Aus der Abteilung Nephrologie und Rheumatologie
(Prof. Dr. med. G. A. Müller)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Präemptive Therapie mit Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren verzögert Nierenersatztherapie bei heterozygoten Mutationsträgerinnen mit X-chromosomalem und autosomal-rezessivem Alport-Syndrom

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Catharina Wüst

aus

München

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. med. M. P. Schön

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Gross

II. Berichterstatter/in:

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....1

1.1. Alport-Syndrom.....1
1.2. Pathologie und Pathogenese.....2
1.3. Klinik.....4
1.4. Genetik.....8
1.5. Diagnose und Diagnostik.....14
1.6. Therapie.....17
1.7. Familiäre Benigne Hämaturie.....22
1.8. Diffuse Leiomyomatose.....24

2. Patienten, Material und Methoden.....25

2.1. Alport-Register.....25
2.2. Datenerfassung.....25
2.3. Patientenkollektiv.....26
2.4. Methoden.....26
2.5. Ethikkommission und Datenschutz.....27

3. Ergebnisse.....28

3.1. Patientenkollektiv und Zentren.....28
3.2. Medikation und Therapie.....35

4. Diskussion.....39

4.1. Bedeutung der Therapie mit ACE-Inhibitoren.....39
4.2. Direkte Renininhibitoren.....42
4.3. Patienten mit Nierenersatzverfahren.....42
4.4. Neue Therapieansätze bei Alport-Patienten.....43
4.5. Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp.....43
4.6. Expertenempfehlungen zur Therapie des Alport-Syndroms.....45

5. Zusammenfassung.....46

6. Abkürzungsverzeichnis.....47

7. Abbildungs-und Tabellenverzeichnis.....49

8. Literaturverzeichnis.....50

9. Anhang: Fragebogen, Einverständniserklärung.....62

1. Einleitung

1.1. Alport-Syndrom

Das Alport-Syndrom ist eine erbliche progressive Erkrankung der Nieren, die durch Veränderungen der glomerulären Basalmembran und daraus resultierende Hämaturie sowie Proteinurie gekennzeichnet ist. Die Erkrankung führt häufig zum terminalen Nierenversagen. Als extrarenale Symptome treten eine sensorineurale Innenohrschwerhörigkeit und typische Augenveränderungen auf. Diese Befunde wurden erstmals 1927 durch den englischen Arzt Arthur C. Alport beschrieben (Alport 1927, Atkin et al. 1988, Flinter et al. 1988, Gubler et al. 1993, Hinglais et al. 1972).

Das Alport-Syndrom ist die häufigste hereditäre Nierenerkrankung bei Kindern und Jugendlichen. Es sind drei Erbgänge bekannt: der am häufigsten vorkommende X-chromosomale Erbgang, der autosomal-rezessive Erbgang sowie der seltene autosomal-dominante Erbgang (Antignac 1995, Mochizuki et al. 1994). Die Prävalenz der X-chromosomal vererbten Erkrankung in den USA beträgt circa 1:5000 (Gross und Weber 2005), die der autosomal-rezessiven 1:50.000 (Flinter et al. 1988). Durch den X-chromosomalen Erbgang sind vor allem Jungen und Männer betroffen, ungefähr 80% der Patienten sind männlich.

Bei allen drei Erbgängen liegt eine Genmutation des Typ-IV-Kollagens der glomerulären Basalmembran vor. Das X-chromsomale Alport-Syndrom entsteht durch einen Defekt im COL4A5-Gen auf dem X-Chromosom, beim autosomal-rezessiven Alport-Syndrom sind die Gene COL4A3 und COL4A4 auf Chromosom 2 betroffen (Antignac 1995, Mochizuki et al. 1994, Tryggvason 1996).

1-2% der Patienten mit terminalem Nierenversagen in Europa und 2,3% der nierentransplantierten Patienten in Nordamerika haben ein Alport-Sydrom (Wing und Brunner 1989, Kashtan 2001).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Verzögerung der Progression zum terminalen Nierenversagen bei Patientinnen mit X-chromosomalem oder autosomalem Alport-Syndrom, die mit einem ACE-Inhibitor therapiert werden, zu zeigen.

1.2. Pathologie und Pathogenese

Basalmembranen grenzen im Körper verschiedene Gewebe voneinander ab, sie umgeben Epithelien, Endothelien, periphere Nerven, Muskel- und Fettzellen. Sie beeinflussen den Zellmetabolismus, die Zelldifferenzierung, die Zellmigration sowie die Zellpolarität. Im Glomerulus der Niere dient die Basalmembran der Ultrafiltration des Blutplasmas. Die glomeruläre Basalmembran ist circa 300-350 nm dick und aus einer Lamina rara interna zum Endothel gelegen, einer zentralen Lamina densa und einer Lamina rara externa zu den Podozyten gelegen aufgebaut. Dieser typische dreischichtige Aufbau ist beim Alport-Syndrom zerstört. Die Filtereigenschaften der glomerulären Basalmembran werden durch ihre Bestandteile bestimmt, sie setzt sich wie alle Basalmembranen aus Typ-IV-Kollagen, Laminin, Proteoglykanen und Entacin / Nidogen zusammen (Weber 1992).

Proteoglykane sind Proteine mit Heparansulfat-, Chondroitinsulfat- oder Dermatansulfat-Seitenketten, diese tragen zur negativen Ladung der Basalmembran bei, was eine besonders wichtige Rolle bei der ladungsselektiven Ultrafiltration spielt. Zusätzlich stabilisieren Proteoglykane die Basalmembran über die Bindung an Typ-IV-Kollagen, Entacin / Nidogen sowie Laminin.

Laminine sind Glykoproteine, die aus einer α-, einer β- und einer γ- Untereinheit bestehen. Sie werden über Entacin / Nidogen an Typ-IV-Kollagen gebunden und spielen somit eine wichtige Rolle bei der Verankerung der Zellen in der extrazellulären Matrix (Miner 1999 b).

Typ-IV-Kollagen ist wie Laminin ein ubiquitärer Bestandteil der Basalmembranen und stellt ein tripelhelikales Strukturprotein aus α-helikalen Polypeptidketten dar. Die Familie der Typ-IV-Kollagene besteht aus sechs α(IV)-Ketten, diese werden von sechs verschiedenen Genen COL4A1-COL4A6 kodiert. Jedes Monomer des Typ-IV-Kollagen-Netzwerks besteht aus drei linksgängigen α-Ketten, diese bilden durch Wasserstoffbrücken eine rechtsgängige Superhelix aus. Diese besteht aus ca. 1400 Glycin-X-Y-Wiederholungen, die durch mehrere nicht-kollagenöse Domänen unterbrochen werden. Jede Typ-IV-Kollagen-α-Kette besteht aus einer nicht-kollagenösen Domäne (NC1) am carboxyterminalen Ende, einer zentralen kollagenösen Domäne aus Glycin-X-Y-Wiederholungen, sowie einer kurzen aminoterminalen nicht-kollagenösen 7S-Domäne. Durch Zusammenlagerung der carboxyterminalen NC1-Domänen bilden jeweils drei Kollagen-Typ-IV-α-Ketten

Heterotrimere (Boutaud et al. 2000).

Die Typ-IV-Kollagen-Trimere verbinden sich miteinander durch carboxy- und aminoterminale Interaktionen und bilden so die Netzwerke der Basalmembranen. Es existieren drei Typ-IV-Kollagen-Heterotrimere: α1-α1-α2(IV)-Trimere, α3-α4-α5(IV)-Trimere, sowie α5-α5-α6(IV)-Trimere. Die α(IV)-Ketten sind zum Teil gewebespezifisch in den unterschiedlichen Basalmembranen verteilt. Während die α1(IV)- und α2(IV)-Ketten ubiquitär vorkommen, dominieren α3(IV)-, α4(IV)- und α5(IV)-Ketten in den Basalmembranen der Tubuli seminiferi des Hodens, der Glomeruli der Nieren, der vorderen Linsenkapsel des Auges sowie der Cochlea. (Gunwar et al. 1998) Disulfidbrücken stabilisieren das α3-α4-α5-Netzwerk in der glomerulären Basalmembran zusätzlich. α5-α5-α6(IV)-Netzwerke sind vor allem an Stellen mit starker Dehnungsbelastung wie in der Bowman-Kapsel um den Glomerulus, der epidermalen Basalmembran, dem Ösophagus und der glatten Muskulatur zu finden (Gross und Weber 2005, Hudson et al. 1993, Hudson 2004).

Normalerweise formen die α3(IV)- und α4(IV)-Ketten Trimere mit den α5(IV)-Ketten, um in die Basalmembranen eingebaut zu werden. Bei COL4A5-Mutationen, bei denen keine oder nur eine verkürzte α5(IV)-Kette gebildet wird, wie es beispielsweise bei Deletionen oder *Frameshift*-Mutationen beim Alport-Syndrom der Fall ist, können sich die Trimere aus α3(IV)-, α4(IV)- und α5(IV)-Ketten nicht mehr ausbilden, keine der drei α-Ketten kommt dann in der Basalmembran vor. Mutationen in den α3(IV) und α4(IV)-Ketten können ähnliche Folgen haben (Kashtan 2003).

Anfangs findet sich in der glomerulären Basalmembran der sich entwickelnden Niere lediglich das embryonale α1-α1-α2-Netzwerk, welches nach kurzer Zeit durch das α3-α4-α5-Netzwerk ersetzt wird. Dieser Vorgang wird als sogenannter „*developmental switch*“ bezeichnet. Der „*developmental switch*“ findet bei Patienten mit Alport-Syndrom nicht statt, bei ihnen herrscht weiterhin das fetale Verteilungsmuster aus α1-α1-α2-Trimeren vor. Die Persistenz dieser fetalen Isoformen des Typ-IV-Kollagens in der glomerulären Basalmembran bei Alport-Patienten erhöht die Anfälligkeit gegenüber proteolytischem Abbau durch Kollagenasen und Cathepsine. Der Einbau Cystein-reicher α3-α4-α5-Ketten erhöht normalerweise die Stabilität der glomerulären Basalmembran sowie die Resistenz gegenüber proteolytischer Degradation. Die Abwesenheit dieser schützenden Typ-IV-Kollagen-Isoformen beim Alport-Syndrom kann die fortschreitende Aufsplitterung und Fibrose der glomerulären Basalmembran erklären. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das α1-α1-α2-Netzwerk essentiell

zur regelrechten glomerulären Entwicklung ist, während das α3-α4-α5-Netzwerk der langfristigen Aufrechterhaltung der glomerulären Struktur und Funktion dient (Harvey et al. 1998, Kalluri et al. 1997).

1.3. Klinik

Das Alport-Syndrom ist klinisch sehr heterogen. Verschiedenste Phänotypen sowie Ausprägungen, welche das Auftreten eines terminalen Nierenversagens, das Vorhandensein von Taubheit, die Art der Veränderungen der glomerulären Basalmembran und andere extrarenale Manifestationen betreffen, sind beschrieben (Feingold et al. 1985).
Das erste und häufigste Symptom beim Alport-Syndrom ist die persistierende Mikrohämaturie, die bei allen männlichen Patienten bereits in den ersten Lebensjahren auftritt (Kashtan und Michael 1996). Von den Mädchen und Frauen, die heterozygote Merkmalsträger des X-chromosomalen und des autosomal-rezessiven Alport-Syndroms sind, entwickeln 95% eine intermittierende Hämaturie, bei bis zu 5-10% der Patientinnen manifestiert sich die Hämaturie jedoch nie (Tishler 1979). Typischerweise treten die Episoden mit Hämaturie nach Infekten der oberen Atemwege auf (Gubler 2008). Sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten mit X-chromosomalem Alport-Syndrom können Episoden mit Makrohämaturie auftreten. Die Nierenbeteiligung schreitet bei allen männlichen Patienten, die vom X-chromosomalen sowie vom autosomal-rezessiven Alport-Syndrom betroffen sind, und bei weiblichen Patienten mit autosomal-rezessivem Alport-Syndrom von Hämaturie über Proteinurie und Nierenfunktionsstörung bis hin zur chronischen Niereninsuffizienz und zum Nierenversagen fort (Kashtan 2001).

Die Proteinurie als weiteres renales Symptom beim Alport-Syndrom tritt normalerweise im Kindesalter noch nicht auf. Sie entwickelt sich jedoch im Verlauf der Erkrankung bei allen männlichen Patienten mit X-chromosomalem Alport-Syndrom und bei Männern und Frauen mit autosomal-rezessivem Alport-Syndrom. Die Proteinurie nimmt mit steigendem Lebensalter zu und kann in einem nephrotischen Syndrom enden. Viele heterozygote Patientinnen mit X-chromosomalem Alport-Syndrom haben eine Proteinurie, auch hierfür steigt die Häufigkeit mit dem Alter (Kashtan 2003).

Die chronische Niereninsuffizienz wird von der Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) der US-amerikanischen National Kidney Foundation definiert als laborchemisch oder histologisch gesicherte strukturelle oder funktionelle Nierenschädigung, die länger als drei Monate besteht oder als eine Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von unter 60 ml/min/1.73m^2 Körperoberfläche. Ein terminales Nierenversagen liegt vor bei einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate unter 15 ml/min/1.73m^2, die in den meisten Fällen von Zeichen einer Urämie begleitet wird, oder als die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie wie beispielsweise Dialyse oder Transplantation (National Kidney Foundation 2002).

Tabelle 1: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz

(modifiziert nach The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2008, S. 5)

Stadium	GFR (ml/min/1.73m^2)	Beschreibung	Prävalenz (%)
1	≥90	normale oder reduzierte GFR mit Nierenschädigung	3,3
2	60–89	leicht reduzierte GFR mit Nierenschädigung	3,0
3	30-59	moderat reduzierte GFR	4,3
4	15-29	stark reduzierte GFR	0,2
5	<15	bestehendes Nierenversagen	0,1

Die häufigsten Ursachen einer chronischen Niereninsuffizienz in Deutschland sind der Diabetes mellitus Typ 2 mit 32% sowie vaskuläre Nephropathien mit 23%. Das Alport-Syndrom als hereditäre Nephropathie ist mit 1% eine der selteneren Ursachen, führt jedoch durch den progredienten Verlauf in der Regel zu einem terminalen Nierenversagen (Frei und Schober-Halstenberg 2005/2006). Bis zum 30. Lebensjahr leiden 60% der Männer mit X-chromosomalem Alport-Syndrom daran, 90% bis zum 40. Lebensjahr. Wie schnell diese Progression zur terminalen Niereninsuffizienz verläuft, hängt vor allem von der Art der Mutation im COL4A5-Gen ab (Jais et al. 2000).

Die meisten Patientinnen mit X-chromosomalem Alport-Syndrom zeigen einen benignen Verlauf, trotzdem erkranken circa 12% von ihnen vor dem 40. Lebensjahr an einer chronischen Niereninsuffizienz mit terminalem Nierenversagen (Jais et al. 2003). Bei männlichen und weiblichen Patienten mit autosomal-rezessivem Alport-Syndrom kommt es meist zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr zum Nierenversagen (Kashtan 2003). Unterschieden werden beim X-chromosomalen Alport-Syndrom eine juvenile und eine adulte Verlaufsform - je nachdem, wann die Patienten terminal niereninsuffizient werden. Sind die Alport-Patienten unter 31 Jahre alt bei Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz, spricht dies für die juvenile Verlaufsform, sind sie über 31 Jahre alt, kann die adulte Verlaufsform angenommen werden (Gregory et al. 1996).

Bei 25-40% der männlichen Patienten mit X-chromosomalem Alport-Syndrom treten typische Augenveränderungen auf (Gross und Kashtan 2009). Diese bestehen vor allem aus einem Lenticonus anterior, einer Vorwölbung der vorderen Linsenoberfläche bei verdünnter vorderer Linsenkapsel (Choi et al. 2005). Dieser tritt bei 10-30% der Patienten auf und kann entweder durch die Ophthalmoskopie oder durch Untersuchung mit der Spaltlampe diagnostiziert werden (Pirson 1999). Der Lenticonus anterior ist nahezu pathognomonisch für das Alport-Syndrom (Kashtan 2001) und tritt meistens bei Patienten auf, die eine schnelle Progression zu terminalem Nierenversagen und zu Taubheit aufweisen (Atkin et al. 1988). Dies lässt sich dadurch erklären, dass der Lentikonus wesentlich häufiger bei Patienten mit großen COL4A5-Deletionen oder Mutationen auftritt, die das Leseraster verändern (Jais et al. 2000). Der Lenticonus anterior kann das Sehvermögen beeinträchtigen und durch einen Ersatz der Linse therapiert werden (Savige et al. 2010).
Ferner können eine Makulopathie, die aus weißen und gelben Flecken oder Granulationen in der perimakulären Region besteht, sowie wiederkehrende Korneaerosionen auftreten (Perrin et al. 1980). Die zentrale sowie die periphere Retinopathie beeinflussen das Sehvermögen nicht und müssen somit auch nicht therapiert werden (Savige et al. 2010).

Die Innenohrschwerhörigkeit im Bereich von 2000 bis 8000 Hz ist bei ungefähr 80% der männlichen Patienten und 45% der weiblichen Patienten als häufigste extrarenale Manifestation mit dem Alport-Syndrom assoziiert (Jais et al. 2000). Das Hördefizit besteht nicht von Geburt an, ist im Verlauf der Erkrankung bei männlichen Patienten mit

X-chromosomalem Alport-Syndrom und männlichen sowie weiblichen Patienten mit autosomal-rezessivem Alport-Syndrom fortschreitend und kann sich auch auf tiefere Frequenzen ausweiten. Meist lässt sich eine Hörminderung feststellen, bevor es zum Nierenversagen kommt (Pirson 1999).

Harvey et al. konnten 2001 anhand eines Tiermodells zeigen, dass bei der sensorineuralen Innenohrschwerhörigkeit beim Alport-Syndrom am wahrscheinlichsten das Ligamentum spirale des Innenohrs betroffen ist (Harvey et al. 2001). Taubheit beim Alport-Syndrom ist wahrscheinlich die Folge des Verlusts des α3-α4-α5(IV)-Netzwerks in der Basalmembran der Kochlea (Kalluri et al. 1998).

