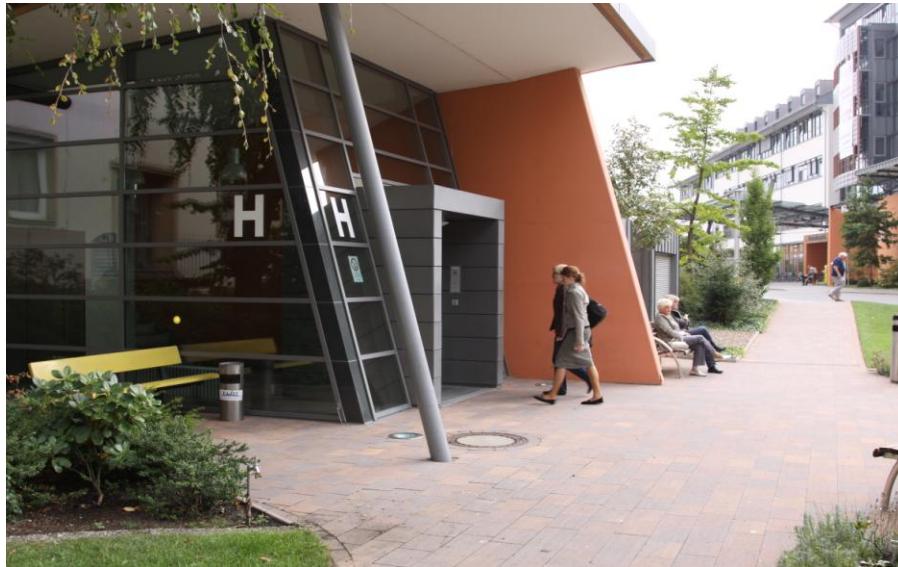


Neue Therapieempfehlungen bei immunologischen Nierenerkrankungen



Nephrologische Praxis
Osnabrück Bramsche

IgA-Nephropathie

- **Epidemiologie:**

Erstmalig 1967 von Berger beschrieben, z.T. familiär gehäuft

Häufigste Glomerulonephritis, Männer häufiger als Frauen, Erstmanifestation 15.-30. Lj

In Japan 50%, Europa 30% und USA 10% aller Glomerulonephritiden, histologische Inzidenz 1,5 - 16% bei Gesunden

- **Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung:**

Mikro- (60%) oder Makrohämaturie (35%), Proteinurie (meist <3g/d) und / oder Niereninsuffizienz (20%), renale Hypertonie (20%)

- **Verlauf:**

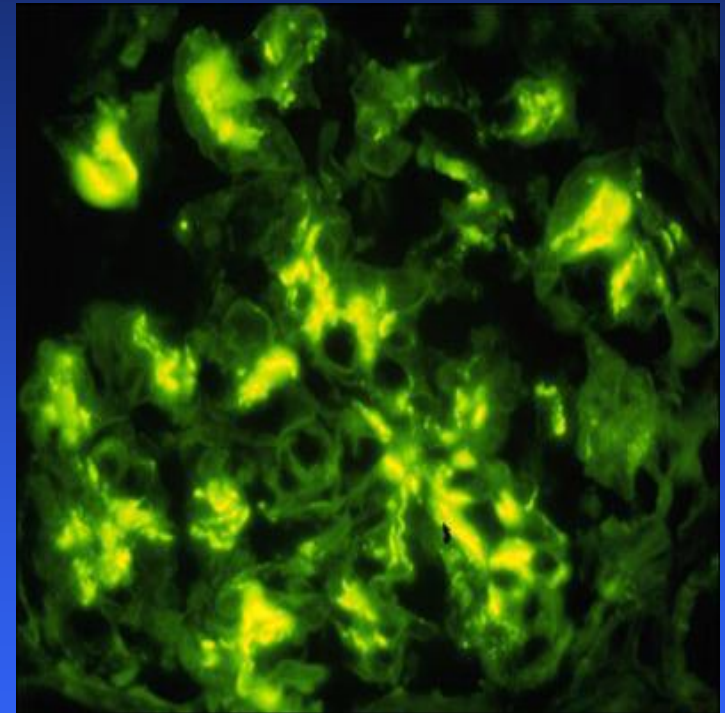
Remission, benigne, langsam oder gelegentlich rasch progredient

Terminale Niereninsuffizienz nach 10 Jahren 10-20%, nach 20 Jahren 20-50%

Histologische Einteilung der IgA-Nephropathie (WHO)

- Grad I: keine oder minimale Vermehrung der Mesangiumzellen
- Grad II: fokale und segmentale Sklerose
- Grad III: fokal proliferative Glomerulonephritis
- Grad IV: diffus proliferate Glomerulonephritis
- Grad V: >40% Glomerulosklerose und >40% Tubulusatrophie

- Neuerdings: Oxford Klassifikation mit Prognosemarkern (unter Validierung)



Analyse des Toronto Glomerulonephritis Registry bei 542 Pat. im Median über 6,5 Jahre

