

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

III. Medizinische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. med. Tobias B. Huber

## **Assoziation der Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptor-Antikörper mit der Tumorinzidenz bei Patienten mit membranöser Glomerulonephritis**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Ruth Margaretha Schöpfer  
aus Papenburg

Hamburg 2020

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.09.2021**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Catherine Meyer-  
Schwesinger**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Rolf A.K. Stahl**

## Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung .....	5
2. Einleitung .....	5
2.1 Epidemiologie .....	6
2.2 Pathogenese .....	7
2.2.1 Hypothesen zur Entstehung der glomerulären Immundepots .....	7
2.3 Klinik, Diagnostik, Therapie und Prognose .....	12
2.4 Differentialdiagnose der primären und sekundären MGN.....	17
2.4.1 Histomorphologie der MGN .....	19
2.5 Tumor-assoziierte MGN .....	19
3. Patienten und Methoden.....	24
3.1 Patientenkollektiv.....	24
3.2 Material.....	24
3.3 Methoden.....	25
3.4 Statistische Auswertungen .....	27
4. Ergebnisse .....	28
4.1 Einteilung der Patienten in Kohorten .....	28
4.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs .....	31
4.3 Korrelation zwischen MGN und Tumorerkrankungen .....	32
4.4 Histologische Merkmale.....	37
4.5 Klinische Merkmale .....	39
4.6 Klinischer Verlauf der Tumorpatienten .....	43
4.7 Prognose aller Patienten .....	48
4.8 Prognose der Tumorpatienten .....	49
4.9 Immunsuppressive Therapie .....	51
4.10 Geschlechter- und altersspezifische Inzidenz für maligne Tumoren im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung .....	52

5. Diskussion.....	57
5.1 Limitationen der Arbeit .....	58
5.2 Zusammenfassung und Interpretation der wichtigsten Ergebniss .....	59
5.2.1 Einteilung der Patienten und Vergleich zwischen den drei Kohorten .....	59
5.2.2 MGN und Tumoren.....	61
5.2.2.1 Zusammenhang zwischen Verlauf der MGN und .....	
Tumorprognose.....	64
5.2.2.2 Vergleich der Tumorinzidenz bei MGN-Patienten mit der Gesamtbevölkerung.....	67
5.3 Vergleich mit der Literatur: MGN und Tumoren - Zufällige Assoziation oder Kausalität? .....	67
5.3.1 Prävalenz .....	67
5.3.2 Tumorentität .....	70
5.3.3 Interpretation der Krankheitsverläufe von MGN und malignen .....	
Tumoren.....	72
5.3.4 Histologische Merkmale .....	73
5.3.5 Hypothesen zur Pathogenese der Tumor-assoziierten MGN .....	74
5.3.6 Empfehlungen .....	76
6. Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache .....	77
7. Abkürzungsverzeichnis .....	79
8. Anhang.....	80
9. Literaturverzeichnis .....	83
10. Danksagung .....	96
11. Lebenslauf .....	97
12. Eidesstattliche Erklärung.....	98

## **1. Arbeitshypothese und Fragestellung**

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Assoziation zwischen dem Phospholipase A<sub>2</sub> Rezeptor (PLA<sub>2</sub>R)-Antikörperstatus und der Inzidenz von malignen Neoplasien bei Patienten mit membranöser Glomerulonephritis (MGN). Es wurden die Daten von 356 MGN-Patienten untersucht. Die Patienten wurden in drei Kohorten eingeteilt: Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN, Patienten mit Thrombospondin Type 1 Domain Containing 7A (THSD7A)-assoziiierter MGN und Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiierter MGN. Neben der Inzidenz maligner Neoplasien wird auch die Häufigkeit verschiedener Tumorentitäten in den drei Kohorten ermittelt. In diesem Zusammenhang soll ebenfalls untersucht werden, ob sich histologische oder klinische Charakteristika, die renale Prognose sowie der Einsatz von immunsuppressiver Therapie bei Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN, THSD7A-assoziiierter MGN und weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiierter MGN voneinander unterscheiden. Außerdem wird untersucht, ob das Vorliegen einer malignen Neoplasie mit klinischen Unterschieden zwischen den Patienten innerhalb der drei Kohorten assoziiert ist. Darüber hinaus wird die Häufigkeit von malignen Neoplasien unter MGN-Patienten mit der Häufigkeit in der deutschen Allgemeinbevölkerung verglichen. Daraus sollen sich Hinweise und Empfehlungen für die Intensität des Tumorscreenings in den drei Kohorten ableiten lassen.

## **2. Einleitung**

Die membranöse Glomerulonephritis (MGN) stellt die häufigste Ursache eines nephrotischen Syndroms (Proteinurie über 3,5 g/24h, Hypoproteinämie, Hyperlipidämie und Ödeme) bei Erwachsenen in Europa dar (McQuarrie et al. 2009). Die MGN lässt sich in eine primäre, autoimmune und eine sekundäre Form unterteilen. Im Jahre 2009 identifizierten Beck et al. den PLA<sub>2</sub>R als das dominante glomeruläre Antigen für die primäre MGN (Beck et al. 2009). Im Jahre 2014 wurde mit THSD7A ein weiteres endogenes Antigen für die primäre MGN identifiziert (Tomas et al. 2014). Ursachen für die sekundäre Form der MGN sind neben malignen Neoplasien unter anderem Autoimmunerkrankungen, Infektionskrankheiten sowie Medikamente und Toxine (Lai et al. 2015). Der primären und sekundären MGN sind die klinische Manifestation in Form eines nephrotischen Syndroms und die Entstehung von subepithelialen Ablagerungen von Immundepots entlang der glomerulären Basalmembran (GBM) ohne Infiltration von Entzündungszellen gemeinsam (Ma et al.

2013). Ein Zusammenhang zwischen MGN und Malignomen wurde bereits 1966 beschrieben (Lee et al. 1966). In den darauffolgenden Jahrzehnten wurde eine Vielzahl an Studien zum Thema MGN und malignen Neoplasien publiziert (Row et al. 1975, Kaplan et al. 1976, Eagen et al. 1977, Alpers und Contran 1986, Burstein et al. 1993, Ronco 1999, Lefaucheur et al. 2006, Bacchetta et al. 2009). Allerdings fehlt der endgültige Beweis eines kausalen Zusammenhangs, da sowohl maligne Neoplasien als auch die MGN gehäuft bei Patienten höheren Alters vorkommen und ein zufällig gemeinsames, also voneinander unabhängiges Auftreten nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem werden Patienten mit MGN verstärkt auf maligne Neoplasien gescreent, wodurch klinisch unauffällige maligne Neoplasien im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung überrepräsentiert sein können (Alpers und Cotran 1986). Bei dem Großteil der mit einer MGN assoziierten malignen Neoplasien handelt es sich um solide oder hämatologische Tumoren wie z.B. Lymphome. Andere hämatologische maligne Neoplasien wie Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Syndrome stellen eine Seltenheit dar (Lefaucheur et al. 2006). Um einheitlich an die Terminologie der bestehenden Literatur anzuknüpfen, wird im Folgenden der Begriff maligne Tumoren verwendet und sich auf alle malignen Neoplasien bezogen.

## **2.1 Epidemiologie**

Die MGN ist mit ca. 20-30% aller Patienten die häufigste nicht-diabetogene Ursache des nephrotischen Syndroms bei kaukasischen Erwachsenen. Angaben zur Inzidenz variieren zwischen 0,7 (Swaminathan et al. 2006) und 1,0 (Ronco und Debiec 2015) pro 100.000 Personen pro Jahr in Europa, den USA, Australien und Neuseeland. Generell kann die MGN in jedem Lebensalter auftreten, jedoch erkranken die meisten Patienten im fünften Lebensjahrzehnt (Beck und Salant 2014). MGN im Kindesalter ist selten, allerdings wird sie bei 5% aller im Kindesalter entnommenen Nierenbiopsien festgestellt (Menon und Valentini 2010). Männer sind ungefähr doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Beck und Salant 2014).

Ungefähr 70-80% der Patienten haben eine primäre MGN. Bei ca. 80% der Patienten mit primärer MGN lassen sich PLA<sub>2</sub>R-Antikörper (Ak) nachweisen (Beck und Salant 2014) und bei etwa 3% liegen THSD7A-Ak vor (Tomas et al. 2014).

Insgesamt ist bei 20-30% der Patienten mit MGN eine sekundäre Ursache assoziiert. Zu diesen zählen Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes (SLE), rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Hashimoto-Thyreoiditis, etc.,

Infektionskrankheiten wie Hepatitis B und C, Malaria, Schistosomiasis, etc., Medikamente wie Gold, Penicillin, NSAR, etc. oder Tumoren. In der Literatur werden insbesondere solide Tumoren wie Bronchialkarzinom und Kolorektalkarzinom beschrieben (Lefaucheur et al. 2006). Bei MGN-Patienten über 60 Jahren wurde ein besonders erhöhtes Risiko für maligne Tumoren beschrieben (Lefaucheur et al. 2006).

## **2.2 Pathogenese**

Die Erforschung der Pathogenese der MGN hat eine lange Geschichte, in der vor allem in den letzten Jahren wegweisende Erfolge verzeichnet wurden. Der Name MGN wurde 1946 von E.T. Bell geprägt und geht auf die lichtmikroskopische Verdickung der GBM zurück (Wiech et al. 2015). Im Jahre 1957 beschrieb der New Yorker Nierenpathologe David Jones sogenannte „spikes“, wie er die girlandenförmige Ablagerungen entlang der GBM bezeichnete, die sich mittels Methenamin-Silberfärbung anfärben ließen und neugebildeter extrazellulärer Matrix entsprechen (Jones 1957). Mittels Elektronenmikroskopie teilten Ehrenreich und Churg die MGN in vier Stadien ein, eine Einteilung die heute immer noch Anwendung findet (Ehrenreich und Churg 1968).

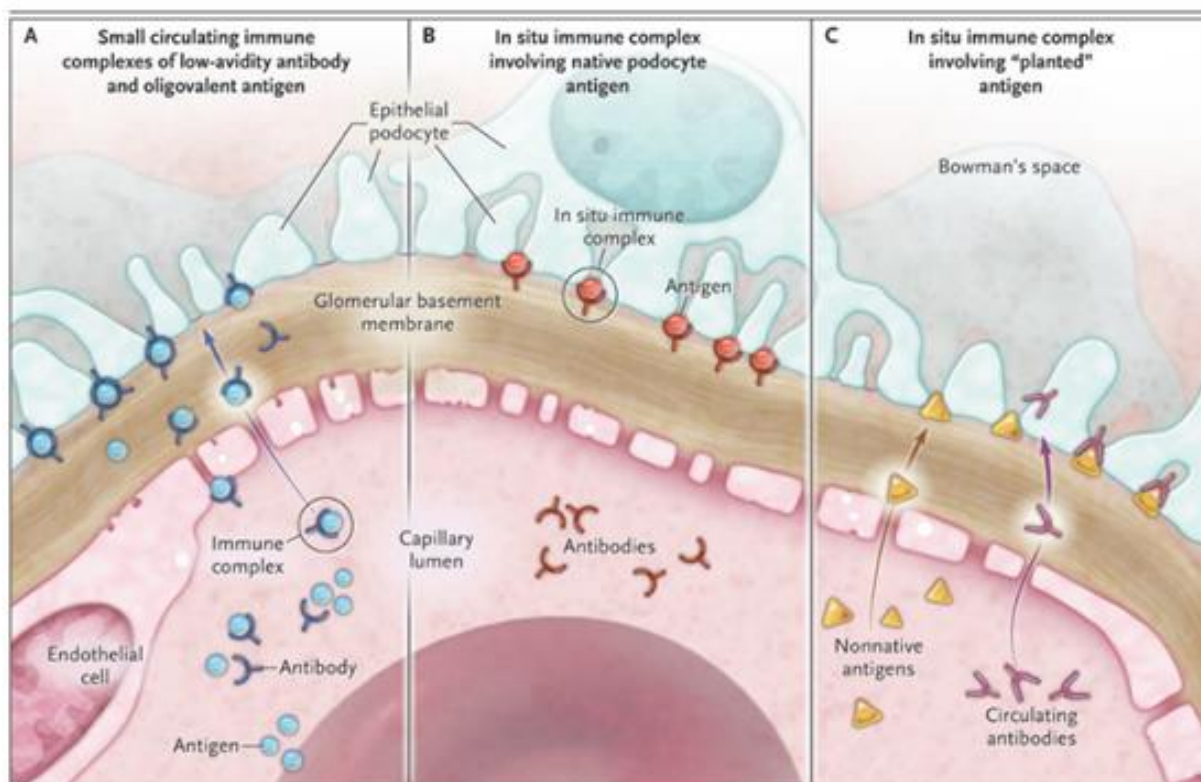
Die subepithelialen Ablagerungen, in denen Immunglobuline (Ig) und Komplementfaktoren gefunden werden (Mellors et al. 1957), führen wahrscheinlich über Matrixneubildung und Komplementaktivierung zu einem Podozytenschaden, der wiederum eine Störung der Schlitzmembran und damit die Entstehung der Proteinurie zur Folge hat (Wiech et al. 2015).

