

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Innere Medizin
III. Medizinische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. Tobias B. Huber

Untersuchung der Wirksamkeit einer intravenösen Cyclophosphamid-Therapie verglichen mit der oralen Cyclophosphamid-Therapie bei Patienten mit membranöser Glomerulonephritis

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Lydia Gratzfeld
aus Bonn

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 07.06.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Thorsten Wiech

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Elion Hoxha

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Klinisches Bild und Pathogenese.....	1
1.3	Genetik	5
1.4	Diagnostik.....	6
1.5	Die klinische Rolle der PLA ₂ R1-Antikörper.....	7
1.6	Therapie	9
1.6.1	Alkylierende Substanzen	10
1.6.1.1	Orale Therapieprotokolle	11
1.6.1.2	Intravenöse Therapieprotokolle	13
1.6.2	Calcineurininhibitoren	16
1.6.3	Rituximab	17
1.6.4	Weitere Substanzen	18
2.	Arbeitshypothese und Fragestellung.....	20
3.	Material und Methoden	21
3.1	Studiendesign und Patientenkohorte	21
3.2	Studienendpunkte.....	23
3.2.1	Primäre Endpunkte.....	23
3.2.2	Sekundäre Endpunkte	23
3.3	Statistik.....	24
3.3.1	Deskriptive Statistik	24
3.3.2	Schließende Statistik	25
4.	Ergebnisse.....	26
4.1	Erstlinien-Therapie mit Cyclophosphamid.....	26
4.1.1	Klinische Charakteristika	26
4.1.2	Dosierung und Effektivität der Cyclophosphamidtherapie	31

4.1.3	Effektivität der verschiedenen Cyclophosphamid-Dosierungen in Abhängigkeit der Verabreichungsform	35
4.1.3.1	Intravenöse Therapie.....	35
4.1.3.2	Orale Therapie.....	36
4.1.4	Effektivität der Cyclophosphamid-Therapie in Abhängigkeit der Verabreichungsform	37
4.2	Zweitlinien-Therapie mit Cyclophosphamid.....	41
4.2.1	Klinische Charakteristika	41
4.2.2	Dosierung und Effektivität von Cyclophosphamid als Zweitlinientherapie ...	46
5.	Diskussion und Ausblick	50
5.1	Klinische Charakteristika der Behandlungsgruppen	50
5.2	Klinische Charakteristika von Patienten mit Cyclophosphamid Erstlinien-Therapie 51	
5.3	Orale vs. intravenöse Cyclophosphamid Erstlinien-Therapie	53
5.4	Klinische Charakteristika von Patienten mit Cyclophosphamid Zweitlinien-Therapie.....	55
5.5	Orale vs. intravenöse Cyclophosphamid Zweitlinien-Therapie	56
5.6	Limitationen der Arbeit.....	57
5.7	Ausblick	57
6.	Zusammenfassung	59
7.	Summary	60
8.	Abkürzungsverzeichnis	61
9.	Literaturverzeichnis.....	62
10.	Danksagung	69
11.	Lebenslauf	70
12.	Eidesstattliche Versicherung.....	71

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Bei dem Krankheitsbild der membranösen Glomerulonephritis (MGN) handelt es sich um eine seltene Nierenerkrankung, die mit einer Prävalenz von zwei Patienten pro 100.000 Personen und Jahr auftritt (Stahl und Hoxha, 2019, Stahl et al., 2019). Gleichzeitig stellt die MGN die häufigste Ursache für das Auftreten eines nephrotischen Syndroms bei erwachsenen Europäern dar (Couser, 2017) und betrifft mit einer Prädominanz im Verhältnis von 2:1 vorwiegend Männer (Pozdzik et al., 2018). Ein Krankheitseintritt ist am häufigsten im 50. - 55. Lebensjahr zu beobachten (Stahl et al., 2019, Francis et al., 2016) und tritt in 75% der Fälle idiopathisch und nicht durch eine andere zu Grunde liegende Erkrankung auf (Ponticelli und Glassock, 2014). Obwohl Kinder nur sehr selten an einer MGN erkranken, ist eine Neuerkrankung dennoch in jedem Lebensalter möglich (Chen et al., 2007). Die MGN gilt als ursächlich für 1,5 - 9% aller im Kindesalter auftretenden nephrotischen Syndrome und sogar für 21 - 35% bei Erwachsenen (Maifata et al., 2019). Bei etwa einem Drittel aller an primärer MGN erkrankten Patienten führt die Erkrankung im Verlauf zu einer terminalen Niereninsuffizienz (Kattah et al., 2015).

Bei über 60-jährigen Patienten ist außerdem eine starke Assoziation zwischen der MGN und dem Auftreten von Malignomen zu beobachten. Dies trifft auf 20 - 30% der Patienten in dieser Altersgruppe zu, womit dieser Wert den der Normalbevölkerung erheblich übersteigt. Insgesamt ist mit steigendem Alter der an MGN Erkrankten auch eine zunehmende Häufigkeit an Malignomen zu beobachten (Lai et al., 2015). Untersuchungen aus China weisen darauf hin, dass die Inzidenz der MGN in den vergangenen Jahren erheblich gestiegen ist (Hou et al., 2018). Betrug die Prävalenz der MGN in Nanjing (China) in den Jahren 1979 - 2002 noch 8,89%, so stieg sie in den Jahren 2003 - 2013 bereits auf 18,42% an (Liu et al., 2019).

1.2 Klinisches Bild und Pathogenese

Das klinische Leitsymptom der MGN ist das Auftreten von Ödemen, welche als Folge einer hohen Proteinurie entstehen (Couser, 2017). Darüber hinaus können die Patienten auch sämtliche weiteren Symptome des nephrotischen Syndroms aufweisen (Stahl und Hoxha, 2019, Stahl et al., 2019, Couser, 2017). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer MGN ist die Nierenfunktion der Patienten zumeist nur geringfügig bis gar nicht eingeschränkt (Pozdzik et al., 2018). Eine plötzliche Verschlechterung der Nierenfunktion lässt auf eine

andere Erkrankung oder auf eine Komplikation der MGN (z.B. eine Nierenvenenthrombose) (Janda, 2010) schließen und bedarf unverzüglicher Diagnostik (Lai et al., 2015).

Das spontane Erreichen einer kompletten Remission der Proteinurie wird bei 30 - 40% der erwachsenen Patienten beobachtet und tritt in einem variablen Zeitraum von 4 - 120 Monaten auf. Demgegenüber ist bei 30% der Patienten im Krankheitsverlauf eine fortschreitende Niereninsuffizienz zu beobachten, die in schweren Fällen zu einer Dialysepflichtigkeit führt (Pozdzik et al., 2018).

Bei der MGN wurde über viele Jahrzehnte zwischen einer „primären“ und einer „sekundären“ Form des Auftretens unterschieden. Unter der primären Form versteht man eine autoimmun verursachte MGN, die mit etwa 70 - 80% aller Betroffenen die größere Patientengruppe darstellt (Couser, 2017). Auf der anderen Seite ist die sekundäre Form der MGN mit anderen Krankheiten, wie Autoimmunerkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematoses), Infektionen (z.B. Hepatitis B oder C), malignen Tumoren oder der Anwendung bestimmter Medikamente (z.B. Goldpräparate oder Penicillamin) assoziiert und macht 5 - 10% aller Fälle aus (Ponticelli und Glassock, 2014, Rihova et al., 2005). Die genauen Pathomechanismen, die zur Entstehung der MGN führen, konnten noch nicht im Detail erklärt werden. Eine Ablagerung von Immunkomplexen auf der subepithelialen Seite der glomerulären Basalmembran spielt jedoch eine zentrale Rolle (Hara et al., 2019, De Vriese et al., 2017). Derzeit geht man von drei unterschiedlichen Mechanismen aus, die eine solche Immunkomplexbildung initiieren können (Sinico et al., 2016, Hoxha et al., 2017b) (Abbildung 1).

Eine erste Hypothese beschreibt, dass bereits präformierte, zirkulierende Immunkomplexe in der subepithelialen Basalmembran eingeschlossen werden. Ein erhöhter intraglomerulärer Druck sowie die negative Ladung der Kapillarwände, scheinen die Proteine hierbei durch die glomeruläre Kapillarwand zu drängen (Lai et al., 2015). Ein Beispiel für eine durch zirkulierende Immunkomplexe bedingte Nierenkrankheit, ist die Lupus-Nephritis (Winfield et al., 1977). In den präformierten Immunkomplexen lassen sich unter anderem Antikörper gegen Histone und Doppelstrang-DNA finden (van Bruggen et al., 1997, Yung und Chan, 2015).

Die zweite Hypothese zur MGN-Entstehung besagt, dass zirkulierende Antigene im subepithelialen Raum abgelagert werden (Beck und Salant, 2014). Die Antigene werden dann von Antikörpern gebunden und führen schließlich zu den für die MGN charakteristischen Immunkomplexablagerungen. Als Beispiel für ein solches Antigen ist das kationische Serum Rinderalbumin (BSA) zu nennen, welches im Blut von Kühen enthalten ist. Durch den Verzehr von Kuhmilch verursachte dieses Antigen bei einer kleinen Gruppe

von Kindern das Auftreten einer MGN. Die Bindung von BSA an die anionische glomeruläre Kapillarwand führte zu einer Einlagerung im subepithelialen Raum. Die Bindung von Antikörpern an diese bovinen Antigene kann somit ebenfalls eine Immunkomplex-Formation bedingen (Debiec et al., 2011).

Als ein weiteres Beispiel für zirkulierende Antigene ist das Hepatitis B Virus (HBV) zu nennen. Bei Patienten mit HBV-assoziiierter Glomerulonephritis konnten Hepatitis-B-e-Antigene (HBsAg) entlang der glomerulären Kapillarwand detektiert werden und Viruspartikel in den Glomeruli nachgewiesen werden (Bhimma und Coovadia, 2004, Johnson und Couser, 1990). Auch das Enzym Arylsulfatase B, welches therapeutisch in der Enzyersatztherapie der Mukopolysaccharidose Typ VI zum Einsatz kommt, kann in der glomerulären Basalmembran eingeschlossen werden und als exogenes Antigen eine Immunkomplexbildung bedingen (Debiec und Ronco, 2014).

Bei der dritten Hypothese zur Erklärung des Mechanismus der Immunkomplexentstehung und Entwicklung der MGN stehen zirkulierende Autoantikörper im Fokus. Diese Autoantikörper sind gegen glomeruläre podozytäre Antigene gerichtet (Glassock, 2009) und können auf diese Weise zur subepithelialen Immunkomplex-Ablagerung führen (Debiec und Ronco, 2014). Die *in situ* Formation von Immunkomplexen, deren Antikörper hauptsächlich der IgG 4 Subklasse angehören (Stahl et al., 2019), führt durch eine Aktivierung des Komplementsystems und Rekrutierung weiterer Entzündungsmediatoren zum Auftreten einer Proteinurie (Couser, 2017).

Die entscheidenden Fortschritte im Verständnis dieser *in situ* Immunkomplexbildung konnten vor allem durch das Rattenmodell der Heymann Nephritis erzielt werden (Heymann et al., 1959). In diesem Rattenmodell zur Erforschung der MGN konnte der Transfer von Schaf-Antikörpern, die gegen das auf Rattenpodozyten exprimierte Membranprotein Megalin gerichtet waren, zu einer subepithelialen Immunkomplexablagerung führen (Heymann et al., 1959, Kerjaschki und Farquhar, 1982). Eine Aktivierung des Komplementsystems induzierte schließlich das Auftreten einer Proteinurie (Heymann et al., 1959, Kerjaschki und Neale, 1996). Aufgrund der Tatsache, dass Megalin nicht auf menschlichen Podozyten exprimiert wird, konnte es nicht für die Krankheitsentstehung beim Menschen verantwortlich sein (Ronco und Debiec, 2005). Das Modell der Heymann Nephritis konnte dennoch entscheidende Informationen für das Verständnis der Pathogenese der primären MGN liefern (Akiyama et al., 2019, Sinico et al., 2016) und legte somit die Grundlage für die Identifikation weiterer Antikörper, welche auch für die humane Form der MGN verantwortlich sind. Schließlich gelang es Debiec et al. (2002) herauszufinden, dass das Enzym Neutrale Endopeptidase (NEP) als endogenes Antigen eine seltene, nur bei Neugeborenen vorkommende Variante der MGN hervorrufen kann

(Debiec et al., 2002). So konnten Antikörper gegen NEP von einer schwangeren Frau auf ihren Fötus übertragen werden, welcher infolgedessen eine schwere Form der MGN entwickelte. Die mütterlichen NEP-Antikörper führten dabei zur Bildung von Immunkomplexen mit kindlicher NEP, welche auf der Podozytenoberfläche exprimiert wird. Das Neugeborene präsentierte sich in den ersten Tagen nach der Geburt mit einer Oligoanurie, einer massiven Proteinurie sowie einem Atemnotsyndrom. Die Mutter, welche aufgrund einer genetischen Defizienz einen Mangel an NEP aufwies, wurde im Rahmen einer früheren Fehlgeburt gegen dieses endogene Antigen immunisiert (Debiec et al., 2002). Für das Auftreten der MGN im Erwachsenenalter spielen die NEP-Antikörper jedoch keine Rolle (Murtas et al., 2013).

Im Jahre 2009 wurde der Phospholipase A₂ Rezeptor 1 (PLA₂R1) als das Hauptantigen bei bis zu 80% der erwachsenen Patienten mit MGN identifiziert (Beck et al., 2009). Wenige Jahre später gelang die Identifikation eines zweiten Zielantigens, *Thrombospondin type-1 domain-containing protein 7A* (THSD7A), welches bei 2 - 3 % der Patienten als Auslöser der MGN gilt (Tomas et al., 2014). Durch diese Entdeckungen konnten grundlegende Fortschritte im Verständnis der Pathogenese und Therapie der MGN erzielt werden (Santos et al., 2019, Hoxha und Stahl, 2015).

Der PLA₂R1, ein transmembranäres Glykoprotein der Mannose-Rezeptor Familie (Couser, 2017, Liu et al., 2019), wird ebenso wie THSD7A auf der Podozytenoberfläche in den Glomeruli exprimiert (Francis et al., 2016). Durch die Bindung von zirkulierenden Antikörpern an diese endogenen Proteine kommt es zu den typischen subepithelialen Immunkomplex-Ablagerungen (Tomas et al., 2014, Beck et al., 2009), welche eine Aktivierung des Komplementsystems initiieren. Durch diese Prozesse kommt es zu morphologischen Schäden des podozytären Zytoskeletts und somit zur Funktionseinschränkung der glomerulären Filtrationsbarriere. Klinisch äußert sich der podozytäre Schaden schließlich in der für die MGN typischen hohen Proteinurie (Beck und Salant, 2014).

Die THSD7A-assoziierte Form der MGN präsentiert sich häufig im Zusammenhang mit dem Auftreten maligner Erkrankungen, weshalb bei der Diagnose einer THSD7A-assoziierten MGN frühzeitig ein intensives Tumor-Screening erfolgen sollte (Pozdzik et al., 2018). In einer Studie von Hoxha et al. (2017) wurde bei 20% der Patienten mit THSD7A-assoziiierter MGN eine Krebsdiagnose in einem zeitlichen Abstand von drei Monaten (im Median) zur Diagnose der MGN gestellt (Hoxha et al., 2017a).

Bei über 80% der Patienten mit primärer MGN entsteht die Erkrankung durch die *in situ* Immunkomplexformation nach Bindung zirkulierender Autoantikörper an die podozytären

Antigene PLA₂R1 und THSD7A (Stahl und Hoxha, 2019). Aufgrund erweiterter technischer Möglichkeiten basierend auf Lasermikrodissektion gefolgt von Massenspektrometrie, konnten mit dem *neural epidermal growth factor-like 1 protein* (NELL-1), Semaphorin 3B, Protocadherin-7, *high temperature requirement protein A1* (HTRA1), Exostosin 1/2 sowie *neural cell adhesion molecule 1* (NCAM 1) in den Jahren 2019/2020 sechs weitere potenzielle Antigene detektiert werden (Ronco et al., 2021, Sethi et al., 2021, Al-Rabadi et al., 2021). Die pathogenetische Rolle und klinische Relevanz dieser Antigene wird noch untersucht.

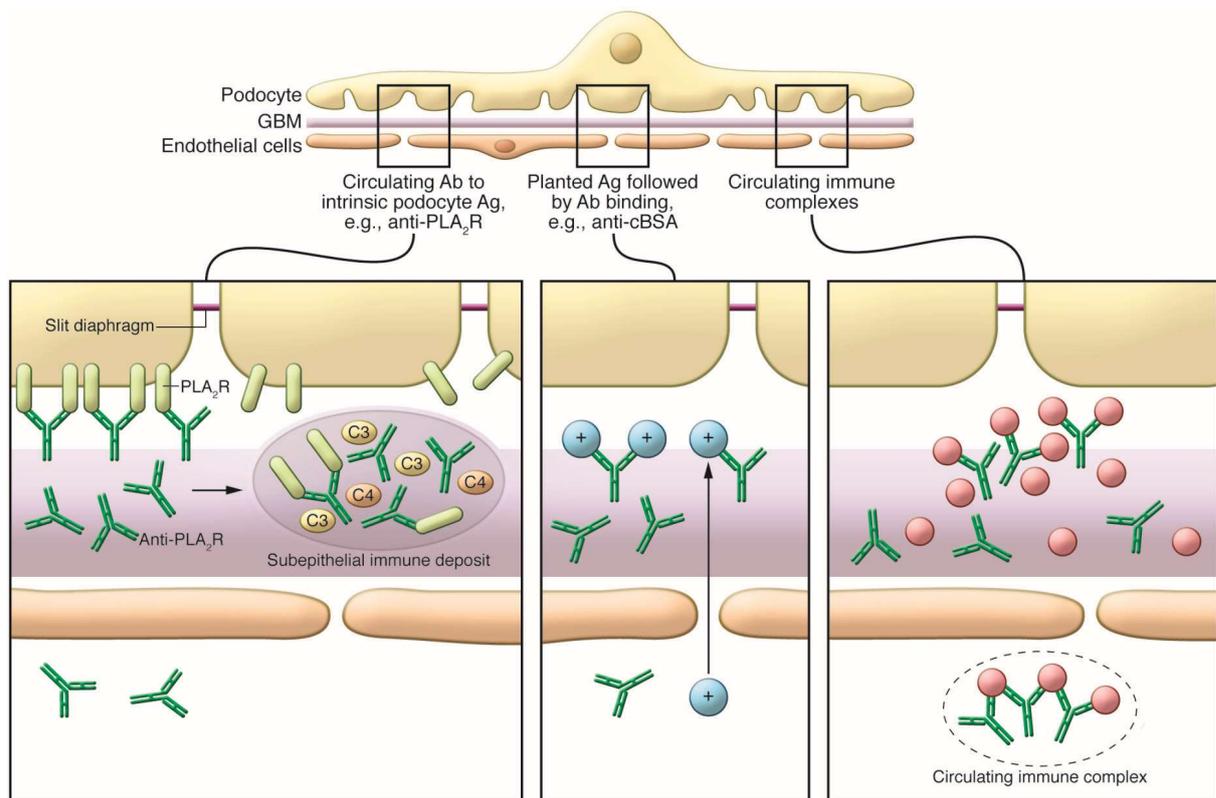


Abbildung 1: Mechanismen der subepithelialen Immunkomplex Bildung.

Links: zirkulierende Antikörper binden intrinsische podozytär exprimierte Antigene, z.B. PLA₂R1-AK, Mitte: zirkulierende kationische Proteine überwinden die GBM und lagern sich ab, z.B. BSA, Rechts: zirkulierende Immunkomplexe gelangen von der luminalen Seite der GBM nach subepithelial (Beck und Salant, 2014).

1.3 Genetik

Das Auftreten einer familiären Form der MGN ist nur sehr selten beschrieben und betrifft vor allem Kinder. Genomweite Assoziationsstudien haben jedoch Risikoallele identifizieren können, die die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer MGN um ein Vielfaches erhöhen. Hauptsächlich sind in diesem Zusammenhang die Allele in HLA- und PLA₂R-Genen zu erwähnen (Stanescu et al., 2011).

Unter HLA (*human leukocyte antigen*) versteht man Antigene, welche zur Glykoprotein-Klasse gehören und nichtkovalent durch eine schwere α - sowie eine leichte β -Kette verbunden sind. Die Glykoprotein-Gene befinden sich auf Chromosom 6p21-23 und werden in die Klassen I - III unterteilt (Liu et al., 2019). Im Hinblick auf eine genetische Prädisposition hat sich eine starke Assoziation eines Risikoallels des HLA-DQA1 Gens, welches auf HLA Klasse II exprimiert wird, mit dem Auftreten einer MGN zeigen können (Stanescu et al., 2011). Des Weiteren konnten auch HLA-DRB1, sowie HLA-DRB3 als unabhängige Risikoallele für die Krankheitsentstehung identifiziert werden (Kronbichler et al., 2017, Liu et al., 2019).

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) im PLA₂R1 sind ebenfalls mit dem Auftreten einer MGN assoziiert (Ramachandran et al., 2016) und konnten in genomweiten Assoziationsstudien nachgewiesen werden (Stanescu et al., 2011, Coenen et al., 2013). Diese Polymorphismen im PLA₂R1 könnten daher durch eine Konformationsänderung einen Angriffspunkt für Autoantikörper darstellen und somit das Auftreten einer PLA₂R1-assoziierten MGN begünstigen (Ponticelli und Glassock, 2014). Es existieren darüber hinaus auch Hypothesen, die vielmehr ein Zusammenspiel aus genetischer Vulnerabilität, normalen Varianten des PLA₂R1 und Umweltfaktoren als krankheitsbedingend ansehen (Francis et al., 2016). Andere Studien weisen auf die Möglichkeit hin, dass die Genetik auch die Schwere und Prognose der Erkrankung beeinflussen könnte (Francis et al., 2016).

1.4 Diagnostik

Die sichere Diagnosestellung der MGN gelingt durch die Entnahme einer Nierenbiopsie, welche den Goldstandard für die Detektion von MGN spezifischen Läsionen darstellt (De Vriese et al., 2017). Für die Diagnosesicherung ist hierbei der immunhistochemische Nachweis von subepithelialen Immunkomplexablagerungen entscheidend, welche sich elektronenmikroskopisch als elektronendichte Immundepots präsentieren (Wiech et al., 2019). Auf den elektronenmikroskopischen Veränderungen des Nierengewebes beruht auch die Stadieneinteilung nach Ehrenreich und Churg, welche das Ausmaß der Schädigung in vier verschiedene Stadien einteilt (Churg und Ehrenreich, 1973).

Eine Nierenbiopsie kann außerdem wichtige Hinweise auf den pathogenetischen Ursprung einer MGN liefern und somit eine Unterscheidung zwischen einer primären und sekundären MGN ermöglichen. Subepitheliale, intramembranöse und mesangiale Immunkomplexablagerungen, deren IgGs hauptsächlich den Subklassen IgG 1 - 3 angehören, sprechen am ehesten für eine MGN vom sekundären Typ (De Vriese et al., 2017, Pozdzik et al., 2018). Immunkomplexablagerungen, die sich ausschließlich

subepithelial befinden und überwiegend IgG 4 enthalten, sprechen hingegen für eine primäre MGN (De Vriese et al., 2017, Sinico et al., 2016, Stahl et al., 2019). Zwar stellt die Nierenbiopsie eine sehr sensitive und spezifische Nachweismethode der MGN dar, jedoch ist zu berücksichtigen, dass sie einen invasiven Eingriff für den Patienten darstellt und Komplikationen mit sich bringen kann. Die Veranlassung einer Nierenbiopsie sollte daher, trotz sich stetig verbessernder Techniken mit sinkenden Risiken, individuell erfolgen und an das Risikoprofil des Patienten angepasst werden (Wiech et al., 2019).

Die Entwicklung von sensitiven und spezifischen diagnostischen Tests, welche eine Identifizierung von PLA₂R1- und THSD7A-Antikörpern in Patientenseren ermöglicht, macht die Diagnosestellung einer primären MGN heute auch ohne invasive Maßnahmen möglich (Stahl und Hoxha, 2019). So stellt der indirekte Immunfluoreszenztest (IFT) einen gut geeigneten Suchtest auf das Vorliegen von PLA₂R1-Antikörpern dar und etablierte sich durch seine hohe Sensitivität und Spezifität im klinischen Alltag (Hoxha et al., 2011). Eine noch genauere Quantifizierung der PLA₂R1-Antikörper kann durch „enzyme-linked immunosorbent assays“ (ELISA) erzielt werden, welche neben dem IFT ebenfalls eine Routinemethode im klinischen Alltag darstellen (Dähnrich et al., 2013). Im Vergleich der etablierten Testmethoden weist der IFT eine höhere Sensitivität für den Nachweis von PLA₂R1-Antikörpern als der ELISA auf (Francis et al., 2016). Für den Nachweis von THSD7A-Antikörpern steht ebenfalls ein kommerzieller IFT zur Verfügung (Hoxha et al., 2017a).

Die erstmalige Identifizierung von PLA₂R1-Antikörpern bei Patienten mit MGN gelang Beck et al. (2009) durch die Verwendung von nicht reduzierenden Western Blots (Beck et al., 2009). Da diese Technik jedoch sehr kosten- und arbeitsintensiv ist, konnte sie sich trotz exzellenter Sensitivität und Spezifität nicht als Routinemethode im klinischen Alltag durchsetzen (Francis et al., 2016).