In frühen Stadien des Alport-Syndroms lässt sich die Innenohrschwerhörigkeit nur durch Audiometrie feststellen (Kashtan und Michael 1996). Als Therapiemöglichkeiten der Wahl bei eingeschränktem Hörvermögen gelten die Anpassung eines Hörgeräts oder die Implantation eines Kochleaimplantats.

In einer Studie von Jais et al. im Jahr 2000 wurde gezeigt, dass männliche Patienten mit großen Deletionen, *Nonsense*-Mutationen und *Splice-site*-Mutationen auf dem COL4A5-Gen ein 50%iges Risiko haben, bis zum 10. Lebensjahr zu ertauben (Jais et al. 2000). Bei Frauen mit X-chromosomalem Alport-Syndrom tritt seltener und später eine Innenohrschwerhörigkeit auf (Jais et al. 2003). Beinahe alle Patienten mit autosomal-rezessivem Alport-Syndrom leiden früher oder später an Taubheit. Als Differentialdiagnosen bei einer Hörminderung mit Nierenbeteiligung müssen folgende erbliche Erkrankungen in Betracht gezogen werden: Mitochondriale Zytopathie, Muckle-Wells-Syndrom, Bardet-Biedl-Syndrom, Alström-Syndrom, Morbus Charcot-Marie-Tooth, Cockayne-Syndrom sowie das Branchio-oto-renale Syndrom (Pirson 1999).

Da die physiologische Blutdruckregulation eng mit der Nierenfunktion zusammenhängt, zeigen sich bei Alport-Patienten ebenso wie bei Patienten mit anderen chronischen Nierenerkrankungen gehäuft eine arterielle Hypertonie und andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Prävalenz und Schwere der arteriellen Hypertonie steigen mit zunehmendem Alter. Wie die Proteinurie tritt die Hypertonie wesentlich häufiger bei männlichen als bei weiblichen Patienten mit X-chromosomalem Alport-Syndrom auf, beim autosomal-rezessiven Alport-Syndrom sind beide Geschlechter nahezu gleich häufig betroffen (Kashtan und Michael 1996, Kashtan 2003).

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einhergeht. Umgekehrt

wurde festgestellt, dass eine Einstellung des Blutdrucks auf niedrig-normale Werte Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorbeugen und das Fortschreiten einer chronischen Niereninsuffizienz verhindern kann (The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2008).

1.4. Genetik

Das Alport-Syndrom folgt im Wesentlichen zwei bekannten Erbgängen. In circa 85% der Fälle wird die Erkrankung X-chromosomal vererbt, sie entsteht durch einen Defekt im COL4A5-Gen (Antignac 1995, Lemmink et al. 1997, Tryggvason 1996).
Der autosomal-rezessive Erbgang tritt bei 10-15% der Patienten mit Alport-Syndrom auf, hierbei sind die Gene COL4A3 und COL4A4 betroffen (Knebelmann et al. 1995, Lemmink et al. 1994, Mochizuki et al. 1994).
Bei einer COL4A3/4-Mutation lässt sich ebenfalls ein autosomal-dominanter Erbgang feststellen, dieser ist jedoch mit circa 5% sehr selten (Hudson et al. 2003).
Es gibt sechs verschiedene Kollagen-Typ-IV-Gene auf drei verschiedenen Chromosomen. Die COL4A1- und COL4A2-Gene auf Chromosom 13 kodieren für die α1- und α2-Ketten des fetalen Typ-IV-Kollagens. Die COL4A3/4-Gene liegen auf Chromosom 2 und kodieren für die α3- und α4-Ketten des Typ-IV-Kollagens, die α5- und α6-Ketten werden vom COL4A5/6-Gen auf dem X-Chromosom kodiert (Heikkilä und Soininen 1996, Mochizuki et al. 1994, Tryggvason 1996). Zur Zeit sind weltweit über 300 Mutationen im COL4A5-Gen beschrieben (Lemmink et al. 1997, Tryggvason 1996).

Tabelle 2: Genetik des Alport-Syndroms, AS - Alport-Syndrom (modifiziert nach Kashtan 2004, S. 178).

Kollagen-Typ-IV-Kette	**Gen**	**Genlocus**	**Chromosom**	**Mutation**	**Krankheit (phänotypische Ausprägung)**
α1(IV)	COL4A1		13		keine
α2(IV)	COL4A2		13		keine
α3(IV)	COL4A3	2q35-37	2	Insertion, Deletion, *Frameshift*, *Nonsense*, *Missense*	autosomal-rezessives AS / autosomal-dominantes AS / Familiäre Benigne Hämaturie
α4(IV)	COL4A4	2q35-37	2	*Frameshift*, *Missense*, Spleißvarianten bei Familiärer Benigner Hämaturie	autosomal rezessives AS / autosomal dominantes AS / Familiäre Benigne Hämaturie
α5(IV)	COL4A5	Xq22	X	Glycinmutationen, *In-frame*, *Frameshift*, *Nonsense*, Spleißvarianten, *Large Rearrangement*	X-chromosomales AS (+diffuse Leiomyomatose)
α6(IV)	COL4A6	Xq22	X	Deletion	diffuse Leiomyomatose

X-chromosomales Alport-Syndrom:

Ungefähr 85% aller am Alport-Syndrom erkrankten Patienten leiden unter der X-chromosomal vererbten Form. Hierbei liegt die Mutation auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq22) und betrifft das COL4A5-Gen, welches für die α5-Kette des Typ-IV-Kollagens kodiert (Antignac 1995, Barker et al. 1990, Hostikka et al. 1990).
Bisher sind über 300 Mutationen wie beispielsweise Glycin-X-Y-*Missense*-Mutationen, *Frameshift*-Mutationen, *Large Rearrangements*, *Nonsense*-Mutationen, *In-frame*-Mutationen und viele weitere bekannt. In 40% der Fälle konnte eine Glycin-X-Y-*Missense*-Mutation gefunden werden. Gross et al. haben hierbei 2004 festgestellt, dass die Patienten einen milderen Verlauf zeigen und die terminale Niereninsuffizienz umso später erreichen, je weiter diese Mutation in Richtung des N-terminalen Endes des Gens liegt (Antignac 1995, Gross et al. 2004 a).
Der Ersatz von Glycin in der kollagenen Domäne der α5-Kette durch eine andere Aminosäure behindert die normale Faltung dieser Kette zusammen mit anderen α-Ketten zu einer Tripelhelix. Da Glycin die am wenigsten sperrige Aminosäure darstellt und somit klein genug ist, um in das Innere der eng gewundenen Tripelhelix zu passen, verursacht der Austausch durch eine größere Aminosäure ein Abknicken oder Entfalten der Tripelhelix (Kashtan 2003).

Tabelle 3: Mutationsarten und -häufigkeiten beim X-chromosomalen Alport-Syndrom (modifiziert nach Gross et al. 2004 a, S. 351)

X-chromosomales Alport-Syndrom:	
Mutationsart:	**Häufigkeit (%)**
Glycin-X-Y-*Missense*	40
Frameshift	20
Large (COL4A5-) *Rearrangements*	15
Nonsense	7,5
Donor splice site	7,5
Acceptor splice site	7,5
In-frame	2,5

Beim X-chromosomalen Alport-Syndrom kann - zumindest bei den männlichen Patienten - eine Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp nachgewiesen werden. Mutationen, die zu einem verkürzten Protein führen (*Large Rearrangements*), *Nonsense*-Mutationen oder kleine Mutationen auf dem COL4A5-Gen, die das Leseraster verändern, führen bei betroffenen Jungen und Männern mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% zum terminalen Nierenversagen vor dem 30. Lebensjahr. Mutationen, wie zum Beispiel *Missense*-Mutationen oder *In-frame*-Mutationen, führen meist zu einer milderen Verlaufsform (Jais et al. 2000, Jais et al. 2003). Die Wahrscheinlichkeit für männliche Alport-Patienten, eine Hörminderung vor dem 30. Lebensjahr zu entwickeln, wird ebenfalls vom Typ der COL4A5-Mutation bestimmt. Die Wahrscheinlichkeit beträgt 60% bei Patienten mit *Missense*-Mutation, 90% bei anderen Mutationen. Augenveränderungen, speziell der Lenticonus anterior, wurden in der ECASCA-Studie von Jais et al. im Jahr 2000 bei Familien mit früher Progression zur terminalen Niereninsuffizienz gefunden und meist assoziiert mit Deletionen großer Genabschnitte. Ebenfalls in dieser Studie wurde festgestellt, dass bei der Makulopathie keine signifikante Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp auftrat (Jais et al. 2000).

Konnte in der ECASCA-Studie eine Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp bei männlichen Alport-Patienten gezeigt werden, war diese jedoch in einer Studie von Jais et al. 2003 bei weiblichen Patienten nicht signifikant. Beobachtet wurde bei den Mädchen und Frauen eine sehr große Variabilität betreffend das Alter und das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz, unabhängig davon, welche Mutation im COL4A5-Gen vorlag. Ebenso konnte im Gegensatz zu den untersuchten männlichen Patienten bei den Frauen kein Zusammenhang zwischen Mutationsart und ultrastrukturellen Veränderungen der Basalmembran gezeigt werden. Eine Erklärung für die große Heterogenität des Phänotyps bei weiblichen Patienten mit X-chromosomal vererbtem Alport-Syndrom liefert die Lyon-Hypothese bzw. die X-Chromosom-Inaktivierung. Hierunter versteht man die Inaktivierung eines der beiden X-Chromosomen in jeder weiblichen Zelle, die zur Dosisregulierung von Genprodukten erforderlich ist. Welches X-Chromosom dabei aktiviert bleibt, ist zufällig. Die große phänotypische Variabilität bei Patientinnen mit X-chromosomalem Alport-Syndrom wird durch die relativen Aktivitäten der mutierten und der normalen COL4A5-Allele erklärt (Kashtan 2007, Wutz und Gribnau 2007). Es bleibt also zu sagen, dass es bei einzelnen Mädchen und Frauen mit Alport-Syndrom durch die große intrafamiliäre Heterogenität des Phänotyps sowie das

Fehlen einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation unmöglich ist, den Verlauf der Erkrankung genau vorherzusagen. Der beste prognostische Marker bleibt wohl das Auftreten und das Ausmaß der Proteinurie. Letztgenannte sowie die Hörminderung gelten bei Alport-Patientinnen als Risikofaktoren für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz (Jais et al. 2003).

Autosomal-rezessives Alport-Syndrom:

Es wird geschätzt, dass bei einer Prävalenz von 1:50.000 ungefähr 1% der Menschen heterozygote Träger eines autosomal-rezessiven Alport-Syndroms sind (Gross et al. 2003 a). Eine autosomal-rezessive Vererbung sollte vermutet werden, wenn eine Person die typische Klinik mit Hämaturie, Proteinurie, Hörminderung und Augenveränderungen aufweist, bei den Eltern jedoch keine oder nur milde Symptome bestehen. Junge Frauen und auch Männer, die ernsthaft erkrankt sind - zum Beispiel an Taubheit oder Nierenversagen vor dem 20. Lebensjahr - sollten ebenfalls auf ein autosomal-rezessives Alport-Syndrom untersucht werden. Eine mikroskopische Hämaturie kann bei allen homozygoten Patienten sowie bei circa der Hälfte der heterozygoten Patienten gefunden werden (Longo et al. 2006, Pirson 1999).
Die Mutationen, die zum autosomal-rezessiven Alport-Syndrom führen, sind Mutationen in beiden Allelen des COL4A3-Gens oder des COL4A4-Gens, es liegt entweder ein homozygoter oder ein *compound*-heterozygoter Gendefekt vor (Gross und Kashtan 2009). Heterozygote Mutationen des COL4A3- oder COL4A4-Gens verursachen die Familiäre Benigne Hämaturie, deren phänotypische Ausprägung sehr variabel ist. Das klinische Spektrum reicht von vollkommener Symptomfreiheit über intermittierende Mikrohämaturie bis hin zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion oder isolierter Taubheit. Unklar ist jedoch, ob eine COL4A3/4-Heterozygotie auch zu einer Niereninsuffizienz führen kann. Das autosomal-rezessive Alport-Syndrom und die Familiäre Benigne Hämaturie können durch identische Mutationen der COL4A3- und COL4A4-Gene verursacht werden, beides sind Typ-IV-Kollagenerkrankungen (Gross und Weber 2005, Gross et al. 2003 a).

Die beschriebenen COL4A3/4-Mutationen beim autosomal-rezessiven Alport-Syndrom sind *Nonsense*-, *Frameshift*-, *Splicing*- und *Missense*-Mutationen. Wie beim X-chromosomalen Alport-Syndrom ist eine häufige Mutation eine Glycin-Substitution in der Kollagendomäne der α3(IV)- oder α4(IV)-Ketten (Heidet et al. 2001).

Tabelle 4: Vergleich X-chromosomales Alport-Syndrom mit autosomal-rezessivem Alport-Syndrom

	X-chromosomales Alport-Syndrom	**autosomal-rezessives Alport-Syndrom**
Hämaturie:	immer vorhanden	meistens vorhanden
Proteinurie:	im höheren Lebensalter fast immer vorhanden	teilweise vorhanden
Gen:	COL4A5	COL4A3/4
Genprodukt:	α5(IV)-Kollagen	α3/4(IV)-Kollagen
Genlocus:	X-Chromosom	Chromosom 2
Patienten:	meist Jungen und Männer betroffen	-homozygot/compound-heterozygot: Männer und Frauen gleichermaßen betroffen -heterozygot: Familiäre Benigne Hämaturie / autosomal-dominantes Alport-Syndrom
terminales Nierenversagen:	über 2/3 der männlichen Patienten (Jais et al. 2000)	bei Männern und Frauen gleichermaßen vorhanden

<u>Autosomal-dominantes Alport-Syndrom:</u>

Ungefähr 5% der Patienten mit Alport-Syndrom leiden an der autosomal-dominant vererbten Form der Erkrankung. Ursächlich für das autosomal-dominante Alport-Syndrom ist eine heterozygote Typ-IV-Kollagen-Mutation in den COL4A3- und COL4A4-Genen (Jais et al. 1997).

Bevor man jedoch die Diagnose eines autosomal-dominanten Alport-Syndroms stellt, sollte man die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass der Patient von einer anderen autosomal-dominant vererbten progressiven Glomerulonephritis wie zum Beispiel der

fokal segmentalen Glomerulosklerose betroffen sein könnte. Ebenfalls ist es schwer, das autosomal-dominante Alport-Syndrom von einer Familiären Benignen Hämaturie abzugrenzen. Mutationen in den COL4A3/4-Genen führen zu einem Krankheitsspektrum, das von Familiärer Benigner Hämaturie über ein autosomal-rezessives bis hin zu einem autosomal-dominanten Alport-Syndrom reicht (Conlon et al. 1995, Jais et al. 1997).
Marcocci et al. (2009) konnten in einer Studie mit 38 autosomal-dominanten Alport-Patienten mit einer COL4A4-Mutation zeigen, dass alle Patienten eine Hämaturie und Veränderungen der glomerulären Basalmembran, sowie fast die Hälfte der Patienten ebenfalls eine Proteinurie aufwiesen. Zusätzlich stieg die Wahrscheinlichkeit, eine chronische Niereninsuffizienz zu entwickeln, signifikant mit dem Alter der Patienten. Es traten nur selten extrarenale Manifestationen des Alport-Syndroms auf und eine Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp konnte nicht festgestellt werden. Es bestehen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der phänotypischen Ausprägung des autosomal-dominanten Alport-Syndroms. Insgesamt ist zu sagen, dass der Verlauf der Erkrankung sehr variabel ist und am ehesten dem der Überträgerinnen des X-chromosomalen Alport-Syndroms entspricht (Marcocci et al. 2009).

1.5. Diagnose und Diagnostik

Die heute geforderten Kriterien zur Diagnosestellung des Alport-Syndroms umfassen drei der vier Folgenden: eine positive Familienanamnese bezüglich einer Hämaturie, eine bilaterale sensorineurale Innenohrschwerhörigkeit, Augenveränderungen sowie charakteristische ultrastrukturelle und immunhistochemische Veränderungen der glomerulären Basalmembran (Alport 1927, Atkin et al. 1988, Flinter et al. 1988, Gubler et al. 1993, Hinglais et al. 1972). Die Diagnosestellung beruht auf einer detaillierten Anamnese mit ausführlicher Familienanamnese sowie körperlicher Untersuchung, die audiologische und ophthalmologische Tests beinhalten sollte. Hinweisend auf ein Alport-Syndrom können perimakuläre Flecken, rezidivierende Korneaerosionen, eine gleichzeitig verdickte und ausgedünnte glomeruläre Basalmembran sowie eine Innenohrschwerhörigkeit sein (Pirson 1999). Besteht ein Lenticonus anterior kann bereits auf ein Alport-Syndrom geschlossen werden.