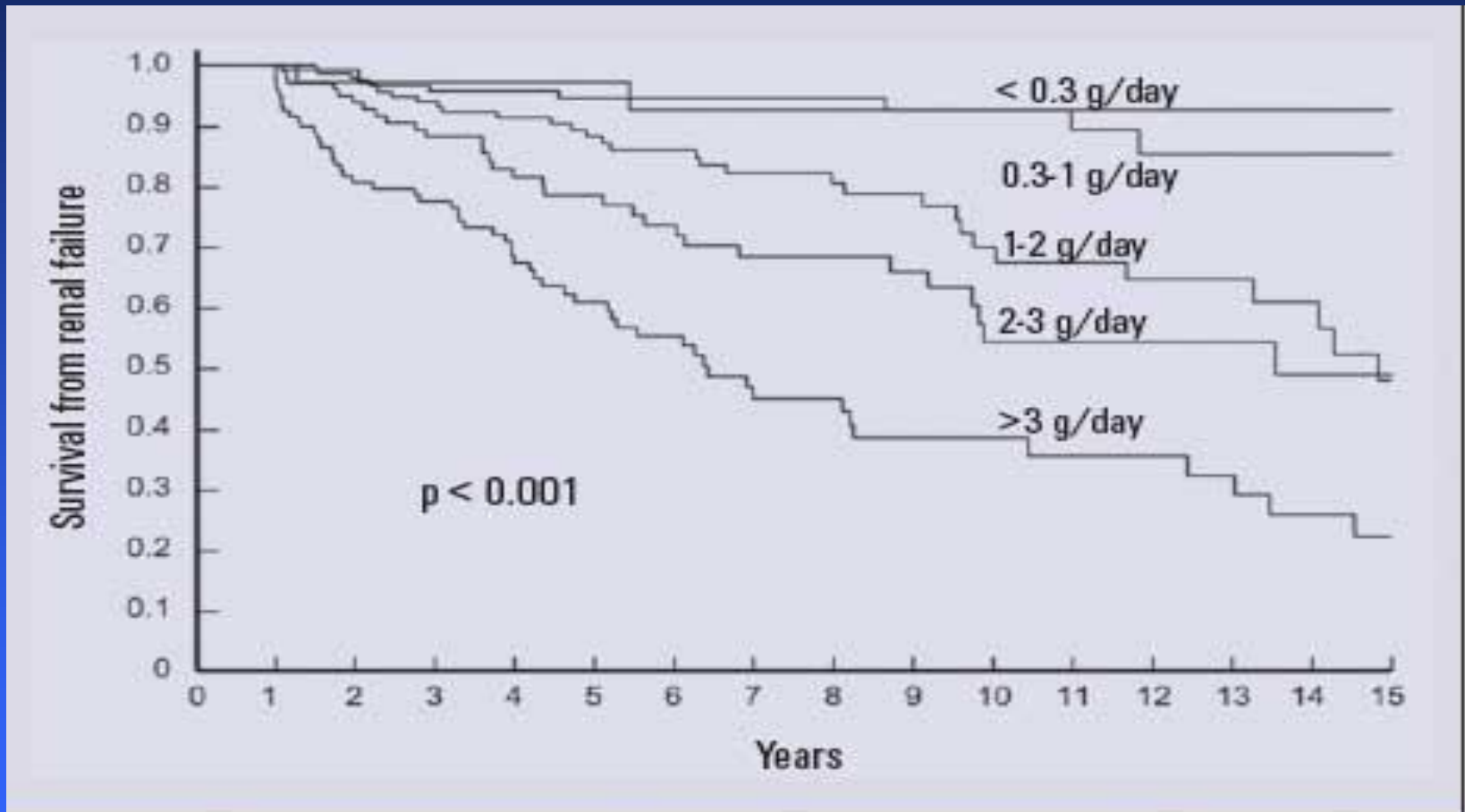
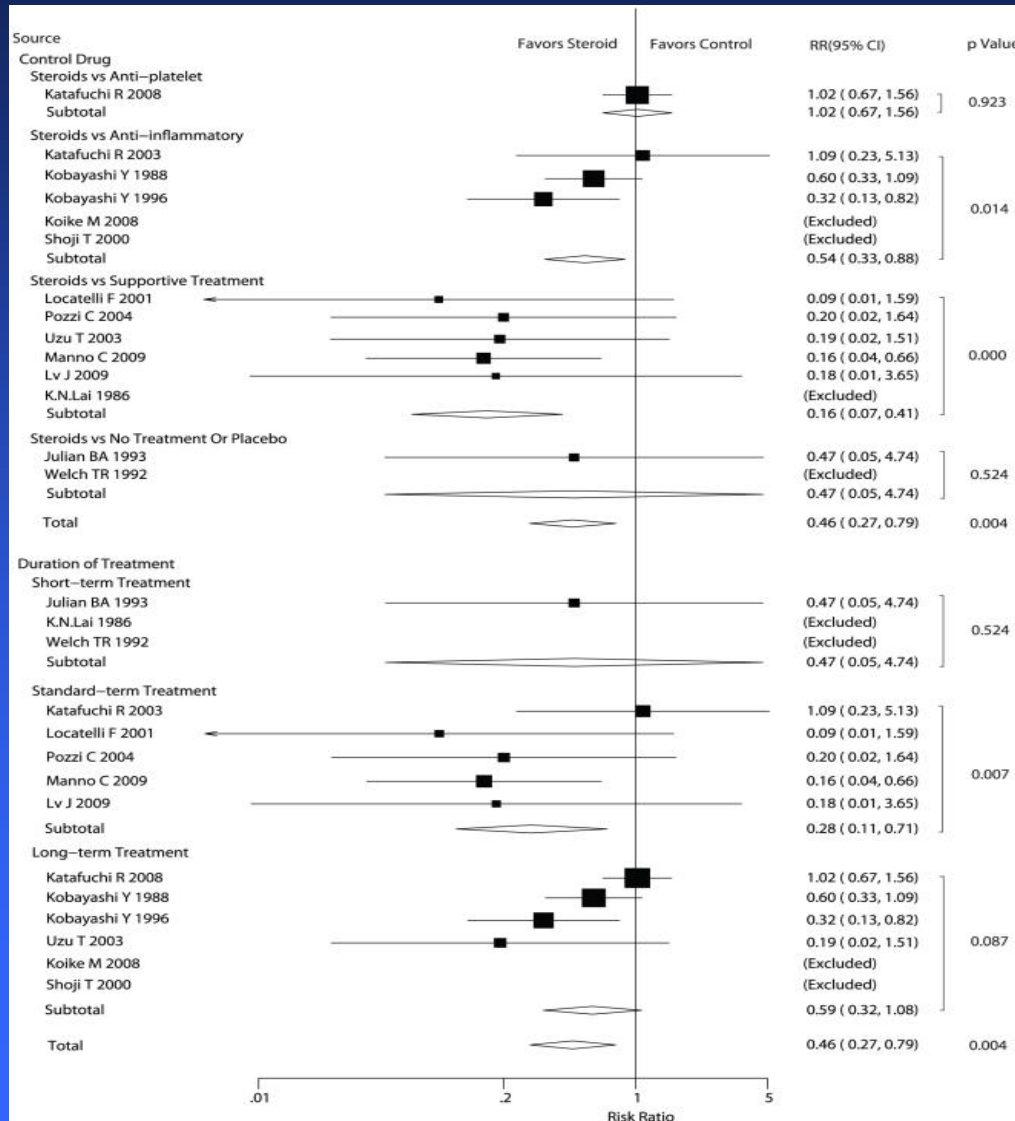


Abb 1: Remission der Proteinurie verbessert das renale Überleben bei IgA Nephropathie (Reich HN, J Am Soc Nephrol 18:3177-3183, 2007).

Steroide und das Risiko der terminalen Niereninsuffizienz bei IgA-Nephropathie



Steroids in the Treatment of IgA Nephropathy to the Improvement of Renal Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis
Yu-Hao Zhou et al.

PLoS One. 2011; 6(4): e18788.
Published online 2011 April 12

Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy

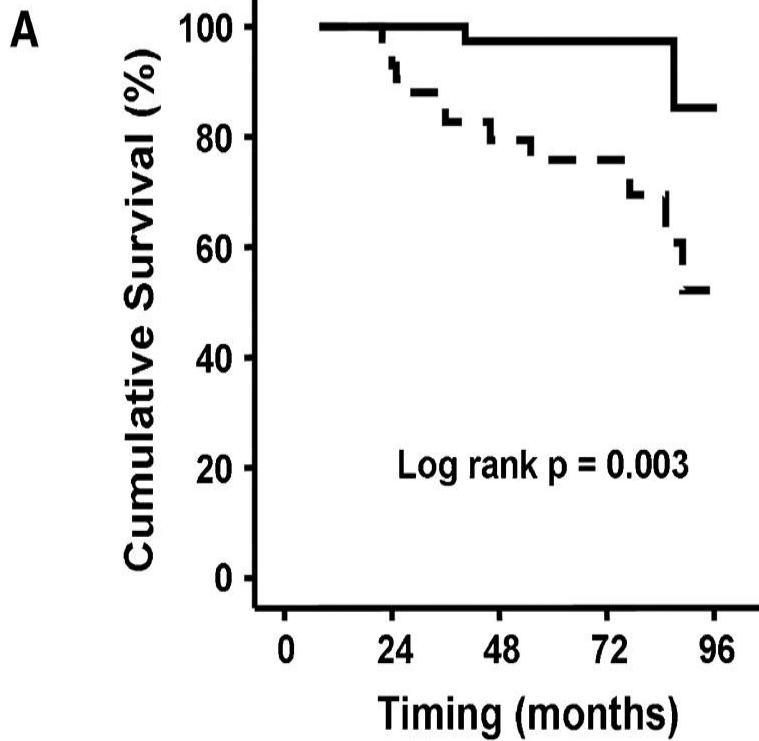
Carlo Manno, Diletta Domenica Torres, Michele Rossini, Francesco Pesce
and Francesco Paolo Schena + Author Affiliations

Renal, Dialysis and Transplant Unit, Department of Emergency and Organ
Transplantation, University of Bari, Bari, Italy

Received January 15, 2009.

Accepted June 29, 2009

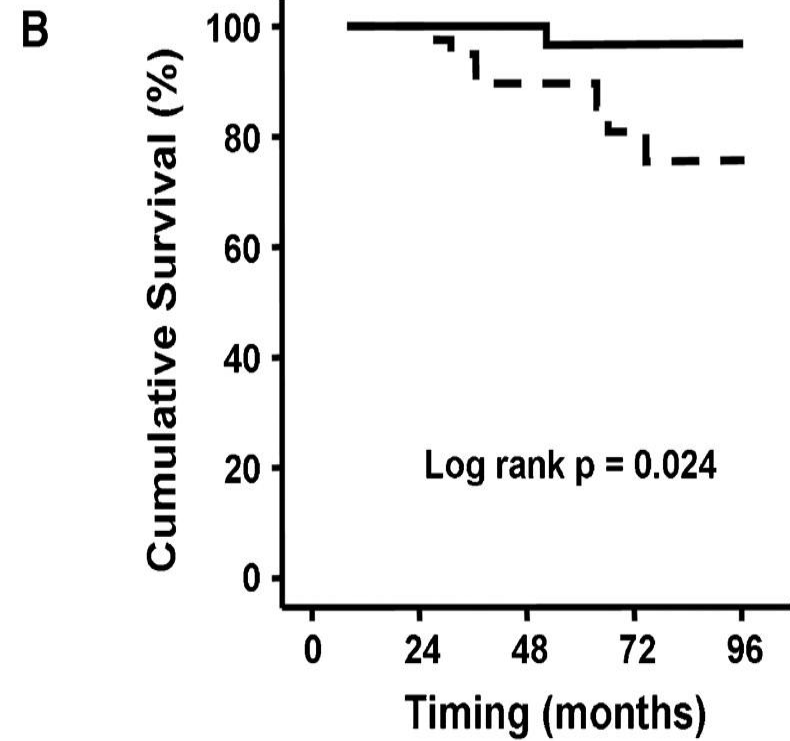
- 97 Pat. über 96 Monate beobachtet
- Primärer Endpunkt: Kreatinin-Verdopplung oder terminale Niereninsuffizienz



Patients at risk

Prednisone + Ramipril	48	37	32	19	4
-----------------------	----	----	----	----	---

Ramipril	48	49	40	24	13	6
----------	----	----	----	----	----	---



Patients at risk

Prednisone + Ramipril	48	29	29	19	4
-----------------------	----	----	----	----	---

Ramipril	48	49	39	28	15	6
----------	----	----	----	----	----	---

Predni plus Ramipril: durchgezogene Linie, Ramipril-Monotherapie: gestrichelte Linie

A: Krea-Verdopplung und terminale Niereninsuffizienz B: nur terminale Niereninsuff.

