

Untersuchung der prozentualen Senkung des PLA2R-Antikörper-Spiegels nach immunsuppressiver Therapie und dessen prognostische Relevanz bei Patienten mit membranöser Nephropathie

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.)
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Marc Miran
aus Marburg

2024

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Elion Hoxha

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Thorsten Wiech

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Thorsten Wiech

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Sigrid Harendza

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Hans-Willi Mitträcker

Datum der mündlichen Prüfung: 04.12.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Pathogenese.....	2
1.3 Klinische Präsentation.....	5
1.4 Diagnostik.....	6
1.5 Therapie.....	7
1.5.1 Supportive Therapie	8
1.5.2 Alkylantien	9
1.5.3 Calcineurin-Inhibitoren	9
1.5.4 Rituximab.....	10
1.5.5 Prognose	11
1.6 Rolle des PLA2R-Ak-Spiegels in der Therapie	11
2. Fragestellung.....	15
3. Material und Methoden	16
3.1 Patientendaten.....	16
3.2 Studiendesign	17
3.3 Endpunkte	17
3.4 Statistische Analyse	17
4. Ergebnisse.....	19
4.1 Klinische Charakteristika der Gesamtkohorte	19
4.2 Klinische Charakteristika von PLA2R-positiven Patienten.....	19
4.3 Klinische Parameter vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie	22
4.4 Analyse der Patientendaten je nach Senkung der PLA2R-Ak-Spiegel	24
4.5 Verlauf des PLA2R-Ak-Spiegels und der Proteinurie nach Start einer immunsuppressiven Therapie über 9 Monate	31
5. Diskussion	39
5.1 Klinische Charakteristika der Patientenkohorte	39
5.2 Klinische Charakteristika von PLA2R-positiven Patienten.....	40
5.3 Klinische Parameter vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie	41
5.4 Klinische Unterschiede der Patienten je nach Stärke des Abfalls der PLA2R-Ak ..	42

5.5 Darstellung von PLA2R-Ak-Spiegel und Proteinurie in den ersten 9 Monaten nach Beginn einer immunsuppressiven Therapie	44
5.6 Limitationen der Arbeit	46
5.7 Ausblick.....	47
6. Zusammenfassung	48
7. Summary	49
8. Abkürzungsverzeichnis	50
9. Literaturverzeichnis	52
10. Erklärung des Eigenanteils	61
11. Eidesstattliche Versicherung	62
12. Danksagung.....	63

1. Einleitung

Die Hauptfunktionen der Niere sind die Regulation des Elektrolyt- und Wasserhaushalts, die Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen, die Regulation des Säure-Basen-Haushalts, des Blutdrucks und des Blutvolumens sowie die Produktion der Hormone Erythropoetin und $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$ (Huppelsberg und Walter, 2009). Die kleinste Funktionseinheit der Niere ist das Nephron. Ein Nephron setzt sich zusammen aus einem Nierenkörperchen (Glomerulus) und dem angeschlossenen Tubulussystem. Ein Glomerulus besteht aus einem Gefäßknäuel und der Bowman-Kapsel. Im Glomerulus entsteht der Primärharn per Ultrafiltration durch die Blut-Harn-Schranke. Die Blut-Harn-Schranke besteht aus dem fenestrierten Endothel der Kapillarschlingen, der glomerulären Basalmembran (GBM) und dem viszeralen Blatt der Bowman-Kapsel. Das viszerale Blatt der Bowman-Kapsel wird von den Podozyten und ihren verzweigten Primär- und Sekundärfortsätzen gebildet. Zu der Blut-Harn-Schranke gehören auch Schlitz-Diaphragmen, welche die Zellzwischenräume der Podozyten-Fortsätze durchspannen (Schiebler und Korf, 2007). Die Blut-Harn-Schranke ermöglicht eine selektive Filtration der molekularen Bestandteile des Blutes und lässt nur Wasser und kleine gelöste Teilchen übertreten, während Blutzellen und große Proteine zurückgehalten werden. Negativ geladene Moleküle werden schlechter filtriert als solche, die ungeladen oder positiv geladen sind (Pape et al., 2023). Wenn die Architektur der Blut-Harn-Schranke gestört ist, können auch größere Proteine diese passieren und es kann zu einem nephrotischen Syndrom kommen (Stahl und Hoxha, 2019). Das nephrotische Syndrom ist durch eine große Proteinurie ($>3,5 \text{ g/d}$) gekennzeichnet, die mit Ödemen, einer Hypalbuminämie und einer Hyperlipidämie einhergeht (Politano et al., 2020). Die membranöse Nephropathie (MN) ist die häufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom bei kaukasischen, nicht-diabetischen Erwachsenen (Couser, 2017).

1.1 Epidemiologie

Weltweit liegt die Inzidenz der MN bei $1,2/100.000/\text{Jahr (J.)}$ (McGrogan et al., 2011). Bei Kindern und Jugendlichen liegt die Inzidenz deutlich darunter, nämlich zwischen 0,05 und $0,09/100.000/\text{J.}$ (McGrogan et al., 2011). Die Erkrankung tritt bei Männern mit einem Verhältnis von 2:1 häufiger als bei Frauen auf (Ronco et al., 2021a). 20% der Patienten sind älter als 60 J. zum Zeitpunkt der Diagnose (Dantas et al., 2023). Die primäre MN betrifft häufiger Männer mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren, während der Subtyp der MN, der mit systemischen Autoimmunerkrankungen einhergeht, häufiger bei Frauen (81%) vor allem im jungen Alter auftritt (Dantas et al., 2023). Patienten mit einer MN und einer malignen

Erkrankung sind mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren in der Regel älter (Bobart et al., 2021). Eine Studie aus China beschrieb gestiegene Inzidenzen der MN in Regionen mit hoher Luftverschmutzung (Xu et al., 2016).

1.2 Pathogenese

Die membranöse Nephropathie ist eine autoimmune Erkrankung, bei der sich Antikörper gegen Podozyten-Antigene richten und durch eine erhöhte Durchlässigkeit des glomerulären Filters ein nephrotisches Syndrom verursachen können (Ronco et al., 2021a).

Es werden 70-80% der Fälle von MN als primäre oder idiopathische MN klassifiziert, wenn sie eine humorale Autoimmunantwort auf ein Podozyten-Antigen zeigen und keine alternativen, sekundären ätiologischen Ursachen aufweisen. Die restlichen 20-30% der Fälle werden als sekundäre MN klassifiziert, wenn systemische Erkrankungen wie Infektionen, Malignome, Autoimmunerkrankungen, Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis oder Medikamentenexpositionen (wie nicht-steroidale Antirheumatika oder Penicillamin) nachweisbar sind (Alsharhan und Beck, 2021). Es wird angenommen, dass die Behandlung der sekundären Ursache zur Ausheilung der MN führt (Dantas et al., 2023).

Die primäre MN ist durch Immunkomplexablagerungen an der subepithelialen Seite der glomerulären Kapillaren gekennzeichnet (Couser, 2017). Diese Immunkomplexablagerungen entstehen, wenn zirkulierende Autoantikörper an ein Autoantigen auf der Oberfläche der Podozyten binden (De Vries et al., 2017). Die Immunkomplexablagerungen führen zu einer Vermehrung der extrazellulären Matrix, welche den Raum um die Immunkomplexablagerungen einnimmt und im weiteren Verlauf die Immundepots ganz umschließt. Das Einschließen der Immundepots lässt die GBM verdickt wirken. Das vermehrte GBM-Material kann in der Silberimprägnierungstechnik zwischen den Immundepots als „spikes“ in Erscheinung treten (Ronco und Debiec, 2020). Die Immunkomplexablagerungen bestehen aus Immunglobulin G (IgG), Antigenen (s.u.) und aus Molekülen des Komplementsystems (Ronco und Debiec, 2020). Die Aktivierung des Komplementsystems führt auf den Podozyten zur Bildung des *membrane attack complex* (MAC), der aus den Komplementfaktoren C5b-C9 besteht und zu Podozyten-Schädigungen führt. Der Verlust der differenzierten zellulären Architektur der Podozyten sowie der Verlust der Schlitz-Diaphragmen führt zur Proteinurie (Stahl und Hoxha, 2019, Ma et al., 2013, Ronco et al., 2021a).

Die Beteiligung des Komplementsystems mit der Formation des MAC bei der Pathogenese der MN wurde in dem experimentellen Modell der Heymann Nephritis nachgewiesen (Kerjaschki und Neale, 1996). Das Modell der Heymann Nephritis ist ein experimentelles Modell, bei dem Serum aus Schafen, die vorher mit aus Tubuluszellen der Rattennieren isolierten Proteinextrakten immunisiert worden waren, auf Ratten übertragen wurde. Daraufhin entwickelte sich bei den Ratten das morphologische Bild einer MN (Heymann et al., 1959). Das Zielantigen in diesem Modell ist das LRP-2/Megalin, welches sich in Ratten neben den Fußfortsätzen der Podozyten auch auf proximalen Tubuluszellen befindet (Kerjaschki und Farquhar, 1983). Dieses Antigen wird in Menschen nicht podozytär exprimiert, sodass für eine Zeit von circa 40 Jahren bei der menschlichen MN keine Zielantigene bekannt waren (Ronco und Debiec, 2005). Neben der Beteiligung des Komplementsystems war das Modell der Heymann Nephritis auch entscheidend für die Bestätigung der sogenannten „*in situ*“ Pathogenese der MN, die besagt, dass die Immunkomplexe lokal im Glomerulus durch die Bindung zirkulierender Antikörper auf Antigene im subepithelialen Bereich der Filtrationsbarriere entstehen und nicht von der Zirkulation in die Nierenkörperchen eingeschwemmt werden (Abbildung 1) (Couser et al., 1978, Van Damme et al., 1978).

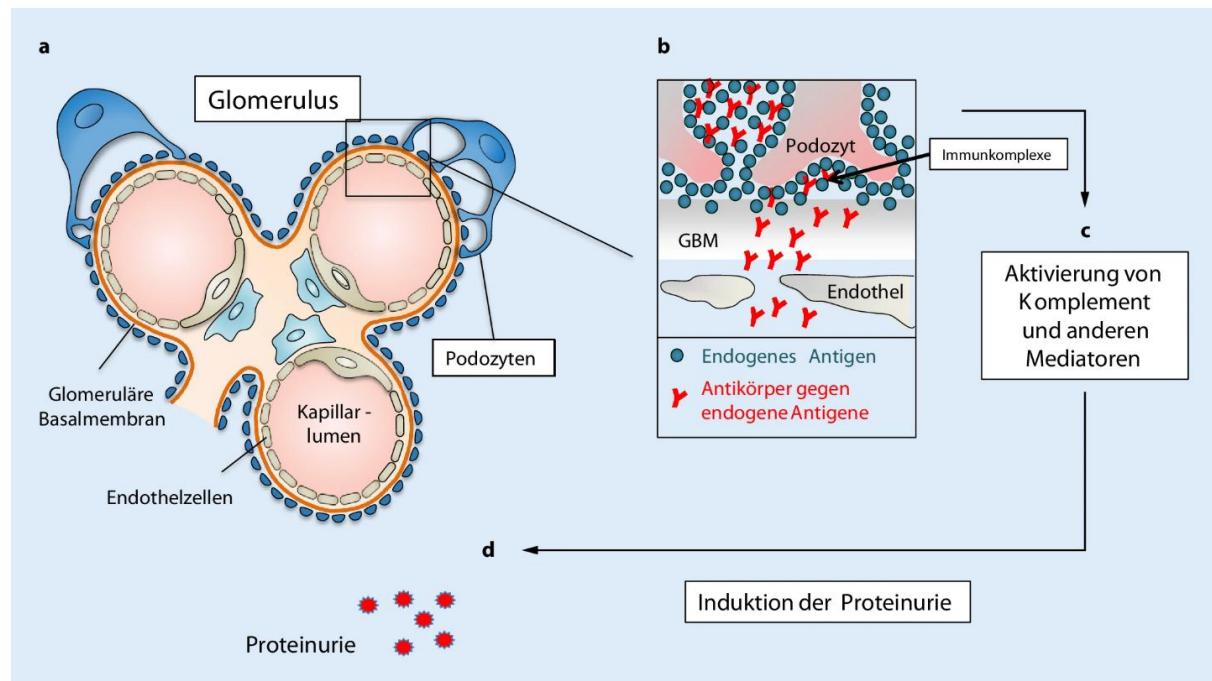


Abbildung 1: Pathogenese der membranösen Nephropathie. Die membranöse Nephropathie entsteht durch die Bindung von Antikörpern an Antigene (Proteine), die auf Podozyten der glomerulären Kapillaren exprimiert werden (a und b). Die dadurch gebildeten Immunkomplexe aktivieren das Komplementsystem (c) und führen zur Entstehung der Proteinurie (d). GBM = Glomeruläre Basalmembran (Stahl und Hoxha, 2019).

Das erste bei der humanen MN entdeckte Ziel-Antigen war das Protein Neutrale Endopeptidase (NEP), welches in seltenen Formen einer alloimmunen MN involviert ist (Debiec et al., 2002). In dem untersuchten Fall bildete eine schwangere Frau Antikörper gegen NEP, die dann diaplazentar auf den Fötus übertragen wurden und dort zu einer pränatalen MN führten. Das Neugeborene zeigte eine Oligo-/Anurie und eine große Proteinurie am ersten Tag seines Lebens (Debiec et al., 2002). Vier Wochen nach Geburt wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt, die eine schwere Form einer MN mit IgG und C3 Ablagerungen im subepithelialen Bereich aller Glomeruli zeigte. Die Mutter des Kindes war genetisch defizient für das Protein NEP und wurde vermutlich durch eine vorhergegangene Schwangerschaft gegen dieses Protein immunisiert (Debiec et al., 2002).

Die Arbeit von Beck et al. konnte im Jahr 2009 das wichtigste Zielantigen bei Patienten mit MN bestimmen : der *M-type phospholipase A₂ receptor* (PLA2R) ist bei 70% der Patienten mit primärer MN das Antigen, wogegen die zirkulierenden Antikörper gerichtet sind (Beck et al., 2009). Das PLA2R-Antigen ist ein transmembranäres Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 185 kDa und ist Teil der Mannose-Rezeptor Familie (Sinico et al., 2016). In der Untersuchung von Beck et al. wiesen 26 von 37 (70%) Patienten mit primärer MN Autoantikörper gegen dieses Antigen auf (Beck et al., 2009). Weitere Studien zeigen, dass bei einer MN der Anteil der Patienten mit einer PLA2R-assoziierten MN zwischen 52% - 86% liegt (Cattran und Brenchley, 2017, De Vries et al., 2017, Gu et al., 2021, Wei et al., 2016). Die PLA2R-Antikörper (PLA2R-Ak) sind spezifisch für die primäre MN, da sie nicht bei anderen Glomerulonephritiden oder bei sekundären Formen der MN auftreten (Beck et al., 2009, Du et al., 2014). Es wurde gezeigt, dass PLA2R-Ak Jahre bis Dekaden vor dem Auftreten einer nicht-nephrotischen Proteinurie und der bioptischen Diagnose einer MN nachgewiesen werden können (Burbelo et al., 2020). Das Antigen PLA2R wurde auch in neutrophilen Leukozyten, pulmonalen Makrophagen, in der Submukosa des Respirationstraktes und im respiratorischen Epithel nachgewiesen (Silliman et al., 2002, Granata et al., 2005, Nolin et al., 2016). Welche Mechanismen den Toleranzverlust des Immunsystems für das podozytäre Antigen PLA2R verursachen, ist unbekannt (Tomas et al., 2021).

Als nächstes Zielantigen wurde einige Jahre später das *thrombospondin type-1 domain-containing protein 7A* (THSD7A) identifiziert (Tomas et al., 2014). Bei 10% der PLA2R-Ak-negativen Patienten wurden Antikörper gegen THSD7A nachgewiesen. Ähnlich zu PLA2R befindet sich THSD7A an den Fußfortsätzen der Podozyten und kann als membrangebundenes Protein von Autoantikörpern gebunden werden (Tomas et al., 2021). Verglichen zu Patienten

mit einer PLA2R-assozierten MN, sind Patienten mit einer THSD7A-assozierten MN öfter zusätzlich an einem Malignom erkrankt (Hoxha et al., 2017). In einer Untersuchung wurde bei 20% der Patienten mit einer THSD7A-assozierten MN eine maligne Erkrankung drei Monate (im Median) nach Diagnosestellung der MN diagnostiziert (Hoxha et al., 2017). Es konnte festgestellt werden, dass THSD7A in mehreren verschiedenen Tumorentitäten exprimiert wird (Stahl et al., 2017). Autoantikörper gegen PLA2R und gegen THSD7A sind zum größten Teil Antikörper der IgG4-Subklasse, der seltensten IgG-Subklasse im Serum eines gesunden Menschen (Beck et al., 2009, Tomas et al., 2014).

Neue technische Möglichkeiten wie die Lasermikrodissektion und Massenspektrometrie haben es ermöglicht, seit 2019 eine Reihe weiterer Antigene bei der MN zu identifizieren. Einige potentielle Antigene, die seitdem identifiziert wurden, sind *exostosin-1/exostosin-2* (EXT 1/2), *neural epidermal growth factor-like 1 protein* (NELL-1), *semaphorin-3B* (Sema 3B), *neural cell adhesion molecule 1* (NCAM-1), *protocadherin 7* (PCDH7), *serine protease HTRA1* (HTRA1), *netrin G1* (NTNG1), *transforming growth factor beta receptor 3* (TGFB3), *protocadherin FAT1* (FAT1), *contactin 1* (CNTN1), *neuron-derived neurotrophic factor* (NDNF) und *proprotein convertase subtilisin/kexin type 6* (PCSK6) (Caza et al., 2021b, Sethi et al., 2021, Al-Rabadi et al., 2021, Reinhard et al., 2022, Caza et al., 2021a, Sethi et al., 2022, Le Quintrec et al., 2021, Sethi et al., 2023b, Sethi et al., 2023a, Sethi et al., 2019, Sethi et al., 2020a, Sethi et al., 2020b).

Bestimmte genetische Faktoren zeigen signifikante Assoziationen mit dem Auftreten einer primären MN (Kamyshova et al., 2018). Darunter fallen einige Allele der „Humanen Leukozyten-Antigene“ (HLA)-Klasse II wie HLA-DR3 und HLA-DQA1 (Vaughan et al., 1989, Klouda et al., 1979). Des Weiteren wurden Assoziationen zwischen *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) des HLA-DQA1-Gens und des PLA2R-Gens und der MN nachgewiesen (Lv et al., 2013, Stanescu et al., 2011).

1.3 Klinische Präsentation

Patienten mit MN präsentieren sich in 80% der Fälle mit einem nephrotischen Syndrom. Bei den restlichen 20% der Patienten wird die Diagnose in der Regel im Rahmen der Aufklärung einer zufällig festgestellten Proteinurie diagnostiziert (Alsharhan und Beck, 2021). Neben den bereits genannten Symptomen des nephrotischen Syndroms kann auch eine Hyperkoagulabilität, eine arterielle Hypertonie und/oder eine Mikrohämaturie auftreten (Ronco

et al., 2021a, Politano et al., 2020). Thromboembolien können ebenfalls ein Grund sein, warum ein Patient sich initial vorstellt (Lionaki et al., 2012). Eine Studie zeigt, dass 24 von 240 Patienten (10%) ein Malignom entweder um die Zeit der Nierenbiopsie oder innerhalb eines Jahres danach aufweisen. Die Inzidenz von Malignomen bei MN ist wesentlich höher als in der gesamten Population (Lefaucheur et al., 2006). Des Weiteren ist eine reduzierte Immunabwehr durch den renalen Verlust von Immunglobulinen (Barbour et al., 2013) sowie ein erhöhtes Risiko an kardiovaskulären Ereignissen zu beobachten (Lee et al., 2016). Bei den meisten Patienten ist die Nierenfunktion bei der Diagnosestellung zunächst nicht eingeschränkt und die Untersuchung des Urinsedimentes unauffällig (Ronco et al., 2021a).

1.4 Diagnostik

Die Biopsie ist der Goldstandard für die Diagnose der MN (Cattran et al., 2012). Nach einer Biopsieentnahme lassen sich die Glomeruli lichtmikroskopisch in den Anfangsstadien der Erkrankung unauffällig darstellen, während bei fortgeschrittener Erkrankung eine diffus verdickte glomeruläre Basalmembran zu sehen ist (Scheidat und Stahl, 2002). Mit der Silberimprägnierungstechnik sind auf der epithelialen Seite Vorwölbungen „spikes“ nachweisbar, welche aus neugebildetem GBM-Material bestehen und subepitheliale Immundepots einschließen (Remuzzi and Bertani 1993).

