

Angela Unrath

Dr. med.

## **Effektivität der immunsuppressiven Therapie mittels Prednison und Cyclosporin A bei hereditären versus nicht-hereditären Formen des steroidresistenten nephrotischen Syndroms**

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. B. Tönshoff

Das primäre SRNS, histologisch assoziiert mit einer FSGS oder einer MCGN, stellt immer noch die häufigste erworbene, zum TNV führende Glomerulopathie des Kindesalters dar. Während mittlerweile genetisch bedingte Formen des primären SRNS zunehmend besser verstanden werden, sind die nicht-hereditären Formen des primären SRNS trotz der Identifikation einiger pathogenetischer Faktoren noch unzureichend untersucht und im Hinblick auf das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie uneinheitlich.

In die vorliegende retrospektive Kohortenstudie wurden 34 pädiatrische Patienten aus zwei kindernephrologischen Zentren (Heidelberg und Innsbruck) eingeschlossen. Alle Patienten wurden einer Mutationsanalyse des NPHS2-Gens unterzogen. Das Patientenkollektiv wurde in Gruppen unterteilt und analysiert (hereditäres versus nicht-hereditäres SRNS; primäre versus sekundäre Steroidresistenz; FSGS versus MCGN in erster Biopsie; erhaltene versus nicht erhaltene intravenöse MPR-Stoßtherapie; Remission versus keine Remission), um den unterschiedlichen Verlauf und mögliche prognosebeeinflussende Faktoren zu ermitteln. Die Gruppen wurden außerdem bezüglich ihres Ansprechens auf eine immunsuppressive Therapie mittels PRD und CsA untersucht.

Bei 7 von 34 Patienten konnte eine homozygote oder compound heterozygote und damit krankheitsverursachende Mutation im NPHS2-Gen festgestellt werden. Dreiundzwanzig Patienten wiesen in der ersten Biopsie histologisch eine FSGS, 11 Patienten eine MCGN auf. Nach einer zweiten Nierenbiopsie konnte bei weiteren 5/11 Patienten mit MCGN eine FSGS gesichert werden. Siebenundzwanzig Patienten erwiesen

sich als primär steroidresistent, wovon 11 Patienten im Anschluss eine MPR-Stoßtherapie erhielten. Sieben Patienten waren sekundär steroidresistent, wovon 3 im Anschluss mittels MPR-Stoßtherapie behandelt wurden. Alle 7 Patienten mit hereditärem SRNS erwiesen sich als primär steroidresistent. Die Dauer der im Anschluss durchgeführten intensivierten immunsuppressiven Kombinationstherapie aus PRD und CsA betrug 6,2 Monate (Median). Bei 23 von 34 Patienten erfolgte im Anschluss noch weitere 10,1 Monate (Median) eine Monotherapie mittels CsA.

61,8 % des gesamten Patientenguts (21/34) bzw. 77,8% der nicht-hereditären Formen (21/27) erreichten eine partielle oder komplette Remission. Keiner der Patienten mit homozygoter oder compound heterozygoter Mutation im NPHS2-Gen erreichte im Vergleich dazu während des Untersuchungszeitraums jegliche Art von Remission ( $p < 0,05$ ). Die Durchführung einer intravenösen MPR-Stoßtherapie bewirkte beim nicht-hereditären primären SRNS einen tendenziell positiven Effekt bezüglich des Erreichens einer Remission (12/13; 92% mit MPR i.v. versus 9/14; 64% ohne MPR i.v.) ( $p = 0,09$ ).

Ein TNV wurde bei hereditären Formen des primären SRNS signifikant häufiger beobachtet (71%) als bei nicht-hereditären Formen (22%) ( $p = 0,02$ ). Patienten mit nicht-hereditärem SRNS entwickelten hingegen signifikant schneller ein TNV als Patienten mit hereditärem SRNS ( $p = 0,04$ ). Patienten mit nicht-hereditärem primären SRNS, die jegliche Formen einer Remission erreichten, zeigten signifikant seltener eine Entwicklung zum TNV ( $p < 0,05$ ).

Zusammenfassend erwiesen sich in dieser Studie das Erreichen einer Remission und die nicht-hereditäre Form des primären SRNS als prognostisch günstige Faktoren. Während die Durchführung einer intravenösen MPR-Stoßtherapie im Anschluss an eine initiale orale Prednisontherapie sich als tendenziell prognoseverbessernder Faktor erwies, hatte das histologische Ergebnis in unserer Untersuchung keinen Einfluss auf das therapeutische Ansprechen und die renale Prognose.