

Aus der Abteilung Nephrologie und Rheumatologie
(Prof. Dr. med. G. A. Müller)

im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Untersuchung zur Verzögerung der terminalen Niereninsuffizienz durch die Therapie mit
ACE-Hemmern bei Patienten mit Alportsyndrom in Belgien und Spanien**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Susanne Elisabeth Stietz

aus

Heilbad Heiligenstadt

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

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

II. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Lakomek

Tag der mündlichen Prüfung: 13.03.2012

Abkürzungsverzeichnis

AASK-Studie	engl. <i>African American Study of Kidney Disease and Hypertension</i> Studie
Abb.	Abbildung
Abs.	Absatz
ACE	engl. <i>Angiotensin converting enzym</i>
ACEI	engl. <i>Angiotensin converting enzym inhibitor</i>
AIPRI-Studie	engl. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency</i> Studie
AMG	Arzneimittelgesetz
AMME	Symptomkomplex aus Alport-Syndrom, mentaler Retardierung, Mittelgesichtshypoplasie, Elliptozytose
Ang I/Ang II	Angiotensin I/ Angiotensin II
AS	Alport-Syndrom
AT ₁ -RB	Angiotensin-1-Rezeptorblocker
AVE7688	Bezeichnung für einen Vasopeptidase-Inhibitor
BMI	engl. <i>Body mass index</i>
BMP 7	engl. <i>Bone morphogenic protein 7</i>
C	<i>Carrier</i>
CAGE	engl. <i>Chymostatin sensitive Ang II generating enzyme</i>
CCR1/CCR2	engl. <i>Chemokine receptor 1/ Chemokine receptor 2</i>
CKD	engl. <i>Chronic kidney disease</i>
CRF	engl. <i>Chronic renal failure</i>
CTGF	engl. <i>Connective tissue growth factor</i>
CUNA	span. <i>Clínica uro-nefro-andrológica</i> in Barcelona
CXCR3	Bezeichnung für einen Chemokin-Rezeptor
Cyc A	Cyclosporin A
DDR1	engl. <i>Discoidin domain receptor 1</i>
ECM	Extrazelluläre Matrix
EM	Elektronenmikroskop/ elektronenmikroskopisch
engl.	englisch

Abkürzungsverzeichnis

ESCAPE-Studie	engl. <i>Antihypertensive and Antiproteinuric Efficacy of Ramipril in Children with Chronic Renal Failure</i> Studie
ESRF	engl. <i>End stage renal failure</i>
FBH	Familiäre benigne Hämaturie
g	Gramm
GBM	glomeruläre Basalmembran
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Gly	Glycin
HANAC-Syndrom	engl. <i>Hereditary Angiopathy with Nephropathy, Aneurysm and Muscle Cramps</i>
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
Hz	Hertz
ICAM-1	engl. <i>Intercellular adhesion molecule type 1</i>
IDNT-Studie	engl. <i>Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial</i> Studie
IL	Interleukin
KI	Konfidenzintervall
Ko	Kombination
LJ	Lebensjahr(e)
Max	Maximum
MCP 1	engl. <i>Monocyte chemoattractant protein 1</i>
Min	Minimum
MMP	Matrixmetalloproteinasen
MSC	engl. <i>Mesenchymal stem cell</i>
N	Patientenzahl
MW	Mittelwert
NFκB	engl. <i>Nuclear factor kappa B</i>
OPN	Osteopontin
PAI-1	engl. <i>Plasminogen activator inhibitor 1</i>
PDGF- β	engl. <i>Platelet-derived growth factor β</i>
PU	Proteinurie
Q	Quartil
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Abkürzungsverzeichnis

RANTES	engl. <i>Regulated upon activation, normal T-cells expressed and secreted</i>
REIN-Studie	engl. <i>Ramipril Efficacy in Nephropathy Studie</i>
RENAAL-Studie	engl. <i>Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan Studie</i>
SD	engl. <i>standard deviation</i>
T	Träger
Tab.	Tabelle
TGF- β	engl. <i>Transforming growth factor β</i>
Th.	Therapie
VCAM-1	engl. <i>Vascular cell adhesion molecule type 1</i>
vgl.	vergleiche
vs.	versus
XC	X-chromosomal

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Einführung in die typische Klinik und Epidemiologie des Alport-Syndroms	1
1.2 Genetik des Alport-Syndroms	2
1.3 Klinik des Alport-Syndroms	3
1.4 Pathologie des Alport-Syndroms	6
1.5 Pathogenese des Alport-Syndroms	7
1.6 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	13
1.7 Therapie des Alport-Syndroms	14
1.7.1 Nierenersatzverfahren	14
1.7.2 Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems	15
1.7.3 Inhibition der HMG-CoA-Reduktase	16
1.7.4 Gen- und zellbasierte Therapie	16
1.7.5 Andere Therapieoptionen	17
1.8 Problemstellung	17
2. Material und Methoden	19
2.1 Studienpopulation	19
2.1.1 Belgisches Patientenkollektiv	19
2.1.2 Spanisches Patientenkollektiv	19
2.2 Fragebogen	20
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.4 Studientyp	22
2.5 Ethische Aspekte im Umgang mit den Patientendaten	22
2.6 Auswertung der Daten	23
2.6.1 Erstellen eines anonymisierten Datensatzes	23
2.6.2 Statistische Analyse	24

3. Ergebnisse	26
3.1 Mutationsanalyse	26
3.2 Klinik	28
3.2.1 Renale Symptomatik	28
3.2.2 Extrarenale Symptomatik	28
3.3 Medikamentöse Therapie	29
3.3.1 Therapie mit ACE-Hemmern	29
3.3.2 Therapie mit AT ₁ -Rezeptorblockern	33
3.3.3 Therapie mit Cyclosporin A	34
3.4 Proteinurierückgang	34
3.5 Verzögerung der terminalen Niereninsuffizienz durch ACE-Hemmer	35
3.5.1 Therapievorteil durch den Einsatz von ACE-Hemmern	35
3.5.2 Therapievorteil durch einen frühen Einsatz der ACE-Hemmer	38
3.6 Funktionalität der transplantierten Nieren	39
4. Diskussion	40
4.1 Grenzen der Methodik	40
4.1.1 Bereitstellung der Patientendaten	40
4.1.2 Studientyp und Studiendesign	42
4.1.3 Umgang mit den Patientendaten	43
4.2 Interpretation der Ergebnisse	44
4.2.1 Studienpopulation	44
4.2.2 Mutationsanalyse	45
4.2.3 Klinik	47
4.2.4 Medikamentöse Therapie	49
4.2.4.1 Therapie mit ACE-Hemmern	49
4.2.4.2 Therapie mit AT ₁ -Rezeptorblockern	52
4.2.4.3 Therapie mit Cyclosporin A	53

4.2.5 Proteinurierückgang	54
4.2.6 Verzögerung der terminalen Niereninsuffizienz durch ACE-Hemmer	56
4.3 Funktionalität der transplantierten Nieren	60
5. Zusammenfassung	62
6. Anhang	65
6.1 Patienteninformation zum Patientenregister	65
6.1.1 Europäische Initiative zur Verlangsamung des Nierenversagens bei Patienten mit Alport Syndrom	
6.1.2 <i>Iniciativa europea de disminución de la insuficiencia renal de pacientes con síndrome Alport</i>	
6.2 Aufrufschreiben	72
6.2.1 Aufruf und Bitte zur Teilnahme an der Europäischen Initiative zur Verlangsamung des Nierenversagens bei Patienten mit Alport Syndrom	
6.2.2 <i>Llamada y pedido por la participación en la Iniciativa europea de disminución de la insuficiencia renal en pacientes con el síndrome Alport</i>	
6.3 Fragebogen	77
6.3.1 Klinischer Fragebogen: Alport-Syndrom	
6.3.2 <i>Cuestionario clinico: Síndrome de Alport</i>	
6.4 Einverständniserklärung	88
6.4.1 Einverständniserklärung für Patienten mit Alport Syndrom zur Verlaufbeobachtung	
6.4.2 <i>Declaración de conformidad</i>	
6.5 Ethikvotum	91
7. Literaturverzeichnis	94

1. Einleitung

1.1 Einführung in die typische Klinik und Epidemiologie des Alport-Syndroms

Das Alport-Syndrom (AS) wurde erstmals 1927 von Arthur Cecil Alport als hereditäre hämorrhagische Nephritis beschrieben. Es geht einher mit einem Nierenfunktionsverlust, Taubheit und typischen Augenläsionen (Alport 1927). Das Leitsymptom dieser phänotypisch heterogenen Erkrankung ist die Hämaturie mit fortschreitender Proteinurie bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz. Die renale Manifestation ist mit charakteristischen ultrastrukturellen Veränderungen der glomerulären Basalmembran (GBM) assoziiert (Gross und Weber 2005).

Das AS führt nach der Zystennierenerkrankung als zweithäufigste erblich bedingte Ursache zur terminalen Niereninsuffizienz, wobei 1-2 % der Dialysepatienten am Alport-Syndrom leiden (Gross et al. 2004 a). Etwa eins von 10 000 Kindern ist von der Erkrankung betroffen (Gross et al. 2010).

Im Jahr 1997 fasste Flinter die vier Diagnosekriterien für das AS zusammen. Hierbei gilt die positive Familienanamnese einer Mikro-/Makrohämaturie mit fakultativer Progression zur Mikro-/Makroproteinurie und terminaler Niereninsuffizienz als ein Kriterium. Der elektronenmikroskopische Nachweis ultrastruktureller Pathologika der GBM stellt einen weiteren Pfeiler dar. Die extrarenalen Manifestationen einer Hochtonschwerhörigkeit, aber auch typische okuläre Läsionen, wie z. B. der anteriore Lentikonus und perimakuläre Flecken gelten als weitere Kriterien (siehe Abbildung 1 und 2). Werden drei der vier Diagnosekriterien von einem Patienten erfüllt, kann die Diagnose des Alport-Syndroms gestellt werden (Flinter 1997).

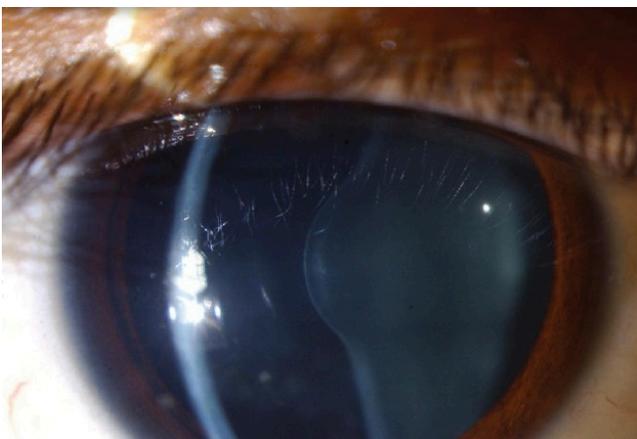


Abbildung 1: Lentikonus anterior in der Spaltlampenuntersuchung. Eine konische Vorwölbung des vorderen Linspols ist erkennbar (aus Al-Mahmood et al. 2010).

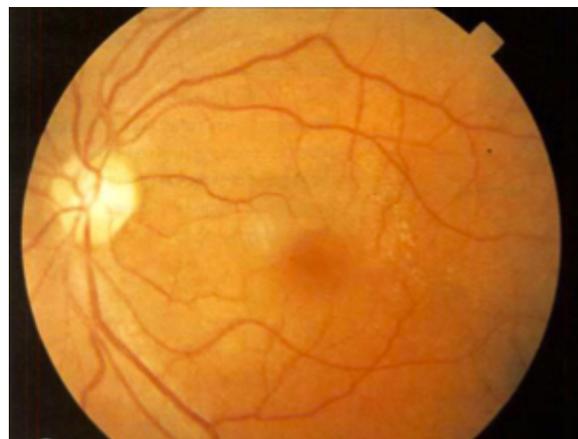


Abbildung 2: Macula spots in der Funduskopie. Zahlreiche weiße perimakuläre Flecken sind erkennbar (aus Colville und Savige 1997, S. 164).

1.2 Genetik des Alport-Syndroms

Das Alport-Syndrom ist eine genetische Erkrankung der Basalmembranen. Den Hauptbestandteil der GBM der Niere bildet das Kollagen Typ IV. Insgesamt sind sechs Kollagen-Typ-IV-Gene identifiziert, die jeweils paarweise auf den Chromosomen X, 2 und 13 angeordnet sind (COL4A1-6). Mutationen in den Kollagen-Typ-IV-Genen sind verantwortlich für eine fehlerhafte und zum Teil auch fehlende Synthese des Kollagens Typ IV (Gross und Weber 2005).

Circa 85 % der Patienten zeigen Mutationen in dem Gen COL4A5 auf dem X-Chromosom. Weitere 10-15 % der Patienten sind von der autosomal-rezessiven Variante des AS mit Mutationen in den Genen COL4A3 und COL4A4 im homozygoten und compound-heterozygoten Zustand betroffen (Flinter et al. 1988, Gross et al. 2003 a). In sehr seltenen Fällen konnte auch eine autosomal-dominante Variante des Alport-Syndroms bestätigt werden (Jefferson et al. 1997, Longo et al. 2002, Marcocci et al. 2009). Konkomitant vorliegende Mutationen in den Genen COL4A5 und COL4A6 gehen zusätzlich mit einer diffusen Leiomyomatose einher (Zhou et al. 1993, Heidet et al. 1995). Kürzlich wurden Mutationsträger in dem ubiquitär vorkommenden Kollagen-Gen COL4A1 identifiziert. Das klinische Erscheinungsbild dieser Patienten ist durch eine autosomal-dominant vererbte hereditäre Angiopathie insbesondere mit geschlängelten retinalen Arterien, Nephropathie mit z. T. bilateralen Zysten und einer reduzierten GFR, intrakraniellen Aneurysmata und einer Leukenzephalopathie sowie Muskelkrämpfen (engl. muscle cramps) charakterisiert (HANAC-Syndrom). Darüber hinaus wurden kardiale Arrhythmien und Symptome des Raynaud-Syndroms beschrieben (Plaisier et al. 2007). Mutationsträger in dem ebenso ubiquitär vorkommenden Gen COL4A2 wurden bisher noch nicht identifiziert. Sie sind vermutlich nicht lebensfähig (Gunwar et al. 1998, Gross et al. 2004 a).

Die Prävalenz des X-chromosomalen Alport-Syndroms wird auf 1:5 000 und die der autosomal-rezessiven Variante auf 1:50 000 geschätzt (Gross et al. 2004 a). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass identische Mutationen im Gen COL4A4 im heterozygoten Zustand die familiäre benigne Hämaturie (FBH), und im homozygoten Zustand das AS bedingen. Mit Hilfe des Hardy-Weinberg-Gesetzes lässt sich eine Heterozygotenhäufigkeit in den autosomalen Alportgenen COL4A3/4 von 1:120 vermuten. Es kann somit die Aussage postuliert werden, dass fast 1 % der Gesamtbevölkerung heterozygote Mutationsträger in einem autosomalen Alportgen ist und somit von einer FBH betroffen sind (Gross et al. 2003 a, Tryggvason und Patrakka 2006). Die FBH ist

hierbei ebenfalls eine Typ-IV-Kollagen-Nephropathie und unterscheidet sich nur sehr schwer von der Hämaturie eines heterozygoten Alport-Carriers. Auch kann die FBH im fortgeschrittenen Alter in bis zu 5-20 % der Fälle zu einer Niereninsuffizienz führen. Die Prävalenz der FBH ist jedoch nicht exakt bekannt (Gross et al. 2004 a).

Für die X-chromosomal bedingten Mutationen konnte eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation gezeigt werden. Glycinmutationen stellen mit 40 % aller Mutationen den größten Anteil dar und bedingen einen umso mildereren Krankheitsverlauf, je weiter sie in Richtung der N-terminalen Domäne liegen (Exon 1-12). Diese Mutationen führen erst mit circa 30 Jahren zu einer terminalen Niereninsuffizienz. Glycinmutationen in den Exons 21-47, *Missense*-, *In-frame*- und *Acceptor-splice-site*-Mutationen gehen mit einem terminalen Nierenversagen mit circa 26 Jahren einher. Hingegen führen Mutationen, die in einer Verkürzung des Proteins resultieren (*Large-rearrangement*-, *Premature-stop*-, *Frameshift*-, *Donor-splice-site*-Mutationen, Mutationen der NC1-Domäne), zu einem frühen Krankheitsverlauf mit einer terminalen Niereninsuffizienz mit etwa 20 Jahren und vermehrten extrarenalen Symptomen (Gross et al. 2002). Bis zum heutigen Tag wurden mehrere Hundert verschiedene Mutationen im Gen COL4A5 beschrieben (Kashtan 2010). Die frühere Einteilung des Alport-Syndroms in eine juvenile und adulte Verlaufsform wird in einem zunehmenden Maße zugunsten einer Einteilung nach der Art der Mutation verdrängt (Gubler 2007).

Die bisher nur geringe Anzahl bekannter Mutationen in den Genen COL4A3 und COL4A4 reicht nicht aus, um eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation zu beschreiben (Gross et al. 2004 a).

1.3 Klinik des Alport-Syndroms

Die klinische Symptomatik und der Verlauf der Erkrankung sind sehr variabel und werden durch das Geschlecht und den Genotyp der Mutation beeinflusst (Jais et al. 2000, Gross et al. 2002, Jais et al. 2003). Im Rahmen der X-chromosomalen Mutation erkranken hemizygoter Männer (Träger der Mutation) schwerer als heterozygote Frauen (Konduktorinnen bzw. Carrier der Mutation) (Pirson 1999, Kashtan 2010). Die wiederum heterogene Klinik der Frauen ist bedingt durch die Lyonisierung eines der beiden X-Chromosomen (Jais et al. 2003). Ebenso wurde eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation für Mutationen im Gen COL4A5 beschrieben (siehe 1.2). Autosomale Mutationen in den Genen COL4A3/4 im homozygoten und compound-heterozygoten Zustand betreffen naturgemäß beide Geschlechter gleich schwer (Träger der Mutation) (Kashtan 2010).

1 Einleitung

Das Leitsymptom des Alport-Syndroms stellt die Hämaturie mit fortschreitender Proteinurie dar. Ein physiologischer Urinbefund ist gekennzeichnet durch < 2 Erythrozyten/Gesichtsfeld im Urinsediment (< 5 Erythrozyten/ μ l in der Urinzellzählung) und einer Albuminexkretion von < 30 mg/24h beziehungsweise < 20 mg/l im Morgenurin. Die Hämaturie hingegen bezeichnet den Nachweis von Erythrozyten beziehungsweise Hämoglobin im Urin. Bei der Mikrohämaturie ist der Urin makroskopisch nicht verfärbt. Es lassen sich jedoch mit mikroskopischen Untersuchungen sowie durch Urinteststreifen Erythrozyten und Hämoglobin nachweisen. Bereits ab 1 ml Blut pro Liter Urin ist dieser im Sinne einer Makrohämaturie makroskopisch verfärbt. Die Proteinurie wiederum beschreibt den Nachweis von Proteinen, insbesondere des Albumins, im Urin. Die Mikroalbuminurie ist charakterisiert durch eine Exkretion von < 300 mg/24h beziehungsweise < 200 mg/l, wohingegen Werte > 300 mg/24h und > 200 mg/l für eine Makroalbuminurie/Proteinurie sprechen (Dörner 2003).

Im X-chromosomalen Erbgang sind alle männlichen Patienten seit frühester Kindheit von einer persistierenden Mikrohämaturie, und mehr als 90 % aller weiblichen Patienten im Verlauf von einer intermittierenden Mikrohämaturie betroffen. Episoden einer Makrohämaturie treten in 60-70 % der Fälle während der Kindheit auf, zumeist infolge einer Infektion des oberen Respirationstraktes (Kashtan 2010). Dies ist bei erwachsenen Patienten ungewöhnlich (Pirson 1999). Patienten mit einem autosomal-rezessiven Erbgang weisen eine geschlechtsunspezifische persistierende Mikrohämaturie auf, während heterozygote Carrier eine 50 %ige Wahrscheinlichkeit besitzen, eine persistierende oder intermittierende Mikrohämaturie zu entwickeln (Kashtan 2010).

Eine Progression der Erkrankung in Richtung einer Proteinurie betrifft 100 % der X-chromosomal betroffenen männlichen Patienten, zwei Drittel aller X-chromosomal heterozygot betroffenen Patienten sowie alle autosomal-rezessiv homozygot betroffenen Patienten (Kashtan 2010, Pirson 1999).

Nach einer Studie von Jais et al. (2000) entwickeln ebenfalls 100 % der X-chromosomal betroffenen männlichen Patienten eine terminale Niereninsuffizienz. Bereits mit 30 Jahren sind circa 60 % und mit etwa 40 Jahren bereits 90 % der Patienten terminal niereninsuffizient. Für weibliche Patienten wurde ebenfalls durch Jais et al. (2003) eine analoge Studie publiziert. Demnach entwickeln bis zum 40. Lebensjahr 12 %, bis zum 60. Lebensjahr 30 % und bis zum 80. Lebensjahr 40 % der Patienten eine terminale Niereninsuffizienz.

1 Einleitung

Der cochleäre Hörverlust als extrarenales Symptom des Alport-Syndroms hat sich bisher bei keinem Patienten kongenital manifestiert. Er entwickelt sich erst im Verlauf der späten Kindheit oder frühen Adoleszenz männlicher X-chromosomal betroffener Patienten. Bei noch anfänglicher bilateraler Hochton-Schwerhörigkeit (2000-8000 Hz) verlagert sich dieser im Verlauf auch in den Tieftonbereich inklusive des Sprechbereiches. Diese sogenannte Innenohrschwerhörigkeit manifestiert sich im Alter von 40 Jahren bei 80-90 % der männlichen und 15-20 % der weiblichen X-chromosomal betroffenen Patienten. Autosomal-rezessiv betroffene Patienten entwickeln in bis zu zwei Dritteln der Fälle vor dem 20. Lebensjahr dieses Symptom. Autosomal-dominant betroffene Patienten zeigen weniger häufig und erst zu späteren Zeitpunkten dieses Symptom (Jais et al. 2000, Jais et al. 2003, Marcocci et al. 2009).

Die X-chromosomal vererbte Variante ist für männliche Patienten in 35 % und für weibliche Patienten in 15 % der Fälle mit okulären Läsionen assoziiert (Jais et al. 2000, Jais et al. 2003). Der anteriore Lentikonus gilt als pathognomonisch für das AS und entwickelt sich ebenfalls erst im Verlauf der Erkrankung (Kashtan und Michael 1996). Häufigere okuläre Manifestationen stellen hingegen die sogenannte *Dot-and-fleck*-Retinopathie mit weißen perimakulären Ablagerungen sowie erosiven Kornealalterationen dar (Thorner 2007, Colville und Savige 1997, Kashtan 2010).

Die juvenile Form des Alport-Syndroms ist in 2-5 % der Fälle mit der diffusen Leiomyomatose assoziiert. Diese Proliferation der glatten Muskelzellen betrifft den Ösophagus, den Tracheobronchialbaum sowie den weiblichen Genitaltrakt. Die Symptomatik dieser 5'-Deletion der beiden Gene COL4A5 und COL4A6 ist charakterisiert über eine vollständige Penetranz und Expressivität. Die Klinik umfasst die Symptome einer Dysphagie, postprandiales Erbrechen, retrosternalen/epigastrischen Schmerz, rezidivierende Bronchitiden, Dyspnoe, Husten und Stridor. Auch weibliche Alport-Patienten mit einer nur milden renalen Symptomatik entwickeln das Vollbild einer diffusen Leiomyomatose, inklusive einer Hyperplasie der Klitoris und variabler Beeinträchtigung der Labia majora und des Uterus (Dahan et al. 1995, Kashtan 2010).

Darüber hinaus wurde das gemeinsame Auftreten des Alport-Syndroms mit einer mentalen Retardierung, einer Mittelgesichtshypoplasie und einer Elliptozytose unter dem Namen *AMME* zusammengefasst. Dieser Symptomkomplex wurde erst bei wenigen Patienten in Zusammenhang mit einer Deletion auf dem Chromosomenabschnitt Xq22.3 beschrieben (Vitelli et al. 1999, Kashtan 2010).

1.4 Pathologie des Alport-Syndroms

Lichtmikroskopische Aufnahmen zeigen das unspezifische Bild einer kombinierten interstitiellen Fibrose und segmentalen Glomerulonephritis (Pirson 1999). In circa 40 % der Nierenbiopsien lassen sich lichtmikroskopisch lipidbeladene interstitielle Schaumzellen (engl. *foam cells*) nachweisen. Sie können als hilfreiches Merkmal in der Diagnosestellung dienen. Sie sind jedoch nicht spezifisch für das AS und kommen ebenfalls im Rahmen weiterer glomerulärer Erkrankungen mit einhergehender Proteinurie vor (Haas 2009). Weiterhin wurde eine interstitielle Akkumulation inflammatorischer Zellen, wie beispielsweise der T-Lymphozyten beschrieben (Jedlicka et al. 2010). Die Immunfluoreszenzhistologie für $\alpha 3(\text{IV})$ - und $\alpha 5(\text{IV})$ -Kollagenketten stellt ein weiteres hilfreiches Werkzeug in der Diagnostik dar. Diskontinuierliche bis hin zu komplett aufgehobenen Immunfluoreszenzen finden sich je nach Studie bei 45-70 % der X-chromosomal betroffenen Patienten (Haas 2009). Die charakteristischen ultrastrukturellen Veränderungen der GBM lassen sich jedoch erst mit Hilfe von elektronenmikroskopischen (EM) Untersuchungen beschreiben (Pirson 1999, Haas 2009).

Bei der glomerulären Basalmembran handelt es sich um ein Fusionsprodukt zweier Basalmembranen. Sie präsentiert sich als eine circa 300-350 nm dicke trilaminäre Filtrationsbarriere aus einer zentralen Lamina densa und zweier umgebender Laminae rarae. Die GBM liegt zwischen dem Kapillarendothel bzw. dem Mesangium und den Podozyten. Sie stellt einen Bestandteil der Blut-Harn-Schranke dar und ist für die Ultrafiltration des Primärharns verantwortlich. Die Blut-Harn-Schranke setzt sich wiederum aus drei Schichten zusammen: dem Kapillarendothel, der GBM und der Schlitzmembran. Die Schlitzmembran ihrerseits überbrückt den Raum zwischen den Podozytenfortsätzen als Diaphragma. Die Filtrationskapazität wird für die Größe und Form der jeweiligen Moleküle durch das molekulare Zusammenwirken in der Lamina densa sowie den Poren der Schlitzmembran determiniert. Die Ladungsselektivität wird durch anionisch geladene Moleküle, wie zum Beispiel dem Perlecan, hervorgerufen. Albumin mit einem Molekülradius von 3,6 nm sowie noch größere Plasmabestandteile und Blutzellen finden sich physiologischerweise nicht im Urin (Lüllmann und Rauch 2003).

Bei 60-90 % der Alport-Patienten präsentiert sich diese GBM lamelliert und aufgesplittert, irregulär verdickt auf bis zu 1200 nm und verdünnt auf bis zu 100 nm. Oft imponieren zusätzlich in die GBM eingebettete elektronendichte Partikel (Pirson 1999). Diese Veränderungen sind nicht spezifisch für

1 Einleitung

das AS, deuten jedoch im Zusammenhang mit fehlenden Ablagerungen von Immunkomplexen stark auf seine Diagnose hin (Kashtan und Michael 1996, Østerby 1997). Nicht alle Alport-Patienten entwickeln jedes dieser ultrastrukturellen Merkmale. Auch besteht eine intrafamiliäre individuelle Variabilität der Ultrastruktur (Mazzucco et al. 1998). Die verbleibenden Patienten zeigen eine ausgedünnte GBM. Insbesondere für heterozygote Alport-Carrier ist eine Unterscheidung im Gegensatz zu jungen Patienten mit einer FBH erschwert (Gross et al. 2004 a).

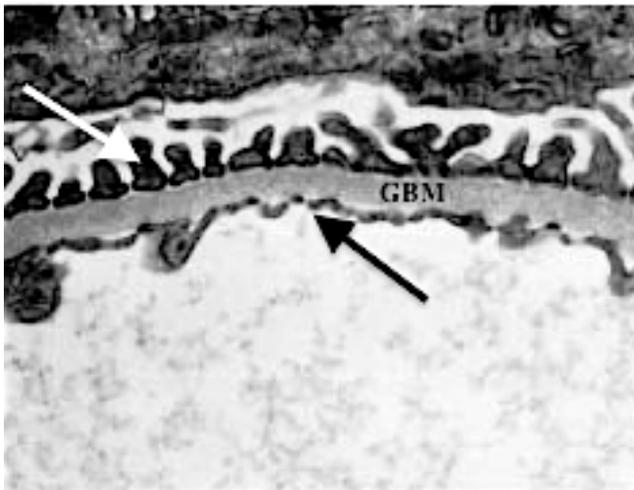


Abbildung 3: EM-Bild einer normalen GBM. Sie wird gesäumt von den Podozytenfortsätzen (weißer Pfeil). Diese sind dem Harnpol zugewandt. Die fenestrierten endothelialen Zellen sind der Kapillarseite zugewandt (schwarzer Pfeil). Zusammen bilden sie die trilaminäre Filtrationsbarriere der Blut-Harn-Schranke. Vergrößerung 14 000fach (aus Turner und Rees 1996, S 382).

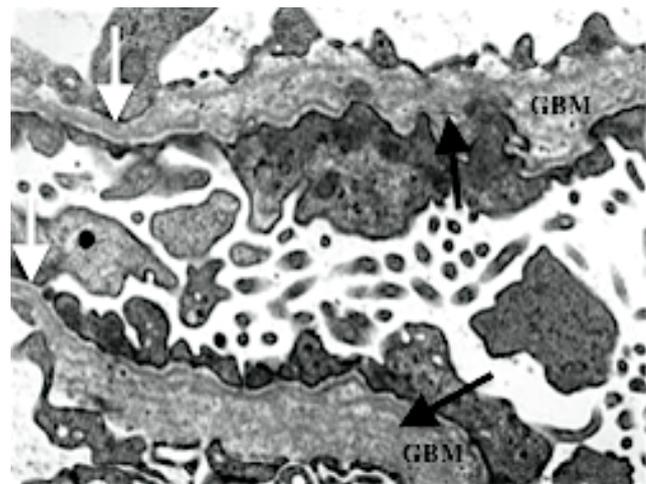


Abbildung 4: Typisches EM-Bild des Alport-Syndroms. Die GBM präsentiert sich korbgeflechtartig aufgesplittert und verdickt (schwarzer Pfeil), aber auch ebenso ausgedünnt (weißer Pfeil). Vergrößerung 30 000fach (aus Gubler 2007, S 27).

1.5 Pathogenese des Alport-Syndroms

Das Alport-Syndrom ist eine hereditäre Basalmembranerkrankung. Hauptstrukturbestandteil der GBM der Niere stellt das Kollagen Typ IV dar (Müller-Ladner und Gay 2006). Das Kollagen Typ IV setzt sich aus sechs verschiedenen α -Ketten ($\alpha 1$ - $\alpha 6$) zusammen, die ihrerseits von sechs Genen (COL4A1-6) kodiert werden (siehe Tab. 1) (Hudson et al. 1993).

Tabelle 1: Das Alport-Syndrom und die FBH aufgeschlüsselt nach dem mutierten Gen, dessen Genlocus und Genprodukt (nach Hudson et al. 1993, Gross et al. 2004 a, S. 351).