1.5 Die klinische Rolle der PLA₂R1-Antikörper

Die Erfassung der PLA₂R1-Antikörper spielt derweil nicht nur eine große Rolle für die Diagnosestellung der MGN, sondern sie ermöglicht auch eine verlässliche Aussage über die klinische Prognose und die Krankheitsaktivität (De Vriese et al., 2017, Hoxha et al., 2014a, Francis et al., 2016, Hoxha und Stahl, 2018). Der Nachweis von PLA₂R1- und THSD7A-Antikörpern weist eine sehr hohe Spezifität für die Diagnose einer MGN auf (Wiech et al., 2019). Da PLA₂R1-Antikörper spontan oder durch eine immunsuppressive Therapie aus der Zirkulation verschwinden können, ist die Färbung für PLA₂R1 in der

Nierenbiopsie sensitiver für den Nachweis einer PLA₂R1-assoziierten MGN als der serologische Nachweis der Antikörper im Blut (Svobodova et al., 2013).

Eine Nierenbiopsie bietet außerdem den großen Vorteil, auch andere mögliche Nierenerkrankungen zu diagnostizieren und das Ausmaß einer Nierenschädigung zu erfassen (De Vriese et al., 2017). Erwähnenswert ist des Weiteren, dass es auch bei einigen Patienten mit sekundärer MGN gelungen ist, PLA₂R1-Antikörper nachzuweisen. Bei diesen vereinzelten Fällen ist jedoch nicht auszuschließen, dass diese Patienten eine primäre Form der MGN aufwiesen, die koinzident gleichzeitig mit einer Krankheit aufgetreten ist, die im Verdacht steht, eine sekundäre Form der MGN zu verursachen (Francis et al., 2016, De Vriese et al., 2017).

Zahlreiche Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der Höhe der PLA₂R1-Antikörperspiegel und der Krankheitsaktivität bestätigen. So folgt auf einen sinkenden Antikörperspiegel eine in der Regel um einige Monate zeitversetzte klinische Remission (Beck et al., 2011). In diesem Zusammenhang spricht man auch von einer „immunologischen Remission“, welche der „klinischen Remission“ vorausgeht (Francis et al., 2016). Als klinisch relevant hat sich auch die Höhe der PLA₂R1-Antikörperspiegel bei Diagnosestellung herausgestellt. Patienten mit niedrigeren PLA₂R1-Antikörperspiegeln weisen eine höhere Wahrscheinlichkeit auf, eine Remission der Proteinurie zu erreichen als solche mit hohen PLA₂R1-Antikörperspiegeln. Ferner kann eine Remission von diesen Patienten schneller erreicht werden (Hofstra et al., 2012). Ein niedriger PLA₂R1-Antikörperspiegel ist auch mit einer günstigen renalen Langzeitprognose assoziiert (Mahmud et al., 2019).

Aufgrund der Seltenheit der THSD7A-assoziierten MGN kann eine solche Assoziation zwischen Höhe der THSD7A-Antikörperspiegel und Krankheitsaktivität mangels aussagekräftiger Studien nicht festgestellt werden. Allein anhand der Höhe der THSD7A-Antikörperspiegel kann daher bisher noch keine verlässliche Prognose gestellt werden. Aus pathophysiologischen Überlegungen könnte sich das therapeutische Vorgehen dennoch an ihnen orientieren (Hoxha und Stahl, 2018).

Mit der Identifizierung des PLA₂R1 und THSD7A als Hauptantigene der MGN, konnten große Fortschritte im diagnostischen Ansatz erzielt werden. Die hieraus resultierende Etablierung verlässlicher serologischer Tests ist diagnostisch wertvoll. Dennoch bleibt die Nierenbiopsie der Goldstandard der Nierendiagnostik (Bobart et al., 2019, Wiech et al., 2019). Dies gilt insbesondere für Patienten, die weder PLA₂R1- noch THSD7A-Antikörper aufweisen und es die Schwere der Nierenschädigung zu evaluieren gilt sowie für unklare Fälle, wenn Differentialdiagnosen berücksichtigt werden müssen (Bobart et al., 2019, Wiech

et al., 2019). Sie nimmt somit einen wichtigen Stellenwert in der Beantwortung der Frage ein, ob es sich um eine primäre oder eine sekundäre MGN handelt. Diese Differenzierung ist sowohl für die Prognose- als auch die Therapieempfehlung von herausragender Bedeutung.

1.6 Therapie

Die Fortschritte in der Erforschung der Pathogenese der primären MGN sowie die verbesserte Möglichkeit eines Monitorings der Krankheitsaktivität, haben zu einer veränderten Herangehensweise im Einsatz der verfügbaren Therapieoptionen geführt, welche sich an der Pathogenese der MGN orientiert (Cattran und Brenchley, 2017). Unabhängig von der Schwere der klinischen Symptomatik sollen alle Patienten mit gesicherter primärer MGN zunächst eine supportive Therapie erhalten (Cattran und Brenchley, 2017, Rojas-Rivera et al., 2019). Erst wenn definierte Kriterien erfüllt sind, die eine Krankheitsprogression anzeigen, ist die Indikation zur Einleitung einer immunsuppressiven Therapie gegeben (Rojas-Rivera et al., 2019). Konkret beinhaltet die supportive Therapie eine sorgfältige Blutdruckeinstellung durch den bevorzugten Einsatz von ACE-Hemmern bzw. von Angiotensin-Rezeptor-Blockern (Pozdzik et al., 2018). Sie können einen positiven Einfluss auf die Proteinurie nehmen und eine spontane Remission begünstigen (Couser, 2017). Statine sollen beim Auftreten einer Hyperlipidämie zum Einsatz kommen und Diuretika gemeinsam mit einer salzarmen Diät einen Rückgang der Ödeme fördern. Bei einem sehr niedrigen Serumalbumin ist zudem die Indikation zu einer Antikoagulation gegeben (Couser, 2017).

Die nächste Stufe der Therapieeskalation besteht in der zusätzlichen Gabe von immunsuppressiven Medikamenten. Das übliche Vorgehen der letzten Jahre bestand nach Diagnosestellung aus einer sechsmonatigen *wait and watch* Phase, in der die Patienten lediglich eine supportive Therapie erhielten. Ausgenommen hiervon waren Patienten mit einem raschen Nierenfunktionsverlust sowie Patienten, die ein sehr schweres nephrotisches Syndrom aufwiesen. Nach Ablauf der sechs Monate wurde eine immunsuppressive Therapie bei denjenigen Patienten eingeleitet, die zusätzlich einen der drei folgenden Punkte erfüllten (Cattran, 2005):

- Die Proteinausscheidung überschreitet über einen Zeitraum von 6 Monaten einen Wert von 4 Gramm/Tag oder liegt bei über 50% des gemessenen Ausgangswerts.
- Das nephrotische Syndrom verursacht schwerwiegende Symptome.
- Der Serum-Kreatininwert steigt um mehr als 30% innerhalb von 6 - 12 Monaten nach Diagnosestellung.

Die aktuellen Leitlinien der KDIGO (*“Kidney Disease: Improving Global Outcomes”*) von 2021 empfehlen ein patientenadaptiertes Vorgehen, welches sich an den individuellen Risikofaktoren des Patienten hinsichtlich eines fortschreitenden Verlusts der Nierenfunktion orientiert (KDIGO, 2021). Die Kategorisierung der Patienten erfolgt dabei in eine von vier Gruppen (niedriges, moderates, hohes bzw. sehr hohes Risiko). Entscheidend für die Kategorisierung in eine der vier Gruppen sind die Höhe der glomerulären Filtrationsrate (GFR), der Proteinurie, des Serumalbumins, der PLA₂R1-Antikörperspiegel, der α_1 -Mikroglobulinurie, der β_2 -Mikroglobulinurie sowie das Auftreten von lebensbedrohlichen Komplikationen des nephrotischen Syndroms und eine rapide Verschlechterung der Nierenfunktion (KDIGO, 2021). Während bei Patienten mit niedrigem Risiko keine immunsuppressive Therapie indiziert ist, wird bei Patienten mit hohem Risiko der Beginn mit Rituximab, Calcineurininhibitoren (CNI) oder Alkylanzien empfohlen. Alkylanzien werden bevorzugt bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt, während CNI und Rituximab für Patienten mit erhaltener Nierenfunktion empfohlen werden (KDIGO, 2021). Insgesamt ist die Wahl der Therapie sehr individuell zu treffen unter Berücksichtigung u.a. der möglichen Therapienebenwirkungen und Präferenzen von Patient und Behandler (KDIGO, 2021).

Als ungeeignet für eine Therapie mit Immunsuppressiva haben sich Patienten herausgestellt, deren glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min beträgt oder deren Serumkreatinin bei über 3,5 mg/dl liegt. Kleine fibrotische Nieren und hochgradig sklerotische Glomeruli sprechen ebenfalls gegen eine immunsuppressive Therapie, da diese Faktoren ein Therapieansprechen sehr unwahrscheinlich machen (Couser, 2017).

Die aktuelle Datenlage lässt noch keine zuverlässigen Aussagen darüber zu, welche Immunsuppression bzw. welches Therapieschema am effektivsten einen Rückgang der Antikörper induzieren kann (Hoxha, 2017, Couser, 2017). Zu den etablierten und häufigsten genutzten Substanzen zur Therapie der MGN gehören Alkylanzien (v.a. Cyclophosphamid oder Chlorambucil), Calcineurininhibitoren (Cyclosporin A oder Tacrolimus) und Rituximab (Hoxha et al., 2014b).

1.6.1 Alkylierende Substanzen

Basierend auf der aktuellen Datenlage sind Alkylanzien die bevorzugt eingesetzten Substanzen, da sie eine Progression der Niereninsuffizienz hemmen (Jha et al., 2007, Ponticelli et al., 1995). Dabei ist der Gebrauch von Cyclophosphamid dem von Chlorambucil vorzuziehen (Ponticelli et al., 1998). Eine Studie von Ponticelli et al. (1998) konnte

aufzeigen, dass Cyclophosphamid bei gleicher Effektivität bezüglich des Erreichens einer Proteinurieremission weniger Nebenwirkungen mit sich bringt als Chlorambucil. Mehr Patienten aus der Chlorambucil-Gruppe mussten die Studie aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen abbrechen als aus der Cyclophosphamid-Gruppe. Zudem entwickelten vier Patienten der Chlorambucil-Gruppe einen Herpes Zoster als Nebenwirkung, wohingegen dies bei keinem der mit Cyclophosphamid behandelten Patienten beobachtet wurde (Ponticelli et al., 1998).

1.6.1.1 Orale Therapieprotokolle

Ein etabliertes Therapieschema zur Behandlung von MGN Patienten ist das sogenannte „Ponticelli-Schema“: Patienten, die nach diesem Schema behandelt werden, erhalten monatlich alternierend über insgesamt sechs Monate orales Cyclophosphamid (2 - 2,5 mg/kg KG/Tag) bzw. Chlorambucil (0,2 mg/kg KG/Tag) im Wechsel mit Kortikosteroiden (1 g/Tag intravenöses Methylprednisolon für drei Tage, danach oral Prednisolon 0,4 - 0,5 mg/kg KG/Tag) (Ponticelli et al., 1995, Ponticelli et al., 1998). Jha et al. (2007) adressierten in ihrer Studie die Wirksamkeit der Cyclophosphamid-Therapie nach dem „Ponticelli-Schema (Jha et al., 2007): Nach der sechsmonatigen Therapie mit Cyclophosphamid und Kortikosteroiden erreichten 34 von 47 Patienten eine Remission. In der Kontrollgruppe hingegen, welche ausschließlich eine supportive Therapie erhielt, konnten nur 16 von 46 Patienten eine Remission erreichen. Auch das zehn Jahre dialysefreie Überleben lag mit 89% vs. 65% signifikant höher in der Cyclophosphamid-Gruppe. In der Nachbeobachtungszeit wurde das Auftreten von behandlungsbedürftigen Ödemen, Hypertonien, Hypoalbuminämien oder Hyperlipidämien in der Cyclophosphamid-Gruppe deutlich seltener beobachtet, was insgesamt zu einer höheren Lebensqualität dieser Patienten führte (Jha et al., 2007).

Eine Studie von Torres et al. (2002) lieferte ebenfalls Evidenz für die gute Effektivität von Alkylanzien (Torres et al., 2002). In dieser retrospektiven Studie wurde eine Kohorte, welche mit Chlorambucil und Prednison behandelt wurde, mit einer historischen Kohorte, die ausschließlich eine supportive Behandlung erhielt, verglichen. Während in der supportiv behandelten Kohorte im Verlauf alle Patienten eine progressive Niereninsuffizienz entwickelten, zeigten die meisten Patienten der Chlorambucil-Gruppe eine Verbesserung oder Stabilisierung der Nierenfunktion auf. Zudem konnte am Ende der Beobachtungszeit bei 36% der Patienten aus der Chlorambucil-Gruppe eine komplette oder partielle Remission beobachtet werden, wohingegen sich kein Patient nach der supportiven

Behandlung in Remission befand. Nach sieben Jahren betrug das dialysefreie Überleben 90% in der Chlorambucil-Gruppe und nur 20% in der Kontrollgruppe (Torres et al., 2002).

Die *STARMEN* Studie aus dem Jahre 2021 konnte nachweisen, dass Alkylanzien einen stärkeren Effekt auf die Unterdrückung der PLA₂R1-Antikörperbildung sowie auf das Erreichen einer Remission des nephrotischen Syndroms aufweisen als eine sechsmonatige Therapie mit Tacrolimus, gefolgt von einer dreimonatigen Ausschleichphase und der Gabe eines Gramms Rituximab (Fernández-Juárez et al., 2021). Jede Gruppe umfasste 43 Patienten. Der primäre Endpunkt, welcher als eine vollständige oder partielle Remission des nephrotischen Syndroms definiert wurde, wurde nach 24 Monaten signifikant häufiger in der mit Glucocorticoiden und Cyclophosphamid behandelten Gruppe beobachtet als in der Tacrolimus/Rituximab-Gruppe (83,7% vs. 58,1%). Des Weiteren konnten mehr Patienten in der Glucocorticoid/Cyclophosphamid-Gruppe eine immunologische Remission erzielen als in der Tacrolimus/Rituximab-Gruppe (Fernández-Juárez et al., 2021).

Zu erwähnen ist des Weiteren, dass bei etwa 25% der mit Cyclophosphamid behandelten Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen zu rechnen ist. Diese können sich in Form von Infektionen, Unfruchtbarkeit, Myelotoxizität oder langfristig auch in einem gesteigerten Krebsrisiko zeigen (Couser, 2017, Cattran und Brenchley, 2017, van den Brand et al., 2017). In diesem Kontext ist eine retrospektive Studie von van den Brand et al. (2017) zu erwähnen, welche das Nebenwirkungsprofil von oral verabreichtem Cyclophosphamid in Kombination mit Steroiden mit dem Nebenwirkungsprofil von Rituximab vergleicht (van den Brand et al., 2017). In dieser Studie wurden sowohl die Zeit bis zum Auftreten als auch die Häufigkeiten von unerwünschten Nebenwirkungen erfasst. Nach 40 Monaten war es in der Cyclophosphamid-Gruppe erheblich häufiger zu solchen unerwünschten Ereignissen gekommen als in der Rituximab-Gruppe (173 Ereignisse vs. 63 Ereignisse). Das Auftreten von sowohl schweren als auch weniger schweren Ereignissen war in der Cyclophosphamid-Gruppe häufiger. Das erfasste Nebenwirkungsprofil war sehr breit und umfasste neben fatalen Ereignissen auch Sepsis, das Auftreten von Malignomen, Infektionen, thromboembolische Komplikationen oder Infusionsreaktionen (van den Brand et al., 2017). Nicht außer Acht zu lassen ist bei dieser Studie die Tatsache, dass die Patienten deutlich höhere Cyclophosphamid-Dosen erhielten (Kumulativedosen bis zu 36 Gramm) als es nach dem „Ponticelli“-Schema (Ponticelli et al., 1995, Ponticelli et al., 1998) vorgesehen ist. Van den Brand et al. (2017) lieferten daher Evidenz für eine dosisabhängige Toxizität von Cyclophosphamid, welche die Notwendigkeit einer sorgfältigen Bewertung der Cyclophosphamid-Dosierung hervorhebt, um unerwünschte Nebenwirkungen zu minimieren (van den Brand et al., 2017).

Abweichend vom „Ponticelli-Schema“ gibt es noch weitere Therapieschemata zur Behandlung der MGN, die auf Cyclophosphamid in Kombination mit Steroiden basieren. Eine Möglichkeit besteht in der kontinuierlichen Gabe von oralem Cyclophosphamid. Eine Studie von du Buf-Vereijken et al. (2004) hat in diesem Zusammenhang die Effektivität einer 12-monatigen oralen Cyclophosphamid-Therapie bei MGN Patienten mit Niereninsuffizienz untersucht (du Buf-Vereijken et al., 2004). Die Patienten erhielten 12 Monate lang orales Cyclophosphamid (1,5 - 2,0 mg/kg KG/Tag), kombiniert mit intravenösen Steroiden im ersten, dritten und fünften Monat (3 x 1 Gramm) sowie oralem Prednison für die Dauer von sechs Monaten (0,5 mg/kg KG/48 Std.). Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug ab dem Zeitpunkt des Therapiestarts 51 Monate. Du Buf-Vereijken et al. (2004) konnten in ihrer Studie herausfinden, dass eine orale Cyclophosphamid-Therapie zu einem guten renalen Überleben bei Patienten mit MGN und Niereninsuffizienz führen kann: Nach fünf Jahren betrug das renale Überleben 86% und nach sieben Jahren 74%. Das renale Überleben war somit deutlich höher in der mit Cyclophosphamid behandelten Gruppe als in der historischen Vergleichskohorte, in welcher das renale Überleben nach fünf und sieben Jahren lediglich bei 32% lag (du Buf-Vereijken et al., 2004). Es konnten 56 von 65 Patienten der Cyclophosphamid-Gruppe eine partielle Remission erreichen, wovon 11 Patienten (28%) im Beobachtungszeitraum einen Relaps erlitten. Unerwünschte Nebenwirkungen der Cyclophosphamid-Therapie traten bei zwei Drittel der Patienten auf. Infektionen und Knochenmarksuppression waren die häufigsten Nebenwirkungen, die während des Behandlungsjahrs auftraten und bei vielen Patienten zu einer notwendigen Reduzierung der Cyclophosphamid-Dosis führten. Ferner kam es zu fünf Todesfällen in der Cyclophosphamid-Gruppe, wovon ein Patient an einem Gallenblasenkarzinom verstarb (du Buf-Vereijken et al., 2004). Insgesamt konnten du Buf-Vereijken et al. (2004) eine gute Wirksamkeit der kontinuierlichen Cyclophosphamid-Therapie nachweisen, wobei sie gleichzeitig auf das häufige Auftreten von Nebenwirkungen und die Entstehung von Neoplasien als Folge der hohen Cyclophosphamid-Dosen aufmerksam machten (du Buf-Vereijken et al., 2004).

1.6.1.2 Intravenöse Therapieprotokolle

Es gibt bisher noch keine Studien bei Patienten mit MGN, die einen direkten Vergleich zwischen oraler- und intravenöser Cyclophosphamid-Therapie bezüglich Effektivität und Toxizität ermöglichen. Für andere Glomerulonephritiden, wie die ANCA-assoziierte Vaskulitis hingegen, existieren bereits solche Studien (de Groot et al., 2009, La-Crette et al., 2018). Die intravenös durchgeführte Cyclophosphamid-Therapie ermöglicht eine

Reduzierung der kumulativen Cyclophosphamid-Dosis und geht bei der ANCA-assoziierten Vaskulitis mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil einher. La-Crette et al. (2018) verglichen die Wirksamkeit von oraler- und intravenöser Cyclophosphamid-Therapie für die Behandlung neu diagnostizierter Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis und konnten dabei Vorteile für die intravenöse Therapieform herausarbeiten: Innerhalb der ersten 12 Monate nach Therapiebeginn trat bei neun Patienten (16%) der oralen Therapiegruppe eine Neutropenie auf, während dies bei keinem der 57 Patienten aus der intravenösen Therapiegruppe der Fall war (La-Crette et al., 2018). Zusätzlich kam es auch häufiger zu Infektionen in der Gruppe der oral therapierten Patienten als in der intravenös behandelten Gruppe (28% vs. 16%). Diese Erkenntnisse liefern Anhalt dafür, dass eine orale Cyclophosphamid-Therapie mit größeren Therapierisiken verbunden ist als eine intravenös durchgeführte Therapie (La-Crette et al., 2018). Auch de Groot et al. (2009) verglichen die intravenöse Cyclophosphamid-Pulstherapie mit der täglichen oralen Cyclophosphamid-Gabe zur Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis (de Groot et al., 2009). Sie konnten herausfinden, dass im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit eine Remission zu induzieren, keine Unterschiede zwischen den beiden Verabreichungsformen (oral bzw. intravenös) bestehen. Ferner konnten De Groot et al. (2009) eine höhere Anzahl an Leukopenien in der oral behandelten Gruppe detektieren als in der intravenös therapierten Gruppe (26% vs. 45%). Da intravenös behandelte Patienten eine beinahe nur halb so hohe kumulative Gesamtdosis Cyclophosphamid erhielten wie die oral behandelten Patienten (8,2 vs. 15,9 Gramm), lieferte diese Studie Evidenz dafür, dass man mit einer intravenös durchgeführten Therapie bei vergleichbarer Effektivität die Kumulativdosis und damit einhergehende Therapienebenwirkungen (z.B. Leukopenien) erheblich verringern kann (de Groot et al., 2009).

Auch für die MGN existieren bereits Studien, die die Effektivität von intravenös verabreichtem Cyclophosphamid untersuchen: Eine Studie aus dem Jahre 2017 von Mathrani et al. (2017) konnte eine gute Wirksamkeit der intravenösen Cyclophosphamid-Therapie zur Behandlung der MGN nachweisen. Diese Studie verglich den Behandlungserfolg einer intravenösen Cyclophosphamid-Therapie in Kombination mit oralem Prednisolon gegen eine Vergleichskohorte, welche keine immunsuppressive Therapie erhielt (Mathrani et al., 2017). Die intravenöse Cyclophosphamid-Gabe erfolgte in einem dreiwöchentlichen Rhythmus für sechs Monate und wurde in der Dosierung an Alter und GFR angepasst. Die maximale Dosis pro Einzelgabe betrug 1,2 Gramm. Die Prednisolontherapie wurde initial mit einer Dosis von 1 mg/kg KG/Tag begonnen und in zweiwöchigem Rhythmus reduziert, sodass die Therapie nach sechs Monaten endete (Mathrani et al., 2017). Bei 74% der Patienten aus der Cyclophosphamid-Gruppe gelang

es innerhalb von 18 Monaten nach abgeschlossener Therapie, ein normales Serumalbumin zu erreichen (Mathrani et al., 2017). Des Weiteren ließ diese Studie auch einen Trend dahingehend erkennen, dass in der nicht behandelten Vergleichsgruppe ein schnelleres Absinken der GFR zu erwarten war als in der Cyclophosphamid-Gruppe (Mathrani et al., 2017).

In einer weiteren Studie untersuchten Kanigicherla et al. (2018) die Effektivität einer intravenösen Cyclophosphamid-Therapie in Kombination mit oralen Steroiden bei neun Patienten mit einer neu aufgetretenen MGN und acht Patienten mit einem Relaps der bereits bekannten MGN (Kanigicherla et al., 2018). Alle eingeschlossenen Patienten wiesen ein schweres nephrotisches Syndrom auf und erhielten monatlich intravenös Cyclophosphamid kombiniert mit oralen Steroiden (Kanigicherla et al., 2018). Die immunsuppressive Therapie wurde nach sechs Monaten oder bei vorzeitig erreichtem Rückgang der Proteinurie auf <100 mg/mmol Kreatinin im Urin beendet. Insgesamt betrug die Beobachtungszeit 12 Monate.

Nach sechs Monaten erreichten alle Patienten eine partielle Remission: Die Proteinurie zeigte sich rückläufig (von 656 mg/mmol auf 102 mg/mmol), die GFR stieg von 31 ml/min auf 48 ml/min und auch die PLA₂R1-Antikörperspiegel sanken von 244 U/L auf 10 U/L (Kanigicherla et al., 2018). Von den neun Patienten, die eine neu aufgetretene MGN aufwiesen, erlitten später zwei Patienten einen Relaps (Kanigicherla et al., 2018). Insgesamt konnten Kanigicherla et al. (2018) in ihrer Studie eine gute Wirksamkeit von intravenösem Cyclophosphamid im Hinblick auf das Erzielen einer immunologischen Remission sowie partiellen klinischen Remission nachweisen. Weiterhin ist festzuhalten, dass die Patienten in dieser Studie eine deutlich niedrigere kumulative Cyclophosphamid-Dosis erhielten, als es nach dem Standardregime vorgesehen war. Gerade vor dem Hintergrund der zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen einer oralen Cyclophosphamid-Therapie in Kombination mit Steroiden, zeigten Kanigicherla et al. (2018) mit ihrer Studie, dass durch eine intravenös verabreichte Cyclophosphamid-Therapie eine signifikante Verminderung der kumulativen Gesamtdosierung erreicht werden kann (Kanigicherla et al., 2018). Da die Nebenwirkungen und Toxizität von Cyclophosphamid dosisabhängig sind (van den Brand et al., 2017), lieferte die Studie von Kanigicherla et al. (2018) einen Ansatz dafür, wie unerwünschte Nebenwirkungen mit einem intravenösen Therapieschema möglicherweise reduziert werden könnten.