In der Elektronenmikroskopie lassen sich klassischerweise elektronendichte subepithelial gelegene Ablagerungen darstellen. Mithilfe der Elektronenmikroskopie kann man die MN nach Ehrenreich und Churg in vier Stadien klassifizieren (Churg und Ehrenreich, 1973):

1. Subepithiale Immunkomplex-Ablagerungen ohne Vermehrung des GBM-Materials
2. Von neu geformter Matrix getrennt voneinander liegende Immunkomplexe
3. Immunkomplex-Ablagerungen komplett von Matrixmaterial eingekreist
4. Aufhellungen der Immunkomplexe sowie eine massive Verbreiterung der Basalmembran

Immunhistochemisch oder mithilfe von Immunfluoreszenz kann eine PLA2R-Ak-positive MN durch Anfärbung des Antigens im Biopsat sichtbar gemacht werden (Larsen et al., 2013, Hoxha et al., 2012). In den glomerulären Kapillarschlingen zeigt sich auch das typische feingranuläre Muster der subepithelialen Immunkomplexablagerungen (IgG und C3) (Fogo et al., 2015).

Mit der Veröffentlichung der KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) Leitlinien im Jahr 2021 hat sich die Diagnosestellung dahingehend verändert, dass bei einigen Patienten mit nephrotischem Syndrom und einem positiven PLA2R-Ak-Test via *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) oder indirektem Immunofluoreszenz-Test (IFT) und ohne Hinweise auf eine sekundäre MN keine Biopsie zur Diagnosestellung nötig ist, da PLA2R-Ak weder bei anderen renalen oder systemischen Erkrankungen noch bei Gesunden festgestellt werden können (KDIGO, 2021). Der ELISA-Test misst den Antikörper-Titer in U/ml (Units pro Milliliter) und ist gut für Verlaufskontrollen geeignet (Alsharhan und Beck, 2021). Der Western Blot, der in den Studien verwendet wurde, welche die Autoantigene PLA2R und THSD7A identifizierten, ist für die klinische Routine ungeeignet (Beck et al., 2009, Tomas et al., 2014, De Vriese et al., 2017). Wenn der Test auf PLA2R-Ak negativ oder kein solcher Test verfügbar ist, sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden (Bobart et al., 2019). Bis zu 30% der Patienten mit PLA2R-assozierter MN sind seronegativ (Svobodova et al., 2013). Die Seronegativität kann in einer immunologischen Remission begründet sein, bei der PLA2R-Ak im Serum nicht nachgewiesen werden können, in den Glomeruli hingegen schon (Fervenza et al., 2013, van de Logt et al., 2015).

1.5 Therapie

Alle Patienten mit einer MN und einer Proteinurie sollten eine supportive Therapie erhalten (Shah et al., 2023). Eine weitergehende immunsuppressive Therapie erhalten nur Patienten, die ein erhöhtes Risiko für einen progredienten Nierenfunktionsverlust aufweisen, da Patienten mit einer spontanen Remission eine exzellente Prognose aufweisen (Ronco et al., 2021a, Alsharhan und Beck, 2021). Klinische Charakteristika und Laborbefunde werden genutzt, um das Risiko für einen progredienten Nierenfunktionsverlust zu bestimmen. Die Höhe des ermittelten Risikos ist ausschlaggebend für die Wahl des immunsuppressiven Medikamentes (Abbildung 2) (Ronco et al., 2021b). Neben der Nierenfunktion und der Höhe der Proteinurie ist auch der PLA2R-Ak-Spiegel mitentscheidend, wenn es um die Frage geht, ob eine immunsuppressive Therapie begonnen werden sollte oder nicht (Tomas et al., 2021).

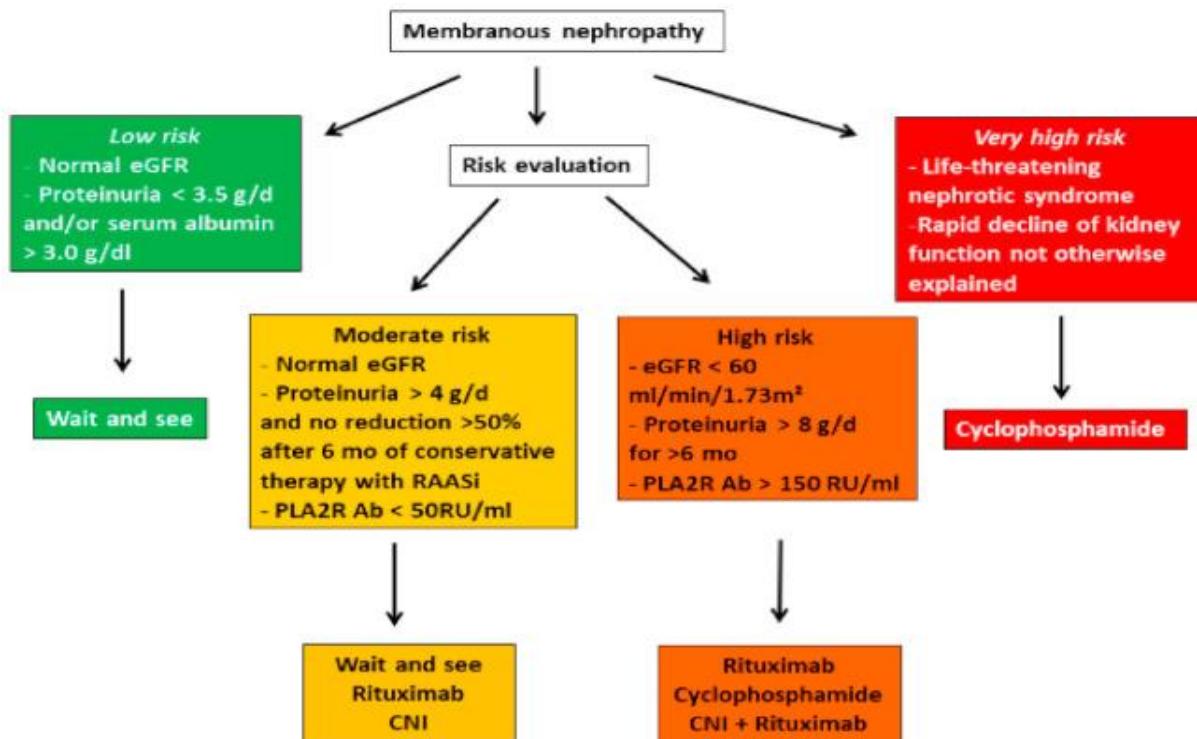


Abbildung 2: Risikobasierte Therapie der MN (adaptiert an KDIGO-Leitlinien 2021). eGFR = estimated GFR. mo = months. RAASi = RAAS-Inhibitoren. PLA2R Ab = PLA2R-Antikörper. CNI = Calcineurin-Inhibitoren. (Ronco et al., 2021b).

1.5.1 Supportive Therapie

Alle Patienten mit MN sollten eine supportive Therapie erhalten. Ödeme werden, je nach Symptombreite, mit Diuretika behandelt (Gupta et al., 2018). Es wird zudem die Einstellung des Blutdrucks auf Werte zwischen 125 – 130/75 – 80 mmHg empfohlen (Couser, 2017). Die Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)-Inhibitoren werden für die Behandlung einer Hypertonie bevorzugt eingesetzt, da sie eine anti-proteinurische Wirkung besitzen und es Hinweise gibt, dass diese Medikamente die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Remission bei Patienten mit primärer MN erhöhen (Polanco et al., 2010). Des Weiteren könnte der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren indiziert sein (Sarafidis et al., 2023). Da Patienten mit einem nephrotischen Syndrom oft eine Hypercholesterinämie aufweisen, wird bei diesen Patienten eine Therapie mit Statinen empfohlen (Bombard und Fervenza, 2018). Außerdem besitzen Statine womöglich antithrombotische Eigenschaften, weshalb die Empfehlung der Gabe bei einem nephrotischen Syndrom unterstützt wird (Pincus und Hynicka, 2013). Patienten mit einer MN haben ein erhöhtes Risiko für arterielle oder venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse mit der höchsten Inzidenz 6-12 Monate nach Krankheitsbeginn, weshalb eine prophylaktische Antikoagulation insbesondere bei niedrigen Albuminwerten zu erwägen ist.

(Pincus und Hynicka, 2013). Die Ödembildung, der Blutdruck und die Proteinurie können zudem auch mithilfe diätetischer Maßnahmen positiv beeinflusst werden. Hierzu zählt die Restriktion der Kochsalzaufnahme und eine Restriktion der Proteinzufuhr (hier könnte eine pflanzenbasierte Kost vorteilhaft sein) (Couser, 2017).

1.5.2 Alkylantien

Die ersten häufiger angewandten Immunsuppressiva bei der MN waren Alkylantien (Chlorambucil oder Cyclophosphamid), die zusammen mit Prednisolon im monatlichen Wechsel den Patienten verabreicht wurden (Ponticelli et al., 1995). Eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) belegte die Wirksamkeit dieses Therapieschemas: In der Interventionsgruppe erreichten 23 von 32 Patienten eine komplett oder partielle Remission, während in der Kontrollgruppe, in der die Patienten rein symptomatisch behandelt wurden, nur 9 von 30 Patienten eine Remission erreichten (Ponticelli et al., 1984). Die Therapie mit Alkylantien ist sehr effektiv, geht jedoch mit einer hohen Rate an Nebenwirkungen wie Unfruchtbarkeit, Zytopenien (insbesondere Leukopenien), Infektionen und Blasenkarzinomen einher (Ronco et al., 2021a). Deshalb wird mittlerweile empfohlen, diese Form der Therapie präferentiell bei Patienten mit einem sehr hohen Risiko eines Nierenversagens einzusetzen (siehe Abbildung 2). Heutzutage wird eine Kombination aus Cyclophosphamid und Glukokortikoiden empfohlen (Dantas et al., 2023). Aufgrund der geringeren Raten an Nebenwirkungen sollte Cyclophosphamid statt Chlorambucil verwendet und die kumulative Dosis von 20 g nicht überschritten werden (Ponticelli et al., 1998, Hofstra et al., 2013).

1.5.3 Calcineurin-Inhibitoren

Es wurde gezeigt, dass Calcineurin-Inhibitoren ebenfalls die Wahrscheinlichkeit einer partiellen oder kompletten Remission im Vergleich zu Placebo erhöhen (72 – 75% vs. 22%) (Catran et al., 2001). Ein Problem der Calcineurin-Inhibitoren besteht darin, dass es im Vergleich zur Alkylantien-Therapie zu wesentlich mehr Relapsen (Rückfällen) nach Beendigung der Therapie kommt. Etwa die Hälfte der Patienten erleidet einen Relaps der Proteinurie nach Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren (Catran et al., 2001). Die Rate der Relapse konnte reduziert und die Rate an kompletten Proteinurie-Remissionen erhöht werden, in dem Ciclosporin 12 Monate statt 6 Monate eingesetzt wurde (Alexopoulos et al., 2006). In einem durchgeführten RCT, in dem der Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus bei Patienten mit MN untersucht wurde, hatten 40% der Patienten, die eine Remission entwickelten, einen Relaps innerhalb von 12 Monaten nach Erreichen der Proteinurie-Remission. Dem gegenüber wiesen nur 7% der mit Cyclophosphamid behandelten Patienten innerhalb von 12 Monaten nach

Remission ihrer Proteinurie einen Relaps auf (Ramachandran et al., 2017). Ein weiteres Problem der Calcineurin-Inhibitoren ist die Nephrotoxizität, welche deutlich höher ist als zum Beispiel bei Alkylantien (Howman et al., 2013).

Nach aktuellen Empfehlungen kann eine Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren zusammen mit einem Glukokortikoid bei moderatem Risiko eingesetzt werden (siehe Abbildung 2).

1.5.4 Rituximab

Rituximab ist ein chimärer Antikörper (Maus/Mensch), der gegen das CD20-Antigen (CD = Cluster of Differentiation) gerichtet ist, welches sich auf der Oberfläche von B-Zellen befindet (Bomback und Fervenza, 2018). Rituximab depletiert B-Zellen durch Antikörper-abhängige, Zell-vermittelte Zytotoxizität, Komplement-vermittelte Zytotoxizität und Apoptose (Marinaki et al., 2013). In einer Studie wurde Rituximab an 100 Patienten mit primärer MN und nephrotischem Syndrom untersucht (Ruggenenti et al., 2012). Die mediane Follow-Up Zeit betrug 29 Monate. 65 Patienten erreichten eine partielle oder komplett Remission nach einer medianen Zeit von 7,1 Monaten. Alle 24 Patienten, die länger als zwei Jahre nachuntersucht wurden, erreichten eine Remission (Ruggenenti et al., 2012). Es ist festzuhalten, dass mit fortschreitender Beobachtungs-Zeit die Proteinurie immer weiter absinkt und das Nadir der Proteinurie vermutlich erst nach 24 - 36 Monaten erreicht wird (Bomback und Fervenza, 2018). Eine multizentrische Studie aus Frankreich konnte diesen Effekt ebenfalls demonstrieren (Dahan et al., 2017). Es wurden 75 Patienten mit einer primären MN und einem nephrotischen Syndrom nach 6-monatiger konservativer Therapie eingeschlossen. Eine Gruppe (37 Patienten) erhielt Rituximab neben der konservativen Therapie, während die andere Gruppe (38 Patienten) ihre konservative Therapie fortsetzte. Die Gruppen wurden randomisiert. Nach 6 Monaten kam es zu einer Remission (komplett oder partiell) bei 35% der Patienten in der Rituximab-Gruppe und bei 21% der Patienten in der Gruppe, die nur konservativ therapiert wurde. Allerdings zeigte sich nach einer medianen Follow-Up Zeit von 17,5 Monaten, dass 64,9% der Patienten im Rituximab-Arm und 34,2% der konservativ therapierten Gruppe (Dahan et al., 2017) eine Remission erreichten. In einem weiteren RCT, der MENTOR-Studie, haben 39 von 65 Patienten (60%), die mit Rituximab therapiert wurden, nach 12 Monaten eine komplett oder partielle Remission entwickelt (Fervenza et al., 2019). Gegenübergestellt wurde eine Therapie mit Ciclosporin A: Hier zeigten sich Remissionsraten von 52% nach 12 Monaten (34 von 65 Patienten). Nach 24 Monaten befanden sich 60% der Patienten in der Rituximab-Gruppe und nur 20% der Patienten in der Ciclosporin-Gruppe weiterhin in Remission (partiell oder komplett). Dadurch zeigte Rituximab eine Überlegenheit gegenüber Ciclosporin A beim

Aufrechterhalten der Remission (Fervenza et al., 2019). Rituximab sollte laut den aktuellen Leitlinien bei moderatem oder hohem Risiko eingesetzt werden (siehe Abbildung 2). Die Nebenwirkungsrate bei Rituximab ist im Vergleich zu einer Therapie mit Alkylantien wie Cyclophosphamid gering (van den Brand et al., 2017).

1.5.5 Prognose

Der natürliche Verlauf der MN ist variabel. 32% der Patienten weisen nach 14 Monaten und bis zu 62% der Patienten weisen nach 5 Jahren eine spontane Remission auf (Polanco et al., 2010, Hofstra et al., 2011). 35% - 40% der Patienten werden nach konservativer Behandlung niereninsuffizient, während 8% - 11% eine terminale Niereninsuffizienz nach einer immunsuppressiven Therapie entwickeln (Alsharhan und Beck, 2021). Hohe Proteinurie-Werte sind ein Risikofaktor für eine fortschreitende Nierenschädigung, es kommt jedoch nicht selten vor, dass eine Spontanremission der nephrotischen Proteinurie ($> 3,5 \text{ g/d}$) stattfindet (Hoxha et al., 2014b). Patienten, die eine spontane Remission entwickeln, haben eine gute Prognose und benötigen keine immunpressive Therapie (Polanco et al., 2010). Patienten, die eine nicht-nephrotische Proteinurie aufweisen, die während der Follow-Up-Zeit persistiert und nicht zu einer nephrotischen Proteinurie fortschreitet, haben ebenfalls eine gute Prognose. (Hladunewich et al., 2009). PLA2R-Ak-Spiegel können ebenfalls dazu beitragen, die Prognose besser einzuschätzen.

1.6 Rolle des PLA2R-Ak-Spiegels für die Therapie und die Prognose

Die Option, den PLA2R-Ak-Spiegel seriell mittels der ELISA-Technik zu bestimmen, hat es ermöglicht, die klinische Prognose besser einzuschätzen und das Ansprechen auf eine immunpressive Therapie zu überwachen (Alsharhan und Beck, 2021).

Ein niedriger PLA2R-Ak-Spiegel bei Diagnosestellung ist prognostisch günstig. Im zeitlichen Verlauf sinkende PLA2R-Ak-Spiegel sprechen ebenfalls für eine gute Prognose und für eine hohe Wahrscheinlichkeit einer spontanen Remission (Hofstra et al., 2012, Timmermans et al., 2015, Hoxha et al., 2014c). Ein sinkender PLA2R-Ak-Spiegel spricht für eine zeitlich versetzte Remission der Proteinurie (Hofstra et al., 2011, Radice et al., 2016, Hoxha et al., 2014b, Ramachandran et al., 2015, Hoxha et al., 2014c, Beck et al., 2011, Hoxha et al., 2011, Stahl et al., 2010, Pruchno et al., 1991). Das verdeutlicht eine Untersuchung von 101 Patienten mit PLA2R-assozierter MN, die immunsuppressiv therapiert wurden: Die PLA2R-Ak-Spiegel sanken jeweils nach drei Monaten um 69% - 81% und die Proteinurie um 38,8%. In den

darauffolgenden 12 Monaten zeigte die Proteinurie einen protrahierten Verlauf mit einer Reduktion von 17%–21% alle drei Monate, während die PLA2R-Ak-Spiegel stets auf einem niedrigen Niveau blieben (Abbildung 3).

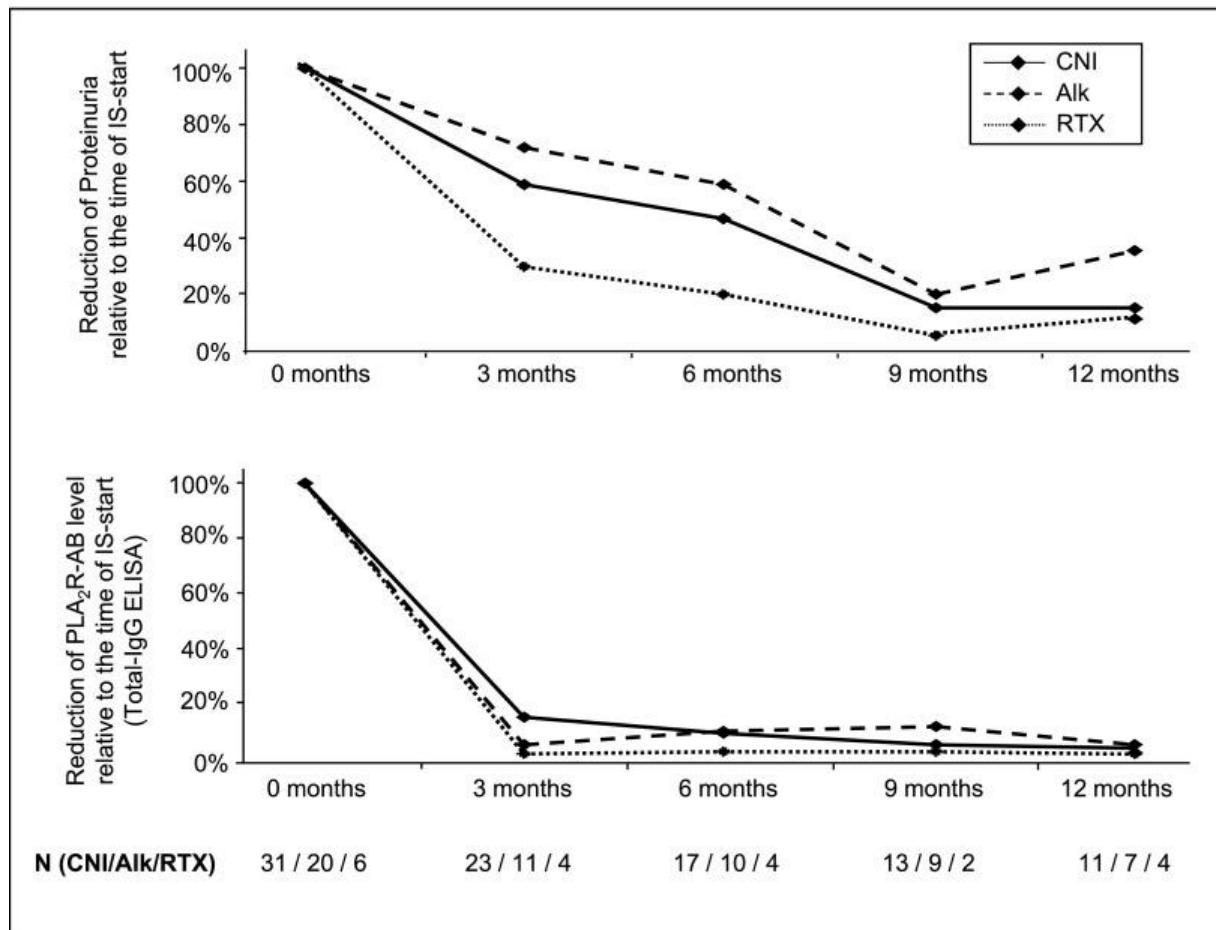


Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf von Proteinurie (oben) und PLA2R-Ak-Spiegel (unten) nach dem Ansetzen von verschiedenen immunsuppressiven Therapien (Calcineurin-Inhibitoren, Alkylantien, Rituximab) über 12 Monate. Man sieht, dass der PLA2R-Ak-Spiegel nach 3 Monaten bereits stark abgefallen ist, während die Reduktion der Proteinurie langsamer abläuft und dem PLA2R-Ak-Spiegel „folgt“. Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied bei dem Absinken der Proteinurie und bei dem Absinken des PLA2R-Ak-Spiegels zwischen den drei Therapie-Gruppen. N= Anzahl der untersuchten Patienten. CNI = Calcineurin-Inhibitoren. Alk = Alkylantien. RTX = Rituximab. IS = Immunsuppression. PLA2R-AB = M-type phospholipase A₂ receptor-Antikörper. ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay. (Hoxha et al., 2014c).

