

Minimal Change Disease

Elion Hoxha & Tobias B. Huber

Einleitung

Die Minimal Change Disease (MCD) wurde zunächst als Lipoid-nephrose bezeichnet, in der Folge sprach man von der Nil-Erkrankung, dem steroid-sensiblen nephrotischen Syndrom und weiterhin dem idiopathischen nephrotischen Syndrom. Die Bezeichnung Lipoid-Nephrose hatte ihren Ursprung in der Beobachtung, dass sich Lipide in tubulären Zellen sowie fettbeladene Makrophagen/Tubuluszellen im Urin fanden (oval fat bodies). Die Bezeichnung „Nil“ entstand hingegen, weil man bioptisch nahezu keine Entzündungsreaktion nachweisen konnte. Idiopathisches nephrotisches Syndrom wiederum unterstreicht, dass für die primäre Form keine Assoziation zu systemischen Erkrankungen nachweisbar ist. Die MCD ist die häufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom im Kindesalter (1-6 Jahre). Im Erwachsenenalter wird diese Erkrankung in ca. zehn Prozent aller Patienten mit nephrotischem Syndrom nachgewiesen (Waldman et al., 2007). Sie nimmt meist einen gutartigen Verlauf. Die MCD ist bei Männern etwas häufiger zu finden und es liegt eine geographieabhängige Häufigkeitsverteilung vor: Die Erkrankungszahlen sind beispielsweise in Europa und Nordamerika deutlich niedriger als in Asien. Klinisch ist die Erkrankung durch ein nephrotisches Syndrom mit häufig massiver Eiweißausscheidung (bis 20 g/d) charakterisiert. Die Diagnose wird im Kindesalter klinisch gestellt. Bei Erwachsenen wird eine Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt. Die Erkrankung wird unterschieden in primäre (idiopathische) MCD und sekundäre MCD (als Folge eines definierten Auslösers; Hogan & Radhakrishnan, 2013). Der klinische Verlauf der primären Form ist meist gutartig: Es kommt zwar regelhaft zu Rezidiven, eine chronisch-progressive Niereninsuffizienz ist hingegen sehr selten. Der wichtigste prognostische Prädiktor ist das Ansprechen auf die initiale Steroidtherapie (Waldman et al., 2007).

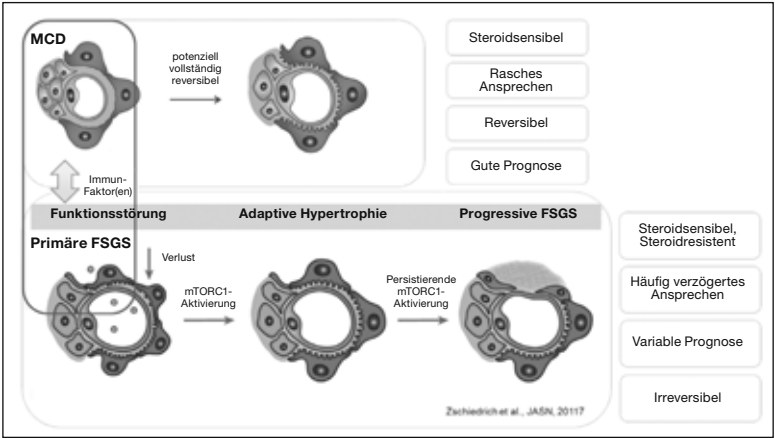
Pathogenese

Die Pathogenese ist bei primären wie bei sekundären Formen weitgehend unbekannt. Allgemein wird die Erkrankung mit einer T-Zell-Störung in Verbindung gebracht (Shalhoub, 1974). Offensichtlich ist hier die MCD mit einer vermehrten Freisetzung von Zytokinen vergesellschaftet, welche zur Podozytenschädigung führt.