1.6.2 Calcineurininhibitoren

CNI sind neben der Kombinationstherapie aus Alkylans/Steroide eine weitere effektive Therapieoption zur Behandlung der MGN. Sie werden insbesondere bei Patienten mit erhaltener Nierenfunktion eingesetzt, die ein moderates bis hohes Risiko für einen progredienten Verlust der Nierenfunktion aufweisen (KDIGO, 2021). Ein übliches Therapieschema ist die Gabe von Tacrolimus (0,05 - 0,1 mg/kg KG/Tag) bzw. Cyclosporin (3,5 mg/kg KG/Tag) in Kombination mit einer Prednisongabe (10 mg/Tag). Nach 12 Monaten kann ein vorsichtiges Ausschleichen auf niedrigere Dosen erfolgen (KDIGO, 2021). Bei der Therapie mit CNI ist besonders auf die regelmäßige Kontrolle des Therapieansprechens sowie auf mögliche toxische Nebenwirkungen zu achten (Alfaadhel und Cattran, 2015). Bei ausbleibendem Therapieansprechen nach vier Monaten wird eine Beendigung der Therapie empfohlen (KDIGO, 2021).

Die Evaluation der Wirksamkeit einer Therapie mit CNI wurde in einer Studie von Cattran et al. (2001) untersucht. In dieser Studie wurden Patienten mit CsA und niedrig dosiertem Prednison behandelt (Beginn mit 0,15 mg/kg/Tag und einer Steigerung bis zu einer Maximaldosis von 15mg/kg/Tag), während eine Kontrollgruppe Placebo und Prednison erhielt. Im Durchschnitt wurden die Patienten über einen Zeitraum von 78 Wochen beobachtet. Nach 26 Wochen Beobachtungszeit war eine Remissionsrate der Proteinurie von 75% in der CsA/Prednison-Gruppe zu beobachten, während in der Kontrollgruppe nur 22% der Patienten eine Remission erreichten (Cattran et al., 2001). Auch Praga et al. (2007) konnten bei ihren Untersuchungen nach 6, 12 und 18 Monaten signifikant höhere Remissionsraten in der CNI-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche lediglich eine supportive Therapie erhielt, nachweisen: In der Tacrolimus-Gruppe betragen diese 58, 82 und 94% und in der Kontrollgruppe hingegen nur 10, 24 und 35%. Die Behandlungsdauer mit Tacrolimus, welche als Monotherapie erfolgte, betrug in dieser Studie 12 Monate, gefolgt von einer sechsmonatigen Ausschleichphase (Praga et al., 2007).

Ein gut untersuchter Nachteil der CNI-Therapie ist das häufige Auftreten von Relapsen der Proteinurie nach Beendigung der Therapie (Cattran et al., 2001, Praga et al., 2007). Cattran et al. (2001) berichten in ihrer Studie von einer Relapsrate von 43% in der CsA-Gruppe, während es in der Kontrollgruppe bei 40% der Patienten nach 52 Wochen zu einem Relaps gekommen war. Bis zum Ende der Beobachtungszeit blieb die Anzahl der Patienten in Remission jedoch konstant bei 39% in der CsA-Gruppe und somit auch signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 13% (Cattran et al., 2001). Auch Praga et al. (2007) konnten in ihrer Studie 18 Monate nach Beendigung der Tacrolimus-Therapie bei 50% der zuvor in Remission gegangenen Patienten einen Relaps feststellen (Praga et al., 2007).

Nicht außer Acht zu lassen ist zudem das langfristig hohe nephrotoxische Potenzial der CNI. Eine Studie von Howman et al. (2013), welche die Auswirkung von Alkylanzien, supportiver Therapie und CsA auf die Nierenfunktion verglich, konnte herausfinden, dass das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion unter einer CsA-Therapie deutlich höher liegt als unter der Behandlung mit Chlorambucil und Prednisolon: 81% der Patienten aus der CsA-Gruppe erlitten eine Verschlechterung der Nierenfunktion um mindestens 20%, während dies in der Chlorambucil und Prednisolon-Gruppe nur 58% der Patienten betraf. Damit lieferten Howman et al. (2013) Evidenz dafür, dass eine CsA-Therapie bei Patienten mit progredientem Verlust der Nierenfunktion nicht zum Einsatz kommen sollte (Howman et al., 2013). Vor dem Hintergrund fehlender Langzeitstudien zu CNI ist es derzeit jedoch noch nicht möglich, verlässliche Aussagen über Langzeitprognosen zu treffen (Rojas-Rivera et al., 2019).

1.6.3 Rituximab

Eine weitere häufig verwendete Substanz zur Behandlung der MGN ist der B-Zell depletierende Antikörper Rituximab. Rituximab hat in Kohortenstudien bereits eine Effektivität bezüglich einer Proteinurieremission bei günstigem Nebenwirkungsprofil aufzeigen können (Ruggenti et al., 2012). Die ersten positiven Studienergebnisse wurden durch randomisierte, kontrollierte Therapiestudien bestätigt. Als Beispiel hierfür ist die „Membranous Nephropathy Trial of Rituximab“ (MENTOR) Studie zu nennen, welche Rituximab mit CsA zur Behandlung der primären MGN verglich (Fervenza et al., 2019): Eine Gruppe erhielt dabei orales CsA für sechs Monate, während der zweiten Gruppe zwei 1000 mg Infusionen Rituximab verabreicht wurden. Nach sechs Monaten erfolgte eine Re-Therapie mit Rituximab bzw. CsA-Therapiefortführung für insgesamt 12 Monate, wenn eine mindestens 25%-ige Reduktion der Proteinurie, jedoch noch keine Remission erreicht wurde. Bei Patienten aus der CsA-Gruppe erfolgte eine zweimonatige Ausschleichphase bei Erreichen einer kompletten Remission nach sechs bzw. 12 Monaten. Rituximab-Patienten erhielten keine weitere Gabe, wenn sie nach sechs Monaten eine komplette Remission aufwiesen. Nach 12 Monaten erreichten 60% der Patienten aus der Rituximab-Gruppe und 52% der Patienten aus der CsA-Gruppe eine Remission der Proteinurie. Nach 24 Monaten befanden sich weiterhin 60% der Patienten aus der Rituximab-Gruppe in Remission, wohingegen dies in der CsA-Gruppe nur bei 20% der Patienten erreicht werden konnte. In der Rituximab-Gruppe konnten 35% der Patienten eine komplette Remission erzielen, während dies bei keinem Patienten der CsA-Gruppe der Fall war. Des Weiteren konnte bei Rituximab-Patienten mit einer Proteinurieremission ein deutlich schnellerer und

ausgeprägter Rückgang der PLA₂R1-Antikörper verzeichnet werden, welcher auf eine immunologische Remission hinweist (Fervenza et al., 2019).

Mit der GEMRITUX Studie existiert noch eine weitere Studie, die die Wirksamkeit von Rituximab bei MGN untersucht (Dahan et al., 2017). In dieser Studie wurde die Wirksamkeit einer rein supportiven Therapie mit der Wirksamkeit einer Kombination aus supportiver Therapie und zusätzlicher Rituximab-Gabe verglichen. Nach einem Beobachtungszeitraum von im Median 17 Monaten konnte in der Patientengruppe, die eine Therapie mit Rituximab erhielt, eine signifikant höhere Remissionsrate beobachtet werden. Unerwünschte Nebenwirkungen traten in den beiden Gruppen mit vergleichbarer Häufigkeit auf (Dahan et al., 2017). Die GEMRITUX Studie lieferte somit Evidenz für ein gutes Sicherheitsprofil der Rituximab-Therapie, übereinstimmend mit den Ergebnissen der MENTOR Studie (Dahan et al., 2017, Fervenza et al., 2019). Obwohl die Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab demonstriert werden konnte, muss seine Bedeutung als Erstlinien-Therapeutikum noch durch weitere randomisierte, kontrollierte Studien bekräftigt werden. Es bedarf Langzeitergebnisse, um aussagekräftige Prognosen zum Erhalt der Nierenfunktion nach Rituximab-Therapie treffen zu können (Santos et al., 2019).

1.6.4 Weitere Substanzen

Für die Behandlung der MGN kommen seltener auch Antimetabolite, wie Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil (MMF) zum Einsatz. Für ihre Anwendung existieren jedoch weniger Daten (van de Logt et al., 2016, Branten et al., 2007) und in Studien konnte eine Unterlegenheit von MMF im direkten Vergleich zu Cyclophosphamid festgestellt werden (Bech et al., 2014). Auch die Gabe des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH), welches einen signifikanten Rückgang der Proteinurie induzieren kann (Ponticelli et al., 2006), stellt eine mögliche Therapieoption für Patienten mit MGN dar (Ponticelli und Glassock, 2014). Insbesondere für Patienten mit Kontraindikationen gegen Alkylanzien und CNI oder bei einem Nichtansprechen auf diese Substanzen, ist die Gabe des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) eine alternative Therapieoption (Ponticelli und Glassock, 2014). In einer Studie von Berg et al. (1999) aus dem Jahre 1999 konnte eine ACTH-Therapie bei MGN Patienten mit nephrotischem Syndrom zu einer Verbesserung der Nierenfunktion und des Serum-Lipoprotein-Profiles sowie einer Verringerung der Albuminurie führen (Berg et al., 1999). In einer weiteren Studie zur Effektivität der ACTH-Therapie konnten van de Logt et al. (2015) Evidenz dafür demonstrieren, dass im Vergleich zu einer Therapie mit Cyclophosphamid, eine ACTH-Therapie weniger effektiv hinsichtlich der Induktion einer Proteinurieremission ist (van de Logt et al., 2015). Diese prospektive Studie umfasste 20

MGN Patienten mit hohem Progressionsrisiko, die mit synthetischem ACTH behandelt wurden. Verglichen mit einer historischen Kontrollgruppe, die eine Therapie mit Cyclophosphamid und Steroiden erhielt, konnten signifikant weniger Patienten aus der ACTH-Gruppe eine Remission erreichen als aus der Cyclophosphamid-Gruppe (55% vs. 95%). Des Weiteren machten van de Logt et al. (2015) mit ihrer Studie auf die zahlreichen Nebenwirkungen aufmerksam, die mit einer ACTH-Therapie einhergehen können (van de Logt et al., 2015).

2. Arbeitshypothese und Fragestellung

Cyclophosphamid ist eine etablierte Therapie der primären MGN, es existieren jedoch bisher keine Studien, die die verschiedenen Verabreichungsformen (oral vs. intravenös) sowie die Höhe der angewandten Dosierungen direkt miteinander vergleichen. Berücksichtigt man die Tatsache, dass die Nebenwirkungsrate einer Cyclophosphamid-Therapie erheblich von der Kumulativdosierung beeinflusst wird (de Groot et al., 2009), ist die Frage nach bestehenden Unterschieden in der Wirksamkeit zwischen den möglichen Applikationsarten (oral vs. intravenös) von großer Relevanz.

Bei der Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitis wurden bereits Vorteile im Sicherheitsprofil einer intravenösen Therapie im Vergleich zur oral verabreichten Cyclophosphamid-Therapie beschrieben (La-Crette et al., 2018). Ziel dieser Promotionsarbeit ist es deshalb, die Effektivität und das Nebenwirkungsprofil einer intravenösen Cyclophosphamid-Therapie gegenüber einer oralen Therapie zur Behandlung der primären MGN zu untersuchen. Hierbei wird ein besonderes Augenmerk auf die Dosierung des Cyclophosphamids gelegt. Kenntnisse über die Definition der geringsten, für Patienten mit MGN noch wirksamen Cyclophosphamid-Dosierung, würden erheblich dazu beitragen, die unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie zu reduzieren. Insbesondere vor dem Hintergrund der Anzahl vorzeitiger Therapieabbrüche, die auf unerwünschte Therapienebenwirkungen zurückgehen, ist dieser Aspekt von besonderer Wichtigkeit.

Mit der Kenntnis darüber, welche der vorhandenen Verabreichungsformen (oral vs. intravenös) häufiger und schneller einen Rückgang der PLA₂R1-Antikörper induziert und folglich auch zu einer häufigeren und schnelleren klinischen Remission führt, ist eine gezieltere Therapieentscheidung möglich. So kann eine Progression der MGN frühzeitig aufgehalten werden. Dies ist angesichts der Tatsache, dass etwa 30% der MGN Patienten im Verlauf dialysepflichtig werden (Pozdzik et al., 2018), eines der wichtigsten anzustrebenden Therapieziele. Im Rahmen dieser Arbeit werden sowohl Patienten untersucht, die eine Cyclophosphamid-Therapie als Erstlinientherapie erhielten, als auch Patienten die Cyclophosphamid erst nach einer erfolglosen Therapie mit einem anderen Immunsuppressivum erhielten (Zweitlinientherapie). Es soll die Frage beantwortet werden, ob eine intravenös durchgeführte Cyclophosphamid-Therapie hinsichtlich der Effektivität sowie des Nebenwirkungsprofils Vorteile gegenüber einer oralen Cyclophosphamid-Therapie zur Behandlung der MGN aufweist.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenkohorte

Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit ist es, anhand einer retrospektiven Analyse klinische Charakteristika und Verläufe von Patienten auszuwerten, welche an einer MGN erkrankt sind und mit Cyclophosphamid behandelt wurden. Es wurde die Wirksamkeit der intravenösen Cyclophosphamid-Therapie mit der oralen Cyclophosphamid-Therapie verglichen.

In den vergangenen 10 Jahren wurde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf eine Kohorte von 447 Patienten aufgebaut, welche an einer bioptisch gesicherten MGN erkrankt sind. Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie waren das Vorliegen einer bioptisch gesicherten primären MGN, die Vollendung des 18. Lebensjahres sowie eine schriftliche Einwilligung über die Teilnahme. Der Einschluss in die Studie war nur möglich, wenn die Diagnose der MGN innerhalb der vorangegangenen sechs Monate erfolgt und noch keine immunsuppressive Therapie begonnen worden war.

Von den eingeschlossenen Patienten wurden ausgewählte klinische Daten sowohl zum Zeitpunkt der Diagnose als auch in regelmäßigen Zeitintervallen von drei Monaten im weiteren Krankheitsverlauf systematisch und chronologisch erfasst. Die verwendeten Patientendaten wurden allesamt anonymisiert und unter Einhaltung der ethischen Grundsätze nach der Deklaration von *Helsinki* in ihrer aktuellen Fassung sowie der EU-Datenschutz-Grundverordnung behandelt.

Anhand ihrer Erstlinientherapie zum Zeitpunkt des Studienstarts wurden die eingeschlossenen Patienten zunächst in eine der drei folgenden Kategorien eingeteilt:

- Erstlinientherapie mit Cyclophosphamid
- Erstlinientherapie mit einem anderen Immunsuppressivum als Cyclophosphamid
- Keine Immunsuppression

Patienten, die eine Therapie mit Cyclophosphamid erhielten, wurden weiter aufgeteilt in folgende zwei Gruppen:

- Intravenöse Cyclophosphamid-Therapie
- Orale Cyclophosphamid-Therapie

Weiterhin wurden in jeder dieser Gruppen jene Patienten, welche an einer PLA₂R1-assoziierten MGN leiden, gesondert untersucht. Eine PLA₂R1-assoziierte MGN wurde dann diagnostiziert, wenn PLA₂R1-Antikörper im Blut nachweisbar waren, oder in der Nierenbiopsie eine charakteristische granuläre Positivität für PLA₂R1 entlang der

glomerulären Kapillare detektiert wurde. Die Dosierung und Effektivität der Erstlinien- und Zweitlinien-Cyclophosphamid-Therapie wurde in Abhängigkeit der Applikationsart (jeweils oral bzw. intravenös) untersucht.

Um den Effekt der verschiedenen Cyclophosphamiddosierungen zu untersuchen, wurden Patienten mit PLA₂R1-assoziiertes MGN in Abhängigkeit der Cyclophosphamid-Applikationsart und Kumulativdosis in vier Gruppen unterteilt:

1. Patienten mit intravenöser Cyclophosphamidtherapie, bei denen die Kumulativdosis niedriger als die mediane Cyclophosphamiddosis der intravenös behandelten Kohorte war (50% der intravenös behandelten Patienten).
2. Patienten mit intravenöser Cyclophosphamidtherapie, bei denen die Kumulativdosis höher als die mediane Cyclophosphamiddosis der intravenös behandelten Kohorte war (50% der intravenös behandelten Patienten).
3. Patienten mit oraler Cyclophosphamidtherapie, bei denen die Kumulativdosis niedriger als die mediane Cyclophosphamiddosis der oral behandelten Kohorte war (50% der oral behandelten Patienten).
4. Patienten mit oraler Cyclophosphamidtherapie, bei denen die Kumulativdosis höher als die mediane Cyclophosphamiddosis der oral behandelten Kohorte war (50% der oral behandelten Patienten).

Hierbei wurden die Dosierung, Effektivität und Nebenwirkungsrate der jeweiligen Therapieform zwischen folgenden Patientenkohorten verglichen:

- Intravenös versus oral behandelte Patienten, bei denen die Kumulativdosis niedriger als die mediane Cyclophosphamiddosis der jeweiligen Kohorte war (Gruppe 1 versus Gruppe 3; 50% der Patienten der jeweiligen Kohorte).
- Intravenös versus oral behandelte Patienten, bei denen die Kumulativdosis höher als die mediane Cyclophosphamiddosis der jeweiligen Kohorte war (Gruppe 2 versus Gruppe 4; 50% der Patienten der jeweiligen Kohorte).
- Patienten mit hoher Kumulativdosis der intravenösen Therapie versus Patienten mit niedriger Kumulativdosis der oralen Therapie (Gruppe 2 versus Gruppe 3). Dieser Vergleich wurde aufgrund der ähnlichen Kumulativdosen der zwei Gruppen in die Analysen aufgenommen.

Die Therapieentscheidung wurde bei allen eingeschlossenen Patienten individuell vom behandelnden Nephrologen getroffen und orientierte sich ausschließlich an der klinischen Präsentation und Präferenzen des Patienten sowie an der persönlichen Expertise des Behandlers.

3.2 Studienendpunkte

3.2.1 Primäre Endpunkte

Als primäre Endpunkte wurden eine Remission der Proteinurie sowie eine Remission der PLA₂R1-Antikörperspiegel definiert. Eine partielle Remission der Proteinurie wurde definiert als Proteinurie von < 3,5 Gramm/Tag, wobei eine Reduktion um mindestens 50% verglichen mit dem Ausgangswert vorliegen musste. Eine komplette Remission der Proteinurie lag vor, wenn die Proteinurie einen Wert von < 0,5 Gramm/Tag annahm. Eine Remission der PLA₂R1-Antikörper lag vor, wenn die Antikörperspiegel im ELISA auf < 20 U/ml absanken.

Ein Relaps der Proteinurie wurde definiert als ein Anstieg der Proteinurie auf > 3,5 Gramm/Tag bei gleichzeitiger Verdopplung, verglichen mit dem niedrigsten gemessenen Proteinuriewert, nach Eintritt einer Remission. Ein Relaps der PLA₂R1-Antikörper wurde definiert als ein Ansteigen des gemessenen Antikörperspiegels auf ≥ 20 U/ml im ELISA, nachdem eine Remission der PLA₂R1-Antikörper eingetreten war.

3.2.2 Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte wurden das Auftreten von Infektionen, eine Verdopplung des Serumkreatinins (verglichen mit dem am niedrigsten gemessenen Wert), ein Erreichen der Dialysepflichtigkeit, die Notwendigkeit einer weiteren immunsuppressiven Therapie im Anschluss an die Cyclophosphamid-Therapie sowie das Versterben eines Patienten definiert. Zudem wurde auch die Zeit bis zum Erreichen einer Remission bzw. eines Relapses untersucht.

3.3 Statistik

3.3.1 Deskriptive Statistik

Mittels tabellarischer Auflistungen erfolgte eine deskriptive Darstellung und Zusammenfassung der erhobenen Daten. Die deskriptive Statistik erfolgte für unterschiedliche Merkmale, welche sich in kategoriale und metrische Daten einteilen lassen.

- **Kategorial:** Geschlecht, histologisches Stadium (nach Ehrenreich und Churg), PLA₂R1 bzw. THSD7A-assoziierte MGN, PLA₂R1 bzw. THSD7A-Antikörperpositivität, Proteinurieremission, PLA₂R1 bzw. THSD7A-Antikörperremission, Relaps der Proteinurie, PLA₂R1 bzw. THSD7A-Antikörperrelaps, Verdopplung des Serumkreatinins, Erreichen einer Dialysepflichtigkeit, Versterben des Patienten, Notwendigkeit einer weiteren immunsuppressiven Therapie und die zu dieser Therapie gewählte Substanz, Auftreten eines Infekts.
- **Metrisch:** Alter, Serumkreatinin (mg/dl), eGFR (ml/min), Proteinurie (g/Tag), interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (IFTA) (%), PLA₂R1-Antikörperspiegel (U/ml), THSD7A-Antikörpertiter, Zeitraum (Biopsie - Studieneinschluss, Studieneinschluss - Start Cyclophosphamidtherapie, Start Cyclophosphamidtherapie - Proteinurieremission bzw. PLA₂R1/THSD7A-Antikörperremission, Remission - Relaps der Proteinurie, Start Cyclophosphamidtherapie - Verdopplung des Serumkreatinins, Start Cyclophosphamidtherapie - Dialysepflichtigkeit, Start Cyclophosphamidtherapie - Versterben des Patienten, Ende Cyclophosphamidtherapie - Start einer weiteren Immunsuppression), Cyclophosphamid-Kumulativedosis (Gramm), Cyclophosphamid-Therapiedauer (Wochen), Anzahl intravenöser Gaben, tägliche orale Dosis (mg), Gesamtbeobachtungszeit (Monate)

Zur Beschreibung der kategorialen Daten erfolgte die Angabe der Häufigkeiten jeweils in Prozent bezogen auf die untersuchte Referenzgruppe. Für die metrischen Daten wurden zur Beschreibung der zentralen Tendenz der Median bzw. die Interquartilsabstände zwischen dem ersten und dritten Quartil als Maßzahlen für die Streuung berechnet.

3.3.2 Schließende Statistik

Der exakte *Fisher-Test* ist ein Test auf Unabhängigkeit in Kontingenztafeln. Er wurde in der vorliegenden Arbeit zur Ermittlung der Signifikanz der kategorialen Gruppenvariablen angewandt. Dieser Test erfolgte zur Identifizierung von kategorialen Gruppenvariablen (z.B. Geschlecht), deren Verteilung sich zwischen den zu vergleichenden Kohorten statistisch signifikant unterscheidet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt.

Zum Vergleich der Verteilung der metrischen Variablen zwischen den Gruppen wurde der *Mann-Whitney-U-Test* verwendet. Ein signifikanter Unterschied in den metrischen Variablen zwischen den Gruppen lag bei einem p-Wert unterhalb des festgelegten 5% Signifikanzniveaus vor. Die Berechnungen erfolgten mittels SPSS Version 27 (IBM).

4. Ergebnisse

4.1 Erstlinien-Therapie mit Cyclophosphamid

4.1.1 Klinische Charakteristika

Die Patientenkohorte wurde in drei Untergruppen unterteilt: Patienten, die eine Cyclophosphamid-Erstlinientherapie erhielten, Patienten die keine Immunsuppression erhielten und Patienten, die in der Erstlinientherapie eine andere Immunsuppression als Cyclophosphamid erhielten (Tabelle 1): Patienten, die Cyclophosphamid als Erstlinientherapie erhielten (Cyclophosphamid-Gruppe), wiesen im Vergleich zu beiden anderen Gruppen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine stärker eingeschränkte Nierenfunktion auf.

Patienten aus der Cyclophosphamid-Gruppe wiesen zudem statistisch signifikant höhere Proteinurie- und PLA₂R1-Antikörperwerte auf als Patienten, die keine Immunsuppression erhielten ($p < 0,01$). Des Weiteren befanden sich in der Cyclophosphamid-Gruppe statistisch signifikant mehr Patienten mit PLA₂R1-assoziiierter MGN als in der Gruppe von Patienten, die keine Immunsuppression erhielten ($p < 0,01$). Der Anteil der PLA₂R1-Antikörper positiven Patienten war zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in der Cyclophosphamid-Gruppe signifikant höher als in beiden anderen Patientengruppen ($p < 0,01$).

Hinsichtlich der Patienten mit THSD7A-assoziiierter MGN ließen sich zwischen den drei Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. Auch zwischen den anderen klinischen und histologischen Parametern konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. In allen drei Gruppen lag die Zeitspanne zwischen Durchführung der Nierenbiopsie und Einschluss in die Studie bei unter einem Monat.