### **2.2.1 Hypothesen zur Entstehung der glomerulären Immundepots**

Zur Entstehung der subepithelialen Immundepots bestehen drei Hypothesen, die in Abbildung 1 A-C verbildlicht werden (aus Glassock 2009; *Human Idiopathic Membranous Nephropathy — A Mystery Solved?*).

#### *1. Zirkulierende Immunkomplexe*

Laut dieser Hypothese können zirkulierende Immunkomplexe die GBM passieren und sich subepithelial ablagern, wie in Abbildung 1A dargestellt. Denkbar sind ebenfalls wenig affine Immunkomplexe, die an der luminalen Seite der GBM dissoziieren, die GBM einzeln überqueren und dann auf der epithelialen Seite assoziieren und sich subepithelial ablagern (Beck und Salant 2010). Im Tiermodell findet die Immunkomplexhypothese ihr Gegenstück in der Kaninchenserumkrankheit (Dixon et al. 1961).



**Abbildung 1: Mögliche Mechanismen für die Entstehung von subepithelialen Immundepots bei der MGN.** Links (Darstellung A) wird die Ablagerung zirkulierender Immunkomplexe, mittig (Darstellung B) eine *in-situ*-Immunkomplexbildung mit einem nativen Podozytenantigen und rechts (Darstellung C) die *in-situ*-Immunkomplexbildung mit einem exogenen Antigen, „planted antigen“, dargestellt (Glasscock 2009).

## 2. *In-situ*-Immunkomplexbildung

Der Hypothese der *in-situ*-Immunkomplexbildung liegen Auto-Ak zu Grunde, die an ein natives, podozytäres Antigen binden (Abbildung 1B). Das im Jahre 1959 aufgestellte Rattenmodell der Heymann Nephritis liefert viele Erkenntnisse in Bezug auf die Pathogenese der MGN und Entstehung der subepithelialen *in-situ*-Immunkomplexablagerung. Im aktiven Modell der Erkrankung kommt es durch die Immunisierung von Ratten mit Antigenen des Bürstensaums der proximalen Tubuli zu einer *in-situ*-Ablagerung von subepithelialen Immundepots (Heymann et al. 1959). Beim passiven Modell der Heymann Nephritis werden Schafe mit Rattenantigen aus dem Bürstensaum immunisiert und die dadurch entstandenen Ak in Ratten transferiert. Im Jahre 1982 konnten Kerjaschki und Farquhar das Glykoprotein Megalin (gp330), ein Mitglied der LDL-Rezeptor Familie, als Zielantigen der Heymann Nephritis identifizieren (Kerjaschki und Farquhar 1982). Darüber hinaus konnten sie nachweisen, dass Megalin sich in sogenannten „Clathrin-coated pits“, also in mit Clathrin überzogenen Gruben an der tubulären Oberfläche und an der in die GBM ragenden Basis der Rattenpodozyten befindet. Zirkulierende Megalin-Ak binden *in situ*



an oberflächliches Megalin, woraufhin die Immunkomplexe in der GBM gebildet werden und es zu einer Komplementaktivierung mit Anlagerung des C5b-9 Membranangriffskomplexes (MAC) kommt (Couser und Salant 1980, Van Damme et al. 1978, Kerjaschki und Farquhar 1982). Dadurch entsteht ein Podozytenschaden mit strukturellen und funktionellen Veränderungen in der Zelle: Calcium strömt ein, es kommt zu oxidativem Stress sowie zu einer Dysregulation des Zellzyklus. Letztlich führt dies zu einer Störung des Aktin-Zytoskeletts (Takano et al. 2013, Beck und Salant 2014), zu einer Strukturänderung der Schlitzmembran und zu einer Einschränkung der Filterfunktion. Die Durchlässigkeit der Schlitzmembran hat eine nicht-selektive Proteinurie zur Folge. Die geschädigten Podozyten produzieren um die Immundepots herum neue Extrazellulärmatrix, wodurch es zum charakteristischen Bild der „spikes“ und der Verdickung der GBM kommt (Cybulsky et al. 2005).

Das Modell der Heymann Nephritis liefert Hinweise, dass die subepithelialen Ablagerungen *in situ* über die Bindung zirkulierender Ak entstehen. Allerdings ist die Heymann Nephritis als Tiermodell nur begrenzt auf den Menschen anwendbar: Im Unterschied zum Rattenmodell wurde Megalin in der humanen Niere lediglich im proximalen Tubulus, jedoch nicht in humanen Glomeruli oder Immundepots bei MGN gefunden (Kerjaschki et al. 1987). Außerdem ist bei der primären MGN unklar, wie das Komplementsystem aktiviert wird, da das in den Immundepots prädominante IgG4 unfähig ist, das Komplementsystem über den klassischen Weg zu aktivieren (Van der Zee und Aalberse 1991). Möglich ist beispielsweise eine Aktivierung des Komplements über die zwar weniger stark, aber doch regelhaft in den Immundepots nachweisbaren Subklassen IgG1 oder IgG3 (Ronco und Debiec 2015). Außerdem kommt neben dem alternativen Weg der Komplementaktivierung auch eine Aktivierung über den Lektin-Weg in Frage (Beck und Salant 2010). Für den Lektin-Weg spricht die häufige glomeruläre Positivität für C4d bei Patienten mit primärer MGN. Außerdem bindet IgG4 an Mannose-bindendes Lektin und könnte dadurch das Komplementsystem aktivieren (Ma et al. 2013).

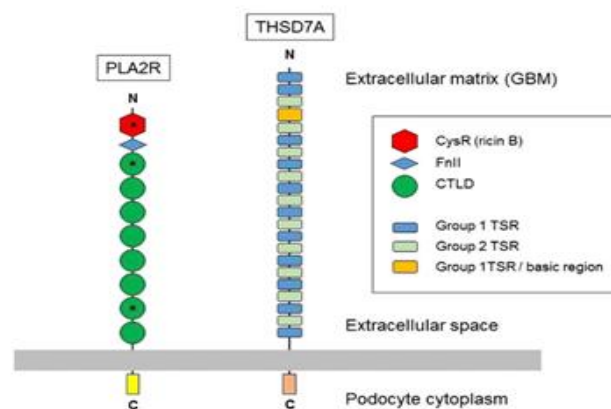
Der erste Beweis für die *in-situ*-Entstehung der Immunkomplexe bei MGN beim Menschen gelang bei der antenatalen Form der Erkrankung (Debiec et al. 2002). Müttern mit Gendefizienz für das Protein neutrale Endopeptidase (NEP), welches unter anderem auf Podozyten exprimiert wird, können sich während der ersten Schwangerschaft mit einem NEP-positivem Vater immunisieren. Wird die Mutter erneut schwanger, schaden die zuvor gebildeten, plazentagängigen NEP-Ak den

fetalen Podozyten und rufen beim Kind eine MGN hervor. In den ersten Wochen nach der Geburt nimmt die Anzahl der mütterlichen Ak ab und die MGN des Neugeborenen heilt aus (Debiec et al. 2002).

Im Jahre 2009 erzielten Beck et al. mit der Identifikation des transmembranösen PLA<sub>2</sub>R bei Patienten mit primärer MGN einen bahnbrechenden Fortschritt für das Verständnis der Pathogenese der MGN (Beck et al. 2009). Durch Bindung der zirkulierenden PLA<sub>2</sub>R-Ak am PLA<sub>2</sub>R auf der Oberfläche der Podozyten kommt es zur Entstehung subepithelialer Immunkomplexe. Auch in darauffolgenden Studien konnten bei 70-80% der Patienten mit primärer MGN PLA<sub>2</sub>R-Ak nachgewiesen werden (Beck et al. 2009, Qin et al. 2011, Ardalan et al. 2013).

Das Glykoprotein PLA<sub>2</sub>R gehört zur Familie der Mannoserezeptoren und wird neben der Niere auch in der Lunge (Granata et al. 2005), in neutrophilen Granulozyten (Silliman et al. 2002) und in der Plazenta (Moses et al. 1998) exprimiert. Im Menschen sind Podozyten die einzigen Zellen der Glomeruli, in denen der PLA<sub>2</sub>R exprimiert wird (Beck und Salant 2010, Lindenmeyer et al. 2010). Schon im Jahre 1995 erkannten Zvaritch et al., dass bei Menschen zwei Formen des PLA<sub>2</sub>R, eine lösliche und eine Membran-gebundene Form des PLA<sub>2</sub>R exprimiert werden (Zvaritch et al. 1996).

Wie in Abbildung 2 erkennbar, besteht der Membran-gebundene PLA<sub>2</sub>R aus einem extrazellulären, einem membranständigen und einem kleinen intrazellulären Teil. Die extrazelluläre Komponente setzt sich aus einer N-terminalen cysteinreichen Domäne (CysR), einer Fibronektin-II-like Domäne (FnII) und acht C-type-Lektin Domänen (CTLD1-CTLD8) zusammen. Der kurze zytoplasmatische Bestandteil ist für das Recycling des Rezeptors verantwortlich (Zvaritch et al. 1996).



**Abbildung 2: Schematische Darstellung des PLA<sub>2</sub>R- und des THSD7A-Rezeptors. Beide Rezeptoren sind Transmembran-Glykoproteine mit einem kurzen zytoplasmatischen Ende (Beck 2017).**

Das N-terminale Ende des PLA<sub>2</sub>R (CysR-FNII-CTDL1) wurde zunächst als die wichtigste Bindungsstelle für die Ak erkannt (Kao et al. 2015), wobei wenig später ausschließlich die CysR Domäne als wichtigste Domäne beschrieben wurde (Fresquet et al. 2015). Seitz-Polski et al. (2016) identifizierten neben der CysR-Domäne auch CTLD1 und CTLD7 als reaktive Domänen. Darüber hinaus beschrieben sie, dass Patienten mit ausschließlich CysR-Ak jünger waren und eine günstigere Prognose hatten mit geringerer Proteinurie, häufiger Spontanremission der Proteinurie und seltener progressivem Nierenversagen (Seitz-Polski et al. 2016). Folglich stellten sie die Hypothese des „epitope spreading“ auf: Patienten, deren Bindungsmuster sich bei Diagnosestellung auf die CysR-Domäne beschränkten, hatten eine bessere Prognose als Patienten, deren PLA<sub>2</sub>R-Ak Erkennung auf CTLD1 und/oder CTLD7 erweitert war (Seitz-Polski et al. 2016). Reinhard et al. (2020) widerlegten die Hypothese des „epitope spreadings“. Sie stellten mit CTDL8 eine neue Erkennungsdomäne vor und zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegels und dem Bindungsmuster der PLA<sub>2</sub>R-Ak (Reinhard et al. 2020). Ein Großteil (89%) der 150 untersuchten Patienten hatte eine Remission der Proteinurie, ohne dass ein Zusammenhang zu den Bindungsmustern der PLA<sub>2</sub>R-Ak bestand (Reinhard et al. 2020). Die Autoren schlussfolgerten, dass nicht das Epitoperkennungsmuster, sondern die Höhe der PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel bei Diagnosestellung Aussagekraft über die klinische Prognose hat.

