

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV

Campus Großhadern

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke

**Diagnostik, Therapie und Patientencharakteristik bei membranöser  
Glomerulonephritis**

**Monozentrische, retrospektive Datenanalyse der letzten elf Jahre  
(2008 – 2018)**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Veronika Srna

aus Poprad

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Fischereder

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Eva Hoster

Mitbetreuung: Dr. Ulf Schönermarck

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.02.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b>	<b>iii</b>
<b>Abstract (English)</b>	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>vii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>ix</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Feingewebliche Struktur der Niere	1
1.2 Glomeruläre Erkrankungen	3
1.3 Das NS und seine Komplikationen	5
1.4 Die Ätiologie des NS im Erwachsenenalter	9
1.5 Die Ätiologie der MGN	10
1.5.1 Antikörper gegen podozytäre Antigene	12
1.5.1.1 Der Phospholipase-A2-Rezeptor und Anti-Phospholipase-A2-Rezeptor-Antikörper	12
1.5.1.2 Anti-Thrombospondin type-1 domain-containing protein 7A-Antikörper	14
1.5.2 Risikofaktoren	15
1.6 Histopathologische Befunde bei MGN	16
1.7 Risikostratifizierung bei pMGN	17
1.7.1 Therapieziele	19
1.8 Die Therapie der pMGN	19
1.8.1 Nicht immunsuppressive antiproteinurische Therapie (NIAT)	19
1.8.2 sMGN	20
1.8.3 pMGN	20
1.8.3.1 Niedriges Progressionsrisiko	21
1.8.3.2 Intermediäres Progressionsrisiko	21
1.8.3.3 Hohes Progressionsrisiko	22
1.8.4 Rituximab zur Behandlung der primären MGN	23
1.9 Projektziele	24
<b>2 Methoden</b>	<b>25</b>
2.1 Studiendesign	25
2.2 Selektion der Kohorte	25
2.3 Datenmanagement	26
2.4 Statistische Auswertung	27

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>28</b>
3.1	Vorstellungszeitpunkt im NZLMU	28
3.2	Charakteristika der Kohorte	29
3.3	Ätiologie der MGN in der Kohorte	31
3.3.1	Mögliche Ursachen für sMGN	31
3.4	Therapie	33
3.4.1	Nicht immunsuppressive antiproteinurische Therapie (NIAT)	33
3.4.2	Immunsuppressive Therapie	34
3.4.2.1	Verteilung der Substanzen bei Einleiten der Therapie	34
3.4.2.2	Verteilung der Substanzen nach Umstellung der Immunsuppression	36
3.4.2.3	Gründe für die Einleitung und Umstellung der Immunsuppression	37
3.4.3	Therapieoutcome der immunsuppressiven Substanzen	39
3.4.3.1	Rituximab	39
3.4.3.2	CNI	41
3.4.3.3	Cyclophosphamid	43
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>44</b>
4.1	Ätiologie	44
4.2	Diagnostik	44
4.3	Risikostratifizierung	49
4.4	Therapie	54
4.4.1	Dosisfindung in der immunsuppressiven Therapie	65
4.5	Wahl der immunsuppressiven Therapie im klinischen Alltag	67
4.6	Besonderheiten im Posttransplantationsmonitoring	70
4.7	Limitationen und Stärken	73
<b>5</b>	<b>Ausblick</b>	<b>74</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>78</b>
6.1	Modifiziertes Ponticelli-Protokoll (zyklisches Steroid-Cyclophosphamid-Schema)	78
6.2	Cyclops-Protokoll (i.v. Cyclophosphamid-Pulstherapie) zur Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitis nach (de Groot, et al., 2009)	79
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>80</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>95</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>96</b>

## Zusammenfassung

Membranöse Glomerulonephritis (MGN) ist eine häufige Ursache für das nephrotische Syndrom (NS) im Erwachsenenalter. Der Anti-Phospholipase-A2-Rezeptor (PLA2) Antikörper steht in 70 % der Fälle im kausalen Zusammenhang mit der Entstehung der MGN. Die therapeutischen Ansätze richten sich nach den klinischen Parametern (GFR, Proteinurie) und nach den histopathologischen Veränderungen. Neuere Daten schlagen vor, dass das immunologische Monitoring bei der Therapiewahl eine entscheidende Rolle spielen kann. In dieser Arbeit wurden die klinischen Befunde und die Therapiestrategien bei MGN im Nephrologischen Zentrum der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität in München (NZLMU) ausgewertet. Insbesondere wurde auf die Veränderungen bei der Wahl der immunsuppressiven Therapie seit der Implementierung der serologischen Anti-PLA2R-Antikörper-Testung eingegangen.

In dieser monozentrischen retrospektiven Datenanalyse wurden die diagnostischen und therapeutischen Ansätze bei Patient\*innen, die im Zeitraum von 1.1.2008 bis 31.12.2018 mit einer histologisch gesicherten MGN im NZLMU behandelt wurden, ausgewertet. 71 Patient\*innen wurden identifiziert. Entsprechend der datenschutzrechtlichen Anforderungen konnten Daten von insgesamt 32 Patient\*innen ausgewertet werden.

Das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose betrug 52 Jahre (SA: 15). Männer waren häufiger betroffen als Frauen (23 vs. 9). Die durchschnittliche eGFR (MDRD) bei der Erstdiagnose lag bei 79 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (SA: 33; n=26) und die quantitativ gemessene Proteinurie bei 7,3 g Protein/g Kreatinin (SA: 4,5; n=23). Im Zuge der Erkrankung wurde bei insgesamt 29 Patient\*innen der Anti-PLA2R-Antikörper-Titer im Serum bestimmt (IIF, Euroimmun AG), von denen 20 positiv getestet wurden. Die Titerstärke reichte von 1:10 bis 1:6400. Mögliche sekundäre Ursachen für MGN wurden bei 2 Patient\*innen identifiziert. Bei beiden wurde im Serum kein Anti-PLA2R-Antikörper nachgewiesen.

Die nicht-immunsuppressive antiproteinurische Therapie (NIAT) wurde bei der Mehrheit (57 %) der Patient\*innen mit einem ACE-Hemmer eingeleitet, gefolgt von AT1-

Antagonisten (30 %). 90 % der Patient\*innen erhielten eine immunsuppressive Therapie durchschnittlich 6 Monate ( $m=0,5$  Jahre) nach der Diagnosestellung. Dabei lässt sich seit der Implementierung der Anti-PLA2R-Antikörper Testung eine klare Tendenz zugunsten der immunologischen Therapiesteuerung erkennen, welche sich auch in der Wahl der Substanzklasse widerspiegelt. Während bis 2014 Calcineurininhibitoren (CNI) als Immunsuppressiva der ersten Wahl eingesetzt wurden, kam seit 2015 vermehrt der chimäre monoklonale Anti-CD20-Antikörper Rituximab zum Einsatz. Die Therapie mit CNI erzielte bei einem ausgewählten Patient\*innenkollektiv nach 12 Monaten einen Rückgang der Proteinurie um knapp 12 % ( $p=0,801$ ;  $n=6$ ) und nach 18 – 24 Monaten um knapp 45 % ( $p=0,239$ ;  $n=4$ ). Das immunologische Therapiemonitoring kombiniert mit dem Einsatz von Rituximab führte bei einem ausgewählten Patient\*innenkollektiv zu einem Abfall der Proteinurie um 47 % nach 12 Monaten ( $p=0,034$ ;  $n=11$ ) und um 75 % nach 18 – 24 Monaten ( $p=0,002$ ;  $n=8$ ). Cyclophosphamid wurde größtenteils im Rahmen der Eskalation der Immunsuppression verwendet. Unter dieser Therapie ließen sich deskriptiv folgende Veränderungen der Proteinurie beobachten: Anstieg um knapp 16 % nach 12 Monaten ( $n=3$ ) und Senkung um knapp 44 % nach 18 – 24 Monaten ( $n=3$ ). Zudem deuten die deskriptiv dargestellten Parameter auf einen langsameren Abfall der GFR unter der Therapie mit Rituximab im Vergleich zu CNI über einen Zeitraum von 5 Jahren ( $n=4$ ) hin. Bei einer sehr geringen Fallzahl ist die Aussagekraft dieser Tendenz deutlich eingeschränkt.

## Abstract (English)

Membranous nephropathy (MN) is one of the primary causes of nephrotic syndrome (NS) in adults. Anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody is the causative agent of up to 70 % of all MN cases. The therapeutic approach for MN is based on clinical (GFR, proteinuria) and histological findings. Recent data suggest that immunological approach and monitoring may play a significant role in disease management. In this thesis, I summarized clinical findings and therapeutic approach to MN in the Department of Nephrology of the Ludwig-Maximilians-University Hospital in Munich (NZLMU) with an emphasis on immunosuppression and identified how therapeutic approaches have changed since the implementation of PLA2R antibody testing.

In this single-center data analysis study, diagnostic and treatment patterns of patients who were treated for MN between January 1<sup>st</sup> 2008 and December 31<sup>st</sup> 2018, were evaluated. 71 patients with biopsy proven MN were identified using medical records and patients' files. Following the requirements of the Ethics Committee of the Medical Faculty of the Ludwig-Maximilians-University Munich, follow up data have only been evaluated for patients who or whose closest relatives had given consent. The data of 32 patients could be followed up.

The mean age at the time of diagnosis was 52 years (SD: 15). MN affected more male than female (23 vs 9) participants. The mean GFR (MDRD) at the time of diagnosis was 79 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (SD: 33; n=26); mean quantitatively measured proteinuria was 7,3 g Protein/g Creatinine (SD: 4,5; n=23). During the observation period, 29 patients were serologically tested for PLA2R antibody at some point (IIF, Euroimmun AG), of whom 20 had positive results (titer min. 1:10, titer max. 1:6400) and 9 remained negative. Possible secondary causes for MN by the time of the diagnoses were identified in 2 patients. Both had negative results for the PLA2R antibody in serum.

ACE inhibitors were used as non-immunosuppressive antiproteinuric therapy (NIAT) in the majority of patients (57 %), followed by angiotensin II receptor blockers (30 %). 90 % of the patients received immunosuppressive therapy, on average 6 months (m=0,5 years) after the initial diagnosis. Coinciding with the implementation of PLA2R antibody testing, the CD20 antibody Rituximab gradually replaced other immunosuppressive agents such as calcineurin inhibitors (CNI) as primary immunosuppressive therapy.

In selected patients, CNI achieved a reduction of proteinuria by almost 12 % after 12 months ( $p=0,801$ ;  $n=6$ ) and by almost 45 % after 18 – 24 months ( $p=0,239$ ;  $n=4$ ). In selected patients, the serology-based therapy monitoring combined with the use of Rituximab achieved a reduction of proteinuria by 47 % after 12 months ( $p=0,034$ ;  $n=11$ ) and by 75 % after 18 – 24 months ( $p=0,002$ ;  $n=8$ ). Cyclophosphamide was mostly used for escalation of the immunosuppressive therapy and led to following changes in proteinuria: increase of almost 12 % after 12 months ( $n=3$ ) and decrease of almost 44 % after 18 – 24 months ( $n=3$ ). In addition, long-term descriptively shown data suggest a slower decline of renal function (GFR) in patients treated with Rituximab compared to CNI over a period of 5 years ( $n=4$ ). However, the number of cases is rather small, which leads to a very limited validity.

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Gesamtübersicht der Kohorte.	26
<b>Abbildung 2:</b> Alter (n=32) und quantitative Proteinurie (n=23) bei der Diagnosestellung (T0).	30
<b>Abbildung 3:</b> Kreatinin und MDRD-eGFR bei der Erstdiagnose (T0). n=26	30
<b>Abbildung 4:</b> Geschlechter- und Anti-PLA2R-Antikörper-Verteilung in der Kohorte.	31
<b>Abbildung 5:</b> Nicht immunsuppressive antiproteinurische Therapie (NIAT).	33
<b>Abbildung 6:</b> Verteilung der immunsuppressiven Therapie bei Einleitung der Immunsuppression.	34
<b>Abbildung 7:</b> Erste immunsuppressive Therapie abhängig vom Zeitpunkt der Therapieeinleitung.	36
<b>Abbildung 8:</b> Anti-PLA2R-Antikörper-Titer und Proteinurie über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren nach Einleiten der Therapie mit Rituximab.	40
<b>Abbildung 9:</b> Anti-PLA2R-Antikörper-Titer und Proteinurie über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren nach Einleiten der Therapie mit CNI.	42
<b>Abbildung 10:</b> Bei einem Follow Up von 5 Jahren deutet die deskriptive Datendarstellung auf eine bessere GFR hin.	42

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Relative Wahrscheinlichkeit einer glomerulären Erkrankung, sich klinisch primär als nephrotisches oder nephritisches Syndrom zu manifestieren. Abgeändert übernommen nach Jenette und Falk (2018).	4
<b>Tabelle 2:</b> Klinische Definition des NS im Erwachsenenalter. Abgeändert übernommen nach Nishi, et al. (2016).	5
<b>Tabelle 3:</b> Sekundäre Ursachen für MGN. Abgeändert übernommen nach Cattran, De Vriese, & Fervenza (2018).	12
<b>Tabelle 4:</b> Ultrastrukturelle Stadien der pMGN.	16
<b>Tabelle 5:</b> Ultrastrukturelle Veränderungen typisch für sMGN.	17
<b>Tabelle 6:</b> Traditionelle Bewertung des Therapieansprechens abgeändert übernommen nach De Vriese, Glassock, Nath, Sethi, & Fervenza (2017).	19
<b>Tabelle 7:</b> Patient*innenanzahl bezogen auf den Zeitpunkt der Erstvorstellung im Zentrum.	29
<b>Tabelle 8:</b> Patient*innencharakteristika bei der Erstdiagnose der MGN.	29
<b>Tabelle 9:</b> Sekundäre Ursachen für die membranösen Glomerulonephritis und Anti-PLA2R-Antikörper-Status in der Kohorte.	32
<b>Tabelle 10:</b> Übersicht der malignen Tumorerkrankungen in der Kohorte.	32
<b>Tabelle 11:</b> Erkrankungsspezifische Parameter zu Beginn einer Erstlinientherapie mittels Rituximab.	35
<b>Tabelle 12:</b> Verteilung der Substanzen bei Umstellung der Immunsuppression und zeitlicher Verlauf bezogen auf absoluten Zeitpunkt im Rahmen der Erkrankung (T) und die Dauer der immunsuppressiven Therapie vor der Umstellung (in Jahren).	37
<b>Tabelle 13:</b> Verteilung der Substanzen und erkrankungsspezifische Parameter bei der Eskalierung der Immunsuppression.	38
<b>Tabelle 14:</b> Verteilung der Substanzen bei der Deeskalierung der Immunsuppression und deren Gründe.	39
<b>Tabelle 15:</b> Faktoren, die mit einer progredienten Verschlechterung der Nierenfunktion im Rahmen der MGN assoziiert sind.	46
<b>Tabelle 16:</b> Dosisanpassung der i.v. Cyclophosphamid-Pulstherapie an das Alter und an die Nierenfunktion nach Cyclops-Protokoll nach (de Groot, et al., 2009).	79

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	angiotensin converting enzyme
ASN	American Society of Nephrology
AT <sub>1</sub>	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
CKD-EPI	Chronic Kindey Disease Epidemiology Collaboration
CNI	Calcineurininhibitor
EDTA	European Dialysis and Transplant Association
eGFR	errechnete glomeruläre Filtrationsrate
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ERA	European Renal Association
FSGS	fokal segmentale Glomerulosklerose
GN	Glomerulonephritis
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HLA	Haupthistokompatibilitätskomplex
IIF	indirekte Immunfluoreszenz
IQR	Interquartilsabstand
iMGN	idiopathische membranöse Glomerulonephritis
ISN	International Society of Nephrology
i.v.	intravenös
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KO	Körperoberfläche
KUM	Klinikum der Universität München
LR	likelihood ratio
MAP	mitogen-activated protein
MCG	minimal-Change-Glomerulopathie
MDRD	Modificaion of Diet in Renal Disease
MGN	membranöse Glomerulonephritis
MPA	mikroskopische Polyangiitis
NIAT	nicht-immunsuppressive antiproteinurische Therapie

NiS	nephritisches Syndrom
NS	nephrotisches Syndrom
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
NZLMU	Nephrologisches Zentrum der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität in München
OR	odds ratio
PLA2	Phospholipase A2
pMGN	primäre membranöse Glomerulonephritis
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RPGN	rapid progressive Glomerulonephritis
RU	relative units
SD	standard deviation
SLE	systemischer Lupus erythematodes
sMGN	sekundäre membranöse Glomerulonephritis
THSD7A	Thrombospondin type-1 domain-containing protein 7A

# 1 Einleitung

## 1.1 Feingewebliche Struktur der Niere

---

Ein Nephron bildet die funktionelle Einheit der Niere. Jede humane Niere beinhaltet ungefähr eine Million Nephrone. Das Nephron besteht aus einem Glomerulus mit dem juxtaglomerulären Apparat, dem dicken absteigenden Teil des proximalen Tubulus, dem dünnen ab- und aufsteigenden Teil der Henle-Schleife, dem dicken aufsteigenden distalen Tubulus und einem Verbindungstubulus, der im Sammelrohr mündet. Alle Partes convolutae des Nephrons (Glomerulus, Pars convoluta des distalen und des proximalen Tubulus) liegen im Kortex. Je nach Lage dieser gewundenen Nephronabschnitte im Kortex wird unter kortikal und juxtamedullär liegenden Nephrone unterschiedet. Je juxtamedullärer sie liegen, desto tiefer in die Medulla reicht die Henle-Schleife des entsprechenden Nephrons (Hoenig & Hladik, 2018).

Die Nieren gehören zu den am besten durchbluteten Organsystemen des menschlichen Körpers. Bis zu 25 % des Herzzeitvolumens versorgt beide Nieren (Schulte, 2007). Beide Nierenarterien entspringen der Aorta. Anatomische Variationen finden sich bei etwa 25 – 40 % der Population (Hoenig & Hladik, 2018). Nach der Einmündung der A. renalis in den Nierenhilus, teilt sich diese in der Regel in 5 Segmentarterien (Schulte, 2007). Aus den Segmentarterien gehen Aa. interlobares ab, die wiederum zu den Aa. arcuatae der Pyramidenbasis werden. Aus den Aa. arcuatae gehen die Aa. interlobulares ab, die zum Kortex hin verlaufen und letztlich die Arteriolen afferens des Glomerulus speisen (Hoenig & Hladik, 2018). Die afferenten Arteriolen teilen sich in die glomerulären Kapillaren und verlassen den Glomerulus als efferente Arteriolen. Das Gefäßbett der glomerulären Kapillare ist das einzige Gefäßbett des menschlichen Körpers, das von zwei Widerstandsgefäßen umgeben wird. Folglich beeinflussen Veränderungen im Widerstand der Arteriolen den glomerulären Druck und damit die glomeruläre Filtration (Hoenig & Hladik, 2018).

Der Glomerulus besteht aus einem komplexen Kapillarknäuel, das für die selektive Ultrafiltration des Plasmas verantwortlich ist. Die Wand der glomerulären Kapillare ist permeabel für kleinere lösliche Substanzen (Wasser, Natrium, Harnstoff). Größere Moleküle wie zum Beispiel Albumin passieren das fenestrierte Endothel der Kapillare

## Einleitung

---

nicht. Die glomeruläre Basalmembran fungiert als zusätzlicher gröÙenselektiver ProteinfILTER. Die äußere Beschichtung der Kapillare wird durch das viszerale Epithel, das aus Podozyten besteht, gebildet. Diese hoch spezialisierten, mit basalen Fußfortsätzen ausgestatteten Zellen interdigitieren untereinander und bilden die sogenannte Schlitzmembran. Die intrazellulären Schlitzlöcher sind die entscheidende Barriere für Proteine mit einem größeren Molekulargewicht, zu denen unter anderem Immunglobuline, Transferrin, Antithrombin III usw. gehören. Ist die Filtrationsbarriere beschädigt, kommt es zu einem unselektiven glomerulären Proteinverlust, dessen klinisches Vollbild als nephrotisches Syndrom (NS) bezeichnet wird (Hoenig & Hladik, 2018; Jenette & Falk, 2018; Schönermark, Fischereder, & Samtleben, 2011).

Der juxtaglomeruläre Apparat besteht aus spezialisierten Zellen, die eine zentrale Rolle bei der Regulation der glomerulären Filtrationsrate (GFR), des Natrium-Chlorid- und des Volumenhaushaltes spielen. Die Sekretgranula der Myoepithelzellen der afferenten Arteriole enthalten die Protease Renin, die beim Rückgang der Perfusion oder Erhöhung des Sympathikotons freigesetzt wird und somit die Kaskade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) auslöst (Hoenig & Hladik, 2018; Schulte, 2007).

Das glomeruläre Ultrafiltrat beträgt bei einer altersentsprechenden GFR ca. 180 l/Tag und fließt anschließend durch das Tubulussystem, wo der Großteil des Ultrafiltrats reabsorbiert wird, was zu einer täglichen Urinproduktion zwischen 1 – 2 l führt (Hoenig & Hladik, 2018). Da die tubuläre Zellmembran lipidbeschichtet ist, werden unterschiedliche transzelluläre Kanäle für die Rückresorption benötigt (Kettritz & Luft, 2015). Etwa 60 % des Ultrafiltrats wird im proximalen Tubulus rückresorbiert, sodass eine große Oberfläche benötigt wird, was durch den Bürstensaum der Mikrovilli gewährleistet wird. Der primäre Natriumtransporter der luminären Membran ist der  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  Austauscher. Am Ende des proximalen Tubulus ändert sich der Zelltyp und das Filtrat gerät in den dünnen absteigenden Teil der Henle Schleife, bevor er nach Passieren einer Kehre in den aufsteigenden Teil der Henle Schleife fließt. Hier spielt der  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  Kotransporter eine wichtige Rolle, der eine  $\text{K}^+$  abhängige  $\text{Na}^+$  Rückresorption ermöglicht. Die dadurch entstandene positive Spannung führt zur passiven Rückresorption von  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{Mg}^{2+}$ . Zusätzlich ist der aufsteigende Schenkel der Henle Schleife durch die relative Wasserimpermeabilität für die Konzentration des Urins zuständig. Die Zellen des distalen Tubulus sind ebenfalls wasserimpermeabel und beinhalten ei-

nen Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> Kotransporter. Die Natriumrückresorption erfolgt somit ohne Rückresorption von Wasser, sodass das Filtrat verdünnt wird. Zudem wird hier Ca<sup>2+</sup> aktiv rückresorbiert. Im Sammelrohr wird der endgültige Urin produziert. Durch die Na<sup>+</sup> Kanäle an der luminalen Seite der sog. Hauptzellen wird das Na<sup>+</sup> rückresorbiert, was zu einer negativen Spannung führt. Dadurch wird K<sup>+</sup> in das Lumen sezerniert. Dies ist der wichtigste Vorgang der Kaliumausscheidung. Die verschiedenen Kanäle des Tubulussystems sind Ansatzpunkte der medikamentösen Therapie zur Regulation des Volumen-/Elektrolythaushaltes (Kettritz & Luft, 2015; Hoenig & Hladik, 2018). Sind bestimmte Gene, die für Proteine der tubulären Transporter kodieren mutiert, führt dies zu genetischen Erkrankungen, die sich durch tubuläre Elektrolytverluste präsentieren (zum Beispiel das Bartter- und Gitelman-Syndrom) (Alscher, 2015).

Im weiteren Verlauf beschäftigt sich diese Arbeit mit den glomerulären Erkrankungen. Auf den detaillierten Aufbau des Tubulussystems sowie die Pathophysiologie der tubulointerstitiellen Erkrankungen wird dementsprechend nicht näher eingegangen.

## 1.2 Glomeruläre Erkrankungen

---

Erkrankungen der Nierenkörperchen (Glomeruli, pl.) resultieren in klinisch höchst unterschiedlichen Krankheitsbildern (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012). Hierbei reicht die Bandbreite von einer klinisch asymptomatischen Hämaturie oder Proteinurie bis hin zu einer rapid progressiven Glomerulonephritis (RPGN) im Rahmen einer Systemerkrankung (e. g. pulmorenales Syndrom). Bereits die Anamnese bietet erste Hinweise auf das Vorliegen einer glomerulären Erkrankung. Beispielsweise ist ein rötlich-braunes Farbspektrum des Urins suggestiv für das Vorliegen einer Makrohämaturie, schäumender Urin für eine Proteinurie (Schönermark, Fischereder, & Samtleben, 2011). Historisch bedingt wird grundsätzlich zwischen zwei klinischen Syndromen differenziert, dem sog. nephritischen (NiS) und dem nephrotischen Syndrom (NS).

Das NiS präsentiert sich typischerweise durch ein akutes, oligo-anurisches Nierenversagen bei neu aufgetretener arterieller Hypertonie sowie Ödembildung infolge der Wasserretention. Urinchemisch lässt sich regelhaft eine Hämaturie mit einem aktiven Urinsediment nachweisen, bestehend aus Erythrozytenzylindern oder aber einer signifikanter Akanthozyturie (Dad & Gilbert, 2018). Ursächlich hierfür ist eine Läsion bzw.

## Einleitung

Ruptur der glomerulären Kapillarwand mit einem Übertritt der Erythrozyten in die ableitenden Harnwege, die zu den charakteristischen Verformungen führen (Jenette & Falk, 2018).

Beim NS steht eine große Proteinurie (> 3,5 g/Tag) mit dem resultierenden Proteinverlust im Vordergrund, der mit einer Hypalbuminämie, einer kompensatorischen Dyslipidämie sowie ebenfalls einer Ödembildung assoziiert ist (Schönermark, Fischereider, & Samtleben, 2011). Führend ist hierbei die gesteigerte Permeabilität der Kapillarwand, insbesondere durch den Verlust der epithelial gelegenen Podozyten bzw. deren Fußfortsätze (Jenette & Falk, 2018). Die verschiedenen Glomerulopathien können sich klinisch äußerst variabel manifestieren und unterschiedliche Merkmale eines NiS oder NS aufweisen, wobei sich zumindest eine Prädisposition hinsichtlich eines der jeweiligen Syndrome ergibt (vgl. Tab. 1).

Glomeruläre Erkrankung	Nephrotisches Syndrom (NS)	Nephritisches Syndrom (NiS)
Minimal Change Glomerulopathie	++++	-
Membranöse Glomerulonephritis	++++	-
Diabetische Glomerulosklerose	++++	+
Amyloidose	++++	+
Fokal Segmentale Glomerulosklerose	+++	++
Fibrilläre Glomerulonephritis	+++	++
Mesangioproliferative Glomerulopathie <sup>1</sup>	++	++
Membranoproliferative Glomerulonephritis <sup>2</sup>	++	+++
Proliferative Glomerulonephritis <sup>1</sup>	++	+++
Akute postinfektiöse Glomerulonephritis	+	++++
Halbmondförmige Glomerulonephritis <sup>3</sup>	+	++++

<sup>1</sup>Das histopathologische Bild einer mesangioproliferativen und proliferativen Glomerulonephritis kommt bei verschiedenen zugrunde liegenden Glomerulopathien, wie beispielsweise einer IgA-Nephropathie, C3-Glomerulopathie und Lupus-Nephritis, vor.

<sup>2</sup>Der membranoproliferativen Glomerulonephritis liegen multiple renale Grunderkrankungen wie eine Immunkomplex-Erkrankung (infektiöser, autoimmuner und monoklonaler Genese) und C3 Glomerulopathie, zugrunde.

<sup>3</sup>Mögliches histologisches Bild der Immunkomplex-Glomerulonephritis (GN), der C3-Glomerulopathie, der anti-glomeruläre-Basalmembran-Antikörper Glomerulonephritis (anti-GBM GN) und der anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper-Glomerulonephritis (ANCA-assoziierte GN).

**Tabelle 1:** Relative Wahrscheinlichkeit einer glomerulären Erkrankung, sich klinisch primär als nephrotisches oder nephritisches Syndrom zu manifestieren. Abgeändert übernommen nach Jenette und Falk (2018).

### 1.3 Das NS und seine Komplikationen

---

Die international anerkannte Definition des NS besteht aus drei laborchemischen und einem klinischen Parameter (vgl. Tab. 2). Hierbei stellen die große Proteinurie sowie die Hypalbuminämie die unabdingbaren Voraussetzungen zur Diagnosestellung dar. Additiv tritt eine kompensatorische Dyslipoproteinämie oder eine Ödembildung zwar regelhaft simultan auf, ohne jedoch zwingend erforderlich zu sein (Nishi, et al., 2016). Hingegen wird im deutschsprachigen Raum oft erst dann die Diagnose eines NS gestellt, sobald alle vier Parameter erfüllt sind (Schönermark, Fischereeder, & Samtleben, 2011).

- 
1. **Proteinurie  $\geq 3,5$  g/Tag\***

---

  2. **Hypalbuminämie: Serum-Albumin  $\leq 3,0$  g/dl\***

---

  3. **Ödeme**

---

  4. **Dyslipidämie (Hyper-LDL-Cholesterinämie)**

---

\*Unabdingbare Voraussetzungen für die Diagnose eines NS.

***Tabelle 2:** Klinische Definition des NS im Erwachsenenalter. Abgeändert übernommen nach Nishi, et al. (2016).*

Die Komplikationen des NS spiegeln den unselektiven renalen Proteinverlust wider und verursachen systemische Begleitphänomene. Die Störung der Filtrationsbarriere führt zum Verlust der Proteine mit einem größeren Molekulargewicht wie zum Beispiel Albumin (65 – 70 kDa), Transferrin (80 kDa), Antithrombin III (58 kDa) und IgG (150 kDa). Kompensatorisch wird die hepatische Lipoproteinsynthese gesteigert, die zu einer Hyperlipoproteinämie und konsekutiv zu einer akzelerierten Atherosklerose führt (Jenette & Falk, 2018). Der Immunglobulin-Mangel führt zur erhöhten Infekt-Anfälligkeit (Jenette & Falk, 2018).

Durch das Disäquilibrium der hämostaseologischen Proteine entsteht eine systemische Hyperkoagulabilität. Die genaue Pathogenese ist hier noch nicht ausreichend untersucht. Eine Kombination aus erniedrigten Spiegel der körpereigenen antikoagulatorisch wirkenden Substanzen wie Protein C und S, Plasminogen und AT III durch den renalen Proteinverlust und erhöhter Lebersynthese der prothrombotischen Faktoren bietet einen plausiblen Erklärungsansatz (Sharp & Olivero, 2018). Patient\*innen

## Einleitung

---

mit NS weisen höhere Spiegel an Faktor V, VII und Alpha-2-Makroglobulin, die thrombogen wirken, auf (Mirrakhimov, Ali, Barbaryan, Prueksaritanond, & Hussain, 2014). Hypalbuminämie führt zur gesteigerten Synthese von Thromboxan A<sub>2</sub>. Das in den Thrombozyten gebildete Prostaglandin aktiviert die Thrombozytenaggregation und führt somit zur erhöhten arteriellen Thrombusbildung (Fahal, McClelland, Hay, & Bell, 1994).

Patient\*innen mit einer nephrotischen Proteinurie (> 3,5 g/Tag) haben insbesondere in den ersten sechs Monaten nach der Diagnosestellung, verglichen mit der gesunden Normalbevölkerung, ein ca. achtfach höheres absolutes Risiko, ein venöses oder arterielles thrombembolisches Ereignis zu entwickeln (Mahmoodi, et al., 2008). Das Risiko und die Art des thrombembolischen Ereignisses (Bsp. tiefe Beinvenenthrombose, Nierenvenenthrombose, Lungenarterienembolie) sind von der renalen Grunderkrankung abhängig. Die MGN ist mit einem höheren Risiko für thrombembolische Ereignisse assoziiert als andere Erkrankungen des nephrotischen Formenkreises (Barbour, et al., 2012; Mahmoodi, et al., 2008). In einer größeren Kohorte von insgesamt 898 Patient\*innen mit einer bioptisch gesicherten MGN erlitten 7,2 % mindestens einmal ein venöses thrombembolisches Ereignis. Die Serumalbuminkonzentration zeigte sich als der signifikanteste unabhängige prädiktive Faktor beim Auftreten von venösen Thrombembolien. Patient\*innen mit einer Konzentration < 2,8 g/dl wiesen ein signifikant höheres Risiko für ein venöses thrombotisches Ereignis auf (9,4 % vs. 3,2 %) (Lionaki, et al., 2012).

Für arterielle Verschlüsse im Rahmen des NS, scheint diese Abhängigkeit nicht gegeben zu sein. Vielmehr spielen kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum) sowie Geschlecht und Alter vor dem Auftreten eines arteriellen Verschlusses eine übergeordnete Rolle (Mahmoodi, et al., 2008).

Um die Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation zu prüfen, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis (Blutung vs. Embolie/Thrombose) bedacht werden. Hierfür wurde speziell für Patient\*innen mit MGN eine internetbasierte Entscheidungshilfe zur individuellen Nutzen-Risiko-Evaluation implementiert ([med.unc.edu/gntools](http://med.unc.edu/gntools)) (Taewoo, et al., 2014). Allerdings geht die Evidenzlage hinsichtlich der Indikationsprüfung zur prophylaktischen Antikoagulation nicht über klinische Outcome-Studien hinaus.

## Einleitung

---

Der niedrige onkotische Druck führt zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), der in einer Flüssigkeitsretention mit entsprechender Ödembildung und der arteriellen Hypertonie resultieren kann (Schönermark, Fischereider, & Samtleben, 2011).

