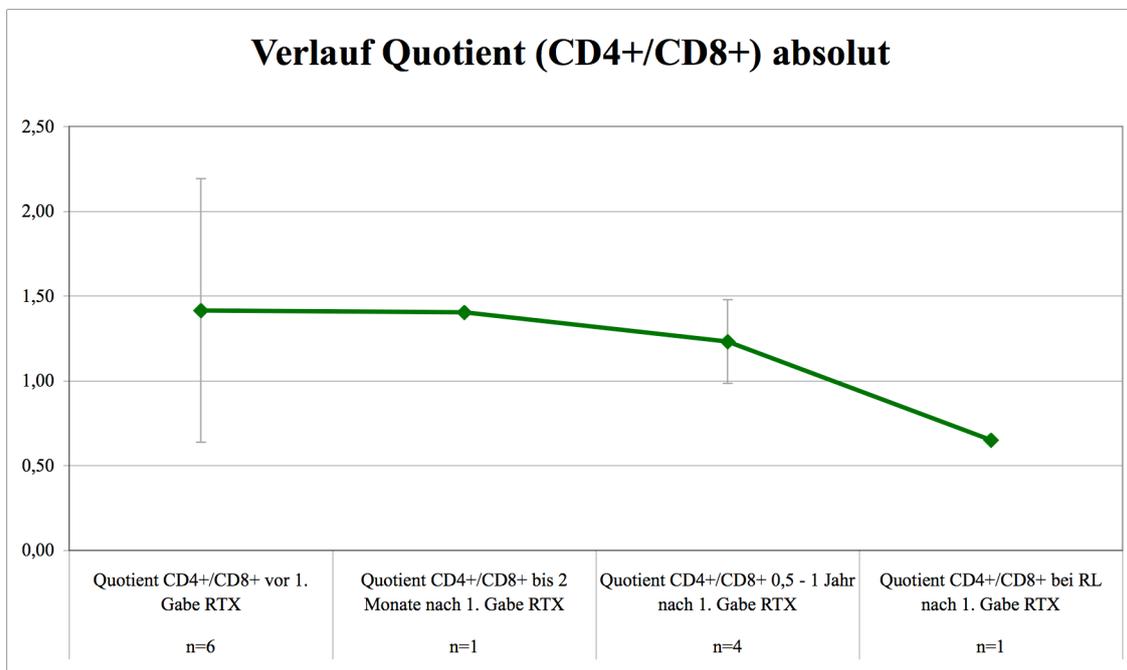


Abbildung 17: Entwicklung des Verlaufs des Quotienten aus T-Helferzellen (CD3+, CD 4+) und Cytotoxischen T-Zellen (CD3+, CD 8+) während der Behandlung mit RTX (n=10)

Die Abbildung 18 zeigt den Verlauf der NK-Zellen der Patienten (n=11) während der Therapie mit RTX.

Während der Zeitpunkte „vor 1. Gabe RTX“, „bis 2 Monate nach 1. Gabe RTX“ und „0,5 bis 1 Jahr nach 1. Gabe RTX“ variiert die Anzahl der NK-Zellen lediglich zwischen 180 und 220 Zellen/Mikroliter. Ein deutlicher Anstieg auf bis zu 500 Zellen/Mikroliter ist zum Zeitpunkt des Rückfalls zu verzeichnen.

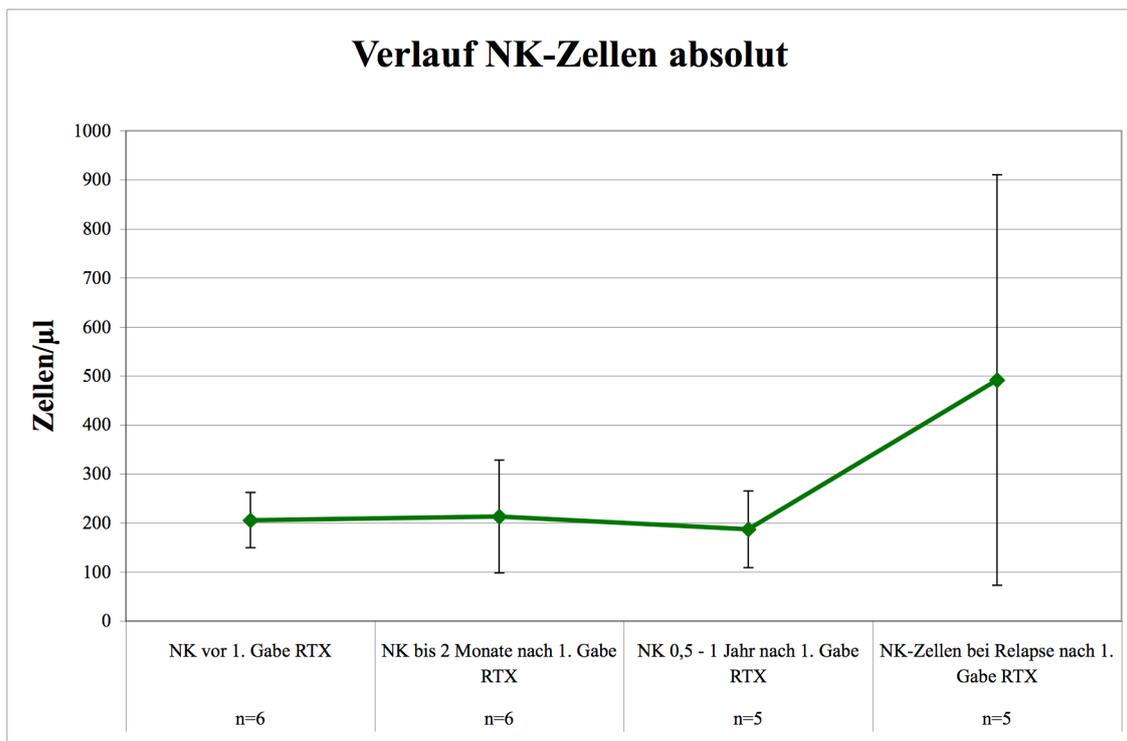


Abbildung 18: Entwicklung des Verlaufs der Natürlichen Killerzellen während der Behandlung mit RTX (n=11)

## **4. Diskussion**

### **4.1 Diskussion der angewandten Methoden**

Die multizentrische Erhebung der Daten von mit RTX behandelten Kindern und Jugendlichen mit SSNS ist ein Projekt, das in diesem Umfang bundesweit bisher einmalig ist.