KDIGO (Kidney Disease: Improves Global Outcomes) – Leitlinien IgA-Nephropathie 2010

- RR < 130/80 bei Proteinurie < 1g/d (not graded)
- RR < 125/75 bei Proteinurie > 1g/d (not graded)
- RAS-Hemmer bei Proteinurie > 0,5g/d (2D), > 1g/d (1B)
- Steroide bei persistierender Proteinurie >1,0g/d nach 3-6 Monaten und GFR > 50 ml/min.
Prednisolon 0,8-1,0 mg/kg KG über 2 Monate, anschl. Reduktion um 0,2 mg/kg KG / Monat über 4 Monate (2C)
- Fischöl 12g/d (2D)
- Keine Thrombozytenaggregationshemmer (2C)
- Keine Tonsillektomie (2C)
- Bei rasch progredienter IGAN mit Halbmondbildung über 6 Monate Steroide und Cyclophosphamid (2D)

Fazit IgA-Nephropathie

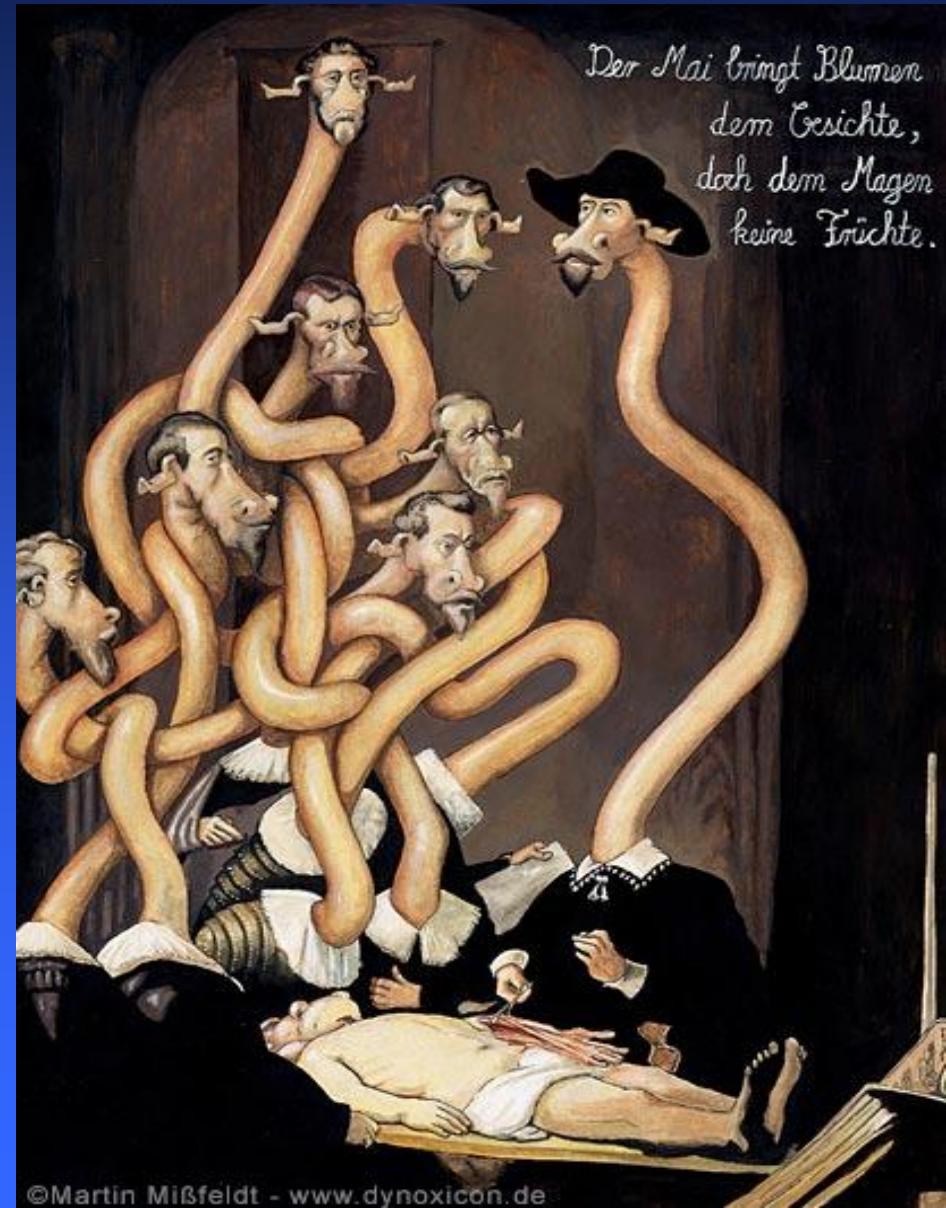
IgA-Nephropathie mit Steroidtherapie günstig zu beeinflussen bei persistierender Proteinurie $>1,0\text{g/d}$ nach 3-6 Monaten unter RAS-Hemmung und GFR $>50\text{ ml/min}$.



Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung notwendig bei Patienten mit Proteinurie $>1,0\text{g/d}$ und Krea-Clearance $>50\text{ ml/min}$.

ANCA-assoziierte Vaskulitiden

- Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)
 - früher (1960-2011) M. Wegener
 - 1936 diagnostiziert von Wegener
 - c-ANCA
 - Ziel-Antigen Proteinase 3 (PR3-AK)
- Mikroskopische Polyangiitis (MPA)
 - früher Unterform der PAN
 - ab 1994 eigenständig
 - p-ANCA
 - Ziel-Antigen Myeloperoxidase (MPO-AK)
- Churg-Strauss-Syndrom
 - seit 1954 beschrieben
 - p-ANCA
 - Ziel-Antigen Myeloperoxidase (MPO-AK)



Charakteristika der AA-Vaskulitiden

- **Klinik:**
 - oft rapid progressive Glomerulonephritis
 - Hämoptysen, Sinusitiden, blutige Rhinitis,
 - Arthralgien, Fieber, neurologische Symptome etc.
 - Churg-Strauss-S.: Asthma, allerg. Rhinitis, Eosinophilie, seltener Nierenbeteiligung
 - Mikroskopische Polyangiitis: keine Granulome
- **Therapie:**
 - bei allen AA-Vaskulitiden gleich oder ähnlich (Churg-Strauss)
- **Verlauf:**
 - je niedriger Kreatinin, desto höher die Rezidivrate
 - Rezidivrate bei M. Wegener (GPA) 20%/Jahr
 - Rezidivrate bei mikroskopischer Polyangiitis (MPA) 20% in 5 Jahren