NS kann sich variabel auf die Schilddrüsenfunktion auswirken, da durch den unselektiven renalen Proteinverlust auch Transportproteine wie Thyroxin-bindendes Globulin (TBG, 59 kDa) betroffen sind (Kimmel & Kuhlmann, 2015). Bei einer normalen Nierenfunktion sind trotz einer erniedrigten Gesamtkonzentration des Tetrajodthyronins (T<sub>4</sub>) und Trijodthyronins (T<sub>3</sub>) die meisten Patient\*innen klinisch euthyreot mit einer normalen Konzentration des freien T<sub>4</sub> (fT<sub>4</sub>), freien T<sub>3</sub> (fT<sub>3</sub>) und des Thyreotropins (TSH) (Feinstein, Kaptein, Nicoloff, & Massry, 1982). Somit stehen diese Veränderungen klinisch im Hintergrund und sind in den *Kidney Disease: Improving Global Outcome* (KDIGO) Leitlinien nicht berücksichtigt (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2021).

Nach der im November 2017 durch KDIGO organisierten *Controversies Conference* wurden die Leitlinien aus dem Jahr 2012 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012) zu den Behandlungsstrategien der Begleitscheinungen der glomerulären Erkrankungen revidiert (Floege, et al., 2019). Hinsichtlich der arteriellen Hypertonie wird bei einer Proteinurie > 1 g/Tag ein Zielblutdruck von 125/75 mmHg unter strenger Einhaltung einer diätetischen Natriumrestriktion auf < 1500 mg/Tag angestrebt (Floege, et al., 2019). Die präferierten Substanzklassen sind im Hinblick auf die Reduktion der Hyperfiltration die nephroprotektiv wirkenden Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer) oder aber die Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (AT<sub>1</sub>-Antagonisten) (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012). Supportiv sollten Aldosteron-Antagonisten angesetzt werden, die sowohl die kardiovaskuläre Mortalität als auch die Albuminurie senken (Floege, et al., 2019).

Trotz der initial normwertigen oder sogar gesteigerten glomerulären Filtrationsrate (GFR) treten begleitend therapierefraktäre Ödeme regelhaft auf. Hierbei bieten sich in der Dauertherapie insbesondere oral applizierbare Schleifendiuretika mit einer guten Bioverfügbarkeit, zum Beispiel Torasemid an. Eine sequenzielle Nephronblockade,

## Einleitung

---

bestehend aus der Kombination eines Schleifen- und Thiaziddiuretikums, wäre ebenfalls denkbar und hat sich auch bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion trotz formaler Kontraindikation klinisch bewährt. Allerdings kann bei einer schweren Volumenüberladung ein intestinales Wandödem entstehen, wodurch die orale Wirkstoffabsorption beeinträchtigt wird. Insofern ließe sich eine gewünschte Volumendepletion vorrangig durch die intravenöse Arzneimittelgabe erzielen (Schönermark, Fischereider, & Samtleben, 2011). Die Ultima Ratio stellt die Ultrafiltration dar (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012).

Bezüglich der Dyslipoproteinämie und Hypercholesterinämie gibt KDIGO Empfehlungen zur Pharmakotherapie bei Patient\*innen mit einer chronischen Niereninsuffizienz in Abhängigkeit von Alter, Nierenfunktion und vorangegangenen kardiovaskulären Ereignissen unabhängig von der Genese der renalen Grunderkrankung (Group., 2013). Die 2019 publizierte Schlussfolgerungen der KDIGO nach der *Controversies Conference* zum Management der glomerulären Erkrankungen geben keine eindeutigen Empfehlungen zur Behandlung der Fettstoffwechselstörungen im Rahmen des NS. Dies wird vor allem auf die durchaus heterogene Ätiologie der glomerulären Erkrankungen zurückgeführt (Floege, et al., 2019). In einer retrospektiven Registerstudie wurde das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu entwickeln, von 404 Patient\*innen mit einer bioptisch gesicherten primären MGN (pMGN) untersucht. Die kumulative Inzidenzrate für ein kardiovaskuläres Ereignis lag bei 4,4 %, 5,4 % und 8,2 % im ersten, zweiten, dritten und fünften Jahr nach der Diagnosestellung, während die kumulative Inzidenzrate für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz zum demselben Zeitpunkt bei 5,6 %, 8,9 % und 11,9 % lag. In der Patient\*innensubgruppe mit einer guten Nierenfunktion bei der Diagnosestellung ( $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) überschritt das geschätzte Inzidenzrisiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses das Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz im ersten, zweiten und dritten Jahr. Die kumulative Inzidenzrate betrug 2,6 %, 3,7 % und 6,4 % für ein kardiovaskuläres Ereignis vs. 0,5 %, 2,5 % und 6,1 % für das Auftreten der terminalen Niereninsuffizienz. Die Autor\*innen postulierten daraus eine relativ hohe Inzidenz an kardiovaskulären Ereignissen bereits im frühen Stadium der Erkrankung und schlagen vor, dass die Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse als auch therapeutisches Outcome im klinischen Management der pMGN erwogen werden soll (Taewoo, et al., 2016).

Hinsichtlich des Infektionsrisikos steht weniger die glomeruläre Grunderkrankung im Vordergrund als vielmehr eine hierfür vorgesehene immunsuppressive Therapie. Insbesondere ist der Hepatitis B-Impfstatus vor Remissionsinduktion im Rahmen einer Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder einer Mikroskopischen Polyangiitis (MPA) mit dem B-Zell depletierenden Antikörper Rituximab zu überprüfen, um eine potentielle Reaktivierung zu vermeiden (Floege, et al., 2019). Bei wiederkehrenden Infektionen empfiehlt sich die qualitative und quantitative Immunglobulinbestimmung, wobei eine IgG-Substitution bei dauerhaft gemessenen Serumkonzentrationen unterhalb von 600 mg/dl individuell erwogen werden kann (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012).

Gegenwärtig erfolgt die Einschätzung der Nierenfunktion weiterhin durch das Serumkreatinin und die Proteinurie. Auf Grund des sog. kreatininblinden Bereichs liegt eine schwere Beeinträchtigung der GFR bei Erstdiagnose eines NS primär nicht vor. Die MGN stellt die häufigste GN mit NS im Erwachsenenalter dar, wobei ca. 90 % der Patient\*innen bei Erstdiagnose, gemessen anhand des Serumkreatinins, eine altersentsprechende Nierenfunktion aufweisen (Cattran, De Vriese, & Fervenza, Membranous Nephropathy, 2018). Allerdings hängt die Nierenfunktionseinschränkung, neben der jeweiligen Grunderkrankung, zudem vom Alter und den entsprechenden Komorbiditäten der Patient\*innen maßgeblich ab (Trachtman, Hogan, & Radhakrishnan, 2018; Cattran, De Vriese, & Fervenza, Membranous Nephropathy, 2018).

### **1.4 Die Ätiologie des NS im Erwachsenenalter**

---

Grundsätzlich können sämtliche glomeruläre Erkrankungen zu einer nephrotischen Proteinurie führen. Zu den primären renalen Erkrankungen, die sich proteinurisch manifestieren, gehören die Minimal-Change-Glomerulopathie (MCG), die fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS) und die MGN. Bei den sekundären Ursachen stehen die diabetische Glomerulosklerose und die Amyloidose im Vordergrund (Jenette & Falk, 2018). In Spanien wurde die klinische Manifestation der jeweiligen Grunderkrankung von 9378 nierenbiopsierten Patient\*innen des dortigen GN-Registers mit den entsprechenden histopathologischen Befunden korreliert. Hierbei wurden die Patient\*innen vorab in drei Altersgruppen unterteilt: Kinder (< 15 Jahre), Erwachsene (15 bis

65 Jahre) und ältere Erwachsene (> 65 Jahre). Die am häufigsten verbreitete Erkrankung des nephrotischen Formenkreises war in der Gruppe der Erwachsenen die MGN (24,2 %), gefolgt von der MCG (15,7 %) sowie von den glomerulären Veränderungen im Rahmen eines systemischen Lupus Erythematoses (13,6 %), der FSGS (12,3 %), der membranoproliferativer GN (6,9 %), der Amyloidose (5,7 %), der IgA-Nephropthie (5,9 %) und der diabetischen Glomerulosklerose (3,5 %). Bei älteren Erwachsenen ließ sich eine ähnliche Verteilung herausarbeiten mit jedoch größeren Anteilen an Patient\*innen, die an einer Amyloidose (17,2 %) oder einer diabetischen Glomerulosklerose (5,0 %) litten (Rivera, López-Gómez, & Pérez-García, 2004). Des Weiteren besteht beim NS eine männliche Prädominanz (3:2) in allen Altersgruppen (Rivera, López-Gómez, & Pérez-García, 2004). Registerdaten aus den USA suggerieren neben einer Altersabhängigkeit auch die ethnische Zugehörigkeit als Risikofaktor. In der afroamerikanischen Bevölkerungsgruppe ist die FSGS mit ca. 50 % die häufigste Ursache für ein NS (Haas, Meehan, Karrison, & Spargo, 1997). Bei den japanischen Registerdaten steht die MGN an erster Stelle der primären glomerulären Erkrankungen mit nephrotischer Manifestation (Nishi, et al., 2016). Auf Grund des Themenschwerpunkts dieser Arbeit wird der Fokus im Folgenden auf die MGN gelegt.

### 1.5 Die Ätiologie der MGN

---

Die Suche nach der Ätiologie des NS (d. h. nach der glomerulären Grunderkrankung) ist die Voraussetzung für eine individuelle Risikostratifizierung und Einleitung einer adäquaten Therapie. Hierbei bleibt die Nierenbiopsie gegenwärtig weiterhin der diagnostische Goldstandard (Floege, et al., 2019).

Allerdings erlauben mittlerweile Fortschritte in der immunologischen Forschung eine Diagnosestellung und Therapieeinleitung in ausgewählten Fällen auch ohne Nierenbiopsie. Vormalig gesunde Patient\*innen weisen bei einem neu aufgetretenen nephrotischen Syndrom und serologischem Nachweis von sog. Anti-Phospholipase-A2-Rezeptor-Antikörpern (Anti-PLA2R-Antikörpern) einen hohen positiv prädiktiven Wert für das Vorliegen einer MGN auf (De Vriese, Glassock, Nath, Sethi, & Fervenza, 2017). Nach dem heutigen Kenntnisstand ist zudem davon auszugehen, dass die Höhe der Anti-PLA2R-Antikörper-Titer mit der Krankheitsaktivität und dem klinischen Verlauf der MGN eng korreliert (Ruggenti, et al., 2015; Hofstra, Beck, Beck, Wetzels, & Salant,

2011; Kanigicherla, et al., 2013). Hierbei nimmt die MGN einen besonderen Stellenwert unter den glomerulären Erkrankungen mit NS ein, da eine immunologische Remission im Sinne einer Reduktion des Anti-PLA2R-Antikörper-Titers neben einer klinischen Remission als therapeutisches Ziel evaluiert wird (Beck, et al., 2011). Hierdurch könnte für die MGN ein Paradigmenwechsel hin zu einer zielgerichteteren Therapiesteuerung vollzogen werden (De Vriese, Glassock, Nath, Sethi, & Fervenza, 2017; Floege, et al., 2019). Weiterhin ungeklärt blieb die Minderheit der Patient\*innen mit MGN ohne einen serologischen Antikörpernachweis. Zudem soll an dieser Stelle noch einmal betont werden, dass rein laborchemische Rückschlüsse von infektiösen Systemerkrankungen als Ursache eines NS von der KDIGO äußerst kritisch bewertet werden (Floege, et al., 2019; Larsen, Messias, Silva, Messias, & Walker, 2013).

Wie angedeutet konnten im Zuge des wissenschaftlichen Fortschritts bereits autoreaktive Antikörper gegen podozytäre Antigene identifiziert werden. Im Jahr 2009 wurde der Anti-PLA2R-Antikörper und 2014 der Anti-Thrombospondin type-1 domain-containing 7 A-Antikörper (Anti-THSD7A-Antikörper) erstmalig in Publikationen erwähnt (Beck, et al., 2009; Tomas, et al., 2014). Mittlerweile können bei ca. 70 – 80 % der Patient\*innen mit einer vormals idiopathischen MGN (iMGN) entsprechende Antikörper im Serum nachgewiesen werden, wodurch der Fachterminus *idiopathisch* zunehmend ad absurdum geführt wird und durch die primäre MGN (pMGN) ersetzt wurde. Weitere 10 – 20 % der Fälle mit sMGN lassen sich auf maligne Grunderkrankungen, spezielle Arzneimitteltherapie oder Infektionen zurückführen (vgl. Tab. 3). In den verbliebenen ca. 10 % der Patient\*innen verbleibt die Ursachen bisweilen ungeklärt (Cattran, De Vriese, & Fervenza, 2018).

## Einleitung

Ätiologie	Beispiele
Neubildungen	Tumore der soliden Organe (Lunge, Kolon, Brust und Nieren), Leukämien und Non-Hodgkin Lymphome
Infektionen	Malaria, Hepatitis B und C, sekundäre und kongenitale Syphilis, Lepra
Medikamente	Penicillamin, Gold, NSAR
Immunologische Systemerkrankungen	Systemischer Lupus erythematodes, Mischkollagenosen, Thyreoiditis, Dermatitis herpetiformis, Sarkoidose
Post-Nieren-Transplantation	Rekurrenz, de novo membranöse Glomerulonephritis
Andere	Sichelzellanämie

**Tabelle 3:** Sekundäre Ursachen für MGN. Abgeändert übernommen nach Cattran, De Vriese, & Fervenza (2018).

### 1.5.1 Antikörper gegen podozytäre Antigene

#### 1.5.1.1 *Der Phospholipase-A2-Rezeptor und Anti-Phospholipase-A2-Rezeptor-Antikörper*

Der Phospholipase-A2-Rezeptor (PLA2R) ist ein Typ 1 Transmembranprotein und gehört zu der Familie der Mannose-Rezeptoren mit einer hohen Proteinexpression in humanen Podozyten. Extrarenal wird der PLA2R zudem in geringem Maße in pulmonalen Makrophagen, Pankreas, Amnion und Placenta exprimiert (Ancian, Lambeau, Mattéi, & Lazdunski, 1995; UniProtKB - Q13018 (PLA2R\_HUMAN), 2020). Die Rezeptorbindung resultiert über den *mitogen-activated protein*-Kinase-Signalweg (MAP-Kinase-Signalweg) in einer intrazellulären Phosphorylierungskaskade mit zelltypspezifisch unterschiedlichen Effekten, reichend von zellulärer Proliferation und Differenzierung über Inflammationsreaktionen bis hin zu Apoptoseinduktion. Der Signalweg gehört den wichtigsten und am meisten untersuchten Signalkaskaden der eukaryoten Zelle. Es handelt sich um ein Zusammenspiel aus drei Kinasen, die durch gegenseitige sequentielle Phosphorylierung aktiviert werden. Diese Phosphorylierungsreaktion ist die biochemische Antwort auf verschiedene Stimuli wie zum Beispiel Zytokine, Wachstumsfaktoren und Neurotransmitter (Orton, et al., 2005). Allerdings konnte der pathogenetische Zusammenhang zwischen dem podozytären PLA2R und Anti-PLA2R-Antikörper im Kleintiermodell bislang nicht weiter analysiert werden, zumal der PLA2R in Nagetierpodozyten nicht exprimiert wird (Beck Jr., 2017). Ein erst kürzlich etabliertes,

## Einleitung

---

transgenes Mausmodell mit PLA2R-Knock-in bietet zukünftig eine vielversprechende Grundlage zur intensiven wissenschaftlichen Aufarbeitung der MGN (Meyer-Schwesinger, et al., 2019).

Während Anti-PLA2R-Antikörper in gesunden Kontrollgruppen nicht nachweisbar ist, lassen sich Anti-PLA2R-Antikörper serologisch in ca. 50 – 80 % der Fälle von pMGN nachweisen (Beck, et al., 2009). Insofern ist der Anti-PLA2R-Antikörper ein Biomarker mit akzeptabler Sensitivität und hervorragender Spezifität. Bei fortbestehender diagnostischer Unsicherheit gelingt möglicherweise der immunhistochemische Nachweis einer vermehrten Expression des PLA2R bzw. Immunkomplexablagerungen nach erfolgter Nierenbiopsie zur Unterscheidung zwischen einer pMGN und einer sMGN. Gegenüber der serologischen Sensitivität von 57 % wies der immunhistochemische Nachweis von glomerulären Immunkomplexablagerungen eine Sensitivität von 74 % auf (Debiec & Ronco, 2011). Zudem gelang in ca. 56 % der Fälle der Nachweis von Immunkomplexablagerungen bei negativer Serologie. In einer großen Metaanalyse von 35 klinischen Studien mit insgesamt 6085 Teilnehmer\*innen wurde die gepoolte diagnostische Testgenauigkeit des Anti-PLA2R-Antikörpers und des immunhistochemischen Nachweises des glomerulären PLA2R-Antigens in Bezug auf die Unterscheidung zwischen der primären und der sekundären MGN überprüft. Eine Heterogenitätsprüfung und Subgruppenanalyse wurden durchgeführt. Beim Nachweis des Anti-PLA2R-Antikörpers im Serum betrug die gepoolte Sensitivität 65 %, die Spezifität 97 %. Die *positive likelihood ratio (LR)* lag bei 15,6 und die *negative LR* bei 0,37 bei einer diagnostischen *odds ratio (OR)* von 50,4 und signifikanter Heterogenität. Aus 16 Studien wurde die Testgenauigkeit des glomerulären PLA2R berechnet. Hier lag die Sensitivität bei 79 %, die Spezifität bei 90 %, die positive LR bei 8,17, die negative LR bei 0,25 und die OR bei 39,37. Die Autor\*innen postulieren, dass die relativ niedrige Sensitivität mit entsprechenden Limitationen in der Testinterpretation einhergeht, vornehmlich bei einem negativen Ergebnis. Insofern eignet sich eine verdachtsunabhängige Bestimmung des Anti-PLA2R-Antikörpers im Serum nicht als Screeningmethode. Allerdings liegt die kombinierte Spezifität von serologischer Testung und dem immunhistochemischen Nachweis bei nahezu 100 %, so dass ein negatives Ergebnis eine Ursachenabklärung hinsichtlich einer sMGN bedarf (Li, Zhao, & Fu, 2018). Komplizierend können insbesondere Patient\*innen mit sMGN im Rahmen eines systemischen Lupus erythematodes (SLE) oder einer onkologischen Grunderkrankung ebenfalls

Anti-PLA2R-Antikörper aufweisen, wodurch die diagnostische Spezifität gegenüber einer sMGN sinkt (Song, et al., 2018; Radice, et al., 2018). Inwieweit es sich hierbei tatsächlich um eine sMGN oder aber lediglich um ein koinzidentelles Auftreten einer pMGN handelt, bleibt zukünftigen Studien vorbehalten (Cattran, De Vriese, & Fervenza, 2018)

Bei den peripher zirkulierenden Anti-PLA2R-Antikörpern handelt es sich vornehmlich um die Immunglobulinsubklasse IgG4, die in ca. 90 % den N-Terminus des PLA2R als Epitop erkennt (Fresquet, et al., 2015). Der Antikörperstatus korreliert nicht nur mit der jeweiligen Krankheitsaktivität, sondern auch invers mit der Spontanremissionsrate (Hofstra, Beck, Beck, Wetzels, & Salant, 2011; Hofstra, et al., 2012; Kanigicherla, et al., 2013). Bei initial Anti-PLA2R-Antikörper positiven Patient\*innen geht der Rückgang der Antikörpertiter der klinischen Remission voraus und eignet sich dementsprechend zum Monitoring der Krankheitsaktivität. Einer spontanen oder medikamenteninduzierten Remission mit raschem Abfall des Antikörpertiters innerhalb von 6 – 9 Monaten unter die Nachweisgrenze folgt das Sistieren der Proteinurie in einem Zeitraum von insgesamt 12 – 24 Monaten (Cattran, De Vriese, & Fervenza, 2018). Bei repetitiv gemessenen Antikörpertitern unterhalb der Nachweisgrenze kann von einer dauerhaften klinischen Remission ausgegangen werden (Ruggenenti, et al., 2015; Beck, et al., 2011).

### 1.5.1.2 *Anti-Thrombospondin type-1 domain-containing protein 7A-Antikörper*

Bei Thrombospondin type-1 domain-containing protein 7A (THSD7A) handelt es sich um ein Transmembranprotein, welches erstmalig in humanen venösen Endothelzellen vorwiegend in der Plazenta und der Nabelschnur beschrieben wurde. Lösliches THSD7A steuert die endotheliale Zellmigration, Rohrbildung und Gefäßspreizung. Eine Überexpression des carboxyterminalen Fragmentes des THSD7A hemmt die Zellmigration und stört die Rohrformation, während seine Supprimierung dies begünstigt. Die Distribution von THSD7A in den migratorischen Endothelzellen suggeriert, dass das Protein am Aufbau und an der Umstrukturierung des Zytoskeletts beteiligt ist (Wang, et al., 2009).

Weiterhin wird THSD7A in humanen und murinen Podozyten exprimiert und spielt eine wichtige Rolle bei der Zelladhäsion (Cattran, De Vriese, & Fervenza, 2018). Bei Behandlung von murinen Podozyten oder von menschlichen embryonalen Nierenzellen (HEK 293) mit humanen Anti-THSD7A-Antikörpern führt zur Neuordnung des Zytoskeletts und Induktion von Stressfasern in vitro (Tomas, et al., 2016). Zudem verursacht die Applikation von humanen Anti-THSD7A-Antikörpern eine transiente Proteinurie in Mäusen mit entsprechender histologischer Veränderung, die einer MGN ähnelt (Beck Jr., 2017). Im Gegensatz zu Anti-PLA2R-Antikörpern wurden bislang keine Anti-THSD7A-Antikörper bei gesunden Proband\*innen oder Patient\*innen mit Systemerkrankungen detektiert (Tomas, et al., 2014). In Einzelfällen wurden mittlerweile auch podozytäre Kolo-kalisationen von Anti-THSD7A- und Anti-PLA2R-Antikörpern beschrieben. Inwieweit hieraus eine gegenseitige Potenzierung mit akzelerierter Krankheitsaktivität resultiert, verbleibt Gegenstand zukünftiger Forschung (Larsen, Cossey, & Beck, 2016). Unklar bleibt außerdem, ob sich der Anti-THSD7A-Antikörper analog zu Anti-PLA2R-Antikörpern für das Monitoring der Krankheitsaktivität eignet.

### 1.5.2 Risikofaktoren

Auf Grund familiär gehäufte Fälle wurde eine genetische Prädisposition für die Entwicklung einer iMGN vermutet (Elshihabi, Kaye, & Brzowski, 1993). 2011 wurde eine multizentrische genomweite Assoziationsstudie bei Patient\*innen kaukasischer Abstammung französischer (n=75), niederländischer (n=146) und britischer (n=335) Herkunft durchgeführt. In der kollektiven Auswertung der Daten von 556 Patient\*innen wurden an zwei Loci signifikante Allele identifiziert, die mit der iMGN assoziiert sind. Es handelte sich um Einzelnukleotid-Polymorphismen des PLA2R auf Chromosom 2q24 sowie des Haupthistokompatibilitätskomplexes, Klasse II, DQ alpha 1 (HLA-DQA1) auf Chromosom 6p21 (Stanescu, et al., 2011).

In einer chinesischen Population wurden zwei Risikoallele HLA-DRB1\*15:01 und HLA-DRB3\*02:02 für die Ausbildung einer iMGN identifiziert. Träger\*innen von nur einem der beiden Allele hatten bereits ein höheres Risiko für die Erkrankung (OR 98,9; 95 % KI 44,4 bis 281,7) (Le, et al., 2017).

### 1.6 Histopathologische Befunde bei MGN

Der Goldstandard zur Ursachenabklärung eines NS bleibt die Nierenbiopsie (Floege, et al., 2019). Das histologische Bild der primären MGN (pMGN) ist durch subepitheliale Ablagerungen von Immunkomplexen charakterisiert. Lichtmikroskopisch besteht ein nahezu normales Bild mit verbreiteten Kapillarwänden und fast keiner mesangialen Matrixvermehrung (Cattran, De Vriese, & Fervenza, 2018). Die typischen Veränderungen sind je nach Stadium mit bestimmten immunhistochemischen Färbungen und in der Elektronenmikroskopie sichtbar.

Histopathologisch wird die Erkrankung in 4 Stadien eingeteilt (vgl. Tab.4) (Jenette & Falk, 2018).

Stadium der pMGN	Ultrastrukturelle Veränderungen
Stadium I	Subepitheliale elektronendichte Immunkomplexablagerungen, die nur auf der Oberfläche der glomerulären Basalmembran lokalisiert sind. Die Bildung einer neuen, anliegenden (adjacent) Basalmembran ist noch nicht vorhanden.
Stadium II	Subepitheliale Immunkomplexablagerungen mit beginnender Bildung einer verdickten, anliegenden (adjacent) Basalmembran mit typischen Ausziehungen (Spikes), die die Immunkomplexe partiell umhüllt.
Stadium III	Vollständiges Umhüllen und Integrieren der Immunkomplexablagerungen in die anliegende (adjacent) Basalmembran.
Stadium IV	Deutlich verdickte und starre Basalmembran mit elektronentransparenten (electron-lucent) Bereichen anstelle der elektronendichten Immunkomplexablagerungen.

**Tabelle 4:** Ultrastrukturelle Stadien der pMGN.

Die Spikes, die zu Beginn der Bildung der verdichteten, anliegenden Basalmembran entstehen, lassen sich mit der Methenamin-basierten Silberfärbung darstellen. Eine detaillierte immunhistochemische Untersuchung des Stanzzyinders hat einen zusätzlichen deskriptiven Wert (Ronco & Debiec, 2015). Die Immunkomplexablagerungen lassen sich mit antihumanem IgG (vor allem Isotyp 4) und Komplement C3 färben. Dadurch entsteht ein charakteristisches, für die pMGN pathognomonisches Perlenkettenartiges Muster entlang der Kapillarwand der glomerulären Basalmembran. Des

## Einleitung

---

Weiteren zeigt die Elektronenmikroskopie einen extremen Verlust der podozytären Fußfortsätze (Cattran, De Vriese, & Fervenza, 2018).

Die sMGN kann sich lichtmikroskopisch, immunhistochemisch und elektronenmikroskopisch ebenfalls mit typischen Veränderungen präsentieren (vgl. Tab. 5) (Jenette & Falk, 2018).

---

<b>Optisches Medium</b>	<b>Ultrastrukturelle Veränderungen</b>
Lichtmikroskopie	Mesangiale und endokapilläre Zellproliferation.
Immunhistochemie	Färbung für alle Ig-Typen (IgG, IgA und IgM) und Komplement C1q.
Elektronenmikroskopie	Zusätzliche subendotheliale und mesangiale elektronendichte Ablagerungen begleitet von endothelialen tubuloretikulären Einschlüssen.

---

**Tabelle 5:** Ultrastrukturelle Veränderungen typisch für sMGN.

Klinische und laborchemische Korrelation mit den histopathologischen Stadien der pMGN ist schlecht. Eine ungünstige Prognose im Zusammenhang mit den histopathologischen Veränderungen wurde hauptsächlich bei Patient\*innen mit einem fortgeschrittenen, bereits irreversiblen Schaden bei Vorhandensein einer tubulären Fibrose und interstitieller Atrophie beobachtet (Pei, Cattran, & Greenwood, 1992). Die Histopathologie spiegelt wahrscheinlich einen Endorganschaden auf der Endstrecke eines länger anhaltenden immunologischen Prozesses wider. Diese These wird durch eine Latenzzeit von bis zu acht Monaten zwischen dem ersten Auftreten des Anti-PLA2R-Antikörpers im Serum und der klinischen Erstmanifestation der pMGN gestützt (Guerry, Vanhille, Ronco, & Debiec, 2016).

### 1.7 Risikostratifizierung bei pMGN

---

Bei Patient\*innen mit einer pMGN sind folgende Risikomerkmale mit einem komplizierten Krankheitsverlauf und der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz assoziiert: Alter > 50 Jahre, männliches Geschlecht, große nephrotische Proteinurie (> 8 g/Tag) sowie vorbestehend erhöhte Retentionsparameter bei Diagnosestellung (Shiiki, et al., 2004; Pei, Cattran, & Greenwood, 1992). Andererseits tritt eine Spontanremission bei bestimmten Patient\*innengruppen mit höherer Wahrscheinlichkeit ein. In einer retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie mit 328 Patient\*innen mit gesicherter pMGN kam es in 32 % der Fälle in einem Zeitraum von  $14,7 \pm 11,4$  Monaten

zu einer nicht durch die Immunsuppression induzierten Spontanremission. Hiervon erreichten 50 % eine partielle und 50 % eine volle Remission. Die Zeit bis zum Erreichen einer Vollremission betrug  $38,5 \pm 25,2$  Monate. Eine Spontanremission trat vermehrt beim weiblichen Geschlecht, Patient\*innen mit einer besseren Nierenfunktion (eGFR  $84 \pm 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und einer niedrigeren, obwohl nephrotischen Proteinurie ( $\emptyset$  6,6 g/Tag) bei der Diagnosestellung. Auch die Therapie mit ACE-Hemmern/ARB war ein wichtiger Marker für den Eintritt einer Spontanremission. Erhielten die Patient\*innen eine solche Therapie, war die Spontanremissionsrate signifikant höher (79,8 % vs. 60,7 %,  $p=0,009$ ) (Polanco, et al., 2010).

Als reine Funktionsparameter geben das Serumkreatinin sowie die Höhe der Proteinurie den gegenwärtigen Zustand der Nierenfunktion wieder, ohne einen Hinweis auf den autoimmunologischen Prozess oder die Reversibilität der podozytären oder glomerulären Basalmembranschädigung zu geben (Cattran, De Vriese, & Fervenza, 2018). Hier gewinnt der Anti-PLA2R-Antikörper als biologischer Marker an Bedeutung. Bei Patient\*innen mit einem niedrigen Antikörper-Titer ist die Wahrscheinlichkeit einer Spontanremission größer. Folglich sind höhere oder steigende Titer mit einer Abnahme der GFR assoziiert (Hofstra, Beck, Beck, Wetzels, & Salant, 2011). In einer Kohorte von 117 Patient\*innen kaukasischer Abstammung mit einer gesicherten iMGN wurde die Subgruppe der Anti-PLA2R-Antikörper-positiven Patient\*innen ( $n=79$ ) analysiert. Der Anti-PLA2R-Antikörper-Titer wurde mit dem Rückgang der Proteinurie als primärem Outcome korreliert. Die Spontanremissionsrate war bei höheren Titerstärken ( $> 1:100$  in der indirekten Immunofluoreszenz oder  $> 176$  U/ml in ELISA) signifikant niedriger. Eine Spontanremission trat bei 38 % der Patient\*innen mit einer Titerstärke zwischen 41 und 175 U/ml (ELISA) auf, während dies nur bei 1 % der Patient\*innen mit einer Titerstärke über 610 U/ml (ELISA) der Fall war. Anhand der Titerstärke ließ sich ermitteln, inwiefern und zu welchem Zeitpunkt die Patient\*innen auf eine immunsuppressive Therapie klinisch mit einem Rückgang der Proteinurie ansprechen würden. Je höher die Titerstärke, desto größer das Zeitintervall bis zum Erreichen der klinischen Remission (Hofstra, et al., 2012).

### 1.7.1 Therapieziele

Innerhalb der Fachgesellschaften besteht hinsichtlich des optimalen Therapieziels bei einer iMGN weiterhin Uneinigkeit. Grundsätzlich profitieren die betroffenen Patient\*innen von einer Reduktion der Proteinurie (Polanco, et al., 2010). Eine klinische Voll- (Proteinurie < 0,3 g/Tag) oder Teilremission (Proteinurie < 3,5 g/Tag oder Reduktion um 50 %) weist eine gute Langzeitprognose auf (vgl. Tab. 6) (Ponticelli, et al., 1995; Hladunewich, Troyanov, Calafati, & Cattran, 2009). Insofern erscheint zumindest das Erreichen einer klinischen Teilremission als valides Therapieziel (Troyanov, Wall, Scholey, Miller, & Cattran, 2004). Bei Anti-PLA2R- und möglicherweise auch Anti-THSD7A-Antikörper positiven Patient\*innen gewinnt der Titerabfall als immunologisches Therapieziel zunehmend an Relevanz (De Vriese, Glassock, Nath, Sethi, & Fervenza, 2017).

---

<b>Komplette Remission</b>	Proteinurie < 0,3 g/24h
<b>Teilremission</b>	Reduktion der Proteinurie um > 50 % bezogen auf Baseline-Niveau und $\geq 0,3$ und < 3,5 g/24h
<b>Keine Remission</b>	Reduktion der Proteinurie um < 50 % bezogen auf Baseline-Niveau oder $\geq 3,5$ g/24h
<b>Relapse</b>	Rekurrenz der Proteinurie $\geq 3,5$ g/24h
<b>Terminale Niereninsuffizienz</b>	eGFR < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> oder Bedarf eines Nierenersatzverfahrens

---

*Tabelle 6: Traditionelle Bewertung des Therapieansprechens abgeändert übernommen nach De Vriese, Glassock, Nath, Sethi, & Fervenza (2017).*

## 1.8 Die Therapie der pMGN

---

### 1.8.1 Nicht immunsuppressive antiproteinurische Therapie (NIAT)

Die Basistherapie hängt vom Ausmaß der Proteinurie und den entsprechenden Komplikationen des resultierenden NS ab. Im Vordergrund steht zunächst die supportive Therapie im Sinne einer adäquaten Blutdruckkontrolle, der Ödemausschwemmung sowie ggf. Lipidsenkung (vgl. Kapitel 1.2). Hierbei sind ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten (bzw. deren Kombination nach strenger Nutzen-Risiko-Evaluation) in der Erstlinientherapie auf Grund ihrer blutdrucksenkenden und gleichzeitig antiproteinurischen Wirkung unerlässlich (Cattran, De Vriese, & Fervenza, 2018). Obwohl ACE-Hemmer

und AT1-Antagonisten zum etablierten Therapiestandard im Rahmen der Progressionsverzögerung einer chronischen Niereninsuffizienz gehören und innerhalb der Basistherapie einer MGN regelhafte Verwendung finden, kann die Entscheidung zur NIAT jedoch nicht mit der aktuellen wissenschaftlichen Evidenzlage begründet werden (Glassock, 2010).