Trotz der guten Zusammenarbeit mit den GPN-Zentren lässt sich nicht ausschließen, dass es weitere, in Deutschland mit RTX behandelte Kinder gibt, die uns nicht gemeldet worden sind – sei es, weil den behandelnden Ärzten unsere Studie nicht bekannt war, oder aber die Daten für andere Zwecke exklusiv gebraucht werden sollen.

Die Grenzen unseres Registerprojektes liegen damit zum einen im Auffinden der deutschlandweit bekannten Patienten. Zum anderen können nur ausgewählte Variablen archiviert werden; eine gewisse Vorselektion der Parameter, die für den Krankheitsverlauf wohl wichtig sein könnten, musste getroffen werden. Darüber hinaus stieß man durch die individuelle Art der Dokumentation in den verschiedenen Zentren hin und wieder auf uneinheitliches Ausgangsmaterial. Denn wenn bestimmte Werte und Parameter nicht regelmäßig abgenommen und bestimmt werden, entstehen zwangsläufig Lücken in den Registerinformationen.

An dieser Stelle soll außerdem betont werden, dass mit 32 Patienten eine eher geringe Fallzahl vorliegt und statistisch gesicherte Aussagen nur schwerlich gemacht werden können. Bestimmte Trends, die zwar erwartet wurden, mit unserem Kollektiv allerdings nicht aufzeigbar waren, könnten bei einem größeren Stichprobenumfang durchaus darstellbar werden. Andererseits stellen die vorliegenden Ergebnisse durchaus Tendenzen dar und sollten in größeren Studien verifiziert bzw. falsifiziert werden.

### **4.2 Interpretation der wesentlichen eigenen Ergebnisse und deren Vergleich mit der aktuellen Literatur**

#### **4.2.1 Auffälligkeiten bei der Beurteilung der Registerdaten**

In Kapitel 3.1 des Ergebnisteils wurden die Registerdaten präsentiert. Hierbei fiel insbesondere auf, dass es eine ungleiche Verteilung von männlichen und weiblichen

Register-Patienten gab. Es wurden in unserem multizentrischen Register 2,2-mal so viele Jungen wie Mädchen mit SSNS mit RTX behandelt. Diese Tatsache stimmt mit dem in der Literatur beschriebenen Geschlechterverhältnis von 2:1 für die Jungen überein, welches typisch ist für das NS bei einem Altersmedian von ca. 2,5 Jahren (Klassen und Kemper 2010).

Das Alter der Patienten bei Erstmanifestation der Erkrankung liegt in unserer Studie im Median bei 2,8 Jahren (Range: 1,3 – 12,5). Auch dieser Wert stimmt mit dem statistischen Erkrankungsgipfel des idiopathischen nephrotischen Syndroms im Kleinkindalter bei einem Median von ca. 2,5 Jahren überein (Klaassen und Kemper 2010).

Nur bei sechs von 32 Patienten unseres Registers hat sich das NS manifestiert, als sie älter als sechs Jahre alt waren. Per definitionem ist bei einem Beginn der Erkrankung in jungen Jahren (jünger als sechs Jahre) und einem schwereren Verlauf in der Kindheit, der verbunden ist mit einer größeren Anzahl von Rezidiven und einer vermehrten Gabe von Immunsuppressoren oder Cyclosporin A, mit großer Wahrscheinlichkeit von einem Rückfall des SSNS im Erwachsenenalter auszugehen (Fakhouri 2003). Somit ist anzunehmen, dass die restlichen 26 Patienten unseres Registers nach Fakhouri keine komplette Ausheilung der Erkrankung in der Pubertät erleben werden, sondern weitere Rezidive im Erwachsenenalter zu erwarten sind.

Das Alter der Patienten bei ihrer ersten RTX-Gabe lag im multizentrischen Register im Median bei 13,4 Jahren (Range: 6,4 – 18,2). Im Vergleich dazu variiert das Alter der Patienten bei erster RTX-Gabe in den in Tabelle 1-1 aufgeführten Studien von 13 – 20 Jahren (Benz et al. 2004, Gilbert et al. 2006, Hofstra et al. 2007, Smith et al. 2007, Peters et al. 2008, Guignonis et al. 2008).

Vom Zeitpunkt der Diagnosestellung des SSNS bis zur Vergabe des Medikaments waren im Median 8,9 Jahre (Range: 2,1 – 14,8) vergangen. Im Vergleich hierzu liegt bei der französischen Studiengruppe um Guignonis die mediane Erkrankungsdauer vor der ersten RTX-Gabe bei 11,0 Jahren (Range: 3,6 – 16,5) (Guignonis et al. 2008). Inwiefern die Erkrankungsdauer vor der ersten RTX-Gabe Einfluss auf den Behandlungserfolg hat, lässt sich nicht belegen.

Der Follow up-Zeitraum beträgt im multizentrischen Register im Median 30,7 Monate (Range: 6,3 – 98,2). Verglichen mit den in Tab. 1-1 aufgeführten Studien, mit einer durchschnittlichen FU-Dauer von 10,6 Monaten, ist die Betrachtungsdauer in unserem Register fast dreimal so lang (Haffner und Fischer 2009). Dieser besonders lange Beobachtungszeitraum bildet die Grundlage für alle Ergebnisse. So wurden bei uns auch nach mehreren Monaten noch Rückfälle dokumentiert und ausgewertet, wo viele anderen Studien bereits beendet worden waren.