Die Familienanamnese kann in Bezug auf eine Hämaturie oder Niereninsuffizienz unauffällig sein, da bei ungefähr 10-15% der männlichen Patienten mit X-chromosomalem Alport-Syndrom *de-novo*-Mutationen auftreten (Kashtan 2001).
Weiterhin sollte der Patientenurin auf eine Hämaturie und Proteinurie untersucht werden, ebenfalls können Urinproben von Verwandten ersten und zweiten Grades analysiert werden. Eine laborchemische Analyse der Nierenfunktionswerte sowie eine Nierensonographie sind als wenig invasive Verfahren ebenfalls zu empfehlen. Eine Nierenbiopsie dient zur elektronenmikroskopischen Untersuchung der glomerulären Basalmembran und wird in Fällen empfohlen, bei denen die Klinik und die Familienanamnese nicht typisch sind, oder in Fällen, bei denen keine relevanten Mutationen gefunden wurden (Kashtan 2001).
Das Typ-IV-Kollagen der Basalmembranen im menschlichen Körper ist aus α-Untereinheiten aufgebaut. Das Kollagennetzwerk in der glomerulären Basalmembran besteht normalerweise aus α3(IV)-, α4(IV)- und α5(IV)-Ketten während sich in der epidermalen Basalmembran α1(IV)-, α2(IV)-, α5(IV)- und α6(IV)-Ketten befinden, α3(IV)- und α4(IV)-Ketten kommen hier nicht vor. Pathognomonisch für das Alport-Syndrom ist die verringerte Expression von α3-, α4- oder α5-Kollagen-Typ-IV-Ketten in der glomerulären Basalmembran. Eine Mutation in nur einer α(IV)-Kette führt zu einem defekten Kollagennetzwerk der Basalmembranen und zur Persistenz fetaler α1(IV)- und α2(IV)-Ketten. Sowohl die α3-, α4- als auch die α5-Kette werden dann nicht ausgebildet und können nicht nachgewiesen werden. Eine Besonderheit in der Diagnostik des X-chromosomalen Alport-Syndroms stellt die Möglichkeit einer Hautbiopsie dar. Da durch den COL4A5-Gendefekt die α5-Kette sowohl in der glomerulären Basalmembran der Niere als auch in der epidermalen Basalmembran fehlt, genügt hier eine einfache Hautbiopsie zur Diagnosesicherung (Lagona et al. 2008).
Bei der immunhistochemischen Analyse der Typ-IV-Kollagen-Expression in den Basalmembranen von Haut oder Niere werden monoklonale Antikörper gegen α(IV)-Ketten verwendet, die Färbung wird normalerweise an den Biopsien mit der indirekten Immunfluoreszenzmethode durchgeführt (Lagona et al. 2008, Mazzucco et al. 1998).
Bei männlichen Patienten mit X-chromosomalem Alport-Syndrom zeigt sich normalerweise keine Anfärbbarkeit der α5(IV)-Kette, während bei Überträgerinnen ein mosaikartig angefärbtes Muster zu sehen ist. Das Auftreten dieses Musters kann durch die Lyon-Hypothese (s.u.) erklärt werden (Lagona et al. 2008). Dennoch gilt die immunhistochemische Analyse der Haut- oder Nierenbiopsie und das Fehlen von

α3(IV)-, α4(IV)- und α5(IV)-Ketten in der glomerulären bzw. epidermalen Basalmembran mittlerweile nicht mehr als Beweis, sondern kann nur noch hinweisend auf das Vorliegen eines Alport-Syndroms sein. Ein normales Ergebnis der immunhistochemischen Analyse schließt die Erkrankung nicht aus, da ungefähr 20% der betroffenen Männer mit X-chromosomalem Alport-Syndrom eine normale Anfärbbarkeit der glomerulären Basalmembran für α3(IV)-, α4(IV)- sowie α5(IV)-Ketten zeigen (Kashtan 2001, Tryggvason 1995).
Zur Diagnosestellung des Alport-Syndroms sind Lichtmikroskopie und konventionelle Immunfluoreszenzmethoden nur bedingt hilfreich, sie dienen vor allem dazu, andere Nephropathien auszuschließen (Pirson 1999).
Elektronenmikroskopisch lassen sich hingegen die ultrastrukturellen Veränderungen der glomerulären Basalmembran beim Alport-Syndrom erkennen. Die frühste ultrastrukturelle Veränderung ist eine von normalerweise 300-350 nm auf teils 100 nm diffus ausgedünnte glomeruläre Basalmembran, ähnlich wie bei der Familiären Benignen Hämaturie, die bei heterozygoten Merkmalsträgern einer Alport-Mutation auftritt und in der Regel nicht zu einem Nierenversagen führt (s.u.). Charakteristisch für das Alport-Syndrom ist jedoch, dass die glomeruläre Basalmembran in einigen Bereichen auf bis zu 1200 nm verdickt, in anderen Bereichen ausgedünnt, lamelliert und aufgesplittert erscheint (Kashtan 2003). Obwohl diese Befunde bei 60-90% der Patienten mit Alport-Syndrom vorhanden sind, können sie als nicht pathognomonisch für das Alport-Syndrom angesehen werden, denn eine verdickte glomeruläre Basalmembran findet sich zum Beispiel auch bei der diabetischen Nephropathie (Gubler et al. 1993, Osterby 1997). Zumeist ist die normale Struktur der Niere bei jüngeren Patienten noch vorhanden, das Bild einer interstitiellen Fibrose sowie einer segmentalen Glomerulonephritis zeigt sich erst in höherem Alter (Grünfeld 1985). Gubler et al. stellten 1993 fest, dass die ultrastrukturellen Veränderungen der glomerulären Basalmembran teilweise mit der Art der Mutation sowie der Schwere der Erkrankung korrelieren (Gubler et al. 1993).

In Deutschland gibt es weltweit einzigartig eine Routinediagnostik für X-chromosomale und autosomale Gene. Eine molekulargenetische Analyse ist bei der frühzeitigen medikamentösen Therapie, der Familienplanung, der Frage einer Nierenspende, zur Pränataldiagnostik und zur Diagnosestellung bei Patienten mit unklarer klinischer Untersuchung hilfreich (Nagel et al. 2005). Außerdem lässt sich aufgrund des

phänotypisch heterogenen Verlaufes die Diagnose bei jungen Patienten, die noch nicht viele Symptome aufweisen, nicht immer sofort sicher stellen (Gross et al. 2004 a). Auch hier kann eine molekulargenetische Untersuchung von Nutzen sein. Die Wahl des zu testenden Gens basiert auf der Familienanamnese, klinischer Untersuchung und der Histopathologie (Kashtan 2001). Da beispielsweise das COL4A5-Gen ein sehr großes Gen aus 51 Exons ist, das sich auf 257 kb genomische DNA verteilt, bedeutet die Suche nach einer Mutation einen großen zeitlichen und finanziellen Aufwand (Hertz 2009).

Ebenfalls empfehlenswert zur Differentialdiagnostik, zur Risikoermittlung bei Angehörigen, zur Pränataldiagnostik sowie zur prädiktiven Diagnostik beim Alport-Syndrom ist eine ausführliche humangenetische Beratung der betroffenen Familien in speziellen genetischen Beratungsstellen.

1.6. Therapie

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) spielt eine wichtige Rolle bei der Genese chronischer Nierenerkrankungen. Angiotensin II ist hierbei ein zentraler Mediator, es ist ein Zytokin mit unterschiedlichen Effekten auf die Niere, die weit über seine ursprünglich bekannten hämodynamischen Effekte hinausgehen. Angiotensin II ist verantwortlich für einen Druckanstieg in den glomerulären Kapillaren, für die Induktion von Chemokinen und Sauerstoffradikalen und für die Stimulation der Synthese extrazellulärer Matrix. Zusätzlich wirkt Angiotensin II direkt auf die Integrität der Ultrafiltrationsbarriere des Glomerulus. Es vermindert die Synthese negativ geladener Proteoglykane und hemmt die Nephrin-Transkription. Da ein intakter Nephrin-Signalweg wichtig für das Überleben der Podozyten im Glomerulus ist, resultiert aus der Angiotensin-II-vermittelten Inhibition von Nephrin eine Apoptose der Podozyten, die einen wichtigen Teil der Filtrationsbarriere im Glomerulus darstellen. Diese Effekte führen langfristig zu einer Schädigung des Epithels der glomerulären Kapillaren, zu Entzündungsreaktionen, fibrotischem Umbau und endothelialer Dysfunktion, woraus eine chronische Niereninsuffizienz entstehen kann (Anderson et al. 1986, Rüster und Wolf 2006, Siragy und Carey 2010). Nicht nur Angiotensin II führt zur Nierenschädigung, auch Aldosteron trägt zur endothelialen Dysfunktion, Proteinurie und Fibrose bei. Daher kann die Verschlechterung der Nierenfunktion durch die Gabe von

Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten zusätzlich zu ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten aufgehalten werden (Rüster und Wolf 2006).

ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten schützen vor einem fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Bei diabetischer Nephropathie und bei durch andere Erkrankungen bedingter chronischer Niereninsuffizienz gehören sie in Kombination miteinander zur Therapie der Wahl (Wolf und Ritz 2005). Insgesamt zeigen ACE-Inhibitoren ein größeres nephroprotektives Potential als AT1-Antagonisten (Gross et al. 2004 b). Dieses ist wohl vor allem dadurch bedingt, dass ACE-Inhibitoren - als blutdruckunabhängige Wirkung - die fortschreitende Nierenfibrosierung hemmen, indem sie die intrazelluläre Signalkaskade inhibieren, bei der profibrotische Faktoren wie beispielsweise TGF-β und CTGF hochreguliert werden (Lewis et al. 2001, Gross und Weber 2005).

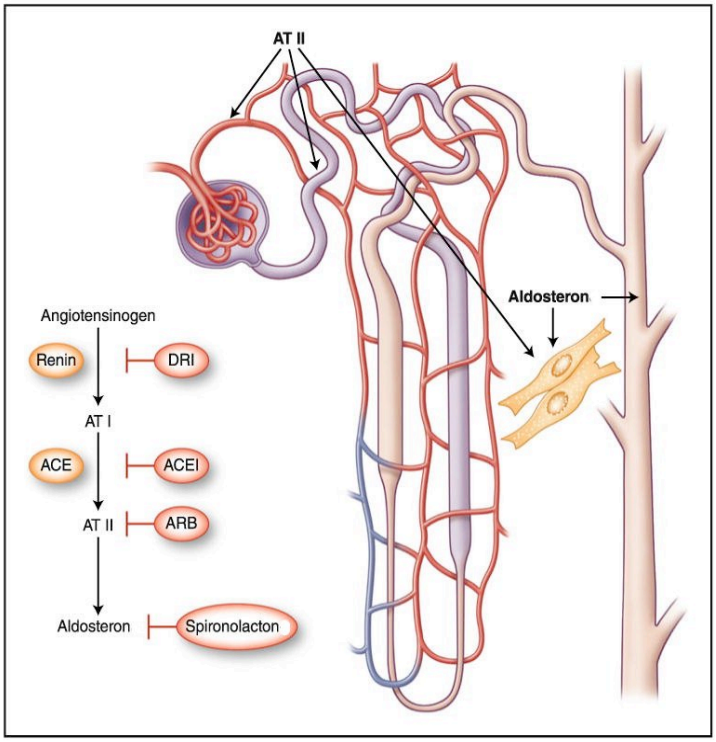


Abbildung 1: Aufbau eines Nephrons mit zugehörigem Kapillarsystem mit Angriffspunkten der RAAS-Inhibitoren
(DRI - direkter Renininhibitor, ACEI - ACE-Inhibitor,
ARB - AT1-Antagonist, AT II - Angiotensin II, AT I - Angiotensin I)
(modifiziert nach Pichler und de Boer 2010, S. 298)

Gehören ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten zur üblichen Therapie bei zahlreichen Nierenerkrankungen, fehlen diese Medikamente in der Standardtherapie des Alport-Syndroms nach wie vor.
Bis heute wurde nur in unkontrollierten Studien der Rückgang der Proteinurie bei Alport-Patienten unter einer ACE-Inhibitor-Therapie gezeigt (Cohen und Lemann 1996). In einer Studie von Gross et al. im Jahr 2003 konnte gezeigt werden, dass eine präemptive Therapie mit dem ACE-Inhibitor Ramipril in einem Alport-Mausmodell das Überleben um mehr als 100% verlängerte. ACE-Inhibitoren sowie AT1-Antagonisten verzögerten die Verschlechterung der Nierenfunktion und verlängerten das Überleben in COL4A3-/- Mäusen mit autosomal-rezessivem Alport-Syndrom. Wurde die Ramipril-Therapie vor dem Auftreten einer Proteinurie begonnen, verdoppelte sich das Überleben der Mäuse (Gross et al. 2003 b). Da die COL4A3-/- Mäuse am Vollbild des Alport-Syndroms bestehend aus Proteinurie, strukturellen Veränderungen der glomerulären Basalmembran und Progression zum terminalen Nierenversagen erkranken, besteht eine gute Übertragbarkeit des Tiermodells auf den Menschen.
Da momentan keine kurative Therapiemöglichkeit für das Alport-Syndrom zur Verfügung steht, ist das Ziel der bestehenden Therapien, die Progression der Erkrankung zu verhindern. Eine weitere Möglichkeit hierzu bietet der Einsatz des Immunsuppressivums Cyclosporin. Bei der Behandlung von Alport-Patienten mit Cyclosporin konnte in mehreren unkontrollierten Studien eine signifikante Reduktion der Proteinurie und eine Verzögerung der Nierenfunktionseinschränkung gezeigt werden. Die Nephrotoxizität einer Cyclosporintherapie betreffend, widersprechen sich jedoch die einzelnen Studienergebnisse. Insgesamt ist zu sagen, dass Cyclosporin eher zurückhaltend empfohlen wird (Callis et al. 1999, Charbit et al. 2007).

Die defekte glomeruläre Basalmembran beim Alport-Syndrom wird von verschiedenen Matrix-Metalloproteinasen (MMP), einer Familie von Endopeptidasen, abgebaut, was die Progression der Nierenerkrankung erheblich beeinflusst. Zeisberg et al. konnten an α3(IV)-/- Mäusen zeigen, dass die pharmakologische Inhibition der enzymatischen Aktivität einzelner MMP vor dem Auftreten einer Proteinurie die Progression der Erkrankung sowie die Proteinurie verzögern und das Überleben verlängern kann. Wurde die Therapie jedoch nach der Entwicklung einer Proteinurie begonnen, zeigte sich ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung mit ausgedehnter interstitieller Fibrose und frühem Ableben der α3(IV)-/- Mäuse, da laut Zeisberg et al. die bei der

Nierenfibrosierung anfallende Matrix nicht mehr durch die MMP abgebaut werden konnte (Zeisberg et al. 2006).

Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase (Statine) hemmen die Cholesterolsynthese. In den letzten Jahren wurden jedoch die Effekte der Statine jenseits der Lipidsenkung erkannt. Statine hemmen in der Niere die Proliferation mesangialer Zellen sowie die Produktion des profibrotischen Zytokins TGF-ß1. In einer Studie von Koepke et al. (2007) wurde gezeigt, dass die Überlebenszeit von COL4A3-Knockout-Mäusen, die mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor Cerivastatin therapiert wurden, um 28% verlängert werden konnte im direkten Vergleich mit nicht-therapierten Knockout-Mäusen. Die Proteinurie konnte reduziert und das Auftreten einer Urämie konnte verzögert werden. Diese Effekte sind assoziiert mit einer verminderten Nierenfibrosierung und einer Reduktion der inflammatorischen Zellinfiltration (Koepke et al. 2007).

Am Tiermodell konnten Gross et al. 2005 die antihypertensive Wirkung sowie den antiinflammatorischen und damit nephroprotektiven Effekt des Vasopeptidaseinhibitors AVE7688 zeigen. Es wurde festgestellt, dass der nephroprotektive und lebensverlängernde Effekt bei frühem Therapiebeginn wesentlich ausgeprägter war. Trotzdem ließ sich auch bei spätem Beginn der Therapie mit AVE7688 ein Überlebensvorteil zeigen. Diese Effekte lassen sich mit großer Wahrscheinlichkeit auch auf Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz übertragen (Gross et al. 2005).

Tabelle 5: Vergleich verschiedener Therapieansätze bei Patienten mit Alport-Syndrom bezüglich Reduktion der Proteinurie, Verzögerung des Nierenversagens und Einfluss auf die Nierenfibrosierung (modifiziert nach Gross und Weber 2005, S. 829).

Therapie	Reduktion der Proteinurie	Verzögerung des Nierenversagens	Einfluss auf Fibrose
ACE-Inhibitoren	>50%	>50%	Deutlich
AT1-Antagonisten	>50%	25%	Mittel
Vasopeptidase - inhibitor	>50%	>50%	Deutlich
Statine	>25%	25%	Mittel
Gentherapie	keine Daten	keine Daten	keine Daten

Für die Gentherapie als Therapiemöglichkeit beim Alport-Syndrom gibt es bis heute wenig klinische Untersuchungen. Ein großes Hindernis stellt nach wie vor der selektive Transfer des COL4A5-Gens in die Podozyten dar. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass beim erfolgreichen Transfer des α5(IV)-Kollagen-Gens mittels eines Adenovirus-Vektors in die glomerulären Zellen eine neue Membran aus α3(IV)-, α4(IV)- und α5(IV)-Kollagen-Tripelhelices synthetisiert werden konnte. Diese neue Membran konnte jedoch die Proteinurie nicht aufhalten, sodass die Gentherapie als Therapie der Zukunft beim Alport-Syndrom noch weiter klinisch erprobt werden muss (Imai et al. 2004).

Die Alport-Nephropathie kann ursächlich nur durch eine Nierentransplantation behandelt und geheilt werden. Der Erfolg einer Transplantation bei Alport-Patienten ist mit dem bei Patienten mit strukturellen Nierenerkrankungen vergleichbar. Im Transplantat kehrt die Erkrankung nicht wieder, es sei denn, der Spender hatte ebenfalls ein Alport-Syndrom (Gross und Kashtan 2009).

Eine Anti-GBM-Glomerulonephritis im Nierentransplantat ist eine seltene, aber katastrophale Manifestation des Alport-Syndroms bei 2-3% der transplantierten männlichen Patienten mit X-chromosomalem Alport-Syndrom. Patienten mit normalem Hörvermögen oder später Progression zum Nierenversagen sowie Frauen mit X-chromosomalem Alport-Syndrom haben ein sehr geringes Risiko, eine Allograft-Anti-GBM-Glomerulonephritis zu entwickeln (Kashtan 2000, Kashtan 2003). Die Pathogenese der Anti-GBM-Glomerulonephritis im Transplantat basiert vermutlich auf Antigenen in der Spenderniere, gegen die der Empfänger keine Immuntoleranz entwickelt hat (McCoy et al. 1982). Patientinnen mit autosomal-rezessivem sowie X-chromosomalem Alport-Syndrom sollten als Spender einer Niere nur sehr eingeschränkt in Betracht gezogen werden, auch wenn die Nierenfunktion noch normal ist, denn viele Frauen entwickeln erst in höherem Alter eine Nierenfunktionseinschränkung (Kashtan 2007).

