

Aus der Klinik für Nephrologie und Dialyse des Zentrums für Innere Medizin

Chefarzt: Priv. Doz. Dr. med. habil. N. Braun

HELIOS Kliniken Schwerin

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Rostock

Epidemiologie und Prognose der Glomerulonephritis unter evidenzbasierter Therapie in Westmecklenburg

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Anna Schweisfurth

geboren am 21.01.1977 in Sankt-Petersburg, Russland

aus Schwerin

Rostock, 2010

Dekan: Prof. Dr. med. habil. Emil C. Reisinger

urn:nbn:de:gbv:28-diss2010-0191-0

- Dekan Prof. Dr. med. E. C. Reisinger
1. Gutachter PD Dr. med. Norbert Braun
Klinik für Nephrologie und Dialyse
HELIOS-Kliniken Schwerin
2. Gutachter Prof. Dr.-Ing. Günther Kundt
Institut für Biostatik und Informatik für Medizin
Medizinische Fakultät der Universität Rostock
3. Gutachter Prof. Dr. med. Hermann-Josef Gröne
Abteilung zelluläre und molekulare Pathologie
Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
- Tag der Verteidigung: 30 November 2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	7
1.1	Forschungsstand	7
1.2	Einteilung der Glomerulonephritiden und Begriffserklärung.....	7
1.3	Primäre GN.....	9
1.3.1	IgA-Nephritis (IgAN).....	9
1.3.2	Glomeruläre Minimalläsion (MCN, Minimal-Change-Glomerulopathie, Nil-Disease, Lipoidnephrose).....	11
1.3.3	Fokal-Segmentale Glomerulosklerose (FSGS).....	13
1.3.4	Membranöse Glomerulonephritis (MGN)	15
1.3.5	Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN, mesangiokapilläre Glomerulonephritis, chronische hypokomplementämische Glomerulonephritis)	18
1.4	Sekundäre Glomerulonephritis	19
1.4.1	Nierenbeteiligung bei systemischen Vaskulitiden.....	19
1.4.1.1	Wegener'sche Granulomatose (WG).....	20
1.4.1.2	Mikroskopische Polyangiitis (MPA)	21
1.4.1.3	Behandlung der Wegener'sche Granulomatose und der Mikroskopischen Polyangiitis	22
1.4.1.4	Purpura Schoenlein-Henoch (PSH)	23
1.4.2	Systemischer Lupus erythematodes (SLE).....	24
2.	Untersuchungsansatz.....	26
3.	Methodisches Vorgehen.....	26
3.1	Studienart.....	26
3.2	Patientenkollektiv	27
3.3	Beobachtungszeitraum	28
3.4	Untersuchungsparameter	28
3.5	Statistische Methoden.....	31
4.	Ergebnisse	34
4.1	Biopsierate.....	34
4.2	Prävalenz und Altersverteilung	34
4.3	Inzidenz	36
4.4	Glomeruläre Minimalläsion.....	37
4.4.1	Alter und Geschlechtsverteilung	37
4.4.2	Initiale Nierenfunktion	37
4.4.3	Initiale Proteinurie	38
4.4.4	Initialer Blutdruck	38
4.4.5	Behandlung.....	38
4.5	Fokal-segmentale Glomerulosklerose	38
4.5.1	Alter und Geschlechtsverteilung	38
4.5.2	Initiale Nierenfunktion	39
4.5.3	Initiale Proteinurie	39
4.5.4	Initialer Blutdruck	39
4.5.5	Behandlung.....	39
4.6	Mesangioproliferative Glomerulonephritis (einschließlich IgA-Nephropathie)	40

4.6.1	Alter und Geschlechtsverteilung	40
4.6.2	Initiale Nierenfunktion	40
4.6.3	Initiale Proteinurie	40
4.6.4	Initialer Blutdruck	40
4.6.5	Behandlung.....	41
4.7	Membranoproliferative Glomerulonephritis.....	41
4.8	Membranöse Glomerulonephritis	42
4.8.1	Alter und Geschlechtsverteilung	42
4.8.2	Initiale Nierenfunktion	42
4.8.3	Initiale Proteinurie	42
4.8.4	Initialer Blutdruck	42
4.8.5	Behandlung.....	43
4.9	Rapid progressive Glomerulonephritis.....	43
4.9.1	Alter und Geschlechtsverteilung	43
4.9.2	Initiale Nierenfunktion	44
4.9.3	Initiale Proteinurie	44
4.9.4	Initialer Blutdruck	44
4.9.5	Behandlung.....	44
4.10	Immunkomplexglomerulonephritis	44
4.10.1	Alter und Geschlechtsverteilung	45
4.10.2	Initiale Nierenfunktion	45
4.10.3	Initiale Proteinurie	45
4.10.4	Initialer Blutdruck	45
4.10.5	Behandlung.....	45
4.11	Einfluss evidenzbasierter Therapie auf Prognose der Glomerulonephritis	45
4.11.1	Primäre Glomerulonephritis	46
4.11.2	Sekundäre Glomerulonephritis	46
4.11.3	Nebenwirkungen und Therapieabbrüche.....	47
4.11.4	Prognose der Glomerulonephritis unter evidenzbasierter Therapie (intention-to-treat-Analyse).....	48
4.12	Kaplan-Meyer -Überlebensanalyse	50
4.13	COX-Regressionsanalyse	56
4.13.1	Univariate Analyse	56
4.13.2	Multivariate Analyse	60
5.	Diskussion	62
5.1	Epidemiologie der glomerulären Erkrankungen in Norddeutschland	63
5.2	Prognose unter evidenzbasierter Therapie.....	67
5.2.1	Histologische Form der Glomerulonephritis	68
5.2.2	Alter.....	69
5.2.3	Arterielle Hypertonie.....	70
5.2.4	Arterioskleroserisiko	74
5.2.5	Komorbiditäten.....	74
5.2.6	Proteinurie	75
5.2.6.1	Nephrotisches Syndrom als Indikation zur Nierenbiopsie	75
5.2.6.2	Proteinurie als Prognosefaktor.....	77

5.2.7	Tubulointerstitielle Fibrose.....	78
5.2.8	Therapieregime.....	79
5.2.9	Intensivbetreuung	82
5.2.10	Unabhängige Prognosefaktoren.....	82
6.	Zusammenfassung.....	83
7.	Anlagen	84
7.1	Abkürzungsverzeichnis	84
7.2	Patientenanschreiben, Patienteninformation.....	86
7.3	Literaturverzeichnis	88
7.4	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
7.5	Eidesstattliche Erklärung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
8.	Danksagung	97

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Einzugsgebiet der HELIOS Kliniken Schwerin mit niedergelassenen Nephrologen und deren relativen Anteil je 100.000 Einwohner je Landkreis bzw. kreisfreier Stadt.....	27
Abbildung 2:	Altersverteilung von nierenbiopsierten Patienten	35
Abbildung 3:	Anteil der definierten histologischen Formen im Nierenbiopsiekollektiv von 200 Patienten mit primärer oder sekundärer GN.....	36
Abbildung 4:	Überlebenskurve für alle 200 GN-Patienten	50
Abbildung 5:	Überlebenskurven nach Kaplan-Meyer bei Patienten mit primärer oder sekundärer Glomerulonephritisform; (Logrank-Test: $p < 0,001$).....	51
Abbildung 6:	Überlebenskurven und p-Werte der Logrank-Tests bei Patienten mit verschiedenen Glomerulonephritisformen im paarweisen Vergleich	52
Abbildung 7:	Überlebenskurven nach Kaplan-Meyer von Patienten mit und ohne tubulointerstitieller Fibrose in Nierenbiopsat bei der Diagnosestellung (Logrank-Test: $p < 0,001$)	53
Abbildung 8:	Überlebenskurven nach Kaplan-Meyer bei Patienten mit Hypertonie bzw. ohne Hypertonie zum Ende der Beobachtungszeit (Logrank-Test: $p = 0,012$	54
Abbildung 9:	Überlebenskurven nach Kaplan-Meyer bei Patienten mit bzw. ohne Intensivbetreuung mittels Proteinbestimmung in 24-Stunden-Sammelurin (Logrank-Test: $p = 0,001$)	55
Abbildung 10:	Überlebenskurven nach Kaplan-Meyer und p-Werte der Logrank-Tests bei Patienten mit verschiedenen Therapieregimen im paarweisen Vergleich.....	56
Abbildung 11:	Biopsieraten und GN-Inzidenz in verschiedenen Ländern.....	64
Abbildung 12:	Vorkommen der arteriellen Hypertonie in verschiedenen Glomerulonephritisgruppen bei Diagnosestellung	71
Abbildung 13:	Vorkommen der arterielle Hypertonie in verschiedenen Glomerulonephritisgruppen am Ende der Beobachtungszeit.	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Jährliche Nierenbiopsie Raten p.m.p. an den HELIOS Kliniken Schwerin 2003-2008	34
Tabelle 2:	Jährliche Inzidenz der GN-Formen je 1.000.000 Einwohner (p.m.p.)	36
Tabelle 3:	Jährliche Inzidenz von sekundären GN je 1.000.000 Einwohner (p.m.p.).....	37
Tabelle 4:	Vergleich der Nierenfunktionswerte und Blutdruckeinstellung bei Patienten mit primären Glomerulonephritiden bei Diagnosestellung und am Ende der Studie	46
Tabelle 5:	Vergleich der Nierenfunktionswerten und Blutdruckeinstellung bei Patienten mit sekundären Glomerulonephritiden bei Diagnosestellung und am Ende der Studie	47
Tabelle 6:	Mittlere Beobachtungszeit von Patienten mit verschiedenen Glomerulonephritisformen	48
Tabelle 7:	Endergebnisse der Therapie bei Patienten mit verschiedenen Glomerulonephritisformen	49
Tabelle 8:	Univariate COX-Regressionsanalysen	59
Tabelle 9:	Multivariate COX-Regressionsanalyse der Vorwärts-Selektionsmethode.....	61
Tabelle 10:	Nationale und regionale Verteilungsmuster von histologischen Glomerulonephritisformen im Vergleich	67
Tabelle 11:	Anteil der Patienten die den kombinierten Endpunkt (Tod, Dialyse oder Kreatininverdoppelung) nicht erreichen.....	69
Tabelle 12:	Prozentuelle Verteilung von nephrotischen Glomerulonephritispatienten in verschiedenen internationalen epidemiologischen Studien im Vergleich zu unseren Daten.....	77
Tabelle 13:	Prozentuelles Vorkommen des nephrotischen Syndroms verschiedener Glomerulonephritisformen zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie (in %)	78
Tabelle 14:	Die Endergebnisse der Therapie bei MGN-Patienten in unserer Studie im Vergleich zu anderen Studien	81

1. Einleitung

1.1

Forschungsstand

Daten über die Prävalenz und Inzidenz der Glomerulonephritiden (GN) liegen kaum vor, da entsprechende Studien aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der heterogenen medizinischen Versorgungsstrukturen insbesondere in Deutschland nur schwer durchzuführen sind.

Außerdem beginnen die meisten GN „stumm“, d. h. ohne dramatische klinische Symptomatik, ziehen sich chronisch über Jahre hin und werden erst kurz vor Erreichen der Dialysepflichtigkeit für Patient und Arzt klinisch auffällig. Auf jeden Patienten mit einer manifesten, behandlungsbedürftigen GN fallen etwa 5 bis 10 Fälle mit einer nicht klinisch manifesten und nicht diagnostizierten Erkrankung (*Marti et al., 2003*). Darüber hinaus wurde über Patienten berichtet, deren renale Diagnose bei Dialysebeginn unklar ist und auch nicht mehr erhoben werden kann (*Schratzberger et al., 2006*). Eine histologisch gesicherte GN ist eine relativ seltene, dafür aber schwere Erkrankung, da GN nach den diabetischen und vaskulären Nephropathien die dritthäufigste Ursache für eine terminale (dialysepflichtige) Niereninsuffizienz in Deutschland ist (*Frei et al., 2008*).

Aktuelle epidemiologische Daten von Nierenerkrankungen in Europa sind von den großen nationalen Nierenbiopsie-Registern aus Dänemark (*Heaf et al., 1999*), Spanien (*Rivera et al., 2002*), Finnland (*Wirta et al., 2008*) und Tschechien (*Rychlik et al., 2004*) bekannt. Für Deutschland liegen nur vereinzelte, regional begrenzte und unsystematische Untersuchungen vor.

1.2

Einteilung der

Glomerulonephritiden und Begriffserklärung

Die GN sind entzündliche Erkrankungen des Filterapparates (Glomerulus), die in der Regel beide Nieren befallen. Während die histologische Klassifizierung nach der glomerulären Pathologie erfolgt, bestimmen die tubulointerstitielle Atrophie und Fibrose die Langzeitprognose der Erkrankung. Man unterscheidet primäre (ätiologische Hintergründe sind unbekannt) und sekundäre GN (renale Manifestation in Zuge einer Systemerkrankung) sowie angeborene und erworbene Formen.

Klinisch werden fünf Symptomkomplexe bzw. Syndrome unterschieden (*Kuhlmann, 2008*):

- asymptomatische Proteinurie /Hämaturie,
- akutes nephritisches Syndrom,
- nephrotisches Syndrom,
- rasch progrediente GN und
- chronische GN.

Anhand des klinischen Bildes und der üblichen Labordiagnostik ist es nicht möglich, auf die histologische Form der GN zu schließen. Ebenso kann nur eine begrenzte Aussage zur Prognose der GN gemacht werden. Daher ist bis heute die histologische Sicherung eines Verdachts auf eine glomeruläre Grundkrankheit von entscheidender Bedeutung (*Amann et al., 2008*). Aus dem Ergebnis der Nierenbiopsie lassen sich entscheidende Hinweise für das weitere therapeutische Vorgehen und die Prognose der Erkrankung ableiten. Gleichzeitig gelingt es immer wieder, seltene systemische Erkrankungen oder koexistierende primäre Nierenerkrankungen bei systemischen und metabolischen Grunderkrankungen zu sichern. So wurden bei Typ-2-Diabetikern mit renaler Pathologie bei bis zur Hälfte der Fälle nichtdiabetische Veränderungen wie unterschiedliche GN, Nephrosklerose, Leichtkettenerkrankungen und Vaskulitiden festgestellt (*Grabensee et al., 2005*).

Dabei ist die perkutane Nierenbiopsie heute ein sicheres diagnostisches Verfahren, wenn die üblichen Regeln sorgfältigen klinischen Arbeitens und eine entsprechende Überwachung von Gerinnungs- und Vitalparametern beachtet werden. Im Wesentlichen handelt es sich bei den beschriebenen Komplikationen um kleine perirenale Hämatome ohne signifikante Senkung von Hämoglobin, selbstlimitierende Makrohämaturie und hämodynamisch irrelevante AV-Fisteln (*Hergesell et al., 1998; Gerth et al., 2008*). Lebensbedrohliche Komplikationen (Tod, Nierenverlust, lebensbedrohliche Blutungen oder anhaltend hämodynamisch relevante AV-Fisteln) werden bereits seit einigen Jahren nicht mehr beschrieben (*Hergesell et al. 1998*). Bei fast 99 % aller nierenbiopsierten Patienten kann eine histologische Diagnose erzielt werden (*Amann et al., 2008*).

Histologisch grenzt man glomeruläre Erkrankungen ohne Zellproliferation (Leitsymptom Proteinurie ohne Hämaturie) von glomerulären Erkrankungen mit Leukozytotaxis (Leitsymptom Hämaturie und Proteinurie) ab (*Schatzberger et al., 2006*).

Nach dem histologischen Bild kann man folgende glomerulär-strukturelle Schädigungsmuster unterscheiden:

- Glomeruläre Minimalläsion (Lipoidnephrose, Minimal-Change-Nephropathie, MCN) als Epithelzell- (Podozyten-)Erkrankung,
- fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), fokal-globale Glomerulosklerose,
- membranöse GN (membranöse Nephropathie, MGN),
- diffus-proliferative (exsudative) GN,
- membranoproliferative GN (MPGN),
- extrakapilläre (rasch-progrediente) GN (mit glomerulären Halbmondproliferationen),
- mesangio-proliferative GN (MesGN),
- fokal-proliferative nekrotisierende GN,
- Strukturabnormalitäten der glomerulären Basalmembran und
- endokapilläre (akute) GN, meist postinfektiös.

Die Diagnosestellung erfolgt in Zusammenbetrachtung des klinischen Verlaufs, der Histologie, Paraklinik und Anamnese. Differenzialdiagnostisch ist die Abgrenzung von primären und sekundären GN-Formen unerlässlich, da sich die therapeutischen Konzepte bei den sekundären GN an der zugrunde liegenden Erkrankung orientieren. Für die primären GN-Formen existieren inzwischen trotz der Seltenheit der Erkrankung evidenzbasierte Therapiekonzepte, welche für den Patienten eine standardisierte Behandlung auf qualitativ hohem Niveau gewährleisten sollen.

1.3

Primäre GN

1.3.1 IgA-Nephritis (IgAN)

Die IgA-Nephritis ist durch intermittierende Episoden von Mikro- und/oder Makrohämaturie gekennzeichnet. Ein Teil der Patienten weist darüber hinaus auch eine arterielle Hypertonie auf. Die Nierenfunktion ist anfangs normal, verschlechtert sich aber insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie im Verlauf von 10 bis 20 Jahren bis zur Dialysepflichtigkeit. Die Erstbeschreibung der Erkrankung erfolgte durch J. Berger 1968 und wurde durch den immunfluoreszenzmikroskopischen Nachweis mesangialer IgA-Ablagerungen charakterisiert (Berger's disease) (*Berger et Hinglais, 1968*).

Die IgAN ist die weltweit häufigste Form der GN. Die Inzidenz der Erkrankung liegt in Westeuropa bei 8-40 Neuerkrankungen p.m.p (*Simon et al., 2005; Tiebosch et al., 1987; Stratta et al., 1996; Schena, 1997; Rivera, 2002, Donadio et al., 2002*). Diese Schwankungsbreite resultiert aus einer unterschiedlichen Biopsiehäufigkeit in der Bevölkerung. Zudem soll eine Korrelation zwischen der Häufigkeit einer IgAN und dem sozioökonomischen Stand bestehen (Hygienehypothese) (*Floege, 2008*).

Es ist davon auszugehen, dass mehrere pathogenetische Faktoren für die Entstehung der IgAN verantwortlich sind. Zudem scheint eine genetische Prädisposition für die Entwicklung der IgAN bei bestimmten Bevölkerungsgruppen zu existieren (*Jennette et al., 1985*). Einige Studien haben einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von IgAN und HLA-Antigenen nachgewiesen (*Donadio et al., 2002*).

IgAN ist eine Immunkomplex-GN. In ihrer „klassischen“ Präsentation zeichnet sich IgAN durch eine Ablagerung von IgA1-Molekülen in polymerer Form im Mesangium aus (Nachweis mittels Immunohistologie), begleitet von mesangialer Proliferation und einer Verbreiterung der mesangialen Matrix. Im Knochenmark liegt vermutlich ein bislang nicht näher charakterisierter Defekt der Stammzellen vor, der für die Überproduktion von IgA1 verantwortlich ist, wie aktuelle tierexperimentelle Befunde nahelegen (*Thaiss et al., 2000*). Bereits in den 1990er-Jahren wurde „vermindert galaktosyliertes“ IgA1 gefunden. Diese quantitative Veränderung an den IgA-Molekülen ermöglicht eine bessere Bindung an das Mesangium und wirkt als Neoantigen mit einschließender Bildung von IgG-Autoantikörper.

Die evidenzbasierte Therapie richtet sich nach Risikogruppen von Patienten. Bereits in den 1980er Jahren wurden Risikofaktoren für Nierenfunktionsverschlechterungen untersucht und verifiziert (*Almartine et al., 1991*).

Derzeit sind die Risikogruppen von Patienten wie folgt definiert:

- Patienten mit guter Langzeit-Prognose: Proteinurie <0,5-1g/d, Normotonie, normale GFR,
- Patienten mit Risiken einer Nierenfunktionsverschlechterung: Proteinurie >1g/d, renale Hypertonie, zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie bereits eingeschränkte GFR,
- Patienten mit ungewöhnlich verlaufender IgAN: nephrotisches Syndrom, akutes Nierenversagen, RPGN).

Vermutlich haben Patienten mit einer kleinen Proteinurie unter 1 g/d eine gute Langzeitprognose und werden daher i. d. R. nur jährlich nephrologisch kontrolliert. Für Patienten mit dem Risiko einer Nierenfunktionsverschlechterung ist die Wirksamkeit einer Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in mehreren Studien belegt (*Li et al., 2006; Ruggenti et al., 1998*).

Bei einer Progression der Proteinurie oder einem GFR-Abfall sollte eine weitere Eskalierung der Therapie erfolgen. Bevorzugt wird in Abhängigkeit von der GFR und dem

Kreatinin-Wert entweder die Steroidtherapie nach Pozzi oder eine immunsuppressive Therapie nach Ballardie und Roberts (Manchester Protokoll):

- Pozzi:

In den Monaten 0, 2, 4: 1 g Methylprednisolon/d i.v. jeweils an drei aufeinanderfolgenden Tagen
Alternierend jeden zweiten Tag für sechs Monate: Prednisolon 0,5 mg/kgKG p.o.

- Ballardie = Manchester-Protokoll (Ballardie et Roberts, 2002):

Prednisolon 40 mg/d p.o. täglich mit Reduktion auf 10 mg/d nach zwei Jahren
Cyclophosphamid 1,5 mg/kgKG/d abgerundet auf die niedrigste 50 mg Dosis p.o. für drei Monate, dann Azathioprin 1,5 mg/kgKG für mindesten zwei Jahre.

Aktuell werden ähnliche immunsuppressive Ansätze in der STOP-IGA-Studie weiter untersucht (Floege et al., 2009). Samuels et al. (2009) untersuchten in Auswertung von 13 Studien die Auswirkung der Immunsuppression in der IgA-Nephritis-Therapie. Es wurde ein Zusammenhang zwischen Steroidgabe und niedrigerem Risiko für Nierenfunktionsverschlechterung sowie eine positive Auswirkung auf Proteinurie festgestellt. Bei ungewöhnlichem Verlauf, z. B. mit nephrotischem Syndrom oder rasch progredienter Nierenfunktionsverschlechterung, empfiehlt sich eine Rebiopsie zur Untersuchung koexistierender glomerulärer Veränderungen, wie einer Podozytenfußfortsatzverplumpung oder mesangialer Halbmondproliferationen, um die spezifische Therapie ggf. anzupassen.

1.3.2 Glomeruläre Minimalläsion (MCN, Minimal-Change-Glomerulopathie, Nil-Disease, Lipoidnephrose)

Die Minimal-Change-Glomerulopathie zeichnet sich klinisch durch eine schwere, oft isolierte Proteinurie, meist normale Nierenfunktion, normalen Blutdruck sowie häufige Spontanremissionen aus. Bei Erwachsenen mit nephrotischem Syndrom leiden 20 % an glomerulärer Minimalläsion. Dagegen ist bei Kindern unter zehn Jahren eine glomeruläre Minimalläsion (MCN) in 90 % der Fälle die Ursache für ein nephrotisches Syndrom. Die jährliche Inzidenz der MCN beträgt in Europa 4-5 Neuerkrankungen p.m.p. Angesichts des seltenen Vorkommens von MCN werden epidemiologische Daten oft mit fokal-segmentaler Glomerulosklerose (FSGS) zusammengefasst. So liegt die jährliche Inzidenz für beide Erkrankungen in Finnland bei 2 bis 27 p.m.p (Wirta et al., 2007).

Histologisch handelt es sich um geringgradige lichtmikroskopische Veränderungen des Glomerulus. Gelegentlich findet sich eine geringe mesangiale Zellvermehrung. Elektronenmikroskopisch ist MCN durch eine Verschmelzung der Epithelzellfußfortsätze gekennzeichnet. Dort zeigt sich gleichzeitig das Fehlen der Schlitzmembran. In den letzten Jahren konnten viele neue Erkenntnisse über die Pathophysiologie des nephrotischen Syndroms gewonnen werden. Im Zentrum der Pathogenese steht eine primäre Podozytenschädigung durch einen löslichen Faktor, möglicherweise ein Zytokin aus CD8-positiven Zellen. Die Mehrzahl von podozytären Proteinen (Nephrin, Podocin, alfa-Actinin-4, CD2AP, TRPC6, Laminin-B2), die entweder eine Aufbaurolle für die Filtrationsbarriere darstellen oder als podozytäre Transkriptionsfaktoren (LMX1 und WT1) wirken, spielen in der Pathogenese eine wichtige Rolle. Es wird diskutiert, ob MCG und FSGS aufgrund ihrer sehr ähnlichen klinischen Präsentation verschiedene Subtypen einer Krankheit sind. Auf jeden Fall können beide als Podozytopathie beschrieben werden. Bei MCN ist die Podozytenschädigung reversibel, so dass ein Nierenfunktionsverlust selten ist. FSGS zeigt sich durch teilweise irreversible Podozytenveränderungen, was mit fortschreitender Niereninsuffizienz einhergeht (*Walz, 2003; Weber, 2006*). Die Langzeitprognose bei Patienten mit MCN ist, abhängig vom Alter des Patienten, prinzipiell gut. Prädiktoren für eine schlechte Langzeitprognose sind schlechtes Ansprechen der Proteinurie auf Steroide in den ersten acht Wochen und häufige Rezidive.

Bereits in den 1950er Jahren wurde die Wirksamkeit von Kortikosteroiden bei Kindern mit nephrotischem Syndrom beschrieben (*A Report of the International Study of Kidney Disease in Children, 1981*).

Black et al. berichtete in den 1970er Jahren über die Wirksamkeit der Prednisolon-Gabe bei erwachsenen Patienten mit MCN in Bezug auf ein nephrotisches Syndrom im Rahmen einer kontrollierten Studie (*Black et al., 1970*). In einer anderen Studie mit 33 MCN-Patienten und einer Beobachtungszeit von elf Jahren konnte unter niedrig dosierter Prednisolon-Gabe am Ende der Beobachtungszeit bei 66 % der Patienten eine Remission des nephrotischen Syndroms erzielt werden. Nach den Ergebnissen der Untersuchungen von Nolasco (*Nolasco et al., 1986*) konnte nach acht Wochen Prednisolon-Gabe (initiale Dosis 60mg/24h) bei 60 % der Patienten, nach 16 Wochen bei 76 % Patienten und insgesamt bei 81 % Patienten eine Remission erreicht werden. Seitdem ist dies die Therapie der Wahl, unabhängig vom Manifestationsalter der Erkrankung.

Als supportive Therapie dienen blutdrucksenkende Maßnahmen und Osteoporoseprophylaxe. Eine komplette Remission wird definiert als Abfall des Protein (mg)/Kreatinin (mg)-Quotienten im Urin auf $\leq 0,2$ (Kuhlmann, 2008). Falls dies nach 16 Wochen noch nicht erreicht ist, geht man von einer Steroidresistenz aus. Die Studienlage bezüglich der Therapie von Patienten mit Steroidresistenz bzw. Rückfall in das nephrotische Syndrom ist spärlich. Bei wiederholten Gaben von Glukokortikoiden wird zwar wiederum bei fast 95 % der pädiatrischen Patienten eine erneute Remission erreicht, aber durch eine steigende kumulative Dosis zeigen sich erhebliche Nebenwirkungen.

Im Ergebnis einer Studie mit MCN-Patienten aus dem Jahr 1986 wurde die Wirksamkeit von Cyclophosphamid bezüglich des Erreichens einer Remission des nephrotischen Syndroms bei Steroidresistenz oder häufigen Rezidiven aufgezeigt. Der Effekt von Cyclophosphamid auf eine Remission wurde auch als stabiler und prolongierter (gegenüber Prednisolon) bezeichnet (Nolasco et al., 1986). Die nachfolgenden Studien brachten vergleichbare Ergebnisse, basierten aber auf deutlich weniger Patientenfällen. Aufgrund dessen empfehlen die Leitlinien (Bargman et al., 1999) den Einsatz von alkylierenden Agenten bei Patienten mit Steroidabhängigkeit, -resistenz und häufigen Rezidiven (Cyclophosphamid-Kurzzeittherapie 2-3 mg/kg KG über 8-12 Wochen). Die Ciclosporin A-Gabe wird nach aktueller Studienlage (Ponticelli et al., 1993; Meyrier et al., 1994) ebenfalls bei Steroidresistenz oder einem Rezidiv nach Cyclophosphamid-Gabe angewendet. Die Entscheidung bezüglich des Therapieregimes erfolgt individuell unter Beachtung von Alter, Krankheitsverlauf, vorausgegangenen Therapien, Nebenwirkungsprofil und Begleiterkrankungen.

1.3.3 Fokal-Segmentale Glomerulosklerose (FSGS)

Die FSGN manifestiert sich überwiegend als nephrotisches Syndrom und in ca. 1/5 der Fälle als asymptomatische Proteinurie. Es wird auch Hämaturie und die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie beobachtet. Bei ca. 20 % der Patienten liegt eine Kreatinin-erhöhung bereits bei Diagnosestellung vor.

Die Beschreibung von FSGS erfolgte erstmals 1957 durch Rich in einer Postmortem-Studie an 20 Kindern mit nephrotischem Syndrom. Er beschrieb die histologischen Merkmale sowie das Fortschreiten der pathologischen Veränderungen mit initialem juxtaglomerulären Befall und späterer Ausdehnung auf alle Glomeruli (Rich, 1957). Die epidemiologische Situation der FSGS wurde bereits in Abschnitt 1.3.2 dargelegt.

