

Redaktion

R.P. Wüthrich, Zürich

U. Huynh-Do

Klinik und Poliklinik für Nephrologie und Hypertonie, Inselspital Bern

Membranöse Glomerulonephritis

Ätiopathogenese, Diagnostik und moderne Therapie

Die membranöse Glomerulonephritis (MGN) gehört zu den häufigsten Ursachen eines nephrotischen Syndroms (NS) beim Erwachsenen. Wie der Name andeutet, erscheint bei dieser Erkrankung die glomeruläre Basalmembran (GBM) in der Lichtmikroskopie verdickt, ohne dass eine wesentliche zelluläre Proliferation stattfindet (■ **Abb. 1**). Das elektronenmikroskopische Bild zeigt elektronendichte Ablagerungen unterhalb des Podozyten (subepitheliale Depots, „spikes“), welche sich in der Immunfluoreszenz als Immunglobuline (vorwiegend IgG) und Komplement erweisen (■ **Abb. 2**, ■ **Abb. 3**).

Ätiopathogenese

Als wahrscheinlichster Mechanismus liegt eine Reaktion zirkulierender Antikörper (AK) gegen glomeruläre Antigene vor, was zur Bildung von lokalen Immunkomplexen führt. Während die Zielantigene beim Menschen noch unbekannt sind, wurden im Heymann-Nephritismodell zirkulierende AK gegen Mergalin gefunden – einen Rezeptor, welcher dem Transport von polybasischen Molekülen, „advanced glycation end (AGE) products“ und Vitamin D dient [21]. Durch die Immunkomplexbildung wird lokal Komplement und 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

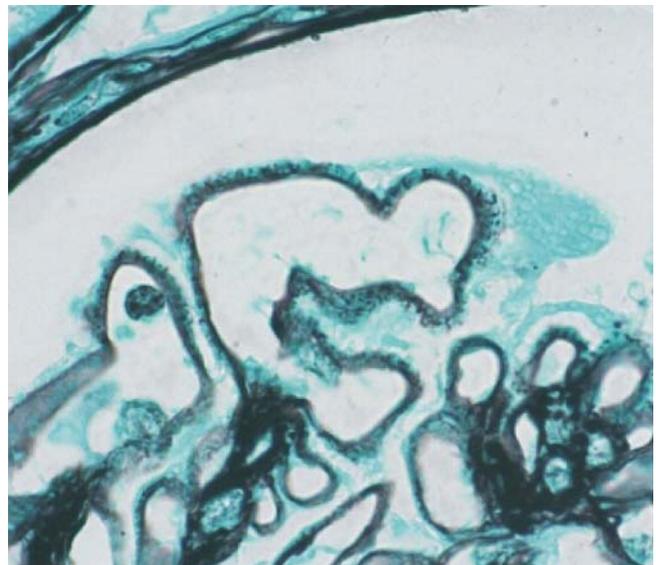
zur Proteolyse von Kollagen IV in der GBM [19].

In 80% der Fälle handelt es sich bei der MGN um primäre Formen. Sekundäre Formen entstehen als Folge unterschiedlicher Erkrankungen (■ **Tab. 1**). Malignome, die eine MGN induzieren, sind meist schon beim Auftreten des NS apparent. Die Inzidenz okkulturer Tumoren liegt dabei unter 1–2%. Eine Tumorsuche wird daher nur bei klinischen Zeichen (Gewichtsabnahme, unerklärte Anämie, positiver Nachweis von Hämoglobin im Stuhl) empfohlen [2]. Zum Minimalprogramm gehören z. B. am Universitätsspital Bern eine Röntgenaufnahme des Thorax und eine Abdomensonographie, bei Patientinnen über 50 Jahren auch eine gynäkologische Untersuchung

Bei jeder MGN sollte eine medikamentöse Ursache ausgeschlossen werden. Die Inzidenz einer MGN bei Patienten mit rheumatoider Arthritis kann bei einer vorausgegangenen Therapie mit Penicillamin bis 7% betragen, bei einer Behandlung mit Gold ist sie mit 1–3% etwas niedriger [10]. Auch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) können eine MGN verursachen. In einer Untersuchung von 125 Patienten mit MGN nahmen 29 Patienten NSAR; bei 13 dieser Patienten wurden diese NSAR als Ursache der MGN vermutet, da sich keine andere Ätiologie eruieren ließ und die Proteinurie nach Absetzen der NSAR innerhalb von 1–36 Wochen verschwand [18].