Wei et al. demonstrierten, dass die PLA2R-Ak-Spiegel schon zwei Wochen nach Beginn der immunsuppressiven Therapie sanken und nach einem Monat signifikant reduziert waren, während die Proteinurie nach einem Monat sank und nach zwei Monaten einen signifikanten Abfall zeigte. Insgesamt lässt sich sagen, dass der PLA2R-Ak-Wert den Therapieerfolg frühzeitiger anzeigt als die Proteinurie (Wei et al., 2016). Glomeruläre Immunkomplexablagerungen können auch nach dem Verschwinden der PLA2R-Ak aus dem Blutstrom (immunologische Remission) persistieren, weswegen eine Proteinurie für einige Zeit auch nach immunologischer Remission bestehen bleiben kann. Zudem nehmen die

Reparaturvorgänge an den Podozyten eine gewisse Zeit ein, in der die Proteinurie noch messbar ist, obwohl eine immunologische Remission bereits stattgefunden hat (Tomas et al., 2021). Eine Beendigung der immunsuppressiven Therapie ist bei immunologischer Remission trotz persistierender Proteinurie vertretbar (Tomas et al., 2021). Im Gegensatz dazupersistiert die Proteinurie oder tritt wieder auf bei Patienten, die keine Depletion der PLA2R-Ak mit oder ohne Immunsuppression aufweisen konnten (Bech et al., 2014). PLA2R-Ak-Spiegel zeigen keine direkte Korrelation mit der Höhe der Proteinurie zu einem definierten Zeitpunkt, sondern sind besser dazu geeignet, den Verlauf der Therapie mit seriellen Messungen vorherzusagen (Hoxha et al., 2014b, Hoxha et al., 2014a, Hoxha et al., 2012, De Vriese et al., 2017).

Hohe PLA2R-Ak-Spiegel bei der Diagnose sind mit einem fortschreitenden Nierenfunktionsverlust und einem höheren Risiko für eine persistierende hohe Proteinurie assoziiert. Des Weiteren können hohe PLA2R-Ak-Spiegel ($> 500 \text{ U/ml}$) bei Diagnosestellung auch bei initial niedrigen Proteinurie-Werten in kurzer Zeit zu einer hohen Proteinurie mit Komplikationen führen (Hoxha et al., 2014a, Hoxha et al., 2014b, Wei et al., 2016). Eine spontane Remission der Proteinurie ist bei Patienten mit einem medianen PLA2R-Ak-Wert von 50 U/ml nicht unüblich, während Patienten mit einem medianen PLA2R-Ak-Wert von 150 U/ml in den meisten Fällen immunsuppressiv therapiert werden müssen (Dantas et al., 2023). Zudem sind hohe PLA2R-Ak-Spiegel mit einer großen Proteinurie, niedrigeren Serumalbumin-Werten und einer größeren Relaps-Wahrscheinlichkeit assoziiert (Wei et al., 2016, Mahmud et al., 2019). Hohe PLA2R-Ak-Spiegel vor einer Nierentransplantation korrelieren mit einem Rezidiv der MN nach erfolgter Nierentransplantation (Xipell et al., 2018, Stahl et al., 2010, Kattah et al., 2015). Ein Relaps des PLA2R-Ak-Spiegels geht häufig einem Relaps der Proteinurie voraus (Mahmud et al., 2019, Ruggenenti et al., 2015). Daher sollte nach einer Proteinurie-Remission der Antikörperwert kontrolliert werden (Hofstra et al., 2011, Ruggenenti et al., 2015).

In der Regel erfolgt eine immunsuppressive Therapie bei Patienten mit MN nach Standardprotokollen bezüglich Dauer und Dosierung. Das Bestimmen der PLA2R-Ak-Spiegel kann dabei helfen, die immunsuppressive Therapie an die immunologische Krankheitsaktivität anzupassen und dadurch die Therapieprotokolle stärker zu individualisieren. Die Depletion der Antikörper kann als Anlass genommen werden, eine Therapie auszuschleichen oder zu beenden, wohingegen eine Persistenz oder Zunahme des PLA2R-Ak-Spiegels zu einer Fortführung der Therapie oder zu einem Wechsel des Therapieschemas führen sollte (Abbildung 4) (Ronco et al., 2021a).

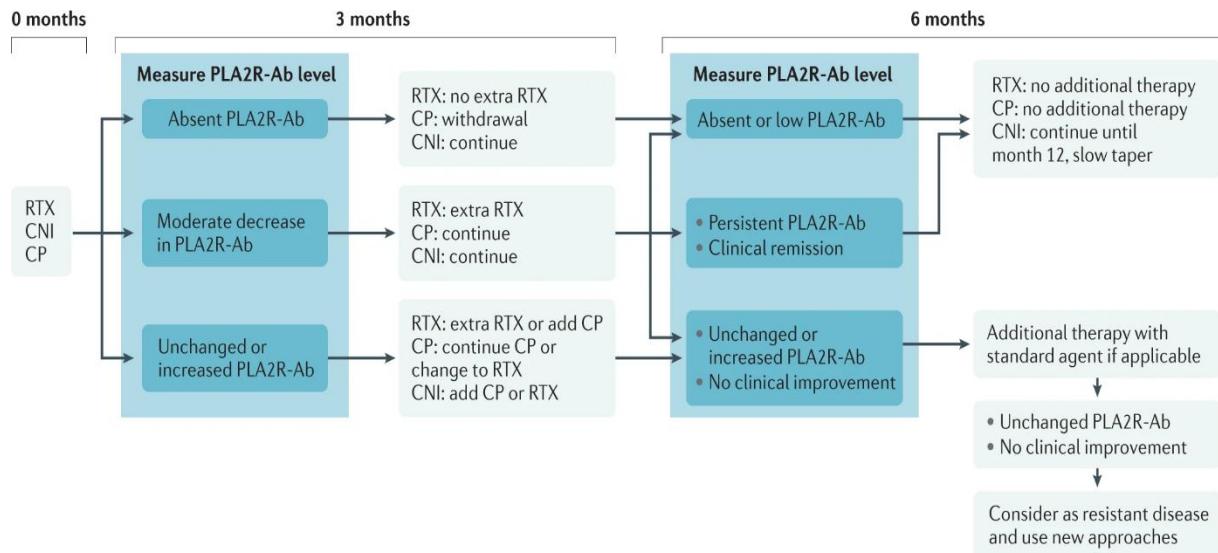


Abbildung 4: Bei Patienten mit PLA2R-Ak-positiver MN können serielle Bestimmungen des PLA2R-Ak-Spiegels dabei helfen, die immunsuppressive Therapie zu optimieren. Als „nicht vorhanden“ (*absent*) wurde ein Cut-Off-Wert von <2 U/ml definiert. Diese Abbildung ist von den KDIGO Leitlinien übernommen und leicht adaptiert worden (KDIGO, 2021). PLA2R-Ab = PLA2R-Ak. RTX = Rituximab. CNI = Calcineurin-Inhibitoren. CP = Cyclophosphamid. (Ronco et al., 2021a)

Die Persistenz von PLA2R-Ak im Blutstrom trotz immunsuppressiver Therapie ist mit einer fortschreitenden Erkrankung assoziiert (Beck et al., 2011, Bech et al., 2014). Im Gegensatz dazu, könnte ein großer Abfall der Antikörperspiegel (>50% Senkung auf Werte <50 U/ml) als positives Kriterium für ein Therapieansprechen gewertet werden (Ronco et al., 2021a). Die Behandlung sollte stets eine immunologische Remission als Ziel haben (Ronco et al., 2021a). Eine Studie untersuchte 85 Patienten der oben genannten MENTOR-Studie, welche die Therapie mit Rituximab und Ciclosporin A verglich, auf Risikofaktoren für ein Nicht-Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie (Barbour et al., 2023): Zu Beginn der Immunsuppression war ein hoher PLA2R-Ak-Spiegel von > 323 U/ml der aussagekräftigste Prädiktor, ein Nicht-Ansprechen nach 12 Monaten vorherzusagen. Die Autoren zeigten weiterhin, dass die Veränderung des PLA2R-Ak-Spiegels nach 3 Monaten immunsuppressiver Therapie im Vergleich zum Ausgangswert des PLA2R-Ak-Spiegels zusammen mit der Veränderung des Serumalbumin-Wertes am besten voraussagen konnte, ob der Patient eine Remission erreicht oder nicht. Je größer die Veränderung (Senkung) des PLA2R-Ak-Spiegels, desto höher war die Wahrscheinlichkeit einer Remission (Barbour et al., 2023).

2. Fragestellung

Der PLA2R-Ak-Spiegel ist ein wichtiger Parameter für die Entscheidung, ob eine immunsuppressive Therapie bei Patienten mit MN begonnen werden sollte (KDIGO, 2021). Aufgrund der potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen von immunsuppressiven Therapien ist es wichtig, rechtzeitig festzustellen, ob der behandelte Patient auf die Therapie anspricht (van den Brand et al., 2017). Bei einem Nicht-Ansprechen sollte die Therapie zeitnah intensiviert oder geändert werden, um die kumulative Exposition auf die Immunsuppression so gering wie möglich zu halten (Rojas-Rivera et al., 2023). Gleichzeitig sollte bei einem sehr guten Ansprechen mit Negativität der PLA2R-Ak-Spiegel die Therapie rechtzeitig beendet werden (Tomas et al., 2021).

Aktuell ist unklar, wie die Therapie-Steuerung mit Hilfe des PLA2R-Ak-Spiegels bestmöglich umgesetzt werden sollte. Aktuelle Empfehlungen gehen von einer Anpassung der Therapieentscheidung erst nach 6 Monaten Therapie aus (KDIGO, 2021). Da die zur Verfügung stehenden Methoden zur Bestimmung der PLA2R-Ak-Titer serielle Messungen erlauben, stellt sich die Frage, ob auch frühere Bestimmungen der PLA2R-Ak-Spiegel für Therapieentscheidungen genutzt werden können.

Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden, ob die Bestimmung der absoluten Werte und prozentualen Änderungen der PLA2R-AK-Spiegel nach Beginn einer immunsuppressiven Therapie dazu beitragen kann, einen Therapieerfolg oder Misserfolg frühzeitig abschätzen zu können. Dafür soll untersucht werden, wie die Intensität der PLA2R-Ak-Spiegelsenkung die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs prognostiziert. Dazu wurden die Daten von Patienten mit einer PLA2R-assoziierten MN aus einer bestehenden Kohorte analysiert und im Folgenden dargestellt.

3. Material und Methoden

3.1 Patientendaten

Jegliche Patientendaten, die für diese Dissertation erhoben worden sind, wurden anonymisiert und im Einklang mit allen ethischen und datenschutzrechtlichen Vorgaben für wissenschaftliche Zwecke eingesetzt. Aus der Patientenkohorte „Die prädiktive Bedeutung von Anti-PLA2R1-Antikörpern für die Therapie der primären membranösen Nephropathie“ und dem Hamburger Glomerulonephritis Register (PV4806 und WF003/10) wurden die Daten von 434 Patienten retrospektiv analysiert. In den Kohorten wurden Patienten aufgenommen, die über 18 Jahre alt waren und eine biotisch gesicherte MN aufwiesen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die vor Studieneinschluss immunsuppressiv therapiert oder nicht schriftlich einwilligten, an der Studie teilzunehmen. Während der Datenerhebung bestimmten die behandelnden Ärzte die Therapie, sie wurde nicht von spezifischen Therapieschemata vorgegeben. Im Lauf der Studie wurden von allen Patienten (möglichst alle drei Monate) unter anderem folgende Parameter erhoben, die für den Versuch der Beantwortung der Fragestellung herangezogen wurden:

- Alter (Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- PLA2R-Ak-Spiegel (U/ml)
- Serumkreatinin (mg/dl)
- Glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (GFR) (ml/min/1,73 m²)
- Proteinurie (g/d)
- Serumalbumin (g/L)
- Systolischer Blutdruck (mmHg)
- tubulointerstitieller Raum mit Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose (IFTA) (%)
- Klassifikation nach Ehrenreich und Churg (EuC) (Stadium I - IV)
- Vorliegen eines Diabetes mellitus (ja/nein)
- Vorliegen einer malignen Erkrankung (ja/nein)
- supportive medikamentöse Therapie (RAAS-Inhibitoren, Statine, Diuretika, Antikoagulation)
- Therapie mit Immunsuppressiva (Dosierung und Dauer)
- Verdoppelung des Serumkreatinins (ja/nein)
- Terminale Niereninsuffizienz (Dialysepflichtigkeit) (ja/nein)
- Tod (ja/nein)

- Follow-Up-Zeit (Monate)

3.2 Studiendesign

Die vorliegenden Untersuchungen basieren auf retrospektiven Analysen der Patientendaten.

3.3 Endpunkte

Als primäre Endpunkte wurden folgende Parameter definiert:

- Remission des PLA2R-Ak-Spiegels (ELISA-Wert des Ak-Titers <14 U/ml)
- Partielle Remission der Proteinurie (Abfall der Proteinurie <3.5 g/d und Halbierung des Ausgangswertes)
- Komplette Remission der Proteinurie (Abfall der Proteinurie <0.5 g/d)
- Relaps der Proteinurie (Wiederanstieg der Proteinurie >3.5 g/d und gleichzeitige Verdoppelung des niedrigsten gemessenen Wertes nach einer stattgehabten Proteinurie-Remission)

Als sekundärer Endpunkt ist das Auftreten eines der folgenden Parameters definiert:

- Terminale Niereninsuffizienz (Dialysepflchtigkeit)
- Verdoppelung des Serumkreatinins
- Tod

3.4 Statistische Analyse

Zunächst wurden tabellarische Darstellungen angefertigt, die verschiedene Gruppen von Patienten miteinander verglichen haben. Dafür wurden kategoriale sowie metrische Variablen als Parameter erhoben:

Kategoriale Variablen: Geschlecht, EuC Stadium, Vorliegen eines Diabetes mellitus, Vorliegen einer malignen Erkrankung, supportive medikamentöse Therapie, immunsuppressive Therapie, Verdoppelung des Serumkreatinins, Dialysepflchtigkeit, Tod.

Metrische Variablen: Alter (Jahre), PLA2R-Ak-Spiegel (U/ml), Serumkreatinin (mg/dl), GFR (ml/min/1,73 m²), Proteinurie (g/d), Serumalbumin (g/L), Systolischer Blutdruck (mmHg), IFTA (%), Follow-Up-Zeit (Monate).

Kategorische Variablen wurden prozentual angegeben, während bei metrischen Variablen die Mediane und die Interquartilsabstände angegeben wurden.

Bei der Analyse von Patientendaten je nach Senkung der PLA2R-Ak-Spiegel wurden nur Patienten in die Analysen einbezogen, die mindestens zwölf Monate nachbeobachtet wurden und bei Studienstart einen PLA2R-Ak-Wert von >14 U/ml aufwiesen. Für diese Untersuchung wurden drei verschiedene PLA2R-Ak-Senkungen definiert und analysiert:

- a) Patienten mit oder ohne PLA2R-Ak-Senkung um mindestens 50%,
- b) Patienten mit oder ohne PLA2R-Ak-Senkung um mindestens 80%,
- c) Patienten mit oder ohne PLA2R-Ak-Remission.

Bei der Untersuchung des Verlaufs der PLA2R-Ak-Spiegel und der Proteinurie nach Initiierung einer immunsuppressiven Therapie wurden folgende Zeitpunkte analysiert: 1 Woche nach Immunsuppression, 1 Monat nach Immunsuppression, 3 Monate nach Immunsuppression, 6 Monate nach Immunsuppression und 9 Monate nach Immunsuppression.

Um festzustellen, ob Unterschiede zwischen den jeweils untersuchten Gruppen statistisch signifikant waren, wurden zwei verschiedene statistische Signifikanztests benutzt.

Der Exakte Test nach Fisher ist ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit von Häufigkeiten in einer Kontingenztafel (Vierfeld-Tabelle). Er wurde genutzt, um diejenigen kategorischen Variablen zu identifizieren, die einen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen aufwiesen. Der Mann-Whitney-U-Test wurde hingegen benutzt, um metrische Variablen daraufhin zu untersuchen, ob ein festgestellter Unterschied zwischen zwei verglichenen Gruppen signifikant ist. Das Signifikanzniveau wurde bei beiden Tests auf 5% festgelegt. Für die Berechnungen dieser beiden Tests sowie für die Erstellung der Balkendiagramme wurden die Statistik-Programme IBM SPSS Statistics (Version 27) und R (Version 4.2.1) benutzt.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Charakteristika der Gesamtkohorte

In der untersuchten Kohorte konnten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der MN bei 313 von 434 Patienten PLA2R-Ak nachgewiesen werden. Das entspricht einem Anteil von 72,11%.

PLA2R-Ak-positive Patienten wiesen eine signifikant höhere Proteinurie als PLA2R-Ak-negative Patienten auf (Tabelle 1). Die restlichen Laborparameter zeigten keine signifikanten Unterschiede. PLA2R-Ak-positive Patienten erhielten häufiger eine supportive Medikation (RAAS-Inhibitoren, Diuretika, Statine, Antikoagulanzien). Statistisch signifikant waren jedoch hier nur die Unterschiede in der Einnahme von RAAS-Inhibitoren und Diuretika. Außerdem wurden PLA2R-Ak-positive Patienten signifikant häufiger immunsuppressiv behandelt als die Vergleichsgruppe. Unter diesen Therapien zeigte sich weder bei dem Erreichen einer Proteinurie-Remission, eines Relapses der Proteinurie oder beim Erreichen eines sekundären Endpunktes (Tod, Verdoppelung des Serumkreatinins oder terminale Niereninsuffizienz) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen.

4.2. Klinische Charakteristika von PLA2R-Ak-positiven Patienten

In dieser und in allen folgenden Analysen wurden nur Patienten mit PLA2R-Ak-positiver MN berücksichtigt.

Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung benötigten, hatten einen höheren PLA2R-Ak-Spiegel, eine größere Proteinurie, ein höheres Serumkreatinin, einen höheren systolischen Blutdruckwert und geringere Serumalbumin-Werte zum Zeitpunkt des Studienstarts (Tabelle 2). Auch die IFTA und die EuC zeigten signifikante Unterschiede, die IFTA war bei den Patienten mit Bedarf einer Immunsuppression höher, die EuC hingegen niedriger als bei Patienten ohne Immunsuppression. Des Weiteren wurde die Patientengruppe, die eine immunsuppressive Behandlung erhielt, signifikant häufiger mit Diuretika, Statinen und Antikoagulanzien vorbehandelt (Tabelle 2).