	Immunsuppressive Erstlinien-Therapie			p-Wert: CYC vs.		
	CYC-Therapie (n=94)	Keine Isupp. (n=152)	Andere Isupp. (n=201)	Keine Isupp.	Andere Isupp.	
Alter, Jahre (Median; IQA)	57,5 (49,3 - 69,0)	58,5 (44,0 - 69,0)	55,0 (43,0 - 67,0)	0,43	0,07	
Geschlecht, männlich (%)	65 (69,1%)	90 (59,2%)	146 (72,6%)	0,14	0,58	
Serum Kreatinin, mg/dl (Median, IQA)	1,1 (0,9 - 1,6)	1,0 (0,8 - 1,3)	1,0 (0,8 - 1,4)	0,048	0,12	
eGFR, ml/min (Median, IQA)	72,5 (40,0 - 93,8)	76,8 (54,0 - 97,0)	78,5 (51,3 - 99,9)	0,10	0,04	
Proteinurie, g/Tag (Median, IQA)	7,7 (5,1 - 11,1)	4,5 (2,4 - 7,0) n=149	6,9 (4,6 - 10,1)	<0,01	0,26	
Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (Median, IQA)	10,0% (5,0 - 20,0) n=76	5,0% (1,5 - 20,0) n=128	5,0% (0,0 - 20,0) n=181	0,93	0,51	
Histologisches Stadium nach Ehrenreich und Churg (%)	1	7 (8,9%) n=79	17 (11,9%) n=143	14 (7,6%) n=184	0,17	0,95
	2	45 (57,0%) n=79	64 (44,8%) n=143	113 (61,4%) n=184		
	3	19 (24,1%) n=79	27 (18,9%) n=143	31 (16,8%) n=184		
	4	8 (10,1%) n=79	35 (24,5%) n=143	26 (14,1%) n=184		
Patienten mit PLA ₂ R1-assoziierter MGN (%)	84 (89,4%)	82 (53,9%)	161 (80,1%)	<0,01	0,07	
PLA ₂ R1-Antikörper positive Patienten, ELISA (%)	80 (87,9%) n=91	59 (39,3%) n=150	145 (74,0%) n=196	<0,01	<0,01	
PLA ₂ R1-Antikörperspiegel, ELISA, U/ml (Median, IQA) *	175,0 (80,0 - 345,0) n=81	61,2 (17,3 - 149,0) n=81	141,7 (64,8 - 321,4) n=156	<0,01	0,23	
Patienten mit THSD7A - assoziierter MGN (%)	3 (3,2%)	4 (2,6%)	6 (3,0%)	>0,99	>0,99	
THSD7A-Antikörper positive Patienten, IFT (%)	2 (2,2%) n=93	4 (2,6%)	5 (2,5%)	>0,99	>0,99	
THSD7A-Antikörpertiter, IFT (Median, IQA) *	320 (160 - 660)	1 (1 - 1)	660 (155 - 1000)	0,44	0,68	
Zeit zwischen Biopsie und Studieneinschluss, Monate (Median, IQA)	0,8 (0,0 - 1,8) n=93	0,8 (0,3 - 2,0)	0,5 (0,3 - 1,3) n=200	0,10	0,65	

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.

IQA: Interquartilsabstand; IFT: indirekter Immunfluoreszenztest; CYC: Cyclophosphamid-Therapie; MGN: membranöse Glomerulonephritis; Isupp: Immunsuppressiva; *: Bei der Darstellung der PLA₂R1- bzw. THSD7A-Antikörperspiegel wurden nur die PLA₂R1- bzw. THSD7A-Antikörper positiven Patienten berücksichtigt. Stand eine Angabe nicht für alle Patienten zur Verfügung, so wurde die Anzahl der vorhandenen Daten gesondert angegeben (n=X).

Weiterhin wurden die klinischen Charakteristika von Patienten untersucht, die Cyclophosphamid entweder in intravenöser oder oraler Form als Erstlinien-Therapie erhielten (Tabelle 2). Patienten aus der oralen Cyclophosphamid-Gruppe wiesen sowohl zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses als auch zum Zeitpunkt des Therapiestarts eine höhere Proteinurie auf als Patienten der intravenösen Cyclophosphamid-Gruppe, wobei diese Unterschiede keine statistische Signifikanz erreichten (p=0,13 bzw. p=0,33). Obwohl die Nierenfunktion zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und beim Start der Therapie mit Cyclophosphamid keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen aufwies, war eine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion innerhalb der oralen

Cyclophosphamid-Gruppe zwischen Studieneinschluss und Therapiebeginn zu verzeichnen (Anstieg des Serumkreatinins von 1,1 mg/dl auf 1,4 mg/dl; $p=0,03$ und GFR-Abfall von 72,7 ml/min auf 53,5 ml/min; $p=0,04$). In der Gruppe der intravenös behandelten Patienten ließ sich zwar ebenfalls ein Anstieg des Serumkreatininwerts bzw. ein Absinken der GFR in der Zeit zwischen Studieneinschluss und Therapiestart mit Cyclophosphamid erkennen, welcher jedoch keine statistische Signifikanz zeigte ($p=0,41$ bzw. $p=0,43$). Die Zeit zwischen Biopsie und Studieneinschluss war bei der oralen Cyclophosphamid-Gruppe signifikant länger als in der intravenös behandelten Gruppe ($p<0,01$) und lag bei einem Monat. Bei den weiteren klinischen und histologischen Befunden zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die klinischen Charakteristika der Patienten, die an einer PLA₂R1-assoziierten MGN litten und als Erstlinien-Therapie mit Cyclophosphamid (oral oder intravenös) behandelt wurden, wurden gesondert untersucht (Tabelle 3). In der oralen Cyclophosphamid-Gruppe befanden sich signifikant mehr männliche Patienten verglichen zur intravenösen Gruppe ($p=0,04$). In diesem Aspekt unterscheidet sich die gesonderte Betrachtung der Patienten mit PLA₂R1-assoziiierter MGN von der Gesamtkohorte, bei der sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Anzahl männlicher Patienten ergab ($p=0,08$; vgl. Tabelle 1). Aus der oral therapierten Gruppe erreichten mehr Patienten bereits vor dem Therapiestart mit Cyclophosphamid eine Remission der PLA₂R1-Antikörper als Patienten aus der der intravenösen Cyclophosphamid-Gruppe ($p=0,03$). Ein Patient erlitt nach Remission der PLA₂R1-Antikörper und vor Beginn einer oralen Cyclophosphamid-Therapie einen Relaps.

Zudem ist zu erkennen, dass es in der oralen Cyclophosphamid-Gruppe zwischen Studieneinschluss und Therapiestart mit Cyclophosphamid zu einem Absinken der Proteinurie sowie der Höhe der PLA₂R1-Antikörperspiegel gekommen ist. Im Gegensatz dazu, konnte in der intravenös behandelten Gruppe ein Anstieg der Proteinurie zwischen diesen beiden Zeitpunkten beobachtet werden, während der Rückgang der PLA₂R1-Antikörperspiegel deutlich weniger ausgeprägt war (Rückgang der PLA₂R1-Antikörperspiegel um 44% in der oral therapierten Gruppe und um 16% in der intravenös behandelten Gruppe). Keiner dieser Vergleiche war statistisch signifikant. Die Zeit zwischen Biopsie und Studieneinschluss war bei der oralen Cyclophosphamid-Gruppe statistisch signifikant länger als bei der intravenös behandelten Gruppe ($p<0,01$) und lag bei einem Monat. Die weiteren klinischen und histologischen Vergleiche zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und gehen mit den Ergebnissen der Gesamtkohorte (Tabelle 2) einher.

		CYC intravenös (n=45)	CYC oral (n=49)	p- Wert
Alter, Jahre (Median, IQA)		58 (49,0 - 73,0)	56,0 (50,0 - 66,0)	0,21
Geschlecht, männlich (%)		27 (60,0%)	38 (77,6%)	0,08
Serum Kreatinin, mg/dl (Median, IQA)	ZP Studieneinschluss	1,1 (0,9 - 1,6)	1,1 (0,9 - 1,6)	0,67
	ZP CYC Start	1,2 (0,9 - 1,7) n=34	1,4 (1,1 - 1,8) n=40	0,15
eGFR, ml/min (Median, IQA)	ZP Studieneinschluss	70,3 (38,8 - 95,1)	72,7 (42,8 - 89,3)	0,96
	ZP CYC Start	61,9 (39,1 - 86,7) n=34	53,5 (32,4 - 77,9) n=40	0,37
Proteinurie, g/Tag (Median, IQA)	ZP Studieneinschluss	6,3 (5,0 - 10,5)	9,4 (5,4 - 11,4)	0,13
	ZP CYC Start	6,7 (4,7 - 11,0) n=32	8,4 (4,3 - 15,3) n=32	0,33
Anzahl Patienten mit Prednisolon-Therapie (%)		40 (90,9%) n=44	48 (98,0%)	0,19
Proteinurie-Remission vor CYC (%)		5 (11,1%)	9 (18,8%) n=48	0,39
Proteinurie-Relaps vor CYC (%)		0 (0%)	5 (10,2%)	0,08
Patienten mit PLA ₂ R1-assoziiierter MGN (%)		40 (88,9%)	44 (89,8%)	>0,99
Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (Median, IQA)		5,0% (1,3 - 20,0) n=34	10,0% (5,0 - 20,0) n=42	0,35
Histologisches Stadium nach Ehrenreich und Churg (%)	1	4 (11,1%) n=36	3 (7%) n=43	0,78
	2	20 (55,6%) n=36	25 (58,1%) n=43	
	3	8 (22,2%) n=36	11 (25,6%) n=43	
	4	4 (11,1%) n=36	4 (9,3%) n=43	
Zeit zwischen Biopsie und Studieneinschluss, Monate (Median, IQA)		0,3 (0,0 - 0,8) n=44	1,0 (0,3 - 2,0)	<0,01
Zeit zwischen Studieneinschluss und CYC Start, Monate (Median, IQA)		3,0 (1,0 - 5,0)	3,0 (1,0 - 6,0)	0,43

Tabelle 2: Klinische Charakteristika der Patienten, die Cyclophosphamid als Erstlinien-Therapie erhielten.

Die Angaben sind zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bzw. zum Zeitpunkt des Therapiestarts mit Cyclophosphamid erhoben worden. Stand eine Angabe nicht für alle Patienten zur Verfügung, so wurde die Anzahl der vorhandenen Daten gesondert angegeben (n=X). IQA: Interquartilsabstand; MGN: membranöse Glomerulonephritis; CYC: Cyclophosphamid-Therapie; ZP.: Zeitpunkt

		CYC intravenös (n=40)	CYC oral (n=44)	p- Wert
Alter, Jahre (Median, IQA)		60,5 (47,5 - 73,3)	55,0 (48,5 - 63,3)	0,13
Geschlecht, männlich (%)		23 (57,5%)	35 (79,5%)	0,04
Serum Kreatinin, mg/dl (Median, IQA)	ZP Studieneinschluss	1,1 (0,9 - 1,7)	1,1 (0,9 - 1,4)	0,89
	ZP CYC Start	1,2 (0,9 - 1,8) n=31	1,4 (1,0 - 1,7) n=35	0,41
eGFR, ml/min (Median, IQA)	ZP Studieneinschluss	67,6 (38,6 - 95,1)	80,2 (49,8 - 95,3)	0,49
	ZP CYC Start	61,7 (37,6 - 86,6) n=31	56,6 (37,8 - 80,0) n=35	0,85
Proteinurie, g/Tag (Median, IQA)	ZP Studieneinschluss	6,6 (5,0 - 10,6)	9,7 (5,9 - 11,5)	0,09
	ZP CYC Start	7,6 (4,9 - 11,7) n=29	8,4 (4,3 - 15,3) n=28	0,52
Anzahl Patienten mit Prednisolon-Therapie (%)		36 (92,3%) n=39	43 (97,7%)	0,34
Proteinurie-Remission vor CYC (%)		3 (7,5%)	9 (20,9%) n=43	0,12
Proteinurie-Relaps vor CYC (%)		0 (0%)	5 (11,4%)	0,06
PLA ₂ R1-Antikörper positive Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, ELISA (%)		37 (97,4%) n=38	43 (100%) n=43	0,47
PLA ₂ R1-Antikörper- spiegel, ELISA, U/ml (Median, IQA) *	ZP Studieneinschluss	193,0 (81,5 - 528,8)	175,0 (80,0 - 264,5)	0,47
	ZP CYC Start	162,0 (41,5 - 420,5) n=23	98,0 (15,3 - 273,8) n=26	0,29
Remission der PLA ₂ R1-Antikörper vor CYC (%)		1 (2,6%) n=39	8 (18,2%)	0,03
Relaps der PLA ₂ R1-Antikörper vor CYC (%)		0 (0%)	1 (2,3%)	>0,99
Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie, (Median, IQA)		5,0% (0,0 - 20,0) n=33	7,5% (5,0 - 20,0) n=38	0,54
Histologisches Stadium nach Ehrenreich und Churg (%)	1	4 (11,8%) n=34	3 (7,7%) n=39	0,98
	2	18 (52,9%) n=34	23 (59,0%) n=39	
	3	8 (23,5%) n=34	10 (25,6%) n=39	
	4	4 (11,8%) n=34	3 (7,7%) n=39	
Zeit zwischen Biopsie und Studieneinschluss, Monate (Median, IQA)		0,3 (0,0 - 0,8)	1,0 (0,4 - 2,0)	<0,01
Zeit zwischen Studieneinschluss und CYC Start, Monate (Median, IQA)		3,0 (0,8 - 5,0)	3,5 (1,0 - 6,3)	0,26

Tabelle 3: Klinische Charakteristika der Patienten mit PLA₂R1-assoziiertes MGN, die Cyclophosphamid als Erstlinien-Therapie erhielten.

Die Angaben sind zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bzw. zum Zeitpunkt des Therapiestarts mit Cyclophosphamid erhoben worden. Stand eine Angabe nicht für alle Patienten zur Verfügung, so wurde die Anzahl der vorhandenen Daten gesondert angegeben (n=X); IQA: Interquartilsabstand; MGN: membranöse Glomerulonephritis; CYC: Cyclophosphamid-Therapie; ZP.: Zeitpunkt; *: Bei der Darstellung der PLA₂R1-Antikörperspiegel wurden nur die PLA₂R1-Antikörper positiven Patienten berücksichtigt.

4.1.2 Dosierung und Effektivität der Cyclophosphamidtherapie

Der Vergleich von Dosierung und Effektivität der Erstlinien-Therapie mit Cyclophosphamid in Abhängigkeit der Applikationsart (oral oder intravenös) ist in Tabelle 4 visualisiert. Insgesamt erhielten die oral behandelten Patienten eine statistisch signifikant höhere Cyclophosphamid-Kumulativedosis als die intravenös therapierten Patienten ($p < 0,01$), wengleich sich die Therapiedauer der beiden Gruppen statistisch nicht signifikant unterschied ($p = 0,14$). In einem vergleichbaren Zeitraum erhielten Patienten aus der oralen Cyclophosphamid-Gruppe, verglichen mit den intravenös behandelten Patienten, somit insgesamt eine mehr als doppelt so hohe Cyclophosphamid-Dosis.

Im Hinblick auf den primären Endpunkt zeigte sich, dass Patienten in der oralen Cyclophosphamid-Gruppe häufiger eine Remission der Proteinurie, eine komplette Remission der Proteinurie und seltener einen Relaps der Proteinurie aufwiesen als Patienten in der intravenösen Gruppe ($p = 0,15$, $p = 0,09$ und $p = 0,26$). Diese Unterschiede wiesen jedoch keine statistische Signifikanz auf. In der intravenösen Gruppe war ein früheres Auftreten der Proteinurieremission sowie des Proteinurierelapses zu beobachten als in der oralen Gruppe, wobei auch diese Unterschiede keine statistische Signifikanz aufzeigten ($p = 0,42$ und $p = 0,28$). Am Ende des Beobachtungszeitraums war eine mehr als dreifach höhere Proteinurie in der intravenösen Cyclophosphamid-Gruppe zu erfassen als in der oralen Gruppe ($p = 0,09$). In Bezug auf die sekundären Endpunkte ist festzuhalten, dass in der intravenösen Cyclophosphamid-Gruppe kein Patient verstarb, während es zu zwei Todesfällen in der oralen Cyclophosphamid-Gruppe gekommen ist. Auch erlitten unter laufender Therapie deutlich mehr oral als intravenös behandelte Patienten einen Infekt ($p = 0,13$). Beinahe doppelt so viele Patienten aus der intravenösen Cyclophosphamid-Gruppe als aus der oralen Cyclophosphamid-Gruppe wurden im Verlauf dialysepflichtig ($p = 0,34$). Alle diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

In beiden Gruppen ist hervorzuheben, dass bei mehr als jedem zweiten Patienten im Anschluss an die Cyclophosphamid-Therapie noch eine Zweitlinien-Therapie mit einem anderen Immunsuppressivum notwendig wurde. In beiden Gruppen vergingen im Median zwei Monate zwischen Beendigung der Cyclophosphamid-Therapie und Initiierung der Zweitlinien-Therapie. Die angewandten Zweitlinien-Substanzen unterschieden sich statistisch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Der Vergleich von Dosierung und Effektivität der Erstlinien-Therapie mit Cyclophosphamid in Abhängigkeit der Applikationsform (oral oder intravenös) von Patienten mit PLA₂R1-assoziiertes MGN wurde gesondert betrachtet (Tabelle 5). Hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkte zeigten sich bei dieser Betrachtung keine statistisch signifikanten

Unterschiede, welche sich von dem Vergleich der Gesamtkohorte (vgl. Tabelle 4) unterscheiden.

Im Hinblick auf den zweiten primären Endpunkt, der Remission der PLA₂R1-Antikörper, konnten mehr Patienten aus der oralen Gruppe eine Remission erzielen als aus der intravenösen Gruppe ($p=0,07$), wobei insgesamt keine statistische Signifikanz nachweisbar war. Von den intravenös therapierten Patienten erlitten anteilig statistisch signifikant mehr Patienten einen Relaps der Antikörper als Patienten aus der oralen Therapiegruppe ($p=0,04$).

		CYC intravenös (n=45)	CYC oral (n=49)	p-Wert
CYC Kumulativdosis, Gramm (Median, IQA)		5,1 (3,6 - 7,1) n=44	13,5 (8,0 - 18,0) n=45	<0,01
CYC Therapiedauer, Wochen (Median, IQA)		18,0 (13,5 - 26,0) n=43	24,0 (16,3 - 26,0) n=46	0,14
Anzahl intravenöser CYC Gaben (Median, IQA)		6 (5 - 8) n=44	-	-
Tägliche orale CYC Dosis, mg (Median, IQA)		-	144 (100 - 166) n=44	-
Proteinurie-Remission (%)	PR+CR	25 (64,1%) n=39	39 (79,6%)	0,15
	CR	16 (41,0%) n=39	29 (60,4%) n=48	0,09
Zeit zwischen CYC Start und Proteinurie-Remission, Monate (Median, IQA) *		3,5 (2,0 - 6,3) n=20	5,3 (3,0 - 7,3) n=32	0,42
Proteinurie-Relaps (%)		10 (40,0%) n=25	9 (23,7%) n=38	0,26
Zeit zwischen Remission und Relaps der Proteinurie, Monate (Median, IQA) *		2,0 (1,0 - 3,0) n=9	3,0 (2,0 - 11,0) n=9	0,28
Proteinurie am Ende des Beobachtungszeitraums, g/Tag (Median, IQA)		1,4 (0,1 - 6,4) n=41	0,4 (0,1 - 1,3)	0,09
Verdopplung des Serumkreatinins (%)		6 (14,3%) n=42	8 (16,7%) n=48	0,78
Zeit zwischen CYC Start und Verdopplung des Serumkreatinins, Monate (Median, IQA) *		41,5 (25,8 - 70,0)	24,5 (3,0 - 54,0)	0,25
Erreichen der Dialysepflichtigkeit (%)		7 (15,6%)	4 (8,2%)	0,34
Zeit zwischen CYC Start und Dialysepflichtigkeit, Monate (Median, IQA) *		13,0 (5,0 - 41,5)	36,0 (21,0 - 48,0)	0,64
Anzahl verstorbener Patienten (%)		0 (0%)	2 (4,1%)	0,50
Zeit zwischen CYC Start und versterben der Patienten, Monate (Median, IQA) *		-	69,0 (67,5 - 70,5)	-
Notwendigkeit einer Zweitlinien-Immunsuppression (%)		23 (52,3%) n=44	25 (51,0%)	>0,99
Zeit zwischen Cyclophosphamid Ende und Zweitlinien-Therapie, Monate (Median, IQA) *		2,0 (1,0 - 3,5)	2,0 (0,0 - 5,0)	0,64
Zweitlinien-Immunsuppression	Rituximab (%)	15 (34,1%) n=44	12 (24,5%)	0,36
	Calcineurininhibitoren (%)	13 (29,5%) n=44	19 (38,8%)	0,39
	Sonstige (%)	7 (15,9%) n=44	5 (10,2%)	0,54
Anzahl der Patienten mit Infekt (%)		13 (29,5%) n=44	21 (46,7%) n=45	0,13
Gesamtbeobachtungszeit, Monate (Median, IQA)		51,0 (31,0 - 78,0)	68,0 (50,0 - 94,0)	0,03

Tabelle 4: Dosierung und Effektivität der Erstlinien-Cyclophosphamidtherapie.

IQA: Interquartilsabstand; IFT: indirekter Immunfluoreszenztest; CR: komplette Remission; PR: partielle Remission; -: Kein Patient war betroffen; *: Zeit bis zum entsprechenden Endpunkt wurde nur für die Patienten angegeben, die den Endpunkt erreicht haben. Stand eine Angabe nicht für alle Patienten zur Verfügung, so wurde die Anzahl der vorhandenen Daten gesondert angegeben (n=X).

	CYC intravenös (n=40)	CYC oral (n=44)	p-Wert	
CYC Kumulativdosis, Gramm (Median, IQA)	5,1 (3,7 - 7,1)	13,5 (8,0 - 18,0) n=41	<0,01	
CYC Therapiedauer, Wochen (Median, IQA)	17,0 (13,8 - 25,5)	24,0 (17,0 - 26,0) n=41	0,17	
Anzahl intravenöser CYC Gaben (Median, IQA)	6,0 (5,0 - 8,3)	-	-	
Tägliche orale CYC Dosis, mg (Median, IQA)	-	150 (100 - 187) n=40	-	
Remission der PLA ₂ R1-Antikörper (%)	25 (64,1%) n=39	30 (83,3%) n=36	0,07	
Zeit zwischen CYC Start und Remission der PLA ₂ R1-Antikörper, Wochen (Median, IQA)	8,5 (6,8 - 13,8) n=24	8,0 (4,0 - 12,0) n=29	0,59	
Relaps der PLA ₂ R1-Antikörper (%)	14 (53,8%) n=26	10 (26,3%) n=38	0,04	
Proteinurie-Remission (%)	PR+CR	34 (77,3%)	0,21	
	CR	25 (58,1%) n=43	0,17	
Zeit zwischen CYC Start und Proteinurie-Remission, Monate (Median, IQA) *	3,0 (2,0 - 5,5) n=19	6,0 (3,8 - 8,0) n=28	0,10	
Proteinurie-Relaps (%)	10 (43,5%) n=23	8 (24,2%) n=33	0,15	
Zeit zwischen Remission und Relaps der Proteinurie, Monate (Median, IQA)	2,0 (1,0 - 3,0) n=9	5,0 (2,8 - 12,3) n=8	0,13	
Proteinurie am Ende des Beobachtungszeitraums, g/Tag (Median, IQA)	1,3 (0,1 - 6,2) n=36	0,4 (0,1 - 1,3)	0,15	
Verdopplung des Serumkreatinins (%)	6 (15,8%) n=38	8 (18,6%) n=43	0,78	
Zeit zwischen CYC Start und Verdopplung des Serumkreatinins, Monate (Median, IQA) *	41,5 (25,8 - 70,0)	24,5 (3,0 - 54,0)	0,25	
Erreichen der Dialysepflichtigkeit (%)	6 (15,0%)	4 (9,1%)	0,51	
Zeit zwischen CYC Start und Dialysepflichtigkeit, Monate (Median, IQA) *	19,0 (8,5 - 49,8)	36,0 (21,0 - 48,0)	0,92	
Anzahl verstorbener Patienten (%)	0 (0%)	2 (4,5%)	0,50	
Zeit zwischen CYC Start und versterben der Patienten, Monate (Median, IQA) *	-	69,0 (67,5 - 70,5)	-	
Notwendigkeit einer Zweitlinien-Immunsuppression (%)	22 (56,4%) n=39	22 (50,0%)	0,66	
Zeit zwischen Cyclophosphamid Ende und Zweitlinien-Therapie, Monate (Median, IQA) *	2,0 (1,0 - 2,75)	2,0 (0,0 - 5,0)	0,88	
Zweitlinien-Immunsuppression	Rituximab (%)	15 (38,5%) n=39	12 (27,3%)	0,35
	Calcineurininhibitoren (%)	12 (30,8%) n=39	16 (36,4%)	0,65
	Sonstige (%)	7 (17,9%) n=39	5 (11,4%)	0,53
Anzahl der Patienten mit Infekt (%)	13 (33,3%) n=39	18 (45,0%) n=40	0,36	
Gesamtbeobachtungszeit, Monate (Median, IQA)	51,5 (35,8 - 80,0)	69,0 (51,5 - 94,0)	0,045	

Tabelle 5: Dosierung und Effektivität der Erstlinien-Cyclophosphamidtherapie PLA₂R1-positiver Patienten.

