

Lupusnephritis

# Fortschritt durch neue immunsuppressive Therapiekonzepte?

C. Blume<sup>1</sup>, K. Ivens<sup>1</sup>, U. Helmchen<sup>2</sup>, B. Grabensee<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
(Direktor: Prof. Dr. B. Grabensee)

<sup>2</sup> Institut für Pathologie, Zentrum für Klinisch-Theoretische Medizin, Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf  
(Direktor: Prof. Dr. U. Helmchen)

*30–50% aller Patienten, die an einem systemischen Lupus erythematoses leiden, entwickeln eine Glomerulonephritis. Die Therapie richtet sich nach dem vorliegenden Schweregrad der Erkrankung: So profitieren Patienten mit einer proliferativen Lupusnephritis am stärksten von einer immunsuppressiven Therapie. Bei leichter ausgeprägten Formen des systemischen Lupus erythematoses (WHO-Grad I und II) oder auch bei der membranösen Lupusnephritis (WHO-Grad V) ist der Wert solcher Therapiestrategien jedoch umstritten. Als Therapiestandard gilt momentan die Cyclophosphamid-Puls-Therapie mit einer geringeren Kumulativdosis. Da Cyclophosphamid jedoch erhebliche und schwer wirkende Nebenwirkungen auslösen kann (Sekundärinfektionen, Myelotoxizität, Gonadentoxizität), wird momentan nach neuen Therapieoptionen gesucht, mit denen die Cyclophosphamiddosis reduziert werden kann. Bereits nach sechs Monaten ist eine Umstellung der Behandlung auf eine Erhaltungstherapie – z.B. mit Azathioprin – möglich, wenn die Patienten auf die Therapie ansprechen (renale Remission). Besser zu eignen scheint sich Mykophenolatmofetil, insbesondere, da die Substanz auch im Vergleich zum Azathioprin eine relativ geringe Nebenwirkungsrate aufweist. Das einzige kurative Behandlungskonzept, die Stammzelltransplantation, ist leider mit einer hohen Mortalitätsrate behaftet. Daher sollte dieses Konzept jungen Patienten mit einem hoch aktiven Lupus erythematoses und einem Multiorganversagen vorbehalten bleiben.*

**D**ie Glomerulonephritis ist eine für den Verlauf entscheidende Manifestation des systemischen Lupus erythematoses (SLE), die in mindestens 30–50% aller SLE-Patienten auftritt. Die Lupusnephritis kann mit einer Proteinurie oder mit einem nephrotischen Syndrom einhergehen. Bei etwa 10% der betroffenen Patienten führt sie zu einer progredienten Nierenfunktionsverschlechterung bis zur terminalen Niereninsuffizienz (24).

Weithin akzeptiert ist heute die WHO-Klassifikation (WHO = „World Health Organisation“) der Lupus-

nephritis, die sich auf lichtmikroskopische Befunde in Nierenbiopsien stützt. Sie erlaubt aber nur eine generelle Einschätzung des Schweregrades der glomerulären Manifestation eines systemischen Lupus erythematoses (Tab. 1): So ist die Klasse III nach WHO als die fokale proliferative Nephritis charakterisiert. Hierzu zählen drei sehr unterschiedliche klinische Schweregrade der Nierenfunktionseinschränkung. Die Klasse IV entspricht der häufigsten glomerulären Manifestation der Lupusnephritis – nämlich der diffusen proliferativen Nephritis. Beide

WHO-Klassifizierungen werden als so genannte „proliferative Lupusnephritis“ bezeichnet. Diese Form profitiert in erster Linie von einer immunsuppressiven Therapie.

Der Wert der immunsuppressiven Therapie bei einer Lupusnephritis der WHO-Klassifizierung I („minimal change“), II (mesangiale Glomerulonephritis) oder V (membranöse Lupusnephritis) ist umstritten. Hierzu gibt es bislang keine prospektiven Studien. Dennoch werden Patienten mit Lupusnephritis Klasse V nach derzeitigem klinischen Standard behandelt (Tab. 1), denn ein nicht unerheblicher Anteil dieser Patienten entwickelt ohne Therapie ein langsam progredientes Nierenversagen. Als unabhängige Prädiktoren für eine solche Entwicklung gelten eine erhebliche Nierenfunktionsverschlechterung bereits bei Diagnose der Lupusnephritis, eine deutliche Proteinurie, Anämie und junges Alter (11).