Die Hälfte unseres Patientenkollektivs (16 von 32) wurde ein weiteres Mal nach dem ersten Behandlungszyklus mit RTX behandelt (siehe Abbildung 7). Im Median trat das erste Rezidiv 9,8 Monaten (Range: 5,2 – 64,1) nach dem ersten RTX-Einnahmezyklus auf. An der breiten Streuung der Werte erkennt man, wie individuell unterschiedlich die Patienten auf die RTX-Behandlung reagiert haben.

Im Gegensatz zu der prospektiven Studie der französischen Forschungsgruppe um Guignonis befanden sich alle Patienten zum Zeitpunkt der RTX-Gabe (durch vorherige Steroidgabe) in Remission.

Bei der Auswertung der Studie von Guignonis et al. stellte sich zu diesem Thema heraus, dass RTX deutlich effektiver wirkt, solange sich der jeweilige Patienten (mit Hilfe von CSA- oder Steroidgabe) in einem proteinuriefreien Intervall, also in Remission, befindet. Bei allen 15 der 22 Patienten der Studie, die in Remission behandelt wurden, konnte ein Therapieerfolg verbucht werden. Bei denjenigen, die RTX in einer nicht remissionsfreien Periode verabreicht bekommen haben, war dies nicht der Fall (drei von 22 Patienten) (Guignonis et al. 2008).

Zum Zeitpunkt der letzten Aktualisierung der Registerdaten (Stand: 04.06.2010) hatten 22 von 32 Patienten jegliche Form der Dauerimmunsuppression beendet und waren rezidivfrei. Die restlichen zehn Patienten wurden mit MMF, CSA und Prograf behandelt.

Die Forschungsgruppe um Dötsch fand zu diesem Thema heraus, dass bei fast allen publizierten Patienten eine immunsuppressive Begleittherapie nach RTX-Gabe – unabhängig von der Dosis – nicht vollständig abgesetzt, sondern meist nur reduziert werden konnte (Dötsch et al. 2009).

Vor diesem Hintergrund ist das Outcome der Patienten des multizentrischen Registers generell als erfolgreich zu bewerten – allerdings nur unter dem Vorbehalt der Momentaufnahme und mit dem erneuten Verweis auf notwendige kontrolliert-randomisierte Studien mit größeren Patientenkollektiven.

#### **4.2.2 Einfluss verschiedener Variablen auf die Remissionsdauer der Patienten**

In Kapitel 3.3 wurde die Auswertung der Remissionsdauer in Abhängigkeit von bestimmten Variablen vorgenommen. Es lässt sich feststellen, dass der Einfluss der RTX-Dosis, des Alters und des Geschlechts auf die Langzeitremission in unserer Studie gering ist. Weder bei der einfachen Betrachtung, welche der beiden Patientengruppen – mit ein bis zwei oder mit drei bis vier initialen Dosen RTX behandelt – ein besseres Outcome hat, noch bei genauerer Betrachtung der Variablen Geschlecht und Alter im Zusammenhang mit unterschiedlichen RTX-Dosen, ist ein statistisch signifikantes Ergebnis zu verzeichnen.

In der 2010 erschienenen Studie der französischen Forschungsgruppe um Sellier-Leclerc et al. (n=22) stellte sich heraus, dass die gewünschte B-Zell-Depletion ( $< 5$  B-Zellen/mm<sup>3</sup>) in der Gruppe mit Patienten, die initial drei bis vier Mal RTX verabreicht bekommen hatten (n=17) ähnlich lange anhielt (Durchschnitt: 7,1 Monate) wie in der Patienten-Gruppe, die nur ein bis zwei RTX-Infusionen erhalten hatte (Durchschnitt: 8,2 Monate) (Sellier-Leclerc et al. 2010). Somit ähneln die Ergebnisse dieser Studie den unseren. Weitere große Studien sind zu dem Aspekt der optimalen Dosierung von RTX bislang leider nicht veröffentlicht worden.

Auch Smith vermutete schon 2007 nach den ersten zehn veröffentlichten Fällen von erfolgreicher Behandlung mit RTX, dass eine einzelne Dosis RTX ausreichen würde und damit eine Mehrfachgabe des Medikaments keinen Mehrwert hätte (Smith 2007).

Sollte sich diese Vermutung bestätigen, könnte durch eine generelle Ein- oder Zweifachgabe des Medikaments (im Gegensatz zu Mehrfachgaben (mehr als zwei Mal)) das Risiko von auftretenden Nebenwirkungen deutlich reduziert werden.

Als positiver Nebeneffekt gilt die Tatsache, dass in den meisten Fällen ein paar Monate nach der ersten RTX-Infusion eine signifikante Reduktion der Immunsuppressiva-

Dosen, im Vergleich zu der Periode vor der ersten Gabe, vorgenommen werden kann. In der multizentrisch-retrospektiven Studie der Forschungsgruppe um Guignonis konnte 2008 diese signifikante Reduktion der Immunsuppressiva belegt werden (Guignonis et al. 2008). Die Studienergebnisse der Forschungsgruppen um Gulati und Sellier-Leclerc bestätigten diesen Trend (Gulati et al. 2010, Sellier-Leclerc et al. 2011).

#### **4.2.3 Veränderungen des SDS-BMI bzw. der SDS-Körperhöhe und des SDS-Körpergewichts vor, während und nach der RTX-Behandlung**

Bei der Bewertung der Daten zu Körperhöhe, Gewicht und BMI der Patienten sollten nachfolgende Aspekte berücksichtigt werden.

Neben den vielen unerwünschten Nebenwirkungen, zu denen es bei längerfristiger Glukokortikoidgabe kommen kann, ist Adipositas wohl der häufigste Grund zum Therapieabbruch von Seiten der Patienten (Foster et al. 2006).

Zusätzlich soll an dieser Stelle noch einmal auf die mögliche wachstumsretardierende Wirkung von hochdosierten Glukokortikoiden hingewiesen werden (Simmonds et al. 2008). Von einer RTX-Einnahme würde man sich nun einen Glukokortikoid-einsparenden Effekt und damit langfristig eine Senkung des Gewichts und evtl. eine Normalisierung des Wachstums bzw. der Körperhöhe der Patienten erhoffen. Damit sollte auch der SDS-BMI nach RTX-Gabe langfristig absinken.