### 1.8.2 sMGN

Bei der sMGN steht das Absetzen des auslösenden Agens (z. B. Medikamente wie Penicillamin oder NSAR) bzw. die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund. Bei medikamentös induzierter MGN sistiert die Proteinurie nach durchschnittlich 1 – 18 Monaten nach Absetzen des Medikaments (Radford Jr., et al., 1996; Hall, 1988).

### 1.8.3 pMGN

Nach der Diagnosestellung erfolgt zunächst die Risikostratifizierung mit der individuellen Abschätzung eines progressiven Krankheitsverlaufs (vgl. Kapitel 1.6) (Schieppati, et al., 1993). Anschließend werden die Patient\*innen in Abhängigkeit der Proteinurie und des jeweiligen klinischen Verlaufs in drei Gruppen unterteilt (Cattran, De Vriese, & Fervenza, 2018):

- niedriges Progressionsrisiko
- intermediäres Progressionsrisiko
- hohes Progressionsrisiko

Neben der Gruppenzugehörigkeit spielt mittlerweile das immunologische Risiko bei der Indikationsprüfung zur immunsuppressiven Therapie eine zentrale Rolle (De Vriese, Glassock, Nath, Sethi, & Fervenza, 2017). Während die immunologische Risikoevaluation in den KDIGO-Leitlinien bis zur *Controversies Conference* im November 2017 noch kein diagnostischer Standard gewesen ist, fand es mit den im Februar 2019 publizierten Schlussfolgerungen der Konferenz Einzug in die Leitlinie. Ferner wurde die Titerhöhe der Anti-THSD7A- und insbesondere der Anti-PLA2R-Antikörper bzw. deren Veränderung im Verlauf als prognostischer Marker vorgeschlagen, jedoch ohne belastbare Grenzwerte zu definieren (Floege, et al., 2019).

### 1.8.3.1 *Niedriges Progressionsrisiko*

Per definitionem handelt es sich bei einem niedrigen Progressionsrisiko um eine über sechs Monate gemessene Proteinurie  $< 4$  g/Tag und normwertige Kreatinin-Clearance (Cattran, et al., 1997). Dieses Patient\*innenklientel hat eine exzellente Prognose bei einem Progressionsrisiko mit Verschlechterung der Nierenfunktion von  $< 8$  % (Schieppati, et al., 1993; Hladunewich, Troyanov, Calafati, & Cattran, 2009). Im Vordergrund der Behandlung steht die supportive Therapie, eine additiv immunsuppressive Therapie wird routinemäßig nicht empfohlen. Eine vertrauensvolle Kommunikationsgrundlage mit einer engen Einbindung der Patient\*innen ist zudem essentiell, um eine Progression der Proteinurie nicht zu versäumen (Cattran, De Vriese, & Fervenza, 2018). Dies gilt insbesondere für ein Anti-PLA2R-Antikörper positives Kollektiv (Hoxha, Harendza, Pinnschmidt, Panzer, & Stahl, 2014) und mutmaßlich auch für Anti-THSD7A-Antikörper positive Patient\*innen (Tomas, et al., 2014).

### 1.8.3.2 *Intermediäres Progressionsrisiko*

Ein intermediäres Risiko beinhaltet neben den stabilen Retentionsparametern eine Proteinurie über 4 g/Tag, jedoch unter 8 g/Tag, ohne relevante Veränderung über einen Zeitraum von sechs Monaten (Cattran, et al., 1997). Bei diesen Patient\*innen liegt das Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz innerhalb von 10 Jahren bei 55 %. Andererseits zeigen bis zu 45 % der Betroffenen eine Spontanremission nach etwa 3 – 4 Jahren (Pei, Cattran, & Greenwood, 1992). Analog zu den niedrig-Risiko-Patient\*innen erfolgt zunächst eine NIAT unter Ausdosierung der antiproteinurischen Therapie. Bei persistierender Proteinurie über 4 g/Tag nach einem sechsmonatigen Intervall unter einer optimalen supportiven Therapie liegt die Indikation zur Immunsuppression vor (Cattran, et al., 1997). Gemäß den KDIGO-Leitlinien wird hierfür die Kombination aus Kortikosteroiden sowie einem Zytostatikum empfohlen. Auf Grund zwei randomisierter Studien aus den Jahren 1995 und 1998 wird von der KDIGO seither eine Kombination aus Methylprednisolon und wahlweise Chlorambucil (sog. Ponticelli-Protokoll) oder Cyclophosphamid empfohlen (Ponticelli, et al., 1995) (Ponticelli, et al., 1998). Darüber hinaus verglich die Studie aus dem Jahr 1998 die Wirksamkeit von Chlorambucil und Cyclophosphamid im Hinblick auf die Remissionsinduktion und Relapse. Patient\*innen mit bioptisch gesicherter iMGN und Vollbild

eines NS (definiert als Proteinurie > 3,5 g/Tag und Albumin < 25 g/l) wurden mit Methylprednisolol und Chlorambucil oder Methylprednisolon und Cyclophosphamid für 6 Monate behandelt. Insgesamt 87 Patient\*innen wurden mindestens 1 Jahr lang beobachtet. Eine partielle oder Vollremission trat bei 82 % der Patient\*innen in der Chlorambucil-Gruppe vs. 93 % in der Cyclophosphamid-Gruppe ein. Von den Patient\*innen, bei denen eine Remission eintrat, war die Rückfallquote (30,5 % in der Chlorambucil-Gruppe und 25 % in der Cyclophosphamid-Gruppe) in einem Zeitraum von 6 und 30 Monaten relativ hoch (Ponticelli, et al., 1998).

Bei individueller Abneigung gegenüber einem alkylierenden Zytostatikum oder eventuellen Kontraindikationen kann alternativ eine Kombinationstherapie mit Kortikosteroiden und einem Calcineurininhibitor (CNI) begonnen werden. Nach Absetzen der Immunsuppression stellen die ebenfalls hohen Rückfallraten von 39 – 50 % innerhalb von 12 – 18 Monaten eine therapeutische Herausforderung dar (Cattran, et al., 2001; Praga, Barrio, Juárez, & Luño, 2007).

### 1.8.3.3 Hohes Progressionsrisiko

Bei einem hohen Progressionsrisiko handelt es sich um eine persistierende Proteinurie über 8 g/Tag unabhängig von der Höhe der Retentionsparameter. Das Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz innerhalb der nächsten zehn Jahre wird mit 66 – 80 % beziffert (Cattran, et al., 1997). Außerdem sollten Patient\*innen mit serologisch hohen Anti-PLA2R-Antikörpertitern und vermutlich ebenfalls mit hohen Anti-THSD7A-Antikörpertitern der Hochrisikogruppe zugeordnet werden (vgl. Kapitel 1.6) (De Vriese, Glassock, Nath, Sethi, & Fervenza, 2017; Tomas, et al., 2014). Bei der Orientierung an dem immunologischen Risiko besteht jedoch weiterhin kein wissenschaftlicher Konsens über Grenzwerte der jeweiligen Antikörpertiter, ab wann die Induktion einer immunsuppressiven Therapie gerechtfertigt erscheint (Cattran, De Vriese, & Fervenza, 2018). Bei Patient\*innen mit einem hohen Progressionsrisiko erwies sich eine alkylierende Zytostatikatherapie effektiv in der Remissionsinduktion (Ponticelli, et al., 1998; Ponticelli, et al., 1995). Auf Grund des unselektiven Wirkmechanismus müssen potentiell mutagene und karzinogene Arzneimittelnebenwirkungen sowie opportunistische Infektionskrankheiten einkalkuliert werden (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012). Vor dem Hintergrund des medizinischen

Fortschritts und dem hieraus resultierenden Bedürfnis nach einer zielgerichteten, individuellen Arzneimitteltherapie werden die vorgestellten Schemata diesem Wunsch nach personalisierter Medizin allerdings nicht gerecht (Bomback & Fervenza, 2018).

### 1.8.4 Rituximab zur Behandlung der primären MGN

Bei Rituximab handelt es sich um einen chimären, monoklonalen Anti-CD20-Antikörper. Nachdem sich der CD20-Rezeptor auf der Oberfläche von unreifen, reifen und aktivierten B-Zellen befindet führt eine Rituximabtherapie zu einer selektiven B-Zell-Depletion (Marinaki, Skalioti, & Boletis, 2013). Ursprünglich erhielt Rituximab 1998 im Rahmen des zentralisierten Zulassungsverfahrens der europäischen Arzneimittelagentur von der Europäischen Kommission den Zulassungsbescheid und die Designation als *Orphan Drug* innerhalb der Therapie eines chemoresistenten follikulären Lymphoms. Im Verlauf erfolgte die Indikationsausweitung auf diverse Tumorentitäten sowie Autoimmunerkrankungen wie die Rheumatoiden Arthritis, den Pemphigus vulgaris sowie die Granulomatose mit Polyangiitis und der Mikroskopischen Polyangiitis (European Medicines Agency, 2020). Pathogenetisch stehen bei den eben vorgestellten Krankheitsbildern klonale (prä-)B-Zell-Expansionen oder aber autoreaktive Antikörper kollektiv im Mittelpunkt, wobei die Zielantigene bei Letzteren wohl bekannt sind. Obwohl Rituximab keine europaweit zugelassene Therapieoption für die pMGN darstellt, erscheint eine B-Zell-Depletion bei nachgewiesenem Anti-PLA2R- oder Anti-THSD7A-Antikörper als rationale Therapiealternative. In kleineren Pilotstudien verzeichnete eine *off-label*-Therapie mit Rixtuximab vielversprechende Erfolge hinsichtlich der Erreichung einer Teil- oder sogar Vollremission innerhalb von 5 – 24 Monaten. 2002 publizierte Remuzzi et al. die Daten von 8 Patient\*innen mit einem persistierenden NS, die mit 4 Rituximab-Gaben (375 mg/m<sup>2</sup>) in wöchentlichen Abständen behandelt wurden. Ein Rückgang der Albuminurie um 70 % nach 20 Wochen wurde erreicht (Remuzzi, et al., 2002). 2008 wurden die Ergebnisse einer Pilotstudie mit 15 Teilnehmer\*innen mit einem schweren NS publiziert. Die Behandlung erfolgte mit 2 Rituximab-Gaben (1 g) an Tagen 1 und 15 und nach 6 Monaten. Die Proteinurie fiel nach 12 Monaten etwa um die Hälfte ab (Fervenza, et al., 2008). Diese Pilotstudien bildeten eine Rationale für die Behandlung der Patient\*innen mit MGN im NZLMU. Die Arbeit fasst das Patient\*innenkollektiv zusammen und setzt sich insbesondere mit der Fragestellung der immunsuppressiven Therapien auseinander.

### 1.9 Projektziele

---

Im Fokus dieses Projektes steht die Evaluation der eingeleiteten Therapieschemata zur Behandlung von Patient\*innen mit diagnostizierter MGN. Hierfür erfolgte eine retrospektive Datenanalyse eines ausgewählten Patient\*innenkollektivs, welches zwischen 2008 und 2018 im NZLMU behandelt wurde. In diesem Zusammenhang soll auf folgende therapierelevante Aspekte und Fragestellungen vertieft eingegangen werden:

- Zeitliche Etablierung der serologischen Anti-PLA2R-Antikörpertestung bei Verdacht auf MGN im NZLMU.
- Einfluss der immunologischen Diagnostik auf die Diagnosestellung.
- Bedeutung des immunologischen Therapiemonitorings (Verlauf der Titerstärke des Anti-PLA2R-Antikörpers) bezogen auf die Wahl des Immunsuppressivums bzw. auf die Umstellung der Therapie.
- Vergleich der immunsuppressiven Therapien im Hinblick auf die Reduktion der Proteinurie und Veränderung der Nierenfunktion.
- Stellenwert einer *off-label*-Arzneimitteltherapie bei membranöser GN.

## 2 Methoden

### 2.1 Studiendesign

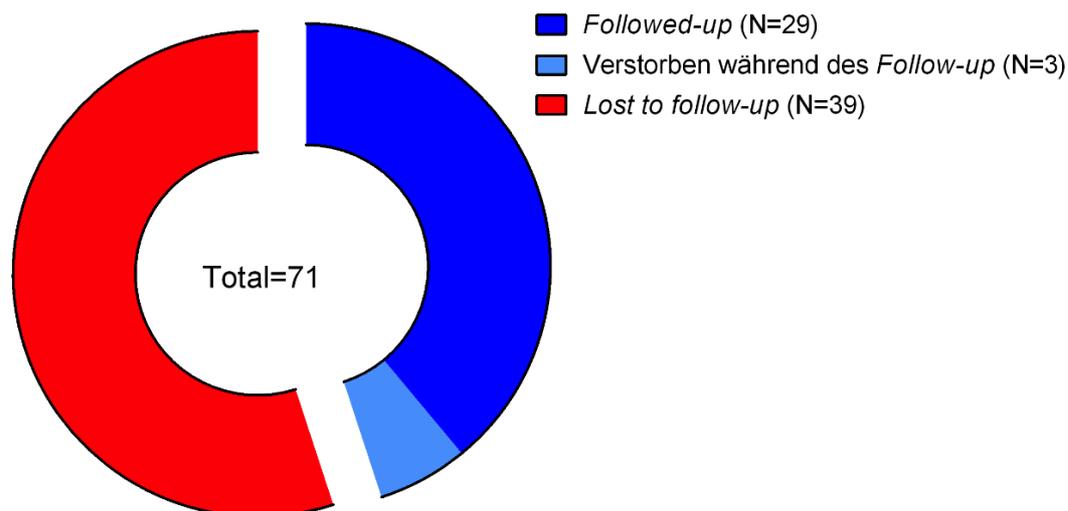
---

Bei dieser Arbeit handelt sich um eine nicht-interventionelle, retrospektive monozentrische Observierungsstudie. Die Ausgangsbasis bilden bereits vorhandene retrospektive Daten. Es wurde ein longitudinaler Ansatz mit mehrfachen Datenerhebungen im Rahmen des Krankheitsverlaufes verfolgt. Dabei wurden die potenziellen Nachteile einer solchen Beobachtung, u.a. unvollständige Nachverfolgung und *Loss to follow-up*, die zum Verlust der Repräsentativität führen, bedacht (Caruana, Roman, Hernández-Sánchez, & Solli, 2015). Jedoch war zu Beginn der Datenerhebung das Ausmaß der Unvollständigkeit nicht konkret vorhersehbar.

### 2.2 Selektion der Kohorte

---

Für die Datenanalyse wurden zwischen dem 1.1.2008 und 31.12.2018 insgesamt 71 Patient\*innen mit der Diagnose einer MGN anhand des klinischen Informationssystems und der Aktenanalyse am im NZLMU identifiziert. Für einen erfolgreichen Studieneinschluss wurden die in Frage kommenden Patient\*innen entweder schriftlich oder mündlich kontaktiert. Das Studienvorhaben erhielt in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München. Entsprechend der datenschutzrechtlichen Anforderungen, die eine Einwilligung erforderlich machten, konnten Daten von insgesamt 32 Patient\*innen ausgewertet werden. Aufgrund der Tatsache, dass eine Einwilligung für die Datenauswertung notwendig war, und die Kontaktdaten teilweise nicht mehr aktuell waren, blieben 39 Patient\*innen *lost-to-Follow-up*. Während des *Follow-ups* verstarben insgesamt drei Patient\*innen (im 7., 9. Und 15. Erkrankungsjahr im Alter von 85, 74 und 85 Jahren) (Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Gesamtübersicht der Kohorte.

71 Patient\*innen wurden identifiziert. 39 Patient\*innen blieben Lost-to-Follow-up. Daten von 32 Patient\*innen wurden retrospektiv ausgewertet, wovon 3 während des Beobachtungszeitraumes verstarben.

### 2.3 Datenmanagement

---

Bei der Datenerhebung wurden die Akten des NZLMU, gespeicherte Arztbriefe und Befunde im KUM-Informationssystem sowie Arztbriefe der Zuweiser\*innen benutzt. Dabei wurden stets die KUM-internen Dokumente bevorzugt. Waren insbesondere die laborchemischen Verlaufsparemeter (S-Kreatinin, Proteinurie) im Informationssystem des KUM zum definierten Zeitpunkt nicht vorhanden, wurde auf die Laborbefunde aus den externen Quellen der Zuweiser\*innen zurückgegriffen und die Informationen daraus extrahiert. Bei Anti-PLA2R-Antikörper-Titerstärken wurden ausschließlich die KUM-internen Daten verwendet, da zum Untersuchungszeitpunkt keine einheitliche Methode zur Bestimmung des Anti-PLA2R-Antikörpers etabliert war. Angaben zur Erstdiagnose bzw. zur bioptischen Sicherung wurden ebenfalls aus der o.g. ärztlichen Dokumentation entnommen.

Folgende Daten wurden erfasst: Patient\*innenummer, Nummer des histologischen Präparats, Datum des histologischen Befundes, Datum der Erstvorstellung im NZLMU, Geschlecht, Geburtsdatum, behandelnde nephrologische Schwerpunktpraxis, der Anti-PLA2R-Antikörper-Status. Danach wurden vom Zeitpunkt der Erstdiagnose (T0) in definierten zeitlichen Abständen (bis zum zweiten Jahr nach der Diagnosestellung (T2) halbjährlich, später jährlich) die erkrankungstypischen Parameter gesammelt.

Hierbei handelte sich um die quantitative Protein/Kreatinin-Ratio (g Protein/g Kreatinin), Kreatinin (mg/dl) und daraus resultierende errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR nach MDRD) und bei entsprechend positiver Patient\*innengruppe der Antikörper-Titer. Gelang im Laufe des Beobachtungszeitraumes eine vollständige Antikörper-Depletion und der Titer fiel unter die Nachweisgrenze, so wurde zur besseren Darstellung die Titerstärke als 0 definiert. Der Zeitpunkt der Erstdiagnose (T0) ist definiert als Zeitpunkt der bioptischen Sicherung der MGN. Im Falle des transplantierten Patienten mit Rezidiv der Erkrankung im Transplantat bezeichnet der Zeitpunkt der Diagnosestellung das erste bioptisch gesicherte Rezidiv im Transplantat. Da die Patient\*innen sich in unterschiedlichen Phasen der Erkrankung im NZLMU vorstellten, war keine einheitliche Beobachtungsdauer möglich. Die kürzeste Beobachtungsdauer betrug 6 Monate (bis zum Zeitpunkt T0,5), während in einem Fall Daten im 28. Erkrankungsjahr verfügbar waren. Eine einheitliche Anzahl der Vorstellungen am KUM war nicht definiert und hätte zu einer erheblichen Verringerung der bereits kleinen Patient\*innenzahl geführt.

Nach Einleitung einer immunsuppressiven Therapie wurden die erkrankungsspezifischen Parameter (eGFR, Proteinurie und Anti-PLA2R-Antikörper-Titer) in einem Abstand von 6 Monaten, 12 Monaten und 18 – 24 Monate dokumentiert, damit mögliche Outcome-Unterschiede beobachtet werden können.

Des Weiteren wurden Angaben zur erkrankungsspezifischen Medikation, deren Verlauf und ggf. Umstellung dokumentiert. Um eventuelle sekundäre Formen der MGN erkennen zu können, wurden auch Komorbiditäten wie maligne Erkrankungen vor und nach der Diagnosestellung dokumentiert. Die Daten wurden pseudonymisiert ausgewertet.

### **2.4 Statistische Auswertung**

---

Anhand der oben genannten Parameter wurde eine Excel-Datei (Microsoft® Excel für Mac Version 16.16.12) erstellt. Dabei wurden die erkrankungsspezifischen Parameter im definierten zeitlichen Abstand dokumentiert, um eventuelle Veränderungen festzustellen. Die Daten wurden aus zeitlicher Sicht sowohl in Bezug auf die Erstdiagnose als auch auf den absoluten Zeitpunkt ausgewertet. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SA) bzw. Median (m) mit Interquartilsabstand

(IQR), definiert als Intervall, indem die mittleren 50 % der Stichproben liegen, beschrieben. Dadurch wurden allgemeine Veränderungen / Trends in der Diagnostik und Therapie der Erkrankung im NZLMU sichtbar. Für die deskriptive statistische Analyse wurde Microsoft® Excel für Mac Version 16.16.12 verwendet.

Die unterschiedlichen Therapieschemata wurden im zeitlichen Verlauf bewertet und auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft. Um den passenden Hypothesentest für die Auswertung zu finden, wurden die Daten zunächst graphisch mit Hilfe eines Histogramms auf die Häufigkeitsverteilung geprüft. Da nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurde zur Prüfung zentraler Tendenzen der nicht-parametrische Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für abhängige Stichproben verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit 5 % (Alfa-Wert: 0,05) festgesetzt. War die Stichprobe nicht ausreichend groß, wurde die exakte Signifikanz verwendet. Für die Überprüfung der Unterschiede der zentralen Tendenzen wurde RStudio 2022.07.2 Version 4.2.0 verwendet.

Die Daten, die sich für eine graphische Darstellung eigneten, wurden mithilfe der Software Graph Pad Prism 6 erstellt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Vorstellungszeitpunkt im NZLMU

---

Von den 32 behandelten Patient\*innen erfolgte die bioptische Diagnosesicherung nicht zwingend simultan mit der Erstvorstellung im NZLMU (vgl. Tab. 7). Die Erstvorstellung im NZLMU erfolgte in der untersuchten Patient\*innenkohorte im Median 6 Monate nach der Diagnosestellung. Bei insgesamt 15 Patient\*innen erfolgte die Diagnosestellung zeitgleich mit der Erstvorstellung, 3 Patient\*innen stellten sich 6 Monate nach der Diagnosestellung, 4 Patient\*innen im 2. Erkrankungsjahr, 4 Patient\*innen im dritten Erkrankungsjahr im NZLMU vor. 6 Patient\*innen wichen von diesem Muster ab. Ein Patient wurde erst im 21. Erkrankungsjahr nach bereits erfolgter Transplantation im NZLMU vorstellig. Weitere 3 späte Vorstellungen zur Therapieeinstellung fanden im 8., 11. und 10. Erkrankungsjahr statt. 15 Patient\*innen wurden direkt bei der Diagnosestellung (T0) an das NZLMU überwiesen.

## Ergebnisse

Zeitpunkt der Vorstellung im Zentrum bezogen auf ED (T0)	Anzahl
T0	15
T0,5	3
T1	0
T1,5	2
T2	2
T3	4
T>3	6

**Tabelle 7:** Patient\*innenanzahl bezogen auf den Zeitpunkt der Erstvorstellung im Zentrum.

15 Patient\*innen stellten sich bei der Erstdiagnose (ED) vor = zum Zeitpunkt T0. T in Jahren.

### 3.2 Charakteristika der Kohorte

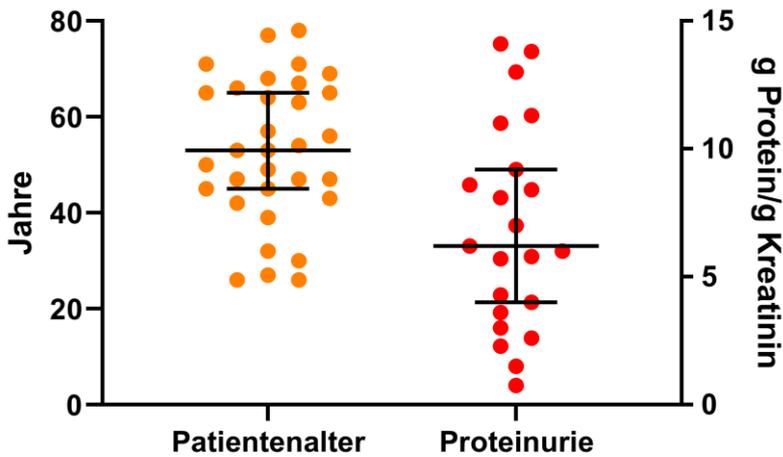
Das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose der MGN betrug 52 Jahre  $\pm$  15 Jahre. Männer waren häufiger betroffen als Frauen (23 vs. 9). Die quantitative Proteinurie (g Protein/g Kreatinin) bei Diagnosestellung (T0) konnte bei 23 Patient\*innen eruiert werden. Dabei befand sich die Proteinurie durchschnittlich im nephrotischen Bereich (Mittelwert: 7,3 g Protein/g Kreatinin, SA: 4,5). Die Nierenfunktion gemessen anhand des Serumkreatinins und daraus resultierender eGFR lag durchschnittlich bei 79 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mit einer Spannweite von 25 bis 155 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vgl. Tab. 8 und Abb. 2, 3 und 4).

Patient*innencharakteristika (n=32) bei der Erstdiagnose der MGN	
Alter (in Jahren)	52 $\pm$ 15
Geschlecht (männlich/weiblich)	23/9
Proteinurie (gProtein/gKreatinin) (n=23)	7,3 $\pm$ 4,5
Serumkreatinin (mg/dl) (n=26)	1,2 $\pm$ 0,5
eGFR (MDRD, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) (n=26)	79 (25 bis 155)
Anti-PLA2R-Antikörper-Status* (positiv/negativ/nicht bekannt)	(20/9/3)
Anti-PLA2R-Antikörper-Titer-Skala*	1:10 bis 1:6400

**Tabelle 8:** Patient\*innencharakteristika bei der Erstdiagnose der MGN.

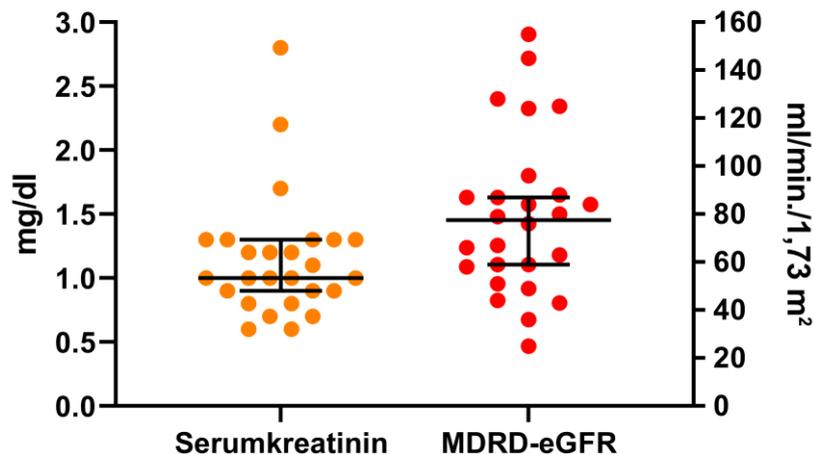
## Ergebnisse

Daten sind angegeben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Spannweite. Der \*Anti-PLA2R-Antikörper-Status wurde nicht zwingend bei der Erstdiagnose bestimmt, da der Test erst seit 2010 zur Verfügung steht. Der ermittelte Anti-PLA2R-Antikörper-Status bezieht sich daher auf den im Verlauf der Erkrankung bestimmten Wert.



**Abbildung 2:** Alter ( $n=32$ ) und quantitative Proteinurie ( $n=23$ ) bei der Diagnosestellung ( $T_0$ ).

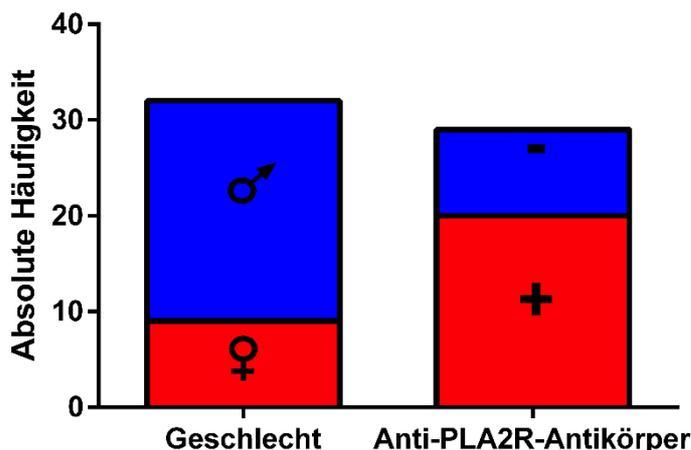
Der Anti-PLA2R-Antikörper-Status im Serum wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 17 Patient\*innen bestimmt. Dabei fiel die Bestimmung bei 12 Patient\*innen positiv aus, wobei die niedrigste Titerstärke bei 1:10 und die höchste bei 1:6400 lag. Die anhand des Serumkreatinins errechnete GFR (MDRD) ließ sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 26 Patient\*innen ermitteln und lag durchschnittlich bei 79 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (SA: 33,2).



**Abbildung 3:** Kreatinin und MDRD-eGFR bei der Erstdiagnose ( $T_0$ ).  $n=26$

## Ergebnisse

Während des Erkrankungsverlaufes wurde der Anti-PLA2R-Antikörper-Status im Serum bei insgesamt 29 (91 %) Patient\*innen bestimmt. Bei 20 (69 %) Patient\*innen fiel die Testung positiv aus, 9 (31 %) blieben negativ. Bei den serologisch positiven Patient\*innen, wurde in keinem Fall eine sekundäre Ursache für MGN gefunden. In der serologisch negativen Gruppe wurde bei 2 Patient\*innen eine mögliche sekundäre Ursache (siehe Kapitel 3.2.1.) identifiziert. Die Bestimmung des Anti-PLA2R-Antikörpers wurde im NZLMU im Jahr 2010 implementiert. Während 2010 nur 13 % der Patienten mit der letztendlichen Diagnose einer MGN getestet wurden, waren es 2015 bereits 75 %. 2018 lag der Anteil der getesteten bei 91 %. Für den serologischen Nachweis der Anti-PLA2R-Antikörper nutzte das Institut für Laboratoriumsmedizin des KUMs im untersuchten Zeitraum den indirekten Immunfluoreszenztest (IIF) von Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG. Eine routinemäßige Anti-THSD7A-Antikörper-Testung war im Beobachtungszeitraum noch nicht etabliert.



**Abbildung 4:** Geschlechter- und Anti-PLA2R-Antikörper-Verteilung in der Kohorte.

78 % waren männlich, 22 % weiblich. 69 % wurden serologisch positiv für den Anti-PLA2R-Antikörper getestet.

### 3.3 Ätiologie der MGN in der Kohorte

#### 3.3.1 Mögliche Ursachen für sMGN

Sekundäre Ursachen für die MGN wurden bei 2 Patient\*innen (6,3 %) identifiziert. Bei einer zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 77-jährigen Patientin wurde 6 Monate vor der Diagnosestellung bei Routine-Tumorvorsorge ein Magenfrühkarzinom diagnostiziert

## Ergebnisse

und in sano reseziert. Der Anti-PLA2R-Status war serologisch negativ, jedoch fiel die nachträglich durchgeführte immunhistochemische Färbung für PLA2R vermehrt glomerulär positiv aus. Möglicherweise traten 2 unabhängige Krankheitsbilder (primäre MGN und Tumor im Frühstadium) inzidentell zum fast gleichen Zeitpunkt auf. Dennoch wurde die Erkrankung zunächst als „sekundär“ gewertet.

Bei der zweiten, 43-jährigen Patientin bestand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Mischkollagenose. Die MGN wurde als sekundäre Form im Rahmen der Grunderkrankung gewertet (vgl. Tab 9).

Ätiologie	Anti-PLA2R-Antikörper-Status
Magenfrühkarzinom	serologisch negativ, immunhistochemisch glomerulär positiv für PLA2R
Mischkollagenose	negativ

**Tabelle 9:** Sekundäre Ursachen für die membranösen Glomerulonephritis und Anti-PLA2R-Antikörper-Status in der Kohorte.

An eine maligne Tumorerkrankung erkrankten während des Beobachtungszeitraumes 4 weitere Patient\*innen. Bei 3 lagen zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der MGN und dem Auftreten des Tumors mindestens 8 Jahre zurück, sodass diese nicht als sekundäre Formen gewertet wurden. Ein transplantierte Patient erkrankte 2 Jahre nachdem ein Rezidiv der pMGN im Transplantat aufgetreten war, an den Folgen eines Prostata-Karzinoms (vgl. Tab. 10).

Tumorentität (CA <sup>+</sup> )	Magen	Prostata	Bronchien	Prostata	Prostata
Patientenalter bei Tumordiagnose	77	75	51	73	73
Zeitpunkt in Abhängigkeit von ED* der MGN <sup>#</sup>	T-0,5	T8	T10	T10	T2
Immunsuppressivum (wenn ja, welche Gruppe und wie lange vor Tumor-ED*)	nein	ja CNI <sup>^</sup> , 8 J.	unbekannt	unbekannt	ja CNI + Rituximab, 13 J.
Form der MGN <sup>#</sup>	sekundär	primär	primär	primär	primär
Serol. Anti-PLA2R-Ak. Status	negativ	positiv	negativ	nicht bestimmt	positiv

**Tabelle 10:** Übersicht der malignen Tumorerkrankungen in der Kohorte.

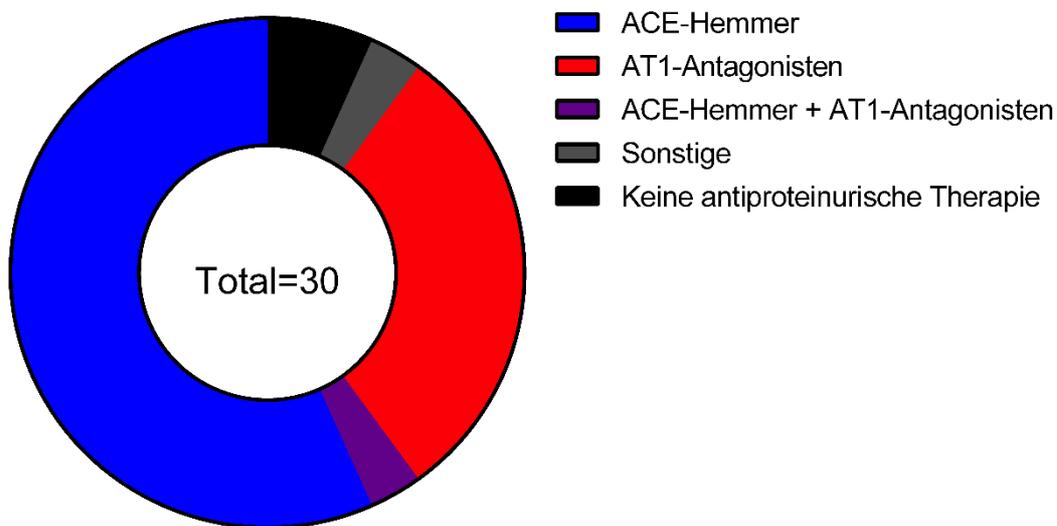
\*ED=Erstdiagnose, +CA= Karzinom, # MGN=membranöse Glomerulonephritis <sup>^</sup>Calcineurininhibitor

### 3.4 Therapie

Die Therapiestrategien ließen sich für insgesamt 30 Patientin\*innen rekonstruieren und wurden in die Datenauswertung einbezogen. In zwei Fällen konnten die ausgewählten Schemata gänzlich nicht mehr nachvollzogen werden und wurden von der Analyse ausgeschlossen.

#### 3.4.1 Nicht immunsuppressive antiproteinurische Therapie (NIAT)

Eine NIAT wurde im Rahmen der Erstdiagnose bei 28 Patient\*innen eingeleitet. Am häufigsten wurde die Substanzklasse der ACE-Hemmer (57 %), gefolgt von den AT1-Antagonisten (30 %), verwendet. Der am meisten verwendete Wirkstoff war Ramipril (50 %), gefolgt von Candesartan (19 %) und Valsartan (6 %). Vereinzelt wurden Enalapril, Losartan, die Kombination Ramipril+Candesartan und der Renin-Inhibitor Aliskiren (jeweils 3 %) eingesetzt (vgl. Abb. 5).



**Abbildung 5:** Nicht immunsuppressive antiproteinurische Therapie (NIAT).

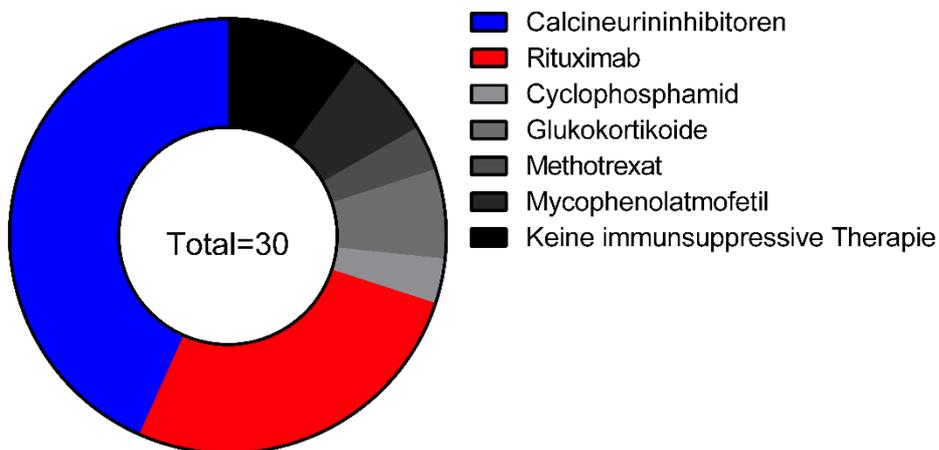
Die meistbenutzte Substanz waren ACE-Hemmer (57 %), gefolgt von AT1-Antagonisten (30 %).

### 3.4.2 Immunsuppressive Therapie

Bei insgesamt 27 Patient\*innen (90 %) der untersuchten Studienpopulation wurde 6 Monate ( $m = 0,5$  Jahre) nach Erstdiagnose eine immunsuppressive Therapie begonnen.

#### 3.4.2.1 Verteilung der Substanzen bei Einleiten der Therapie

Die am meisten verwendete Substanzklasse bei der Erstimmunsuppression waren CNI (48 %), gefolgt von Rituximab (30 %). Eine Kombination aus Mycophenolatmofetil (MMF) und Glukokortikoiden oder Glukokortikoid-Monotherapie erhielten jeweils 7 % der Patient\*innen. Bei jeweils 4 % wurde die Immunsuppression mit Cyclophosphamid oder Methotrexat eingeleitet (vgl. Abb.6).



**Abbildung 6:** Verteilung der immunsuppressiven Therapie bei Einleitung der Immunsuppression.

( $n=30$ ). Insgesamt wurden 27 Patient\*innen immunsuppressiv behandelt. Als Substanz der ersten Wahl kamen in 48 % CNI zum Einsatz gefolgt von Rituximab (30 %).

Bei der CNI-basierten Immunsuppression war die führende Substanz Ciclosporin. Sie wurde in 92 % der Fälle eingesetzt. Ciclosporin wurde dann in 42 % der Fälle in Kombination mit Glukokortikoiden, in 42 % als Monotherapie und in 16 % als Kombination mit MMF eingesetzt. Tacrolimus wurde in 8 % der Fälle bei der CNI-basierten Immunsuppression benutzt.

Das gewählte Therapieregime hängt vom absoluten Zeitpunkt der Erstdiagnose ab. Zwischen 2008 und 2014 dominierten CNI. Wenn die Immunsuppression zwischen 2015 und 2018 eingeleitet wurde, erfolgte dies zu 80 % mit Rituximab (vgl. Abb. 7).

## Ergebnisse

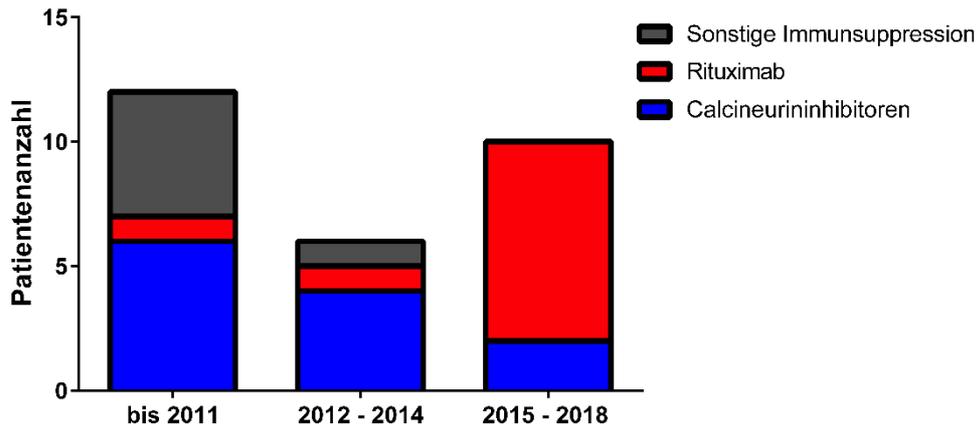
Hierbei wurde bei 70 % der Patient\*innen ein positiver Anti-PLA2R-Antikörper im Serum nachgewiesen. Eine Patientin erhielt Rituximab als Immunsuppressivum im Rahmen einer zugrunde liegenden Mischkollagenose.

Alle Patient\*innen, bei denen Rituximab als Immunsuppressivum der ersten Wahl verwendet wurde, wiesen ein hohes Progressionsrisiko für die Entwicklung einer ESRD auf (vgl. Tab. 11).

Proteinurie (gProtein/g Kreatinin)	GFR (MDRD) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Anti-PLA2R-Antikörper- Status, wenn posi- tiv. Titer-Stärke.	Zeitpunkt der Einlei- tung der IS bezogen auf die ED <sup>#</sup>
3,8	40,1	1:10	T0,5 <sup>+</sup>
5,8	86,7	negativ <sup>1</sup>	T0 <sup>*</sup>
8,4	75,6	1:1600	T0 <sup>*</sup>
3	57,8	1:200	T0 <sup>*</sup>
7,2	27,5	1:6400	T7
9,3	42,9	1:800	T0,5 <sup>+</sup>
7,1	84,2	1:100	T0,5 <sup>+</sup>
4	84,4	1:6400	T0 <sup>*</sup>

**Tabelle 11:** Erkrankungsspezifische Parameter zu Beginn einer Erstlinientherapie mittels Rituximab.

*\*T0=Erstdiagnose, d.h. die Immunsuppression wurde in den ersten 6 Monaten nach der Diagnosestellung eingeleitet. \*T0,5 = 6 Monate nach der Erstdiagnose bis zu einem Jahr. #ED=Erstdiagnose <sup>1</sup>Rituximab wurde im Rahmen der Mischkollagenose appliziert.*



**Abbildung 7:** Erste immunsuppressive Therapie abhängig vom Zeitpunkt der Therapieeinleitung.

Bis 2014 dominierten CNI. Zwischen 2015 und 2018 wurde bei insgesamt 10 Patient\*innen eine immunsuppressive Therapie begonnen, 80 % davon erhielten Rituximab als Erstlinientherapie.

### 3.4.2.2 Verteilung der Substanzen nach Umstellung der Immunsuppression

Eine Umstellung der Immunsuppression wurde bei insgesamt 12 Patient\*innen (44 %) durchgeführt. Dabei wurde sie bei 75 % (n=9) intensiviert, und in 25 % (n=3) wurde sie deeskaliert. Die meistbenutzte Substanz bei der Intensivierung war Rituximab (67 %, n=6), gefolgt von Cyclophosphamid (22 %, n=2) und MMF (11 %, n=1) (vgl. Tab 12).

## Ergebnisse

Substanz 1	Substanz 2	T zum Zeitpunkt der Umstellung	Dauer der IS <sup>#</sup> (in Jahren) vor der Umstellung
CNI*	Rituximab	T5	4
CNI*	Rituximab	T3	2
CNI*	Rituximab	T1	1
CNI*	Rituximab	T0,5	0,5
CNI*	Steroid	T1	0,5
CNI*	Rituximab	T1,5	1,5
CNI*	Cyclophosphamid	T8	1
CNI*	Cyclophosphamid	T1	0,5
CNI*	MMF <sup>+</sup>	T3	1
MMF <sup>+</sup>	Azathioprin	T4	4
MMF <sup>+</sup>	Rituximab	T11	10
Cyclophosphamid	Azathioprin	T2	1,5

**Tabelle 12:** Verteilung der Substanzen bei Umstellung der Immunsuppression und zeitlicher Verlauf bezogen auf absoluten Zeitpunkt im Rahmen der Erkrankung (T) und die Dauer der immunsuppressiven Therapie vor der Umstellung (in Jahren).

\*CNI = Calcineurininhibitor, +MMF = Mycophenolatmofetil, #IS=Immunsuppression

In 4 Fällen wurde eine zweite Umstellung der Immunsuppression durchgeführt. Hier kam zu 100 % Rituximab zum Einsatz.

### 3.4.2.3 Gründe für die Einleitung und Umstellung der Immunsuppression

Vor dem Hintergrund des verfügbaren Datenmaterials wurde versucht, wesentliche Gründe für die Einleitung oder die Umstellung einer immunsuppressiven Therapie nachzuvollziehen. Gemäß Tab. 12 spielte ab etwa 2014 bei der Einleitung der Immunsuppression zusätzlich zur Proteinurie auch das immunologische Risiko eine Rolle. Dies spiegelt sich in der Wahl des Immunsuppressivums in Abhängigkeit vom absoluten Zeitpunkt wider (vgl. Abb. 7).

Für die Therapieeskalation kommen ebenfalls die klinische Persistenz der Proteinurie in Kombination mit der immunologischen Krankheitsaktivität als Gründe für die Umstellung in Frage (vgl. Tab.13). Zusätzlich konnte auch die Nierenfunktion eine Rolle spielen. Bei drei Patient\*innen war die GFR zum Zeitpunkt der Umstellung < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sodass möglicherweise von den auf Dauer nephrotoxischen CNI Abstand genommen wurde.

## Ergebnisse

IS# 1	IS# 2	Proteinurie zum Zeitpunkt der IS# Intensivierung (gProt./gKreat.)	Anti-PLA2R-Antikörper-Status und ggf. Titer zum Zeitpunkt der IS# Umstellung	GFR (MDRD) zum Zeitpunkt der IS# Umstellung (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
CNI*	Rituximab	0,3	1:400	47
CNI*	Rituximab	13,4	1:60	21,5
CNI*	Rituximab	6,7	negativ <sup>1</sup>	13
CNI*	Rituximab	10,7	1:50	105,9
CNI*	Rituximab	5,1	1:1600	76,4
MMF <sup>+</sup>	Rituximab	5	1:200	73,1
CNI*	MMF <sup>+</sup>	1,9	negativ	75,7
CNI*	Cycloph.^	1,45	1:1000	51,8
CNI*	Cycloph.^	8,6	1:800	60,9

**Table 13:** Verteilung der Substanzen und erkrankungsspezifische Parameter bei der Eskalierung der Immunsuppression.

#IS=Immunsuppression, \*CNI=Calcineurininhibitoren, +MMF=Mycophenolatmofetil, ^Cycloph.=Cyclophosphamid, <sup>1</sup>Pat. serologisch negativ, jedoch glomerulär positiv für PLA2R.

Bei insgesamt drei Patient\*innen wurde die Immunsuppression deeskaliert. Davon wurde bei einem Patienten mit einer GFR unter 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> die Therapie mit CNI abgesetzt. Bei einem Patienten bestand Kinderwunsch, sodass die Therapie mit MMF auf Azathioprin umgestellt wurde. Beim letzten Patienten trat klinisch eine Teilremission auf, was zur Umstellung auf Azathioprin führte, obwohl immunologisch noch Aktivität bestand (Anti-PLA2R-Antikörper-Titer: 1:50). Möglicherweise erfolgte aufgrund des hohen Nebenwirkungsprofils bei der Therapie mit Cyclophosphamid bei einem guten klinischen Ansprechen ein Deeskalierungsversuch (vgl. Tab. 14).

## Ergebnisse

IS# 1	IS# 2	Proteinurie <sup>1,2</sup> gProt./gKreat.	Anti-PLA2R- Antikörper- Status und ggf. Titer <sup>1</sup>	GFR (MDRD, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) <sup>1,3</sup>	Grund der Deeskalierung
CNI*	Steroid	2	negativ	12,9	Nierenfunktion
MMF <sup>+</sup>	Azathioprin	2,2	negativ	39	Kinderwunsch
Cycloph. <sup>^</sup>	Azathioprin	0,9	1:50	52,8	Remission

**Tabelle 14:** Verteilung der Substanzen bei der Deeskalierung der Immunsuppression und deren Gründe.

<sup>1</sup> Zum Zeitpunkt der Therapieumstellung, <sup>2</sup> in gProtein/gKreatinin, <sup>3</sup> in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, #IS=Immunsuppression, \*CNI=Calcineurininhibitoren, +MMF=Mycofenolatmofetil, ^Cycloph.=Cyclophosphamid.

### 3.4.3 Therapieoutcome der immunsuppressiven Substanzen

Es wurde versucht, die immunsuppressiven Therapiestrategien hinsichtlich des klinischen Outcomes zu vergleichen und prospektiv über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten zu beobachten. Die Therapien wurden zeitlich unterschiedlich im Erkrankungsverlauf eingesetzt.

#### 3.4.3.1 Rituximab

Im Zuge der Erkrankung erhielten insgesamt 18 Patient\*innen Rituximab. Es wurde entweder als Immunsuppressivum der 1., der 2. oder der 3. Wahl eingesetzt. In 9 Fällen wurde mit der Antikörper-Therapie im 1., in 4 Fällen im 2., und jeweils in einem Fall im 3., 5., 7., 8. und 11. Erkrankungsjahr begonnen.

Die Therapie mit Rituximab zur Behandlung der MGN wurde im NZLMU seit etwa 2016 regulär eingesetzt. Bei früheren Therapieschemata handelte es sich um Einzelfälle. Ein längerer Beobachtungszeitraum steht daher nicht zur Verfügung.

Die eGFR zu Beginn der Therapie betrug  $61,0 \pm 32,5$  ml/min/m<sup>2</sup>, die Proteinurie  $5,5 \pm 3,5$  g/g Kreatinin. Der Anti-PLA2R-Antikörper-Titer war bei Therapieeinleitung mit Rituximab bei 16 Patient\*innen bekannt, davon war er in 14 Fällen positiv und in 2 Fällen negativ. Der Median des Anti-PLA2R-Antikörper-Titers betrug 1:400 (1:125 – 1:1400).

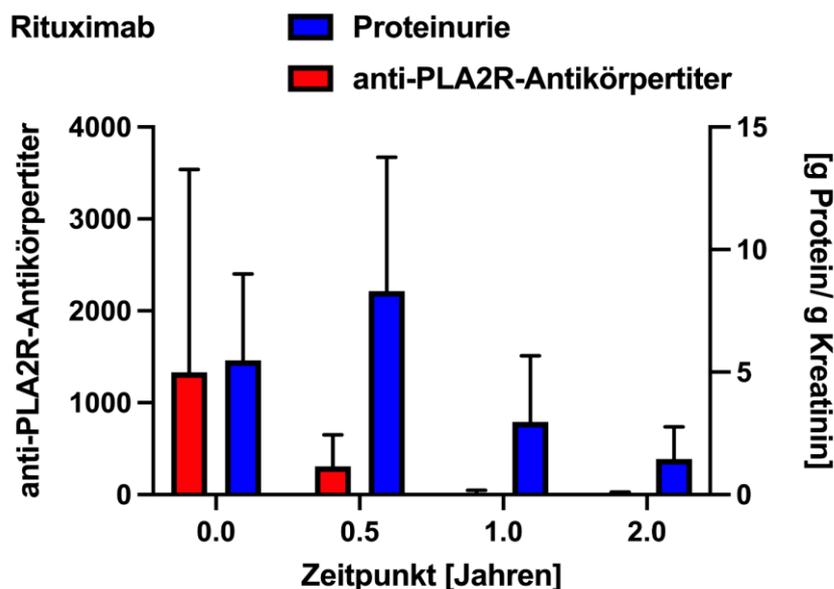
## Ergebnisse

Gemessen anhand des Serumkreatinins entwickelte sich die Nierenfunktion wie folgt: 6 Monate nach dem Therapiebeginn lag die eGFR bei  $60,8 \pm 28,0$  ml/min/m<sup>2</sup> ( $p=0,928$ ;  $n=11$ ); nach 12 Monaten und nach 18 – 24 Monaten lag sie entsprechend bei  $60,2 \pm 36,0$  ml/min/m<sup>2</sup> ( $p=0,808$ ;  $n=11$ ) und  $48,8 \pm 32,0$  ml/min/m<sup>2</sup> ( $p=0,332$ ;  $n=10$ ). Bei einem Patienten, bei dem die eGFR zu Beginn der Therapieeinleitung  $16$  ml/min/m<sup>2</sup>, musste nach 6 Monaten ein Nierenersatzverfahren eingeleitet werden.

6 Monate nach dem Therapiebeginn lag der Median der Anti-PLA2-Rezeptor-Antikörper-Titerstärke bei 1:200 (1:75 – 1:500;  $p=0,276$ ;  $n=7$ ). Nach 12 Monaten war der Antikörper niedrigtitrig nachweisbar ( $m=1:60$ ;  $p=0,001$ ;  $n=8$ ), 5 Patient\*innen waren vollständig depletiert. Der Antikörper blieb auch nach 18 – 24 Monaten weitgehend depletiert und war bei nur einem von 6 Patient\*innen niedrigtitrig (1:50) nachweisbar ( $p=0,0009$ ;  $n=6$ ), vgl. Abb. 8.

Die Proteinurie betrug bei Therapiebeginn  $5,5 \pm 3,5$  g/g Kreatinin, nach 6 Monaten  $8,3 \pm 5,4$  g/g Kreatinin ( $p=0,210$ ;  $n=8$ ), nach 12 Monaten  $2,9 \pm 2,7$  g/g Kreatinin ( $p=0,034$ ;  $n=11$ ) und nach 18 – 24 Monaten  $1,4 \pm 1,3$  ( $p=0,002$ ;  $n=8$ ), vgl. Abb. 8.

Die Therapie mit Rituximab zeigte in der kleinen, ausgewählten Kohorte einen statistisch signifikanten Rückgang der Proteinurie nach 12 und 18 – 24 Monaten um ca. 47 % und 75 %.



**Abbildung 8:** Anti-PLA2R-Antikörper-Titer und Proteinurie über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren nach Einleiten der Therapie mit Rituximab.

### 3.4.3.2 CNI

CNI wurden als Erstlinien-Immunsuppression bei insgesamt 13 Patient\*innen eingesetzt. In 9 Fällen fand eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie nach Einleitung der Therapie mit CNI statt. Dabei wurde in 5 Fällen Rituximab, in 2 Fällen Cyclophosphamid und in je einem Fall MMF- und Steroid-Monotherapie eingesetzt. Die Umstellung fand im Durchschnitt  $1,3 \pm 1$  Jahr nach Therapieeinleitung statt, sodass der Outcome der CNI-basierten Therapie nur verzerrt beurteilt werden kann.

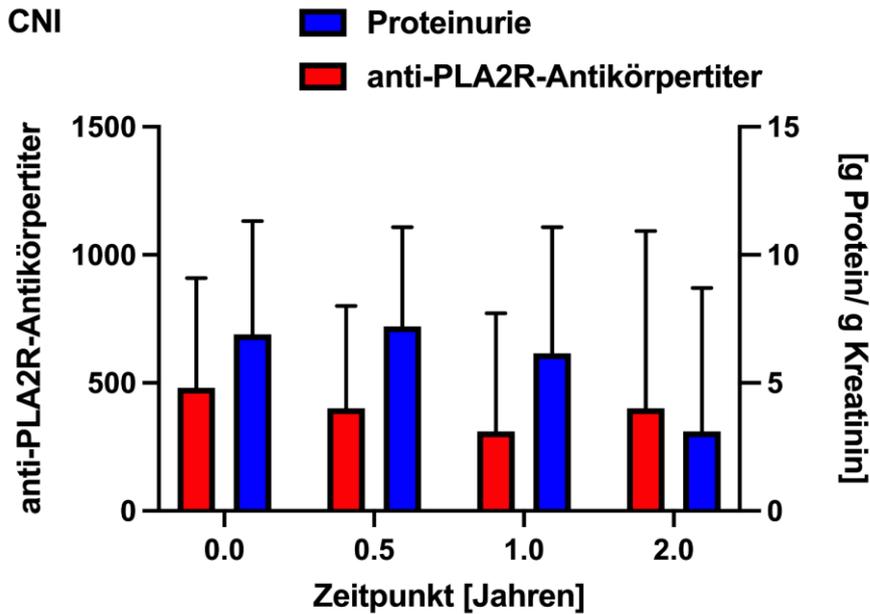
Die eGFR zu Beginn der Therapie betrug  $64,0 \pm 46,8$  ml/min/m<sup>2</sup>, die Proteinurie  $6,9 \pm 4,4$  g/g Kreatinin (n=11). Der Anti-PLA2R-Antikörper-Titer war bei Therapieeinleitung mit Rituximab bei 6 Patient\*innen bekannt, davon war er in 4 Fällen positiv und in 2 Fällen negativ. Der Median des Anti-PLA2R-Antikörper-Titers betrug 1:560 (1:80 – 1:800).

Die anhand des Serumkreatinins errechnete GFR entwickelte sich innerhalb von 2 Jahren nach der Therapieeinleitung folgendermaßen: 6 Monate nach Therapiebeginn betrug die eGFR  $61,9 \pm 50,9$  ml/min/m<sup>2</sup> (p=0,884; n=6), nach 12 Monaten lag diese bei  $44,3 \pm 22,5$  ml/min/m<sup>2</sup> (p=0,545; n=8) und nach 18 bis 24 Monaten bei  $32,9 \pm 20,5$  ml/min/m<sup>2</sup> (p=0,404; n=5).

6 Monate nach Therapiebeginn lag der Median der Anti-PLA2R-Antikörper-Titerstärke bei 1:400 (0 – 1:800, p=0,774; n=5). Nach 12 Monaten war der Antikörper bei 3 von 6 Patient\*innen depletiert (p=0,676). 3 Patient\*innen wiesen Titerstärken von jeweils 1:60, 1:800 und 1:1000 auf. Nach 18 – 24 Monaten war bei Anti-PLA2-Antikörper-Titer im Median depletiert (0 – 1:400; p=0,631; n=5), vgl. Abb. 8.

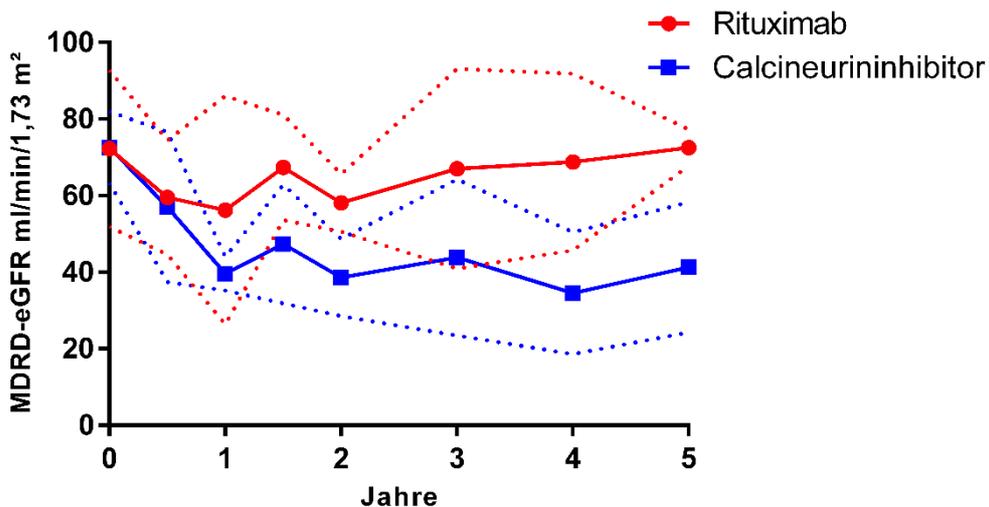
Die Proteinurie betrug nach 6 Monaten  $7,2 \pm 3,8$  g/g Kreatinin (p=0,820; n=7), nach 12 Monaten  $6,1 \pm 4,9$  g/g Kreatinin (p=0,801; n=6) und nach 18 – 24 Monaten  $3,1 \pm 5,6$  (p=0,239; n=4), vgl. Abb. 9.

## Ergebnisse



**Abbildung 9:** Anti-PLA2R-Antikörper-Titer und Proteinurie über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren nach Einleiten der Therapie mit CNI.

Bei dem Versuch, beide Therapieregimes, über einen längeren Zeitraum zu beobachten, deutet die deskriptive Datendarstellung bei einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren auf eine längerfristig bessere eGFR bei einer Therapie mit Rituximab im Vergleich zu der Therapie mit einem CNI hin (vgl. Abb. 10). Bei der geringen Fallzahl ist die Aussagekraft deutlich eingeschränkt.



**Abbildung 10:** Bei einem Follow Up von 5 Jahren deutet die deskriptive Datendarstellung auf eine bessere GFR hin. (n=4)

### 3.4.3.3 Cyclophosphamid

Bei 3 Patient\*innen wurde Cyclophosphamid eingesetzt. Bei einer Patientin wurde die Therapie mit Cyclophosphamid als Erstimmunsuppression nach dem Cyclops-Protokoll (vgl. Anhang) angepasst an die Nierenfunktion und Alter durchgeführt. Nach einem Jahr wurde die Therapie auf Azathioprin deeskaliert. Im 2. Erkrankungsjahr wurde jedoch bei Rezidiv Rituximab appliziert. Bei 2 Patienten wurde Cyclophosphamid als Zweitimmunsuppression nach der Umstellung von der CNI-Therapie eingesetzt. Diese wurde nach dem modifizierten Ponticelli-Schema (vgl. Anhang) durchgeführt. Bei einem der Patienten erfolgte die zweite Umstellung der Immunsuppression von Cyclophosphamid auf Rituximab.

Bezüglich der Nierenfunktion, der Proteiurie und der Anti-PLA2R-Antikörper-Titer wurde innerhalb von 24 Monaten nach Therapieeinleitung folgende Entwicklung beobachtet: die eGFR zu Beginn der Therapie lag bei  $55,0 \pm 4,3$  ml/min/m<sup>2</sup>, nach 6 Monaten bei  $54,4 \pm 1,4$  ml/min/m<sup>2</sup> (p=1; n=2), nach 12 Monaten  $56,6 \pm 1,7$  ml/min/m<sup>2</sup>  $1,7$  ml/min/m<sup>2</sup> (p=0,7; n=3) und nach 18 bis 24 Monaten bei  $55,6 \pm 0,4$  ml/min/m<sup>2</sup> (p=0,7; n=3).

Alle 3 Patient\*innen wurden im Zuge der Erkrankung für Anti-PLA2R-Antikörper positiv getestet. Bei einer Patientin war der Antikörpertiter bei Therapiebeginn nicht nachweisbar, nach 6 Monaten stieg er 1:100 an, blieb nach einem Jahr bei 1:100 und wurde nach 18 – 24 Monaten erneut depletiert. Beim zweiten Patienten wurde innerhalb von 24 Monaten eine Antikörperdepletion von einer Titerstärke 1:800 bei Therapiebeginn erreicht. Beim dritten Patienten fiel die Titerstärke von 1:1000 zum Therapiebeginn auf 1:200 nach 18 – 24 Monaten ab.

Die Proteinurie betrug zu Beginn der Therapie  $5,5 \pm 3,8$  g/g Kreatinin, nach 6 Monaten  $4,9 \pm 3,9$  g/g Kreatinin (p=0,8; n=2), nach 12 Monaten  $6,4 \pm 5,9$  g/g Kreatinin (p=1; n=3), nach 18 – 24 Monaten  $2,4 \pm 1,6$  g/g Kreatinin (p=0,4; n=3). Dabei muss die o.g. relativ frühe Therapieumstellung bedacht werden.

## 4 Diskussion

### 4.1 Ätiologie

---

Eine spezifische Ursache für die MGN wurde in unserer Kohorte bei 2 Patient\*innen (6,3 %) identifiziert, d.h. mehr als 90 % der Fälle wurden als pMGN eingestuft. Verglichen mit den Daten in der Literatur fiel die Anzahl der sekundären Form (20 – 25 %) der Erkrankung geringer aus (Couser, 2017). Möglicherweise fand in unserer Kohorte eine Vorselektion durch die Zuweiser\*innen statt. Nur 47 % der Patient\*innen stellten sich zum Zeitpunkt der Erstmanifestation im NZLMU vor. 53 % wurden bereits nach gesicherter Diagnose zur Therapieoptimierung nach erfolgter Diagnosestellung überwiesen. Möglich sind auch Selektionsbias durch *Drop-outs*. Bei den sekundären Formen der MGN steht die renale Grunderkrankung nicht im Vordergrund. Kommt es zum Fortschreiten der Primärkrankheit (z. E. Tumorprogress), ist es vorstellbar, dass diese Patient\*innen an das NZLMU nicht mehr überwiesen werden. Bei bestimmten sekundären Formen ist eine schnellere Progression zur Dialysepflichtigkeit denkbar. Dies gilt vor allem für Patient\*innen mit soliden Tumoren (Moroni & Ponticelli, 2020). Folglich bleibt diese Patient\*innengruppe in den heimatnahen nephrologischen Zentren betreut. Umgekehrt kommt es bei der Medikamenten-induzierten Form der MGN häufig zum Rückgang der Proteinurie nach Absetzen des entsprechenden Medikaments. Zu dieser Medikamentengruppe gehören unter anderem die häufig genutzten NSAR (Moroni & Ponticelli, 2020). Eine Überweisung an ein universitäres Zentrum ist dann unter Umständen nicht mehr notwendig. Der Anti-PLA2R-Antikörper Status im Serum wurde im Zuge der Erkrankung bei 91 % der Patienten bestimmt, davon wurden 69 % positiv getestet. Dieser Anteil entspricht der Datenlage (Beck, et al., 2009).

### 4.2 Diagnostik

---

Die Nierenbiopsie bildet den Eckstein bei der Diagnostik einer glomerulären Erkrankungen (Floege, et al., 2019). Die Diagnose einer MGN wurde in unserer Kohorte bei allen Patient\*innen bioptisch gesichert.

Die aktuelle Datenlage und einige Expert\*innenmeinungen deuten darauf hin, dass bei einem akut aufgetretenen NS mit einem serologisch positiven Nachweis von Anti-PLA2R-Antikörper unter bestimmten Umständen auf eine Biopsie verzichtet werden

kann. Hierzu gehören: eine normale Nierenfunktion und kein Hinweis auf weitere, meistens systemische Erkrankungen wie chronische virale Infektionen, Sarkoidose, SLE, Tumorerkrankungen (De Vriese, Glassock, Nath, Sethi, & Fervenza, 2017). In einer retrospektiven Analyse der Patient\*innendaten aus der Mayo Clinic wurden Daten aus 838 zwischen Januar 2015 und Juni 2018 durchgeführten Anti-PLA2R-Antikörper-Tests analysiert. 143 fielen positiv aus, davon wurde bei 132 eine Nierenbiopsie durchgeführt. Histopathologisch wurde bei allen 132 Proben die Diagnose einer pMGN gestellt. In 27 % der Fälle wurde eine sekundäre Ursache der MGN gefunden. Es handelte sich hierbei meistens um Malignome und Autoimmunerkrankungen. Bei den Patient\*innen mit pMGN fand sich in bei knapp 62 % eine eGFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Die Autor\*innen postulieren, dass innerhalb dieses Kollektivs die durch die Biopsie gewonnenen Erkenntnisse keine neuen Informationen im Hinblick auf die Therapie mit sich brachten und entwickelten eine Entscheidungshilfe für die nicht-invasive Diagnostik der pMGN (Bobart, et al., 2019). Demnach muss das Patient\*innenkollektiv, bei dem über einen Verzicht auf die bioptische Sicherung nachgedacht werden kann, streng folgende Kriterien erfüllen: gute Nierenfunktion (hier definiert als eGFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kein Hinweis auf sekundäre Form der Erkrankung und serologischer Nachweis von Anti-PLA2R-Antikörper (s.u.). Allerdings fanden sich auch innerhalb dieses definierten Kollektivs 2 Ausnahmen (3 % der Fälle): In einem Fall fanden sich außer der pMGN histopathologisch Überlagerungen, die den FSGS-Läsionen entsprachen; in einem weiteren Fall wurde außer der pMGN eine diabetische Nephropathie diagnostiziert. Die Autor\*innen zählen die Überlagerung mit sekundären FSGS-typischen Läsionen zum histologischen Bild einer pMGN ohne signifikante klinische Relevanz. Die diabetische Nierenerkrankung wurde als eine eigene Krankheitsentität gesehen, sodass bei Patient\*innen mit einem bestehenden Diabetes mellitus doch zur bioptischen Diagnosesicherung geraten wird.

Bobart, et. al. untersuchte in der gleichen Arbeit die Höhe des/der Anti-PLA2R-Antikörper-Titers/Aktivität in Korrelation mit den histologischen Befunden. In der Studienkohorte wurde bei allen Patient\*innen mit einer Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) Aktivität  $\geq 2$  und  $\leq 20$  RU/ml und einem positiven Test in der indirekten Immunfluoreszenz eine MGN bioptisch gesichert. Allerdings war dies nur bei knapp 58 % bei Patient\*innen mit ELISA  $\geq 2$  und  $< 20$  RU/ml und einer negativen IIF der Fall. Andererseits, zeigten bioptisch alle Patient\*innen mit einer positiven IIF unabhängig von

## Diskussion

der im ELISA gemessenen Aktivität eine MGN. Bei ELISA > 20 RU/ml zeigte die Biopsie bei allen Patient\*innen eine MGN. Basierend darauf wurde bei Erfüllung der o.g. Kriterien folgende Vorgehensweise vorgeschlagen: Für Zentren, in denen primär ein IIF-Test durchgeführt wird, empfiehlt sich bei einem positiven Ergebnis die Durchführung von ELISA. Ist dort der Titer  $\geq 2$  RU/ml, ist die Diagnose einer pMGN gesichert. Für Zentren, die primär mit ELISA testen, bestätigt ein Titer > 20 RU/ml die Diagnose einer pMGN. Bei Werten  $\geq 2$  und  $\leq 20$  RU/ml, sollte zur Bestätigung ein IIF-Test folgen (Bobart, et al., 2019). Auch die KDIGO überarbeitete 2019 die Leitlinien zur Diagnose-sicherung einer pMGN. Für einen eventuellen Verzicht auf eine invasive Diagnostik steht hier im Vergleich zu Bobart, et al. die klinische Risikostratifizierung im Vordergrund. Demnach könnte auf eine Biopsie bei der Anti-PLA2R-Antikörper positiven Patient\*innengruppe nur dann verzichtet werden, wenn ein niedriges Progressionsrisiko besteht (vgl. Tab. 15) und/oder der Eingriff mit einer hohen Biopsie-bedingten Morbidität verbunden wäre.

Niedriges Risiko	Hohes Risiko
Proteinurie < 3,5 g/Tag	S-Kreatinin > 1,5 mg/dl Abnahme der eGFR um 20 % in den vorangegangenen 12 Monaten, die anderweitig nicht erklärt werden kann
	Proteinurie > 8 g/Tag, die länger als 6 Monate besteht
	Proteine mit niedrigem Molekulargewicht in der Urindiagnostik
	Urin IgG > 250 mg/Tag
	Anti-PLA2R-Antikörper-Titer-Stärke und dessen Entwicklung

**Tabelle 15:** Faktoren, die mit einer progredienten Verschlechterung der Nierenfunktion im Rahmen der MGN assoziiert sind.

Abgeändert übernommen nach Floege, et al. (2019).

Eine Biopsie wird von KDIGO explizit empfohlen, wenn über die Einleitung einer Immunsuppression nachgedacht wird und/oder eine akute Nierenschädigung besteht. Die Autor\*innen betonen gleichzeitig, dass es nicht geklärt ist, ab welcher Anti-PLA2R-Antikörper-Titer-Stärke das Progressionsrisiko erhöht ist und welches Testverfahren zur Titerbestimmung (ELISA vs. IIF) am besten geeignet ist.

## Diskussion

---

Eine niederländische Registerstudie, die 142 eingefrorene Patient\*innenserum mit einer bioptisch gesicherten MGN auf Vorhandensein der Anti-PLA2R-Antikörper nachträglich untersuchte, verglich ELISA mit IIF. Die Sensitivität des kommerziell verfügbaren ELISA (Euroimmun AG) zum Nachweis von Anti-PLA2R-Antikörper betrug 63 % und die Spezifität lag bei 97 %. Der Median der Anti-PLA2R-Antikörper-Titer lag bei 145 RU/ml. Die Verbesserung der Sensitivität auf 72 % wurde durch die Reduktion des durch den Hersteller angegebenen *Cut-off* Wertes von 20 auf 2 RU/ml erreicht bei gleichbleibender Spezifität. Die Sensitivität und Spezifität der kommerziell verfügbaren IIF (Euroimmun AG) lieferte ähnliche Ergebnisse (68 und 97 %) (Timmermans, et al., 2014). Somit erreichten beide Testverfahren ähnliche statistische Gültigkeitskriterien (Timmermans, et al., 2014). Im Falle der IIF wurden im Rahmen der Testentwicklung Titerstärken von 1:10 bis 1:3200 gemessen. Dabei wurden die Seren von 153 gesunden Proband\*innen, 90 Patient\*innen mit einer nicht membranösen glomerulären Schädigung, 17 Patient\*innen mit sMGN und 100 Patient\*innen mit einer bioptisch gesicherten pMGN auf das Vorhandensein eines Anti-PLA2R-Antikörpers untersucht. Die Testung fiel nur bei den Patient\*innen mit einer bioptisch gesicherten pMGN positiv aus, und das in 52 % der Fälle (Hoxha, et al., 2011). Eine Metaanalyse aus 2014 mit insgesamt 2212 Patient\*innen, errechnete für die serologische Anti-PLA2R-Antikörper Testung eine Sensitivität von 78 % (95 % KI: 66 – 87 %) und eine Spezifität von 99 % (95 % KI: 96 – 100 %), wobei zur Messung sowohl Western Blot als auch IIF benutzt wurden (Du, et al., 2014). Eine europäische multizentrische Studie verglich 2012 die Testung mit IIF (Dilution zwischen 1:10 und 1:3200) vs. ELISA (U/ml). Hier wurden 117 Patient\*innen mit einer bioptisch gesicherten iMGN auf Vorhandensein der Anti-PLA2R-Antikörper im Serum sowohl mittels ELISA als auch mittels IIF getestet. Der Test fiel bei IIF in 74 % und bei ELISA in 72 % positiv aus. In 6 % (n=7) der Fälle gab es Diskrepanz. Bei 2 Patient\*innen mit einer negativen IIF wurde der Test im ELISA positiv und bei 5 Patient\*innen mit einem negativen ELISA fiel die IIF positiv aus. Die Übereinstimmungsquote lag demnach bei 94 %. Die Anti-PLA2R-Antikörper-Titerstärken zeigten eine statistisch signifikante Korrelation der beiden Verfahren. Die Autor\*innen untersuchten auch die klinischen Baseline-Parameter in Abhängigkeit von der Titerstärke. Während die Titerstärke gemessen mit ELISA mit der Proteinurie schwach korrelierte (p=0,02), zeigte der mithilfe der IIF bestimmte Titer keine statistisch signifikante Korrelation (p=0,16). Die Autor\*innen schlugen vor, dass die Antikörperproduktion nicht mit der Titerstärke korrelierte, da IgG über den Urin verloren ging.

## Diskussion

---

Die Titerstärken wurden daher für die fraktionelle IgG-Exkretion adjustiert, woraufhin diese mit der Proteinurie und dem Serumkreatinin signifikant korrelierten (ELISA:  $p < 0,01$ ; IIF:  $p < 0,01$ ) (Hofstra, et al., 2012).

Die Datenlage deutet darauf hin, dass 50 – 80 % der Patient\*innen mit pMGN Anti-PLA2R-Antikörper positiv sind (Beck, et al., 2009; Du, et al., 2014). Die Diskrepanz ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen. Dazu zählen zum Beispiel die genutzte Testmethode (IIF vs. ELISA vs. Western Blot) oder die Ethnizität. Die Prävalenz der Anti-PLA2R-Antikörper ist niedriger in Patient\*innen asiatischer Abstammung (Du, et al., 2014). Laut Expert\*innenmeinungen spielt aber der Zeitpunkt der Antikörper-Bestimmung in Bezug auf den Krankheitsverlauf eine entscheidende Rolle. In einem internationalen Expert\*innenreview schlägt De Vriese, et al. 2 Szenarien vor, bei denen trotz Seronegativität eine Anti-PLA2R-Antikörper positive pMGN bestehen kann. Erstens, die Proben wurden nach bereits erfolgter immunologischer Remission gesammelt. Bei diesem Szenario kann die Proteinurie trotzdem persistieren, da die immunologische Remission der klinischen vorausgeht (Ruggenti, et al., 2015), oder bereits ein irreversibler Podozystenschaden auftrat. Bei diesen Patient\*innen könnte trotz der Seronegativität eine pMGN immunhistochemisch mittels Immunkomplexablagerungen sowie einer vermehrten glomerulären PLA2R Aktivität nach einer erfolgten Nierenbiopsie nachgewiesen werden (Debiec & Ronco, 2011). Zweitens, die Testung für Antikörper könnte im frühen Stadium der Erkrankung negativ sein, da noch keine Serokonversion erfolgte. Das Phänomen wird durch die „*Kidney as a sink*“ Hypothese erklärt. Man nimmt an, dass die im Serum zirkulierenden Antikörper erstmal an die podozytären Antigene binden und somit serologisch nicht nachweisbar sind. Erst wenn die Antikörperbildung die Aufnahmekapazität der Niere übersteigt, zirkulieren diese im Serum (van de Logt, Hofstra, & Wetzels, 2016; De Vriese, Glassock, Nath, Sethi, & Fervenza, 2017).

Die KDIGO Leitlinie weist auf die Möglichkeit einer inzidentell vorliegenden Erkrankung auch bei der Anti-PLAR-Antikörper-Seropositivität hin. Hierbei handelt es sich vor allem um Hepatitis-Infektionen und Sarkoidose. Allerdings wird betont, dass in diesen Fällen vermutlich zwei voneinander unabhängige Krankheiten vorliegen (Floege, et al., 2019). De Vriese, et al. schlug 2017 einen diagnostischen Algorithmus basierend auf den immunologischen Parametern vor. Demnach sollte die Bestimmung des Anti-

PLA2R-Antikörper den Eckstein der Diagnostik darstellen. Empfohlen wird die Bestimmung mittels ELISA. Wenn Positivität besteht, sollte trotzdem eine Suche nach sekundären Ursachen erfolgen. Hierzu gehören: antinukleäre Antikörper (ANA), Hepatitis-Serologie, Screening für Autoimmunthyreoiditis, Röntgen Thorax (bei Hochrisikogruppen Computertomographie), und Sarkoidose-Screening bei einem ausgewählten Patient\*innenkollektiv. Besteht eine serologische Positivität für Anti-PLA2R-Antikörper ohne Anhalt für eine sekundäre Ursache, kann von einer pMGN ausgegangen werden, ohne weiterführende Diagnostik. Die Expert\*innen betonen explizit, dass dieses Vorgehen nur bei einer guten und stabilen Nierenfunktion möglich wäre. Sind diese Kriterien nicht erfüllt, sollte eine Biopsie erfolgen (De Vriese, Glassock, Nath, Sethi, & Fervenza, 2017).

### 4.3 Risikostratifizierung

---

Unsere Kohorte zeichnete sich bei der Erstdiagnose durch eine nephrotische Proteinurie aus (durchschnittlich 7,3 +/- 4,5 g/g Kreatinin). Die Bestimmung der Proteinurie sowie nachfolgende Kontrollen erfolgten bei einfacherer Handhabung und höherer Compliance-Rate durch die quantitative Messung, die mit Bestimmung der Proteinurie im 24-Stunden-Sammelurin eng korreliert (Viswanathan & Upadhyay, 2011). Die Nierenfunktion gemessen anhand des Serumkreatinins und der daraus geschätzten GFR (MDRD) lag durchschnittlich bei 79 +/- 33,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nutzt man nun die klinische Risikobewertung, besteht in unserer Studienpopulation ein intermediäres bis hohes Progressionsrisiko. Folglich wäre die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz innerhalb von 10 Jahren nach der Diagnosestellung > 55 % (Cattran, De Vriese, & Fervenza, 2018). Während des Beobachtungszeitraumes wurde bei 2 Personen (jeweils im 2. und im 15. Erkrankungsjahr) ein Dialyseverfahren begonnen. 2 weitere Patient\*innen waren aufgrund der MGN zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bereits dialysepflichtig und wurden zur Planung einer Nierentransplantation zugewiesen. Ein weiterer Patient stellte sich nach bereits erfolgter Transplantation mit Rezidiv der Grunderkrankung im Transplantat vor. Demzufolge benötigten knapp 16 % (n=5) der Patient\*innen trotz der Therapie im Zuge der Erkrankung einen Nierenersatz. Laut der Daten der ASN, ERA-EDTA und ISN wird ein Nierenersatzverfahren bei etwa 1 % der chronisch Nierenkranken benötigt (Albers, 2018). Die Diagnose einer MGN ist

daher mit einem erheblich höheren Risiko für das Übergehen in eine terminale Niereninsuffizienz verbunden. Nur Patient\*innen, die eine komplette Remission (Proteinurie  $< 0,3$  g/Tag) irgendwann im Zuge der Erkrankung erreichen, entwickeln selten eine terminale Niereninsuffizienz (Cattran, Kim, Reich, Hladunewich, & Kim, 2017). Folglich ist eine individuelle Ermittlung der Langzeitprognose in Bezug auf eine mögliche zukünftige Remission bzw. einen eventuellen Progress für den Therapieerfolg essenziell. Die KDIGO betont, dass Patient\*innen mit einer subnephrotischen Proteinurie eine exzellente Langzeitprognose haben und keine Immunsuppression benötigen. Ferner wird mehr Wert auf das immunologische Risiko gelegt (Floege, et al., 2019). Das Assessment des immunologischen Risikos gewann nach der Implementierung der routinemäßigen Bestimmung des Anti-PLA2R-Antikörpers im Serum an Bedeutung. Bei den Anti-PLA2R-Antikörper positiven Patient\*innen scheinen niedrigere Titer mit einer höheren Spontanremissionsrate verbunden zu sein (Floege, et al., 2019). Genaue Titergrenzen wurden nicht definiert. Mehrere Studien untersuchten die Korrelation zwischen der Titerstärke und dem klinischen Ausgang bzw. dem Therapieansprechen. 2012 analysierte Hofstra, et. al den Outcome von 79 Patient\*innen mit einer bioptisch gesicherten pMGN und einer serologischen Anti-PLA2R-Antikörper-Positivität in Bezug auf die Titerstärke. Das mediane *Follow up* betrug 54 Monate. Die Patient\*innen wurden in 3 Dritteln je nach der mit einem hauseigenen ELISA bestimmten Titerstärke eingeteilt (41 – 175 U/ml, 176 – 610 U/ml und  $> 610$  U/ml). Es fand sich eine statistisch signifikante Differenz in der Spontanremissionsrate bei der Titerstärke im unteren Drittel vs. im oberen Drittel (38 % vs. 4 %,  $p < 0,01$ ). Außerdem sagte die Titerstärke das Ansprechen auf die Immunsuppression voraus, das als die Zeit zwischen Therapiebeginn und Erreichen der klinischen Remission definiert wurde. Der Median betrug im unteren Drittel 5 Monate, im mittleren Drittel 7 Monate und im oberen Drittel 10 Monate ( $p < 0,01$ ) (Hofstra, et al., 2012). Ruggenti, et. al untersuchte 2015 das Ansprechen auf die Rituximab-Therapie bei einer pMGN. 138 Patient\*innen wurden für durchschnittlich 30,8 Monate beobachtet (6,0 – 145,4 Monate), davon wurden bei 81 Patient\*innen Anti-PLA2R-Antikörper mittels ELISA (Euroimmun AG) nachgewiesen. Der kombinierte primäre Endpunkt war das Erreichen einer kompletten oder einer Teilremission. Erneut wurden die Titerstärken in drei Dritteln eingeteilt (14 – 86 U/ml, 87 – 204 U/ml und  $> 204$  U/ml). Während die Gruppe mit dem Anti-PLA2R-Antikörper-Titer im unteren Drittel in 82 % den kombinierten Endpunkt erreichte, war dies bei nur 37 % der Patient\*innen im oberen Drittel der Fall ( $p < 0,0001$ ) (Ruggenti, et al., 2015).

Seit der Etablierung der Anti-PLA2R-Antikörper-Testung im klinischen Alltag, wird vermehrt zwischen der klinischen und der immunologischen Krankheitsaktivität unterschieden. Dasselbe gilt auch für die Remission (De Vriese, Glassock, Nath, Sethi, & Fervenza, 2017). Das Vorhandensein der Anti-PLA2R-Antikörper im Serum wurde bis zu 8 Monaten vor dem Auftreten der Proteinurie detektiert (Guerry, Vanhille, Ronco, & Debiec, 2016). Ferner spricht die Datenlage dafür, dass fallende Anti-PLA2R-Antikörper-Titer die klinische Remission voraussagen können. Auf den Titer-Abfall folgt zeitversetzt der Rückgang der Proteinurie. Bleibt der Titer hoch, ist das Erreichen der klinischen Remission unwahrscheinlich (Beck, et al., 2011). Hofstra, et al. beobachtete dieses Phänomen in einer kleineren prospektiven Beobachtungsstudie bereits 2011 (Hofstra, Beck, Beck, Wetzels, & Salant, 2011). 2014 wurde von Hoxha, et al. eine multizentrische prospektive Studie mit 133 Patient\*innen mit einer bioptisch gesicherten pMGN und einem positiven Anti-PLA2R-Antikörper-Status mit einem *Follow up* von 24 Monaten durchgeführt. Die Anti-PLA2R-Antikörper-Testung erfolgte innerhalb von 6 Monaten nach der Biopsie. Die Messung der Anti-PLA2R-Antikörper wurde mit ELISA (Euroimmun AG) durchgeführt. Der Cut-off-Wert für positiv lag bei 20 U/ml. Eingeschlossen wurden nur Patient\*innen mit einer Proteinurie  $\geq 3,5$  g/Tag ohne vorherige immunsuppressive Therapie. Die Therapiewahl wurde den behandelnden Zentren überlassen. Die erkrankungsspezifischen Parameter sowie der Anti-PLA2R-Antikörper-Titer wurden alle 3 Monate bestimmt. Während der ersten 3 Monate ging die Proteinurie bei allen Patient\*innen um durchschnittlich 25 % zurück, während der Anti-PLA2R-Antikörper-Titer bereits um 45 % abfiel. Bei 59 Patient\*innen, bei denen eine immunsuppressive Therapie zu Beginn der Studie eingeleitet wurde, fiel der Anti-PLA2R-Antikörper-Titer während der ersten 3 Monate um 69 – 81 % und Proteinurie um 40 % ab. Während des weiteren *Follow ups* kam es innerhalb der ersten 12 Monate zum stetigen Abfall der Proteinurie um 17 – 21 % alle 3 Monate, während die Antikörper-Titer niedrig blieben. Die Autor\*innen sprechen von einer bemerkenswerten zeitlichen Verzögerung. Der Antikörper-Titer fiel in den ersten 3 Monaten rapide ab, woraufhin ein stetiger Abfall der Proteinurie folgte. In anderen Worten, folgte zeitversetzt auf die immunologische, die klinische Remission (Hoxha, et al., 2014). 2014 schlug eine weitere Studie vor, dass der Antikörper-Status am Ende der immunsuppressiven Behandlung (hier MMF oder Cyclophosphamid) den Langzeit-Behandlungserfolg vorhersagt. Nach 5 Beobachtungsjahren waren 58 % (14 von 24) der Antikörper-deple-

tierten Patient\*innen in klinischer Remission. Die Patient\*innengruppe, in der der Antikörper persistierte, erreichte keine Remission (0 von 9,  $p=0,003$ ) (Bech, Hofstra, Brenchley, & Wetzels, 2014). Die KDIGO sieht potenziell die Zukunft in der Risikostratifizierung anhand der Anti-PLA2R-Antikörper-Titer, ist bei den Empfehlungen aufgrund der noch fehlenden eindeutigen Daten in kontrollierten randomisierten Studien vorsichtig (Floege, et al., 2019). Inzwischen stellt das immunologische Monitoring und eine immunologische Risikostratifizierung im klinischen Alltag keine Seltenheit dar (Trivin-Avillach & Beck, 2020; De Vriese, Glassock, Nath, Sethi, & Fervenza, 2017). 2017 bewertete De Vriese, et al. die prognostische Bedeutung des Anti-PLA2R-Antikörpers. Die Expert\*innen betonen, dass die Zeit zwischen der immunologischen und der klinischen Remission mehrere Monate betragen kann. Serielle Bestimmungen der Anti-PLA2R-Antikörper-Titer könnten eine Entscheidungshilfe für oder gegen die Einleitung einer Immunsuppression sein. Patient\*innen mit hohen Titern sollten monatlich, Patient\*innen mit moderaten und niedrigen Titern sollten mindestens alle zwei Monate kontrolliert werden. Für diese Gruppen wurden folgende Titergrenzen vorgeschlagen: niedrig: 14 – 86 U/ml; moderat: 87 – 204 U/ml; hoch  $\geq$  204 U/ml (ELISA, Euroimmun). Es wird betont, dass bei einer rapiden Verschlechterung der Nierenfunktion die Einleitung der Immunsuppression unabhängig von der Titerstärke nicht verzögert werden sollte (De Vriese, Glassock, Nath, Sethi, & Fervenza, 2017).

Eine weitere Frage, die sich stellt, ist, ob das Risiko für das Nicht-Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie bei einem Anti-PLA2R-Antikörper positiven Patient\*innen-Kollektiv bereits bei der Diagnostik stratifiziert werden kann. Hier könnte das sog. *Epitope Spreading* eine Antwort liefern. 2015 wurde von Fresquet, et al. das Hauptepitop im N-Terminus der Zystein-reichen Rizin-Domäne (CysR) des PLA2R, welches durch 90 % der Anti-PLA2R-Antikörper erkannt wurde, identifiziert (Fresquet, et al., 2015). 2016 untersuchte Seitz-Polski, et al. 50 Patient\*innen mit einer Anti-PLA2R-Antikörper positiven MGN auf die Antikörper-Aktivität gegen 9 PLA2R Antigen-Variationen. 10 extrazelluläre Domänen des Rezeptors wurden sukzessive deletiert. Dadurch wurden 3 Domänen mit 3 spezifischen Epitopen identifiziert: CysR, C-Type Lectin Domain 1 (CTLD1) und C-Type Lectin Domain 7 (CTLD7). Das Team entwickelte 3 spezifische ELISAs, um die Antikörper zu messen, die an die jeweilige Domäne binden. Diese Epitop-spezifischen ELISAs wurden anschließend zur Titerbestimmung in den Seren von 69 Patient\*innen mit einer bioptisch gesicherten Anti-

## Diskussion

---

PLA2R-Antikörper positiver pMGN genutzt. 74 % der Patient\*innen zeichneten sich durch eine nephrotische Proteinurie aus und 91 % waren zum Zeitpunkt der Titerbestimmung bezogen auf die Immunsuppression Therapie-naiv. Die Beobachtungsdauer betrug durchschnittlich 36 Monate. Die CysR Domäne wurde von allen bis auf 1 Serum (n=68) erkannt, sodass diese das dominante und meist verbreitete Epitop darstellte. 61 % (n=42) der Seren erkannten die CTLD1 und 46 % (n=32) erkannten die CTLD7 Domäne. Die Kohorte wurde anschließend in 3 Gruppen geteilt, je nachdem welche Epitope erkannt wurden: CysR (nur CysR-Domäne erkannt, n=23) CysRC1 (CysR und CTLD1 oder nur CTLD 1 Domäne erkannt: n=13+1) und CysRC1C7 (alle 3 Domänen oder CysR und CTLD7 erkannt: n=28+4). Beim Vergleich der 3 Gruppen fanden die Autor\*innen einen statistisch signifikanten Unterschied in der Altersverteilung (48 Jahre bei CysR vs. 54 Jahre bei CysRC1 vs. 61 Jahre bei CysRC1C7,  $p=0,008$ ). Ebenfalls war die Proteinurie zum Zeitpunkt der Anti-PLA2R-Antikörper-Testung signifikant niedriger in der CysR-Gruppe ( $p=0,02$ ). 59 % aller Patient\*innen in dieser Gruppe erhielten eine immunsuppressive Therapie. In der CysR-Gruppe (n=23) wurden 12 Patient\*innen (52 %) immunsuppressiv behandelt, wovon 10 (83 %) in eine klinische Remission eintraten. In der CysRC1-Gruppe (n=14) wurden 8 Patient\*innen (57 %) immunsuppressiv behandelt, wovon 3 (38 %) in klinische Remission eintraten. In der CysRC1C7 Gruppe (n=32) wurden 21 Patient\*innen (66 %) immunsuppressiv behandelt, wovon 8 (38 %) die klinische Remission erreichten. Das immunsuppressive Therapieregime sowie der mediane *Follow up* war unter den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,6$ ). Die Verschlechterung der Nierenfunktion (Serumkreatinin-Anstieg um  $> 30$  %) trat nach 2 Jahren *Follow up* vermehrt in den CysRC1 und CysRC1C7 Gruppen ( $p=0,0025$ ) auf. Schließlich bestätigte eine multivariable Regressionsanalyse die Zugehörigkeit zur CysRC1 und CysRC1C7 Gruppe als einen unabhängigen Risikofaktor für einen schlechten renalen Outcome (Seitz-Polski, et al., 2016). 2018 zeigte eine Subgruppenanalyse einer größeren therapeutischen prospektiven Studie, dass *Epitope Spreading* signifikant mit der Anti-PLA2R-Antikörper-Titerstärke korreliert ( $p<0,001$ ). *Epitope Spreading* bei der Diagnosestellung war mit einer niedrigeren Remissionsrate nach 6 Monaten (OR: 0,16; 95 % KI: 0,03 bis 0,64;  $p=0,01$ ) unabhängig vom Alter, Geschlecht, Anti-PLA2-Antikörper-Titer bei der Diagnosestellung und der Zugehörigkeit zur Kohorte, verbunden. Das Studienteam schlug vor, dass *Epitope Spreading* eine Entscheidungshilfe bei einer frühen therapeutischen Intervention darstellen sollte (Seitz-Polski, et al., 2018). Expert\*innen schlagen vor, dass sich

der prognostische Wert des Anti-PLA2R-Antikörpers mit der Entwicklung der Epitop-spezifischen Assays möglicherweise verbessert (De Vriese, Glassock, Nath, Sethi, & Fervenza, 2017; Floege, et al., 2019).

### 4.4 Therapie

---

In Übereinstimmung mit den aktuellen Empfehlungen, erhielten 93 % unserer Patient\*innen NIAT. Die erste Wahl war Ramipril (Floege, et al., 2019). KDIGO betont, dass zukünftige Therapiestrategien auch die Optimierung der Lebensqualität, und die Prävention der kardiovaskulären Risikofaktoren verfolgen sollten (Floege, et al., 2019).

Ein hoher Patient\*innenanteil (90 %) in unserer Kohorte erhielt eine immunsuppressive Therapie, die etwa 6 Monate nach der Diagnosestellung eingeleitet wurde. Nimmt man die klinische Risikostratifizierung als Indikator für die Einleitung einer Immunsuppression (vgl. Kapitel 1.6 und 1.8.3), so würde unsere Kohorte einer Gruppe mit einem intermediären bis hohen Risikoprofil angehören. Dementsprechend läge das Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz in 10 Jahren bei ca. 55 % (Cattran, et al., 1997). Der Einsatz der Immunsuppressiva erscheint daher gerechtfertigt zu sein.

Welche immunsuppressive Substanz am besten für die Patient\*innen mit MGN geeignet ist, wird seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert. Eine Monotherapie mit Steroiden gilt seit langem als ineffektiv (Hogan, Muller, Jennette, & Falk, 1995). Im klinischen Alltag wird der Einsatz von Alkylanzien aufgrund der gravierenden Nebenwirkungen kritisch gesehen. Nach Gabe von Cyclophosphamid haben Patient\*innen dreimal größeres Risiko eine Krebserkrankung zu entwickeln als Patienten, die gegenüber Cyclophosphamid nicht exponiert waren (Van Den Brand, Van Dijk, Hofstra, & Wetzels, 2014). Im Vergleich zu Chlorambucil hat Cyclophosphamid eine niedrigere Abbruchquote (Perna, et al., 2004). Wenn die Therapie mit Alkylanzien jedoch fortgeführt wird, scheint sie sehr effektiv zu sein (Jha, et al., 2007). Toxische Nebenwirkungen sollten bei Initiierung der Therapie unbedingt beachtet werden. Daher empfahl KDIGO bis 2021 die Therapie nur bei den Patient\*innen mit einem hohen Progressionsrisiko. Außerdem wurde in den Leitlinien für bis zu 6 Monaten eine *Wait and See* Strategie mit Einsatz von NIAT und supportiver Therapie empfohlen (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012). Ein verspäteter Beginn der Immunsuppression

kann allerdings zu einem schlechteren Therapieansprechen führen (Howman, et al., 2013).

CNI wurden in den KDIGO-Leitlinien für Patient\*innen mit einem hohen Progressionsrisiko empfohlen, die eine Therapie mit Alkylanzien ablehnen bzw. nicht tolerieren (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012). Diese Empfehlung basierte auf der Tatsache, dass die Therapie mit CNI unabhängig vom präferierten Wirkstoff (Ciclosporin oder Tacrolimus) zwar zur Remissionsinduktion führt, ist aber durch eine hohe Rückfallquote gekennzeichnet. Die erste randomisierte kontrollierte Studie, die Cyclophosphamid und CNI gegenüberstellte, erbrachte ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Remissionsinduktion. 70 Patient\*innen mit einem persistierenden NS (trotz ausdosierter NIAT) erhielten entweder orales Prednisolon (0,5 mg/kg/Tag für 6 Monate mit anschließender Reduktion der Steroid-Dosis um 0,1 mg/kg/Woche) und Tacrolimus (Talspiegel:  $7,46 \pm 1,28$  ng/ml in den ersten 6 Monaten und  $4,98 \pm 0,59$  ng/ml für weitere 6 Monate) für insgesamt 12 Monate, gefolgt von einer Dosisreduktion um 50 % alle 2 Wochen oder im monatlichen Wechsel Cyclophosphamid und Steroide für 6 Monate. Letzteres Schema bestand aus intravenösem Methylprednisolon (1 g/Tag an 3 aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von oralem Prednisolon (0,5 mg/kg/Tag für 27 Tage im Monat 1, 3 und 5) und oralem Cyclophosphamid (2 mg/kg/Tag im Monat 2, 4 und 6), was einem modifizierten Ponticelli-Schema entsprach. Die *Intention-to-treat*-Analyse zeigte ähnliche Remissionsraten im Monat 6 (74 % in der Tacrolimus vs. 60 % in der Cyclophosphamid-Gruppe,  $p=0,30$ ) und 12 (71 % in der Tacrolimus vs. 77 % in der Cyclophosphamid-Gruppe,  $p=0,78$ ) (Ramachandran, et al., 2016). 67 Patient\*innen wurden für 2 Jahre nach der Randomisierung beobachtet. Die Auswertung dieser *Follow up* Daten zeigte höhere Rückfall-Raten in der Tacrolimus-Gruppe. Am Ende des 18. Monats waren 65,7 % der Patient\*innen der Tacrolimus-Gruppe in Remission, während dies bei 88,6 % der Proband\*innen in der Cyclophosphamid-Gruppe der Fall war ( $p=0,04$ ). Ein ähnliches Ergebnis wurde nach 24 Monaten beobachtet. Hier waren 60 % der Patient\*innen in der Tacrolimus-Gruppe vs. 85,7 % der Patient\*innen in der Cyclophosphamid-Gruppe in Remission ( $p=0,03$ ). 2 Jahre nach der Randomisierung zeigten sich demnach höhere *Relapse*-Raten in der Tacrolimus-Gruppe (Ramachandran, et al., 2017). Häufige Rückfälle gehen mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion einher, was schließlich vermehrt zur terminalen Niereninsuffizienz führt

(van de Logt, Hofstra, & Wetzels, 2016). Ferner muss auf Dauer bei CNI die Nephrotoxizität in Betracht gezogen werden (Howman, et al., 2013). Die deskriptiv dargestellten Daten in unserer Kohorte deuten auch auf eine Abnahme der GFR nach 5 Jahren hin. Dies sollte allerdings aufgrund des kleinen Datensatzes nur sehr vorsichtig betrachtet werden.