## ■ Bisherige Standardtherapie

Die Einführung insbesondere der Therapie mit Cyclophosphamid (CYC) und Steroiden (2), aber auch mit Azathioprin (AZA) (9, 26) und modernerer Immunsuppressiva wie Cyclosporin A (12) und Mycophenolatmofetil (17) hat eine dramatische

Verbesserung der Prognose der Nierenerkrankung im Rahmen des systemischen Lupus erythematoses ermöglicht, die derzeitige Standardtherapie fasst die Tabelle 2 zusammen (2). Welcher Verabreichungsmodus von Cyclophosphamid hierbei das erfolgreichere Konzept ist – ob die intravenöse Pulstherapie oder die orale Dauertherapie –, ist bislang allerdings nicht eindeutig zu beantworten (14). Grundsätzlich wird aber die Cyclophosphamid-Pulstherapie aufgrund ihrer geringeren Kumulativdosis und einer geringeren Infektionsrate bevorzugt.

Als Kriterien für eine Remission des systemischen Lupus erythematoses gelten eine Proteinurie von unter 1 g/24 Stunden, ein unauffälliges Sediment, normalisierte Komplementfaktoren und das Fehlen extrarenaler SLE-Manifestationen. Eine Remission nach dieser Definition wird selten erreicht, die Stabilisierung der Nierenfunktion auf ein kompensiertes Niveau und die Normalisierung des Urinsediments gelten jedoch als renale Remission. Ein wichtiger zusätzlicher Verlaufparameter ist hierbei die Nierenbiopsie, anhand derer Aktivitäts- und Chronizitätskriterien der Lupusnephritis sehr genau eingeschätzt werden können (24).

Meist ist die akute Phase der Lupusnephritis nach zwölfmonatiger Behandlung unter Kontrolle, sodass einige Zentren bereits frühzeitig auf Azathioprin umstellen (16), da eine aktuelle retrospektive Studie zeigt, dass nach einer Beobachtungszeit von 4,5 Jahren Patienten unter Azathioprin und Steroiden ein vergleichbares therapeutisches Ansprechen zeigten wie nach Cyclophosphamid-Puls-Therapie (26). Die Azathioprintherapie zeigte aber in einer Meta-Analyse gegenüber Cyclophosphamid keinen positiven Effekt auf die Mortalität der Patienten (4).

Als gesichert gilt, dass Patienten unter einer Kurzzeit-Cyclophosphamid-Behandlung mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Reexazerbation der Lupusnephritis ( $p < 0,01$ ) entwickeln als solche Patienten, die Cyclophosphamid über zwei Jahre erhielten (6). Wenn es der Verlauf

zulässt, werden die Patienten nach derzeitigem Standard nach der Cyclophosphamidtherapie auf Azathioprin (Dosis 1,5–2 mg/kgKG) umgestellt. Diese Therapie wird bis zum Erreichen einer renalen Remission fortgeführt und – wegen der Gefahr eines frühen Relaps – auch

bis zu zwölf Monate darüber hinaus.

Nicht alle Patienten mit proliferativer Lupusnephritis profitieren jedoch von der Cyclophosphamid-Puls-Therapie (18). So lag die Rate von Patienten, die über zwei Jahre keine Remission zeigten, in einer

**Tab. 1 Stadien und Therapieindikation der Lupusnephritis**

Stadium / Inzidenz	Inzidenz der Lupusnephritis 30–50% aller SLE-Patienten	Therapie
WHO I / 5%	immunhistologisch C1q, C3, IgG im Mesangium Lichtmikroskopie: Normalbefund	nur bei Vorliegen einer relevanten Proteinurie
WHO II / 10–25%	mesangioproliferative Glomerulonephritis, Untergruppen a) und b) nach Proliferationsgrad	
WHO III / 20–35%	fokal segmentale Glomerulonephritis a) aktive nekrotisierende Läsionen b) aktive und sklerosierende Läsionen c) sklerosierende Veränderungen	als „proliferative Lupusnephritis“ immer Therapie
WHO IV / 35–60%	diffuse proliferative Nephritis a) ohne segmentale Läsionen b) aktive sklerosierende Veränderungen c) aktive und sklerosierende Veränderungen d) sklerosierende Läsionen	
WHO V / 10–15%	membranöse Nephritis a) rein membranös b) mit Proliferationen (~ Typ II)	Therapie empfohlen
WHO VI / 2%	chronisch sklerosierende Glomerulonephritis	Endstadium

**Tab. 2 Cyclophosphamid-Bolus- und Begleittherapie**

**Cyclophosphamid(CYC)-i.v.-Bolustherapie**

Dosis: 0,5–0,75 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, intravenös, in 250 ml physiologischer Kochsalzlösung über 60 Minuten