IQA: Interquartilsabstand; IFT: indirekter Immunfluoreszenztest; CR: komplette Remission; PR: partielle Remission; -: Kein Patient war betroffen; *: Zeit bis zum entsprechenden Endpunkt wurde nur für die Patienten angegeben, die den Endpunkt erreicht haben. Stand eine Angabe nicht für alle Patienten zur Verfügung, so wurde die Anzahl der vorhandenen Daten gesondert angegeben (n=X).

4.1.3 Effektivität der verschiedenen Cyclophosphamid-Dosierungen in Abhängigkeit der Verabreichungsform

4.1.3.1 Intravenöse Therapie

Zunächst wurden Patienten verglichen, bei denen die Kumulativdosierung der intravenösen Therapie niedriger bzw. höher als die mediane Cyclophosphamiddosierung der Gesamtkohorte war (Gruppe 1 vs. 2, Tabelle 6 und Tabelle 7). Die erhaltene Kumulativdosis war in der Gruppe mit hoher Dosierung insgesamt annähernd doppelt so hoch als in der Gruppe mit niedrig dosierter Therapie ($p < 0,01$). Die Therapiedauer war in der hoch dosierten Gruppe statistisch signifikant länger als in der niedrig dosierten ($p < 0,01$). Patienten mit hoch dosiertem intravenösen Cyclophosphamid erhielten im Median zwei Cyclophosphamid-Gaben mehr als Patienten mit niedriger Dosierung ($p < 0,01$).

Im Hinblick auf die primären Endpunkte lässt sich erkennen, dass Patienten mit einer hohen intravenösen Dosierung häufiger eine Remission der PLA₂R1-Antikörper erreichten als Patienten mit niedriger Dosierung. Der Vergleich dieser Werte ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,19$). Es stellte sich zudem heraus, dass mehr als doppelt so viele Patienten mit hoher Dosierung eine Proteinurieremission erzielen konnten als Patienten, die eine niedrig dosierte Therapie erhielten ($p = 0,02$). Zwei Patienten (11,8%) aus der Gruppe mit niedriger Dosierung konnten hierbei eine komplette Remission erreichen, während dies in der hoch dosierten Gruppe bei 12 Patienten (66,67%) gelang ($p < 0,01$). Im Median konnte von den Patienten mit niedriger Dosierung eine Proteinurieremission in kürzerer Zeit erzielt werden als von Patienten mit hoher intravenöser Dosierung ($p = 0,01$). Zu diesem Vergleich liegen jedoch nur Angaben für sechs (niedrige Dosierung) bzw. 13 (hohe Dosierung) Patienten vor. Keine statistisch signifikanten Unterschiede bestanden zwischen den beiden Gruppen in der Anzahl der Proteinurierelapse sowie in der Länge des Zeitraums zwischen Remission und Eintreten des Relapses ($p = 0,69$ und $p = 0,45$). Am Ende des Beobachtungszeitraums wurde eine im Median mehr als zehnfach höhere Proteinurie in der Gruppe mit niedriger Dosierung, verglichen zur Gruppe mit hoher Dosierung, festgestellt. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,13$).

Die sekundären Endpunkte betreffend, erlitten vier Patienten (21,1%) aus der hoch dosierten Gruppe und zwei Patienten (10,5%) aus der Gruppe mit niedrig dosiertem intravenösen Cyclophosphamid eine Verdopplung des Serumkreatinins ($p = 0,66$). Gleiche Werte ergeben sich für die Anzahl der dialysepflichtig gewordenen Patienten ($p = 0,66$). Patienten mit niedrig dosiertem Cyclophosphamid benötigten im Anschluss häufiger eine Zweitlinien-Therapie als jene mit hoher Dosierung ($p = 0,20$).

Etwa jeder dritte Patient erlitt unter der Therapie einen Infekt, wobei sich auch dieser Wert zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant unterschied ($p > 0,99$). In keiner der beiden Gruppen kam es unter laufender Therapie zu einem Versterben eines Patienten.

4.1.3.2 Orale Therapie

Der Vergleich der Patienten, die eine orale Therapie erhielten, (Gruppe 3 vs. 4, Tabelle 6 und Tabelle 7), zeigte statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der erhaltenen Kumulativdosis sowie der Therapiedauer mit Cyclophosphamid, welche in der Gruppe der hohen Dosierung höher bzw. länger war ($p < 0,01$). Insgesamt zeigten sich aber sowohl in der niedrig- als auch in der hoch dosierten oralen Therapiegruppe höhere Kumulativdosen als bei intravenös behandelten Patienten.

Im Unterschied zum Vergleich der intravenösen Therapiegruppen (hoch vs. niedrig, s.o. Vergleich der Gruppen 1 vs. 2), zeigten sich in der hoch dosierten oral therapierten Gruppe statistisch signifikant weniger Relapse der PLA₂R1-Antikörper als in der niedrig dosierten oralen Gruppe ($p = 0,02$). Zudem konnten bei den oral therapierten Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit sowie Zeitpunkt des Erreichens einer Proteinurieremission zwischen Patienten mit hoher und niedriger Dosierung gezeigt werden ($p = 0,48$ und $p = 0,60$). Die Proteinurie am Ende des Beobachtungszeitraums unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,10$) und lag in beiden Gruppen bei unter einem Gramm/Tag. Die Gesamtbeobachtungszeit war statistisch signifikant länger in der Gruppe, die niedrig dosiertes orales Cyclophosphamid erhielt ($p = 0,047$). Die weiteren Vergleiche der sekundären Endpunkte zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede und waren übereinstimmend mit den Ergebnissen des vorhergehenden Vergleichs der intravenösen Gruppen (Gruppe 1 vs. Gruppe 2, s.o.).

Insgesamt lassen sich die Ergebnisse des Vergleichs von Dosierung und Effektivität der Erstlinien-Cyclophosphamid-Therapie in Abhängigkeit der Applikationsform (oral oder intravenös) wie folgt zusammenfassen:

- Die höchste Kumulativdosis erhielten Patienten mit hoher oraler Dosierung, gefolgt von Patienten mit niedriger oraler Dosierung.
- Die höchsten Remissionsraten der PLA₂R1-Antikörper wurden von Patienten mit hoher oraler Dosierung erreicht, gefolgt von Patienten mit hoher intravenöser Dosierung.
- Die höchste Remissionsrate der Proteinurie wurde von Patienten mit hoher intravenöser Dosierung erreicht, gefolgt von Patienten mit hoher oraler Dosierung.

- Ein Relaps der Proteinurie trat am seltensten bei Patienten mit hoher oraler Dosierung auf, gefolgt von Patienten mit hoher intravenöser Dosierung.
- Am Ende des Beobachtungszeitraums wiesen Patienten, die eine hoch dosierte Cyclophosphamid-Therapie erhielten (oral: 0,24 g/Tag oder intravenös: 0,22 g/Tag), die niedrigsten Proteinurie-Werte auf.
- Die höchste Rate an dialysepflichtigen Patienten zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit hoher intravenöser Dosierung, gefolgt von Patienten mit niedriger oraler Dosierung.
- Lediglich in der Gruppe, welche eine hohe orale Cyclophosphamid-Therapie erhielt, kam es zum Versterben von zwei Patienten.
- Die Notwendigkeit einer Zweitlinien-Immunsuppression bestand am seltensten in der Gruppe der Patienten mit hoher intravenöser Dosierung, gefolgt von der Gruppe der hohen oralen Dosierung.
- Infekte im Zusammenhang mit der Cyclophosphamid-Therapie traten häufiger bei Patienten mit hoher oraler Dosierung (38,9%) auf als bei Patienten mit hoher intravenöser Dosierung (35%). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p > 0,99$).

4.1.4 Effektivität der Cyclophosphamid-Therapie in Abhängigkeit der Verabreichungsform

Um die Effektivität der Cyclophosphamid-Therapie in Abhängigkeit der Verabreichungsform zu untersuchen, erfolgte der Vergleich zwischen Patienten, bei denen die intravenös erhaltene Kumulativdosierung höher als die mediane Cyclophosphamiddosierung der Kohorte war (Gruppe 2, 50% der Patienten der intravenösen Kohorte) sowie Patienten, bei denen die oral erhaltene Kumulativdosierung niedriger als die mediane Cyclophosphamiddosierung der Kohorte war (Gruppe 3, 50% der Patienten der oralen Kohorte) (Tabelle 6 und 7). Diese beiden Gruppen wurden ausgewählt, weil die erhaltene Cyclophosphamid-Kumulativdosis sehr ähnlich war (7,3 Gramm bzw. 8,0 Gramm; $p = 0,53$). Die Therapiedauer hingegen war bei Patienten mit hoher intravenöser Dosierung statistisch signifikant länger als in der Gruppe, die mit niedrigem oralen Cyclophosphamid behandelt wurde ($p = 0,01$). Im Hinblick auf den primären Endpunkt der Remission der PLA₂R1-Antikörper lässt sich feststellen, dass Patienten mit hoher intravenöser Dosierung häufiger eine Remission erzielen konnten ($p = 0,70$). Ein Relaps der PLA₂R1-Antikörper konnte in der Gruppe der niedrigen oralen Dosierung etwas häufiger festgestellt werden ($p > 0,99$). Beide Vergleiche waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Der zweite primäre Endpunkt, das Erreichen einer Remission der Proteinurie, wurde bei Patienten mit hoher intravenöser Dosierung häufiger als bei Patienten mit niedriger oraler Dosierung festgestellt ($p=0,29$). Auch eine komplette Remission wurde anteilig öfter von den intravenös therapierten Patienten erzielt als von Patienten der niedrig dosierten oralen Therapiegruppe ($p=0,33$). Der Vergleich beider Werte zeigte jedoch statistisch keine Signifikanz. Zu einem Auftreten eines Proteinurierelapses war es in beiden Gruppen etwa gleich häufig gekommen ($p>0,99$). Am Ende des Beobachtungszeitraums lag die Proteinurie in beiden Gruppen bei unter einem Gramm/Tag ($p=0,22$).

Bezüglich der sekundären Endpunkte lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Anteils an Patienten erkennen, die eine Dialysepflichtigkeit erreichten, oder bei denen es zu einer Verdopplung des Serumkreatinins gekommen war ($p=0,70$ bzw. $p=0,49$). Patienten mit niedriger oraler Therapie benötigten im Anschluss an die Cyclophosphamid-Therapie häufiger eine Zweitlinien-Therapie als intravenös behandelte Patienten mit hoher Dosierung, wobei statistisch kein signifikanter Unterschied festgehalten werden konnte ($p=0,21$). Bei intravenös behandelten Patienten mit hoher Dosierung kam es unter laufender Therapie seltener, aber nicht statistisch signifikant, zu einem Infekt ($p=0,19$). In keiner der beiden Gruppen kam es zum Versterben eines Patienten.

	Gruppe 1: CYC i.v. (n=20) Niedrig 50%	Gruppe 2: CYC i.v. (n=20) Hoch 50%	Gruppe 3: CYC oral (n=21#) Niedrig 50%	Gruppe 4: CYC oral (n=20#) Hoch 50%
CYC Kumulativdosis, Gramm (Median, IQA)	3,7 (3,0 - 4,3)	7,3 (6,0 - 8,8)	8,0 (6,0 - 11,1)	20,5 (14,2 - 34,9)
CYC Therapiedauer, Wochen (Median, IQA)	13,5 (11,3 - 16,5)	24,5 (19,0 - 37,0)	22 (12,0 - 25,0)	24,5 (24,0 - 29,0)
Anzahl intravenöser CYC Gaben (Median, IQA)	5,0 (4,8 - 6,0)	7,0 (6,0 - 10,0)	-	-
Tägliche orale CYC Dosis, mg (Median, IQA)	-	-	126 (100 - 161) n=20	150 (130 - 200)
Remission der PLA ₂ R1-Antikörper (%)	10 (52,6%) n=19	15 (75,0%)	9 (64,3%) n=14	17 (89,5%) n=19
Zeit zwischen CYC Start und Remission der PLA ₂ R1-Antikörper, Wochen (Median, IQA) *	8,0 (6,3 - 8,8)	11,5 (7,3 - 16,0) n=14	12,0 (4,0 - 24,0)	8,0 (4,0 - 11,3) n=16
Relaps der PLA ₂ R1-Antikörper (%)	7 (63,6%) n=11	7 (46,7%) n=15	8 (89,9%) n=9	2 (11,1%) n=18
Proteinurie-Remission (%)	PR+CR	7 (41,2%) n=17	15 (83,3%) n=18	14 (66,7%)
	CR	2 (11,8%) n=17	12 (66,7%) n=18	10 (47,6%)
Zeit zwischen CYC Start und Proteinurie-Remission, Monate (Median, IQA) *	2,0 (1,3 - 2,8) n=6	5,0 (3,0 - 7,0) n=13	5,5 (3,5 - 6,0) n=11	7,0 (3,0 - 8,0) n=13
Proteinurie-Relaps (%)	4 (50,0%) n=8	6 (40,0%) n=15	6 (42,9%) n=14	2 (13,3%) n=15
Zeit zwischen Remission und Relaps der Proteinurie, Monate (Median, IQA) *	2,0 (1,0 - 2,5) n=3	2,0 (2,0 - 7,0) n=5	3,0 (2,3 - 6,0)	13,5 (12,3 - 14,8) n=2
Proteinurie am Ende des Beobachtungszeitraums, g/Tag (Median, IQA)	3,1 (0,4 - 7,9) n=18	0,22 (0,09 - 4,6) n=18	0,58 (0,4 - 1,6)	0,24 (0,15 - 1,32)
Verdopplung des Serumkreatinins (%)	2 (10,5%) n=19	4 (21,1%) n=19	7 (33,3%)	2 (10,5%) n=19
Zeit zwischen CYC Start und Verdopplung des Serumkreatinins, Monate (Median, IQA) *	57,0 (42,5 - 71,5)	40,0 (20,5 - 60,0)	8,0 (3,0 - 55,0)	47,0 (44,0 - 50,0)
Erreichen der Dialysepflichtigkeit (%)	2 (10,0%)	4 (20,0%)	3 (14,3%)	1 (5,0%)
Zeit zwischen CYC Start und Dialysepflichtigkeit, Monate (Median, IQA) *	5,0 (4,0 - 6,0)	41,5 (22,0 - 63,0)	27,0 (15,0 - 42,0)	45,0*
Anzahl verstorbenen Patienten (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (10,0%)
Zeit zwischen CYC Start und versterben der Patienten, Monate (Median, IQA) *	-	-	-	69,0 (67,5 - 70,5)
Notwendigkeit einer Zweitlinien-Immunsuppression (%)	13 (68,4%) n=19	9 (45,0%)	14 (66,7%)	10 (50,0%)
Zeit zwischen Ende der CYC und Start der Zweitlinien-Therapie, Monate (Median, IQA) *	1,0 (1,0 - 2,0)	2,0 (1,0 - 3,0)	2,0 (0,0 - 4,8)	1,5 (0,0 - 5,0)
Zweitlinien-Immunsuppression	Rituximab (%)	10 (52,6%) n=19	5 (25,0%)	9 (42,9%)
	CNI (%)	7 (36,8%)	5 (25,0%)	9 (42,9%)
	Sonstige (%)	5 (26,3%)	2 (10,0%)	3 (14,3%)
Anzahl der Patienten mit Infekt (%)	6 (31,6%) n=19	7 (35,0%)	11 (61,1%) n=18	7 (38,9%) n=18
Gesamtbeobachtungszeit, Monate (Median, IQA)	45,5 (30,8 - 70,0)	59,0 (42,8 - 89,0)	79,0 (64,0 - 97,0)	67,0 (54,3 - 73,8)

Tabelle 6: Dosierung und Effektivität der Erstlinien-Cyclophosphamidtherapie.

IQA: Interquartilsabstand; IFT: indirekter Immunfluoreszenztest; CR: komplette Remission; PR: partielle Remission; #: Anzahl der Patienten, für die die orale CYC Dosis bekannt war (für drei Patienten lagen keine Daten vor); *: Zeit bis zum Endpunkt wurde nur für die Patienten angegeben, die den Endpunkt erreicht haben. Stand eine Angabe nicht für alle Patienten zur Verfügung, so wurde die Anzahl der vorhandenen Daten gesondert angegeben (n=X).

		p-Wert				
		Gruppe 1 vs. 2 i.v. niedrig vs. hoch	Gruppe 3 vs. 4 oral niedrig vs. hoch	Gruppe 1 vs. 3 niedrig oral vs. i.v.	Gruppe 2 vs. 4 hoch oral vs. i.v.	Gruppe 2 vs. 3 i.v. hoch vs. oral niedrig
CYC Kumulativdosis, Gramm (Median, IQA)		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,53
CYC Therapiedauer, Wochen (Median, IQA)		<0,01	<0,01	0,17	0,69	0,01
Anzahl intravenöser CYC Gaben (Median, IQA)		<0,01	-	-	-	-
Tägliche orale CYC Dosis, mg (Median, IQA)		-	0,16	-	-	-
Remission der PLA ₂ R1-Antikörper (%)		0,19	0,11	0,72	0,41	0,70
Zeit zwischen CYC Start und Remission der PLA ₂ R1-Antikörper, Wochen (Median, IQA)		0,11	0,48	0,57	0,08	0,61
Relaps der PLA ₂ R1-Antikörper (%)		0,45	0,02	0,70	0,047	0,08
Proteinurie-Remission (%)	PR+CR	0,02	0,48	0,19	>0,99	0,29
	CR	<0,01	0,54	0,03	0,74	0,33
Zeit zwischen CYC Start und Proteinurie-Remission, Monate (Median, IQA) *		0,01	0,60	0,03	0,70	>0,99
Proteinurie-Relaps (%)		0,69	0,11	>0,99	0,21	>0,99
Zeit zwischen Remission und Relaps der Proteinurie, Monate (Median, IQA)		0,45	0,18	0,24	0,24	0,85
Proteinurie am Ende des Beobachtungszeitraums, g/Tag (Median, IQA)		0,13	0,10	0,25	>0,99	0,22
Verdopplung des Serumkreatinins (%)		0,66	0,13	0,13	0,66	0,49
Zeit zwischen CYC Start und Verdopplung des Serumkreatinins, Monate (Median, IQA) *		0,36	0,66	0,24	>0,99	0,34
Erreichen der Dialysepflichtigkeit (%)		0,66	\$0,61	>0,99	0,34	0,70
Zeit zwischen CYC Start und Dialysepflichtigkeit, Monate (Median, IQA) *		0,06	\$	0,37	>0,99	0,48
Anzahl verstorbener Patienten (%)		#	0,23	#	0,49	#
Zeit zwischen CYC Start und versterben der Patienten, Monate (Median, IQA) *		#	#	#	#	#
Notwendigkeit einer Zweitlinien-Immunsuppression (%)		0,20	0,35	>0,99	>0,99	0,21
Zeit zwischen Cyclophosphamid Ende und Zweitlinien-Therapie, Monate (Median, IQA) *		0,49	0,83	0,90	0,77	0,65
Zweitlinien-Isupp.	Rituximab (%)	0,11	0,18	0,75	>0,99	0,33
	Calcineurininhibitoren (%)	0,50	>0,99	0,76	0,50	0,33
	Sonstige (%)	0,24	>0,99	0,44	>0,99	>0,99
Anzahl der Patienten mit Infekt (%)		>0,99	0,32	0,10	>0,99	0,19
Gesamtbeobachtungszeit, Monate (Median, IQA)		0,17	0,047	<0,01	0,65	0,74

Tabelle 7: Dosierung und Effektivität der Erstlinien-Cyclophosphamidtherapie.

IQA: Interquartilsabstand; IFT: indirekter Immunfluoreszenztest; CR: komplette Remission; PR: partielle Remission; *: Zeit bis zum entsprechenden Endpunkt wurde nur für die Patienten angegeben, die den Endpunkt erreicht haben, \$: nur ein Patient aus der CYC oral hoch Gruppe wurde dialysepflichtig, #: In den Gruppen CYC oral niedrig, CYC i.v. hoch sowie i.v. niedrig verstarben keine Patienten.

4.2 Zweitlinien-Therapie mit Cyclophosphamid

4.2.1 Klinische Charakteristika

Bei Patienten mit MGN, die nach einer immunsuppressiven Therapie kein ausreichendes Ansprechen oder einen Relaps entwickeln, erfolgt eine Zweitlinien-Therapie, im Rahmen dessen Cyclophosphamid oder andere Immunsuppressiva eingesetzt werden können. Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden die klinischen Charakteristika der Patienten untersucht, die nach einer Erstlinientherapie ohne Cyclophosphamid, entweder eine Zweitlinien-Therapie mit Cyclophosphamid benötigten oder durchgehend eine andere immunsuppressive Therapie erhielten als Cyclophosphamid (Tabelle 8).

In der Gruppe, die eine Zweitlinien-Therapie mit Cyclophosphamid erhielt, befanden sich mehr Patienten, die an einer PLA₂R1-assoziierten MGN leiden als in der Gruppe, die mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurde ($p=0,27$). Von diesen Patienten wiesen in der Cyclophosphamid-Gruppe auch mehr Patienten positive PLA₂R1-Antikörperspiegel auf als in der Gruppe mit anderen Immunsuppressiva, wenngleich sich auch hier statistisch kein signifikanter Unterschied zeigte ($p=0,31$). Ein Patient aus der Cyclophosphamid-Gruppe wies eine THSD7A-assoziierte MGN auf, während unter den Patienten, die mit anderen Immunsuppressiva als Cyclophosphamid behandelt wurden, fünf Patienten an einer THSD7A-assoziierten MGN litten ($p>0,99$). Insgesamt ist festzuhalten, dass auch die weiteren klinischen und histologischen Vergleiche zwischen den beiden Gruppen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine statistisch signifikanten Unterschiede erkennen ließen.

Weiterhin wurden die klinischen Charakteristika von Patienten, die Cyclophosphamid entweder in intravenöser oder oraler Form als Zweitlinien-Therapie erhielten, verglichen (Tabelle 9). In der intravenösen Therapiegruppe befanden sich anteilig mehr männliche Patienten als in der oralen Gruppe, wobei dieser Wert keine statistische Signifikanz zeigte ($p=0,23$). Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und bei Therapiebeginn ließen sich zwischen den beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Höhe des Serumkreatinins, der GFR, der Proteinurie sowie der Anzahl von Patienten mit einer PLA₂R1-assoziierten MGN erkennen. Patienten aus der intravenösen Gruppe wiesen eine ausgeprägtere IFTA als Patienten aus der oralen Therapiegruppe auf. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz ($p=0,16$). Nach Beendigung der jeweiligen Erstlinien-Therapie wurde in beiden Gruppen die Cyclophosphamid-Therapie bereits innerhalb weniger Wochen eingeleitet. Hierbei unterschied sich die Zeitspanne statistisch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p=0,33$). Das am häufigsten angewandte Erstlinien-Therapeutikum war in beiden Gruppen CsA.

	Zweitlinientherapie mit Cyclophosphamid (n=40)	Therapie mit ausschließlich anderen Immunsuppressiva (n=166)	p-Wert
Alter, Jahre (Median, IQA)	54,5 (41,8 - 67,3)	56,5 (43,0 - 67,0)	0,79
Geschlecht, männlich (%)	32 (80,0%)	117 (70,5%)	0,32
Serum Kreatinin, mg/dl (Median, IQA)	1,0 (0,8 - 1,3)	1,0 (0,8 - 1,4)	0,94
eGFR, ml/min (Median; IQA)	79,3 (58,0 - 98,3)	78,6 (47,7 - 100,4)	0,73
Proteinurie, g/Tag (Median, IQA)	7,5 (5,1 - 10,5)	6,8 (4,5 - 10,1)	0,45
Anzahl Patienten mit Prednisolon-Therapie (%)	33 (84,6%) n=39	k.A.	-
Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie, (Median, IQA)	5,0% (0,0 - 20,0) n=34	5,0% (0,0 - 20,0) n=149	0,98
Histologisches Stadium nach Ehrenreich und Churg (%)	1	5 (14,3%) n=35	10 (6,5%) n=153
	2	19 (54,3%) n=35	96 (62,7%) n=153
	3	7 (20,0%) n=35	25 (16,3%) n=153
	4	4 (11,4%) n=35	22 (14,4%) n=153
Patienten mit PLA ₂ R1-assoziiertes MGN (%)	35 (87,5%)	131 (78,9%)	0,27
PLA ₂ R1-Antikörper positive Patienten, ELISA (%)	32 (82,1%) n=39	119 (73,5%) n=162	0,31
PLA ₂ R1-Antikörperspiegel, ELISA, U/ml (Median, IQA) #	143,5 (64,5 - 372,3) n=34	141,2 (66,4 - 317,4) n=127	0,83
Patienten mit THSD7A-assoziiertes MGN (%)	1 (2,5%)	5 (3,0%)	>0,99
THSD7A-Antikörper positive Patienten, IFT (%)	1 (2,5%)	4 (2,4%)	>0,99
THSD7A-Antikörpertiter, IFT (Median, IQA)	1000*	320 (100 - 1000)	0,35
Zeit zwischen Biopsie und Studieneinschluss, Monate (Median, IQA)	0,8 (0,3 - 2,0)	0,5 (0,3 - 1,0)	0,77

Tabelle 8: Klinische Charakteristika der Patienten, die in der Erstlinientherapie eine andere Immunsuppression als Cyclophosphamid erhielten.