2009 wurde ein neuer Ansatz zur Behandlung der CNI-anhängigen Verläufe vorgeschlagen. Nach der Erkennung der Tatsache, dass es sich bei den meisten Fällen der pMGN um Antikörper-vermittelte Erkrankung handelt (Beck, et al., 2009), kamen B-Zellen als therapeutisches Target in Frage. 2009 wurde bei 13 Patient\*innen, die mehr als 4 Rückfälle erlitten, nachdem sie zunächst auf die Therapie mit CNI angesprochen hatten, Rituximab verabreicht. Die gewählte Dosis betrug 4 Gaben à 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KO) in wöchentlichen Abständen. Die Therapie führte dazu, dass CNI bei 9 Patient\*innen ohne *Relapse* ausgeschlichen und abgesetzt werden konnten. Bei 4 Patient\*innen kam es nach dem Absetzen der CNI-Therapie zum Rückfall, der erfolgreich erneut mit Rituximab behandelt wurde (Segarra, et al., 2009).

Die Wirksamkeit der Rituximab-Therapie wurde zunächst in zahlreichen nicht randomisierten Studien diskutiert. Vielversprechende Daten gibt es vor allem zur Remissionsinduktion (van de Logt, Hofstra, & Wetzels, 2016). In einer Beobachtungsstudie von 2012 wurden Erfahrungen mit der Rituximab-Therapie bei 100 Patient\*innen mit einem persistierenden NS bei einer pMGN publiziert. Rituximab wurde in 4 Gaben mit einem Abstand von einer Woche und einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KO appliziert. Eine weitere Gabe wurde nur dann appliziert, wenn am Ende des ersten Zyklus > 5 zirkulierende B-Zellen/mm<sup>3</sup> detektiert wurden. Innerhalb des mittleren *Follow ups* von 29 Monaten erreichten 65 Patient\*innen eine partielle oder komplette Remission mit einem mittleren Wert von 7,1 (IQR: 3,2 – 12) Monaten nach Therapiebeginn. Hiervon erlitten 18 (28 %) Patient\*innen einen Rückfall in einem Zeitraum von 7 bis 116 Monaten (m=42) nach der Rituximab-Applikation, der erneut mit Rituximab behandelt wurde. Daraufhin erreichten 11 (61 %) Patient\*innen der Rückfall-Gruppe eine komplette oder partielle Remission (Ruggenti, et al., 2012). Bei 11 Patient\*innen traten schwere unerwünschte Ereignisse auf, wobei diese vor allem kardiovaskulärer Genese waren. 1 Person verstarb an Folgen eines Schlaganfalls im Alter von 83 Jahren und 2 Patient\*innen verstarben an Folgen eines Myokardinfarktes im Alter von 79 Jahren. 1 Patient\*in, der/die 61 Monate vor der Rituximab-Applikation Cyclophosphamid erhielt,

## Diskussion

---

verstarb an Folgen eines Bronchialkarzinoms mit 69 Jahren. Therapiebezogene Ereignisse wurden als leicht beurteilt. Es handelte sich dabei vorwiegend um allergische Reaktionen (Bronchospastik, Hautausschlag), die mit Unterbrechen der Infusion bzw. einer intravenösen Steroid-Gabe behandelt wurden (Ruggenti, et al., 2012).

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurde bei 203 Patient\*innen mit einem persistierenden nephrotischen Syndrom bei pMGN die Sicherheit der zyklisch verabreichten Cyclophosphamid-Therapie (n=103) mit Rituximab (n=100) verglichen. Die unerwünschten Ereignisse wurden in schwerwiegende und nicht-schwerwiegende eingeteilt. Hierbei handelte es sich um unterschiedliche Ausprägung der kardiovaskulären Ereignisse, der Infektionen (Atemwege, Harnwege) bis hin zur Sepsis, der Virusreaktivierungen (CMV, VZV), der Myelotoxizität (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie). Auch andere Nebenwirkungen wie Lebertoxizität oder das Auftreten einer hämorrhagischen Zystitis wurden beobachtet. Thrombembolische Ereignisse und Malignome zählten als schwerwiegend. Bei einem mittleren *Follow up* von 40 Monaten entwickelte die Rituximab-Gruppe vs. Cyclophosphamid-Gruppe signifikant weniger unerwünschte Nebenwirkungen (63 vs. 173,  $p < 0,001$ ). Dies gilt sowohl für schwerwiegende (11 vs. 46,  $p < 0,001$ ) als auch nicht-schwerwiegende (52 vs. 127,  $p < 0,001$ ) unerwünschte Ereignisse. Aufgrund dieses signifikant überlegenen Sicherheitsprofils postulieren die Autor\*innen, dass bei der Therapie der MGN mit einem persistierenden nephrotischen Syndrom Cyclophosphamid möglicherweise durch Rituximab ersetzt werden sollte (Brand, et al., 2017).

Die Ergebnisse der ersten randomisierten kontrollierten multizentrischen Studie, die die Wirksamkeit von Rituximab beurteilen sollte, wurden 2017 von einem französischen Team publiziert. Die „*Evaluate Rituximab Treatment for Idiopathic Membranous Nephropathy*“, kurz GEMRITUX Studie verglich die Therapie mit Rituximab + NIAT vs. NIAT allein. Es wurden insgesamt 77 Patient\*innen mit einer bioptisch gesicherten pMGN eingeschlossen und in 2 Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe erhielt 375 mg/m<sup>2</sup> KO Rituximab an Tagen 1 und 8 + NIAT. Die zweite Gruppe erhielt eine NIAT Monotherapie. Bei der Randomisierung, die durchschnittlich 8 Monate nach der Biopsie erfolgte, wiesen beide Gruppen eine eGFR über 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und eine nephrotische Proteinurie > 7 g/g Kreatinin auf. 73 % der Patient\*innen im NIAT-Rituximab-Arm und 74 % der Patient\*innen im NIAT-Arm waren serologisch positiv für Anti-PLA2R-Antikörper mit einem Titer von  $m=40,5$  U/ml bzw.  $m=43$  RU/ml (ELISA Euroimmun).

## Diskussion

---

Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus einer kompletten und einer partiellen Remission im Monat 6. Die komplette Remission war definiert als Rückgang der Proteinurie auf  $< 500$  mg/Tag bzw.  $< 500$  mg/g Kreatinin. Die partielle Remission wurde definiert als Rückgang der Proteinurie  $< 3500$  mg/Tag bzw.  $< 3500$  mg/g Kreatinin und  $\geq 500$  mg/g Kreatinin mit  $\geq 50$  % Reduktion verglichen mit der Baseline. Im Monat 6 erreichten 13 Patient\*innen in der NIAT-Rituximab-Gruppe vs. 8 Patient\*innen in der NIAT-Gruppe ( $p=0,21$ ) eine Remission. Die vollständige Anti-PLA2R-Antikörper-Depletion, die einer kompletten immunologischen Remission entspricht, wurde im NIAT-Rituximab-Arm schneller erreicht. 14 von 25 (56 %) Patient\*innen der NIAT-Rituximab-Gruppe vs. 1 von 23 (4 %) der NIAT-Gruppe ( $p<0,001$ ) erreichten diese im Monat 3 und 13 von 26 (50 %) Patient\*innen vs. 3 von 25 (12 %) Patient\*innen im Monat 6. Nach Beendigung der Studie wurden die Patient\*innen weiterhin beobachtet. Der mittlere Zeitpunkt des letzten *Follow ups* betrug 17 Monate in beiden Gruppen. Während dieser Observierungsphase wurde eine Remissionsrate von 64,9 % in der NIAT-Rituximab-Gruppe vs. 34,2 % in der NIAT-Gruppe erreicht ( $p<0,01$ ). In einer multivariablen Analyse war eine klinische Remission mit einer Anti-PLA2R-Antikörper-Aktivität  $< 275$  U/ml (ELISA Euroimmun) unabhängig von der Therapie, der Randomisierung, dem Alter, dem Geschlecht und von den bei der Baseline gemessenen erkrankungsspezifischen Parametern (Proteinurie, Serumkreatinin und Serumalbumin) assoziiert. Signifikante Unterschiede in unerwünschten Nebenwirkungen wurden zwischen beiden Gruppen nicht beobachtet. In der NIAT-Rituximab-Gruppe wurde keine Leukopenie beobachtet (Dahan, et al., 2017). Der größte Kritikpunkt an der GEMRITUX Studie ist die Tatsache, dass die Therapie mit Rituximab nicht mit einer etablierten immunsuppressiven Therapie verglichen wurde. Ferner müsste der *Follow up* Zeitraum verlängert werden, um die Beurteilungen bezüglich des langfristigen renalen Outcomes sowie die Rückfallquote, zu erlauben. Das vielversprechende Sicherheitsprofil von Rituximab, das in vorherigen retrospektiven Studien beobachtet wurde, wurde durch die GEMRITUX Studie bestätigt.

Ende 2019 wurden die Ergebnisse der lang erwarteten randomisierten kontrollierten multizentrischen MENTOR Studie „*ME*mbrous *N*ephropathy *T*rial *O*f *R*ituximab“ veröffentlicht. Die Hypothese der Investigator\*innen war die Unterlegenheit von Rituximab gegenüber Ciclosporin in Bezug auf die Remissionsinduktion und die Remissionser-

## Diskussion

---

haltung. 130 Patient\*innen mit einer bioptisch gesicherten pMGN, deren GFR wenigstens 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> betrug und die Proteinurie mindestens 5 g/Tag war, wurden in zwei Gruppen randomisiert. Der Anti-PLA2R-Antikörper-Status spielte bei der Randomisierung keine Rolle, obwohl 74 % der eingeschlossenen Proband\*innen positiv getestet worden waren. Alle Patient\*innen nahmen für mindestens 3 Monate vor der Randomisierung NIAT ein. Der Blutdruck war optimal eingestellt (< 130/80 mmHg). Die erste Gruppe erhielt 2 Rituximab-Gaben je 1000 mg am Tag 1 und 15. Kam es nur zum partiellen Ansprechen, d.h. die Proteinurie wurde um 25 % reduziert, aber es fand noch keine komplette Remission statt, wurde erneut Rituximab im Monat 6 verabreicht. Wenn die Proteinurie bis Monat 6 nicht um mindestens 25 % abfiel, wurde dies als Therapieversagen bewertet, und es erfolgte keine zusätzliche Rituximab-Applikation. Die zweite Gruppe erhielt orales Ciclosporin (initiale Dosis 3,5 mg/kg KG pro Tag) mit einem Zielspiegel zwischen 125 und 175 ng/ml. Wurde eine komplette Remission im Monat 6 erreicht, wurde die Ciclosporin-Dosis reduziert und nach 2 Monaten abgesetzt. Analog zum Rituximab-Arm, wurde im Falle eines partiellen Ansprechens nach 6 Monaten die Therapie für weitere 6 Monate fortgeführt. Fiel die Proteinurie nach 6 Monaten nicht um mindestens 25 % ab, wurde die Therapie abgesetzt. Nach 12 Monaten wurde die Ciclosporin-Dosis allmählich reduziert und nach weiteren 2 Monaten komplett abgesetzt. Die Patient\*innen wurden für 24 Monate beobachtet. Der primäre Endpunkt war eine Zusammensetzung aus partieller und kompletter Remission nach 24 Monaten. Sekundäre Outcomes beinhalteten: komplette bzw. partielle Remission im Monat 6, 12, 18 und 24, die Zeit zum Therapieversagen bis zum Monat 24, die Progredienz zur terminalen Niereninsuffizienz und unerwünschte Ereignisse. Systematisch wurden die Anti-PLA2R-Antikörper (ELISA, Cut off 40 U/ml) bestimmt. Den Autor\*innen gelang es, eine Nichtunterlegenheit von Rituximab bezogen auf die Remissionsinduktion nach 12 Monaten zu zeigen. Nach 12 Monaten erreichten 39 (60 %) von 65 Patient\*innen im Rituximab-Arm und vs. 34 (52 %) von 65 Patient\*innen im Ciclosporin-Arm eine partielle oder komplette Remission (p=0,004 für Non-Inferiorität). Nach 24 Monaten war Rituximab sowohl in der Remissionsinduktion als auch in der Remissionserhaltung überlegen. So zeigten 39 Patient\*innen (60 %) im Rituximab-Arm und 13 Patient\*innen (20 %) im Ciclosporin-Arm eine partielle oder komplette Remission (p<0,001 sowohl für Unterlegenheit als auch für Überlegenheit). Die komplette Remission nach 24 Monaten wurde bei 23 Patient\*innen (35 %) im Rituximab-Arm, während dies bei keinem der Patient\*innen in der Ciclosporin-Gruppe der Fall war. In

## Diskussion

---

diesem Kollektiv waren 18 Patient\*innen für Anti-PLA2R-Antikörper positiv getestet und alle waren nach 24 Monaten depletiert. Die Kreatinin Clearance bei Patient\*innen in Remission nach 24 Monaten war höher in der Rituximab-Gruppe mit einem Unterschied von 26 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> im Monat 12 und 18 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> im Monat 24. Ferner wurde eine größere und länger anhaltende Anti-PLA2R-Antikörper-Senkung in der Rituximab-Gruppe erreicht (im Monat 6: 52 % vs. 13 %). Die Rituximab-Therapie war mit einer besseren Adhärenz verbunden. Bei unerwünschten Nebenwirkungen dominierten in der Rituximab-Gruppe lokale infusionsbezogene Umgebungsreaktionen, während in der Ciclosporin-Gruppe gastrointestinale Beschwerden und Erhöhung des Serumkreatinins beobachtet wurden. Opportunistische Infektionen traten nicht auf (Fervenza, et al., 2019). Eine große Stärke dieser Studie war ein adäquater *Follow up* Zeitraum von 24 Monaten. Nach 24 Monaten kam es in 60 % der Patient\*innen in der Rituximab-Gruppe vs. 20 % der Patient\*innen in der Ciclosporin-Gruppe zur partiellen bzw. kompletten Remission. Dies ist ein signifikanter Unterschied. Allerdings sprachen 40 % der Patient\*innen in der Rituximab-Gruppe nicht adäquat an. Hierfür kommen mehrere Ursachen in Frage. Obwohl 77 % der Patient\*innen Anti-PLA2R-Antikörper positiv waren, wurde der Antikörper-Verlauf in die Behandlungsstrategie nicht miteinbezogen. Die Studie verfolgte den klinischen Remissionsansatz. Es gibt eine klare Evidenz dafür, dass die Antikörper-Depletion der dauerhaften klinischen Remission vorausgeht (Ruggenenti, et al., 2015). Außerdem ist das Erreichen der Remission ein gradueller Prozess. Nach dem Therapiebeginn kann eine klinische Remission erst nach 36 Monaten eintreten (Ruggenenti, et al., 2012). Für eine derart langfristige Beobachtung war der *Follow up* Zeitraum der MENTOR Studie nicht ausreichend, obwohl er im Rahmen der MGN Therapie zu den längsten gehört (van de Logt, Hofstra, & Wetzels, 2016). Aus immunologischer Sicht, spielt auch die Resistenz gegen den herkömmlichen Anti-CD20-Antikörper eine Rolle (Ruggenenti, Fervenza, & Remuzzi, 2017). Als therapeutische Targets kämen zukünftig in diesen Fällen regulatorische T-Zellen (T<sub>reg</sub>) und langlebige Plasmazellen in Frage (Rosenzwajg, et al., 2017).

Ende 2020 wurden die Ergebnisse der europäischen STARMEN Studie „*Sequential Therapy With Tacrolimus and Rituximab in Primary Membranous Nephropathy*“ (NCT01955187), die die sequenzielle Therapie mit Tacrolimus und Rituximab dem modifizierten Ponticelli-Schema (Cyclophosphamid plus Steroid) gegenüberstellt, publi-

## Diskussion

---

ziert (Rojas-Rivera, et al., 2015). An der multizentrischen, prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie waren 19 Zentren in Spanien und an 1 Zentrum in Holland beteiligt. Die Einschlusskriterien waren: erwachsene Patient\*innen mit einer bioptisch gesicherten pMGN, große Proteinurie im nephrotischen Bereich ( $> 4 \text{ g}/24 \text{ h}$ ), eGFR  $> 45 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  und Hypalbuminämie  $\leq 3,5 \text{ g}/\text{dl}$ . Ausgeschlossen wurden u.a. Patient\*innen mit einer sekundären Form der MGN, HIV, Lebererkrankung, mit aktiver Behandlung mit einem anderen immunsuppressiven Agens. Alle Patient\*innen erhielten eine RAAS-Blockade für mindestens 2 Monate und wurden in 2 Gruppen (Gruppe 1: Steroid-Cyclophosphamid vs. Gruppe 2: Tacrolimus-Rituximab) randomisiert. Gruppe 1 wurde nach dem modifizierten Ponticelli-Schema behandelt, d.h. Methylprednisolon in Monaten 1, 3 und 5 (1 g i.v. an Tagen 1, 2 und 3, gefolgt von 0,5 mg/kg/kg p.o. bis Tag 30). In Monaten 2, 4 und 6 wurde orales Cyclophosphamid in einer Dosierung von 1 – 2 mg/kg/KG abhängig vom Alter und der Nierenfunktion für 30 Tage appliziert. Die kumulative Dosis des verabreichten oralen Methylprednisolons betrug  $3,4 \text{ g} \pm 0,9 \text{ g}$ , des intravenösen Methylprednisolons lag bei  $8,2 \pm 1,4 \text{ g}$ . Die Cyclophosphamid-Dosis ergab kumulativ  $10 \pm 3,5 \text{ g}$ . Proband\*innen der Gruppe 2 erhielten Tacrolimus (0,05 mg/kg/Tag) bis zum Erreichen eines Serum-Zielspiegels von 5 – 7 ng/ml für 6 Monate. Am Tag 180 wurde 1 g Rituximab appliziert und die Tacrolimus-Dosierung wurde um 25 % reduziert, und bis zum Ende des 9. Monats sukzessive ausgeschlichen. 3 Patient\*innen der Tacrolimus-Rituximab-Gruppe erhielten eine zweite Rituximab-Dosis im Monat 12, 12 und 18. Bei 2 Patient\*innen dieser Kohorte wurde die Tacrolimus-Therapie über den 9. Monat hinaus fortgeführt.

Das primäre Outcome war das Erreichen einer kompletten oder einer partiellen Remission nach 24 Monaten. Die komplette Remission war definiert als Reduktion der Proteinurie  $\leq 0,3 \text{ g}/\text{Tag}$  und eine stabile Nierenfunktion mit einer eGFR  $\geq 45 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ . Die Teilremission wurde definiert als Reduktion der Proteinurie  $> 50 \%$  verglichen mit der Baseline; und  $< 3,5 \text{ g}/\text{Tag}$ , kombiniert mit einer stabilen Nierenfunktion (eGFR  $\geq 45 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ). Zu den sekundären Endpunkten zählten: komplette oder partielle Remission nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten, Rückfall des nephrotischen Syndroms nach 6, 12, 18 und 24 Monaten, immunologische Antwort nach 3 und 24 Monaten und Anteil an Patient\*innen, die eine stabile Nierenfunktion bis zum Monat 24 behielten (kein Anstieg des Serumkreatinins um  $\geq 50 \%$ ). Die Anti-

## Diskussion

---

PLA2R-Antikörper-Positivität wurde definiert als > 14 RU/ml gemessen mit einem standardisierten kommerziell erhältlichen ELISA (Euroimmune, Lübeck, Deutschland). Eine immunologische Antwort wurde definiert als Anti-PLA2R-Antikörper  $\leq$  14 RU/ml. Zudem wurden relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Therapie protokolliert und ausgewertet.

Von 130 teilnahmeberechtigten Proband\*innen wurden 86 randomisiert. Zum Zeitpunkt der Randomisierung lag der Median der Proteinurie mit 7,4 g/Tag im nephrotischen Bereich. Über 70 % waren Anti-PLA2R-Antikörper positiv. 36 Patient\*innen (83,7 %) der Steroid-Cyclophosphamid-Gruppe und 25 Patient\*innen (58,1 %) der Tacrolimus-Rituximab-Gruppe erreichten nach 24 Monaten eine komplette oder partielle Remission (RR: 1,44; 95 % KI: 1,08 – 1,92). Die Per-Protokoll-Analyse bestätigte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Eine komplette Remission nach 24 Monaten erreichten 60 % der Patient\*innen in der Steroid-Cyclophosphamid Gruppe vs. 26 % der Patient\*innen der Tacrolimus-Rituximab Gruppe (RR: 2,36; 95 % KI: 1,34 – 4,16). Die Tendenz zur besseren Wirksamkeit der Cyclophosphamid-Steroid Therapie wurde auch in der Post-hoc-Analyse der Subgruppen, die durch die Ausgangswerte Proteinurie, Serumalbumin, Serumkreatinin, Anti-PLA2R-Antikörper-Stärke und Alter definiert wurden, bestätigt.

Bezüglich der sekundären Endpunkte fiel die Proteinurie nach 24 Monaten in der Steroid-Cyclophosphamid Gruppe von 7,4 g/Tag auf 0,35 g/Tag und in der Tacrolimus-Rituximab von 7,4 g/Tag auf 1 g/Tag ( $p=0,005$ ). Unterschiede im Anstieg des Serumalbumins waren nicht statistisch signifikant ( $p=0,2$ ). Hinsichtlich der Nierenfunktion kam es zu einem Anstieg des Serumkreatinins um  $\geq 50$  % in einem Fall in der Steroid-Cyclophosphamid Gruppe und in 5 Fällen in der Tacrolimus-Rituximab Gruppe ( $p=0,2$ ). Der einzige Patient, der während des Beobachtungszeitraumes eine terminale Niereninsuffizienz entwickelte, war für die Cyclophosphamid-Steroid Gruppe randomisiert worden. 3 Monate nach Beendigung der Therapie, wurde er aufgrund der persistierenden Proteinurie und der rapiden Verschlechterung der Nierenfunktion aus der Studie ausgeschlossen. Die Therapie wurde auf Rituximab (2 Dosen je 1 g, in einem Abstand von 15 Tagen) umgestellt. Dies führte allerdings zu keinem Ansprechen, sodass 16 Monate nach Randomisierung ein Nierenersatzverfahren eingeleitet wurde. 2 Patient\*innen der Tacrolimus-Rituximab Gruppe brachen die Therapie aufgrund einer akuten Nierenschädigung ab.

## Diskussion

---

Die Anti-PLA2R-Antikörper-Titer fielen in beiden Gruppen signifikant ab. Der Anteil der Anti-PLA2R-Antikörper positiven Patient\*innen, die eine immunologische Remission im Monat 3 und 6 erreichten, war signifikant höher in der Cyclophosphamid-Steroid Gruppe (77 % und 92 %) als in der Tacrolimus-Rituximab Gruppe (45 % und 70 %). Die immunologische Remission nach 3 ( $p=0,036$ ) und 6 Monaten ( $p=0,005$ ) korrelierte mit der klinischen Remission nach 24 Monaten.

Statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden zwischen den beiden Armen nicht beobachtet (Fernández-Juárez, et al., 2021).

STARMEN zeigte, dass das lang bewährte Ponticelli-Protokoll zu einer früheren und länger anhaltenden klinischen Remission führte (Fernández-Juárez, et al., 2021). Cyclophosphamid hemmt als Alkylanz unselektiv die Vermehrung schnell proliferierender Zellen und induziert dadurch u.a. eine generalisierte Leukopenie und einen raschen Rückgang von Plasmazellen. Die Antikörperproduktion wird dadurch effektiv, jedoch unselektiv unterbunden. Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das CD20 Antigen der B-Zellen gerichtet ist und zu einer selektiven Depletion der B-Zellen (Marinaki, Skalioti, & Boletis, 2013) führt. Ob die B-Zell-Depletion nach Rituximab-Gabe vollständig war, untersuchte die Studie jedoch nicht, da die Anzahl der zirkulierenden CD19+ B-Zellen nicht bestimmt wurde. Möglicherweise war die Einmalgabe von 1 g Rituximab nach 6 Monaten nicht ausreichend.

Die RI-CYCLO „*Rituximab versus Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy*“ Studie verglich die sechsmonatige zyklische Cyclophosphamid-Therapie mit der zweimaligen Gabe von 1 g Rituximab am Tag 1 und 15. Eingeschlossen wurden Patient\*innen mit einer bioptisch gesicherten MGN, einer Proteinurie  $> 3,5$  g/Tag und einer  $eGFR \geq 30$  ml/min/m<sup>2</sup> (CKD-EPI). Ein eingestellter Blutdruck  $< 130/80$  mmHg und eine RAAS-Inhibition waren ebenfalls Voraussetzungen für die Randomisierung. Der primäre Endpunkt war definiert als das Auftreten einer kompletten Remission (Proteinurie  $\leq 0,3$  g/Tag) nach 1 Jahr. Zu den sekundären Endpunkten zählten komplette bzw. partielle Remission nach 6, 12, 18, 24 und 36 Monaten (Rückgang der Proteinurie  $> 50$  % bzw.  $\leq 3,5$  g/Tag), Anti-PLA2R-Antikörper-Titer nach 6, 12, 18, 24 und 36 Monaten und ihre Relation zur Proteinurie sowie Daten zu schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Insgesamt wurden 74 Patient\*innen (37 und

## Diskussion

---

37) randomisiert. Nach 12 Monaten trat eine komplette Remission bei 32 % der Patient\*innen in der Cyclophosphamid Gruppe während dies bei 16 % der Patient\*innen in der Rituximab Gruppe erreicht wurde (OR 0,4; 95 % KI: 0,13 – 1,23). Eine komplette oder partielle Remission wurde nach 12 Monaten bei 62 % der Patient\*innen in der Rituximab Gruppe und bei 73 % der Patient\*innen in der Cyclophosphamid Gruppe erreicht (OR 0,61, KI: 0,23 – 1,63). Allerdings betrug die Wahrscheinlichkeit nach 24 Monaten, eine komplette bzw. eine komplette oder eine partielle Remission zu erreichen 0,42 (95 % KI: 0,26 – 0,62) und 0,83 (95 % KI: 0,65 – 0,95) für Rituximab und 0,43 (95 % KI: 0,28 – 0,61) und 0,82 (95 % KI: 0,68 – 0,93) für Cyclophosphamid. Bezüglich der unerwünschten Nebenwirkungen kam es während des Beobachtungszeitraumes zu mehr Leukopenien und Pneumonien in der Cyclophosphamid Gruppe, während die Rituximab Gruppe mehr Infusionsreaktionen aufwies. Die Autor\*innen postulieren sehr differenziert, dass die Studie keine signifikanten Nutzen-Risiko-Unterschiede zwischen beiden Therapieschemata zeigen konnte. Eine große, globale Nichtunterlegenheitsstudie wäre für einen pragmatischen Vergleich beider Therapieoptionen notwendig (Scolari, et al., 2021).

Nicht zu übersehen sind die potenziell toxischen Langzeitnebenwirkungen von Cyclophosphamid. Hervorzuheben sind laut Fachinformation die Myelotoxizität, die Urotoxizität und Störungen der Oogenese und der Spermatogenese bis hin zur Infertilität. Sekundäre Malignome können sich sogar mehrere Jahre nach Sistieren der Therapie manifestieren (Baxter, 2021). Im Nebenwirkungsprofil von Rituximab sind anaphylaktische Reaktionen, die zwischen 30 Minuten und 2 Stunden nach Beginn der ersten intravenösen Infektion auftreten, beschrieben. Zudem wurden Fälle einer Hepatitis B-Reaktivierung einschließlich fulminanter Hepatitis mit einem tödlichen Ausgang berichtet. Aufgrund der aus der B-Zell-Depletion resultierenden Immunsuppression kommt es außerdem gehäuft zu (opportunistischen) Infektionen. Bei der Anwendung bei Autoimmunerkrankungen wurde bezüglich der sekundären Malignome bisher kein erhöhtes Risiko, welches über das Risiko hinausgeht, das mit der zugrunde liegenden Erkrankung assoziiert ist, beobachtet (European Medicines Agency, 2020).

Für die Therapiesteuerung war die Entwicklung des Anti-PLA2R-Antikörper-Titers in den großen randomisierten Studien (MENTOR, STARMEN, RI-CYCLO) nicht bedeutend. Die Antikörperverläufe wurden lediglich beobachtet. Ein individualisierter therapeutischer Ansatz zusammengesetzt aus dem klinischen und immunologischen Risiko

angepasst an die persönlichen Patient\*innenbedürfnisse könnte die Zukunft der Therapie der MGN darstellen. Manche Expert\*innen vertreten die Meinung, dass durch das Warten auf Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien, deren Durchführung oft Jahrzehnte dauert, Patient\*innen häufig unnötig gegenüber der toxischen Wirkung von alt bewährten Immunsuppressiva (Alkylanzien) exponiert werden (Ruggenti & Remuzzi, 2019). Trotz der hohen Kosten und des immensen organisatorischen Aufwandes, bleiben die randomisierten klinischen Studien auch in der Nephrologie der Goldstandard, um die Wirksamkeit einer therapeutischen Intervention nachzuweisen und deren Sicherheitsprofil zu beurteilen (Cortinovic, Perico, & Remuzzi, 2017). Die Nephrologie ist in der Durchführung der randomisierten klinischen Studien anderen Fachdisziplinen wie Kardiologie oder Onkologie unterlegen. Diesem Thema widmete sich 2017 die von der KDIGO organisierte *Controversies Conference*. Sie beschäftigte sich mit Ursachen und schlug mögliche Lösungsansätze, um suffiziente, robuste und zuverlässige Daten zu liefern, vor. Unter anderem wurde postuliert, dass in der Nephrologie viele Therapien trotz einer mangelnden Evidenz bereits im Einsatz sind. Klinisch tätige Nephrolog\*innen vergleichen diese Therapien ungern mit Placebo (Baigent, et al., 2017). Auch die B-Zell-depletierende Therapie mit Rituximab ist in manchen Zentren, unter bestimmten Umständen bereits etabliert ist (Ronco, KDIGO, 2017).

Im NZLMU sieht man die Entwicklung zu einem rationalen, auf die Bedürfnisse der Patient\*innen angepassten therapeutischen Ansatz. Bis 2014 waren CNI das Immunsuppressivum der ersten Wahl. Zwischen 2015 und 2018 wurde Immunsuppression bei 10 Patienten eingeleitet, 8 davon (alle Anti-PLA2R-Antikörper positiv) erhielten Rituximab. Das immunologische Monitoring setzte sich im Laufe des Beobachtungszeitraumes durch und die Therapie richtete sich nach der aktuellen internationalen Studienlage.

### **4.4.1 Dosisfindung in der immunsuppressiven Therapie**

Welche Rituximab-Dosis am effizientesten ist, bedarf weiterer Klärung. Eine niedrigdosierte (375 mg/m<sup>2</sup> KO) Ein- bis Zweimalgabe erscheint nicht besonders effektiv (Moroni, et al., 2017). Mehrfache Gaben (1 g oder 375 mg/m<sup>2</sup> KO) führen zu einem längerfristigen therapeutischen Erfolg (Fervenza, et al., 2008; Ruggenti, et al., 2012).

Der traditionelle, auf den klinischen Parametern basierte therapeutische Ansatz sieht genaue Schemata und Dosierungen vor. Bei Cyclophosphamid wurde das Ponticelli- bzw. modifizierte Ponticelli-Schema bevorzugt (Jha, et al., 2007; Ponticelli, et al., 1998). Sowohl Alkylanzien als auch CNI sind mit einem potenziell erheblichen toxischen Nebenwirkungsprofil und/oder Verschlechterung der Nierenfunktion verbunden (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012; Goumenos, Kalliakmani, Tsakas, & Sotsiou, 2004). Das serologische Monitoring erlaubt einen individualisierten therapeutischen Ansatz (De Vriese, Glassock, Nath, Sethi, & Fervenza, 2017). Die immunologischen Marker (hier Anti-PLA2R-Antikörper) ermöglichen eine Vorhersage über das Therapieansprechen (Ruggenenti, et al., 2012). Folglich profitiert die Anti-PLA2R-Antikörper positive Patient\*innengruppe von einer genau auf den Antikörper-Verlauf abgestimmten Dosis. NZLMU versuchte diesen Ansatz frühzeitig und entsprechend der aktuellen Literatur umzusetzen. Die Patient\*innen in unserer Kohorte wurden so mit einer kumulativen Rituximab-Dosis zwischen 1000 und 8000 mg behandelt. Rituximab wurde in Abhängigkeit vom Titer-Verlauf appliziert. Eine komplette Antikörperdepletion war angestrebt. Die aktuelle Datenlage spricht dafür, dass eine komplette serologische Remission, d.h. eine Anti-PLA2R-Antikörper-Depletion anzustreben ist, auf die mit Verzögerung eine klinische Remission folgen wird. Diese Tendenz lässt sich in der mit Rituximab behandelten Population unserer Kohorte erkennen (vgl. Abb. 8). Auf den Abfall des Antikörpertiters folgt die statistisch signifikante Senkung der Proteinurie.