1.7. Familiäre Benigne Hämaturie

Die Familiäre Benigne Hämaturie oder „*Thin basement membrane nephropathy*“ ist eine üblicherweise gutartige Nephropathie, der eine heterozygote Mutation des COL4A3- oder COL4A4-Gens auf dem langen Arm von Chromosom 2 und der daraus folgende Defekt der α3- und α4-Ketten des Typ-IV-Kollagens der glomerulären Basalmembran zugrunde liegt. Die beschriebenen Mutationen sind *Missense*-, *Frameshift*- sowie *Splicing*-Mutationen. Die Vererbung der Mikrohämaturie folgt einem autosomal-dominanten Erbgang (Kashtan 2003).

Die Familiäre Benigne Hämaturie ist bei Kaukasiern, Chinesen, Indianern und Afrikanern beschrieben. Die Prävalenz ist nicht genau bekannt, es wird vermutet, dass ungefähr 1% der Gesamtbevölkerung heterozygote Merkmalsträger sind. Das mediane Alter bei Symptombeginn liegt bei sieben Jahren bei Kindern und bei 37 Jahren bei Erwachsenen, meist manifestiert sich die Erkrankung jedoch im Kindesalter. Die Mehrzahl der Studien beschreibt, dass die Familiäre Benigne Hämaturie bei Frauen häufiger als bei Männern auftritt (Savige et al. 2003).

Zu den Diagnosekriterien der Familiären Benignen Hämaturie gehören eine positive Familienanamnese sowie Aufsplitterung und Verdünnung der glomerulären Basalmembran auf unter 250 nm. Bei über der Hälfte der Patienten sind COL4A3- oder COL4A4-Mutationen feststellbar. Fast alle Betroffenen zeigen eine intermittierende oder persistierende Mikrohämaturie, Episoden mit Makrohämaturie treten meist nach Infekten der oberen Atemwege auf. Extrarenale Manifestationen, arterielle Hypertonie sowie Proteinurie treten bei der Familiären Benignen Hämaturie im Gegensatz zum Alport-Syndrom meist nicht auf (Gross et al. 2004 a, Kashtan 1998, Kashtan 2003).

Die Familiäre Benigne Hämaturie kann klinisch nicht von den Anfangsstadien des Alport-Syndroms unterschieden werden. Während jedoch die glomeruläre Basalmembran bei der Familiären Benignen Hämaturie verdünnt bleibt bei einer relativ konstanten Nierenfunktion, unterliegt die glomeruläre Basalmembran beim Alport-Syndrom einem Prozess der Verdickung, der klinisch mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion bis zum Nierenversagen einhergeht. Die konstante Nierenfunktion bei der Familiären Benignen Hämaturie kann dadurch erklärt werden, dass die glomeruläre Basalmembran bei heterozygoten Mutationen der COL4A3- und COL4A4-Gene noch zu ungefähr 50% aus dem α3-α4-α5-Netzwerk besteht, welches der langfristigen Aufrechterhaltung der glomerulären Funktion dient (Kashtan 2004).

Wie für das Alport-Syndrom gibt es auch für die Familiäre Benigne Hämaturie keine spezifische Therapie. Nach der Diagnosestellung durch Klinik oder Nierenbiopsie werden die meisten Patienten alle ein bis zwei Jahre auf die Entwicklung einer Proteinurie, einer arteriellen Hypertonie oder einer Nierenfunktionseinschränkung untersucht (Kashtan 1998).
Die wichtigsten Differentialdiagnosen der Familiären Benignen Hämaturie sind die IgA-Glomerulonephritis sowie das X-chromosomale Alport-Syndrom, wobei auch an andere glomeruläre Erkrankungen, die eine Hämaturie verursachen, gedacht werden muss (Savige et al. 2003).

Tabelle 6: Familiäre Benigne Hämaturie und X-chromosomales Alport-Syndrom im Vergleich (modifiziert nach Savige et. al 2003, S. 1176).

	Familiäre Benigne Hämaturie	**X-chromosomales Alport-Syndrom**
Glomeruläre Basalmembran	verdünnt	verdünnt, im Laufe der Zeit verdickt und lamelliert
Typ-IV-Kollagen-Ketten in der glomerulären Basalmembran	α3-, α4- und α5-Ketten vorhanden	a) α3-, α4- und α5-Ketten fehlen bei männlichen Patienten b) normale bis lückenhafte Verteilung der α3-, α4- und α5-Ketten bei Überträgerinnen
Typ-IV-Kollagen-Ketten in der epidermalen Basalmembran	α5-Kette vorhanden	a) α5-Kette fehlt bei männlichen Patienten b) normale Verteilung der α5-Kette bei weiblichen Carriern
betroffene Gene	COL4A3/4, ev. andere Loci	COL4A5

Die Arbeitsgruppe um Gross et al. stellte 2004 fest, dass viele Patienten mit Familiärer Benigner Hämaturie heterozygote Merkmalsträger eines autosomal-rezessiven Alport-Syndroms sind und die Familiäre Benigne Hämaturie somit möglicherweise nicht als eigenes Krankheitsbild eingeordnet werden kann (Gross et al. 2004 a).
Aufgrund unscharfer Grenzen zwischen autosomal-rezessivem Alport-Syndrom, autosomal-dominantem Alport-Syndrom und Familiärer Benigner Hämaturie können

diese Erkrankungen auch unter dem Oberbegriff „hereditäre Typ-IV-Kollagenerkrankungen“ zusammengefasst werden (Longo et al. 2002).

1.8. Diffuse Leiomyomatose

Im Alport-Register sind ebenfalls einige Patientinnen mit Alport-Syndrom und diffuser Leiomyomatose registriert. Die Assoziation des Alport-Syndroms mit diffuser Leiomyomatose wurde erstmals 1983 durch García Torres und Guarner beschrieben (García Torres und Guarner 1983).

Ungefähr 5% der Patienten mit Alport-Syndrom sind ebenfalls von diffuser Leiomyomatose betroffen. Bei diesen Patienten besteht die Mutation immer aus einer Deletion des 5´- Endes des COL4A5-Gens, die sich bis zu den ersten beiden Exons des COL4A6-Gens erstreckt. Der alleinige Verlust des α5(IV)-Kollagens bei einer COL4A5-Mutation bei Alport-Patienten reicht jedoch zur Entstehung einer Leiomyomatose nicht aus, nur bei Patienten mit einer zusätzlichen COL4A6-Deletion entwickeln sich die Leiomyome (Antignac und Heidet 1996, Miner 1999 a).

Bei erblicher diffuser Leiomyomatose treten gutartige Tumoren auf, die durch eine Hypertrophie der glatten Muskulatur entstehen. Es handelt sich hierbei um eine Erkrankung, die vor allem den Ösophagus und die Kardia des Magens, aber auch die Trachea, die Bronchien und die weiblichen Genitale betrifft. Bilaterale Katarakte sind ebenfalls mit Leiomyomatose assoziiert. Männer und Frauen sind gleichermaßen von der Krankheit betroffen, wobei die Nierenbeteiligung bei den weiblichen Patienten weniger stark ausgeprägt ist (Dahan et al. 1995, Heidet et al. 1997).

Bei Patienten mit X-chromosomalem Alport-Syndrom und Leiomyomatose manifestieren sich die Symptome normalerweise im späten Kindesalter mit Dysphagie, postprandialem Erbrechen, retrosternalen Schmerzen, rezidivierenden Bronchitiden und Dyspnoe.

Patienten mit Alport-Syndrom sollten auf Zeichen einer diffusen Leiomyomatose untersucht werden, umgekehrt sollten Patienten mit Leiomyomatose auf ein Alport-Syndrom getestet werden (Mothes et al. 2002).

2. Patienten, Material und Methoden

2.1. Alport-Register

Im Europäischen Alport-Register, welches 2006 gegründet wurde, sind derzeit 573 Personen registriert. Es ist eine retrospektive und prospektive offene Datenerhebung, bei der die Anzahl der Patienten nicht begrenzt ist. Das Register wird von Göttingen aus von Prof. Dr. med. O. Gross geleitet.
Von der Gesamtzahl der Patienten sollen in dieser Arbeit die Überträgerinnen mit n = 276 betrachtet werden. Gegenstand der Auswertung sind jedoch die retrospektiv erhobenen Daten im März 2010 von 209 Überträgerinnen. Ausgeschlossen wurden beispielsweise Patientinnen, deren Diagnose als nicht gesichert galt oder solche, die eine andere Erkrankung hatten, die den Verlauf des Alport-Syndroms beeinflusst.

2.2. Datenerfassung

Im März 2010 wurde unsere finale Datenabfrage mittels eines Fragebogens mit aktualisierten Patientendaten zur Standardisierung der Informationen durchgeführt (siehe Anhang).

Neben personenbezogenen Daten wie Geburtsdatum, Geschlecht und Familienzugehörigkeit wurden folgende Informationen für das Register erfragt:

- In welchem Zentrum befindet sich der Patient in Behandlung?
- Die Endpunkte „Dialyse“, „Alter bei Beginn der Dialyse“, „beeinträchtigte Nierenfunktion“ (Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min), „Proteinurie“ (Proteinurie > 0,3 g/d) sowie „Tod des Patienten“.
- Ob der Patient therapiert wird und wenn ja, seit wann, in welcher Dosierung und mit einem AT1-Antagonisten oder ACE-Inhibitor.
- Nebenwirkungen, die typischerweise unter einer Therapie mit ACE-Inhibitoren auftreten können, wie Hyperkaliämie, trockener Reizhusten, Schwindel und

Hypotonie, Einschlafstörungen, Polyurie sowie Agitiertheit.

- Überprüfung der Diagnose des Patienten, Diagnosesicherung durch Nierenbiopsie oder Mutationsbestimmung.
- Vorhandensein weiterer Angehöriger mit Nierenersatzverfahren.

Die Kontaktaufnahme erfolgte telefonisch oder per email. Die Daten wurden anonymisiert, jede Patientin bekam einen Buchstaben je nach Nationalität sowie eine Nummer zugeteilt.

2.3. Patientenkollektiv

In die Beobachtungsstudie wurden Patientinnen mit einer histologisch oder molekulargenetisch gesicherten Mutation des COL4A3/4-Gens beziehungsweise des COL4A5-Gens aufgenommen. Die Diagnose galt als gesichert, wenn ein für das Alport-Syndrom typischer Nierenbiopsiebefund in der Elektronenmikroskopie oder Molekulargenetik nachweisbar war oder eine renale Syptomatik (Hämaturie, Proteinurie, Niereninsuffizienz) mit extrarenalen Symptomen vorlag.
Bei der Aufnahme in das Register gab es keine allgemeinen Ausschlusskriterien, Patientinnen, deren Fragebögen jedoch unvollständig waren oder bei denen der Verdacht auf ein Alport-Syndrom nicht nachgewiesen werden konnte, wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

2.4. Methoden

Die Verlaufsbeobachtung diente der Untersuchung der Behandlungseffekte von ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten im Vergleich zu nicht-therapierten Patientinnen. Die zumeist verwendeten ACE-Inhibitoren waren Ramipril (2,5-10 mg/d) und Enalapril (10-40 mg/d).
Die Endpunkte der Verlaufsbeobachtung waren „Dialyse“, „Alter bei Beginn der Dialyse“, „beeinträchtigte Nierenfunktion“ (Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min), „Proteinurie“ (Proteinurie > 0,3 g/d) sowie „Tod des Patienten“. Patientinnen mit unnatürlichen Todesursachen wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Stadium 1

wurde als Proteinurie von 0,3-3 g/d definiert, Stadium 2 als Proteinurie über 3 g/d, bei einer GFR unter 60ml/min im 24-Stunden-Sammelurin lag Stadium 3 vor. Im Stadium 4 erfolgte eine Nierenersatztherapie, im Stadium 5 waren die Patientinnen verstorben.
Die Endpunkte „Alter bei Beginn der Dialyse“ und „Tod des Patienten“ wurden bei einigen Patientinnen zensiert, da nicht alle Patientinnen, die in der statistischen Auswertung berücksichtigt wurden dialysiert wurden oder bereits vor Beginn der Dialyse verstorben waren. Darum wurden geeignete statistische Methoden, die den Kaplan-Meier-Schätzer und den Log-Rank-Test beinhalten, für die zensierten Endpunkt-Daten verwendet (Bland und Altman 2004). Alle berichteten p-Werte, die kleiner als 0,05 waren, wurden als statistisch signifikant bewertet, grundsätzlich lag ein 95%iges Konfidenzintervall zu Grunde. Zur Beschreibung der Daten wurden die Kaplan-Meier-Schätzer graphisch dargestellt. Die zusammenfassende Repräsentation der Daten erfolgte in diesem Fall durch die Angabe der medianen Überlebenszeit mit einem 95%igen Konfidenzintervall (KI). Um die Variabilität der Daten auch deskriptiv zu erfassen wurden zusätzlich das 25%- sowie das 75%-Quantil angegeben.
Beim Vergleich der Therapiezeitpunkte (ACE i, ii, iii, kT) wurde im Rahmen des Post-Hoc-Tests für die multiplen Vergleiche nach Bonferroni adjustiert.
Die statistische Analyse wurde mit Statistica Version 9 sowie SAS Version 9.2 durchgeführt. Graphen, die das Auftreten von Ereignissen beschreiben, wurden nach der Kaplan-Meier-Methode gefertigt.

2.5. Ethikkommission und Datenschutz

Da es sich um eine retrospektive Datenerhebung im Rahmen der Beobachtungsstudie handelte, fielen keine ethisch oder rechtlich relevanten Probleme an. Den Patientinnen erwuchsen aus ihrer Führung im Register keinerlei Nachteile. Die Aufnahme der Patientinnen in das Alport-Register war freiwillig, alle Patientinnen wurden schriftlich aufgeklärt. Von allen Patientinnen lag eine schriftliche Einwilligung vor, Kinder unter 18 Jahren wurden durch einen Kindernephrologen betreut. Ein positives Votum der Ethikkommission liegt vor (Aktenzeichen 10/11/06).
Zur Gewährleistung des Datenschutzes erfolgte eine komplette Anonymisierung der Daten unter Verwendung rein numerischer Verfahren. Zentral konnte nur auf diese Daten zugegriffen werden. Somit wurde sichergestellt, dass keine personenbezogenen

Daten, wie Namen oder Adressen aus der zentralen Datenbank ersichtlich waren. Alle beteiligten Mitarbeiter hatten eine Veschwiegenheitserklärung unterschrieben, die Daten wurden verschlüsselt bearbeitet bei Prof. Dr. med. O. Gross auf einem gesicherten Computer ohne Internetzugang.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv und Zentren

Bei der hier vorliegenden nicht-interventionellen Beobachtungsstudie wurde der Einfluss von ACE-Inhibitoren auf das Auftreten einer Proteinurie und eines Nierenversagens bei Patientinnen mit Alport-Syndrom untersucht, alle Patientinnen waren im Alport-Register aufgenommen. Die Anzahl der in der Auswertung der Daten berücksichtigten Patientinnen beträgt n = 209. Da nicht bei jeder Patientin alle Informationen erfasst werden konnten, variiert die Gesamtzahl der Patientinnen in den einzelnen Auswertungen. Die Verlaufsbeobachtung begann im November 2007, die finale Datenerhebung erfolgte im März 2010. Die Patientinnen waren durchschnittlich 33,1 Jahre alt (im Bereich zwischen 4-88 Jahren) und stammten aus den unten aufgeführten Zentren sowie aus Frankreich, Belgien, Spanien, der Schweiz und aus Österreich.