		PLA2R-Ak* positive Patienten (n=313)		PLA2R-Ak* negative Patienten (n=121)			
		n	Median (1. – 3. Quartil)	n	Median (1. – 3. Quartil)	p-Wert	
Alter (Jahre)		313	55 (44-67)	121	58 (43-68)	0,78	
Geschlecht (männlich in %)		215 (68,7%)		73 (60,3%)		0,11	
Serumkreatinin (mg/dl)		313	1,00 (0,82-1,35)	121	1,00 (0,80-1,43)	0,72	
Glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)		313	78,9 (50,6-98,5)	121	76,7 (45,9-96,7)	0,64	
Proteinurie (g/d)		310	6,9 (4,7-10,6)	119	4,6 (2,4-7,0)	<0,001	
Serumalbumin (g/L)		259	25,0 (19,5-30,0)	89	25,0 (18,9-34,0)	0,09	
Systolischer Blutdruck (mmHg)		258	134 (125-150)	104	133 (121-150)	0,95	
IFTA (%) **		294	10 (0-20)	92	5 (0-15)	0,29	
EuC (%) ***	Stadium I	19 (6,6%)		12 (12,5%)		0,28	
	Stadium II	162 (56,4%)		52 (54,2%)			
	Stadium III	60 (20,9%)		17 (17,7%)			
	Stadium IV	46 (16,0%)		15 (15,6%)			
Diabetes mellitus (%)		42 (13,8%)		22 (18,8%)		0,23	
Malignom (%)		4 (1,3%)		5 (4,3%)		0,12	
RAAS****-Blockade (%)		289 (95,1%)		97 (81,5%)		<0,001	
Diuretikum (%)		234 (77,0%)		76 (63,9%)		<0,01	
Statin (%)		187 (61,5%)		62 (52,5%)		0,10	
Antikoagulation (%)		133 (43,6%)		42 (35,6%)		0,15	
Immunsuppression (%)		231 (73,8%)		45 (37,2%)		<0,001	
Remission der Proteinurie (%)		253 (80,8%)		95 (78,5%)		0,59	
KR***** (%)		160 (51,1%)		59 (48,8%)		0,67	
Relaps der Proteinurie (%)		100 (39,5%)		32 (33,7%)		0,30	
Kreatinin-Verdoppelung (%)		33 (10,5%)		8 (6,6%)		0,27	
Terminale Niereninsuffizienz (%)		20 (6,4%)		6 (5,0%)		0,66	
Tod (%)		15 (4,8%)		8 (6,6%)		0,48	

Tabelle 1: Parameter zum Vergleich von PLA2R-Ak* positiven Patienten und PLA2R-Ak* negativen Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Die Relaps-Rate der Proteinurie in Prozent bezieht sich auf stattgefundene Remissionen. Die statistische Signifikanz ist mit fetter Schriftart gekennzeichnet.

*Phospholipase-A2-Rezeptor-Antikörper

**Prozentsatz des tubulointerstitiellen Raumes mit Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose

***Klassifikation nach Ehrenreich und Churg

****Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

*****Komplette Remission der Proteinurie (<0,5g/d)

		Patienten ohne Bedarf einer Immunsuppression im Verlauf (n=82)		Patienten mit Bedarf einer Immunsuppression im Verlauf (n=231)			
		n	Median (1. – 3. Quartil)	n	Median (1. – 3. Quartil)	p-Wert	
Alter (Jahre)		82	57 (44-63)	231	55 (44-68)	0,59	
Geschlecht (männlich in %)		53 (64,6%)		162 (70,1%)		0,41	
PLA2R-Ak*-Spiegel (U/ml)		81	63 (22-160)	224	155 (76-319)	<0,001	
Serumkreatinin (mg/dl)		82	0,95 (0,75-1,16)	231	1,05 (0,86-1,39)	0,02	
Glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)		82	82,8 (62,7-103,4)	231	76,5 (47,5-97,0)	0,07	
Proteinurie (g/d)		80	5,3 (2,9-7,4)	230	7,8 (5,1-10,9)	<0,001	
Serumalbumin (g/L)		64	29,9 (25,5-33,8)	195	23,0 (18,5-28,0)	<0,001	
Systolischer Blutdruck (mmHg)		66	130 (120-150)	192	136 (126-150)	0,04	
IFTA (%) **		79	3 (0-10)	215	10 (0-20)	0,04	
EuC (%) ***	Stadium I	5 (6,6%)		14 (6,6%)		0,03	
	Stadium II	34 (44,7%)		128 (60,7%)			
	Stadium III	21 (27,6%)		39 (18,5%)			
	Stadium IV	16 (21,1%)		30 (14,2%)			
Diabetes mellitus (%)		10 (12,3%)		32 (14,3%)		0,71	
Malignom (%)		1 (1,2%)		3 (1,3%)		>0,99	
RAAS****-Blockade (%)		75 (92,6%)		214 (96,0%)		0,24	
Diuretikum (%)		52 (64,2%)		182 (81,6%)		<0,01	
Statin (%)		40 (49,4%)		147 (65,9%)		0,01	
Antikoagulation (%)		21 (25,9%)		112 (50,0%)		<0,001	

Tabelle 2: Parameter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses von PLA2R-Ak-positiven Patienten ohne immunsuppressiver Behandlung im Verlauf und PLA2R-Ak-positiven Patienten mit immunsuppressiver Behandlung im Verlauf. Die statistische Signifikanz ist mit fetter Schriftart gekennzeichnet.

*Phospholipase-A2-Rezeptor-Antikörper

**Prozentsatz des tubulointerstitiellen Raumes mit Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose

***Klassifikation nach Ehrenreich und Churg

****Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

4.3 Klinische Parameter vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie

Bei dieser Analyse wurden Patienten untersucht, die während des gesamten Studienverlaufs keine immunsuppressive Therapie benötigten und Patienten, bei denen eine immunsuppressive Therapie innerhalb der ersten 9 Monate nach Studieneinschluss begonnen wurde (Tabelle 3). Untersucht und miteinander verglichen wurden Parameter, die drei Monate vor Beginn der immunsuppressiven Behandlung erhoben wurden, um festzustellen, ob und welche klinischen Parameter die Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie innerhalb von 3 Monaten vorhersagen.

Patienten, die 3 Monate nach Studienstart immunsuppressiv behandelt wurden, hatten zum Zeitpunkt des Studienstarts höhere PLA2R-Ak-Spiegel (155 U/ml vs. 63 U/ml im Median), eine höhere Proteinurie und geringere Serumalbumin-Werte als Patienten, die keine Immunsuppression benötigten. Beim Alter und der Nierenfunktion (gemessen anhand der GFR) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Diese Unterschiede zeigten sich auch bei Patienten, die nach 6, bzw. 9 Monaten eine immunsuppressive Therapie erhielten.

Angaben zum Studienstartpunkt	Keine Immunsuppression (n=82)		Immunsuppression nach 3 Monaten (n=64)		
	n	Median (1. – 3. Quartil)	n	Median (1. – 3. Quartil)	p-Wert
Alter (Jahre)	82	57 (45-64)	64	54 (44-68)	0,91
Geschlecht (männlich in %)	53 (64,6%)		44 (68,8%)		0,72
PLA2R-Ak*-Spiegel (U/ml)	81	63 (22-160)	62	155 (80-295)	<0,001
Glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	82	82,8 (62,7-103,4)	64	81,3 (55,6-99,1)	0,46
Proteinurie (g/d)	80	5,3 (2,9-7,4)	62	7,6 (5,5-10,7)	<0,001
Serumalbumin (g/L)	64	29,9 (25,5-33,8)	52	23,3 (18,9-28,4)	<0,001
Angaben 3 Monate nach Studienstartpunkt	Keine Immunsuppression (n=82)		Immunsuppression nach 6 Monaten (n=37)		
	n	Median (1. – 3. Quartil)	n	Median (1. – 3. Quartil)	p-Wert
Alter (Jahre)	82	57 (45-64)	37	46 (41-63)	0,20
Geschlecht (männlich in %)	53 (64,6%)		29 (78,4%)		0,20
PLA2R-Ak*-Spiegel (U/ml)	56	54 (28-146)	26	148 (72-524)	<0,01
Glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	67	82,0 (56,3-102,4)	25	75,9 (57,7-104,6)	0,81
Proteinurie (g/d)	60	4,2 (2,4-6,6)	26	6,6 (4,4-9,5)	<0,01
Serumalbumin (g/L)	51	30,1 (24,0-35,0)	21	23,0 (20,1-28,0)	<0,01
Angaben 6 Monate nach Studienstartpunkt	Keine Immunsuppression (n=82)		Immunsuppression nach 9 Monaten (n=11)		
	n	Median (1. – 3. Quartil)	n	Median (1. – 3. Quartil)	p-Wert
Alter (Jahre)	82	57 (45-64)	11	64 (45-69)	0,49
Geschlecht (männlich in %)	53 (64,6%)		9 (81,8%)		0,33
PLA2R-Ak*-Spiegel (U/ml)	60	46 (20-144)	9	153 (62-475)	0,02
Glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	62	81,4 (60,1-102,6)	10	67,0 (45,3-87,2)	0,18
Proteinurie (g/d)	59	3,4 (1,8-6,0)	9	7,0 (4,9-11,9)	<0,01
Serumalbumin (g/L)	45	30,0 (24,4-36,7)	9	22,0 (19,0-29,5)	0,02

Tabelle 3: Vergleich der Daten von Patienten, die keine Immunsuppression erhielten, mit Daten von Patienten, die nach 3, nach 6 oder nach 9 Monaten eine immunsuppressive Behandlung begannen. Verglichen wurden jeweils die Daten 3 Monate vor Beginn der immunsuppressiven Therapie. Die statistische Signifikanz ist mit fetter Schriftart gekennzeichnet.

*Phospholipase-A2-Rezeptor-Antikörper

4.4 Analyse der Prognose je nach Senkung der PLA2R-Ak-Spiegel

244 von 257 Patienten (94,94%) haben eine Senkung des PLA2R-Ak-Spiegels von $\geq 50\%$ während der Nachbeobachtungszeit erreicht. Eine Antikörpersenkung um $\geq 80\%$ erreichten 232 von 257 Patienten (90,27%) und 206 von 257 Patienten erreichten eine Remission ihres PLA2R-Ak-Spiegels (80,16%).

Patienten mit einem Abfall der Antikörper um mindestens 50% hatten einen höheren PLA2R-Ak-Spiegel, wurden häufiger immunsuppressiv behandelt und hatten eine schlechtere Nierenfunktion zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses als Patienten ohne Abfall der PLA2R-Ak-Spiegel um 50 % (Tabelle 4). Die Remissionsrate in der Patientengruppe mit der Antikörper-Senkung um $\geq 50\%$ war höher als in der Vergleichsgruppe (86,9% vs. 69,2%), jedoch war der Unterschied nicht signifikant. Bei der Analyse der kompletten Remissionen zeigte sich ein signifikanter Unterschied (61,1% vs. 23,1%). Bei den sekundären Endpunkten (Dialysepflchtigkeit, Verdoppelung des Serumkreatinins, Tod) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Patienten, die einen Antikörper-Abfall um mindestens 80% zeigten, wurden öfter immunsuppressiv behandelt und hatten geringere EuC-Stadien zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses als Patienten ohne einen solchen Abfall (Tabelle 5). Die Patientengruppe mit dem PLA2R-Ak-Abfall um $\geq 80\%$ hatte signifikant häufigere Proteinurie-Remissionen, signifikant geringere Relaps-Raten der Proteinurie, und es kam in der Gruppe häufiger zu einer Normalisierung des Serumalbumins als in der Vergleichsgruppe. Die Follow-Up-Zeiten waren bei der Gruppe mit einer PLA2R-Ak-Senkung um $\geq 80\%$ länger als bei der Vergleichsgruppe. Bei den sekundären Endpunkten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Gruppe der Patienten mit Remission ihres PLA2R-Ak-Spiegels zeigte signifikant geringere PLA2R-Ak-Werte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses als die Patientengruppe ohne Remission ihres PLA2R-Ak-Spiegels (Tabelle 6). Patienten mit einer PLA2R-Ak-Remission erreichten häufiger eine Remission ihrer Proteinurie, die Serumalbuminwerte normalisierten sich häufiger und es kam signifikant seltener zu einer Verdoppelung des Serumkreatininwertes und zu Dialysepflchtigkeit als bei Patienten ohne PLA2R-Ak-Remission. Die Patienten mit PLA2R-Ak-Remission zeigten als einzige Gruppe signifikante Unterschiede beim Erreichen eines harten renalen Endpunktes. Die Follow-Up-Zeit war bei der Gruppe mit PLA2R-Ak-Remission signifikant länger als bei der Vergleichsgruppe (Tabelle 6).

Während die PLA2R-Ak-Spiegel zum Zeitpunkt des Therapiestarts bei den Patienten mit einem Abfall des Antikörperspiegels um $\geq 50\%$ signifikant höher waren als in der Vergleichsgruppe (Tabelle 4), waren die PLA2R-Ak-Spiegel bei den Patienten mit einer PLA2R-Ak-Remission signifikant niedriger als bei Patienten ohne PLA2R-Ak-Remission (Tabelle 6).

Patienten mit einer PLA2R-Ak Remission wurden nicht signifikant häufiger immunsuppressiv therapiert, während die Patienten mit der Senkung des PLA2R-Ak-Spiegels um $\geq 50\%$ oder $\geq 80\%$ signifikant häufiger immunsuppressiv behandelt wurden.

Nur Patienten mit einer Follow-Up-Zeit \geq 12 Monate	Patienten ohne Abfall des PLA2R-Ak*-Spiegels um 50% oder mehr (n=13)	Patienten mit Abfall des PLA2R-Ak*-Spiegels um 50% oder mehr (n=244)			
	n	Median (1. - 3. Quartil)	n	Median (1. - 3. Quartil)	p-Wert
Alter (Jahre)	13	50 (39-60)	244	55 (44-67)	0,17
Geschlecht (männlich in %)	10 (76,9%)		176 (72,1%)		>0,99
PLA2R-Ak*-Spiegel (U/ml)	13	65 (31-207)	244	135 (67-293)	0,04
Serumkreatinin (mg/dl)	13	0,79 (0,70-1,01)	244	1,04 (0,84-1,37)	0,01
Glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	13	104,3 (83,4-114,4)	244	78,9 (52,3-98,8)	0,01
Proteinurie (g/d)	13	5,7 (3,5-7,0)	243	7,0 (4,9-10,7)	0,14
Serumalbumin (g/L)	11	26,3 (21,3-30,0)	202	24,4 (19,0-29,6)	0,71
Systolischer Blutdruck (mmHg)	12	126 (115-145)	201	135 (125-150)	0,07
IFTA (%) **	13	0 (0-28)	227	5 (0-20)	0,49
EuC (%) ***	Stadium I	1 (10,0%)	16 (7,1%)		0,03
	Stadium II	2 (20,0%)	129 (57,3%)		
	Stadium III	2 (20,0%)	46 (20,4%)		
	Stadium IV	5 (50,0%)	34 (15,1%)		
Immunsuppression (%)	6 (46,2%)		190 (77,9%)		0,02
Remission der Proteinurie (%)	9 (69,2%)		212 (86,9%)		0,09
KR**** (%)	3 (23,1%)		149 (61,1%)		< 0,01
Relaps der Proteinurie (%)	6 (66,7%) n=9		86 (40,8%) n=212		0,08
Normalisierung des Serumalbuminwertes (%)	8 (61,5%)		162 (66,4%)		0,77
Kreatinin-Verdoppelung (%)	2 (15,4%)		29 (11,9%)		0,66
ESRD***** (%)	1 (7,7%)		18 (7,4%)		>0,99
Tod (%)	1 (7,7%)		9 (3,7%)		0,41
Follow-Up-Zeit (Monate)	13	39 (28-87)	242	53 (31-79)	0,84

Tabelle 4: Vergleich der Daten von Patienten, die einen PLA2R-Ak*-Abfall um mindestens 50% aufweisen konnten mit den Daten von Patienten, die keinen PLA2R-Ak*-Abfall um 50% zeigten. Die Relaps-Rate der Proteinurie in Prozent bezieht sich auf stattgefundene Remissionen. Die statistische Signifikanz ist mit fetter Schriftart gekennzeichnet.

*Phospholipase-A2-Rezeptor-Antikörper

**Prozentsatz des tubulointerstitiellen Raumes mit Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose

***Klassifikation nach Ehrenreich und Churg

****Komplette Remission der Proteinurie (<0,5g/d)

*****End Stage Renal Disease (Dialysepflichtigkeit)

Nur Patienten mit einer Follow-Up-Zeit \geq 12 Monate	Patienten ohne Abfall des PLA2R-Ak*-Spiegels um 80% oder mehr (n=25)	Patienten mit Abfall des PLA2R-Ak*-Spiegels um 80% oder mehr (n=232)			
	n	Median (1. - 3. Quartil)	n	Median (1. - 3. Quartil)	p-Wert
Alter (Jahre)	25	53 (39-60)	232	55 (44-68)	0,17
Geschlecht (männlich in %)	18 (72,0%)		168 (72,4%)		>0,99
PLA2R-Ak*-Spiegel (U/ml)	25	144 (55-324)	232	131 (66-283)	0,95
Serumkreatinin (mg/dl)	25	0,90 (0,72-1,32)	232	1,03 (0,83-1,35)	0,23
Glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	25	93,5 (67,3-110,3)	232	78,9 (53,3-98,6)	0,11
Proteinurie (g/d)	25	6,0 (3,5-7,5)	231	7,2 (5,0-10,7)	0,07
Serumalbumin (g/L)	21	26,7 (22,2-31,1)	191	24,0 (19,0-29,0)	0,21
Systolischer Blutdruck (mmHg)	22	128 (121-145)	191	135 (125-150)	0,08
IFTA (%) **	25	0 (0-25)	215	5 (0-20)	0,41
EuC (%) ***	Stadium I	1 (4,8%)	16 (7,5%)		0,03
	Stadium II	9 (42,9%)	122 (57,0%)		
	Stadium III	2 (9,5%)	46 (21,5%)		
	Stadium IV	9 (42,9%)	30 (14,0%)		
Immunsuppression (%)	13 (52,0%)		183 (78,9%)		<0,01
Remission der Proteinurie (%)	13 (52,0%)		208 (89,7%)		<0,001
KR**** (%)	4 (16,0%)		148 (63,8%)		<0,001
Relaps der Proteinurie (%)	10 (76,9%) n=13		79 (38,0%) n=208		<0,01
Normalisierung des Serumalbuminwertes (%)	10 (40,0%)		160 (69,0%)		<0,01
Kreatinin-Verdoppelung (%)	6 (24,0%)		25 (10,8%)		0,10
ESRD***** (%)	3 (12,0%)		16 (6,9%)		0,41
Tod (%)	1 (4,0%)		9 (3,9%)		>0,99
Follow-Up-Zeit (Monate)	25	32 (18-72)	230	55 (34-79)	0,02

Tabelle 5: Vergleich der Daten von Patienten, die einen PLA2R-Ak*-Abfall um mindestens 80% aufweisen konnten mit den Daten von Patienten, die keinen PLA2R-Ak*-Abfall um 80% zeigten. Die Relaps-Rate der Proteinurie in Prozent bezieht sich auf stattgefundene Remissionen. Die statistische Signifikanz ist mit fetter Schriftart gekennzeichnet.

*Phospholipase-A2-Rezeptor-Antikörper

**Prozentsatz des tubulointerstitiellen Raumes mit Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose

***Klassifikation nach Ehrenreich und Churg

****Komplette Remission der Proteinurie (<0,5g/d)

*****End Stage Renal Disease (Dialysepflichtigkeit)

Nur Patienten mit einer Follow-Up-Zeit ≥ 12 Monate		Patienten ohne Remission des PLA2R-Ak*-Spiegels (n=51)		Patienten mit Remission des PLA2R-Ak*-Spiegels (<14 U/ml) (n=206)	
	n	Median (1. - 3. Quartil)	n	Median (1. - 3. Quartil)	p-Wert
Alter (Jahre)	51	58 (42-69)	206	55 (44-66)	0,85
Geschlecht (männlich in %)	33 (64,7%)		153 (74,3%)		0,22
PLA2R-Ak*-Spiegel (U/ml)	51	294 (86-625)	206	120 (64-229)	<0,001
Serumkreatinin (mg/dl)	51	1,00 (0,78-1,64)	206	1,00 (0,83-1,30)	0,75
Glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	51	76,5 (42,2-105,7)	206	80,1 (54,9-100,0)	0,81
Proteinurie (g/d)	51	6,6 (4,6-10,7)	205	6,9 (5,0-10,6)	0,70
Serumalbumin (g/L)	46	24,0 (20,0-30,2)	166	25,0 (19,0-29,1)	0,68
Systolischer Blutdruck (mmHg)	43	130 (122-145)	170	137 (125-150)	0,09
IFTA (%) **	50	10 (0-31)	190	5 (0-16)	0,38
EuC (%) ***	Stadium I	4 (8,9%)	13 (6,8%)		0,09
	Stadium II	19 (42,2%)	112 (58,9%)		
	Stadium III	10 (22,2%)	38 (20,0%)		
	Stadium IV	12 (26,7%)	27 (14,2%)		
Immunsuppression (%)	36 (70,6%)		160 (77,7%)		0,36
Remission der Proteinurie (%)	26 (51,0%)		195 (94,7%)		<0,001
KR**** (%)	7 (13,7%)		145 (70,4%)		<0,001
Relaps der Proteinurie (%)	21 (80,8%) n=26		68 (34,9%) n=195		<0,001
Normalisierung des Serumalbuminwertes (%)	24 (47,1%)		146 (70,9%)		<0,01
Kreatinin-Verdoppelung (%)	18 (35,3%)		13 (6,3%)		<0,001
ESRD***** (%)	11 (21,6%)		8 (3,9%)		<0,001
Tod (%)	4 (7,8%)		6 (2,9%)		0,11
Follow-Up-Zeit (Monate)	50	30 (18-60)	205	58 (39-82)	<0,001

Tabelle 6: Vergleich der Daten von Patienten, die eine Remission ihres PLA2R-Ak*-Spiegels im Verlauf erreichten mit den Daten von Patienten, die keine Remission ihres PLA2R-Ak*-Spiegels erreichten. Die Relaps-Rate der Proteinurie in Prozent bezieht sich auf stattgefundene Remissionen. Die statistische Signifikanz ist mit fetter Schriftart gekennzeichnet.