Verglichen werden Patienten, die als Zweitlinientherapie Cyclophosphamid erhielten mit Patienten, die weder als Erst- noch als Zweitlinientherapie mit Cyclophosphamid behandelt wurden. Stand eine Angabe nicht für alle Patienten zur Verfügung, so wurde die Anzahl der vorhandenen Daten gesondert angegeben (n=X). IQA: Interquartilsabstand; IFT: indirekter Immunfluoreszenztest; CYC: Cyclophosphamid-Therapie; MGN: Membranöse Glomerulonephritis; *: THSDA-Antikörpertiter des einzigen THSD7A-positiven Patienten; #: Bei der Darstellung der PLA₂R1 Antikörperspiegel wurden nur die PLA₂R1 Antikörper positiven Patienten berücksichtigt.

		CYC intravenös (n=14) #	CYC oral (n=27)	p- Wert
Alter, Jahre (Median, IQA)		54,0 (42,3 - 59,8)	60,0 (42,0 - 70,5)	0,45
Geschlecht, männlich (%)		13 (92,9%)	20 (74,1%)	0,23
Serum Kreatinin, mg/dl (Median, IQA)	ZP Studieneinschluss	1,1 (0,9 - 1,3)	1,0 (0,8 - 1,4)	0,89
	ZP CYC Start	1,2 (1,1 - 1,4) n=7	1,1 (1,0 - 1,4) n=18	0,54
eGFR, ml/min (Median; IQA)	ZP Studieneinschluss	81,7 (66,9 - 90,9)	76,5 (55,1 - 99,1)	0,77
	ZP CYC Start	66,0 (54,5 - 72,5) n=8	60,4 (43,3 - 83,6) n=18	0,82
Proteinurie, g/Tag (Median, IQA)	ZP Studieneinschluss	7,5 (5,2 - 11,6)	7,6 (5,4 - 10,2)	0,67
	ZP CYC Start	8,8 (4,8 - 15,6) n=7	7,9 (6,1 - 10,1) n=18	0,72
Anzahl Patienten mit Prednisolon-Therapie (%)		10 (71,4%)	23 (88,5%) n=26	0,21
Proteinurie-Remission vor CYC (%)		8 (57,1%)	13 (50,0%) n=26	0,75
Proteinurie-Relaps vor CYC (%)		7 (100%) n=7	9 (69,2%) n=13	0,25
Patienten mit PLA ₂ R1-assoziiierter MGN (%)		13 (92,9%)	23 (85,2%)	0,64
Patienten mit THSD7A-assoziiierter MGN (%)		0 (0,0%)	1 (3,7%)	>0,99
Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie, (Median, IQA)		10,0% (5,0 - 26,3) n=12	5,0% (0,0 - 20,0) n=23	0,16
Histologisches Stadium nach Ehrenreich und Churg (%)	1	1 (9,1%) n=11	4 (16,0%) n=25	0,71
	2	7 (63,6%) n=11	12 (48,0%) n=25	
	3	3 (27,3%) n=11	5 (20%) n=25	
	4	0 (0,0%) n=11	4 (16%) n=25	
Zeit zwischen Biopsie und Studieneinschluss, Monate (Median, IQA)		0,6 (0,0 - 2,5)	0,8 (0,3 - 1,8)	0,79
Zeit zwischen Studieneinschluss und CYC Start, Monate (Median, IQA)		14,0 (8,0 - 26,3)	10,0 (6,0 - 20,0)	0,33
Zeit zwischen Beendigung der Erstlinien-Therapie und CYC Start, Wochen (Median, IQA)		2,5 (0,0 - 18,0) n=12	0,0 (0,0 - 7,0) n=26	0,33
Erstlinien-Therapie	Rituximab (%)	4 (28,6%)	2 (7,7%) n=26	0,16
	Cyclosporin A (%)	7 (50,0%)	20 (76,9%) n=26	0,16
	Tacrolimus (%)	0 (0,0%)	2 (7,7%) n=26	0,53
	Andere Immunsuppressiva (%)	3 (21,4%)	2 (7,7%) n=26	0,32

Tabelle 9: Klinische Charakteristika der Patienten, die Cyclophosphamid als Zweitlinien-Therapie erhielten.

Die Angaben sind zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bzw. zum Zeitpunkt des Therapiestarts mit Cyclophosphamid erhoben worden. IQA: Interquartilsabstand; MGN: membranöse Glomerulonephritis; IFT: indirekter Immunfluoreszenztest; CYC: Cyclophosphamid-Therapie; ZP.: Zeitpunkt; #: bei einem der Patienten mit CYC-Zweitlinientherapie erfolgten 2 Therapiezyklen mit CYC; Stand eine Angabe nicht für alle Patienten zur Verfügung, so wurde die Anzahl der vorhandenen Daten gesondert angegeben (n=X).

Die klinischen Charakteristika für Patienten mit PLA₂R1-assoziiierter MGN, die als Zweitlinien-Therapie Cyclophosphamid oral oder intravenös erhielten, wurden gesondert betrachtet (Tabelle 10). Die Höhe der PLA₂R1-Antikörperspiegel zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses unterschied sich nur geringfügig zwischen den beiden Gruppen und war etwas höher bei den mit oralem Cyclophosphamid therapierten Patienten ($p=0,31$). Erwähnenswert ist die Tatsache, dass zum Zeitpunkt des Therapiestarts mit Cyclophosphamid der PLA₂R1-Antikörperspiegel in der oralen Gruppe im Median auf 53,5 U/ml gefallen war und damit niedriger lag als in der intravenösen Gruppe (84,0 U/ml). Wie auch in der Gesamtkohorte der Patienten mit einer Zweitlinien-Therapie mit Cyclophosphamid (Tabelle 9), unterschieden sich die beiden Gruppen statistisch nicht signifikant voneinander bei der Betrachtung der Höhe des Serumkreatinins, der GFR sowie der Proteinurie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und zum Zeitpunkt des Therapiestarts mit Cyclophosphamid voneinander. Auch lag der Anteil der Patienten mit positiven PLA₂R1-Antikörpern in beiden Gruppen bei über 90% ($p>0,99$). Die weiteren klinischen und histologischen Parameter unterschieden sich statistisch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen und gehen mit den Ergebnissen der Gesamtkohorte, die eine Zweitlinien-Therapie mit Cyclophosphamid erhielt, einher (Tabelle 9).

		CYC intravenös (n=13)	CYC oral (n=23)	p- Wert
Alter, Jahre (Median, IQA)		53,0 (42,0 - 59,0)	60,0 (42,0 - 72,0)	0,27
Geschlecht, männlich (%)		12 (92,3%)	17 (73,9%)	0,38
Serum Kreatinin, mg/dl (Median, IQA)	ZP Studieneinschluss	1,0 (0,9 - 1,2)	1,0 (0,9 - 1,4)	0,60
	ZP CYC Start	1,2 (1,1 - 1,4) n=7	1,1 (0,9 - 1,6) n=16	0,55
eGFR, ml/min (Median; IQA)	ZP Studieneinschluss	82,4 (70,3 - 92,4)	76,5 (55,1 - 99,1)	0,49
	ZP CYC Start	66,0 (54,5 - 72,5) n=8	61,7 (40,8 - 86,6) n=16	0,90
Proteinurie, g/Tag (Median, IQA)	ZP Studieneinschluss	7,5 (5,0 - 11,2)	7,6 (5,4 - 10,2)	0,84
	ZP CYC Start	8,8 (4,8 - 15,6) n=7	7,9 (6,8 - 9,8) n=16	0,79
Anzahl Patienten mit Prednisolon-Therapie (%)		9 (69,2%)	21 (91,3%)	0,16
Proteinurie-Remission vor CYC (%)		7 (53,8%)	10 (45,5%) n=22	0,73
Proteinurie-Relaps vor CYC (%)		6 (100%) n=6	8 (80,0%)	0,50
PLA ₂ R1-Antikörper positive Patienten, ELISA (%)		12 (92,3%)	21 (95,5%) n=22	>0,99
PLA ₂ R1-Antikörper- spiegel, ELISA, U/ml (Median, IQA) *	ZP Studieneinschluss	145,0 (66,0 - 296,0)	153,5 (66,3 - 544,0) n=22	0,31
	ZP CYC Start	84,0 (55,0 - 101,0) n=9	53,5 (8,0 - 159,3) n=16	0,84
Remission der PLA ₂ R1-Antikörper vor CYC (%)		6 (46,2%)	12 (54,5%) n=22	0,73
Relaps der PLA ₂ R1-Antikörper vor CYC (%)		5 (83,3%)	5 (41,7%)	0,15
Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie, (Median, IQA)		10,0% (5,0 - 26,3) n=12	5,0% (0,0 - 20,0) n=19	0,24
Histologisches Stadium nach Ehrenreich und Churg (%)	1	1 (9,1%) n=11	4 (19,0%) n=21	0,70
	2	7 (63,6%) n=11	9 (42,9%) n=21	
	3	3 (27,3%) n=11	4 (19,0%) n=21	
	4	0 (0,0%) n=11	4 (19,0%) n=21	
Zeit zwischen Biopsie und Studieneinschluss, Monate (Median, IQA)		0,8 (0,0 - 3,0)	0,8 (0,3 - 1,8)	0,87
Zeit zwischen Studieneinschluss und CYC Start, Monate (Median, IQA)		15,0 (8,0 - 28,0)	8,0 (5,5 - 20,0)	0,24
Zeit zwischen Beendigung der Erstlinien-Therapie und CYC Start, Wochen (Median, IQA)		2,5 (0,0 - 18,0) n=12	0,0 (0,0 - 7,0) n=22	0,40
Erstlinien- Therapie	Rituximab (%)	4 (30,8%)	2 (9,1%) n=22	0,17
	Cyclosporin A (%)	7 (53,8%)	16 (72,7%) n=22	0,29
	Tacrolimus (%)	0 (0,0%)	2 (9,1%) n=22	0,52
	Andere Immunsuppressiva (%)	2 (15,4%)	2 (9,1%) n=22	0,62

Tabelle 10: Klinische Charakteristika der PLA₂R1-positiven Patienten, die Cyclophosphamid als Zweitlinien-Therapie erhielten.

Die Angaben sind zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bzw. zum Zeitpunkt des Therapiestarts mit Cyclophosphamid erhoben worden. IQA: Interquartilsabstand; MGN: membranöse Glomerulonephritis; IFT: indirekter Immunfluoreszenztest; CYC: Cyclophosphamid-Therapie; ZP.: Zeitpunkt. *: Bei der Darstellung der PLA₂R1-Antikörperspiegel wurden nur die PLA₂R1-Antikörper positiven Patienten berücksichtigt. Stand eine Angabe nicht für alle Patienten zur Verfügung, so wurde die Anzahl der vorhandenen Daten gesondert angegeben (n=X).

4.2.2 Dosierung und Effektivität von Cyclophosphamid als Zweitlinientherapie

Die Dosierung und Effektivität der Zweitlinien-Therapie mit Cyclophosphamid in Abhängigkeit der Applikationsart ist in Tabelle 11 dargestellt. Auch hier basiert der Vergleich auf einer Gegenüberstellung von Patienten, die Cyclophosphamid entweder intravenös oder oral erhielten. Insgesamt erhielten oral behandelte Patienten dabei eine statistisch signifikant höhere Kumulativdosis an Cyclophosphamid als Patienten, die eine intravenöse Therapie erhielten ($p < 0,01$). Die Therapiedauer war im Median etwas länger in der oralen Gruppe, unterschied sich dabei aber statistisch nicht signifikant von der intravenösen Therapieform ($p = 0,71$).

In der oralen Therapiegruppe konnten mehr Patienten den primären Endpunkt der Proteinurieremission erreichen als Patienten, die eine intravenöse Therapie bekamen ($p = 0,28$). Anteilig erreichten mehr als doppelt so viele oral therapierte Patienten eine komplette Remission im Vergleich zu den intravenös behandelten Patienten ($p = 0,18$). Es ist hierbei zu erwähnen, dass eine Proteinurieremission von den intravenös behandelten Patienten früher erreicht wurde als von den oral therapierten Patienten ($p = 0,48$).

Ein Proteinurierelaps trat häufiger bei intravenös behandelten Patienten auf als in der oral therapierten Gruppe ($p = 0,67$). Am Ende des Beobachtungszeitraums lag die Proteinurie in der intravenösen Gruppe etwas niedriger als in der oralen Gruppe ($p = 0,87$). Im Hinblick auf die sekundären Endpunkte lässt sich festhalten, dass intravenös therapierte Patienten häufiger und früher an einer Verdopplung des Serumkreatinins litten als oral behandelte Patienten ($p = 0,10$ und $p = 0,48$). Beim Vergleich dieser Werte zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Patienten, die eine intravenöse Therapie erhielten, benötigten im Anschluss an die Cyclophosphamid-Therapie häufiger eine Drittlinien-Therapie ($p = 0,10$). In beiden Gruppen wurde die Drittlinien-Therapie im Median bereits wenige Monate nach Beendigung der Cyclophosphamid-Therapie eingeleitet ($p = 0,16$). Infekte traten häufiger bei Patienten aus der oralen Gruppe auf als aus der intravenösen Gruppe ($p = 0,50$). Unter Patienten aus der oralen Gruppe kam es im Verlauf zu einem Todesfall, während aus der intravenösen Gruppe kein Patient verstarb ($p > 0,99$).

		CYC intravenös (n=14)	CYC oral (n=27)	p-Wert
CYC Kumulativdosis, Gramm (Median, IQA)		4,4 (3,0 - 5,4) n=13	9,7 (6,0 - 16,8) n=25	<0,01
CYC Therapiedauer, Wochen (Median, IQA)		19 (12 - 33) n=13	24 (12 - 26) n=24	0,71
Anzahl intravenöser CYC Gaben (Median, IQA)		6,0 (4,0 - 6,0) n=13	-	-
Tägliche orale CYC Dosis, mg (Median, IQA)		-	100 (98 - 150) n=25	-
Proteinurie-Remission (%)	PR+CR	8 (57,1%)	20 (76,9%) n=26	0,28
	CR	3 (21,4%)	12 (46,2%) n=26	0,18
Zeit zwischen CYC Start und Proteinurie-Remission, Monate (Median, IQA) *		4,0 (4,0 - 8,0) n=5	8,0 (4,5 - 13,0) n=16	0,48
Proteinurie-Relaps (%)		4 (50,0%)	7 (35,0%)	0,67
Zeit zwischen Remission und Relaps der Proteinurie, Monate (Median, IQA)		3,5 (1,8 - 5,3) n=2	12,0 (3,0 - 20,8) n=4	0,48
Proteinurie am Ende des Beobachtungszeitraums, g/Tag (Median, IQA)		1,3 (0,3 - 4,1) n=12	1,9 (0,5 - 3,7)	0,87
Verdopplung des Serumkreatinins (%)		5 (35,7%)	3 (11,5%) n=26	0,10
Zeit zwischen CYC Start und Verdopplung des Serumkreatinins, Monate (Median, IQA) *		27,5 (16,8 - 39,3) n=4	67,0 (35,5 - 70,0)	0,48
Erreichen der Dialysepflichtigkeit (%)		1 (7,1%)	1 (3,8%) n=26	>0,99
Zeit zwischen CYC Start und Dialysepflichtigkeit, Monate (Median, IQA) *		70	9	-
Anzahl verstorbener Patienten (%)		0 (0,0%)	1 (3,8%) n=26	>0,99
Zeit zwischen CYC Start und versterben der Patienten, Monate (Median, IQA) *		-	8,0	-
Notwendigkeit einer Drittlinien-Immunsuppression (%)		10 (71,4%)	11 (42,3%) n=26	0,10
Zeit zwischen Cyclophosphamid Ende und Drittlinien-Therapie, Monate (Median, IQA) *		2,0 (1,0 - 15,5)	0,0 (0,0 - 10,5)	0,16
Drittlinien-Immunsuppression	Rituximab (%)	7 (50,0%)	9 (34,6%) n=26	0,50
	Calcineurininhibitoren (%)	4 (28,6%)	3 (11,5%) n=26	0,21
	Sonstige (%)	3 (21,4%)	3 (11,5%) n=26	0,65
Anzahl der Patienten mit Infekt (%)		4 (30,8%) n=13	10 (43,5%) n=23	0,50
Gesamtbeobachtungszeit, Monate (Median, IQA)		75,5 (57,3 - 82,5)	74,0 (39,0 - 85,5)	0,63

Tabelle 11: Dosierung und Effektivität der Zweitlinien-Cyclophosphamidtherapie.

IQA: Interquartilsabstand; IFT: indirekter Immunfluoreszenztest; CR: komplette Remission; PR: partielle Remission; *: Zeit bis zum entsprechenden Endpunkt wurde nur für die Patienten angegeben, die den Endpunkt erreicht haben. Stand eine Angabe nicht für alle Patienten zur Verfügung, so wurde die Anzahl der vorhandenen Daten gesondert angegeben (n=X).

In Tabelle 12 sind gesondert die Ergebnisse des Vergleichs von Dosierung und Effektivität der Zweitlinien-Therapie mit Cyclophosphamid in Abhängigkeit der Applikationsart für Patienten mit PLA₂R1-assoziiertes MGN dargestellt. Patienten, die eine orale Zweitlinien-Therapie mit Cyclophosphamid erhielten, erhielten insgesamt eine signifikant höhere Kumulativdosis als intravenös behandelte Patienten ($p < 0,01$). Die Therapiedauer hingegen unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,55$).

Oral therapierte Patienten erzielten häufiger eine Proteinurieremission als intravenös behandelte Patienten ($p = 0,15$) und anteilig hiervon wurde eine komplette Remission statistisch signifikant häufiger von der oralen Gruppe erreicht ($p = 0,04$). Ein Proteinurierelaps trat häufiger in der Gruppe der intravenös behandelten Patienten als in der Gruppe der oral behandelten Patienten auf, wobei dieser Wert keine statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,20$). Bezüglich des zweiten primären Endpunkts ließen sich zwischen den beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl an Patienten erkennen, die eine Remission der PLA₂R1-Antikörper erzielen konnten ($p = 0,71$). Auch im Hinblick auf die Anzahl an Patienten, die einen Relaps der Antikörper erlitten, konnten sich keine Unterschiede feststellen lassen ($p = 0,69$). Am Ende des Beobachtungszeitraums lag die Proteinurie in der intravenös behandelten Gruppe im Median um 0,5 Gramm/Tag über der Proteinurie der oral therapierten Patienten, wobei dieser Wert statistisch keine Signifikanz aufzeigte ($p = 0,63$). Auch bei Betrachtung der weiteren sekundären Endpunkte zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Ergebnisse gehen mit denen der gesamt betrachteten Kohorte (Tabelle 11) einher.

	CYC intravenös (n=13)	CYC oral (n=23)	p-Wert	
CYC Kumulativdosis, Gramm (Median, IQA)	4,4 (3,0 - 5,4)	9,4 (5,4 - 14,7) n=22	<0,01	
CYC Therapiedauer, Wochen (Median, IQA)	17,5 (12,0 - 32,3) n=12	24,0 (12,0 - 25,0) n=21	0,55	
Anzahl intravenöser CYC Gaben (Median, IQA)	6,0 (4,0 - 6,0)	-	-	
Tägliche orale CYC Dosis, mg (Median, IQA)	-	100 (92 - 150) n=21	-	
Remission der PLA ₂ R1-Antikörper (%)	7 (58,3%) n=12	7 (50,0%) n=14	0,71	
Zeit zwischen CYC Start und Remission der PLA ₂ R1-Antikörper, Wochen (Median, IQA)	8,0 (7,0 - 17,5)	7,0 (4,5 - 57,5)	0,90	
Relaps der PLA ₂ R1-Antikörper (%)	4 (50,0%) n=8	6 (40,0%) n=15	0,69	
Proteinurie-Remission (%)	PR+CR	18 (78,3%)	0,15	
	CR	2 (15,4%)	0,04	
Zeit zwischen CYC Start und Proteinurie-Remission, Monate (Median, IQA) *	4,0 (4,0 - 8,0) n=5	8,0 (4,5 - 13,0) n=16	0,48	
Proteinurie-Relaps (%)	4 (57,1%)	5 (27,8%)	0,20	
Zeit zwischen Remission und Relaps der Proteinurie, Monate (Median, IQA)	3,5 (1,8 - 5,3) n=2	12,0 (3,0 - 20,8) n=4	0,48	
Proteinurie am Ende des Beobachtungszeitraums, g/Tag (Median, IQA)	1,6 (0,6 - 4,3) n=11	1,1 (0,4 - 3,5)	0,63	
Verdopplung des Serumkreatinins (%)	5 (38,5%)	2 (8,7%)	0,07	
Zeit zwischen CYC Start und Verdopplung des Serumkreatinins, Monate (Median, IQA) *	27,5 (16,8 - 39,3) n=4	35,5 (19,8 - 51,3)	>0,99	
Erreichen der Dialysepflichtigkeit (%)	1 (7,7%)	1 (4,3%)	>0,99	
Zeit zwischen CYC Start und Dialysepflichtigkeit, Monate (Median, IQA) *	70,0	9,0	-	
Anzahl verstorbener Patienten (%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)	>0,99	
Zeit zwischen CYC Start und versterben der Patienten, Monate (Median, IQA) *	-	8,0	-	
Notwendigkeit einer Drittlinien-Immunsuppression (%)	9 (69,2%)	9 (39,1%)	0,16	
Zeit zwischen Cyclophosphamid Ende und Drittlinien-Therapie, Monate (Median, IQA) *	2,0 (1,0 - 8,0)	0,0 (0,0 - 3,0)	0,14	
Drittlinien-Immunsuppression	Rituximab (%)	7 (53,8%)	7 (30,4%)	0,29
	Calcineurininhibitoren (%)	3 (23,1%)	3 (13,0%)	0,65
	Sonstige (%)	3 (23,1%)	3 (13,0%)	0,65
Anzahl der Patienten mit Infekt (%)	4 (33,3%) n=12	8 (40,0%) n=20	>0,99	
Gesamtbeobachtungszeit, Monate (Median, IQA)	76,0 (64,0 - 83,0)	74,0 (47,0 - 82,0)	0,46	

Tabelle 12: Dosierung und Effektivität der Zweitlinien-Cyclophosphamidtherapie bei PLA₂R1-positiven Patienten.

IQA: Interquartilsabstand; IFT: indirekter Immunfluoreszenztest; CR: komplette Remission; PR: partielle Remission; *: Zeit bis zum entsprechenden Endpunkt wurde nur für die Patienten angegeben, die den Endpunkt erreicht haben; Stand eine Angabe nicht für alle Patienten zur Verfügung, so wurde die Anzahl der vorhandenen Daten gesondert angegeben (n=X).

5. Diskussion und Ausblick

Da es sich bei der MGN um eine Autoimmunerkrankung handelt, spielen Immunsuppressiva seit Jahrzehnten eine zentrale Rolle bei der Therapie dieser Erkrankung (Couser, 2017). Für die Behandlung von Patienten mit primärer MGN hat sich die Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid und Steroiden als wirksame Therapieoption zum Erreichen einer Remission und Erhalt der Nierenfunktion herausgestellt (Jha et al., 2007, Fernández-Juárez et al., 2021). Zahlreiche Studien konnten die Wirksamkeit von Cyclophosphamid untermauern, weshalb auch in den aktuellen Leitlinien eine Therapie mit Cyclophosphamid insbesondere für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen wird (KDIGO, 2021). Es existieren verschiedene Schemata zur Anwendung von Cyclophosphamid, welche sowohl die intravenöse als auch die orale Verabreichungsform beinhalten. Da sich abhängig von der kumulativ verabreichten Cyclophosphamid-Dosis auch das zu erwartende Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen erhöht (van den Brand et al., 2017), ist die individuelle Höhe der Cyclophosphamid-Dosierung sorgsam zu evaluieren. Derzeit existieren noch keine Studien, die die intravenöse Cyclophosphamid-Therapie direkt mit der oralen Cyclophosphamid-Therapie bei primärer MGN vergleichen. Ziel dieser Promotionsarbeit war es, die verschiedenen Verabreichungsformen von Cyclophosphamid (oral vs. intravenös) hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei primärer MGN zu vergleichen. Zudem wurde die Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Nebenwirkungen unter der Therapie untersucht und in Bezug auf die Kumulativdosis und Verabreichungsform verglichen.

Bei vergleichbar hoher Kumulativdosis zeigten sich Hinweise für weniger therapieassoziierte Nebenwirkungen und eine bessere Wirksamkeit des intravenös verabreichten Cyclophosphamids verglichen zur oralen Therapie. Zudem deuten die Ergebnisse der Studie auf ein dosisabhängiges Auftreten von unerwünschten Therapienebenwirkungen hin, welche mit der Höhe des verabreichten Cyclophosphamids korrelieren und mit bisherigen Studien übereinstimmen (van den Brand et al., 2017).