**begleitend:** Unterhaltung einer ausreichenden Diurese mit bis zu 2 Litern Glukose 5% über 24 Stunden, Gabe von Uromitexan zur Bindung von Harnmetaboliten von Cyclophosphamid und Verhinderung einer hämorrhagischen Zystitis (vier Dosen, sechsstündlich), Antiemetika  
Kontrolle des weißen Blutbildes wöchentlich, bei Leukopenie unter 1 500/ $\mu$ l Reduktion der Cyclophosphamiddosis um 25%  
Dauer der Bolustherapie: über sechs Monate, dann vierteljährlich über weitere 1,5 Jahre

**Initialphase:** gegebenenfalls Steroidstoßtherapie (0,5–1 mg/kgKG) bis zum Einsetzen der Wirkung von Cyclophosphamid, dann Reduktion auf eine Erhaltungsdosis als Begleittherapie

**alternativ:** ältere oder multimorbide Patienten, denen kein hoher Cyclophosphamidbolus zugemutet werden soll, erhalten Cyclophosphamid oral (1,5–2 mg/kgKG) über sechs bis zwölf Monate, dann Azathioprin p.o./Steroide (1,5–2 mg/kgKG) bei Remission über zwölf Monate (Azathioprin maximal 150 mg/die)

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

neueren retrospektiven Untersuchung bei immerhin 22%. Zudem wurde bei diesen Patienten auch ein verzögertes Ansprechen auf eine wiederholte Cyclophosphamid-Puls-Therapie beschrieben (Zeit bis zur Re-Remission im Mittel 32 Monate). Eine weitere retrospektive Analyse von Patienten mit proliferativer Lupusnephritis Stadium III nach WHO berichtete über eine Untergruppe von „Non-Respondern“ nach einer klassischen sechsmonatigen Cyclophosphamid-Puls-Therapie. Demgegenüber waren in der Vergleichsgruppe, die nicht sechs Monate lang mit Cyclophosphamid, sondern mit alternativen Therapie-schemata behandelt worden war, keine Non-Responder zu sehen (22).

Die Cyclophosphamidtherapie steht in einem Spannungsfeld zwischen Therapiesicherheit und schwer wiegenden Therapiefolgen, denn sie kann erhebliche und teils langfristige Nebenwirkungen hervorrufen, die von Sekundärinfektionen, bei hoher Kumulativdosis Myelotoxizität bis zur Ausbildung eines myelodysplastischen Syndroms reichen (28). Bei jüngeren Patienten stellt die nicht unerhebliche Gonadentoxizität von Cyclophosphamid ein Problem dar. Kinder erreichen die Menarche später, bei erwachsenen Frauen setzt die Menopause früher ein.

### ■ Neue Therapiekonzepte

#### „Low-Dosis“-Cyclophosphamid

Neuere Therapiekonzepte versuchen, die Cyclophosphamiddosis zu reduzieren. Houssiau et al. verglich die Effektivität und Toxizität einer niedrig dosierten intravenösen Cyclophosphamid-Puls-Therapie als remissionsinduzierende Therapie (Kumulativdosis nur 3 g, Dauer drei Monate) gefolgt von Azathioprin als remissionserhaltende Therapie mit der konventionellen Hochdosis-Puls-Therapie mit Cyclophosphamid (16). Die mittlere Beobachtungszeit betrug 41,3 Monate.

Dabei zeigten die untersuchten Patienten mit systemischem Lupus erythematodes und einer proliferativen Lupusnephritis unter dem Niedrigdosis-Konzept einen vergleichbaren therapeutischen Out-

come: Nur 16% der Patienten in der Niedrig-Dosis-Gruppe und 20% der Patienten in der Hoch-Dosis-Gruppe sprachen nicht auf die Therapie an. Eine Remission der Lupusnephritis wurde bei 71% der Patienten aus der Niedrig-Dosis-Gruppe und bei 54% der hoch dosiert behandelten Patienten erreicht.

Eine Übersicht der derzeit möglichen oder nur diskutierten alternativen bzw. additiven Therapiemöglichkeiten der proliferativen Lupusnephritis zeigt Tabelle 3.