*Phospholipase-A2-Rezeptor-Antikörper

**Prozentsatz des tubulointerstitiellen Raumes mit Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose

***Klassifikation nach Ehrenreich und Churg

****Komplette Remission der Proteinurie (<0,5g/d)

*****End Stage Renal Disease (Dialysepflichtigkeit)

Es konnte gezeigt werden, dass nur bei Patienten mit einer Remission ihres PLA2R-Ak-Spiegels die sekundären Endpunkte signifikant seltener auftraten. Um herauszufinden, welche Patienten ein erhöhtes Risiko für das Erreichen eines sekundären Endpunkt aufweisen, wurden Patienten, die einen sekundären Endpunkt im Laufe der Nachbeobachtungszeit erreichten mit Patienten verglichen, die keinen sekundären Endpunkt erreichten (Tabelle 7).

Zum Zeitpunkt des Studienstarts waren Patienten, die einen sekundären Endpunkt erreichten, älter, hatten höhere PLA2R-Ak-Spiegel und eine deutlich stärker eingeschränkte Nierenfunktion. Der Unterschied in der Follow-Up-Zeit zwischen den Patientengruppen war nicht statistisch signifikant (Tabelle 7).

		Patienten ohne Erreichen eines sekundären Endpunktes (n=268)		Patienten mit Erreichen eines sekundären Endpunktes (n=45)		
		n	Median (1. - 3. Quartil)	n	Median (1. - 3. Quartil)	p-Wert
Alter (Jahre)		268	54 (43-65)	45	67 (55-75)	<0,001
Geschlecht (männlich in %)		184 (68,7%)		31 (68,9%)		>0,99
PLA2R-Ak-Spiegel* (U/ml)		260	116 (58-253)	45	296 (110-667)	<0,001
Serumkreatinin (mg/dl)		268	0,99 (0,80-1,20)	45	1,60 (0,98-2,24)	<0,001
Glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)		268	82,4 (61,5-101,3)	45	45,4 (26,7-73,8)	<0,001
Proteinurie (g/d)		266	6,8 (4,5-10,4)	44	8,1 (5,3-11,2)	0,12
Serumalbumin (g/L)		218	25,0 (19,9-30,0)	41	24,0 (16,5-29,3)	0,29
Systolischer Blutdruck (mmHg)		222	135 (125-150)	36	130 (125-142)	0,43
IFTA (%) **		251	5 (0-15)	43	30 (10-50)	<0,001
EuC (%) ***	Stadium I	18 (7,3%)		1 (2,4%)		0,26
	Stadium II	138 (56,3%)		24 (57,1%)		
	Stadium III	53 (21,6%)		7 (16,7%)		
	Stadium IV	36 (14,7%)		10 (23,8%)		
Immunsuppression (%)		197 (73,5%)		34 (75,6%)		0,86
Diabetes mellitus (%)		37 (14,2%)		5 (11,4%)		0,81
Malignom (%)		3 (1,2%)		1 (2,3%)		0,47
RAAS****-Blockade (%)		247 (94,6%)		42 (97,7%)		0,70
Diuretikum (%)		194 (74,3%)		40 (93,0%)		<0,01
Statin (%)		155 (59,4%)		32 (74,4%)		0,07
Antikoagulation (%)		112 (42,7%)		21 (48,8%)		0,51
Follow-Up-Zeit (Zeit in Monaten)		255	47 (22-76)	45	40 (18-73)	0,22

Tabelle 7: Vergleich der Daten (Zeitpunkt des Studieneinschlusses) von PLA2R-positiven Patienten, die einen sekundären Endpunkt erreichten und PLA2R-positiven Patienten, die keinen sekundären Endpunkt erreichten. Die statistische Signifikanz ist mit fetter Schriftart gekennzeichnet.

*Phospholipase-A2-Rezeptor-Antikörper

**Prozentsatz des tubulointerstitiellen Raumes mit Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose

***Klassifikation nach Ehrenreich und Churg

****Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

4.5 Verlauf des PLA2R-Ak-Spiegels und der Proteinurie nach Start einer immunsuppressiven Therapie

Es wurde untersucht, wie der PLA2R-Ak-Spiegel nach der Gabe von Immunsuppressiva bei Patienten verläuft, die eine Remission des Ak-Spiegels erreichten. Im Anschluss wurde dieser Verlauf mit dem PLA2R-Ak-Verlauf von Patienten verglichen, die keine solche Remission erreichten.

Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich ihrer PLA2R-Ak-Spiegel vor Beginn der Immunsuppression (vor IS-Therapie, rote Balken) signifikant, sodass bei Patienten ohne PLA2R-Ak-Remission die immunsuppressive Therapie bei einem höheren PLA2R-Ak-Spiegel begonnen wurde (Abbildung 5). Bei jedem untersuchten Verlaufszeitpunkt (blaue Balken) waren die PLA2R-Ak-Spiegel der Patienten mit Remission signifikant niedriger und die Senkung des PLA2R-Ak-Spiegels signifikant stärker als bei den Patienten ohne Remission.

Die PLA2R-Ak-Spiegel der Patienten ohne Remission verblieben in den 9 Monaten nach Beginn einer immunsuppressiven Therapie im Median immer um den Bereich von 100 U/ml, während die PLA2R-Ak-Spiegel der Patienten mit Remission ab Monat 3 im Median unter 10 U/ml lagen, was unter dem definierten Wert für die PLA2R-Ak-Remission liegt.

Bei den Patienten ohne Remission betrug die Senkung des PLA2R-Ak-Spiegels nach einem Monat 54% und wies ab diesem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied auf im Vergleich zum Ausgangswert. Eine weitere große Senkung blieb im Verlauf der 9 Monate allerdings aus (Tabelle 8). Die Patienten mit PLA2R-Ak-Remission zeigten hingegen nach einer Woche eine Senkung von 44% und nach einem Monat eine Senkung von 82%. Schon der Abfall nach einer Woche von 44% unterschied sich signifikant von dem Ausgangswert ($p= 0,023$). Nach 3 Monaten war ein Abfall des PLA2R-Ak-Spiegels von 96% zu beobachten, genau wie nach 6 und nach 9 Monaten (Tabelle 8).

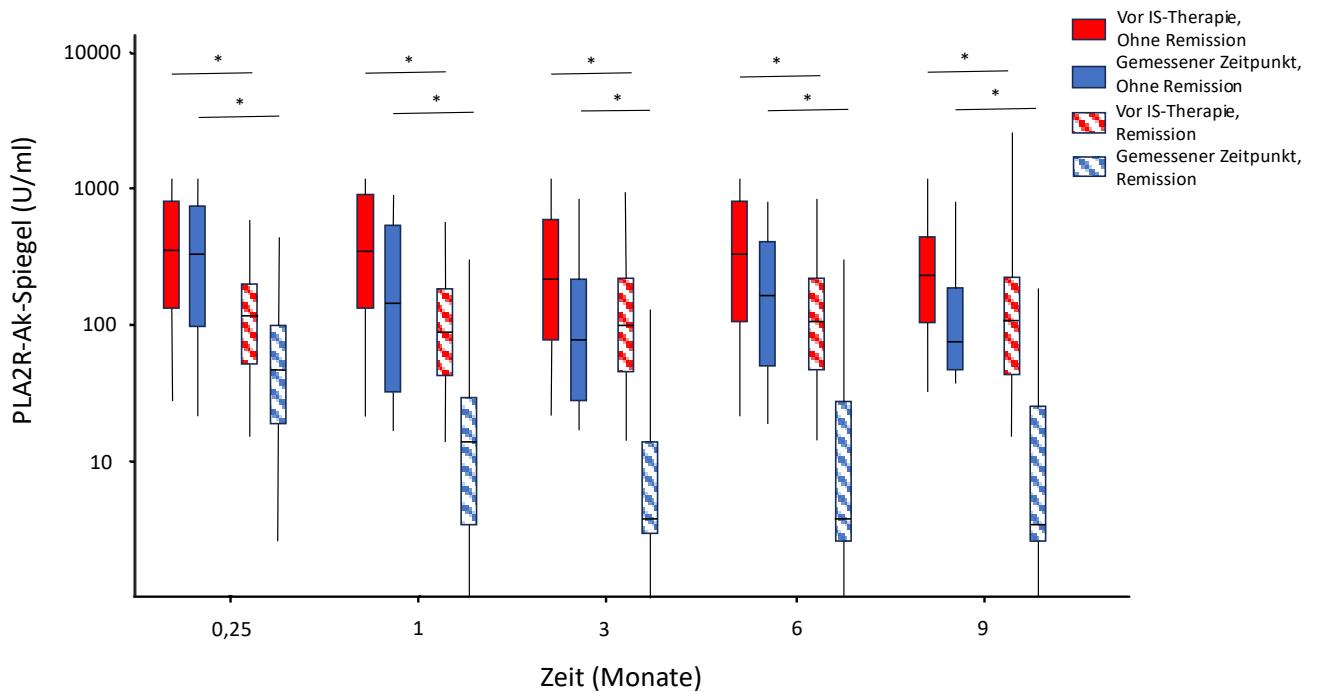


Abbildung 5: Gezeigt wird der PLA2R-Ak-Spiegel über mehrere Zeitpunkte nach Beginn einer Immunsuppression bei den Gruppen ohne Remission (ausgemalte Balken) und mit Remission des PLA2R-Ak-Spiegels (gestrichelte Balken). Die roten Balken stellen jeweils die untersuchbaren Patienten (Daten lagen vor) zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Immunsuppressiva dar (vor IS-Therapie), während die blauen Balken den auf der x-Achse angegebenen Zeitpunkt darstellen (gemessener Zeitpunkt). Mit einem Sternchen markierte Vergleiche sind statistisch signifikant ($p < 0,05$).

	0,25 Monate		1 Monat		3 Monate		6 Monate		9 Monate	
Gruppe	OR *	R **	OR	R	OR	R	OR	R	OR	R
n	17	33	25	46	31	72	22	69	18	60
Reduktion (p)	0,627	0,023	<0,01	<0,001	<0,01	<0,001	0,029	<0,001	0,025	<0,001
Prozentuale r Abfall (Median)	-13%	-44%	-54%	-82%	-58%	-96%	-51%	-96%	-61%	-96%
Vergleich der Stärke des Abfalls zwischen den Gruppen (p)	<0,01		<0,01		<0,001		<0,001		<0,001	

Tabelle 8: Gruppengröße n zu den jeweiligen Zeitpunkten. Der p-Wert ist angegeben für die Unterschiede zwischen den roten Balken und den zugehörigen blauen Balken (vor IS-Therapie -> gemessener Zeitpunkt). In der unteren Zeile der Tabelle ist der p-Wert für den Vergleich zwischen der prozentualen Senkung der Gruppen (Ohne Remission und mit Remission) zum jeweils gleichen Zeitpunkt angegeben. Die statistische Signifikanz ist mit fetter Schriftart gekennzeichnet.

*OR. = Ohne Remission des PLA2R-Ak-Spiegels

**R.= Remission des PLA2R-Ak-Spiegels

Die Verläufe der PLA2R-Ak-Spiegel von Patienten, die entweder keine Proteinurie-Remission oder eine komplette Remission ihrer Proteinurie während der Nachbeobachtungszeit aufwiesen, wurden miteinander verglichen (Abbildung 6). Patienten, deren Proteinurie keine Remission erreichte, hatten beim Start der immunsuppressiven Therapie höhere PLA2R-Ak-Spiegel. Diese Patienten erreichten im Zeitraum von 9 Monaten nach Beginn der immunsuppressiven Therapie im Median einen PLA2R-Ak-Spiegel von ungefähr 100 U/ml, während die Patienten mit kompletter Remission bereits 1 Monat nach Therapiestart einen PLA2R-Ak-Spiegel von 10 U/ml aufwiesen, der in den darauffolgenden Monaten kontinuierlich darüber hinaus sank (Abbildung 6). Nach einem Monat war bei beiden Patientengruppen der PLA2R-Ak-Spiegel signifikant niedriger als vor immunsuppressiver Therapie (Tabelle 9). Die Gruppe der Patienten ohne Proteinurie-Remission erreichte die prozentual stärkste Senkung des PLA2R-Ak-Spiegels nach einem Monat mit 60%. (Tabelle 9). Bei den Patienten mit der kompletten Remission zeigte sich ein stetig zunehmender Abfall des Antikörper-Spiegels und ein Verbleiben auf niedrigem Niveau ab Monat 3 (Abbildung 6). Nach 3, 6 und 9 Monaten wurde, wie bei den Patienten mit PLA2R-Ak-Remission der letzten Analyse, eine mediane Senkung des PLA2R-Ak-Spiegels von 96% erreicht. Der PLA2R-Ak-Spiegel sank bei Patienten mit kompletter Proteinurie-Remission prozentual stärker nach einer Woche und nach 3, 6 und 9 Monaten als in der Vergleichsgruppe (Tabelle 9). Insgesamt zeigen sich ähnliche Ergebnisse, wie in der vorhergegangenen Analyse (Abbildung 5). Auffällig ist, dass bereits nach einem Monat der Median des PLA2R-Ak-Spiegels in der Gruppe mit kompletter Proteinurie-Remission bei 10 U/ml lag, was bedeutet, dass ungefähr die Hälfte dieser Patienten nach einem Monat Therapie eine PLA2R-Ak-Remission aufweisen konnte.

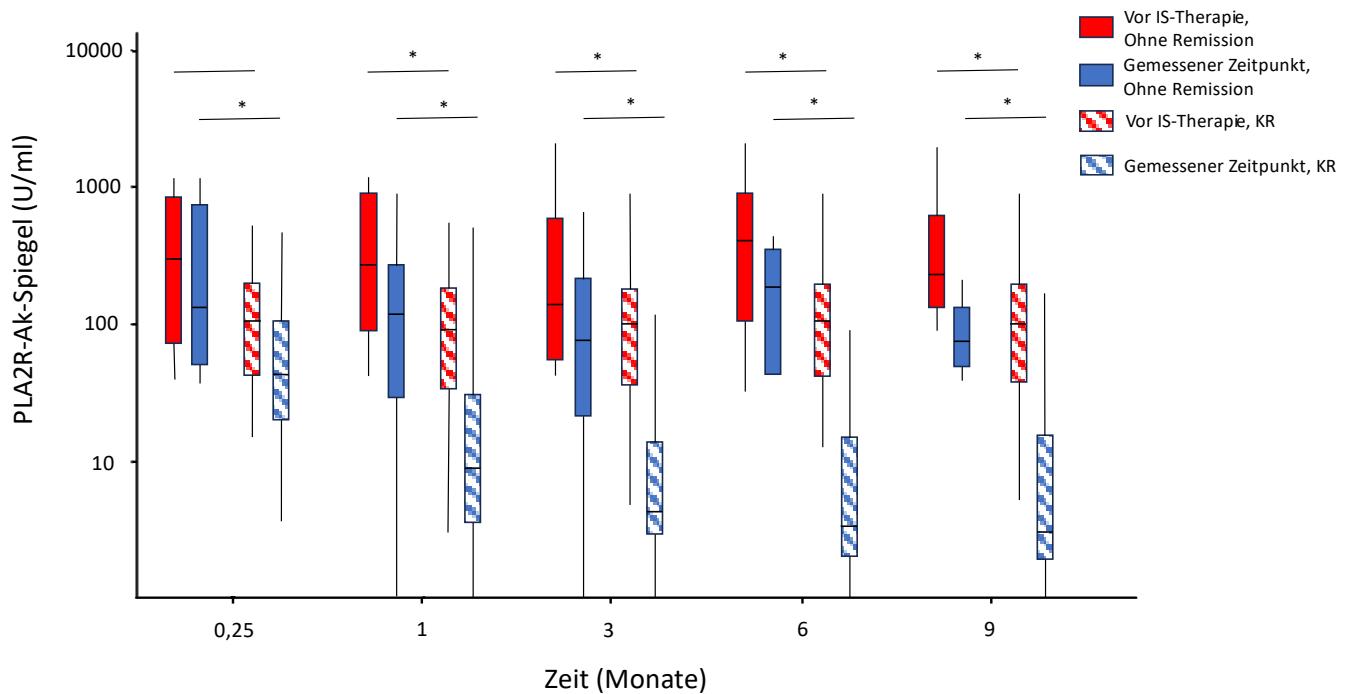


Abbildung 6: Gezeigt wird der PLA2R-Ak-Spiegel über mehrere Zeitpunkte nach Beginn einer Immunsuppression bei den Gruppen ohne Remission der Proteinurie (ausgemalte Balken) und mit einer kompletten Remission der Proteinurie (gestrichelte Balken). Die roten Balken stellen jeweils die untersuchbaren Patienten (Daten lagen vor) zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Immunsuppressiva dar (vor IS-Therapie), während die blauen Balken den auf der x-Achse angegebenen Zeitpunkt darstellen (gemessener Zeitpunkt). Mit einem Sternchen markierte Vergleiche sind statistisch signifikant ($p = <0,05$).

	0,25 Monate		1 Monat		3 Monate		6 Monate		9 Monate	
Gruppe	OR*	KR**	OR	KR	OR	KR	OR	KR	OR	KR
n	9	25	18	31	23	51	13	45	7	50
Reduktion (p)	0,650	0,219	0,011	<0,001	0,019	<0,001	0,052	<0,001	0,026	<0,001
Prozentualer Abfall (Median)	-23%	-53%	-60%	-82%	-58%	-96%	-54%	-96%	-50%	-96%
Vergleich der Stärke des Abfalls zwischen den Gruppen (p)	0,01		0,15		<0,001		<0,001		0,01	

Tabelle 9: Gruppengröße n von Patienten ohne Remission und kompletter Remission der Proteinurie zu den jeweiligen Zeitpunkten. Der p-Wert ist angegeben für die Unterschiede zwischen den roten Balken und den zugehörigen blauen Balken (vor IS-Therapie -> gemessener Zeitpunkt). In der unteren Zeile der Tabelle ist der p-Wert für den Vergleich zwischen der prozentualen Senkung der Gruppen (Ohne Remission und komplette Remission) zum jeweils gleichen Zeitpunkt angegeben. Die statistische Signifikanz ist mit fetteter Schriftart gekennzeichnet.

*OR= Ohne Remission der Proteinurie

**KR= Komplette Remission der Proteinurie

Beim Vergleich der PLA2R-Ak-Spiegel von Patienten mit kompletter Remission und Patienten mit partieller Remission der Proteinurie zeigte sich, dass Patienten, die eine komplette Remission erreichten, nicht signifikant niedrigere PLA2R-Ak-Spiegel vor Immunsuppression als Patienten mit partieller Remission der Proteinurie aufwiesen (Abbildung 7). Die nach Beginn der Therapie erreichten PLA2R-Ak-Spiegel (blaue Balken) waren zu jedem Zeitpunkt bei den Patienten mit kompletter Remission niedriger, statistische Signifikanz zeigten die Vergleiche nach 3, 6 und 9 Monaten. Nach 1 Monat immunsuppressiver Therapie lag der PLA2R-Ak-Spiegel bei den Patienten mit kompletter Remission bei 10 U/ml im Median, während der PLA2R-Ak-Spiegel der Patienten mit partieller Remission bei 30 U/ml lag. Nach 3 Monaten lag der PLA2R-Ak-Spiegel bei Patienten mit kompletter Remission bei 5 U/ml im Vergleich zu 20 U/ml bei Patienten mit partieller Remission. Nach 6 Monaten waren es 3 U/ml bei Patienten mit kompletter Remission und 35 U/ml bei Patienten mit partieller Remission und nach 9 Monaten 3 U/ml bei den Patienten mit kompletter Remission und 70 U/ml bei den Patienten mit partieller Remission (Abbildung 7). Der PLA2R-Ak-Spiegel sank signifikant stärker in der Gruppe mit kompletter Proteinurie-Remission nach 3, 6 und 9 Monaten (Tabelle 10). In beiden Gruppen war nach einem Monat ein statistisch signifikanter Unterschied zum jeweiligen Ausgangswert zu sehen, wobei die Patienten mit kompletter Remission den größeren Abfall des PLA2R-Ak-Spiegels zeigten.