	Gen	Genlocus	Kollagenkette
XC AS	COL4A5	Xq22	$\alpha 5$ (IV)
XC AS und DL	COL4A5 & COL4A6	Xq22 Xq22	$\alpha 5$ (IV) $\alpha 6$ (IV)
AR AS	COL4A3 COL4A4	2q35-q37 2q35-q37	$\alpha 3$ (IV) $\alpha 4$ (IV)
AD AS	COL4A3 COL4A4	2q35-q37 2q35-q37	$\alpha 3$ (IV) $\alpha 4$ (IV)
FBH	COL4A3 COL4A4	2q35-q37 2q35-q37	$\alpha 3$ (IV) $\alpha 4$ (IV)

Die α -Ketten sind charakterisiert durch das repetitive Aminosäuretriplett Gly-X-Y und bestehen aus je drei Domänen. Eine fast 400 nm lange Schwanzdomäne verbindet die hochkonservierte nicht-kollagenöse NC1-Domäne am C-terminalen Ende mit einer kurzen 7S-Domäne am N-terminalen Ende (Deutzmann et al. 2007). Gemeinsames Bauprinzip aller Kollagene ist die Assemblierung dreier linksgängiger Polypeptidhelices (α -Ketten) zu einer rechtsgängigen Tripelsuperhelix (Doenecke 2005). Über ihre NC1-Domäne polymerisieren zwei dieser sogenannten Protomere zu Hexameren, und weitere vier Protomere über ihre 7S-Domäne zu Tetrameren. Zusätzlich wird das entstandene Netzwerk durch Disulfidbrücken stabilisiert (Gunwar et al. 1998). Eine Besonderheit des Typ-IV-Kollagens besteht in den kurzen nicht-kollagenösen Abschnitten der tripelhelikalen Schwanzdomäne. Sie verleihen dem Kollagenmolekül eine hohe Flexibilität (Hudson et al. 2003).

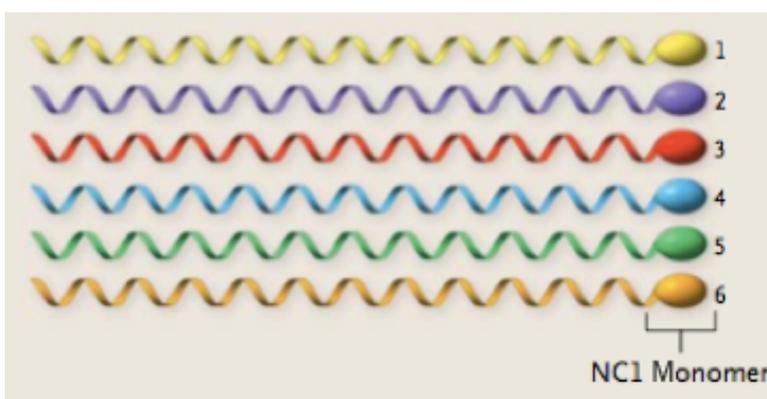


Abbildung 5: Typ-IV-Kollagen-Ketten $\alpha 1$ - $\alpha 6$. Jede dritte Aminosäure der primären Peptidsequenz ist Glycin (Gly-X-Y). Als kleinste Aminosäure ohne Seitenketten orientiert sie sich zur Helixlängsachse. Sie ermöglicht dadurch die kompakte Struktur der α -Kette und bietet gleichzeitig Schutz vor der proteolytischen Spaltung benachbarter Aminosäurebindungen. Diese orientieren sich aufgrund der besonderen Organisation der primären Peptidsequenz zur Helixlängsachse (Kashtan 2010).



1 Einleitung



Abbildung 6: Assemblierung von je drei α -Ketten zu einem tripelhelikalen Protomer. Die Protomere unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung der α -Ketten [$\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ (IV), $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ (IV), $\alpha 5.\alpha 5.\alpha 6$ (IV)] und bestehen aus je drei Domänen; der 7S-Domäne am N-terminalen Ende, der nicht-kollagenösen Domäne (NC1) am C-terminalen Molekülende sowie der kollagenösen Domäne in der Molekülmitte. Die tripelhelikale Schwanzdomäne wird durch nicht-kollagenöse Abschnitte unterbrochen (weiße Ringe). Sie sind für die erhöhte Flexibilität des Moleküls verantwortlich.

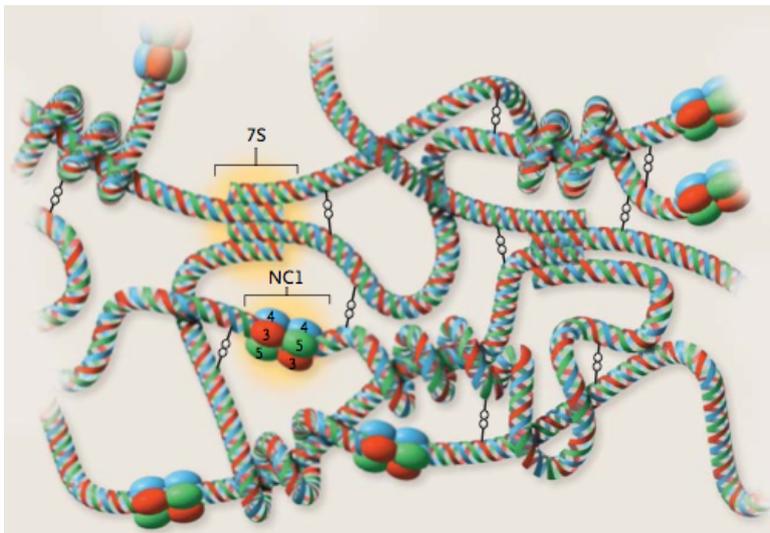


Abbildung 7: $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ (IV)- $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ (IV)-Netzwerk. Am N-terminalen Ende polymerisieren vier 7S-Domänen zu Tetrameren und am C-terminalen Ende zwei NC1-Trimere zu Hexameren. Die Flexibilität der Protomereinheiten ermöglicht die schleifenartigen Windungen der Tripelhelices (engl. *supercoiling*, *looping*). Untereinander sind die Ketten durch Disulfidbrückenbindungen stabilisiert. Das $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ (IV)- $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ (IV)-Netzwerk ist wiederum durch vermehrte Disulfidbrückenbindungen charakterisiert und verfügt dadurch über eine erhöhte Proteolyseresistenz.

(Abbildungen aus Hudson et al. 2003, S 2544, S. 2545)

Die drei im menschlichen Körper vertretenen Protomere [$\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ (IV), $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ (IV), $\alpha 5.\alpha 5.\alpha 6$ (IV)] assemblieren zu drei verschiedenen Netzwerken [$\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ (IV)- $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ (IV), $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ (IV)- $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ (IV), $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ (IV)- $\alpha 5.\alpha 5.\alpha 6$ (IV)] und zeigen eine organ- und entwicklungsabhängige Verteilung. Während das $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ (IV)- $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ (IV)-Netzwerk ubiquitär in allen Basalmembranen vorkommt, zeigen $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ (IV)-Netzwerke insbesondere eine Verteilung auf die GBM und eine partielle Verteilung auf die tubuläre Basalmembran der Niere sowie auf Lunge, Hoden und Cochlea. Das $\alpha 5.\alpha 5.\alpha 6$ (IV)-Netzwerk ist besonders in den Geweben von Haut, glatten Muskeln, Ösophagus und Bowman-Kapseln der Nieren vertreten (Hudson et al. 1993, Hudson et al. 2003). Im Auge verteilt sich das $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ (IV)-Netzwerk auf Konjunktiva, Cornea, Iris, Descemetmembran, Bruchmembran, anteriore und posteriore Linsenkapsel sowie auf den Ziliarkörper (Colville und Savige 1997). Während der Embryonalreifung findet außerdem ein entwicklungsabhängiger Kollagenaustausch (engl. *developmental switch*) statt. Hierbei werden die anfänglichen, für die Glomerulogenese wichtigen $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ (IV)-Netzwerke in den glomerulären Kapillaren durch

$\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5(\text{IV})$ - und in den Bowman-Kapseln durch $\alpha 5.\alpha 5.\alpha 6(\text{IV})$ -Netzwerke ersetzt (Harvey et al. 1998).

Durch Mutationen in den entsprechenden Kollagen-Genen werden die jeweiligen α -Ketten fehlerhaft oder gar nicht synthetisiert. Die folgende Assemblierung zu Protomeren und schließlich jene zu den Kollagennetzwerken misslingt. Außerdem bleibt der *developmental switch* aus und die postnatale GBM besteht weiterhin aus $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2(\text{IV})$ -Netzwerken anstatt aus den $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5(\text{IV})$ -Netzwerken. Die $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5(\text{IV})$ -Netzwerke sind durch vermehrte Disulfidbrückenbindungen untereinander stabiler und zugleich resistenter gegen den proteolytischen Abbau durch Endopeptidasen. Sie gelten als essentiell für eine langfristige Integrität von Struktur und Funktion der GBM (Harvey et al. 1998). Durch die fehlerhafte Assemblierung der Proto-Kollagene kann die Integrität mit weiteren Bestandteilen der GBM, darunter Nidogen (Entaktin), Laminin und Proteoglykanen, nicht erreicht werden (Yurchenco und Patton 2009). Jedoch sind die genauen Mechanismen hin zur Nephrosklerose und schließlich der terminalen Niereninsuffizienz noch nicht abschließend verstanden. Man kann jedoch vermuten, dass die ortsständigen epithelialen Podozyten und Endothelzellen der GBM den Kollagendefekt über ihre Kollagenrezeptoren erkennen. Dies führt über ein verändertes Rezeptorsignal zu einer gestörten Zell-Matrix-Interaktion in der GBM. Infolge einer individuellen Immunantwort kommt es zur Hochregulierung profibrotisch wirksamer Faktoren, wie zum Beispiel dem TGF- β (engl. *Transforming growth factor β*), CTGF (engl. *Connective tissue growth factor*), NF κ B (engl. *Nuclear factor kappa B*), MMPs (Matrixmetalloproteinasen) und weiteren Chemokinen, wie den Interleukinen 6 und 8 (Gross et al. 2004 b). Dies führt schließlich zu frustranen Reparaturversuchen. Die Überproduktion von extrazellulärer Matrix akkumuliert periglomerulär und peritubulär. Der weitere Verlauf ist charakterisiert durch Nephrosklerose, Strukturdefekte – wie zum Beispiel den Verlust der Podozytenfußfortsätze – und führt konsekutiv zu einer defekten Verankerung der epithelialen Zellen. Diese mündet ihrerseits in eine Diskontinuität der Schlitzmembran mit Proteinurie (Gross und Weber 2005, Gross et al. 2004 c).

In einer tierexperimentellen Arbeit von Gross et al. (2004 c) führte der Verlust der Zell-Matrix-Kommunikation in DDR1 [engl. *Discoidin domain receptor 1*]-defizienten Podozyten zu einer punktuellen Desintegrität der Schlitzmembran mit resultierender Proteinurie. DDR1 ist ein Tyrosinkinase-Rezeptor der epithelialen Zellen von Niere, Lunge, Gastrointestinaltrakt und Gehirn. Er wird u. a. durch seinen Liganden Kollagen Typ IV aktiviert und kann hierüber die

Zellproliferation, -transformation und -alterung sowie die Apoptose regulieren (Curat und Vogel 2002). Außerdem wurde die Hypothese aufgestellt, dass sowohl der erhöhte mechanische Filtrationsdruck an den vorgeschädigten Stellen sowie der lokalisiert erhöhte mechanische Stress an den noch intakten Stellen der Schlitzmembran zu einer Verdickung der GBM beitragen könnten (Gross et al. 2004 c). In einer weiteren Studie führte der Verlust des DDR1 zu einer verminderten renalen Inflammationsreaktion und Fibrose sowie verminderter extrazellulärer Matrixdeposition über die Downregulierung der Signalwege TGF- β , CTGF, NK κ B und IL 6. Damit konnte ein weiterer Hinweis auf eine pathogenetische Rolle des DDR1 für das AS gefunden werden (Gross et al. 2010). Cosgrove et al. (2000) publizierten über den Einfluss des TGF- β 1-Signalweges sowie des α 1 β 1-Integrin-Kollagenrezeptors auf die Pathogenese des AS. Die tierexperimentelle Inhibition des Wachstumsfaktors TGF- β 1 verhinderte die Matrixdeposition in der GBM, trug zur Wiederherstellung der Architektur der Podozytenfortsätze bei und verlangsamte die mesangiale Matrixexpansion. Untersuchungen an *Double-knock-out*-Mäusen zeigten für die Kollagenkette α 3 (IV) sowie für das Oberflächenprotein α 1-Integrin einen verzögerten Start als auch eine verlangsamte Progression der glomerulären Erkrankung und Expansion der mesangialen Matrix sowie eine verbesserte strukturelle Integrität der Podozytenfortsätze. Ebenso führte der Verlust von α 2-Integrin zu einer veränderten Podozyten-Matrix-Interaktion. Es resultierten eine pathologische Protrusion der GBM hin zur Podozytenseite sowie eine erhöhte Expression von TGF- β und CTGF, die eine Fibrogenese in der Niere begünstigen können (Girgert et al. 2010). Für MMPs, insbesondere für MMP 2, MMP 3 und MMP 9 wurde durch Zeisberg et al. (2006) ebenfalls ein Effekt auf die Pathogenese des AS formuliert. Als Endopeptidasen sind sie am Auf- und Abbau der extrazellulären Matrix beteiligt. Sie induzieren in hoher Konzentration den Krankheitsverlauf, während eine ebenfalls hohe Konzentration der MMPs die Progression der Erkrankung wiederum verlangsamt. Auch Rao et al. (2006) erkannten eine pathologische Hochregulation der MMP 12 im Tiermodell der Alport-Maus als auch bei Patienten. Die Blockade des CCR2 (engl. *Chemokine receptor 2*) reduzierte die Menge des MMP 12 und war mit der Wiederherstellung der GBM-Struktur im Tiermodell assoziiert. Ninichuk et al. (2005) fanden heraus, dass die Antagonisierung von CCR1 in COL4A3-defizienten Mäusen ebenso zu einer verminderten Zytokinproduktion durch Makrophagen und zu verminderter Fibrose der Niere beitrug. Die interstitielle Entzündungsreaktion stellt neben der Glomerulopathie eine der Hauptcharakteristika des AS dar. Die Anzahl der CXCR-3-positiven T-Lymphozyten korreliert umgekehrt mit der renalen Funktion. Eine erhöhte Anzahl der CXCR-3-positiven T-Lymphozyten geht so mit einer tubulointerstitiellen Entzündungsreaktion einher. Sie wird vornehmlich als Teil des allgemeinen pathogenetischen

Pfades zur terminalen Niereninsuffizienz verstanden, als ein spezifischer Verlust interstitieller Kollagenketten im Rahmen des Alport-Syndroms (Jedlicka et al. 2010).

Die gemeinsame Endstrecke fast aller chronischen Nierenerkrankungen ist durch Inflammation, Glomerulosklerose, Vaskulopathie und tubulointerstitieller Fibrose charakterisiert (Fogo 2007). Eine Schlüsselfunktion kommt dabei den Leukozyten, Makrophagen und Chemokinen zu (Anders et al. 2003). In Folge einer Nierenschädigung werden proinflammatorische Chemokine (chemotaktische Zytokine) freigesetzt, die eine Leukozyteninfiltration bewirken. Die Leukozyten ihrerseits perpetuieren die Inflammation durch Sekretion weiterer Entzündungs- und Wachstumsmediatoren. In diesem Rahmen wurde bereits 1993 der Wachstumsfaktor PDGF- β (engl. *Platelet derived growth factor- β*) als Mediator einer mesangialen Zellproliferation im Rahmen der Glomerulonephritis beschrieben (Johnson et al. 1993). Im Jahr 2000 formulierten Gupta et al. eine TGF- β -abhängige und TGF- β -unabhängige Stimulation des CTGF. Als Mediator wurde die potentielle Rolle des CTGF in der Down-Regulation der TGF- β -vermittelten Glomerulosklerose als auch der tubulointerstitiellen Fibrosevorgänge diskutiert. Als Induktor renaler Fibrosevorgänge ist der Transkriptionsfaktor NF- κ B von besonderem Interesse. Er kontrolliert verschiedene, in inflammatorische Prozesse involvierte Gene, inklusive die der Zytokine, Chemokine, Adhäsionsmoleküle, Cyclooxygenase 2 und des Angiotensinogens. Die Inhibition des NF- κ B vermindert die Inflammationsprozesse und schützt gegen Ang II[Angiotensin II]-induzierte Endorganschäden, insbesondere in der Niere (Ruiz-Ortega et al. 2001). Der Proteinurie ihrerseits wird ebenfalls eine pathogenetische Rolle – unabhängig der zugrunde liegenden Erkrankung und der systemischen und glomerulären Hämodynamik – zugeschrieben. Die Reabsorption der zuvor filtrierten Proteine ist verantwortlich für die Aktivierung der Epithelien des proximalen Tubulus. Sie ist an eine konsekutive Hochregulation vasoaktiver und inflammatorischer Substanzen, einer erhöhten TGF- β -Synthese sowie einer Transdifferenzierung der tubulären Zellen zu Myofibroblasten gekoppelt. Auch triggert sie die NF- κ B-vermittelten interstitiellen Fibrosevorgänge. Ihre gemeinsame Endstrecke mündet in einer renalen Vernarbung (Wang et al. 2000, Abbate et al. 2002, Remuzzi und Bertani 1998). Darüber hinaus wird dem RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) und dessen Zytokin Ang II eine relevante Bedeutung für die Triggerung profibrotischer Kaskaden zugeschrieben (Ruiz-Ortega et al. 2001).

1.6 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Traditionell wurde das RAAS als endokrines System zur kurz- und langfristigen Blutdruckregulation verstanden. Das in der Leber gebildete und im Blut zirkulierende α 2-Globulin Angiotensinogen wird von dem proteolytischen Enzym Renin in das Dekapeptid Ang I (Angiotensin I) gespalten. Dieses wiederum wird in einem weiteren Schritt durch das ACE (engl. *Angiotensin converting enzyme*) in das Oktopeptid Ang II transformiert. Dieses wirkt kurzfristig direkt blutdrucksteigernd über einen vasokonstriktorischen Effekt an der glatten Muskulatur der Arteriolen. In einem weiteren Schritt wirkt es auch längerfristig indirekt blutdrucksteigernd, indem es die Aldosteronproduktion in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde stimuliert. Das Steroidhormon Aldosteron ist für eine gesteigerte Kaliumausscheidung und Natriumretention verantwortlich. Die Natriumretention ihrerseits ist mit einer Steigerung des extrazellulären Volumens assoziiert. Außerdem spaltet ACE Bradykinin in seine entsprechenden Peptide. Durch ACE-Hemmer kommt es jedoch zur Akkumulation dieses Gewebehormons, wodurch unerwünschte Nebenwirkungen, wie der typische trockene Husten sowie Angioödeme hervorgerufen werden können (Williams und Dluhy 2008).

In den letzten beiden Dekaden wurden das RAAS sowie das Ang II intensiv erforscht. Das System wird in einem zunehmenden Maße als komplexer und beziehungsreicher entschlüsselt. In der Vergangenheit wurden alternative Wege der Ang-II-Synthese beschrieben. Neben der ACE-vermittelten Kaskade bestehen weitere Optionen über die Enzyme Chymase, CAGE (engl. *Chymostatinsensitive Ang II-generating enzyme*) sowie einer zweiten Form des ACEs, dem ACE 2. Daneben wurden neue Peptide beschrieben, wie zum Beispiel Angiotensin 1-9, Angiotensin 1-7 sowie Angiotensin 2-8 (Ang III) und Angiotensin 3-8 (Ang IV) mit ihren entsprechenden Rezeptoren AT₃ und AT₄ (Rüster und Wolf 2006). Darüber hinaus werden neben dem plasmatischen RAAS weitere lokale RAAS beschrieben, u. a. für Herz, Gefäße, Nervensystem, Reproduktionstrakt, Haut, Gastrointestinaltrakt, Sinnesorgane, lymphatisches Gewebe und Fettgewebe. Hier wirkt Ang II als parakriner Faktor, der weitgehend unabhängig vom zirkulierenden RAAS gebildet und reguliert wird (Paul et al. 2006). Weitaus höhere intrarenale Ang-II-Konzentrationen deuten im Gegensatz zu den zirkulierenden Konzentrationen auf ein lokales intrarenales RAAS mit eigenen Regulationsmechanismen hin (Kobori et al. 2007). Außerdem wurde das Ang II in zahlreichen Publikationen als proinflammatorisches Zytokin, als Hyperplasie und Hypertrophie induzierender renaler Wachstumsfaktor sowie als Induktor tubulointerstitieller Fibrose charakterisiert (Mezzano et

al. 2001). Hauptrezeptoren für Ang II sind der AT₁- und der AT₂-Rezeptor. Nahezu alle Ang-II-vermittelten physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen werden über den AT₁-Rezeptor gesteuert. Er ist weit verbreitet in der Niere. Hingegen zeigt der AT₂-Rezeptor eine eingeschränkte Verteilung. Der AT₂-Rezeptor ist vor allem im proximalen Tubulus präsent. Seine Rolle ist noch nicht eindeutig geklärt (Siragy und Carey 2010). Es wurden gegenteilige Effekte zu den Ang-II-/AT₁-vermittelten Wirkungen beschrieben, so zum Beispiel die einer Vasodilatation sowie die einer Hemmung von Proliferation und Differenzierung. Andererseits ist jedoch auch eine proinflammatorische Komponente mit der Freisetzung von Chemokinen wie dem RANTES (engl. *Regulated upon activation, normal T-cells expressed and secreted*) beschrieben worden (Wolf 2005).

Angiotensin II steht am Anfang der renalen Fibrosekaskade. Die Induktion der beschriebenen Wachstumsfaktoren TGF- β , PDGF- β und CTGF kann ebenfalls über Ang II und seinen Rezeptor AT₁ vermittelt werden (Nakamura et al. 2000, Rupérez et al. 2003). Ebenso aktiviert Ang II die inflammatorischen Zellen direkt über Chemotaxis und Produktion von proinflammatorischen Mediatoren, wie dem MCP-1 (engl. *Monocyte chemoattractant protein 1*), RANTES, OPN (Osteopontin) und Adhäsionsmolekülen, wie dem P-Selectin, ICAM-1 (engl. *Intercellular adhesion molecule type 1*) und VCAM-1 (engl. *Vascular cell adhesion molecule type 1*). Ang II ist verantwortlich für die Rekrutierung und Adhäsion von Monozyten und neutrophilen Granulozyten, für endotheliale und mesangiale Zellen (Ruiz-Ortega et al. 2001). Weitere Ang-II-getriggerte Fibrosevorgänge können über die Induktion von PAI-1 (engl. *Plasminogen activator inhibitor 1*) vermittelt werden (Nakamura et al. 2000).

Das Zusammenspiel sämtlicher profibrotischer Triggerfaktoren, Mediatoren und Kaskaden ist hochkomplex, noch nicht abschließend geklärt und unterliegt als intensiver Forschungsgegenstand der aktuellen Wissenschaft stetem Informationsgewinn. Die Vielfältigkeit der involvierten Pathogenesemechanismen bietet jedoch die Basis für zahlreiche Therapieansätze für das AS.

1.7 Therapie des Alport-Syndroms

1.7.1 Nierenersatzverfahren

Als hereditäre Nephropathie einer progredienten Niereninsuffizienz konnte für das AS noch kein kausaler Therapieansatz etabliert werden. Die Nierentransplantation stellt auch zum heutigen Zeitpunkt die einzige kurative Therapiemöglichkeit dar. Die Indikation für den Einsatz von Nierenersatzverfahren wird anhand der Einteilung der Stadien einer Niereninsuffizienz gestellt. Die Stadien ihrerseits werden durch die GFR determiniert. Der Einsatz von Dialyseverfahren und einer Nierentransplantation wird für gewöhnlich ab dem Stadium 4 erwogen.

Tabelle 2: Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung (nach Levey et al. 2005).

Stadium	GFR (ml/min/1,72 m ²)	Beschreibung
1	≥ 90	Nierenschädigung mit normaler GFR
2	60 - 89	Nierenschädigung mit leicht erniedrigter GFR
3	30 - 59	mittelgradige Reduktion der GFR
4	15-29	schwere Reduktion der GFR
5	<15	Nierenversagen

Neben der Organverfügbarkeit stellt die Anti-GBM-Nephritis *post transplantationem* ein weiteres Problem dar. In circa 15 % der Fälle entwickeln sich Antikörper gegen die α 3-, α 4- und/oder die α 5-Ketten des Kollagens Typ IV (Kalluri et al. 2000). Der Transplantatverlust durch die Anti-GBM-Nephritis betrifft circa 3 % aller transplantierten Alport-Patienten (Kashtan und Michael 1996).

1.7.2 Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Die Blockade des RAAS durch die Antagonisierung der Bildung von Ang II durch ACE-Hemmer und alternativ die Blockierung der AT₁-Rezeptoren durch Angiotensin-1-Rezeptorblocker unterdrücken die durch Ang II vermittelten Effekte. Tierexperimentelle Studien an COL4A3-*knock-out*-Mäusen zeigten, dass ACE-Hemmer und auch Angiotensin-1-Rezeptorblocker sowohl antiproteinurische und antihypertensive Effekte aufweisen, als auch eine glomeruläre und tubulointerstitielle Fibrose mit dem Rückgang der renalen Funktion verzögerten (Gross et al. 2003 b). Ramipril als Vertreter der ACE-Hemmer verlängerte die Überlebenszeit um 111 %, Candesartan als Vertreter der Angiotensin-1-Rezeptorblocker um 38 % im Vergleich zu den nicht-therapierten

Mäusen. Darüber hinaus zeigte Ramipril im Gegensatz zu Candesartan ein insgesamt höheres antifibrotisches Potenzial im Rahmen der Down-Regulation von TGF- β , CTGF, MMP 2 und 9 sowie ECM-Proteinen (Gross et al. 2004 b). Die noch vor dem Beginn der Proteinurie gestartete präemptive und lebenslange Therapie mit Ramipril zeigte den größten nephroprotektiven Erfolg (Gross et al. 2003 b). Ermutigt durch diese Interventionsstudien etablierten sich Angiotensin-Antagonisten als *Standard-off-label*-Therapie für das AS. Erwachsene als auch pädiatrische Alport-Patienten werden im zunehmenden Maße empirisch mit Angiotensin-Antagonisten behandelt (Gross und Kashtan 2009).

1.7.3 Inhibition der HMG-CoA-Reduktase

Statine gelten durch die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase als potente Inhibitoren der Cholesterinsynthese (Nishimura et al. 1999). In der Vergangenheit wurden darüber hinaus verschiedenste pleiotrope Effekte dieser Medikamentengruppe beschrieben (Gotto und Farmer 2001). In einer Studie an COL4A3-*knock-out*-Mäusen führte der Einsatz von Cerivastatin zu einer Lebensverlängerung von 28 % im Gegensatz zu nicht-therapierten Mäusen. Cerivastatin reduzierte die Expression der profibrotischen Zytokine TGF- β und CTGF sowie die Akkumulation von Makrophagen, inflammatorischen Zellen und aktivierten Fibroblasten (Koepke et al. 2007). In der Kombination eines nephrotischen Syndroms (Proteinurie > 300mg/24h) mit einer Dyslipoproteinämie unterstützen die antifibrotischen Eigenschaften der Statine den Erhalt der renalen Funktion. Aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils, wie z. B. Rhabdomyolysen, empfiehlt sich ihre Anwendung erst ab dem Erwachsenenalter (Gross und Kashtan 2009).

1.7.4 Gen- und zellbasierte Therapie

Mittels Stammzell- und Gentherapie wird versucht, durch Zuführung gesunder Stammzellen eine korrekte Assemblierung der α 3/4/5(IV)-Kollagene zu erreichen. Während für die Gentherapie bisher nur wenige Daten vorliegen, konnten in zellbasierten Therapieansätzen bereits einige tierexperimentelle Erfolge erzielt werden (Tryggvason et al. 1997, Heidet et al. 2003). Hierzu wurden Stammzellen gesunder Wildtyp-COL4A3-Mäuse erfolgreich in zuvor bestrahlte COL4A3-*knock-out*-Mäuse transplantiert, was dort zur Produktion funktionsfähiger α 3-Ketten führte (Sugimoto et al. 2006, Prodromidi et al. 2006). Katayama et al. (2008) formulierten eine positive Korrelation zwischen der Transplantation von Knochenmarksstammzellen vorausgehenden

Bestrahlungsdosis und der Überlebenszeit. In einer weiteren Studie verhinderte die Injektion von multipotenten mesenchymalen Stammzellen in *COL4A3-knock-out*-Mäusen die interstitiellen Fibrosevorgänge und den Verlust von peritubulären Kapillaren. Die Entwicklung einer Glomerulosklerose und einer Proteinurie konnten jedoch nicht verhindert und die Überlebenszeit nicht verlängert werden (Ninichuk et al. 2006). Der Wissensstand im Bereich der Stammzelltherapie ist noch lückenhaft und bedarf der weiteren Klärung. Die Gen- und Stammzelltherapie stellen zum heutigen Zeitpunkt keine befriedigenden Optionen in der Behandlung des Alport-Syndroms dar.

1.7.5 Andere Therapieoptionen

Darüber hinaus wird Cyclosporin als potenter Immunmodulator in der Therapie des AS eingesetzt. Trotz der Hinauszögerung einer terminalen Niereninsuffizienz ist die Datenlage bezüglich des Wirkmechanismus und potentieller nephrotoxischer Nebenwirkungen nicht eindeutig (Callís et al. 1992, Charbit et al. 2007, Callís et al. 1999). Eine Empfehlung dieser Therapieform kann bisher nicht ausgesprochen werden (Gross und Kashtan 2009). Verschiedene tierexperimentelle Therapieansätze versuchen in die Fibrosevorgänge einzugreifen. So konnten Antikörper gegen CCR1 die interstitielle Leukozytenrekrutierung und Inflammation sowie die Fibrose verzögern (Ninichuk et al. 2005). Die Antagonisierung von TGF- β und Integrin- α 1 β 1 trug zur Wiederherstellung der GBM und der Podozytenarchitektur bei (Cosgrove et al. 2000). Weiterhin ist der Verlust des Kollagenrezeptors DDR1 mit einer verminderten Expression proinflammatorischer und profibrotischer Zellen über die Signalwege TGF- β , CTGF, NF κ B und IL-6 assoziiert, sodass die Blockade von DDR1 als neuer Therapieansatz betrachtet werden kann (Gross et al. 2010). Die Blockade der MMPs, des BMP-7 (engl. *Bone morphogenic protein 7*) sowie die Verwendung des Vasopeptidase-Inhibitors AVE7688 haben sich als nephroprotektiv herausgestellt (Zeisberg et al. 2006, Gross et al. 2005, Zeisberg et al. 2003). Diese experimentellen Therapieansätze könnten zukünftige Optionen in der Therapie des AS darstellen.

1.8 Problemstellung

Die hereditäre Alportnephropathie ist eine relativ seltene und über einen langen Zeitraum verlaufende Erkrankung. Diese Tatsache hat in der Vergangenheit die Umsetzung von Interventionsstudien entschieden behindert. Der Mechanismus der renalen Fibrose ist jedoch

weitgehend der gleiche wie bei anderen inflammatorischen Nierenerkrankungen. Während für diese Erkrankungen die medikamentöse Angiotensin-Antagonisierung mit ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten bereits seit langem etabliert ist, fehlen bis heute ähnlich vergleichende Empfehlungen für das Alport-Syndrom. Jedoch zeigte sich im Tiermodell der COL4A3-*knock-out*-Maus eine ausgeprägte Nephroprotektion durch die Blockade des RAAS mit ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten. Des Weiteren ist die frühzeitige Diagnose der Erkrankung noch vor dem Auftreten der ersten Symptome mit Hilfe molekulargenetischer Analysen möglich. Ermutigt durch diese positiven Erfahrungen, Ergebnisse und Möglichkeiten sowie den Wunsch der Eltern betroffener Kinder nach einer Therapie wird seit wenigen Jahren die Behandlung mit dem ACE-Hemmer Ramipril zunehmend praktiziert. Sie etablierte sich zum „inoffiziellen Standard“ in der Behandlung des Alport-Syndroms. Daher ergeben sich die Möglichkeit und zugleich auch die Verpflichtung, entsprechende Daten in einem internationalen Register zusammenzutragen. Dazu zählen krankheitsspezifische Pathologika als auch die Entwicklung der Erkrankung unter den jeweiligen Therapien. Eine internationale Zusammenarbeit ermöglichte die Rekrutierung einer Vielzahl von Alport-Patienten im Rahmen des Europäischen Alportregisters.