#### Moderne Immunsuppressiva

Auch modernere Immunsuppressiva aus der Transplantationsmedizin werden im klinischen Alltag zur Therapie des systemischen Lupus erythematodes eingesetzt. Seit den 80er Jahren gilt das Cyclosporin A (CSA) in einer Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag (through level initial 150–180 ng/ml, im Verlauf 130–150 ng/ml) als Alternative zur Cyclophosphamidtherapie – insbesondere bei der membranösen Lupusnephritis (SLE-Typ V nach WHO) und bei Nichtansprechen auf Steroide oder Cyclophosphamid. Allerdings sind Rückfälle nach dem Absetzen der Therapie relativ häufig zu beobachten (12).

Bislang hat Cyclosporin A keinen wesentlichen Effekt bei der aktiven Lupusnephritis (SLE-Typ III und IV) gezeigt, da es auch den anti-ds-DNA-Antikörper-Spiegel und damit die Krankheitsaktivität nicht wesentlich beeinflusste. Doch die Substanz wird in einer prospektiven Studie gegenüber Cyclophosphamid derzeit erneut getestet (3). Cyclosporin A wird aber möglicherweise wegen seiner Nephrotoxizität durch das wenig nephrotoxische Mycophenolatmofetil (MMF) abgelöst werden (13).

Mycophenolatmofetil war in prospektiven Studien von nieren-transplantierten Patienten effektiver in der Vermeidung von Abstoßungsreaktionen als das gering onkogene Azathioprin. Daher empfahl sich die Substanz – bei geringerer Myelotoxizität – auch für den breiteren klinischen Einsatz (30). Bereits 1999 zeigte eine Beobachtung an zwölf Patienten mit Therapieresistenz oder bei Relaps der Lupusnephritis, dass Mycophen-

olatmofetil bei der überwiegenden Anzahl dieser Patienten zu einem Rückgang der Proteinurie und zu einer Stabilisierung oder sogar Verbesserung der Nierenfunktion führte (11). Auch diese Patienten waren bereits mit Cyclophosphamid, Azathioprin oder Methotrexat vorbehandelt. Eine neuere Untersuchung an einem größeren Patientenkollektiv konnte diese Ergebnisse bestätigen (19).

#### Additive Therapieformen

Additiv zur Cyclophosphamidtherapie werden bei hoch aktiver Lupuskrankheit, Nichtansprechen der Cyclophosphamidtherapie oder bei Multiorganbefall im Rahmen des systemischen Lupus erythematodes derzeit Immunglobuline oder eine Plasmapherese- bzw. Immunadsorptionstherapie eingesetzt. Experimentelle Studien haben diese Therapieformen auch als Monotherapie geprüft (7, 8, 27). Die Wertigkeit einer unterstützenden Immunadsorptions-Behandlung (IA) bei Drug-Non-Respondern mit Lupusnephritis ist nach der vorliegenden wissenschaftlichen Literatur nur als additive Therapie neben oder vor Immunsuppression gesichert (7, 8).

Eine Untersuchung hat beispielsweise zwei verschiedene Immunsorber (IMPH-350/PT gegenüber Ig-Therasorb) in einem vierwöchigen Behandlungsintervall bei zwei entsprechenden Patientengruppen mit je zehn Patienten als additive Maßnahme zusätzlich zur medikamentösen Therapie getestet. Jedoch sprach keiner der Patienten ausreichend auf die immunsuppressive Therapie an (Steroide, Antimalariamittel, Azathioprin oder Cyclosporin A), gewertet wurde nach dem so genannten SLAM<sup>1</sup>-Score. Eine 30%ige Reduktion des Scores galt als Therapieerfolg. Nach der Behandlung mit der Ig-Therasorb-Säule waren die Ergebnisse besser: Hier erreichten acht der zehn Patienten nach sechs Monaten das Behandlungsziel. Bei der IMPH-350/PT-Säule waren dies dagegen nur fünf Patienten (27).