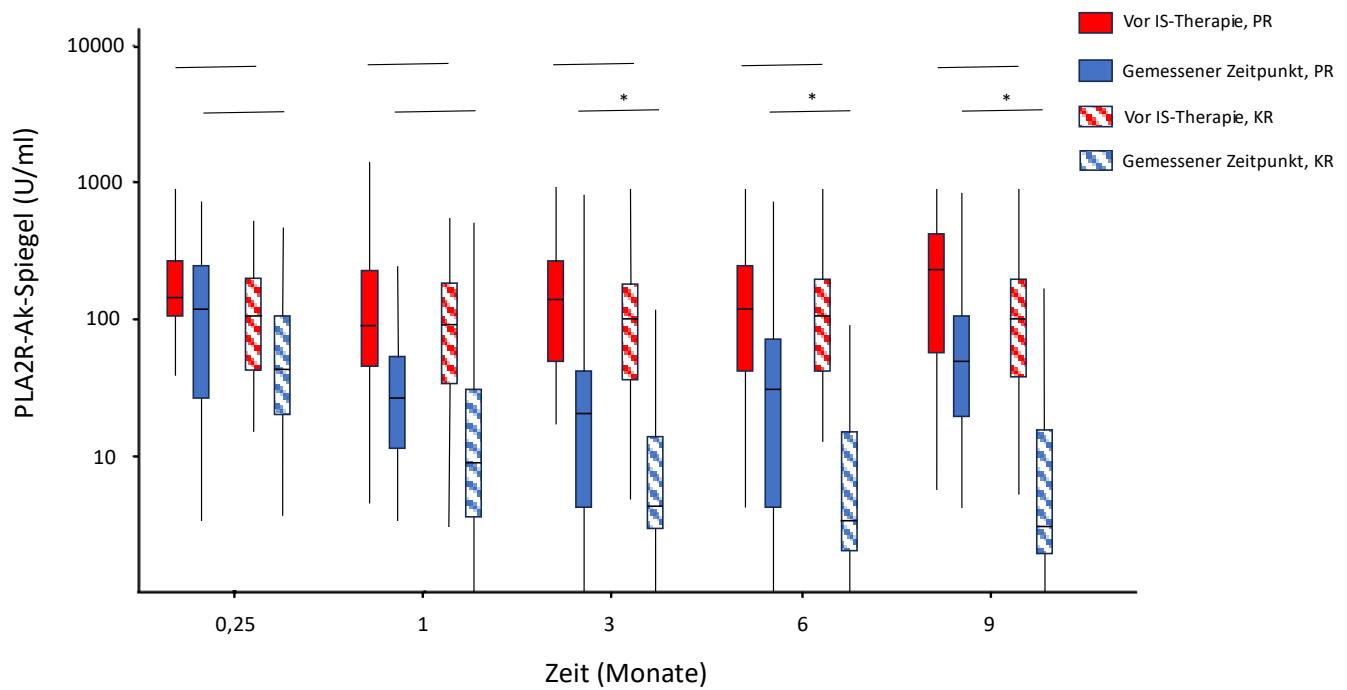


Abbildung 7: Gezeigt wird der PLA2R-Ak-Spiegel über mehrere Zeitpunkte nach Beginn einer Immunsuppression bei den Gruppen Partielle Remission der Proteinurie (ausgemalte Balken) und Komplette Remission der Proteinurie (gestrichelte Balken). Die roten Balken stellen jeweils die untersuchbaren Patienten (Daten lagen vor) zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Immunsuppressiva dar (vor IS-Therapie), während die blauen Balken den auf der x-Achse angegebenen Zeitpunkt darstellen (gemessener Zeitpunkt). Mit einem Sternchen markierte Vergleiche sind statistisch signifikant ($p = <0,05$).

	0,25 Monate		1 Monat		3 Monate		6 Monate		9 Monate	
Gruppe	PR*	KR**	PR	KR	PR	KR	PR	KR	PR	KR
n	14	25	21	31	31	51	31	45	23	50
Reduktion (p)	0,25	0,219	0,013	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,007	<0,001
Prozentuale Abfall (Median)	-30%	-53%	-58%	-82%	-89%	-96%	-71%	-96%	-72%	-96%
Vergleich der Stärke des Abfalls zwischen den Gruppen (p)	0,32		0,09		0,04		<0,001		<0,001	

Tabelle 10: Die Gruppengröße n von Patienten mit partieller Remission und kompletter Remission der Proteinurie zu den jeweiligen Zeitpunkten. Der p-Wert ist angegeben für die Unterschiede zwischen den roten Balken und den zugehörigen blauen Balken (vor IS-Therapie -> gemessener Zeitpunkt). In der unteren Zeile der Tabelle ist der p-Wert für den Vergleich zwischen der prozentualen Senkung der Gruppen (Partielle Remission und komplette Remission) zum jeweils gleichen Zeitpunkt angegeben. Die statistische Signifikanz ist mit fetter Schriftart gekennzeichnet.

*PR= Partielle Remission der Proteinurie

**KR= Komplette Remission der Proteinurie

Der Verlauf der Proteinurie über neun Monate nach Beginn einer immunsuppressiven Therapie wurde untersucht, wobei Patienten miteinander verglichen wurden, die entweder keine Remission oder eine komplette Remission der Proteinurie während der gesamten Nachbeobachtungszeit erreichten (Abbildung 8). Dabei zeigte sich, dass die Patienten mit einer kompletten Remission zum Zeitpunkt vor Immunsuppression eine geringere Proteinurie aufwiesen als die Patienten ohne Remission. Im Median lag die Proteinurie bei den Patienten ohne Remission zum Therapiestart bei 11 g/d bis 12 g/d, während die Patienten mit einer kompletten Proteinurie-Remission im Median bei Werten zwischen 6 g/d und 8g/d zu Beginn der Therapie lagen. Ab Monat 1 konnte ein statistisch signifikanter Abfall der Proteinurie bei den Patienten mit kompletter Remission beobachtet werden (Tabelle 11). Die Proteinurie zeigte bei den Patienten mit kompletter Remission eine kontinuierliche Reduktion und nach 9 Monaten wurde eine Senkung von 88% (im Median) erreicht.

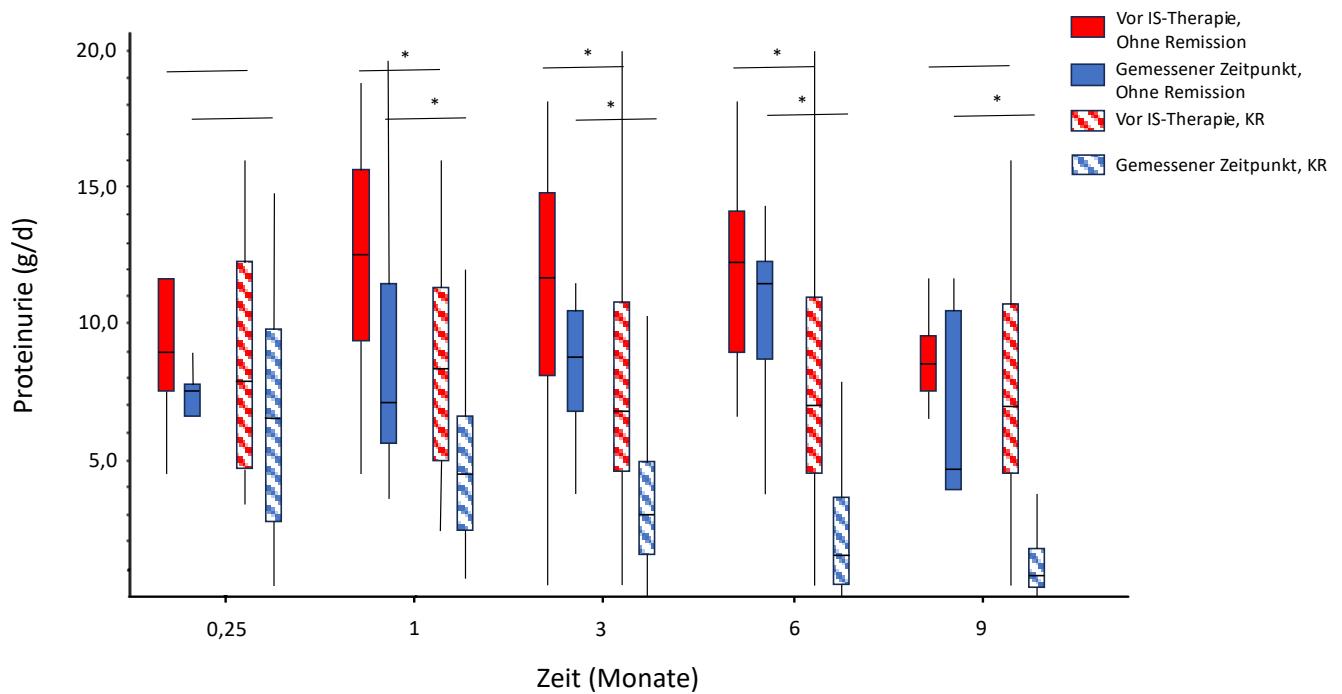


Abbildung 8: Gezeigt wird die Proteinurie über mehrere Zeitpunkte nach Beginn einer Immunsuppression bei den Gruppen Ohne Remission der Proteinurie (ausgemalte Balken) und Komplette Remission der Proteinurie (gestrichelte Balken). Die roten Balken stellen jeweils die untersuchbaren Patienten (Daten lagen vor) zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Immunsuppressiva dar (vor IS-Therapie), während die blauen Balken den auf der x-Achse angegebenen Zeitpunkt darstellen (gemessener Zeitpunkt). Mit einem Sternchen markierte Vergleiche sind statistisch signifikant ($p = <0,05$).

	0,25 Monate		1 Monat		3 Monate		6 Monate		9 Monate	
Gruppe	OR*	KR**	OR	KR	OR	KR	OR	KR	OR	KR
n	4	16	12	28	25	52	9	50	5	50
Reduktion (p)	0,343	0,062	0,085	0,004	0,061	<0,001	0,340	<0,001	0,548	<0,001
Prozentualer Abfall (Median)	-10%	-28%	-28%	-52%	-12%	-63%	-24%	-81%	-40%	-88%
Vergleich der Stärke des Abfalls zwischen den Gruppen (p)	0,62		0,53		<0,001		<0,01		<0,001	

Tabelle 11: Die Gruppengröße n von Patienten ohne Remission und kompletter Remission der Proteinurie zu den jeweiligen Zeitpunkten. Der p-Wert ist angegeben für die Unterschiede zwischen den roten Balken und den zugehörigen blauen Balken (vor IS-Therapie-> gemessener Zeitpunkt). In der unteren Zeile der Tabelle ist der p-Wert für den Vergleich zwischen der prozentualen Senkung der Gruppen (Ohne Remission und komplette Remission) zum jeweils gleichen Zeitpunkt angegeben. Die statistische Signifikanz ist mit fetteter Schriftart gekennzeichnet.

*OR= Ohne Remission der Proteinurie

**KR= Komplette Remission der Proteinurie

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung, ob und welche prozentuale Veränderung des PLA2R-Ak-Spiegels als Indikator für den Therapieerfolg herangezogen werden kann. Darüber hinaus wurde analysiert, in welchem Zeitraum eine signifikante Senkung des PLA2R-Ak-Spiegels unter immunsuppressiver Therapie erfolgen soll, um frühzeitig im Therapieverlauf den Erfolg der immunsuppressiven Behandlung feststellen zu können. Zu diesem Zweck wurde eine Kohorte von 434 Patienten untersucht, von denen 313 PLA2R-Ak-positiv waren. Eine Stärke dieser Kohorte war, dass bei allen Patienten die Diagnose einer MN neu gestellt wurde und keiner von ihnen zuvor immunsuppressiv behandelt worden war.

5.1 Klinische Charakteristika der Patientenkohorte

Der Anteil der PLA2R-Ak-positiven Patienten an der Gesamtkohorte betrug 72,11%. Dieser Wert deckt sich mit den Werten in der Literatur. So gab der Erstbeschreiber der PLA2R-Ak-assoziierten MN an, dass 70% der Patienten mit einer MN PLA2R-Antikörper aufwiesen (Beck et al., 2009). Andere Autoren beschrieben Werte von 52%-86% (Cattran und Brenchley, 2017, De Vries et al., 2017, Gu et al., 2021, Wei et al., 2016). Patienten mit einer PLA2R-assoziierten MN wurden öfter immunsuppressiv behandelt als PLA2R-Ak-negative Patienten, was sich mit den Ergebnissen einer früheren wissenschaftlichen Arbeit deckt (Hoxha et al., 2014b). Es zeigte sich eine größere Proteinurie und eine häufiger angewandte supportive Medikation mit RAAS-Inhibitoren und Diuretika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bei PLA2R-Ak-positiven Patienten. Das könnte auf eine eventuell vorhandene höhere Symptomlast der Patienten in dieser Gruppe hinweisen. Die Nierenretentionsparameter Kreatinin und GFR zeigten allerdings keine signifikanten Unterschiede, sodass bei Patienten mit einer PLA2R-assoziierten MN nicht von einer initial schlechteren Nierenfunktion ausgegangen werden kann. Bei den primären und sekundären Endpunkten gab es zwar keine signifikanten Unterschiede, es muss aber berücksichtigt werden, dass PLA2R-Ak-positive Patienten deutlich häufiger eine immunpressive Therapie benötigten. Diese Daten lassen vermuten, dass diese immunpressiven Therapien zu einer Annäherung der Prognosen geführt haben, die im natürlichen Verlauf bei PLA2R-Ak-positiven Patienten ungünstiger hätten sein können. Um eine zuverlässige Aussage bezüglich der natürlichen Prognose von PLA2R-Ak-positiven und PLA2R-Ak-negativen Patienten treffen zu können, sind kontrollierte, prospektive klinische Studien notwendig.

5.2 Klinische Charakteristika von PLA2R-Ak-positiven Patienten

Der PLA2R-Ak-Spiegel und die Proteinurie waren bei Patienten der Gruppe, die im Studienverlauf nicht immunsuppressiv behandelt wurde, niedriger als bei Patienten, die immunsuppressiv therapiert wurden. Ähnliche Werte für die PLA2R-Ak-Spiegel und die Proteinurie wurden bereits in der Literatur beschrieben, wenn Patienten verglichen wurden, die entweder immunsuppressiv behandelt wurden oder nicht (Mahmud et al., 2019). Die KDIGO Leitlinie von 2021 empfiehlt die Initiierung einer immunsuppressiven Therapie bei PLA2R-Ak-Spiegeln $> 150 \text{ U/ml}$. Der Median des Antikörper-Spiegels lag in der therapierten Patientenkohorte in diesem Bereich. Der IFTA-Wert war in der Gruppe mit Immunsuppression signifikant höher. Dies könnte auf eine größere bestehende Nierenschädigung schließen, die zu einer höheren Proteinurie und einer größeren Symptomlast geführt hat. Andererseits könnte der erhöhte IFTA-Wert auch mit den erhöhten Nierenretentionsparametern in Verbindung stehen, weshalb die behandelnden Ärzte sich bei höherem Risiko einer fortschreitenden Nierenkrankheit für eine immunsuppressive Therapie entschieden haben könnten. Sowohl hohe PLA2R-Ak-Spiegel als auch eine hohe Proteinurie und eine eingeschränkte Nierenfunktion sind Faktoren, die mit einer schlechteren Langzeitprognose assoziiert sind und deshalb laut der KDIGO Leitlinie von 2021 bei der Entscheidung zur Initiierung einer immunsuppressiven Therapie herangezogen werden (Ronco et al., 2021b).

5.3 Klinische Parameter vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie

Um klinische Parameter zu identifizieren, die den Bedarf einer immunsuppressiven Therapie innerhalb von 3 Monaten vorhersagen, wurden Patienten ohne Immunsuppressionstherapie mit Patienten verglichen, die nach 3, 6, oder 9 Monaten eine Immunsuppression benötigten.

In jedem der Vergleiche waren in der Patienten-Gruppe, die eine immunsuppressive Therapie erhielt, der PLA2R-Ak-Spiegel und die Proteinurie höher, während die Serumalbumin-Spiegel niedriger waren. Interessanterweise betrug der PLA2R-Ak-Spiegel in der nicht immunsuppressiv behandelten Gruppe in etwa 50 U/ml, während alle 3 Patientengruppen, die immunsuppressiv therapiert wurden, vor Beginn der Immunsuppression einen PLA2R-Ak-Spiegel von etwa 150 U/ml aufwiesen. Diese Werte stimmen gut mit den in den aktuellen Leitlinien empfohlenen PLA2R-Ak-Spiegel überein: eine supportive Therapie wird bei PLA2R-Ak-Titern von < 50 U/ml und eine immunsuppressive Therapie erst bei PLA2R-Ak-Titern von > 150 U/ml empfohlen (KDIGO, 2021, Dantas et al., 2023). Während es möglich ist, dass die behandelnden Ärzte die Therapieentscheidung anhand der PLA2R-Ak-Spiegel und Proteinurie getroffen haben, wurden diese Entscheidungen nicht von den Leitlinien beeinflusst, da die Leitlinie erst 2021 veröffentlicht wurde, zu einer Zeit, in der die Datengewinnung für die Kohorte bereits abgeschlossen worden war. Wahrscheinlicher ist es deshalb, dass bei Patienten mit höheren PLA2R-Ak-Spiegeln, die Krankheitslast höher war und/oder die Entwicklung der Proteinurie und Nierenfunktion ungünstig verlief, während Patienten mit PLA2R-Ak-Spiegel < 50 U/ml eher eine Spontanremission entwickelten. Interessanterweise waren die PLA2R-Ak-Spiegel aller 3 immunsuppressiv behandelten Patientengruppen auf einem ähnlichen Niveau, obwohl die Therapie zwischen 3 und 9 Monaten später begonnen wurde. Dieser Befund könnte darauf hinweisen, dass bei diesen Hochrisikopatienten die längere Beobachtungszeit nicht zu einer Änderung der immunologischen Krankheitsaktivität geführt hat.

5.4 Klinische Unterschiede der Patienten je nach Stärke des Abfalls der PLA2R-Ak

Für die Untersuchung der Relevanz der prozentualen Veränderung des PLA2R-Ak-Spiegels wurden die Patienten in Gruppen eingeteilt, deren Antikörperspiegel um $\geq 50\%$, um $\geq 80\%$ gesenkt wurden oder eine Remission erreichten.

Patienten mit einer PLA2R-Ak-Reduktion um $\geq 50\%$ hatten eine schlechtere Nierenfunktion, höhere PLA2R-Ak-Spiegel und höhere Proteinurie-Werte bei Studieneinschluss und wurden häufiger immunsuppressiv behandelt. Der Unterschied in der Häufigkeit von Proteinurie-Remissionen (partiell oder komplett) war nicht signifikant, jedoch erreichten Patienten mit der Senkung ihres Ak-Spiegels um $\geq 50\%$ häufiger eine komplette Remission. Die Relaps-Rate der Proteinurie war bei Patienten mit höherem PLA2R-Ak-Abfall niedriger (jedoch nicht statistisch signifikant), während das Erreichen eines sekundären Endpunktes in den zwei Gruppen nicht signifikant unterschiedlich war. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Reduktion der PLA2R-Ak-Spiegel um 50% nicht ausreichend für eine nachhaltige klinische Verbesserung ist. Einschränkend muss in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, dass beide Gruppen sowohl im Risikoprofil bei Studieneinschluss als auch bei der Häufigkeit der Nutzung einer immunsuppressiven Therapie unterschiedlich waren. Eine Reduktion von $\geq 50\%$ des PLA2R-Ak-Spiegels 2-3 Monate nach Therapie-Beginn wurde als positives Kriterium eines Therapieansprechens vorgeschlagen, aber nur unter der Bedingung, dass der Antikörper-Titer auf einen Wert von $< 50 \text{ U/ml}$ fällt (Ronco et al., 2021a). Allerdings wurde nicht untersucht, ob der Antikörper-Spiegel unter einen absoluten Wert von 50 U/ml fällt, sodass der Vergleich mit der vorgenannten Studie eingeschränkt ist.

Patienten mit einer Senkung des PLA2R-Ak-Spiegels von $\geq 80\%$ wurden häufiger immunsuppressiv behandelt, hatten signifikant mehr Proteinurie-Remissionen, signifikant seltener Proteinurie-Relapse und die Serumalbumin-Werte normalisierten sich signifikant häufiger als bei Patienten ohne Reduktion des PLA2R-Ak-Spiegels um $\geq 80\%$. Bei den sekundären Endpunkten zeigten sich deutliche Unterschiede, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichten. Diese Daten weisen auf einen positiven Effekt der PLA2R-Ak-Spiegelssenkung um $> 80\%$ auf die Proteinurie, ohne dass sich diese Effekte in der Langzeit-Nierenfunktion widerspiegeln. Eine zu kurze Beobachtungszeit und eine zu kleine Patientenkollekte können zwei Ursachen für diese Diskrepanz in den Ergebnissen sein.

Patienten mit einer PLA2R-Ak-Remission hatten geringere PLA2R-Ak-Ausgangswerte und keine signifikanten Unterschiede bei der Proteinurie oder der Nierenfunktion zum Zeitpunkt

des Studieneinschlusses. In dieser Arbeit erreichten Patienten mit einer PLA2R-Ak-Remission häufiger Proteinurie-Remissionen und seltener Proteinurie-Relapse. Sekundäre Endpunkte wurden von Patienten mit einer PLA2R-Ak-Remission seltener erreicht und es gab signifikant weniger Verdoppelungen des Serumkreatinins und Dialysepflichtigkeit. Das Erreichen einer PLA2R-Ak-Remission sollte daher Ziel einer immunsuppressiven Therapie sein. Dies wird auch von der Literatur unterstützt (Ronco et al., 2021a), sodass je stärker die Reduktion des PLA2R-Ak-Spiegels ist, desto wahrscheinlicher eine Remission der Proteinurie wird (Barbour et al., 2023).