Therapie ANCA-assoziiierter Vaskulitiden

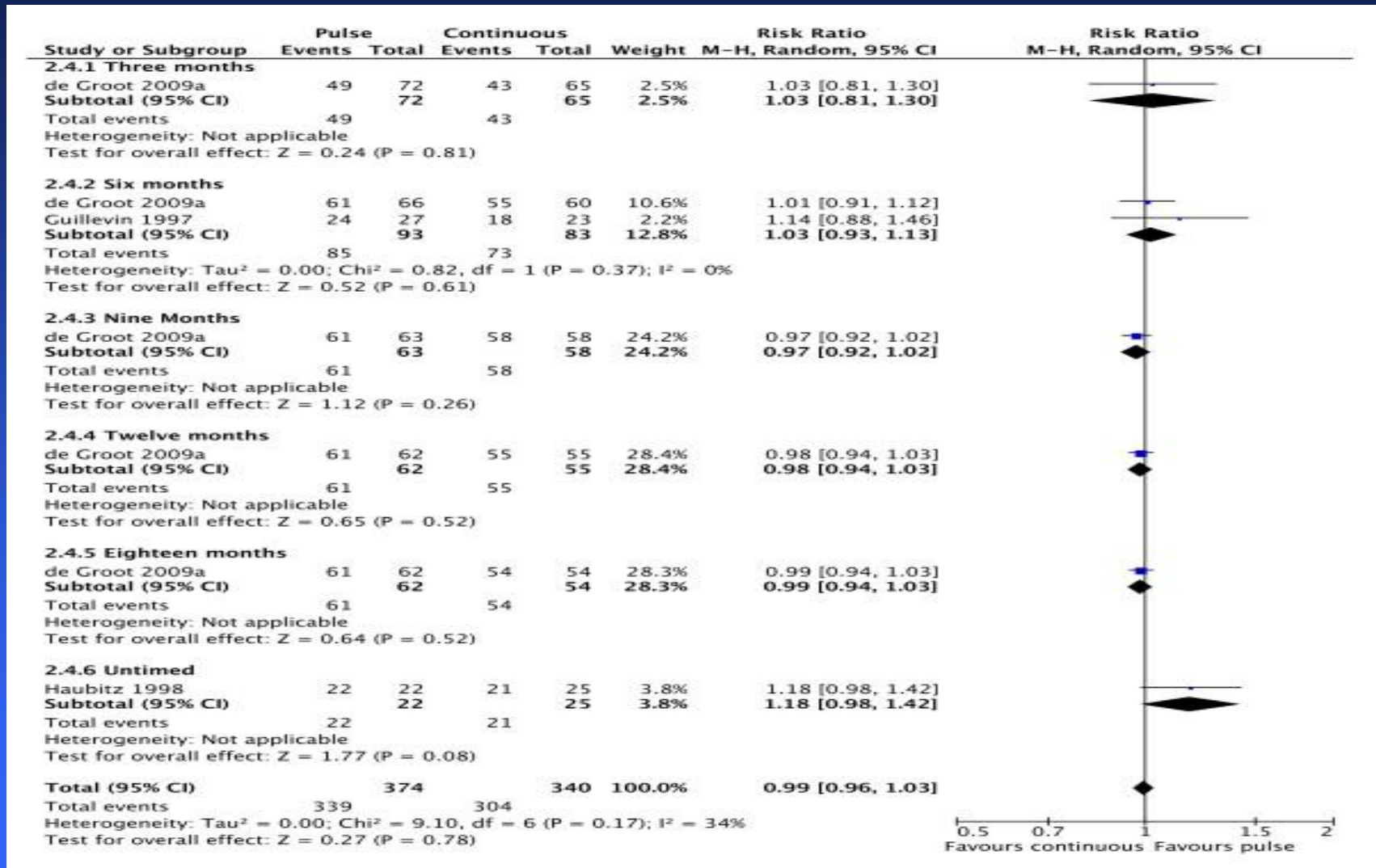
- Klassisches Therapiekonzept bei Nierenbeteiligung:
Induktionstherapie mit Cyclophosphamid (Endoxan®) i.v. oder oral plus Prednisolon über 3-6 Monate
Remissionerhaltende Therapie über 2 Jahre mit Azathioprin
- Nebenwirkungen von Cyclophosphamid: hämorrhagische Zystitis (Prophylaxe mit Mesna), Leukopenie und Infekte, Malignome (besonders Blasen-Karzinom)

Blasen-Karzinom nach Cyclophosphamid

- Risiko 9fach erhöht
- Risiko deutlich erhöht bei einer Gesamtdosis >50g
- 5% aller Cyclophosphamid-Patienten
- 6/7 Patienten >100g Cyclophosphamid-Dosis
- alle hatten eine Makrohämaturie
- Median 8,5 Jahre nach Therapiebeginn

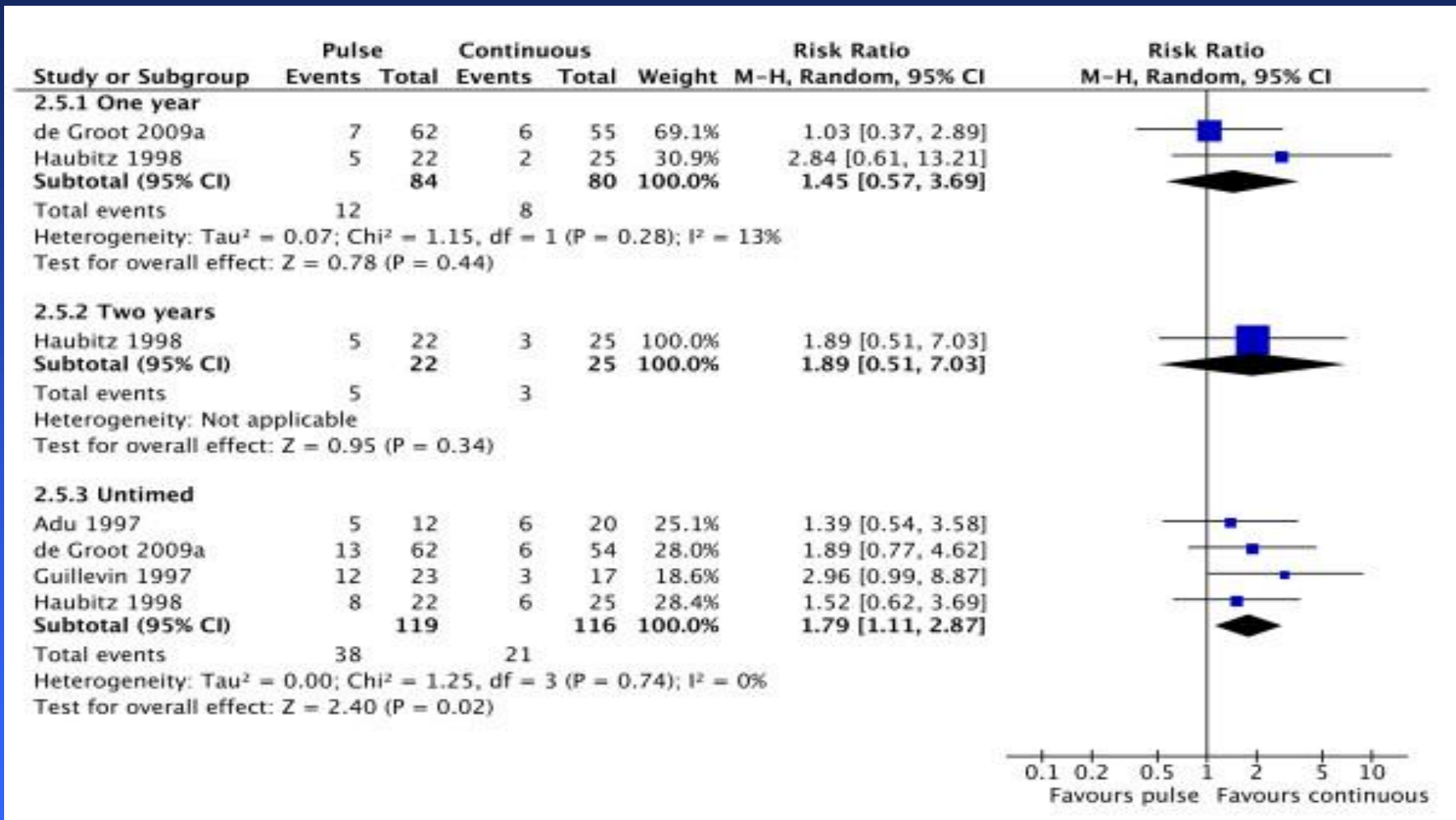
(Talan-Williams, Ann Int Med 1996)