Eine weitere Studie setzte sich mit dem Einsatz einer zusätzlichen

<sup>1</sup> systemic lupus activity measure



**Tab. 3** Therapiemöglichkeiten bei der Lupusnephritis

Therapie	Indikationen	Patienten in Studien	Studienergebnisse	Zitat
Cyclosporin A	- Non-Responder auf Steroide und Antimetaboliten - Patienten mit membranöser Lupusnephritis	26 Patienten 41 Patienten	- retrospektive Studie, Reduktion der Lupusaktivität und Proteinurie unter CSA - prospektive Vergleichsstudie, besser als Steroide, gleich gut wie Cyclophosphamid, hohe Relapsrate	(6) (15)
Mycophenolatmofetil	- prospektive Studie alternativ zu CYC-Puls-Therapie - bei Therapieresistenz	- 23 Patienten über 12 Monate - 21 vorbehandelte Patienten - 11 vorbehandelte Patienten über ein Jahr	- kein Unterschied in der Remissionsrate, Proteinurie, Albuminurie und Kreatinin - Verbesserung der Nierenfunktion, signifikanter Rückgang der Proteinurie, teils Normalisierung aktiver Lupusparameter	(7) (18, 19)
Immunglobuline	Patienten unter Kortikosteroiden mit proliferativer Lupusnephritis und nephrotischem Syndrom	7 Patienten erhielten bis zu 250 mg/kgKG Immunglobuline pro Tag	Verbesserung der Nierenfunktion, Rückgang der Proteinurie; 2/7 Patienten erreichten eine Remission	(23)
Plasmapherese	additiv zu CYC		Patienten erreichen schneller die Remission	(22)
Immunadsorption	Rescue-therapie bei therapieresistenten Patienten mit SLE	- 20 Patienten mit Testung von zwei Immunadsorbentien bei je 10 Patienten - 8 Patienten ohne begleitende Immunsuppression	8/10 mit der Ig-Therasorb-Säule und 5/10 mit der IMPH-350/PT-Säule behandelten Patienten zeigten eine Verbesserung des SLAM-Scores 7/8 Patienten erreichten eine Remission und erhielten nachfolgend CYC für drei bis sechs Monate	(20) (21)
Stammzelltransplantation	junge Patienten unter CYC-Therapie mit persistierendem SLE und Multiorganbefall	15 Patienten, retrospektive Verlaufsbeobachtung über 36 Monate im Mittel	Normalisierung von anti-ds-DNA und Komplement, verbesserte Nierenfunktion, Absetzen der immunsuppressiven Therapie bei 10/15 Patienten	(24)
Rituximab (= CD20-Antikörper)	im Rahmen der Phase II/III der Medikamententestung, wirkt über B-Zell-Depletion	- 12 nierengesunde Patienten - 6 Patienten mit proliferierender Lupusnephritis	führte bei 4/6 Patienten zu einem Rückgang des aktiven Sediments, bei 2/6 zu einer reduzierten Proteinurie und einer verbesserten Nierenfunktion	(26, 27)
humanisierter antiCD154-Antikörper bzw. CTLA4-Ig	bislang nicht bei Patienten	keine	keine Patientenstudien, TGF-β1, IL-2 oder IL-4, CTLA4-Ig, IFN-γR/IgG1-Fc gelten als Kandidaten für eine somatische Gentherapie	(25)
Gentherapie	bislang nicht bei Patienten	keine		(29)

CTLA = „cytotoxic T-lymphocyte antigen“  
Ig = Immunglobulin  
CSA = Cyclosporin A  
IL = Interleukin  
CYC = Cyclophosphamid  
SLE = systemischer Lupus erythematodes  
IFN = Interferon

Plasmapheresetherapie einmal monatlich bei Patienten mit proliferativer Lupusnephritis unter Cyclophosphamid auseinandersetzen: Demnach führte die zusätzliche Plasmapheresetherapie zwar zu einer schnelleren Remission, dafür waren aber mehr infektiöse Komplikationen zu beobachten (25).

Die Monotherapie mit Immunglobulinen wurde in einer Studie mit geringer Patientenzahl als nicht gleichrangiges Behandlungskonzept zu Cyclophosphamid bewertet, da sie nur bei wenigen Patienten zur Remission führte. Darüber hinaus gibt es für diese vergleichsweise sehr teure Therapie, die auch additiv zu immunsuppressiven Therapien eingesetzt wird, keine festen Richtlinien, sie steht jedoch momentan nicht im Vordergrund der klinischen Empfehlungen (25).

#### **Stammzelltherapie**

Der einzige kurative Therapieansatz ist nach wie vor die Stammzelltherapie in Folge einer intensiven zytoreduktiven Chemotherapie (29). Aufgrund ihres hohen Mortalitätsrisikos wird diese Therapieoption derzeit jedoch nur bei jungen Patienten mit hoch aktiver Lupuskrankheit und Multiorganbefall empfohlen. Laut einer retrospektiven Studie führte die Stammzelltherapie immerhin bei zehn von 15 beobachteten Patienten nach einem Fünf-Jahresintervall zur Therapiefreiheit.

#### **Experimentelle Therapieansätze**

Inwieweit sich Immuntherapien mit kostimulierenden Molekülinhibitoren (z.B. humanisierter anti-CD154-Antikörper, CTLA4-Ig oder der antiCD20-Antikörper Rituximab) zur Behandlung des systemischen Lupus erythematodes eignen, wird zurzeit überprüft. Derzeit befinden sich diese Ansätze aber noch im experimentellen Stadium (5).