Die Anzahl der B-Zellen scheint, die klinische Remission nicht vorhersagen zu können (Fervenza, et al., 2008). 2015 publizierte Ruggenenti, et al. Ergebnisse einer Beobachtungsstudie einer Kohorte mit bioptisch gesicherter pMGN, die mit Rituximab behandelt wurde. 132 Die Patient\*innen mit einer GFR  $\geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und einer Proteinurie  $> 3,5$  g/Tag trotz einer über 6 Monate ausdosierten NIAT und ohne weitere immunsuppressive Therapie wurden über einen mittleren Zeitraum von 30,8 (6,0 – 145,4) Monate beobachtet. Rituximab wurde in 4 Gaben mit einem Abstand von 1 Woche und einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KO appliziert. Eine weitere Gabe wurde nur dann appliziert, wenn am Ende des ersten Zyklus  $> 5$  zirkulierende B-Zellen/mm<sup>3</sup> detektiert wurden. Der primäre war ein kombinierter Endpunkt aus einer vollen und einer partiellen Remission. Der Anti-PLA2R-Antikörper-Verlauf (ELISA) und dessen

Schwankungen sowie die Anzahl der B-Zellen wurden ebenfalls ausgewertet. Während des Beobachtungszeitraumes erreichten 64 % (84 von 132) der Patient\*innen eine komplette oder partielle Remission, wovon knapp 17 % (25 von 64) einen *Relapse* ungefähr 3 Jahre nach Rituximab-Applikation erlitten. Eine vollständige Anti-PLA2R-Antikörper-Depletion 6 Monate nach der Rituximab-Therapie zeigte eine starke Korrelation mit einer kompletten Remission ( $p < 0,001$ ). Umgekehrt war die Anzahl der B-Zellen in den drei betrachteten Gruppen (Teilremission vs. Vollremission vs. keine Remission) zu definierten Zeitpunkten ähnlich. Die B-Zell-Anzahl konnte weder den klinischen Outcome noch die Entwicklung des Antikörper-Verlaufes vorhersagen (Ruggenti, et al., 2015).

Studien zur Therapie mit Rituximab verfolgten unterschiedliche Therapieschemata: 1 Gabe  $375 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ , 4 Gaben  $375 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$  im Abstand von 4 Wochen, dann B-Zell gesteuert, usw. (Cravedi, 2017). Laut GEMRITUX-Protokoll erhielten die Patient\*innen  $375 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$  Rituximab, das MENTOR-Protokoll sah 2 Rituximab-Gaben je  $1000 \text{ mg}$  am Tag 1 und 15, gefolgt von einer dritten Gabe im Monat 6 im Falle eines partiellen Ansprechens (Dahan, et al., 2017; Fervenza, et al., 2015) vor. Auch in den weiteren großen randomisierten Studien waren für den Einsatz von Rituximab starre Therapieschemata vorgesehen: STARMEN  $1 \text{ g}$  am Tag 180 und RI-CYCLO  $1 \text{ g}$  am Tag 1 und am Tag 15. Als Orientierung könnten auch die Therapieschemata zur Induktions- und Erhaltungstherapie bei der GPA dienen. Die S1 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitis empfiehlt zur Remissionsinduktion ein Therapieregime mit einer Dosierung von  $375 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$  4-mal in wöchentlichen Abständen (Schirmer, et al., 2017). Bei einer durchschnittlichen KO von  $1,73 \text{ m}^2$  entspräche dies folglich in den ersten 4 Wochen einer Kumulativdosis von knapp  $2,6 \text{ g}$  Rituximab. Überzeugende Studien zur Antikörper-Titer gesteuerten Therapie sind zum Zeitpunkt des Schreibens dieser Arbeit noch nicht vorhanden. Die Daten sprechen dafür, dass mithilfe des immunologischen Monitorings zukünftig das Prinzip: „So wenig wie möglich, so viel wie nötig“ verfolgt werden könnte.

### **4.5 Wahl der immunsuppressiven Therapie im klinischen Alltag**

---

Obwohl kleinere Studien vielversprechende Daten zeigten (Remuzzi, et al., 2002; Fervenza, et al., 2008; Ruggenti, et al., 2015), fehlten bis zur MENTOR Studie

(Fervenza, et al., 2019) randomisierte Studien, die die Nichtunterlegenheit von Rituximab gegenüber CN1 zeigten. Befürworter\*innen der Therapie argumentierten mit einer größeren Sicherheit und wenigen Nebenwirkungen (Brand, et al., 2017). In einem systemischen Review wurden 2019 die Nebenwirkungen einer Rituximab-Therapie zusammengefasst. 105 Artikel, die zwischen 4. Oktober 2016 und 26. Juli 2018 publiziert wurden, wurden untersucht. Die Autor\*innen bezeichneten Rituximab als „sicher“. Die meistbeschriebenen unerwünschten Wirkungen waren allergische Infusionsreaktionen, deren Intensität nach der ersten Gabe abnahm. Die Infektionen betrafen vor allem den HNO-Bereich sowie die oberen Atemwege. Septikämien traten selten auf. Bei malignen Erkrankungen stand die Reaktivierung des Kaposi-Sarkoms im Rahmen der Castleman-Krankheit im Vordergrund. In Einzelfällen wurde ein gering erhöhtes Risiko für malignes Melanom beschrieben (Kaegi, et al., 2019). Eindeutig erhöhtes Risiko für schwere Infektionen wurde in Meta-Analysen von Studien aus dem hämatologischen Formenkreis beschrieben. Eine Pneumocystis Infektion trat vereinzelt auch im Rahmen der Behandlung der rheumatoriden Arthritis, der Transplantation eines soliden Organs und der Autoimmunerkrankungen wie ANCA-assoziierten Vaskulitiden auf. Dasselbe gilt für die progressive multifokale Leukenzephalopathie durch JC-Virus. Die Hepatitis B-Reaktivierung wurde im Rahmen der Behandlung der hämatologischen Erkrankungen beschrieben und kann durch eine vorherige konsequente Testung vermieden werden. Eine eindeutige Empfehlung zur Infektionsprophylaxe im Rahmen der MGN kann aufgrund von fehlenden Daten nicht ausgesprochen werden. Eine Pneumocystis-Prophylaxe wird im Rahmen der Lymphom-Behandlung empfohlen (Gea-Banacloche, 2010).

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse in den Studien der letzten Jahre, bleibt eine *Non-Responder-Rate* von 30 – 40 % weiterhin eine große Herausforderung in der Behandlung der MGN. Expert\*innen weisen vermehrt darauf hin, dass vermutlich kein einziger Wirkstoff für alle Formen der pMGN geeignet ist (Trujillo, Alonso, & Praga, 2020). Zum Beispiel zeigte sich Rituximab (kumulative Dosis 1,5 – 2 g) weniger effektiv als Cyclophosphamid (1,5 mg/kg/Tag für 8 – 24 Wochen) im Erreichen der immunologischen Remission in einem Patient\*innenkollektiv mit einem hohen Anti-PLA2R-Antikörper-Titer. Betrag der Titer 152 - 776 RU/ml (ELISA, Euroimmun), waren nach 6 Monaten knapp 30 % der Patient\*innen, die mit Rituximab behandelt wurden,

depletiert, während dies bei 80 % der Patient\*innen, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden der Fall war (van de Logt, et al., 2018). 2020 schlug ein Expert\*innenkollektiv einen Therapie-Algorithmus basierend kombiniert auf den klinischen Parametern und dem Titer-Verlauf vor. Als Zugehörigkeit zur Gruppe mit einem hohen Progressionsrisiko wurde eine Titer-Stärke von  $> 200$  RU/ml (ELISA, Euroimmun) definiert. Demnach sollte nach der Diagnosestellung einer pMGN je nach Verlauf monatlich bzw. alle 2 Monate ein klinisches sowie ein immunologisches Monitoring erfolgen, und zwar unabhängig davon, ob initial eine serologische Positivität für Anti-PLA2R-Antikörper bestand (Stichwort „*Kidney as a sink*“). Sind die Antikörper-Titer und folglich die Proteinurie fallend, wird eine *Wait and See* Strategie empfohlen. Ist die Nierenfunktion normal und stabil, das NS jedoch persistierend und die Antikörper-Titer niedrig bis moderat (niedrig: 14 – 100 RU/ml, moderat: 101 – 200 RU/ml), wird das Initiieren einer Immunsuppression empfohlen, und zwar mit Rituximab als erste Wahl und CNI als Alternative. Besteht eine Hochrisikokonstellation mit einer abnehmenden GFR, einem schweren persistierenden NS und hohen bzw. steigenden Antikörper-Titern, sollte eine Therapie mit Cyclophosphamid in Kombination mit Steroiden als Erstlinien- und Rituximab bzw. CNI als Zweitlinientherapie erwogen werden. Nicht zu vergessen sind die Resistenzen gegen den herkömmlichen CD20 Antikörper (Rosenzweig, et al., 2017) sowie das bereits beschriebene *Epitope Spreading* mit signifikant höheren Antikörper-Titern in der *Spreader*-Population (Seitz-Polski, et al., 2018). Im NZLMU wurden 18 Patient\*innen mit MGN mit Rituximab therapiert, 14 davon waren Anti-PLA2R-Antikörper positiv. Obwohl keine genaue Definition bezüglich des Progressionsrisikos und der Titer-Stärke vorlag, kann bei einem mittleren Wert von 1:400 (IQR: 1:125 – 1:1400) (IIF) erfahrungsgemäß von einer moderaten bis hohen Titer-Stärke ausgehen. Eine vollständige Antikörperdepletion, die bei Bedarf mit mehrfachen Rituximab-Gaben erreicht wurde, war angestrebt. Die Daten deuten darauf hin, dass so nach 18 – 24 Monaten Rückfälle verhindert werden konnten (vgl. Abb. 8). Allerdings ist das Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahl, die mit einer reduzierten statistischen Power verbunden ist, mit Vorbehalt zu betrachten.

Ferner spielen beim Einsatz von Immunmodulatoren auch ökonomische Aspekte eine wichtige Rolle. 2018 publizierte Hamilton, et al. ein ökonomisches Modell, welches die Therapie mit Rituximab anhand der unterschiedlichen Therapieregimes (4 Gaben je  $375 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$  im Abstand von 4 Wochen,  $375 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$  am Tag 1 und 8 und B-Zell-

gesteuertes Protokoll) vs. Cyclophosphamid im Rahmen eines modifizierten Ponticelli-Schemas von der Perspektive des *National Health Service* im Vereinigten Königreich verglichen. Das Modell wurde für folgende Zeiträume entwickelt: 1 Jahr nach erfolgter Therapie, 5 Jahre nach erfolgter Therapie und für den Lebenszeithorizont entwickelt. Im Jahr 1 nach erfolgter Therapie betragen die Gesamtkosten für die Rituximab-Therapie 7927,20 Pfund und 8676,10 Pfund für das Ponticelli-Protokoll. Nach 5 Jahren lagen die Kosten einer Rituximab-Therapie bei 15632,93 Pfund und eines Ponticelli-Protokolls bei 17834,30 Pfund. Für den Lebenszeithorizont wurden die Kosten einer Rituximab-Therapie bei 24692,77 Pfund und für das Ponticelli-Regime bei 29943,80 Pfund ausgerechnet. Rituximab scheint die Kosten-effektivere Alternative im Vergleich zum etablierten Ponticelli-Protokoll zu sein. Die Autor\*innen diskutieren, dass die höheren Kosten wahrscheinlich mit einer höheren Infusionsfrequenz zusammenhängen. Gleichzeitig betonen sie den Bedarf an größeren Langzeitstudien, um genau eine genaue Effizienz und akkurate Kosten einer Rituximab-Therapie feststellen zu können (Hamilton, Kanigicherla, Venning, Brenchley, & Meads, 2018).

### 4.6 Besonderheiten im Posttransplantationsmonitoring

---

Führt die MGN zu einer terminalen Niereninsuffizienz, die eine Transplantation von Nöten macht, so kommt es häufig zur Rekurrenz der Grunderkrankung im Transplantat. In einer 2016 publizierten Analyse der Mayo Klinik wurden die Transplantate von 63 Patient\*innen mit einer bioptisch gesicherten pMGN als Grunderkrankung, die zwischen 1998 und 2013 transplantiert wurden, untersucht. Der mediane *Follow up* betrug 77 Monate. Bei 48 % wurde histologisch MGN erneut nachgewiesen, meistens innerhalb des 1. Jahres nach der Transplantation. Bei 58 % erfolgte der Nachweis im Rahmen einer Protokoll-Biopsie (Grupper, et al., 2016). Allerdings kann MGN im Transplantat auch als *de novo* Krankheitsbild auftreten, welches sich histopathologisch von der Rekurrenz der Grunderkrankung kaum unterscheidet (De Vriese, Glasscock, Nath, Sethi, & Fervenza, 2017). Larsen, et al. untersuchte Proben von 22 Fällen mit der Diagnose einer MGN im Transplantat, bei denen die renale Grunderkrankung, die zur Dialysepflichtigkeit führte, bioptisch gesichert worden war. Das Team fand 12 Biopsien von 11 Patient\*innen mit einer Rekurrenz der MGN und ebenfalls 12 Biopsien von 11 Patient\*innen mit einer *de novo* MGN im Transplantat. 10 von 12 (83 %) Biopsaten, bei denen eine Rekurrenz der MGN festgestellt wurde, zeigten ein hohes glomeruläres

## Diskussion

---

Expressionsmuster für den PLA2R. Dies war bei nur einem Biopsat (8 %) in der *de novo* Gruppe der Fall. Unterschiede in der mikrozirkulatorischen Inflammation wurden weder auf tubulärer noch auf glomerulärer Ebene gefunden, was gegen eine Assoziation zwischen einer Antikörper-vermittelten Rejektion und der *de novo* MGN spricht. Eine Rekurrenz der MGN korrelierte stark mit der glomerulären PLA2R Positivität (d.h. mit einem hohen PLA2R Expressionsmuster entlang der glomerulären Kapillarwand) mit einer Sensitivität von 83 % und Spezifität von 92 % (Larsen & Walker, 2013). Debiec et al. fand in 5 von 10 Patient\*innen mit einer MGN-Rekurrenz positive Anti-PLA2R-Antikörper im Serum (IIF, Euroimmun, Cut off: 1:10) und keine Anti-PLA2R-Antikörper bei 9 Patient\*innen mit einer *de novo* MGN (Debiec, et al., 2011).

Quintana et al. verglich 2015 zum ersten Mal das Vorhandensein und die Titerstärken der Anti-PLA2R-Antikörper (ELISA, Euroimmun, Cut off: 45 U/ml) bei 21 Patient\*innen mit einer pMGN vor und nach der Transplantation. Ein bioptisch gesicherter *Relapse* wurde bei 7 Patient\*innen diagnostiziert, durchschnittlich 22 Monate nach der Transplantation (0,23 – 73 Monate). In dieser Gruppe lag der Anti-PLA2R-Antikörper-Titer vor der Transplantation durchschnittlich bei 485 U/ml (ELISA). Bei den Patient\*innen, bei denen keine Rekurrenz bioptisch gesehen wurde, lag der Titer durchschnittlich bei 34 U/ml ( $p < 0,008$ ). Insgesamt wurden knapp 86 % der Patient\*innen mit der Rekurrenz der pMGN positiv für Anti-PLA2R-Antikörper getestet, während dies nur bei knapp 36 % der Patient\*innen ohne bioptisch nachgewiesene Rekurrenz der Fall war. Die Positivität für Anti-PLA2R-Antikörper in der Zeit vor der Transplantation sagte die pMGN Rekurrenz im Transplantat voraus ( $p = 0,03$ , KI: 0,78 – 1,00) (Quintana, et al., 2015). Auch in der Studie von Grupper, et al. war der Nachweis der Anti-PLA2R-Antikörper (Test nicht spezifiziert) vor der Transplantation mit einem höheren Rekurrenzrisiko verbunden ( $p = 0,002$ ) (Grupper, et al., 2016). Die meisten Fälle einer Rekurrenz treten im 1. Jahr nach der Transplantation auf. Eine zweite Welle wird nach 4 – 5 Jahren wahrscheinlich infolge der Reduktion der Immunsuppression beobachtet (De Vriese, Glassock, Nath, Sethi, & Fervenza, 2017). Nach der Rekurrenz ist die pMGN in etwa 30 % nicht progredient (Grupper, et al., 2016). Dies ist konkordant mit den Erkenntnissen aus der Eigennierenforschung (Schieppati, et al., 1993).

In der Mayo Klinik Kohorte war bei 17 von 30 Patient\*innen (57 %) mit der Rekurrenz der MGN die Proteinurie progredient. Bei diesem Kollektiv erfolgte durchschnittlich 7,5 Monate nach der Diagnose der Rekurrenz eine Behandlung mit einem Anti-CD20-

Antikörper (2 Gaben je 1 g in einem zweiwöchigen Abstand bei einer ausdosierten NIAT) zusätzlich zu den bereits eingenommenen Immunsuppressiva. Der mittlere *Follow up* nach der Einleitung der Therapie betrug 15,3 Monate (10,4 – 17,7). Von 17 Patient\*innen erreichten in diesem Zeitraum 9 (57 %) eine komplette und 5 (29 %) eine partielle Remission. 3 (18 %) Patient\*innen zeigten kein Ansprechen. In der gesamten Kohorte kam es bei 11 (17,5 %) Patient\*innen zum Transplantatversagen. In 5 von 11 Fällen (45,4 %) wurde das Versagen als Folge einer pMGN Rekurrenz definiert (Grupper, et al., 2016).

Die KDIGO bleibt in den Empfehlungen zum Posttransplantationsmonitoring aufgrund der Datenlage, die auf Beobachtungsstudien basiert, sehr zurückhaltend. Die Expert\*innen betonen, dass die Daten bzgl. einer verspäteten Transplantation zugunsten der Antikörperdepletion bei der entsprechenden Patient\*innengruppe insuffizient sind. Gleichzeitig wird hervorgehoben, dass die Anti-PLA2R-Antikörper Bestimmung und die Titerentwicklung zur Unterscheidung einer Rekurrenz der pMGN und einer anderen Transplantaterkrankung nützlich sein könnten (Floege, et al., 2019). De Vriese, et al., schlägt vor, bei allen aufgrund einer MGN transplantierten Patient\*innen eine Differenzierung zwischen Antikörper-assoziiert und nicht-Antikörper-assoziiert anzustreben, möglicherweise auch durch nachträgliche immunhistoschemische Färbung des Biopsats der Eigennieren. Bei Lebendspendeempfänger\*innen mit einer Anti-PLA2R-Antikörper assoziierten pMGN als Grunderkrankung und hohen Titern vor der Transplantation (definiert als >204 U/ml, ELISA), sollte eine präemptive Rituximab-Gabe erwogen werden. Bei einer postmortalen Spende und hohen Titern vor der Transplantation, könnte eine aggressivere Induktionstherapie und intensivere Erhaltungstherapie in Frage kommen. Regelmäßiges Titer-Monitoring könnte als Entscheidungshilfe bezüglich der Einleitung einer Rituximab-Therapie dienen (De Vriese, Glassock, Nath, Sethi, & Fervenza, 2017). Bei einem transplantierten Patienten aus unserer Kohorte wurde das Rezidiv der pMGN sowohl immunologisch als auch histopathologisch gesichert. Bei einem positiven Anti-PLA2R-Antikörper-Titer und einer steigenden Proteinurie wurde Rituximab appliziert. Die Therapie führte rasch zu einer klinischen Teilremission, nicht aber zur immunologischen Vollremission. Retrospektiv betrachtet könnte dies der Grund für den 18 Monate nach der Therapie aufgetretenen Rückfall gewesen sein.

### 4.7 Limitationen und Stärken

---

Die Daten in dieser Analyse wurden retrospektiv ausgewertet. Dabei handelte es sich um eine reine Beobachtung. Die retrospektive Datenauswertung war aufgrund der fehlenden Zustimmung nur bei ca. 50 % der teilnahmeberechtigten Patient\*innen möglich. Mögliche Fehlerquellen konnten, trotz äußerster Sorgfalt bei der Datenpflege, zufällig, durch Verzerrung oder unbekannte Verwechslungen entstanden sein (Sessler & Imrey, 2015). Außerdem wurden bei der Recherche unter anderem ältere Patient\*innenakten benutzt. Bei dieser Art der Datenermittlung sind *Recall Bias* häufig (Coughlin, 1990). Manche Einträge in unseren Patient\*innenunterlagen entstanden vor 15 – 20 Jahren. Weitere wichtige Einschränkung stellt die Monozentrität dar. Die Kohorte wurde nur mit in einem Zentrum etablierten Behandlungsstrategien konfrontiert. Ferner wurden viele Patient\*innen bei einem im ambulanten Bereich nicht beherrschbaren klinischen Problem zur weiteren Diagnostik und Therapie von den niedergelassenen Praxen an unser Zentrum überwiesen. Folglich besteht Anfälligkeit für Selektionsbias. Dafür spricht auch die überproportional schwere Proteinurie bei der Erstdiagnose und möglicherweise der hohe Anteil der primären Form der MGN.

Darüber hinaus sind die teilweise durch Unvollständigkeit geprägt, was vor allem auf unregelmäßige Besuche im NZLMU nach Behandlung der Erkrankung in akuter Phase bzw. bei einem Rückfall zurückzuführen ist. Ein Register ist im NZLMU nicht etabliert. Infolgedessen sind Aussagen zur Korrelation zwischen den jeweiligen Erkrankungsparametern und statistisch signifikante Angaben zum Vergleich der Wirkung von unterschiedlichen Therapieschemata nur eingeschränkt möglich. Bei der Datenauswertung kam vor allem deskriptive Statistik zum Einsatz.

Die statistische Power ist aufgrund der kleinen Fallzahl deutlich eingeschränkt. Die geringe Stichprobengröße wirkt sich auf die Wahrscheinlichkeit aus, dass ein statistisch signifikanter Befund tatsächlich einen echten Effekt widerspiegelt. Je geringer die statistische Power, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein vor allem des Fehlers 2. Art (Shreffler & Huecker, 2022). Es ist möglich, dass aufgrund der geringen Fallzahl die Verbesserungen im Krankheitsverlauf (u.a. Proteinurie), die unter der Therapie mit CNI und/oder Cyclophosphamid auftraten nicht als statistisch signifikant beobachtet wurden.

Viele Patient\*innen stellen sich entweder in der Akutphase der Erkrankung oder nach mehreren Monaten/Jahren mit einer spezifischen Fragestellung vor. Die Patient\*innen bezogenen Aufzeichnungen waren oft unvollständig und entsprachen nicht den qualitativen Ansprüchen der ärztlichen Dokumentation (Püschmann, Haferkamp, Scheppokat, Vinz, & Wegner, 2006). Anhand der Unterlagen und der erhobenen Befunde musste das Team des NZLMU innerhalb kurzer Zeit eine nach neuster Datenlage eine individuell angepasste Therapiestrategie entwickeln.

Seit der Einführung der serologischen Anti-PLA2R-Antikörper Testung, lässt sich eine klare Tendenz vom klassischen klinischen Ansatz zur serologischen Risikostratifizierung erkennen. Infolgedessen änderten sich auch immunsuppressive Therapiestrategien. Alkylantien verschwanden fast vollständig und CNI wurden durch eine gezieltere Immuntherapie mit Rituximab ersetzt. Aufgrund der geringen statistischen Power, die mit einer großen statistischen Unsicherheit behaftet ist, lässt sich keine eindeutige Aussage zur Überlegenheit des immunologischen therapeutischen Ansatzes und der damit verbundenen vermehrten Nutzung von Rituximab treffen.

## 5 Ausblick

2002 wurde die erste Publikation zum möglichen Einsatz von Rituximab bei einem schweren NS aufgrund einer iMGN veröffentlicht (Remuzzi, et al., 2002). 2009 wurde der immunologische Charakter der Erkrankung durch die Entdeckung der Anti-PLA2R-Antikörper demonstriert (Beck, et al., 2009). 2014 wurde der Anti-THSD7A-Antikörper detektiert, der das immunologische Verhalten der MGN untermauerte (Tomas, et al., 2014). NZLMU setzte die Ergebnisse aus der internationalen Literatur in der Behandlung der MGN früh um. Seit etwa 2015 wird das immunologische Monitoring verfolgt und die Therapieschemata werden entsprechend angepasst. Dies spiegelt sich auch in der Wahl des Erstlinien-Immunsuppressivums (Rituximab) wider.

Seit Jahrzehnten wurden Patient\*innen, vor allem mit einem schweren NS aufgrund einer MGN mit Alkylantien bzw. CNI behandelt, die nicht unerhebliche, und vor allem im Fall der Alkylantien zum Teil langanhaltende unerwünschte Ereignisse verursachen (Floege, et al., 2019). Erst knapp 20 Jahre nach dem ersten publizierten Einsatz von Rituximab verdeutlichte das Team der MENTOR Studie die Überlegenheit von Rituximab gegenüber Ciclosporin in Bezug auf eine langfristige Remissionserhaltung

(Fervenza, et al., 2019). Anfang 2021 wurden die Ergebnisse der europäischen STAR-MEN Studie, die die sequenzielle Therapie mit Tacrolimus und Rituximab dem modifizierten Ponticelli-Schema (Cyclophosphamid plus Steroid) gegenüberstellt (Rojas-Rivera, et al., 2015), publiziert. Die RI-CYCLO Studie verglich die zweifache Gabe von Rituximab am Tag 1 und am Tag 15 und das modifizierte Ponticelli-Schema (ClinicalTrials.gov, 2019). Allerdings sahen diese Studien starre Therapieregimes vor, während in der Therapie der MGN immer mehr Expert\*innen individualisierte Ansätze bevorzugen, vor allem in den Antikörper-positiven Gruppen (Trujillo, Alonso, & Praga, 2020; Bomback, 2018). Der individuelle therapeutische Ansatz wurde bei den im NZLMU behandelten Patient\*innen über die Jahre offensichtlicher.

Eine besondere therapeutische Herausforderung stellen die *Non-Responder* dar, deren Rate bei bis zu 40 % liegt (Fervenza, et al., 2019). Bei der Antikörper-positiven Patient\*innengruppe wäre der in den Expert\*innenmeinungen vertretene Ansatz mit Anpassung der Immunsuppression auf die Entwicklung der Antikörper-Titer eine mögliche Lösung (Ronco, KDIGO, 2017). Auch *Epitope Spreading* und CD20-Antikörper-Resistenz muss zukünftig beim Therapieversagen bedacht werden (Seitz-Polski, et al., 2018; Rosenzweig, et al., 2017). Hier wäre die Entwicklung eines Epitop-spezifischen ELISA-Tests vorteilhaft. Ofatumumab, der CD20-Antikörper der neuen Generation könnte für Patient\*innen mit einer Rituximab-Resistenz in Frage kommen. Ofatumumab bindet an beiden extrazellulären Schleifen des CD20-Moleküls, zeigt eine erhöhte Affinität für den Fc Fragment der B-Zelle und induziert eine erhöhte Komplement-abhängige Zytotoxizität (Trujillo, Alonso, & Praga, 2020). Die Wirkung müsste durch randomisierte kontrollierte Studien untersucht werden. Ofatumumab wurde allerdings aufgrund einer geringen Nachfrage 2019 vom Markt genommen (Rp. Institut zur Sicherung der Arzneimittelverordnung, 2019). Obinutuzumab, ein humanisierter monoklonaler Anti-CD20-Antikörper der 2. Generation, wurde im NZLMU zur Behandlung der MGN bereits eingesetzt (Dr. med. Ulf Schönermarck, persönliche Kommunikation, 12.04.2021). Eine Pilotstudie für Patient\*innen mit einem Rituximab-resistenten und Rituximab-abhängigen nephrotischen Syndrom ist zum Zeitpunkt des Schreibens in Planung (NCT05050214) (ClinicalTrials.gov, 2021). Eine kleine Studie zur Wirkung von Belimumab (Antikörper gegen den löslichen B-Zell aktivierenden Faktor) zeigte eine vielversprechende Anti-PLA2R-Titer-Senkung (Barrett, et al., 2020; Trujillo, Alonso, & Praga, 2020). Die CD38-Antikörper Daratumumab und Isatuximab könnten

ebenfalls bei der Behandlung der MGN bei den Rituximab-resistenten Fällen eine Rolle spielen (Ruggenti & Remuzzi, 2019). Eine aktuelle Phase II Studie, die die Wirkung und das Sicherheitsprofil von Rituximab mit einem neuen Inhibitor des alternativen Komplementweges LNP023 im Rahmen der Behandlung der Anti-PLA2R-Antikörper positiven MGN vergleicht, rekrutiert zum Zeitpunkt des Schreibens (NCT04154787) (ClinicalTrials.gov, 2021).

In der immunologischen Forschung läuft die Suche nach weiteren Antigenen, die eine Antikörperbildung und damit eine immunologische Antwort verursachen, weiter. Sethi, et. identifizierten 2019 die Exostosin 1 und Exostosin 2 (EXT1/EXT2) Antigene, die in 21 von 224 Fällen ein hohes granuläres Expressionsmuster entlang der GBM bei einer PLA2R negativen MGN zeigten. In mehr als 81 % der Fälle wurden klinische und histopathologische Zeichen einer Autoimmunerkrankung gefunden inkl. ca. 30 % SLE. Die Erkenntnisse sprechen für das Vorhandensein eines spezifischen Subtyps der sMGN, der mit Autoimmunerkrankungen assoziiert ist (Sethi, et al., 2019). 2020 wurde das *Neural epidermal growth factor-like 1 protein* (NELL-1) als weiteres Antigen bei PLA2 negativer MGN identifiziert. Die immunhistochemische Färbung für NELL-1 zeigte ein vermehrtes granuläres Expressionsmuster entlang der glomerulären Basalmembran. NELL-1 assoziierte MGN wurde bei 29 von 126 PLA2R negativen Fällen identifiziert. Die Klinik sowie die histopathologischen Eigenschaften der Biopsate sprachen für eine pMGN, sodass NELL-1 assoziierte MGN als ein spezifischer Subtyp der pMGN definiert wurde (Sethi, et al., 2020).

Die Forschung des letzten Jahrzehnts offenbarte die immunologische Komplexität in der Pathophysiologie der MGN. Eine solche Komplexität müsste sich auch in der Wahl des geeigneten Immunsuppressivums zukünftig widerspiegeln. Es erscheint nicht plausibel, dass bei der MGN nur eine spezifische Wirkstoffgruppe im Einsatz sein wird. Ein individualisierter Serologie-basierter therapeutischer Ansatz, der die traditionelle Proteinurie-gesteuerte Strategie verfeinert und ergänzt, kommt aktuell bei den Patient\*innen, die Anti-PLA2R-, möglicherweise auch Anti-THSD7A-Antikörper positiv sind, in Frage (Bomback & Fervenza, 2018). Nach Angaben einiger Zentren, wie auch in NZLMU, ist dieser Ansatz keine Seltenheit mehr (Bomback A. , 2018; De Vriese, Glasscock, Nath, Sethi, & Fervenza, 2017; Bomback & Fervenza, 2018; Trujillo, Alonso, & Praga, 2020; Ronco, KDIGO, 2017). Hinzufügen ist aber, dass die Wirksamkeit des

## Ausblick

---

Serologie-basierten Therapieansatzes in prospektiven Studien noch untersucht werden muss (Bomback & Fervenza, 2018). Eine randomisierte kontrollierte Studie, die den personalisierten Ansatz überprüfen soll und das *Epitope Spreading* in die Therapieentscheidungen miteinbezieht rekrutiert voraussichtlich bis 2023 (ClinicalTrials.gov, 2019).

## 6 Anhang

### 6.1 Modifiziertes Ponticelli-Protokoll (zyklisches Steroid-Cyclophosphamid-Schema)

---

Methylprednisolon in Monaten 1, 3 und 5

- 1 g i.v. an Tagen 1, 2, 3, gefolgt von 0,4 mg/kg/Tag p.o. an Tagen 4 – 30 nach (Ponticelli, et al., 1998).
- 1 g i.v. an Tagen 1, 2, 3, gefolgt von 0,5 mg/kg/Tag p.o. an Tagen 4 – 30 nach (Fernández-Juárez, et al., 2021).

Cyclophosphamid in Monaten 2, 4 und 6

- 2,5 mg/kg/KG/Tag p.o. für 30 Tage nach (Ponticelli, et al., 1998).
  - o Dosisreduktion um 50 % bei Leukozytenzahl  $< 5 \times 10^9/L$ .
- Dosisanpassungen nach (Fernández-Juárez, et al., 2021):
  - o An das Alter:
    - 2,0 mg/kg/KG /Tag bei  $< 60$  Jahren
    - 1,5 mg/kg/KG/Tag bei 60 – 75 Jahren
    - 1,0 mg/kg/KG/Tag bei  $> 75$  Jahren.
  - o An die Nierenfunktion: Dosisreduktion um 20 – 25 % bei einer eGFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  um 20 – 25 %.
  - o Maximale Tagesdosis: 150 mg.

## 6.2 Cyclops-Protokoll (i.v. Cyclophosphamid-Pulstherapie) zur Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitis nach (de Groot, et al., 2009)

- 15 mg/kg/KG als 6 Infusionen an Wochen 0, 2, 4, 7, 10, 13, bei weiterer Krankheitsaktivität sollten weitere Gaben im Abstand von 3 Wochen in Erwägung gezogen werden. Eine Remission sollte nach 9 Monaten erreicht werden.
- Maximale Tagesdosis: 1200 mg.
- Dosisanpassung an das Alter und die Nierenfunktion (siehe Tab. 16).

Alter (in Jahren)	Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ / $\text{mg/dl}$ )	
	150 – 300 / 1,7 – 3,4	300 – 500 / 3,4 – 5,7
< 60	15 mg/kg/KG/Puls	12,5 mg/kg/KG/Puls
> 60 < 70	12,5 mg/kg/KG/Puls	10 mg/kg/KG/Puls
> 70	10 mg/kg/KG/Puls	7,5 mg/kg/KG/Puls

**Tabelle 16:** Dosisanpassung der i.v. Cyclophosphamid-Pulstherapie an das Alter und an die Nierenfunktion nach Cyclops-Protokoll nach (de Groot, et al., 2009).