Das besondere Anliegen dieser Dissertation ist es, im Verbund mit anderen Arbeiten eine erste, für Europa möglichst flächendeckende Auswertung der Ergebnisse des Europäischen Alportregisters vorzunehmen und zu präsentieren. In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse des Europäischen Alportregisters für die Länder Belgien und Spanien angeführt und ausgewertet. Die Fragestellungen lauten:

1. Ist für Alport-Patienten ein Therapieerfolg durch ACE-Hemmer erkennbar?
2. Bietet der frühe Therapiebeginn mit ACE-Hemmern einen Vorteil gegenüber dem späten und sehr späten Therapiebeginn?

2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation setzte sich aus den stichprobenartig gewonnenen Alport-Patienten der Länder Belgien und Spanien zusammen. Das der Erkrankung zugrunde liegende defekte Chromosom konnte bei 76 Alport-Patienten ermittelt werden, wobei eine Klassifizierung in die Gruppen der Träger und Carrier erfolgte. Für zwei spanische Patienten war dies nicht möglich (2/78). Somit erfüllten 76 Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien und wurden in der Auswertung berücksichtigt (76/78).

Durch eine gemeinsame Betrachtung des Geschlechts sowie der Vererbungs- und/oder Mutationsanalyse konnte der Träger-/Carrier-Status ermittelt werden. Diese Unterteilung differenziert zwischen der Ausprägung der klinischen Symptomatik und bildet für die vorliegende Arbeit die Grundlage der Ergebnisdarbietung und -auswertung.

2.1.1 Belgisches Patientenkollektiv

Der belgische Datensatz wurde durch den im Brüsseler Krankenhaus *Cliniques universitaires Saint-Luc* tätigen Nephrologen Y. Pirson und seinen Mitarbeitern zur Verfügung gestellt. Dieser Rohdatensatz wurde in Form einer nicht-anonymisierten Exceltabelle übergeben. Er umfasste 24 Patienten, deren letzte Kontaktaufnahme bis zum 1. Januar 2010 stattfand. Dieses Datum definierte den Beobachtungsendpunkt. Für das belgische Kollektiv wurde zur wissenschaftlichen Auswertung der krankheitsspezifischen Daten eine mündliche Einverständniserklärung durch Y. Pirson sichergestellt.

2.1.2 Spanisches Patientenkollektiv

Die Rekrutierung der spanischen Patienten erfolgte mit Unterstützung der Ärztin R. Torra in der Klinik für Uro-Nephro-Andrologie (*CUNA*) am Institut *Fundació Puigvert* in Barcelona. Zur Datenerhebung wurden 54 Krankenakten von Alport-Patienten zur Verfügung gestellt, die mittels selektiver Dokumentenrecherche im Zeitraum vom 29. Februar 2008 bis zum 15. März 2008 in das Register eingespeist wurden. Die behandelten Patienten stammten vornehmlich aus der Region Katalonien in und um Barcelona. Patienten aus anderen Regionen Spaniens konnten nicht

2 Material und Methoden

berücksichtigt werden, da für sie die entsprechenden Krankenakten nicht verfügbar waren. In diesen Fällen erfolgte nur die molekulargenetische Analyse am Institut. Die fachmedizinische Betreuung wurde durch andere ärztliche Kollegen in Spanien übernommen.

In den überwiegend handschriftlichen Aufzeichnungen konnten auch mit Hilfe von Frau Torra nicht alle relevanten Informationen gewonnen werden. Daraufhin wurde im August 2008 eine postalische Kontaktaufnahme unter Zuhilfenahme der am Institut *Fundació Puigvert* gewonnenen Adressen angeregt. Ein Patienteninformationsblatt über das AS mit Vorstellung des angestrebten Registers „Iniciativa europea de disminución de la insuficiencia renal de pacientes con síndrome Alport“ (Anhang 1, Seite 64), ein Aufrufschreiben zur Teilnahme am Register „Llamada y pedido por la participación en la Iniciativa europea de disminución de la insuficiencia renal en pacientes con el síndrome Alport“ (Anhang 2, Seite 71), ein Fragebogen „Cuestionario clinico: Síndrome de Alport“ (Anhang 3, Seite 76) sowie eine Einverständniserklärung zur Teilnahme am Register „Declaración de conformidad“ (Anhang 4, Seite 87) wurden übersetzt und auch anschließend online unter der Adresse <http://www.alport.de/spain/Alport.html> zur Verfügung gestellt.

Der Inhalt aller 25 Postsendungen enthielt folgende Elemente:

- das Informationsblatt zur Erkrankung sowie zur Zielsetzung des Europäischen Alportregisters;
- das Aufrufschreiben zur Teilnahme am Register mit persönlicher Anrede;
- den inhaltlich identischen Fragebogen in unterschiedlicher Anzahl, je nachdem, wie viele Familienmitglieder von der Erkrankung betroffen waren;
- die Einverständniserklärung zur Teilnahme am Register, entsprechend der Anzahl übersendeter Fragebögen.

2.2 Fragebogen

Da auf keinen standardisierten und erprobten Fragebogen zurückgegriffen werden konnte, wurde im Vorfeld ein Fragebogen in deutscher Sprache entwickelt und anschließend in die spanische Sprache übersetzt. Der Fragebogen enthält insgesamt 25 Fragen auf fünf Seiten. Auf der ersten Seite werden Informationen zur Person, so zum Beispiel Name und Geburtsdatum des Patienten und der Name des behandelnden Arztes, erfragt. Auf den folgenden vier Seiten soll Auskunft zu weiteren vier Rubriken gegeben werden. Unter der Überschrift der Familienanamnese wird der Vererbungsmodus erfragt und um Aufzählung weiterer Familienmitglieder als auch deren klinischer Symptomatik

2 Material und Methoden

einschließlich Dialyse- und Transplantationsstatus gebeten. Unter der Überschrift der personenbezogenen Angaben des Patienten werden Informationen zum Diagnoseprozedere erbeten. In der folgenden Rubrik der klinischen Daten und Verlaufsparemeter wird auf die medikamentöse Therapie eingegangen. Der letzten Punkt des Fragebogens zielt auf die Erörterung der Laborparameter – vor und nach – Therapiebeginn, den Status einer Nierenersatztherapie, das Auftreten extrarenaler Symptome sowie Nebenwirkungen von Medikamenten ab. Die 25 Fragen gliedern sich in 13 geschlossene Fragen, elf halboffene Fragen und eine offene Frage. Sowohl Wahlmöglichkeiten zwischen den vorgegebenen Antworten als auch Raum zur freien Formulierung sollten gewährt werden. Auf eine vorhergehende Kategorisierung der Laborwerte wurde zugunsten der Verständlichkeit des Fragebogens verzichtet. Die Kategorisierung fand erst im Rahmen der Datenverarbeitung statt. Außerdem wurde mehrfach auf die Wichtigkeit weiterer Information zum Krankheits- und Therapieverlauf verwandter Familienmitglieder hingewiesen. Der Rücklauf der Fragebögen verlief sehr zögernd. Bis zum Ende des Jahres 2008 hatten nur acht der spanischen Patienten von ihrer Möglichkeit zur Teilnahme an der Auswertung Gebrauch gemacht. Auf eine erneute Kontaktaufnahme wurde verzichtet und der Endpunkt der Datenerhebung für das spanische Kollektiv auf den 31. Dezember 2008 festgelegt.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Unter der Berücksichtigung von Ein- und Ausschlusskriterien wurden sowohl belgische als auch spanische Patienten entsprechend ihren Daten ausgewertet. Folgende Kriterien wurden vor der Auswertung definiert und die Patienten entsprechend sortiert:

Einschlusskriterien:

- Patienten mit biopsisch gesichertem Alport-Syndrom in X-chromosomaler und autosomaler Ausprägung jeden Alters und Geschlechts
- Patienten mit einem molekulargenetisch gesicherten Alport-Syndrom in X-chromosomaler und autosomaler Ausprägung jeden Alters und Geschlechts
- sichere Unterscheidung in Träger und Carrier.

Ausschlusskriterien:

- unsichere Diagnose
- keine Unterscheidung in Träger und Carrier möglich.

2.4 Studientyp

Aufgrund des jahrelangen Krankheitsverlaufs und der verhältnismäßig geringen Patientenzahl musste mit retrospektiv gewonnenen Patientendaten gearbeitet werden. Bereits verstorbene Alport-Patienten als auch lebende Patienten aus unterschiedlichen Therapieregimen wurden betrachtet. Ethische und rechtliche Grundsätze grenzten die Registerstudie auf eine nicht-interventionelle Basis ein. Es kann hierbei von einem kombinierten Studientyp aus einer beobachtenden retrospektiven Fall-Kontroll-Studie sowie einer nicht-interventionellen Studie gesprochen werden (Röhrig et al. 2009). Als Fallpatienten dienten in der vorliegenden Studie Patienten mit gesicherter Diagnose des AS unter ACE-Hemmer-Therapie jeden Stadiums. Als Kontrollpatienten wurden alle Patienten mit gesichertem AS ohne ACE-Hemmer-Therapie zusammengefasst. Der primäre Endpunkt wurde über die terminale Niereninsuffizienz mit Beginn einer Dialysebehandlung definiert. Die Etablierung dieser retrospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie bietet die Möglichkeit, das Register als prospektive Datenbank weiterzuführen. Eine langjährige Patientenbegleitung mit detailliertem prospektivem Informationsgewinn für eine abschließende Datenpräsentation in der Zukunft wird hiermit offengehalten.

2.5 Ethische Aspekte im Umgang mit den Patientendaten

Vor Beginn der Datenerhebung wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen der Aufbau eines Patientenregisters für Alport-Patienten genehmigt und Bedenken über eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie für Alport-Patienten negiert (Anhang 5, Seite 90). Vor Aufnahme der Datenerhebung und -auswertung wurde von mir eine Verschwiegenheitserklärung unterschrieben; weiterhin wurde ich auf einen verantwortungsbewussten sowie vertrauensvollen Umgang mit den Patientendaten hingewiesen. Im Zuge der Bearbeitung fand eine Anonymisierung der Daten im Sinne einer formalen Anonymisierung mit Löschung von Namen und Adresse statt. Die vollständigen Datensätze werden von PD Dr. med. O. Gross aufbewahrt.

Die Einverständniserklärung für die Teilnahme der belgischen Patienten wurde in mündlicher Form durch Y. Pirson garantiert. Für das spanische Kollektiv gestaltete sich dieser Aspekt kontrovers. In der schriftlichen Kontaktaufnahme im Spätsommer 2008 wurden die Patienten über den geplanten Aufbau des Europäischen Alportregisters in Kenntnis gesetzt und ihnen mit der zugesandten

Einverständniserklärung die Möglichkeit gegeben, hiermit in Konsens zu treten. Die Resonanz auf das geplante Register und die potentielle persönliche Unterstützung verlief nicht zufrieden stellend. Es haben sich – wie bereits erwähnt – acht Patienten um eine Rücksendung der Fragebögen bemüht und nur zwei davon enthielten eine unterzeichnete Einverständniserklärung. Wir haben uns somit für eine anonymisierte Auswertung der Patientendaten entschieden, um den Verlust dieser Patientendaten zu vermeiden.

2.6 Auswertung der Daten

2.6.1 Erstellen eines anonymisierten Datensatzes

Der Stichtag für die Beendigung der Datenerhebung wurde für das belgische Kollektiv auf den 1. Januar 2010 und für das spanische Kollektiv auf den 31. Dezember 2008 festgelegt. Es fand eine Dichotomisierung verschiedener qualitativ nominaler Merkmale zu einem binären Code statt (Spriestersbach et al. 2009). So wurden zum Beispiel der Mutationsart in X-chromosomaler und autosomaler Ausprägung, dem Träger-Carrier-Status, Fragen zum Einsatz von Medikamenten oder aber auch dem Status über Nierenersatzverfahren und Aufkommen extrarenaler Symptome patientenspezifisch die zuvor definierten Zahlen 1 oder 0 zugeteilt. Dabei stand die Zahl 0 jeweils für autosomale Mutationen, Carrier und *nein*, während die Zahl 1 entsprechend für X-chromosomale Mutationen, Träger und *ja* stand. Metrisch stetige Merkmalsausprägungen der Proteinuriewerte wurden bei Therapiebeginn mit ACE-Hemmern in die Klassen ACEI I und ACEI II kategorisiert. Hierbei repräsentierte die Klasse ACEI I einen frühen Therapiebeginn mit einer Symptomatik aus Hämaturie, Mikroalbuminurie bis hin zu einer Proteinurie < 300 mg/24h. Patienten der Klasse ACEI II zeigten einen deutlich auffälligeren Urinbefund mit einer Proteinurie ≥ 300 mg/24h bis hin zu einer reduzierten GFR und/oder Nierenversagen. Die ursprünglich vorgegebene Klassenunterteilung in eine frühe (ACEI I), späte (ACEI II) und sehr späte (ACEI III) Therapieinitiierung wurde verworfen. Die Anzahl der Kategorien richtete sich hierbei nach dem Verteilungsspektrum der Laborwerte und wurde zugunsten stabilerer Punkt- und Intervallschätzer in den Klassen ACEI I und ACEI II abgeändert (Bortz 1999). Dabei wurden die Klassen ACEI II (PU > 300 mg/24h) und ACEI III (GFR < 60 /min) zur Klasse ACEI II zusammengefasst. Um eine Vergleichbarkeit für das Alter bei Therapiebeginn mit ACE-Hemmern und der Zeit bis zum Einsatz von Nierenersatzverfahren zu gewährleisten, wurden die entsprechenden Zeitangaben in Relation zum Geburtsdatum errechnet und in Lebensjahren in eine Exceltabelle aufgenommen (*Time-to-*

Event-Analysen). Eine Kontrolle der Kategorisierung und Kodierung sowie Prüfeingabe, insbesondere für numerische Variablen erfolgte.

2.6.2 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte in Rücksprache mit den Mitarbeitern der Medizinischen Statistik der Universitätsmedizin Göttingen. In Anbetracht der Datenstruktur und des explorativen Studientyps konzentrierte sich die Auswertung auf die deskriptive Statistik mit der summarischen Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten in Kreuztabellen und Tortendiagrammen. Boxplots wurden mit den zugehörigen Tendenz- und Dispersionsmaßen angegeben. Außerdem diente der Exakte Test nach Fisher dazu, die kategorial nominalen Variablen einer Geschlechtsabhängigkeit des Träger-/Carrier-Status auf einen signifikanten Unterschied zu prüfen. Dieser Test wurde verwendet, da er auch für kleine Studienpopulationen sichere Ergebnisse liefert. Hierbei wurde mit dem Programm Statistika 9 Basis + Professionell gearbeitet.

In einem weiteren Teil wurde auch auf die Methoden der Inferenzstatistik zurückgegriffen. Um eine mögliche Verzögerung der terminalen Niereninsuffizienz durch ACE-Hemmer zu überprüfen, nutzten wir die sogenannte Überlebenszeitanalyse (*Time-to-Event-Analyse*). Als Eintrittszeitpunkt wurde das Geburtsdatum des Patienten mit gesichertem AS definiert. Als Ereignis (engl. *Event*) wurde die terminale Niereninsuffizienz mit Einleitung einer Nierenersatztherapie determiniert. Wir entschlossen uns für diese Art der Auswertung, da sie sowohl Patienten berücksichtigte, für die im Beobachtungszeitraum das Ereignis eintrat (nicht-zensierte Patienten) als auch nicht eintrat (zensierte Patienten). Außerdem lassen sich mit Hilfe der Kaplan-Meier-Überlebenskurven Überlebensraten bestimmen. Die Angabe, bei wie vielen Patienten bis zu einem bestimmten Zeitpunkt noch kein Ergebnis eingetreten ist, ist hiermit möglich. Mit Hilfe des Programms SAS Version 9.2 for Windows wurden *Survival*-Tests für das Gesamtkollektiv $N = 76$, stratifiziert in die Gruppen ACEI 0 (keine Therapie), ACEI 1 (frühe Therapie) und ACEI 2 (späte Therapie), durchgeführt. Als Methoden kamen dabei das Verfahren nach Kaplan und Meier, sowie für die Berechnung der Teststatistik der Log-rank-Test zur Anwendung. In der Methode nach Kaplan und Meier werden konventionsgemäß Mediane und deren Konfidenzintervalle zum Vergleich von *Time-to-Event*-Analysen herangezogen, da diese unabhängig der zensierten Beobachtungsobjekte angegeben werden können. Mittelwerte und Standardabweichungen wurden ebenso aufgeführt. Ihre Werte sind jedoch unterschätzt, da die mittlere Überlebenszeit sehr stark vom Zensierungsmuster

2 Material und Methoden

abhängt. Der Log-rank-Test vergleicht die Überlebenszeiten der unverbundenen Stichproben (Zwiener et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit wurden Berechnungen zum Vergleich von Patienten ohne/mit ACE-Hemmer-Therapie und den Stadien ACEI I/II durchgeführt. Die obere Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (Ablehnung der Nullhypothese, obwohl diese richtig ist) wurde auf das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ festgelegt. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant gewertet und somit eine Irrtumswahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art mit $p < 5\%$ definiert (Bortz 1999). Die Messgenauigkeit der Kenngrößen sowohl der beschreibenden als auch der schließenden Statistik wurde auf zwei Nachkommastellen gerundet. Die Abfassung der vorliegenden Arbeit erfolgte mit Mac OS X Pages.

3. Ergebnisse

3.1 Mutationsanalyse

Für 62 Alport-Patienten lag die Mutation in dem Gen COL4A5 auf dem X-Chromosom. Das entspricht einem prozentualen Anteil von circa 82 %. Bei 14 Alport-Patienten waren hingegen die autosomalen Gene COL4A3 und COL4A4 auf dem Chromosom 2 betroffen (18 %).

Von den 76 Alport-Patienten stammten 24 aus Belgien (24/76). Sie setzten sich aus 15 Trägern (15/76) und neun Carrier (9/76) zusammen. 52 Patienten stammten aus Spanien (52/76). Zu ihnen zählten 35 Träger (35/76) und 17 Carrier (17/76). Das Patientenkollektiv umfasste somit insgesamt 50 Träger (50/76) und 26 Carrier (26/76), davon 29 weibliche (29/76) und 47 männliche Patienten (47/76). Ihre absoluten und relativen Häufigkeiten sind in der Tabelle 3 angegeben. Bei den männlichen Patienten überwog der Trägeranteil (46/47), während die weiblichen Patienten überwiegend Konduktorinnen (Carrier) der Mutationen waren (25/29). Der Exakte Test nach Fisher errechnete diesbezüglich einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert $< 0,0001$.

Zu den 62 X-chromosomal betroffenen Patienten zählten 43 Träger (57 %) und 19 Carrier (25 %). Die 14 autosomal betroffenen Patienten setzten sich aus je sieben Trägern (9 %) und sieben Carrier (9 %) der Mutation zusammen (vgl. Abb. 8, S. 27).

Von den 62 X-chromosomal betroffenen Patienten waren 38 exakte Mutationsanalysen bekannt. Bei 29 Mutationen handelte es sich um das Leseraster nicht verschiebende Mutationen (*Inframe*-Mutationen). Demgegenüber standen neun Mutationen, deren Leseraster verschoben wurde (*Frame-shift*-Mutationen). Dazu zählten zwei Deletionen, fünf Insertionen und zwei Kombinationen aus einer Insertion und einer *Inframe*-Mutation.

Tabelle 3: Übersicht Patientenkollektiv. Die relativen Häufigkeiten wurden in Bezug zu N = 76 errechnet.

	Gesamt		Träger		Carrier		keine Daten
	N	%	N	%	N	%	N
Belgien	24	31,58	15	19,74	9	11,84	
männlich	15	19,74	14	18,42	1	1,32	
weiblich	9	11,84	1	1,32	8	10,53	
Spanien	52	68,42	35	46,05	17	22,37	2
männlich	32	42,12	32	42,12	0	0	1
weiblich	20	26,32	3	3,95	17	22,37	1
Total	76	100	50	65,79	26	34,21	2
männlich	47	61,84	46	60,53	1	1,32	1
weiblich	29	38,16	4	5,26	25	32,89	1

- Träger XC Mutation (43/76)
- Carrier XC Mutation (19/76)
- Träger autosomaler Mutation (7/76)
- Carrier autosomaler Mutation (7/76)

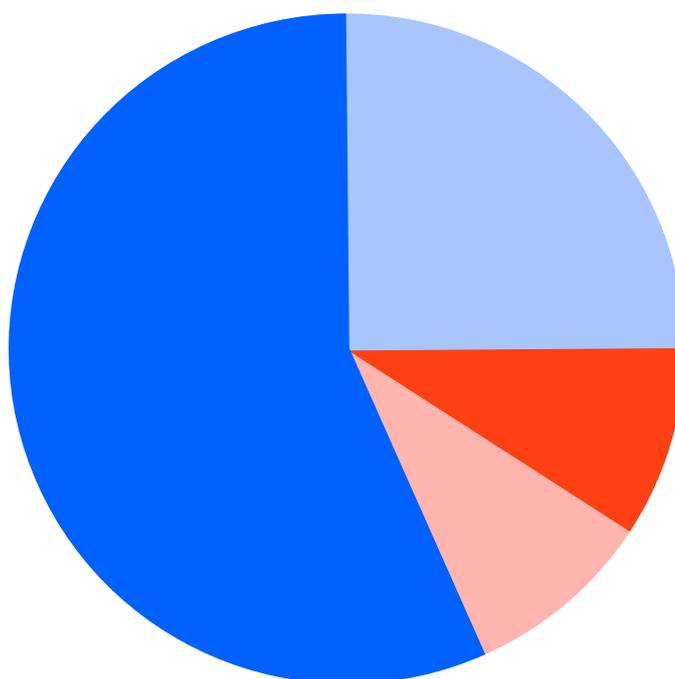


Abbildung 8: Darstellung des Träger-/Carrier-Status für X-chromosomale (blau) und autosomale Mutation auf dem Chromosom 2 (rot).

3.2 Klinik

3.2.1 Renale Symptomatik

Jeder Patient zeigte im Verlauf der Erkrankung typische Symptome des AS. Dabei war nicht für jeden Patienten eine vollständig dokumentierte Klinik verfügbar. Die Hämaturie war für 20 Patienten der Grund einer nephrologischen Konsultation. Für weitere 37 Patienten wurde durch das ärztliche Personal in unregelmäßigen Abständen der Grad der Proteinurie dokumentiert. Die Messwerte reichten von 0,04 g/24h bis 6,3 g/24h. 28 Patienten wurden schon dialysiert, während sich bereits 19 Patienten einer Nierentransplantation unterziehen mussten. 53 Patienten wurden in die Stadien der CKD (engl. *Chronic kidney disease*) eingeteilt (53/76). Das Stadium 1 wurde an neun Patienten vergeben, Stadium 2 an 14 Patienten und das Stadium 3 an elf Patienten. Der überwiegende Anteil gehörte dem Stadium 4 an (17 Patienten). Zum Stadium 5 zählten zwei Patienten.

3.2.2 Extrarenale Symptomatik

Für das spanische Patientenkollektiv wurde die Datenerhebung auf die Erfassung extrarenaler Symptome ausgeweitet. Nachforschungen über das Auftreten sensorineuraler Schwerhörigkeit führten bei 25 Patienten zum Erfolg (25/52). 22 Patienten litten unter diesem Symptom (22/25), 21 Personen waren Träger und eine Patientin war Konduktorin einer Mutation. Für einen Carrier und zwei Träger konnte eine sensorineurale Schwerhörigkeit ausgeschlossen werden (3/25).

Informationen zu Augenläsionen waren für 13 Patienten verfügbar (13/52). Elf Träger waren betroffen (11/13), wohingegen bei zwei Trägern (2/13) dieses Symptom ausgeschlossen wurde. Entsprechende Daten für Carrier lagen nicht vor.

Tabelle 4: Absolute Häufigkeiten für die sensorineurale Schwerhörigkeit.

	Sensorineurale Schwerhörigkeit		
	ja	nein	keine Daten
Träger	21	2	27
Carrier	1	1	24
Total	22	3	51

Tabelle 5: Absolute Häufigkeiten für die Augenläsionen.

	Augenläsionen		
	ja	nein	keine Daten
Träger	11	2	37
Carrier	keine Daten	keine Daten	26
Total	11	2	63

3.3 Medikamentöse Therapie

3.3.1 Therapie mit ACE-Hemmern

Bis zum Abschluss der Datenerhebung wurden 45 Patienten des Gesamtkollektivs nachgewiesenermaßen mit einem ACE-Hemmer therapiert (45/76). Bei 38 Patienten wurde das Medikament bereits vor Dialysebeginn eingesetzt (38/76). Für sieben Patienten waren erst mit Beginn der Nierenersatzverfahren verlässliche Daten zum Einsatz von ACE-Hemmern verfügbar, sodass diese Patienten der Gruppe der Patienten ohne ACE-Hemmer-Therapie vor Dialysebeginn zugeordnet wurden. Dabei handelte es sich um folgende Patienten:

- drei männliche Träger einer X-chromosomalen Mutation, die jeweils 1989 im Alter von 24 Jahren und 1992 im Alter von 18 beziehungsweise 22 Jahren dialysepflichtig wurden;
- ein Brüderpaar einer X-chromosomalen Mutation (beide Träger), die jeweils im Alter von 25 Jahren 1998 und 2002 dialysepflichtig wurden;
- eine weibliche Trägerin einer X-chromosomalen Mutation, die 1987 im Alter von 37 Jahren dialysepflichtig wurde und deren Sohn, ebenfalls Träger der gleichen X-chromosomalen Mutation, der 1992 im Alter von 18 Jahren dialysepflichtig wurde.

Acht weitere Patienten erhielten bis zum Abschluss der Datenerhebung keinen ACE-Hemmer (15/76). Im Gesamtkollektiv fehlten bei 23 Patienten Informationen über den Einsatz von ACE-Hemmern. Insgesamt konnte somit für 53 Patienten, gruppiert nach ihrer Zugehörigkeit zu den Trägern und Carriern, eine Aussage zum Einsatz von ACE-Hemmern getroffen werden.

Tabelle 6: Überblick für den Einsatz von ACE-Hemmern vor dem Dialysebeginn im Gesamtkollektiv. Relative Häufigkeiten beziehen sich auf N = 53.

	Total	ACE-Hemmer-Therapie		keine ACE-Hemmer-Therapie		keine Daten
	N	N	%	N	%	
Belgien	24	21	39,62	3	5,66	
Träger	15	13	24,53	2	3,77	
Carrier	9	8	15,09	1	1,89	
Spanien	52	17	32,08	12	22,64	23
Träger	35	11	20,75	9	16,98	15
Carrier	17	6	11,33	3	5,66	8
Total	76	38	71,70	15	28,30	23
Träger	50	24	45,28	11	20,75	15
Carrier	26	14	26,42	4	7,55	8

3 Ergebnisse

Vor dem Einsatz von Nierenersatzverfahren erhielten 24 Träger einen ACE-Hemmer. Ihnen gegenüber standen elf Träger ohne ACE-Hemmer-Therapie vor einem Nierenersatzverfahren. 14 Carrier erhielten einen ACE-Hemmer, hingegen erhielten vier Carrier keinen ACE-Hemmer. Insgesamt wurden 71,70 % der Patienten vor einer Nierenersatztherapie mit ACE-Hemmern behandelt.

Nach dem Beginn der ACE-Hemmer-Therapie – ab dem klinischen Stadium ACEI I beziehungsweise dem Stadium ACEI II – konnten 32 Patienten entsprechend ihrer Gruppenzugehörigkeit zu den Trägern oder Carriern stratifiziert werden. Dieser Sachverhalt wird in der Tabelle 6 skizziert. Dabei zeigte sich, dass 29 dieser Patienten erst ab dem späten Stadium ACEI II mit ACE-Hemmern therapiert wurden. Lediglich für drei Patienten wurde die Therapie mit ACE-Hemmern bereits in dem frühen Stadium ACEI I begonnen. Diese Verteilung war in Belgien und Spanien identisch. Sowohl in der Gruppe der Träger als auch in der Gruppe der Carrier ist eine Verteilung von etwa 1:9 mit einem mehrheitlichen Therapiebeginn erst ab dem späten Stadium ACEI II zu verzeichnen.

Tabelle 7: Beginn der ACE-Hemmer-Therapie. Relative und absolute Häufigkeiten über den Beginn der ACE-Hemmer-Therapie ab dem klinischen Stadium ACEI I oder II. Relative Häufigkeiten beziehen sich für Belgien auf N = 21, Spanien auf N = 11, insgesamt auf N = 32.

	Total ACEI I + II		ACEI I		ACEI II		keine Daten
	N	N	%	N	%	N	
Belgien	21	2	9,52	19	90,48	3	
Träger	13	1	4,76	12	57,14	2	
Carrier	8	1	4,76	7	33,34	1	
Spanien	11	1	9,09	10	90,91	4	
Träger	6	0	0	6	54,55	29	
Carrier	5	1	9,09	4	36,36	12	
Total	32	3	9,37	29	90,63	44	
Träger	19	1	3,12	18	56,25	31	
Carrier	13	2	6,25	11	34,38	13	

3 Ergebnisse

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns hatten Träger und Carrier unterschiedliche Lebensalter erreicht. Für 33 Patienten des Kollektivs waren hierzu Daten verfügbar, die im folgenden Boxplot und der dazugehörigen Tabelle mit den charakterisierenden statistischen Kenngrößen betrachtet werden sollen.

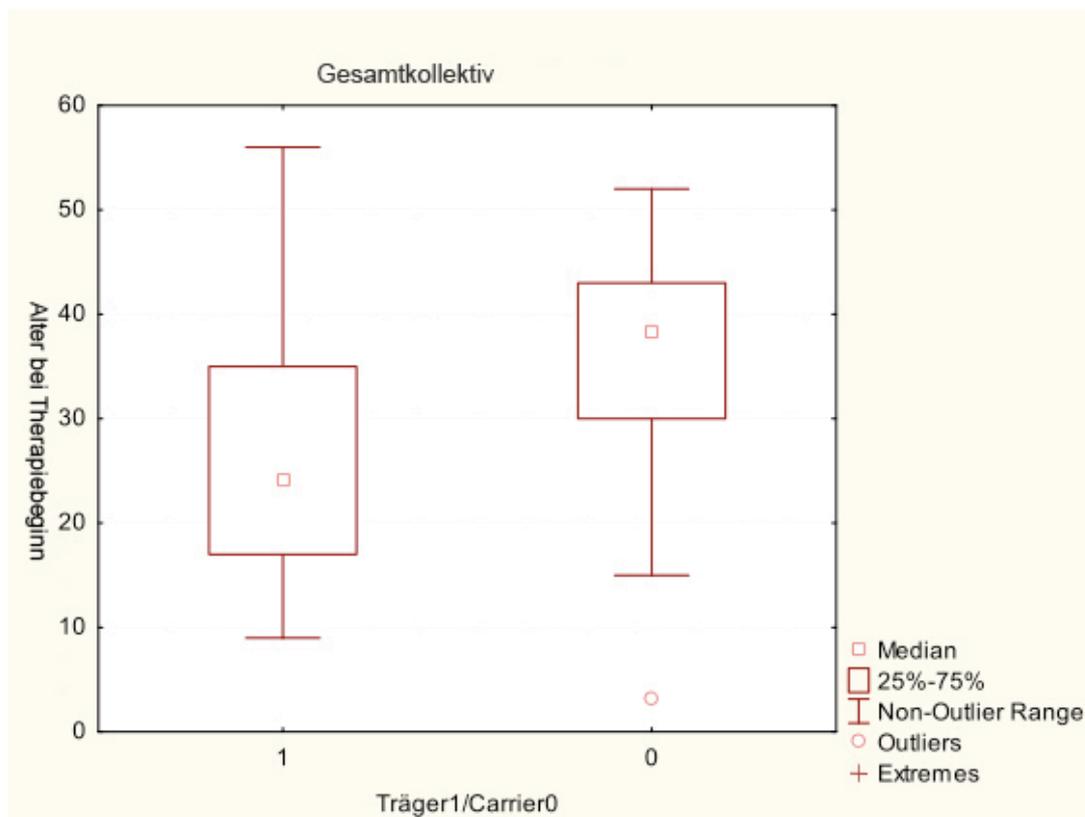


Abbildung 9: Alter bei Therapiebeginn (in Jahren) mit ACE-Hemmern gruppiert nach Träger = 1 und Carrier = 0 für das Gesamtkollektiv.