Am interessantesten für den klinischen Einsatz scheint Rituximab zu sein, ein B-Zell-fokussierter, chimärer Mensch-Maus-Antikörper. Nach einer etwa dreimonatigen Therapie führt dieser zu einer Erschöpfung des B-Lymphozytenpools im Knochenmark und der Milz und soll

dadurch den Krankheitsverlauf des aktiven systemischen Lupus erythematodes, aber auch anderer B-Zell-vermittelter Autoimmunerkrankungen beeinflussen (20, 21). Vier von sechs Patienten profitierten im Rahmen einer kleinen Untersuchung durch einen Rückgang des aktiven Sediments von dieser Therapieoption. Bei zwei der Patienten verbesserten sich auch die Proteinurie und die Nierenfunktion (1). Es werden größere Studien erwartet.

Eine Option für die Zukunft ist die Genterapie. Ihr liegt die Vorstellung zugrunde, dass so genannte „lupus-promoting genes“ durch „disease-corrective genes“ effektiv ersetzt werden können. Bislang konnten jedoch entsprechende Zielgene noch nicht eindeutig genug definiert werden (23).

#### **Klinische Erfahrungen mit Mycophenolatmofetil**

Im Klinikalltag werden derzeit die neueren Immunsuppressiva insbesondere bei Patienten eingesetzt, die aufgrund von Komorbidität, nach Relaps oder wegen ernster Nebenwirkungen eine Cyclophosphamidtherapie nicht oder nicht mehr tolerieren würden. Eine objektifizierbare Grundlage für den Einsatz von Mycophenolatmofetil ist eine prospektive Studie, in der 23 Patienten mit dieser Substanz (1–1,5 g/Tag) und Steroiden über zwölf Monate behandelt wurden. Die 23 Patienten der Vergleichsgruppe erhielten eine Cyclophosphamid-Puls-Therapie über sechs Monate und anschließend sechs Monate lang Azathioprin – jeweils in Kombination mit Steroiden (17).

Hier stellte sich Mycophenolatmofetil als das effektivere Behandlungskonzept heraus: Denn bei den so behandelten Patienten gingen Hämaturie, Proteinurie, Autoantikörperproduktion (besonders anti-ds-DNA) und die histologisch gesicherten Immunablagerungen stärker zurück als unter Therapie mit Cyclophosphamid – und dies bei weniger Nebenwirkungen.

Kritiker dieser Studie bemängeln den kurzen Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten und die Tatsache, dass Patienten mit einer schwe-

ren Lupuserkrankung ausgeschlossen wurden. Zudem sei keine Standard-Cyclophosphamidtherapie (Tab. 2) eingesetzt worden, und aufgrund der geringen Fallzahl reiche die statistische Grundlage nicht aus, um eine gleich gute Effektivität von Mycophenolatmofetil zu beweisen (15). Der MMF-Therapie wird daher nur der „evidence based level 4“ zugestanden.

#### **Eigene Erfahrungen**

Da diese Substanz aber derzeit die greifbarste und für den klinischen Alltag realistischste Therapiealternative zu Cyclophosphamid und Azathioprin darstellt, untersuchten wir im Rahmen einer klinischen Beobachtungsstudie die Wertigkeit der MMF-Therapie anhand eigener Patienten mit Lupusnephritis. Daraus können wir eine ermutigenden Bilanz ziehen.

Als Ersatzmedikation für eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin nach einer Standardtherapie mit Cyclophosphamid (drei Patientinnen) zeigte Mycophenolatmofetil einen steroidsparenden Effekt. Sekundärinfektionen waren im Ausmaß geringer als unter Cyclophosphamid. Bei einer Patientin mit Relaps war die Substanz nur initial erfolgreich und im Falle einer Patientin, die nicht auf Cyclophosphamid ansprach, brachte auch die MMF-Therapie keinen Erfolg. Bei beiden Patientinnen war jedoch die gastrointestinale Unverträglichkeit der Substanz ein dosislimitierendes Kriterium, was zum Therapieversagen beigetragen haben kann. Die Primärtherapie mit Mycophenolatmofetil – anstelle von Cyclophosphamid – bei zwei Patientinnen führte in einem Fall zum Erfolg.