Hepatitis B, aber auch andere chronische Infekte können eine MGN her-

Abb. 1 ► Membranöse GN: Lichtmikroskopisch ist die GBM diffus verdickt, in der Regel ohne wesentliche Zeichen einer Entzündung. Auf der epithelialen (äußeren) Seite der GBM finden sich Protrusionen („spikes“), die Neubildungen von Basalmembranmaterial entsprechen



Hier steht eine Anzeige.



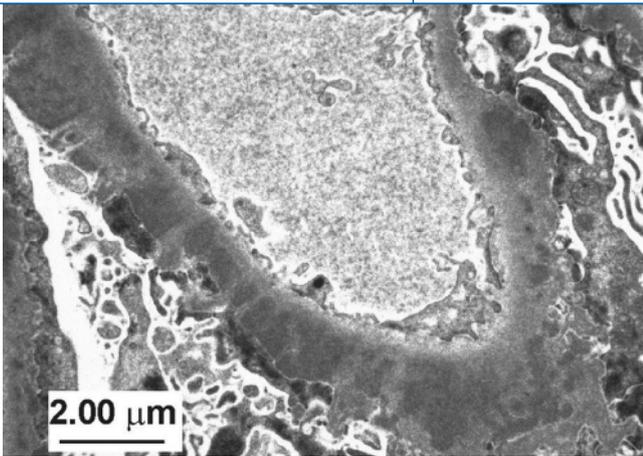


Abb. 2 ◀ Elektronenmikroskopisch: typische elektronendichte subepitheliale Depots, Verschmelzung der Fußfortsätze der Podozyten

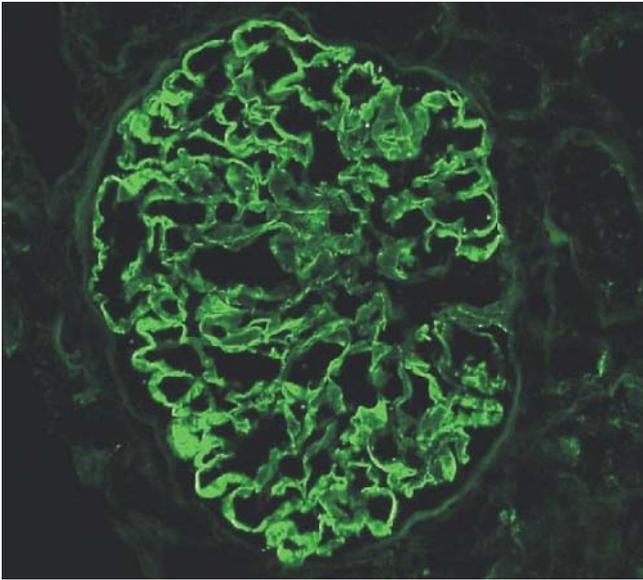


Abb. 3 ◀ Immunhistologisch: granuläre Ablagerung von IgG, C3 und „membrane attack complex“ C5b-C9

vorrufen. Eine spontane Remission ist bei Kindern die Regel, nicht jedoch bei Erwachsenen. Eine spezifische Therapie der Hepatitis B mit Lamivudine kann zur Remission der MGN führen, wobei die Dauer der Therapie noch unklar ist [23].

Eine MGN kann zusammen mit einer anderen Nierenpathologie auftreten, z. B. einer diabetischen oder IgA-Nephropathie oder einer schnell progredienten GN. In einer retrospektiven Studie mit 218 MGN-Patienten wurden 10 Patienten identifiziert, die gleichzeitig eine Vaskulitis/nekrotisierende GN aufwiesen [26], dieser Anteil lag höher als in den meisten anderen Studien.