Tabelle 8: Kenngrößen des oben aufgeführten Boxplots zum Alter bei Therapiebeginn mit ACE-Hemmern: T (Träger), C (Carrier), N (Anzahl der inkludierten Patienten), MW (Mittelwert in Jahren), -95-%-KI (untere Grenze des 95-%-Konfidenzintervalls), +95-%-KI (obere Grenze des 95-%-Konfidenzintervalls), Min (kleinster Wert für Alter bei Therapiebeginn in Jahren), Max (größter Wert für Alter bei Therapiebeginn in Jahren), SD (Standardabweichung), Q25 (Grenze für das 25-%-Quartil), Q75 (Grenze für das 75-%-Quartil).

	N	MW	-95 % KI	+95 % KI	Min	Max	SD	Q25	Median	Q75
T	19	25,74	19,47	32,00	9,00	56,00	12,99	17,00	24,00	35,00
C	14	35,14	27,53	42,76	3,00	52,00	13,19	30,00	38,50	43,00

In der Gruppe der Träger wurden N = 19 Beobachtungsobjekte eingeschlossen. Das mediane Alter bei Therapiebeginn lag in dieser Gruppe bei 24 Jahren (95-%-KI 19,47; 32,00), wobei der früheste Therapiebeginn mit ACE-Hemmern bei einem männlichen Patienten im Alter von neun Jahren, und der späteste Therapiebeginn ebenfalls bei einem männlichen Patienten im Alter von 56 Jahren erfolgte.

3 Ergebnisse

Die Standardabweichung beträgt 12,99 Jahre. 50 % der Werte liegen zwischen dem 25-%-Quartil mit 17 Jahren und dem 75-%-Quartil mit 35 Jahren. In die Gruppe der Carrier wurden N = 14 Beobachtungsobjekte eingeschlossen, deren medianes Lebensalter bei Therapiebeginn mit 38,50 LJ (95-%-KI 27,53; 42,76) höher lag als das der Träger. Der frühzeitigste Therapiebeginn fand im Alter von drei Jahren, der späteste Therapiebeginn im Alter von 52 Jahren bei jeweils weiblichen Patienten statt. Die Standardabweichung beträgt hierbei 13,19 LJ. Die Grenze des 25-%-Quartils liegt bei 30 Jahren und die des 75-%-Quartils bei 43 Jahren. Der Interquartilabstand sowie auch die Länge der Whisker liegen bei den Carriern in engeren Grenzen und verdeutlichen eine geringere Streuung der Werte als in der Gruppe der Träger. In den Abbildungen 10 und 11 sowie den dazugehörigen Tabellen 9 und 10 wurde das Alter bei Therapiebeginn für die Länder Belgien und Spanien analog den obigen Ausführungen erarbeitet. Die Deskription erfolgt entsprechend.

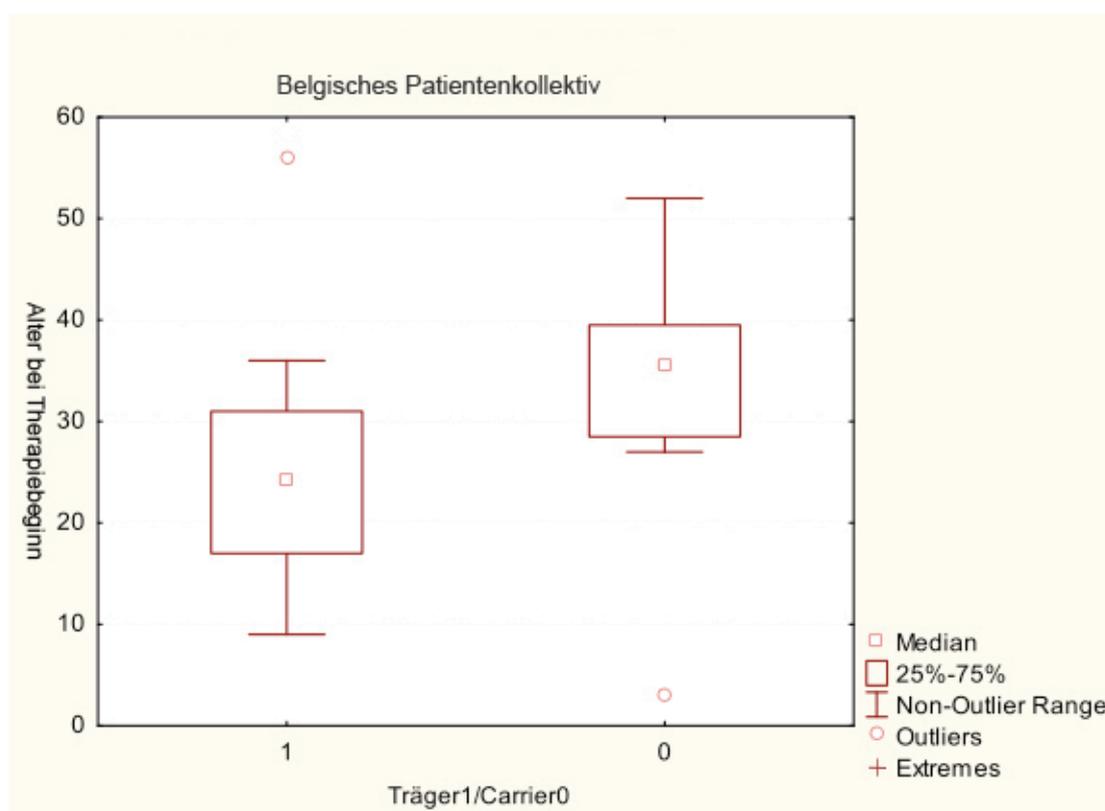


Abbildung 10: Alter bei Therapiebeginn (in Jahren) mit ACE-Hemmer gruppiert nach Träger = 1 und Carrier = 0 für das belgische Patientenkollektiv.

Tabelle 9: Kenngrößen der Abbildung 10. Alter bei Therapiebeginn mit ACE-Hemmer für das belgische Patientenkollektiv.

B	N	MW	-95 % KI	+95 % KI	Min	Max	SD	Q25	Median	Q75
T	13	25,15	17,07	33,24	9,00	56,00	13,38	17,00	24,00	31,00
C	8	32,75	20,86	44,64	3,00	52,00	14,22	28,50	35,50	39,50

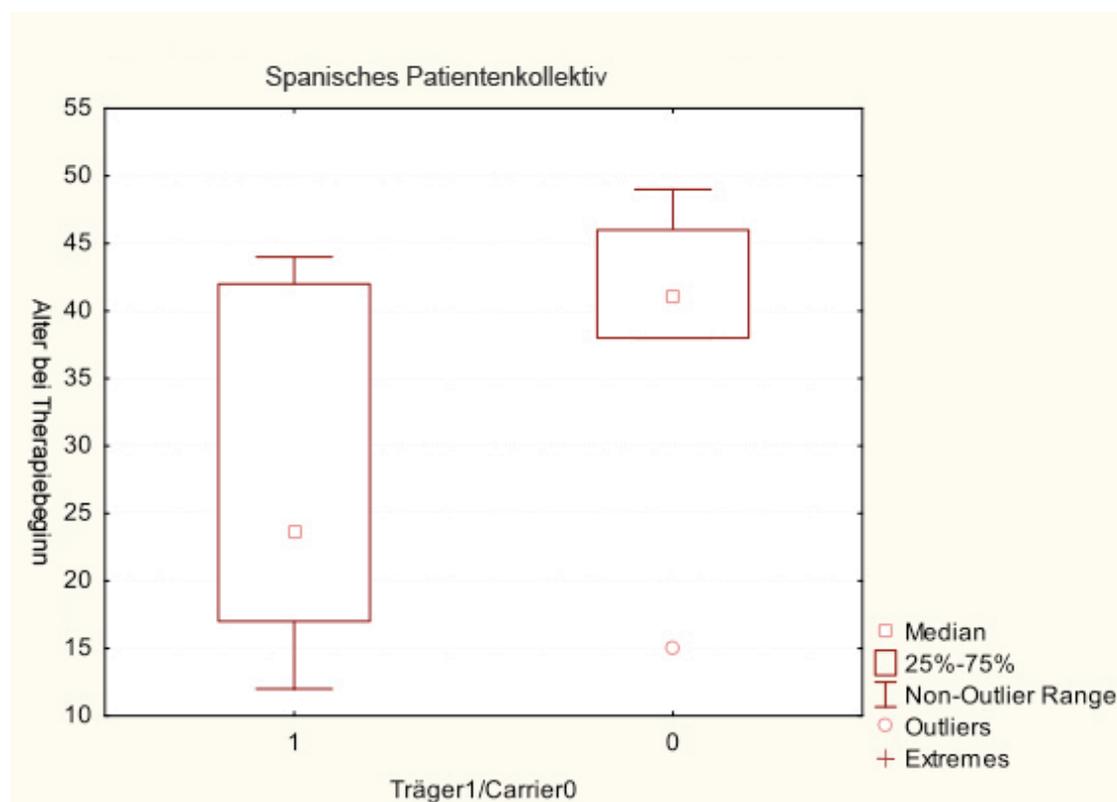


Abbildung 11: Alter bei Therapiebeginn (in Jahren) mit ACE-Hemmer gruppiert nach Träger = 1 und Carrier = 0 für das spanische Patientenkollektiv.

Tabelle 10: Kenngrößen zur Abbildung 11. Alter bei Therapiebeginn mit ACE-Hemmer für das spanische Patientenkollektiv.

S	N	MW	-95 % KI	+95 % KI	Min	Max	SD	Q25	Median	Q75
T	6	27,00	13,11	40,89	12,00	44,00	13,24	17,00	23,50	42,00
C	6	38,33	25,57	51,09	15,00	49,00	12,16	38,00	41,00	46,00

3.3.2 Therapie mit AT₁-Rezeptorblockern

In nur wenigen Fällen wurde auch ein AT₁-Rezeptorblocker eingesetzt. Insgesamt 15 Patienten erhielten Sartane (15/76), und zwar zwölf Träger und drei Carrier. Auch die Kombination aus ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorblockern wurde bei zehn dieser Patienten angewendet. In neun Fällen erhielten Träger, in einem Fall auch ein Carrier die Kombinationstherapie. 37 Patienten erhielten nachgewiesenermaßen keinen AT₁-Rezeptorblocker (37/76). Für zwei belgische und 22 spanische Patienten waren keine Daten zur Evaluierung dieser Therapieoption verfügbar (24/76). Im belgischen Kollektiv erhielten neun Patienten einen AT₁-Rezeptorblocker (9/15), davon wurden sieben Träger und ein Carrier einer Kombinationstherapie aus AT₁-Rezeptorblocker und ACE-

Hemmern zugeführt. Im spanischen Kollektiv erhielten sechs Patienten einen AT₁-Rezeptorblocker (6/15), und davon wiederum zwei Träger eine Kombinationstherapie.

3.3.3 Therapie mit Cyclosporin A

Im spanischen Kollektiv wurde ein männlicher Träger einer X-chromosomalen Mutation seit seinem zehnten Lebensjahr (1988) mit Cyclosporin A therapiert. Er wurde 1995 im Alter von 17 Jahren dialysepflichtig und daran anschließend im Jahre 1997 nierentransplantiert. Ob er zusätzlich mit einem ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptorblocker therapiert wurde, konnte nicht eruiert werden.

3.4 Proteinurierückgang

Daten zur Proteinexkretion konnten für acht Patienten vollständig erhoben werden. Sowohl vor als auch nach einem Therapiebeginn mit ACE-Hemmern waren hierzu Laborwerte bekannt. Diese Daten wurden von den erstdokumentierenden Kollegen nicht zu einem standardisierten, einheitlichen Zeitpunkt nach Therapiebeginn dokumentiert, sondern zu unregelmäßigen Terminen. Sie werden in der Tabelle 11 aufgeführt. Die Laborwerte vor und nach Therapiebeginn eines weiteren Patienten waren nicht verwertbar, da es sich hier um unterschiedliche Maßeinheiten handelte. Die fünf Träger und die zwei Carrier wurden ausnahmslos erst ab dem späten Stadium ACEI II therapiert. Wie man den Laborwerten entnehmen kann, hat sich trotz spätem Therapiebeginn die Proteinurie bei den Trägern der Mutation durchschnittlich auf circa 52 % des Ausgangswertes reduziert und ist bei den Carriern um fast 40 % vom Ausgangswert zurückgegangen. Insgesamt kam es zu einem Rückgang der Proteinurie um circa 42 % auf etwa 58 % des Ausgangswertes. Im Verlauf kam es bei drei Trägern und den zwei Carriern zu einer weiteren Reduktion der Proteinexkretion, jeweils von 0,27 auf 0,16 g/24h; 0,54 auf 0,52 g/24h; 0,78 auf 0,70 g/24h; 0,36 auf 0,13 g/24h sowie von 0,31 auf 0,11 g/24h. Bei zwei Trägern kam es im Beobachtungszeitraum zu einem Wiederanstieg der Werte auf das jeweilige Ausgangsniveau.

In Tabelle 11 wurden vier weitere Patienten aufgrund fehlender Angaben zur Proteinurie vor dem Therapiebeginn nicht mit aufgenommen. Für sie standen jedoch vergleichende Therapieverlaufswerte zur Verfügung. Diese Werte verbesserten sich bei einem Carrier von 0,39 auf 0,30 g/24h, präsentierten sich bei einem Träger gleich bleibend auf hohem Niveau von 5g/24h, stiegen bei einem weiteren Träger nur marginal an von 0,07 auf 0,09 g/24h an und waren bei einem weiteren Träger aufgrund der unterschiedlichen Maßeinheiten g/24h und g/l nicht verwertbar.

Tabelle 11: Proteinurie in g/24h vor dem Einsatz und unter der Therapie mit ACE-Hemmern (ACEI) und AT₁-Rezeptorblocker (AT₁-RB). Ko (Kombination der Medikamente), PU vor/nach Th. (Proteinurie vor und nach Therapiebeginn mit ACE-Hemmern, g/24h), um % (Reduzierung der Proteinurie um x % vom Ausgangswert), auf % (Reduzierung der Proteinurie um x % auf neuen Wert), PU akt. (PU aktuell, zum Zeitpunkt der letzten Messung).

Träger/ Carrier	ACEI	AT ₁ -RB	Ko	PU vor Th	PU nach Th	um %	auf %	PU akt	um %	auf %
Träger	1	1	0	0,83	0,27	67,47	32,53	0,16	80,72	19,28
	1	1	0	1,62	0,54	66,67	33,33	0,52	67,90	32,10
	1	1	1	1,46	0,9	38,36	61,64	1,46	0	100
	1	1	0	1,41	0,78	44,68	55,32	0,7	50,35	49,65
	1	1	0	1,74	1,23	29,31	70,69	1,71	1,72	98,28
MW				1,41	0,74	47,52	52,48	0,91	35,46	64,54
Carrier	1	0	0	0,57	0,36	36,84	63,16	0,13	77,19	22,81
	1	1	0	0,5	0,31	38	62	0,11	78	22
MW				0,54	0,34	37,42	62,58	0,12	77,60	22,41
Total						42,47	57,53			

Träger 1 1 3,43 1,57 g/l

3.5 Verzögerung der terminalen Niereninsuffizienz durch ACE-Hemmer

3.5.1 Therapievorteil durch den Einsatz von ACE-Hemmern

In der folgenden Betrachtung wurde in die Gruppe der ACE-Hemmer-therapierten und nicht-ACE-Hemmer-therapierten Patienten stratifiziert, wobei der Endpunkt als terminale Niereninsuffizienz mit Dialysebeginn definiert wurde. Insgesamt hatten bei Abschluss der Datenerhebung 26 Patienten das Ereignis einer terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit erreicht. Bei jedem dieser 26 Patienten handelte es sich um einen Träger der Mutation.

Von 50 Trägern erhielten elf keinen ACE-Hemmer vor dem Dialysebeginn (vgl. Tbl. 6, S. 29). Zehn dieser Patienten wurden dialysepflichtig im Alter von elf, 18, 18, 22, 24, 25, 25, 28, 28 und 36 Jahren. Demgegenüber standen 24 Träger, die mit ACE-Hemmern therapiert wurden. Von ihnen waren bis zum Abschluss der Datenerhebung nur sechs Patienten dialysepflichtig geworden, jeweils im Alter von 18, 27, 31, 32 und 32 Jahren. Bei dem sechsten Patienten war das Alter bei Dialysebeginn nicht bekannt, sodass dieser in den folgenden Ausführungen und der Kaplan-Meier-Kurve ausgeschlossen wurde. 14 Carrierpatienten (14/26) wurde ein, und vier Carrierpatienten kein

3 Ergebnisse

ACE-Hemmer vor Dialysebeginn verordnet. Für die verbleibenden zehn der insgesamt 26 Dialysepatienten war nicht bekannt, ob ein ACE-Hemmer vor Dialysebeginn eingesetzt wurde oder nicht. Insgesamt konnten somit 15 Dialysefälle (Ereignisse) berücksichtigt werden. Sie setzen sich aus zehn X-chromosomalen Trägern ohne Therapie mit ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptorblocker (blauer Graph) sowie fünf Trägerpatienten mit ACE-Hemmer-Therapie (roter Graph) vor dem Dialysebeginn zusammen. Drei dieser Patienten (3/5) zeigten X-chromosomale Mutationen und wurden nicht zusätzlich mit einem AT₁-Rezeptorblocker therapiert. Hingegen sind auch zwei Patienten mit autosomalen Mutationen in der Therapiegruppe vertreten (2/5), von denen einer ebenfalls keinen AT₁-Rezeptorblocker erhielt. Dagegen erhielt der zweite Patient einen AT₁-Rezeptorblocker in Kombination mit einem ACE-Hemmer. 44 Patienten wurden zensiert, da sie den Endpunkt einer Dialysepflichtigkeit noch nicht erreicht hatten. Sechs Patienten wurden aufgrund der fehlenden Angaben über deren Status in Bezug auf eine Nierenersatztherapie von der Auswertung ausgeschlossen.

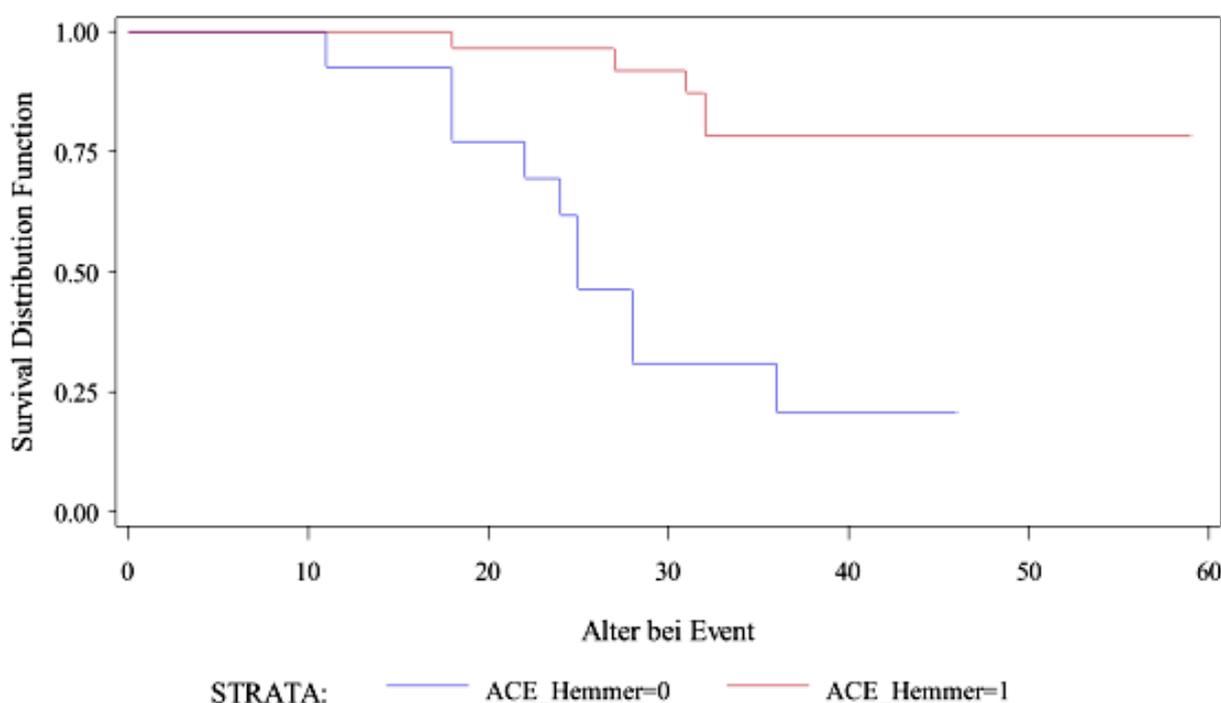


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve stratifiziert nach der Therapie mit ACE-Hemmern (rot) und ohne ACE-Hemmer (blau). Auf der Abszisse ist die Überlebenswahrscheinlichkeit (%) aufgetragen, auf der Ordinate das Lebensalter (Jahre). Die Treppenkurve fällt bei jedem Ereignis um den Wert $1/n$ beziehungsweise p/n (p ist die Anzahl der gleichzeitig eingetretenen Ereignisse) ab. Ohne ACE-Hemmer sind die Patienten mit 11, 18, 18, 22, 24, 25, 25, 28, 28 und 36 Jahren dialysepflichtig geworden. Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie hingegen mit 18, 27, 31, 32, 32 Jahren. Die unterschiedliche Länge der Treppenkurven auf der Abszisse ist bedingt durch das Alter der ältesten Patienten pro Gruppe.

Tabelle 12: Überblick der statistischen Kenngrößen zur obigen Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit *Point estimate* als durchschnittliches Alter bei Dialysebeginn von jeweils 25, 50 und 75 % der Patienten sowie deren zugehöriges Konfidenzintervall.

Endpunkt <i>ohne</i> ACEI-Therapie				Endpunkt <i>mit</i> ACEI-Therapie			
%	Point estimate	- 95-%-KI	+ 95-%-KI	%	Point estimate	- 95-%-KI	+ 95-%-KI
75	36,00	25,00		75			
50	25,00	18,00	36,00	50			
25	22,00	11,00	25,00	25		27,00	

Tabelle 13: Mittelwert und Standardabweichung der stratifizierten Beobachtungsgruppen.

Endpunkt <i>ohne</i> ACE-Hemmer-Therapie		Endpunkt <i>mit</i> ACE-Hemmer-Therapie	
Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
26,38 Jahre	2,27	31,22 Jahre	0,59

Tabelle 14: Teststatistik.

Test	Chi-Quadrat	Freiheitsgrad	p-Wert
Log-rank	15,9920	1	< 0,0001

25 % der Patienten ohne ACE-Hemmer-Therapie vor Dialysebeginn waren mit durchschnittlich 22 Jahren (95-%-KI 11,00; 25,00) terminal niereninsuffizient, 50 % der Patienten mit 25 Jahren (95-%-KI 18,00; 36,00) und 75 % der Patienten mit durchschnittlich 36 Jahren. Die untere Grenze des dazugehörigen Konfidenzintervalls betrug 25 Jahre. Die obere Grenze konnte nicht angegeben werden, da bei Abschluss der Datenerhebung noch nicht 75 % der Patienten ohne ACE-Hemmer-Therapie dialysepflichtig waren. Für die Kurve der Patienten mit ACE-Hemmer-Therapie vor Dialysebeginn galt, dass 25 % der Patienten den Endpunkt noch nicht erreicht hatten. Aus diesem Grund konnten keine detaillierten Angaben über die prozentualen Dialysefälle und deren Konfidenzintervalle getroffen werden. Ein Vergleich der Mediane und ihrer Konfidenzintervalle war daher nicht möglich. Jedoch fiel die Gegenüberstellung beider Kurven für ein Alter > 11 Jahre jederzeit zugunsten der ACE-Hemmer-therapierten Patienten aus. Am deutlichsten wurde dies für das 36. Lebensjahr. Mit etwa 36 Jahren trat für rund 75 % dieser Patienten noch kein Ereignis ein, während die nicht-therapierten Patienten mehrheitlich bereits eine terminale Niereninsuffizienz entwickelten und für mehr als 75 % dieser Patienten das Ereignis eintrat. Die Kaplan-Meier-Kurve der Patienten ohne ACE-Hemmer-Therapie (blau) fiel dementsprechend steiler ab als die Kurve für die Patienten unter der Therapie (rot). Beide Kurven erreichten jedoch nicht Null, da der jeweils

letzte Wert in den Gruppen (ältestes Beobachtungsobjekt) zensiert wurde, d. h. den Beobachtungsendpunkt einer terminalen Niereninsuffizienz mit Dialyse noch nicht erreicht hatte. In der Gruppe der Patienten ohne Therapie war der älteste Patient 46 Jahre, wohingegen in der Gruppe der therapierten Patienten der älteste Betroffene 59 Jahre alt war. Darüber hinaus wurde die Zeit bis zur terminalen Niereninsuffizienz ohne und mit dem Einsatz von ACE-Hemmern im Log-rank-Test auf Homogenität analysiert. Der errechnete p-Wert $< 0,0001$ war signifikant, da er die zuvor festgelegte obere Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art $\alpha = 0.05$ nicht überschritt. Dieser Wert steht somit für eine signifikante Hinauszögerung der terminalen Niereninsuffizienz durch den Einsatz von ACE-Hemmern im Gegensatz zu nicht mit ACE-Hemmer therapierten Patienten. Für den Mittelwert beider Gruppen fiel ein Unterschied in der durchschnittlichen Zeit bis zum Endpunkt Dialysepflichtigkeit auf. Die Patienten ohne ACE-Hemmer-Therapie vor Nierenersatzverfahren wurden mit 26,38 Jahren etwa fünf Jahre früher dialysepflichtig als die Patienten mit ACE-Hemmern (31,22 Jahre).

3.5.2 Therapievorteil durch einen frühen Einsatz der ACE-Hemmer

In der Auswertung wurde außerdem zwischen einem frühen ACEI I ($PU < 3g/24h$) und einem späten Therapiebeginn mit ACEI II ($PU > 3g/24h$, bis hin $GFR < 60ml/min$) sowie seiner Auswirkung auf die Zeitspanne bis zur terminalen Niereninsuffizienz unterschieden. Dafür konnten 29 Patienten eingeschlossen werden. Es wurden drei Patienten mit einem frühen Therapiebeginn beobachtet, von denen bis zum Abschluss der Datenerhebung noch keiner den Endpunkt Dialyse erreicht hatte. Dazu zählten folgende Patienten:

- ein sechsjähriger Carrier einer autosomalen Mutation, der seit drei Jahren einen ACE-Hemmer erhielt;
- ein elfjähriger Träger einer X-chromosomalen Mutation, der seit zwei Jahren einen ACE-Hemmer erhielt;
- eine 48-jährige Konduktorin einer autosomalen Mutation, die seit zwei Jahren einen ACE-Hemmer erhielt.

Weiterhin wurde bei 26 Patienten ein später Therapiebeginn beobachtet, von denen bereits zwei Patienten den Endpunkt erreicht hatten. Im Einzelnen betraf es dabei einen männlichen Alport-Träger einer autosomalen Mutation. Mit 32 Jahren wurde er dialysepflichtig, nachdem er zuvor ein Jahr lang mit einem ACE-Hemmer behandelt wurde. Der zweite Patient war eine weibliche Alport-Trägerin einer autosomalen Mutation. Sie wurde sechs Jahre mit einem ACE-Hemmer behandelt

und im Alter von 32 Jahren ebenfalls terminal niereninsuffizient. Die Behandlungsdauer mit einem ACE-Hemmer betrug für Träger der Mutation zwischen einem und elf Jahren und für Carrier zwischen einem und neun Jahren. Aufgrund der geringen Fallzahlen für den Beobachtungsendpunkt Dialysepflichtigkeit konnte keine sinnvolle Kaplan-Meier-Kurve erstellt werden. Im Log-rank-Test ergab sich ein p-Wert von 0,724. Dieser lag somit über dem zuvor festgelegten Signifikanzniveau.

3.6 Funktionalität der transplantierten Nieren

Darüber hinaus wurde die durchschnittliche Funktionsdauer der transplantierten Nieren betrachtet. Im Beobachtungszeitraum wurden 19 Nieren in Alport-Träger transplantiert. Für 13 Patienten standen Daten über die Dauer der Funktionalität der Transplantatorgane in Jahren zur Verfügung. Die Funktionsdauer der transplantierten Nieren betrug mindestens:
ein Jahr: zwei Patienten, zwei Jahre: ein Patient, drei Jahre: ein Patient, vier Jahre: ein Patient, fünf Jahre: ein Patient, sieben Jahre: ein Patient, elf Jahre: zwei Patienten, zwölf Jahre: zwei Patienten, 15 Jahre: ein Patient, 16 Jahre: ein Patient. Nach Abschluss der Datenerhebung zeigte das Transplantat bei insgesamt zwölf Patienten noch eine ausreichende Funktion. Eine Patientin mit Trägerstatus wurde hingegen nach 16 Jahren erneut dialysepflichtig. Bei den Spendern der Organe handelte es sich in acht Fällen um Fremdspender ohne Alport-Syndrom und in drei Fällen um Lebendspenden durch verwandte Familienmitglieder ohne Alport-Syndrom. Für zwei transplantierte Patienten standen zu diesem Sachverhalt keine Informationen zur Verfügung.

4. Diskussion

4.1 Grenzen der Methodik

4.1.1 Bereitstellung der Patientendaten

Die Erreichbarkeit und Kooperationsbereitschaft der Patienten gestalteten sich als Herausforderungen, auf die wir in verschiedenen Formen reagiert haben. Der belgische Datensatz wurde durch Herrn Y. Pirson bereitgestellt. Für das spanische Patientenkollektiv wurde eine selektive Patientenaktenrecherche durchgeführt sowie ein Fragebogen eingesetzt. Auf die Richtigkeit des überlassenen belgischen Datensatzes sowie die korrekte Führung der spanischen Patientenakten wurde vertraut. Ebenso haben wir uns auf die korrekte Gewinnung und den Umgang mit den Patientenproben sowie auf die Eichung sämtlicher Messgeräte, die zur Erhebung der Patientendaten durch die belgischen und spanischen Mitarbeiter gedient haben, verlassen. Dies birgt jedoch die Gefahr, fehlerhafte Informationen zu übernehmen. Denkbar wäre auch eine lückenhafte Zusammentragung der Daten aufgrund fehlender Erstdokumentation in den Patientenakten. Aber auch ein persönliches Übersehen einzelner Informationen in den überwiegend handschriftlich geführten Patientenakten ist wahrscheinlich. Der Vorteil der Datenrecherche am Institut *Fundació Puigvert* bestand in dem direkten Kontakt zu den behandelnden Ärzten und ermöglichte Rückfragen bei Unklarheiten in den Aufzeichnungen. Außerdem trug diese Methode zum öffentlichen Bekanntwerden und zur Akzeptanz des Registers bei. Ziel der schriftlichen Kontaktaufnahme war wiederum die direkte und persönliche Information der Patienten über das geplante Register. Sie sollte zudem einer möglichst detaillierten Erfragung des Vererbungsmodus sowie des Therapieregimes dienen. Offene Fragen sollten Spielraum für persönliche Anliegen schaffen. Da kein erprobter Fragebogen für das Alport-Syndrom zur Verfügung stand, wurde der im Anhang abgebildete Fragebogen eigens erstellt (Anhang 3, Seite 76). Hinsichtlich der aufzuwendenden Zeit für die Beantwortung des Fragebogens ist die partielle Überschneidung in einzelnen Fragen kritisch zu bewerten. Andererseits erschließt sich für den Patienten dadurch die Wichtigkeit der erfragten Informationen. Zur Wahrung der Verständlichkeit wurde auf eine präzise Frageformulierung geachtet. Weiterhin wurde auf die gemeinsame Bearbeitung des Fragebogens mit dem behandelnden Arzt verwiesen, da die verwendeten Fremdwörter zum Nichtverständnis medizinischer Laien beigetragen haben könnten. Außerdem ist davon auszugehen, dass weit zurückliegende Ereignisse, z. B. der Beginn der Einnahme von Medikamenten mit einer größeren Unschärfe beantwortet wurden (*Recall Bias*). Jedoch spielte dieser Gesichtspunkt in der vorliegenden Arbeit eine untergeordnete Rolle. Für die entsprechenden Fragen wurde diesbezüglich

entweder keine Auskunft gegeben beziehungsweise es wurden über die selektive Patientenaktenrecherche bereits genauere Informationen gewonnen. Ein Nachteil der Fragebogen-Methodik liegt naturgemäß in der fehlenden Möglichkeit für Rückfragen. Ob dies zu dem nur unbefriedigenden Rücklauf der Fragebögen beitrug, lässt sich abschließend nicht klären. Zu den Gütekriterien Reliabilität (Zuverlässigkeit) und Validität (Gültigkeit) des Fragebogens können keine Angaben gemacht werden. Durch die von Frau R. Torra zur Verfügung gestellten Patientenakten, aber auch durch den von Y. Pirson und Mitarbeiter gesammelten Datensatz besteht die Gefahr einer Vorselektion der Patienten (Selektionsbias). Beispielsweise wäre denkbar, dass nur aktuelle Fälle ausgehändigt wurden. Auf der anderen Seite ist jedoch der genetische Defekt weder durch den behandelnden Arzt noch durch die unterschiedlichen Behandlungstermine beeinflussbar (Mummendey und Grau 2008, Hammer et al. 2009, du Prel et al. 2009).