Eine interessante Feststellung dieser Arbeit war, dass die PLA2R-Ak-Spiegel bei Patienten mit einer PLA2R-Ak-Reduktion um $\geq 50\%$ vor immunsuppressiver Therapie signifikant höher waren als in der Vergleichsgruppe, während Patienten mit einer PLA2R-Ak-Remission signifikant niedrigere PLA2R-Ak-Spiegel vor Beginn einer Therapie hatten als Patienten ohne PLA2R-Ak-Remission. Eine mögliche Erklärung für diesen Befund ist, dass Patienten mit Reduktionen von $\geq 50\%$ häufiger immunsuppressiv therapiert worden sind, sodass die hohen PLA2R-Ak-Spiegel die Therapieentscheidung beeinflusst haben könnten. Durch den unterschiedlichen Einsatz der immunsuppressiven Therapie wurde im Verlauf auch die Prognose beider Gruppen beeinflusst. Im Gegensatz dazu waren die niedrigeren Ak-Spiegel bei Patienten, die eine PLA2R-Ak-Remission erreichen, mit einer besseren Prognose verbunden, wie es in vorherigen Studien beschrieben wurde (Mahmud et al., 2019).

Patienten, die einen sekundären Endpunkt erreichten, waren älter, hatten höhere PLA2R-Ak-Spiegel, höhere Serumkreatininwerte und eine niedrigere GFR als Patienten, die keinen sekundären Endpunkt erreichten. Diese Unterschiede in den Parametern zeigen, dass die Patienten, die im Verlauf der Nachbeobachtungszeit einen sekundären Endpunkt erreichten, unter einer größeren, bereits bestehenden, Nierenschädigung zum Zeitpunkt des Studienstartes litten als Patienten, die keinen sekundären Endpunkt erreichten. Ein höherer PLA2R-Ak-Spiegel zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurde bereits als Risikofaktor für das Erreichen einer Verdoppelung des Serumkreatinins beschrieben (Mahmud et al., 2019). Als weitere Risikofaktoren wurden ein höheres Serumkreatinin und eine erniedrigte GFR zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses genannt (Mahmud et al., 2019), was sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt. Die Nachbeobachtungszeit unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, sodass die Patienten in der Gruppe mit erreichtem sekundären Endpunkt diesen nicht häufiger erreichten, weil sie länger nachbeobachtet wurden.

5.5 PLA2R-Ak-Spiegel und Proteinurie in den ersten 9 Monaten nach Beginn einer immunsuppressiven Therapie

Nachfolgend wurden eventuelle Unterschiede in der Entwicklung der PLA2R-Ak-Spiegel und Proteinurie zwischen Patienten mit und ohne klinischem Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie untersucht.

Patienten, die auf eine immunsuppressive Therapie nicht mit einer PLA2R-Ak-Remission reagierten, hatten höhere PLA2R-Ak-Spiegel vor Therapiestart als Patienten mit PLA2R-Ak-Remission. Das deckt sich mit der publizierten Literatur, in der beschrieben wird, dass ein hoher PLA2R-Ak-Spiegel vor Immunsuppression ($>323 \text{ U/ml}$) ein Hinweis sein kann, dass der zu behandelnde Patient nicht adäquat auf die Therapie reagieren wird (Barbour et al., 2023). Die PLA2R-Ak-Spiegel der Patienten ohne PLA2R-Ak-Remission sanken im Laufe der neun Monate bis zu 61%, sodass diese Senkung klinisch nicht als ausreichend gewertet werden kann. Im Gegensatz dazu, zeigten Patienten mit PLA2R-Ak-Remission bereits nach 1 Woche einen statistisch signifikant stärkeren PLA2R-Ak-Spiegelabfall, der langfristig um $\geq 90\%$ sank. Diese Ergebnisse suggerieren, dass im Rahmen einer immunsuppressiven Therapie innerhalb von 3 Monaten ein Abfall der PLA2R-Ak-Spiegel um $\geq 90\%$ angestrebt werden sollte. In den aktuellen Leitlinien wird empfohlen, dass eine erneute Messung des PLA2R-Ak-Spiegels nach 6 Monaten Therapiedauer erfolgen sollte, um die weitere Therapie zu planen (KDIGO, 2021). Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass bereits 3 Monate nach Therapiestart die PLA2R-Ak-Spiegel ein Therapieansprechen anzeigen können. Diese Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse von Barbour et al., dass die Bestimmung der Veränderung des PLA2R-Ak-Spiegels 3 Monate nach Therapiestart der beste Weg sei, ein Nicht-Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie vorherzusagen und es keinen Vorteil gäbe, den PLA2R-Ak-Spiegel erst nach 6 Monaten Therapie zu bestimmen (Barbour et al., 2023).

Bei der Analyse der PLA2R-Ak-Spiegel von Patienten mit einer kompletten versus keiner Proteinurie-Remission, präsentierten sich insgesamt ähnliche Ergebnisse wie in der vorherigen Analyse. Es zeigte sich ebenfalls ein rapider Abfall der PLA2R-Ak-Spiegel bei Patienten mit kompletter Proteinurie-Remission. Bereits nach 3 Monaten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im PLA2R-Ak-Abfall zwischen Patienten mit kompletter versus ohne Remission der Proteinurie. Patienten ohne Proteinurie-Remission zeigten nichtsdestotrotz einen Abfall der PLA2R-Ak-Spiegel um 60%, der zumindest bezüglich der Proteinurie nicht klinisch signifikant war. Bei Patienten mit kompletter Remission der Proteinurie konnte ein stabiler

Abfall der PLA2R-Ak-Spiegel um 96% beobachtet und somit als positiven Prädiktor eines Therapieansprechens gewertet werden.

Vor Therapie waren die PLA2R-Ak-Spiegel von Patienten mit kompletter Proteinurie-Remission niedriger – jedoch nicht statistisch signifikant – als bei Patienten mit partieller Remission, sodass die Höhe des PLA2R-Ak-Spiegels zum Ausgangszeitpunkt nicht sicher darauf schließen lässt, ob der Patient eine partielle oder eine komplette Remission erreichen wird. Nach 3-monatiger Therapie unterschieden sich die PLA2R-Ak-Spiegel signifikant zwischen Patienten mit partieller und kompletter Proteinurie-Remission. Die Bestimmung der absoluten Werte der Ak-Spiegel könnte dabei helfen, die Gruppen zu differenzieren, da 3 Monate nach Therapiebeginn Patienten mit partieller Remission einen PLA2R-Ak-Wert im Median um die 25 U/ml zeigten, während bei Patienten mit kompletter Remission die Ak-Spiegel im Median < 10 U/ml lagen. Diese Analyse weist darauf hin, dass es nicht ausreichend ist, dass nach Therapiebeginn die PLA2R-Ak-Spiegel sinken, sondern der Ausmaß der Senkung der PLA2R-Ak-Spiegel klinisch hoch relevant ist.

In einer Analyse wurde untersucht, wie sich die Proteinurie in den ersten 9 Monaten nach Beginn einer immunsuppressiven Therapie verhalten hat und wie unterschiedlich die Veränderungen der Proteinurie bei Patienten waren, die entweder eine komplette Remission oder keine Remission der Proteinurie im Laufe der Nachbeobachtungszeit hatten.

Es zeigte sich, dass Patienten, die nicht mit einer Proteinurie-Remission auf die immunpressive Therapie reagierten, eine höhere Proteinurie zum Zeitpunkt des Therapiebeginns aufwiesen als die Patienten der Vergleichsgruppe. Die relative Reduktion der Proteinurie war zu Beginn weniger ausgeprägt als der Abfall der PLA2R-Ak-Spiegel und betrug erst nach 6 bzw. 9 Monaten 81 % bzw. 88%. Daraus lässt sich schließen, dass die Bestimmung der PLA2R-Ak-Spiegel ein guter Indikator ist, um bereits früh abschätzen zu können, ob eine immunpressive Therapie erfolgreich ist oder nicht. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Ergebnissen früherer Studien (Wei et al., 2016).

5.6 Limitationen der Arbeit

Einige Limitationen dieser Arbeit sind der Art der Analyse geschuldet. Da diese Arbeit auf retrospektiven Analysen beruht, kann nicht ausgeschlossen werden, dass verschiedene Faktoren wie eine mangelnde Datenqualität oder eine unvollständige Datenerhebung die Aussagekraft der Arbeit einschränken. Es fehlen Daten von einigen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten (bspw. 1 Woche nach Start der Immunsuppression), sodass bei einigen Fragestellungen nur eine kleine Stichprobe analysiert werden konnte. Eventuell wären die Ergebnisse bei einigen Untersuchungen aussagekräftiger, wenn ihnen eine größere Fallzahl zu Grunde gelegen hätte.

Da die Therapieentscheidungen nicht per-Protokoll getroffen wurden, kann es auch zu einem Auswahlbias gekommen sein: Patienten mit ähnlichen Bedingungen wurden eventuell unterschiedlich behandelt, was möglicherweise dazu geführt hat, dass Fragestellungen nicht exakt untersucht werden konnten. Es ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass die verschiedenen Immunsuppressiva in den einzelnen Analysen nicht gesondert untersucht wurden.

Eine weitere Limitation war, dass die Nachbeobachtungszeiten der Patienten unterschiedlich waren, sodass die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines Endpunkts davon beeinflusst sein könnte.

5.7 Ausblick

Diese Arbeit unterstützt die aufgestellte These von Barbour et al., dass eine Messung des PLA2R-Ak-Spiegels nach 3-monatiger Therapie und dessen Vergleich mit dem PLA2R-Ak-Ausgangswert das Therapie-Ansprechen bzw. das Nicht-Ansprechen vorhersagen kann (Barbour et al., 2023). Zudem konnte diese Studie zeigen, dass je stärker und frühzeitiger der PLA2R-Ak-Spiegel abfällt, desto besser die Prognose ist. Es ist wichtig, die gewonnenen Erkenntnisse in prospektiven, kontrollierten Studien zu replizieren, um eine höhere Aussagekraft zu generieren und eine bessere Therapie der Patienten mit einer PLA2R-assoziierten MN zu ermöglichen. Falls sich in prospektiven Studien bestätigen sollte, dass eine Messung des PLA2R-Ak-Spiegels 3 Monate nach dem Beginn einer immunsuppressiven Therapie zeigen kann, ob der Patient mit einer Remission auf die Therapie reagieren wird oder nicht, wäre das ein großer Vorteil für die betroffenen Patienten, da sie dann womöglich niedrigeren Kumulativdosen immunsuppressiver Medikamente ausgesetzt wären.

Es ist anzumerken, dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung die Durchführung von prospektiven Studien mit hohen Fallzahlen eine Herausforderung darstellt. In diesem Zusammenhang wäre die Erhebung von Daten im Rahmen von großen Registern wichtig, um das Verständnis der primären MN voranzubringen.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass für die Prognose der Patienten mit MN nicht nur die Frage, ob die PLA2R-Ak-Spiegel nach einer immunsuppressiven Therapie sinken, wichtig ist, sondern es entscheidend ist, wie stark die PLA2R-Ak-Spiegel fallen.

Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass je größer die prozentuale Senkung des PLA2R-Ak-Spiegels nach einer immunsuppressiven Therapie ist, umso höhere Remissions-Raten erzielt werden. Damit wird an die Aussage einer bestehenden Studie angeknüpft (Barbour et al., 2023).

Diese Arbeit zeigt, dass das Erreichen einer PLA2R-Ak-Remission wichtig für eine gute Prognose der Patienten ist. Deshalb sollte im klinischen Alltag neben der prozentualen Senkung des PLA2R-Ak-Spiegels auch auf das Erreichen einer immunologischen Remission geachtet werden (Ronco et al., 2021a).

Eine neue Erkenntnis dieser Arbeit liegt in der Beobachtung, dass Patienten mit einem guten klinischen Ergebnis (komplette Remission der Proteinurie) einen sehr starken und frühzeitigen Abfall der PLA2R-Ak zeigen (-96% im Median nach 3-monatiger Therapie), was zu der Annahme führt, dass die Feststellung einer derartig starken Antikörper-Reduktion nach 3-monatiger Therapie ein gutes Therapie-Ansprechen sehr wahrscheinlich macht und den Vorschlag unterstützt, den PLA2R-Ak-Spiegel bereits nach einer Therapiedauer von 3 Monaten erneut zu bestimmen, um die weitere Therapie optimal planen zu können.

Eventuell könnte auch eine noch frühere Bestimmung des PLA2R-Ak-Spiegels zur Einschätzung der Prognose vorteilhaft sein, da Patienten mit einer kompletten Proteinurie-Remission bereits nach einer Woche stärkere Senkungen der PLA2R-Ak aufweisen als Patienten ohne Remission der Proteinurie. Aufgrund der kleinen Patientenzahl sind für die Beantwortung der Frage nach der Relevanz von sehr frühen Messungen des PLA2R-Ak-Spiegels weitere Studien notwendig.

7. Summary

In this work, it was shown that for the prognosis of membranous nephropathy, not only the question “whether” PLA2R-antibodies (PLA2R-Ab) are reduced, but rather “how strong” the reduction of PLA2R-Ab level is, is highly relevant.

It was shown that the stronger the decline of PLA2R-Ab-levels was after therapy, the more likely it is for the patient to go into full remission. This finding is consistent with findings in existing literature (Barbour et al., 2023).

A remission of PLA2R-Ab is essential for a good prognosis of the patient. Only patients with a PLA2R-Ab remission showed a significant reduction of hard renal endpoints. This shows that it is necessary to continue therapy until PLA2R-Ab remission is achieved, as it has already been stated in the past (Ronco et al., 2021a).

The novelty of this work lies in the observation that patients with a good outcome (complete remission of proteinuria) show a very steep decline of PLA2R-Ab (with a median of -96% after 3 months of therapy). This supports the assumption that measuring such a steep decline after 3 months of therapy makes a positive treatment response very likely.

Measuring the PLA2R-Ab even earlier could be beneficial since patients with complete remission of proteinuria showed a stronger decline of PLA2R-Ab already after one week, compared to patients without remission of proteinuria. Because of the small study cohort, more research is required to answer the question if early measurement of PLA2R-Ab is beneficial for evaluating the prognosis of patients.

8. Abkürzungsverzeichnis

ALK = Alkylantien

ACE-I = *Angiotensin-Converting enzyme*-Inhibitoren

ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker

CD = Cluster of Differentiation

CNI = Calcineurin-Inhibitoren

CP = Cyclophosphamid

eGFR = *estimated (geschätzte) GFR*

ELISA = *enzyme-linked immunosorbent assay*

ESRD = Dialysepflichtigkeit

EuC = Klassifikation nach Ehrenreich und Churg anhand elektronendichter Ablagerungen an der Basalmembran in der Elektronenmikroskopie

GBM = glomeruläre Basalmembran

GFR = Glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI

IFT = indirekte Immunofluoreszenz

IFTA = tubulointerstitieller Raum mit Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose

IS = Immunsuppression

KDIGO = *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

KR = Komplette Remission

MAC = *membrane attack complex*

MN = Membranöse Nephropathie

NEP = Neutrale Endopeptidase

PLA2R = *M-type phospholipase A2 receptor*

PLA2R-Ab = *PLA2R-Antibodies*

PLA2R-Ak = PLA2R-Antikörper

PR = Partielle Remission

RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

RAASI = RAAS-Inhibitoren

RCT = randomisierte kontrollierte Studie

RTX = Rituximab

SGLT = *sodium/glucose cotransporter*

THSD7A = *thrombospondin type-1 domain-containing protein 7*

9. Literaturverzeichnis

- 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., LIOU, W., ZOU, C. J., RAMKUMAR, N., CUMMINS, T., WILKEY, D. W., KAWALIT, I., HERZOG, C., STOREY, A., EDMONDSON, R., SJÖBERG, R., YANG, T., CHIEN, J., MERCHANT, M., ARTHUR, J., KLEIN, J., LARSEN, C. & BECK, L. H., JR. 2021. Serine Protease HTA1 as a Novel Target Antigen in Primary Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 32, 1666-1681.
- ALEXOPOULOS, E., PAPAGIANNI, A., TSAMELASHVILI, M., LEONTSINI, M. & MEMMOS, D. 2006. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 21, 3127-32.
- ALSHARHAN, L. & BECK, L. H., JR. 2021. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*, 77, 440-453.
- BARBOUR, S., REICH, H. & CATTRAN, D. 2013. Short-term complications of membranous nephropathy. *Contrib Nephrol*, 181, 143-51.
- BARBOUR, S. J., FERVENZA, F. C., INDURUWAGE, D., BRENCHLEY, P. E., ROVIN, B., HLADUNEWICH, M. A., REICH, H. N., LAFAYETTE, R., ASLAM, N., APPEL, G. B., ZAND, L., KIRYLUK, K., LIU, L., CATTRAN, D. C. & INVESTIGATORS, F. T. M. T. 2023. Anti-PLA₂R Antibody Levels and Clinical Risk Factors for Treatment Nonresponse in Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 18, 1283-1293.
- BECH, A. P., HOFSTRA, J. M., BRENCHLEY, P. E. & WETZELS, J. F. 2014. Association of anti-PLA₂R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9, 1386-92.
- 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, 1543-50.
- 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.
- BOBART, S. A., TEHRANIAN, S., SETHI, S., ALEXANDER, M. P., NASR, S. H., MOURA MARTA, C., VRANA, J. A., SAID, S., GIESEN, C. D., LIESKE, J. C., FERVENZA, F. C. & DE VRIESE, A. S. 2021. A Target Antigen-Based Approach to the Classification of Membranous Nephropathy. *Mayo Clin Proc*, 96, 577-591.
- BOMBACK, A. S. & FERVENZA, F. C. 2018. Membranous Nephropathy: Approaches to Treatment. *American Journal of Nephrology*, 47(suppl 1), 30-42.
- BURBELO, P. D., JOSHI, M., CHATURVEDI, A., LITTLE, D. J., THURLOW, J. S., WALDMAN, M. & OLSON, S. W. 2020. Detection of PLA2R Autoantibodies before the Diagnosis of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 31, 208-217.