Möglicherweise gelang die Identifizierung des PLA<sub>2</sub>R über Jahrzehnte nicht, da in früheren Versuchen stets reduzierende Agenzien verwendet wurden (Beck und Salant 2010). Das Antigen kann durch die humanen zirkulierenden Ak nur unter nicht-reduzierenden Bedingungen gebunden werden. Durch Spaltung der Disulfidbrücken, die Einfluss auf die Konformation eines oder mehrerer Epitope des PLA<sub>2</sub>R haben, geht diese Antigenerkennung wahrscheinlich verloren (Beck et al. 2009).

THSD7A stellt ein weiteres pathogenes Antigen der MGN dar. Im Jahre 2014 wurden bei 8-14% der Patienten mit primärer MGN, bei denen keine PLA<sub>2</sub>R-Ak nachweisbar waren, zirkulierende Ak gegen THSD7A nachgewiesen (Tomas et al. 2014).

### 3. *Implantierte Antigene*

In Abbildung 1C wird die Hypothese der *in-situ*-Immunkomplexbildung durch ein exogenes Antigen verbildlicht. Exogene Antigene und gegen sie gerichtete zirkulierende Ak überwinden ungebunden die GBM und lagern sich subepithelial als Komplexe ab (Glassock 2009). Dieser Pathomechanismus der Immunkomplexbildung kommt bei der frühkindlichen MGN mit kationischem, bovinem Serumalbumin als implantiertes Zielantigen vor (Debiec et al. 2011). In den Seren von vier Kindern mit MGN konnten sowohl erhöhte Werte von kationischem Rinderserumalbumin als auch zirkulierende Rinderserumalbumin-Ak nachgewiesen werden, jedoch keine zirkulierenden Immunkomplexe. Kationisches Rinderserumalbumin konnte in abgelagerten Immundepots zusammen mit IgG aufgezeigt werden. Es wird vermutet, dass es durch die *in-situ*-Bindung der Ak an das kationische Rinderalbumin, das sich zuvor an die anionische glomeruläre Kapillarwand abgelagert hatte, zur Schädigung der Glomeruli kommt (Debiec et al. 2011).

Ein weiteres Beispiel ist die durch Alloimmunisierung bedingte MGN nach Enzyersatztherapie. Debiec et al. präsentierten 2014 den Fall eines Kindes, das aufgrund eines Mangels an Arylsulfatase (Mukopolysaccharidose Typ IV) eine dauerhafte Enzyersatztherapie mit rekombinanter humaner Arylsulfatase B (rhASB) erhielt. Sechzehn Monate nach Therapiebeginn entwickelte der Patient ein nephrotisches Syndrom bei bioptisch gesicherter MGN. In der immunhistochemischen Färbung war subepithelial rhABS neben IgG nachweisbar. Außerdem waren Ak gegen rhABS im Serum des Patienten messbar (Debiec et al. 2014).

## 2.3 Klinik, Diagnostik, Therapie und Prognose

### *Klinik*

Bei 80% der Fälle äußert sich die MGN in Form eines nephrotischen Syndroms (Kuhlmann et al. 2015). Umgekehrt ist die MGN der häufigste Grund für ein nephrotisches Syndrom im Erwachsenenalter. Der Patient bzw. die Patientin merken dies häufig durch Gewichtszunahme in Form von Ödemen, die sich häufig zunächst als Lidödeme bemerkbar machen. Flüssigkeit tritt ins Interstitium und folgt damit dem niedrigen kolloid-osmotischen Druck, der aus einem renalen Proteinverlust und einer Hypalbuminämie resultiert. Ein Drittel der Patienten leidet zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an arterieller Hypertonie und die Hälfte an einer Mikrohämaturie. Die Erkrankung kann auch mit einer isolierten Proteinurie einhergehen (Kuhlmann et al.

2015). Außerdem kommt es durch den Proteinverlust zu Immunglobulin- und Antithrombin-III-Mangel, was zu einer erhöhten Infektanfälligkeit und Thrombose- und Embolieneigung führen kann (Kauffmann et al. 1978, Llach 1985). Als Reaktion auf den Proteinmangel produziert die Leber kompensatorisch vermehrt Lipoprotein, das wiederum für erhöhte Cholesterin- und Triglyzeridwerte sorgt. Dadurch und durch den Verlust der Lipoproteinlipase kommt es zur Hyperlipidämie mit erhöhten Cholesterin- und Triglyzeridwerten (Joven et al. 1990).

### *Diagnostik*

Wegweisend für die Diagnosestellung der MGN ist die Nierenbiopsie, die bei Erwachsenen mit nephrotischem Syndrom unklarer Genese indiziert ist. Die Biopsie wird anschließend lichtmikroskopisch, elektronenmikroskopisch und immunhistochemisch in einer sogenannten „Triple-Diagnostik“, untersucht (Wiech et al. 2015). Neben der Verdickung der GBM lassen sich licht- und elektronenmikroskopisch typischerweise IgG und C3 in Immunkomplexen nachweisen. Kennzeichnend für die MGN sind subepitheliale Ablagerungen von Immundepots entlang und in der GBM. Elektronenmikroskopisch lässt sich eine Einteilung in vier Stadien nach Ehrenreich und Churg (1968) vornehmen. Im Gegensatz zur Licht- und Elektronenmikroskopie, lässt sich mittels Immunhistochemie der PLA<sub>2</sub>R und das THSD7A anfärben. PLA<sub>2</sub>R und THSD7A werden zwar auch bei Gesunden exprimiert und sind anfärbbar, allerdings liegt bei Patienten mit PLA<sub>2</sub>R- bzw. THSD7A-assoziiierter MGN eine stärkere, granuläre Positivität entlang der GBM vor (Hoxha et al. 2012, Wiech et al. 2015, Hoxha et al. 2017). Die diagnostische Sensitivität des Nachweises einer gesteigerten PLA<sub>2</sub>R-Anfärbbarkeit in der Biopsie ist dem serologischen Nachweis der Autoantikörper mittels Western blot und Immunfluoreszenz-Test (IFT) überlegen (Debiec und Ronco 2011).

Bei der Entdeckung der pathogenetischen Rolle des PLA<sub>2</sub>R und THSD7A kam die Western blot Methode zum Einsatz (Beck et al. 2009, Tomas et al. 2014). Für den klinischen Alltag ist der Western blot jedoch ungeeignet. Mit dem IFT können PLA<sub>2</sub>R-Ak bzw. THSD7A-Ak ebenfalls nachgewiesen werden (Hoxha et al. 2011, Tomas et al. 2017). Die Sensitivität des IFT wurde in verschiedenen Studien ermittelt. Hoxha et al. untersuchten 1276 Patientenseren mittels Western blot und IFT. Verglichen mit dem Western blot als Referenzwert lag die Sensitivität des IFT bei 92% und die Spezifität bei 100% (Hoxha et al. 2017). Qu et al. testeten 359 Patienten auf eine erhöhte PLA<sub>2</sub>R-Anfärbbarkeit in der Nierenbiopsie und PLA<sub>2</sub>R-Ak mittels IFT und „enzyme-linked

immunosorbent assay“ Methode (ELISA). Betrachtet man die immunhistochemische Biopsiefärbung als Goldstandard, betrug die Sensitivität des PLA<sub>2</sub>R-Ak-Nachweises 94% für IFT und 81% für ELISA (Qu et al. 2018). Andere Studien bestätigen, dass IFT eine höhere Sensitivität als ELISA besitzt (Hoxha et al. 2014, Mahmud et al. 2019). Die Bestimmung der PLA<sub>2</sub>R-Ak mittels ELISA bietet wiederum den Vorteil, dass es sich um eine quantitative Methode handelt. Der Grenzwert, ab dem ein ELISA-Ergebnis als positiv definiert wird, wird derzeit noch diskutiert. In vielen Studien, wie auch in der vorliegenden Arbeit, werden 20 RU/ml als Grenzwert definiert. Andere Studien schlagen niedrigere Werte vor, was sich allerdings nachteilig auf die Spezifität auswirkt (Wetzels 2018). PLA<sub>2</sub>R-Ak können bereits Monate bis Jahre vor dem Auftreten einer Proteinurie und der Diagnose MGN nachweisbar sein, wie eine Studie aus den USA zeigt (Burbelo et al. 2020).

Durch die hohe Spezifität der PLA<sub>2</sub>R-Ak und THSD7A-Ak wird bei bestimmten Patienten (z.B. Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, Multimorbidität, Einnierigkeit etc.) diskutiert, auf eine Nierenbiopsie zu verzichten und die Diagnose auf Grundlage der Serologie zu stellen (Beck und Salant 2010, De Vriese et al. 2017).

### *Therapie und Prognose*

Bei der Aufstellung eines Behandlungsplans von MGN-Patienten stellt sich die Frage, wie hoch die individuelle Wahrscheinlichkeit auf eine Spontanremission der Proteinurie ist und ob der Patient durch eine Immunsuppression einem unnötigen Risiko ausgesetzt wird. Gleichzeitig würde der Verzicht auf Immunsuppression bei Patienten mit schlechter Prognose das Risiko auf einen Verlust der Nierenfunktion erhöhen.

Es ist bekannt, dass es bei rund 30% der Patienten mit MGN zu einer Spontanremission der Proteinurie kommt (Polanco et al. 2010). Im Gegensatz dazu persistiert bei ca. 30-40% der Patienten eine Proteinurie, wobei die Nierenfunktion stabil bleibt. Bei den übrigen 30-40% der Patienten kommt es zu einem terminalen Nierenversagen (Ponticelli et al. 1998). Bei Patienten mit geringer Proteinurie kommt es häufiger zu einer Spontanremission, allerdings entwickeln auch 22% bzw. 26% der Patienten mit massiver Proteinurie (8-12 g/Tag bzw. >12 g/Tag) eine Spontanremission der Proteinurie. Diese Patienten haben langfristig eine sehr gute Prognose (Polanco et al. 2010). Aufgrund der Variabilität des Spontanverlaufs auf der einen Seite und dem großen Nebenwirkungspotential der zytotoxischen und immunsuppressiven Medikamente auf der anderen Seite, ist es schwierig, eine

Prognose auszusprechen und einheitliche, evidenzbasierte Therapieempfehlungen zu formulieren.

Faktoren wie Alter, Geschlecht, Höhe der Proteinurie und Nierenfunktion bei Diagnosestellung haben einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, eine Spontanremission zu erreichen (Cattran 2005). Mehrere Studien haben jedoch gezeigt, dass der prädiktive Wert der PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel deutlich höher ist (Mahmud et al. 2019, Pourcine et al. 2017, Dahan et al. 2018). Ein Zusammenhang zwischen PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel und der Krankheitsaktivität konnte in mehreren Studien gezeigt werden (Bomback und Fervenza 2018).