Der teilweise unvollständige Datensatz ist komplex zu betrachten. Dies führte zu einer verhältnismäßig kleinen Fallzahl bezüglich einzelner Fragestellungen. Andererseits stellen die vorliegenden Daten nur einen Teil der Registerdaten dar. In Zusammenschau aller international zusammengetragenen Daten steigt die Wahrscheinlichkeit, zufällige Effekte aufgrund der erhöhten Patienten- und Ereigniszahl zu eliminieren und die Power einzelner Fragestellungen insgesamt zu steigern. Zum einen ist für die Zukunft darauf zu achten, unterschiedliche Maßeinheiten für Laborparameter im Vorfeld zu standardisieren, da sich hierdurch Datenverluste vermeiden lassen. Zum anderen birgt die Bereitstellung von Patientendaten durch Dritte sowie die retrospektive Datenerhebung an Patientenakten erfahrungsgemäß die Gefahr einer lückenhaften Zusammentragung der Informationen (Hammer et al. 2009). Dennoch haben wir uns in Anbetracht fehlender Alternativmethoden für die beschriebenen Erhebungsverfahren entschieden, da die Kliniken der erstdokumentierenden Kollegen eine anerkannte Reputation in Fachkreisen genießen. Jedoch sollte für die Zukunft auf eine vollständige eigene Datengewinnung Wert gelegt werden. Außerdem bleibt die Frage offen, ob eine wiederholte Kontaktaufnahme mit der Bitte um Teilnahme am Register die Rücksendung der Fragebögen forciert hätte. Ebenso lässt sich der Effekt auf die Rücksendung – beispielsweise mit Hilfe der Übersendung eines frankierten Rückumschlages – rückblickend nicht belegen. Angesichts der gewählten Datenrekrutierung sind Angaben über Ausfälle, beispielsweise nicht-erreichte Patienten oder Verweigerer der Studie, nicht möglich.

Verbesserungswürdig ist in Anbetracht der Schwere der Erkrankung auch das Einbringen von Fragen zur Lebensqualität unter den jeweiligen Therapieoptionen. Man sollte sich nicht nur auf

Surrogatparameter wie die Laborwertveränderungen und das Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz verlassen. In Ansätzen fand dies im Fragebogen unter der Rubrik „Nebenwirkungen von Medikamenten“ statt und ist in Zukunft ausbaufähig. Auf der anderen Seite hat sich jedoch bereits die Urinanalyse auf Erythrozyten und Protein, sowie die Ermittlung der GFR und die Definition des Studienabschlusses über „harte“ Endpunkte wie die terminale Niereninsuffizienz im Rahmen einer Dialysepflichtigkeit in zahlreichen Studien bewährt und eine Vergleichbarkeit der Publikationen ermöglicht.

4.1.2 Studientyp und Studiendesign

Die Definition des primären Studienendpunktes über eine terminale Niereninsuffizienz mit Dialysebeginn ist ein sehr eindeutiger Studienendpunkt. Er gilt allgemein als Goldstandard für die Untersuchung präventiver Strategien im Rahmen renaler Erkrankungen. Aufgrund dieser Erfahrung entschlossen wir uns für eine darauf basierende Evaluation. Für die Überprüfung von Wirksamkeit (engl. *Efficacy*) und Verträglichkeit (engl. *Safety*) von Arzneimitteln ist laut Machin und Campbell (2005) eine kontrollierte randomisierte und verblindete klinische Prüfung mit Fallzahlplanung notwendig. *Time-to-Event*-Analysen sollten mit einer definierten Kohorte prospektiv eruiert werden, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch historische beziehungsweise externe Einflüsse zu kontrollieren und zu minimieren (Pocock et al. 2002). Aus methodischer Sicht war in unserem Fall eine prospektiv angelegte Studie aufgrund des langjährigen Krankheitsverlaufs des AS erschwert. In Zusammenhang mit der relativ geringen Anzahl an Patienten behinderte dies zusätzlich eine schnelle Bereitstellung valider Daten. In Anbetracht der Dringlichkeit einer erprobten Therapieoption haben wir uns für eine retrospektive Analyse entschlossen. Ihre Validität (Richtigkeit und Gültigkeit der Ergebnisse) ist vorsichtig zu interpretieren. Eine Randomisierung in Therapie- und Placebogruppen sowie eine Verblindung waren aus ethischen Gründen nicht vertretbar. Bereits in experimentellen Arbeiten an Alport-Tiermodellen, wie zum Beispiel der COL4A3-*knock-out*-Maus (Gross et al. 2003 b, Gross et al. 2004 b), in kleinen Therapiestudien mit ACE-Hemmern an Alport-Patienten (Proesmans et al. 2000, Proesmans und Van Dyck 2004) aber auch im Rahmen großer klinischer Studien zu anderen Grunderkrankungen mit nephrologischen Manifestationen wurde der nephroprotektive Effekt der ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorblocker beschrieben (z. B. Captopril-Studie (Parving et al. 1988), REIN-Studie Stratum 2 (Ruggenenti et al. 1997) und Stratum 1 (Ruggenenti et al. 1999), AASK-Studie (Wright et al. 2002) für ACE-Hemmer, IDNT-Studie (Lewis et al. 2001), RENAAL-Studie (Brenner et al. 2001) für AT₁-Rezeptorblocker,

ONTARGET-Studie 2008 für beide Medikamentengruppen). Die empirische Datenlage zeigt, dass betroffene Patienten und deren Eltern überwiegend nach einer therapeutischen Intervention verlangen. Eine Randomisierung und damit Vorenthaltung dieser Therapieoptionen für eine der Therapiegruppen wäre unter der Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und unvermeidbaren Progredienz zur terminalen Niereninsuffizienz nicht vertretbar gewesen. Zudem existierten zum damaligen Zeitpunkt noch keine umfassenden Ergebnisse über die Vor- und Nachteile einer Therapie mit ACE-Hemmern für junge Alport-Patienten. Eine Verblindung der Studie war unter Berücksichtigung potentieller Nebenwirkungen der ACE-Hemmer nicht vertretbar. So wurde bereits für Kinder bei gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmer und Durchfallerkrankung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines akuten Nierenversagens beschrieben. Wir haben uns somit für eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie entschieden. Gemäß des Arzneimittelgesetzes AMG § 4 Abs. 23 obliegen die Diagnosestellung, die medikamentöse Therapie und deren Überwachung dem Ermessen des behandelnden Arztes (Röhrig et al. 2009). Informationen über Risikofaktoren und Komorbiditäten, die eine Progression zum terminalen Nierenversagen beschleunigen könnten (z. B. Diabetes mellitus, langjähriger arterieller Hypertonus, Verwendung nephrotoxischer Medikamente wie z. B. Analgetika etc.), lagen nicht vor. Auf der anderen Seite ist jedoch davon auszugehen, dass von den behandelnden Ärzten mit bestem Wissen und Gewissen um die Prognose des AS alles getan wird, um zusätzliche nephrotoxische Risikofaktoren zu minimieren. Weiterhin konnten aufgrund fehlender Angaben Familienmitglieder mit AS vor der Ära der ACE-Hemmer nicht als historische Kontrollgruppe ohne ACE-Hemmer-Therapie im Sinne eines *Match-pair*-Vergleiches dienen. Dies stellt einen weiteren Kritikpunkt der vorliegenden Arbeit und der daraus hervorgehenden Ergebnisse dar. Auf eine Homogenität der Patientengruppen sollte in zukünftigen Therapiestudien geachtet und gegebenenfalls eine zusätzliche Stratifizierung nach weiteren Risikofaktoren getroffen werden (Hammer et al. 2009).

4.1.3 Umgang mit den Patientendaten

Für das belgische Patientenkollektiv wurde eine mündliche Einverständniserklärung der Patienten durch ihren behandelnden Nephrologen Y. Pirson gewährleistet. Vielschichtig zu beurteilen ist jedoch die selektive Patientenaktenrecherche ohne sichere Einverständniserklärung für die Mehrzahl der spanischen Patienten. In Konflikt treten dabei der Artikel 2 in Verbindung mit dem Artikel 1, und der Artikel 5 des Grundgesetzes. Das „Recht auf informationelle Selbstbestimmung als Bestandteil des allgemeinen Persönlichkeitsrechts“ und das „Recht auf Freiheit von

Wissenschaft und Forschung“ liegen in einem klassischen Spannungsfeld von Epidemiologie und Datenschutz (Wichmann et al. 1998). In einer schriftlichen Kontaktierung wurde den spanischen Patienten im Spätsommer 2008 die Möglichkeit gegeben, der Teilnahme am Register zuzustimmen oder eine Ablehnung auszudrücken. Davon haben nur zwei Personen Gebrauch gemacht. Wir haben uns daraufhin für eine Auswertung formal anonymisierter Daten entschieden. In Anbetracht der freiwilligen Zustellung weiterer sechs Fragebögen ist es sehr wahrscheinlich, von acht Einverständniserklärungen innerhalb des spanischen Kollektivs auszugehen, ohne dass diese explizit zurückgesendet wurden. Empirisch gesehen ist sich der überwiegende Teil der betroffenen Familien des Schicksals ihrer Familienangehörigen bewusst. Erfahrungsgemäß führte dies bereits in anderen europäischen Ländern zu einer hohen Akzeptanz des Alportregisters und der Art seiner Datengewinnung. Aufgrund dieser Erfahrungen besteht die spekulative Möglichkeit, auch im Falle der spanischen Patienten von einer weitaus höheren Anerkennung des Alportregisters auszugehen, als es durch die Anzahl formaler Einverständniserklärungen zu objektivieren ist. Eine faktische Anonymisierung wäre aus datenschutzrechtlichen Gründen der Idealfall. Durch sie könnten nur mit einem unverhältnismäßig hohen zeitlichen, finanziellen und personellen Aufwand die Angaben einem jeweiligen Patienten zugeordnet werden (Zühlke et al. 2003). Diese Möglichkeit sollte für ein zukünftiges Studiendesign in Erwägung gezogen werden, wenn keine explizite Einverständniserklärung vorliegen sollte. In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch auch durch die Unterzeichnung einer Verschwiegenheitserklärung meinerseits sowie über eine eigenständige kritische Auseinandersetzung mit der Problematik und dem Selbstverständnis des ärztlichen Berufsethos nach den Grundsätzen der *Good clinical practice* gehandelt.

Weiterhin wurde im Vorfeld die Position der Ethikkommission eingeholt. Diese genehmigte die Gründung des Europäischen Alportregisters im Rahmen einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie (Anhang 5, Seite 90).

4.2 Interpretation der Ergebnisse

4.2.1 Studienpopulation

Bisher lagen keine repräsentativen Therapiestudien am Menschen für das Alport-Syndrom vor. Auch konnten keine Patientendaten aus bestehenden Registern rekrutiert werden. Somit bestand neben der Auswertung der krankheits- und therapiespezifischen Informationen beider Länderkollektive eine weitere Hauptaufgabe darin, diese Daten dem Europäischen Alportregister

zur Verfügung zu stellen. Damit wurde dem Anspruch der Etablierung eines Patientenregisters für Alport-Patienten Rechnung getragen.

76 Patienten entsprachen den Ein- und Ausschlusskriterien. Sie wurden in 50 Träger (65,79 %) und 26 Carrier (34,21 %) kategorisiert. Zwei Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da eine Unterteilung in die Gruppe der Träger und Carrier nicht möglich war (2/78). Für sie fehlten ausreichende Informationen über betroffene Familienmitglieder durch Stammbaumanalysen sowie genetische Mutationsanalysen. Die Unterteilung in Träger und Carrier der Erkrankung bildete die Grundlage der vorliegenden Arbeit. Während zum Beispiel im Rahmen einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation für X-chromosomale Mutationen die Klinik differenzierter betrachtet werden kann, impliziert die biochemische Logik aufgrund der pathogenetischen Erkenntnisse eine defekte Basalmembran. Der Genotyp in den jeweiligen Genabschnitten COL4A3/ COL4A4 oder COL4A5 wird dabei nachrangig betrachtet. Somit basiert die Träger-/Carrier-Einteilung auf der formalen Genetik mit der Konzentration auf den Vererbungsmodus sowie dessen Auswirkung auf den hetero-beziehungsweise homo-/hemizygoten Patienten. Der Träger der Erkrankung entwickelt im homozygot autosomal-rezessiven und im hemizygoten X-chromosomalen Mutationszustand das Vollbild des Alport-Syndroms. Der Carrier der Erkrankung zeigt im heterozygot autosomal-rezessiven und heterozygot X-chromosomalen Mutationszustand eine mildere bis gar aufgehobene Symptomatik (Flinter 1997). Der autosomal-dominant erkrankte Patient nimmt eine Sonderstellung ein. Er zeigt eine sehr variable Nierenfunktionseinschränkung und wird aufgrund fehlender Patienten in der vorliegenden Arbeit nicht näher beleuchtet.

4.2.2 Mutationsanalyse

Für circa 82 % der Patienten (62/76) lag der Gendefekt auf dem X-Chromosom und für circa 18 % der Patienten (14/76) auf dem autosomalen Chromosom 2. Dies entspricht der allgemeinen Auffassung, dass zwischen 80-85 % der verantwortlichen Mutationen das Gen COL4A5 und circa 15 % der Mutationen die autosomalen Gene COL4A3 und COL4A4 betreffen (Kashtan 2010, Gross et al. 2004 a). Angaben über *De-novo*-Mutationen lagen nicht vor. In der Literatur finden sich diesbezüglich Aussagen zwischen 10-15 % (Jais et al. 2000, Gross et al. 2004 a).

Bei den männlichen Patienten dominierte der Trägeranteil (46/47), während bei den weiblichen Patienten der Carrieranteil (25/29) überwog. Dies konnte auch mit einem signifikanten p-Wert <

0,0001 im Exakten Test nach Fisher untermauert werden. Eine formal genetische Erklärung dafür bietet die Erkenntnis, dass circa 85 % der Mutationen auf dem X-Chromosom liegen. Frauen gelten im heterozygoten Zustand einer X-chromosomalen Mutation als Carrier (Konduktorinnen) im Rahmen der Lyonisierung. Durch die zufällige X-Inaktivierung ist der klinische Verlauf der Frauen sehr variabel und verläuft teilweise asymptomatisch bis zum Lebensende (Flinter 1997). Sie können durch das zweite X-Chromosom den Gendefekt auf dem jeweils anderen X-Chromosom ausbalancieren. Den männlichen Patienten fehlt diese Möglichkeit. Sie sind hemizygot, somit Träger der Mutation und leiden unter dem Vollbild der Erkrankung (vgl. Tab. 3, S. 27).

Die Patienten mit Mutationen im Gen COL4A5 waren zu circa 57 % Träger und zu 25 % Carrier. Die Patienten mit Mutationen in den autosomalen Genen zeigten ein ausgeglichenes Verhältnis von je sieben Trägern zu sieben Carriern (je circa 9 %). Dies lässt sich ebenso damit erklären, dass Frauen für gonosomale Mutationen aufgrund ihrer zwei X-Chromosomen einen Vorteil durch die zufällige X-Inaktivierung erfahren. Für sie resultiert dadurch ein Gewebemosaik aus stochastisch gleich verteilten maternal und paternal vererbten aktiven X-Chromosomen. In je circa 50 % der Zellen liegt das defekte Gen, und in je 50 % das intakte Gen im aktiven Zustand vor. Diese 50 % funktionell normaler X-Chromosomen reichen in der Regel aus, den weiblichen Patienten das Vollbild des AS zu ersparen (Puck und Willard 1998). Mutationen in den autosomalen Genen betreffen stochastisch beide Geschlechter gleich häufig und spiegeln sich in der Gleichverteilung von Trägern und Carriern in den autosomalen Mutationen wider (vgl. Abb. 8, S. 27).

Bis heute wurden mehrere Hundert verschiedene Mutationen im Gen COL4A5 beschrieben. Für die Gene COL4A3 und COL4A4 existieren jedoch bisher nur wenige Analysen (Kashtan 2010). In der vorliegenden Arbeit sind für 38 X-chromosomal betroffene Patienten (38/62) Mutationsanalysen verfügbar. Diese Mutationen verteilen sich nach dem Zufallsprinzip über das gesamte Gen. Ihre Analyse erfordert einen großen finanziellen und auch zeitlichen Aufwand von etwa acht Wochen. In diesem Zusammenhang erklärt sich der verhältnismäßig geringe Anteil der Mutationsanalysen. Jedoch können die Detektionsraten für Patienten mit einer typischen Klinik des AS und bei bekannter Mutation anderer Familienmitglieder auf bis zu 90 % steigen. Der zeitliche Aufwand verkürzt sich hierdurch auf wenige Tage (Nagel et al. 2005, Gross et al. 2004 a). In Deutschland existiert die routinemäßige Diagnostik in den X-chromosomalen und autosomalen Alportgenen (Gross et al. 2004 a). Die der Arbeit zugrunde liegenden Mutationsanalysen setzten sich aus neun *Frame-shift*- und 29 *In-frame*-Mutationen zusammen. *Premature-stop-codons*, *Frame-shift*-

Mutationen und *Large rearrangements* sind tendenziell eher für verkürzte oder fehlende Proteine verantwortlich. Sie bedingen einen juvenilen Krankheitsverlauf mit einem terminalen Nierenversagen < 30. LJ und vermehrten extrarenalen Symptomen. *Gly-X-Y-Missense-* und *In-frame*-Mutationen bedingen weniger häufig den juvenilen Typ des Alport-Syndroms (Gross et al. 2002). Glycinsubstitutionen stellen mit Abstand die häufigste Mutationsform dar. Sie spiegeln sich sehr wahrscheinlich in der größeren Anzahl von *In-frame*-Mutationen in dieser Arbeit wider (Gross et al. 2004 a).

Mit Sicherheit wurden nicht alle Alport-Patienten der Länder Belgien und Spanien dokumentiert. Jedoch zeigt die Auswertung des Patientenkollektivs eine Verteilung der Mutationen, die der allgemeingültigen Auffassung entspricht. Ein Einfluss auf die Berechnung der relativen Häufigkeiten ist hierunter als allenfalls geringfügig zu betrachten. Das Studienkollektiv kann folglich als annähernd repräsentativ angesehen werden.

4.2.3 Klinik

Die Auswertung der renalen Symptomatik ist limitiert durch eine heterogene Informationslage. Zusammenfassend zeigte jedoch jeder Patient typische Symptome einer renalen Manifestation des AS, beginnend mit einer intermittierenden Hämaturie über eine Proteinurie bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz mit Dialyse und Transplantation. Aber extrarenale Symptome waren ebenso präsent. In 38 Fällen lagen sogar direkte Mutationsnachweise vor.

Typische extrarenale Läsionen betreffen Ohren und Augen. Sie konnten teilweise für das spanische Kollektiv eruiert werden. In der vorliegenden Arbeit stehen für 25 Alport-Patienten Informationen bezüglich der sensorineuralen Schwerhörigkeit zur Verfügung. Von diesem Symptom waren mehrheitlich Träger betroffen (21/25). Dies entspricht einem Prozentsatz von 84 %. Weiterhin zeigte ein Carrier (1/25) das Symptom (4 %). Bei jeweils einem Carrier und zwei Trägern konnte eine sensorineurale Schwerhörigkeit ausgeschlossen werden (3/25). 12 % der Patienten litten demzufolge nicht unter diesem Symptom (vgl. Tab. 4, S. 28). Unter der Rubrik der Augenläsionen wurden sämtliche okulären Symptome, die auf Mutationen in den Alportgenen beruhten, unspezifisch zusammengefasst (vgl. Tab. 5, S. 28). Informationen standen für 13 spanische Patienten zur Verfügung (13/52). Hierbei zeigten wiederum nur Träger eine entsprechende Klinik (11/13), wobei für zwei Träger diese ausgeschlossen werden konnte (2/13). Dies entspricht einer

prozentualen Verteilung von circa 85 % zu 15 %. Entsprechend ihrer Definition haben Träger eine höhere Wahrscheinlichkeit als Carrier, das Vollbild der Erkrankung zu entwickeln. Diese Tendenz spiegelte sich auch in der vorliegenden Arbeit wider. Hingegen betrachteten Jais et al. im Rahmen einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation die Wahrscheinlichkeit einer X-chromosomal-bedingten sensorineuralen Schwerhörigkeit mit dem Alter betroffener Mutationsträger. Demnach haben betroffene männliche Patienten mit 30 Jahren eine rund 80 %ige Wahrscheinlichkeit, symptomatisch zu werden (Jais et al. 2000). Für weibliche Patienten besteht mit dem Erreichen des 60. Lebensjahr eine circa 20 %ige Wahrscheinlichkeit, eine sensorineurale Schwerhörigkeit zu entwickeln (Jais et al. 2003). Ein solcher Vergleich war in der vorliegenden Arbeit nicht möglich, da das Alter bei Eintritt der sensorineuralen Schwerhörigkeit nicht erstdokumentiert wurde. Jedoch waren in dem von Jais et al. untersuchten Kollektiv insgesamt 79 % der männlichen und 28 % der weiblichen Patienten betroffen. In der vorliegenden Arbeit waren 95 % der männlichen Patienten (19/20) und 60 % der weiblichen Patienten (3/5) betroffen. Okuläre Läsionen treten nach Jais et al. bei 35,2 % der männlichen und 15 % der weiblichen X-chromosomal betroffenen Alport-Patienten auf. In der vorliegenden Arbeit errechneten sich Werte für männliche Patienten von 81,82 % (9/11), wobei für weibliche Mutationsträger nur Informationen über eine betroffene Patientin zur Verfügung standen. Diese vergleichenden prozentualen Angaben für eine sensorineurale Schwerhörigkeit und okuläre Läsionen zeigen offensichtliche Unterschiede. Auf der einen Seite ist davon auszugehen, dass aufgrund der gewählten Datenrekrutierung nicht jedes Informationsdetail erfasst werden konnte beziehungsweise bereits lückenhaft in den Patientenakten erstdokumentiert wurde. Zudem war der Anspruch der vorliegenden Arbeit nicht der Ausprägung der klinischen Symptomatik gewidmet, sondern konzentrierte sich bei der Datenerhebung auf die Konzeption eines Therapieregisters, sodass auch hier Informationen bei der Datenerhebung vor Ort möglicherweise übersehen wurden. Auf der anderen Seite besteht jedoch auch die Möglichkeit, dass eine Vorselektion der Patientenakten durch die spanischen Kollegen stattfand. Weiterhin wurden in den oben genannten Publikationen mehrere Hundert Patienten berücksichtigt, deren Repräsentativität die der vorliegenden Arbeit übersteigt. Außerdem werden in der vorliegenden Arbeit X-chromosomale und autosomale Mutationsträger gemeinsam unter dem Träger-/Carrier-Status betrachtet, während die Publikationen um Jais et al. auf X-chromosomale Mutationen fokussierten (Jais et al. 2000, Jais et al. 2003). Vergleichende Angaben über die extrarenale Symptomatik autosomal betroffener Alport-Patienten wurden noch nicht publiziert. Nach unserem Wissen stellt die vorliegende Arbeit eine erste Ausführung extrarenaler Symptome unter dem Blickwinkel einer Träger-/Carrier-Unterteilung dar. Eine Einreihung der Gültigkeit der Ergebnisse

in den Stand der aktuellen Forschung wird auch durch diese Tatsache erschwert. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der renalen und extrarenalen Symptomatik steigt mit höherem Lebensalter (Kashtan und Michael 1996). So ist auch für das untersuchte Kollektiv mit einem Neuaufreten sowie der klinischen Progression renal und extrarenal manifestierter Symptome zu rechnen, insbesondere für die pädiatrischen Patienten.

4.2.4 Medikamentöse Therapie

4.2.4.1 Therapie mit ACE-Hemmern

ACE-Hemmer greifen in die Regulation der Ang-II-vermittelten Effekte ein. Durch die Hemmung des ACEs werden die Menge des verfügbaren Ang II reduziert, und eine verminderte Stimulation seines Hauptrezeptors AT₁ sowie dessen Wirkung induziert. Bereits durch tierexperimentelle Therapiestudien in den 1980er Jahren wurde die nephroprotektive Wirkung der ACE-Hemmer beschrieben (Anderson et al. 1986). Hiermit wurde der Weg für zahlreiche prospektiv angelegte, randomisierte und multizentrische klinische Studien geebnet. So konnte bereits 1993 in der Captopril-Studie an Typ-1-Diabetikern mit bestehender Nephropathie eine 50 %ige Risikoreduktion bezüglich der kombinierten Endpunkte aus Tod, Dialyse und Transplantation durch Captopril im Gegensatz zu Placebogaben gezeigt werden (Lewis et al. 1993). Ebenso wurde der Erfolg durch ACE-Hemmer im Rahmen weiterer Studien untermauert. Wichtige Erkenntnisse konnten u. a. in den Studien AIPRI und REIN stratum 2 für Patienten mit nicht-diabetischer chronischer Nephropathie, und die Studien AIPRI und REIN stratum 1 für Patienten mit interstitieller Nephropathie gewonnen werden (Maschio et al. 1996, The GISEN-Group 1997, Ruggenenti et al. 1999). Nach der Einführung der ersten ACE-Hemmer Captopril und Enalapril in den 1980er Jahren war man noch sehr vorsichtig im Umgang mit der Substanzklasse. In diesen Jahren standen zum Teil nur retrospektiv angelegte, sehr kleine Therapiestudien zur Verfügung, deren Wirkung auf eine arterielle Hypertonie, zum Beispiel im Rahmen weitaus häufigerer Erkrankungen wie dem insulinpflichtigen Diabetes mellitus, angelegt war (Mann und Ritz 1987, Parving et al. 1988). Basierend auf diesen Erfahrungen wurden die im Punkt 3.3.1 (Seite 29) aufgeführten sieben spanischen Patienten in die Gruppe der nicht-therapierten Alport-Patienten eingeteilt. Für sie standen erst mit Beginn der Dialyseverfahren sichere Angaben für den Einsatz von ACE-Hemmern zur Verfügung. Es ist sehr wahrscheinlich, dass diesen Patienten aufgrund der damaligen mangelnden Erfahrung im Umgang mit ACE-Hemmern sowie der Therapie des Alport-Syndroms, insbesondere für junge Patienten, keine Therapie mit ACE-Hemmern verordnet wurde. Insgesamt

wurde jedoch die Mehrzahl der Alport-Patienten mit ACE-Hemmern therapiert (vgl. Tab. 6, S. 29). So erhielten etwa 71,70 % der Patienten einen ACE-Hemmer, noch bevor eine Nierenersatztherapie eingeleitet werden musste. Demgegenüber standen etwa 28,30 % der Patienten, die zuvor keine Therapie mit ACE-Hemmern erhalten haben. Weiterhin wurde sichtbar, dass für die belgischen Patienten verhältnismäßig häufiger ein ACE-Hemmer eingesetzt wurde (21 vs. 3 Patienten) als für die spanischen Patienten (17 vs. 12 Patienten). Allerdings standen für 23 spanische Patienten diesbezüglich keine Informationen zur Verfügung, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Information vorgelegen haben könnte. Die sich implizierende Annahme eines restriktiveren Umgangs mit ACE-Hemmern der spanischen Kollegen gegenüber den belgischen Kollegen lässt sich durch diese gewonnenen Daten allein nicht belegen.

32 Patienten, welche eine Therapie mit ACE-Hemmern erhielten, konnten bezüglich des klinischen Stadiums zu Beginn der Therapie zusätzlich differenziert werden (vgl. Tab. 7, S. 30). Die Klassifizierung in die Gruppen ACEI I und ACEI II orientierte sich an Urinbefunden. Dabei zeigte sich, dass die Therapie mehrheitlich bei über 90 % der Patienten erst ab dem späten Stadium ACEI II begonnen wurde. Dieser Sachverhalt war sowohl in Belgien als auch in Spanien in vergleichbarer Weise erkennbar. Gründe für den späten Therapiebeginn können vielfältig sein, deuten jedoch aufgrund der länderübergreifenden Tendenz darauf hin, die Ursachen auf der Ebene allgemeingültiger länderunabhängiger Therapieerfahrungen zu vermuten. Hierbei könnten Unsicherheiten im Umgang mit der Substanzklasse, der Dosierung oder dem optimalen Zeitpunkt des Therapiebeginns sowie Bedenken bezüglich möglicher unerwünschter Medikamentennebenwirkungen etc. seitens des ärztlichen Personals, aber auch Skepsis seitens betroffener Patienten und deren Eltern eine Rolle gespielt haben. Die antihypertensive und nephroprotektive Wirkung der ACE-Hemmer ist in der Therapie von Erwachsenen seit langem unbestritten. Hingegen standen bis vor wenigen Jahren für pädiatrische Patienten nur kleine Fallzahlstudien über die positiven nephroprotektiven Effekte der ACE-Hemmer zur Verfügung (Miller et al. 1987, Trachtmann und Gauthier 1988, Soergel et al. 2000, Wells et al. 2002, Seeman et al. 2004). Erst mit der ESCAPE-Studie an 397 pädiatrischen Patienten mit CRF-assoziiierter Hypertonie waren Ergebnisse verfügbar, die eine antihypertensive und antiproteinurische Wirkung von Enalapril repräsentativ belegten (Wühl et al. 2004). Studien an pädiatrischen Patienten erfordern im Besonderen eine Vielzahl an ethischen als auch biometrischen und praktischen Berücksichtigungen, die einer Untersuchung der ACE-Hemmer an einem jungen Patientenkollektiv

zu einem früheren Zeitpunkt möglicherweise entgegengewirkt haben (Flynn 2003, Wühl et al. 2004).

Weiterhin wurde der Einsatz der ACE-Hemmer in Bezug auf das jeweilige Patientenalter bei Therapiebeginn analysiert (vgl. Abb. 9 und Tab. 8, S. 31). Hierbei zeichnete sich ab, dass Träger der Mutation rund 15 Jahre früher einer Therapie mit ACE-Hemmern zugeführt wurden als Carrier der Mutation. Dies war wiederum eine länderübergreifende Feststellung (vgl. Abb. 10 und 11, sowie Tab. 9 und 10, S. 32 und 33). Sie ist sehr wahrscheinlich auf die ausgeprägtere Klinik der Mutationsträger im Gegensatz zu den Mutationscarriern zurückzuführen. Das mediane Alter der Träger bei Therapiebeginn lag bei 24 Jahren (95%-KI 19,47; 32,00), das der Carrier bei circa 39 Jahren (95%-KI 27,53; 42,76). Während in der vorliegenden Arbeit sowohl autosomale als auch gonosomale Mutationen zur Einteilung des Träger-/Carrier-Status berücksichtigt wurden, konzentrierten sich die Arbeiten von Jais et al. auf alleinig X-chromosomale Mutationen und deren Genotyp-Phänotyp-Korrelation (Jais et al. 2000, Jais et al. 2003). Hierbei wurden die untersuchten Männer als hemizygot Träger und die untersuchten Frauen als heterozygote Konduktorinnen der Mutation beschrieben (vgl. Abb. 13). Diese Einteilung wiederum entspricht der der vorliegenden Arbeit.

