

Membranöse Glomerulonephritis

Wie die membranproliferative GN handelt es sich um eine Immunkomplex-Erkrankung. Die Immunkomplexe liegen bei der (epi-)membranösen GN subepithelial, führen also nicht zu einer Komplementaktivierung, ein Komplementverbrauch bei der membranösen Lupus-GN Typ 5 erklärt sich durch eine extrarenale SLE-Aktivität. Die membranöse GN führt über eine Podozytenschädigung zu einem nephrotischen Syndrom. Die idiopathische membranöse GN geht im Gegensatz zu der membranösen Lupus-GN oder anderen Formen bei rund 70% der Patienten mit Antikörpern gegen podozytäre A2-Phospholipase-Rezeptoren einher, welche auch mit der Krankheitsaktivität zu korrelieren scheinen und in Zukunft möglicherweise eine prognostische Aussage erlauben werden [1]. In diesem Zusammenhang könnte die Wirkung einer B-Zell depletierenden Therapie durch Cyclophosphamid oder Rituximab erklärt werden.

Ätiologie

- Idiopathisch
- Virushepatitis B/C
- paraneoplastische Genese
- parasitäre Erkrankungen wie Malaria, Schistosomiasis, Echinokokkus
- Lupus erythematodes, Rheumatoide Arthritis
- Lues, Borrelien
- NSAID-assoziiert
- Assoziation mit M. Crohn und Hashimoto-Thyreoiditis
- diagnostisch sollte eine Kryoglobulinämie ausgeschlossen werden

Therapieprinzipien

- Die membranöse GN wird zunächst 6 Monate supportiv behandelt, außer bei Vorliegen einer high-risk Konstellation (Proteinurie > 8 g/d und/oder Kreatinin-Erhöhung), dann sollte bereits früher reevaluiert werden.
- Bei einer rasch progredienten Nierenfunktionsverschlechterung und/oder extrakapillärer Proliferation sollte im Sinne einer RPGN behandelt werden.
- Die membranöse Lupus-GN Typ 5 bildet auch eine Ausnahme, hier sollte immunsuppressiv analog der Lupus-GN Therapie behandelt werden ohne Zuwarten, da aus prognostischen Aspekten innerhalb von 6 Monaten eine Remission erzielt werden sollte!

Supportive Behandlung

- RAAS-Blockade
- Blutdruckeinstellung < 125/75 mm Hg
- Statin-Therapie
- Kochsalzrestriktion < 6 g/d
- Nikotinkarenz
- systemische Antikoagulation bei Hypalbuminämie < 2,5 g/dl

Immunsuppression

- Wenn eine high-risk Konstellation vorliegt oder sich nach 6 Monaten Supportivtherapie immer noch eine Proteinurie > 4 g/d findet, besteht die Indikation für eine immunsuppressive Therapie, jedoch zurückhaltend bei bereits fortgeschrittener Niereninsuffizienz/ tubulointerstitieller Fibrose.
- modifiziertes Ponticelli-Schema für 6 Monate:
Monat 1,3 und 5 - Prednisolon 500-1000 mg i.v. über 3d, dann 0,5 mg/kg KG p.o. über 27d
Monat 2,4 und 6 - Cyclophosphamid i.v. 750 mg/m² jeweils zum Monatsbeginn, bei fehlendem Response nach 3 Monaten Ponticelli-Schema abbrechen, keine Erhaltungstherapie.

- Alternative mit Ciclosporin A + Steroiden bei Kontraindikationen für das Ponticelli-Schema oder bei Kinderwunsch: CSA beginnend mit 2x100 mg/d (Zielspiegel 120-200 ng/ml) und Prednisolon bis 15 mg/d, bei Ansprechen nach 6 Monaten nochmals Therapie über weitere 6 Monate (insgesamt max. 12 Monate), bei Kreatinin-Anstieg CSA-Dosis reduzieren.
- MMF bei Rezidiv: beginnend mit 2x1 g/d unter Blutbildkontrollen, begleitend Steroide bis 15 mg/d, Dauer der Therapie je nach klinischem Ansprechen, Abbruch bei Therapierefraktärität über 6 Monate.
- Rituximab 375 mg/m² pro Woche, insgesamt 4x: Experimentelle Therapie, nicht indiziert bei bereits Vorliegen einer fortgeschrittenen tubulointerstitiellen Fibrose!

Begleittherapie zu Cyclophosphamid

- bei GFR<15 ml/min 12 Stunden nach intravenösem Cyclophosphamid-Stoß einmalig Hämodialyse über 4 Stunden mit high-flux Filter zur Elimination des Cyclophosphamids, bei GFR 15-30 ml/min alternativ Dosisreduktion des Cyclophosphamids
- Cotrim forte® 3x/Wo. zur PJP-Prophylaxe oder Pentamidin-Inhalationen alle 4 Wochen
- Ampho-Moronal 4x2 Pip. zur Soor-Prophylaxe
- zur Prophylaxe einer Amenorrhoe/ prämaturnen Ovarialinsuffizienz bei Frauen Applikation von GnRH-Analoga (bspw. Decapeptyl® 3,75mg i.m. oder Zoladex® 3,6mg s.c. alle 4 Wochen) während der Cyclophosphamid-Therapie
- Infertilität beim Mann durch Azoospermie möglich (auch schon bei geringer Kumulativdosis von 3-4g), möglicherweise zum Teil vorbestehende Oligospermie dokumentieren (andrologische Vorstellung vor Therapie, ggf. Kryokonservierung)

Patientenbeispiel

48jähriger Patient mit wahrscheinlich Acquisition einer transfusionsbedingten Virus-Hepatitis C (Genotyp 1b) im Rahmen eines Motorradunfalles 1981

- bei Proteinurie und Kryoglobulinämie 1999 zunächst Ribavirin- und IFN-Therapie mit erfolgreicher Viruselimination
- bei persistierend nephrotischem Syndrom 2004 Nierenbiopsie, Diagnose einer membranösen GN, histologisch bereits chronischer tubulointerstitieller Schaden
- 2004 Ciclosporin A Therapie ineffektiv
- 2005 Ponticelli-Schema mit wechselweise Prednisolon und oralem Cyclophosphamid effektiv mit Rückgang der Proteinurie
- im Weiteren lediglich Fortführung der Supportivtherapie, darunter stabile Nierenfunktion mit GFR um 45 ml/min
- HCV-RNA persistierend negativ, Kryoglobuline ebenfalls weiterhin negativ

Autor: Dr. Georg Georges, Tübingen

Literatur

[1. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibodies Correlate with Clinical Status in Idiopathic Membranous Nephropathy. Hofstra et al., Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Apr 7](#)

Die Texte wurden nach bestem Wissen und Gewissen erstellt, Irrtümer vorbehalten. Alle Angaben sind ohne Gewähr. Jegliche Haftungsansprüche sind ausgeschlossen. Die Verantwortung liegt beim behandelnden Arzt oder Ärztin. Die Inhalte stellen keinen Ersatz für eine ärztliche Behandlung dar.