Kanigicherla et al. (2013) zeigten, dass bei primärer MGN ein hoher PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel als prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz gilt. Patienten mit hohen PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegeln könnten folglich von einer frühzeitigen immunsuppressiven Therapie profitieren (Kanigicherla et al. 2013). Hofstra et al. zeigten im Jahr 2012, dass Patienten mit hohen PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegeln (>1:100) seltener eine spontane Remission entwickeln, häufiger eine immunsuppressive Therapie benötigen und mehr Zeit zwischen dem Beginn der Immunsuppression und Remission der Proteinurie vergeht (Hofstra et al. 2012). Hoxha et al. bestätigten letztere Ergebnisse (Hoxha et al. 2014). Darüber hinaus stellten sie eine Korrelation zwischen Abnahme der Proteinurie und Abnahme des PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegels fest. Patienten, bei denen es im Verlauf zur Remission der Proteinurie kam, hatten zu Beginn der Studie signifikant niedrigere PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel als Patienten ohne Remission der Proteinurie (Hoxha et al. 2014). Inzwischen ist die Messung des PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegels als Therapiekontrolle etabliert (Dahan et al. 2018). In einer prospektiven Studie zeigten Mahmud et al. (2019), dass der PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel bei Diagnosestellung neben dem Ausmaß des Tubulusschadens ein Risikofaktor für eine Verdopplung des Serumkreatinins und die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz ist (Mahmud et al. 2019).

Die Empfehlungen der aktuellen KDIGO Leitlinien zur Behandlung von MGN-Patienten stammen aus dem Jahr 2012, als der prädikative Wert von PLA<sub>2</sub>R-Ak weniger bekannt war. Aktuell werden die Leitlinien diesbezüglich angepasst, sodass zukünftig PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel in Kombination mit einer Risikoeinschätzung zum Nierenfunktionsverlust in Hinblick auf Biopsieindikation und Therapieempfehlungen eine große Rolle spielen werden (Floege et al. 2019).

Die klassischen Medikamente der immunsuppressiven Therapie der MGN sind Kortikosteroide in Kombination mit Alkylanzien wie Cyclophosphamid und

Chlorambucil, deren Wirksamkeit in aussagekräftigen Studien gezeigt wurde (Ponticelli et al. 1998, Cattran 2005). Cyclophosphamid und Chlorambucil haben eine ähnlich gute Wirksamkeit, wobei Cyclophosphamid ein günstigeres Nebenwirkungsprofil hat (Ponticelli et al. 1998). Eine Alternative zu Alkylanzien bieten Calcineurininhibitoren wie Ciclosporin A und Tacrolimus (Lin et al. 2019, Ren et al. 2017). Allerdings sollten diese aufgrund ihrer Nephrotoxizität, gerade bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, zurückhaltend eingesetzt werden (Howman et al. 2013).

Vor dem Hintergrund, dass B-Lymphozyten bei der Pathogenese der MGN eine Rolle spielen, verglichen Fervenza et al. (2019) in der randomisierten kontrollierten MENTOR-Studie den Einsatz von Rituximab zu Ciclosporin A. Es wurden insgesamt 130 Patienten mit MGN eingeschlossen, die zuvor mindestens über drei Monate ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker erhalten hatten und eine Proteinurie von  $> 5$  g/Tag und eine Kreatinin-Clearance von  $> 40$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> Körperoberfläche aufwiesen. Patienten, die mit Rituximab behandelt worden waren, entwickelten nicht seltener eine Remission der Proteinurie nach 12 Monaten und außerdem persistierte diese häufiger nach 24 Monaten (Fervenza et al. 2019). Nach 24 Monaten erreichten 60% der Rituximab-Patienten und 20% der Ciclosporin A-Patienten den primären Endpunkt, der als eine Kombination aus partieller und kompletter Remission der Proteinurie definiert war. Darüber hinaus hatte Rituximab ein günstigeres Nebenwirkungsprofil. Die Abnahme des PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegels war in der Rituximab-Gruppe größer und schneller als in der Ciclosporin A-Gruppe (Fervenza et al. 2019). Therapiealternativen sind Adrenocorticotropin (ACTH) und Mycophenolsäure (MMF). Eine 12-monatige Behandlung mit synthetischem ACTH scheint in Hinblick auf partielle Remission der Proteinurie und Abnahme der Proteinurie ebenso effektiv zu sein, wie eine 6-monatige Behandlung mit einem Alkylanz und Kortikosteroid (Ponticelli et al. 2006). MMF wird bei MGN-Patienten als Monotherapie nicht empfohlen (Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012), scheint aber in Kombination mit Kortikosteroiden genauso wirksam zu sein wie Cyclophosphamid kombiniert mit Kortikosteroiden.

Ob es Unterschiede im Ansprechen auf bestimmte Immunsuppressiva zwischen PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN, THSD7A-assoziiierter MGN und nicht PLA<sub>2</sub>R- oder THSD7A-assoziiierter, primärer MGN gibt, ist bislang noch nicht untersucht.



## 2.4 Differentialdiagnose der primären und sekundären MGN

Die Einteilung von primärer und sekundärer MGN beruhte in der Vergangenheit auf dem Ausschluss bzw. Identifizieren von zu Grunde liegenden Erkrankungen wie beispielsweise Autoimmunerkrankungen, Infektionserkrankungen, Malignomen oder der Einnahme bestimmter Medikamente. In der westlichen Welt werden 60-80% der MGN-Patienten eine primäre MGN zugeschrieben (siehe Tabelle 1).

Ursache	China Zeng et al. (2008)	Japan Abe et al. (1986)	Frank- reich Cahen et al. (1989)	Finnland Honkanen (1986)	USA Ehrenreich et al. (1976)
Anzahl (n)	390	137	82	82	167
Idiopathische MGN (%)	31,8	65,0	79,3	69,8	62,3
Sekundäre MGN (%)	68,2	35,0	20,7	30,2	37,7
Autoimmunerkrankung (%)	50,0	25,5	6,1	17,7	7,2
Infektionen (%)	12,0	5,1	2,5		2,4
Tumoren (%)	3,1	1,5	4,9	2,1	1,8
Medikamente oder Toxine (%)	3,1	2,2	6,1	10,4	4,2

**Tabelle 1: Berichtete Ursachen der sekundären MGN bei Erwachsenen.** Abe et al. (1986), Cahen et al. (1989) und Ehrenreich et al. (1976) berichteten auch von Diabetes mellitus als sekundäre Ursache der MGN (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012). Die Jahreszahlen der jeweiligen Publikationen in der Tabelle wurden in dieser Arbeit nachträglich hinzugefügt.

Weltweit sind chronische Infektionskrankheiten wie Hepatitis B, Syphilis, Malaria oder Schistosomiasis die häufigste Ursache für sekundäre MGN (Beck und Salent 2010). Tabelle 2 gibt eine Übersicht zu beschriebenen Ursachen der sekundären MGN und stammt aus der KDIGO Leitlinie 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012).

Bei 70-80% bzw. 2,5-5% der Patienten mit primärer MGN können PLA<sub>2</sub>R-Ak (Beck et al. 2009) bzw. THSD7A-Ak (Tomas et al. 2014) nachgewiesen werden. Bei einzelnen Patienten wurden sowohl PLA<sub>2</sub>R-Ak also auch THSD7A-Ak nachgewiesen (Wang et al. 2017). Die Differentialdiagnose einer primären und sekundären MGN ist in Bezug auf die Diagnostik und Therapie wichtig. Je nach individueller Wahrscheinlichkeit auf eine Spontanremission, kann bei Patienten mit primärer MGN und einer guten Prognose ein abwartendes Verhalten oder bei schlechter Prognose eine Immunsuppression indiziert sein (Wiech et al. 2015). Bei der sekundären MGN steht

die Behandlung der Grunderkrankung bzw. das Absetzen der Medikamente im Vordergrund.

<b>Infektionen</b>	Hepatitis B, Hepatitis C, Humane Immundefizienz-Virus, Malaria, Schistosomiasis, Filariose, Syphilis, Enterokokken-Endokarditis, Zystische Echinokokkose, Lepra
<b>Autoimmun- erkrankungen</b>	SLE, Rheumatische Arthritis, Mischkollagenose (Sharp-Syndrom), Dermatomyositis, Spondylitis ankylosans, Systemische Sklerose, Myasthenia gravis, Bullöses Pemphigoid, Hashimoto-Thyreoiditis, Sjögren-Syndrom, Riesenzellerarteriitis, Morbus Crohn, Graft-versus-host-Reaktion
<b>Malignome</b>	Karzinome der/ des: Lunge, Ösophagus, Kolon, Mamma, Magen Nieren, Ovarial, Prostata, Oropharynx Andere: Hodgkin Lymphom, Non-Hodgkin Lymphom, Leukämie Mesotheliom, Melanom, Wilmstumor, Hepatozelluläres Adenom Angiolymphoide Hyperplasie, Schwannom, Neuroblastom, Ganglioneurom
<b>Medikamente/ Toxine</b>	Gold, Penicillin, Bucillamin, Quecksilber, Captopril, Probenecid, Temmethadione, NSAR, Cyclooxygenase-2 Inhibitoren, Clopidogrel, Lithium, Formaldehyd, Kohlenwasserstoffe
<b>Diverse</b>	Diabetes mellitus, Sarkoidose, Sichelzellanämie, Zystennieren, Alpha1-Antitrypsin-Mangel, Weber-Christian-Krankheit, Primäre Biliäre Zirrhose, Systemische Mastozytose, Guillan-Barre-Syndrom Urticariavaskulitis, Hemolytisch-urämisches Syndrom, Dermatitis herpetiformis, Myelodysplasie

**Tabelle 2: Beschriebene Ursachen der sekundären MGN.** Der Inhalt der Übersicht stammt aus der KDIGO Guideline 2012. NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, U.a. = unter anderem.

Die Zuordnung in primäre und sekundäre MGN ist folglich wichtig, aber nicht einfach: Bei Patienten mit primärer MGN können Erkrankungen, die potenziell eine sekundäre Ursache darstellen wie z.B. maligne Neoplasien, zufällig gleichzeitig mit der MGN diagnostiziert werden, ohne dass ein kausaler Zusammenhang besteht (Hoxha und Huber 2020, Floege et al. 2019). Der Nachweis von PLA<sub>2</sub>R-Ak oder THSD7A-Ak schließt aber eine sekundäre Ursache der MGN nicht aus (Floege et al. 2019). Bei einem unbekanntem Anteil der Patienten mit primärer MGN, bei denen keine PLA<sub>2</sub>R-Ak oder THSD7A-Ak nachweisbar sind, könnten andere, noch unbekannte Ak vorliegen (Floege et al. 2019).

Die Entscheidung, bei welchen Patienten eine ausgedehnte Tumorsuche notwendig und gerechtfertigt ist, ist im klinischen Alltag sehr wichtig. Es benötigt Studien, um einen Plan für eine kosteneffektive Tumorsuche zu erstellen (Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012). Auf der einen Seite stehen die hohen Kosten und Nebenwirkungen des Screenings, auf der anderen Seite steht das Risiko bei einem Patienten einen malignen Tumor zu übersehen.

### **2.4.1 Histomorphologie der MGN**

Das histomorphologische Bild der sekundären MGN ist, je nach Grunderkrankung, unterschiedlich. Bei der MGN im Rahmen eines SLE zeigen sich, im Unterschied zur primären MGN, zusätzlich subendotheliale und mesangiale Immundepots. Elektronenmikroskopisch sind außerdem tubuloretikuläre Einschlüsse im Endothel nachweisbar. Entlang der Kapillarwand findet sich bei SLE-assoziiierter MGN immunhistochemisch neben IgG und C3 häufig auch C1q, IgA, IgM und Fibrin/Fibrinogen (full-house pattern) (Remmle et al. 1997). Patienten mit SLE-assoziiierter MGN (Lupus Typ V) zeigen eine ähnliche Verteilung von IgG1, IgG2, IgG3 und IgG4 (in geringerem Maße) wie Patienten mit einer diffus-proliferativen Lupus Nephritis (Lupus Typ IV). Bei Patienten mit primärer MGN ist IgG4 signifikant häufiger nachweisbar (Ohtani et al. 2004, Kuroki et al. 2002).