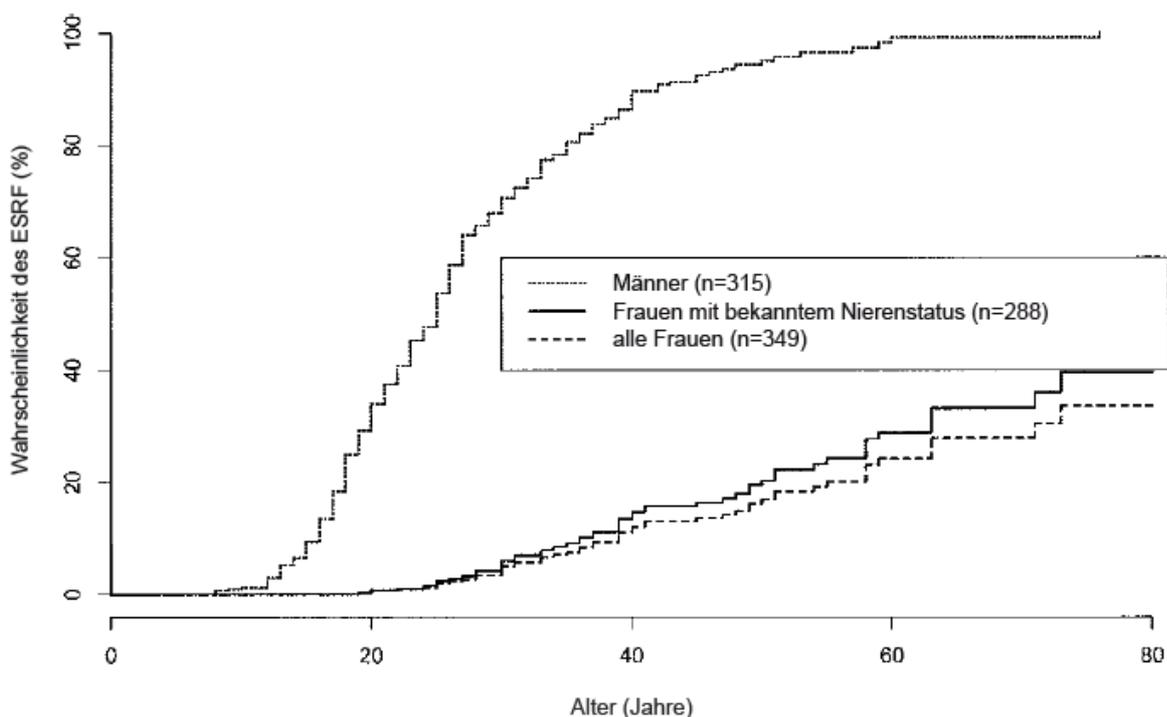


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für 315 männliche Patienten und 288 weibliche Patienten mit einer Mutation im Gen COL4A5. Auf der Abszisse ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRF) in Prozent und auf der Ordinate das Alter der Patienten in Jahren aufgetragen. Die Wahrscheinlichkeit einer terminalen Niereninsuffizienz steigt mit dem Lebensalter und zeigt einen deutlichen Risikounterschied zwischen hemizygoten männlichen und heterozygot weiblichen Patienten (aus Jais et al. 2003, S. 2605).

In diesen Publikationen zeigte sich insbesondere für männliche Patienten ein sprunghafter Risikoanstieg für das ESRF während der Adoleszenz. Dieser flachte ab einem Alter von circa 40 Jahren wieder ab. Weibliche Patienten zeigten erst in einem Alter von über 40 Jahre ein erhöhtes Risiko der Entwicklung eines ESRF (vgl. Abb. 13, S. 51). Die Dringlichkeit einer ersten therapeutischen Intervention besteht für männliche Patienten somit weitaus eher als für weibliche Patienten. Dieser Sachverhalt bietet eine Erklärung für den Unterschied eines frühen und späteren Therapiebeginns zwischen den männlichen und weiblichen Patienten mit X-chromosomaler Mutation.

In der Abbildung 13 ist ersichtlich, dass mit 26 Jahren circa 50 % der männlichen X-chromosomal betroffenen Alport-Patienten die terminale Niereninsuffizienz erreichten. Jedoch war das Alter von 24 Jahren in der vorliegenden Arbeit das mediane Alter bei Therapiebeginn. Dies deutet auf einen zeitlichen Verzug für den Beginn einer rechtzeitigen Therapie des AS hin. Für weibliche Patienten mit rund 39 Jahren lag die Wahrscheinlichkeit einer terminalen Niereninsuffizienz bei circa 16 %. Sie liegt damit deutlich unter dem Risiko X-chromosomal hemizygot betroffener Patienten, offenbart jedoch auch hier die Dringlichkeit einer frühen Therapieeinleitung, um eine terminale Niereninsuffizienz hinauszuzögern.

4.2.4.2 Therapie mit AT₁-Rezeptorblockern

AT₁-Rezeptorblocker stellen neben den ACE-Hemmern eine weitere Option dar, die Ang-II-vermittelten Aktionen zu inhibieren. Sie verhindern das direkte Binden des Ang II an seinen Hauptrezeptor AT₁, ohne die Menge des Ang II zu limitieren. Hierbei kann das ACE ungehindert arbeiten und u. a. seinen Liganden Bradykinin weiterhin zu inaktiven Fragmenten abbauen. Durch diesen Abbau werden hohe Bradykinin-Konzentrationen und das Auftreten bradykinin-spezifischer Nebenwirkungen minimiert. Das Risiko für einen bradykinin-induzierten Husten, ein angioneurotisches Ödem oder eine anaphylaktische Reaktion im Bereich der Dialysemembranen ist damit reduziert (Hilgers und Mann 2002). Mit der Einführung des ersten AT₁-Rezeptorblockers Losartan Mitte der 1990er Jahre stand nun eine weitere Medikamentengruppe zur Verfügung, welcher nephroprotektive Eigenschaften zugeschrieben wurden. In der RENAAL-Studie an Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und einer Nephropathie wurde dies für Losartan bestätigt (Brenner et al. 2001). Zwei weitere Studien zeigten im Rahmen eines Diabetes mellitus

Typ 2 für Irbesartan nephroprotektive Effekte, unabhängig seiner blutdrucksenkenden Eigenschaften (Parving et al. 2001, Lewis et al. 2001).

In der vorliegenden Arbeit wurden 15 Patienten mit AT₁-Rezeptorblockern behandelt. Mehrheitlich erhielten Träger – im Gegensatz zu den Carriern – einen AT₁-Rezeptorblocker (zwölf vs. drei). Auch die Kombination aus ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorblocker wurde häufiger für Träger als für Carrier verschrieben (neun vs. einer), sowie häufiger im belgischen als im spanischen Patientenkollektiv verordnet (acht vs. zwei). Limitiert werden diese Aussagen ähnlich wie im Punkt 4.2.3.1 durch fehlende Angaben bezüglich des Einsatzes von AT₁-Rezeptorblockern für weitere 29 Patienten, sodass auch hier eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Informationen vorliegen kann. Ob die spanischen Kollegen tatsächlich weniger AT₁-Rezeptorblocker beziehungsweise die Kombination aus ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorblocker verordneten, bleibt somit offen. Der verbreitetere Gebrauch der AT₁-Rezeptorblocker in der Gruppe der Träger beruhte vermutlich auch auf der ausgeprägteren Klinik dieser Patienten im Gegensatz zu den Carriern. Auch für Carrier wird erfahrungsgemäß erst mit höherem Lebensalter eine Therapie eingeleitet. Jedoch basierte der insgesamt restriktivere Umgang mit den AT₁-Rezeptorblockern in beiden Ländern vermutlich auf zwei Tatsachen. Zum einen mag die umfassendere Erfahrung im Umgang mit den ACE-Hemmern diese Tendenz begründen. Zum anderen stellt der noch weitgehend erhaltene Patentschutz für AT₁-Rezeptorblocker einen Grund dar. Die Behandlung mit AT₁-Rezeptorblockern ist somit weitaus kostspieliger als jene mit ACE-Hemmern.

4.2.4.3 Therapie mit Cyclosporin A

Im spanischen Kollektiv wurde einem männlichen Träger einer X-chromosomalen Mutation seit seinem zehnten Lebensjahr (1988) bis zum Zeitpunkt des Auftretens seiner terminalen Niereninsuffizienz mit 17 Jahren (1995) Cyclosporin A verordnet. Bis heute ist nicht eindeutig geklärt, über welchen Mechanismus Cyclosporin A in die Pathogenese des AS eingreift. Dementsprechend spiegelte sich dies in einer zurückhaltenden Verwendung dieses Medikamentes im vorliegenden Register wider. Einer Umfrage nach erhalten nur 6 % der Alport-Patienten eine Cyclosporintherapie (Gross und Kashtan 2009). Callis et al. (1992) zeigten in einer nicht-randomisierten unkontrollierten Studie an einem kleinen Kollektiv von acht Alport-Patienten, dass Cyclosporin A die Proteinurie reduzieren und die Progression zur terminalen Niereninsuffizienz

verzögern kann. Histologische Nebenwirkungen an der Niere traten in dieser Studie auch nach sieben bis zehn Jahren Therapiedauer nicht auf (Callis et al. 1999). In einer von Charbit et al. (2007) veröffentlichten Arbeit konnte ebenfalls ein Rückgang der Proteinurie unter Cyclosporin A gezeigt werden. Jedoch entwickelte hier ein Großteil der Patienten die typischen histologischen Nebenwirkungen einer renalen Cyclosporintoxizität. Cyclosporin A bietet bisher keine zufrieden stellende Therapieoption.

4.2.5 Proteinurierückgang

Die Proteinurie wurde bereits in zahlreichen Studien als Verlaufsparemeter herangezogen und als Prädiktor für einen drohenden Nierenfunktionsverlust gewertet (Peterson et al. 1995, Breyer et al. 1996). Die REIN-Studie charakterisiert im Rahmen nicht-diabetischer chronischer Nephropathien die Proteinexkretion sogar als beste unabhängige Variable, die eine Voraussage über eine sinkende GFR und die Entwicklung eines terminalen Nierenversagens ermöglicht (Ruggenenti et al. 1998). Bereits 1984 wurde die Proteinurie im Rahmen der Framingham-Studie mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Hypertonus und Diabetes mellitus assoziiert (Kannel et al. 1984).

Die in der Tabelle 11 (Seite 35) aufgeführten Werte zeigen einen insgesamt positiven Einfluss der ACE-Hemmer und der AT₁-Rezeptorblocker auf die Proteinexkretion. Im Durchschnitt reduzierte sich die Eiweißausscheidung nach dem Therapiebeginn um mehr als 40 % des Ausgangswertes. Für die Träger war mit einem mehr als 50 %igen Rückgang der Proteinexkretion vom Ausgangswert dieser Effekt noch deutlicher. Im Verlauf der Therapie zeigte sich bei drei Trägern und zwei Carriern eine weitere Reduktion der Proteinurie, während es bei zwei Trägern zu einem Wiederanstieg auf das jeweilige Ausgangsniveau von je 1,46 g/24 h beziehungsweise 1,71 g/24 h kam. Die Proteinurie ist physiologischen Schwankungen unterworfen. So sind am Abend, nach körperlicher Belastung, nach Harnwegsinfektionen, aber auch nach anderen Infektionen höhere Werte zu erwarten (Dörner 2003, Schmieder 2010). Über die Art und den Zeitpunkt der Probengewinnung sind jedoch keine Daten dokumentiert. Im Zuge der gültigen Praxis ist trotzdem davon auszugehen, dass die Proben nach bestem Wissen und Gewissen gewonnen wurden, um mögliche Fehlerquellen sowie tageszeitliche und infektionsbedingte Schwankungen zu minimieren. Auf dieser Basis kann davon ausgegangen werden, dass die proteinurie-induzierten pathogenetischen Prozesse ebenfalls für Alport-Patienten durch den Einsatz von ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorblockern positiv beeinflusst werden. Von den in Tabelle 11 aufgeführten Patienten

haben sechs beide Medikamente erhalten, wobei die Kombinationstherapie nur einem Träger verordnet wurde. Ein Carrier wurde nur mit ACE-Hemmern therapiert. Welche Therapieform dabei effektiver war, lässt sich aufgrund des begrenzten und im Detail sehr heterogenen Therapieverlaufs der Proteinexkretion nicht belegen. So war für drei Träger unter nicht-simultaner Therapie mit ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorblockern eine weitere Reduktion der Proteinurie im Verlauf ersichtlich, während es für einen anderen Träger trotz gleicher Therapieart und einem annähernd identischen Ausgangswert der Proteinurie zu einem Anstieg dieser kam. Ein weiterer Träger unter Kombinationstherapie zeigte nach einer anfänglichen Reduktion der Proteinexkretion einen Wiederanstieg. Für die zwei Carrier war ein initialer als auch fortbestehender und fortschreitender Therapieerfolg sichtbar, unabhängig der bevorzugten Therapie. Zusammenfassend waren die Proteinurie-Werte der genannten Patienten relativ moderat mit einer Proteinexkretion < 3 g/24 h und zeigten ein insgesamt zufrieden stellendes Ansprechen auf die Therapie mit ACE-Hemmern. Beispielsweise konnte in einer Studie von Nosrati et al. (1997) gezeigt werden, dass ein höherer Ausgangswert der Proteinurie mit einem signifikant verminderten Rückgang dieser durch den ACE-Hemmer Perindopril korrelierte. Diese Studie wurde an Patienten mit einem nephrotischen Syndrom (PU > 3g/24h) im Rahmen primärer renaler Erkrankungen, u.a. einer membranösen Glomerulonephritis durchgeführt. Der Einfluss der ACE-Hemmer auf eine auf dem Alport-Syndrom begründete Proteinexkretion wurde bereits auch durch Poesmans et al. untersucht und beschrieben. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit beschränkten sich diese Erforschungen jedoch auf sehr kleine Alport-Patientenkollektive, bestehend aus sieben beziehungsweise zehn Alport-Patienten. Sie wurden anhand ihres Blutdrucks, der Proteinurie, der GFR sowie der Serumkonzentrationen von Albumin, Cholesterol und Kreatinin, als auch der Kreatininclearance evaluiert. Diese Patientenkollektive setzten sich zum einen aus fünf X-chromosomal und zwei autosomal-rezessiv betroffenen Patienten mit einem Alter zwischen 5,15 und 13,75 Jahren und zum anderen aus acht X-chromosomal und zwei autosomal-rezessiv betroffenen Alport-Patienten mit einem Alter zwischen drei und zehn Jahren zusammen. Hier konnte nach zwei als auch nach fünf Jahren Beobachtungszeitraum ein erfolgreicher Rückgang der Proteinurie dokumentiert werden (Proesmans et al. 2000, Proesmans und Van Dyck 2004).

In den vergangenen Jahren wurden immer wieder Diskussionen über eine mögliche Überlegenheit der jeweiligen Substanzklassen ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorblocker untereinander als auch der Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie geführt. Eine abschließende Beantwortung dieser Fragestellungen konnte auch die ONTARGET-Studie 2008 nicht erbringen. Für Patienten mit

arteriosklerotischer Vaskulopathie oder einem Hochrisiko-Diabetes mellitus mit entsprechenden Endorganschäden zeigten sich äquivalente Ergebnisse für das primäre renale Outcome (Dialysepflichtigkeit, Verdopplung des Serumkreatinins und Tod). Weiterhin zeigte die Kombinationstherapie aus Ramipril und Telmisartan einen umfangreicheren Rückgang der Proteinurie als die Monotherapie, wohingegen sich das renale Outcome insgesamt jedoch verschlechterte (Mann et al. 2008, The Ontarget Investigators 2008). Im Hinblick auf die Limitationen, aber auch Erfahrungen aus dieser und weiteren Studien sowie die kritische Auseinandersetzung zahlreicher Autoren mit der Thematik lässt sich vorerst keine allgemeingültige Therapieempfehlung formulieren. Mit besonderer Rücksicht auf potentielle Nebenwirkungen bei gleichzeitiger engmaschiger Überwachung sollte ein individualisiertes Therapieregime für den Einsatz von ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorblockern angestrebt werden.

4.2.6 Verzögerung der terminalen Niereninsuffizienz durch ACE-Hemmer

In die Kaplan-Meier-Kurve (Seite 36) flossen die Informationen aus 15 Dialyse- und 44 Nicht-Dialysefällen ein. Zehn der elf nicht-therapierten Träger wurden im Verlauf dialysepflichtig, wohingegen von 24 therapierten Trägern nur sechs Patienten den Endpunkt erreichten. Das mediane Alter für den Dialysebeginn ohne ACE-Hemmer lag bei 25 Jahren (95%- KI 18,00; 36,00, MW 26,38 Jahre, SD 2,27 Jahre). Dies entspricht dem von Jais et al. (2000) publizierten Ergebnis, wonach eine circa 50 %ige Wahrscheinlichkeit besteht, mit 25 Jahren ein terminales Nierenversagen zu erleiden (vgl. Abb. 13, S. 51). Für die Gruppe der ACE-Hemmer-therapierten Patienten konnte keine mediane Zeitangabe über die renale Funktionsfähigkeit beziffert werden, da zum Beobachtungsende sogar weniger als 25 % der betrachteten Patienten ohne Dialyse lebten. Ein Vergleich der medianen Überlebenszeiten war somit nicht möglich. Jedoch ist anhand der statistischen Auswertungen (Überlebensraten) für ein Alter > 11 Jahren zu jeder Zeit ein Vorteil zugunsten der medikamentösen Therapie mit ACE-Hemmern zu erkennen. Am deutlichsten wurde dies für das 36. Lebensjahr. Hierbei zeigten therapierte Patienten eine Wahrscheinlichkeit von etwa 25 %, und nicht-therapierte Patienten von etwa 75 %, eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln (vgl. Abb. 12, S. 26). Der im Log-rank-Test errechnete p-Wert < 0,0001 spricht für eine signifikante Hinauszögerung der terminalen Niereninsuffizienz durch ACE-Hemmer. Das mittlere Alter der Dialysepatienten lag bei 31,22 Jahren (SD 0,59 Jahre) und somit circa fünf Jahre über dem der nicht-therapierten Patienten. Jedoch wurden die Mittelwerte und ihre Standardabweichungen unterschätzt. Bis zum Beobachtungsende hatten noch nicht alle Patienten das Ereignis erreicht. Für

diese stand somit lediglich die Information bereit, dass bis zum 31. Dezember 2008 (spanische Patienten) beziehungsweise bis zum 01. Januar 2010 (belgische Patienten) kein Ereignis eintrat. Trotz des überwiegend späten Therapiebeginns ab dem Stadium ACEI II (Proteinurie > 3 g/24 h bis hin zu reduzierter GFR < 60 ml/min) konnte das Medikament eine terminale Niereninsuffizienz hinauszögern. Dieser Vorteil könnte noch ausgebaut werden, indem die Patienten frühzeitig einer Therapie zugeführt würden. Der Einfluss des Ausgangswertes der Proteinurie auf den Verlauf des Nierenfunktionsverlusts unter einer Ramipriltherapie konnte bereits belegt werden. Für Patienten mit einer chronischen, nicht-diabetischen Nephropathie und einer Proteinexkretion < 3 g/24 h konnte eine verlangsamte Krankheitsprogression gezeigt werden, während eine Proteinurie > 3 g/24 h in einen schnelleren Rückgang der GFR mündete (Ruggenti et al. 1998). Ebenso zeigte die präemptive Ramipriltherapie an Alport-Tiermodell ein verlängertes Überleben um mehr als 100 % ($p < 0,01$) (Gross et al. 2003 b). Es wurden bereits Vermutungen geäußert, nach denen eine rechtzeitige Therapie der Alport-Patienten das ESRF um mehr als 15 Jahre hinauszögern könnte (Gross et al. 2004 a). Weitergehend kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die Hinauszögerung der terminalen Niereninsuffizienz sich positiv auf das Gesamtüberleben der Alport-Patienten auszuwirken vermag. Die vorliegenden Daten haben zu einer derartigen Evaluation nicht ausgereicht, könnten jedoch als Anregung für zukünftige Studien dienen. Die Dialysebehandlung stellt eine schwere gesundheitliche und soziale Belastung für den Patienten dar, aber auch einen enormen Kostenfaktor für das Gesundheitssystem. Im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz steigen Morbidität und Mortalität mit dem Lebensalter der Alport-Patienten. Eine eingeschränkte renale Funktion ist so mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse, hypertonie-bedingter Endorganschäden, aber auch mit einer renalen Osteopathie sowie Anämie und erhöhter Infektanfälligkeit assoziiert (Pinkau et al. 2004, Schäffer et al. 1999, Huang et al. 2009).

Als kritisch zu beurteilen ist die Zusammenfassung von Träger- und Carrierpatienten für den oben diskutierten Sachverhalt. Nach Jais et al. besteht ein ungleiches Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz. Demnach haben Träger der Mutation ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Nierenversagens als Carrier. Aber auch Carrier sind diesbezüglich in bis zu 20 - 30 % der Fälle betroffen (Jais et al. 2000, Jais et al. 2003). In der vorliegenden Auswertung entschieden wir uns trotzdem für die Zusammenfassung beider Patientengruppen, da im Datensatz nur Trägerpatienten eine terminale Niereninsuffizienz entwickelten. Außerdem ist davon auszugehen, dass überwiegend nur stärker von der Erkrankung betroffene Carrierpatienten

eingeschlossen wurden. Viele dieser Patienten bleiben lebenslang asymptomatisch, sodass das Alport-Syndrom entweder nicht erkannt oder die Erkrankung erst im Rahmen symptomatischer homo- und hemizygoter Nachkommen festgestellt wird. Somit flossen sehr wahrscheinlich nur Carrierpatienten mit einem erhöhten Dialyserisiko in die Bewertung ein. Des Weiteren trugen wir unsere Patienten „blind“ zusammen, d. h. ohne uns zuvor auf spezielle Mutationsarten, Krankheitsstadien oder Therapiearten zu fokussieren. Ein Selektionsbias kann somit weitgehend ausgeschlossen werden.

Für zukünftige Studien ist auf eine ausreichende Patienten- und Ereignisanzahl zu achten. Dadurch kann einer Stratifizierung in Gruppen unterschiedlicher Mutationen und Stadien der Nierenerkrankung Rechnung getragen werden. Die Klassengrenzen für den unterschiedlichen renalen Status zu Beginn der Therapie mit ACE-Hemmern wurden u. a. aus dem Grund einer zu geringen Patienten- und Ereignisanzahl zu breiteren Kategorien abgeändert, anstatt die ursprüngliche Einteilung in Träger/Carrier und ACEI I/II/III zu übernehmen. Zum anderen sollte dadurch verhindert werden, dass zufällige Irregularitäten die Verteilungstypen nur schwer erkennen lassen. Jedoch besteht hierdurch auch die Gefahr, durch zu breite Klassengrenzen Leistungsunterschiede zu verdecken. Ungeachtet dessen konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch keine signifikante Hinauszögerung der terminalen Niereninsuffizienz zwischen dem frühen (ACEI I) und späten (ACEI II) Therapieregime herausgearbeitet werden. Der p-Wert im Log-rank-Test ergab 0,724 und lag somit über dem zuvor festgelegten Signifikanzniveau von 0,05. Gründe dafür können vielfältig sein. Auf der einen Seite befanden sich in der Gruppe der Patienten mit einer frühen ACE-Hemmer-Therapie nur zwei Carrier und ein junger Träger der Mutation. Für Carrier besteht nach den Regeln der formalen Genetik eine geringere Wahrscheinlichkeit, das Vollbild der Erkrankung zu entwickeln. Für den elfjährigen X-chromosomal betroffenen Träger bestand nach Jais et al. (2000) hingegen eine Wahrscheinlichkeit von gleich Null, in seinem Lebensalter ein terminales Nierenversagen zu entwickeln (vgl. Abb. 13, S. 51). Insgesamt wurden die drei Patienten jedoch noch nicht lange genug beobachtet. Ihr Beobachtungszeitraum erstreckte sich auf maximal drei Jahre. Dies erfordert eine zukünftige Evaluierung. Auf der anderen Seite implementierte der nicht-signifikante Unterschied zwischen den Therapiegruppen nicht automatisch, dass keine Wirksamkeitsunterschiede vorlagen. Die Teststärke (engl. *Power*) litt unter der geringen Anzahl an Beobachtungsobjekten und konsekutiv unter der geringen Ereignisanzahl. Es ist somit denkbar, dass aufgrund zahlenmäßig eingeschränkter Therapiekollektive der vermutete Überlebensvorteil nicht signifikant zu objektivieren war. Hinter der nicht-signifikanten Teststatistik kann sich jedoch ein

klinisch relevanter Parameter verbergen (du Prel et al. 2009). Durch die zwei Dialysefälle in der späten Therapiegruppe ist ein Trend erkennbar, der einen späteren Therapiebeginn mit einem rapideren Verlust der Nierenfunktion assoziiert. Zudem stellen diese Daten nur einen Teil des Europäischen Therapieregisters dar. In Zusammenschau mit sämtlichen rekrutierten Patienten mit und ohne Ereigniseintritt konnte eine signifikante Verzögerung der terminalen Niereninsuffizienz durch einen frühen Therapiebeginn mit ACE-Hemmern – im Gegensatz zu einem späten Therapiebeginn – für Alport-Patienten gezeigt werden. Ein früher Therapiebeginn mit ACE-Hemmern konnte ebenso in weiteren Studien zu anderen Grunderkrankungen mit einem besseren renalen *Outcome* in Verbindung gebracht werden. Somit verdeutlichen die vorliegenden Daten einen zeitlichen Verzug für den Beginn einer Therapie. 26 Patienten wurden – im Gegensatz zu drei Patienten mit frühzeitigem Therapiebeginn – erst bei ausgeprägtem renalen Befund einer Therapie zugeführt. Diese Daten decken sich mit der Auswertung einer kindernephrologischen Umfrage nach der zugrunde liegenden Symptomatik, die für eine Therapieeinleitung herangezogen wurde. Hierbei zeigte sich, dass die Proteinurie in etwa 70 % zu einem Therapiebeginn führte, während eine Hämaturie mit 3 % und eine Mikroalbuminurie mit 27 % weitaus seltener eine Therapieeinleitung begründeten (Gross und Kashtan 2009). Für diese Patienten ist eine rapidere Progression zur terminalen Niereninsuffizienz zu erwarten.

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht insbesondere Schwierigkeiten in einer flächendeckenden Datenerfassung für Alport-Patienten. Dazu trugen die Seltenheit der Erkrankung, aber auch die der angewandten Methodik zugeschriebenen Limitationen bei. Trotzdem zeigt die vorliegende Arbeit für die hereditäre Alportnephropathie ein signifikant besseres *Outcome* bezüglich des Endpunktes einer terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysebehandlung durch den generellen Einsatz von ACE-Hemmern ($p < 0,0001$). Für das gesamte Europäische Alportregister konnte dieser Vorteil sogar für einen frühen Therapiebeginn mit ACE-Hemmern signifikant belegt werden. Die Blockade des RAAS mit ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorblockern sollte einen Teil jeder Therapiestrategie darstellen, die einer Progression renaler Erkrankungen entgegenwirken soll (Rüster und Wolf 2006). Diese Aussage muss auch auf das Alport-Syndrom übertragen werden und somit dessen Therapie mit ACE-Hemmern offiziell anerkannt werden, fernab jeder Form von *Off-label*-Therapien aus der Vergangenheit.

4.3 Funktionalität der transplantierten Nieren

Im vorliegenden Kollektiv benötigten nur Träger einer Mutation eine Spenderniere. Dies gründet auf dem bereits diskutierten Sachverhalt, dass Träger nach den Regeln der formalen Genetik eine höhere Wahrscheinlichkeit besitzen, das Vollbild der Erkrankung zu entwickeln. Es schließt jedoch nicht aus, dass auch bei Carriern eine terminale Niereninsuffizienz auftreten kann (vgl. Abb. 13, S. 51). Die transplantierten Organe entstammten in elf Fällen Spendern ohne der Alportnephropathie. Diese Tatsache ist insbesondere für die drei Lebendspenden durch Familienmitglieder wichtig, da für oligosymptomatische heterozygote Konduktorinnen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines terminalen Nierenversagens nach Organentnahme besteht (Gross et al. 2009). Im Hinblick auf die Knappheit verfügbarer Organe ziehen jedoch viele betroffene Mütter eine Spende an ihre betroffenen Kinder in Betracht. In den letzten Jahren entstand eine kontroverse Diskussion über den optimalen Zeitpunkt einer Nierentransplantation. Grund dafür gaben zahlreiche Veröffentlichungen, wonach die Dauer der ESRF und einer Dialysebehandlung vor der Transplantation das Risiko des Allograft-Organversagens beeinflussen. Demnach ist eine lange Dialysebehandlung vor der Nierentransplantation mit einem nachteiligen Allograft-Überleben unmittelbar nach der Transplantation (bis zu einem Jahr) assoziiert (Bleyer et al. 1999). Cosio et al. (1998) konnten sogar einen nachteiligen Effekt einer langen Dialysebehandlung auf das Gesamtüberleben der Organempfänger nachweisen. Goldfarb-Rumyantzev et al. (2005) zeigten ebenso einen Effekt auf das Transplantat- und Patientenüberleben. Einen statistisch signifikanten Unterschied für ein Allograft-Versagen zeigte sich erst bei einer Dialysebehandlung *pre transplantationem* von über sechs Monaten, während das Mortalitätsrisiko erst bei einer einjährigen Dialysebehandlung vor Transplantation Signifikanz erreichte. Diese Erkenntnisse erklären den Wunsch v. a. betroffener Mütter, ihren Kindern eine optimale und zeitnahe Nierentransplantation zu ermöglichen. Auf der anderen Seite verdeutlichen sie jedoch auch die Notwendigkeit einer ausführlichen Aufklärung über bestehende Risiken und den Nutzen einer Lebendspende durch Familienmitglieder. Für die im Patientenkollektiv vorliegenden drei Lebendspenden konnte jedoch eine Alporterkrankung des Spenders im Vorfeld ausgeschlossen werden. Nach Kashtan (2010) ist durch eine Lebendspende eines gesunden männlichen Familienmitglieds das beste Resultat zu erwarten. Weitere Risikofaktoren *pre transplantationem* für das Outcome nach der Transplantation stellen Alter und BMI von Spender und Empfänger, ein bestehender Hypertonus und Diabetes mellitus des Spenders, ein *Non-heart-beating*-Spender und eine wiederholte Transplantation dar. Aber auch intraoperative und postoperative Komplikationen beeinflussen das Outcome, so u. a. eine prolongierte Kühlung

4 Diskussion

des Transplantats (Goldfarb-Rumyantzev et al. 2003). Insgesamt hat sich der Organerhalt mit der Zulassung des Cyclosporin A im Jahre 1983 wesentlich verbessert (Arend et al. 1997). Kashtan und Michael formulierten 1996 einen äquivalenten Transplantationserfolg für das Alport-Syndrom im Vergleich zu anderen strukturellen Nierenerkrankungen.

5. Zusammenfassung

Das Alport-Syndrom ist eine hereditäre Niereninsuffizienzkrankung. Zu den extrarenalen Symptomen zählen eine Innenohrschwerhörigkeit und okuläre Läsionen, wie zum Beispiel der Lenticonus anterior. Die Erkrankung wird über einen X-chromosomalen und einen autosomalen Erbgang vererbt. Aber auch Neumutationen sind möglich. Die X-chromosomale Variante ist für 85 % der Mutationen mit einer Prävalenz von 1:5 000 verantwortlich, während autosomale Mutationen in 10-15 % der Fälle mit einer Prävalenz von 1:50 000 auftreten. Das Alport-Syndrom ist die zweithäufigste erblich bedingte Ursache einer chronischen Niereninsuffizienz, wobei 1-2 % der Dialysepatienten am Alport-Syndrom leiden.