Histopathologisch finden sich fokal- oder segmental-sklerosierende glomeruläre Veränderungen mit kollabierten Kapillaren und Adhäsionen zwischen den Kapillarschlingen und der Bowman-Kapsel. Um zwischen primärer FSGS (pFSGS) und sekundärer FSGS (sFSGS) zu differenzieren, müssen folgende pathogenetische und histologische Aspekte betrachtet werden. Bei sFSGS handelt es sich um sekundäre-podozytäre Schäden aufgrund struktureller und funktioneller Adaptation nach Nephronverlust ohne einen diffusen Podozytenschaden, d. h. keine generalisierte Fußfortsatzverschmelzung. Bei Vorliegen von primären podozytären Defekten als Ursache der Erkrankung wird von einer primären Form ausgegangen. Es werden fortlaufend neue, mit der FSGS assoziierte humane Gendefekte identifiziert (NHPS1- und -2-Mutation, CD2AP-Mutation, ACTN-4-Mutation, WT1 Mutation usw.). Zudem werden neue Moleküle entdeckt, die im Podozyten eine unentbehrliche Rolle für die Funktion der Zellen spielen oder sogar podozytenspezifisch sind und deren Überexpression oder Knock-out einen dysregulierten Podozytenphänotyp und damit die Entstehung einer FSGS induzieren können (*Schiffer, 2006; Braun et al., 2009*).

Bei rekurrenten Formen werden zwei Pathogenese-Hypothesen favorisiert: Löslicher (plasmatischer) Permeabilitätsfaktor und genetische Komponente (*Gerke, 2007*). Mehr als die Hälfte der Patienten mit pFSGS und PU 3,5-14g/24h entwickeln innerhalb von zehn Jahren nach Diagnosestellung eine terminale Niereninsuffizienz. Alle Patienten mit PU über 14 g/24 h sind innerhalb von sechs Jahren dialyseabhängig (*Velosa et al., 1983*). Ziel der Therapie ist eine Remission des nephrotischen Syndroms (NS) und die Erhaltung bzw. Stabilisierung der Nierenfunktion.

Auch bei der FSGS richtet sich die therapeutische Strategie nach Prädiktoren für die Langzeitprognose. Patienten mit guter Prognose (Proteinurie <3,5 g/d) werden symptomatisch unter obligatorischem Einsatz von ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-II-Typ1-Rezeptorblockern behandelt. Bei Patienten mit FSGS und nephrotischem Syndrom wird nach den evidenzbasierten Leitlinien von 1999 (*Burgess, 1999*) eine Steroidmonotherapie empfohlen (Prednisolon 1 mg/kgKG/d über 12-16 Wochen, 0,5 mg/kgKG/d für weitere 6-8 Wochen, danach Dosisreduktion und Ausschleichen über weitere acht Wochen). Die Patienten, die eine prednisoloninduzierte Remission erreicht haben, zeigten gegenüber nicht behandelten oder steroidresistenten Patienten eine signifikant bessere Nierenfunktion im Zeitablauf.

Der aktuelle systematische Cochrane-Review (*Braun et al., 2009*) unterzieht Studien anhand statistischer Analysen einer Überprüfung, die nephrotische Patienten mit histologisch gesichertem pFSGS unter immunsuppressiver Therapie einbeziehen. Daraus ergaben sich folgende statistisch signifikante Unterschiede: Die Anwendung von CsA (initiale Dosis 3,5-5 mg/kg/d in zwei Dosen geteilt) in Kombination mit Prednisolon (0,15 mg/kg/d) erhöht das Auftreten von partialer Remission (PU weniger als 2 g/24 h, aber größer oder gleich als 0,2 g/24 h) im Vergleich zur singulären symptomatischen Therapie oder Prednisolon-Monotherapie. Jedoch kann sich die renale Funktion aufgrund der nephrotoxischen Wirkung von CsA im Laufe der langfristigen Therapie verschlechtern. Das Auftreten einer partiellen oder kompletten Remission gehört ebenso wie PU im subnephrotischen Bereich zu den günstigen Langzeitprognosekriterien. Ebenso kann eine Kurzzeittherapie mit Cyclophosphamid in Kombination mit Steroiden bei Ciclosporinresistenz versucht werden, doch ist ihr Erfolg nicht gesichert (*Braun et al., 2009*).

Aktuell wird die Frage diskutiert, ob die o. g. Immunmodulatoren nicht aufgrund ihres relativ schwachen und nicht anhaltenden Effekts durch ihre immunsuppressive Wirkung die Proteinurie verringern, sondern eventuell direkt auf die Mikroarchitektur des glomerulären Filters einwirken (*Meyrier, 2009*).

1.3.4 Membranöse Glomerulonephritis (MGN)

Die MGN ist die häufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom bei Erwachsenen. Bei einem Drittel der Patienten findet sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Hypertonie und in 50 % der Fälle eine Mikrohämaturie. Die Inzidenz der Erkrankung liegt in Europa (Finnland, Spanien) bei 5 bis 24 Fällen pro Jahr p.m.p. (*Wirta et al., 2008; Rivera et al., 2002*).

MGN ist eine Immunkomplexnephritis, bei der es zu einer lokalen Bildung von IgG, anderen Immunglobulinen und Komplement kommt. Ein mögliches Zielantigen beim Menschen ist kürzlich entdeckt worden. Die meisten Patienten mit idiopathischer MGN haben Antikörper gegen bestimmte Epitope des Phospholipase A₂-Rezeptor-Typs von Podozyten. Diese Antikörper waren nur bei Patienten mit idiopathischer MGN nachgewiesen worden (*Beck et al., 2009*).

Durch die Immunkomplexbildung wird lokal Komplement und der terminale membran-attackierende Komplex C5b-9 gebildet. Die Aktivierung der Komplementkaskade führt

zur Freisetzung von Sauerstoffradikalen und Zytokinen durch die Podozyten. Ihre morphologische Struktur wird geschädigt und Schlitzmembranproteine werden verändert exprimiert. Es kommt zur Proteolyse von Kollagen IV in der GBM (*Braun et al., 2009*).

In 80 % der Fälle handelt es sich bei MGN um primäre Formen. Die sekundäre MGN ist bei Infektionen, Tumorerkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Medikamentenexposition beschrieben worden. Der Spontanverlauf und die Prognose bei MGN sind sehr variabel und umstritten. Prinzipiell gilt die sogenannte Drittelregel: Bei einem Drittel der Patienten kommt es zur spontanen Remission, ein Drittel behält eine stabile Nierenfunktion, doch scheiden die Patienten weiterhin Protein über ihre Nieren aus (kompensiertes nephrotisches Syndrom), und ein weiteres Drittel entwickelt über 5-10 Jahre eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Das Risiko einer Nierenfunktionsverschlechterung wird mittels wiederholter GFR- und Kreatinin-Kontrollen sowie Quantifizierung der Proteinurie während der ersten sechs Beobachtungsmonate unter symptomatischer Therapie beurteilt, um über den Einsatz zytotoxischer, immunsuppressiver Medikamente zu entscheiden (*Cattran, 2005*).

Risikogruppen der membranösen GN (*Cattran, 2005*):

- Gruppe mit geringem Risiko einer Nierenfunktionsverschlechterung:
 - PU <4 g/24 h
 - GFR und Kreatinin durchgehend normal
- Gruppe mit mittlerem Risiko einer Nierenfunktionsverschlechterung:
 - persistierende PU 4-8 g/24 h
 - normale Werte für Serumkreatinin und Kreatinin-Clearance
- Gruppe mit hohem Risiko einer Nierenfunktionsverschlechterung:
 - persistierende PU von >8 g/24 h
 - erhöhtes Serumkreatinin und/oder zunehmender Abfall der GFR (Kreatinin-Clearance)

Die Prognose von Patientengruppen mit niedrigem Risiko ist angeblich gut, da regelmäßig Spontanremissionen beschrieben werden und eine Progression unter Patienten mit niedriger Proteinurie selten ist. Daher sollte bei diesen Patienten die PU und das Kreatinin regelmäßig überwacht werden. Die symptomatische Therapie umfasst die Blutdrucksenkung (Zielwert 125/80 mmHg) mit ACE-Hemmer, ggf. AT1-Rezeptor-Antagonisten, die Kombination mit Schleifendiuretika, eine salzarme Diät und Nikotinkarenz. Eine Eiweißreduktion richtet sich an der Proteinurie aus.

Die Behandlung von Patienten mit mittlerem Risiko und/oder einer Nierenfunktionsverschlechterung im Rahmen von evidenzbasierten Empfehlungen (*Muirhead, 1999*) und unter Einbezug der aktuellen Studienlage (*Cattran et al., 1989 und 2001; Torres et al., 2002; Du Buf-Vereijken, 2005*) erfolgt mit einer spezifischen, immunsuppressiven Strategie, wobei entweder Ciclosporin A (de Santo Protokoll oder Monotherapie) oder Cyclophosphamid (modifiziertes Ponticelli-Schema) zum Einsatz kommt. In einem Review der Cochrane Collaboration (*Schieppati et al., 2009*) wurde der Einsatz von Alkylantien mit signifikanter Erhöhung der Remissionsrate und signifikanter Senkung der Proteinurie als evident gegenüber einem Placebo oder einer Steroidenmonotherapie nachgewiesen. Unter den Alkylantien war Cyclophosphamid mit weniger Nebenwirkungen als Chlorambucil verbunden, was dieses Therapieregime vorteilhaft macht. In der gleichen Arbeit wurde Ciclosporin mit Alkylantien verglichen. Hierbei fand sich unter Ciclosporin-Therapie eine stärkere partielle Remissionen.

- Modifiziertes Schema nach Ponticelli:

- In den Monaten 0, 2, 4: 1 g Methylprednisolon/d i.v. an drei aufeinanderfolgenden Tagen,
- Jeden Tag für sechs Monate: oral 0,4 mg/kgKG/d Prednisolon,
- In den Monaten 1, 3, 5: zusätzlich 2 mg/kgKG/d Cyclophosphamid.

- Kombinierte Steroid-Ciclosporin-Therapie (nach Dan Cattran, Toronto 2001):

- Ciclosporin zur Beginn 3-4 mg/kgKG/d in zwei Dosen über sechs bis zwölf Monate (Anpassung der Dosis an den Vollblutspiegel),
- Prednisolon 0,5 mg/kgKG/d über 26 Wochen, danach Reduktion auf 60 % der Ausgangsdosis über vier Wochen, danach 30 % der Ausgangsdosis über vier Wochen, dann Beendigung der Steroidtherapie ggf. schrittweise Dosisreduktion.

Die Gruppe mit hohem Risiko wird ebenfalls immunsuppressiv therapiert, wobei aufgrund des Schweregrades der Behandlung meist das modifizierte Ponticelli-Schema (Methylprednisolon und Cyclophosphamid oral im Wechsel) angewandt wird. Die Reduktion der Proteinurie ist ein wichtiges therapeutisches Ziel, da Patienten mit einer partiellen Remission (Proteinurie 0,5-2,0 g/d) eine bessere Prognose für den Nierenfunktionserhalt haben sollen. Die im Jahr 2002 veröffentlichte Studie von Torres und Mitarbeiter belegt auch den Vorteil eines späteren Beginns der immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hinsichtlich einer Prognoseverbesserung (*Torres et al., 2002*).

Während Cyclophosphamid prinzipiell knochenmarkstoxisch ist und Methylprednisolon zur aseptischen Knochennekrose führen kann, ist das Ciclosporin A durch seine Nephrotoxizität und die mögliche Verschlechterung einer arteriellen Hypertonie in der Langzeitanwendung problematisch.

1.3.5 Membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN, mesangiokapilläre Glomerulonephritis, chronische hypokomplementämische Glomerulonephritis)

MPGN ist eine seltene Form der GN. Klinisch findet man sowohl eine schwere Proteinurie als auch ein nephritisches Sediment.

Die Erstbeschreibung der MPGN erfolgte durch *Habib und Mitarbeiter (1961)* aufgrund licht- und elektronmikroskopischer Befunde bei Patienten mit NS („membrano“-Verdoppelung der GBM, „proliferativ“-mesangiale Hyperzellularität). Bald darauf erfolgte durch *West et al.* in diesen Fällen die Beschreibung einer meist persistierenden Hypokomplementämie (*Höfer et al., 1974*). Primäre MPGN ist eine Ausschlussdiagnose. Es werden drei Formen der primären MPGN aufgrund des Immunkomplexgeschehens unterschieden:

- Typ I (80 %): Diskrete subendotheliale und mesangiale Immunkomplexe,
- Typ II (10-20 %; dense deposit-disease): Immunkomplexe in der Basalmembran, Glomerulus, Bowman-Kapsel, Tubuli, C3-positiv, IgG/M negativ,
- Typ III (<5 %): wie Typ I, jedoch stärker betont subepithelial mit Störung der Podozytenfußfortsätze („Strife and Anders variant“, „Burkholder variant“).

Pathogenetisch handelt es sich bei Typ II um eine gestörte Komplementkaskade des alternativen Weges mit Bildung des membran-attackierenden Komplexes (C5b-C9), was zur Inflammation, Phagozytose und Zellyse führt. Eine desregulierende Aktivierung von C3bBb erfolgt entweder durch C3bBb-stabilisierende Autoantikörper vom IgG- oder IgM-Typ (C3-Nephritisfaktor) oder durch eine fehlende bzw. herabgesetzte Faktor-H-Aktivität. Im Gegensatz zur Typ II erfolgt die Aktivierung der Komplementkaskade beim Typ I über den klassischen Weg mit Verminderung von C3 und C4.

Der Krankheitsverlauf über längere Zeit wurde auf Basis einer großen Kohorte von Patienten mit MPGN von *Schmitt und Mitarbeiter (1990)* untersucht. Im Ergebnis dieser Studie war ein 10-jähriges renales Überleben bei ca. 60-65 % der Fälle festzustellen. Ungünstige Prognosefaktoren sind NS, bereits eingeschränkte Niereninsuffizienz bei Diagnosestellung, Hypertonie, Nachweis tubulointerstitieller Veränderungen

in der Biopsie und Auftreten der Erkrankung im frühen Kindesalter. Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren sollten nicht nur eine supportive Therapie, sondern probeweise auch erweiterte therapeutische Maßnahmen durchgeführt werden.

Bei Kindern ist eine Wirksamkeit von Steroiden bezüglich der Erhaltung der Nierenfunktion und Senkung der Proteinurie durch *Tarshish (1992)* nachgewiesen (die Kinder, die in die Studie eingeschlossen waren, zeigten meisten MPGN I). Allerdings wurde die Effektivität von Steroiden bei Erwachsenen nicht bestätigt. Laut Leitlinien (*Levin, 1999*) ist bei Erwachsenen eine ASS- (325 mg/d) oder Dipyridamol-Gabe (225 mg/d) gerechtfertigt. Diese Empfehlungen basieren auf Studien von *Zäuner (1994)* und *Donadio (1984)*. Alle Studien zeigten eine signifikante Reduktion der PU unter Therapie, jedoch keinen Effekt auf den Erhalt der Nierenfunktion. In den übrigen Fällen (normale Nierenfunktion, PU <3 g/24h) empfiehlt sich allein eine symptomatische Therapie.

1.4 Sekundäre Glomerulonephritis

GN können sekundär auftreten, d. h. als Nierenbeteiligung im Rahmen anderer (infektiösen, malignen, metabolischen, autoimmunen) Systemerkrankungen, aber auch nach Medikamentenexposition. Extrarenale Symptome können richtungsweisende Hinweise geben. Der renale Befall ist prognose- und therapieentscheidend bei Kollagenosen und Vaskulitiden.

Die Inzidenz für sekundäre Glomerulonephritiden in Europa variiert zwischen 11,1/1 Mio./Jahr (*Schena, 1997*) und 13,8/1 Mio./Jahr (*Rychlik et al., 2004*). Eine besondere Stellung in der Diagnostik von sekundären GN hat die serologische Diagnostik (Autoantikörper und Infektserologie).

1.4.1 Nierenbeteiligung bei systemischen Vaskulitiden

Die primären Vaskulitiden werden nach den Chapel-Hill-Definitionskriterien eingeteilt (*Jennette et al., 1994*). Neben den gemeinsamen klinischen Charakteristika ist dabei der befallene Gefäßabschnitt (Aorta, Arterien, Arteriolen, Kapillare, Venolen) von entscheidender Bedeutung.

Für eine Nierenbeteiligung sind vorrangig Vaskulitiden der kleinen Gefäße relevant. Dazu gehören die ANCA-assoziierten Vaskulitiden (Wegener'sche Granulomatose, Churg-Strauss-Syndrom, mikroskopische Polyangiitis) und die Immunkomplexvaskulitiden (Vaskulitis bei systemischem Lupus erythematoses oder rheumatoider Arthritis,

Purpura Schönlein-Henoch, kryoglobulinämische Vaskulitis) sowie parainfektiose und medikamententoxische Immunkomplexvaskulitiden.

Die epidemiologischen Daten aus Norddeutschland wurden 2002 aus dem Vaskulitis-Register Schleswig-Holstein veröffentlicht. Die Inzidenz von allen systemischen Vaskulitiden lag in den Jahren 1998-1999 bei 41-54 p.m.p. (*Reinhold-Keller et al., 2002*). In der gleichen Studie wurden epidemiologische Daten zwischen Nord- (Schleswig-Holstein) und Süd- (Kreis Breisgau) Deutschland verglichen, wobei keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren. 2005 wurden Daten für die Jahre 1998-2002 für Schleswig-Holstein publiziert. Die jährliche Inzidenz lag danach zwischen 40-54 p.m.p. und blieb damit innerhalb der Beobachtungszeit von fünf Jahren stabil, ebenso das Geschlechterverhältnis (*Reinhold-Keller et al., 2005*). Da die Ätiologie und Pathogenese bis jetzt nicht lückenlos aufgeklärt werden konnten, ist eine kausale Therapie dieser Erkrankungen nicht möglich.

Stattdessen erfolgt, vergleichbar mit der Behandlung des SLE, eine generelle Immunsuppression mit den Zielen:

- Erhöhung der Remissionsinduktionsrate,
- weniger toxische Nebenwirkungen bei erhaltener immunsuppressiver Potenz,
- Verlängerung der rezidivfreien Zeit,
- Verbesserung der Lebensqualität,
- Reduktion der durch Krankheit oder Therapie bedingten, irreversiblen Schäden und
- Entwicklung von Behandlungsstrategien für therapieresistente Vaskuliserkrankungen.

1.4.1.1 Wegener'sche Granulomatose (WG)

Definitionsgemäß handelt es sich um eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen und mittelgroßen Gefäße mit einer zusätzlich bestehenden granulomatösen Entzündung im oberen und unteren Respirationstrakt. Die Diagnosesicherung erfolgt serologisch und histologisch.

Die Inzidenz der WG für Europa wird auf 3-14 Neuerkrankungen p.m.p. geschätzt (*Renaudineau et al., 2008; Watts et al., 2001*). In Deutschland liegt die Inzidenz zwischen 6-12 Neuerkrankungen p.m.p. (*Reinhold-Keller et al., 2005*). Die Daten zur Prävalenz der WG sind regional und national sehr heterogen. In Deutschland liegt sie bei 58 p.m.p. (*de Groot et al., 2009*). Für die WG liegt das mittlere Alter bei der Diagnosestellung zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Die WG gehört zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden, wobei die c-ANCA in 95 % der Fälle Proteinase 3 als Zielantigen aufweisen (PR3-ANCA) (*Holl-Ulrich et al., 2009*). Klinisch unterscheidet man eine lokalisierte granulomatöse Initialphase und eine vaskulitische Generalisationsphase der WG. Zumindest retrospektiv beginnt die WG bei etwa 50 % der Patienten mit einer Initialphase. Typische Leitsymptome sind dabei chronische blutige Rhinitis, Mittelohrbelüftungsstörungen mit konsekutivem Hörverlust, Mastoiditis oder Sinusitiden. Auch pulmonale Granulome und subglotische Stenose können isolierte granulomatöse Manifestationen darstellen. Im Generalisationsstadium liegt Multiorganbefall vor. Eine klinische und morphologische Nierenbeteiligung kann bei etwa 80 % der Patienten mit WG nachgewiesen werden (*Renaudineau et al., 2008*). Die klinische Präsentation zeigt sich als rapid progressive GN mit Hämaturie, PU, Ödemen und rascher Verschlechterung der Nierenfunktion. In seltenen Fällen äußert sich eine renale Mitbeteiligung im schleichenden Beginn von milder oder moderater Niereninsuffizienz mit PU oder/und Hämaturie. Eine nekrotisierende, pauci-immune GN kann die einzige Erkrankungsmanifestation sein und wird dann als „renal limited variant“ bezeichnet.

Die Diagnosesicherung erfolgt histologisch. Bei der WG erfolgt der Nachweis mittels Nekrose, granulomatöser Entzündung plus transmuraler Gefäßwandentzündung. Die Nierenbiopsie liefert die größte diagnostische Trefferquote bei nephritischem Urinsediment. Gute Prädiktoren für eine dialyseunabhängige, erhaltene oder verbesserte Nierenfunktion sind die Zahl der normalen Glomeruli und das Vorhandensein von segmentalen frischen Halbmonden im Biopsat vor Beginn der Therapie (*de Groot et al., 2009*).

1.4.1.2 Mikroskopische Polyangiitis (MPA)

Nach der Chapel-Hill-Klassifikation ist dieses Krankheitsbild charakterisiert durch eine nekrosierende Vaskulitis der kleinen Gefäße mit vorwiegendem Befall der glomerulären und pulmonalen Kapillaren und Fehlen von granulomatösen entzündlichen Veränderungen. Die MPA kommt mit 3 Neuerkrankungen p.m.p. in Deutschland vor (*de Groot et al., 2009*). Die Prävalenz der MPA in verschiedenen Ländern ist unterschiedlich bei fast gleicher Inzidenz. Männer und Frauen sind sowohl bei WG als auch bei MPA gleich betroffen. Für die WG liegt das mittlere Alter bei der Diagnosestellung zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, dagegen sind MPA-Patienten bei der Erstdiagnose etwa zehn Jahre älter.

Die MPA geht in der Regel mit einem Nachweis von MPO-ANCA einher. Die pauci-immune Vaskulitis betrifft meist die Nieren als RPGN und/oder die Lungen mit alveolärer Hämorrhagie (pulmorenales Syndrom) oder zunehmender Lungenfibrosierung. Die Assoziation mit dem MPO-ANCA geht mit einer ausgeprägten Glomerulosklerose und Arteriosklerose sowie häufigerer interstitieller Fibrose und tubulärer Atrophie einher, verglichen mit der renalen Beteiligung bei PR3-ANCA-assoziiierter Vaskulitis. Eine Metaanalyse von *Nachman et al. (1999)* zeigte, dass auch im Fall einer Nierentransplantation die ANCA-assoziierten systemische Vaskulitiden im Transplantat bei 17,3 % der Patienten mit MPA oder WG rekurriert.

1.4.1.3 Behandlung der Wegener'sche Granulomatose und der Mikroskopischen Polyangiitis

Die Behandlungsabschnitte beinhalten ähnlich der Behandlung des systemischen Lupus erythematoses eine standardisierte Remissionsinduktion, die Remissionserhaltung und das Management therapierefraktärer Verläufe.

Unterschieden wird die Vollremission mit Fehlen sämtlicher klinischer, serologischer und bildgebender Aktivitätszeichen über mindestens drei Monate und eine stabile Teilremission mit Rückbildung aller Aktivitätszeichen über mindestens drei Monate. Als Rezidiv wird das Wiederauftreten von Aktivitätszeichen nach vorheriger Voll- oder Teilremission über drei Monate definiert, zusätzlich stratifiziert nach schwerem („Major-“) und leichtem („Minor-“) Rezidiv. Die aktuellen Therapieprotokolle richten sich nach den EUVAS Empfehlungen („European Vasculitis Study Group“).

Die Standardinduktionstherapie der Generalisationsphase mit einer höhergradigen Nierenfunktionsstörung ist die empirische orale CYC-Dauertherapie mit 2 mg/kgKG/d in Anlehnung an das von Fauci in den 70er-Jahren beschriebene Therapieregime in Kombination mit Glukokortikoide, beginnend mit 1 mg/kgKG/d, bei schweren Verläufen auch initial als Methylprednisolonbolustherapie an den ersten drei Tagen. Therapiebedingte Langzeitnebenwirkungen führten zur weiteren Modifizierung des Induktionsregimes. Die Bevorzugung von i.v. Cyclophosphamid-Boli im Vergleich zur oralen Gabe basiert auf einer Metaanalyse (*de Groot, 2001*) und der *CYCLOPS Studie (2006)*. Damit konnte eine ebenbürtige Remissionsinduktion und eine Reduktion der kumulativ verabreichte Cyclophosphamiddosis um ca. 50 % erreicht werden.

Die Remissionsinduktion bei schwer verlaufender generalisierter Vaskulitis (RPGN mit akutem dialysepflichtigem Nierenversagen und/oder pulmonaler Blutung) wird im Ergebnis einer randomisierten kontrollierten Multicenterstudie (*MEPEX, 2007*) um i.v. Methylprednisolon-Bolusbehandlung und/oder Plasmapherese ergänzt. Dieses Therapieregime führt zu einem signifikant häufigeren dialyseunabhängigen Überleben. Gegenstand aktueller Studien zur Remissionsinduktion ist die Prüfung der Wertigkeit von Mycophenolatmofetil (MMF) (*MYCYC-Studie*), der Abatacept plus MTX vs. Placebo plus MTX (*ABAVAS-Studie*) und von Rituximab (*RITXVAS-Studie*) jeweils in Kombination mit Prednisolon.

Unter einer kombinierten Cyclophosphamid-Prednisolon-Therapie erreichen etwa 90 % der Patienten eine Remission. Später erfolgt eine Umstellung auf eine remissionserhaltende Therapie. Hier stehen verschiedenen Substanzen zur Verfügung: Für Azathioprin (2 mg/kgKG/d p.o.) und MTX (0,3 mg/kgKG/Woche p.o.) liegen kontrollierte Studien vor (*CYCAZAREM-Studie, 2003; NORAM-Studie, 2005*). Zum Zeitpunkt der Umstellung auf eine remissionserhaltende Therapie sollte die begleitende Prednisolon-Therapie nicht mehr als 7,5 mg/d betragen. Nach den EULAR-Empfehlungen ist eine Remissionserhaltung mindestens 18 Monate durchzuführen, nach der Empfehlungen der Britischen Gesellschaft für Rheumatologie mindestens 24 Monate (*de Groot, 2009*). Wie lange die remissionserhaltende Therapie durchgeführt werden sollte, ist unklar. Studienergebnisse mit entsprechend langer Beobachtungszeit sollten 2010-2011 zur Verfügung stehen. Für die Initialphase und die refraktären Verläufe existieren keine Ergebnisse aus kontrollierten Studien.

Supportive Maßnahmen beinhalten die Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis mit Mesna (Uromitexan) unter einer Cyclophosphamid-Dauer- oder Stoßtherapie, Passivimpfungen, Spermienkryokonservierung bei männlichen Patienten in Bezug auf gonadale Insuffizienz bei Cyclophosphamid-Gabe, Ovarialprotektion bei Frauen und Osteoporose-Prophylaxe bei einer hochdosierten Prednisolon-Therapie.

1.4.1.4 Purpura Schoenlein-Henoch (PSH)

Die Erstbeschreibung der Purpura erfolgte 1806 im Report von Heberden. 1837 berichtete Schönlein über eine Assoziation aus Purpura und Arthralgien („peliosis rheumatica“). Henoch vervollständigte 1874 die Manifestation der Erkrankung durch einen Bericht über vier Kinder mit Hautläsionen, abdominaler Kolik mit gastrointestinale Blutung sowie Arthralgien und 1899 auch einschließlich renaler Mitbeteiligung (*Rai et*

al., 1999). Die Pathogenese der Erkrankung ist nicht vollständig geklärt. Es steht fest, dass die PSH eine durch Immunkomplex vermittelte Erkrankung ist, die durch Anwesenheit von polymeren IgA1-haltigen Immunkomplexen überwiegend in der Haut, im Magen und in den glomerulären Kapillaren gekennzeichnet ist (*Rai et al.*, 1999).

Die glomerulären Schädigungsmechanismen sind durch Entzündungsmediatoren vermittelt. Histologisch resultiert daraus eine mesangiale Hyperzellularität (Proliferation) verschiedenen Grades mit Nachweis von mesangialen IgA-Komplexen (selten IgG und IgM), die oft mit C3, Fibrinogen und Leichtketten verbunden sind, also eine IgA-Nephritis. Eine renale Mitbeteiligung wurde bei 33 % der Kinder und 63 % der Erwachsenen mit PSH beschrieben (*Rai et al.*, 1999). Symptome der renalen Beteiligung sind zu 85 % eine Mikrohämaturie, zu 10 % eine Makrohämaturie, zu 32 % eine eingeschränkte Nierenfunktion und zu 28 % eine nephrotische PU (*Kuhlmann et al.*, 2008). Als Prädiktoren einer schlechten Langzeitprognose dienen das Auftreten einer PU >1-1,5 g/d, Niereninsuffizienz zum Diagnosezeitpunkt und histologische Merkmale wie das Ausmaß der interstitiellen Fibrose, mesangiale Proliferation und der Prozentanteil der glomerulären Halbmondbildung. In einer Untersuchung von *Coppo et al* (1997) mit Follow-up bis zu 20 Jahren wurde renales 5-Jahres-Überleben für Erwachsene mit 85 % und renales 10-Jahres-Überleben mit 74,1 % angegeben.

Die medikamentöse Behandlung der PSH besteht in der Methylprednisolon-Bolustherapie, ggf. ergänzt um Plasmapherese und zytotoxische Substanzen. Bei schweren Krankheitsverläufen empfehlen einige Autoren die Gabe von Azathioprin, Cyclophosphamid oder Ciclosporin. Allerdings fehlen dazu kontrollierte prospektive Studien. *Meulders et al.* (1994) berichten über das Auftreten von Rezidiven bei 11-35 % Patienten in Transplantaten nach fünf Jahren. Kontrollierte, randomisierte Studien zur optimalen Therapie der Schönlein-Henoch-Purpura liegen nicht vor.

1.4.2 Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Der SLE gehört zu den häufigsten Kollagenosen. Die Inzidenz in Europa und den Vereinigten Staaten liegt zwischen 22 (*Johnson et al.*, 1995) und 80 p.m.p. (*Cooper et al.*, 1998). Sie hat sich in letzten 40 Jahren verdreifacht (*Uramoto et al.*, 1999). Frauen erkranken etwa zehnmal häufiger. Die Altersspitze liegt bei 20-25 Jahren (*Cooper et al.*, 1998). Die Prävalenz beträgt 40-50/100.000 Einwohner (*Ahmadi-Simab et al.*, 2006).