Cyclophosphamid i.v. versus p.o.: Remissionsinduktion

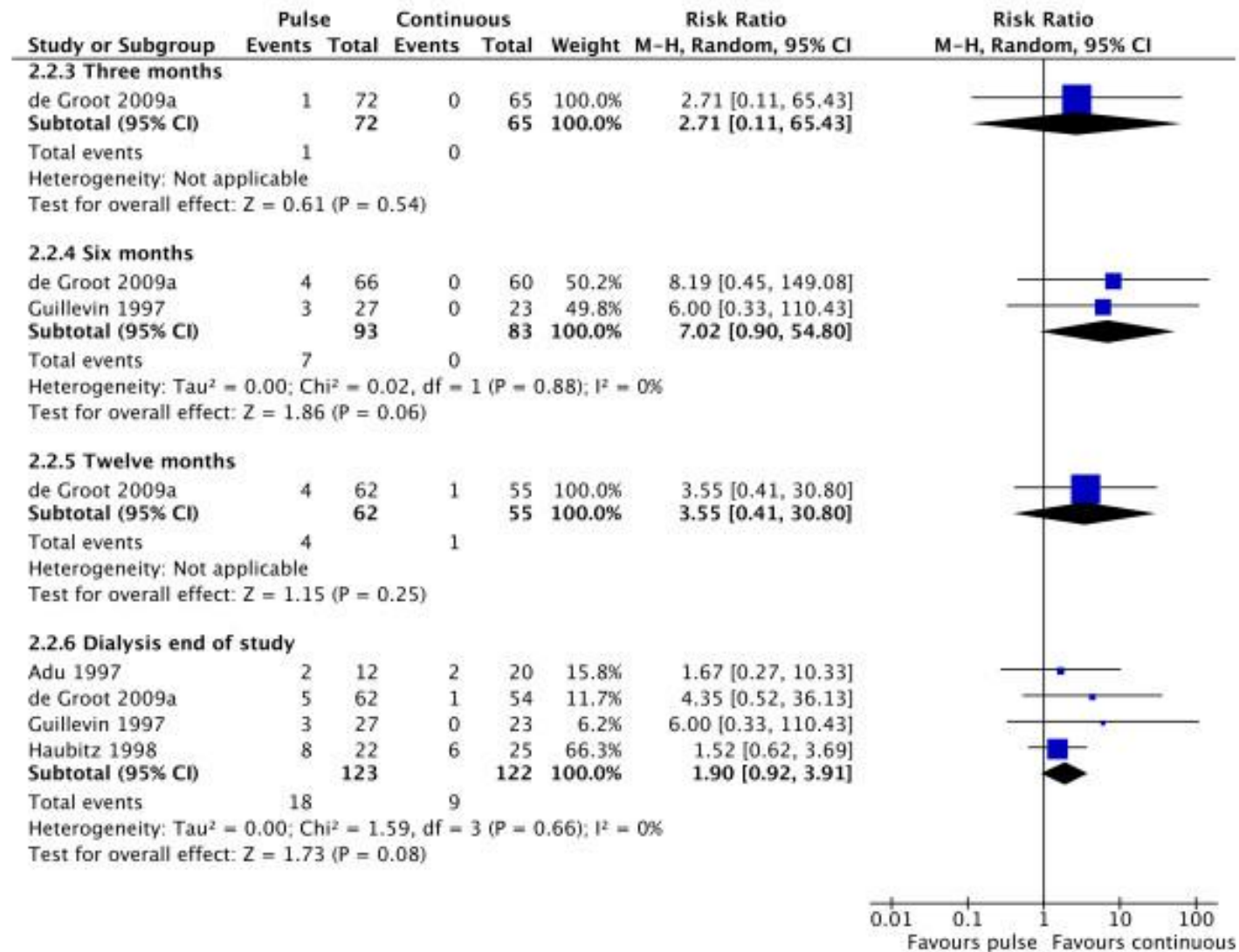


Cyclophosphamid i.v. versus p.o.:

Rezidivrate



Cyclophosphamid i.v. versus p.o.: Risiko Dialysepflichtigkeit

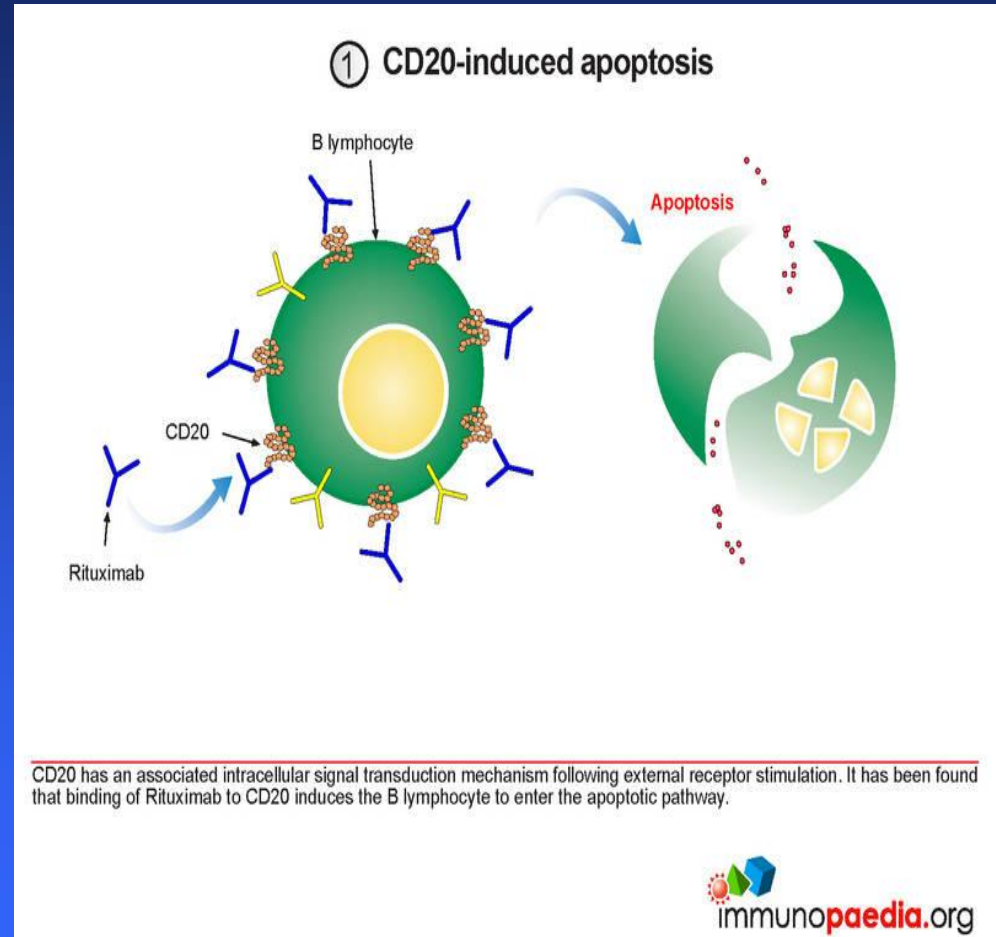


- Unter Cyclophosphamid i.v. häufiger (statistisch nicht signifikant) Eintreten einer Dialysepflichtigkeit

Rituximab (MabThera®)

Monoklonaler Antikörper gegen B-Lymphozyten spezifisches CD20-Antigen, seit 1997 bei Lymphomen, seit 2006 bei rheumatoider Arthritis zugelassen

Nebenwirkungen: Zytokin-Freisetzungen, gravierende Infektionen 5%/Jahr, selten progressive multifokale Leukenzephalopathie durch JC-Virus (besonders bei Lymphom-Patienten)



Original Article

Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis

John H. Stone, M.D., M.P.H., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Robert Spiera, M.D., Philip Seo, M.D., M.H.S., Carol A. Langford, M.D., M.H.S., Gary S. Hoffman, M.D., Cees G.M. Kallenberg, M.D., Ph.D., E. William St. Clair, M.D., Anthony Turkiewicz, M.D., Nadia K. Tchao, M.D., Lisa Webber, R.N., Linna Ding, M.D., Ph.D., Lourdes P. Sejismundo, R.N., B.S.N., Kathleen Mieras, C.C.R.P., David Weitzenkamp, Ph.D., David Ikle, Ph.D., Vicki Seyfert-Margolis, Ph.D., Mark Mueller, B.S., C.C.R.P., Paul Brunetta, M.D., Nancy B. Allen, M.D., Fernando C. Fervenza, M.D., Ph.D., Duvuru Geetha, M.D., Karina A. Keogh, M.D., Eugene Y. Kissin, M.D., Paul A. Monach, M.D., Ph.D., Tobias Peikert, M.D., Coen Stegeman, M.D., Ph.D., Steven R. Ytterberg, M.D., Ulrich Specks, M.D., for the RAVE-ITN Research Group

N Engl J Med
Volume 363(3):221-232
July 15, 2010



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Conclusion

- Rituximab therapy was not inferior to daily cyclophosphamide treatment for induction of remission in severe ANCA-associated vasculitis and may be superior in relapsing disease. (Funded by the National Institutes of Allergy and Infectious Diseases, Genentech, and Biogen; ClinicalTrials.gov number, NCT00104299.)
- Bei Rezidiv-Vaskulitis höhere Remissionraten mit Rituximab 67 versus 42%



Fazit Rituximab

- Gleiche Effektivität wie CYC bzgl. Remissionsinduktion im RAVE Trial (NEJM 2010) und RITUXVAS Trial (NEJM 2010)
- Bei Rezidiv-Vaskulitis höhere Remissionraten mit Rituximab 67 versus 42% im RAVE Trial
- 375mg/m² wöchentlich über 4 Wochen oder 500mg/m² alle 2 Wochen
- Nebenwirkungsprofil?