Bei den ausgewerteten Daten unseres multizentrischen Registers treten die erwarteten Trends nicht ein. Die SDS-Körperhöhe (Abb. 11) ordnet sich durchgehend um den Nullpunkt an und bildet damit einen durchschnittlichen Verlauf der Wachstumsentwicklung der Patienten ab. Wachstumsretardierungen sind nicht darstellbar. Beim SDS-Gewicht (Abb. 12) ordnen sich die Werte wie erwartet um die einfache positive Standardabweichung an. Die Patienten liegen also eine Standardabweichung über dem alterstypischen Durchschnitt. Allerdings kommt es nicht wie erwartet zu einem Abfall des SDS-Gewichts nach RTX-Gabe.

Gleiches gilt für die Auswertung des SDS-BMI (Abb. 13), der für den Altersdurchschnitt eine Standardabweichung zu hoch angesiedelt ist. Auch hier ist kein abnehmender Trend im Verlauf zu verzeichnen.

Ein Erklärungsansatz für das Fehlen der erwarteten Trends ist die geringe Fallzahl (n=22) und ein nicht lang genug andauernder FU-Zeitraum sein. Vielleicht würden bestimmte Trends erst deutlich später als nach 30,7 Monaten (im Median) erkennbar werden. Ein weiterer Erklärungsansatz ist, dass heute bei Nierenpatienten unter Cortison-Therapie sehr auf die Gewichtsentwicklung geachtet wird und somit in unserem Patientenkollektiv Fälle von extremen Gewichtsschwankungen wegfallen.

Die Studiengruppe um Foster et al. hat 2006 die Prävalenz des Auftretens von Adipositas (BMI >95te Perzentile) bei Kindern mit SSNS unter Steroidbehandlung untersucht. Außerdem haben sie mögliche Risikofaktoren für eine Glukokortikoid-induzierte Adipositas enthüllt. So vermutete die Forschungsgruppe, dass eine erhöhte Prävalenz für das Auftreten von Adipositas nur bei Zugehörigkeit zu einer nicht-schwarzen Ethnie gegeben sei; signifikante Ergebnisse im Vergleich mit der Referenzgruppe konnten allerdings nicht erbracht werden. Das weibliche Geschlecht und ein erhöhter maternaler BMI stellen für die Forscher Risikofaktoren einer Glukokortikoid-induzierten Adipositas bei kürzlich neu erkrankten Kindern dar (Foster et al. 2006).

2006 fügten Neuhaus et al. in einem Artikel wesentliche Details zu den Beobachtungen von Foster et al. hinzu. Sie stellten in einer Langzeitstudie mit 42 Erwachsenen, die in ihrer Kindheit wegen eines SSNS behandelt wurden, fest, dass keine Korrelation zwischen der kumulativen Prednisolon-Dosis und dem Gewicht/der Größe festzustellen war. Das epidemiologische Auftreten von Übergewicht und Fettleibigkeit erscheint ihnen eher durch regionale Umstände sowie die individuellen Lebensumstände der Patienten beeinflusst zu werden (Neuhaus 2006).

So könnte sich auch nach einem längeren Beobachtungszeitraum bei unserem Patientenkollektiv die ursprünglich erwartete Korrelation zwischen der kumulativen Prednisolon-Dosis und dem Gewicht/der Größe nicht einstellen. Größere Studien sollten zur Absicherung der vorliegenden Vermutungen durchgeführt werden.

#### **4.2.4 Nützliche Parameter zum Erkennen von beginnenden Rezidiven nach RTX-Gabe**

Schon 2003 haben Kemper et al. die T- und B-Zellmarker zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung des SSNS analysiert. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl die Marker für die B- (sCD23) als auch für die T-Zellaktivierung (sCD25) bei der Ätiologie des SSNS eine wichtige Rolle spielen müssen (Kemper et al. 2003).

2005 wurde dann von Kemper et al. die Querschnittsanalyse der T- und B-Lymphozytenpopulationen bei an SSNS erkrankten Kindern in verschiedenen Stadien durchgeführt. Dabei schlussfolgerte die Forschungsgruppe, dass sich die Zusammensetzung der Lymphozyten-Population beim SSNS (sowohl der T- als auch der B-Zellen) nicht ausschließlich bei Rückfällen verändert, sondern im Gegenteil während der Remissionsphasen am deutlichsten nachweisbar ist.

Unter einer Steroidbehandlung stellte sich das Lymphozyten-Profil abermals verändert dar. In diesem Zusammenhang konnte in der Studie, während der mit Steroiden eingeleiteten Remissionsphase des SSNS, nur eine reduzierte Anzahl von T-Zellen gemessen werden. Allerdings wurden zeitgleich bei den Patienten erhöhte CD19+-Zellen gemessen.

Somit können die B-Zellen – im Gegensatz zu den T-Zellen – während einer Steroidbehandlung offensichtlich nicht komplett unterdrückt werden. Fraglich ist hiernach außerdem, ob eine Steroidbehandlung allein ausreicht, um die gewünschte B-Zell-Depletion herbeizuführen (Kemper et al. 2005 und Dötsch et al. 2007).

2008 veröffentlichte die Forschungsgruppe um Guignonis et al. weitere Erkenntnisse zum Verhalten der B-Zell-Population bei Rezidiven. In ihrer prospektiven Studie kam es nicht zu Rückfällen mit Proteinurie, solange keine B-Zellen im peripheren Blut der Patienten nachgewiesen werden konnten. Rückfälle waren hier immer mit einem Anstieg der B-Zellen assoziiert (Guignonis et al. 2008).

Bei der Auswertung der Daten des multizentrischen Registers sollte insbesondere nach der Antwort auf die Frage gesucht werden, mit welchen Parametern sich ein mögliches Rezidiv nach RTX-Gabe vorhersagen lässt. Aufgrund der geringen Patientenzahl sind die Daten allerdings nur eingeschränkt beurteilbar.