Der SLE ist eine autoimmune Erkrankung mit unvollständig geklärter Ätiologie und Pathogenese. Die produzierten Autoantikörper wirken sowohl direkt zytotoxisch komplementabhängig gegen Podozyten als auch durch von Immunkomplexablagerungen verursachte inflammatorische Reaktionen. Die morphologischen Veränderungen in der Nierenbiopsie umfassen ein Spektrum von vaskulären, glomerulären und tubulointerstiellen Veränderungen. Im Weiteren sind die glomerulären Schädigungsmuster zu betrachten. Diese können in drei Gruppen zusammengefasst werden: Mesangiale (mesangiale Immunkomplexablagerung: IgAN oder mesangial-proliferative Lupus Nephritis), endotheliale (proliferativ exsudative Form, oft mit Gefäßwanddestruktion) und epitheliale Schädigungen (AK und Komplement bedingte Podozytenschädigung) (*Weening et al., 2004*).

Die 2003 aktualisierte Lupusnephritis-Klassifikation umfasst sechs Klassen (*Weening et al., 2004*):

- Klasse I: minimale mesangiale Lupusnephritis,
- Klasse II: mesangioproliferative GN,
- Klasse III: fokal proliferative Lupusnephritis,
- Klasse IV: diffus proliferative Lupusnephritis,
- Klasse V: membranöse Lupusnephritis und
- Klasse VI: fortgeschrittene sklerosierende Lupusnephritis.

Entsprechend dem Lupusnephritis-Stadium wird das therapeutische Vorgehen angepasst, welches im Prinzip in Remissionsinduktion und Remissionserhaltung eingeteilt werden kann

Im Ergebnis einer Metaanalyse von *Flanc und Kollegen* wird empfohlen, Cyclophosphamid zur Induktion zu verwenden (*Flanc et al., 2009*). Die Erhaltungstherapie wird in Anlehnung an die Studie von *Contreras et al. (2004)* mit Azathioprin (1-2 mg/kgKG/d) oder MMF (1-2 g/d) in Kombination mit Prednisolon (5-7,5 mg/d p.o.) empfohlen. Dabei zeigten sich bessere Ergebnisse hinsichtlich des Patientenüberlebens, des renalen Überlebens, der Rückfallrate und der Nebenwirkungen im Vergleich zur Cyclophosphamid-Bolustherapie. Ähnliche Ergebnisse wurden bei einer kleineren Patientenzahl für Ciclosporin A als remissionserhaltende Therapie festgestellt (*Moroni, 2006*). Es gibt keine evidenzbasierten Empfehlungen zur Dauer der remissionserhaltenden Therapie.

2. Untersuchungsansatz

Untersuchungsansatz ist die Feststellung der histologisch gesicherten Verbreiterung von GN im Einzugsgebiet der HELIOS Kliniken Schwerin, hier als Westmecklenburg beschrieben (Landeshauptstadt Schwerin, Landkreise Parchim, Ludwigslust, Güstrow, Nordwestmecklenburg sowie im Landkreis Perleberg /Brandenburg) unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Komorbidität.

Bestimmung der jährlichen Inzidenz und 7-Jahre-Prävalenz für verschiedene GN-Formen.

Wie unterscheiden sich die Krankheitsverläufe der einzelnen GN-Formen unter evidenzbasierten Therapieempfehlungen?

Welche Faktoren beeinflussen die Prognose der GN?

3. Methodisches Vorgehen

3.1

Studienart

Im o. g. Einzugsbereich der HELIOS Kliniken Schwerin werden seit Herbst 2002 in Abstimmung mit den niedergelassenen Nephrologinnen und Nephrologen der Region alle erwachsenen Patienten mit einer Hämaturie und/oder Proteinurie und/oder unklarem Nierenfunktionsverlust systematisch nach vorheriger schriftlicher Aufklärung nierenbiopsiert. Entsprechend dem histologischen Ergebnis erhalten alle Patienten sowie die mitbehandelnden nephrologischen und sonstige Fachärzte eine evidenzbasierte Therapieempfehlung. Bei stationärer Behandlungsnotwendigkeit wurden die Patienten in der Klinik für Nephrologie und Dialyse behandelt und nach Erreichen einer Remission den zuweisenden ärztlichen Kollegen mit einer strukturierten Therapieempfehlung zurücküberwiesen.

Für den Zeitraum von Oktober 2002 bis Dezember 2008 wurden in dieser Studie alle Patienten identifiziert, die sich einer perkutanen Nierenbiopsie in der Klinik für Nephrologie und Dialyse, HELIOS Kliniken Schwerin, vormals Abteilung Nephrologie mit Dialyse des Medizinischen Zentrums der Landeshauptstadt Schwerin (bis 2004), unterzogen hatten. Dabei erfolgte eine Erfassung der Stammdaten, des histologischen Befunds und der Therapieempfehlung sowie eine Erhebung der klinischen wie laborchemischen Verlaufsdaten, entweder durch die Krankenakte der mitbehandelnden Fach-

ärzte oder durch eigene Nachuntersuchungen. Für diese retrospektive Kohortenstudie liegt eine Genehmigung der Ethik-Kommission der Universität Rostock vom 25.05.2009 vor. Die erhobenen Zahlen wurden mit dem Mikrozensus der amtlichen Statistik für die entsprechenden Landkreise und die Landeshauptstadt Schwerin abgeglichen.

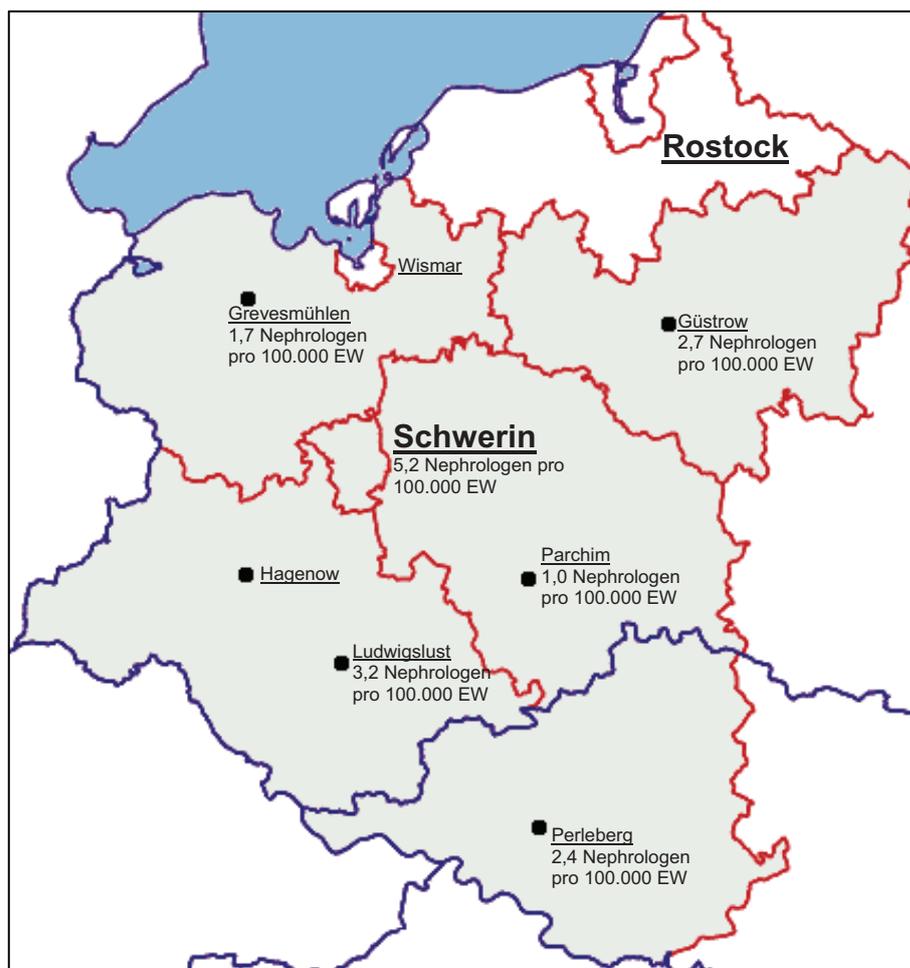


Abbildung 1: Einzugsgebiet der HELIOS Kliniken Schwerin mit niedergelassenen Nephrologen und deren relativen Anteil je 100.000 Einwohner je Landkreis bzw. kreisfreier Stadt

3.2

Patientenkollektiv

Seit Oktober 2002 wurden an den HELIOS Kliniken Schwerin 251 Nierenbiopsien bei 222 Patienten anhand eines festgelegten und dokumentierten Patientenbehandlungspfades durchgeführt.

Zur Indikationsstellung für die Nierenbiopsie wurden vorher festgelegte Untersuchungsparameter (Serumkreatininerhöhung, Verschlechterung einer endogenen Kreatinin-Clearance, Mikrohämaturie, 24-Stunden-Proteinurie) aus stationären Aufenthalten in Kran-

kenhäusern und während ambulanter Betreuung durch niedergelassene Fach- und Hausärzte verwendet. Ausgewertet wurde 222 Biopsien zwischen 2003 und 2008, davon sind 140 als primäre GN zu bezeichnen. Außerdem wurden in der Auswertung des Biopsatspektrums 12 Patienten mit Nierenpathologie ohne GN, d. h. andere Genese, dokumentiert, aber für die weiterführenden statistischen Analysen nicht berücksichtigt.

3.3

Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum beginnt mit der Durchführung der Nierenbiopsie für alle Patienten und endet mit Abschluss der Studie bzw. bei Versterben oder Eintritt der Dialyse zu diesem Zeitpunkt. Patienten, deren Verbleib bzw. Status (gesund, persistierend krank, verstorben, Dialyse/Transplantation) nicht zum letzten Stichtag der retrospektiven Untersuchung (11.11.2009) bekannt war, wurden mit dem Datum ihres letzten bekannten Untersuchungsdatums erfasst. Der Untersuchungszeitraum endete mit dem 11.11.2009.

Alle Patienten und ihre behandelnden Ärzte wurden mit einem standardisierten Anschreiben kontaktiert und über das Studienvorgehen mittels einer schriftlichen Aufklärung informiert (s. Anlagen). Informationen zur Symptomatik, den zwischenzeitlichen Laborbefunden und dem Krankheitsverlauf wurden in nephrologischen und rheumatologischen Praxen vor Ort anhand der Patientenkartei standardisiert erhoben. Die Patienten, die über zwölf Monate nicht zu nephrologischen Kontrolluntersuchungen erschienen waren, wurden in die nephrologische Fachambulanz der HELIOS Kliniken Schwerin einbestellt und nachuntersucht.

3.4

Untersuchungsparameter

Die folgenden Parameter wurden erhoben und analysiert:

- Histologische Diagnose mit Feststellung der GN-Form, ggf. genaue Klasse/Stadium der Erkrankung,
- Ausmaß der interstitiellen Fibrose in Prozenten in dem untersuchten Material,
- Geschlecht,
- Alter zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie,
- Komorbidität: KHK, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und pAVK,
- supportive Therapie: ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor Typ II-Blocker, Diuretika, CSE-Hemmer, Insulin, orale Antikoagulantien und Thromozytenaggregationshemmer,
- Nierenfunktion: Kreatinin-Wert, GFR nach MDRD-Formel, Kreatinin-Clearance, Proteinurie in 24-Stunden-Sammelurin bei der Diagnosestellung und nach Beendigung der Therapie.

Die Laborparameter für die Nierenfunktion sind im Labor der HELIOS Kliniken Schwerin (CA Dr. Briedigkeit) mit dort eingesetzten Nachweismethoden ermittelt worden. Laborergebnisse aus niedergelassenen Praxen wurden entweder im Labor Dr. Matic und Kollegen (Rostock), Schmudlach-Oswald-Kettermann & Kollegen (Schwerin) oder im Labor Limbach (Limbach) erstellt.

Plasma- oder Serumkreatinin: Kreatinin wird mit einer gepufferten kinetischen Jaffe-Reaktion ohne „ohne Proteinfällung“ am Cobas 6000 (Roche/Hitachi cobas c Systeme) bestimmt.

Referenzbereich:

Männer	35-106 µmol/l
Frauen	35-80 µmol/l

Die Kreatinin-Clearance ist eine berechnete Größe, die aus Kreatinin im Serum, Kreatinin in Sammelurin, Sammelzeit, Sammelmenge und Körperoberfläche (ermittelt aus Größe und Gewicht) bestimmt wird, wobei die Kreatininbestimmung mit oben beschriebener Methode erfolgt:

$$C = \frac{U \cdot U_{vol}}{S \cdot t}$$

(C = Kreatininclearance [ml/min]; U = Kreatinin im Urin [mmol/l]; Uvol = Urinmenge [ml]; S = Kreatinin im Serum [mmol/l]; t = Sammelzeit [min])

Der Referenzbereich bezieht sich auf eine Körperoberfläche von 1,73 m².

Referenzbereich:

Männer	1,60- 2,40 ml/s bzw. 96 – 144 ml/min
Frauen	1,40-2,25 ml/s bzw. 84-135 ml/min

Die GFR wird nach der vereinfachten MDRD-Formel berechnet:

$$GFR \left(\frac{ml}{min \cdot 1,73^2} \right) = 186 \cdot \left(S \left[\text{Serum Kreatinin in } \frac{mg}{dl} \right] \right)^{-1,154} \cdot (Alter)^{-0,203} \cdot (0,742 \text{ bei Frauen})$$

Die Proteinbestimmung im Sammelurin erfolgt turbidometrisch mittels Benzethoniumchlorid.

Referenzbereich:

Im 24-Stunden-Sammelurin: Normal <140 mg/24 h, im Spontanurin: Normal <150 mg/l.

- arterieller Blutdruck und mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) zum Beginn und zum Ende des Beobachtungszeitraumes.

Zur Erfassung des Blutdrucks zu einem Untersuchungszeitpunkt wurden entweder, wenn verfügbar, die 24-Stunden-Blutdruckmessungsprotokolle einer automatischen

Blutdruckmessung verwendet oder – alternativ – die nach der Methode von Riva-Rocci gemessenen Blutdruckwerte, die während eines stationären Aufenthaltes oder eines Ambulanzbesuchs zu einem definierten Zeitpunkt der Auswertung (Erstdiagnose, Rebiopsie, Therapieeinleitung, Kontrolltermin) erfasst wurden. Lag ein automatisches Blutdruckprofil vor, so wurden die gemittelten systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Drücke in die Auswertung übernommen. Lagen mehrere Handmessungen vor, so wurde der Medianwert der ermittelten Blutdrücke verwendet, da keine normale Verteilung der Messwerte vorlag.

Der mittlere arterielle Druck wurde nach der Formel

$$\text{MAD} = \text{DBD} + (\text{SBD} - \text{DBD}) / 3$$

errechnet, wobei DBD = diastolischer Blutdruck und SBD = systolischer Blutdruck.

- GN-Formen:

- Minimal-Change-Glomerulopathie (MCN),
- Fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS),
- Mesangioproliferative Glomerulonephritis (MesGN),
- Membranoproliferative GN (MPGN),
- Membranöse GN (MGN),
- Rapid progressive GN (RPGN),
- Immunkomplex-GN (ICN),
- Sonstige .

- Therapie-Protokolle mit Auswertung von Nebenwirkungen und Abbruchkriterien

- Todesfälle:

Todesfälle, sofern sie nicht im Krankenhaus auftraten, wurden anhand der Patientenkartei des mitbehandelnden Hausarztes oder der nephrologischen Facharztpraxis identifiziert.

- Dialysebeginn:

Als Dialysebeginn wurde das Datum der Einleitung einer dauerhaften Dialyse (>90 Tage) definiert.

Am Ende der Studie wurde das Auskommen für jeden Patient angegeben, was dem Endergebnis der Therapie bzw. dem natürlichen Verlauf der Erkrankung ohne Therapie entspricht.

Definitionen:

Unter **krank** werden Verläufe definiert, die kein Therapie-Ansprechen zeigten und bei denen sich die Nierenfunktion im Verlauf der Beobachtungszeit nicht verschlechtert hat. Progrediente **Niereninsuffizienz (NI)** wurde als Verdoppelung des Kreatininwertes oder Einleitung der Dialyse definiert. **Tod** heißt, dass der Patient zum Zeitpunkt der

Dokumentation verstorben war, gleichgültig ob es sich dabei um eine renale Todesursache oder eine andere Todesursache handelte. Unter **kompletter Remission (CR)** wird eine Proteinurie $\leq 0,3$ g/24 h und ein Kreatinin <110 $\mu\text{mol/l}$ definiert. Die **partielle Remission (PR)** entspricht einer Proteinurie von 0,3 bis 2,0 g/24 h (für IgA Proteinurie unter 1,0 g/24 h) und gleichzeitigem Serum-Kreatinin <110 $\mu\text{mol/l}$.

Alle Nierenbiopsien wurden für eine lichtmikroskopische, immunhistologische und elektronmikroskopische Untersuchung präpariert und mit den entsprechenden Standardmethoden bearbeitet (Triple-Diagnostik). Die Nierenbiopsien der Jahre 2002 und Anfang 2003 wurden teilweise in der Abteilung für Pathologie der HELIOS Kliniken Schwerin durch Dr. G. Wölke in Kooperation mit Professor N. Nizze, Universitätsklinik Rostock, Institut für Pathologie, angefertigt. Ab 2003 erfolgte die histologische Diagnostik im deutschen Krebsforschungszentrum durch Prof. Dr. med. H.-J. Gröne (Institut für Zelluläre und Molekulare Pathologie, DKFZ, Universität Heidelberg).

3.5

Statistische Methoden

Alle statistischen Berechnungen und graphischen Darstellungen erfolgten mit dem auf Windows™ basierenden Statistikprogramm SPSS, das mit freundlicher Unterstützung der Firma SPSS GmbH zur Verfügung gestellt wurde.

Im ersten Schritt wurde eine deskriptive Auswertung durchgeführt. Die quantitativen Merkmale wurden mittels Mittelwert $[\bar{x}]$, Median, Standardabweichung [SD], Spannweite, Minimum [Min], Maximum [Max] und Anzahl der verfügbaren Beobachtungen [n] beschrieben, für die qualitativen Merkmale wird für die einzelnen Ausprägungen die absolute und prozentuale Häufigkeit angegeben. Für die quantitativen Parameter wurde die Darstellung Mittelwert \pm Standardabweichung gewählt. Weiterhin erfolgte in Klammern die Angabe des Minimums und des Maximums der Werte, aus denen die Spannweite ablesbar ist.

Für den Vergleich einzelner Parameter zwischen Ausgangszeitpunkt und Endzeitpunkt wurde der t-Test für abhängige Stichproben eingesetzt.

Zur Ermittlung von unabhängigen Prognosefaktoren für ein kombiniertes Überleben (Patient und Nieren) wurden univariate und multivariate Überlebensanalysen durchgeführt. Überlebenskurven wurden nach der Kaplan-Meyer-Methode berechnet und dargestellt und mittels Logrank-Tests auf signifikante Unterschiede überprüft. Zusätzlich erfolgte die Durchführung von COX-Regressionsanalysen zur Bestimmung

des Risikoverhältnisses zwischen verschiedenen Patientengruppen auf das Überleben auf der Basis der Angabe Hazard Ratios. Die Berechnungen wurden mittels Vorwärtsanalyse (LR-Test) durchgeführt. Die univariate Analyse wurde angewendet, um in einem ersten Schritt jene Parameter zu identifizieren, die möglicherweise als unabhängige Prognosefaktoren einen signifikanten Einfluss auf den gemeinsamen Endpunkt Tod/Progression zur Dialysepflichtigkeit haben. In die multivariate Analyse wurden jene Parameter eingeschlossen, deren „unadjusted“ Hazard Ratios in der univariaten Analyse mit $p < 0.20$ zumindest eine „grenzwertige“ Signifikanz aufwiesen. Für die Anwendung der COX-Regressionsanalysen wurden die numerischen Variablen (Kreatinin, Proteinurie, Kreatinin-Clearance und Blutdruck) kategorisiert.

Die initialen Kreatinin-Werte wurden in drei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1: $\leq 110 \mu\text{mol/l}$,
 Gruppe 2: $111-175 \mu\text{mol/l}$,
 Gruppe 3: $\geq 176 \mu\text{mol/l}$.

Die initiale Proteinurie wurde wie folgt eingeteilt:

Gruppe 1: $\leq 1 \text{ g/24 h}$,
 Gruppe 2: $1,1-3,5 \text{ g/24 h}$,
 Gruppe 3: $3,6-5 \text{ g/24 h}$ und
 Gruppe 4: $\geq 5,1 \mu\text{mol/l}$.

Der initiale systolische Blutdruck wurde wie folgt erfasst:

Gruppe 1: $\leq 120 \text{ mmHg}$,
 Gruppe 2: $121-140 \text{ mmHg}$,
 Gruppe 3: $141-160 \text{ mmHg}$ und
 Gruppe 4: $\geq 161 \text{ mmHg}$.

Der diastolische Blutdruck wurde in drei Gruppen zusammengefasst:

Gruppe 1: $\leq 85 \text{ mmHg}$,
 Gruppe 2: $86-95 \text{ mmHg}$ und
 Gruppe 3: $\geq 96 \text{ mmHg}$.

Der initiale mittlere arterielle Druck (MAD) wurde eingeteilt in:

Gruppe 1: $< 100 \text{ mmHg}$ und
 Gruppe 2: $\geq 100 \text{ mmHg}$.

Die Altersgruppen beinhalteten folgende Altersgrenzen:

Gruppe 1: < 30 Jahre,
 Gruppe 2: $30-60$ Jahre und
 Gruppe 3: > 60 Jahre.

Die Therapieregime wurden ebenfalls nach Hauptwirkstoffen für die statistische Analyse in vier Gruppen zusammengefasst:

Therapie 1 = Symptomatische Therapie,

Therapie 2	=	Prednisolon-Therapie,
Therapie 3	=	Kalzineurininhibitoren (Ciclosporin A) und Antimetabolite (MMF, Azathioprin),
Therapie 4	=	Cyclophosphamid-Therapie.

Die histologischen GN-Formen wurden für die COX-Regressionsanalyse in sieben Gruppen unterteilt (s. oben). Die glomeruläre Minimalläsion und die fokal-segmentale Glomerulosklerose wurden in einer Gruppe zusammengeführt. Diese Zusammenführung basiert darauf, dass bei Patienten mit glomerulären Minimalläsionen keine Endpunkte vorlagen, was die Berechnung der Hazard Ratio (Sterblichkeitsrate) nicht durchführbar gemacht hätte. Die anderen GN-Formen blieben wie beschrieben in den genannten Gruppen. Als Referenzkategorien wurden jeweils die Patientengruppen mit dem geringsten Sterberisiko gewählt.

Bei anderen Parametern wurde ein Vergleich zwischen zwei Patientengruppen (Vorhandensein bzw. Fehlen eines Merkmals) durchgeführt.

Alle P-Werte sind das Resultat zweiseitiger statistischer Tests, wobei eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0.05$ als statistisch signifikant angesehen wird.

Für die Berechnung von jährlicher Inzidenz und Prävalenz wurde die amtliche Statistik (2003-2009) von Mecklenburg-Vorpommern und Brandenburg herangezogen.

Die Prävalenzrate (P) einer Erkrankung wurde folgendermaßen berechnet:

$$P = \frac{\text{Anzahl der zum Untersuchungszeitpunkt Kranken}}{(\text{Anzahl der Personen in der Risikopopulation zu dieser Zeit})(\cdot 10^n)}$$

Die Inzidenzrate (I) wurde folgendermaßen berechnet:

$$I = \frac{\text{Anzahl der neu Erkrankten in bestimmter Zeitspanne}}{(\text{Anzahl der Personen in der Risikopopulation zu dieser Zeit})(\cdot 10^n)}$$

4. Ergebnisse

Die Gesamtpopulation in Mecklenburg-Vorpommern betrug zwischen 2003 und 2009 1.694.000 Einwohner. Im Einzugsgebiet der HELIOS Kliniken Schwerin – Landeshauptstadt Schwerin, Landkreise Parchim, Güstrow, Ludwigslust, Nordwestmecklenburg (Mecklenburg-Vorpommern) und Prignitz (Brandenburg) – betrug sie im gleichen Zeitraum 624.239 Einwohner bei einem Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich 0,9:1. Der prozentuelle Anteil der Altersklasse über 60 Jahre (>60 Jahre) betrug im Einzugsgebiet 26,2 % (2008).

4.1

Biopsierate

Im Untersuchungszeitraum wurden an den HELIOS Kliniken Schwerin 251 Nierenbiopsien bei 222 Patienten durchgeführt.

Die mittlere jährliche Nierenbiopsierate für den Zeitraum von 2003 bis 2009 betrug 63,5 pro 1 Million Einwohner (p.m.p) (46,2-87,2). Durchschnittlich wurden damit jährlich 39,5 Nierenbiopsien durchgeführt.

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Biopsierate/ p.m.p.	55	46,2	87,2	50,3	73,6	69,2

Tabelle 1: Jährliche Nierenbiopsie Raten p.m.p. an den HELIOS Kliniken Schwerin 2003-2008

4.2

Prävalenz und Altersverteilung

Die Prävalenz von Glomerulopathien zum 31.12.2008 lag bei 28,5 pro 100.000 Einwohner.

Bei den Patienten handelte es sich um 140 Männer (63,1 %) und 82 Frauen (36,9 %). Das Patientenalter bewegte sich zwischen 17 und 89 Jahren (Durchschnittsalter 51 ± 17 Jahre).

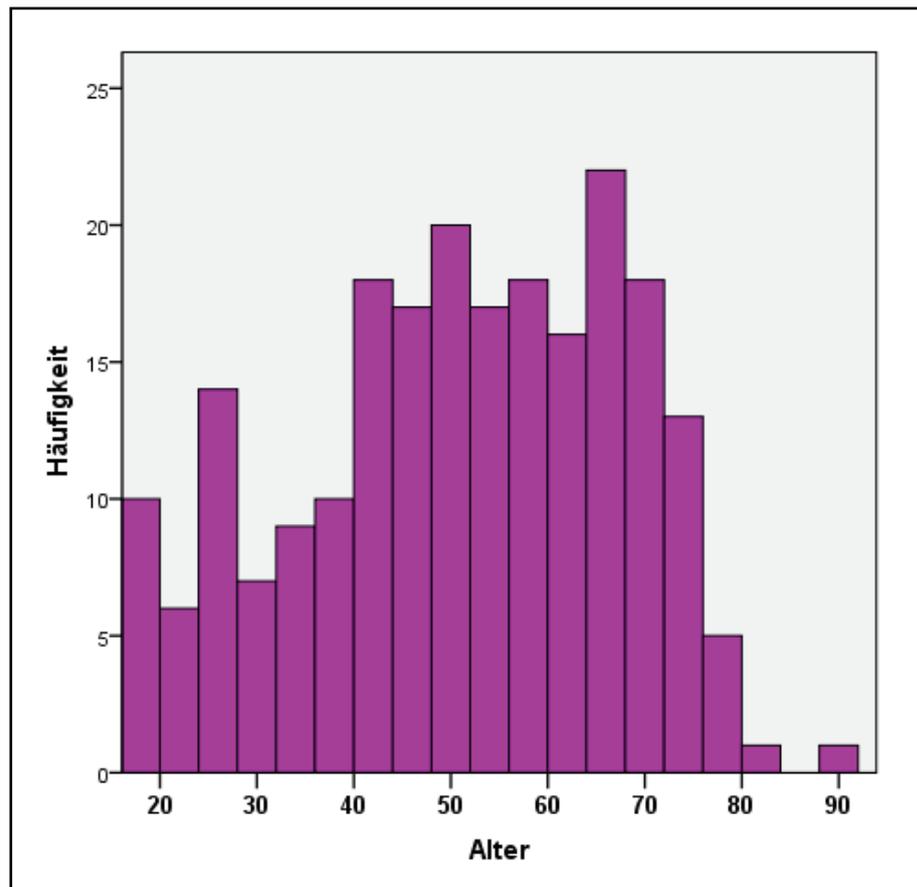


Abbildung 2: Altersverteilung von nierenbiopsierten Patienten

Bei 222 Patienten mit glomerulärer Erkrankung fanden sich 140 Fälle mit primärer GN (63%), 70 Fälle mit sekundärer GN bei Systemerkrankungen, inklusiv metabolische und vaskuläre Krankheiten (31,5 %) sowie 12 nichtglomeruläre Nierenerkrankungen (5,5 %). Zu letzteren gehörten Biopsiebefunde von Transplantat-Nieren, tubulointerstitielle Nephritis und Befunde ohne nephro-pathologischen Krankheitswert.

Im weiteren Verlauf werden nur noch die glomerulären Erkrankungen (primär oder sekundär) betrachtet. Alle Patienten mit GN (n=200) wurden in acht histologischen Formen eingeteilt: MCN, FSGS, MesGN, MPGN, MGN, RPGN, ICN und Sonstige. Als sonstige Pathologie wurden die nicht in anderen Gruppen aufgelisteten glomerulären Erkrankungen, wie z. B. dünne Basalmembran-Glomerulopathie, Alport-Syndrom, Amyloidose und Plasmozytomnieren, definiert. Die Verteilung ist in Abbildung 3 dargestellt.