Plasmapherese

- Filtration oder Zentrifugation von 1-1,5 fachem Plasmavolumen (60ml/kg KG), anschl. Substitution von Humanalbumin u./o. FFP
- 5-7 Sitzungen mit ca. 75% Entfernung der Autoantikörper

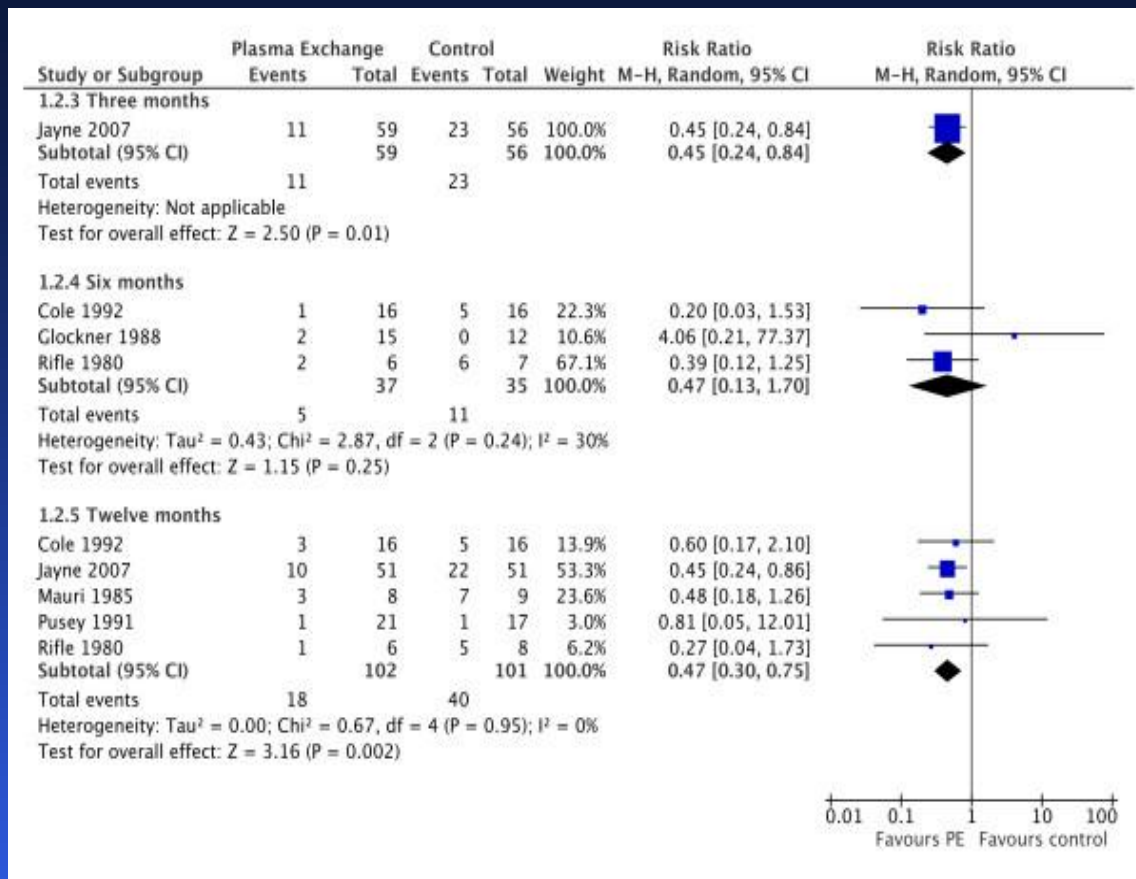


Risiken der Plasmapherese

- NW mit einer Inzidenz von 0,4% (Canadian Apheresis Group 2003 bei 91000 Behandlungen):
- Anaphylaxie, Hämorrhagie, Katheterkomplikationen
- TRALI (transfusion related lung injury) durch FFP mit HLA-Antikörpern (am häufigsten von Spenderinnen durch Sensibilisierung nach mehreren Schwangerschaften)



Plasmapherese als zusätzliche Therapie bei AA- Vaskulitiden -parallel Cyclophosphamid p.o. und Steroide



- MEPEX Trial: signifikante Reduktion der Dialysepflichtigkeit bei zusätzlicher Plasmapherese: 7 Sitzungen, Kreatinin >5,8 mg/dl bei Therapiebeginn (Jayne, JASN 2007)
- Aktueller Standard nach EULAR Guidelines 2010
- Perspektive: PEXIVAS Trial ab 2010 mit 500 Pat.

Zusammenfassung ANCA-assoziierter Vaskulitiden

- Cyclophosphamid i.v.: geringere Gesamtdosis
- Cyclophosphamid p.o.: geringere Rezidivrate und Trend zu geringerer Dialysepflichtigkeit
- Rituximab ähnlich effektiv bei der Induktionstherapie wie Cyclophosphamid und wirkungsvolle Alternative bei Rezidiven
- Bei Kreatinin $> 5,7$ mg/dl oder gravierender pulmonaler Hämorrhagie: Cyc p.o. und zusätzlich Plasmapherese über 7 Sitzungen (EULAR 2010)