In Abbildung 14 des Ergebnisteils ist der relative Abfall der B-Zellen auf 0%, bis zu zwei Monate nach der ersten RTX-Gabe, zu erkennen. Der relative Wiederanstieg der B-Zellen nach einem halben bis einem Jahr entspricht laut der Forschungsgruppe um Dötsch et al. dem durchschnittlichen Neunmonatszeitraum, den die B-Zell-Suppression durch den Anti-CD20-Antikörper nach RTX-Gabe andauert.

Sobald es zu einer länger als neun Monate andauernden Remission käme, könnte diese allerdings nicht mehr auf die Eradikation der B-Zellen zurückgeführt werden (Dötsch et al. 2009).

Bei der Interpretation der Verläufe der T-Helferzellen (Abb. 15), der Cytotoxischen T-Zellen (Abb. 16) und des Quotienten aus den genannten Größen (Abb. 17) fällt auf, dass in allen Grafiken zum Zeitpunkt des Rückfalls die Werte, im Gegensatz zum Zeitpunkt „ein Jahr nach RTX-Gabe“, abfallen – genauso wie in den Daten von Kemper et al. für das SDNS beschrieben (Kemper et al. 2005).

Zusammenfassend lässt sich zu den vorgestellten T- und B-Zellverläufen sagen, dass für die Vorhersage eines Rezidivs nach RTX-Gabe wahrscheinlich das Verhalten beider Lymphozytenpopulationen wichtig ist. Ein Absinken der T-Lymphozyten mit einem gleichzeitigen Anstieg der B-Lymphozyten könnte die behandelnden Ärzte bei Patienten mit SDNS auf ein herannahendes Rezidiv aufmerksam machen.

Ebenso wie die B-Zellen scheinen sich die NK-Zellen kurz vor einem Rückfall zu entwickeln. Auch sie steigen deutlich an. Vergleichsliteratur hierzu ist bislang nicht erschienen.

Bisher gilt die wiederauftretende Proteinurie der mit RTX behandelten Patienten als Parameter für die Notwendigkeit eines erneuten Einnahmezyklus des Medikaments. Umfassende Studien wären notwendig, um Regelmäßigkeiten beim T-, B- und NK-Zellverhalten kurz vor einem Rückfall absichern zu können, damit langfristig die adäquaten Zeitpunkte (vor dem Auftreten einer Proteinurie) für eine weitere RTX-Einnahme daraus abgeleitet werden könnten. Allein das Messen der peripheren B-Zellen scheint keine ausreichende Sicherheit beim Monitoring der Patienten zu geben.

Als ausschlaggebender Punkt, ob eine RTX-Behandlung entweder weitergeführt oder abgebrochen wird, sollte es deshalb nicht gelten (Haffner und Fischer 2009).

### **4.3 Schlussfolgerungen, praktische Konsequenzen und Ausblicke**

Die Tendenz zur Publikation von Therapieerfolgen beeinflusst das Stimmungsbild zum Einsatz von RTX bei Kindern. Vereinzelt Fälle von Therapieversagen werden deshalb eher persönlich kommuniziert, als dass sie in Studienergebnisse eingebunden würden (Dötsch et al. 2009, Gulati et al. 2010). Dieses Verhalten scheint insofern nachvollziehbar, als dass Patienten, die bisher als „therapieresistent“ galten und jahrelange Behandlungen mit sich wiederholenden Rezidiven erleiden mussten, durch den Einsatz des Medikamentes neue Hoffnung bekommen haben. Auch die Ergebnisse unserer Registerstudie unterstützen diese Hoffnung auf ein Sistieren der Erkrankung bzw. eine mögliche Reduktion der weiterhin einzunehmenden Medikamente.

Es erscheint mir äußerst wichtig, mit den Erwartungen der Patienten verantwortungsvoll umzugehen und deshalb eine strukturierte Erfassung der Verlaufsdaten im deutschlandweiten Register weiterhin zu garantieren. Nur so kann langfristig auf möglichst objektive Daten zurückgegriffen werden. Eine Archivierung möglicher Nebenwirkungen sollte sichergestellt werden. Bei Therapieversagen und einer sich daraus verändernden Datenlage könnte im Falle einer sorgfältigen Archivierung schnell reagiert werden, z.B. mit einem Stopp der Behandlung (Dötsch et al. 2009).

Hierzu sollte das Register, wenn möglich die steroidresistenten Fälle einschließend, in einer Folge-Dissertation fortgeführt werden. Auch die Vernetzung mit weiteren europäischen Kliniken wäre wünschenswert. Projekte für ein europaweites Register sind bereits im Aufbau.

Als praktische Konsequenz meiner Arbeit sehe ich den Aufbau von Leitlinien anhand der gesammelten Daten. So forderten schon Haffner und Fischer 2009, dass für die Behandlung von Kindern mit kompliziertem Verlauf des Steroid-/CSA-abhängigen oder -resistenten NS Leitlinien eingeführt werden sollen (Haffner und Fischer 2009). Nur so kann eine möglicherweise unnötige Gabe von Medikamenten verhindert werden.

Langfristig sollte sich weiterhin für die Durchführung von großen kontrolliert-randomisierten Studien eingesetzt werden, wie es laut Iijima in Japan bereits in Form

einer Multizenterstudie umgesetzt wurde. Hierbei sollen Patienten mit SSNS unter oder nach immunsuppressiver Therapie entweder RTX in einer Dosis von  $375 \text{ mg/m}^2$  KOF viermal wöchentlich für ein Jahr erhalten oder Placebo-Präparate. Der Zeitraum von Beginn der Randomisierung bis zum Tag des ersten Rückfalls wird hierbei gemessen. Außerdem sollen in einer zweiten Studie pharmakokinetische Parameter analysiert werden. Hierbei werden die Patienten ebenfalls mit viermal wöchentlichen RTX-Infusionen für mindestens ein Jahr (Dosis von  $375 \text{ mg/m}^2$  KOF) behandelt (Iijima 2011).