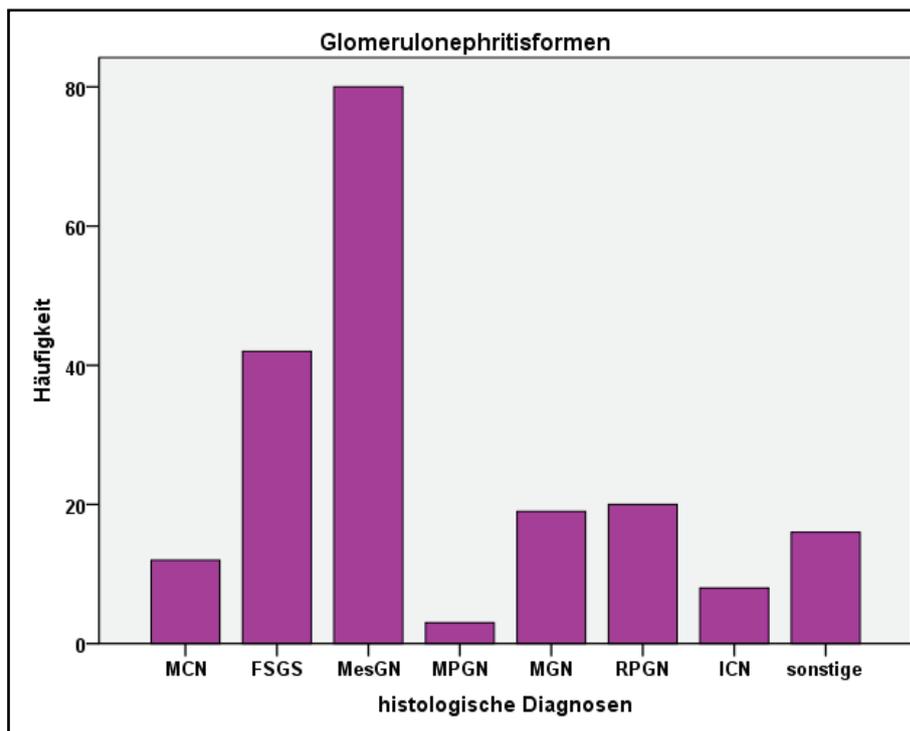


Abbildung 3: Anteil der definierten histologischen Formen im Nierenbiopsiekollektiv von 200 Patienten mit primärer oder sekundärer GN

4.3

Inzidenz

Jährliche Inzidenz der GN-Formen je 1.000.000 Einwohner (p.m.p.).

	MCN	FSGS	MesGN	MGN	RPGN	GN
2003	1,5	7,6	13,7	3,0	6,1	44,3
2004	1,5	9,2	16,9	6,9	0	38,6
2005	4,7	18,7	26,5	3,1	7,8	66,9
2006	3,1	3,1	17,3	4,7	0	34,6
2007	1,8	11	27,6	5,5	9,2	62,5
2008	6,4	17,7	19,3	8,0	6,4	62,7
Mittlere Jährliche Inzidenz	3,2	11,2	20,2	5,2	4,9	51,6

Tabelle 2: Jährliche Inzidenz der GN-Formen je 1.000.000 Einwohner (p.m.p.)

Der jährliche Inzidenz von Glomerulonephritiden im Beobachtungszeitraum lag zwischen 34,6 p.m.p. (2006) und 66,9 p.m.p. (2005). Die mittlere jährliche Inzidenz lag bei 51,6 p.m.p.

Jährliche Inzidenz von sekundären GN-Formen auf 1.000.000 Einwohner (p.m.p.)

	Sekundäre GN (alle Formen)	Lupus Nephritis	Wegener/MPA
2003	15,3	1,5	4,6
2004	6,2	1,5	1,5
2005	26,5	3,1	9,3
2006	11	4,7	1,6
2007	20,2	1,8	9,2
2008	25,7	4,8	6,4
Mittlere jährliche Inzidenz	17,5	2,9	5,4

Tabelle 3: Jährliche Inzidenz von sekundären GN je 1.000.000 Einwohner (p.m.p.)

Die jährliche Inzidenz von sekundären Glomerulonephritiden betrug im Durchschnitt 17,5 p.m.p. Die maximale Zahl von sekundären GN wurde 2005, 2007 und 2008 beobachtet. In den gleichen Jahren wurde auch eine erhöhte Anzahl von diagnostizierten Glomerulonephritisfällen im Rahmen der Wegener'sche Granulomatose und mikroskopischer Polyangiitis im Vergleich zu anderen Jahren dokumentiert.

4.4

Glomeruläre Minimalläsion

4.4.1 Alter und Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurden zwölf Patienten aus sechs Jahren ausgewertet, davon zwei Patienten mit sekundärer glomerulärer Minimalläsion (Morbus Hodgkin und Churg-Strauss-Vaskulitis).

Das Alter bei Erstdiagnose lag zwischen 17,8 und 73,5 und im Durchschnitt bei $51,9 \pm 18,4$ Jahren; Median 55,5 Jahre.

Es handelte sich um acht Männer und vier Frauen (Geschlechtsverhältnis: M:W=2:1).

4.4.2 Initiale Nierenfunktion

Der mittlere Kreatininwert bei Diagnosestellung betrug 106 ± 44 $\mu\text{mol/l}$ (62-207 $\mu\text{mol/l}$); Median 90 $\mu\text{mol/l}$.

Die Kreatinin-Clearance lag im Durchschnitt bei $82,8 \pm 48 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (21,6-186,6 ml/min/1,73 m²); Medianwert 78 ml/min/1,73 m².

Neun Patienten befanden sich in Stadium II nach KDOQI, jeweils ein Patient in Stadium III, IV und V.

4.4.3 Initiale Proteinurie

Die mittlere Proteinausscheidung über 24 h lag bei $12,1 \pm 7,4 \text{ g/24 h}$ (5,1-27,3 g/24 h); Medianwert 9,5 g/24 h.

4.4.4 Initialer Blutdruck

Am Anfang der Beobachtungszeit wurde ein mittlerer arterieller Druck (MAD) im Durchschnitt von $96 \pm 11,8 \text{ mmHg}$ (69-111 mmHg); Median 97 mmHg dokumentiert.

Der mittlere systolische Blutdruck lag bei $135 \pm 14,1 \text{ mmHg}$ (115-155 mmHg); Median 136,5 mmHg.

Der mittlere diastolische Blutdruck wurde mit $79,8 \pm 7,5 \text{ mmHg}$ (70-93 mmHg); Median 79,5 mmHg berechnet.

4.4.5 Behandlung

Bei zehn Patienten konnte die Therapie nachverfolgt werden.

Initial wurden sieben Patienten mit oraler Prednisolon-Gabe behandelt, drei von ihnen erhielten später Ciclosporin A, ein Patient wurde bereits initial mit Ciclosporin A behandelt, im weiteren Verlauf erfolgte die Umstellung der Therapie auf Cyclophosphamid i.v./Prednisolon oral-Therapie. Eine symptomatische Behandlung wurde nach Diagnosestellung nur bei zwei Patienten vorgenommen, bei einem wurde bei persistierendem nephrotischen Syndrom später eine Prednisolon-Therapie durchgeführt.

Zusammenfassend erhielten initial sieben Patienten eine Prednisolon-Therapie (70 %) und ein Patient Ciclosporin A (10 %).

4.5

Fokal-segmentale

Glomerulosklerose

4.5.1 Alter und Geschlechtsverteilung

Es konnten 42 Patienten ausgewertet werden, davon 18 Patienten mit sekundärer FSGS und 24 mit primärer FSGS.

Das Alter bei Erstdiagnose lag zwischen 17,3 und 89,9 und im Durchschnitt bei $54,1 \pm 15,4$ Jahren; Median 54,3 Jahre.

Es handelt sich um 27 Männer und 15 Frauen (Geschlechtsverhältnis: M:W=1,8:1).

In der Patienten-Gruppe mit FSGS lag der durchschnittliche BMI bei $29,5 \text{ kg/m}^2$ (Männer $29,9 \text{ kg/m}^2$ und Frauen $28,8 \text{ kg/m}^2$).

4.5.2 Initiale Nierenfunktion

Der mittlere Kreatininwert bei Diagnosestellung betrug $174 \pm 111 \text{ } \mu\text{mol/l}$ (50-484 $\mu\text{mol/l}$); Median 133 $\mu\text{mol/l}$.

Die Kreatinin-Clearance lag im Durchschnitt bei $60 \pm 36 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (12-174 ml/min/1,73 m^2); Medianwert 48 ml/min/1,73 m^2 .

17 Patienten befanden sich in Stadium II nach KDOQI, neun Patienten in Stadium III, und jeweils acht Patienten in Stadium IV und V.

4.5.3 Initiale Proteinurie

Die mittlere Proteinausscheidung über 24 h lag bei $5,2 \pm 5,1 \text{ g/24 h}$ (0-20,1 g/24 h); Medianwert 3,4 g/24 h .

4.5.4 Initialer Blutdruck

Zu Beginn der Beobachtungszeit wurde ein mittlerer arterieller Druck (MAD) im Durchschnitt von $98,2 \pm 13,7 \text{ mmHg}$ (78-140 mmHg); Median 96 mmHg dokumentiert.

Der mittlere systolische Blutdruck lag bei $134,5 \pm 16,8 \text{ mmHg}$ (110-180 mmHg); Median 131 mmHg .

Der mittlere diastolische Blutdruck wurde mit $79 \pm 11 \text{ mmHg}$ (63-109 mmHg); Median 78 mmHg berechnet.

4.5.5 Behandlung

Bei 25 Patienten konnte die Therapie nachverfolgt werden.

Nach Diagnosestellung wurden 13 Patienten symptomatisch, 11 Patienten mit Prednisolon oral, zwei Patienten mit Ciclosporin A behandelt. Im weiteren Verlauf erhielten zwei Patienten Ciclosporin A und ein Patient eine verzögerte Prednisolon-Therapie.

Zusammenfassend wurden zwölf Patienten (48 %) mit Prednisolon und drei Patienten (12 %) mit Ciclosporin A behandelt, der Rest erhielt eine symptomatische Therapie.

4.6

Mesangioproliferative

Glomerulonephritis (einschließlich IgA-Nephropathie)

4.6.1 Alter und Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurden 80 Patienten ausgewertet, davon waren zehn Patienten mit sekundärer GN und 70 Patienten mit primärer GN. In 66 Fällen handelte es sich um IgA-Nephritis, in einem Fall um IgM-Nephritis. Die restlichen 13 Nierenbiopsien wurden als mesangioproliferative GN ohne weitere Definition oder als glomeruläre Veränderung im Sinne einer mesangialen Hyperzellularität beschrieben.

Das Alter bei Erstdiagnose lag zwischen 17,1 und 83,6 und im Durchschnitt bei $47,5 \pm 16,4$ Jahre; Median 47,1 Jahre. Es handelt sich um 55 Männer und 25 Frauen (Geschlechtsverhältnis: M:W=2,19:1).

4.6.2 Initiale Nierenfunktion

Der mittlere Kreatininwert bei Diagnosestellung betrug 172 ± 134 $\mu\text{mol/l}$ (56-937 $\mu\text{mol/l}$); Median 131 $\mu\text{mol/l}$.

Die Kreatinin-Clearance lag im Durchschnitt bei 60 ± 36 ml/min/1,73 m^2 (6-186 ml/min/1,73 m^2); Medianwert 60 ml/min/1,73 m^2 .

28 Patienten befanden sich in Stadium II nach KDOQI, 32 Patienten in Stadium III, 13 Patienten in Stadium IV und sieben Patienten in Stadium V.

4.6.3 Initiale Proteinurie

Die mittlere Proteinausscheidung über 24 h lag bei $2,7 \pm 3,5$ g/24 h (1-23,4 g/24 h); Medianwert 1,5 g/24 h .

4.6.4 Initialer Blutdruck

Am Anfang der Beobachtungszeit wurde ein mittlerer arterieller Druck (MAD) im Durchschnitt von $97,9 \pm 10,9$ mmHg (76-123 mmHg); Median 97 mmHg dokumentiert.

Der mittlere systolische Blutdruck lag bei $132,8 \pm 14,2$ mmHg (106-169 mmHg); Median 133,5 mmHg .

Der mittlere diastolische Blutdruck wurde mit $81,5 \pm 12,1$ mmHg (58-127 mmHg); Median 80 mmHg berechnet.

4.6.5 Behandlung

Die Therapie von 70 (rd. 87 %) Patienten konnte ausgewertet werden.

Die initiale Therapie bestand aus symptomatische Behandlung (n=40, 50 %), Therapie mit oralem Prednisolon (n=12, 15 %), Behandlung nach Pozzi-Schema (n=16, 20 %) und anderen Immunsuppressiva (ein Patient erhielt Azathioprin bei Wegener'scher Granulomatose und ein Patient Ciclosporin A bei in der Rebiopsie nachgewiesener FSGS bei initial bestehender mesangialer Hyperzellularität (n=2, 2,5 %)).

Bei Patienten, die bei initialer Therapie keinen Therapieerfolg hatten (d. h. nicht in Remission kamen), wurde ein zweiter Therapieversuch begonnen. Hier wurden zwei Patienten mit Prednisolon-Gabe p.o, ein Patient nach Pozzi-Schema und ein Patient nach Fauci-Schema aufgrund einer zusätzlich bestehenden Wegener'schen Granulomatose behandelt.

Zusammenfassend erhielten insgesamt 13 Patienten Prednisolon-Gabe (rd. 16 %) und 17 Patienten Pozzi-Schema (rd. 21 %), Die übrigen Patienten wurden symptomatisch bzw. mit anderen Immunsuppressiva (in Einzelfällen aufgrund Begleiterkrankungen) behandelt. Aufgrund bereits bei der Diagnosestellung ausgeprägter tubulointerstitieller Fibrose und Dialysepflichtigkeit wurde in zwei Fällen keine spezifische Therapie mehr eingeleitet.

4.7

Membranproliferative

Glomerulonephritis

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum nur drei Patienten mit dieser Diagnose beobachtet.

Im ersten Fall handelte es sich um eine Frau mit MPGN bei Kryoglobulinämie. Der initiale Kreatininwert lag bei $230 \mu\text{mol/l}$, Kreatinin-Clearance bei $12 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ Proteinurie bei $5,8 \text{ g/24 h}$; Blutdruck war $164/82 \text{ mmHg}$, MAD 114 mmHg . Die Nierenfunktion nach KDOQI entsprach Stadium IV.

In zweitem Fall handelte es sich um einen Mann mit MPGN Typ I. Der initiale Kreatininwert lag bei $94 \mu\text{mol/l}$, Proteinurie bei $10,0 \text{ g/24 h}$; Blutdruck war

192/76 mmHg, MAD 123 mmHg. Die Nierenfunktion nach KDOQI entsprach Stadium III.

In drittem Fall handelte es sich ebenso um einen Mann mit MPGN (Lupus Nephritis Typ IV). Der initiale Kreatininwert lag bei 123 $\mu\text{mol/l}$, Proteinurie bei 11,2 g/24 h; Blutdruck war 123/91 mmHg, MAD 77 mmHg. Die Nierenfunktion nach KDOQI entsprach Stadium III.

4.8

Membranöse

Glomerulonephritis

4.8.1 Alter und Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurden 19 Patienten ausgewertet. Davon war ein Patient mit sekundärer MGN bei Lupus erythematoses.

Das Alter bei Erstdiagnose lag zwischen 30,2 und 76,8 und im Durchschnitt bei $55,9 \pm 13,3$ Jahren, Median 57,9 Jahre.

Es handelt sich um 13 Männer und sechs Frauen (Geschlechtsverhältnis: M:W=2,1:1).

4.8.2 Initiale Nierenfunktion

Der mittlere Kreatininwert bei Diagnosestellung betrug 118 ± 51 $\mu\text{mol/l}$ (566-213 $\mu\text{mol/l}$); Median 90 $\mu\text{mol/l}$.

Die Kreatinin-Clearance lag im Durchschnitt bei 90 ± 36 ml/min/1,73 m² (36-162 ml/min/1,73 m²); Medianwert 90 ml/min/1,73 m².

Zehn Patienten befanden sich in Stadium II nach KDOQI, sieben Patienten in Stadium III, und zwei Patienten bereits im Stadium IV.

4.8.3 Initiale Proteinurie

Die mittlere Proteinausscheidung über 24 h lag bei $8,2 \pm 5,5$ g/24 h (2,4-20,8 g/24 h); Medianwert 6,4 g/24 h.

4.8.4 Initialer Blutdruck

Am Anfang der Beobachtungszeit wurde ein mittlerer arterieller Druck (MAD) im Durchschnitt von $101,6 \pm 14,8$ mmHg (77-140 mmHg); Median 99 mmHg dokumentiert.

Der mittlere systolische Blutdruck lag bei $134,8 \pm 17,3$ mmHG (99–175 mmHG); Median 133 mmHg.

Der mittlere diastolische Blutdruck wurde mit $82,3 \pm 9,9$ mmHG (65- 105 mmHG); Median 80 mmHg berechnet.

4.8.5 Behandlung

Es konnten 17 Patienten (89 %) im Langzeitverlauf ausgewertet werden.

Initial wurde vier Patienten mit Ciclosporin A, vier Patienten nach Ponticelli-Schema, einer mit oraler Prednisolon-Gabe (Therapieabweichung von Empfehlung) und acht symptomatisch behandelt. Die symptomatisch behandelten Patienten erhielten im Verlauf Ciclosporin A (drei Patienten) und Ponticelli-Schema (zwei Patienten).

Insgesamt kam bei sieben Patienten eine Ciclosporin A-Therapie (rd. 41 %), bei sechs Patienten das Ponticelli-Schema (rd. 35 %) und bei zwei Patienten eine orale Prednisolon-Gabe (12 %) zum Einsatz. Der Rest der Patienten ($n=2$; 12 %) konnte weiter symptomatisch therapiert werden.

4.9

Rapid progressive

Glomerulonephritis

Diese heterogene GN-Gruppe beinhaltete Patienten, bei denen in der Nierenbiopsie eine nekrotisierende Glomerulonephritis mit halbmondförmigen mesangialen Proliferationen diagnostiziert wurde. 19 Patienten (95 %) aus dieser Gruppe litten an sekundärer Glomerulonephritis im Rahmen der Wegener'schen Granulomatose ($n=8$, 40 %), MPA ($n=7$, 35 %) und Vaskulitis kleiner Gefäße. Eine Patientin hatte eine klinisch rapid progredient verlaufende IgA-Nephritis als primäre Glomerulonephritisform.

4.9.1 Alter und Geschlechtsverteilung

Das Alter bei Erstdiagnose lag zwischen 27,8 und 78,9 und im Durchschnitt bei $61,4 \pm 13,4$ Jahren; Median 69,1 Jahre.

Es handelt sich um zehn Männer und zehn Frauen (Geschlechtsverhältnis: M:W=1:1).

Für die Longitudinalauswertung standen somit insgesamt 20 Patienten zur Verfügung.

4.9.2 Initiale Nierenfunktion

Der mittlere Kreatininwert bei Diagnosestellung betrug $356 \pm 226 \mu\text{mol/l}$ (57-881 $\mu\text{mol/l}$); Median 345 $\mu\text{mol/l}$.

Die Kreatinin-Clearance lag im Durchschnitt bei $18 \pm 12 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (6-36 ml/min/1,73 m^2); Medianwert 12 ml/min/1,73 m^2 .

Ein Patient befand sich in Stadium II nach KDOQI, drei Patienten in Stadium III, vier Patienten in Stadium IV und zwölf Patienten in Stadium V.

4.9.3 Initiale Proteinurie

Die mittlere Proteinausscheidung über 24 h lag bei $2,5 \pm 2,6 \text{ g/24 h}$ (1-9,9 g/24 h); Medianwert 1,6 g/24 h .

4.9.4 Initialer Blutdruck

Am Anfang der Beobachtungszeit wurde ein mittlerer arterieller Druck (MAD) im Durchschnitt von $94,3 \pm 14,1 \text{ mmHg}$ (75-122 mmHg); Median 93 mmHg dokumentiert.

Der mittlere systolische Blutdruck lag bei $133,5 \pm 18 \text{ mmHg}$ (110-170 mmHg); Median 123 mmHg .

Der mittlere diastolische Blutdruck wurde mit $76,2 \pm 11,8 \text{ mmHg}$ (58-100 mmHg); Median 80 mmHg berechnet.

4.9.5 Behandlung

Die Behandlung erfolgte im Rahmen der zugrunde liegenden Vaskulitis nach den angegebenen Immunsuppressionsprotokollen (s. Einleitung Abschnitt 1.4.)

4.10 Immunkomplexglomerulonephritis

In dieser GN-Gruppe fanden sich drei Patienten mit Lupusnephritis, ein Patient mit Immunkomplexnephritis im Residualstadium, ein Patient mit C3-positiver Glomerulonephritis und drei Patienten mit nicht näher klassifizierbarer Immunkomplexnephritis.

Insgesamt wurden acht Patienten ausgewertet.

4.10.1 Alter und Geschlechtsverteilung

Das Alter bei Erstdiagnose lag zwischen 18 und 74 und im Durchschnitt bei $58,4 \pm 19,6$ Jahren; Median 68,7 Jahre.

Es handelt sich um zwei Männer und sechs Frauen (Geschlechtsverhältnis: M:W=1:3).

4.10.2 Initiale Nierenfunktion

Der mittlere Kreatininwert bei Diagnosestellung betrug $177 \pm 108 \mu\text{mol/l}$ (63-373 $\mu\text{mol/l}$); Median 146 $\mu\text{mol/l}$.

Die Kreatinin-Clearance lag im Durchschnitt bei $78 \pm 54 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (12-156 ml/min/1,73 m^2); Medianwert 60 ml/min/1,73 m^2 .

Zwei Patienten befanden sich in Stadium II nach KDOQI, drei Patienten in Stadium III, zwei Patienten in Stadium IV und ein Patient im Stadium V.

4.10.3 Initiale Proteinurie

Die mittlere Proteinausscheidung über 24 h lag bei $2,9 \pm 3,7 \text{ g/24 h}$ (0-9,7 g/24 h); Medianwert 1,5 g/24 h .

4.10.4 Initialer Blutdruck

Am Anfang der Beobachtungszeit wurde ein mittlerer arterieller Druck (MAD) im Durchschnitt von $93,6 \pm 18,5 \text{ mmHg}$ (70-119 mmHg); Median 98 mmHg dokumentiert.

Der mittlere systolische Blutdruck lag bei $128,6 \pm 24 \text{ mmHG}$ (100-162 mmHG); Median 131 mmHg .

Der mittlere diastolische Blutdruck wurde mit $75,6 \pm 15,7 \text{ mmHg}$ (55-98 mmHG); Median 98 mmHg berechnet.

4.10.5 Behandlung

Die Behandlung erfolgte in Rahmen der zugrunde liegende Vaskulitis.

4.11 Einfluss evidenzbasierter Therapie auf Prognose der Glomerulonephritis

Alle Patienten erhielten nach Diagnosestellung strukturierte Therapieempfehlungen. Im Weiteren erfolgte die Behandlung entweder in der nephrologischen Fachambulanz der

HELIOS Kliniken Schwerin oder bei niedergelassenen Fach- und Hausärzten, denen die Therapieempfehlungen zuzugingen.

4.11.1 Primäre Glomerulonephritis

Die initiale Proteinurie konnte sowohl in der Gruppe primäre Glomerulonephritiden als auch in der Gruppe sekundäre Glomerulonephritiden am Ende des Beobachtungszeitraums signifikant gesenkt werden (t-Test für abhängige Stichproben, $p < 0,001$ bzw. $p = 0,004$).

Im Gesamtkollektiv der primären Glomerulonephritiden fanden sich auch signifikante Unterschiede zwischen den Anfangs- und Endwerten von Serum-Kreatinin ($p = 0,003$) und diastolischem Blutdruck ($p = 0,003$).

	Initialer Mittelwert	Mittelwert am Ende der Studie	Signifikanz (p-Wert) [†]
Kreatinin μmol/l	158 ± 121	202 ± 207	0,003
Kreatinin-Clearance ml/min/1,73 m ²	78 ± 42	84 ± 48	0,141
Proteinurie g/24 h	5,0 ± 5,4	2,1 ± 3,4	< 0,001
Systolischer Druck mmHg	134 ± 16	134 ± 21	0,903
Diastolischer Druck mmHg	82 ± 11	78 ± 12	0,003
MAD mmHg	99 ± 12	97 ± 14	0,185

[†] t-Test für abhängige Stichproben

Tabelle 4: Vergleich der Nierenfunktionswerte und Blutdruckeinstellung bei Patienten mit primären Glomerulonephritiden bei Diagnosestellung und am Ende der Studie

4.11.2 Sekundäre Glomerulonephritis

In der Gruppe der sekundären Glomerulonephritiden konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten von Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Blutdruck am Anfang und am Ende der Studie nachgewiesen werden. Wie bereits erwähnt konnte die Proteinurie am Ende der Studie signifikant gesenkt werden.

	Initialer Mittelwert	Mittelwert am Ende der Studie	Signifikanz (p-Wert)[†]
Kreatinin μmol/l	220 ± 161	238 ± 194	0,351
Kreatinin-Clearance ml/min/1,73 m ²	54 ± 36	54 ± 36	0,760
Proteinurie g/24 h	4,8 ± 4,6	2,7 ± 3,1	0,004
Systolischer Druck mmHg	131 ± 17	129 ± 19	0,459
Diastolischer Druck mmHg	76 ± 12	75 ± 10	0,329
MAD mmHg	94 ± 14	93 ± 12	0,694

[†] t-Test für abhängige Stichproben

Tabelle 5: Vergleich der Nierenfunktionswerten und Blutdruckeinstellung bei Patienten mit sekundären Glomerulonephritiden bei Diagnosestellung und am Ende der Studie

4.11.3 Nebenwirkungen und Therapieabbrüche

Es wurden folgende Endpunkte der Beobachtungszeit definiert und erfasst: Weiter bestehende Krankheit, Tod, Dialyse oder Verdoppelung des Kreatininwertes, komplette Remission (CR) und partielle Remission (PR). Insgesamt wurden 324 Therapieansätze bei 196 GN-Patienten ausgewertet. 70 Therapien waren von Nebenwirkungen (22 %) gekennzeichnet. 25 Behandlungen wurden abgebrochen. Als Grund für den Therapieabbruch fanden sich in 13 Fällen Therapieresistenzen, in 6 Fällen Non-Compliance von Patienten und in 6 Fällen ausgeprägte Nebenwirkungen. Am häufigsten traten kortikosteroidinduzierter Diabetes mellitus (n=23); Blutbildveränderungen (n=19), Cushing-Symptomatik (n=13) und muskuloskeletale Beschwerden (n=13) als Nebenwirkungen auf. In absteigender Reihung folgten Infektionen (n=9), neurologische und psychiatrische Symptome (n=6) sowie allergische Reaktionen (bzw. Unverträglichkeit) (n=5), gastrointestinale Beschwerden (n=3) und Verschlechterung der Nierenfunktion unter Ciclosporin A-Gabe (n=3).

4.11.4 Prognose der Glomerulonephritis unter evidenzbasierter Therapie (intention-to-treat-Analyse)

Die mittlere Beobachtungszeit bei allen Glomerulonephritis-Patienten betrug $2,8 \pm 2$ Jahre (0,008-7,1 Jahre); Medianwert 2,6 Jahre. Die Mittelwerte in verschiedenen Glomerulonephritis-Gruppen lagen zwischen 1,7 (RPGN) und 3,8 (Sonstige).

Beobachtungszeit (Jahre)	PrimGN	Sek GN	MCN	FSGS	MesGN	MPGN	MGN	RPGN	ICN
Mittelwert	3,1	2,4	3,1	2,6	3,1	1,8	2,6	1,7	2,5
Median	3,2	1,6	3,4	2,0	3,2	2,4	2,5	1,2	2,4
Standardabweichung	1,9	2,0	1,8	1,9	1,9	1,5	1,8	1,9	2,0
Min.	0,1	0,0008	0,37	0,07	0,1	0,06	0,3	0,05	0,08
Max.	7,1	7,1	6,2	6,0	7,1	2,8	7,1	6,5	5,6

Tabelle 6: Mittlere Beobachtungszeit von Patienten mit verschiedenen Glomerulonephritisformen

Die folgende Tabelle zeigt den prozentuellen Anteil von OUTCOME in Abhängigkeit von der histologischen Form der Glomerulonephritis.

Kreuztabelle OUTCOME der GN-Patienten
nach histologischen Diagnosen

Histologische Diagnose		OUTCOME					Gesamt
		Krank	Tod	NI	CR	PR	
MCN	Anzahl	2	0	0	6	4	12
	%	16,7 %	0 %	0 %	50 %	33,3 %	100,0 %
FSGS	Anzahl	16	1	13	5	7	42
	%	38,1 %	2,4 %	31,0 %	11,9 %	31,7 %	100,0 %
MesGN	Anzahl	38	3	14	14	9	78
	%	48,7 %	3,8 %	17,9 %	17,9 %	11,5 %	100,0 %
MPGN	Anzahl	1	2	0	0	0	3
	%	33,3 %	66,7 %	0 %	0 %	0 %	100,0 %
MGN	Anzahl	5	3	1	4	5	18
	%	27,8 %	16,7 %	5,6 %	22,2 %	27,8 %	100,0 %
RPGN	Anzahl	4	10	4	2	0	20
	%	20,0 %	50,0 %	20,0 %	10,0 %	0 %	100,0 %
ICN	Anzahl	3	2	0	1	1	7
	%	42,9 %	28,6 %	0 %	14,3 %	14,3 %	100,0 %
Sonstige	Anzahl	3	4	2	6	1	16
	%	18,8 %	25,0 %	12,5 %	37,5 %	6,3 %	100,0 %
Gesamt	Anzahl	72	25	34	38	27	196
	%	36,7 %	12,8 %	17,3 %	19,4 %	13,8 %	100,0 %

Tabelle 7: Endergebnisse der Therapie bei Patienten mit verschiedenen
Glomerulonephritisformen

Komplette Remission (CR)

Die größte Rate an CR zeigte sich bei MCN (50 %), gefolgt von der MGN (22,2 %) und MesGN einschließlich der IgAN (17,9 %). Insgesamt konnte eine CR bei 19,4 % der nachverfolgten GN-Patienten erreicht werden.

Partielle Remission (PR)

Der größte prozentuelle Anteil der Patienten mit einer PR wurde bei MCN (33 %), MGN (27,8 %) und FSGS (16,7 %) gefunden. Insgesamt wurde eine PR bei 13,8 % aller GN-Patienten erzielt.

Progression der Niereninsuffizienz zur Dialysepflichtigkeit (NI)

Dialysepflichtigkeit bestand in der Gruppe von FSGS mit 31 % am häufigsten. An zweiter und dritter Stelle standen RPGN (20 %) und MesGN (17,9 %). Von den gesamten GN-Patienten waren am Ende der Beobachtungszeit 17,3 % der Patienten terminal niereninsuffizient.

Tod

Am Studienende waren insgesamt 12,8 % der GN-Patienten gestorben. Die Sterblichkeitsrate war am höchsten bei MPGN- (67 % bei drei Patienten) und bei RPGN-Patienten (50 % bei 20 Patienten).

Zusammenfassend konnte in Anbetracht aller GN-Patienten (sowohl sekundär als auch primär) bei 65 Patienten (33,2 %) entweder eine komplette oder partielle Remission erzielt werden. 25 Patienten (12,8 %) starben im Verlauf der Studie. 34 Patienten (17,3 %) zeigten eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion (Dialysepflichtigkeit oder Verdoppelung des Ausgangskreatininwertes) und 72 Patienten (36,7 %) waren weiter krank.

4.12

Kaplan-Meyer -

Überlebensanalyse

Am Ende der Beobachtungszeit waren von 200 GN-Patienten 25 Patienten (rd. 12 %) gestorben, 34 Patienten (rd. 17 %) waren dialysepflichtig bzw. zeigten eine Verdoppelung ihres Ausgangskreatinins.

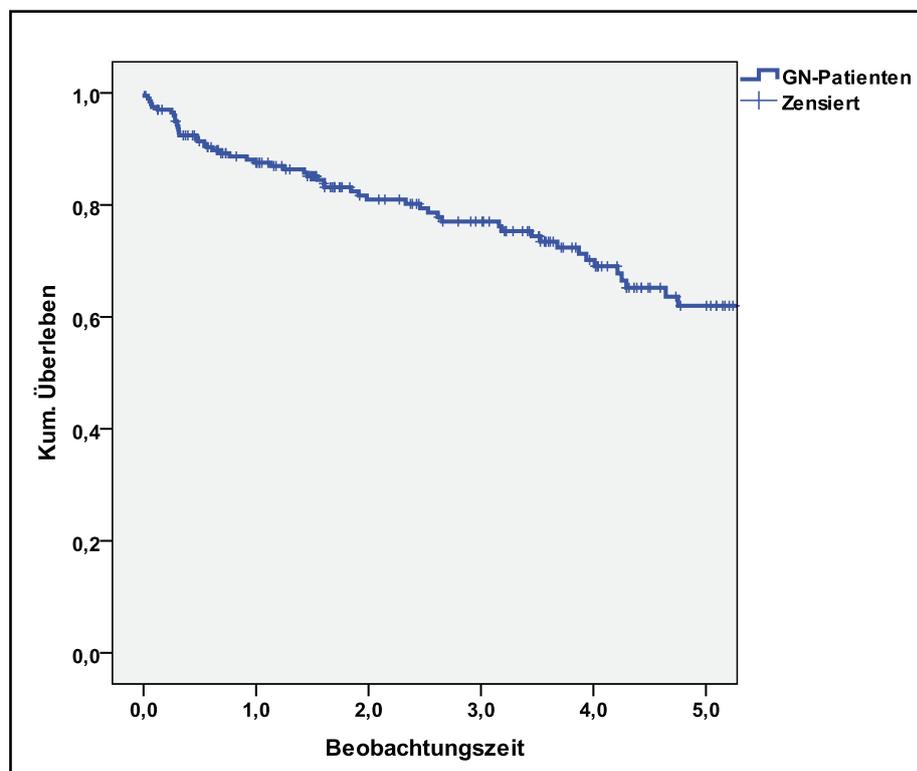


Abbildung 4: Überlebenskurve für alle 200 GN-Patienten

Patienten mit einer sekundären Glomerulonephritis hatten gegenüber Patienten mit einer primären Glomerulonephritis eine signifikant schlechtere Prognose bezüglich des gemeinsamen Endpunktes Tod oder Progression zur Dialysepflicht (Logrank-Test: $p < 0,001$).

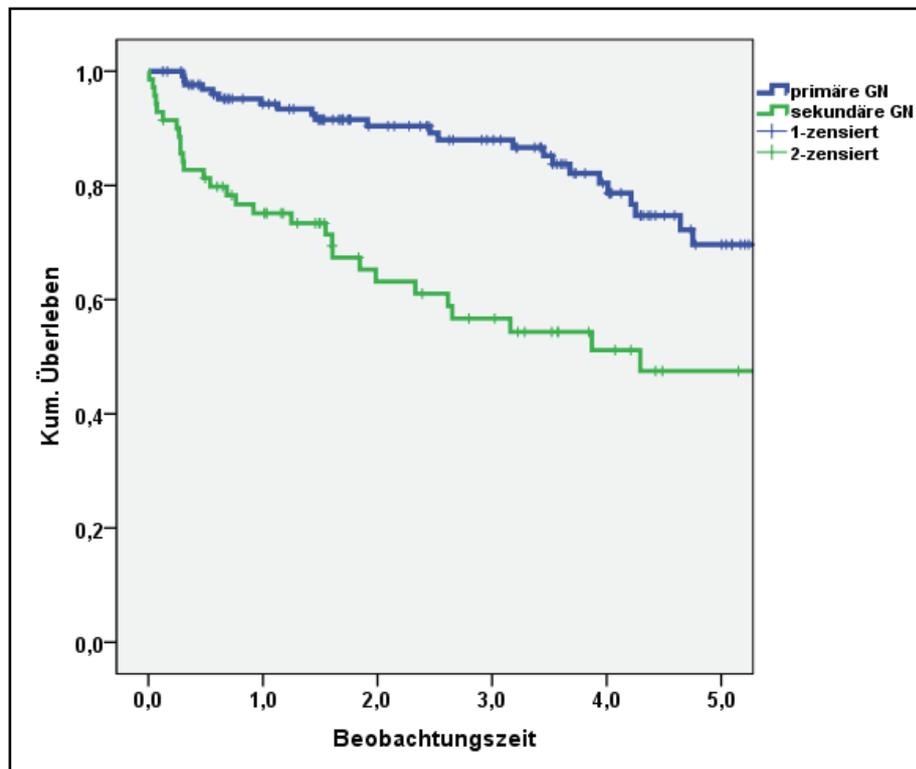
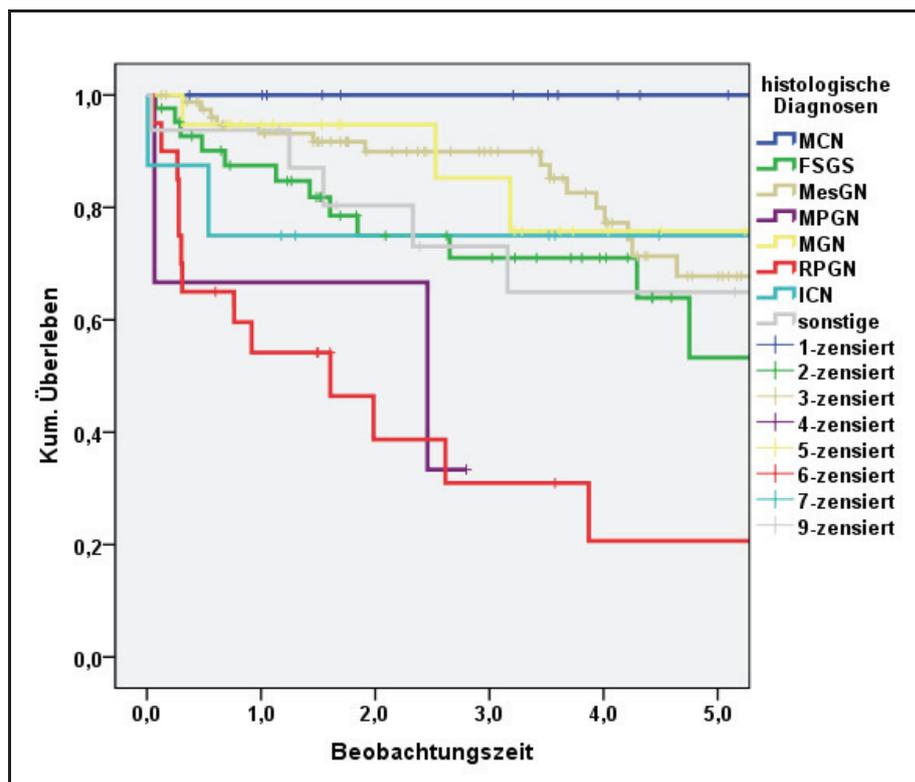


Abbildung 5: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier bei Patienten mit primärer oder sekundärer Glomerulonephritisform, (Logrank-Test: $p < 0,001$)

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Überlebensfunktionen bei Männern und Frauen mit GN (Logrank-Test: $p = 0,833$).

Beim Vergleich von Kaplan-Meier-Kurven von verschiedenen GN-Formen konnten signifikante Unterschiede (Logrank-Test: $p < 0,001$) bezüglich des kombinierten Endpunktes Tod und Nierenfunktionsverlustes nachgewiesen werden (s. Abbildung unten).

Die schlechteste Prognose bezüglich des gemeinsamen Endpunktes Tod oder Progression zur Dialyse hatten die Patienten mit RPGN und MPGN im Vergleich mit anderen Glomerulonephritiden.



Diagnose		MCN	FSGS	MesGN	MPGN	MGN	RPGN	ICN	Sonstige
		Sig.	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	MCN		,032	,138	,006	,147	<,001	,080	,059
	FSGS	,032		,052	,130	,230	,005	,916	,491
	MesGN	,138	,052		,001	,888	<,001	,497	,469
	MPGN	,006	,130	,001		,021	,918	,331	,219
	MGN	,147	,230	,888	,021		,001	,579	,395
	RPGN	<,001	,005	<,001	,918	,001		,100	,011
	ICN	,080	,916	,497	,331	,579	,100		,981
	Sonstige	,059	,491	,469	,219	,395	,011	,981	

Abbildung 6: Überlebenskurven und p-Werte der Logrank-Tests bei Patienten mit verschiedenen Glomerulonephritisformen im paarweisen Vergleich

Genauso bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebensfunktion und Ausprägung der tubulointerstitiellen Fibrose in Nierenbiopsaten bei Diagnosestellung. Patienten mit einer tubulointerstitiellen Fibrose von mehr als 30% zeigten einen schlechteren Verlauf und waren rascher dialyseabhängig (Logrank-Test: $p < 0,001$) (s. Abb. unten).

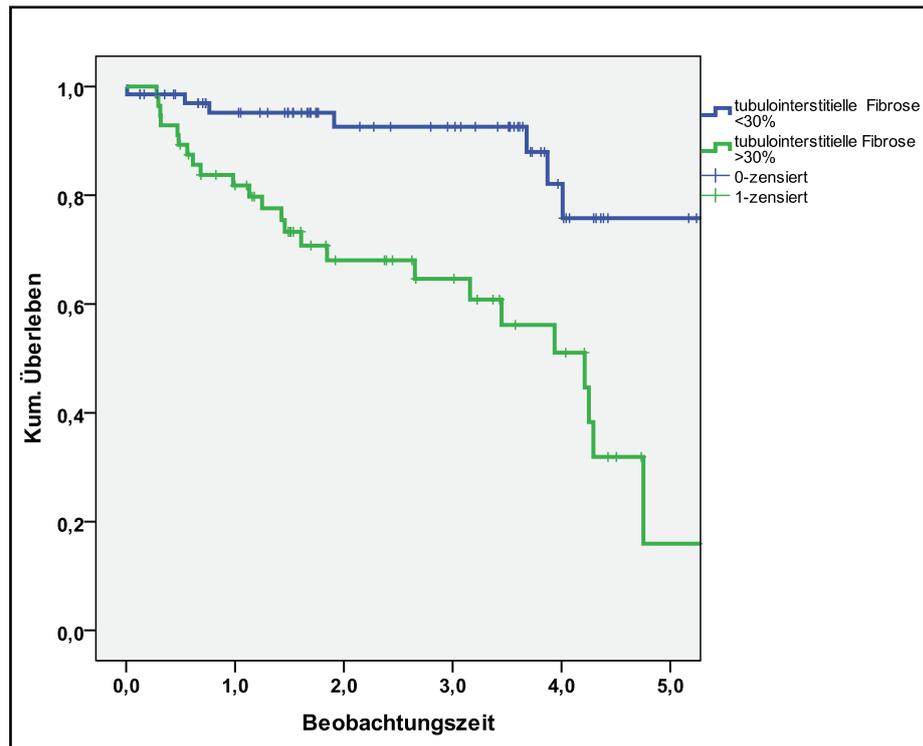


Abbildung 7: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier von Patienten mit und ohne tubulointerstitieller Fibrose in Nierenbiopsat bei der Diagnosestellung (Logrank-Test: $p < 0,001$)

Nach fünf Jahren hatten noch 84 % der Patienten eine stabile Nierenfunktion und waren am Leben, wenn ihr Blutdruck im normotensiven Bereich lag, während über 40 % der Patienten mit Hypertonie verstorben waren oder eine Progression ihrer Nierenerkrankung in Richtung Dialyse hatten (Logrank-Test: $p = 0,012$).

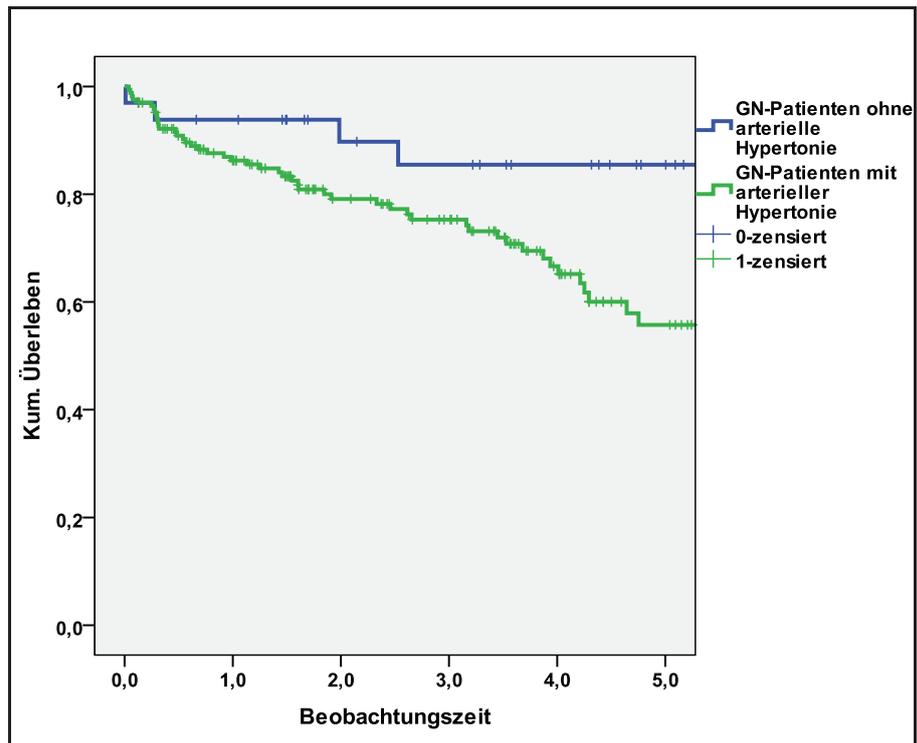


Abbildung 8: Überlebenskurven nach Kaplan-Meyer bei Patienten mit Hypertonie bzw. ohne Hypertonie zum Ende der Beobachtungszeit (Logrank-Test: $p=0,012$)

Patienten und niedergelassene Nephrologen, die sich konsequent an den Behandlungsrichtlinien orientierten, führten regelmäßig 24-Stunden-Sammelurinbestimmungen auf endogene Kreatinin-Clearance und 24-Stunden-Proteinurie durch. Dies wurde im Folgenden als sogenannte „Intensivbetreuung“ im Hinblick auf das Erreichen des gemeinsamen Endpunktes Tod oder Progression zur Dialysepflicht untersucht. Die nachfolgende Kaplan-Meyer Überlebensanalyse zeigt für intensivbetreute Patienten ein signifikant besseres Überleben (Logrank-Test: $p=0,001$).

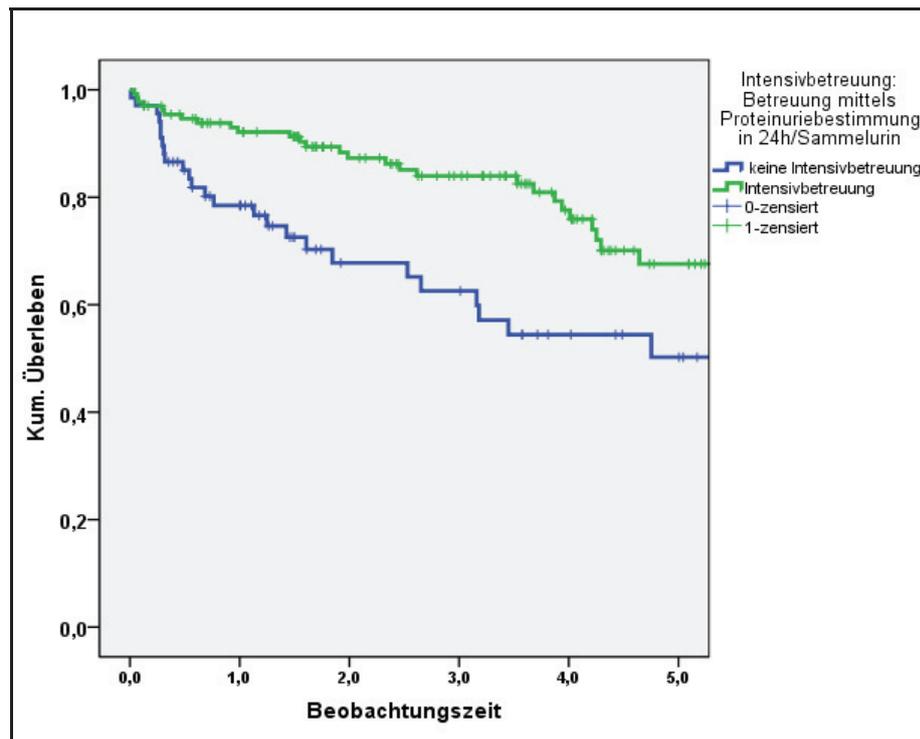
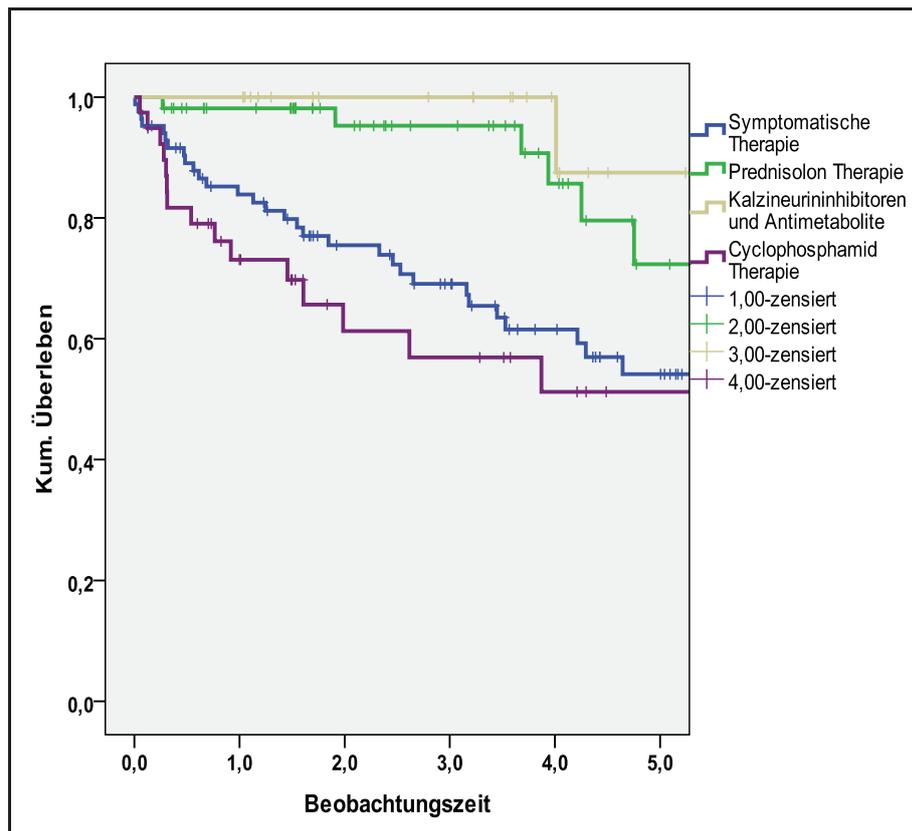


Abbildung 9: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier bei Patienten mit bzw. ohne Intensivbetreuung mittels Proteinbestimmung in 24-Stunden-Sammelurin (Logrank-Test: $p=0,001$)

Sowohl für die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse als auch für die nachfolgende Cox-Regression wurden die angewendeten Therapien nach ihren Hauptwirkstoffen zusammengefasst (s. o.). Mit der Kaplan-Meier-Analyse konnte auch ein signifikanter Unterschied in den Überlebenskurven zwischen verschiedenen Therapieregimen gezeigt werden (Logrank-Test: $p=0,004$). Patienten mit Prednisolon-Therapie sowie Patienten mit Kalzineurininhibitoren und Antimetaboliten hatten ein besseres kombiniertes Überleben im Vergleich zu Patienten mit ausschließlich symptomatischer Behandlung und Cyclophosphamid-Therapie.



	1=S, 2=P, 3=Aza CsA, 4 CYP	1,00		2,00		3,00		4,00	
		Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,00			6,539	,011	5,922	,015	,303	,582
	2,00	6,539	,011			,476	,490	7,663	,006
	3,00	5,922	,015	,476	,490			6,870	,009
	4,00	,303	,582	7,663	,006	6,870	,009		

Abbildung 10: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier und p-Werte der Logrank-Tests bei Patienten mit verschiedenen Therapieregimen im paarweisen Vergleich

4.13

COX-Regressionsanalyse

4.13.1 Univariate Analyse

Die folgenden Variablen wurden in univariaten Analysen auf signifikanten Einfluss getestet: Geschlecht, Alter, Ausmaß der tubulointerstitiellen Fibrose, histologische Form der Glomerulonephritis, Einteilung in primäre und sekundäre Glomerulonephritisformen, initiale Blutdruckwerte (systolisch, diastolisch, MAD), Parameter der Nierenfunktion, Proteinurie, Vorhandensein von Nebenerkrankungen (arterielle Therapie, Diabetes mellitus, KHK und pAVK), Anwendung einer supportiven Therapie insgesamt und einzelne pharmakologische Klassen wie ACE-Hemmer, Diuretika, AT1-

Rezeptor-Antagonisten, CSE-Hemmer, Cumarine, Trombozytenaggregationshemmer und Insulin, Intensivbetreuung und Therapieregime.

In der univariaten Analyse hatten das Alter, das Ausmaß der tubulointerstitiellen Fibrose im Nierenbiopstat (kleiner oder größer 30 %), der initiale systolische Blutdruck, die Ausgangskreatininkonzentration, die initiale Kreatinin-Clearance, das Vorhandensein einer arterielle Hypertonie, eines Diabetes mellitus, einer pAVK bzw. koronaren Herzkrankheit, die Durchführung einer supportativen Therapie (u. a. Diuretika- und Insulin-Gabe), die histologische Glomerulonephritisform und die Feststellung einer primären Glomerulonephritisform einen signifikanten Effekt auf die Prognose ($p < 0,05$), siehe Tabelle 8.

Univariate Analysen zum Einfluss von Geschlecht, Alter, histologischer GN-Form, initialer Nierenfunktionsparameter, Komorbidität und Therapie.

Variable	p-Wert	Nichtadjustierte Hazard-Ratio	95 %-Konfidenzintervall für HR
Geschlecht:			
männlich vs. weiblich*	0,833	0,944	0,553 – 1,612
Histologische Diagnosen :	<0,001		
MesGN vs. MCN+FSGS*	0,270	0,669	0,327 – 1,368
MPGN vs. MCN+FSGS*	0,058	4,242	0,952 – 18,904
MGN vs. MCN+FSGS*	0,504	0,674	0,212 – 2,143
RPGN vs. MCN+FSGS*	< 0,001	3,912	1,856 – 8,243
ICN vs. MCN+FSGS*	0,892	1,108	0,251 – 4,884
Sonstige vs. MCN+FSGS*	0,988	0,993	0,378 – 2,605
Tubulointerstitielle Fibrose:			
>30 % vs. <30 %*	< 0,001	4,712	2,026 – 10,958
Primär/Sekundär:			
sek. GN vs. prim.GN*	< 0,001	2,521	1,509 – 4,213
Arterielle Hypertonie:			
arterielle. Hypertonie vs. keine*	0,018	3,416	1,233 – 9,461
Diabetes mellitus:			
Diabetes vs. kein Diabetes*	0,006	2,100	1,238 – 3,564
pAVK:			
pAVK vs. keine pAVK*	0,001	4,088	1,830 – 9,133
KHK:			
KHK vs. keine KHK*	< 0,001	3,058	1,725 – 5,420

ACE-Hemmer: ACE-Hemmer vs. keine ACE-Hemmer*	0,129	0,658	0,384 – 1,129
AT1-Rezeptor-Blocker: AT1-Blocker vs. keine AT1-Blocker*	0,259	0,718	0,404 – 1,277
Diuretika: Diuretika vs. keine Diuretika*	0,003	3,267	1,481 – 7,207
CSE-Hemmer: CSE-Hemmer vs. keine CSE-Hemmer*	0,575	0,869	0,518 – 1,441
Insulin: Insulin vs. kein Insulin*	0,001	2,537	1,461 – 4,405
Cumarine: Cumarine vs. keine Cumarine*	0,327	0,652	0,277 – 1,534
Trombozytenaggregationshemmer: Trombozytenaggregationshemmer vs. keine Trombozytenaggregationshemmer*	0,120	1,599	0,885 – 2,886
Intensivbetreuung mittels 24-Stunden-Sammelurin: Intensivbetreuung vs. keine Intensivbetreuung*	0,002	0,432	0,256 – 0,728
Initialer Kreatinin-Wert 110-175 µmol/l vs. <110 µmol/l*	< 0,001 0,165	1,945	0,760 – 4,980
>175 µmol/l vs. <110 µmol/l*	< 0,001	12,466	5,661 – 27,450
Initiale Proteinurie in 24-h-Sammelurin 1-3,5 g/24 h vs. <1 g/24 h*	0,258 0,76	1,99	0,930 – 4,255
>3,5-5 g/24 h vs. <1 g/24 h*	0,675	1,26	0,427 – 3,717
>5 g/24 h vs. <1 g/24 h*	0,138	1,767	0,832 – 3,750
Initialer systolischer Blutdruck 120-140 mmHg vs. <120 mmHg*	0,003 0,182	0,631	0,321 – 1,240
140-160 mmHg vs. <120 mmHg*	0,953	0,978	0,460 – 2,076
>160 mmHg vs. <120 mmHg*	0,023	2,722	1,146 – 6,467

Initialer diastolischer Blutdruck	0,098		
85-95 mmHg vs. <85 mmHg*	0,311	0,673	0,313 – 1,448
>95 mmHg vs. <85 mmHg*	0,98	1,850	0,893 – 3,833
Initialer MAD			
>100 mmHg vs. <100 mmHg*	0,7	1,115	0,640 – 1,941
Alter	<0,001		
30-60 Jahre vs. <30 Jahre*	0,242	0,590	0,244 – 1,428
>60 Jahre vs. >30 Jahre	0,042	2,364	1,032 – 5,416
Maximale Eskalation der Therapie	0,004		
Prednisolon vs. symptomatische Therapie*	0,013	0,376	0,173 – 0,817
Kalzineurininhibitoren und Antimetabolite vs. symptomatische Therapie*	0,030	0,206	0,049 – 0,862
Cyclophosphamid vs. symptomatische Therapie*	0,645	1,157	0,623 – 2,147

* Referenzkategorie

Tabelle 8: Univariate COX-Regressionsanalysen

In der univariaten Analyse ergab sich ein 3,9-fach erhöhtes Risiko für den kombinierten Endpunkt Tod, Dialyse oder Progression der Nierenfunktionsverschlechterung im Vergleich zur glomerulären Minimalläsion und FSGS (95 %-Konfidenzintervall: 1,9-8,2). Der Nachweis einer tubulointerstitiellen Fibrose im Nierenkortex war mit einem 4,7-fach erhöhten Risiko (95 %-Konfidenzintervall: 2-11) nachzuweisen, während der Ausschluss einer sekundären Glomerulonephritis das Risiko auf das 0,4-fache reduzierte (95 %-Konfidenzintervall: 0,24–0,66). Patienten, die in der Nachbeobachtungsperiode weder eine arterielle Hypertonie noch einen Diabetes mellitus entwickelten, hatten eine bessere Prognose. Die Prognose für Patienten mit einer manifesten KHK und pAVK als Nebendiagnose war signifikant schlechter als bei Patienten ohne Komorbidität.

Patienten mit Diuretika (Hazard Ratio 3,3), Insulin (Hazard Ratio 2,5) und Thrombozytenaggregationshemmer (Hazard Ratio 1,6) hatten ein höheres Risiko zu sterben oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zur Dialysepflichtigkeit zu erleiden. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten eine bessere Prognose auf kombiniertes Überleben (Hazard Ratio 0,66 bzw. 0,72).

Ein Kreatinin $>175 \mu\text{mol/l}$ bei Diagnosestellung (Hazard Ratio 12,5) ist ebenso wie ein initialer systolischer Blutdruck $>160 \text{ mmHg}$ (Hazard Ratio 2,7) und eine Proteinurie $>5 \text{ g/24 h}$ mit einem erhöhten Risiko verbunden. Patienten über 60 Jahre haben ein 2,4-fach erhöhtes Risiko.

Die Therapie mit Prednisolon und die Therapien mit Kalzineurininhibitoren (Ciclosporin A) und Antimetaboliten (Azathioprin und Mycophenolat) waren einer rein symptomatischen Therapie überlegen (Hazard Ratio 0,013 bzw. 0,030).

4.13.2 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse wurden nur die Variablen eingeschlossen, für die das „unadjusted“ Hazard Ratio in der univariaten Analyse ein $p < 0,20$, d. h. eine grenzwertige Signifikanz erreichte (vgl. Tabelle 8). Wir gingen davon aus, dass nur diese Parameter eine reale Chance besaßen, sich als unabhängige Einflussfaktoren im multivariaten Modell zu erweisen. Im multivariaten Modell werden adjustierte Hazard Ratios berechnet, d. h. keine der eingeschlossenen Variablen ist mit den anderen Variablen assoziiert.

Wir wendeten in unserem Modell die Vorwärts-Selektionsmethode an. Das bedeutete, dass unser Modell im ersten Schritt jene Variable integrierte, die im Likelihood-Ratio-Test den deutlichsten Einfluss zeigte, d. h. den kleinsten p-Wert aufwies. In den folgenden Schritten werden weitere einzelne Parameter in das Modell integriert. Der Prozess der Aufnahme von Parametern in das multivariate Modell endet, wenn sich kein weiterer Parameter mit $p \leq 0,05$ im Likelihood-Ratio-Test finden lässt. Das war für unser Modell nach drei Schritten der Fall (vgl. Tabelle 9).

	p-Wert	Adjustiertes Hazard-Ratio	95%-Konfidenzintervall für HR	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Schritt 1 Intensivbetreuung				
Intensivbetreuung vs. keine Intensivbetreuung*	,002	,298	,139	,640
Schritt 2 Tubulointerstitielle Fibrose				
>30% vs. <30%*	,003	3,727	1,571	8,838
Intensivbetreuung				
Intensivbetreuung vs. keine Intensivbetreuung*	,002	,293	,135	,635
Schritt 3 Tubulointerstitielle Fibrose				
>30% vs. <30%*	,001	4,369	1,794	10,640
Intensivbetreuung				
Intensivbetreuung vs. keine Intensivbetreuung*	,005	,283	,116	,687
Therapie				
Prednisolon vs. Sympt.*	,037	,320	,110	,934
CSI/Antimet. vs. Sympt.*	,099	,182	,024	1,382
Cyp vs. Sympt.*	,121	2,482	,786	7,844

* Referenzkategorie

Tabelle 9: Multivariate COX-Regressionsanalyse der Vorwärts-Selektionsmethode

Als Resultat der multivariaten COX-Regressionsanalyse erwiesen sich gereiht entsprechend ihrer Bedeutung

- das Ausmaß der tubulointerstitiellen Fibrose im ersten Nierenbiopsat,
- die Intensivbetreuung mittels Bestimmung der Proteinurie in 24-Stunden-Sammelurin sowie
- die Therapiewahl

als unabhängige Faktoren, die einen signifikanten Einfluss auf den kombinierten Endpunkt Tod, Dialyse oder Progression der Nierenfunktionsverschlechterung hatten.

5. Diskussion

Die Glomerulonephritiden sind eine Erkrankung, die in etwa 30 % der Fälle bei natürlichem Verlauf mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion bis zur Dialysepflichtigkeit einhergeht. Nach Diabetes und arterieller Hypertonie stehen die Glomerulonephritiden an dritter Stelle als Ursache für die Einleitung einer Nierenersatztherapie. Gleichzeitig handelt es sich um eine seltene Nierenerkrankung, über deren epidemiologische Verbreitung in Deutschland wenig bekannt ist.

2005 verfügte Mecklenburg-Vorpommern für Dialysebehandlungen über 589 Hämodialyseplätze, Ende 2006 war es schon 617 bei zunehmender Zahl der Dialysepatienten (2005: 1479; 2006: 1561). Die Prävalenz der Dialysepatienten am Stichtag 31.12.2006 lag in Mecklenburg-Vorpommern bei 922 p.m.p. (*Frei et al., 2008*). Zusätzlich hatten 45 Patienten 2006 nach einer Wartezeit von 55 Monaten eine Nierentransplantation erhalten. Betrachtet man die Bevölkerungsentwicklung im gleichen Zeitraum, so ist ein Rückgang der Bevölkerung von 1.784.000 auf 1.694.000 Einwohner (Abnahme um rd. 5 %) bei gleichzeitigem Anstieg der Bevölkerungsanteile der über 65-Jährigen von 15,2 % (2000) auf 20,6 % (2006) zu verzeichnen.

Gesundheitsökonomisch betrachtet, folgen aus der Betreuung der dialysepflichtigen Patienten fast 2 % der direkten Gesamtkosten im deutschen Gesundheitssystem, obwohl deren Anteil an der Gesamtbevölkerung nur ca. 0,1 % darstellt (*Kuhlmann et al., 2008*). Aus medizinischer und gesundheitsökonomischer Sicht wäre eine frühzeitige Erkennung und Behandlung mit dem Therapieziel Erhaltung der Nierenfunktion bei Glomerulonephritis von großer Bedeutung. Dafür sind Erkenntnisse über Verlauf und Prognose unter Therapie notwendig.

Diese Arbeit soll Aussagen zur Ausbreitung der Erkrankung in Westmecklenburg leisten. Sie soll zudem untersuchen, wie evidenzbasierte Therapieempfehlungen tatsächlich umgesetzt werden und ob sie in der Breite angewandt überhaupt effektiv sind. Dabei werden reelle Verläufe mit Therapieabbruchsquoten und Therapienebenwirkungen nachverfolgt. Bei unserem Untersuchungsansatz ist zu beachten, dass ein Einfluss auf Ärzte und Patienten retrospektiv nicht besteht. Die Untersuchungsergebnisse spiegeln somit den Stand der medizinischen Versorgung dieser Patienten wider.

5.1 **Epidemiologie der glomerulären Erkrankungen in Norddeutschland**

Die Epidemiologie von GN unterscheidet sich national und regional erheblich. Die publizierten Ergebnisse aus großen europäischen Untersuchungen basieren auf Daten aus Nierenbiopsieregistern, die durch unterschiedliche Indikationsstellungen und Zuweisungspolitik verfälscht werden. In Deutschland gibt es kein nationales Nierenbiopsieregister. Epidemiologische Daten zu verschiedenen Glomerulonephritisformen sind bisher für Norddeutschland nicht publiziert worden. Zwar wurde bereits über Nierenbiopsie-Befundung berichtet (*Nizze et al., 2003*), die epidemiologischen Daten blieben jedoch im Hintergrund.

Vor Kurzem wurde eine Originalarbeit aus Nordrhein-Westfalen veröffentlicht, die eine Analyse des Nierenbiopsiespektrums über 24 Jahre anhand der Eigennierenbiopsien enthält (*Werner et al., 2009*). Auch bei dieser Untersuchung zeigt sich ein Einfluss unterschiedlicher Biopsieindikationsstellungen über einen langen Zeitraum.

Die in unserer Studie belegte jährliche Nierenbiopsierate (63,5 p.m.p.) ist im Vergleich zu Dänemark (40 p.m.p.) und Tschechien (44-69 p.m.p.) sowie Spanien (48 p.m.p.) höher, allerdings deutlich niedriger als in Frankreich (163-201 p.m.p.), Finnland (87-250 p.m.p.), Schottland (126 p.m.p.) und Australien (215 p.m.p.). Die Nierenbiopsierate hat direkten Einfluss auf die Diagnosestellung meist oligosymptomatischer Nierenerkrankungen. So ist in Ländern mit höherer Biopsierate meistens auch die jährliche GN-Inzidenz höher.

Die GN-Inzidenz in der hier vorliegenden Untersuchung ist mit 5,1 per 100.000 knapp über der GN-Inzidenzen in Italien (4,7), Dänemark (3,9), Spanien (>3,5) und Tschechien (4,6). Die Inzidenz in Frankreich (6,7-9,3), Australien (12,3) und Finnland (17,6) ist hingegen höher.

Es bestehen danach erhebliche internationale Unterschiede in der Verbreitung der GN in der Bevölkerung.

Der fast lineare Zusammenhang zwischen Biopsieraten und GN-Inzidenzen (*Wirta et al., 2008*) erklärt so die länderspezifischen Unterschiede mit einer unterschiedlichen Diagnostikintensität bzw. Indikationsstellung zur Nierenbiopsie („Biopsiepolitik“), die

letztendlich auch auf die jeweils unterschiedlichen Versorgungsstrukturen (z. B. nephrologische Fachärzte pro p.m.p.) zurückzuführen sind.

Vergleicht man Arbeiten aus verschiedenen Ländern, so spiegelt die graphische Darstellung ebenfalls den Zusammenhang zwischen Biopsierate und Inzidenz der Glomerulonephritis wider.

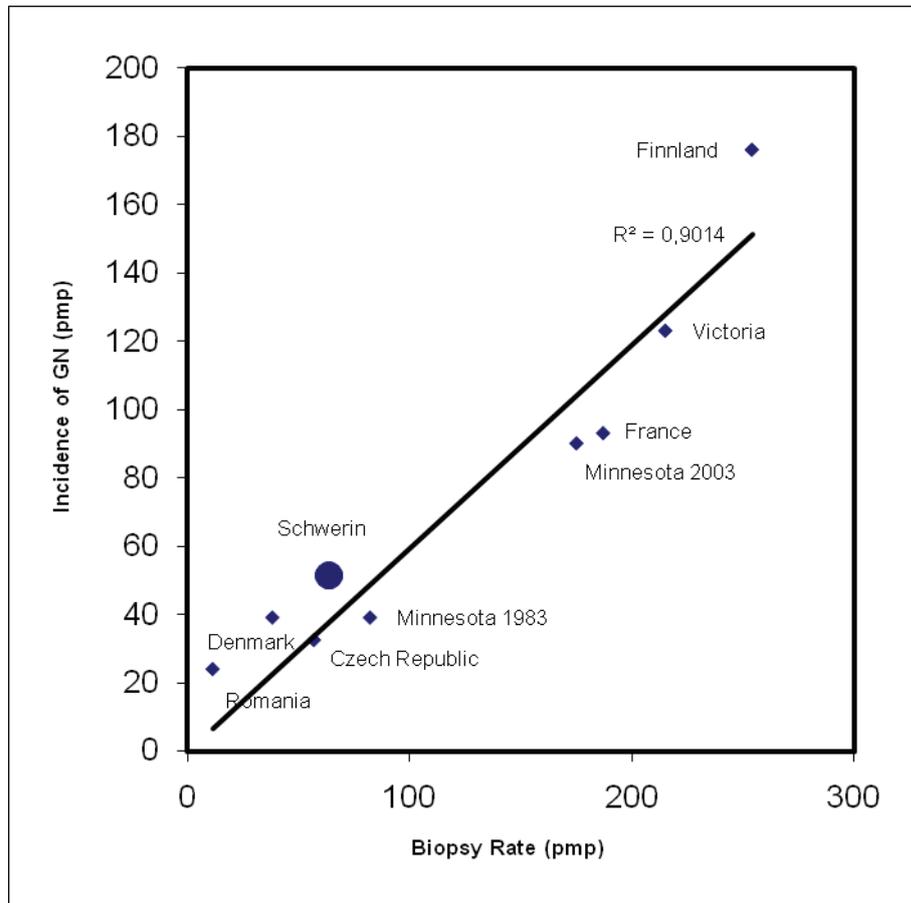


Abbildung 11: Biopsieraten und GN-Inzidenz in verschiedenen Ländern

Außerdem wurden die meisten Untersuchungen über lange Zeiträume durchgeführt, so dass die Daten aus den 70er-, 80er- und 90er-Jahren nicht immer dem aktuellen Stand entsprechen.

Zu beachten ist auch, dass die Biopsieraten in dieser Untersuchung in Bezug auf Erwachsene berechnet wurden. Andere Veröffentlichungen schließen auch Kinder und Jugendliche in ihre Auswertung mit ein.

Bei allen GN-Gruppen zeigte sich in unserer Untersuchung eine Geschlechtsverteilung mit einem Überwiegen von Männern. So wurden 63,1 % der Biopsien bei Männern durchgeführt. Diese geschlechtliche Verteilung stimmt mit allen europäischen Studien überein. Vergleicht man die Daten aus Italien, Schottland, Tschechien und China, so

liegt der prozentuelle Anteil der Nierenbiopsien bei Männern zwischen 56,9 % und 65 %. In Spanien lag das Verhältnis Männer zu Frauen bei 1,5:1. Nur in Japan fand sich fast die gleiche Verteilung zwischen Geschlechtern bei 1.395 (49,2 %) Männer und 1.437 (50,3 %) Frauen. Im nordrhein-westfälischen Nierenbiopsieregister (2009) betrug der prozentuelle Anteil der Männer wiederum 61 % (*Werner et al., 2009*).

Vergleicht man die Altersverteilung bei allen nierenbiopsierten Patienten, so ist nahezu das gleiche Verteilungsmuster wie in NRW festzustellen (*Werner et al., 2009*), dass mittlere Alter in Westmecklenburg und Nordrhein-Westfalen beträgt 51 und 51,8 Jahre. Die Altersverteilung von biopsierten Patienten variiert in anderen Untersuchungen in Abhängigkeit davon, ob auch Kinder unter 15 Jahren mitgerechnet wurden, von 30 Jahren in Japan (*Iseki, 2004*) (inklusive Kinder) bis 55,6 Jahren in Schottland (*McQuarrie, 2008*) (nur Erwachsene).

Die Verteilung zwischen primären und sekundären GN-Formen bei Patienten jünger als 60 Jahre mit einem Überwiegen von primären GN ist im Vergleich zu Patienten über 60 Jahre umgekehrt. Oder anders ausgedrückt: Patienten über 60 Jahre leiden häufiger an einer sekundären Glomerulonephritis.

Die von uns beobachtete Verteilung zwischen primären und sekundären GN-Formen (63 % vs. 31,5 %) entspricht weitgehend der Verteilung in den Studien aus Tschechien (59,8 % vs. 25,4% bei *Rychlik et al., 2004*), Italien (59,9 % vs. 25,4 % bei *Schena et al., 1997*, 64,3 % vs. 24,7 % bei *Gesualdo et al., 2004*), sowie aus Deutschland (50,9 % vs. 28,4 % *Werner et al., 2009*).

Die häufigste GN-Form in unseren Ergebnissen war die MesGN (40 %) mit einem IgAN Anteil von 33 % in Bezug auf alle biopsierten GN. Andere Studien berichten von einem prozentuellen Anteil der IgAN zwischen 17,2 und 60 %. Unsere Daten sind vergleichbar mit denen aus Italien (36,9 %), Tschechien (34,5 %), Finnland (34,9 %) und Australien (34,1 %), wo IgAN die häufigste Diagnose ist. In Spanien beträgt der IgAN-Anteil überraschenderweise nur 17,2 %, was sich aber wiederum mit einer eher zurückhaltenderen Indikationsstellung bei alleiniger Mikrohämaturie erklären dürfte, denn Erkrankungen mit großer Proteinurie und nephrotischem Syndrom, wie die FSGS und die Lupusnephritis, machen dort 50 % aller Nierenbiopsate aus. Auffällig ist, dass sich der prozentuelle Anteil der IgA in Japan und China wesentlich von der IgA-Häufigkeit in anderen, meist europäischen Ländern unterscheidet.

Bei den oben genannten Studien gibt es zudem bedeutende Unterschiede im Studiendesign. Unter anderem waren die prozentuellen Anteile von GN-Formen entweder auf alle GN oder nur auf die primären GN-Formen bezogen. Insofern sind die Ergebnisse auch nur bedingt vergleichbar. Insgesamt stellt die IgAN sowohl in unserem Beobachtungskollektiv als auch in den anderen Untersuchungen im mitteleuropäischen und skandinavischen Raum die häufigste GN-Form dar.

Die zweithäufigste GN-Form, sowohl unter allen GN-Typen als auch bei den primären Formen, war die FSGS (21 %). In einer Untersuchung aus dem Rostocker Nierenbiopsieregister wurden 91 Fälle mit FSGS bei insgesamt 502 GN-Erkrankungen durch Nierenbiopsie diagnostiziert, was 18,1 % entspricht. Der Vergleich ist insofern bemerkenswert, weil in Nordrhein-Westfalen der FSGS-Anteil mit nur 13 % deutlich niedriger ist. In Westmecklenburg kann diese GN-Form jedoch in ähnlicher Häufigkeit wie in der Pathologie Rostock unabhängig vom histopathologischen Begutachter diagnostiziert werden. Für andere europäische Länder wurde ein FSGS-Anteil zwischen 3,9 und 10,8 % berechnet. Die regionale Häufung der FSGS in unserem Kollektiv und unter den Nierenbiopsien des pathologischen Instituts Rostock kann auch nicht mit einer postulierten Zunahme der Inzidenz vorwiegend sekundärer FSGS erklärt werden (*Haas et al., 1995*), da es in Mecklenburg-Vorpommern weder eine nennenswerte Anzahl schwarzafrikanischer Einwohner noch HIV-Infizierter gibt. Lediglich in Studien aus arabischen Ländern wird ebenfalls über eine häufigere Verbreitung von FSGS unter primären GN berichtet (*Huraib et al., 2000; Shaker et al., 2002*). Dort war die FSGS prozentual sogar die dominierende GN-Form. Eine mögliche Erklärung für das gehäufte Vorkommen in Mecklenburg-Vorpommern und in den arabischen Staaten könnte jedoch mit den Ernährungsgewohnheiten, respektive dem Anteil übergewichtiger Patienten gefunden werden.

Der durchschnittliche BMI-Wert der erwachsenen Bevölkerung in Mecklenburg-Vorpommern ist mit 26,3 kg/m² (Männer: 26,6 kg/m² und Frauen: 25,9 kg/m²) höher als allen anderen Bundesländer. Übergewicht betraf insgesamt 62,6 % aller Männer, bei den Frauen insgesamt 52,3 % (*Statistisches Amt Mecklenburg-Vorpommern, 2007*).

In der Patienten-Gruppe mit FSGS lag der durchschnittliche BMI bei 29,5 kg/m² (Männer 29,9 kg/m² und Frauen 28,8 kg/m²), was definitionsgemäß einem Übergewicht (Präadipositas) nach Gewichtsklassifikation (Europa, USA) entspricht.

Die dritthäufigste GN-Form in unserer Untersuchung war die MGN. Zusammengefasst bilden in den meisten Studien vier histologische GN-Formen die Mehrheit der Nierenbiopsiefunde. Diese sind MesGN (inklusive IgAN), FSGS, MGN und MCN. Die relativen Verteilungsmuster unterscheiden sich innerhalb Europas nicht wesentlich.

	GN Formen					
	MCN	FSGS	Mes GN (inkl. IgA)	MPGN	MGN	RPGN
Schwerin 2010 alle GN in %	6	21	40 (33)	1,5	9,5	10
Schwerin 2010 nur prim. GN in %	7,7	18,5	53,8	0,8	13,8	0,8
NRW nur prim. GN in % (Werner 2009)	14	13	43 (26)	7	16	8
Rostock umgerechnet auf GN in % (Nizze 2003)	27	18,1	(24)			
Schottland alle GN p.m.p (McQuarrie 2009)		9,8-12	(14,1-27,4)		10,7-13,7	
Tschechien nur prim GN % (Rychlik 2004)	12,5	10,8	45,8 (34,5)	4,6	5,8	3,2
Spanien alle GN in % (Rivera 2002)	7,1	10,8	(17,1)	4,6	9,7	
Finnland alle GN in % (Wirta 2008)	5	3,9	46,5 (34,9)		11,6	
Italien nur prim GN in % (Scheda 1997)		10,4	(36,9)		21,7	
China nur prim. GN in % (Lei-Sch Li 2004)	0,93		70,88 (45,26)		9,89	
Frankreich p.m.p (Simon 2004)	10		26-28		12-14	

Tabelle 10: Nationale und regionale Verteilungsmuster von histologischen Glomerulonephritisformen im Vergleich

5.2

Prognose unter evidenzbasierter

Therapie

Da die Glomerulonephritis eine – wie bereits erwähnt – seltene Erkrankung darstellt, wurde nach Veröffentlichung mehrerer kontrollierter Therapiestudien zu den unterschiedlichen GN-Formen eine international einheitliche Behandlung von Glomerulonephritispatienten angestrebt und in den Cochrane Systematic Reviews niedergelegt. Für den Zeitraum unserer Untersuchung erhielt jeder Patient bzw. der mitbehandelnde niedergelassene Nephrologe eine schriftliche Therapieempfehlung auf der Basis der

Cochrane-Veröffentlichungen. Bisher sind allerdings keine Untersuchungen bekannt, die den Einfluss dieser evidenzbasierten Therapieempfehlung auf die Prognose der Erkrankung und das Überleben der Patienten analysierte.

Eine univariate COX-Regression aller erfassten klinischen und histologischen Variablen identifizierte die folgenden Parameter als Kandidaten für einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung.

5.2.1 Histologische Form der Glomerulonephritis

Als Referenz-Variable wurde die Gruppe der Patienten mit MCN und FSGS genommen. Diese Erkrankungen kommen im untersuchten Patientenkollektiv relativ häufig vor und präsentieren sich mit einem klaren klinischen Bild (große Proteinurie). Vergleicht man diesen GN-Typ mit der RPGN, so ist ein Signifikanzniveau von $<0,001$ in Bezug auf den kombinierten Endpunkt Tod oder Progression zur Dialysepflicht festzustellen. Die RPGN waren in unserer Arbeit überwiegend sekundäre Glomerulonephritiden im Rahmen einer Vaskulitis und haben grundsätzlich eine schlechtere Prognose, wie in den Kaplan-Meyer-Analysen aller histologischen Entitäten belegt werden konnte. Ebenso zeigte sich bei der MPGN-Gruppe ein tendenziell erhöhtes Risiko für Tod, Dialyse oder Verschlechterung der Nierenfunktion. Dieses Ergebnis wurde anhand von nur drei Patienten berechnet, so dass bei größerer Stichprobe ein signifikanter Unterschied zu vermuten ist.

Anhand der durch die univariate Cox-Regression berechneten Hazard-Verhältnisse konnte eine Reihung der Prognosen für die einzelnen histologischen Entitäten vorgenommen werden. So hatte die MesGN mit der IgAN die günstigste Prognose, gefolgt von der MGN und der MCN mit FSGS. Schlechtere Prognosen wiesen die Immunkomplex-vermittelten GN, alle RPGN und die MPGN auf.

Eine Studie aus Dänemark analysierte ebenso mittels Kaplan-Meyer-Analyse Prognose der GN-Patienten (*Heaf et al., 1997*). Nach fünf Jahren waren 22 % der Patienten gestorben, 13 % dialysepflichtig oder nierentransplantiert, 5 % urämisch und der Rest der Patienten (60 %) hatte weiterhin eine stabile Nierenfunktion.

Im Ergebnis der vorgelegten Arbeit waren am Ende der Beobachtungszeit rd. 13% der Patienten gestorben, rd. 17 % der Patienten zeigten eine deutliche Progression der Niereninsuffizienz (Dialysepflichtigkeit oder Verdoppelung des Kreatininwertes), rd. 33% befanden sich in der Remission und rd. 37 % hatten eine unveränderte Nieren-

funktion. Insgesamt lag der Anteil der Patienten in Bezug auf Überleben des kombinierten Endpunktes bei ca. 70 %.

Der Anteil von Patienten in einzelnen GN-Gruppen nach fünf Jahren der Beobachtung ist mit den Daten von *Haef und Mitarbeiter* vergleichbar. Zu verzeichnen ist ein schlechteres Überleben bei MPGN-Patienten, was sicherlich an der sehr niedrigen Patientenquote liegt (drei Patienten). In der dänischen Studie wurden insgesamt 2.380 Biopsien mit GN ausgewertet. Die angewendeten Therapieregime waren in der dänischen Studie nicht angegeben.

	MCN	FSGS	MesGN	MPGN	MGN
Schwerin 2010	100%	53%	70%	35%	70%
Dänemark (Haef et al., 1999)	86%	66%	71%	58%	76%

Tabelle 11: Anteil der Patienten die den kombinierten Endpunkt (Tod, Dialyse oder Kreatininverdoppelung) nicht erreichen.

Die Zuordnung von glomerulärer Erkrankung zu sekundären Formen ist laut unseren Ergebnissen auch ein Prädiktor für eine schlechtere Prognose und geht mit einer signifikanten Erhöhung der Sterblichkeitsrate bzw. Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz einher.

Fazit: Die histologische Diagnose hat einen Einfluss auf die Prognose der Grundkrankheit.

5.2.2 Alter

Patienten älter als 60 Jahre hatten im Vergleich zu jüngeren Patienten eine signifikant schlechtere Prognose für kombiniertes Überleben. Einerseits ist dies durch ein überwiegendes Vorkommen von sekundären GN-Formen in dieser Altersgruppe zu erklären, andererseits spielt die Häufung von Komorbidität in höherem Alter eine Rolle wie auch naturgemäß eine erwartbare Einschränkung der Lebenserwartung.

Fazit: Ein Alter über 60 Jahren bei Diagnosestellung ist ein Prädiktor für eine schlechtere Prognose.

5.2.3 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie war in dieser Arbeit ein signifikanter Risikofaktor ($p=0,018$) für Nierenfunktionsverlust und Tod mit einem Risikoverhältnis 3,4:1. Dies konnte auch mittels Kaplan-Meyer-Analyse bestätigt werden ($p=0,012$).

Das Auftreten einer arteriellen Hypertonie bei Glomerulonephritis-Patienten ist bekannt, aber es existieren nur wenige Untersuchungen bezüglich der Verbreitung und Entwicklung der Hypertonie im Verlauf bei GN-Patienten. Die Hypertonie-Komorbidity bei Glomerulonephritis-Patienten wurde je nach Studie zwischen 23,3 % (*Orofino et al., 1987*) und 61 % (*Danielsen et al., 1983*) angegeben. *Johnston und Davidson (1993)* berichten über eine Hypertonieprävalenz von 23 % bei erwachsenen Patienten mit idiopathischer Glomerulonephritis und normalem Kreatinin-Wert im Serum. Zusätzlich verglich Orofino den prozentuellen Anteil von Glomerulonephritispatienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion und Hypertonieverbreiterung in der spanischen Population. Es bestand überraschenderweise kein Unterschied in der Hypertonieprävalenz von GN-Patienten (12,8 %) und der Normalbevölkerung (12,7 %). Es liegt nahe, dass die Entwicklung von Hypertonus mit dem Verlust der Nierenfunktion einhergeht.

Nach den Ergebnissen dieser Arbeit hatten rund 30 % der GN-Patienten eine manifeste Hochdruckkrankheit (einen systolischen Blutdruck >140 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck >90 mmHg) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die Verteilung von Glomerulonephritisformen in Assoziation mit arterieller Hypertonie wird in Abbildung 12 gezeigt.

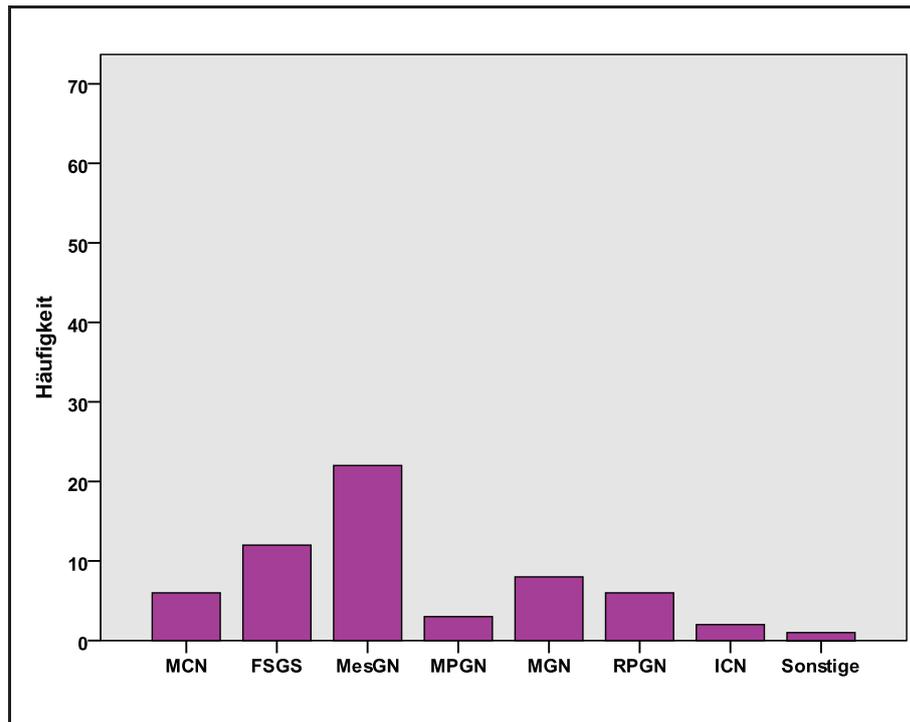


Abbildung 12: Vorkommen der arteriellen Hypertonie in verschiedenen Glomerulonephritisgruppen bei Diagnosestellung

Am Ende der Beobachtungszeit lag der Anteil der hypertensiven Patienten bei rund 80 %.

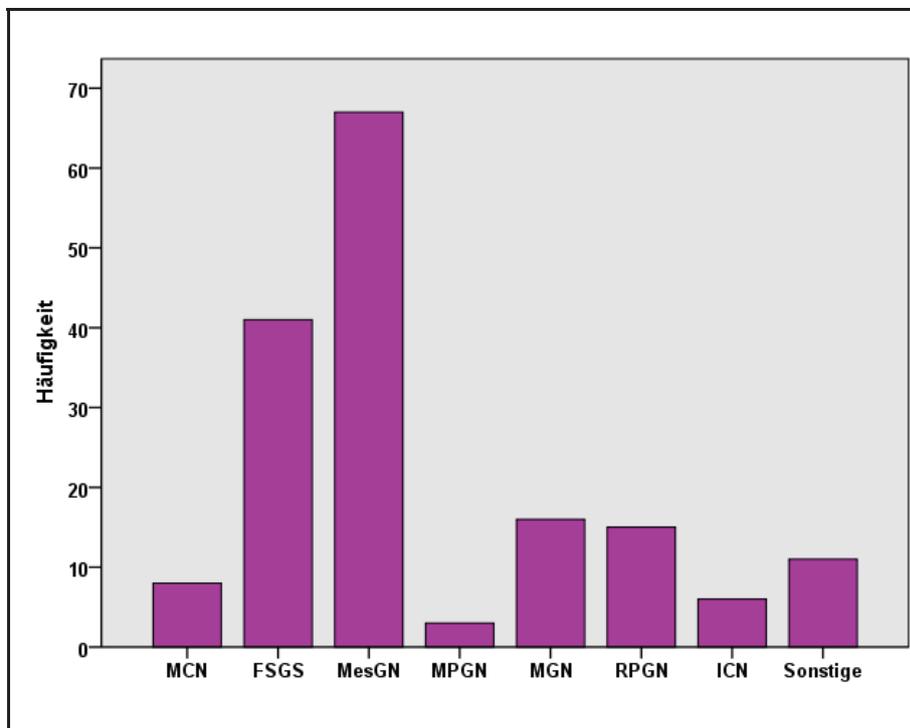


Abbildung 13: Vorkommen der arterielle Hypertonie in verschiedenen Glomerulonephritisgruppen am Ende der Beobachtungszeit.