Klinische Präsentation und Diagnostik

Die MGN kann in jedem Lebensalter auftreten, doch sind >80% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 30 Jahre, es gibt einen Häufigkeitsgipfel zwi-

schen dem 30. und 40. Lebensjahr und einem zwischen dem 50. und 60. Das Geschlechtsverhältnis Männer zu Frauen liegt bei 3:1 [3].

Die meisten Patienten zeigen das klassische Bild eines NS, mit Proteinurie >3,5 g/d, Hypalbuminämie und Ödemen. Eine Mikrohämaturie lässt sich bei der Hälfte nachweisen, Leukozyten- und Erythrozytenzylinder fehlen hingegen im Urinsediment. In der Frühphase der Erkrankung ist die Nierenfunktion meist normal, und bei nur 10–30% findet sich eine Hypertonie.

Als Komplikation lässt sich eine Dyslipidämie nachweisen, welche auf eine vermehrte Lipoproteinsynthese beruht. Dies führt v. a. zur Erhöhung von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin, was zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko dieser Patienten beiträgt [12].

Zudem weisen MGN-Patienten eine Hyperkoagulabilität auf, die auf einer ver-

mehrten Fibrinogensynthese und einem renalen Verlust von Antithrombin III beruht. In einer australischen Studie betrug die Häufigkeit einer Nierenvenenthrombose, einer tiefen Beinvenenthrombose und einer Lungenembolie betrug 35%, 11% und 11% [1].

Es empfehlen sich folgende diagnostische Schritte bei Verdacht auf eine MGN: Anamnese (Medikamente, Hinweise für Tumor oder Infekt), Routinelabor, Kreatinin-clearance, Proteinurie im 24-h-Urin, Urinsediment, Abdomensonographie und Röntgenbild des Thorax.

Zum Ausschluss einer sekundären Form sollten untersucht bzw. bestimmt werden: Schilddrüsenfunktion, Autoantikörper (ANA, anti-DNS, evtl. ANCA), Komplementfaktor C3 und C4, Rheumafaktor, Kryoglobuline, Hepatitis-B- und -C-Serologien, Luesserologie (TPHA), ggf. Suche nach Parasiten oder Malaria. Auf jeden Fall sollte zur Diagnosesicherung eine Nierenbiopsie durchgeführt werden.

Spontanverlauf und Risikostratifizierung

Verlauf und die Prognose der MGN sind sehr unterschiedlich. Schieppati et al. [22] beobachteten 100 Patienten über 18 Jahre ohne Immunsuppression: 20% zeigten eine Vollremission (VR) und 40% eine Partialremission (PR), wobei die Proteinurie bei der Gesamtpopulation nur gering war (56% <5 g/d und 37% <3,5 g/d). Im Gegensatz dazu fanden Ponticelli et al. [17], dass nur 35% der Patienten nach 10 Jahren in Remission blieben mit einer Nierenüberlebensrate von 88% nach 5 Jahren. Prinzipiell gilt die sog. Drittelregel: bei einem Drittel der Patienten kommt es zur spontanen Remission, ein Drittel behält die Proteinurie jedoch mit stabiler Nierenfunktion, und ein Drittel entwickelt nach 5–10 Jahren eine dialysepflichtigen Niereninsuffizienz [3].

Risikofaktoren für die Progression sind höheres Alter, männliches Geschlecht, Ausmaß der initialen Proteinurie und Niereninsuffizienz, außerdem histologische Kriterien wie tubulointerstitielle Fibrose und Glomerulosklerose [3]. Der Impact der initialen Proteinurie auf den Gesamtverlauf der MGN wird durch die Untersuchung von Pei et al. [13] eindrucksvoll il-

lustriert. Von 184 Patienten mit MGN entwickelten 26% nach 5 Jahren eine chronische Niereninsuffizienz: 66% der Patienten mit einer Proteinurie >8 g/d während >6 Monate waren nach 5 Jahren niereninsuffizient, 55% der Patienten mit Proteinurie >6 g/d während >9 Monate waren nach 5 Jahren niereninsuffizient, 44% der Patienten mit Proteinurie >4 g/d während >12 Monate waren nach 5 Jahren niereninsuffizient. Eine Übersicht über die Risikostratifizierung gibt **Tab. 2**.