Bei der MGN durch Alloimmunisierung gegen rekombinante humane Arylsulfatase B (rhASB) wurde rhASB zusammen mit IgG in den Immundepots gefunden (Debiec et al. 2014). Couser et al. (1974) und Lai et al. (1994) zeigten, dass bei Patienten mit Tumor-assoziiierter MGN sowie bei Patienten mit Hepatitis B-assoziiierter MGN Tumormarker bzw. HBe-Antigen in den subepithelial abgelagerten Immundepots vorhanden waren.

### **2.5 Tumor-assoziierte MGN**

Im Jahre 1966 beschrieben Lee et al. eine Prävalenz von 11% für maligne Tumorerkrankungen über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren bei Patienten mit nephrotischem Syndrom. In anderen Studien variieren die Angaben zur Inzidenz der Tumorerkrankungen bei Patienten mit MGN zwischen 4,8 und 20,5% (Leeaphorn et al. 2014), was möglicherweise durch die unterschiedlichen Studiendesigns (prospektiv vs. retrospektiv, Ausmaß des Tumorscreenings) und die Beobachtungszeiträume bedingt ist.

#### *Tumorprävalenz bei Patienten mit MGN*

In einer retrospektiven Studie verglichen Birkeland und Storm (2003) Daten aus dem dänischen Nierenbiopsie-Register mit Daten aus dem dänischen Krebsregister. Unter 1958 biopsierten Patienten mit einer Glomerulonephritis (GN) erkrankten 102 (5,2%) Patienten im Verlauf *de novo* an einer malignen Neoplasie. Malignome traten innerhalb des ersten Jahres nach Biopsie und ein bis vier Jahre nach Biopsie um das 2,4 bis 3,5-fache häufiger auf im Vergleich zur in der dänischen Gesamtbevölkerung. Untr den

Patienten mit MGN erkrankten Frauen häufiger an Hodgkin-Lymphomen und Männer an Leukämie. Umgekehrt litten Männer mit einer malignen Erkrankung signifikant häufiger an MGN, endokapillärer GN und mesangioproliferativer GN, wohingegen weibliche Patienten mit einer malignen Erkrankung häufiger an einer minimal-change-GN erkrankten (Birkeland und Storm 2003). Die Tumorprävalenz nach fünf Jahren war nicht signifikant höher als in der dänischen Gesamtbevölkerung.

Im Jahre 2005 veröffentlichten Rihova et al. eine retrospektive Studie, in der 8 von 126 (6,2%) Patienten eine Tumor-assoziierte MGN hatten. Die Tumorsuche wurde mittels Röntgen Thorax, Sonographie des Abdomens, der Bestimmung von Tumormarkern und Mammographie bei Patienten/-innen über 50 Jahren durchgeführt. Die häufigsten Tumorlokalisationen waren Lunge, Kolon und Prostata (Rihova et al. 2005).

Im Jahr 2006 veröffentlichten Lefaucheur et al. eine der bislang umfangreichsten Studien zur Korrelation von malignen Tumoren und MGN, die insgesamt 240 MGN-Patienten berücksichtigte. Bei 24 Patienten (10%) wurde im Zeitraum zwischen der MGN-Diagnose und bis zu einem Jahr danach ein Tumor diagnostiziert (Lefaucheur et al. 2006). Verglichen mit der französischen Gesamtpopulation war die Inzidenz von Tumoren um das Zehnfache erhöht. Außerdem konnten sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Remission des Tumors und der Remission der Proteinurie darstellen.

In einer Meta-Analyse von sechs Studien ermittelten Leeaphorn et al. (2014) eine Tumorprävalenz bei MGN-Patienten von 10,0% (Leeaphorn et al. 2014). Sie verglichen dabei Ergebnisse von zwei prospektiven und vier retrospektiven Studien. Die Prävalenzen schwankten zwischen 4,8% (Cahen et al. 1989) und 20,5% (Bjørneklett et al. 2007). Das Durchschnittsalter der Tumorpatienten lag bei  $66 \pm 7$  Jahren. Außerdem waren 66% der Patienten männlich. Bei  $20 \pm 6,8\%$  ging die Tumordiagnose der MGN-Diagnose voraus. Bei den übrigen  $80 \pm 15\%$  wurde der Tumor zum Zeitpunkt der MGN-Diagnose oder danach gestellt (Leeaphorn et al. 2014).

Bei der Ermittlung der Prävalenz maligner Tumoren unter MGN-Patienten gilt es, die Möglichkeit eines Detektionsbias, was bedeutet, dass durch aggressives Tumorscreening mehr Malignome gefunden werden als in der Gesamtbevölkerung, zu beachten. Außerdem handelt es sich, wie erwähnt, sowohl bei MGN-Patienten als auch bei Patienten mit malignen Neoplasien um eine Gruppe mittleren bis höheren Alters (demographisches Charakteristikum). Darüber hinaus sind Alkylanzien und

andere Medikamente, die in der MGN-Therapie zum Einsatz kommen, möglicherweise karzinogen (Cambier und Ronco 2012). Die Frage, in welchem Ausmaß das Malignom-Screening bei MGN-Patienten betrieben werden sollte, ist daher schwer zu beantworten. Außerdem gibt es keine spezifische Tumorart oder Lokalisation, die eine klare Eingrenzung des Tumorscreenings ermöglichen könnte (Pani et al. 2016).

#### *Tumorsuche bei Patienten mit MGN*

Vorschläge für ein einheitliches Tumorscreening bieten Pani et al. (2016) in Form eines dreistufigen Schemas. Zunächst soll die Tumorsuche auf (Familien-) Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutuntersuchung, Röntgen Thorax, Sonographie des Nackens und Abdomens und einen Test auf okkultes Blut im Stuhl, anschließend ggf. Gastro- und Koloskopie, begrenzt werden (Level 1). Bei unauffälligen Ergebnissen wird empfohlen, die Suche durch urologische und ggf. gynäkologische Untersuchungen auszuweiten (Level 2). Bei Risikopatienten mit Nikotinabusus, Alkoholabusus, Alter über 60 Jahre, thromboembolische Ereignisse, Langzeitimmunsuppression, Infektion mit Hepatitis B, C oder HIV mit unauffälligen Befunden wird weiterführende Diagnostik mit u.a. CT Thorax, Koloskopie etc. empfohlen (Level 3).

In einer Studie von Feng et al. (2016) konnten bei MGN-Patienten maligne Tumoren mittels Fluor-18-Desoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET/CT) häufiger und früher diagnostiziert werden. Sie verglichen die Tumorzinzidenz bei MGN-Patienten, die mittels FDG-PET/CT (10,2% von 49 Patienten) oder mittels konventioneller Tumorsuche (1,3% von 75 Patienten) gefunden wurden. Die konventionelle Tumorsuche beinhaltete eine körperliche Untersuchung, Labordiagnostik, Gastro- und Koloskopie, Sonographie der Schilddrüse und des Abdomens, Röntgen Thorax und Abdomen, Bestimmung von Tumormarkern und eine gynäkologische Untersuchung. Die frühzeitig diagnostizierten Malignome konnten kurativ behandelt werden. Eine Kontrollgruppe mit Patienten, die jegliches Tumorscreening abgelehnt hatten, umfasste 154 Patienten. Im Laufe der Beobachtungszeit wurde bei den mittels FDG-PET/CT untersuchten Patienten kein weiterer maligner Tumor gefunden. Unter den Patienten mit konventioneller Tumorsuche wurden im Verlauf bei 4,1% und in der Kontrollgruppe bei 5,2% maligne Tumoren diagnostiziert. Diese Patienten verstarben alle direkt oder indirekt an den Folgen der malignen Tumoren.

### *Klinische und histologische Hinweise auf Tumor-assoziierte MGN*

Bei Patienten mit Tumor-assoziiierter MGN wurden Tumorantigen, Tumorantigen-Ak-Komplexe sowie carcinoembryonales Antigen (CEA) in den subepithelialen Immundepots gefunden (Alpers und Cottran 1986, Ronco 1999). Ob diese Ablagerungen zufällig sind oder durch eine erhöhte Permeabilität der GBM entstehen und ob sie tatsächlich eine Rolle in der Pathogenese der paraneoplastischen MGN spielen, ist bisher unklar (Cambier und Ronco 2012).

Wie oben beschrieben, liegen bei der sekundären MGN häufiger mesangiale und subendotheliale IgG-Ablagerungen vor als bei der primären MGN. Gleiches gilt für das Vorhandensein von IgG 1, IgG2 und IgG3, wohingegen IgG4 bei der primären MGN in den Immundepots nachgewiesen wird. Lefaucheur et al. (2006) fanden bei Tumorpatienten mit MGN signifikant häufiger Entzündungszellen im Glomerulum als bei Patienten ohne Tumor. Bei >8 Leukozyten pro Glomerulus lag die Sensitivität bei 75% und die Spezifität bei 92% für eine Tumor-assoziierte MGN. In einer Studie von Qu et al. (2012) fehlte bei 87,5% der Patienten mit Tumor-assoziiierter MGN der Nachweis von IgG4, wohingegen bei lediglich 14,3% der Patienten mit primärer MGN kein IgG4 nachgewiesen werden konnte ( $p < 0,001$ ). So wurde geschlussfolgert, dass die Abwesenheit von IgG4 als prädiktiver Faktor für das Vorliegen einer Tumorerkrankung angesehen werden kann (Qu et al. 2012). Dem gegenüber stehen die Ergebnisse von von Haxthausen et al. (2018). Sie untersuchten 76 Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN, wovon 16 Patienten mit malignem Tumor, und 41 Patienten mit THSD7A-assoziiierter MGN, wovon 7 Patienten mit malignem Tumor. Bei allen Patienten wurde PLA<sub>2</sub>R- bzw. THSD7A-spezifisches IgG4 nachgewiesen, sodass es keinen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Tumor gab (Von Haxthausen et al. 2018). Auch für die anderen IgG-Subklassen konnte kein spezifisches Muster bei Tumorpatienten gefunden werden (von Haxthausen et al. 2018).

In einer kleinen Studie untersuchten Qin et al. (2011) die Seren von 10 Patienten mit Tumor-assoziiierter MGN auf PLA<sub>2</sub>R-Ak. Bei Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-Ak persistierte die MGN trotz Resektion des Tumors. Unter Patienten ohne PLA<sub>2</sub>R-Ak kam es nach Tumorresektion zur kompletten Remission der Proteinurie. Ohne Tumorresektion wiederum persistierte die Proteinurie oder die Patienten verstarben (Qin et al. 2011).

### *THSD7A-assoziierte MGN und Tumoren*

Bei einer Patientin mit THSD7A-assoziiierter MGN und Gallenblasenkarzinom war sowohl im Gewebe des Primärtumors als auch in einer Lymphknotenmetastase

THSD7A mittels immunhistochemischer Färbung nachweisbar (Hoxha et al. 2016). Außerdem suggeriert das Verschwinden der THSD7A-Ak und die Remission der Proteinurie nach Chemotherapie einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Tumor und der MGN.

Ein weiterer Fallbericht beschrieb einen Patienten, der sich drei Jahre vor MGN-Diagnose einer Resektion eines rektalen Karzinoms unterzogen hatte (Taguchi et al. 2019). THSD7A war im Glomerulus, im Tumorgewebe und in einem Lymphknoten überexprimiert (Taguchi et al. 2019). Allerdings gab es kein Tumorrezidiv zum Zeitpunkt der MGN-Diagnose.