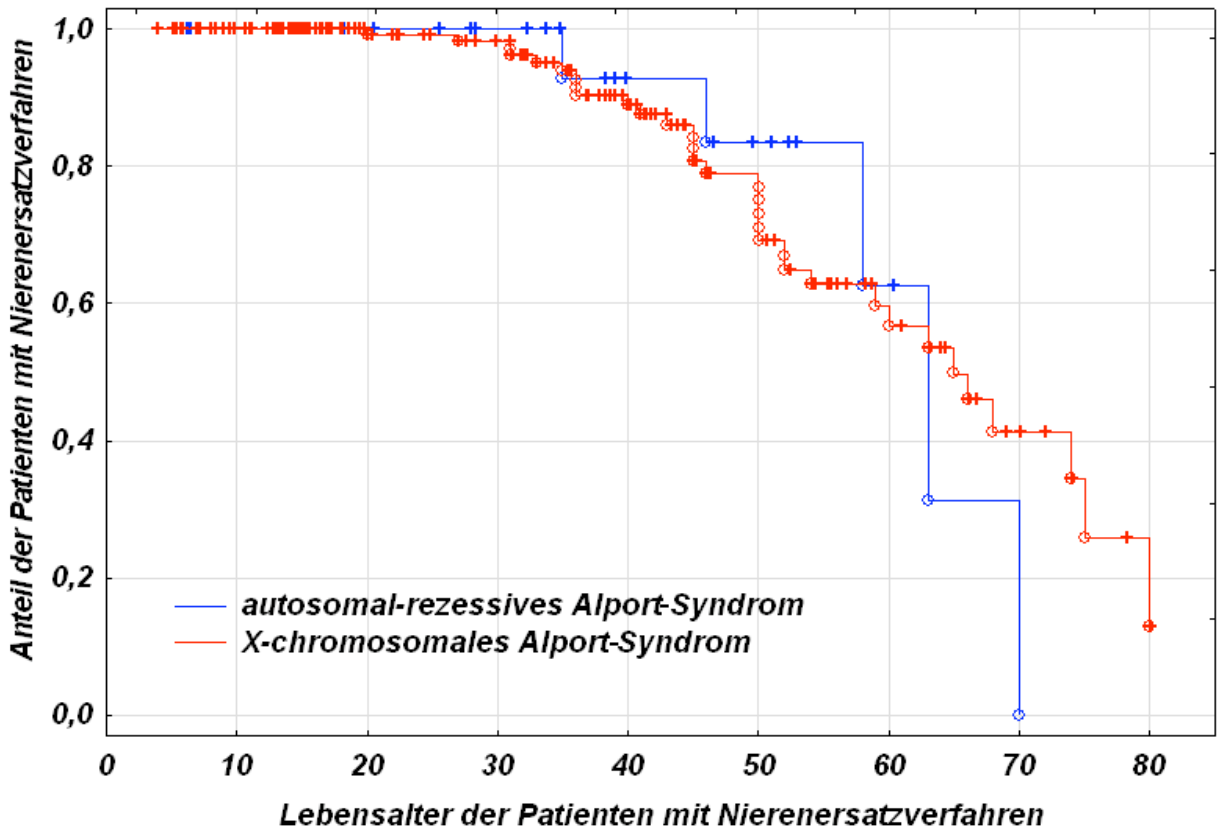
Tabelle 7: Übersicht über die Zentren, aus denen die 108 deutschen Patientinnen stammen

Zentrum in Deutschland	Patientenanzahl
Aachen	n = 3
Berlin, Charité	n = 2
Dialyse Emden	n = 2
Dialyse Netletal	n = 1
Duelmen	n = 7
email-Kontakt	n = 9
Emsland, Nephrologie	n = 1
Frankfurt	n = 1
Genetik Köln	n = 2
Hildesheim Nephrologie	n = 1
Horrem, Ecki Lehmann	n = 1
Kinder Erlangen	n = 1
Kinder Essen	n = 1
Kinder Frankfurt	n = 1
Kinder Freiburg	n = 2
Kinder Heidelberg	n = 2
Kinder Köln	n = 26
Kinder Latta	n = 1
Kinder Leipzig	n = 3
Kinder Medizinische Hochschule Hannover	n = 8
Kinder Münster	n = 3
Krumme, Wiesbaden	n = 1
München/München Schwabing	n = 6
Nienburg Nephrologie	n = 1
Prof. Gross	n = 10
Recklinghausen Nephrologie	n = 1
Weber, Köln	n = 1
Wuppertal	n = 6

Die Gesamtzahl der Patientinnen aus Deutschland betrug n = 108. Die Anzahl der Patientinnen aus Frankreich betrug n = 77, die französischen Patientinnen wurden per email kontaktiert. Neun Patientinnen kamen aus Belgien und waren im Zentrum in

Brüssel registriert. 12 Patientinnen waren aus Spanien, eine Patientin kam aus der Schweiz und zwei aus Österreich, diese wurden ebenfalls per email kontaktiert.

Die jüngste Patientin im Register war vier Jahre alt, die Älteste 88 Jahre. Unter den Mutationsträgerinnen befanden sich ebenfalls 16 männliche Patienten, die in die Auswertung der Daten mit eingingen.
Von 197 Patientinnen mit bekanntem Erbgang lag bei 166 Patientinnen ein X-chromosomales Alport-Syndrom vor, bei 31 Patientinnen ein autosomal-rezessives Alport-Syndrom. Prozentual ausgedrückt lag bei 84,3% ein X-chromosomaler Erbgang vor, bei 15,7% ein autosomal-rezessiver Erbgang. Die normale Verteilung der beiden Erbgänge beim Alport-Syndrom beträgt 85% zu 15%, die Verteilung im Alport-Register entsprach dieser Relation.



Kaplan-Meier-Graph 1: Lebensalter bei terminalem Nierenversagen bei Patientinnen mit X-chromosomalem und autosomal-rezessivem Alport-Syndrom

Die mediane Überlebenszeit bei Patientinnen mit X-chromosomalem Alport-Syndrom lag bei 65 Jahren (95%-KI: 54-75 Jahre). Dabei lag das 25%-Quantil bei 50 Jahren und das 75%-Quantil bei 80 Jahren. Bei den Patientinnen mit autosomal-rezessivem Alport-Syndrom lag die mediane Überlebenszeit bei 63 Jahren (95%-KI: 46-70 Jahre), das 25%-Quantil lag bei 58 Jahren, das 75%-Quantil bei 70 Jahren. Bei Vergleich beider Patientengruppen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen X-chromosomalem und autosomal-rezessivem Erbgang hinsichtlich Anteil der dialysepflichtigen Patientinnen sowie Alter bei Beginn der Nierenersatztherapie feststellen (p-Wert = 0,9554).

Sieben Patientinnen befanden sich im Stadium 0 (Mikrohämaturie), 48 Patientinnen im Stadium 1 (Proteinurie 0,3-3 g/d), 71 Patientinnen waren im Stadium 2 (Proteinurie > 3 g/d) und 34 Patientinnen im Stadium 3 (GFR < 60 ml/min). 33 Patientinnen waren im Stadium 4 (Dialyse, terminales Nierenversagen) und sechs Patientinnen im Stadium 5 (verstorben).
Die sechs Patientinnen im Register, die zum Zeitpunkt der finalen Datenerhebung verstorben waren, waren alle zuvor dialysepflichtig. Von den zehn Patientinnen, die eine Nierentransplantation erhielten, war keine verstorben.

Tabelle 8: Anzahl und prozentualer Anteil der Patientinnen in den einzelnen Stadien zum Zeitpunkt der finalen Datenerhebung

Stadium	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Klinik	Mikro-hämaturie	Proteinurie 0,3-3 g/d	Proteinurie > 3 g/d	GFR < 60 ml/min	Dialyse, Nieren-versagen	Tod
Patientenanzahl	7	48	71	34	33	6
Patientenanzahl (%)	3,5	24,1	35,7	17,1	16,6	3,0

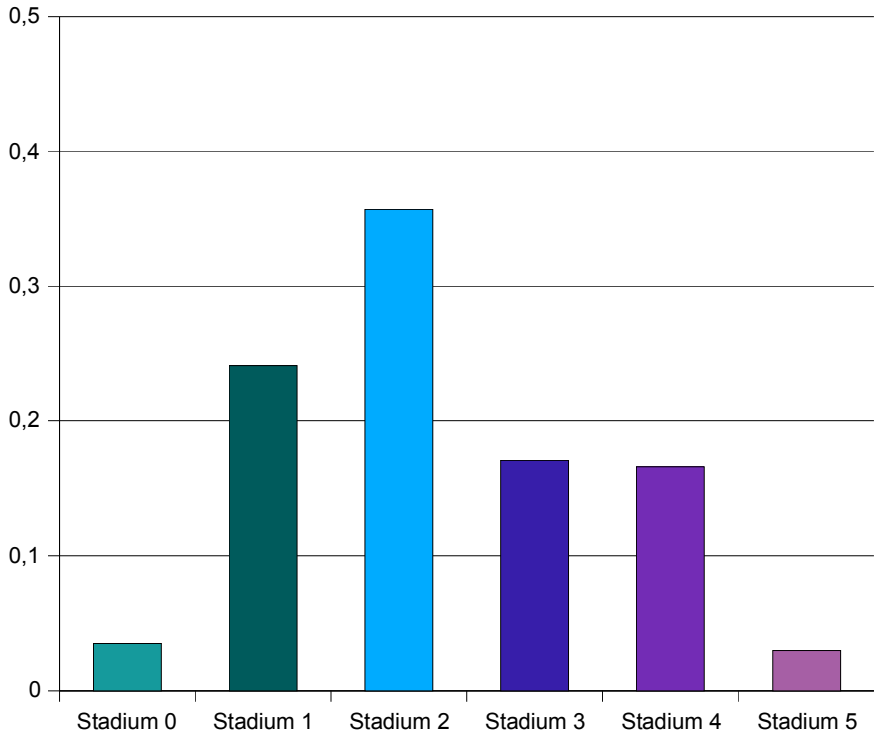
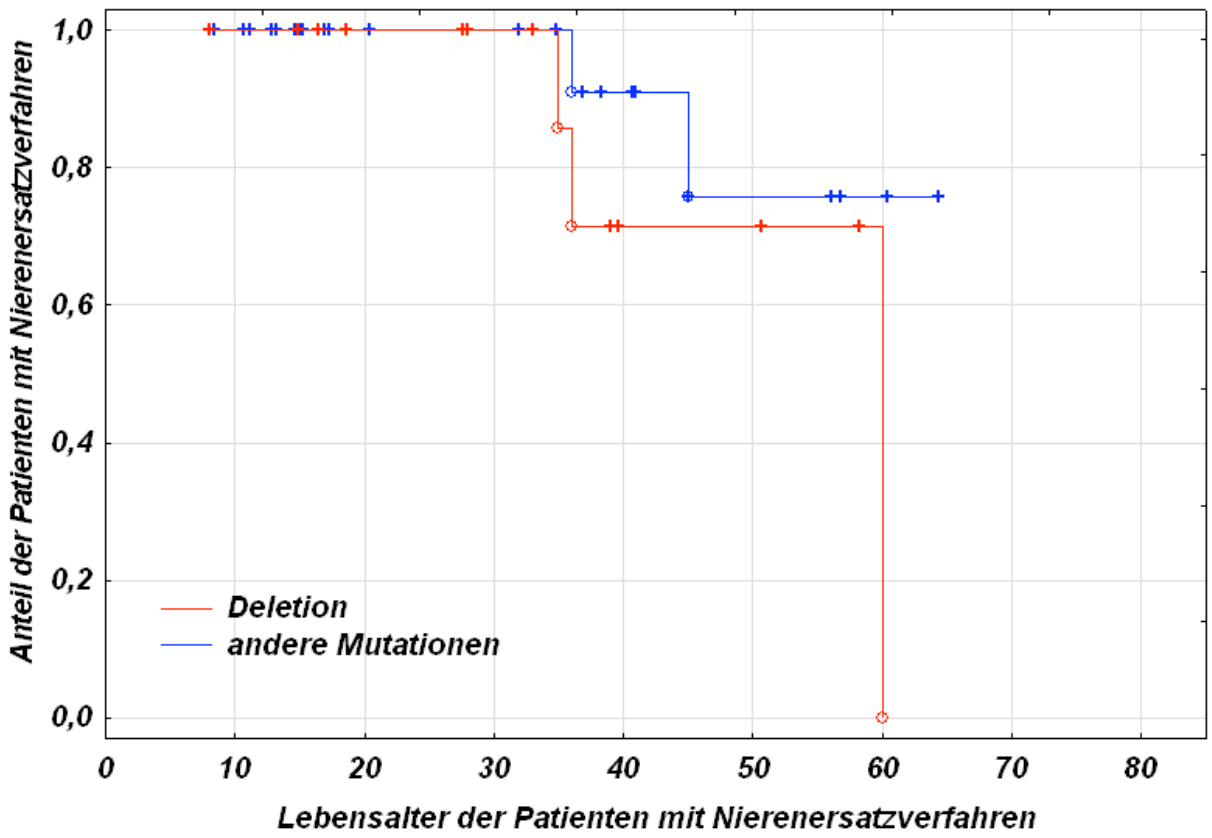


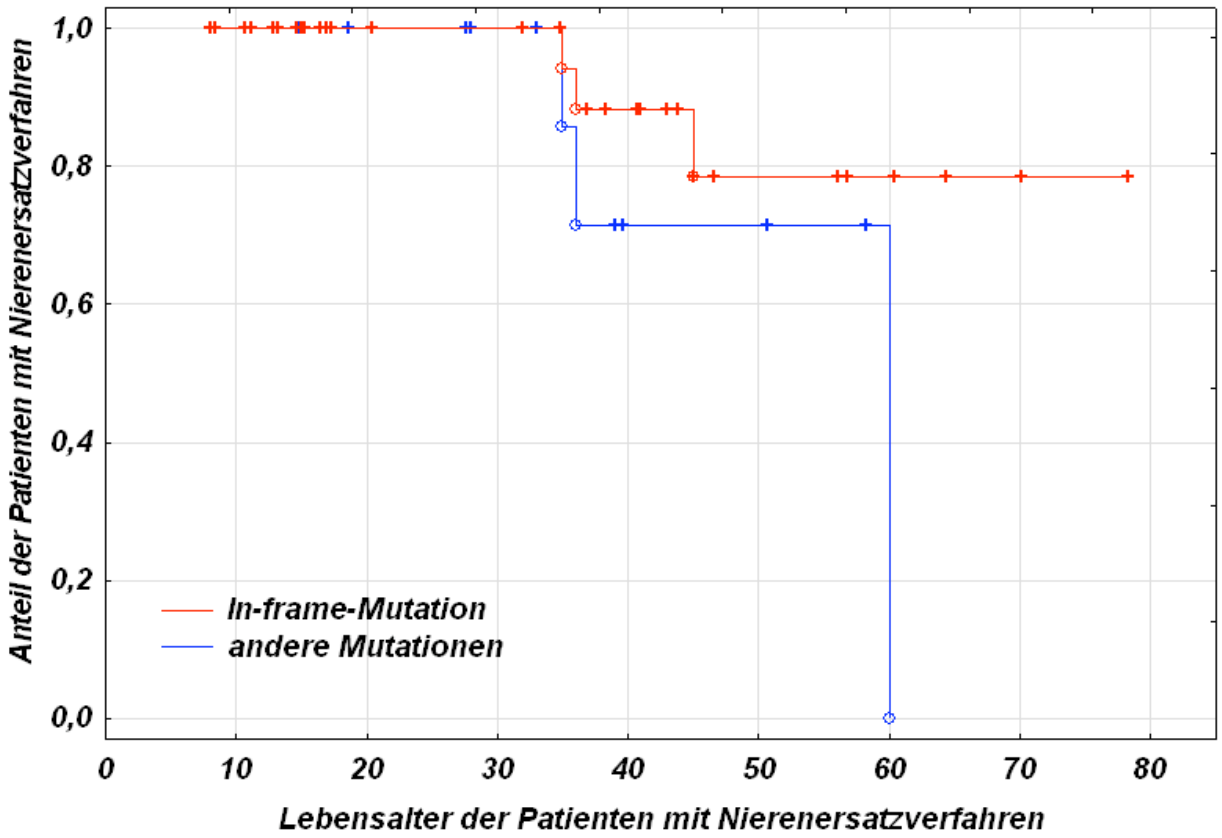
Diagramm 1: Aufgeführt ist der Anteil der Patientinnen in den einzelnen Stadien im Alport-Register zum Zeitpunkt der finalen Datenerhebung



Kaplan-Meier-Graph 2: Lebensalter bei terminalem Nierenversagen bei Patientinnen mit einer Deletion

Von 112 Patientinnen mit einer Mutation hatten 34 Patientinnen eine *In-frame*-Mutation und 14 Patientinnen eine Deletion. Von den 14 Patientinnen mit einer Deletion waren vier Patientinnen im Stadium 1, zwei im Stadium 2, drei im Stadium 3, eine Patientin im Stadium 4 und eine im Stadium 5. Von 34 Patientinnen mit einer *In-frame*-Mutation waren zwei Patientinnen im Stadium 0, acht im Stadium 1, 15 im Stadium 2, je zwei Patientinnen in Stadium 3 und 4 und eine Patientin im Stadium 5.

Die mediane Überlebenszeit lag bei Patientinnen mit einer Deletion bei 60 Jahren (95%-KI: 35-60 Jahre). Dabei lag das 25%-Quantil bei 36 Jahren, das 75%-Quantil bei 60 Jahren. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit einer Deletion sowie anderen Mutationen hinsichtlich des Lebensalters bei terminalem Nierenversagen festgestellt werden (p-Wert = 0,2398).



Kaplan-Meier-Graph 3: Lebensalter bei terminalem Nierenversagen bei Patientinnen mit einer *In-frame*-Mutation

Die mediane Überlebenszeit, 25%-Quantil sowie 75%-Quantil bei Patientinnen mit einer *In-frame*-Mutation konnten aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht bestimmt werden. Auch hier zeigte sich keine statistische Signifikanz zwischen Patientinnen mit einer *In-frame*-Mutation und anderen Mutationen hinsichtlich des Lebensalters bei Beginn der Nierenersatztherapie (p-Wert = 0,1794).

Zwei Patientinnen hatten ein Alport-Syndrom mit diffuser Leiomyomatose.

Von 191 betrachteten Patientinnen, wurde bei 133 Patientinnen (63,6%) kein Verwandter dialysiert, bei 55 Patientinnen (26,3%) wurde ein Verwandter dialysiert, bei einer Patientin (0,47%) wurden zwei Verwandte dialysiert und bei zwei Patientinnen (0,95%) mussten drei Verwandte durch ein Nierenersatzverfahren behandelt werden.

3.2. Medikation und Therapie

Die meist verwendeten ACE-Inhibitoren waren Ramipril (2,5-10 mg/d) und Enalapril (10-40 mg/d). Weltweit werden ACE-Inhibitoren bei erblichen sowie erworbenen Nierenerkrankungen eingesetzt, bis vor kurzer Zeit war die Therapie mit ACE-Inhibitoren bei Patienten mit Alport-Syndrom jedoch noch nicht bekannt. Unsere Beobachtungsstudie zur Behandlung von Patientinnen mit Alport-Syndrom mit ACE-Inhibitoren hatte die Zielsetzung, ACE-Inhibitoren bei Reduktion der Proteinurie und Verzögerung des Dialysebeginns als Standardtherapie bei Patienten mit Alport-Syndrom zu etablieren.
Von den betrachteten Patientinnen wurden 106 von 206 mit einem ACE-Inhibitor therapiert. Das mittlere Alter bei Therapiebeginn lag bei 27,5 Jahren. Bezüglich des Therapiebeginns wurde unterschieden zwischen Therapiebeginn mit einem ACE-Inhibitor bei einer Proteinurie < 0,3 g/d (ACE i), bei einer Proteinurie > 0,3 g/d mit GFR > 60ml/min (ACE ii) sowie bei einer eingeschränkten Nierenfunktion (ACE iii) oder keiner Therapie (kT).