Unsere Erfahrungen wie auch die Studienlage reichen in keinem Fall aus, um den Einsatz von Mycophenolatmofetil als langfristig erfolgreiche Ersttherapie der proliferativen Lupusnephritis bewerten zu können. Die wissenschaftliche Datenlage fordert allerdings dringend dazu auf, den therapeutischen Erfolg des Wirkstoffs gegenüber dem konventionellen Therapieschema prospektiv über einen längeren Zeitraum zu untersuchen.

**Lupus Nephritis – New Immunosuppressive Therapeutic Concepts = Progress?**

30–50% of all patients suffering from systemic lupus erythematosus (SLE) develop glomerulonephritis. Treatment is determined by the severity of the condition: patients with a proliferative systemic lupus erythematosus benefit most from immunosuppressive therapy. In the case of less severe forms of SLE (WHO grades I and II) or membranous lupus nephritis (WHO grade IV), however, the value of such therapeutic strategies is controversial. Currently, the standard treatment protocol is pulse cyclophosphamide at a low cumulative dose. Since, however, cyclophosphamide may trigger appreciable and even severe side effects (secondary infections, myelosuppression, loss of gonadal function), new treatments are currently being sought with the aim of reducing the cyclophosphamide dose. Already after six months, conversion to maintenance treatment – for example, with azathioprine – is possible in patients who respond to this treatment (renal remission). A more suitable option appears to be mycophenolate mofetil, in particular since the substance has a lower rate of side effects, also in comparison with azathioprine. The sole curative treatment concept, namely stem cell transplantation, is, unfortunately, associated with a high mortality rate, so that this concept should be restricted to young patients with highly active systemic lupus erythematosus and multiorgan failure.

**Key Words**

systemic lupus erythematosus – glomerulonephritis – pulse cyclophosphamide treatment – stem cell transplantation – immunosuppressive agents

**Literatur bei der Redaktion / unter <http://www.klinikerarzt.info>**

**Anschrift für die Verfasser**

Dr. Cornelia Blume  
Klinik für Nephrologie und Rheumatologie  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf

**Georg Thieme Verlag**  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
Telefon (0711) 89 31-0  
Telefax (0711) 89 31-298

**Verlag und Copyright:**  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

**Managing Editors:**  
Adolf Grünert, Ulm  
Winfried Hardinghaus, Osnabrück  
Burckart Stegemann, Hagen  
Achim Weizel, Mannheim

**Wissenschaftliche Beiräte:**  
**Anästhesiologie:** Reiner Dölp, Fulda; **Chirurgie:** Rainer Engemann, Aschaffenburg; Karl-Joseph Paquet, Bad Kissingen; **Dermatologie:** Hans F. Merk, Aachen; **Endokrinologie:** Klaus-Henning Usadel, Frankfurt; **Ernährung:** Adolf Grünert, Ulm; **Gastroenterologie:** Gerald Holtmann, Essen; **Gynäkologie/Geburtshilfe:** Matthias W. Beckmann, Erlangen; **Herz- und Thoraxchirurgie:** Bruno Reichart, München; **Hämatologie:** Hermann Heimpel, Ulm; **HNO:** Wolfgang Stoll, Münster; **Immunpharmakologie:** Ulrich Kleeberg, Berlin; **Innere Medizin:** Wolfram Domschke, Münster; Eckhart G. Hahn, Erlangen; **Intensivmedizin:** Jürgen E. Schmitz, Wiesbaden; **Kardiologie:** Berndt Lüderitz, Bonn; Thomas Meinertz, Hamburg; **Klinikhygiene:** Franz Daschner, Freiburg; **Klinische Chemie:** Klaus Dörner, Kiel; **Klinische Pathologie:** Paul Hermanek, Erlangen; **Klinische Pharmakologie:** Martin Wehling, Mannheim; **Med. Statistik und Dokumentation:** Wilhelm Gaus, Ulm; **Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie:** Rainer Schmelzeisen, Freiburg; **Nephrologie:** Konrad Andrassy, Heidelberg; **Neurologie:** Eberhard Schneider, Hamburg; **Onkologie:** Rainer Souchon, Hagen; Clemens Unger, Freiburg; **Ophthalmologie:** Gerhard K. Lang, Ulm; **Orthopädie:** Wolfgang Pförringer, München; **Pädiatrie:** Friedrich C. Sitzmann, Homburg/Saar; **Pulmologie:** Gerhard Schultze-Werninghaus, Bochum; **Psychiatrie:** Hans-Jürgen Möller, München; **Psychosomatik:** Ernst Petzold, Aachen; **Radiologie:** Ingolf P. Arlart, Stuttgart; **Strahlentherapie:** Michael Wannenmacher, Heidelberg; **Thorax- und Gefäßchirurgie:** Ludger Sunder-Plassmann, Ulm; **Traumatologie:** Lothar Kinzl, Ulm; **Urologie:** Rolf Harzmann, Augsburg