Indikation zur Therapie

Die Behandlungsmöglichkeiten werden nach wie vor kontrovers beurteilt, sie reichen von einer konservativen Strategie bis zur aggressiven Immunsuppression [3, 8]. Letzteres scheint bei Patienten mit Verschlechterung der Nierenfunktion und länger anhaltender Proteinurie zum besseren Erhalt der Nierenfunktion zu führen.

Gruppe mit niedrigem Risiko

Diese Patienten entwickeln nach 10 Jahren sehr selten ein Nierenversagen. Bei ihnen sollten Proteinurie und Kreatinin regelmäßig (z. B. alle 3 Monate) kontrolliert und eine symptomatische Therapie durchgeführt werden.

Für die Blutdrucksenkung (Ziel <125/80 mmHg) sollte vorzugsweise ein ACE-Hemmer eingesetzt werden, ggf. ein AT₁-Rezeptorantagonist oder ein Kombination beider Medikamente. Zusätzlich sollten die Lipide mit einem Statin gesenkt werden. Ödeme sollten mit Diuretika behandelt werden, eine salzarme Diät sollte eingehalten werden.

Gruppe mit hohem Risiko

Weil es zu einer Spontanremission kommen kann, wird für diese Patienten zunächst eine symptomatische Therapie während 6 Monaten empfohlen.

Diese besteht aus Blutdrucksenkung, Statinen und Diuretika wie oben für die Patienten mit niedrigem Risiko dargestellt.

Eine prophylaktische orale Antikoagulation wird von den meisten Nephrologen bei Serum-Albuminwerten <25 g/l

Nephrologe 2007 · 2:20–26 DOI 10.1007/s11560-006-0052-0
© Springer Medizin Verlag 2006

U. Huynh-Do

Membranöse Glomerulonephritis. Ätiopathogenese, Diagnostik und moderne Therapie

Zusammenfassung

Die membranöse Glomerulonephritis (MGN) ist die häufigste Ursache eines nephrotischen Syndroms bei Erwachsenen. Meist liegt eine idiopathische Form vor, doch sollen alle potenziellen Ursachen (in erster Linie Tumoren, Medikamente oder Infekte) aktiv gesucht bzw. ausgeschlossen werden. Die Behandlung der primären MGN bleibt kontrovers. Bei 30% der Patienten tritt eine spontane Remission auf, bei 30% kommt es zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf sind: höheres Lebensalter, männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, schwere Proteinurie,

eingeschränkte Nierenfunktion und tubulointerstitielle Fibrose. Auf jeden Fall sollte ein ACE-Hemmer und/oder Angiotensin-II-Antagonist und ein Statin eingesetzt werden. Bei Zunahme der Proteinurie oder Verschlechterung der Nierenfunktion nach 6 Monaten besteht die Indikation zur Immunsuppression mit Steroiden in Kombination mit Cyclophosphamid oder Cyclosporin A.

Schlüsselwörter

Membranöse Glomerulonephritis · Glomerulopathie · Nephrotisches Syndrom · Immunsuppression

Membranous nephropathy. Pathogenesis, diagnostics and current treatment

Abstract

Idiopathic membranous nephropathy is the most common cause of nephrotic syndrome in adults, however, its management remains a highly debated issue. Spontaneous remission can occur in 30% of the patients, while 30% can progress to end-stage renal disease. Risk factors for disease progression include older age, male gender, hypertension, severe proteinuria, impaired renal function and tubulointerstitial fibrosis. Therapy should include an ACE-inhibitor and/or angiotensin-II

receptor blocker and statins. In the case of a worsening proteinuria or a deterioration of renal function after 6 months, immunosuppression should be instituted with steroids in combination with oral cyclophosphamide or cyclosporine A.