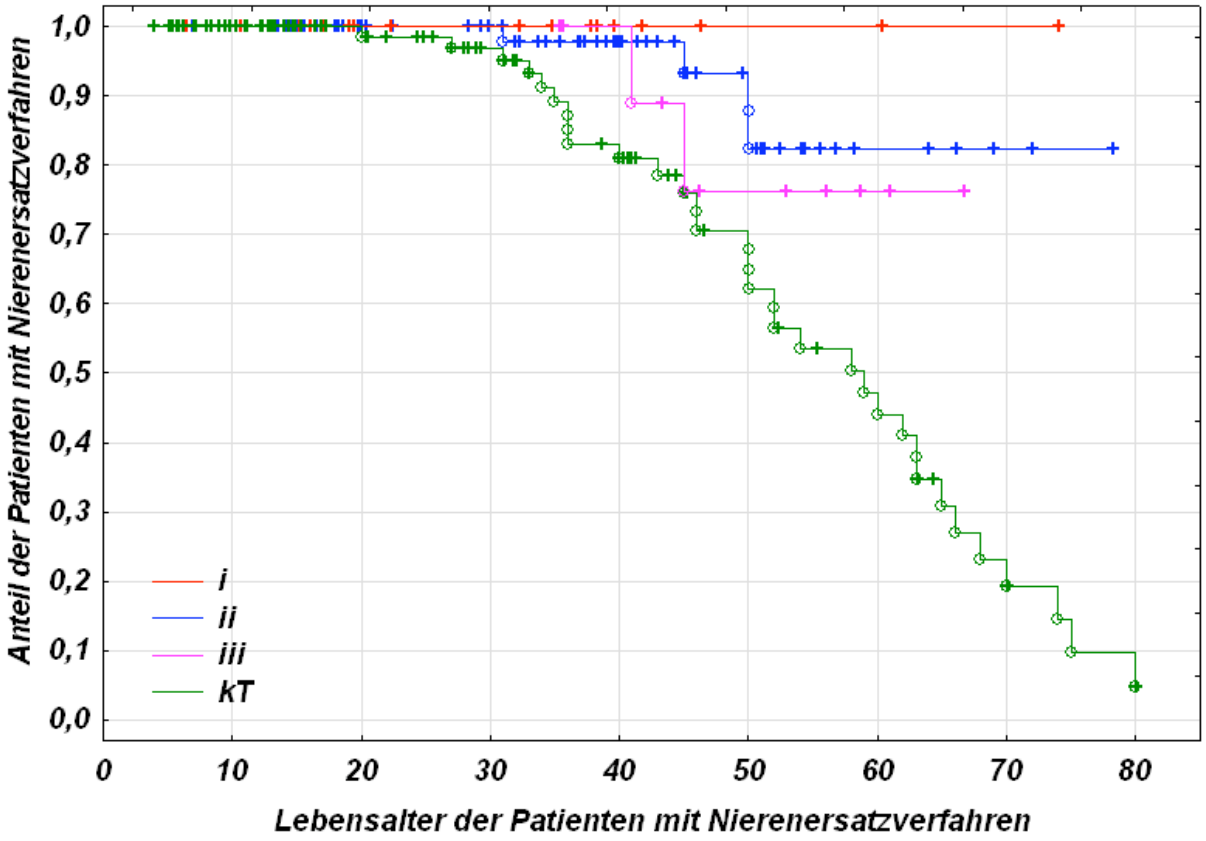
Für den frühen Therapiebeginn (ACE i), den Therapiebeginn bei einer Proteinurie > 0,3 g/d mit GFR > 60ml/min (ACE ii) sowie den Beginn einer ACE-Inhibitortherapie bei eingeschränkter Nierenfunktion (ACE iii) ließen sich aufgrund zu geringer Fallzahlen - wie am Kurvenverlauf im Kaplan-Meier-Graphen 4 deutlich wird - keine mittlere Überlebenszeit, sowie kein 25%- und 75%-Quantil bestimmen.

Von insgesamt 206 betrachteten Patientinnen wurden 22 Patientinnen frühzeitig mit einem ACE-Inhibitor therapiert (ACE i), von diesen wurde keine Patientin dialysiert. 73 Patientinnen erhielten den ACE-Inhibitor bei einer Proteinurie > 0,3 g/d (ACE ii), hier mussten 4 Patientinnen eine Nierenersatztherapie in Anspruch nehmen. 11 Patientinnen wurden bei bereits herabgesetzter Nierenfunktion (ACE iii) therapiert, zwei von ihnen wurden dialysiert. 100 Patientinnen erhielten keine Therapie (kT), von ihnen wurden 33 Patientinnen dialysiert. Die mediane Überlebenszeit bei Patientinnen ohne Therapie lag bei 59 Jahren (95%-KI: 50-65 Jahre). Dabei lag das 25%-Quantil bei 46 Jahren, das 75%-Quantil bei 68 Jahren. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Lebensalters bei terminalem Nierenversagen zwischen therapierten und nicht-therapierten Patientinnen (p-Wert = 0,0016). Zwischen einer

frühen Therapie (ACE i), einer späteren Therapie (ACE ii) sowie einer Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion (ACE iii) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden, wie an unten aufgeführter Tabelle ersichtlich ist. Die Fallzahlen der Patientinnen mit Nierenersatzverfahren waren hierbei vermutlich zu gering.

Tabelle 9: Vergleich der verschiedenen Therapiezeitpunkte (ACE i-iii) sowie Vergleich zwischen therapierten und nicht-therapierten Patientinnen (p-Werte adjustiert nach Bonferroni)

Therapiebeginn	**Therapiebeginn**	**p-Wert**
ACE i	ACE ii	0,6107
ACE i	ACE iii	1,0000
ACE ii	ACE iii	0,3814
ACE i	**kT**	**0,0010**
ACE ii	**kT**	**0,0018**
ACE iii	**kT**	**0,0059**



Kaplan-Meier-Graph 4: Lebensalter bei terminalem Nierenversagen bei früher, später und keiner Therapie mit einem ACE-Inhibitor

16 Patientinnen mit autosomal-rezessivem Alport-Syndrom und 77 Patientinnen mit X-chromosomalem Alport-Syndrom wurden mit einem ACE-Inhibitor behandelt.

30 Patientinnen mit X-chromosomalem Alport-Syndrom und fünf Patientinnen mit autosomalem Alport-Syndrom wurden dialysiert. Insgesamt wurden 39 Patientinnen dialysiert, 162 Patientinnen mit bekannter Information erhielten kein Nierenersatzverfahren. Das mittlere Alter bei Dialysebeginn betrug 49,4 Jahre.

33 Patientinnen ohne Therapie mit ACE-Inhibitoren und sechs Patientinnen mit einer ACE-Inhibitor-Therapie wurden dialysiert. Die therapierten Patientinnen mit Nierenersatzverfahren waren durchschnittlich 50 Jahre alt, die nicht-therapierten Patientinnen waren durchschnittlich 43,7 Jahre alt. Bei acht Patientinnen war die Proteinurie auf 42% des Ausgangswerts zurückgegangen, bei den restlichen Patientinnen waren keine Messwerte vorhanden.

Tabelle 10: Rückgang der Proteinurie bei Patientinnen mit einer ACE-Inhibitor-Therapie

Proteinurie vor Therapie	Proteinurie nach Therapie	Rückgang der Proteinurie (%)
1	0,4	40
0,03	0,01	33
5	0,52	10
0,5	0,1	20
1,2	0,6	50
11	3	30
1,7	1,2	71
0,5	0,4	80

32 Patientinnen wurden zusätzlich zur Therapie mit dem ACE-Inhibitor mit einem Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten therapiert. Zwei Patientinnen wurden ausschließlich mit einem AT1-Antagonisten therapiert.

Zehn Patientinnen wurden transplantiert, bei drei Patientinnen kam es zu einem Versagen des Transplantats.

Von den möglichen Nebenwirkungen bei der längerfristigen Einnahme von ACE-Inhibitoren, wie unter anderem Hyperkaliämie, trockener Reizhusten, Schwindel und Hypotonie, Einschlafstörungen, Polyurie sowie Agitiertheit traten bei vier Patientinnen Hypotonie und Schwindel auf, bei einer Patientin kam es zu trockenem Reizhusten und bei einer weiteren Patientin kam es zur unzuverlässigen Einnahme des Präparats.

4. Diskussion

4.1. Bedeutung der Therapie mit ACE-Inhibitoren

In dieser nicht-interventionellen Beobachtungsstudie sollte der Effekt von ACE-Inhibitoren auf die Nierenfunktion von Patientinnen mit X-chromosomalem und autosomal-rezessivem Alport-Syndrom gezeigt werden. Gross et al. konnten bereits 2003 am Mausmodell demonstrieren, dass eine frühzeitige Therapie mit dem ACE-Inhibitor Ramipril das Auftreten einer Niereninsuffizienz und einer renalen Fibrose verzögert. Es wurde festgestellt, dass ein früher Therapiebeginn bei COL4A3-/- Mäusen die Lebenszeit um 100% verlängerte, zusätzlich wurden eine verminderte Proteinurie, interstitielle Fibrose und weniger TGF-ß1 beobachtet (Gross et al. 2003 b).
Diese Daten deuten darauf hin, dass ACE-Inhibitoren auch beim Menschen eine renale Fibrose sowie das Auftreten einer Proteinurie vermindern können. Mit dieser Beobachtungsstudie konnte diese Vermutung bestätigt werden. Es konnte gezeigt werden, dass signifikante Unterschiede bestanden bezüglich des Lebensalters bei terminalem Nierenversagen zwischen einem Therapiebeginn mit ACE-Inhibitoren bei einer Proteinurie > 0,3 g/d sowie einer eingeschränkten GFR (ACE ii) und keiner Therapie. Ebenfalls statistisch signifikant zeigten sich die Unterschiede zwischen einer frühen Therapie (ACE i) und keiner Therapie sowie einer späten Therapie (ACE iii) und keiner Therapie mit einem ACE-Inhibitor. Zwischen den verschiedenen Zeitpunkten des Therapiebeginns (ACE i-iii) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, hierbei waren vermutlich die Fallzahlen zu gering.
In dieser Beobachtungsstudie konnte demonstriert werden, dass die Therapie mit einem ACE-Inhibitor den Dialysebeginn bei Patientinnen mit X-chromosomalem und autosomal-rezessivem Alport-Syndrom verzögerte. Nicht nur bei genetisch bedingten Nierenerkrankungen wie dem Alport-Syndrom kommt es im Verlauf zu einer zunehmenden Nierenfunktionseinschränkung durch eine fortschreitende Nierenfibrose. Diese Pathophysiologie liegt ebenfalls anderen chronischen Nierenerkrankungen wie der diabetischen oder der hypertensiven Nephropathie zugrunde. Da nach wie vor eine der häufigsten Ursachen für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz der Diabetes mellitus, insbesondere Typ 2 ist, gibt es bereits eine Vielzahl klinischer

Studien zur Reduktion der bei der diabetischen Nephropathie auftretenden Proteinurie. Im Jahr 2002 konnten Remuzzi et al. zeigen, dass eine Therapie mit einem ACE-Inhibitor bei Patienten mit Mikroalbuminurie und Diabetes mellitus Typ 2 das Fortschreiten zu einer manifesten Nephropathie um 24% verringerte im Gegensatz zu einer Placebogabe (Remuzzi et al. 2002). Für AT1-Antagonisten gibt es ebenfalls Daten, welche das nephroprotektive Potential über die antihypertensive Wirkung hinaus deutlich belegen konnten, Parving et al. konnten bereits 2001 demonstrieren, dass eine Behandlung mit dem AT1-Antagonisten Irbesartan die Entwicklung einer Albuminurie signifikant vermindern konnte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Parving et al. 2001). In der REIN-Studie an Patienten mit chronischer nicht-diabetischer Nephropathie und einer Proteinurie über 3 g/d pro 24h konnte festgestellt werden, dass die Gabe des ACE-Inhibitors Ramipril die Proteinurie sowie den Rückgang der GFR reduzieren konnte (The GISEN Group 1997). Es konnte somit ein nephroprotektiver Effekt der ACE-Inhibitoren nicht nur bei Patienten mit Diabetes mellitus gezeigt werden, sondern ebenfalls bei Patienten mit nicht-diabetischer Nephropathie.

Die mediane Überlebenszeit bei den 31 Patientinnen mit autosomalem Alport-Syndrom betrug 63 Jahre (95%-KI: 46-70 Jahre), die mediane Überlebenszeit bei den 166 Patientinnen mit X-chromosomalem Alport-Syndrom betrug 65 Jahre (95%-KI: 54-75 Jahre). Die mediane Überlebenszeit sowohl der Patientinnen mit X-chromosomalem als auch derer mit autosomal-rezessivem Alport-Syndrom liegt somit deutlich unter der durchschnittlichen Lebenserwartung der deutschen Frau von 82,59 Jahren (https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaelle/Tabellen/LebenserwartungBundeslaenderWeiblich.html). Wie bei allen Patienten mit Nierenerkrankungen ist auch bei Patienten mit Alport-Syndrom das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind eine der wichtigsten Ursachen für eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Durch die Nierenfunktionseinschränkung ist die Blutdruckregulation durch die Niere gestört. Daher ist eine optimale Blutdruckeinstellung von unter 130/80 mmHg bzw. von unter 125/75 mmHg bei Patienten mit einer Proteinurie > 1g/d anzustreben. Dies wird durch den Einsatz von ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten erreicht, da das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System in jedem Stadium der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz eine wichtige Rolle spielt und eine Verbindung zwischen der Genese der arteriellen Hypertonie und der Nierenerkrankung darstellt. ACE-Inhibitoren und AT1-

Antagonisten wirken in unterschiedlichem Ausmaß nicht nur blutdrucksenkend, sondern ebenfalls nephroprotektiv und verzögern die tubulointerstitielle Fibrose (Utsumi et al. 2012). Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko ist wahrscheinlich ein Grund, weshalb im Register auch teilweise jüngere Patientinnen mit X-chromosomalem Alport-Syndrom versterben. Das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ist nach wie vor Lebenszeit verkürzend bei Patientinnen mit X-chromosomalem Alport-Syndrom, die lange vor Erreichen des Nierenversagens bei schlecht eingestellter arterieller Hypertonie ein erhöhtes Risiko für beispielsweise einen Myokardinfarkt oder einen Apoplex haben.

Da es bei regelmäßiger Einnahme von ACE-Inhibitoren häufig zu unerwünschten Nebenwirkungen wie beispielsweise trockenem Reizhusten, Hyperkaliämie, Schwindel, Hypotonie, Polyurie, Agitiertheit und gastrointestinalen Beschwerden kommt, stellt sich die Frage, ob es die Möglichkeit gäbe, Patienten mit einem Alport-Syndrom ausschließlich mit AT1-Antagonisten zu behandeln. Von dem in der vorliegenden Beobachtungsstudie betrachteten Patientenkollektiv nahmen zwei Patientinnen ausschließlich einen AT1-Antagonisten. Gross et al. verglichen 2004 das nephroprotektive Potential des ACE-Inhibitors Ramipril mit dem des AT1-Antagonisten Candesartan am Tiermodell. Es konnte gezeigt werden, dass Ramipril ebenso wie Candesartan den Beginn einer Proteinurie bei COL4A3-/- Mäusen verzögerte und das Ausmaß der Proteinurie verminderte. Ebenfalls hatten beide eine geringe blutdrucksenkende Wirkung. Ramipril verlängerte die Lebenszeit der Mäuse um 111%, Candesartan hingegen jedoch nur um 38%. Zudem reduzierte Ramipril die glomeruläre und tubulointerstitielle Fibrose und hatte eine größere antifibrotische Wirkung als Candesartan. Insofern ist eine alleinige Therapie mit einem AT1-Antagonisten vermutlich auch beim Menschen der Therapie mit einem ACE-Inhibitor unterlegen (Gross et al. 2004 b).

Im Register erhielten 32 Patientinnen zusätzlich zu einem ACE-Inhibitor ebenfalls einen AT1-Antagonisten. Die am besten untersuchte Kombination von Inhibitoren des RAAS ist die eines ACE-Inhibitors mit einem AT1-Antagonisten. Die Kombination beider Medikamente in verschiedenen klinischen Studien zeigte eine Reduktion der Proteinurie bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen (Kunz et al. 2008). Die einzige Langzeitstudie, die eine duale RAAS-Hemmung untersuchte (ONTARGET) demonstrierte jedoch, dass die Kombination eines ACE-Inhibitors und eines AT1-

Antagonisten bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko nicht angewendet werden sollte, da diese den Ausgang der Nierenerkrankung bei diesen Patienten trotz Reduktion der Proteinurie veschlechterte (Mann et al. 2008). Diese Daten lassen sich vermutlich auf Patienten mit Alport-Syndrom übertragen, sodass von einer Kombinationstherapie bei Alport-Patienten eher abzusehen ist.

4.2. Direkte Renininhibitoren

Eine weitere Möglichkeit zur Behandlung der arteriellen Hypertonie und Reduktion des kardiovaskulären Risikos ist der Renininhibitor Aliskiren. Aliskiren ist ein oral aktiver direkter Renininhibitor, der die Synthese von Angiotensin I aus Angiotensinogen hemmt. Verdecchia et al. verglichen in einer Studie 2010 Aliskiren mit dem ACE-Inhibitor Ramipril bezüglich der antihypertensiven Wirkung bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Es zeigte sich, dass der mittlere systolische Blutdruck mit Aliskiren um 1,84 mmHg niedriger war als bei Patienten, die mit Ramipril behandelt wurden. Im Gegensatz zu Ramipril besitzt Aliskiren eine sehr lange Halbwertszeit von circa 40 Stunden. Bezüglich des nephroprotektiven Potentials von Aliskiren wurden keine Aussagen getroffen. Hier wäre eine klinische Studie mit Alport-Patienten oder Patienten mit anderen strukturellen Nierenerkrankungen sinnvoll (Verdecchia et al. 2010).