Tierexperimentelle Untersuchungen der letzten Jahre zeigten eine signifikante Verzögerung der terminalen Niereninsuffizienz durch den frühen Einsatz des ACE-Hemmers Ramipril. Zahlreiche wissenschaftliche Studien zu weiteren inflammatorischen Nierenerkrankungen mit renaler Fibrose belegten einen nephroprotektiven Effekt durch die medikamentöse Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und empfahlen die Therapie mit ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten. Trotz der Möglichkeit einer frühen molekulargenetischen Diagnosestellung, noch vor Auftreten der ersten klinischen Symptome, fehlen bis heute ähnlich vergleichende Therapieempfehlungen für das Alport-Syndrom. Jedoch ermutigt durch die positiven Erkenntnisse im Alport-Tiermodell etablierten sich ACE-Hemmer als „inoffizieller Standard“ in der Behandlung des Alport-Syndroms, insbesondere für viele pädiatrische Patienten. Um die Informationen aus zahlreichen *Off-label*-Therapieansätzen zu evaluieren, wurde das Europäische Alportregister gegründet. Dieses von Göttingen aus geleitete Projekt wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen im Rahmen einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie genehmigt. Es ermöglicht als zentraler europäischer Sammelpunkt erstmals eine länderübergreifende und breite Auswertung der ACE-Hemmer-basierten Nephroprotektion für das Alport-Syndrom.

In der vorliegenden Arbeit wurden 78 Patienten belgischer und spanischer Herkunft evaluiert. Die Auswertung der anonymisierten, retrospektiven Patientendaten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen. Der Endpunkt der Auswertung wurde über die terminale Niereninsuffizienz determiniert. Sie stellt einen sehr harten

und eindeutigen Endpunkt dar, der für die Patienten mit einem 1000fach erhöhten Infektions- und kardiovaskulären Risiko einhergeht.

Das Patientenkollektiv zeigte eine repräsentative Zusammensetzung aus etwa 82 % X-chromosomal und etwa 18 % autosomal betroffenen Alport-Patienten. Eine Therapie mit ACE-Hemmern wurde in über 90 % der Fälle (29/32) erst ab einem späten Stadium begonnen. Dieses Stadium *ACEI II* wurde von uns anhand einer Proteinurie von $> 3 \text{ g/24 h}$ bis hin zu einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate definiert. Demgegenüber erhielten weniger als 10 % der Patienten (3/32) eine frühzeitige Therapie mit ACE-Hemmern. Dieses Stadium *ACEI I* charakterisierten wir über eine Symptomatik bestehend aus einer Hämaturie, Mikroalbuminurie bis hin zu einer Eiweißausscheidung $< 3 \text{ g/24h}$. Zehn Patienten erhielten vor ihrer Dialysepflichtigkeit keinen ACE-Hemmer. Das mediane Alter bei Therapiebeginn für homozygote als auch hemizygoten Mutationsträger betrug 24 Jahre, während das der heterozygoten Carrier bei 39 Jahren lag. Trotz eines überwiegend späten Therapiebeginns konnte, im Gegensatz zu den nicht-therapierten Patienten, das terminale Nierenversagen durch den Einsatz von ACE-Hemmern signifikant hinausgezögert werden ($p\text{-Wert} < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur terminalen Niereninsuffizienz der nicht-therapierten Patienten betrug 25 Jahre während eine mediane Zeitangabe für therapierte Patienten noch nicht möglich war. In dieser Gruppe waren bisher weniger als 25 % der Patienten von einer terminalen Niereninsuffizienz betroffen. Jedoch zeigt die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven für Patienten > 11 Jahren fortwährend einen verzögerten Dialysebeginn unter medikamentöser Therapie. Zwischen den beiden Therapiegruppen *ACEI I* und *ACEI II* konnte kein signifikanter Unterschied für die Zeit bis zum Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz herausgearbeitet werden. Jedoch zeichnete sich eine Tendenz zugunsten der frühen Therapie *ACEI I* ab. Sie war sehr wahrscheinlich aufgrund einer zu geringen Patienten- und insbesondere Ereignisanzahl in den jeweiligen Therapiegruppen nicht zu objektivieren. Basierend auf dieser Erkenntnis erscheint es umso wichtiger, die vorliegende Arbeit im Kontext des gesamten Europäischen Alportregisters zu betrachten. Im Rahmen der gesamten Studie trug sie zur Ausarbeitung signifikanter Ergebnisse zugunsten einer frühzeitigen Therapieeinleitung bei. Mutmaßlich wird der verzögerte Dialysebeginn auch die Morbidität und Mortalität der Alport-Patienten positiv beeinflussen. Trotz ihrer Limitationen hat die vorliegende Arbeit zusammen mit dem gesamten Europäischen Alportregister neue Erkenntnisse für den Einsatz von ACE-Hemmern für das Alport-Syndroms geliefert.

5 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Doktorarbeit flossen in die Planung der EARLY PRO-TECT Alport-Studie ein, einer vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten, doppel-blinden, multizentrischen Deutschland-weiten Therapiestudie (EudraCT Nummer 2010-024300-10). Diese Studienergebnisse werden zusammen mit den Registerergebnissen wahrscheinlich ausreichen, um eine offizielle weltweite Therapieempfehlung für Ramipril für junge oligosymptomatische Alport-Patienten auszusprechen. Zukünftige Aufgaben werden in der Dosisfindung, der Erforschung des optimalen Zeitpunktes für den Therapiebeginn, aber auch dem Monitoring möglicher medikamentöser Nebenwirkungen liegen. Somit werden die derzeitigen *Off-label*-Therapien möglicherweise bald der Vergangenheit angehören und den Alport-Patienten effiziente und vor allem erprobte Therapieoptionen angeboten werden können.

6. Anhang

6.1 Patienteninformation zum Patientenregister



Patienteninformationen **zum Patientenregister**

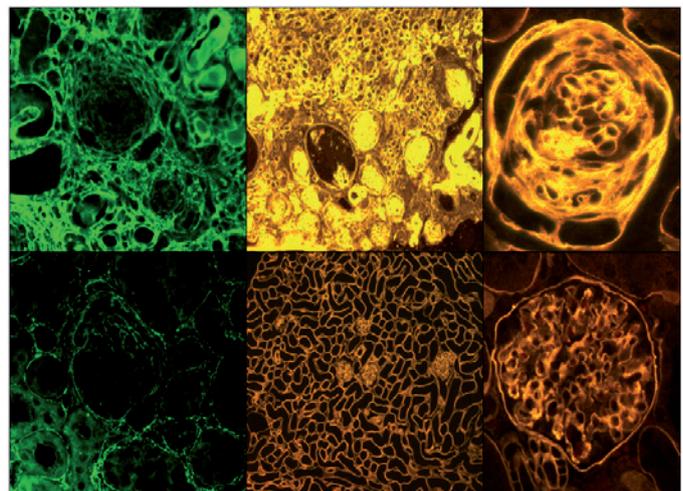
Europäische Initiative zur Verlangsamung des Nierenversagens bei Patienten mit Alport Syndrom

Das Alport Syndrom ist eine Erbkrankheit und führt zur fortschreitenden Vernarbung der Niere, zur Innenohrschwerhörigkeit und Augenveränderungen. Die Nieren der Alport-Patienten versagen im Mittel mit knapp 20 Jahren, so dass Nierenersatzverfahren wie Dialyse oder Transplantation begonnen werden müssen. Der Verlauf des Alport Syndroms wurde bis vor kurzem als schicksalhaft angesehen, obwohl die Genetik eine frühe Diagnose noch vor Ausbruch der Erkrankung im Kleinkindesalter ermöglicht. Keine medikamentöse Therapie beim Menschen hat bisher einen in Langzeitstudien nachgewiesenen Einfluß auf die Schwere der Erkrankung und deren Verlauf. Dieser Mangel an therapeutischen Möglichkeiten erklärt sich insbesondere durch den jahrzehntelangen Krankheitsverlauf, der die Erforschung von Interventionsmöglichkeiten verhindert.

Diese Situation hat sich in den letzten Jahren insofern geändert, als das mit der Alport-Maus ein Tiermodell für das menschliche Alport Syndrom etabliert werden konnte. An den Mäusen konnte erstmals eine Therapie für das Alport Syndrom gefunden werden: Der ACE-Hemmers Ramipril verzögerte die Vernarbung der Nieren um mehr als 100% (Abbildung 1). Auch ein AT1-Antagonist und ein HMG-CoA-Reduktase Inhibitor wiesen eine –wenn auch geringer ausgeprägte– nierenschützende Wirkung auf.

Abb. 1 Nierenschutz durch ACE-Hemmung beim Alport Syndrom.

Färbungen von Bindegewebe (gelb) und Narbengewebe (grün) zeigen beim Alport Syndrom eine deutliche Vermehrung in der Niere (oben). Die nierenschützende Therapie kann zwar den Gendefekt nicht verhindern (unten rechts), verhindert bzw. verzögert aber die Vernarbung der Nieren (unten).





Ziele der Studie:

Daten aus dem Alport-Tiermodell deuten darauf hin, dass auch beim Menschen die frühe Therapie mit Ramipril die Nierenvernarbung um mehrere Jahre oder gar Jahrzehnte hinauszögern kann. Der lange Krankheitsverlauf beim Alport Syndrom bedingt, dass erst in mehreren Jahren harte Daten (Verzögerung des Dialysebeginns) vorliegen werden. Diese harten Daten müssen aber das oberste Ziel der Studie sein: denn ACE-Hemmer sind (wie sehr viele andere Medikamente) nicht für Kinder zugelassen. Damit würde nur die klar belegte Verzögerung des Nierenversagens in Zukunft eine Therapieempfehlung für einen ACE-Hemmer bei Kindern rechtfertigen.

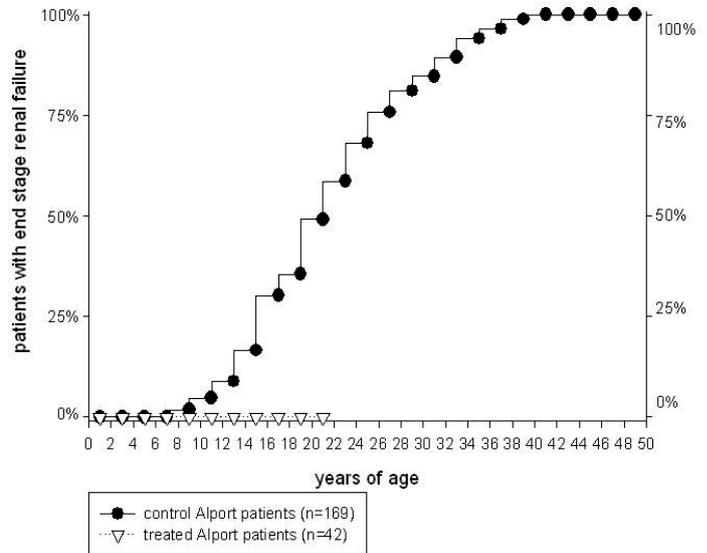
Umsetzung der Ziele der Studie:

1. **Klare Diagnose bei dem zu behandelnden Patienten** durch Nierenbiopsie oder molekulargenetische Diagnose. Vor Beginn der Therapie muss die Diagnose Alport Syndrom gesichert sein. Dies geschieht entweder durch Nierenbiopsie oder Genuntersuchungen (www.moldiag.de).
2. **Aufklärung der Patienten bzw. der Erziehungsberechtigten, schriftliche Einwilligung vor Weitergabe der Patientendaten.** Die Teilnahme ist freiwillig und kann jederzeit von Ihnen ohne weitere Folgen abgebrochen werden! Jugendliche ab 12 Jahren sollten durch „Informationen für Kinder und Jugendliche zum Alport-Register“ informiert und um schriftliche Einwilligung gebeten werden.
3. Umfangreiche **Erhebung insbesondere der Familiengeschichte.** Vielleicht sind Verwandte (z.B. Onkel) auch am Alport Syndrom erkrankt? Diese Informationen sind für die Qualität der Studie sehr wertvoll.
4. **Betreuung der Patienten unter 18 Jahre durch einen Kindernephrologen,** Betreuung älterer Patienten durch den Erwachsenenephrologen (Nierenspezialisten). Hierzu wird in Köln und in Göttingen eine Spezialsprechstunde durch Kinder- und Erwachsenenephrologen angeboten. Über die Alport-Selbsthilfegruppe können Kontaktadressen und Informationen ausgetauscht werden (www.alport-selbsthilfe.de). Blut- und Urinkontrollen finden vor, 2-4 Wochen nach Therapiebeginn und dann alle 6 Monate statt. Diese Untersuchungen dienen zu Ihrer Sicherheit, um unerwartete Nebenwirkungen der Therapie rechtzeitig zu erfassen. Die Untersuchungen dienen auch der Verlaufsbeobachtung zur nachfolgenden anonymisierten Datenauswertung.
5. **Medikamentöse Therapie:** Die Therapie wird in der Regel mit einem ACE-Hemmer (beste tierexperimentelle Datenlage und größte Erfahrung beim Menschen) in einschleichender Dosierung (bis 0,1mg/kg KG Ramipril bei Kindern Maximaldosierung). Ein AT1-Antagonist sollte gegeben werden, wenn Nebenwirkungen des ACE-Hemmers (z.B. Hustenreiz) eine Umstellung erforderlich machen. Ein Statin kann bei älteren Kindern gegeben werden, wenn eine Fettstoffwechselstörung z.B. bei einem nephrotischen Syndrom besteht.

Eine Zwischenauswertung der Studie mit Patienten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz zeigt bereits erste Unterschiede im Endpunkt Nierenversagen zwischen therapierten und nicht therapierten Alport-Patienten (Abbildung 2).



Abb. 2 Zeitpunkt des terminalen Nierenversagens bei therapierten (weiße Dreiecke) und bei nicht therapierten (schwarze Kreise) Alport-Patienten.
Keiner der therapierten Patienten ist mit 13 Jahren dialysepflichtig, im Gegensatz zu 8,9% der gleichaltrigen unbehandelten Kinder. Diese Daten sind aufgrund der wenigen Patienten bisher nicht signifikant!



Die Punkte 1. bis 5. werden in Deutschland, Schweiz und Österreich derzeit praktiziert. Andere europäische Alport-Zentren in Frankreich, Belgien, Niederlande, Spanien und Italien wollen sich diesem Protokoll anschließen. Nur wenn möglichst viele Patienten teilnehmen und die Daten anonymisiert vollständig erhoben und zur Verfügung gestellt werden, wird die Studie erfolgreich sein. Helfen Sie bitte mit, dass in wenigen Jahren vielleicht eine erste Therapiemöglichkeit für Kinder mit Alport Syndrom aufgrund von klaren wissenschaftlichen Daten empfohlen werden kann.

Die Teilnahme ist freiwillig und kann jederzeit von Ihnen ohne Folgen abgebrochen werden!

Die Verlaufbeobachtung wird nicht durch Industriegelder unterstützt und wird auch nicht durch Firmen beeinflusst. Dr. O. Gross leitet diese Europäischen Studie und wird dabei unterstützt durch das Fritz-Scheler-Stipendium der Gesellschaft für Nephrologie, durch ein Stipendium der Französischen Selbsthilfegruppe für Erbliche Nierenerkrankungen (AIRG) (Forschungsgelder) und durch die Alport Selbsthilfegruppe e.V. (Unterstützung bei der Patientenbetreuung).

Sollten sich noch Fragen oder Probleme ergeben wenden Sie sich bitte an Ihren Doktor oder:

PD Dr. med. Oliver Gross

Georg-August-Universität
Zentrum Innere Medizin
Abt. Nephrologie und Rheumatologie
Leiter: Prof. Dr. Gerhard A. Müller
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Tel.: 0551-39-2720 oder
0551-39-6331

www.alport.de oder www.praeventive-medizin.de
oliver.gross@uni-koeln.de oder gross.oliver@med.uni-goettingen.de



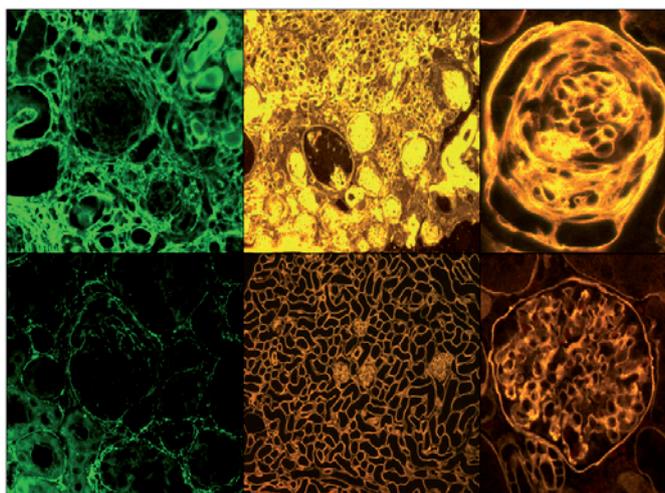
Iniciativa europea de disminución de la insuficiencia renal de pacientes con síndrome Alport

El síndrome Alport es una enfermedad hereditaria y resulta en una cicatriz progresiva del riñón, sordera y cambios en el ojo. Los riñones de pacientes con síndrome Alport cesan su funcionamiento aproximadamente a los 20 años de edad del paciente, por esta razón se comienzan tratamientos de terapias sustitucionales como diálisis o trasplante. Hasta hace poco tiempo el desarrollo del Sd. Alport se consideró como mera cuestión de suerte, aunque la diagnóstico genético a temprana edad antes del manifiesto de los primeros síntomas puede comenzarse a tratar mediante terapias. Ninguna terapia con medicamentos como base ha demostrado una detectable influencia a la gravedad y el curso del Sd. Alport a largo plazo en los pacientes. El largo desarrollo de este síndrome durante décadas impide la investigación de opciones de intervención.

Recientemente ha cambiado esta situación mediante el ratón Alport, el cual representa un modelo animal con el Sd. Alport y así poder ser reflejado en la gente. Gracias a esto se ha podido establecer una terapia para su tratamiento: el IECA (inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina) Ramipril demora la cicatrización del riñón en más de 100 % (Ilustración 1.) También ARA II y estatina demuestran una protección renal, aunque con un menor efecto.

Ilustración 1: Protección renal con IECA con Sd. Alport.

Coloración tejido conjuntivo (amarillo) y tejido cicatriz (verde) indican una proliferación del riñón con el Sd. Alport (arriba). La terapia nefroprotección no impide el defecto genético (abajo derecho) pero retrasa la cicatrización de los riñones (abajo).



Objetivos del estudio:

Datos del modelo animal con Sd. Alport indican que una temprana terapia con Ramipril puede retardar la cicatrización de los riñones por años o incluso décadas. El largo curso de la enfermedad causa una deceleración de obtención de datos (deceleración del inicio diálisis). Pero estos datos tienen estar el objetivo del estudio más importante: pues IECA (como muchos otros medicamentos) no permiten con los niños. Por eso solo una definitiva deceleración de la insuficiencia renal justifica una recomendación terapia con IECA con niños.

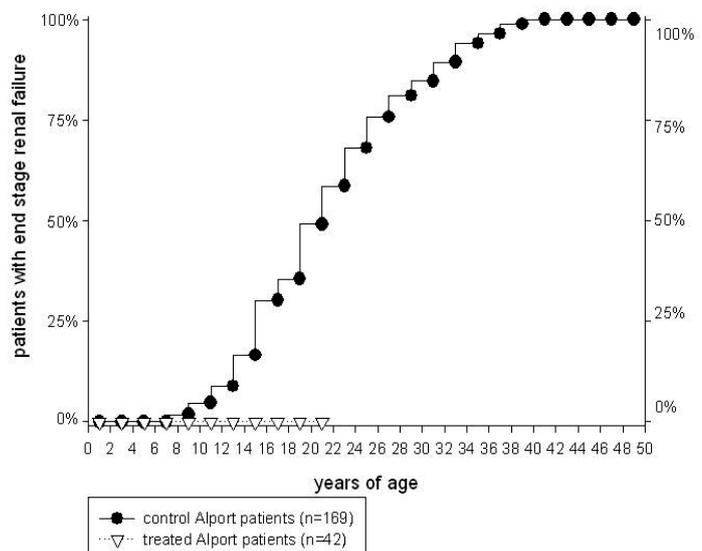


Objetivo del tratamiento:

1. Clara diagnosis de los pacientes. Antes de comenzar la terapia la diagnosis Sd. Alport tiene que realizarse una biopsia renal o investigación genético molecular (www.moldiag.de).
2. Aclaracion a los pacientes o padres de los pacientes sobre privacidad de datos o informacion acumulada. La participación es voluntaria y puede terminar en cualquier momento sin ningun tipo de restricción.
3. Exhausta investigación, particularmente la historia genetica de parientes posiblemente con el Sd. presente en arbol familiar. Estos informaciones son muy valiosa para la calidad del estudio.
4. Asistencia sanitaria de los pacientes menos de edad 18 por nefrologos de ninos y desde esta edad con nefrologos de adultos (especialistas del rinones). Para esto en Colonia y en Gotinga se ofrece una consulta especial con nefrologos de ninos y de adultos. Via el grupo autoayuda direcciones del contacto y informaciones pueden intercambiar (www.alport-selbsthilfe.de). Control de sangre y urina se realiza antes, 2-4 semanas depues de comenzar la terapia y luego cada medio ano. Esta investigacion y los resultados de la misma registrada, de manera anónima, ofrecen un metodo para el diagnostico y prevencion de futuros padecimientos de el Sd.
5. Terapia medicamentosa: la terapia realiza en general mediante un IECA (mejor datos de los experimentos con animales y mejor experiencia con la gente) en dosis escalatorias (hasta 0,1mg/kg peso Ramipril dosis máxima con los ninos). Ante la presencia de efectos secundarios de IECA (p.ej. Tos) cambiar a ARA II. Una estatina se puede dar a ninos de mejor manera cuando se tiene una disfunción de metabolismo de grasas, p. ej. cuando aparece un síndrome nefrótico.

Una evaluación intermediaria del estudio en alemania, austria y suiza ya refleja las primeras diferencias entre los pacientes con y sin terapia del Sd. Alport en el termino del fracaso renal (Ilustración 2).

Ilustración 2: Término del fracaso renal cc los pacientes con terapia (triángulo blanco) sin terapia (circular negra). Ninguno de los pacientes con terapia requiere de diálisis, en cambio 8,9% de los pacientes sin esta terapia. Estos datos no son significado a causa el pequeno numero de pacientes.





Los objetivos 1. – 5. se practica actualmente en alemania, austria y suiza. Otros centros europeos de Alport quieren asociar este protocolo. Solo con la participación de muchos pacientes y su evaluacion posterior de manera anonima tendra éxito este estudio.

Con tu participación en estos estudios aumenta la posibilidad de poder realizar una terapia en ninos en los siguientes anos.

La partipacion es voluntaria y puede terminar en cualquier momento sin ningun tipo de consecuencia!

El curso de la investigación no esta respaldado con dinero de la industria y no es influido mediante otras empresas. Dr. O. Gross es el director del estudio y esta repaldado con el “Fritz-Scheler-Stipendium” de la “Gesellschaft für Nephrologie”, con un apoyo de el grupo autoayuda de las enfermedades hereditaria del rinones (AIRG) en Francia (financiación de investigación) y con “Alport Selbsthilfegruppe e. V. en Alemania (asistencia de los pacientes)

Si tiene preguntas o problemas acuda a su doctor o :

Dra Roser Torra
Enfermedades Renales Hereditarias
Servicio de Nefrología
Fundació Puigvert
Cartagena 340-350
08025 BARCELONA
Tel 93 4169700
Fax 93 4169730

PD Dr. Oliver Gross
Medicina interna
Departamento Nephrologia&Reumatologia
Director: Prof. Dr. Gerhard. A. Müller
Rober-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Alemania
Tel. +49-551-39-2720 o. +49-551-39-6331
Fax. +49-551-39-8906
gross.oliver@med.uni-goettingen.de, oliver.gross@uni-koeln.de
www.alport.de, www.praeventive-medizin.de

6.2 Aufrufschreiben

Georg-August-Universität Göttingen

Universitätsklinikum-Zentrum Innere Medizin
Abteilung für Nephrologie und Rheumatologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. G. A. Müller



PD Dr. O. Gross, FASN

Abt. Nephrologie&Rheumatologie
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Tel. 0551-39-8912 o. 6331
Fax. 0551-39-8906
gross.oliver@med.uni-goettingen.de
www.alport.de

Göttingen, den 16. Februar 2007

Aufruf und Bitte zur Teilnahme an der Europäischen Initiative zur Verlangsamung des Nierenversagens bei Patienten mit Alport Syndrom

Sehr geehrte Patient/ Kollegin, sehr geehrter Kollege,

das Alport Syndrom führt zum Nierenversagen. Der Verlauf wurde bis vor kurzem als schicksalhaft angesehen, obwohl die Genetik eine frühe Diagnose ermöglicht.

Daten aus dem Alport-Tiermodell deuten darauf hin, dass auch beim Menschen die frühe Therapie mit ACE-Hemmern die Nierenvernarbung hinauszögern kann. Ermutigt durch diese Ergebnisse wurde die

Europäische Initiative zur Verlangsamung des Nierenversagens beim Alport Syndrom

unter Unterstützung der Selbsthilfegruppen für erbliche Nierenerkrankungen in Spanien, Frankreich, Belgien, Schweiz und Deutschland gegründet. Der lange Krankheitsverlauf bedingt, dass erst nach Jahren harte Daten (Verzögerung des Dialysebeginns) vorliegen werden. Diese Daten sind aber das oberste Ziel der Initiative, nur die klar belegte Verzögerung des Nierenversagens würde eine Therapieempfehlung bei Kindern rechtfertigen.

Nach unseren Unterlagen leiden Sie bzw. Mitglieder Ihrer Familie am Alport Syndrom. Bitte helfen Sie mit, in Zukunft Kinder mit Alport besser beraten und behandeln zu können, indem Sie die angefügten Unterlagen ausfüllen oder Ihren Arzt um Mithilfe bitten. Gerade die Informationen über weitere betroffene Familienmitglieder (auch älterer Generationen) ist ganz besonders wichtig. Sie können ab Sommer 2008 alle Unterlagen auch auf Spanisch im Internet runterladen unter www.alport.de. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt und anonymisiert ausgewertet. Bitte senden Sie Ihre Unterlagen an:

Dra Roser Torra
Enfermedades Renales Hereditarias
Servicio de Nefrología
Fundació Puigvert

Cartagena 340-350
08025 BARCELONA
Tel 93 4169700
Fax 93 4169730

Abt. Nephrologie & Rheumatologie
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen
Tel.: +49-551-39-8912 o. 6331
Fax: +49-551-39-8906
gross.oliver@med.uni-goettingen.de
www.alport.de

Viele europäische Alport-Zentren haben sich unserer Initiative angeschlossen. Nur wenn möglichst viele Patienten teilnehmen und die Daten vollständig erhoben und zur Verfügung gestellt werden, wird die Studie erfolgreich sein.

Die Initiative wird finanziell unterstützt durch das Fritz-Scheler-Stipendium der KfH-Stiftung Präventivmedizin in Deutschland und durch die Selbsthilfegruppen vieler Europäischer Länder, auch von Spanien.

Helfen Sie bitte mit, dass bald vielleicht eine Therapiemöglichkeit für Kinder mit Alport Syndrom aufgrund von klaren wissenschaftlichen Daten empfohlen werden kann.

Herzlichen Dank,

Roser Torra

Oliver Gross

Susanne Stietz

Georg-August-Universität Göttingen

Universitätsklinikum-Zentrum Innere Medizin
Abteilung für Nephrologie und Rheumatologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. G. A. Müller



PD Dr. O. Gross, FASN

Abt. Nephrologie&Rheumatologie

Robert-Koch-Str. 40

37075 Göttingen

Tel. 0551-39-8912 o. 6331

Fax. 0551-39-8906

gross.oliver@med.uni-goettingen.de

www.alport.de

Göttingen, den 16. Februar 2007

Llamada y pedido por la participación en la *Iniciativa europea de disminución de la insuficiencia renal en pacientes con el síndrome Alport*

Estimada paciente/colega, estimado paciente/colega:

El síndrome de Alport se refleja en el fracaso del funcionamiento de los riñones. El proceso de este síndrome era considerado como un destino, a pesar de que un estudio genético posibilita un diagnóstico temprano.

Los datos del modelo animal de Alport reflejan que el tratamiento temprano puede prolongar la disminución de los riñones. Debido a esto la fundación de la

Iniciativa europea de disminución de la insuficiencia renal en pacientes con el síndrome Alport

ha sido fundado mediante el apoyo de grupos de autoayuda fundados por pacientes con enfermedades hereditarias de riñones en España, Francia, Bélgica, Suiza y Alemania. Debido a la recopilación de estos datos durante años se puede realizar una evaluación posterior. Estos datos son la meta principal de la iniciativa, únicamente el retraso claramente probado de la insuficiencia renal justifica una terapia en niños.

Mediante su participación y evaluación escrita o la de algún familiar con esta enfermedad requerida en los formularios aumenta la posibilidad de poder realizar una terapia en niños en los siguientes años con resultados positivos. A partir del verano de 2008 puede Ud. descargar la información, también en español, de los datos requeridos por nuestra iniciativa en la siguiente página de internet : www.alport.de. Favor de mandar los formularios rellenos por correo o fax:

Dra Roser Torra
Enfermedades Renales Hereditarias
Servicio de Nefrología
Fundació Puigvert
Cartagena 340-350
08025 BARCELONA

Tel 93 4169700
Fax 93 4169730

PD Dr. O.Gross, FASN
Abt. Nephrologie & Rheumatologie
Rober-Koch-Straße 40
37075 Göttingen
Tel.: +49-551-39-8912 o. 6331
Fax: +49-551-39-8906
gross.oliver@med.uni-goettingen.de
www.alport.de

Muchos centros europeos de Alport se han asociado a este protocolo. Únicamente con la participación de muchos pacientes y su evaluación posterior tendrá éxito este estudio.

La iniciativa está respaldada por la beca "Fritz-Scheler-Stipendium" de la fundación KfH de medicina preventiva en Alemania y apoyada por los grupos de autoayuda de muchos países en Europa, también en España.

Con su participación en estos estudios aumenta la posibilidad de poder realizar una terapia en niños en los siguientes años a base de datos científicos!

Muchas gracias

Roser Torra

Oliver Gross

Susanne Stietz

6.3 Fragebogen

Georg-August-Universität Göttingen
Universitätsklinikum-Zentrum Innere Medizin
Abteilung für Nephrologie und Rheumatologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. G. A. Müller
FAX +49-551-39-8906



Klinischer Fragebogen: Alport-Syndrom

Angaben zur Person oder zum Indexpatienten

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Staatsangehörigkeit:

Größe und Gewicht:

Identifikationsnummer:

Betreuendes/einsendendes Zentrum/Arztstempel:

Datum:

Vielen Dank!

Bitte zurücksenden an:



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



1. Familienanamnese

1.1 X-chromosomale Vererbung

- ja
- wahrscheinlich

ggf. bitte hier Stammbaum aufmalen

1.2 Autosomale Vererbung

- ja
- wahrscheinlich

1.3 Vererbungsmodus nicht bekannt

- keine Familiendaten vorhanden
- einzelner Patient

1.4 Vererbungsmodus ist bekannt

Wer in Ihrer Familie ist/war betroffen (oder Stammbaum), und welche Symptome (Schwerhörigkeit, Augenveränderungen, Nierenbeteiligung, Leiomyomatose)?

- 1.)
- 2.)
- 3.)
- 4.)
- 5.)
- 6.)

1.4.1 Wann wurde die Diagnose Alport-Syndrom Ihres/Ihrer Familienangehörigen gestellt?

- 1.)
- 2.)
- 3.)
- 4.)
- 5.)
- 6.)