- 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, 1484-90.
- CATTRAN, D. C. & BRENCHLEY, P. E. 2017. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int*, 91, 566-574.
- CATTRAN, D. C., FEEHALY, J., COOK, H. T., LIU, Z. H., FERVENZA, F. C., MEZZANO, S. A., FLOEGE, J., NACHMAN, P. H., GIPSON, D. S. & PRAGA, M. 2012. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) Nephropathie work group. KDIGO clinical practice guideline for Nephropathie. *Kidney International Supplements*, 2, 139-274.
- CAZA, T. N., HASSEN, S. I., KENAN, D. J., STOREY, A., ARTHUR, J. M., HERZOG, C., EDMONDSON, R. D., BOURNE, T. D., BECK, L. H., JR. & LARSEN, C. P. 2021a. Transforming Growth Factor Beta Receptor 3 (TGFBR3)-Associated Membranous Nephropathy. *Kidney360*, 2, 1275-1286.
- CAZA, T. N., HASSEN, S. I., KUPERMAN, M., SHARMA, S. G., DVANAJSKA, Z., ARTHUR, J., EDMONDSON, R., STOREY, A., HERZOG, C., KENAN, D. J. & LARSEN, C. P. 2021b. Neural cell adhesion molecule 1 is a novel autoantigen in membranous lupus nephritis. *Kidney Int*, 100, 171-181.
- CHURG, J. & EHRENREICH, T. 1973. Membranous nephropathy. *Perspect Nephrol Hypertens*, 1 Pt 1, 443-8.
- COUSER, W. G. 2017. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12, 983-997.
- COUSER, W. G., STEINMULLER, D. R., STILMANT, M. M., SALANT, D. J. & LOWENSTEIN, L. M. 1978. Experimental Nephropathie in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest*, 62, 1275-87.
- 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., GROUP, O. B. O. T. G. S. & GROUP, T. G. S. 2017. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28, 348-358.
- DANTAS, M., SILVA, L. B. B., PONTES, B. T. M., DOS REIS, M. A., DE LIMA, P. S. N. & MOYSÉS NETO, M. 2023. Membranous nephropathy. *J Bras Nefrol*, 45, 229-243.
- 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., GUIGNIS, V., MOUGENOT, B., DECOBERT, F., HAYMANN, J. P., BENSMAN, A., DESCHÈNES, G. & RONCO, P. M. 2002. Antenatal membranous Nephropathie due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med*, 346, 2053-60.
- DU, Y., LI, J., HE, F., LV, Y., LIU, W., WU, P., HUANG, J., WEI, S. & GAO, H. 2014. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS One*, 9, e104936.
- 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., JÜNI, P. & CATTRAN, D. C. 2019. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*, 381, 36-46.
- FERVENZA, F. C., GLASSOCK, R. J. & BLEYER, A. J. 2013. American Society of Nephrology Quiz and Questionnaire 2012: Nephropathie. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8, 1460-5.
- FOGO, A. B., LUSCO, M. A., NAJAFIAN, B. & ALPERS, C. E. 2015. AJKD Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 66, e15-e17.
- GRANATA, F., PETRAROLI, A., BOILARD, E., BEZZINE, S., BOLLINGER, J., DEL VECCHIO, L., GELB, M. H., LAMBEAU, G., MARONE, G. & TRIGGIANI, M. 2005. Activation of cytokine production by secreted phospholipase A2 in human lung macrophages expressing the M-type receptor. *J Immunol*, 174, 464-74.
- GU, Y., XU, H. & TANG, D. 2021. Mechanisms of Primary Membranous Nephropathy. *Biomolecules*, 11.
- GUPTA, S., PEPPER, R. J., ASHMAN, N. & WALSH, S. B. 2018. Nephrotic Syndrome: Oedema Formation and Its Treatment With Diuretics. *Front Physiol*, 9, 1868.
- 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, 660-4.
- HLADUNEWICH, M. A., TROYANOV, S., CALAFATI, J. & CATTRAN, D. C. 2009. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4, 1417-22.
- HOFSTRA, J. M., BECK, L. H., JR., BECK, D. M., WETZELS, J. F. & SALANT, D. J. 2011. Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6, 1286-91.
- 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, 1735-43.
- HOFSTRA, J. M., FERVENZA, F. C. & WETZELS, J. F. 2013. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol*, 9, 443-58.
- HOWMAN, A., CHAPMAN, T. L., LANGDON, M. M., FERGUSON, C., ADU, D., FEEHALY, J., GASKIN, G. J., JAYNE, D. R., O'DONOOGHUE, D., BOULTON-JONES, M. & MATHIESON, P. W. 2013. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet*, 381, 744-51.
- HOXHA, E., BECK, L. H., JR., WIECH, T., TOMAS, N. M., PROBST, C., MINDORF, S., MEYER-SCHWESINGER, C., ZAHNER, G., STAHL, P. R., SCHÖPPER, R., PANZER, U., HARENDAZ, S., HELMCHEN, U., SALANT, D. J. & STAHL, R. A. 2017. 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., HARENDAZ, 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, 1883-90.
- HOXHA, E., HARENDAZ, S., PINNSCHMIDT, H., PANZER, U. & STAHL, R. A. 2014b. PLA2R antibody levels and clinical outcome in patients with membranous

- nephropathy and non-nephrotic range proteinuria under treatment with inhibitors of the renin-angiotensin system. *PLoS One*, 9, e110681.
- HOXHA, E., HARENDAZ, S., ZAHNER, G., PANZER, U., STEINMETZ, O., FECHNER, K., HELMCHEN, U. & STAHL, R. A. 2011. An immunofluorescence test for phospholipase-A(2)-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous Nephropathie. *Nephrol Dial Transplant*, 26, 2526-32.
- HOXHA, E., KNEIBLER, U., STEGE, G., ZAHNER, G., THIELE, I., PANZER, U., HARENDAZ, S., HELMCHEN, U. M. & STAHL, R. A. 2012. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney Int*, 82, 797-804.
- HOXHA, E., THIELE, I., ZAHNER, G., PANZER, U., HARENDAZ, S. & STAHL, R. A. 2014c. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 25, 1357-66.
- HUPPELSBERG, J. & WALTER, K. 2009. *Kurzlehrbuch Physiologie*, Georg Thieme Verlag.
- KAMYSHOVA, E. S., BOBKOVÁ, I. N., GORELOVÁ, I. A., KAKHSURUEVA, P. A. & FILATOVÁ, E. E. 2018. Genetic determinants of the development and course of membranous nephropathy. *Ter Arkh*, 90, 105-111.
- KATTAH, A., AYALON, R., BECK, L. H., SETHI, S., SANDOR, D. G., COSIO, F. G., GANDHI, M. J., LORENZ, E. C., SALANT, D. J. & FERVENZA, F. C. 2015. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibodies in Recurrent Membranous Nephropathy. *American Journal of Transplantation*, 15, 1349-1359.
- KDIGO 2021. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*, 100, S1-s276.
- KERJASCHKI, D. & FARQUHAR, M. G. 1983. Immunocytochemical localization of the Heymann nephritis antigen (GP330) in glomerular epithelial cells of normal Lewis rats. *J Exp Med*, 157, 667-86.
- KERJASCHKI, D. & NEALE, T. J. 1996. Molecular mechanisms of glomerular injury in rat experimental membranous nephropathy (Heymann nephritis). *J Am Soc Nephrol*, 7, 2518-26.
- KLOUDA, P. T., MANOS, J., ACHESON, E. J., DYER, P. A., GOLDBY, F. S., HARRIS, R., LAWLER, W., MALLICK, N. P. & WILLIAMS, G. 1979. Strong association between idiopathic membranous nephropathy and HLA-DRW3. *Lancet*, 2, 770-1.
- LARSEN, C. P., MESSIAS, N. C., SILVA, F. G., MESSIAS, E. & WALKER, P. D. 2013. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol*, 26, 709-15.
- LE QUINTREC, M., TEISSEYRE, M., BEC, N., DELMONT, E., SZWARC, I., PERROCHIA, H., MACHET, M. C., CHAUVIN, A., MAVROUDAKIS, N., TAIEB, G., LANFRANCO, L., RIGOTHIER, C., JOSÉ, B., CONCETTA, C., GENESTE, C., PERNIN, V., LARROQUE, C., DEVAUX, J. & BEYZÉ, A. 2021. Contactin-1 is a novel target antigen in membranous nephropathy associated with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Kidney Int*, 100, 1240-1249.
- LEE, T., DEREBAIL, V. K., KSHIRSAGAR, A. V., CHUNG, Y., FINE, J. P., MAHONEY, S., POULTON, C. J., LIONAKI, S., HOGAN, S. L., FALK, R. J., CATTRAN, D. C., HLADUNEWICH, M., REICH, H. N. & NACHMAN, P. H. 2016. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney Int*, 89, 1111-1118.

- LEFAUCHEUR, C., STENGEL, B., NOCHY, D., MARTEL, P., HILL, G. S., JACQUOT, C. & ROSSERT, J. 2006. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int*, 70, 1510-7.
- LIONAKI, S., DEREBAIL, V. K., HOGAN, S. L., BARBOUR, S., LEE, T., HLADUNEWICH, M., GREENWALD, A., HU, Y., JENNETTE, C. E., JENNETTE, J. C., FALK, R. J., CATTRAN, D. C., NACHMAN, P. H. & REICH, H. N. 2012. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7, 43-51.
- LV, J., HOU, W., ZHOU, X., LIU, G., ZHOU, F., ZHAO, N., HOU, P., ZHAO, M. & ZHANG, H. 2013. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 24, 1323-9.
- MA, H., SANDOR, D. G. & BECK, L. H., JR. 2013. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol*, 33, 531-42.
- MAHMUD, M., PINNSCHMIDT, H. O., REINHARD, L., HARENDAZ, 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.
- MARINAKI, S., SKALIOTI, C. & BOLETIS, J. N. 2013. B cell depletion: rituximab in glomerular disease and transplantation. *Nephron Extra*, 3, 125-30.
- MCGROGAN, A., FRANSSEN, C. F. & DE VRIES, C. S. 2011. The incidence of primary Nephropathie worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*, 26, 414-30.
- NOLIN, J. D., OGDEN, H. L., LAI, Y., ALTEMEIER, W. A., FREVERT, C. W., BOLLINGER, J. G., NAIKA, G. S., KICIC, A., STICK, S. M., LAMBEAU, G., HENDERSON, W. R., JR., GELB, M. H. & HALLSTRAND, T. S. 2016. Identification of Epithelial Phospholipase A(2) Receptor 1 as a Potential Target in Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 55, 825-836.
- PINCUS, K. J. & HYNICKA, L. M. 2013. Prophylaxis of thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome. *Ann Pharmacother*, 47, 725-34.
- POLANCO, N., GUTIÉRREZ, E., COVARSÍ, A., ARIZA, F., CARREÑO, A., VIGIL, A., BALTAR, J., FERNÁNDEZ-FRESNEDO, G., MARTÍN, C. & PONS, S. 2010. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21, 697-704.
- POLITANO, S. A., COLBERT, G. B. & HAMIDUZZAMAN, N. 2020. Nephrotic Syndrome. *Prim Care*, 47, 597-613.
- 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, 444-50.
- PONTICELLI, C., ZUCCHELLI, P., IMBASCIATI, E., CAGNOLI, L., POZZI, C., PASSERINI, P., GRASSI, C., LIMIDO, D., PASQUALI, S., VOLPINI, T. & ET AL. 1984. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 310, 946-50.
- 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, 1600-4.
- PRUCHNO, C. J., BURNS, M. M., SCHULZE, M., JOHNSON, R. J., BAKER, P. J., ALPERS, C. E. & COUSER, W. G. 1991. Urinary excretion of the C5b-9 membrane attack complex of complement is a marker of immune disease activity in autologous immune complex nephritis. *Am J Pathol*, 138, 203-11.
- RADICE, A., TREZZI, B., MAGGIORE, U., PREGNOLATO, F., STELLATO, T., NAPODANO, P., ROLLA, D., PESCE, G., D'AMICO, M., SANTORO, D., LONDRINO, F., RAVERA, F., ORTISI, G. & SINICO, R. A. 2016. Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Autoimmun Rev*, 15, 146-54.
- RAMACHANDRAN, R., KUMAR, V., NADA, R. & JHA, V. 2015. Serial monitoring of anti-PLA2R in initial PLA2R-negative patients with primary membranous nephropathy. *Kidney International*, 88, 1198-1199.
- RAMACHANDRAN, R., YADAV, A. K., KUMAR, V., SIVA TEZ PINNAMANENI, V., NADA, R., GHOSH, R., KUMAR, V., RATHI, M., KOHLI, H. S., GUPTA, K. L., SAKHUJA, V. & JHA, V. 2017. Two-Year Follow-up Study of Membranous Nephropathy Treated With Tacrolimus and Corticosteroids Versus Cyclical Corticosteroids and Cyclophosphamide. *Kidney Int Rep*, 2, 610-616.
- REINHARD, L., MACHALITZA, M., WIECH, T., GRÖNE, H. J., LASSÉ, M., RINSCHEN, M. M., FERRU, N., BRÄSEN, J. H., DRÖMANN, F., ROB, P. M., SETHI, S., HOXHA, E. & STAHL, R. A. K. 2022. Netrin G1 Is a Novel Target Antigen in Primary Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 33, 1823-1831.
- ROJAS-RIVERA, J. E., ORTIZ, A. & FERVENZA, F. C. 2023. Novel Treatments Paradigms: Membranous Nephropathy. *Kidney Int Rep*, 8, 419-431.
- RONCO, P., BECK, L., DEBIEC, H., FERVENZA, F. C., HOU, F. F., JHA, V., SETHI, S., TONG, A., VIVARELLI, M. & WETZELS, J. 2021a. Membranous nephropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, 69.
- RONCO, P. & DEBIEC, H. 2005. Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to alloimmunization. *J Am Soc Nephrol*, 16, 1205-13.
- RONCO, P. & DEBIEC, H. 2020. Molecular Pathogenesis of Membranous Nephropathy. *Annu Rev Pathol*, 15, 287-313.
- RONCO, P., PLAISIER, E. & DEBIEC, H. 2021b. Advances in Membranous Nephropathy. *J Clin Med*, 10.
- RUGGENENTI, P., CRAVEDI, P., CHIANCA, A., PERNA, A., RUGGIERO, B., GASPARI, F., RAMBALDI, A., MARASÀ, M. & REMUZZI, G. 2012. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 23, 1416-25.
- RUGGENENTI, P., DEBIEC, H., RUGGIERO, B., CHIANCA, A., PELLÉ, T., GASPARI, F., SUARDI, F., GAGLIARDINI, E., ORISIO, S., BENIGNI, A., RONCO, P. & REMUZZI, G. 2015. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 26, 2545-58.
- SARAFIDIS, P., PELLA, E., KANBAY, M. & PAPAGIANNI, A. 2023. SGLT-2 Inhibitors and Nephroprotection in Patients with Diabetic and Non-diabetic Chronic Kidney Disease. *Curr Med Chem*, 30, 2039-2060.
- SCHEIDAT, S. & STAHL, R. A. K. 2002. Membranöse Nephropathie. *Der Internist*, 44, 1120-1130.

- SETHI, S., CASAL MOURA, M., MADDEN, B., DEBIEC, H., NASR, S. H., LARSEN, C. P., GROSS, L., NEGRON, V., SINGH, R. D., NATH, K. A., STOREY, A. J., SPECKS, U., FERVENZA, F. C., RONCO, P. & CAZA, T. N. 2023a. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 6 (PCSK6) is a likely antigenic target in membranous nephropathy and nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Kidney Int*, 104, 343-352.
- SETHI, S., DEBIEC, H., MADDEN, B., CHARLESWORTH, M. C., MORELLE, J., GROSS, L., RAVINDRAN, A., BUOB, D., JADOU, M., FERVENZA, F. C. & RONCO, P. 2020a. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int*, 97, 163-174.
- SETHI, S., DEBIEC, H., MADDEN, B., VIVARELLI, M., CHARLESWORTH, M. C., RAVINDRAN, A., GROSS, L., ULINSKI, T., BUOB, D., TRAN, C. L., EMMA, F., DIOMEDI-CAMASSEI, F., FERVENZA, F. C. & RONCO, P. 2020b. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients. *Kidney Int*, 98, 1253-1264.
- SETHI, S., MADDEN, B., CASAL MOURA, M., NASR, S. H., KLOMJIT, N., GROSS, L., NEGRON, V., CHARLESWORTH, M. C., ALEXANDER, M. P., LEUNG, N., SPECKS, U., FERVENZA, F. C. & HAAS, M. 2022. Hematopoietic Stem Cell Transplant-Membranous Nephropathy Is Associated with Protocadherin FAT1. *J Am Soc Nephrol*, 33, 1033-1044.
- SETHI, S., MADDEN, B., CASAL MOURA, M., SINGH, R. D., NASR, S. H., HOU, J., SHARMA, A., NATH, K. A., SPECKS, U., FERVENZA, F. C. & HAAS, M. 2023b. Membranous Nephropathy in Syphilis is Associated with Neuron-Derived Neurotrophic Factor. *J Am Soc Nephrol*, 34, 374-384.
- SETHI, S., MADDEN, B., DEBIEC, H., MORELLE, J., CHARLESWORTH, M. C., GROSS, L., NEGRON, V., BUOB, D., CHAUDHRY, S., JADOU, M., FERVENZA, F. C. & RONCO, P. 2021. Protocadherin 7-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 32, 1249-1261.
- SETHI, S., MADDEN, B. J., DEBIEC, H., CHARLESWORTH, M. C., GROSS, L., RAVINDRAN, A., HUMMEL, A. M., SPECKS, U., FERVENZA, F. C. & RONCO, P. 2019. Exostosin 1/Exostosin 2-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 30, 1123-1136.
- SHAH, M., DELAAT, A. & CAVANAUGH, C. 2023. Treatment of membranous nephropathy: Perspectives on current and future therapies. *Front Nephrol*, 3, 1110355.
- SILLIMAN, C. C., MOORE, E. E., ZALLEN, G., GONZALEZ, R., JOHNSON, J. L., ELZI, D. J., MENG, X., HANASAKI, K., ISHIZAKI, J., ARITA, H., AO, L., ENGLAND, K. M. & BANERJEE, A. 2002. Presence of the M-type sPLA(2) receptor on neutrophils and its role in elastase release and adhesion. *Am J Physiol Cell Physiol*, 283, C1102-13.
- 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, 157-65.
- STAHL, P. R., HOXHA, E., WIECH, T., SCHRÖDER, C., SIMON, R. & STAHL, R. A. 2017. THSD7A expression in human cancer. *Genes Chromosomes Cancer*, 56, 314-327.

- STAHL, R., HOXHA, E. & FECHNER, K. 2010. PLA2R Autoantibodies and Recurrent Membranous Nephropathy after Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 363, 496-498.
- STAHL, R. A. K. & HOXHA, E. 2019. Membranöse Nephropathie. *Der Internist*, 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., KIEMENNEY, L. A., BACQ-DAIAN, D., STENGEL, B., POWIS, S. H., BRENCHLEY, P., FEEHALY, 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, 616-26.
- 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, 1839-44.
- TIMMERMANS, S. A., ABDUL HAMID, M. A., COHEN TERVAERT, J. W., DAMOISEAUX, J. G. & VAN PAASSEN, P. 2015. Anti-PLA2R Antibodies as a Prognostic Factor in PLA2R-Related Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol*, 42, 70-7.
- 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.
- TOMAS, N. M., HUBER, T. B. & HOXHA, E. 2021. Perspectives in membranous nephropathy. *Cell Tissue Res*.
- VAN DAMME, B. J., FLEUREN, G. J., BAKKER, W. W., VERNIER, R. L. & HOEDEMAEKER, P. J. 1978. Experimental Nephropathie in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. V. Fixed glomerular antigens in the pathogenesis of heterologous immune complex Nephropathie. *Lab Invest*, 38, 502-10.
- VAN DE LOGT, A. E., HOFSTRA, J. M. & WETZELS, J. F. 2015. Serum anti-PLA2R antibodies can be initially absent in idiopathic membranous nephropathy: seroconversion after prolonged follow-up. *Kidney Int*, 87, 1263-4.
- 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.
- VAUGHAN, R. W., DEMAINE, A. G. & WELSH, K. I. 1989. A DQA1 allele is strongly associated with idiopathic membranous nephropathy. *Tissue Antigens*, 34, 261-9.
- WEI, S. Y., WANG, Y. X., LI, J. S., ZHAO, S. L., DIAO, T. T., WANG, Y., WANG, C., QIN, Y., CAO, Y., WEI, Q. & LI, B. 2016. Serum Anti-PLA2R Antibody Predicts Treatment Outcome in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol*, 43, 129-40.
- XIPELL, M., RODAS, L. M., VILLARREAL, J., MOLINA, A., REINOSO-MORENO, J., BLASCO, M., POCH, E., DIEKMANN, F., CAMPISTOL, J. M. & QUINTANA, L. F. 2018. The utility of phospholipase A2 receptor autoantibody in membranous nephropathy after kidney transplantation. *Clin Kidney J*, 11, 422-428.

XU, X., WANG, G., CHEN, N., LU, T., NIE, S., XU, G., ZHANG, P., LUO, Y., WANG, Y.,
WANG, X., SCHWARTZ, J., GENG, J. & HOU, F. F. 2016. Long-Term Exposure to Air
Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China. *J Am Soc
Nephrol*, 27, 3739-3746.

10. Erklärung des Eigenanteils

Die Ausarbeitung des Konzepts für die Dissertation wurde federführend von meinem Doktorvater gestaltet, stets in Absprache mit dem Promovierenden. Die genaue Ausarbeitung der Fragestellung gelang durch die enge Zusammenarbeit.

Für die Bearbeitung der Fragestellung dieser Arbeit wurden die Daten des Hamburger Glomerulonephritis Registers genutzt.

Diese Daten wurden eigenständig weiterbearbeitet, um sie in eine für die Beantwortung der Fragestellung passende Form zu bringen. Außerdem erfolgte eine Selektionierung anhand der Einschluss und Ausschlusskriterien.

Die Datenanalyse mit den Programmen SPSS und R wurde selbstständig durchgeführt.

Das Schreiben des Manuskripts wurde gänzlich von dem Promovierenden erbracht.

11. Eidestattliche Versicherung

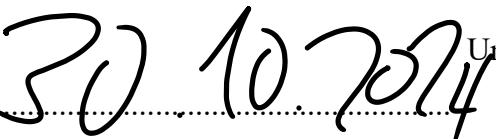
Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich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

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

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

Datum:

.....  Unterschrift:



12. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich mit einem großen Dankeschön bei meinem Doktorvater Herrn Professor Elion Hoxha bedanken, der mir stets weitergeholfen hat, wenn ich Hilfe benötigte und mit klugen und wertvollen Informationen zur Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen hat. Die Zusammenarbeit bedeutete mir sehr viel.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Professorin Sigrid Harendza bedanken, denn ohne sie wäre dieses Projekt erst gar nicht zustande gekommen.

Mein Dank gilt weiterhin meiner Mutter sowie meinem Vater, die mich liebevoll erzogen haben und mir zeigten, dass man Ziele, die man sich setzt, erreichen kann.

Ein besonderes Dankeschön kommt meiner Ehefrau zuteil, die mich mit Geduld und Anteilnahme vom Anfang bis zum Ende begleitet hat und eine nicht endende Quelle des Mutes für mich darstellte.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen treuen Freunden bedanken, die mich immer unterstützt und inspiriert haben.