Aus pharmakologischen Gesichtspunkten wäre es wünschenswert, wenn in den nächsten Jahren ein vollständig humanisierter Antikörper eingeführt würde. Denn Auslöser für die meisten Nebenwirkungen bei RTX-Gabe (besonders lokale allergische Reaktionen) ist der nicht vollständig humanisierte Antikörper (Dötsch et al. 2009). Zukünftig sollte außerdem weiterhin an einem reibungslosen Übergang der pädiatrischen Patienten in die Betreuung der Erwachsenenephrologie gearbeitet werden. Bei einer retrospektiven Studie von Rüth et al. kam 2005 heraus, dass 14 von 42 Patienten ihres Kollektivs auch nach der Pubertät noch Rückfälle des SSNS erlitten haben. Diese Daten sprechen für eine notwendige Nachbetreuung aller an SSNS erkrankten Kinder in der Erwachsenenephrologie (Rüth et al. 2005).

## 5. Zusammenfassung

Bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit steroidsensiblen nephrotischen Syndrom gibt der gegen B-Zellen gerichtete monoklonale Antikörper Rituximab (RTX) nach einigen vielversprechenden Studienergebnissen große Hoffnung. Bislang sind zu diesem Thema allerdings nur wenige Langzeitdaten erschienen. In der komplexen immunologischen Rezidiv-Therapie konzentrierte man sich bisher v.a. auf die T-Zellen. In unsere multizentrische retrospektive Studie (Stand: Juni 2010) haben wir 32 Patienten (22 männlich) mit steroidsensiblen nephrotischen Syndrom aufgenommen, die alle mit ein bis vier initialen Dosen RTX ( $375 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ ) behandelt wurden. Der Follow-up-Zeitraum beträgt im Median 30,7 Monate (Range: 6,3 – 98,2). Ein Langzeit-Follow-up von über 24 Monaten ist bei 22 Patienten (16 männlich) vorhanden (Median 34,7 Monate, Range: 25,7 – 98,2).

Bei den 32 Patienten trat das erste Rezidiv nach RTX-Gabe im Median nach 9,3 Monaten (Range: 5,2 – 64,1) auf. Zum Zeitpunkt 24 Monate nach RTX-Gabe waren neun von 22 Patienten (41%) nach einem RTX-Einnahmezyklus (ein bis vier Initialgaben) ohne weiteres Rezidiv. Davon erhielten sieben Patienten keine weitere Immunsuppression. 22 von 32 Patienten (69%) waren zum Zeitpunkt der letzten Datensammlung ohne Dauerimmunsuppression rezidivfrei. Gravierende Nebenwirkungen bei der RTX-Gabe wurden nicht gemeldet.

Die Vermutung, dass die Variablen Dosis, Geschlecht und Alter die Remissionsdauer der Patienten beeinflussen, kann statistisch nicht gesichert werden. Die Darstellungen von SDS-BMI, -Körperhöhe und -Gewicht weisen keinen eindeutigen Trend nach RTX-Einnahme auf. Die Auswertung der Ergebnisse zu den Immunparametern ergab eine Bestätigung des bereits publizierten Trends zu Patienten mit SDNS. Bei einem Rezidiv kommt es demnach zu einem Absinken der T-Lymphozyten mit einem gleichzeitigen Anstieg der B-Lymphozyten. An dieser Konstellation könnten zukünftig herannahende Rezidive des SSNS erkannt und frühzeitig behandelt werden.

RTX stellt eine effektive Behandlungsoption des SSNS dar – sowohl mittel- als auch langfristig. Alle Angaben gelten auf der Basis eines kleinen Patientenkollektivs ( $n=32$ ). Große kontrolliert-randomisierte Studien zur Klärung der in dieser Dissertation aufgeworfenen Fragen wären wünschenswert.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
CPO	Cyclophosphamid
CSA	Cyclosporin A
EM	Erstmanifestation
FU	Follow-up
GPN	Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
Lev	Levamisol
MCNS	Minimal Change Nephrotic Syndrome
MMF	Mycophenolat Mofetil
NS	Nephrotisches Syndrom
NSAR	Nicht-steroidales Antirheumatikum
RL	Relapse=Rückfall
RTX	Rituximab
SDNS	Steroid-dependent nephrotic syndrome
SDS	Standard Deviation Scores
SSNS	Steroid-sensitive nephrotic syndrome
Tab.	Tabelle

## 7. Literaturverzeichnis

Ardelean, DS, Gonska, T., Wires, S., Cutz, E., Griffiths, A., Harvey, E., Tse, SM, Benseler, SM (2010): <i>Severe ulcerative colitis after rituximab therapy</i> . Pediatrics 126(1):e243-6.
Bargman, JM (1999): <i>Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations</i> . Kidney Int 70:3-16.
Benz, K., Dötsch, J., Rascher, W., Stachel, D. (2004): <i>Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy</i> . Pediatr Nephrol 19:794–797.
Cammas, B., Harambat, J., Bertholet-Thomas, A., Bouissou, F., Morin, D., Guignon, V., Bendeddouche, S., Afroukh-Hacini, N., Cochat, P., Llanas, B., Decramer, S., Ranchin, B. (2010): <i>Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome</i> . Nephrol Dial Transplant 1 of 7.
Chaumais, M.-C., Garnier, A., Chalard, F., Peuchmaur, M., Dauger, S., Jacqz-Agrain, E., Deschênes, G. (2009): <i>Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration</i> . Pediatr Nephrol 24(9):1753–1755.
Clark, G., Barratt T. (1999): <i>Steroid-Responsive Nephrotic Syndrome</i> . In: Pediatric Nephrology. Barratt, M., Avner, E., Harmon, W. (Hrg.), 4. Auflage, 731-743.
Dötsch, J., Dittrich, K., Plank, C., Rascher, W. (2006): <i>Is tacrolimus for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome better than ciclosporin A?</i> Nephrol Dial Transplant 21:1761-1763.
Dötsch, J., Müller-Wiefel, D.E., Kemper, M.J. (2009): <i>Biologika in der Therapie des nephrotischen Syndroms</i> . Monatsschr Kinderheilkd, 157:247-253.
Dötsch, J., Müller-Wiefel, DE, Kemper, MJ (2007; online veröffentlicht): <i>Rituximab: is replacement of cyclophosphamide and calcineurin inhibitors in steroid-dependent nephrotic syndrome possible?</i> Pediatr Nephrol 2008, 23:3–7.
Eddy, AA, Symons, JM. (2003): <i>Nephrotic syndrome in childhood</i> . Lancet 362(9384):629-39.
Ehrich, J. (2007): <i>Glomeruläre Erkrankungen</i> . In: Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Reinhardt, D., 8. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 1209-1222.
Fakhouri, F., Bocquet, N., Taupin, P., Presne, C., Gagnadoux, MF, Landais, P., Lesavre, P., Chauveau, D., Knebelmann, B., Broyer, M., Grünfeld, JP, Niaudet, P. (2003): <i>Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood</i> . Am J Kidney Dis. Mar;41(3):550-7.
Filler, G., Huang, S.-H., Sharma, A.P. (2011): <i>Should we consider MMF therapy after rituximab for nephrotic syndrome?</i> Pediatr Nephrol 26: 1759-1762.
Foster, B., Shults, J., Zemel, B., Leonard, M. (2006): <i>Risk factors for glucocorticoid-induced obesity in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome</i> . Pediatr Nephrol 21: 973–980.
Fujinaga, S., Hirano, D., Nishizaki, N. Kamei, K., Ito, S., Ohtomo, Y., Shimizu, T., Kaneko, K. (2010): <i>Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine</i> . Pediatr Nephrol, 25:539–544.