4.3. Patienten mit Nierenersatzverfahren

31 Patientinnen ohne Therapie mit ACE-Inhibitoren und sechs Patientinnen mit einer ACE-Inhibitor-Therapie wurden dialysiert. Die therapierten Patientinnen mit Nierenersatzverfahren waren durchschnittlich 50 Jahre alt, die nicht-therapierten Patientinnen waren durchschnittlich 43,7 Jahre alt. Da vermutlich die meisten Patientinnen erst mit einem ACE-Inhibitor therapiert wurden, als bereits eine Proteinurie vorlag, unterschied sich das durchschnittliche Alter der therapierten Patientinnen mit Nierenersatzverfahren nicht deutlich vom Alter der Patientinnen, die nicht therapiert wurden.

4.4. Neue Therapieansätze bei Alport-Patienten

Neben ACE-Inhibitoren werden verschiedene andere medikamentöse Therapieansätze beim Alport-Syndrom beschrieben. In einer Studie von Gross et al. 2010 wurde die Rolle des Tyrosinkinaserezeptors *Discoidin Domain* Rezeptor 1 (DDR1) in der Pathogenese des Alport-Syndroms untersucht. Dieser Rezeptor wird von Podozyten, den glomerulären Epithelzellen der Niere exprimiert. Die in der Studie durchgeführte *In-situ*-Hybridisierung konnte die Podozyten als Schlüsselstelle in der DDR1-vermittelten Nierenfibrose identifizieren. Es konnte gezeigt werden, dass bei COL4A3-/- *Knockout*-Mäusen ohne DDR1 die Überlebenszeit um 47% anstieg und diese eine bessere Nierenfunktion zeigten, als Mäuse mit 100%iger Expression des DDR1. Der Verlust des DDR1 verminderte die Nierenfibrose. Die medikamentöse Blockade des DDR1 kann zukünftig eine wichtige Rolle im therapeutischen Konzept bei progredienten fibrotischen und inflammatorischen Nierenerkrankungen wie beispielsweise dem Alport-Syndrom spielen (Gross et al. 2010).
Der *Transforming growth factor beta 1* (TGF-ß1) als einer der profibrotischen Faktoren in der Genese der interstitiellen Nierenfibrose ist Gegenstand weiterer Studien. Cosgrove et al. konnten bereits im Jahr 2000 zeigen, dass die Inhibition der TGF-ß1-Signalkaskade die fokale Verdickung der glomerulären Basalmembran verhinderte. Die Inhibition profibrotischer Faktoren bietet eventuell einen weiteren Ansatz, die Progression der Erkrankung bei Patienten mit Alport-Syndrom zu verzögern (Cosgrove et al. 2000)

4.5. Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp

Gross et al. analysierten 2002 Daten von über 200 männlichen Alport-Patienten. Die Phänotypen der Patienten konnten in drei Kohorten unterteilt werden:
1. Patienten mit *Large Rearrangements*, *Frameshift*-, *Nonsense*- und *Splice-site*-Mutationen hatten ein medianes Alter von 19,8 Jahren bei Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz,
2. Patienten mit 3´-Glycin-*Missense*-Mutationen, *In-frame*-Mutationen, Deletionen und Insertionen erreichten mit 25,7 Jahren die terminale Niereninsuffizienz,
3. Patienten mit 5´-Glycin-Substitutionen erreichten erst spät mit 30,1 Jahren die

terminale Niereninsuffizienz. Durch die moderate Ausprägung des Phänotyps und den damit verbundenen evolutionären Vorteil waren 5´-Glycin-Substitutionen die am häufigsten auftretenden Mutationen. Insgesamt konnte festgestellt werden, dass die Kenntnis der Mutationsart bedeutende Informationen über die Progression der Nierenerkrankung bei männlichen Patienten mit X-chromosomal vererbtem Alport-Syndrom beinhaltete (Gross et al. 2002). Wie bereits unter Kapitel 1.3 „Genetik“ beim X-chromosomalen Alport-Syndrom ausgeführt, zeigte sich in einer Studie von Jais et al. im Jahr 2000 ebenfalls eine Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp, also zwischen Mutationsart und Ausprägung der renalen Symptomatik bei männlichen Alport-Patienten. Patienten mit Mutationen des COL4A3/4- bzw. des COL4A5-Gens, welche nur die Proteinstruktur veränderten wie beispielsweise *In-frame*-Mutationen zeigten einen milderen Krankheitsverlauf als Patienten mit Mutationen, die ein verkürztes Protein bewirkten wie *Frameshift*- oder *Nonsense*-Mutationen (Jais et al. 2000). Diese Korrelation zeigte sich bei weiblichen Patienten in einer Studie von Jais et al. 2003 jedoch nicht signifikant. Es wurde eine sehr große Variabilität bei den weiblichen Patienten bezüglich des Alters und des Auftretens einer terminalen Niereninsuffizienz beobachtet (Jais et al. 2003).

Von 112 Patientinnen mit einer Mutation hatten 34 Patientinnen eine *In-frame*-Mutation und 14 Patientinnen eine Deletion. Von den 14 Patientinnen mit einer Deletion waren vier Patientinnen im Stadium 1, zwei im Stadium 2, drei im Stadium 3, eine Patientin im Stadium 4 und eine im Stadium 5. Von 34 Patientinnen mit einer *In-frame*-Mutation waren zwei Patientinnen im Stadium 0, acht im Stadium 1, 15 im Stadium 2, je zwei Patientinnen in Stadium 3 und 4 und eine Patientin im Stadium 5. Es lassen sich somit allein aus der Stadieneinteilung keine Unterschiede zwischen der Schwere der Erkrankung bei Patientinnen mit einer *In-frame*-Mutation oder einer Deletion erkennen. Die meisten Patientinnen waren bei beiden Mutationen in den Stadien 1, 2 und 3, hatten also entweder eine Albuminurie, Proteinurie oder eine eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate. Hinsichtlich des Lebensalters bei terminalem Nierenversagen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit einer Deletion sowie anderen Mutationen festgestellt werden (p-Wert = 0,2398).
Auch bei Patientinnen mit einer *In-frame*-Mutation war der Unterschied zu anderen Mutationen bezüglich des Lebensalters bei terminalem Nierenversagen nicht signifikant (p-Wert = 0,1794).

Anhand des Registers konnte keine Korrelation zwischen der Genmutation und dem Phänotyp, also der Schwere der Nierenerkrankung nachgewiesen werden. Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass bei weiblichen Patienten mit Alport-Syndrom insgesamt eine mildere Ausprägung des Phänotyps zu finden ist. Zusätzlich kann auch die Lyon-Hypothese, welche die zufällige Inaktivierung eines X-Chromosoms beim weiblichen Geschlecht beschreibt, als Erklärungsansatz dienen. Hierdurch könnte die große phänotypische Variabilität bei Patientinnen mit X-chromosomalem Alport-Syndrom zustande kommen (Kashtan 2007, Wutz und Gribnau 2007).

4.6. Expertenempfehlungen zur Therapie des Alport-Syndroms

Nach Diagnosestellung eines Alport-Syndroms sollte nach folgenden Richtlinien vorgegangen werden, um eine Nierenschädigung zu verhindern bzw. zu erkennen und eine frühzeitige Intervention zu ermöglichen: Bei heterozygoten Mutationsträgerinnen sowie Patienten mit Familiärer Benigner Hämaturie ohne Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, weitere Nierenerkrankungen, Einnahme nephrotoxischer Medikamente oder einem Diabetes mellitus mit isolierter Hämaturie sollte eine jährliche Vorstellung beim Nephrologen mit Kontrolle der Risikofaktoren sowie einer neu aufgetretenen Proteinurie erfolgen. Bestehen dagegen zusätzliche Risikofaktoren sowie eine Hämaturie, sollte ein Therapiebeginn erwogen werden. Eine medikamentöse Behandlung ist jedem Fall indiziert, sobald eine Proteinurie von > 0,3 g/d vorliegt. Die Therapie mit ACE-Inhibitoren gilt hierbei als Therapie der ersten Wahl. AT1-Antagonisten sind die Therapie der zweiten Wahl. Ebenfalls wichtig ist die Meldung aller Patienten an internationale Register (Kashtan et al. 2012).

5. Zusammenfassung

Das Alport-Syndrom ist eine chronische, X-chromosomal bzw. autosomal-rezessiv vererbte Nierenerkrankung, die durch Veränderungen der glomerulären Basalmembran häufig zur terminalen Niereninsuffizienz führt. Sie geht mit typischen extrarenalen Symptomen einher, diese bestehen aus sensorineuraler Innenohrschwerhörigkeit sowie charakteristischen Augenveränderungen. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) spielt eine zentrale Rolle in der Genese chronischer Nierenerkrankungen. Die medikamentöse Inhibition der verschiedenen Komponenten des RAAS ist bereits Therapiestandard bei verschiedenen anderen nicht-hereditären chronischen Nierenerkrankungen wie beispielsweise der diabetischen Nephropathie. Nun sollte in dieser nicht-interventionellen Beobachtungsstudie der Effekt von ACE-Inhibitoren auf die Nierenfunktion von Patientinnen mit X-chromosomalem und autosomal-rezessivem Alport-Syndrom mit Hilfe des Alport-Registers erfasst werden. Nachdem in mehreren tierexperimentellen Studien durch Gross et al. bereits 2003 gezeigt werden konnte, dass eine frühzeitige Therapie mit dem ACE-Inhibitor Ramipril die Überlebenszeit von COL4A3-/- Mäusen signifikant verlängerte, sollte nun dargestellt werden, dass ACE-Inhibitoren auch bei Alport-Patientinnen die Progression zum terminalen Nierenversagen und die Zeit bis zur Nierenersatztherapie verzögern können (Gross et al. 2003 b). Hierzu wurde im März 2010 eine finale Endabfrage bei den im Alport-Register erfassten Patientinnen durchgeführt, bei der neben der Therapie auch die Proteinurie, Kreatinin-Clearance sowie die Endpunkte „Dialyse“, „Alter bei Beginn der Dialyse“ und weitere Daten erhoben wurden. Es konnte gezeigt werden, dass signifikante Unterschiede hinsichtlich des Lebensalters bei Auftreten des terminalen Nierenversagens bestanden zwischen Patientinnen, die mit einem ACE-Inhibitor therapiert wurden, und nicht-therapierten Patientinnen. Es bleibt somit festzustellen, dass ACE-Inhibitoren als Standardtherapie bei Patientinnen mit Alport-Syndrom eingeführt werden sollten, nicht nur wegen ihres bereits bekannten nephroprotektiven Effekts, sondern ebenfalls wegen der Reduktion der arteriellen Hypertonie als kardiovaskulären Risikofaktor. Die Ergebnisse gingen in folgende Publikation ein: „Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations“ (Temme et al. 2012).

6. Abkürzungsverzeichnis

ACE	*Angiotensin-Converting-Enzyme* Angiotensin-Umwandlungsenzym
AT1- Antagonist	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (Sartane)
CTGF	*connective tissue growth factor* Bindegewebe-Wachstumsfaktor
DDR1	*Discoidin Domain* Rezeptor 1 Diskoidin-Domäne-Rezeptor 1
ECASCA	*European Community Alport Syndrome Concerted Action Group* Europäische Gemeinschaft einer Alport-Syndrom-Gruppe mit gemeinsamem Vorgehen
GBM	Glomeruläre Basalmembran
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate, berechnet mit der Cockcroft-Gault-Formel: Kreatinin-Clearance = Gewicht x (140-Alter) / (72 x Serumkreatinin) [Frauen: x 0,85]
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
KI	Konfidenzintervall
MMP	Matrix-Metalloproteinasen

ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial Laufende globale Endpunkt-Studie mit Telmisartan alleine sowie in Kombination mit Ramipril
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
REIN	*Ramipril Efficacy in Nephropathy* Effektivität von Ramipril bei Nephropathien
TGF-ß 1	*Transforming growth factor beta 1* Transformierender Wachstumsfaktor Beta 1

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.....18

Tabellenverzeichnis

Tab. 1.....5
Tab. 2.....9
Tab. 3.....10
Tab. 4.....13
Tab. 5.....20
Tab. 6.....23
Tab. 7.....29
Tab. 8.....31
Tab. 9.....36
Tab. 10.....38

Kaplan-Meier-Graphen

Kaplan-Meier-Graph 1.....30
Kaplan-Meier-Graph 2.....33
Kaplan-Meier-Graph 3.....34
Kaplan-Meier-Graph 4.....37

Diagramme

Diagramm 1.....32

8. Literaturverzeichnis

Alport AC (1927): Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Br Med J 1927,1, 504-506

Anderson S, Rennke HG, Brenner BM (1986): Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. J Clin Invest 77, 1993-2000

Antignac C. (1995): Molecular genetics of basement membranes: The paradigm of Alport syndrome. Kidney Int 49, 29-33

Antignac C, Heidet L (1996): Mutations in Alport syndrome associated with diffuse esophageal leiomyomatosis. Contrib Nephrol 117, 172-182

Atkin CL, Gregory MC, Border WA: Alport syndrome. In: Diseases of the Kidney, Band 4, hrsg. v. Schrier RW, Gottschalk CW, Little Brown, Boston 1988, 617-641

Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, Gerken SC, Gregory MC, Skolnick MH, Atkin CL, Tryggvason K (1990): Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. Science 248, 1224-1227

Bland JM, Altman DG (2004): The logrank test. BMJ 328, 1073

Boutaud A, Borza DB, Bondar O, Gunwar S, Netzer KO, Singh N, Ninomiya Y, Sado Y, Noelken ME, Hudson BG (2000): Type IV collagen of the glomerular basement membrane. Evidence that the chain specificity of network assembly is encoded by the noncollagenous NC1 domains. J Biol Chem 275, 30716-30724

Callís L, Vila A, Carrera M, Nieto J (1999): Long-term effects of cyclosporine A in Alport ´s syndrome. Kidney Int 55, 1051-1056

Charbit M, Gubler MC, Dechaux M, Gagnadoux MF, Grünfeld JP, Niaudet P (2007): Cyclosporine therapy in patients with Alport syndrome. Pediatr Nephrol 22, 57-63

Choi J, Na K, Bae S, Roh G (2005): Anterior lens capsule abnormalities in Alport syndrome. Korean J Ophthalmol 19, 84-89

Cohen EP, Lemann Jr J (1996): In hereditary nephritis angiotension-converting enzyme inhibition decreases proteinuria and may slow the rate of progression. Am J Kidney Dis 27, 199-203

Conlon PJ, Butterly D, Albers F, Rodby R, Gunnells JC, Howell DN (1995): Clinical and pathologic features of familial focal segmental glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis 26, 34-40

Cosgrove D, Rodgers K, Meehan D, Miller C, Bovard K, Gilroy A, Gardner H, Kotelianski V, Gotwals P, Amatucci A et al. (2000): Integrin alpha1beta1 and transforming growth factor-beta1 play distinct roles in alport glomerular pathogenesis and serve as dual targets for metabolic therapy. Am J Pathol 157, 1649-1659

Dahan K, Heidet L, Zhou J, Mettler G, Leppig KA, Proesmans W, David A, Roussel B, Mongeau JG, Gould JM et al. (1995): Smooth muscle tumors associated with X-linked Alport syndrome: carrier detection in females. Kidney Int 48, 1900-1906

Feingold J, Bois E, Chompret A, Broyer M, Gubler MC, Grünfeld JP (1985): Genetic heterogeneity of Alport syndrome. Kidney Int 27, 672-677

Flinter FA, Cameron JS, Chantler C, Houston I, Bobrow M (1988): Genetics of classic Alport's syndrome. Lancet 1988,2, 1005-1007

Frei U, Schober-Halstenberg H-J (2005/2006): Nierenersatztherapie in Deutschland. QuaSi-Niere Jahresbericht Berlin, http://www.bundesverband-niere.de/files/QuaSi-Niere-Bericht_2005-2006.pdf

García Torres R, Guarner V (1983): Leiomyomatosis of the esophagus, tracheo-bronchi and genitals associated with Alport type hereditary nephropathy: a new syndrome. Rev Gastroenterol Mex 48, 163-170

Gregory MC, Terreros DA, Barker DF, Fain PN, Denison JC, Atkin CL (1996): Alport syndrome-clinical phenotypes, incidence and pathology. Contrib Nephrol 117, 1-28

Gross O, Weber M: Von der Molekulargenetik des Alport-Syndroms zu Prinzipien der Organprotektion bei chronischen Nierenerkrankungen. In: Medizinische Klinik, Band 12, hrsg. v. Ertl G, Fölsch UR, Köbberling J, Märker-Herrmann E, Schölmerich J, Schultze-Werninghaus G, Trümper L, Weber M, Urban & Vogel, München 2005, 826-831

Gross O, Kashtan CE (2009): Treatment of Alport syndrome: beyond animal models. Kidney Int 76; 599-603

Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, Seibold S, Weber M (2002): Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling. Nephrol Dial Transplant 17, 1218-1227

Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, Seibold S, Weber M (2003 a): Novel COL4A4 splice defect and in-frame deletion in a large consanguine family as a genetic link between benign familial haematuria and autosomal Alport syndrome. Nephrol Dial Transplant 18, 1122-1127

Gross O, Beirowski B, Koepke ML, Kuck J, Reiner M, Addicks K, Smyth N, Schulze-Lohoff E, Weber M (2003 b): Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome. Kidney Int 63, 438-446

Gross O, Koepke M-L, Weber M (2004 a): Alport Syndrom und familiäre benigne Hämaturie: Eine Übersicht über hereditäre Erkrankungen des Typ IV Kollagens der Gefäßbasalmembranen. Nieren- und Hochdruckkrankh 7, 348-356

Gross O, Schulze-Lohoff E, Koepke ML, Beirowski B, Addicks K, Bloch W, Smyth N, Weber M (2004 b): Antifibrotic, nephroprotective potential of ACE inhibitor vs AT1 antagonist in a murine model of renal fibrosis. Nephrol Dial Transplant 19, 1716-1723

Gross O, Koepke ML, Beirowski B, Schulze-Lohoff E, Segerer S, Weber M (2005): Nephroprotection by antifibrotic and anti-inflammatory effects of the vasopeptidase inhibitor AVE7688. Kidney Int 68, 456-463