Lupus-Quiz



Pleural effusions

Heart problems

Lupus nephritis

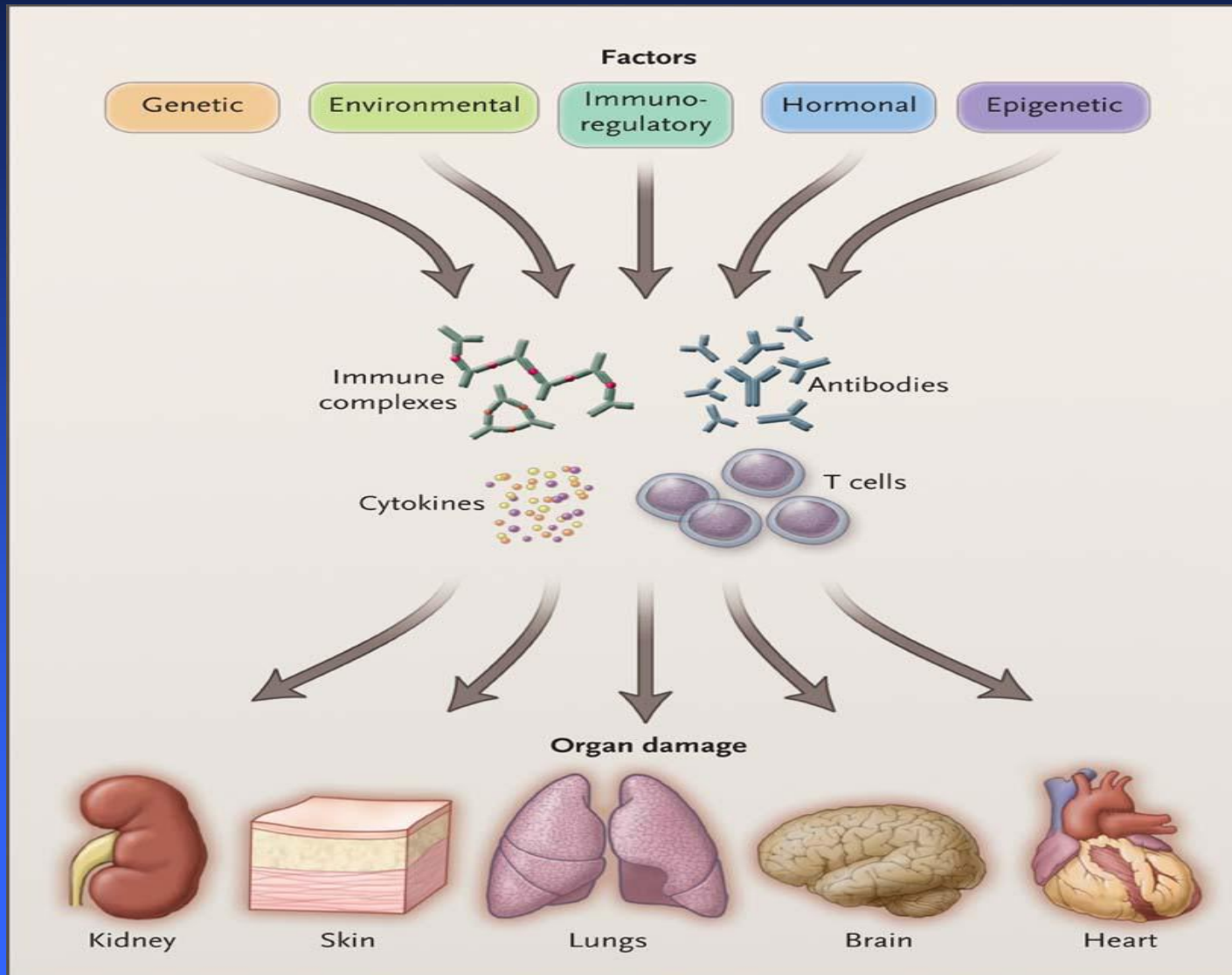
Arthritis

Butterfly rash

Symptoms of systemic lupus erythematosus may vary widely with the individual

The diagram shows a human torso with internal organs highlighted. Labels point to the lungs (pleural effusions), heart (heart problems), kidneys (lupus nephritis), and joints (arthritis). To the right, a close-up of a woman's face shows a butterfly-shaped rash on her cheeks and nose. Below the face, text states: 'Symptoms of systemic lupus erythematosus may vary widely with the individual'.

Overview of the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus.



Krankheitsaktivität des SLE

- ANA, anti-DNS
- Komplement
- BSG; evtl. CRP (cave Infektion)
- Glomeruläre Hämaturie (Akanthozyten)
- Krea-Anstieg oder zunehmende Proteinurie
cave: kann auch Ausdruck der Organschädigung mit Vernarbung sein

Allgemeine Therapieprinzipien beim SLE

- Sonnenlichtschutz
- Vitamin D-Supplementation
- Nikotinverzicht und Bewegung
- Ggf. RAS-Hemmer und CSE-Hemmer
- Hydroxychloroquin (Quensyl ret.®) initial 400mg/d, später 200mg/d: wirkungsvoll bei Hautveränderungen und muskuloskelettalen Beschwerden und Schutz vor Organschäden (Fessler, Arthritis Rheum. 2005).
NW: Retinopathie bis 4% nach 10 Jahren (reversibel im Frühstadium), d.h. jährliche Augenuntersuchung nach 5 Jahren Therapie

Lupusnephritis (LN) nach WHO

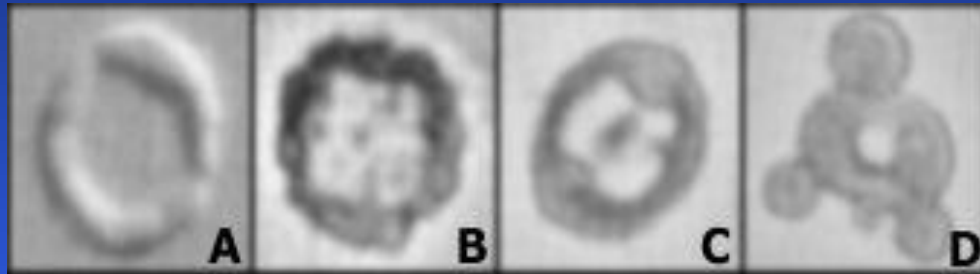
- Klasse I: minimal mesangiale LN
- Klasse II: proliferativ mesangiale LN
- Klasse III: (a) fokal proliferative LN
(a/c) fokal proliferativ und sklerosierende LN
(c) fokal sklerosierende LN
- Klasse IV: diffuse global (a, a/c oder c) LN
diffuse segmental (a, a/c oder c) LN
- Klasse V: membranöse LN
- Klasse VI: fortgeschritten sklerosierte LN (>90%)

Lupusnephritis

- Am häufigsten fokal und diffus proliferative Glomerulonephritis (WHO III und IV)
- Früher und adäquater Therapiebeginn, um den Progress zur terminalen Niereninsuffizienz zu vermeiden: 10 Jahres Nieren-Überleben 94% bei kompletter Remission, 45% bei Teilremission und 19% bei Non-Respondern (Chen, Clin J Am Soc Nephrology 2008)

Nierenbiopsie bei SLE

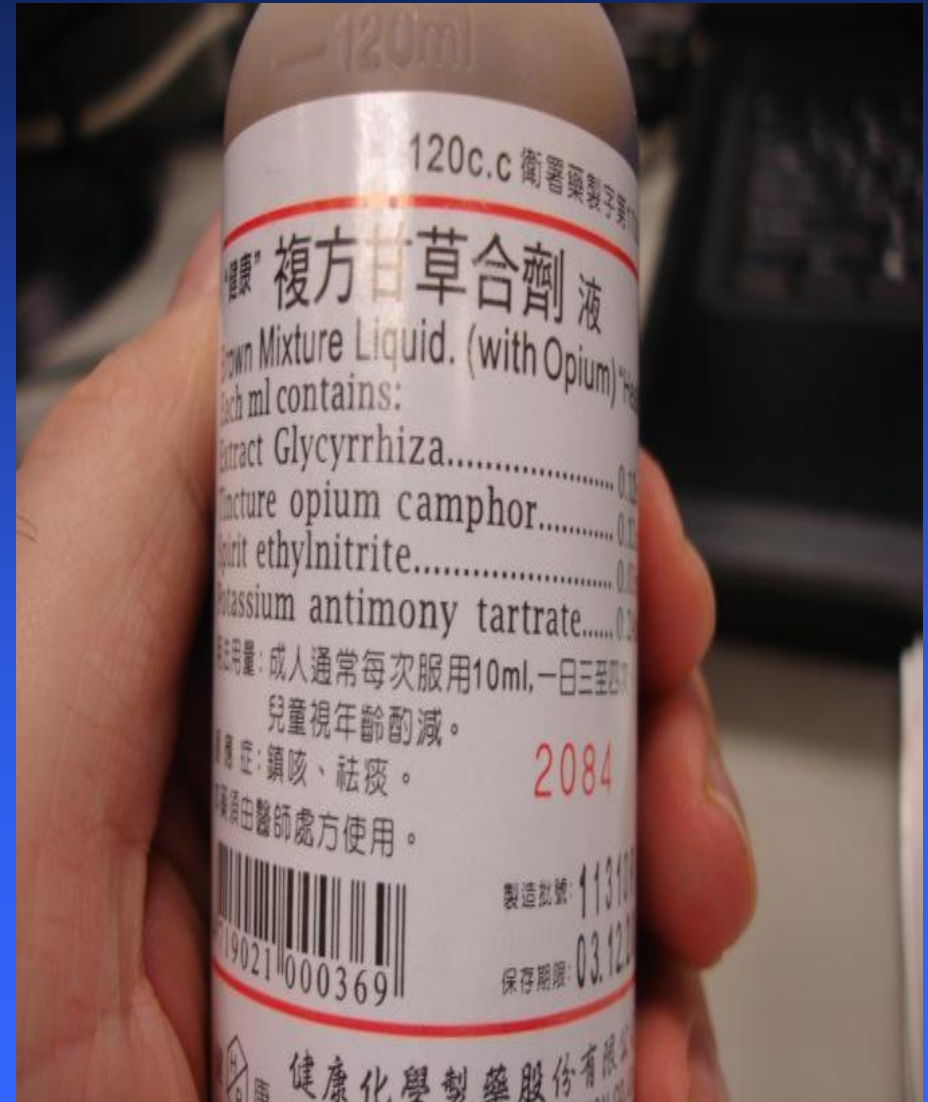
- Indikation: Proteinurie $> 500\text{mg/d}$ oder glomeruläre Hämaturie (mehr als 5 Erys / Gesichtsfeld, davon mind. 5% Akanthozyten oder $> 75\%$ dysmorphe Erys)



- Frühzeitige Nierenbiopsie bei Diagnose eines SLE, sonst schlechtere Prognose (bei Verzögerung > 6 Monate: 47 statt 14/1000 Pat.-Jahre im CKD-Stadium V)
- Re-Biopsie: Krea- oder Proteinurie-Anstieg, Wiederauftreten einer glomeruläre Hämaturie

Induktionstherapie bei Lupusnephritis

- 1964 Steroide
- 1986 Cyclophosphamid u./o. Azathioprin
- 2000 Mycophenolat-Mofetil
- 2011 Rituximab