- Gilbert, R., Hulse, E., Ridgen, S. (2006): *Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome*. *Pediatr Nephrol* 21:1698–1700.
- Guignonis, V., Dallochio, A., Baudouin, V., Dehennault, M., Hachon-Le Camus, C., 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 cyclosporinedependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases*. *Pediatr Nephrol*, 23:1269–1279.
- Gulati, A., Sinha, A., Jordan, S.C., Hari, P., Dinda, A.K., Sharma, S., Srivastava, R.N., Moudgil, A., Bagga, A. (2010): *Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and –dependent nephrotic syndrome: multicentric report*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 5.
- Haffner, D., Fischer, D.-C. (2009): *Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives*. *Pediatr Nephrol*, 24:1433–1438.
- Haubitz, M. (2008): *Rituximab*. *Nephrologe* 3:245–248.
- Hodson, EM, Willis, NS, Craig, JC (2000): *Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials*. *Arch Dis Child*. 83(1):45-51.
- Hodson, EM, Willis, NS, Craig, JC (2007): *Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children*. *Cochrane Database Syst Rev*. (4):CD001533.
- Hodson, EM, Willis, NS, Craig, JC (2008): *Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children*. *Cochrane Database Syst Rev*. (1):CD002290.
- Hofstra, J., Deegens, J., Wetzels, J. (2007): *Rituximab: effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome?* *Nephrol Dial Transplant* 22:2100.
- Hogg, RJ, Fitzgibbons, L., Bruick, J. et al. (2006): *Mycophenolat mofetil in children with frequently relapsing nephritic syndrome: a report from Southwest Pediatric Nephrology Study Group*. *Clin J Am Soc Nephrol* 1(6):1173-1178.
- Iijima, K. (2011): *Rituximab for childhood refractory nephrotic syndrome*. *Pediatrics International* (2011) 53, 617-621.
- International Study of Kidney Disease in Children (1978): *Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis*. *Kidney International* (1978) 13, 159-65.
- International Study of Kidney Disease in Children (1981): *The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children*. *The Journal of Pediatrics* 1981 Apr; 98(4):561-4.
- Ito, S., Tsutsumi, A., Harada, T., Inaba, A., Fujinaga, S., Kamei, K. (2010): *Long-term remission of nephrotic syndrome with etanercept for concomitant juvenile idiopathic arthritis*. *Pediatr Nephrol*, published online: 09 June 2010.
- Ito, S., Kamei, K., Ogura, M., Sato, M., Fujimaru, T., Ishikawa, T., Udagawa, T., Iijima, K. (2011): *Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome*. *Pediatr Nephrol* (2011) 26:1823-1828.
- Kamei, K., Ito, S., Nozu, K., Fujinaga, S., Nakayama, M., Sako, M., Saito, M., Yoneko, M., Iijima, K. (2009): *Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children*. *Pediatr Nephrol*, 24:1321–1328.
- Kemper, MJ (2007): *Rituximab beim Nephrotischen Syndrom*. *Nephrologe* 2:204-