### Literaturverzeichnis

- Albers, B. (28. September 2018). Prävalenz der chronischen Nierenkrankheit – und deren Bedeutung für die Früherkennung. *idw - Informationsdienst Wissenschaft*.
- Alscher, M. (2015). Hypokaliämie und Hyperkaliämie. In U. Kuhlmann, J. Böhler, F. Luft, M. Alscher, & U. Kunzendorf, *Nephrologie* (6. Ausg., S. 322-345). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Ancian, P., Lambeau, G., Mattéi, M.-G., & Lazdunski, M. (14. April 1995). The human 180-kDa receptor for secretory phospholipases A2. Molecular cloning, identification of a secreted soluble form, expression, and chromosomal localization. *Journal of Biological Chemistry*, 270(15), S. 8963-8970.
- Baigent, C., Herrington, W., Coresh, J., Landray, M., Levin, A., Perkovic, V., . . . Mc Murray, J. (August 2017). Challenges in conducting clinical trials in nephrology: conclusions from a Kidney Disease-Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, 92(2), S. 297-305.
- Barbour, S., Greenwald, A., Djurdjev, O., Levin, A., Hladunewich, M., Nachman, P., . . . Reich, H. (1. Januar 2012). Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney International*, 81(2), S. 190-195.
- Barrett, C., Willcocks, L., Jones, R., Tarzi, R., Henderson, R., Gengqian, C., . . . Savage, C. (April 2020). Effect of belimumab on proteinuria and anti-phospholipase A2 receptor autoantibody in primary membranous nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 35(4), S. 599–606.
- Baxter. (04. November 2021). [www.baxter.de](https://www.baxter.de). Von <https://www.baxter.de/de/our-products/product-listing> abgerufen
- Bech, A., Hofstra, J. M., Brenchley, P., & Wetzels, J. (August 2014). Association of anti-PLA<sub>2</sub>R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(8), S. 1386-1392.
- Beck Jr., L. (September 2017). PLA2R and THSD7A: Disparate Paths to the Same Disease? *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(9), S. 2579–2589.
- Beck, L. J., Fervenza, F., Beck, D., Bonegio, R., Malik, F., Erickson, S., . . . Salant, D. (August 2011). Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(8), S. 1543-1550.

- Beck, L., Bonegio, R., Lambeau, G., Beck, D., Powell, D., Cummins, T., . . . Salant, D. (2. Juli 2009). M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, 361(1), S. 11-21.
- BfArM. (28. September 2018). *bfarm.de*. (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) Abgerufen am 10. Januar 2022 von [www.bfarm.de: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsrelevante-Themen/Expertengruppen-Off-Label/Bewertungen/Rituximab.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsrelevante-Themen/Expertengruppen-Off-Label/Bewertungen/Rituximab.html)
- Bobart, S. A., De Vriese, A. S., Pawar, A. S., Zand, L., Sethi, S., Giesen, C., . . . Fervenza, F. C. (01. Februar 2019). Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney International*, 95(2), S. 429-438.
- Bomback, A. (Mai 2018). Management of Membranous Nephropathy in the PLA2R Era. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(5), S. 784-786.
- Bomback, A., & Fervenza, F. (Juni 2018). Membranous Nephropathy: Approaches to Treatment. *The American Journal of Nephrology*, 47 (suppl 1), S. 30-42.
- Brand, v. d., Ruggenenti, P., Chianca, A., Hofstra, J., Perna, A., Ruggiero, B., . . . Remuzzi, G. (September 2017). Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(9), S. 2729-2737.
- Caruana, E. J., Roman, M., Hernández-Sánchez, J., & Solli, P. (2015). Longitudinal studies. *Journal of thoracic disease*, 7(11), S537–S540.
- Cattran, D., Appel, G., Hebert, L., Hunsicker, L., Pohl, M., Hoy, W., . . . Kunis, C. (1. April 2001). Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial. *Kidney International*, 59(4), S. 1484–1490.
- Cattran, D., De Vriese, A., & Fervenza, F. (2018). Membranous Nephropathy. In S. Gilbert, D. Weiner, A. Bomback, M. Perazella, & M. Tonelli, *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases* (7. Auflage Ausg.). Philadelphia, Pennsylvania, Vereinigte Staaten: Elsevier.
- Cattran, D., Kim, E., Reich, H., Hladunewich, M., & Kim, S. (März 2017). Membranous nephropathy: quantifying remission duration on outcome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(3), S. 995-1003.
- Cattran, D., Pei, Y., Greenwood, C., Ponticelli, C., Passerini, P., & Honkanen, E. (1. März 1997). Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney International*, 51(3), S. 901-907.

- ClinicalTrials.gov*. (15. Januar 2019). Von <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03804359?cond=Membranous+Nephropathy&draw=2&rank=6> abgerufen
- ClinicalTrials.gov*. (16. Dezember 2021). Von <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04154787> abgerufen
- ClinicalTrials.gov*. (20. Mai 2019). Von <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03018535> abgerufen
- ClinicalTrials.gov*. (20. September 2021). Von <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05050214> abgerufen
- Cortinovis, M., Perico, N., & Remuzzi, G. (2017). Should We Still Believe in Randomized Controlled Trials in Nephrology? *Nephron*, 136, S. 281-286.
- Coughlin, S. (1990). Recall bias in epidemiologic study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 43(1), S. 87-91.
- Couser, W. (7. Juni 2017). Primary Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(6), S. 983–997.
- Cravedi, P. (Januar 2017). Rituximab in Membranous Nephropathy: Not All Studies Are Created Equal. *Nephron*, 135, S. 46-50.
- Dad, T., & Gilbert, S. (2018). Hematuria and Proteinuria. In G. Scott, D. Weiner, A. Bomback, M. Perazella, & M. Tonelli, *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases* (S. 42-50). Philadelphia: Elsevier.
- Dahan, K., Debiec, H., Plaisier, E., Cachanado, M., Rousseau, A., Wakselman, L., . . . Ronco, P. (Januar 2017). Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(1), S. 348–358.
- de Groot, K., Harper, L., Jayne, D. R., Suarez, L. F., Gregorini, G., Gross, W. L., . . . Savage, (19. Mai 2009). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 150(10), S. 670 - 680.
- De Vriese, A. S., Glassock, R. J., Nath, K. A., Sethi, S., & Fervenza, F. C. (Februar 2017). A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(2), S. 421–430.
- Debiec, H., & Ronco, P. (17. Februar 2011). PLA2R Autoantibodies and PLA2R Glomerular Deposits in Membranous Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*(364), S. 689-690.

## Literaturverzeichnis

---

- Debiec, H., Martin, L., Jouanneau, C., Dautin, G., Mesnard, L., Rondeau, E., . . . Ronco, P. (9. August 2011). Autoantibodies Specific for the Phospholipase A2 Receptor in Recurrent and De Novo Membranous Nephropathy. *American Journal of Transplantation*, 11, S. 2144–2152.
- Du, Y., Li, J., He, F., Lv, Y., Liu, W., Wu, P., . . . Gao, H. (19. August 2014). The Diagnosis Accuracy of PLA2R-AB in the Diagnosis of Idiopathic Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 9(8).
- Elshihabi, I., Kaye, C., & Brzowski, A. (December 1993). Membranous nephropathy in two human leukocyte antigen-identical brothers. *The Journal of Pediatrics*, 123(6), S. 940-942.
- European Medicines Agency. (11. Dezember 2020). *ema.europa.eu*. Abgerufen am 10. Januar 2022 von [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera)
- Fahal, I. H., McClelland, P., Hay, C. R., & Bell, G. M. (Dezember 1994). Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Postgraduate Medical Journal*, 70(830), S. 905-909.
- Feinstein, E., Kaptein, E., Nicoloff, J., & Massry, S. (1982). Thyroid Function in Patients with Nephrotic Syndrome and Normal Renal Function. *American Journal of Nephrology*, 2, S. 70-76.
- Fernández-Juárez, G., Rojas-Rivera, J., van de Logt, A.-E., Justino, J., Sevillano, A., Caravaca-Fontán, F., . . . Diezh, G. (1. April 2021). The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney International*, 99(4), S. 986-998.
- Fervenza, F. C., Appel, G. B., Barbour, S. J., Rovin, B. H., Lafayette, R. A., Aslam, N., . . . MENTOR Investigators. (4. Juli 2019). Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, 381, S. 36-46.
- Fervenza, F., Canetta, P., Barbour, S., Lafayette, R., Rovin, B., Aslam, N., . . . Jefferson. (2015). A Randomized Controlled Trial of Rituximab Versus Cyclosporine in the Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy (MENTOR). *Nephron*, 130(3), S. 159-168.
- Fervenza, F., Cosio, F., Erickson, S., Specks, U., Herzenberg, A., Dillon, J., . . . Cattran, D. (Januar 2008). Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney International*, 73(1), S. 117-125.

- Floege, J., Barbour, S., Cattran, D., Hogan, J., Nachman, P., Tang, S., . . . Rovin, B. (Februar 2019). Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, 95(2), S. 268-280.
- Fresquet, M., Jowitt, T., Gummadova, J., Collins, R., O’Cualain, R., McKenzie, E., . . . Brenchley, P. (1. Februar 2015). Identification of a Major Epitope Recognized by PLA2R Autoantibodies in Primary Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(2), S. 302-313.
- Gea-Banacloche, J. (April 2010). Rituximab-Associated Infections. *Seminars in Hematology*, 47(2), S. 187-198.
- Gemeinsamer Bunesausschuss. (17. Juni 2019). Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung – AM-RL. *Bundesanzeiger*.
- Glassock, R. J. (1. April 2010). Idiopathic Membranous Nephropathy: Getting Better by Itself. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(4), S. 551-552.
- Goumenos, D., Kalliakmani, P., Tsakas, S., & Sotsiou, F. (Januar 2004). The remission of nephrotic syndrome with cyclosporin treatment does not attenuate the progression of idiopathic membranous nephropathy. *Clinical Nephrology*, 61(1), S. 17-24.
- Group., K. D. (2013). KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International, Supplements*, 3, S. 259-305.
- Grupper, A., Cornell, L., Fervenza, F., Beck, L., Lorenz, E., & Cosio, F. (Dezember 2016). Membranous Nephropathy After Kidney Transplantation: Treatment and Long-Term Implications. *Transplantation*, 100(12), S. 2710-2716.
- Guerry, M.-J., Vanhille, P., Ronco, P., & Debiec, H. (Jun 2016). Serum anti-PLA2R antibodies may be present before clinical manifestations of membranous nephropathy. 89(6), S. 1399.
- Haas, M., Meehan, S., Karrison, T., & Spargo, B. (1. November 1997). Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. (Elsevier, Hrsg.) *American Journal of Kidney Disease*, 30(5), S. 621-631.
- Hall, C. (23. Januar 1988). The natural course of gold nephropathy. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 296, S. 293.
- Hamilton, P., Kanigicherla, D., Venning, M., Brenchley, P., & Meads, D. (29. März 2018). Rituximab versus the modified Ponticelli regimen in the treatment of

- primary membranous nephropathy: a Health Economic Model. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(12), S. 2145-2155.
- Hladunewich, M., Troyanov, S., Calafati, J., & Cattran, D. C. (1. September 2009). The Natural History of the Non-Nephrotic Membranous Nephropathy Patient. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(9), S. 1417–1422.
- Hoening, M., & Hladik, G. (2018). Overview of Kidney Structure and Function. In S. Gilbert, D. Weiner, A. Bomback, & M. Perazella, *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases* (7. Auflage Ausg., S. 2-18). Philadelphia: Elsevier.
- Hofstra, J. M., Beck, L. H., Beck, D. M., Wetzels, J. F., & Salant, D. J. (1. Juni 2011). Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibodies Correlate with Clinical Status in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(6), S. 1286–1291.
- Hofstra, J., Debiec, H., Short, C., Pellé, T., Kleta, R., Mathieson, P., . . . Wetzels, J. (28. September 2012). Antiphospholipase A2 Receptor Antibody Titer and Subclass in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(10), S. 1735–1743.
- Hogan, S. L., Muller, K. E., Jennette, J., & Falk, R. J. (1. June 1995). A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 25(6), S. 862–875.
- Howman, A., Chapman, T., Langdon, M., Ferguson, C., Adu, D., Feehally, J., . . . Mathieson, P. (2. März 2013). Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *The Lancet*, 381(9868), S. 744-751.
- Hoxha, E., Harendza, S., Pinnschmidt, H., Panzer, U., & Stahl, R. A. (14. Oktober 2014). PLA2R antibody levels and clinical outcome in patients with membranous nephropathy and non-nephrotic range proteinuria under treatment with inhibitors of the renin-angiotensin system. *PLoS One*, 9(10).
- Hoxha, E., Harendza, S., Zahner, G., Panzer, U., Steinmetz, O., Fechner, K., & Helmchen, U. (August 2011). An immunofluorescence test for phospholipase-A 2 -receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(8), S. 2526–2532.
- Hoxha, E., Thiele, I., Zahner, G., Panzer, U., Harendza, S., & Stahl, R. (Juni 2014). Phospholipase A2 Receptor Autoantibodies and Clinical Outcome in Patients with Primary Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(6), S. 1357–1366.

## Literaturverzeichnis

---

- Jenette, J., & Falk, R. (2018). Glomerular Clinicopathologic Syndromes. In S. Gilbert, D. Weiner, A. Bomback, M. Perazella, & M. Tonelli, *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases* (7. Auflage Ausg., S. 162-174). Philadelphia: Elsevier.
- Jha, V., Ganguli, A., Saha, T., Kohli, H., Sud, K., Gupta, K., . . . Sakhuja, V. (1. June 2007). A Randomized, Controlled Trial of Steroids and Cyclophosphamide in Adults with Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(6), S. 1899-1904.
- Kaegi, C., Wuest, B., Schreiner, J., Steiner, U., Vultaggio, A., Matucci, A., . . . Boyman, O. (6. September 2019). Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. *Frontiers in Immunology*, 10, S. 1990.
- Kanigicherla, D., Gummadova, J., McKenzie, E., Roberts, S., Harris, S., Nikam, M., . . . Brenchley, P. (Mai 2013). Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney International*, 83(5), S. 940-8.
- Kettritz, R., & Luft, F. (2015). Störungen der Natrium- und Wasserbilanz. In U. Kuhlmann, J. Böhrer, F. Luft, M. Alscher, & U. Kunzendorf, *Nephrologie* (6. Ausg., S. 237-275). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). (1. Juni 2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International Supplements*, 2, S. 139–274.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). (3. Oktober 2021). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, 100(4S), S. 1-276. Von <https://kdigo.org/guidelines/> abgerufen
- Kimmel, M., & Kuhlmann, U. (2015). Glomerulonephritis. In U. Kuhlmann, J. Böhrer, F. Luft, M. Alscher, & U. Kunzendorf, *Nephrologie* (6. Auflage Ausg., S. 71-135). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Larsen, C. P., Cossey, L. N., & Beck, L. H. (1. April 2016). THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity. *Modern Pathology*, 29(4), S. 421-426.
- Larsen, C., & Walker, P. (27. Mai 2013). Phospholipase A2 Receptor (PLA2R) Staining Is Useful in the Determination of De Novo Versus Recurrent Membranous Glomerulopathy. *Transplantation*, 95(10), S. 1259-1262.

## Literaturverzeichnis

---

- Larsen, C., Messias, N., Silva, F., Messias, E., & Walker, P. (Mai 2013). Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsie. *Modern Pathology*, 26(5), S. 709-715.
- Le, W., Shi, J., Zhang, T., Liu, L., Qin, H., Liang, S., . . . Liu, Z. (Mai 2017). HLA-DRB1\*15:01 and HLA-DRB3\*02:02 in PLA2R-Related Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(5).
- Lefaucheur, C., Stengel, B., Nochy, D., Martel, P., Hill, G. S., Jacquot, C., & Rossert, J. (2. Oktober 2006). Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney International*, 70(8), S. 1510–1517.
- Li, W., Zhao, Y., & Fu, P. (26. April 2018). Diagnostic Test Accuracy of Serum Anti-PLA2R Autoantibodies and Glomerular PLA2R Antigen for Diagnosing Idiopathic Membranous Nephropathy: An Updated Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, 5(101).
- Lionaki, S., Derebail, V., Barbour, S., Lee, T., Hladunewich, M., Greenwald, A., . . . Reich, H. (13. Januar 2012). Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(1), S. 43-51.
- Mahmoodi, B., Kate, M., Waan, F., Veeger, N., Brouwer, J.-L., Vogt, L., . . . van der Meer, J. (15. Januar 2008). High Absolute Risks and Predictors of Venous and Arterial Thromboembolic Events in Patients With Nephrotic Syndrome. *Circulation*, 117(2), S. 224–230.
- Marinaki, S., Skalioti, C., & Boletis, J. (Jan-Dec 2013). B Cell Depletion: Rituximab in Glomerular Disease and Transplantation. *Nephron Extra*, 3(1), S. 125–130.
- Meyer-Schwesinger, C., Tomas, M., Dehde, S., Seifert, L., Hermans-Borgmeyer, I., Wiech, T., . . . Zahner, G. (9. November 2019). A novel mouse model of phospholipase A2 receptor 1-associated membranous nephropathy mimics podocyte injury in patients. *Kidney International*, 97(5), S. 913-919.
- Mirрахimov, A., Ali, A., Barbaryan, A., Prueksaritanond, S., & Hussain, N. (16. April 2014). Primary Nephrotic Syndrome in Adults as a Risk Factor for Pulmonary Embolism: An Up-to-Date Review of the Literature. *International Journal of Nephrology*.
- Moroni, G., & Ponticelli, C. (03. Dezember 2020). Secondary Membranous Nephropathy. A Narrative Review. *Frontiers in Medicine*, 7.

- Moroni, G., Depetri, F., Del Vecchio, L., Gallelli, B., Raffiotta, F., Giglio, E., . . . Sinico, R. (Oktober 2017). Low-dose rituximab is poorly effective in patients with primary membranous nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(10), S. 1691-1696.
- Neelmeier, E.-M. (2018). *Deutsches Ärzteblatt*, 115(43), S. 2.
- Nishi, S., Ubara, Y., Utsunomiya, Y., Okada, K., Obata, Y., Hiroyasu, K., . . . W. (21. April 2016). Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clinical and Experimental Nephrology*, S. 342–370.
- Orton, R. J., Sturm, O. E., Vyshemirsky, V., Calder, M., Gilbert, D., & Koch, W. (1. Dezember 2005). Computational modelling of the receptor-tyrosine-kinase-activated MAPK pathway. *Biochemical Journal*, 392(Pt 2), S. 249-261.
- Pei, Y., Cattran, D., & Greenwood, C. (October 1992). Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney International*, 42(4), S. 960-966.
- Perna, A., Schieppati, A., Zamora, J., Giuliano, G., Braun, N., & Remuzzi, G. (September 2004). Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *American Journal of Kidney Diseases*, 44(3), S. 385-401.
- Polanco, N., Gutiérrez, E., Covarsí, A., Ariza, F., Carreño, A., Vigil, A., . . . Barrio. (1. April 2010). Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(4), S. 697-704.
- Ponticelli, C., Altieri, P., Scolari, F., Passerini, P., Roccatello, D., Cesana, B., . . . Farin. (1. März 1998). A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 9(3), S. 444-450.
- Ponticelli, C., Zucchelli, P., Passerini, P., Cesana, B., Locatelli, F., Pasquali, S., . . . Banfi, G. (November 1995). A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney International*, 48(5), S. 1600—1604.
- Pozdzik, A., Beukinga, I., Gu-Trantien, C., Willard-Gallo, K., Nortier, J., & Pradier, O. (2016). Circulating (CD3(-)CD19(+)-CD20(-)IgD(-)CD27(high)CD38(high)) Plasmablasts: A Promising Cellular Biomarker for Immune Activity for Anti-PLA2R1 Related Membranous Nephropathy? *Mediators of Inflammation*, 2016(7651024).

## Literaturverzeichnis

---

- Praga, M., Barrio, V., Juárez, G., & Luño, J. (1. Mai 2007). Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: A randomized controlled trial. *Kidney International*, 71(9), S. 924–930.
- Püschmann, H., Haferkamp, G., Scheppokat, K.-D., Vinz, H., & Wegner, M. (20. Januar 2006). Vollständigkeit und Qualität der ärztlichen Dokumentation in Krankenakten. *Deutsches Ärzteblatt*, 103(3), S. 121-126.
- Quintana, L., Blasco, M., Seras, M., Pérez, N., López-Hoyos, M., Villarroel, P., . . . Campistol, J. (August 2015). Antiphospholipase A2 Receptor Antibody Levels Predict the Risk of Posttransplantation Recurrence of Membranous Nephropathy. *Transplantation*, 99(8), S. 1709-1714.
- Radford Jr., M. G., Holley, K. E., Grande, J. P., Larson, T. S., Wagoner, R. D., Donadio, J. V., & McCarthy, J. T. (14. August 1996). Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The Journal of the American Medical Association*, 276(6), S. 466-469.
- Radice, A., Pieruzzi, F., Trezzi, B., Ghiggeri, G., Napodano, P., D'Amico, M., . . . S. (28. Oktober 2018). Diagnostic specificity of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) in differentiating idiopathic membranous nephropathy (IMN) from secondary forms and other glomerular diseases. *Journal of Nephrology*, 31, S. 271-278.
- Ramachandran, R., Harsha, K., Kumar, V., Nada, R., Yadav, A., Goyal, A., . . . Kohli, H. (Februar 2016). Tacrolimus combined with corticosteroids versus Modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: Randomized control trial. *Nephrology*, 21(2), S. 139-146.
- Ramachandran, R., Yadav, A., Vinod, K., Tez Pinnamaneni, V., Nada, R., Ghosh, R., . . . Vivekanand, J. (2. Juli 2017). Two-Year Follow-up Study of Membranous Nephropathy Treated With Tacrolimus and Corticosteroids Versus Cyclical Corticosteroids and Cyclophosphamide. *Kidney International Reports*, 4, S. 610-616.
- Reichert, L., Koene, R., & Wetzels, J. (Januar 1998). Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 31(1), S. 1-11.
- Remuzzi, G., Chiurciu, C., Abbate, M., Brusegan, V., Bontempelli, M., & Ruggenti, P. (21. September 2002). Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *The Lancet*, 360(9337), S. 923-924.
- Ren, S., Wu, C., Zhang, Y., Wang, A. Y., Li, G., Wang, L., & Hong, D. (6. April 2018). An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic

- membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN. *Renal Failure*, 40(1), S. 306–313.
- Rivera, F., López-Gómez, J., & Pérez-García, R. (1. September 2004). Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney International*, 66(3), S. 898–904.
- Rojas-Rivera, J., Fernández-Juárez, G., Ortiz, A., Hofstra, J., Gesualdo, L., Tesar, V., . . . Praga, M. (Oktober 2015). A European multicentre and open-label controlled randomized trial to evaluate the efficacy of Sequential treatment with TAcrolimus-Rituximab versus steroids plus cyclophosphamide in patients with primary MEmbranous Nephropathy: the STARMEN study. *Clinical Kidney Journal*, 8(5), S. 503-510.
- Ronco, P. (16-19. November 2017). *KDIGO*. Abgerufen am Juli 2020 von [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/Ronco\\_KDIGO-Glomerular-Diseases\\_wm.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/Ronco_KDIGO-Glomerular-Diseases_wm.pdf)
- Ronco, P., & Debiec, H. (16. Mai 2015). Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *The Lancet*, 386(9981), S. 1983-1992.
- Rosenzweig, M., Languille, E., Debiec, H., Hygino, J., Dahan, K., Tabassome, S., . . . Ronco, P. (Juli 2017). B- and T-cell subpopulations in patients with severe idiopathic membranous nephropathy may predict an early response to rituximab. *Kidney International*, 1(92), S. 227-237.
- Rp. Institut zur Sicherung der Arzneimittelverordnung. (03. März 2019). *DeutschesArztPortal*. Von [https://ami.deutschesarztportal.de/?id=1662&Arzneimittelinformationen%5Bdatum%5D=%3E%3D+2019-02-26&page\\_no\\_top=0](https://ami.deutschesarztportal.de/?id=1662&Arzneimittelinformationen%5Bdatum%5D=%3E%3D+2019-02-26&page_no_top=0) abgerufen
- Ruggenenti, P., & Remuzzi, G. (4. Juli 2019). A First Step toward a New Approach to Treating Membranous Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, 381, S. 86-88.
- Ruggenenti, P., Cravedi, P., Chianca, A., Perna, A., Ruggiero, B., Gaspari, F., . . . Remuzzi, G. (August 2012). Rituximab in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(8), S. 1416-1425.
- Ruggenenti, P., Debiec, H., Ruggiero, B., Chianca, A., Pelle, T., Gaspari, F., . . . Remuzzi, G. (Oktober 2015). Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(10), S. 2545-2558.

## Literaturverzeichnis

---

- Ruggenti, P., Fervenza, F., & Remuzzi, G. (03. Juli 2017). Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift. *Nature Reviews Nephrology*, 13, S. 563–579.
- Schieppati, A., Mosconi, L., Perna, A., Mecca, G., Bertani, T., Garattini, S., & Remuzzi, G. (8. Juli 1993). Prognosis of Untreated Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, 329(2), S. 85-89.
- Schirmer, J. H., Aries, P. M., de Groot, K., Hellmich, B., Holle, J. U., Kneitz, C., . . . Moosig, F. (04. Dezember 2017). S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 27, S. 77-104.
- Schönermark, U., Fischereeder, M., & Samtleben, W. (2011). Cardinal symptoms of kidney diseases. In U. Schönermarck, M. Fischereeder, & W. Samtleben, *Nephrology in a nutshell* (2. Auflage Ausg., S. 1-8). Deisenhofen: Dustri.
- Schulte, E. (2007). Urogenitalsystem und Nebenniere. In G. Aumüller, G. Aust, A. Doll, J. Engele, J. Kirsch, S. Mense, . . . H. Zilch, *Anatomie Duale Reihe* (Bde. 756-855). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Scolari, F., Delbarba, E., Santoro, D., Gesualdo, L., Pani, A., Dallera, N., . . . Passerin. (April 2021). Rituximab or Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy: The RI-CYCLO Randomized Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 32(4), S. 972-982.
- Segarra, A., Praga, M., Ramos, N., Polanco, N., Cargol, I., Gutierrez-Solis, E., . . . Camps, J. (Juni 2009). Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, S. 1083-1088.
- Seitz-Polski, B., Debiec, H., Rousseau, A., Dahan, K., Zaghrini, C., Payré, C., . . . Ronco, P. (Februar 2018). Phospholipase A2 Receptor 1 Epitope Spreading at Baseline Predicts Reduced Likelihood of Remission of Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(2), S. 401-408.
- Seitz-Polski, B., Dolla, G., Payré, C., Girard, C. A., Polidori, J., Zorzi, K., . . . Mariat. (Mai 2016). Epitope Spreading of Autoantibody Response to PLA2R Associates with Poor Prognosis in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(5), S. 1517-1533.
- Sessler, D., & Imrey, P. (01. Oktober 2015). Clinical Research Methodology 2: Observational Clinical Research. *Anesthesia & Analgesia*, 121(4), S. 1043-1051.

## Literaturverzeichnis

---

- Sethi, S., Debiec, H., Madden, B., Charlesworth, M., Morelle, J., Gross, L., . . . Ronco, P. (1. Januar 2020). Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney International*, 97(1), S. 163-174.
- Sethi, S., Madden, B., Debiec, H., Charlesworth, M., Gross, L., Ravindran, A., . . . Ronco, P. (Juni 2019). You have access Exostosin 1/Exostosin 2–Associated Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 30(6), S. 1123-1136.
- Sharp, W., & Olivero, J. J. (Jul-Sep 2018). Venous Thrombosis in Nephrotic Syndrome. *Methodist Debaquey Cardiovascular Journal*, 14(3), S. 237-238.
- Shiiki, H., Saito, T., Nishitani, Y., Mitarai, T., Yorioka, N., Yoshimura, A., . . . Sakai, H. (April 2004). Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney International*, 65(4), S. 1400–1407.
- Shreffler, J., & Huecker, M. R. (2022). Type I and Type II Errors and Statistical Power. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Song, E. J., Jeong, K. H., Yang, Y. A., Lim, J.-H., Jung, H.-Y., Choi, J.-Y., . . . Park, S.-H. (30. September 2018). Anti-phospholipase A2 receptor antibody as a prognostic marker in patients with primary membranous nephropathy. *Kidney Research and Clinical Practice*, 3(37), S. 248–256.
- Stanescu, H., Arcos-Burgos, M., Medlar, A., Bockenbauer, D., Kottgen, A., Dragomirescu, L., . . . Bacq-Daian, D. (17. Februar 2011). Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, 364(7), S. 616-626.
- Taewoo, L., Biddle, A. K., Lionaki, S., Derebail, V. K., Barbour, S. J., Tannous, S., . . . Cattran, D. (Juni 2014). Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney International*, 85(6), S. 1412-1420.
- Taewoo, L., Derebail, V. K., Kshirsagar, A. V., Chung, Y., Fine, J. P., Mahoney, S., . . . Nachman, P. (Mai 2016). Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney International*, 89(5), S. 1111–1118.
- Timmermans, S., Damoiseaux, J., Heerings-Rewinkel, P., Ayalon, R., Beck, L., Schlumberger, W., . . . Tervaert, J. (7. Januar 2014). Evaluation of Anti-PLA2R1 as Measured by a Novel ELISA in Patients With Idiopathic Membranous Nephropathy: A Cohort Study. *American Journal of Clinical Pathology*, 142(1), S. 29–34.
- Tomas, M., Beck, L. J., Meyer-Schwesinger, C., Seitz-Polski, B., Ma, H., Zahner, G., . . . Lambeau, G. (11. Dezember 2014). Thrombospondin type-1 domain-

- containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, 371(24), S. 2277-2287.
- Tomas, N., Hoxha, E., Reinicke, A., Fester, L., Helmchen, U., Gerth, J., . . . Stahl, R. (1. Jul 2016). Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *Journal of Clinical Investigation*, 126(7), S. 2519-32.
- Trachtman, H., Hogan, J., & Radhakrishnan, J. (2018). Minimal Change Nephrotic Syndrome. In S. Gilbert, D. Weiner, A. Bomback, M. Perazella, & M. Tonelli, *National Kidney's Foundation Primer on Kidney Diseases* (7. Ausg., S. 175-180). Philadelphia: Elsevier.
- Trivin-Avillach, C., & Beck, L. (März 2020). Management of Membranous Nephropathy after MENTOR. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, 15(3), S. 415-517.
- Troyanov, S., Wall, C. A., Scholey, J. W., Miller, J. A., & Cattran, D. C. (1. September 2004). Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney International*, 66(3), S. 1199–1205.
- Trujillo, H., Alonso, M., & Praga, M. (März 2020). New Ways of Understanding Membranous Nephropathy. *Nephron*, 144, S. 261-271.
- UniProtKB - Q13018 (PLA2R\_HUMAN)*. (2020). Von <https://www.uniprot.org/uniprot/Q13018> abgerufen
- van de Logt, A.-E., Hofstra, J., & Wetzels, J. (16. September 2016). Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 9(11), S. 1463-1487.
- van de Logt, A., Dahan, K., Rousseau, A., van der Molen, R., Debiec, H., Ronco, P., & Wetzels, J. (1. April 2018). Immunological remission in PLA2R-antibody-associated membranous nephropathy: cyclophosphamide versus rituximab. *Kidney International*, 93(4), S. 1016-1017.
- Van Den Brand, J., Van Dijk, P., Hofstra, J., & Wetzels, J. (6. Juni 2014). Cancer risk after cyclophosphamide treatment in idiopathic membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(6), S. 1066-1073.
- Viswanathan, G., & Upadhyay, A. (Juli 2011). Assessment of Proteinuria. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 18(4), S. 243–248.
- Wang, C.-H., Su, P.-T., Du, X.-Y., Kuo, M.-W., Lin, C.-Y., Yang, C.-C., . . . Chuang, Y.-J. (17. Dezember 2009). Thrombospondin type I domain containing 7A

- (THSD7A) mediates endothelial cell migration and tube formation. *Journal of Cellular Physiology*, 222, S. 685-694.
- Wasserstein, A. (April 1997). Membranous Glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 8(4), S. 664-674.
- Work, K. D., & Outcomes, K. D. (1. Januar 2013). 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 3(1), S. 1-150.
- Zhang, X., Cui, Z., & Zhao, M. (Jun 2018). The Genetic and Environmental Factors of Primary Membranous Nephropathy: An Overview from China. *Kidney Diseases (Basel)*, 4(2), S. 45-73.
- Zou, P., Li, H., Cai, J., Chen, Z., Li, C., Xu, P., . . . Li, X. (30. Jun 2018). A Cohort Study of Incidences and Risk Factors for Thromboembolic Events in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Chinese Medical Sciences Journal*, 33(2), S. 91-99.

### Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir beim Schreiben dieser Arbeit zur Seite standen.

Ich möchte mich bei Prof. Dr. med. Michael Fischereeder, Leiter des Schwerpunktes Nephrologie an der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der Universität München für die Möglichkeit, die Arbeit unter seiner Leitung durchführen zu können, bedanken.

Dr. med. Ulf Schönermarck danke ich für die Hilfsbereitschaft und die unzähligen kollegialen Diskussionen zum Thema. Vielen Dank für das immer offene Ohr für meine Belange während der Facharztweiterbildungszeit.

Ganz besonders möchte ich Dr. med. Tobias Seibt für seine geduldige, kritische, interessierte und verständnisvolle Unterstützung danken.

Ein besonderer Dank möchte ich auch meinen Eltern Dagmar Mathiová und František Mathia aussprechen, die mich während des Studiums so gut wie sie konnten, unterstützt haben.

Für die bedingungslose und stets ermutigende Unterstützung gehört meinem Ehemann Martin ein großer Dank.

An letzter, aber doch an erster Stelle möchte ich mich bei den Patientinnen und Patienten für ihr Vertrauen bedanken. Ihr Wohl bleibt stets mein oberstes Gebot.



### Eidesstattliche Versicherung

Srna, Veronika

---

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:  
**Diagnostik, Therapie und Patientencharakteristik bei membranöser Glomerulonephritis. Monozentrische, retrospektive Datenanalyse der letzten elf Jahre (2008 – 2018).**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 12. Februar 2023

Veronika Srna