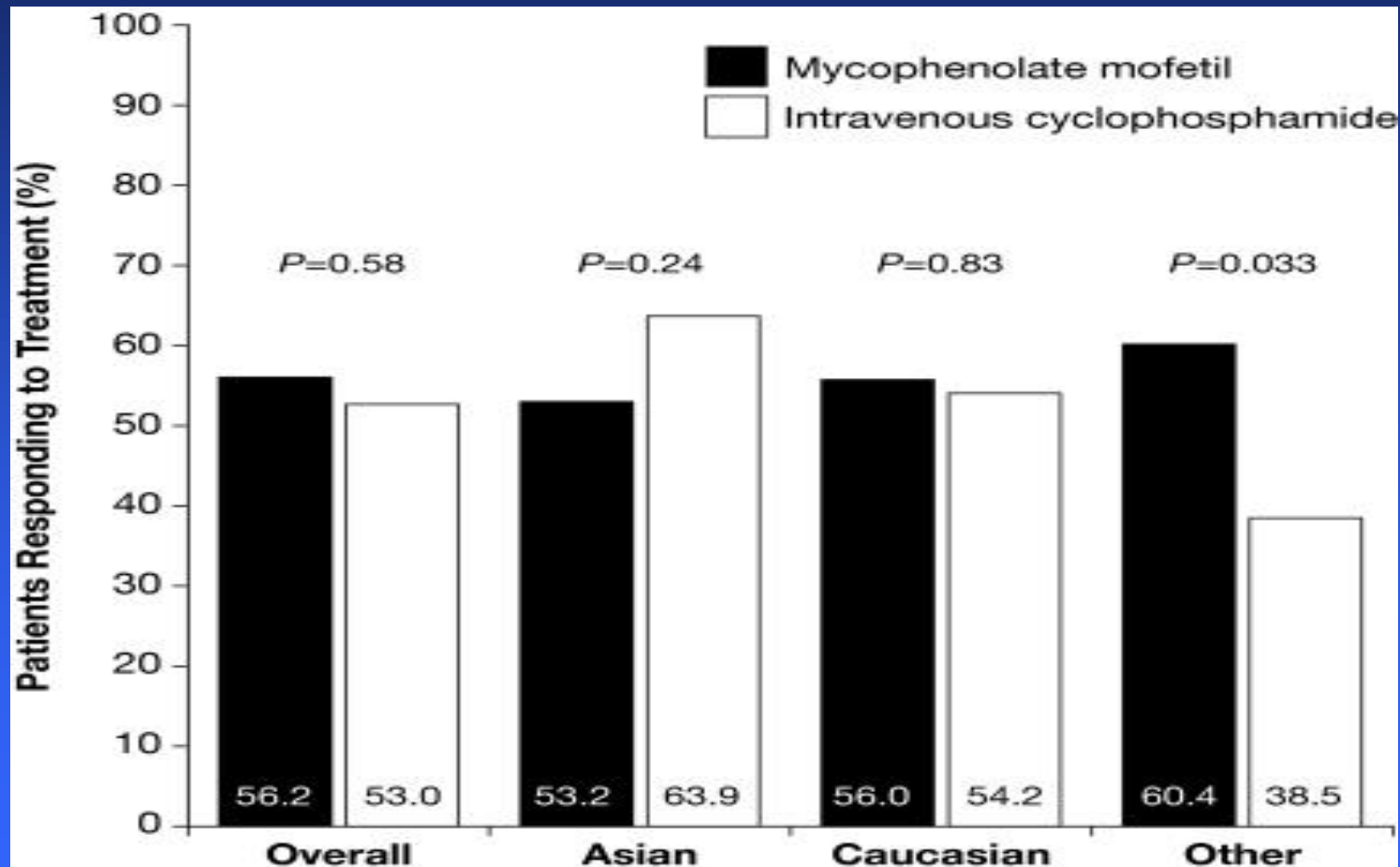


Mycophenolat-Mofetil (MMF)

- B- und T- Lymphozyten-Proliferationshemmer
- Cell Cept® oder Myfortic® (magensaftresistente Form mit verspäteter Resorption im Darm)
- Dosis bei immunologischen Erkrankungen 1,5-3g/d (bzw. 1,08- 2,16g bei Myfortic ®)
- Bei hochgradiger Niereninsuffizienz Dosisreduktion wg. verstärkter GI-NW durch Abbauprodukt, max. 2g/d
- NW: gastrointestinale Beschwerden, KM-Depression, Wundheilungsstörungen, Neoplasien (Lymphome), Infekte

Mycophenolate Mofetil *versus* Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis

Gerald B. Appel,* Gabriel Contreras,† Mary Anne Dooley,‡ Ellen M. Ginzler,§ David Isenberg,|| David Jayne,¶ Lei-Shi Li,** Eduardo Mysler,†† Jorge Sánchez-Guerrero,‡‡ Neil Solomons,§§ David Wofsy,||| and the Aspreva Lupus Management Study Group



Original Article

Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis

Mary Anne Dooley, M.D., M.P.H., David Jayne, M.D., Ellen M. Ginzler, M.D., M.P.H.,
David Isenberg, M.D., Nancy J. Olsen, M.D., David Wofsy, M.D., Frank Eitner, M.D.,
Gerald B. Appel, M.D., Gabriel Contreras, M.D., M.P.H., Laura Lisk, B.Sc., Neil
Solomons, M.D., for the ALMS Group

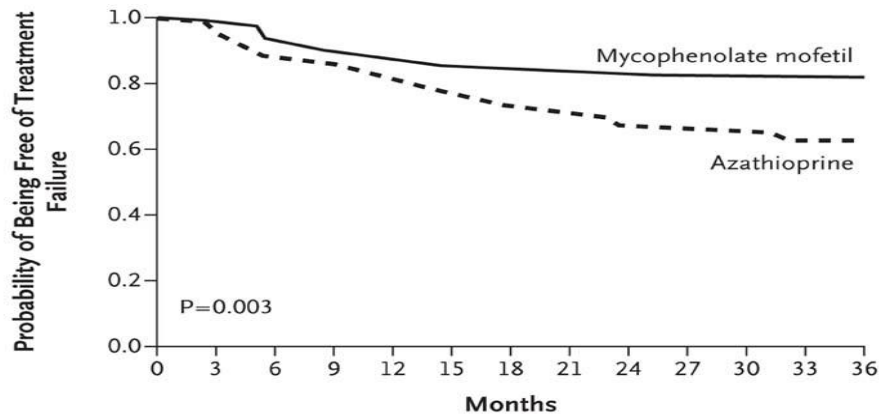
N Engl J Med
Volume 365(20):1886-1895
November 17, 2011



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Kaplan–Meier Curves for Time to Treatment Failure and Time to Renal Flare.

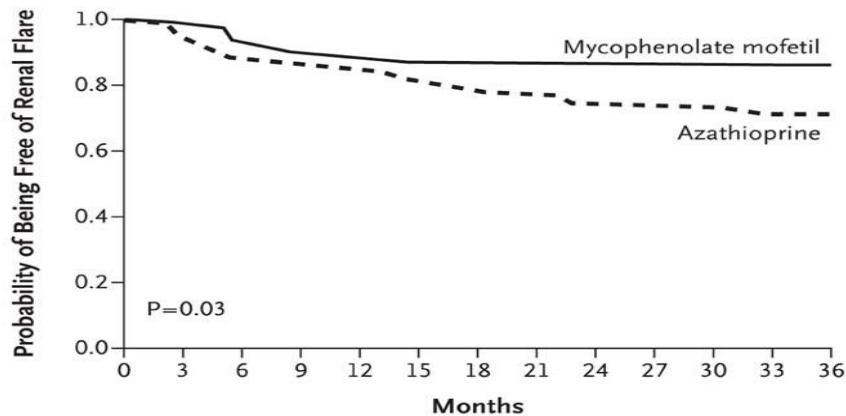
A



No. at Risk

Mycophenolate mofetil	116	109	101	92	88	87	82	79	78	75	74	72
Azathioprine	111	101	88	81	77	70	64	61	58	56	52	51

B



No. at Risk

Mycophenolate mofetil	116	109	102	92	89	88	82	80	78	75	74	73
Azathioprine	111	101	89	82	77	71	65	62	60	58	56	54

Dooley MA et al. N Engl J Med 2011;365:1886-1895



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Fazit Lupus

- Hydroxychloroquin als essentielle Basistherapie
- MMF genauso effektiv wie Cyclophosphamid bei Remissionsinduktion der proliferativen Lupusnephritis
- MMF besser als Azathioprin bei Remissionserhaltung der proliferativen Lupusnephritis