Keywords

Membranous glomerulonephritis · Glomerulopathy · Nephrotic syndrome · Immunosuppression

Tab. 1 Ursachen einer sekundären MGN

Malignome	Karzinome (Kolon, Magen, Lunge, Mamma), Lymphome
Medikamente	D-Penicillamin, Gold, NSAR
Infekte	Hepatitis B, Hepatitis C, Lues, Malaria, Schistosomiasis, Filariose
Autoimmunerkrankungen	Systemischer Lupus Erythematoses, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose, Hashimoto-Thyreoiditis, M. Crohn

Tab. 2 MGN: Risikostratifizierung

Niedriges Risiko	Alter <16 Jahre, weibliches Geschlecht, normaler Blutdruck, Proteinurie <3,5 g/24 h, normale GFR, keine tubulointerstitielle Fibrose
Intermediäres Risiko	Proteinurie 3,5–8 g/24 h
Hohes Risiko	Alter >50 Jahre, männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, Proteinurie >8 g/24 h, erniedrigte GFR, tubulointerstitielle Fibrose

eingeleitet. Obwohl dazu noch keine randomisierte kontrollierte Studie vorliegt, scheint dieses Vorgehen angesichts des hohen Thromboserisikos bei dieser Patientengruppe berechtigt.

Zur Immunsuppression wird auf unten stehende Abschnitte verwiesen.

Torres et al. [24] konnten zeigen, dass diese Strategie für die Patienten ohne Nachteile ist, und auch ein späterer Beginn der Immunsuppression (nach etwa 14 Monaten) zu einer Verbesserung der Nierenfunktion führen konnte. Falls es innerhalb von 6 Monaten zu einem Kreatininanstieg, Zunahme der Proteinurie oder Komplikationen kommt, sollte eine spezifische Therapie früher begonnen werden.

Diskutiert wird, welche Immunsuppressiva initial bei diesen Patienten eingesetzt werden sollen. Cattran et al. [4] empfehlen Cyclosporin A (CsA) in Kombination mit Steroiden als primäre Therapie. Andere Autoren empfehlen als initiale Therapie die Kombination von Steroiden und Cyclophosphamid [8].

Unabhängig vom gewählten Therapieschema ist eine partielle Remission der Proteinurie (50% Reduktion der Peakproteinurie oder Proteinurie <3,5 g/d) ein

wichtiges therapeutisches Ziel, da eine partielle Remission gut mit einer Reduktion der Progression der Niereninsuffizienz korreliert [25].

Gruppe mit intermediärem Risiko

Ob für diese Patienten nach 6 Monaten Beobachtungszeit eine immunsuppressive Therapie indiziert ist, bleibt umstritten [3, 8]. In der Studie von Ponticelli et al. [17] wurden alle Patienten mit MGN und NS ohne Risikostratifizierung behandelt.

Ohne eine Risikostratifizierung werden aber etwa 40% der Patienten unnötig mit Immunsuppressiva behandelt.

Du Buf-Vereijken et al. [7] schlagen vor, Patienten erst zu behandeln, wenn das Kreatinin >1,5 mg/dl (135 µmol/l) oder um 50% des Ausgangsniveaus ansteigt. Der Vorteil dieses Vorgehen liegt daran, dass eine Subgruppe von Patienten nicht unnötigerweise behandelt wird. Diese Ansicht wird unterstützt durch die oben erwähnte Studie von Torres et al. [24]. Cattran et al. [4] hingegen empfehlen, diese Patienten bei anhaltender, großer Proteinurie nach 6 Monaten mit alkylierenden Substanzen zu behandeln.

Immunsuppressive Therapieregimes

Zur Behandlung der MGN wurden unterschiedliche Substanzen wie Chlorambucil, Cyclophosphamid (CP), CsA, Mycophenolatmofetil (MMF), ACTH oder der Anti-CD20-AK Rituximab eingesetzt. Leider gibt es nur sehr wenige randomisierte kontrollierte Studien, in denen der Effekt der verschiedenen Immunsuppressiva verglichen wird. Die bisher beste Metaanalyse [14], in der 18 randomisierte Studien mit mehr als 1000 Patienten ausgewertet wurden, kam zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Eine Monotherapie mit Glukokortikoiden ist unwirksam.
- Im Vergleich zur alleinigen Steroidtherapie erhöht die zusätzliche Gabe von Chlorambucil oder CP die Wahrscheinlichkeit einer Remission (RR 2,37, 95%-KI 1,32–4,25). Die renale Überlebensrate wird jedoch nicht beeinflusst.