Die Verschlechterung der Nierenfunktion war bei 17 % der Patienten festzustellen, weitere rd. 37 % waren weiterhin krank mit unveränderter Nierenfunktion im Vergleich

zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Es ist zu vermuten, dass die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie bei den biopsierten Patienten in Westmecklenburg durchaus einen ungünstigen Prognosefaktor darstellt, dass aber der Nachbeobachtungszeitraum von knapp drei Jahren zu kurz für ein signifikantes Ergebnis bezüglich des Endpunktes ist.

Es wurde ebenso ein Zusammenhang des Vorkommens von Hypertonie und histologischer Glomerulonephritisform beobachtet, allerdings mit sehr unterschiedlichem Verteilungsmuster.

So lag eine arterielle Hypertonie öfter bei Patienten mit MesGN (40 %) und FSGS (24,5 %) vor. FSGS wurde bereits bei Orofino (*Orofino et al., 1987*) und Danielsen (*Danielsen et al., 1983*) als häufigste hypertonieassoziierte GN-Form neben MGN und MPGN aufgeführt.

Es gilt als gesichert, dass die arterielle Hypertonie ein Risikofaktor für die Progression der Niereninsuffizienz darstellt (*Rostand et al., 1989; Locatelli et al., 1996*).

Ob dem systolischen, diastolischen oder MAD eine besondere Bedeutung für einen Nierenfunktionsverlust zukommt, ist nicht eindeutig belegt. Die Studien sind diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen.

Einige Studien haben eine signifikante Korrelation zwischen diastolischem Blutdruck, MAD und Niereninsuffizienzprogression – gemessen an Serumkreatinin – festgestellt. Im Gegensatz dazu konnte *Stenvinkel, Alvestrand und Bergström (1989)* keinen Zusammenhang zwischen MAD und Kreatinin-Anstieg in einer retrospektiven Studie mit 124 Patienten nachweisen. Für ältere Menschen und Diabetiker scheint ein systolischer Blutdruck von Bedeutung zu sein (*Adler et al., 2000; Young et al., 2002*).

Nach unseren Ergebnissen ergab sich eine Tendenz zuungunsten des initialen systolischen Blutdrucks über 160 mmHg im Vergleich zu normotonen Werten (120-140 mmHg) für ein erhöhtes Sterberisiko oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion bis zur Dialysepflichtigkeit ($p=0,023$, Hazard Ratio 2,72).

Moyer et al. berichteten schon 1958 über die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten ohne medikamentöse Blutdrucktherapien im Gegensatz zu Patienten mit Therapie.

Da die Hypertoniehäufigkeit bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei 80-90 % liegt (*Brown et al., 1992*), sollte eine antihypertensive Behandlung bereits im Anfangsstadium der Erkrankung begonnen werden.

Eine Evidenz der antihypertensiven Therapie ist auch für eine Nephroprotektion nachgewiesen. Die *MDRD-Studie* hat gezeigt, dass die jährliche Verlustrate an GFR bei Blutdruck <125/75 mmHg bei Patienten mit diabetischer Nephropathie geringer ist als bei einem normotensiven Blutdruck von <140/90 mmHg. Diese Studie wurde allerdings mit bereits diabetischen, niereninsuffizienten Patienten (GFR 13-55 ml/min und Proteinurie >1 g/24 h) durchgeführt.

Nach unseren Ergebnissen haben 100 Patienten (50 % GN-Patienten) eine ACE-Hemmer-Monotherapie, 24 Patienten (12 % GN-Patienten) AT1-Rezeptor-Blocker und 44 Patienten (22 % der GN-Patienten) eine duale Kombination aus ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Blocker erhalten. Damit erhielten insgesamt 84 % der GN-Patienten RAAS-Blocker.

Für diese pharmakologischen Klassen gibt es Empfehlungen der Fachgesellschaften, die sich auf große, kontrollierte Studien wie RENAAL (*Brenner, 2001*) und IDNT (*Lewis 2002*) stützen, die für Therapien mit ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Blocker Vorteile für das Vermeiden renaler Endpunkte zeigen konnten. Der Einsatz von diesen Medikamenten ist daher von großer Bedeutung und wurde im untersuchten Patientenkollektiv auch konsequent angewandt.

10 % der Patienten erhielten eine antihypertensive Behandlung ohne Blockade des RAAS oder waren nicht behandlungsbedürftig.

Tendenziell hatten ACE-Hemmer (Hazard Ratio 0,66) und AT1-Rezeptorantagonisten (Hazard-Ratio 0,72) einen günstigen Einfluss auf den kombinierten Endpunkt Tod/Progression.

Bei Einsatz von Diuretika wurde ein signifikant ($p=0,003$) erhöhtes Risiko für den kombinierten Endpunkt nachgewiesen. Diuretika werden bei Patienten mit glomerulären Erkrankungen nicht ausschließlich zur Begleittherapie der arteriellen Hypertonie angewendet, sondern finden vor allem ihren Einsatz zur Rekompensation eines nephrotischen Syndroms. Ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Diuretika und einer schlechteren Prognose ist unseres Wissens bislang nicht beschrieben.

Unter Medikation konnte am Ende der Beobachtungszeit ein systolischer Blutdruck <140 mmHg bzw. <125 mmHg bei 59,5 % bzw. 35,5 % der GN-Patienten erreicht werden. Der diastolische Blutdruck <90 mmHg bzw. <75 mmHg wurde bei 76,5 % bzw. 36,5 % der GN-Patienten erreicht. Das zeigt, dass die Mehrzahl der Patienten entsprechend den Therapieleitlinien behandelt wurde. Die signifikante Senkung des diastolischen Blutdrucks in der Patientengruppe mit primärer Glomerulonephritis konnte in unseren Ergebnissen belegt werden ($p=0,024$).

Patienten mit sekundären Glomerulonephritisformen waren allerdings in Bezug auf ihre Hypertonie nur schwer einstellbar. So konnte eine Erhöhung des mittleren systolischen Blutdrucks am Ende der Beobachtungszeit bei Patienten mit sekundärer Glomerulonephritis um ca. 4 mmHg dokumentiert werden. Der mittlere diastolische Blutdruck blieb im Wesentlichen konstant. Damit stieg der MAD von durchschnittlich 90,5 auf 93,9 mmHg (+/- 12 mmHg).

Fazit: Systolischer Blutdruck >160 mmHg ist ein Prädiktor für eine schlechtere Prognose.

5.2.4 Arterioskleroserisiko

Eine arterielle Hypertonie stellt einen entscheidenden Risikofaktor für die Entwicklung von kardiovaskulären Komplikationen dar. Daneben finden auch Cholesterin-Synthese-Hemmer (CSE) ihren konsequenten Einsatz in der Prävention von Myokardinfarkt, ischämischem Insult und peripherer Verschlusskrankheit. Es ist bekannt, dass ein Voranschreiten der Arteriosklerose mit zunehmender Niereninsuffizienz einhergeht (sogenannte „akzelerierende Arteriosklerose“) (Kuhlmann et al., 2008).

In der vorliegenden Untersuchung konnte jedoch der Vorteil von CSE-Hemmer nicht belegt werden (Hazard Ratio 0,87, $p = 0,65$).

Fazit: Der Vorteil von CSE-Hemmer konnte in Bezug auf den kombinierten Endpunkt nicht statistisch nicht belegt werden.

5.2.5 Komorbiditäten

In unserem Patientenkollektiv hatten 29 % der Glomerulonephritis-Patienten im Verlauf einen Diabetes mellitus, 12,5 % eine KHK und 5 % eine pAVK am Ende des Follow-ups. Alle diese Nebendiagnosen stellten nach unseren Ergebnissen signifikante Risikofaktoren dar und zeigten deutlich erhöhte Hazard-Ratio für den kombinierten Endpunkt.

Zu betonen ist, dass in allen oben genannten Diagnosegruppen das männliche Geschlecht dominierte. Die Geschlechtsverteilung weiblich/männlich entsprach 1:1,7 bei arterieller Hypertonie und bis zu 1:4 bei pAVK. Das heißt, dass diese Patienten (insbesondere Männer) per se vermehrt kardiovaskulären Risiken ausgesetzt waren.

Werden Glomerulonephritis-Patienten ohne Nebendiagnosen betrachtet, so bestand kein Unterschied im kombinierten Überleben zwischen Männern und Frauen. Da bekannterweise Männer bei primären GN-Formen öfter betroffen sind, könnte das Geschlecht als Prognosefaktor vermutet werden. Der Frauenanteil bei sekundären GN-Formen (z. B. SLE) bringt möglicherweise hier die geschlechtliche Verteilung ins Gleichgewicht.

Fazit: Nebendiagnosen, die das Vorhandensein einer systemische Arteriosklerose oder einer metabolische Stoffwechsellaage widerspiegeln, stellen einen zusätzlichen Risikofaktor dar.

5.2.6 Proteinurie

5.2.6.1 Nephrotisches Syndrom als Indikation zur Nierenbiopsie

Der Anteil des nephrotischen Syndroms als Indikation für eine Nierenbiopsie variiert in verschiedenen Untersuchungen von 16,4 % (Finnland) bis 53,6 % (Serbien). In der Population unserer Studie waren 36 % aller nierenbiopsierten GN-Patienten nephrotisch (PU bei Diagnosestellung $>3,5$ g/24 h). Dieses Ergebnis ist mit Daten aus dem Register der Pathologie der Universität Rostock (*Nizze et al., 2003*) vergleichbar. Dort waren 44% von 585 Patienten mit Glomerulopathien nephrotisch. Pathomorphologisch führte MCN (30 %), gefolgt von FSGS (18 %) und der IgAN (12 %) (*Nizze et al., 2003*).

Die häufigsten Ursachen für ein nephrotisches Syndrom in der vorliegenden Arbeit waren FSGS (24 %), MesGN (24 %), darunter auch IgA-Nephritis mit rd. 17 %, MGN (19 %) und MCN (15,2 %).

Drei Studien aus den USA haben bereits in den 1990er-Jahren gezeigt, dass die häufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom bei Erwachsenen eine FSGS ist (*Haas et al., 1997; Korbet et al., 1996; Braden et al., 2000*).

Werden Studien aus Spanien (*Rivera et al., 2004*), Italien (*Schena, 1997; Gesualdo et al., 2004*) und Serbien (*Naumovic et al., 2009*) betrachtet, so sind tendenziell eher die MGN und die MCN als häufigste Ursachen für ein nephrotisches Syndrom zu finden. In Studien aus Korea (*J. H. Chang et al., 2009*) und Dänemark (*Haef et al., 1999*) gehört

der größte Anteil von nephrotischen Patienten zur MCN-Gruppe (38,5 % bzw. 23,5 %). In unserer Arbeit liegen MesGN und FSGS mit jeweils 24 % vorn. Einschränkend muss jedoch bemerkt werden, dass in unserer Untersuchung nicht zwischen primären und sekundären FSGS unterschieden wurde.

Es ist auch möglich, dass sich unterschiedlichen Indikationsstellungen für eine Biopsie in prozentual unterschiedlichen Diagnosen bei Patienten mit nephrotischem Syndrom widerspiegeln.

Die Betrachtung des Anteils von nephrotischen Patienten innerhalb der Diagnosegruppen zeigt, dass das nephrotische Syndrom bei allen zwölf Patienten mit glomerulärer Minimalläsion (100 %) vorhanden war. In der Gruppe der fokal-segmentalen Glomerulosklerose hatten 19 von 42 Patienten (rd. 45 %) eine Proteinurie >3,5 g/24 h. Bei Patienten mit mesangioproliferativer Glomerulonephritis konnte in 24 % der Fälle (19 Patienten) ein nephrotisches Syndrom nachgewiesen werden. Vierzehn von diesen Patienten hatten eine IgA-Nephritis, so dass diese in rd. 21 % mit einem nephrotischem Syndrom assoziiert war. Das Ergebnis aus Rostock war mit einem Anteil von 25 % nephrotischer Patienten in der IgA-Nephritis-Gruppe im Gegensatz zu anderen Studien mit unseren Ergebnissen vergleichbar.

Der überraschend hohe Anteil an Patienten mit IgA-Nephritis und nephrotischem Syndrom könnte auf eine relativ späte Zuweisung dieser Patienten-Gruppe zur Diagnostik mittels Nierenbiopsie hinweisen.

	MCN	FSGS	MGN	MesGN	MPGN
Schwerin 2010	15,2	24	19	24 dav. 17 IgAN	4
Spanien (Rivera et al., 2004)	17,1	14,1	22,9	4,5 (IgA)	6,5
Italien (Scheda et al., 1997)	12	12,3	32,9	2,4 (IgA)	4,6
Dänemark (Heaf et al., 1999)	23,5	8	22,4	17,5 (IgA)	9,9
Serbien (Naumovic et al., 2008)			21,6		
Tschechien (Rychlik et al., 2004)			16,8	24,6 (IgA)	
Japan (Research Group on Progressive Chronic	37,7	9	23,3	19,2 (IgA)	

Renal Disease, 1999)					
----------------------	--	--	--	--	--

Tabelle 12: Prozentuelle Verteilung von nephrotischen Glomerulonephritispatienten in verschiedenen internationalen epidemiologischen Studien im Vergleich zu unseren Daten

5.2.6.2 Proteinurie als Prognosefaktor

Eine Studie (*Locatelli et al., 1993*) wertete Verläufe von 456 Patienten mit Proteinurie und chronischer Niereninsuffizienz mit einer Nachbeobachtung von 24 Monaten aus. Danach wurde mittels einer COX-Regressionsanalyse gezeigt, dass außer der histologischen Diagnose auch die Proteinurie einen eigenständiger Einflussfaktor auf die Prognose der Nierenfunktion („Renal Survival“) darstellt. Frühere Untersuchungen von *Williams et al. (1988)* und *Hunt et al. (1988)* haben nachgewiesen, dass das Ausmaß der Proteinurie im 24-Stunden-Sammelurin negativ mit dem Erhalt der Nierenfunktion korreliert ist.

In der hier vorliegenden univariaten COX-Regressionsanalyse zeigte sich, dass die Proteinurie bei der Diagnosestellung tendenziell als Prädiktor für eine ungünstige Prognose gelten kann, da bei einer Proteinausscheidung >5 g/24 h ein Risiko von 1,77 und in der Gruppe mit Proteinausscheidungen von 1-3,5 g/24 h ein Risiko von 1,99 berechnet wurde. Allerdings bestanden diese Risiken aufgrund der relativ geringen Fallzahl statistisch nur tendenziell und konnten das Signifikanzniveau von 0,05 nicht erreichen. Hervorzuheben ist allerdings, dass im Unterschied zur vorliegenden Untersuchung in der Studie von Locatelli nur 29 % der Patienten an einer Glomerulonephritis litten, der Rest der beobachteten Patienten hatte histologisch eine Nephroangiosklerose (15,8 %), interstitieller Nephropathie (34,2 %), Zystennieren (16,2 %) und andere Nierenerkrankungen. Außerdem wurde der Einsatz von ACE-Hemmer bei bereits fortgeschrittener Niereninsuffizienz laut Studienprotokoll möglichst vermieden. Daher sind deren Ergebnisse mit unseren Ergebnissen nur bedingt vergleichbar.

	MCN	FSGS	MesGN	MGN	Sonstige (Amyl, diab Nephropathie)
Schwerin 2010	100	45	24 (IgAN 21%)	79	31
Spanien (<i>Rivera et al., 2004</i>)	13,2	9,7		28	17,2+5
Italien (<i>Vendemia et al.; 2001</i>)	27	4		39	
Italien	16,7	16,9	6,8 (IgAN) +5,3 (Non IgA)	44,1	

(Gesualdo et al., 2004)					
Rostock (Nizze et al., 2003)	89	62	54(IgA) +42 MesGN non IgA	79	
Tschechien (Rychlik et al., 2004)	14,9	11,0	12,9 (IgAN) +4,7 MesGN	11,8	5,7+4,8

Tabelle 13: Prozentuelles Vorkommen des nephrotischen Syndroms verschiedener Glomerulonephritisformen zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie (in %)

Fazit: Tendenziell zeigt sich Proteinurie <5 g/24 h bei der Diagnosestellung als ungünstiger Prognosefaktor für kombiniertes Überleben.

5.2.7 Tubulointerstitielle Fibrose

Die Funktionalität von jedem Organ ist durch Architektur und Interaktion zwischen zellulären und extrazellulären Komponenten bestimmt.

Aus der Literatur ist bekannt, dass der Ausmaß der tubulointerstitiellen Fibrose in Verbindung mit der Nierenfunktion steht (Cotran et al., 1989). Einige Studien haben versucht, die Vorgänge, die in humanen Nephropathien vorkommen, in experimentellen Tiermodellen zu reproduzieren, um die Pathogenese der Fibrose zu verstehen.

Adler et al. (1986) haben gezeigt, dass das Ausmaß der tubulointerstitiellen Fibrose in den Nieren bei glomerulonephritiskranken Ratten mit einer Progression der Erkrankung in Verbindung steht. In dieser experimentellen Arbeit wurde bezogen auf Ratten am Beispiel von MGN festgestellt, dass sich nach 35 Wochen der Erkrankung sowohl eine tubulointerstitielle Fibrose als auch Glomerulosklerose entwickelt.

Die Untersuchungen der Nierenbiopsate von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigten deutliche Depositen von Fibrinonektin entlang der interstitiellen Oberfläche auf der Basalmembran (Vangelista et al., 1989).

Es ist auch bekannt, dass Diabetes mellitus mit einer interstitiellen Fibrose und Kollagenablagerungen in den Nieren assoziiert ist (Sternberg et al., 1985). Die tubulointerstitielle Fibrose ist auch ein wichtiges pathologisches Merkmal für eine fortgeschrittene diabetische Nephropathie, insbesondere bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion. Es konnte eine Korrelation zwischen dem Grad der tubulointerstitiellen Fibrose und GFR-Reduktion nachgewiesen werden (Ziyadeh et al., 1991). Insofern kann das Ausmaß der tubulointerstitiellen Fibrose als Prognoseparameter (oder als Parameter des gegenwärtigen Funktionszustands der Niere) für die Nierenfunktion gewertet werden. Die Faktoren, die eine tubulointerstitielle Fibrose initiieren, sind inflammatori-

sche Vorgänge, vor allem Infektionen, primäre interstitielle Nephritis sowie glomeruläre Nierenerkrankungen, Traumata, Medikamentexposition, Diabetes und hereditäre Faktoren. In der Pathogenese von tubulointerstitieller Fibrose spielen Zytokine eine große Rolle (*Kuncio et al., 1991*).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Grad der tubulointerstitieller Fibrose in Nierenbiopsien im prozentuellen Anteil vom Nierenkortex angegeben. Bei der Kaplan-Meier-Analyse wurden Patienten mit Fibrose unter 30 % anderen Patienten mit Fibrose über 30 % gegenübergestellt. Es konnten signifikante Unterschiede im renalen und Patienten-Überleben ($p < 0,001$) zwischen beiden Patientengruppen gezeigt werden. Sowohl in der uni- als auch der multivariaten COX-Analyse konnte das Ausmaß der tubulointerstitiellen Fibrose bei Diagnosestellung als bedeutendster unabhängiger Prognoseparameter für einen Nierenfunktionsverlust belegt werden. Es konnte eine 4,7-fache Risikosteigerung bei Patienten mit tubulointerstitieller Fibrose für den kombinierten Endpunkt Tod, Dialyse oder Progression der Nierenfunktionsverschlechterung im Vergleich zu Patienten ohne oder mit minimaler Ausprägung der tubulointerstitiellen Fibrose berechnet werden (95 % Konfidenzintervall 2,1-11,0).

Die retrospektive Untersuchungen mit Patienten mit FSGS und MGN von *Wehrmann et al. (1989 und 1990)* konnten ebenfalls mittels univariater Analyse tubulointerstitielle Veränderungen in Sinne einer tubulointerstitiellen Fibrose als Prädiktor für erhöhtes Risiko zur Entwicklung der terminalen Niereninsuffizienz und zum Tod darstellen. Die multivariate Analyse zeigte, dass bei Patienten mit MGN und FSGS die tubulointerstitielle Fibrose ebenfalls ein signifikanter unabhängiger Prädiktor für kombiniertes Überleben ist.

Fazit: Das Ausmaß der tubulointerstitiellen Fibrose im Nierenbiopsat bei Diagnosestellung ist entscheidend für die Prognose

5.2.8 Therapieregime

Insgesamt wurden acht Nephrologie-Praxen und eine rheumatologische Praxis in die Studie einbezogen, um die Therapieverläufe der biopsierten Patienten nachzuvollziehen. Vergleichbare Studien zur Analyse der Versorgungsqualität liegen unseres Wissens bisher nicht vor.

Wie schon im Ergebnisteil dargelegt, erhielten in jeder Gruppe der Glomerulonephritisformen alle Patienten eine standardisierte Empfehlung für eine evidenzbasierte Thera-

pie. Werden die GN-Gruppen betrachtet, die die Mehrheit der Patienten (FSGS, MesGN und MG) repräsentieren, so entsprach der prozentuelle Anteil der Patienten mit evidenzbasierter spezifischer, d. h. immunsuppressiver Therapie, bei MGN 88 % (CsA oder Ponticelli), 60 % bei FSGS (Prednisolon-Gabe, CsA) und 43 % bei MesGN (Prednisolon, Pozzi). Dem Rest der Patienten wurden entsprechend der Krankheitsschwere nur eine symptomatische RAAS-Blockade und vierteljährliche Kontrollen mittels 24-Stunden-Sammelurin empfohlen. Folglich wurden immerhin über 50 % aller GN-Patienten einer spezifischen immunsuppressiven Therapie zugeführt. Bei MesGN und MGN wird dieser Ansatz differenziert eingesetzt. Bei MesGN erfolgt die Behandlung nach dem jeweiligen individuellen Risiko. Bei MGN wird eine spezifische, immunmodulierende Behandlung, ebenfalls nach Risikostratifizierung oder nachdem eine symptomatische Therapie keinen Erfolg gezeigt hat, eingesetzt.

Mittels der durchgeführten Therapie konnte eine signifikante Senkung der Proteinurie bei Patienten mit primären und sekundären GN und des diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit primären GN erzielt werden. Das heißt, dass zwei wesentliche Prognosefaktoren für die Entwicklung der Niereninsuffizienz günstig beeinflusst werden konnten. In der Gesamtgruppe aller Glomerulonephritispatienten zeigte sich aber kein Effekt auf Serumkreatinin und Nierenfunktionsverlust, was sich aus den individuellen Verläufen von Patienten in Remission oder mit Progression zur Dialysepflicht erklärt. Mittelwerte für Verlaufslaborparameter beschreiben eine so heterogene Gruppe wie Glomerulonephritispatienten nur unzureichend.

Insgesamt konnte bei Patienten mit MGN eine Remission in 50 % der Fälle, bei FSGS in 28,6 % und MesGN in 29,4 % und bei MCN in 83,3 % der Fälle erreicht werden. Daraus lässt sich ableiten, dass MCN und MGN ein besseres Ansprechen auf Therapie und damit wahrscheinlich auch eine bessere Prognose als FSGS und MesGN haben. Diese Annahme ist auch nach den Ergebnissen unserer Überlebensanalyse nach Kaplan-Meyer naheliegend.

In der Studie von *Cattran et al.* von 1998 wurden 55 Erwachsene mit histologisch gesichertem FSGS unter Prednisolon-Therapie mit Follow-up von 11 Jahren beobachtet. Die CR am Ende des Follow-up konnte bei 22 % der Patienten erzielt werden, 42 % der Patienten erreichten am Ende der Studie eine terminale Niereninsuffizienz.

Unsere Ergebnisse sind mit den Ergebnissen der Cattran-Studie vergleichbar. In der gleichen Studie wurde auch gezeigt, dass das Erreichen der CR mit einem deutlich besseren renalen Überleben einhergeht.

Troyanov et al. (2004) hatten in einer Analyse mit 281 nephrotischen FSGS-Patienten festgestellt, dass nicht nur CR, sondern auch PR für eine Risikoreduktion in Bezug auf renales Überleben von Bedeutung ist.

Die Daten über die Prognose bei einer Therapie mit MGN sind aus großen kontrollierten prospektiven Studien von *Cattran (1989)* und *Ponticelli (1995)* bekannt. Der natürliche Verlauf von MGN ist aus einer Studie von *Scheppati (1993)* bekannt. Die ersten zwei der vorgenannten Studien werteten den Therapie-Outcome unter Prednisolon- bzw. Methylprednisolon- und Chlorambucil-Gabe (Ponticelli-Schema) aus. Es wurden diese Studien zum Vergleich von Daten herangezogen, weil sie eine Grundlage für evidenzbasierte Empfehlungen darstellten.

Die Remissionsquoten (PR und CR) unter Therapie lagen zwischen 58 % (*Cattran et al., 1989*) und 33 % (*Ponticelli et al., 1995*).

	Follow-Up in Jahren	CR (%)	PR (%)	Verschlechterung der Nierenfunktion (%)	Terminale Nierenin- suffizienz (%)	Dx , Tod oder Verschlechterung der Nie- renfunktion
Schwerin 2010	6	22,2	27,8			22
<i>Cattran et al, 1989</i>	4	35 (19,7)	23	25	5	30
<i>Schieppati et al., 1993</i>	3,3	22	44	32	14	46
<i>Cattran et al., 2001</i>	1,4	7,7	32%			7,1
<i>Ponticelli et al., 1995</i>	>10	40,5	21,4			16,6

Tabelle 14: Die Endergebnisse der Therapie bei MGN-Patienten in unserer Studie im Vergleich zu anderen Studien

Unsere Daten sind unter verschiedenen spezifischen Therapieregimen, vor allem CsA-Gabe (41 % der Patienten) und Ponticelli-Schema (35 % der Patienten), zusammengefasst. Hier ist der prozentuelle Anteil von Remissionen mit 50 % den Ponticelli- und Cattran-Studien ähnlich. Allerdings ist zu vermerken, dass in diesen Studien kein CsA gegeben wurde.

In einer späteren Studie von *Cattran et al.* von 2001 wurde CsA bei Patienten mit steroidresistentem MGN verabreicht. Hier konnte eine initiale Remission (CR und PR) bei

75 % der behandelten Patienten erreicht werden. Am Ende des Follow-up (17 Monate) waren nur noch 39 % der Patienten in Remission.

Troyanov et al. (2004) kamen aufgrund einer Untersuchung von 348 nephrotischen Patienten mit MGN zur gleichen Schlussfolgerung wie bei FSGS, dass eine PR einen Benefit für Patienten darstellt und als Prädiktor für ein besseres renales Überleben und bessere Erhaltung der Nierenfunktion gelten kann.

Insofern sind unsere Ergebnisse im Einklang mit den Ergebnissen und Schlussfolgerungen der bedeutendsten Studien bei Patienten mit FSGS und MGN.

Mittels univariater Analyse konnte gezeigt werden, dass bei maximaler Eskalation der Therapie eine signifikante Verbesserung der Prognose unter Prednisolon und einer Gruppe aus Kalzineurinhibitoren (Ciclosporin A) und Antimetaboliten (Azathioprin, Mycophenolatmofetil) gegenüber einer symptomatischen Behandlung besteht. Die Patienten, die eine Cyclophosphamid-Therapie erhalten haben, hatten tendenziell ein nicht signifikant erhöhtes Risiko für definierte Endpunkte mit einer Hazard Ratio von 1,157. Dies entspricht der Tatsache, dass Patienten, die mittels Cyclophosphamid behandelt worden sind, eine sekundäre Glomerulonephritis im Rahmen einer Vaskulitis mit deutlich schlechterer Prognose hatten.

Fazit: Die Wahl der immunmodulierenden Therapie ist von entscheidender Bedeutung für die Prognose.

5.2.9 Intensivbetreuung

Wie bereits im Ergebnisteil dargestellt, waren die Patienten laut Behandlungsleitlinien mittels 24-Stunden-Sammelurin mit Bestimmung von Eiweißausscheidung und endogenen Kreatinin-Clearance überwacht. Dieses Vorgehen wurde als Intensivbetreuung in dieser Arbeit bezeichnet. Laut uni- und multivariater Analyse zeigten intensivbetreute Patienten ein besseres Überleben. Dieses Ergebnis wurde auch in der Kaplan-Meier-Analyse bestätigt.

5.2.10 Unabhängige Prognosefaktoren

In der multivariaten COX-Regressionsanalyse wurden drei unabhängige Prognose-Faktoren identifiziert: Tubulointerstitielle Fibrose von mehr als 30 % des Nierenkortex, eine spezifische, immunmodulierende Therapie nach evidenzbasierten Kriterien und eine nephrologische Intensivbetreuung.

6. Zusammenfassung

Die Glomerulonephritiden stehen an dritter Stelle der Ursachen für dialysepflichtige Niereninsuffizienz in Deutschland. Ihre frühzeitige Erkennung und erfolgreiche Behandlung stellen damit eine große Herausforderung dar, um sowohl das Leiden der Patienten zu lindern und die enormen Kosten der sonst erforderlichen Dialysebehandlung zu verringern.

In Westmecklenburg leiden 285 p.m.p an einer glomerulären Erkrankung mit einer mittleren jährlichen Inzidenz von 51,6 p.m.p. Die häufigste GN-Form ist die MesGN gefolgt von FSGS und RPGN.

Klinisch präsentieren sich 36 % mit einem nephrotischen Syndrom. 30 % der Patienten haben bereits bei Diagnosestellung eine arterielle Hypertonie.