In früheren Artikeln wurde angenommen, dass die Tumor-assoziierte MGN durch zirkulierende Immunkomplexe, bestehend aus Tumorantigenen und dagegen gerichtete Ak, ausgelöst würde (Constanza et al. 1973, Couser et al. 1974). Auf Grundlage der aktuellen Erkenntnisse ist es vorstellbar, dass THSD7A-Ak unter Beteiligung von THSD7A-positiven follikulären dendritischen Zellen, die in Lymphknoten zu finden sind, die durch THSD7A-exprimierenden Tumormetastasen infiltriert wurden, entstehen könnten. Diese THSD7A-Ak könnten anschließend über die Blutzirkulation an den auf dem Podozyten exprimierten THSD7A im Glomerulus binden und so eine MGN auslösen (Hoxha et al. 2016, Taguchi et al. 2019).

Die klassische Einteilung der MGN in primäre MGN (z.B. PLA<sub>2</sub>R-assoziierte und THSD7A-assoziierte MGN) und sekundäre MGN, u.a. Tumor-assoziierte MGN, stößt bei Patienten mit einem THSD7A-exprimierenden Tumor und THSD7A-assoziiierter MGN an ihre Grenzen. Neben malignen Tumoren wurden auch Fälle mit THSD7A-assoziiierter MGN und einem benignen Tumor beschrieben (Zhang et al. 2019). Nach dem Ausschluss anderer sekundärer Ursachen wurde THSD7A im Glomerulus und im Schwannomgewebe dargestellt. Nach erfolgreicher Therapie des Schwannoms heilte die MGN aus. Darüber hinaus gibt es Fallberichte von Patienten mit THSD7A-assoziiierter MGN und Neurofibromatose mit THSD7A-positivem Fibrosegewebe der Haut (Lin et al. 2018) oder angiolymphoider Hyperplasie mit Eosinophilie (Matsumoto et al. 2019).

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Die im Rahmen dieser Arbeit analysierten klinischen Daten stammen aus der Studie „Die prädiktive Bedeutung von Anti-Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptorantikörpern für die Therapie der primären membranösen Glomerulonephritis“, die seit April 2010 fortlaufend am Universitätsklinikum Eppendorf (UKE) durchgeführt wird. Das Patientenkollektiv setzt sich aus 356 Patienten mit bioptisch gesicherter MGN zusammen. Diese Patienten wurden bis einschließlich Oktober 2015 in die Studie eingeschlossen. Als Einschlusskriterien zur Teilnahme an dieser Studie galten die bioptisch gesicherte Diagnose einer MGN. Als Ausschlusskriterium galt eine immunsuppressive Behandlung vor Einschluss in die Studie. In die Studie durften nur Patienten eingeschlossen werden, die älter als 18 Jahren waren und nach entsprechender Aufklärung zur Teilnahme in der Studie schriftlich einwilligten. Die Studie wurde gemäß den in der Deklaration von Helsinki festgelegten ethischen Grundsätzen durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg beraten und genehmigt.

#### **3.2 Material**

Zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie sowie in einem dreimonatigen Rhythmus erfolgte die Untersuchung der PLA<sub>2</sub>R- und THSD7A-Ak aus dem Serum der Patienten. Bei Patienten mit MGN erfolgte bei Diagnosestellung regelhaft eine Suche nach Malignomen, die eine fokussierte Anamnese, eine körperliche Untersuchung und je nach Befund weiterführende Untersuchungen, beinhaltete. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sowie Informationen über Malignitäten, die in der Vergangenheit diagnostiziert und ggf. therapiert wurden, wurden im Rahmen der oben genannten Studie gesammelt und in dieser Arbeit systematisch analysiert. Zusätzlich zu den Nebendiagnosen und Medikamenten wurden folgende klinische Parameter aufgenommen: Geschlecht, Alter, Serumkreatinin, Proteinurie, PLA<sub>2</sub>R- und THSD7A-Ak-Spiegel, Serumcholesterin, Serumalbumin, zeitlicher Abstand zwischen Nierenbiopsie und Studieneinschluss bzw. Symptomentstehung (Ödeme, Gewichtszunahme, schäumender Urin, Thrombosen bzw. Embolien, Oligurie, bzw. Anurie). Aus den Nierenbiopsiebefunden der Patientenkohorte wurden folgende immunhistochemische Charakteristika ausgewertet: Positivität für Immunglobulin (Ig) G, IgG1, IgG4, C3, C1q, IgA und IgM sowie das Stadium nach Ehrenreich und Churg.



### **3.3 Methoden**

#### *Einteilung der Patienten nach Ak-Status und immunhistochemischer Färbung der Nierenbiopsien*

Die Patientenkohorte wurde in drei Gruppen unterteilt:

- a) Patienten mit einer PLA<sub>2</sub>R-assoziierten MGN
- b) Patienten mit einer THSD7A-assoziierten MGN
- c) Patienten, die weder eine PLA<sub>2</sub>R- noch eine THSD7A-assoziierte MGN hatten.

Die Unterteilung der Patienten in diese drei Kohorten erfolgte mittels des serologischen Nachweises der entsprechenden Ak im Blut und immunhistochemischer Färbung der Nierenbiopsien für die entsprechenden Antigene. Die Bestimmung der PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel erfolgte mittels ELISA, IFT und Western blot (Beck et al. 2009, Hoxha et al. 2011, Hoxha et al. 2014) wie in den zitierten Artikeln beschrieben. Ergebnisse mittels ELISA wurden nach Angaben des Herstellers bei Werten  $\geq 20$  U/ml als positiv gewertet. Die immunhistochemische Färbung der Nierenbiopsien für PLA<sub>2</sub>R und THSD7A wurde an der Sektion Nephropathologie, Institut für Pathologie, UKE, durchgeführt (Wiech et al. 2019, Hoxha et al. 2017). Für den Nachweis der THSD7A-Ak wurden die IFT und Western blot Methoden angewandt (Hoxha et al. 2017, Tomas et al. 2014).

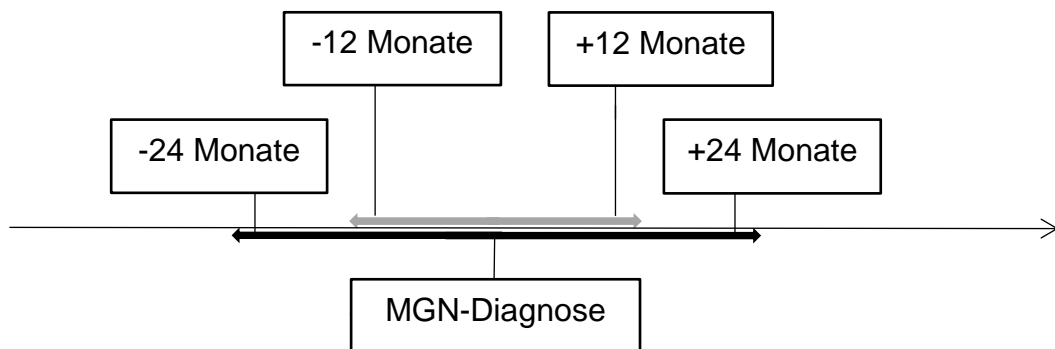
Patienten wurden der PLA<sub>2</sub>R-assoziierten oder THSD7A-assoziierten MGN-Gruppe zugeordnet, wenn eines der vier Testverfahren ein positives Ergebnis zeigte. Wenn alle vorliegenden Ergebnisse negativ waren, wurde der Patient der Gruppe „weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziierte MGN“ zugeordnet.

#### *Korrelation zwischen MGN und Tumoren*

Es wurden sowohl solide Tumoren als auch hämatologische Neoplasien berücksichtigt. Im Folgenden wird zu Gunsten der Einheitlichkeit für beide Entitäten der Terminus maligne Tumoren verwendet.

Im Hinblick auf eine mögliche Korrelation zwischen der MGN und dem Auftreten von malignen und benignen Tumoren wurden zwei Zeitintervalle zwischen der Diagnose der MGN und der Diagnose eines Tumors ermittelt und ausgewertet. Eine Assoziation beider Diagnosen wurde angenommen, wenn der Tumor innerhalb von 12 bzw. 24 Monaten vor oder nach der Diagnose der MGN auftrat. Tumoren, die länger als 24

Monate vor oder nach der Diagnose der MGN diagnostiziert wurden, wurden bei dieser Analyse als nicht mit der MGN assoziiert bewertet.



**Abbildung 3 Darstellung der Zeitintervalle.**

In Abbildung 3 werden die ausgewerteten Zeitintervalle dargestellt:

- schwarze Pfeile: 24 Monate vor und nach der Diagnose MGN, insgesamt 48 Monate
- graue Pfeile: 12 Monate vor und nach der Diagnose MGN, insgesamt 24 Monate.

Dadurch wurde die Patientenkohorte in sechs Untergruppen unterteilt, abhängig von der Pathogenese der MGN (PLA<sub>2</sub>R-assoziiert, THSD7A-assoziiert und weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiert) und von der Diagnose eines Tumors (mit und ohne Tumornachweis). Die klinischen und histologischen Parameter dieser sechs Untergruppen wurden miteinander verglichen.

### *Endpunkte*

Zur Untersuchung der Prognose der Patienten wurden folgende Endpunkte definiert:

- Partielle Remission der Proteinurie: Proteinurie < 3,5 g / Tag und Halbierung verglichen mit der maximalen Proteinurie.
- Komplette Remission der Proteinurie: Proteinurie < 0,3 g / Tag
- Relaps der Proteinurie: Proteinurie > 3,5 g / Tag und Verdopplung der Proteinurie verglichen mit der niedrigsten Proteinurie.
- Remission der Ak-Spiegel: PLA<sub>2</sub>R- bzw. THSD7A-Ak-Spiegel mittels ELISA bzw. IFT nicht mehr nachweisbar.
- Relaps der Ak-Spiegel: PLA<sub>2</sub>R- bzw. THSD7A-Ak-Spiegel wieder mittels ELISA bzw. IFT nachweisbar, nachdem eine Remission der Ak-Spiegel eingetreten war.
- Verdopplung des Serumkreatinins oder Tod.

Anschließend wurde der zeitliche Zusammenhang zwischen den erreichten Endpunkten (mit Ausnahme des Endpunktes Verdopplung des Serumkreatinins oder Tod) und folgenden Zeitpunkte untersucht:

- Diagnose der MGN
- Diagnose des malignen Tumors
- Beginn einer immunsuppressiven Therapie der MGN
- Beginn einer Therapie des Tumors (Chemotherapie, Radiatio oder chirurgische Therapie)

Außerdem wurden die Art und die Anzahl eingesetzter Immunsuppressiva zwischen den drei Gruppen verglichen.

Letztlich wurde die Tumorinzidenz innerhalb von 12 Monaten nach MGN-Diagnose in der Kohorte untersucht und mit der Tumorinzidenz in der Gesamtbevölkerung verglichen. Hierfür wurden lediglich Patienten berücksichtigt, deren Beobachtungszeitraum mindestens 12 Monate betrug oder deren Tumordiagnose innerhalb der ersten 12 Monate nach der MGN erfolgte. Für diese Analyse wurde die Studienpopulation wie folgt unterteilt:

- nach Pathogenese der MGN: PLA<sub>2</sub>R-, THSD7A und weder PLA<sub>2</sub>R noch THSD7A-assoziierte MGN
- nach Geschlecht
- nach Alter in 5-Jahres-Gruppen, z.B. 20-24 Jahre, 25-29 Jahre etc.

Die Daten zur Tumorinzidenz in der Gesamtbevölkerung stammten aus dem deutschen Krebsregister aus dem Jahr 2014. Sie sind ebenfalls nach Geschlecht und Altersstufen aufgeteilt (<https://atlas.gekid.de/CurrentVersion/atlas.html>, Zugriff 20. Januar 2020). Mithilfe dieser Angaben wurde die erwartete Inzidenz mit der beobachteten Inzidenz verglichen und die Standard Incidence Ratio (SIR) berechnet.