Ein enger Zusammenhang zur FSGS bis hin zu einer gemeinsamen Krankheitsentität unterschiedlicher Ausprägung (MCD/FSGS mit und ohne voranschreitende glomeruläre Vernarbung) erscheint plausibel (Abbildung 1). Diese Möglichkeit ist insbesondere deshalb klinisch relevant, weil, wenn die MCD und FSGS verschiedene Ausprägungen (Stadien) derselben Erkrankung darstellen, die Therapie beider Erkrankungen nach denselben Prinzipien folgerichtig wäre. Es muss berücksichtigt werden, dass die MCD und die primäre FSGS in der Elektronenmikroskopie ein identisches Bild zeigen, sodass die diagnostische Unterscheidung einer MCD von einer FSGS durch den Nachweis einer segmentalen Sklerose an einem Nierenkörperchen erfolgt. Wird diese Sklerose (zufälligerweise, sog. „sampling error“) in der Biopsie nicht angetroffen, kommt es zur (Fehl-)Diagnose einer MCD.

Für die MCD wird, ähnlich der FSGS, postuliert, dass bei der Erkrankung ein von Lymphozyten gebildeter „Permeabilitätsfaktor“ eine wichtige Rolle spielt. Dieser Faktor ist übertragbar und verursacht im Rattenmodell eine Proteinurie. Eine genaue Charakterisierung gelang bisher nicht. Lichtmikroskopisch findet sich keine Pathologie („minimal change“), während elektronenmikroskopisch

Abbildung 1
Das MCD-pFSGS-Kontinuum als Hypothese der Pathogenese der MCD und primären FSGS



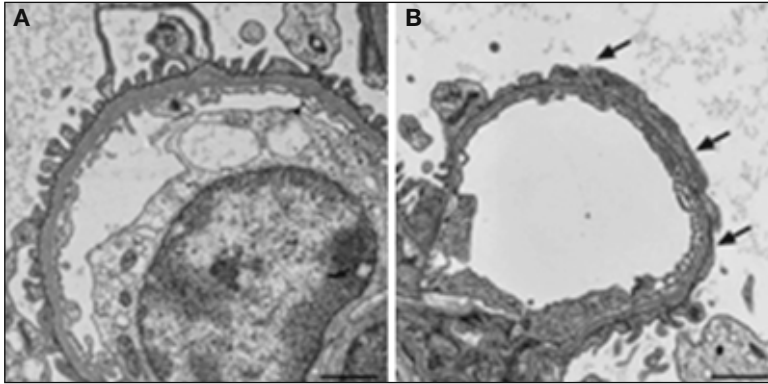


Abbildung 2
Elektronenmikroskopische Aufnahme einer normalen glomerulären Schlinge (A) und eines diffusen Verlusts der podozytären Fußfortsätze (B) bei einem MCD-Patienten

ein Verlust der Fußfortsätze nachweisbar ist (Abbildung 2). Eine relevante Komplement- oder Immunkomplexablagerung und mesangiale Hyperzellularität sind nicht nachweisbar.

Es wurde auch postuliert, dass von den Podozyten sezerniertes Angiopoetin-like-4 direkt zu einer Barrierestörung und großer Proteinurie führen kann. Interessanterweise finden sich bei Patienten mit MCD tatsächlich hohe Level von Angiopoetin-like-4 in Podozyten, welche durch Steroidgaben deutlich vermindert werden (Clement et al., 2011; Chugh et al., 2012). Für die sekundäre Form werden in der Literatur verschiedene Auslöser angegeben, wie akute respiratorische Infektionen, Bienenstiche sowie die Einnahme von NSAR, Gold, Penicillamin, Ampicillin, Lithium und Quecksilber. Ein Zusammenhang mit hämatologischen Neoplasien ist zudem beschrieben (Glassock, 2003).

Klinisches Bild

Der Leitbefund bei der klinischen Untersuchung sind Ödeme in den abhängigen Körperpartien. Von den Patienten selbst werden meist Gesichtsoedem und Beinödeme zuerst bemerkt. Flüssigkeit kann sich auch in Form von Aszites oder Pleuraergüssen einlagern und zu respiratorischen Problemen führen. In der Regel finden sich normotensive Blutdruckwerte, allerdings ist dies mit zunehmendem Alter bei Erkrankungsmanifestation durch die hohe Prävalenz der Hypertonie eingeschränkt verwertbar. Allgemeinsymptome wie Kopfschmerz, Reizbarkeit, Abgeschlagenheit und ein allgemeines Krankheitsgefühl finden sich häufig, manche Patienten neigen zur Depression. Die Urinuntersuchung zeigt häufig bis auf die Eiweißausscheidung keine Auffälligkeit. Die ausgeprägte Proteinurie zieht

Sekundärveränderungen nach sich: Hierzu zählt man Hypoalbuminämie, Salzretention, eine veränderte Rheologie mit Neigung zu venösen Thrombosen, Hyperlipidämie und Infektionen. In seltenen Fällen kann sich die MCD auch mit einem Kreatininanstieg bzw. ein akutes Nierenversagen manifestieren (Waldman et al., 2007).

Diagnose

Die Diagnose wird mittels Nierenbiopsie gestellt (Waldman et al., 2007; Hogan & Radhakrishnan, 2013). Eine Ausnahme hiervon stellt die Erkrankung bei kleinen Kindern dar, hier wird bei nephrotischem Syndrom direkt therapiert und anhand des Therapieansprechens die Diagnose abgeleitet. Lichtmikroskopisch findet sich ein Normalbefund, auch immunhistochemisch ergeben sich im Regelfall keine Auffälligkeiten. Die wesentliche Pathologie stellt der elektronenmikroskopisch sichtbare Verlust der Fußfortsätze der Podozyten dar.

Therapie

Die initiale Therapie der MCD basiert auf Steroiden. Das weitere Vorgehen wird anhand des Ansprechens der MCD auf Steroide festgelegt. Da die MCD in der Regel sehr gut auf Steroide anspricht, muss bei einer Steroidresistenz immer auch nochmals die Diagnose einer MCD in Frage gestellt werden und ggf. re-biopsiert werden (Hogan & Radhakrishnan, 2013; Lombel et al., 2013; Floege, 2013; Ravani et al., 2017; Vivarelli et al., 2017). Die meisten Daten über die Therapie der MCD stammen aus größeren pädiatrischen Studien, während die Daten über die Behandlung der MCD bei Erwachsenen meistens aus Beobachtungsstudien stammen.

Induktionstherapie

In der Regel wird die Induktionstherapie mit 1 mg/kgKG/d Prednisolon (max. 80 mg/d) begonnen, aber auch die Gabe von 2 mg/kgKG alle zwei Tage Prednisolon (max. 120 mg/d) ist effektiv. Es gibt keine Studien, die bei Erwachsenen eine bessere Effektivität einer dieser Schemata zeigen. Wir bevorzugen bei Erwachsenen die tägliche Prednisolongabe aufgrund der einfacheren Handhabung. Das Ansprechen der Proteinurie auf die Steroidtherapie kann bei Erwachsenen länger dauern als bei Kindern. Aus diesem Grund wird bei Erwachsenen weiterhin empfohlen, die hochdosierte Steroidthe-

rapie bei fehlendem Ansprechen für bis zu 16 Wochen fortzuführen. Bei diesem Vorgehen muss ein besonderes Augenmerk auf das ausgedehnte Nebenwirkungsprofil einer langfristigen hochdosierten Steroidtherapie gelegt werden, das in aller Regel eine frühere Unterbrechung der Steroidtherapie erforderlich macht.

Bei relativen Kontraindikationen oder Intoleranz gegenüber Hochdosissteroiden (unkontrollierter Diabetes mellitus, psychiatrische Erkrankungen, schwere Osteoporose) kommen andere Immunsuppressiva wie Calcineurininhibitoren oder Cyclophosphamid zum Einsatz. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils werden Calcineurininhibitoren gegenüber dem Einsatz von Alkylanzien bevorzugt. Neuere Studien zeigen, dass eine Induktionstherapie mit Tacrolimus ähnlich effektiv wie eine Steroidtherapie ist (Medjeral-Thomas et al., 2020).

Therapie der MCD nach Steroid-Induktion

Die Induktionstherapie mit Steroiden ist bei über 80 Prozent der Patienten erfolgreich, sehr häufig kommt es jedoch zu einem Relaps der Proteinurie. Die Therapie eines gelegentlichen Relaps der Proteinurie kann mit Steroiden, analog zur Induktionstherapie erfolgen. Bei komplizierten Verläufen, wie häufig wiederkehrende Relapse (*frequent relapsing MCD*) oder Steroidabhängigkeit (*steroid dependend MCD*) kommen zur Vermeidung einer langfristigen hochdosierten Steroidtherapie verschiedene Immunsuppressiva zum Einsatz, wie Calcineurininhibitoren (CsA 3-5 mg/kgKG/d oder Tacrolimus 0,05-0,1 mg/kgKG/d in verteilten Dosen) oder Cyclophosphamid (2,0-2,5 mg/kgKG/d für 8-12 Wochen). Wenn es unter einer Therapie mit Calcineurininhibitoren zu einer Remission der Proteinurie gekommen ist, wird nach drei Monaten die Dosis so reduziert, dass die Remission noch aufrechterhalten werden kann, und für ein bis zwei Jahre beibehalten.

Wenn diese Therapieoptionen nicht erfolgreich oder kontraindiziert sind, kann MMF als Therapieoption in Betracht gezogen werden. Die Therapie kann mit 2× 500 mg/d begonnen und im Verlauf rasch auf eine Dosis von 2× 1.000 mg/d gesteigert werden.

Rituximab

Obwohl es keine größeren randomisierten Studien bei Erwachsenen gibt, existieren zahlreiche Berichte, welche einen positiven Effekt von Rituximab bei der häufig wiederkehrenden oder Kortikosteroid-abhängigen MCD dokumentieren. In der größten Studie hierzu (25 erwachsene Patienten mit Kortikosteroid-abhängiger MCD) erreichten alle Patienten eine komplet-

te Remission nach drei Monaten und 24 von 25 Patienten eine komplette Remission nach zwölf Monaten (Takei et al., 2013). Als Dosis wurden 375 mg/m^2 zu Beginn und nach sechs Monaten appliziert (Takei et al., 2013). Daher ist bei Patienten mit einer Kortikosteroid-abhängigen MCD eine Rituximabtherapie zu erwägen, insbesondere, wenn eine Therapie mit Cyclophosphamid und Cyclosporin keine Remission herbeiführen konnte. Neuere Daten deuten zudem darauf hin, dass die Wirksamkeit von Rituximab dosisabhängig ist (Chan et al., 2020) und der Einsatz bei einem kortikosteroid-abhängigen oder steroid-resistenten nephrotischen Syndrom eine nebenwirkungsarme Therapiealternative darstellen kann (Ramachandran et al., 2019).

Einige neue Therapieansätze sind derzeit in Untersuchung und werden hoffentlich in den kommenden Jahren zu zusätzlichen therapeutischen Optionen beitragen (Ravani et al., 2017).

Literatur

- Chan E.Y., Webb H., Yu E. et al. (2020). Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney Int*, 97, 393-401.
- Chugh S.S., Clement L.C. & Mace C. (2012). New insights into human minimal change disease: lessons from animal models. *Am J Kidney Dis*, 59, 284-292.
- Clement L.C., Avila-Casado C., Mace C. et al. (2011). Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med*, 17, 117-122.
- Glasscock R.J. (2003). Secondary minimal change disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*, 18, Suppl 6, vi52-58.
- Hogan J. & Radhakrishnan J. (2013). The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol*, 24, 702-711.
- Lombel R.M., Gipson D.S., Hodson E.M. & Kidney Disease: Improving Global O. (2013). Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*, 28, 415-426.
- Medjeral-Thomas N.R., Lawrence C., Condon M. et al. (2020). Randomized, controlled trial of tacrolimus and prednisolone monotherapy for adults with de novo minimal change disease: a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, pii: CJN.06180519. doi: 10.2215/CJN.06180519 [Epub ahead of print].

- Ramachandran R., Bharati J., Rao I. et al. (2019). Persistent CD-19 depletion by rituximab is cost-effective in maintaining remission in calcineurin-inhibitor dependent podocytopathy. *Nephrology*, 24 (12), 1241-1247. doi:10.1111/nep.13554
- Ravani P., Bertelli E., Gill S. & Ghiggeri G.M. (2017). Clinical trials in minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant*, 1, 32 (suppl_1), i7-i13.
- Shalhoub R.J. (1974). Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet*, 2, 556-560.
- Takei T., Itabashi M., Moriyama T. et al. (2013). Effect of single-dose rituximab on steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*, 28, 1225-1232.
- Vivarelli, M., Massella, L., Ruggiero, B. & Emma, F. (2017). Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12 (2), 332-345.
- Waldman M., Crew R.J., Valeri A. et al. (2007). Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2, 445-453.