5.1 Klinische Charakteristika der Behandlungsgruppen

Es wurden die klinischen Charakteristika von Patienten mit MGN zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses abhängig von der im Rahmen der Studie erhaltenen Therapie (Cyclophosphamid, keine Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva) miteinander verglichen. Es stellte sich heraus, dass Patienten, die im Verlauf eine Therapie mit Cyclophosphamid erhielten, eine schlechtere Nierenfunktion aufwiesen als die anderen beiden Patientengruppen. Dies zeigte sich anhand der höheren Serumkreatininwerte, der

niedrigeren GFR sowie der Höhe der Proteinurie. Insbesondere der Vergleich der Höhe der Proteinurie in der Cyclophosphamid-Gruppe mit der Patientengruppe ohne Immunsuppression zeigte große Unterschiede auf. Die Ergebnisse der Studie zeigen außerdem, dass Patienten mit Cyclophosphamid-Therapie signifikant häufiger an einer PLA₂R1-assoziierten Form der MGN mit hohen Antikörperspiegeln litten als Patienten, die keine Immunsuppression erhielten. Der Unterschied zur Gruppe der Patienten, die eine andere Immunsuppression erhielt, fiel etwas geringer aus und zeigte sich statistisch nicht signifikant. Insgesamt sprechen die Ergebnisse der Studie dafür, dass insbesondere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und hohen PLA₂R1-Antikörperspiegeln eine Therapie mit Cyclophosphamid erhielten. Dieses Vorgehen wird auch in den aktuellen Leitlinien der KDIGO empfohlen, in denen eine Therapie mit Alkylanzien insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion vorgesehen ist (Jha et al., 2007). Bei erhaltener Nierenfunktion kann auch ein abwartendes Vorgehen oder eine Therapie mit anderen Immunsuppressiva wie CNI oder Rituximab eingeleitet werden (KDIGO, 2021). Da Patienten, die keine Immunsuppression erhielten, statistisch signifikant seltener an einer PLA₂R1-assoziierten MGN litten, ist davon auszugehen, dass bei ihnen eine geringere Krankheitsaktivität vorlag als bei Patienten mit immunsuppressiver Therapie. Trotz dieser Annahme fanden sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Höhe des histologischen Stadiums nach Ehrenreich und Churg zwischen den drei Gruppen. Vielmehr sprechen die Daten tendenziell sogar dafür, dass mehr Patienten ohne immunsuppressive Therapie das höchste Stadium IV aufwiesen. Da die Zeitspanne zwischen Biopsie und Studieneinschluss in allen drei Gruppen unter einem Monat lag, lassen sich Unterschiede der Krankheitsaktivität und Nierenfunktion zwischen den Gruppen nicht auf diesen Faktor zurückführen.

5.2 Klinische Charakteristika von Patienten mit Cyclophosphamid Erstlinien-Therapie

Es wurden die klinischen Charakteristika von Patienten mit intravenöser und oraler Cyclophosphamid Erstlinien-Therapie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und Therapiestarts miteinander verglichen. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Nierenfunktion. Zum Zeitpunkt des Therapiestarts mit Cyclophosphamid hingegen hatte sich die Nierenfunktion in der oral therapierten Gruppe signifikant verschlechtert verglichen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Auffällig ist, dass sich dieser Prozess bei den intravenös behandelten Patienten zwar auch wiederfindet, die Verschlechterung der

Nierenfunktion jedoch deutlich geringer ausfiel. Auch die Höhe der Proteinurie lag sowohl zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses als auch zum Zeitpunkt des Therapiestarts mit Cyclophosphamid höher in der Gruppe der oral therapierten Patienten, obwohl dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. Diese Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass Patienten mit oraler Cyclophosphamid-Therapie eine höhere Krankheitsaktivität aufwiesen als Patienten mit intravenöser Cyclophosphamid-Therapie. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang der Faktor, dass sich statistisch signifikant mehr männliche Patienten in der Gruppe der oral therapierten Patienten mit PLA₂R1-assoziiierter MGN befanden. Studien belegen, dass männliche Patienten mit primärer MGN eine höhere Proteinurie aufweisen als Frauen (Cattran et al., 2008). Diese Beobachtungen konnten mit dem erhobenen Datenmaterial bestätigt werden.

Da sich zwischen Zeitpunkt des Studieneinschlusses und Therapiestarts mit Cyclophosphamid ein Rückgang der PLA₂R1-Antikörperspiegel in der oral therapierten Gruppe zeigte, ist anzunehmen, dass einige der oral behandelten Patienten bereits vor Therapiestart mit Cyclophosphamid eine beginnende immunologische Remission aufzeigten. Da die immunologische Remission zeitlich der klinischen Remission vorausgeht (Beck et al., 2009, Francis et al., 2016), lässt sich damit auch das Absinken der Proteinurie in der oral therapierten Gruppe zwischen Studieneinschluss und Therapiestart erklären. In der Gruppe der intravenös behandelten Patienten ließen sich zum Zeitpunkt des Therapiestarts höhere Proteinuriewerte verglichen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses feststellen, die gegen eine beginnende Remission sprachen. Dieses Ergebnis führt zu der Frage, ob Patienten mit beginnender immunologischer Remission überhaupt einer Therapie mit Cyclophosphamid hätten zugeführt werden müssen. Die Dynamik der PLA₂R1-Antikörperspiegel beinhaltet die Möglichkeit, dass bei einigen dieser Patienten eine klinische Remission auch ohne Einsatz von Cyclophosphamid eingetreten wäre. In diesem Fall wäre insbesondere unter Berücksichtigung potenzieller Therapienebenwirkungen (du Buf-Vereijken et al., 2004, Cattran und Brenchley, 2017) ein abwartendes Vorgehen eine mögliche Alternative.

Da die Zeitspanne zwischen Studieneinschluss und Therapiestart mit Cyclophosphamid in beiden Gruppen (oral und intravenös) etwa gleich lang war, bestand auch eine vergleichbare Wahrscheinlichkeit, vor Therapiestart eine Remission zu erzielen. Insgesamt lag der Anteil an Patienten mit PLA₂R1-assoziiierter MGN mit 88,9% (intravenös) bzw. 89,8% (oral) etwas höher als in der Literatur beschrieben (Beck et al., 2009). Da eine PLA₂R1-assoziierte MGN mit positiven Antikörperspiegeln eine hohe Krankheitsaktivität widerspiegelt (Hoxha et al., 2014b, De Vriese et al., 2017), ist nachvollziehbar, dass man

sich bei diesen Patienten für eine Erstlinien-Therapie mit Cyclophosphamid entschieden hat.

5.3 Orale vs. intravenöse Cyclophosphamid Erstlinien-Therapie

Ein Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit einer intravenösen mit einer oralen Cyclophosphamid Erstlinien-Therapie zu vergleichen. Es hat sich gezeigt, dass bei vergleichbarer Therapiedauer die oral behandelten Patienten eine insgesamt mehr als 2,5-fache Cyclophosphamid Kumulativdosis erhielten als intravenös behandelte Patienten. Obwohl die Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant waren, erreichten Patienten aus der oralen Cyclophosphamid-Gruppe tendenziell häufiger eine Proteinurie-Remission sowie eine Remission der PLA₂R1-Antikörper als intravenös behandelte Patienten. Auch die Relapsraten der Proteinurie waren bei den intravenös therapierten Patienten etwa doppelt so hoch wie in der oral therapierten Gruppe. In der oralen Cyclophosphamid-Gruppe kam es statistisch signifikant seltener zu einem Relaps der PLA₂R1-Antikörper als bei den intravenös behandelten Patienten. Am Ende des Beobachtungszeitraums war die Proteinurie mehr als dreimal so hoch in der intravenös behandelten Gruppe. Nicht außer Acht zu lassen ist die Tatsache, dass Patienten aus der oralen Cyclophosphamid-Gruppe häufiger unter Infekten litten und zudem auch zwei Patienten verstarben. Auch diese Erkenntnis könnte durch die erheblich höheren Kumulativdosen Cyclophosphamid in der oralen Therapiegruppe erklärt werden, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant zwischen den Gruppen war. Die Ergebnisse gehen jedoch mit anderen Studien einher, in denen bereits auf die dosisabhängige Toxizität und unerwünschten Nebenwirkungen von Cyclophosphamid aufmerksam gemacht wurde (van den Brand et al., 2017).

Zur Beantwortung der Frage, ob die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen allein auf den signifikant unterschiedlich hohen Kumulativdosierungen des Cyclophosphamids beruhen, wurde eine weitere Untersuchung durchgeführt. In diesem Vergleich wurden zwei Gruppen untersucht (oral und intravenös), die vergleichbare Kumulativdosierungen Cyclophosphamid erhielten. Zunächst fällt auf, dass bei Patienten mit intravenöser Therapie die Therapiedauer statistisch signifikant länger ausfiel als in der oral therapierten Gruppe. Daraus lässt sich ableiten, dass Patienten mit oraler Therapie in einem kürzeren Zeitraum höhere Kumulativdosen erhielten als Patienten mit intravenöser Therapie. Im Hinblick auf die Remissionsraten lässt sich festhalten, dass intravenös therapierte Patienten häufiger einen Rückgang der Proteinurie erzielten als oral behandelte Patienten. Eine komplette Remission der Proteinurie konnten weniger als die Hälfte der Patienten der oralen Gruppe

erreichen, wohingegen es unter den intravenös behandelten Patienten zwei Drittel der Patienten waren. Zudem lag die Höhe der Proteinurie in der intravenös behandelten Gruppe am Ende des Beobachtungszeitraums auch unter der Proteinurie der oral behandelten Gruppe. Die Relapsraten der Proteinurie waren in beiden Gruppen hoch. Die Unterschiede zeigten sich statistisch nicht signifikant zwischen den Gruppen, wiesen aber auf eine mögliche bessere Wirksamkeit der intravenösen Therapie hin.

Bei Betrachtung der Remissionsraten der PLA₂R1-Antikörper wurden ebenfalls bessere Ergebnisse in der intravenös behandelten Gruppe verzeichnet, wobei die Relapsrate in der oral behandelten Gruppe mit acht von neun Patienten sehr hoch ausfiel. Insgesamt betrachtet lässt sich festhalten, dass die Studie trotz statistisch nicht signifikanter Unterschiede Anhaltspunkte dafür liefert, dass bei vergleichbarer Kumulativdosis Cyclophosphamid bessere oder zumindest vergleichbare Remissionsraten mit einer intravenösen Therapie im Vergleich zur oralen Therapie erzielt werden können. Es stellte sich zudem heraus, dass unter den intravenös behandelten Patienten tendenziell seltener die Notwendigkeit einer Zweitlinien-Immunsuppression bestand. Während dies weniger als jeden zweiten Patienten aus der intravenösen Gruppe betraf, bestand die Notwendigkeit in der oralen Gruppe bei zwei Drittel der Patienten. Zudem erlitten oral behandelte Patienten öfter, jedoch nicht statistisch signifikant, einen Infekt unter der Therapie, was tendenziell für eine bessere Verträglichkeit einer intravenösen Cyclophosphamid-Therapie sprechen könnte.

Zusammenfassend liefert der generelle Vergleich der Erstlinien-Therapie mit Cyclophosphamid (intravenös vs. oral) Hinweise für eine bessere Effektivität der oralen Therapie, allerdings bei deutlich höheren verwendeten Kumulativdosierungen, mit etwas höheren Nebenwirkungsraten und zwei Todesfällen. Auf der anderen Seite zeigte die intravenöse Therapie bei vergleichbar hohen Cyclophosphamid-Dosen etwas bessere Remissionsraten und weniger therapieassoziierte Nebenwirkungen als die orale Therapie. Damit greifen die Ergebnisse die bisherigen Erkenntnisse zu Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis auf, die zeigen konnten, dass die intravenöse Therapie bei geringerer Kumulativdosis eine vergleichbare Effektivität und geringere Therapienebenwirkungen im Vergleich zur oralen Therapie aufweist (de Groot et al., 2009).

Daraus kann geschlussfolgert werden, dass die Unterschiede im klinischen Outcome erheblich von der Kumulativdosierung abhängig sind. Diese Erkenntnis könnte zu einer höheren Therapieadhärenz unter einer intravenös erfolgten Therapie führen und die Lebensqualität der Patienten auch während der Therapie bestmöglich wahren. Es ist zu vermuten, dass bedingt durch die über einen längeren Zeitraum verabreichten, niedrigeren Cyclophosphamid-Dosen im Rahmen einer intravenösen Therapie auch die Langzeitfolgen,

wie das Auftreten von Malignomen, seltener zu erwarten sein dürften. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser unerwünschten Therapiefolgen ist dosisabhängig und steigt mit der gesamt erhaltenen Kumulativdosis (van den Brand et al., 2017). Da der Fokus dieser Studie nicht auf der Häufigkeit des Auftretens von Malignomen im Langzeitverlauf der Behandlung bzw. auch darüber hinaus liegt, wäre hier ein weiterer Ansatzpunkt für Studien zu formulieren, in denen speziell die relevanten Nebenwirkungen von oraler- und intravenöser Cyclophosphamid-Therapie vertiefend betrachtet und verglichen werden.

5.4 Klinische Charakteristika von Patienten mit Cyclophosphamid Zweitlinien-Therapie

Eine weitere Untersuchung galt denjenigen Patienten, welche als Erstlinien-Therapie mit einer anderen Immunsuppression als Cyclophosphamid behandelt wurden. Obwohl sich statistisch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika zwischen Patienten mit Cyclophosphamid und Patienten mit einem anderen Immunsuppressivum als Zweitlinien-Therapie zeigten, scheinen Patienten, die Cyclophosphamid als Zweitlinien-Therapie erhielten, tendenziell häufiger an einer PLA₂R1-assoziierten MGN mit positiven Antikörperspiegeln gelitten zu haben. Dies kann auf eine höhere Krankheitsaktivität der MGN innerhalb dieser Gruppe hindeuten. Da sich die Charakteristika der Patienten zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant voneinander unterscheiden, ist davon auszugehen, dass die Entscheidung über die Art der Zweitlinien-Therapie (Cyclophosphamid oder anderes Immunsuppressivum) insgesamt abhängig von individuellen Präferenzen von Behandler und Patienten sowie hausinterner Standards erfolgten.

Patienten, die als Zweitlinien-Therapie Cyclophosphamid entweder in oraler oder intravenöser Form erhielten, unterschieden sich hinsichtlich der klinischen Charakteristika nicht signifikant voneinander. Auffallend war jedoch, dass sich in beiden Gruppen (oral bzw. intravenös) trotz der Notwendigkeit einer Zweitlinien-Therapie ein Absinken der PLA₂R1-Antikörperspiegel verglichen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses gezeigt hatte. Die Proteinurie hingegen zeigte sich in beiden Gruppen ansteigend im Vergleich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Auch kam es zu einer Verschlechterung der Retentionsparameter in beiden Gruppen. Dies lässt die Vermutung zu, dass Patienten, bei denen die Notwendigkeit zu einer Zweitlinien-Therapie bestand, bereits eine größere, irreversible Schädigung der Nieren aufwiesen, welche die eingeschränkte Nierenfunktion und den Anstieg der Proteinurie bedingte. Eine andere Erklärung hierfür könnte sein, dass

sich diese Patienten in einem beginnenden Relaps befanden und die PLA₂R1-Antikörperspiegel im Verlauf noch weiter angestiegen wären. Mit dem raschen Beginn der Zweitlinien-Therapie mit Cyclophosphamid sollte eine weitere Progression der Erkrankung aufgehalten werden. Die meisten Patienten erhielten als Erstlinien-Therapie Cyclosporin A, ein gut wirksames Therapeutikum bei primärer MGN (Cattran et al., 2001), welches auch in den KDIGO Leitlinien für Patienten mit moderatem- bis hohem Risiko für eine progrediente Nierenverschlechterung empfohlen wird (KDIGO, 2021).

Bezüglich der Entscheidung für eine Zweitlinien-Therapie mit Cyclophosphamid lässt sich festhalten, dass diese insbesondere bei Patienten, die eine Verschlechterung der Nierenfunktion aufwiesen, eingeleitet wurde. Diese Empfehlung geht einher mit den Leitlinien der KDIGO für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, in der die Therapie mit Alkylanzien empfohlen wird (KDIGO, 2021).

5.5 Orale vs. intravenöse Cyclophosphamid Zweitlinien-Therapie

Auch hinsichtlich der Zweitlinien-Therapie wurde die Wirksamkeit einer intravenösen mit einer oralen Cyclophosphamid-Therapie verglichen. Patienten mit einer PLA₂R1-assoziierten MGN, die als Zweitlinien-Therapie eine orale Cyclophosphamid-Behandlung erhielten, erzielten häufiger eine komplette Proteinurie-Remission als jene mit einer intravenösen Zweitlinien-Therapie. Wie bereits bei der Diskussion der Erstlinien-Therapie festgehalten, ist auch bei der Zweitlinien-Therapie mit Cyclophosphamid eine mehr als doppelt so hohe Kumulativdosis beim oralen Therapieschema verabreicht worden. Vor dem Hintergrund dieser deutlich höheren Kumulativdosis müssen daher auch die tendenziell besseren klinischen Ergebnisse hinsichtlich der Erleidens eines Proteinurie-Relapses und einer Verschlechterung der Nierenfunktion bewertet werden, welche unter den intravenös behandelten Patienten häufiger auftraten, wobei diese Unterschiede statistisch nicht signifikant waren. Dabei kam es trotz der höheren Dosis des Cyclophosphamids zu keinem vermehrten Auftreten von Infekten unter laufender Therapie in der Gruppe der oral behandelten Patienten. Dies ist eine interessante Beobachtung angesichts der bekannten dosisabhängigen Toxizität des Cyclophosphamids (van den Brand et al., 2017), wobei bei dieser Betrachtung die niedrigen Fallzahlen der Studienteilnehmer zu berücksichtigen sind. Ungeachtet dessen, dass die meisten Unterschiede der klinischen Endpunkte zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant waren, liefern die dargestellten Ergebnisse dieser Studie Hinweise dafür, dass bei einigen Patienten der Nutzen einer hoch dosierten oralen Cyclophosphamid-Therapie die potenziellen Risiken überwiegt. Zusätzlich kann man in diesem Kontext hervorheben, dass Patienten aus der oralen Cyclophosphamid-Gruppe

tendenziell seltener eine Drittlinien-Therapie benötigen, die wiederum eigene substanzabhängige Risiken und Therapienebenwirkungen mit sich bringt.

5.6 Limitationen der Arbeit

Wichtige Limitationen dieser Arbeit liegen in ihrem retrospektiven Protokoll sowie in den relativ kleinen Stichprobengrößen einer unkontrollierten Kohorte. Aufgrund des retrospektiven Studienprotokolls liegen keine kompletten Datensätze für jeden Patienten und jeden Zeitpunkt vor, sodass die Fallzahl für einige Fragestellungen gering ausgefallen war. Die kleine Patientenzahl schränkt somit die Aussagekraft der Studie ein, beispielsweise können Unterschiede zwischen den Gruppen keine statistische Signifikanz aufweisen, obwohl die Unterschiede durchaus ausgeprägt sind. Insbesondere die niedrige Anzahl an Patienten mit THSD7A-assoziiertes MGN (n=13) erlaubte keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen in Bezug auf diese Patientengruppe. Ebenfalls lagen für Patienten aus der Gruppe der Zweitlinien-Therapie mit Cyclophosphamid weniger vollständige Datensätze vor als für Patienten mit Erstlinien-Therapie. Des Weiteren ist aufgrund der retrospektiven Datenerhebung nicht sicher festzustellen, ob alle erhobenen Patientendaten vollständig dokumentiert wurden.

Es ist zudem anzumerken, dass die Therapie der Patienten nicht *per protocol*, sondern unkontrolliert erfolgte. Mögliche Abweichungen bei der Therapiedurchführung sind daher denkbar. Zudem ergibt sich hieraus ein mögliches Bias-Risiko, da die Zuteilung der Studienteilnehmer in die verschiedenen Therapiegruppen nicht nach einheitlichen Kriterien erfolgte. Eine weitere Limitation der Studie liegt darin, dass Patientenfaktoren, die unabhängig von dem Vorliegen der MGN einen Einfluss auf die Prognose haben könnten, keine Berücksichtigung finden (z.B. Zweiterkrankungen, Lebensstil, Umweltfaktoren).

5.7 Ausblick

Bei dieser Studie handelt es sich um die erste, die explizit die orale mit der intravenösen Cyclophosphamid-Therapie zur Behandlung der MGN vergleicht. Im Ergebnis kann die Studie erste Hinweise dafür liefern, welche Therapieform (oral oder intravenös) effektiver und nebenwirkungsärmer ist. Bei vergleichbar hoher Kumulativdosis zeigten sich Vorteile der intravenösen Cyclophosphamid-Therapie gegenüber der oralen Therapie. Da eine retrospektive Studie jedoch lediglich Ansätze liefern kann, bedarf es zum weiteren Beweis prospektiv angelegte Studien.

Insbesondere um eine verlässliche Aussage hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Malignomen im Langzeitverlauf treffen zu können, müssen weitere kontrollierte Studien folgen. Hierbei sollten auch mögliche Confounder, welche eine Kanzerogenese unabhängig von der Cyclophosphamid-Therapie begünstigen können (z.B. Rauchverhalten, Lebensstil), mitberücksichtigt werden. In diesem Zusammenhang wäre es ebenfalls von Interesse zu beobachten, ob und inwiefern sich bei vergleichbaren Kumulativdosierungen des Cyclophosphamids die Häufigkeiten des Auftretens von Malignomen in Abhängigkeit der verabreichten Applikationsform (oral oder intravenös) im Langzeitverlauf unterscheiden.

Vor dem Hintergrund der anhaltenden COVID-19-Pandemie gewinnt außerdem die Frage nach der Häufigkeit des Auftretens von Infektionen unter Cyclophosphamid-Therapie weiter an Bedeutung. Da die Datenerhebung der vorliegenden Studie vor Auftreten des neuartigen Coronavirus abgeschlossen war, ergibt sich hier ein Ansatzpunkt für weitere Forschung. Anknüpfend an die vorliegende Studie, wäre es von Bedeutung zu untersuchen, ob Patienten mit oraler bzw. intravenöser Cyclophosphamid-Therapie einem vergleichbar hohen Infektionsrisiko ausgesetzt sind. Hierbei sollte ebenfalls die Höhe der verabreichten Kumulativdosierung Berücksichtigung finden.

Es ist möglich, dass in Zukunft noch weitere Antigene identifiziert werden, die eine primäre MGN auslösen und eine noch differenziertere Betrachtung und Behandlung der Patienten notwendig machen. Daher ist die Frage nach der idealen Therapie für Patienten mit MGN eine auf Langfristigkeit basierende Forschungsfrage, welche die Wichtigkeit der Erfassung und Dokumentation dieser Patienten - wie bei allen seltenen Erkrankungen - in zentralen Registern verdeutlicht.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass Cyclophosphamid (sowohl oral als auch intravenös) eine wirksame Therapieoption zur Behandlung der primären MGN darstellt und geht damit mit bestehenden Studien einher (Jha et al., 2007, Fernández-Juárez et al., 2021). Zudem ließen sich bei Patienten mit hoher Cyclophosphamid-Kumulativedosis häufiger unerwünschte Therapienebenwirkungen erkennen. Diese Ergebnisse knüpfen ebenfalls an die bestehende Literatur an, in der die dosisabhängige Toxizität von Cyclophosphamid beschrieben wird (van den Brand et al., 2017). Die hoch dosierte Cyclophosphamid-Therapie zeigte sich insgesamt etwas effektiver als eine Therapie mit niedrig dosiertem Cyclophosphamid.

Eine neue Erkenntnis dieser Arbeit liegt in der Beobachtung, dass bei vergleichbar hohen Cyclophosphamid-Dosierungen die intravenöse Therapie eine bessere Effektivität mit weniger therapieassoziierten Nebenwirkungen zeigt als die oral durchgeführte Therapie. Für das Krankheitsbild der ANCA-assoziierten Vaskulitis konnten Studien bereits Vorteile einer intravenös durchgeführten Cyclophosphamid-Therapie gegenüber einer oralen Therapie nachweisen (La-Crette et al., 2018). Die vorliegende Arbeit zeigt erstmals diesen Unterschied für das Krankheitsbild der MGN.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie Hinweise dafür liefern, dass die intravenöse Cyclophosphamid-Therapie eine effektive Therapieoption zur Behandlung der primären MGN darstellt und im Vergleich zur oralen Cyclophosphamid-Therapie mit weniger therapieassoziierten Nebenwirkungen einhergeht.

7. Summary

In this work, it was shown that cyclophosphamide (oral or intravenous) is an effective therapeutic option in the treatment of patients with membranous nephropathy (MN). This finding is in line with existing studies demonstrating the effectiveness of cyclophosphamide (Jha et al., 2007, Fernández-Juárez et al., 2021). Furthermore, patients receiving high doses of cyclophosphamide showed more often therapy-related side effects than patients who received lower doses of cyclophosphamide. These findings have also been described previously in the literature, showing the dose-dependent toxicity of cyclophosphamide (van den Brand et al., 2017). Moreover, high doses of cyclophosphamide showed better effects than low doses.

The novelty of this study lies in the observation that treatment with intravenous cyclophosphamide showed better effectiveness with less side effects than oral cyclophosphamide treatment, although comparable cumulative doses of cyclophosphamide were used in both protocols. Other studies have already shown the advantages of intravenous cyclophosphamide treatment compared to oral treatment for patients with ANCA-associated vasculitis (La-Crette et al., 2018). This work is the first to compare intravenous and oral cyclophosphamide therapies in patients with MN.