Gross O, Girgert R, Beirowski B, Kretzler M, Kang HG, Kruegel J, Miosge N, Busse AC, Segerer S, Vogel WF et al. (2010): Loss of collagen-receptor DDR1 delays renal fibrosis in hereditary type IV collagen disease. Matrix Biol 29, 346-356

Grünfeld JP (1985): The clinical spectrum of hereditary nephritis. Kidney Int 27, 83-92

Gubler MC (2008): Inherited diseases of the glomerular basement membrane. Nat Clin Pract Nephrol 4, 24-37

Gubler MC, Antignac C, Deschênes G, Knebelmann B, Hors-Cayla MC, Grünfeld JP, Broyer M, Habib R (1993): Genetic, clinical, and morphologic heterogeneity in Alport's syndrome. Adv Nephrol Necker Hosp 22, 15-35

Gunwar S, Ballester F, Noelken ME, Sado Y, Ninomiya Y, Hudson BG (1998): Glomerular basement membrane. Identification of a novel disulfide-cross-linked network of α3, α4, and α5 chains of type IV collagen and its implications for the pathogenesis of Alport syndrome. J Biol Chem 273, 8767-8775

Harvey SJ, Zheng K, Sado Y, Naito I, Ninomiya Y, Jacobs RM, Hudson BG, Thorner PS (1998): Role of distinct type IV collagen networks in glomerular development and function. Kidney Int 54, 1857-1866

Harvey SJ, Mount R, Sado Y, Naito I, Ninomiya Y, Harrison R, Jefferson B, Jacobs R, Thorner PS (2001): The inner ear of dogs with X-linked nephritis provides clues to the pathogenesis of hearing loss in X-linked Alport syndrome. Am J Pathol 159, 1097–1104

Heidet L, Cai Y, Sado Y, Ninomiya Y, Thorner P, Guicharnaud L, Boye E, Chauvet V, Solal LC, Beziau A et al. (1997): Diffuse leiomyomatosis associated with X-linked Alport syndrome: extracellular matrix study using immunohistochemistry and in situ hybridization. Lab Invest 76, 233-243

Heidet L, Arrondel C, Forestier L, Cohen-Solal L, Mollet G, Gutierrez B, Stavrou C, Gubler MC, Antignac C (2001): Structure of the human type IV collagen gene COL4A3 and mutations in autosomal Alport syndrome J Am Soc Nephrol. 12, 97-106

Heikkilä P, Soininen R: The type IV collagen family. In: Molecular Pathology and Genetics of Alport Syndrome, hrsg. v. Tryggvason K, Karger, Basel 1996, 105-129

Hertz JM (2009): Alport syndrome. Molecular genetic aspects. Dan Med Bull 56, 105-152

Hinglais N, Grünfeld JP, Bois E (1972): Characteristic ultrastructural lesion of the glomerular basement membrane in progressive hereditary nephritis (Alport's syndrome). Lab Invest 27, 473-487

Hostikka SL, Eddy RL, Byers MG, Höyhtyä M, Shows TB, Tryggvason K (1990): Identification of a distinct type IV collagen alpha chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X chromosome-linked Alport syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 87, 1606-1610

Hudson BG (2004): The molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes: beacons for the discovery of the collagen IV family. J Am Soc Nephrol 15, 2514-2527

Hudson BG, Reeders ST, Tryggvason K (1993): Type IV collagen: structure, gene organization, and role in human diseases. Molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes and diffuse leiomyomatosis. J Biol Chem 268, 26033-26036

Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG (2003): Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome and type IV collagen. N Engl J Med 348, 2543-2556

Imai E, Takabatake Y, Mizui M, Isaka Y (2004): Gene therapy in renal diseases. Kidney Int 65, 1551-1555

Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, Weber M, Gross O, Netzer KO, Flinter F et al. (1997): Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type IV collage alpha 3 and alpha 4 genes (COL4A3 and COL4A4). Nephrol Dial Transplant 12, 1595-1599

Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, Weber M, Gross O, Netzer KO, Flinter F et al. (2000): X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. J Am Soc Nephrol 11, 649-657

Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, Weber M, Gross O, Netzer KO, Flinter F et al. (2003): X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. J Am Soc Nephrol 14, 2603-2610

Kalluri R, Shield CF, Todd P, Hudson BG, Neilson EG (1997): Isoform switching of type IV collagen is developmentally arrested in X-linked Alport syndrome leading to increased susceptibility of renal basement membranes to endoproteolysis. J Clin Invest 99, 2470-2478

Kalluri R, Gattone VH 2nd, Hudson BG (1998): Identification and localization of type IV collagen chains in the inner ear cochlea. Connect Tissue Res 37, 143-150

Kashtan, CE (1998): Alport Syndrome and Thin Glomerular Basement Membrane Disease. J Am Soc Nephrol 9, 1736-1750

Kashtan CE (2000): Alport syndrome: renal transplantation and donor selection. Ren Fail 22, 765-768

Kashtan CE: Collagen IV-Related Nephropathies (Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy). In: Gene Reviews, hrsg. v. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, o. Verl., Seattle, 2001

Kashtan CE (2003): Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy: Diseases Arising from Mutations in Type IV Collagen. Saudi J Kidney Dis Transpl 14, 276-289

Kashtan CE (2004): Familial hematuria due to type IV collagen mutations: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. Curr Opin Pediatr 16, 177-181

Kashtan CE (2007): Alport syndrome and the X-chromosome: implications of a diagnosis of Alport syndrome in females. Nephrol Dial Transplant 22, 1499-1505

Kashtan CE, Michael AF (1996): Alport syndrome. Kidney Int 50, 1445-1463

Kashtan CE, Ding J, Gregory M, Gross O, Heidet L, Knebelmann B, Rheault M, Licht C (2012): Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. Pediatr Nephrol (http://www.springerlink.com/content/j3337878423r7t25/fulltext.html)

Knebelmann B, Forestier L, Drouot L, Quinones S, Chuet C, Benessy F, Saus J, Antignac C (1995): Splice-mediated insertion of an Alu sequence in the COL4A3 mRNA causing autosomal recessive Alport syndrome. Hum Mol Genet 4, 675-679

Koepke ML, Weber M, Schulze-Lohoff E, Beirowski B, Segerer S, Gross O (2007): Nephroprotective effect of the HMG-CoA-reductase inhibitor cerivastatin in a mouse model of progressive renal fibrosis in Alport syndrome. Nephrol Dial Transplant 22, 1062-1069

Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF (2008): Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. Ann Intern Med 148, 30-48

Lagona E, Tsartsali L, Kostaridou S, Skiathitou A, Georgaki E, Sotsiou F (2008): Skin biopsy for the diagnosis of Alport syndrome. Hippokratia 12, 116-118

Lemmink HH, Mochizuki T, van den Heuvel LP, Schroeder CH, Barientos A, Monnens LA, van Oost BA, Brunner HG, Reeders ST, Smeets HJM (1994): Mutations in the type IV collagen α3 (COL4A3) gene in autosomal recessive Alport syndrome. Hum Mol Genet 3, 1269 -1273

Lemmink HH, Schröder CH, Monnens LA, Smeets HJ (1997): The clinical spectrum of type IV collagen mutations. Hum Mutat 9, 477-499

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I (2001): Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 345, 851–860

Longo I, Porcedda P, Mari F, Giachino D, Meloni I, Deplano C, Brusco A, Bosio M, Massella L, Lavoratti G (2002): COL4A3/COL4A4 mutations: from familial hematuria to autosomal-dominant or recessive Alport syndrome. Kidney Int 61, 1947-1956

Longo I, Scala E, Mari F, Caselli R, Pescucci C, Mencarelli MA, Speciale C, Giani M, Bresin E, Caringella DA et al. (2006): Autosomal recessive Alport syndrome: an in-depth clinical and molecular analysis of five families. Nephrol Dial Transplant 21, 665-671

Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S et al. (2008): Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 372, 547-553

Marcocci E, Uliana V, Bruttini M, Artuso R, Silengo MC, Zerial M, Bergesio F, Amoroso A, Savoldi S, Pennesi M (2009): Autosomal dominant Alport syndrome: molecular analysis of the COL4A4 gene and clinical outcome. Nephrol Dial Transplant 24, 1464-1471

Mazzucco G, Barsotti P, Muda AO, Fortunato M, Mihatsch M, Torri-Tarelli L, Renieri A, Faraggiana T, De Marchi M, Monga G (1998): Ultrastructural and immunohistochemical findings in Alport's syndrome: a study of 108 patients from 97 Italian families with particular emphasis on COL4A5 gene mutation correlations. J Am Soc Nephrol 9, 1023-1031

McCoy RC, Johnson HK, Stone WJ, Wilson CB (1982): Absence of nephritogenic GBM antigen(s) in some patients with hereditary nephritis. Kidney Int 21, 642-652

Miner JH (1999 a): Alport Syndrome with Diffuse Leiomyomatosis. When and when not? Am J Pathol 154, 1633–1635

Miner JH (1999 b) Renal basement membrane components. Kidney Int 56, 2016-2024

Mochizuki T, Lemmink HH, Mariyama M, Antignac C, Gubler MC, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, Chan B, Schroeder CH, Smeets HJM, et al. (1994): Identification of mutations in the α3(IV) and α4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. Nat Genet 8, 77-82

Mothes H, Heidet L, Arrondel C, Richter KK, Thiele M, Patzer L, Sado Y, Gubler MC, Antignac C, Scheele J (2002): Alport syndrome associated with diffuse leiomyomatosis: COL4A5-COL4A6 deletion associated with a mild form of Alport nephropathy. Nephrol Dial Transplant 17, 70–74

Nagel M, Nagorka S, Gross O (2005): Novel COL4A5, COL4A4, and COL4A3 mutations in Alport syndrome. Hum Mutat 26, 60

National Kidney Foundation (2002): K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 39, 1-266

Osterby R (1997): Renal changes in the diabetic kidney. Nephrol Dial Transplant 12, 1282-1283

Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P (2001): The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 345, 870-878

Perrin D, Jungers P, Grunfeld JP, Delons S, Noel LH, Zenatti C (1980): Perimacular changes in Alport's syndrome. Clin Nephrol 13, 163-167

Pichler RH, de Boer IH (2010): Dual renin-angiotensin-aldosterone system blockade for diabetic kidney disease. Curr Diab Rep 10, 297-305

Pirson Y (1999): Making the diagnosis of Alport's syndrome. Kidney Int 56, 760-775

Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P (2002): Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 346, 1145-1151

Rüster C, Wolf G (2006): Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. J Am Soc Nephrol 17, 2985–2991

Savige J, Rana K, Tonna S, Buzza M, Dagher H, Wang YY (2003): Thin basement membrane nephropathy. Kidney Int 64, 1169-1178

Savige J, Liu J, DeBuc DC, Handa JT, Hageman GS, Wang YY, Parkin JD, Vote B, Fassett R, Sarks S et al. (2010): Retinal basement membrane abnormalities and the retinopathy of Alport syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 51, 1621-1627

Siragy HM, Carey RM (2010): Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. Am J Nephrol 31, 541-550

Statistisches Bundesamt: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaelle/Tabellen/LebenserwartungBundeslaenderWeiblich.html

Temme J, Peters F, Lange K, Pirson Y, Heidet L, Torra R, Grunfeld JP, Weber M, Licht C, Müller GA, et al. (2012): Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations. Kidney Int 81, 779-83

Tishler PV (1979): Healthy female carriers of a gene for the Alport syndrome: importance for genetic counseling. Clin Genet 16, 291-294

The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) (1997): Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet 349, 1857-1863

The National Collaborating Centre for Chronic Conditions: Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. (NICE Clinical Guidelines, No. 73) NCC-CC, London 2008

Tryggvason K (1995): Molecular properties and diseases of collagens. Kidney Int Suppl 49, 24-28

Tryggvason K: Mutations in type IV collagen genes and Alport phenotypes. In: Molecular Pathology and Genetics of Alport Syndrome, hrsg. v. Tryggvason K, Karger, Basel 1996, 154-171

Utsumi K, Katsura K, Iino Y, Katayama Y (2012): Blood pressure control in patients with chronic kidney disease. J Nihon Med Sch 79,111-114

Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Martire P, Garofoli M, Gentile G, Reboldi G (2010): Aliskiren versus ramipril in hypertension. Ther Adv Cardiovasc Dis 4, 193-200

Weber M (1992): Basement membrane proteins. Kidney Int 41, 620-628

Wing AJ, Brunner FP (1989): Twenty-three years of dialysis and transplantation in Europe: Experiences of the EDTA registry. Am J Kidney Dis 14, 341 -346

Wolf G, Ritz E (2005): Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: Pathophysiology and indications. Kidney Int 67, 799 –812

Wutz A, Gribnau J (2007): X inactivation Xplained. Curr Opin Genet Dev 17, 387-393

Zeisberg M, Khurana M, Rao VH, Cosgrove D, Rougier JP, Werner MC, Shield CF 3rd, Werb Z, Kalluri R (2006): Stage-specific action of matrix metalloproteinases influences progressive hereditary kidney disease. PloS Med 3

9. Anhang: Fragebogen, Einverständniserklärung

Fragebogen Alport-Therapie-Register

Georg-August-Universität Göttingen
Universitätsklinikum, Abt. Nephrologie&Rheumatologie
FAX +49-551-39-8906

Patient:
Geburtsdatum:
Familie:
Gruppe:
Interner Gebrauch:
Datum:

□ erreicht □ nicht erreicht

Endpunkte:

1. Dialyse: □ nein □ ja (Datum) □ unbekannt

2. Aktuelle Nierenfunktion:

Krea-Clearance in ml/min: □ ja (Datum) □ unbekannt
Proteinurie in g/d oder g/g Krea: □ ja (Datum) □ unbekannt

3. Therapie: □ nein □ ja (Substanz) □ unbekannt
Wenn ja: □ Beginn (Datum und Dosierung)
□ aktuell (Datum und Dosierung)
□ Zusatzmedikation

4. Nebenwirkungen:

□ nein □ ja (Datum) □ unbekannt

Wenn ja: □ Tod (Datum)
□ Hyperkaliämie (Datum, Therapie)
□ akutes Nierenversagen (Datum, Therapie)
□ Angioödem (Datum, Therapie)
□ Sonstiges (Datum, Therapie)
□ Husten □ Hypotonie □ Katarakt □ ……..

5. Diagnose:

Mutation:	□ **nein**	□ **ja (Befund)**	□ **unbekannt**
Biopsie:	□ **nein**	□ **ja (Befund)**	□ **unbekannt**
Wenn ja:	□ **Patient selbst**		□ **Verwandte**

6. Familie:

Angehöriger an Dialyse:	□ **nein**	□ **ja (Datum)**	□ **unbekannt**
weitere betroffene Angehörige:	□ **nein**	□ **ja (Name)**	□ **unbekannt**

Herzlichen Dank für Ihre Mithilfe!

PD Dr. O. Gross, FASN
Abt. Nephrologie&Rheumatologie
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Germany

Tel. +49-551-39-8912 o. 6331 Fax +49-551-39-8906

gross.oliver@med.uni-goettingen.de
www.alport.de

Kommentare:

Bitte zurücksenden an:

Einverständniserklärung

für Patienten mit Alport-Syndrom zur Verlaufbeobachtung

Europäische Initiative zur Verlangsamung des Nierenversagens bei Patienten mit Alport-Syndrom

Hiermit erkläre ich mich bereit, an der Verlaufsbeobachtung *„European initiative towards delaying renal failure in Alport syndrome"* teilzunehmen. Ich habe die Patienteninformation gelesen und bin mündlich über die Durchführung der Verlaufbeobachtung aufgeklärt worden. Ich nehme an dieser Verlaufsbeobachtung freiwillig teil. Die Verlaufsbeobachtung kann jederzeit von mir ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Meine persönlichen Daten werden vertraulich behandelt und dienen lediglich der Zuordnung zu den klinischen Befunden. Die eigentliche Datenauswertung des Verlaufs meiner Nierenerkrankung erfolgt anonymisiert.

Unterschrift Patient bzw. dessen Erziehungsberechtigte, den

Lebenslauf

Ich wurde am 30.07.1985 in München geboren als Tochter von Dr. med. dent. Gerold Wüst und Susanne Wüst als erstes von drei Kindern. In Ulm ging ich von 1993 bis 1997 in die Meinloh-Grundschule. Das Hans-und-Sophie-Scholl-Gymnasium besuchte ich von 1997 bis 2005. Von 2006 bis 2012 studierte ich Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Im Frühjahr 2008 machte ich mein erstes Staatsexamen. Im August desselben Jahres famulierte ich am Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien in der pädiatrischen Abteilung. Im März 2009 machte ich in der Anästhesie am Klinikum rechts der Isar in München eine Famulatur, im August 2009 in der pathologischen Abteilung am Brigham and Women´s Hospital in Boston, USA. Im März 2010 famulierte ich in der urologischen Poliklinik der Universitätsmedizin Göttingen, im September desselben Jahres in der kardiologischen Praxis von Dr. med. C. Badorff in Winterthur (Schweiz). Von Februar 2011 bis Januar 2012 absolvierte ich mein Praktisches Jahr, das erste Tertial in der anästhesiologischen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen, das zweite Tertial Chirurgie zur Hälfte am Kantonsspital Winterthur (Schweiz) und am Concord Repatriation General Hospital in Sydney (Australien) und das letzte Tertial (Innere Medizin) am St. Martini Krankenhaus in Duderstadt. Im Juni 2012 schloss ich mein Medizinstudium an der Georg-August-Universität erfolgreich ab.

Danksagung

Ich möchte Prof. Dr. med O. Gross für die Betreuung und das Interesse an meiner Arbeit danken. Er ließ mir Raum zum selbständigen Arbeiten und unterstützte mich mit konstruktiven Vorschlägen.
Ebenfalls danke ich Dr. Katharina Lange, Statistikerin an der Universität Göttingen, für die kompetente Beratung und Hilfe bei statistischen Fragestellungen.
Abschließend möchte ich von Herzen Dr. Lisa-Lena Grönemeyer für die zeitintensive Unterstützung bei der Korrektur danken.