**Manuskriptrichtlinien:**  
Es werden nur unveröffentlichte Manuskripte angenommen, die auch nicht gleichzeitig an anderer Stelle zur Veröffentlichung eingereicht sein dürfen. Autorenrichtlinien können beim Verlag angefordert werden. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Der Verlag geht davon aus, dass der Autor für alle zur Publikation eingereichten Abbildungen das Veröffentlichungsrecht hat. Der Verlag behält sich vor, Leserbriefe gekürzt wiederzugeben. Die eingereichten Arbeiten für Editorial, Schwerpunkt und Übersicht werden einem peer review der Schriftleitung unterzogen. Der Inhalt der übrigen Rubriken und der Supplements liegt in der Verantwortung der Redaktion.

**Copyright 2003:**  
Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikumsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Nachdruck, fotomechanische Wiedergabe und Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, nur nach schriftlicher Genehmigung des Verlags. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn im Inhaltsverzeichnis (s.o.) nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren.

**Redakteurin:**  
Stephanie Schikora, Telefon (0711) 89 31-416  
eMail: stephanie.schikora@thieme.de

**Redaktionsleitung:**  
Günther Buck, Telefon (0711) 89 31-440

**Redaktionsassistentin:**  
Sabine Bischoff, Telefon (0711) 89 31-551  
Telefax (0711) 89 31-3 22



**Internet-Adresse:**  
<http://www.thieme.de>; <http://www.klinikerarzt.info>

**Verantwortlich für den Anzeigenteil:**  
pharmedia, Anzeigen- und Verlags-service GmbH

**Anzeigenleitung:**  
Greta Weller, Telefon (0711) 89 31-304  
eMail: greta.weller@pharmedia.de

**Zeitschriftenvertrieb:**  
Telefon (0711) 89 31-3 21

Zurzeit gilt die Anzeigenpreisliste vom 1.10.2003

**Herstellung:**  
Karl-Heinz Zobel, Telefon (0711) 89 31-441

**Satz, Grafik, Layout:**  
Wolfgang Eckl, Andrea Stiller, Karl-Heinz Zobel

**Druck:** Konradin Druck GmbH,  
70771 Leinfelden-Echterdingen

32. Jahrgang

**Druckauflage:** 23 000 Exemplare;  
Verbreitete Auflage: 22 100 Exemplare,  
(lt. IVW 2/96)

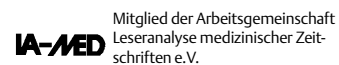
Erscheinungsweise: monatlich

**Bestellungen:**  
Über den Buchhandel oder direkt beim Verlag.

**Bankverbindung:**  
Deutsche Bank Stuttgart,  
BLZ 600 700 70, Kto.-Nr. 1420 017  
Landesbank Baden-Württemberg,  
BLZ 600 501 01, Kto.-Nr. 2 055 723  
Postgiro Stuttgart  
BLZ 600 100 70, Kto.-Nr. 4 500 0-705

**Bezugsbedingungen:**  
Einzelheft € 10,- inkl. Porto.  
Jahresabonnement € 84,- inkl. MwSt. und Porto.  
Für Medizinstudenten gegen Nachweis und Bank-  
einzug € 42,- inkl. MwSt. und Porto. Ausland  
zuzügl. Porto € 15,80 (Europa) bzw. 44,90 (Airlift)  
(cash with order).

Für die Mitglieder der DGKM ist der Bezug der Zeitschrift im Mitgliedsbeitrag enthalten. Der Abonnementpreis umfaßt 12 Kalendermonate (Mindestlaufzeit). Abonnements laufen weiter, wenn nicht 3 Monate vor Jahresfrist eine Abbestellung beim Verlag vorliegt. Bei Nichtbelieferung im Falle höherer Gewalt, bei Störungen des Betriebsfriedens, Arbeitskampf (Streik, Aussperrung) bestehen keine Ansprüche gegen den Verlag.



Regularly listed in EMBASE/Excerpta Medica

**Hinweis:** Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnis, insbesondere was Behandlung, medikamentöse Therapie sowie Diagnostik (Laborwerte etc.) anbelangt. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Laborwerte müssen immer auf Ihre Plausibilität geprüft werden und sind abhängig vom jeweiligen Testgerät bzw. Testkit. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.