205.
Kemper, MJ, Altrogge, H., Ludwig, K., Timmermann, K., Müller-Wiefel, DE (2000): <i>Unfavourable response to cyclophosphamid in steroid-dependent nephrotic syndrome</i> . <i>Pediatr Nephrol</i> 14:772-775.
Kemper, MJ, Amon, O., Timmermann, K., Altrogge, H., Müller-Wiefel, D.E. (1998): <i>Die Behandlung des häufig rezidivierenden steroidsensiblen idiopathischen nephrotischen Syndroms im Kindesalter mit Levamisol</i> . <i>Deutsche Medizinische Wochenschrift</i> 123, 239-243.
Kemper, MJ, Gellermann, J., Habbig, S., Krmar, T., Dittrich, K., Jungraithmayr, T., Pape, L., Patzer, L., Billing, H., Weber, L., Pohl, M., Rosenthal, K., Rosahl, A., Müller-Wiefel, D., Dötsch, J. (2011): <i>Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome</i> . <i>Nephrology, Dialysis, Transplant</i> , 2012 May;27(5):1910-5. Epub 2011 Nov 9.
Kemper, MJ, Meyer-Jark, T., Lilova, M., Müller-Wiefel, DE (2003): <i>Combined T- and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome</i> . <i>Clin Nephrol</i> . 60(4):242-7.
Kemper, MJ, Zepf, K., Klaassen, I., Link, A., Müller-Wiefel, DE (2005): <i>Changes of lymphocyte populations in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome are more pronounced in remission than in relapse</i> . <i>Am J Nephrol</i> Mar-Apr;25(2):132-7.
Klaassen, I., Kemper, M. (2010): <i>Das nephrotische Syndrom im Kindesalter</i> . <i>Kinder- und Jugendmedizin</i> 04/2010, Vol. 10: 203-210.
Klein, M., Henschkowski, J., Yu, Z., Vogt, B. (2004): <i>Edema and the nephrotic syndrome</i> . <i>Therapeutische Umschau</i> , 61(11): 655-60.
Kyrieleis, H., Levchenko, E., Wetzels, J. (2007): <i>Long-Term Outcome After Cyclophosphamide Treatment in Children With Steroid-Dependent and Frequently Relapsing Minimal Change Nephrotic Syndrome</i> . <i>American Journal of Kidney Diseases</i> , Vol 49, No 5 (May): 592-597.
Lennon, R., Watson, L. Webb, N. (2009): <i>Nephrotic syndrome in children</i> . <i>Pediatrics and child health</i> 20:1, Elsevier Ltd., S. 36-42.
Manrique-Rodríguez, S., Fernandez-Llamazares, C., Sanjurjo-Saez, M. (2010): <i>Pharmacotherapeutic review and update of idiopathic nephrotic syndrome in children</i> . <i>Pharm World Sci</i> , published online: 13 March 2010.
Michalk, D. (2007): <i>Das Nephrotische Syndrom</i> . In: <i>Pädiatrie</i> . Sitzmann, F. (Hrg.), 3. Auflage, Thieme, Stuttgart, 405-409.
Moudgil, A., Nast, CC, Bagga, A., Wei, L., Nurmamet, A., Cohen, AH et al. (2001): <i>Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy</i> . <i>Kidney Int</i> . 59(6):2126-33.
Neuhaus, T., Rüth, E.-M., Kemper, MJ (2006): <i>Obesity and other clinical endpoints in steroid-sensitive nephrotic syndrome</i> . <i>Pediatr Nephrol</i> 22:471.
Niaudet, P., Boyer, O. (2009): <i>Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects</i> . In: <i>Pediatric Nephrology</i> . Avner, E., Harmon, W., Niaudet, P., Yoshikawa, N. (Hrg.), 6. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 667-702.
Oh, Jun, Kemper, MJ (2010): <i>Second-line options for refractory steroid-sensitive and -resistant nephritic syndrome</i> . <i>Expert Rev. Clin. Pharmacol</i> . 3(4): 527-537.
Peters, HP, van de Kar, NC, Wetzels, JF (2008): <i>Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: report of four cases and review of literature</i> . <i>Neth J Med</i> 66:408-415.
Prytuła, A., Iijima, K., Kamei, K., Geary, D., Gottlich, E., Majeed, A., Taylor, M.,

- Marks, S.D., Tuchman, S., Camilla, R., Ognjanovic, M., Filler, G., Smith, G., Tullus, K. (2009): *Rituximab in refractory nephrotic syndrome*. *Pediatr Nephrol*, 25:461–468.
- Ravani, P., Magnasco, A., Edefonti, A., Murer, L., Rossi, R., Ghio, L., Benetti, E., Scozzola, F., Pasini, A., Dallera, N., Sica, F., Belingheri, M., Scolari, F., Ghiggeri, G.M. (2011): *Short-term effects of rituximab in children with steroid- and Calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 6: 1308-1315.
- Rüth, E.-M., Kemper, MJ, Leumann, E., Laube, G., Neuhaus, T. (2005): *Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome*. *J Pediatr* 147:202-7.
- Sellier-Leclerc, A.-L., Baudouin, V., Kwon, T., Macher, M.-A., Guérin, V., Lapillonne, H., Deschenes, G., Ulinski, T. (2011): *Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood – follow-up after CD19 recovery*. *Nephrology, Dialysis, Transplant* (2011) 0: 1-7.
- Sellier-Leclerc, A.-L., Macher, M.-A., 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, A., Filler, G. (2008; online veröffentlicht): *Role of mycophenolate mofetil in remission maintenance after a successful response to rituximab*. *Pediatr Nephrol* 2009, 24:423–424.
- Simmonds, J., Grundy, N., Trompeter, R., Tullus, K. (2008): *Long-term steroid treatment and growth: a study in steroid-dependent nephrotic syndrome*. *Arch Dis Child* 2010 95: 146-149.
- Smith G. (2007): *Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome?* *Pediatr Nephrol* 22:893–898.
- Stahl, R.A.K., Harendza, S., Panzer, U., Schneider, A., Thaiss, F., Wenzel, U. (2006): *Niere und ableitende Harnwege*. In: *Klinische Pathophysiologie*. Siegenthaler, W., Blum, H.E., 9. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 953.
- Von Schnakenburg, C., Brandis, M. (2008): *Nephrotisches Syndrom*. In: *Pädiatrie*. Lentze, M., Schulte, F., Schaub, J., Spranger, J., 3. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 1361-1364.
- Zachwieja, J., Silska, M., Ostalska-Nowicka, D., Soltysiak, J., Lipkowska, K., Blumczynski, A., Musielak, A. (2012): *Efficacy and safety of rituximab treatment in children with primary glomerulonephritis*. *Journal of Nephrology* 2012 Feb 10:0.

## **8. Danksagung**

Für die freundliche und unterstützende Betreuung während dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. med. M. J. Kemper.

Ich danke allen Ärzten und Pflegern, die mich in den GPN-Zentren stets freundlich aufgenommen und mir bei der Archivierung der Daten geholfen haben.

Außerdem möchte ich mich von Herzen bei meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Freunden für Ihre stete Unterstützung und Motivation bedanken. Insbesondere danke ich hierbei Christina Heinbokel für Ihre wertvollen Ratschläge.

Mein besonderer Dank gilt meinem Freund Marius Hielscher, der mir mit seinem Wissen und seiner Geduld bei der statistischen Datenauswertung geholfen hat und mir während der gesamten Zeit zur Seite stand.

## 9. 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.

Unterschrift: .....