In unserer Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der tubulointerstitiellen Fibrose bei Diagnosestellung, eine nephrologische Intensivbetreuung der Patienten und das angewendete evidenzbasierte immunmodulierende Therapieregime von signifikanter Bedeutung für die Prognose der Erkrankung ist.

Weitere mögliche Risikofaktoren für den Eintritt in die Dialysepflicht oder den Tod sind ein Alter >60 Jahre bei Diagnosestellung, ein initialer Kreatininwert >175 $\mu\text{mol/l}$ bzw. eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion, das Vorhandensein von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus (insbesondere mit Insulinpflichtigkeit), KHK und pAVK. Signifikant sind auch histologische Glomerulonephritisform und Einteilung nach primärer und sekundärer Glomerulonephritis.

Eine konsequent nach evidenzbasierten Therapierichtlinien durchgeführte Behandlung von glomerulären Erkrankungen bei frühzeitiger Diagnosestellung mit einer tubulointerstitiellen Fibrose unter 30 % im Nierenbiopsat und Einhaltung einer intensivnephrologischen Mitbetreuung kann den Eintritt des kombinierten Endpunktes Tod oder Progression zur Dialysepflichtigkeit um im Mittel zwei Jahre verzögern.

7. Anlagen

7.1

Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
AASV	ANCA-assoziierte systemische Vaskulitiden
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AK	Antikörper
ANCA	antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
ASS	Acetylsalicylsäure
AZA	Azathioprin
CP	Cyclophosphamid
CR	komplette Remission
CsA	Ciclosporin A
DBD	diastolischer Blutdruck
FSGS	fokal-segmentale Glomerulosklerose
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis
ICN	Immunkomplexglomerulonephritis
IgAN	IgA-Nephritis
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines
KG	Körpergewicht
MAD	mittlerer arterieller Druck
MCN	Minimal-Change Glomerulonephritis
MGN	Membranöse Glomerulonephritis

MMF	Mycophenolatmofetil
mmHg	Milliliter Quecksilbersäule
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPGN	membranoproliferative Glomerulonephritis
MPO	Myeloperoxidase
MTX	Methotrexat
p.m.p.	pro Million Population
PR	partielle Remission
PR-3	Proteinase-3
PSH	Purpura Schönlein-Henoch
PU	Proteinurie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SBD	systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SLE	systemischer Lupus erythematodes
Tab.	Tabelle
WG	Wegener'sche Granulomatose

7.2

Patientenanschreiben,**Patienteninformation**

HELIOS Kliniken Schwerin

Chefarzt PD Dr. Braun

Abteilung für Nephrologie und Dialyse

Wismarsche Str. 394-397

19055 Schwerin

Tel.03855202580

Patienteninformation

”Epidemiologie der Glomerulonephritiden in West-Mecklenburg und Verlauf unter der evidenzbasierten Therapie
(anhand der Biopsien 2003-2009)”

Sehr geehrte Patientin! Sehr **geehrter** Patient!

1. Einführung mit den für den Patienten wichtigsten Punkten

Die Glomerulonephritis (Nierenentzündung) ist eine seltene Erkrankung und die meisten Nephrologie-Zentren behandeln nur eine kleine Anzahl von Patienten pro Jahr.

Die Studie wird durchgeführt, um die Epidemiologie der nierenentzündlichen Erkrankungen (Vorkommen der Erkrankung mit Zusammenhang mit dem Geschlecht, Alter, Begleiterkrankungen), sowie Verlauf und Ergebnisse der durchgeführten Therapie in West-Mecklenburg zu untersuchen. Sie dient dazu, Erkenntnisse über die Glomerulonephritiden zu gewinnen und die Behandlung von betroffenen Patienten zu optimieren.

2. Konzeption der Studie, Studiendurchführung/Untersuchungen

Die Abteilung für Nephrologie und Dialyse in den HELIOS Kliniken Schwerin unter Leitung von Chefarzt PD Dr. Braun hat im Zeitraum von 2003 bis 2008 über 250 Nierenbiopsien durchgeführt, davon überwiegend histologisch gesicherte Glomerulopathien (Nierenentzündungen).

Die Studie besteht aus rein statistischen Verfahren mit Erhebung von Patientendaten (Diagnose, Alter, Labor-Parameter, Biopsie-Befund, Therapie und Ergebnis der Behandlung) und deren Auswertung. Mittels Fragebogen werden die Daten erhoben. Die Befragung sowie klinische Nachuntersuchung werden im Rahmen der üblichen Nachsorge von Nephritispatienten erfolgen. Die Patienten, die sich der Routinebetreuung nach Glomerulonephritis entzogen haben, werden angeschrieben, telefonisch kontaktiert und um Mitwirkung gebeten.

3. Risiken und Nebenwirkungen

Es bestehen keinerlei gesundheitliche Risiken, gesundheitliche Beeinträchtigungen, Belastungen oder sonstige Nachteile für an der Studie teilnehmende Personen.

Die erhobenen Daten werden anonymisiert und nur im Rahmen der Studie ausgewertet und entsprechend geschützt.

4. Wir weisen Sie daraufhin, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist. Jederzeitig besteht die Möglichkeit des Widerrufs ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere Behandlung.

5. Selbstverständlich wird die ärztliche Schweigepflicht und der vertrauliche Umgang mit allen Daten beachtet.

Einwilligungserklärung

Erklärung der Patientin, des Patienten nach dem Aufklärungsgespräch mit dem Arzt / Ärztin

Herr/Frau hat mir anhand der Hinweise im Merkblatt den Zweck und die Vorgehensweise der Studie für ergänzende wissenschaftliche Untersuchungen ausführlich dargelegt. Ich wurde ebenfalls über den Umgang und das Vorgehen bei der Verschlüsselung der erhobenen Daten informiert. Alle Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich habe die zusätzlichen Hinweise (*keine* Risiken und Schaden, Datenschutz, Recht auf Widerruf) zur Kenntnis genommen, das Aufklärungsblatt habe ich erhalten.

Hiermit erkläre ich mich einverstanden

1. mit der Erhebung und Speicherung meiner anonymisierten Behandlungsdaten im Rahmen des o.g. Projektes .

2. mit einer späteren Nachfrage über meinen weiteren Genesungsverlauf im Rahmen des Projektes durch die behandelnden Klinik- oder Hausärzte .

Unter der folgenden Anschrift können Sie mich oder eine mir nahestehende Person bzw. Angehörige erreichen:

Name: _____

Anschrift: _____

Telefon: _____

Mein Hausarzt

Name: _____

Anschrift: _____

Telefon: _____

Ort, Datum, Unterschrift des Patienten

Ggf. gesetzlicher Vertreter oder Bevollmächtigter:

Name: _____

Anschrift: _____

Telefon: _____

Die unterschriebene Einwilligungserklärung wurde mir in Kopie ausgehändigt.

Ort, Datum

Unterschrift des Arztes

7.3

Literaturverzeichnis

1. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children: Primary nephrotic syndrom in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney International* 1981, Vol 20, 765-771.
2. **Adler S**, Striker LJ, Striker GE, Perkinson DT, Hibbert J et al.: Studies of progressive glomerular sclerosis in the rat. *Am J Pathol* 1986, 123, 553-562.
3. **Ahmadi-Simab K**, Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL: Aktuelle Forschungsergebnisse zur Epidemiologie, Diagnose und Therapie von Kollagenosen. *Medizinische Klinik* 2006, 101, 127-137.
4. **Alamartine E**, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthoux F: Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: An extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis* 1991, 18(1), 12-19.
5. **Amann K**, Benz K: Methodik der Nierenbiopsieanalyse. *Nephrologe* 2008, 3, 182-189.
6. **Ballardi FW**, Roberts ISD: Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA Nephropathie. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13, 142.
7. **Bargman JM**: Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney International* 1999, Vol. 55, Suppl 70, 3-16.
8. **Beck Jr LH.**, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ: M-Type Phospholipase A₂ Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *The New England Journal of Medicine* 2009, Vol. 361, 11-21.
9. **Berger J**, Hinglais N: Intercapillary deposits of IgA – IgG. *J Urol Neohrol (Paris)* 1968 Sep, 74 (9), 694-695.
10. **Black DAK**, Rose G, Brewer DB: Controlled Trial of Prednisolon in Adult Patients with Nephrotic Syndrome. *Br Med J* 1970, 3, 421-426
11. **Braden GL**, Mulhern JG, Schea MHO, Nash SV, Ucci AA, Germain MJ: Changing incidence of glomerular diseases in adults. *American Journal of Kidney Diseases* 2000, Vol.35 (5), 878-883.
12. **Braun N**, Gröne HJ, Schena FP: Immunological and non-immunological mechanismus of proteinuria. *Minerva urologica e nephrologica* 2009, 61, 385-396.
13. **Braun N**, Schmutzler F, Lange C, Perna A, Remuzzi G, Willis NS: Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosklerosis in adults (Review). *The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library* 2009, Issue 2.
14. **Brenner BM**, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snappi SM, Zhang Z, Shahinfar S: Effect of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 2001, 345,861-869
15. **Briganti EM**, Dowling J, Finlay M et al.: The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16, 1364-1367
16. **Brown MA**, Whitworth JA: Hypertension in human renal disease. *J Hypertens* 1992, 10, 701-712.

17. **Burgess E:** Conservative treatment to slow deterioration of renal function Evidence-based recommendations. *Kidney International* 1999, Vol.55, Suppl 70, 17-25.
18. **Burgess E:** Management of fokal sagmental glomerulosklerosis: Evidence-based recommendations. *Kidney International* 1999, Vol.55, Suppl 70, 26-32.
19. **Cattran D:** Management of Membranous Nephropathy: When and What for Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16, 1188-1194.
20. **Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL:** Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial. *Kidney International* 2001, Vol 59, 1484-1490.
21. **Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, Ritchie S:** A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1989, Jan 26, 320(4), 210-215.
22. **Cattran DC, Rao P:** Long-term outcome in children and adults with classic fokal segmental glomerulosklerosis. *Am J Kidney Dis* 1998, 32, 72-29.
23. **Chang JH, Kim DK, Kim HW, Park SY, Yoo TH, Kim BS, Kang SW, Choi KH, Han DS, Jeong HJ, Lee HY:** Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009 24(8), 2406-2410.
24. **Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, Roth D:** Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2004, 350(10), 971-80.
25. **Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, William St.C et al.:** Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 1998, Vol.41, 1714-1724.
26. **Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP:** Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1997, 12, 2277-2283.
27. **Cotran RS, Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE:** Tubulointerstitial diseases, in *The Kidney*, edited by Brenner B, Philadelphia, Saunders, 1989.
28. **Covic A, Schiller A, Volovat C et al.** Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21, 419-424.
29. **Danielsen H, Kornerup HJ, Olsen S, Posborg V:** Arterial hypertension in chronic glomerulonephritis. An analysis of 310 cases. *Clin Nephrol* 1983 Jun, 19 (6), 284-287.
30. **de Groot K, Adu D, Savage COS:** The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16, 2018-2027.
31. **de Groot K, Reinhold-Keller E:** Wegener-Granulomatose und mikroskopische Polyangiitis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2009, 68, 49-64.
32. **Donadio Jr JV, Anderson CF, Mitchell 3rd JC, Holley KE, Istrup DM, Fuster V, Chesebro JH:** Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med* 1984, 310 (22), 1421-1426.
33. **Donadio JV, Grande JS:** IgA Nephropathy. *Medical Journals from around the world (NEJM)* 2002, N 10, Vol 347, 738-748.

34. **du Buf-Vereijken** PWG, Branten AJW, Wetzels JFM: Idiopathic membranous Nephropathy: Outline and Rationale of a treatment strategy. *American Journal of Kidney Diseases*, 2005, Vol 46, N 6, 1012-1029.
35. **Flanc** RS, Roberts MA, Strippoli GMF, Chabdan SJ, Kerr PG, Atkins RC: Treatment for Lupus nephritis (Review). *The Cochrane Collaboration*, 2009.
36. **Floege** J: IgA-Nephropathie. *Nephrologe* 2008, 3, 425-435.
37. **Frei** U, Schober-Halstenberg HJ: Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007. *QuaSi-Niere gGmbH Juni* 2008.
38. **Gerke** P: Rekkurenz der Grundkrankheit nach Nierentransplantation. *Nephrologe* 2007, 2, 189-195.
39. **Gerth** J, Wolf G: Nierenbiopsie: Indikation und Durchführung. *Nephrologe* 2008, 3, 169-177.
40. **Gesualdo** L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli GF, Schena FP: The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney International*, Vol. 66 (2004), 890-894.
41. **Grabensee** B: Bedeutung der Nierenbiopsie für die Nephrologie. *Dtsch Med Wochenschr* 2005, 131, 42-44.
42. **Haas** M, Spargo BH, Coventry S: Increasing incidence of focal-segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies: a 20-year renal biopsy study. *Am J Kidney Dis.*, 1995, 26(5), 740-50.
43. **Heaf** J, Lokkegaard H, Larsen S: The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14, 1889-1897.
44. **Hergesell** O, Felten H, Andrassy K, Kühn K, Ritz E: Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-retrospective analysis of 1090 consecutive cases. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13, 975-977.
45. **Höfer** W, Merker HJ, Misgeld V, Gahl G: Elektronmikroskopische Befunde bei der sog. Membranoproliferativen Glomerulonephritis. *Klein Wschr* 1974, 52, 888-895.
46. **Hogan** SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ: A review of therapeutic Studies of idiopathic membranous Glomerulopathy. *American Journal of Kidney Diseases* 1995, Vol. 25, No. 6, 862-875.
47. **Holl-Ulrich** K, Nouck F, Feller AC: Vaskulitis Histopathologie und Differenzialdiagnose. *Zeitschrift für Rheumatologie*, online publiziert 2. April 2009.
48. <http://www.stop-igan-study.rwth-aachen.de/>, Abruf 13.02.2010.
49. **Hunt** LP, Short CD, Mallick NP: Prognostic indicators in patients presenting with the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1988, 34 (3), 382-388.
50. **Huraib** S, Al Khader A, Shahee FA: The spectrum of glomerulonephritis in Saudi Arabia: the results of the Saudi registry. *Saudi J Kidney Dis Transl* 2000, 11, 434-41.
51. **Huynh-Do** U: Membranöse Glomerulonephritis. Ätiopathogenese, Diagnostik und moderne Therapie. *Nephrologe* 2007, 2, 20-26
52. **Iseki** K, Miyasato F, Uehara H, Tokuyama K et al.: Outcome study of renal biopsy patients in Okinawa, Japan. *Kidney International*, 2004, Vol. 66, 914-919.

53. **Jennette JC**, Falk RJ, Andrassy K: Nomenclature of systemic vasculitides Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994, 37, 187-192.
54. **Jennette JC**, Wall SD, Wilkman AS: Low incidence of IgA nephropathy in Blacks. *Kidney International*, 1985, Vol 28, 944-950.
55. **Johnson AE**, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA: The prevalence and Incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England: Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis & Rheumatism*, 1995, Vol.38, 551-558.
56. **Johnston PA**, Davison AM: Hypertension in adults with idiopathic glomerulonephritis and normal serum creatinine. A report from the MRC Glomerulonephritis Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1993, 8, 20-24.
57. **Korbet SM**, Genchi RM, Borok RZ, Schwartz MM: The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis*. 1996, 27(5), 647-51.
58. **Koyama A**: Nationwide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japanas observed in 1,850 biopsied cases. *Nephron* 1999, Jul, 205-213.
59. **Kuhlmann U**, Hoyer J: Kann man die Progression der chronischen Niereninsuffizienz verzögern? *Internist* 2008, 49, 451-464.
60. **Kuhlmann U**, Walb D, Böhler J, Luft FG (Hrsg.): *Nephrologie – Pathophysiologie – Klinik – Nierenersatzverfahren*, 5 Auflage, Stuttgart 2008., 68.
61. **Kuncio GS**, Neilson EG, Haverly T. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *Kidney International* 1991, 39, 550-556.
62. **Levin A**: Management of membranoproliferative glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney International*, Vol. 55, 1999, 41-46.
63. **Lewis EJ**, Hunsicker LG, Clarke WR et al. for the collaborative study group: Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *The new England Journal of Medicine* 2002, 345, 861- 869.
64. **Li LS**, Liu ZH: Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney International* 2004 Sep, 66 (3), 920-923.
65. **Li PK**, Leung CB, Chow KM, Cheng YL, Fung SK, Mak SK, Tang AM, Wong TY, Yung CY, Yung JC, Yu AW, Szeto CC: Hong Kong Study Using Valsartan in IgA Nephropathie: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *AJKD* 200, Vol 47, N 5, 751-760.
66. **Locatelli F**, Marcelli D, Comelli M, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, Redaelli B, Giagrande A and the Northern Italian Cooperative Study Group, Italy: Proteinurie and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. *NephrolDial Transplant* 1996, 11, 461-467.
67. **Marti HP**, Hertig A, Mougenot B, Roundeau E: Glomerulopathien. *Schweiz Med Forum* 2003, N 46.
68. **McQuarrie EP**, Mackinnon B, Young B, Yeoman L, Stewart G, Fleming S, Robertson S, Simpson K, Fox J, Geddes CC: Centre variation in incidence, indication and diagnosis of adult native renal biopsy in Scotland. *Nephrol Dial Transplantant* 2009, 24, 1524-1528.
69. **Meulders Q**, Pirson Y, Cosyns JP, Squifflet JP, van Ypersele de Strihou C: Course of Henoch-Schönlein nephritis after renal transplantation. Report on ten

- patients and review of the literature. *Transplantation* 1994 Dec 15, 58 (11), 1179-86.
70. **Meyrier AY**: Treatment focal segmental glomerulosclerosis with immunophilin modulation: when did we stop thinking about pathogenesis? *Kidney International* advance online publication 3 June 2009.
 71. **Meyrier A**, Noel LH, Aurich P, Callard P: Long-term renal tolerance of Cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1994, 45, 1446.
 72. **Moroni G**, Doria A, Mosca M, Alberighi OD, Ferraccioli G, Todesco S, Manno C, Altieri P, Ferrara R, Greco S, Ponticelli C: A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 Sep, 1 (5), 925-32.
 73. **Moyer JH**, Heider C, Pevey K, Ford RV: The effect of treatment on the vascular deterioration associated with hypertension, with particular emphasis on renal function. *The American Journal of Medicine* 1958, Vol. 24 (2), 177-192.
 74. **Muirhead N**: Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney International* 1999, Vol.55, Suppl 70, 47-55.
 75. **Nachman PH**, Segelmark M, Westman K, Hogan SL, Satterly K, Jennette JC, Falk R: Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. *Kidney International* 1999, 56, 1544-1550.
 76. **Naumovic R**, Pavlovic S, Stojakovic D, Basta-Jovanovic G, Nesic V: renal biopsy registry a single centre in Serbia: 20 years of experience. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009, 24 (3), 877-885
 77. **Nitze H**, Mann E, Stropahl G, Schmidt W: Glomeruläre Krankheiten in der Nierenbiopsie. *Pathologe* 2003, 24, 421-432.
 78. **Nolasco F**, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG: Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: A long-term follow-up. *Kidney International* 1986, 29, 1215-1223.
 79. **Nolin L**, Courteau M: Management of IgA Nephropathy: Evidence-based recommendations. *Kidney International* 1999, Vol.55, Suppl 70, 56-62.
 80. **Orofino L**, Quereda C, Lamas S, Orte L, Gonzalo A, Mampaso F, Ortuno J: Hypertension in primary chronic glomerulonephritis: Analysis of 288 biopsied Patients. *Nephron* 1987, 45, 22-26.
 81. **Parving HH**, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J et al. for the irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *The new England Journal of Medicine* 2001, 345, 851-860.
 82. **Ponticelli C**, Passerini P: Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney international* 1994, Vol. 46, 595-604.
 83. **Ponticelli C**, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Lacatelli F, Pasquali S, Sasdelli M, Redaelli B, Grassi C, Pozzi C, Bizzarri D, Banfi G: A 10-year follow-up of randomized study with methylprednisolone and chlorambuzil in membranous nephropathy. *Kidney International* 1995, Vol.48, 1600-1604.
 84. **Rai A**, Nast C, Adler S: Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10, 2637-2644.
 85. **Reinhold-Keller E**, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL: Stable Incidence of primary systemic Vasculitides over five years: results from the

- German vasculitis Register. *Arthritis & Rheumatism*, Vol.53, No.1, February 15, 2005, 93-99.
86. **Reinhold-Keller E**, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, Gross WL: No difference in the incidences of vasulitides between north and south Germany: first results oft he German vasculitis register. *Rheumatology* 2002, 41, 540-549.
 87. **RENAAL-Studie**: Effekte von Losartan bei diabetischer Nephropathie. Effekte von Losartan bei diabetischer Nephropathie. *Internist* 2002, 43, 675-677.
 88. **Renaudineau Y**, Le Meur Y: Renal Involvement in Wegeners Granulematosis: *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008, 35, 22-29.
 89. **Rich AR**: A hithero undescribed vulnerability of the juxta-medullary Glomerula in lipid nephrosis. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1957, 100, 173-186.
 90. **Rivera F**, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R: Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17, 1594-1602.
 91. **Rivera F**, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R: Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney International* 2004 Vol.66, 898-904.
 92. **Rostand SG**, Brown G, Kirk KA, Rutsky EA, Dustan HP: Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med* 1989, 320, 684-688.
 93. **Ruggenti P**, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G: Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *Ramipril Efficacy in Nephropathy. Lancet*, 1998 Oct 17, 352 (9136),1252-1256.
 94. **Rychlik I**, E. Jancova E, Tesar V, Kolsky A, Lacha J, Stejskal J, Stejskalova A, Dusek J, Herout V.: The Czech registry of renal biopsies. Occurence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19, 3040-3049.
 95. **Samuels JA**, Strippoli GFM, Graig JG, Schena FP, Molony DA: Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy (Review). *The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library* 2009, Issue 2.
 96. **Schena FP**: Survey of the Italian Registry of renal biopsies. Frequency oft he renal diseases for 7 consecutive years. The Italian group of renal immunopathology. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1997, 12, 418-426.
 97. **Schieppati A**, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G: Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1993, 329 (2), 85-89.
 98. **Schieppati A**, Perna A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G: Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrom (Review). *The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library* 2009, Issue 2.
 99. **Schiffer M**: Pathogenese der fokal segmentalen Glomerulosklerose: eine Morphe, viele Erkrankungen. *Nephrologe* 2006, 1, 153-162.
 100. **Schmitt H**, Bohle A, Reineke T, Mayer-Eichberger D, Vogl W: Long-term prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis type I. Significance of clinical and morphological parameters: an investigation of 220 cases. *Nephron.* 1990, 55 (3), 242-50.

101. **Schmitt H**, Cavalcanti de Oliveira V, Bohle A: Tubulo-interstitial alterations in type I membranoproliferative glomerulonephritis. An investigation of 259 cases. *Pathol Res Pract*. 1987 Feb, 182 (1), 6-10.
102. **Schratzberger G**, Mayer G: Primäre Glomerulonephritiden. *Wiener klinische Wochenschrift, The Middle European Journal of Medicine* 2006, Heft 1.
103. **Shaker I**, Al-Shamma I: Spectrum of glomerular Disease in Iraqi patients from a single center. *Saudi J Kidney Dis Transl* 2002, 13, 515-519.
104. **Simon P**, Ramee MP, Autuly V, Laruelle E, Charasse C, Cam G, Ang KG: Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region. Variations according to period and age. *Kidney Int*. 1994 Oct, 46 (4), 1192-1198.
105. **Statistisches Amt Mecklenburg-Vorpommern**: Bedenkliche „Spitzenposition“: 57 Prozent der Erwachsenen im Land haben Übergewicht. *Pressemeldung Nr.98/2007*, 15.11.2007.
106. **Stenvinkel P**, Alvestrand A, Bergström J: Factors influencing progression in patients with chronic failure. *J Intern Med* 1989 Sep, 226 (3), 183-188.
107. **Sternberg M**, Cohen-Forterre L, Peyroux J: Connective tissue in diabetes mellitus: biochemical alterations of the intercellular matrix with special reference to proteoglycans, collagens and basement membranes. *Diabete Metab*. 1985, 11 (1), 27-50.
108. **Stratta P**, Segoloni GP, Canavese C, et al.: Incidence of biopsy-proven primary glomerulonephritis in an Italian provance. *Am J Kidney Dis* 1996, 27, 631-639.
109. **Swaminathan S**, Leung N, Lager DJ et al.: Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, 1, 483-487.
110. **Taheri D**, Chehrei A, Samanianpour P, Hassanzadeh A, Sadrarhami S, Seyrafian S: Corralation of kindney Biopsy Findings and Clinical Manifestations of Primary Focal and segmental Glomerulosclerosi. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009, 20, 417-423.
111. **Tarshish P**, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann Jr. CM: Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone – a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992, 6 (2), 123-130.
112. **Thaiss F**, Stahl RAK: IgA-Nephropathie. Klinik, Pathogenese, und Therapie der häufigsten Glomerulonephritis. *Deutsches Ärzteblatt* 2000, Heft 41, 2708-2711.
113. **Tiebosch AT**, Wolters J, Frederik PF, van de Weil TW, Zeppenfeldt E, van Breda Vriesman JP: Epidemiology of idiopathic glomerular disease: a prospective study. *Kidney Int* 1987, 32,112-116.
114. **Torres A**, Dominguez-Gil B, Carreno A, Hernandez E, Morales E, Segura J, Gonzalez E, Praga M: Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney International* 2002, 61, 219-227.
115. **Tozawa M**, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S: Blood Pressure Risk of Developing End-Stage Renal Disease in Men and Woman. *Hypertension* 2003, 41, 1341-1345.
116. **Troyanov S**, Wall CA, Miller JA, Scholey JM, Cattan DC: Idiopathic membranous nephropathy: defenition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004, 66 (3), 1199-205.

117. **Troyanov S**, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattan DC: Focal und Segmental Glomerulosklerosis: Defenition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16, 1061-1068.
118. **Uramoto KM**, Michet Jr. CJ, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE: Trena in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis & Rheumatism*, 1999, Vol. 42, 46-50.
119. **Vangelista A**, Frasa GM, Severi B, Bonomini V: The role of myofibroblasts in renal interstitial fibrosis and their relationship with fibronectin and type IV collagen. *Contrib Nephrol* 1989, 70, 135-141.
120. **Velosa JA**, Holley KE , Torres VE, Offord KP . Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1983 Sep, 58 (9), 568-77.
121. **Vendemia F**, Gesualdo L, Schena FP, D'Amico G: Renal Immunopathology Study Group of the Italian Society of Nephrology, Epidemiology of primary glomerulonephritis in the elderly, Report from the Italian Registry of Renal Biopsy. *J Nephrol.* 2001, 14(5), 340-52.
122. **Walz G**: Pathogenetische Aspekte des nephrotischen Syndroms. *Internist* 2003, 44, 1075-1082.
123. **Watts RA**, Gonzalez-Gay MA, Lane SE, Garcia-Porrúa C, Bentham G, Scott DGI: Geoepidemiology of systemic vaskulitis: comparison oft he incidence in two regions of Europe: *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2001, 60 (2), 170-172.
124. **Weber S**: Hereditäre Proteinuriersyndrome. *Nephrologe* 2006, 1, 108-111.
125. **Weening JJ**, Agati VDD, Schwartz MW, Seshan SV, Alpers CE et al.: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erhythematosus revisited. *Kindeg International*, Vol.65, 2004, 521-530.
126. **Wehrmann M**, Bohle A, Bogenschütz O, Eissele R, Freislederer A, Ohlschlegel C, Schumm G, Batz C, Gärtner HV: Long-term Prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis. An analysis of 334 cases with particular regard to tubulo-interstitial changes. *Clin Nephrol* 1989 Feb, 31 (2), 67-76.
127. **Wehrmann M**, Bohle A, Held H, Schumm G, Kendziorra H, Pressler H: Long-term prognosisi of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol* 1990 Mar, 33 (3), 115-122.
128. **Werner T**, Brodersen HP, Janssen U: Analyse des Nephropathiespektrums über 24 Jahre in einem westdeutschn Zentrum anhand von Eigennierenbiopsien. *Medizinische Klinik* 2009, N10, 104, 753-759.
129. **Williams PS**, Fass G, Bone JM: Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *Q J Med.* 1988, 67(252), 343-54.
130. **Wirta O**, Mustonen J, Helin H, Pasternack A: Incidence of biopsy-proven glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23, 193-200.
131. **Zäuner I**, Böhler J, Braun N, Grupp C, Herring P, Schollmeyer P and for the Collaborative Glomerulonephritis Therapie Study Group (CGTS): Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative nephritis: a multicentre prospective clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1994, 9, 619-622.

132. **Ziyadeh** FN, Goldfarb S: The renal tubulointerstitium in diabetes mellitus. *Kidney International* 1991, 39, 464-475

8. Danksagung

Hiermit möchte ich Herrn Chefarzt PD Dr. Norbert Braun, HELIOS Kliniken Schwerin, meinen herzlichen Dank für die Vergabe des Themas und die kontinuierliche Betreuung der Arbeit aussprechen. Er war immer ansprechbar und hat sich intensiv und motivierend um den Fortgang der Arbeit gekümmert. Herrn Prof. Dr. G. Kundt, Universität Rostock, und Herrn Prof. Dr. H.-J. Gröne, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, gilt mein Dank für die fachgerechte Beratung und Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Mein Dank gilt schließlich allen beteiligten Mitarbeitern der Klinik für Nephrologie und Dialyse der HELIOS Kliniken Schwerin.

Den niedergelassenen Nephrologen, unter anderem Frau Dipl.-Med. C. Brenning, Frau Dr. I. Lange und Frau Dr. M. Oppermann, sowie Herrn Dr. R. Steinbeck, Frau I. Selmikat, Herrn Dr. B. Gohlke, Herrn Dipl.-Med. N. Baumann, Herrn M. Pollock, Frau Dipl.-Med. B. Bley, Herrn A. Morawietz und Herrn Dr. A. Selck mit Ihren Mitarbeiter danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Erhebung der Patientendaten.

Bei Frau Dr. E. Ständer möchte ich mich ebenso ganz herzlich bedanken.