- Die CP-basierte Therapie zeigte weniger Nebenwirkungen als die Chlorambucil enthaltende Therapie.
- In therapieresistenten Fällen kann CsA zur Remission führen.

Chlorambucil/Cyclophosphamid

Eine randomisierte Studie und 2 Kohortenstudien mit historischen Kontrollen geben gute Hinweise für einen Vorteil einer Therapie mit alkylierenden Substanzen in Kombination mit Steroiden.

Ponticelli et al. [17] zeigten, in einer Zehnjahresverlaufsstudie, dass Patienten, die mit Prednison und Chlorambucil behandelt wurden, eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, in die Remission zu kommen (88%, Placebo 47%). Von der Placebogruppe wurden 40% der Patienten dialysepflichtig, von den behandelten Patienten 8% [17].

Ähnliche Ergebnisse konnten mit einem Regime aus Prednison und oralem CP, das weniger Nebenwirkungen hatte, erzielt werden [15]. Bei diesem Ponticelli-Schema bekommen die Patienten jeweils in den Monaten 1,3 und 5 Methylprednisolon 1 g/d i.v. über 3 Tage, gefolgt von Prednison 0,5 mg/kg/d p.o. für 24 Tage, abwechselnd mit oralem Chlorambucil 0,2 mg/kg/d oder CP 2,5 mg/kg/d in den Monaten 2, 4 und 6.

Bei Patienten mit Verschlechterung der Nierenfunktion versuchten Du Buf et al. [7] ein aggressiveres Schema mit kontinuierlicher Gabe von oralem CP 1,5–2 mg/kg/d während 12 Monaten kombiniert mit oralem Prednison. Darunter trat eine Verbesserung der Nierenfunktion und eine Remission der Proteinurie ein bei mehr als 90% der Patienten nach 5 Jahren. Allerdings war die Rezidivrate mit 28% hoch, und Komplikationen traten bei 66% der Patienten auf.

Vor einer CP-Therapie werden unsere Patienten über die Kryokonservierung von Spermien und Oozyten aufgeklärt. Wir führen eine Osteoporoseprophylaxe durch mit Vitamin D und Kalzium sowie eine PCP-Prophylaxe (160 mg Trimehoprim und 800 mg Sulfamethoxazol an 3 Tagen in der Woche).

Cyclosporin A

Bei Therapieversagen mit alkylierenden Substanzen oder als Primärtherapie bei

Patienten der Hochrisikogruppe kann CsA 4–6 mg/kg pro Tag (Spiegel 120–200 ng/ml) eingesetzt werden. Diese Therapie wird meist zunächst mit Prednison, 1–2 mg/kg alle 2 Tage kombiniert.

Cattran et al. [4] konnten in einer placebo-kontrollierten Studie bei 51 Patienten mit intermediärem Risikoprofil (und somit normaler Nierenfunktion) zeigen, dass 75% der Patienten in der Behandlungsgruppe nach 26 Wochen eine komplette oder partielle Remission erreichten, in der Placebogruppe 22%. Die Rezidivrate nach einem Jahr betrug etwa 40% in beiden Gruppen, die GFR blieb in beiden Gruppen gleich.

Die gleichen Autoren [5] behandelten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit CsA für 12 Monate. Nach 2 Jahren reduzierte CsA die Proteinurie von 11,5 auf 7,9 g/d, die Kreatininclearance verbesserte sich leicht (CsA 2,1; Placebo 0,5 ml/min/Monat).

In einer deutschen Multicenterstudie wurden 41 Hochrisikopatienten mit CsA behandelt, nachdem andere Immunsuppressiva erfolglos gewesen waren. Eine VR erreichten 34% der Patienten nach durchschnittlich 7,5 Monaten [9].

Die optimale Therapiedauer ist noch ungeklärt. CsA kann potenziell nephrotoxisch sein und eine Hypertonie verschlechtern.

Das Risiko einer CsA-induzierten Nephrotoxizität ist bei vorbestehender Niereninsuffizienz und interstitieller Fibrose erhöht.

Deshalb sollte CsA bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder schwerer Hypertonie und/oder interstitieller Fibrose nur mit großer Vorsicht eingesetzt werden.