In conclusion, the results of this study indicate that an intravenous cyclophosphamide therapy is an effective option in the treatment of patients with primary MN showing less side effects than oral treatment with cyclophosphamide.

8. Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer - Angiotensin-converting-enzyme Hemmer

ACTH - Adrenocorticotropes Hormon

ANCA - Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper

BSA - Bovines Serumalbumin

CNI - Calcineurininhibitoren

CsA - Cyclosporin A

CYC - Cyclophosphamid

DNA - Desoxyribonukleinsäure

ELISA - Enzyme-linked immunosorbent assay

EUC - Elektronenmikroskopisches Stadium der membranösen Glomerulonephritis nach Ehrenreich und Churg

GBM - Glomeruläre Basalmembran

GFR - Glomeruläre Filtrationsrate

HBeAg - Hepatitis-B-Virus e-Antigen

HLA - Human leukocyte antigen

HTRA 1 - High temperature requirement protein A1

IFT - Immunfluoreszenztest

IFTA - Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie

IgG - Immunglobulin G

KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KG - Körpergewicht

KI - Konfidenzintervall

MGN - Membranöse Glomerulonephritis

MMF - Mycophenolat-Mofetil

MN - Membranous nephropathy

NCAM 1 - Neural cell adhesion molecule 1

NELL-1 - Neural epidermal growth factor-like 1

NEP - Neutrale Endopeptidase

PLA₂R1 - Phospholipase A₂ Rezeptor 1

SNP - Single nucleotide polymorphisms

THSD7A - Thrombospondin type-1 domain-containing protein 7A

9. Literaturverzeichnis

- AKIYAMA, S., IMAI, E. & MARUYAMA, S. 2019. Immunology of membranous nephropathy. *F1000Res*, 8.
- AL-RABADI, L. F., CAZA, T., TRIVIN-AVILLACH, C., RODAN, A. R., ANDEEN, N., HAYASHI, N., WILLIAMS, B., REVELO, M. P., CLAYTON, F., ABRAHAM, J., LIN, E., LIU, W., ZOU, C. J., RAMKUMAR, N., CUMMINS, T., WILKEY, D. W., KAWALIT, I., HERZOG, C., STOREY, A., EDMONDSON, R., SJOBERG, R., YANG, T., CHIEN, J., MERCHANT, M., ARTHUR, J., KLEIN, J., LARSEN, C. & BECK, L. H., JR. 2021. Serine Protease HTRA1 as a Novel Target Antigen in Primary Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 32 (7) 1666-1681.
- ALFAADHEL, T. & CATTRAN, D. 2015. Management of Membranous Nephropathy in Western Countries. *Kidney Dis (Basel)*, 1, 126-137.
- BECH, A. P., HOFSTRA, J. M., BRENCHLEY, P. E. & WETZELS, J. F. 2014. Association of anti-PLA(2)R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9, 1386-1392.
- BECK, L. H., JR., BONEGIO, R. G., LAMBEAU, G., BECK, D. M., POWELL, D. W., CUMMINS, T. D., KLEIN, J. B. & SALANT, D. J. 2009. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 361, 11-21.
- BECK, L. H., JR., FERVENZA, F. C., BECK, D. M., BONEGIO, R. G., MALIK, F. A., ERICKSON, S. B., COSIO, F. G., CATTRAN, D. C. & SALANT, D. J. 2011. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 22, 1543-1550.
- BECK, L. H., JR. & SALANT, D. J. 2014. Membranous nephropathy: from models to man. *J Clin Invest*, 124, 2307-2314.
- BERG, A. L., NILSSON-EHLE, P. & ARNADOTTIR, M. 1999. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int*, 56, 1534-1543.
- BHIMMA, R. & COOVADIA, H. M. 2004. Hepatitis B virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol*, 24, 198-211.
- BOBART, S. A., DE VRIESE, A. S., PAWAR, A. S., ZAND, L., SETHI, S., GIESEN, C., LIESKE, J. C. & FERVENZA, F. C. 2019. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int*, 95, 429-438.
- BRANTEN, A. J., DU BUF-VEREIJKEN, P. W., VERVLOET, M. & WETZELS, J. F. 2007. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis*, 50, 248-256.
- CATTRAN, D. 2005. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol*, 16, 1188-1194.
- CATTRAN, D. & BRENCHLEY, P. 2017. Membranous nephropathy: thinking through the therapeutic options. *Nephrol Dial Transplant*, 32, i22-i29.
- CATTRAN, D. C., APPEL, G. B., HEBERT, L. A., HUNSICKER, L. G., POHL, M. A., HOY, W. E., MAXWELL, D. R. & KUNIS, C. L. 2001. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int*, 59, 1484-1490.

- CATTRAN, D. C., REICH, H. N., BEANLANDS, H. J., MILLER, J. A., SCHOLEY, J. W. & TROYANOV, S. 2008. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 23, 2247-2253.
- CHEN, A., FRANK, R., VENTO, S., CROSBY, V., CHANDRA, M., GAUTHIER, B., VALDERRAMA, E. & TRACHTMAN, H. 2007. Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy, and long-term outcome. *BMC Nephrol*, 8, 11.
- CHURG, J. & EHRENREICH, T. 1973. Membranous nephropathy. *Perspect Nephrol Hypertens*, 1 Pt 1, 443-448.
- COENEN, M. J., HOFSTRA, J. M., DEBIEC, H., STANESCU, H. C., MEDLAR, A. J., STENGEL, B., BOLAND-AUGÉ, A., GROOTHUISMINK, J. M., BOCKENHAUER, D., POWIS, S. H., MATHIESON, P. W., BRECHLEY, P. E., KLETA, R., WETZELS, J. F. & RONCO, P. 2013. Phospholipase A2 receptor (PLA2R1) sequence variants in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 24, 677-683.
- COUSER, W. G. 2017. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12, 983-997.
- DAHAN, K., DEBIEC, H., PLAISIER, E., CACHANADO, M., ROUSSEAU, A., WAKSELMAN, L., MICHEL, P. A., MIHOUT, F., DUSSOL, B., MATIGNON, M., MOUSSON, C., SIMON, T. & RONCO, P. 2017. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol*, 28, 348-358.
- DÄHNRIK, C., KOMOROWSKI, L., PROBST, C., SEITZ-POLSKI, B., ESNAULT, V., WETZELS, J. F., HOFSTRA, J. M., HOXHA, E., STAHL, R. A., LAMBEAU, G., STÖCKER, W. & SCHLUMBERGER, W. 2013. Development of a standardized ELISA for the determination of autoantibodies against human M-type phospholipase A2 receptor in primary membranous nephropathy. *Clin Chim Acta*, 421, 213-218.
- DE GROOT, K., HARPER, L., JAYNE, D. R., FLORES SUAREZ, L. F., GREGORINI, G., GROSS, W. L., LUQMANI, R., PUSEY, C. D., RASMUSSEN, N., SINICO, R. A., TESAR, V., VANHILLE, P., WESTMAN, K. & SAVAGE, C. O. 2009. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 150, 670-680.
- DE VRIESE, A. S., GLASSOCK, R. J., NATH, K. A., SETHI, S. & FERVENZA, F. C. 2017. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 28, 421-430.
- DEBIEC, H., GUIGONIS, V., MOUGENOT, B., DECOBERT, F., HAYMANN, J. P., BENSMAN, A., DESCHENES, G. & RONCO, P. M. 2002. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med*, 346, 2053-2060.
- DEBIEC, H., LEFEU, F., KEMPER, M. J., NIAUDET, P., DESCHENES, G., REMUZZI, G., ULINSKI, T. & RONCO, P. 2011. Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. *N Engl J Med*, 364, 2101-2110.
- DEBIEC, H. & RONCO, P. 2014. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update. *Semin Immunopathol*, 36, 381-397.
- DU BUF-VEREIJKEN, P. W., BRANTEN, A. J. & WETZELS, J. F. 2004. Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dial Transplant*, 19, 1142-1148.
- FERNÁNDEZ-JUÁREZ, G., ROJAS-RIVERA, J., LOGT, A. V., JUSTINO, J., SEVILLANO, A., CARAVACA-FONTÁN, F., ÁVILA, A., RABASCO, C., CABELLO, V., VARELA,

- A., DÍEZ, M., MARTÍN-REYES, G., DIEZHANDINO, M. G., QUINTANA, L. F., AGRAZ, I., GÓMEZ-MARTINO, J. R., CAO, M., RODRÍGUEZ-MORENO, A., RIVAS, B., GALEANO, C., BONET, J., ROMERA, A., SHABAKA, A., PLAISIER, E., ESPINOSA, M., EGIDO, J., SEGARRA, A., LAMBEAU, G., RONCO, P., WETZELS, J. & PRAGA, M. 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 Int*, 99, 986-998.
- FERVENZA, F. C., APPEL, G. B., BARBOUR, S. J., ROVIN, B. H., LAFAYETTE, R. A., ASLAM, N., JEFFERSON, J. A., GIPSON, P. E., RIZK, D. V., SEDOR, J. R., SIMON, J. F., MCCARTHY, E. T., BRENCHLEY, P., SETHI, S., AVILA-CASADO, C., BEANLANDS, H., LIESKE, J. C., PHILIBERT, D., LI, T., THOMAS, L. F., GREEN, D. F., JUNCOS, L. A., BEARA-LASIC, L., BLUMENTHAL, S. S., SUSSMAN, A. N., ERICKSON, S. B., HLADUNEWICH, M., CANETTA, P. A., HEBERT, L. A., LEUNG, N., RADHAKRISHNAN, J., REICH, H. N., PARIKH, S. V., GIPSON, D. S., LEE, D. K., DA COSTA, B. R., JUNI, P. & CATTRAN, D. C. 2019. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*, 381, 36-46.
- FRANCIS, J. M., BECK, L. H., JR. & SALANT, D. J. 2016. Membranous Nephropathy: A Journey From Bench to Bedside. *Am J Kidney Dis*, 68, 138-147.
- GLASSOCK, R. J. 2009. Human idiopathic membranous nephropathy--a mystery solved? *N Engl J Med*, 361, 81-83.
- HARA, S., TSUJI, T., FUKASAWA, Y., HISANO, S., MORITO, S., HYODO, T., GOTO, S., NISHI, S., YOSHIMOTO, A. & ITOH, T. 2019. Clinicopathological characteristics of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-associated membranous nephropathy. *Virchows Arch*, 474, 735-743.
- HEYMANN, W., HACKEL, D. B., HARWOOD, S., WILSON, S. G. & HUNTER, J. L. 1959. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med*, 100, 660-664.
- HOFSTRA, J. M., DEBIEC, H., SHORT, C. D., PELLÉ, T., KLETA, R., MATHIESON, P. W., RONCO, P., BRENCHLEY, P. E. & WETZELS, J. F. 2012. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 23, 1735-1743.
- HOU, J. H., ZHU, H. X., ZHOU, M. L., LE, W. B., ZENG, C. H., LIANG, S. S., XU, F., LIANG, D. D., SHAO, S. J., LIU, Y. & LIU, Z. H. 2018. Changes in the Spectrum of Kidney Diseases: An Analysis of 40,759 Biopsy-Proven Cases from 2003 to 2014 in China. *Kidney Dis (Basel)*, 4, 10-19.
- HOWMAN, A., CHAPMAN, T. L., LANGDON, M. M., FERGUSON, C., ADU, D., FEEHALLY, J., GASKIN, G. J., JAYNE, D. R., O'DONOGHUE, D., BOULTON-JONES, M. & MATHIESON, P. W. 2013. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet*, 381, 744-751.
- HOXHA, E. 2017. Membranöse Glomerulonephritis. *Der Nephrologe*, 12, 367-376.
- HOXHA, E., BECK, L. H., JR., WIECH, T., TOMAS, N. M., PROBST, C., MINDORF, S., MEYER-SCHWESINGER, C., ZAHNER, G., STAHL, P. R., SCHOPPER, R., PANZER, U., HARENDZA, S., HELMCHEN, U., SALANT, D. J. & STAHL, R. A. 2017a. An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 28, 520-531.

- HOXHA, E., HARENDZA, S., PINNSCHMIDT, H., PANZER, U. & STAHL, R. A. 2014a. M-type phospholipase A2 receptor autoantibodies and renal function in patients with primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9, 1883-1890.
- HOXHA, E., HARENDZA, S., ZAHNER, G., PANZER, U., STEINMETZ, O., FECHNER, K., HELMCHEN, U. & STAHL, R. A. 2011. An immunofluorescence test for phospholipase-A₂-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 26, 2526-2532.
- HOXHA, E. & STAHL, R. A. 2015. Membranous Nephropathy: The Journey Continues. *EBioMedicine*, 2, 374-375.
- HOXHA, E. & STAHL, R. A. K. 2018. Klinische Bedeutung von Autoantikörpern bei der membranösen Glomerulonephritis. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*, 47, 508-515.
- HOXHA, E., THIELE, I., ZAHNER, G., PANZER, U., HARENDZA, S. & STAHL, R. A. 2014b. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 25, 1357-1366.
- HOXHA, E., VON HAXTHAUSEN, F., WIECH, T. & STAHL, R. A. K. 2017b. Membranous nephropathy-one morphologic pattern with different diseases. *Pflugers Arch*, 469, 989-996.
- JANDA, S. P. 2010. Bilateral renal vein thrombosis and pulmonary embolism secondary to membranous glomerulonephritis treated with percutaneous catheter thrombectomy and localized thrombolytic therapy. *Indian J Nephrol*, 20, 152-155.
- JHA, V., GANGULI, A., SAHA, T. K., KOHLI, H. S., SUD, K., GUPTA, K. L., JOSHI, K. & SAKHUJA, V. 2007. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 18, 1899-1904.
- JOHNSON, R. J. & COUSER, W. G. 1990. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int*, 37, 663-676.
- KANIGICHERLA, D. A. K., HAMILTON, P., CZAPLA, K. & BRECHLEY, P. E. 2018. Intravenous pulse cyclophosphamide and steroids induce immunological and clinical remission in New-incident and relapsing primary membranous nephropathy. *Nephrology (Carlton)*, 23, 60-68.
- KATTAH, A., AYALON, R., BECK, L. H., JR., SETHI, S., SANDOR, D. G., COSIO, F. G., GANDHI, M. J., LORENZ, E. C., SALANT, D. J. & FERVENZA, F. C. 2015. Anti-phospholipase A(2) receptor antibodies in recurrent membranous nephropathy. *Am J Transplant*, 15, 1349-1359.
- KDIGO 2021. KDIGO 2021 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF GLOMERULAR DISEASES. *Kidney Int (2021)* 100, 128-139.
- KERJASCHKI, D. & FARQUHAR, M. G. 1982. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 79, 5557-5561.
- KERJASCHKI, D. & NEALE, T. J. 1996. Molecular mechanisms of glomerular injury in rat experimental membranous nephropathy (Heymann nephritis). *J Am Soc Nephrol*, 7, 2518-2526.
- KRONBICHLER, A., OH, J., MEIJERS, B., MAYER, G. & SHIN, J. I. 2017. Recent Progress in Deciphering the Etiopathogenesis of Primary Membranous Nephropathy. *Biomed Res Int*, 2017, 1936372.

- LA-CRETTE, J., ROYLE, J., LANYON, P. C., FERRARO, A., BUTLER, A. & PEARCE, F. A. 2018. Long-term outcomes of daily oral vs. pulsed intravenous cyclophosphamide in a non-trial setting in ANCA-associated vasculitis. *Clin Rheumatol*, 37, 1085-1090.
- LAI, W. L., YE, H. T., CHEN, P. M., CHAN, C. K., CHIANG, W. C., CHEN, Y. M., WU, K. D. & TSAI, T. J. 2015. Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Formos Med Assoc*, 114, 102-111.
- LIU, D., ZHANG, J., SHI, Y. & LIU, Z. 2019. Gene polymorphism and risk of idiopathic membranous nephropathy. *Life Sci*, 229, 124-131.
- MAHMUD, M., PINNSCHMIDT, H. O., REINHARD, L., HARENDZA, S., WIECH, T., STAHL, R. A. K. & HOXHA, E. 2019. Role of phospholipase A2 receptor 1 antibody level at diagnosis for long-term renal outcome in membranous nephropathy. *PLoS One*, 14, e0221293.
- MAIFATA, S. M., HOD, R., ZAKARIA, F. & ABD GHANI, F. 2019. Primary Membranous Glomerulonephritis: The Role of Serum and Urine Biomarkers in Patient Management. *Biomedicines*, 7 (4): 86.
- MATHRANI, V., ALEJMI, A., GRIFFIN, S. & ROBERTS, G. 2017. Intravenous cyclophosphamide and oral prednisolone is a safe and effective treatment option for idiopathic membranous nephropathy. *Clin Kidney J*, 10, 450-454.
- MURTAS, C., ALLEGRI, L. & GHIGGERI, G. M. 2013. Circulating antipodocyte antibodies in membranous nephropathy: new findings. *Am J Kidney Dis*, 62, 12-15.
- PONTICELLI, C., ALTIERI, P., SCOLARI, F., PASSERINI, P., ROCCATELLO, D., CESANA, B., MELIS, P., VALZORIO, B., SASDELLI, M., PASQUALI, S., POZZI, C., PICCOLI, G., LUPO, A., SEGAGNI, S., ANTONUCCI, F., DUGO, M., MINARI, M., SCALIA, A., PEDRINI, L., PISANO, G., GRASSI, C., FARINA, M. & BELLAZZI, R. 1998. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 9, 444-450.
- PONTICELLI, C. & GLASSOCK, R. J. 2014. Glomerular diseases: membranous nephropathy--a modern view. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9, 609-616.
- PONTICELLI, C., PASSERINI, P., SALVADORI, M., MANNO, C., VIOLA, B. F., PASQUALI, S., MANDOLFO, S. & MESSA, P. 2006. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 47, 233-240.
- PONTICELLI, C., ZUCCHELLI, P., PASSERINI, P., CESANA, B., LOCATELLI, F., PASQUALI, S., SASDELLI, M., REDAELLI, B., GRASSI, C., POZZI, C. & ET AL. 1995. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int*, 48, 1600-1604.
- POZDZIK, A., BROCHERIOU, I., DAVID, C., TOUZANI, F., GOUJON, J. M. & WISSING, K. M. 2018. Membranous Nephropathy and Anti-Podocytes Antibodies: Implications for the Diagnostic Workup and Disease Management. *Biomed Res Int*, 2018, 6281054.
- PRAGA, M., BARRIO, V., JUAREZ, G. F. & LUNO, J. 2007. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int*, 71, 924-930.
- RAMACHANDRAN, R., KUMAR, V., KUMAR, A., YADAV, A. K., NADA, R., KUMAR, H., KUMAR, V., RATHI, M., KOHLI, H. S., GUPTA, K. L., SAKHUJA, V. & JHA, V. 2016. PLA2R antibodies, glomerular PLA2R deposits and variations in PLA2R1 and HLA-DQA1 genes in primary membranous nephropathy in South Asians. *Nephrol Dial Transplant*, 31, 1486-1493.

- RIHOVA, Z., HONSOVA, E., MERTA, M., JANCOVA, E., RYSAVA, R., REITEROVA, J., ZABKA, J. & TESAR, V. 2005. Secondary membranous nephropathy--one center experience. *Ren Fail*, 27, 397-402.
- ROJAS-RIVERA, J. E., CARRIAZO, S. & ORTIZ, A. 2019. Treatment of idiopathic membranous nephropathy in adults: KDIGO 2012, cyclophosphamide and cyclosporine A are out, rituximab is the new normal. *Clin Kidney J*, 12, 629-638.
- RONCO, P. & DEBIEC, H. 2005. Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to alloimmunization. *J Am Soc Nephrol*, 16, 1205-1213.
- RONCO, P., PLAISIER, E. & DEBIEC, H. 2021. Advances in Membranous Nephropathy. *J Clin Med*, 10, 607.
- RUGGENENTI, P., CRAVEDI, P., CHIANCA, A., PERNA, A., RUGGIERO, B., GASPARI, F., RAMBALDI, A., MARASA, M. & REMUZZI, G. 2012. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 23, 1416-1425.
- SANTOS, J. E., FIEL, D., SANTOS, R., VICENTE, R., AGUIAR, R., SANTOS, I., AMOEDO, M. & PIRES, C. 2019. Rituximab use in adult glomerulopathies and its rationale. *J Bras Nefrol*, 42(1): 77-93.
- SETHI, S., MADDEN, B., DEBIEC, H., MORELLE, J., CHARLESWORTH, M. C., GROSS, L., NEGRON, V., BUOB, D., CHAUDHRY, S., JADOUL, M., FERVENZA, F. C. & RONCO, P. 2021. Protocadherin 7-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 32, 1249-1261.
- SINICO, R. A., MEZZINA, N., TREZZI, B., GHIGGERI, G. M. & RADICE, A. 2016. Immunology of membranous nephropathy: from animal models to humans. *Clin Exp Immunol*, 183, 157-165.
- STAHL, R. A., REINHARD, L. & HOXHA, E. 2019. Characterization of autoantibodies in primary membranous nephropathy and their clinical significance. *Expert Rev Clin Immunol*, 15, 165-175.
- STAHL, R. A. K. & HOXHA, E. 2019. [Membranous glomerulonephritis : An example of individualized medicine in nephrology]. *Internist (Berl)*, 60, 440-449.
- STANESCU, H. C., ARCOS-BURGOS, M., MEDLAR, A., BOCKENHAUER, D., KOTTGEN, A., DRAGOMIRESCU, L., VOINESCU, C., PATEL, N., PEARCE, K., HUBANK, M., STEPHENS, H. A., LAUNDY, V., PADMANABHAN, S., ZAWADZKA, A., HOFSTRA, J. M., COENEN, M. J., DEN HEIJER, M., KIEMENEY, L. A., BACQ-DAIAN, D., STENGEL, B., POWIS, S. H., BRENCHLEY, P., FEEHALLY, J., REES, A. J., DEBIEC, H., WETZELS, J. F., RONCO, P., MATHIESON, P. W. & KLETA, R. 2011. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 364, 616-626.
- SVOBODOVA, B., HONSOVA, E., RONCO, P., TESAR, V. & DEBIEC, H. 2013. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 28, 1839-1844.
- TOMAS, N. M., BECK, L. H., JR., MEYER-SCHWESINGER, C., SEITZ-POLSKI, B., MA, H., ZAHNER, G., DOLLA, G., HOXHA, E., HELMCHEN, U., DABERT-GAY, A. S., DEBAYLE, D., MERCHANT, M., KLEIN, J., SALANT, D. J., STAHL, R. A. K. & LAMBEAU, G. 2014. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 371, 2277-2287.
- TORRES, A., DOMINGUEZ-GIL, B., CARRENO, A., HERNANDEZ, E., MORALES, E., SEGURA, J., GONZALEZ, E. & PRAGA, M. 2002. Conservative versus

- immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*, 61, 219-227.
- VAN BRUGGEN, M. C., KRAMERS, C., WALGREEN, B., ELEMA, J. D., KALLENBERG, C. G., VAN DEN BORN, J., SMEENK, R. J., ASSMANN, K. J., MULLER, S., MONESTIER, M. & BERDEN, J. H. 1997. Nucleosomes and histones are present in glomerular deposits in human lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 12, 57-66.
- VAN DE LOGT, A. E., BEERENHOUT, C. H., BRINK, H. S., VAN DE KERKHOF, J. J., WETZELS, J. F. & HOFSTRA, J. M. 2015. Synthetic ACTH in High Risk Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: A Prospective, Open Label Cohort Study. *PLoS One*, 10, e0142033.
- VAN DE LOGT, A. E., HOFSTRA, J. M. & WETZELS, J. F. 2016. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 9, 1463-1478.
- VAN DEN BRAND, J., RUGGENENTI, P., CHIANCA, A., HOFSTRA, J. M., PERNA, A., RUGGIERO, B., WETZELS, J. F. M. & REMUZZI, G. 2017. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 28, 2729-2737.
- WIECH, T., STAHL, R. A. K. & HOXHA, E. 2019. Diagnostic role of renal biopsy in PLA2R1-antibody-positive patients with nephrotic syndrome. *Mod Pathol*, 32, 1320-1328.
- WINFIELD, J. B., FAIFERMAN, I. & KOFFLER, D. 1977. Avidity of anti-DNA antibodies in serum and IgG glomerular eluates from patients with systemic lupus erythematosus. Association of high avidity antinative DNA antibody with glomerulonephritis. *J Clin Invest*, 59, 90-96.
- YUNG, S. & CHAN, T. M. 2015. Mechanisms of Kidney Injury in Lupus Nephritis - the Role of Anti-dsDNA Antibodies. *Front Immunol*, 6, 475.

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit und auch während des gesamten Medizinstudiums unterstützt haben.

Besonders hervorheben möchte ich Herrn PD Dr. Hoxha für die zu jeder Zeit hervorragende Betreuung: Herzlichen Dank für die vielen Anregungen, Denkanstöße und interessanten Gespräche, die meine Arbeit entscheidend vorangebracht haben!

Zudem möchte ich mich bei meiner zweiten Betreuerin Frau Prof. Harendza bedanken, ebenso wie bei allen weiteren Beteiligten, die am Aufbau und der Datenerhebung des Nierenregisters mitgewirkt haben.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinem Partner für die großartige Unterstützung während des Studiums und auch in allen anderen Lebenslagen - Ihr seid großartig.

11. Lebenslauf

12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: