

7 Zusammenfassung

Mykophenolat Mofetil verlangsamt die Progression von chronischer Anti-Thy1-induzierter renaler Fibrose, ist aber nicht additiv zu einer hohen Dosis Enalapril.

In dieser Arbeit wurde erstmals der Versuch unternommen, im Tiermodell der Anti-Thy1-induzierten chronisch-progressiven Glomerulosklerose (cGS) der Ratte das Fortschreiten der Erkrankung und den damit verbundenen Funktionsverlust der Niere durch Gabe einer anti-inflammatorischen Substanz (Mykophenolat Mofetil, MMF), einer anti-fibrotischen Substanz (Enalapril, ENA) und einer Kombination aus beiden Substanzen zu verhindern. In dem Tiermodell der Anti-Thy1-induzierten chronisch-progressiven Glomerulosklerose erhielten männliche uni-nephrektomierte (NX) Wistar-Ratten einen nur kurz andauernden immunologischen Reiz, der durch die intravenöse Applikation eines Antikörpers vermittelt wurde und in einer Komplement-abhängigen Mesangiolyse resultierte. Nach diesem Insult schreitet die renale Schädigung in selbstunterhaltender, auto-progressiver Weise fort, ohne dabei zusätzlichen extrarenalen Reizen ausgesetzt zu sein, wie das beispielsweise bei hypertensiver oder diabetischer Nephropathie der Fall ist. Daher ist dieses Modell in hervorragender Art geeignet, Untersuchungen an rein intrarenal gesteuerten Prozessen durchzuführen, wie sie im Rahmen chronisch-progressiver Nierenerkrankungen zu finden sind. Insgesamt wurden dazu 56 männliche Wistar-Ratten verwendet, die in folgende Gruppen aufgeteilt wurden: a) 2-N = keine cGS/ keine NX/ keine Therapie (n=12 Tiere); b) 1-N = keine cGS/ NX/ keine Therapie (n=8 Tiere); c) cGS = cGS/ NX/ keine Therapie (n=12 Tiere); d) cGS+MMF = cGS/ NX/ Therapie mit MMF (n=8 Tiere); e) cGS+ENA = cGS/ NX/ Therapie mit ENA (n=8 Tiere); f) cGS+MMF+ENA = cGS/ NX/ Therapie mit MMF und ENA (n=8 Tiere).

Nach einer Versuchsdauer von 15 Wochen wurden Urin und Blut gewonnen und die verbliebenen Nieren nach Perfusion entnommen. Zur Überprüfung der Nierenfunktion wurden klinisch relevante Nierenfunktionsparameter, sowie repräsentative Marker der Inflammation und Fibrose ermittelt. Dazu wurden Messungen von Proteinurie (cGS 149±14 mg/ 24h; cGS+MMF 49±14; cGS+ENA 43±10; cGS+MMF+ENA 72±19), systolischem Blutdruck (148±8 mmHg: 126±5; 124±6; 123±4), der tubulointerstitiellen Matrixakkumulation (Matrix Score 2,5±0,3; 0,9±0,3; 1,1±0,3; 1,1±0,2), der tubulointerstitiellen Expression von TGF-β1 (189±31 pg/ ml: 91±22; 87±10; 107±21), der tubulointerstitiellen Lymphozyteninfiltration (112±14,4 CD4 pos. Zellen/ Sektion: 42±18,8; 45±14,7; 39±8,6) und Makrophageninfiltration (187±23,9 ED1-pos. Zellen/ Sektion: 74±19,8; 53±16,2; 97±12,0) und die Level der Plasmakreatininspiegel (1,2±0,28 mg/ dl: 0,51±0,05; 0,49±0,02; 0,49±0,03)

ermittelt. Zusätzlich wurde die tubulointerstitielle Fibronectin- und PAI-1 Expression auf Protein- und mRNA-Ebene ermittelt, sowie die glomeruläre Matrixakkumulation, glomeruläre TGF- β 1-, Fibronectin- und PAI-1-Expression auf Protein- und mRNA-Ebene, glomerulärer Lymphozyten (CD4, CD8) und Makrophageninfiltration, sowie Blutwerte, Harnstoffwerte und GFR bestimmt. Die hierfür ermittelten Werte entsprechen in ihrer Aussage den ausgewählten tubulointerstitiellen Parametern.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass MMF im Modell der Anti-Thy1-induzierten chronischen Glomerulosklerose ähnlich effektiv ist wie der klinisch etablierte „Goldstandard“ Enalapril in der Therapie chronischer Nierenerkrankungen und dass eine Kombinationstherapie aus beiden Wirkstoffen keine zusätzliche Verbesserung bezüglich relevanter Parameter zur Beschreibung chronischer Nierenerkrankungen darstellt. Diese pharmakologische Intervention liefert direkte und indirekte Hinweise darauf, dass tubulointerstitielle Zellinfiltration und tubulointerstitielle Matrixakkumulation funktionell den gleichen oder aber zumindest einen sehr ähnlichen „Pathway“ in der Progression chronischer Niereninsuffizienz beschreiten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit finden im Gegensatz zu anderen tierexperimentellen Studien bei Verabreichung einer anti-inflammatorischen, anti-fibrotischen Kombinationstherapie keine zusätzlichen additiven Effekte. Ursächlich hierfür mögen die dort gewählten Tiermodelle (hypertensive Nephropathie; Cyclosporin-induzierte Nephropathie), sowie die eingesetzten relativ niedrigeren Dosen der Wirkstoffe sein. Allerdings entsprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einer kürzlich veröffentlichten Studie aus der Humanmedizin an randomisierten Patienten mit IgA-Nephropathie, die zu Beginn der Studie mit ACE-Hemmern vorbehandelt wurden und in der Folgebehandlung MMF erhielten. Übereinstimmend mit den in dieser Arbeit gefundenen Ergebnissen, konnten in diesem Patientenkollektiv ebenfalls keine Zeichen von Additivität bezüglich einer Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie festgestellt werden.

Die Arbeit stellt somit einen wichtigen Beitrag bezüglich der therapeutischen Interventionsstrategien humaner chronisch-progressiver Nierenerkrankungen dar, da die tierexperimentell ermittelten Ergebnisse vermuten lassen, dass bei Verabreichung einer Kombinationstherapie, bestehend aus dem primär anti-inflammatorisch wirksamen MMF und dem primär anti-fibrotisch wirksamen Enalapril, bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionseinschränkung, keine zusätzlichen nephroprotektiven Effekte im Vergleich zur Verabreichung der Monotherapien erwartet werden können.

Zusammenfassend kann daher angenommen werden, dass Gewebeinflammation und Fibrose gleiche oder zumindest sehr nahe beeinanderliegende Wege beschreiten, welche

die Progression chronischer Nierenerkrankungen vermitteln und dass es keine Vorteile gibt, die eine Therapie von Patienten mit chronisch-progressiver Nierenerkrankung, bestehend aus MMF und Enalapril, rechtfertigen.