1.4.2 Ist/war Ihr(e) Familienangehörige(r) dialysepflichtig, und wenn ja, in welchem Alter?:

- 1.)
- 2.)
- 3.)
- 4.)
- 5.)
- 6.)



2. Personenbezogene Angaben des Patienten

2.1 Seit wann ist die Diagnose Alportsyndrom bei Ihnen bekannt?

◦

2.2 Ist bei Ihnen eine Nierenbiopsie durchgeführt worden?

- ja, wenn ja, in welchem Alter und mit welchem Ergebnis (ggf. Befund beifügen)
- nein

2.3 Ist bei Ihnen eine genetische Diagnostik / Mutationsanalyse erfolgt?

- ja, wenn ja, in welchem Alter und mit welchem Ergebnis (ggf. Befund beifügen)
- nein

3. Klinische Daten und Verlaufsparmeter

3.1 Welche Medikamente (bitte alle angeben) nehmen Sie ein und ab welchem Alter?

- | | | | |
|---|----------|---|----------|
| ◦ | → Alter: | ◦ | → Alter: |
| ◦ | → Alter: | ◦ | → Alter: |
| ◦ | → Alter: | ◦ | → Alter: |
| ◦ | → Alter: | ◦ | → Alter: |
| ◦ | → Alter: | ◦ | → Alter: |

3.2 Nehmen Sie Cyclosporin?

- ja
- nein

3.3 Werden Sie mit ACE-Hemmern therapiert?

- ja, wenn ja, welcher Medikamentenname und ab welchem Alter:
- nein

4. Symptome (wir bitten Sie um möglichst genaue Angaben)

4.1 Nierenerkrankung

4.1.1 Proteinurie (in g pro 24 Stunden oder in mg pro Deziliter)

- vor Therapiebeginn:
- nach Therapiebeginn:
- im weiteren Verlauf:



4.2 andere Organe

4.2.1 Hörverlust

- ja →Alter: wie stark (Hörverlust in dB):
 nein

4.2.2 Lenticonus anterior

- ja →Alter:
 nein
 andere Augenbefunde

4.2.3 andere Symptome (Leiomyomatose, Makrothrombozytopenie, etc.)

4.4 Nebenwirkung der Medikamente

- Hyperkaliämie (hohes Blutkalium):
- Husten:
- Hypotonie (niedriger Blutdruck):
- Akutes Nierenversagen:
- Rhabdomyolyse (Muskelzerfall):
- Sonstige Nebenwirkungen:

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

Bitte zurücksenden an:



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

Georg-August-Universite de Göttingen
Universitätsklinikum-Zentrum Innere Medizin
Abteilung für Nephrologie und Rheumatologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. G. A. Müller
FAX +49-551-39-8906



Cuestionario clinico: Síndrome de Alport

Datos personales:

Apellido:

Nombre:

Fecha de nacimiento:

Sexo:

Nacionalidad:

Estatura y peso:

Numero de historia clínica

Sello del medico/instituto:

Fecha:

Muchas gracias!

Favor de enviar contestado a la siguiente dirección :

Dra Roser Torra
Enfermedades Renales Hereditarias
Servicio de Nefrología
Fundació Puigvert
Cartagena 340-350
08025 BARCELONA
Tel 93 4169700
Fax 93 4169730

PD Dr. Oliver Gross, FASN
Abt. Nephrologie&Rheumatologie
Rober-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



1. Anamnesis familia

1.1 Herencia ligada al sexo

- Si
- Probable

1.2 Herencia autosomica

- Si
- Probable

1.3 Herencia no conocida

- Sin datos familiares
- Único paciente

1.4 Herencia conocida

Quien en la familia es/fue afecto y con que sintomas (Sordera, alteraciones oculares, afectación del riñón, Leiomiomatosis)

- | | |
|-----|-----|
| 1.) | 4.) |
| 2.) | 5.) |
| 3.) | 6.) |

1.4.1. Cuando se le diagnostico al miembro de su familia con el sindrome?

- | | |
|-----|-----|
| 1.) | 4.) |
| 2.) | 5.) |
| 3.) | 6.) |

1.4.2. Necesita/Necesitó su miembro de la familia diálisis, en caso afirmativo, desde que edad?

- | | |
|-----|-----|
| 1.) | 4.) |
| 2.) | 5.) |
| 3.) | 6.) |



2. Datos pacientes

2.1. ¿Desde cuando se le dió a conocer que padece de el síndrome de Alport?

•

2.2 ¿Se le ha hecho una biopsia de riñón?

Si (en que edad y con que resultado; copia del resultado de la biopsia renal)

No

2.3 ¿Se ha hecho un diagnóstico genético/mutación?

Si (en que edad y con que resultado; fotocopia informe)

No

3. Datos clinicos y curso de parámetros

3.1. Qué medicamentos toma usted (por favor indique todos) y desde qué edad?

•
•
•
•
•
•

3.2 Toma usted Ciclosporina?

Si

No

3.3 Toma usted IECA (inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, ej: enalapril, perindopril, ramipril, lisinopril, etc...?)

Si, qué nombre de medicamento y desde qué edad

No

4. Síntomas (por favor, si es possible con detalles)

4.1 Enfermedad de riñón

4.1.1 Protenuria (g/24h o mg/dl)

Antes de empezar la terapia:

Depues de empezar la terapia:

Posteriormente:



4.1.2 Creatinina (mg/dl):

Antes de empezar la terapia:
Después de empezar la terapia:
Posteriormente

4.1.3 Creatinina-aclaramiento (mg/min)

Antes de empezar la terapia:
Después de empezar la terapia:
Posteriormente:

4.1.4 Acido urico (mg/dl)

Antes de empezar la terapia:
Después de empezar la terapia:
Posteriormente:

4.1.5 Colesterol (mg/dl)

Antes de empezar la terapia:
Después de empezar la terapia:
Posteriormente:

4.1.6 Presión arterial

Antes de empezar la terapia:
Posteriormente:

4.1.7 Está usted en diálisis? Desde qué edad?

Si ->edad:
->miembros de la familia, desde qué edad?
No

4.1.8 Se le ha hecho un trasplante de riñón?

Si - donación parientes, p.e. madre
- donante cadáver
no

4.1.9 Si se ha transplantado, cuando y con qué resultado/cursó?



4.2 Otros órganos

4.2.1 Pérdida auditiva

Si -> edad: -> cuantificación (en dB)
No

4.2.2 Lenticono anterior

Si -> edad:
No
Otros diagnosticos del ojo

4.2.3 otros síntomas (Leiomiomatosis, macrotrombocitopenia etc.)

4.4 Efectos secundarios de medicamentos

Hiperpotasemia

Tos

Hipotension (presión baja)

Fracaso renal agudo

Rabdomiolisis (destrucción muscular)

Otros:

Muchas gracias por su ayuda

Por favor, mande el cuestionario a la siguiente dirección :

Dra Roser Torra
Enfermedades Renales Hereditarias
Servicio de Nefrología
Fundació Puigvert
Cartagena 340-350
08025 BARCELONA
Tel 93 4169700
Fax 93 4169730

6.4 Einverständniserklärung

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

Declaración de conformidad

para los pacientes con síndrome de Alport durante el transcurso de la evaluación

Iniciativa europea para la disminución del fracaso renal con pacientes con syndrome de Alport

Por la presente me declaro de acuerdo en participar durante el transcurso de la evaluación “European initiative towards delaying renal failure in Alport syndrome”. He leído la información y se me aclaró verbalmente sobre el proceso de la misma y acerca de ponerle un fin en cualquier momento si así lo llegara a decidir voluntariamente. Mis resultados serán tratados de forma anónima y confidencial con fines de la investigación de este síndrome.

Firma del paciente/titular del derecho de educación

Lugar y fecha

6.5 Ethikvotum



DER VORSITZENDE DER ETHIK-KOMMISSION

ETHIK-KOMMISSION DER MED. FAKULTÄT, ROBERT-KOCH-STR. 40, 37075 GÖTTINGEN

Dr. Oliver Gross, MD
Department of Nephrology and Rheumatology

Im Hause

Robert-Koch-Straße 40
D-37075 Göttingen
Telefon: Referent/in +49(0)5 51 39-86 44
Sekretariat +49(0)5 51 39-66 29
Telefax: +49(0)5 51 39-95 36
Internet: www.mi.med.uni-goettingen.de/ethik
E-Mail: ethik@med.uni-goettingen.de
Datum: 20. 11. 2007 br-f

Application No.: 10/11/06 (please always give this number in all correspondence concerning this study)
Study title: „European initiative towards delaying renal failure in Alport syndrome“
Applicant: PD Dr. med. O. Gross, Abt. Nephrologie und Rheumatologie

Documents provided for review by the ethics committee:

Study protocol

Patient information and consent forms (both, for the parents and for the children)

Correspondence dated 20.11.2007 describing modifications in the protocol according to the suggestions of the ethics review board

Dear Dr. Gross,

the proposal cited above has been reviewed by the members of the ethics and legal review board of the Medical Faculty of the Georg August University Göttingen.

Hereby we confirm that there are no ethical and no legal concerns about establishment of a patient registry of patients with Alport syndrome. There are also no concerns about the non-interventional observational study in Patients with Alport syndrome.

With kind regards



Dr. Jürgen Brockmüller, MD
Professor of Clinical Pharmacology
Chairman of the Ethics committee

Literaturverzeichnis

Abbate M, Zoja C, Morigi M, Rottoli D, Angioletti S, Tomasoni S, Zanchi C, Longaretti L, Donadelli R, Remuzzi G (2002): Transforming Growth Factor- β 1 Is Up-Regulated by Podocytes in Response to Excess Intraglomerular Passage of Proteins. A Central Pathway in Progressive Glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 161(6), 2179-2193

Al-Mahmood AM, Al-Swailem SA, Al-Khalaf A, Al-Binali GY (2010): Progressive posterior lenticonus in a patient with alport syndrome. *Middle East Afr J Ophthalmol* 17(4), 379-381

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

Anders HJ, Vielhauer V, Schlöndorff D (2003): Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease. *Kidney Int* 63, 401–415

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(6), 1993-2000

Arend SM, Mallat MJK, Westendorp RJW, van der Woude FJ, van Es LA (1997): Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow up. *Nephrol Dial Transplant* 12, 1672-1679

Bleyer AJ, Burkart JM, Russell GB, Adams PL (1999): Dialysis Modality and Delayed Graft Function after Cadaveric Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 10, 154-159

Bortz J: Statistik für Sozialwissenschaftler, 5., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage; Springer Verlag, Berlin 1999

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang ZZ, Shahinfar S (2001): Effects of Losartan on renal and cardiovascular Outcomes in patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 345(12), 861-869

7 Literaturverzeichnis

Breyer JA, Bain RP, Evans JK, Nahman NS Jr, Lewis EJ, Cooper M, McGill J, Berl T, and The Collaborative Study Group (1996): Predictors of progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 50, 1651-1658

Callís L, Vila A, Nieto J, Fortuny G (1992): Effect of cyclosporin A on proteinuria in patients with Alport's syndrome. *Pediatr Nephrol* 6, 140-144

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): Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 22, 47-63

Colville DJ, Savige J (1997): Alport syndrome. A review of the ocular manifestations. *Ophthalmic Genet* 18(4), 161-173

Cosgrove D, Rodgers K, Meehan D, Miller C, Bovard K, Gilroy A, Gardner H, Kotelianski V, Gotwals P, Amatucci A (2000): Integrin $\alpha1\beta1$ and Transforming Growth Factor- $\beta1$ Play Distinct Roles in Alport Glomerular Pathogenesis and Serve as Dual Targets for Metabolic Therapy. *Am J Pathol* 157(5), 1649-1659

Cosio FG, Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, Bumgardner GL, Ferguson RM (1998): Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int* 53, 767-772

Curat CA, Vogel WF (2002): Discoidin Domain Receptor 1 Controls Growth and Adhesion of Mesangial Cells. *J Am Soc Nephrol* 13, 2648-2656

Dahan K, Heidet L, Zhou J, Mettler G, Leppig KA, Proesmans W, David A, Roussel B, Mongeau JG, Gould JMD, Grünfeld JP, Gubler MC, Antignac C (1995): Smooth muscle tumors associated with X-linked Alport syndrome: Carrier detection in females. *Kidney Int* 48, 1900-1906

7 Literaturverzeichnis

Deutzmann R, Bruckner-Tuderman L, Bruckner P: Binde- und Stützgewebe; Kollagene; in: Biochemie und Pathobiochemie; hrsg. v. Löffler G, Petrides PE; Springer Verlag, Heidelberg 2007, 716-72

Doenecke D: Binde- und Stützgewebe und extrazelluläre Matrix; in: Karlsons Biochemie und Pathobiochemie; hrsg. v. Doenecke D, Koolman J, Fuchs G, Gerok W; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005, 703-709

Dörner K: Niere; in: Klinische Chemie und Hämatologie; hrsg. v. Dörner K; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003, 415-452

du Prel JB, Röhrig B, Blettner B (2009): Kritisches Lesen wissenschaftlicher Artikel. Teil 1 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl Int 106(7), 100–105

Flinter F (1997): Alport's syndrome. J Med Genet 34, 326-330

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

Flynn JT (2003): Ethics of Placebo Use in Pediatric Clinical Trials. The Case of Antihypertensive Drug Studies. Hypertension 42, 865-869

Fogo AB (2007): Mechanisms of progression of chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 22, 2011–2022

Girgert R, Martin M, Kruegel J, Miosge N, Temme J, Eckes B, Müller GA, Gross O (2010): Integrin $\alpha 2$ -deficient mice provide insights into specific functions of collagen receptors in the kidney. Fibrogenesis Tissue Repair 3(19), 1-10

Goldfarb-Rumyantzev AS, Scandling JD, Pappas L, Smout RJ, Horn S (2003): Prediction of 3-yr cadaveric survival based on pre-transplant variables in large national dataset. Clin Transplant 17, 485-497

7 Literaturverzeichnis

Goldfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Scandling J, Wang Z, Baird B, Barenbaum L, Cheung AK (2005): Duration of end-stage renal disease and kidneys transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 20, 167-175

Gotto Jr AM, Farmer JA (2001): Pleiotropic effects of statins: do they matter? *Curr Opin Lipidol* 12, 391-394

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

Gross O, Weber M (2005): From Bench to Bedside. Von der Molekulargenetik des Alport-Syndroms zu den Prinzipien der Organprotektion bei chronischen Nierenerkrankungen. *Med Klin* 100(12), 826-831

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 ML, Weber M (2004 a): Alport-Syndrom und familiäre benigne Hämaturie. Eine Übersicht über hereditäre Erkrankungen des Typ-IV-Kollagens der Gefäßbasalmembran. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 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 inhibitors vs AT1 antagonist in a murine model of renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 19, 1716-1723

7 Literaturverzeichnis

Gross O, Beirowski B, Harvey SJ, McFadden C, Chen D, Tam S, Thorner PS, Smyth N, Addicks K, Bloch W (2004 c): DDR1-deficient mice show localized subepithelial GBM thickening with focal loss of slit diaphragms and proteinuria. *Kidney Int* 66, 102-111

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, Weber M, Fries JWU, Müller GA (2009): Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 24, 1626–1630

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

Gubler MC (2007): Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol* 4(1), 24-37

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 $\alpha 3$, $\alpha 4$, and $\alpha 5$ chains of type IV collagen and its implications for the pathogenesis of Alport syndrome. *The J Biol Chem* 273(15), 8767-8775

Gupta S, Clarkson R, Duggan J, Brady HR (2000): Connective tissue growth factor: Potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int* 58, 1389-1399

Haas M: Alport Syndrome and Thin Glomerular Basement Membrane Nephropathy. A Practical Approach to Diagnosis (2009). *Arch Pathol Lab Med* 133, 224–232

7 Literaturverzeichnis

Hammer GP, du Prel JB, Blettner M (2009): Vermeidung verzerrter Ergebnisse in Beobachtungsstudien. Teil 8 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl Int 106(41), 664-668

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

Heidet L, Dahan K, Zhou J, Xu Z, Cochat P, Gould JD, Leppig KA, Proesmans W, Guyot C, Guillot M (1995): Deletions of both alpha 5(IV) and alpha 6(IV) collagen genes in Alport syndrome and in Alport syndrome associated with smooth muscle tumours. *Hum Mol Genet* 4(1), 99-108

Heidet L, Borza DB, Jouin M, Sich M, Mattei MG, Sado Y, Hudson BG, Hastie N, Antignac C, Gubler MC (2003): A Human-Mouse Chimera of the $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ (IV) Collagen Protomer Rescues the Renal Phenotype in Col4a3^{-/-}-Alport Mice. *Am J Pathol* 163(4), 1633-1644

Hilgers KF, Mann JFE (2002): ACE Inhibitors versus AT₁ Receptor Antagonists in Patients with Chronic Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 13, 1100-1108

Huang GS, Chu TS, Lou MF, Hwang SL, Yang RS (2009): Factors associated with low bone mass in the hemodialysis patients - a cross-sectional correlation study. *BMC Musculoskeletal Disord* 10(60), keine Seitenangaben

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(35), 26033-26036

Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG (2003): Mechanisms of disease. Alport's Syndrome, Goodpasture's Syndrome, and Type IV Collagen. *N Engl J Med* 348, 2543-2556

7 Literaturverzeichnis

Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, Weber M, Gross O, Netzer K-O, Flinter F (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 K-O, Flinter F (2003): X-linked Alport Syndrome: Natural History and Genotype-Phenotype Correlation in Girls and Women Belonging to 195 Families: A „European Community Alport Syndrome Concerted Action“ Study. *J Am Soc Nephrol* 14, 2603–2610

Jedlicka J, Soleiman A, Draganovici D, Mandelbaum J, Ziegler U, Regele H, Wüthrich RP, Gross O, Anders HJ, Segerer S (2010): Interstitial inflammation in Alport syndrome. *Hum Pathol* 41, 582-593

Jefferson JA, Lemmink HH, Hughes AE, Hill CM, Smeets HJM, Doherty CC, Maxwell AP (1997): Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type IV collagen $\alpha 3$ and $\alpha 4$ genes (COL4A3 and COL4A4). *Nephrol Dial Transplant* 12, 1595-1599

Johnson RJ, Floege J, Couser WG, Alpers CE (1993): Role of Platelet-Derived Growth Factor in Glomerular Disease. *J Am Soc Nephrol* 4, 119-128

Kalluri R, Torre A, Shield CF 3rd, Zamborsky ED, Werner MC, Suchin E, Wolf G, Helmchen UM, van den Heuvel LP, Grossman R (2000): Identification of alpha3, alpha4, and alpha5 chains of type IV collagen as alloantigens for Alport posttransplant anti-glomerular basement membrane antibodies. *Transplantation* 69, 679-83

Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J (1984): The prognostic significance of proteinuria: The Framingham study. *Am Heart J* 108, 1347-1352

Kashtan CE: Collagen IV-Related Nephropathies (Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy); in: GeneReviews [Internet]; hrsg. v. Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K; letzte Aktualisierung am 15. Juli 2010

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

7 Literaturverzeichnis

Katayama K, Kawano M, Naito I, Ishikawa H, Sado Y, Asakawa N, Murata T, Oosugi K, Kiyohara M, Ishikawa E (2008): Irradiation Prolongs Survival of Alport Mice. *J Am Soc Nephrol* 19, 1692–1700

Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A (2007): The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease. *Pharmacol Rev* 59, 251–287

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

Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, de Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G (2005): Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67, 2089-2100

Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the collaborative study group (1993): Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329, 1456-1462

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, for the collaborative study group (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

Lüllmann-Rauch R: Histologie. Verstehen - Lernen - Nachschlagen. 1.Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003

Machin D, Campbell MJ: Design of Studies for Medical Research. 1. Auflage; John Wiley & Sons Verlag, Chichester 2005

Mann J, Ritz E (1987): Preservation of kidney function by use of converting-enzyme inhibitors for control of hypertension. *Lancet* 2(8559), 622

Mann J, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Poque J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S (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(9638), 547–553

Marcocci E, Uliana V, Bruttini M, Artuso R, Cirillo Silengo M, 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, 1464-1271

Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P, and the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in progressive renal insufficiency study group (1996): Effect of the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 334, 939-945

Mazzucco G, Barsotti P, Onetti Muda A, 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

Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J (2001): Angiotensin II and Renal Fibrosis. *Hypertension* 38, 635-638

Miller K, Atkin B, Rodel PV Jr, Walker JF (1987): Enalapril: A well-tolerated and efficacious agent for the Pediatric Hypertensive Patient. *J Cardiovasc Pharmacol*, 10 Suppl 7, 154-156

7 Literaturverzeichnis

Müller-Ladner U, Gay S: Bindegewebe; Physiologische Grundlagen; in: Klinische Pathophysiologie; hrsg. v. Siegenthaler W, Blum HE; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2006, 886-889

Mummendey HD, Grau I: Die Fragebogen-Methode. 5., überarbeitete und erweiterte Auflage; Hogrefe Verlag, Göttingen 2008

Nagel M, Nagorka S, Gross O (2005): Novel COL4A5, COL4A4, and COL4A3 Mutations in Alport Syndrome. *Hum Mutat* 26(1), 60

Nakamura S, Nakamura I, Ma LJ, Vaughan DE, Fogo AB (2000): Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the angiotensin type 1 receptor in vivo. *Kidney Int* 58, 251–259

Ninichuk V, Gross O, Reichel C, Khandoga A, Pawar RD, Ciubar R, Segerer S, Belemzova E, Radomska E, Luckow B (2005): Delayed Chemokine Receptor 1 Blockade Prolongs Survival in Collagen 4A3–Deficient Mice with Alport Disease. *J Am Soc Nephrol* 16, 977-985

Ninichuk V, Gross O, Segerer S, Hoffmann R, Radomska E, Buchstaller A, Huss R, Akis N, Schlöndorff D, Anders HJ (2006): Multipotent mesenchymal stem cells reduce interstitial fibrosis but do not delay progression of chronic kidney disease in collagen4A3-deficient mice. *Kidney Int* 70, 121-129.

Nishimura M, Tanaka T, Yasuda T, Kurakata S, Kitagawa M, Yamada K, Saito Y, Hirai A (1999): Effect of pravastatin on type IV collagen secretion and mesangial cell proliferation. *Kidney Int* 56, 97-100

Nosrati SM, Khwaja S, El-Shahawy M, Massry SG (1997): Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition by Perindopril on Proteinuria of Primary Renal Diseases. *Am J Nephrol* 17, 511-517

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

7 Literaturverzeichnis

Parving HH, Hommel E, Smidt UM (1988): Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *BMJ* 297(6656), 1086-1091

Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, for the Irbesartan in patients with type 2 Diabetes and Microalbuminuria study group (2001): The effect of Irbesartan on the development of Diabetic Nephropathie in patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 345, 870-878

Paul M, Mehr AP, Kreutz R (2006): Physiology of Local Renin-Angiotensin Systems. *Physiol Rev* 86, 747–803

Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL, for the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group (1995): Blood Pressure Control, Proteinuria, and the Progression of Renal Disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123, 754-762

Pinkau T, Hilgers KF, Veelken R, Mann JFE (2004): How Does Minor Renal Dysfunction Influence Cardiovascular Risk and the Management of Cardiovascular Disease? *J Am Soc Nephrol* 15, 517-523

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

Plaisier E, Gribouval O, Alamowitch S, Mougnot B, Prost C, Verpont MC, Marro B, Desmettre T, Cohen SY, Roullet E (2007): COL4A1 Mutations and Hereditary Angiopathy, Nephropathy, Aneurysms, and Muscle Cramps. *N Engl J Med* 357, 2687-2695

Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG (2002): Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet* 359(9318), 1686-1689

7 Literaturverzeichnis

Prodromidi EI, Poulosom R, Jeffery R, Roufosse CA, Pollard PJ, Pusey CD, Cook HT (2006): Bone Marrow-Derived Cells Contribute to Podocyte Regeneration and Amelioration of Renal Disease in a Mouse Model of Alport Syndrome. *Stem Cells* 24, 2448-2455

Proesmans W, Van Dyck M (2004): Enalapril in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 19, 271–275

Proesmans W, Knockaert H, Trouet D (2000): Enalapril in paediatric patients with Alport syndrome: 2 years' experience. *Eur J Pediatr* 159, 430-433

Puck JM, Willard HF (1998): X Inactivation in females with X-linked Disease. *N Engl J Med* 338 (5), 325-328

Rao VH, Meehan DT, Delimont D, Nakajima M, Wada T, Gratton MA, Cosgrove D (2006): Role for Macrophage Metalloelastase in Glomerular Basement Membrane Damage Associated with Alport Syndrome. *Am J Pathol* 169, 32-46

Remuzzi G, Bertani T (1998): Pathophysiology of progressive Nephropathies. *N Engl J Med* 339, 1448-56

Röhrig B, du Prel JB, Wachtlin D, Blettner M (2009): Studientypen in der medizinischen Forschung. Teil 3 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int* 106 (15), 262–268

Rüster C, Wolf G (2006): Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Progression of Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 17, 2985–2991

Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G, on behalf of the „Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici In Nephrologia“ (Gisen) (1998): Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic chronic nephropathies. *Kidney Int* 53, 1209-1216

7 Literaturverzeichnis

Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, Scolari F, Schena FP, Remuzzi G (1999): Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 354, 359–364

Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Rupérez M, Egido J (2001): Proinflammatory actions of angiotensins. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10, 321-329

Rupérez M, Lorenzo Ó, Blanco-Colio LM, Esteban V, Egido J, Ruiz-Ortega M (2003): Connective Tissue Growth Factor Is a Mediator of Angiotensin II-Induced Fibrosis. *Circulation* 108, 1499-1505

Schäffer J, Floege J, Koch KM (1999): Langzeitbetreuung von Dialysepatienten. I. Hochdruck und Anämie. *Der Internist* 40, 55-63

Schmieder RE (2010): Hypertoniebedingte Endorganschäden. *Dtsch Arztebl Int* 107(49), 866-873

Seeman T, Dušek J, Vondrák K, Flögelová H, Geier P, Janda J (2004): Ramipril in the treatment of hypertension and proteinuria in children with chronic kidney diseases. *Am J Hypertens* 17(5), 415-420

Siragy HM, Carey RM (2010): Role of the Intrarenal Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 31, 541-550

Soergel M, Verho M, Wühl E, Gellermann J, Teichert L, Schärer K (2000): Effect of Ramipril on ambulatory blood pressure and albuminuria in renal hypertension. *Pediatr Nephrol* 15, 113-118

Spriestersbach A, Röhrig B, du Prel JB, Gerhold-Ay A, Blettner M (2009): Deskriptive Statistik. Angabe statistischer Maßzahlen und ihre Darstellung in Tabellen und Grafiken. Teil 7 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int* 106(36), 578-583

Sugimoto H, Mundel TM, Sund M, Xie L, Cosgrove D, Kalluri R (2006): Bone-marrow-derived stem cells repair basement membrane collagen defects and reverse genetic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(19), 7321-7326

7 Literaturverzeichnis

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 ONTARGET Investigators (2008): Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 358(15), 1547-1559

Thorner PS (2007): Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *Nephron Clin Pract* 106, c82–c88

Trachtman H, Gauthier B (1988): Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on proteinuria in children with renal disease. *J Pediatr* 112(2), 295-298

Tryggvason K, Patrakka J (2006): Thin Basement Membrane Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 17, 813–822

Tryggvason K, Heikkilä P, Pettersson E, Tibell A, Thorner P (1997): Can Alport syndrome be treated by gene therapy? *Kidney Int* 51, 1493-1499

Turner AN, Rees AJ (1996): Goodpasture's Disease and Alport's Syndromes. *Annu Rev Med* 47, 377-386

Vitelli F, Piccini M, Caroli F, Franco B, Malandrini A, Pober B, Jonsson J, Sorrentino V, Renieri A (1999): Identification and Characterization of a Highly Conserved Protein Absent in the Alport Syndrome (A), Mental Retardation (M), Midface Hypoplasia (M), and Elliptocytosis (E) Contiguous Gene Deletion Syndrome (AMME). *Genomics* 55(3), 335-340

Wang SN, LaPage J, Hirschberg R (2000): Role of glomerular ultrafiltration of growth factors in progressive interstitial fibrosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 57(3), 1002-1014

Wells T, Frame V, Soffer B, Shaw W, Zhang Z, Herrera P, Shahinfar S, for the Enalapril Pediatric Hypertension Collaborative Study Group (2002): A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-

Response Study of the Effectiveness and Safety of Enalapril for Children with Hypertension. *J Clin Pharmacol* 42, 870-880

Wichmann HE, Raspe HH, Jöckel KH (1998): Epidemiologie und Datenschutz; für: Arbeitskreis Wissenschaft der Konferenz der Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder; hrsg. von Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE); Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V., o. O., 2005

Williams GH, Dluhy RG: Erkrankungen der Nebennierenrinde; Renin-Angiotensin-Physiologie; in: *Harrisons Innere Medizin*, Band 2; hrsg. v. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo; ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2008, 2779-2780

Wolf G (2005): Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System – komplexer als bisher gedacht. *Med Klin* 100(8), 471-477

Wright JT, Agodoa L, Contreras G, Greene T, Douglas JG, Lash J, Randall O, Rogers N, Smith MC, Massry S, for the African American Study of Kidney Disease and hypertension Study Group (2002): Successful Blood Pressure Control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med* 162(14), 1636-1643

Wühl E, Mehls O, Schaefer F, and the ESCAPE Trial Group (2004): Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 66, 768–776

Yurchenco PD, Patton BL (2009): Developmental and Pathogenic Mechanisms of Basement Membrane Assembly. *Curr Pharm Des* 15(12), 1277-1294

Zeisberg M, Hanai JI, Sugimoto H, Mammoto T, Charytan D, Strutz F, Kalluri R (2003): BMP-7 counteracts TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat Med* 9(7), 964-968

Zeisberg M, Khurana M, Rao VH, Cosgrove D, Rougier JP, Werner MC, Shield III CF, Werb Z, Kalluri R (2006): Stage-Specific Action of Matrix Metalloproteinases Influences Progressive Hereditary Kidney Disease. *PLoS Med* 3(4), 535-546

7 Literaturverzeichnis

Zhou J, Mochizuki T, Smeets H, Antignac C, Laurila P, de Paepe A, Tryggvason K, Reeders ST (1993): Deletion of the Paired $\alpha 5(\text{IV})$ and $\alpha 6(\text{IV})$ Collagen Genes in Inherited Smooth Muscle Tumors. *Science* 261(5125), 1167-1169

Zühlke S, Zwick M, Scharnhorst S, Wende T: Die Forschungsdatenzentren der Statistischen Ämter des Bundes und der Länder; in: *Wirtschaft und Statistik*; hrsg. v. Statistisches Bundesamt, SFG – Servicecenter Fachverlage GmbH, Reutlingen 2003, 906-911

Zwiener I, Blettner M, Hommel G (2011): Überlebenszeitanalyse. Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int* 108(10), 163-169

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Oliver Gross für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas bedanken. Seine zuverlässige und geduldige Art waren mir immer eine große Unterstützung. Seine Führung durch das Promotionsthema war geprägt von zahlreichen konstruktiven Gesprächen und Email-Kontakten, ohne die eine Ausarbeitung des Themas nicht möglich gewesen wäre.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Roser Torra für die Bereitstellung der spanischen Patientenakten und ihre engagierte und liebenswerte Hilfestellung im Rahmen der Dokumentenrecherche.

Mein Dank gebührt außerdem Herrn Yves Pirson. Auch er leistete durch die Zusammentragung und Übersendung des belgischen Datensatzes einen großen Beitrag zu dieser Promotionsarbeit.

Den Mitarbeitern der Medizinischen Statistik der Universitätsmedizin Göttingen, insbesondere Frau Dr. Katharina Lange und Herrn Simon Schneider gebührt mein besonderer Dank. Die statistische Beratung und die umfangreiche Betreuung im CIP-Raum haben wesentlich zum Entstehen der Arbeit beigetragen.

Außerdem möchte ich den Alport-Patienten und ihren Familien meinen herzlichen Dank aussprechen. Ihnen wünsche ich alles Gute.