### **3.4 Statistische Auswertungen**

Die statistische Auswertung wurde mittels dem SPSS-Statistik-Programm (*Predictive Analysis SoftWare*) von IBM (Vereinigte Staaten von Amerika) Version 23 und mittels Excel 2016 durchgeführt. Zur Untersuchung von Häufigkeiten wurden bei metrischen Parametern der Median sowie der Interquartilsabstand (IQ) bestimmt. Dabei handelt es sich um die Darstellung von Patientencharakteristika wie Alter, Proteinurie, Serumkreatinin, PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel, Zeitabstand zwischen Symptombeginn bzw. Studieneinschluss und Nierenbiopsie und Beobachtungszeit. Zur Signifikanzbestimmung dieser Parameter wurde der Mann-Whitney-U-Test benutzt. In

der vorliegenden Arbeit wurden folgende Stichproben untersucht: PLA<sub>2</sub>R-assoziierte MGN vs. THSD7A-assoziierte MGN, THSD7A-assoziierte MGN vs. weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziierte MGN, PLA<sub>2</sub>R-assoziierte MGN vs. weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziierte MGN. Außerdem wurde innerhalb dieser Gruppen zwischen Patienten mit und ohne malignen Tumor verglichen.

Um die Signifikanz nicht metrischer Variablen wie die Häufigkeit des Auftretens eines malignen Tumors sowie histologische und klinische Charakteristika zu ermitteln, fand der Fisher's Exact Test Anwendung. Bei Vergleichen zwischen den drei Kohorten wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet, um eine Akkumulation des Alphafehlers bei multiplen Vergleichen zu neutralisieren. Die Alphafehler-Akkumulation bedeutet, dass es durch das Testen verschiedener Hypothesen zu falsch positiven Signifikanzen (Alphafehler= Fehler 1. Art) kommt. p-Werte wurden dementsprechend bei Werten kleiner 0,0167 (= 0,05 / 3) als signifikant gewertet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Einteilung der Patienten in Kohorten

Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 356 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von allen Patienten wurden Seren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses gesammelt und mittels ELISA und IFT auf PLA<sub>2</sub>R-Ak untersucht (siehe Tabelle 3.1). Mittels ELISA wurden bei 250 Patienten PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel  $\geq$  20 U/ml gemessen.

PLA <sub>2</sub> R-Ak-Befund		ELISA		Gesamt
		+	-	
IFT	+	248 (69,6%)	18 (5,1%)	266 (74,7%)
	-	2 (0,6%)	88 (24,7%)	90 (25,3%)
Gesamt		250 (70,2%)	106 (29,8%)	356 (100%)

**Tabelle 3.1: PLA<sub>2</sub>R-Ak-Nachweis mittels ELISA und IFT.**

Mittels IFT wurden bei 266 (74,7%) Patienten PLA<sub>2</sub>R-Ak gefunden. Von den 250 Patienten, die im ELISA PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel  $\geq$ 20 U/ml präsentierten, waren zwei Patienten PLA<sub>2</sub>R-Ak negativ im IFT. Die höchsten mittels ELISA bestimmten PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel dieser beiden Patienten waren jeweils 28 und 32 U/ml. Im Vergleich dazu lag der höchste PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel unter den 248 Patienten, die sowohl mittels ELISA

als auch IFT nachweisbare PLA<sub>2</sub>R-Ak hatten, im Median bei 331 U/ml. Bei 18 (17,0%) von 106 mittels ELISA negativ getesteten Patienten ließen sich PLA<sub>2</sub>R-Ak im IFT nachweisen. Der mediane Wert der maximalen mittels ELISA bestimmten PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel der 18 Patienten lag bei 12,7 U/ml, wohingegen dieser Wert bei den 88 Patienten, die mittels ELISA und IFT ein negatives Ergebnis hatten, 2,8 U/ml betrug. Für 124 Patientenserum standen Ergebnisse aus Western blot Analysen auf PLA<sub>2</sub>R-Ak zur Verfügung. Bei 7 (8,0%) von 88 Patienten, in deren Seren im ELISA und IFT keine PLA<sub>2</sub>R-Ak nachweisbar waren, wurden mittels Western blot PLA<sub>2</sub>R-Ak nachgewiesen (siehe Tabelle 3.2). Bei einem der zwei Patienten, die PLA<sub>2</sub>R-Ak positiv im ELISA, aber nicht im IFT waren, wurde eine Western blot Untersuchung durchgeführt. Es konnten keine PLA<sub>2</sub>R-Ak nachgewiesen werden. Bei einem Patienten mit positivem PLA<sub>2</sub>R-Ak Nachweis im IFT bei negativen ELISA-Werten (höchster PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel 17 U/ml) konnten mittels Western blot PLA<sub>2</sub>R-Ak nachgewiesen werden. Bei 34 Patienten, bei denen sowohl im ELISA also auch im IFT PLA<sub>2</sub>R-Ak nachgewiesen wurden, wurden auch im Western blot PLA<sub>2</sub>R-Ak detektiert.

Patientenzahl N <sub>gesamt</sub> = 356		N(IFIT+ und ELISA+) =248		N(IFIT+ und ELISA -) =18		N(IFIT- und ELISA+) =2		N(IFIT- und ELISA-) =88	
PLA <sub>2</sub> R-Ak- Befund	IFT (n=356)	+		+		-		-	
	ELISA (n=356)	+		-		+		-	
	Western blot (N=124)	+	-	+	-	+	-	+	-
		34	0	1	0	0	1	7	81

**Tabelle 3.2: Identifizierung von Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-Ak assoziierter MGN mittels IFT, ELISA und Western blot.** N = Anzahl. Ergebnisse aus IFT und ELISA waren bei 356 Patienten vorhanden. Für 124 von 356 Patienten standen Ergebnisse aus Western blot Analysen zur Verfügung.

Die Information über den immunhistochemischen Nachweis von PLA<sub>2</sub>R in der Nierenbiopsie war für 181 Patienten verfügbar (Tabelle 3.3). Bei zwei Patienten, bei denen im ELISA, aber nicht mittels IFT PLA<sub>2</sub>R-Ak nachgewiesen wurden (PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel 28 bzw. 32 U/ml), wurde in der Nierenbiopsie ebenfalls keine gesteigerte Expression des PLA<sub>2</sub>R nachgewiesen.

Insgesamt wurde bei 140 Biopsien eine gesteigerte PLA<sub>2</sub>R-Expression nachgewiesen. Bei zwei dieser 140 Patienten mit gesteigerter Expression in der Biopsie waren im Serum mittels ELISA, IFT und Western blot keine PLA<sub>2</sub>R-Ak nachgewiesen worden.

		PLA <sub>2</sub> R-Ak-Befund im Serum (IFT, ELISA oder Western blot)		Gesamt
		+	-	
PLA <sub>2</sub> R-Nachweis in Nierenbiopsien	Gesteigert	138	2	140
	Nicht gesteigert	2	39	41
Gesamt		140	41	181

**Tabelle 3.3 Immunhistochemischer Nachweis von PLA<sub>2</sub>R in der Nierenbiopsie und PLA<sub>2</sub>R-Ak-Befunde im Serum.**

Insgesamt wurden 277 (77,8%) Patienten eine PLA<sub>2</sub>R-assoziierte MGN zugeschrieben. 248 Patienten hatten im ELISA und IFT ein positives Ergebnis, 18 Patienten hatten ausschließlich im IFT ein positives Ergebnis, 2 Patienten hatten ausschließlich im ELISA ein positives Ergebnis. Von den 88 verbliebenen Patienten, bei denen weder im ELISA noch im IFT PLA<sub>2</sub>R-Ak nachgewiesen wurden, hatten sieben Patienten ein positives Ergebnis im Western blot und bei zwei Patienten war eine erhöhte Expression des PLA<sub>2</sub>R in der Nierenbiopsie zu sehen.

Um Patienten mit THSD7A-assoziierte MGN zu identifizieren, wurden alle Patientenseren mittels IFT und Western blot auf THSD7A-Ak untersucht. Bei sechs Patienten ließen sich sowohl mittels IFT als auch mittels Western blot THSD7A-Ak nachweisen. Bei 66 Patienten wurde die Nierenbiopsie auf eine erhöhte Expression von THSD7A untersucht. Eine erhöhte Expression des THSD7A in der Nierenbiopsie zeigte sich bei allen sechs THSD7A-Ak positiven Patienten sowie bei einem Patienten, bei dem keine THSD7A-Ak im Serum nachgewiesen wurden. Insgesamt hatten also 7 Patienten (2,0%) in mindestens einem der drei Testverfahren (IFT, Western blot oder Nierenbiopsie) ein positives Ergebnis, weshalb ihnen eine THSD7A-assoziierte MGN zugeschrieben wurde.

Bei keinem Patienten wurden sowohl PLA<sub>2</sub>R- als auch THSD7A-Ak bzw. in der Biopsie eine erhöhte Expression für beide Moleküle nachgewiesen.

Bei 72 Patienten (20,2%) waren in keinem der drei Testverfahren Ak gegen PLA<sub>2</sub>R oder THSD7A nachweisbar und in der Biopsie konnte keine gesteigerte Expression für eines der beiden Moleküle detektiert werden. Diese Patienten wurden der Kohorte „nicht PLA<sub>2</sub>R- oder THSD7A-assoziierte MGN“ zugeordnet.

## 4.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das mediane Alter der Studienpopulation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses war 57 (Interquartilsabstand 43-67) Jahre. Es waren 68,0% des Patientenkollektivs männlich. Patienten mit THSD7A-assoziiierter MGN waren häufiger weiblich (71,4%,  $p=0,105$ ) und jünger als Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN und Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- oder THSD7A-assoziiierter MGN. Beide Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant ( $p$ -Werte in Tabelle 4.1). Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN hatten mit 6,8 (Interquartilsabstand 4,5-10,5) g/Tag eine signifikant höhere Proteinurie als Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiierter MGN ( $p<0,001$ ).

	Alle Patienten	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN	THSD7A-ass. MGN	Nicht PLA <sub>2</sub> R- oder THSD7A-ass. MGN
<b>Anzahl (%)</b>	356 (100%)	277 (77,8%)	7 (2,0%)	72 (20,2%)
<b>Geschlecht (männlich) – N (%)</b>	242 (68,0%)	194 (77,8%)	2 (28,6%)	46 (63,9%)
<b>Alter (Jahre) – Median, IQ</b>	57, 43-67	55, 43-67	47, 41-68	60, 47-69
<b>Proteinurie (g/Tag) – Median, IQ</b>	6,4, 3,9-10,0	6,8, 4,5-10,5	5,4, 4,3-6,7	4,6, 2,7-7,1
<b>Serumkreatinin (mg/dl) – Median, IQ</b>	1,0, 0,8-1,4	1,0, 0,8-1,3	0,8, 0,8-1,0	1,1, 0,9-1,4
<b>PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel (ELISA, U/ml) – Median, IQ</b>	70, 4-197 (N=349)	123, 49-271 (N=271)	2, 2-2 (N=7)	2, 1-3 (N=71)
<b>Zeitabstand zwischen Nierenbiopsie und Studieneinschluss (Monate)–Median, IQ</b>	0,8, 0,3-2,0	0,8, 0,3-2,0	0,8, 0,6-5,0	0,5, 0,3-2,8
<b>Zeitabstand zwischen Beginn der Symptome und Nierenbiopsie – Median, IQ</b>	3,0, 1,0-6,0 (N=228)	3,0, 1,0-6,0 (N=186)	1,0, 0-2,0 (N=3)	4,0, 1,0-11,0 (N=39)

**Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.** Ass. = assoziierte, IQ = Interquartilsabstand, N = Anzahl der vorliegenden Daten.