Alternative Therapiemodalitäten

Nichtrandomisierte Studien weisen auf die Wirksamkeit von MMF bei primärer MGN hin: Miller et al. [11] behandelten 16 therapierefraktäre Patienten mit MMF 0,5–2 g/d während etwa 8 Monaten. Bei 6 Patienten kam es zu einer 50%igen Reduktion der Proteinurie, bei 2 wurde eine partielle Remission erreicht. Die Nierenfunktion änderte sich nicht.

In einer retrospektiven Studie zeigten Choi et al. [6] den Verlauf von 17 MGN-Patienten unter MMF 1–2 g/d meist kombiniert mit Kortikosteroiden. Nach 12 Monaten konnte bei 2 bzw. 5 Patienten eine Vollremission bzw. partielle Remission erzielt werden. Bei 3 von 6 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kam es zu einer Verbesserung der Nierenfunktion.

Vor kurzem beschrieben Ruggenti et al. [20] in einer prospektiven Studie die Therapie mit dem Anti-CD20-AK Rituximab (375 mg/m² 1-mal/Woche über 4 Wochen) bei 8 Patienten. Nach 20 Wochen zeigten 2 bzw. 3 Patienten eine Vollremission bzw. partielle Remission des NS, nach 1 Jahr blieb die Proteinurie niedrig (3 g/d) und die Nierenfunktion stabil.

In einer randomisierten Studie mit 32 nephrotischen Patienten wurde synthetisches adrenokortikotropes Hormon (ACTH) eingesetzt. Dabei bekamen 16 Patienten Prednison/CP gemäß dem Ponticelli-Schema, die anderen 16 Patienten ACTH (i.m., 1 mg zwischen 7 und 9 Uhr, 2-mal pro Woche). Nach einem Jahr sank die Proteinurie in der ersten Gruppe von 5,1 g/d auf 2,1 g/d, in der zweiten Gruppe von 6g/d auf 0,3 g/d. In jeder Gruppe wurde die Therapie bei 2 Patienten aufgrund von Nebenwirkungen oder Ineffizienz beendet [16].

Fazit für die Praxis

Eine primäre konservative Therapie ist sinnvoll. Bei Hochrisikopatienten ist die Indikation zur immunsuppressiven Therapie bei anhaltender schwerer Proteinurie und/oder Verschlechterung der Nierenfunktion nach 6 Monaten gegeben. Diese Patienten können noch effektiv mit oralem CP oder CsA in Kombination mit Steroiden behandelt werden. Bereits eine partielle Remission der Proteinurie ist mit einer sehr guten Prognose assoziiert. Die Strategie bei Patienten der intermediären Risikogruppe bleibt umstritten. Die Entscheidung sollte nach individuellen Kriterien erfolgen.

Korrespondierender Autor

PD Dr. U. Huynh-Do



Klinik und Poliklinik für Nephrologie und Hypertonie, Inselspital Bern
3010 Bern, Schweiz
uyen.huynh-do@insel.ch

Danksagung. Ich möchte mich bei Frau Dr. M. Körner, Institut für Pathologie der Universität Bern, für die histologischen Bilder der MGN bedanken.

Interessenkonflikt. Keine Angaben

Literatur

1. Bellomo R, Atkins RC (1993) Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron* 63: 249–254
2. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM (1993) Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 22: 5–10
3. Cattran DC (2001) Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 59: 1983–1994
4. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al. (2001) Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 59: 1484–1490
5. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S et al. (1995) A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 47: 1130–1135
6. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF et al. (2002) Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 61: 1098–1114
7. du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF (2004) Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1142–1148
8. du Buf-Vereijken PWG, Branten AJW, Wetzels JFM (2005) Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 46: 1012–1029
9. Fritsche L, Budde K, Farber L et al. (1999) Treatment of membranous glomerulopathy with cyclosporin A: how much patience is required? *Nephrol Dial Transplant* 14: 1036–1038
10. Hall CL (1989) The natural course of gold and penicillamine nephropathy: a longterm study of 54 patients. *Adv Exp Med Biol* 252: 247–256
11. Miller G, Zimmerman R III, Radhakrishnan J, Appel G (2000) Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 36: 250–256
12. Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH (1993) The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 44: 638–642
13. Pei Y, Cattran D, Greenwood C (1992) Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 42: 960–966
14. Perna A, Schieppati A, Zamora J et al. (2004) Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 44: 385–401

15. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F et al. (1998) A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 9: 444–450
16. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M et al. (2006) A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 47: 233–240
17. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. (1995) A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 48: 1600–1604
18. Radford MG Jr, Holley KE, Grande JP et al. (1996) Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA* 276: 466–469
19. Ronco P, Debiec H (2005) Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to alloimmunization. *J Amer Soc Nephrol* 16: 1205–1213
20. Ruggenenti P, Chiurciu C, Brusegan V et al. (2003) A one year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 14: 1851–1857
21. Saito A, Nagai R, Tanuma A et al. (2003) Role of megalin in endocytosis of advanced glycation end products: implications for a novel protein binding to both megalin and advanced glycation end products. *J Am Soc Nephrol* 14: 1123–1131
22. Schieppati A, Mosconi L, Perna A et al. (1999) Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 329: 85–89
23. Tang S, Lai FM, Lui YH et al. (2005) Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy. *Kidney Int* 68: 1750–1758
24. Torres A, Dominguez-Gil B, Carreno A et al. (2002) Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 61: 219–227
25. Troyanov S, Wall CA, Miller JA et al. (2004) Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 66: 1199–1205
26. Tse WY, Howie AJ, Adu D et al. (1997) Association of vasculitic glomerulonephritis with membranous nephropathy: a report of 10 cases. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1017–1027

Vaskulitis

Systemische Vaskulitiden sind heterogene Erkrankungen meist noch unbekannter oder nur unvollständig verstandener Ätiologie. Obwohl viele von ihnen vor allem im Erwachsenenalter vorkommen, haben einige aufgrund des klinischen Verlaufs, der Komplikationen und der notwendigen Therapieoptionen auch eine große Bedeutung im Kindesalter.



Die Literatur zu dieser Thematik ist spärlich. Daher werden in Ausgabe 09/2006 der Springer-Fachzeitschrift „Monatsschrift Kinderheilkunde“ einige der häufigeren, aber auch der selteneren Formen dieser Krankheitsbilder dargestellt. Mit den folgenden Themen erhalten Sie umfassende Informationen zu Diagnostik und Therapie der dargestellten Vaskulitisformen:

- Vaskulitis: Klassifikation und Immunpathogenese
- Purpura Schönlein-Henoch
- Kawasaki-Syndrom
- Die Wegener'sche Granulomatose im Kindes- und Jugendalter
- Vaskulitis des Zentralnervensystems beim Kind

Und hier können Sie diese Ausgabe für EUR 27,- bestellen:
 Springer-Verlag
 Kundenservice Zeitschriften
 Haberstr. 7
 69126 Heidelberg
 Tel.: +49 6221-345-4303
 Fax: +49 6221-345-4229
 E-Mail: subscriptions@springer.com

www.MonatsschriftKinderheilkunde.de

Laparoskopie



Die minimal invasive Methode der Laparoskopie hat in den letzten Jahren einen starken Aufschwung erlebt. Vor allem die Etablierung der

laparoskopischen Tumornephrektomie und die laparoskopische radikale Prostatektomie führten zu dieser Entwicklung. In der Springer-Fachzeitschrift „Der Urologe“, Ausgabe (09/2006) geben Experten einen Überblick zum aktuellen Stellenwert und zukünftigen Perspektiven der Laparoskopie. Das Schwerpunktthema beinhaltet Beiträge zu folgenden Themen:

- Vorteile und Grenzen der Technik
- Stellenwert der Laparoskopie in der Urologie
- Status der laparoskopischen Nephrektomie
- Handassistierte transperitoneale laparoskopische Donornephrektomie
- Rekonstruktive Eingriffe
- Besonderheiten im Kindesalter

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von EUR 38,- bei:
 Springer-Verlag
 Kundenservice Zeitschriften
 Haberstr. 7
 69126 Heidelberg
 Tel.: +49 6221-345-4303
 Fax.: +49 6221-345-4229
 E-Mail: subscriptions@springer.com

www.DerUrologe.de