Mit Ausnahme der PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel wurden bei keinem Parameter statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten festgestellt.

p-Wert für den Vergleich:	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN vs. THSD7A-ass. MGN	THSD7A-ass. MGN vs. nicht PLA <sub>2</sub> R- oder THSD7A-ass. MGN	Weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A- ass. vs. PLA <sub>2</sub> R- ass. MGN
<b>Geschlecht</b>	0,031	0,105	0,321
<b>Alter</b>	0,568	0,379	0,216
<b>Proteinurie</b>	0,254	0,641	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Serumkreatinin</b>	0,131	0,107	0,531
<b>PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel</b>	<b>&lt;0,001*</b>	0,501	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Zeitabstand zwischen Nierenbiopsie und Studieneinschluss</b>	0,658	0,536	0,950
<b>Zeitabstand zwischen Beginn der Symptome und Nierenbiopsie</b>	0,069	0,035	0,066

**Tabelle 4.1: p-Werte für den Vergleich der klinischen Charakteristika der Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zwischen den drei Kohorten.** Ass. = assoziiert. \* = signifikant. Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur  $p = 0,05 / 3 = 0,017$ .

### 4.3 Korrelation zwischen MGN und Tumorerkrankungen

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Häufigkeit von malignen und benignen Tumoren in unserer Patientenkohorte.

#### *Maligne Tumoren*

In der gesamten Patientenpopulation wurde bei 47 (13,2%) Patienten innerhalb eines medianen Beobachtungszeitraumes von 36 (Interquartilsabstand 15-48) Monaten ein maligner Tumor diagnostiziert. Bei Beschränkung des Zeitabstandes zwischen MGN- und Tumordiagnose auf 12 bzw. 24 Monaten wurde bei 22 (6,2%) bzw. 26 (7,3%) aller Patienten ein maligner Tumor festgestellt.

Bei 16 (5,8%) der 277 Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN wurde innerhalb von 24 Monaten vor bzw. nach Diagnose der MGN ein maligner Tumor diagnostiziert. Betrachtet man alle Tumoren, die mehr als 24 Monate vor oder nach der MGN-Diagnose diagnostiziert wurden, hatten Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN mit



7,2% mehr maligne Tumoren als Patienten mit THSD7A- oder weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiertes MGN.

Bei Patienten mit THSD7A-assoziiertes MGN wurde 12 bzw. 24 Monate vor und nach MGN-Diagnose signifikant häufiger ein maligner Tumor diagnostiziert als bei Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN (für 12 Monate p=0,004, für 24 Monate p=0,008, siehe Tabelle 5.1). Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiertes MGN entwickelten sowohl 12 als auch 24 Monate vor bzw. nach der MGN-Diagnose häufiger einen Tumor als Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 5.1).

<b>p-Wert für den Vergleich:</b>	<b>PLA<sub>2</sub>R-ass. MGN vs. THSD7A-ass. MGN</b>	<b>THSD7A-ass. MGN vs. weder PLA<sub>2</sub>R-noch THSD7A-ass. MGN</b>	<b>PLA<sub>2</sub>R-ass. MGN vs. weder PLA<sub>2</sub>R-noch THSD7A-ass. MGN</b>
<b>Maligner Tumor</b>	0,057	0,052	0,842
<b>Maligner Tumor ≤12 Monate von Diagnose MGN</b>	<b>&lt;0,004*</b>	0,040	0,083
<b>Maligner Tumor &gt; 12 Monate zwischen MGN und Tumor</b>	1	1	0,037
<b>Maligner Tumor ≤24 Monate von Diagnose MGN</b>	<b>&lt;0,008*</b>	0,040	0,283
<b>Maligner Tumor &gt;24 Monate MGN und Tumor</b>	1	1	0,091
<b>Beniger Tumoren</b>	1	1	0,728
<b>Beniger Tumor ≤12 Monate von Diagnose MGN</b>	1	1	0,615
<b>Beniger Tumor &gt;12 Monate zwischen MGN und Tumor</b>	1	1	1
<b>Beniger Tumor 24 Monate von Diagnose MGN</b>	1	1	0,801
<b>Beniger Tumor &gt;24 Monate zwischen MGN und Tumor</b>	1	1	1
<b>Beobachtungszeitraum</b>	0,606	0,842	0,113

**Tabelle 5.1: p-Werte für den Vergleich der Häufigkeiten von malignen und benignen Tumoren innerhalb verschiedener Zeitintervalle zwischen den drei Kohorten. Ass. = assoziiert. \* = signifikant. Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur  $p = 0,05 / 3 = 0,017$ .**

		<b>Alle Patienten</b>	<b>PLA<sub>2</sub>R-ass. MGN</b>	<b>THSD7A-ass. MGN</b>	<b>Weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A- ass. MGN</b>
<b>Anzahl gesamt</b>		356	277	7	72
<b>Patienten mit malignen Tumoren, Anzahl, %</b>		47, 13,2%	36, 13,0%	3, 42,9%	8, 11,1%
<b>Zeitabstand zwischen den Diagnosen des malignen Tumors und MGN</b>	<b>≤ 12 Monate, Anzahl, %</b>	22, 6,2%	12, 4,3%	3, 42,9%	7, 9,7%
	<b>&gt;12 Monate, Anzahl, %</b>	25, 7,0%	24, 8,7%	0	1, 1,4%
	<b>≤ 24 Monate, Anzahl, %</b>	26, 7,3%	16, 5,8%	3, 42,9%	7, 9,7%
	<b>&gt; 24 Monate, Anzahl, %</b>	21, 5,9%	20, 7,2%	0	1, 1,4%
<b>Beobachtungszeitraum, Median, Interquartilsabstand</b>		36,0, 15,0-48,0	36,0, 15,0-48,0	30,0, 10,5-48,0	30,0, 6,0-45,0
<b>Patienten mit benignen Tumoren, Anzahl, %</b>		59, 16,6%	46, 16,6%	0	13, 18,1%
<b>Zeitabstand zwischen den Diagnosen des benignen Tumors und MGN</b>	<b>≤ 12 Monate, Anzahl, %</b>	25, 7,0%	19, 6,9%	0	6, 8,3%
	<b>&gt;12 Monate, Anzahl, %</b>	34, 9,6%	27, 9,7%	0	7, 9,8%
	<b>≤ 24 Monaten, Anzahl, %</b>	26, 7,3%	20, 7,2%	0	6, 8,3%
	<b>&gt;24 Monate, Anzahl, %</b>	33, 9,3%	26, 9,4%	0	7, 9,8%

**Tabelle 5: Häufigkeiten von malignen und benignen Tumoren innerhalb verschiedener Zeitintervalle in den drei Patientenkohorten.**

Der Großteil der mit MGN assoziierten malignen Tumoren waren Karzinome (18 Patienten, 69,2%). Das Bronchialkarzinom (fünf Patienten, 19,2%) stellte die häufigste Tumorentität dar, gefolgt vom Kolorektalkarzinom (vier Patienten, 15,3%). Sechs (23,1%) Tumoren waren hämatologischen Ursprungs, wovon fünf Non-Hodgkin Lymphome (NHL, 19,2%).

		Alle Patienten	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN	THSD7A-ass. MGN	Weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-ass. MGN
<b>Bronchialkarzinom</b>		5	2	0	3
<b>Tumoren des Gastrointestinaltraktes</b>	<b>Kolorektales Karzinom</b>	4	3	0	1
	<b>Gastrointestinaler Stromatumor</b>	1	0	1	0
	<b>Ösophaguskarzinom</b>	1	1	0	0
<b>Hauttumoren</b>	<b>Malignes Melanom</b>	1	1	0	0
	<b>Basalzellkarzinom</b>	2	2	0	0
	<b>Weißer Hautkrebs*</b>	1	0	0	1
<b>Prostatakarzinom</b>		1	1	0	0
<b>Gallenblasenkarzinom</b>		1	0	1	0
<b>Nierenzellkarzinom</b>		1	1	0	0
<b>Hämato-logische Tumoren</b>	<b>Non Hodgkin-Lymphome</b>	5	3	0	2
	• B-CLL	1	1	0	0
	• Multiples Myelom	1	1	0	0
	• Lymphozytäres Lymphom	1	1	0	0
	• Mantelzelllymphom	1	0	0	1
	• Nicht näher bestimmt	1	0	0	1
	<b>Myelodysplastisches Syndrom</b>	1	1	0	0
<b>Peniskarzinom</b>		1	1	0	0
<b>Gebärmutterkarzinom</b>		1	0	1	0
<b>Gesamt</b>		26	16	3	7

**Tabelle 6: Verteilung der verschiedenen malignen Tumorentitäten, die 24 Monate vor bzw. nach der MGN-Diagnose diagnostiziert wurden.** Ass. = assoziierte, \*weißer Hautkrebs = Plattenepithelkarzinom oder Basalzellkarzinom, nicht näher bezeichnet.

### Benigne Tumoren

Im gesamten Patientenkollektiv wurde bei 26 Patienten (7,3%) innerhalb von 24 Monaten vor bzw. nach Diagnose der MGN ein benigner Tumor diagnostiziert (siehe Tabelle 5). Unter den Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN waren es mit 7,2% ähnlich viele wie unter den Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiierter MGN mit 8,3%. Bei keinem Patienten mit THSD7A-assoziiierter MGN wurde im genannten Zeitraum ein benigner Tumor diagnostiziert. Es wurde bei 59 Patienten (16,6%) aus dem gesamten Kollektiv ein benigner Tumor im Laufe ihres bisherigen Lebens diagnostiziert. Bei 20 (33,9%) dieser 59 Patienten lag der genaue Zeitpunkt der Diagnose nicht vor.

In Tabelle 7 finden sich alle aufgetretenen benignen Tumore wieder. Unter den benignen Tumoren waren Kolonpolypen (20 Patienten, 76,9%) am häufigsten vertreten, gefolgt von der benignen Prostatahyperplasie (2 Patienten, 7,7%).

		Alle Patienten	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN	THSD7A-ass. MGN	Weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-ass. MGN
<b>Benigne Prostatahyperplasie</b>		2	2	0	0
<b>Kolonpolypen</b>	<b>Nicht näher bezeichnet</b>	17	13	0	4
	<b>Kolonadenom</b>	3	2	0	1
<b>Gallenblasenpolyp</b>		1	1	0	0
<b>Leberhämangiom</b>		1	1	0	0
<b>Thymom</b>		1	0	0	1
<b>Harmatom</b>		1	1	0	0
<b>Gesamt</b>		26	20	0	6

**Tabelle 7: Verteilung der verschiedenen benignen Tumorentitäten, die 24 Monate vor bzw. nach der MGN-Diagnose diagnostiziert wurden. Ass. = assoziierte.**

#### 4.4 Histologische Merkmale

Der Vergleich der immunhistochemischen Charakteristika zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Tumor (siehe Tabelle 8, 8.1 und 8.2).

Ehrenreich und Churg Stadium	Alle Patienten		PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN		THSD7A-ass. MGN		Weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-ass. MGN	
	Tumor	Kein Tumor	Tumor	Kein Tumor	Tumor	Kein Tumor	Tumor	Kein Tumor
1	6, 24,0%	24, 7,9%	3, 20,0%	17, 7,1%	1, 33,3%	1, 25,0%	2, 28,6%	6, 10,5%
2	14, 56%	173, 57,3%	9, 60,0%	139, 57,7%	1, 33,3%	3, 75,0%	4, 57,1%	31, 54,4%
3	3, 12%	53, 17,5%	2, 13,3%	42, 17,4%	0	0	1, 14,3%	11, 19,3%
4	2, 8%	52, 17,2%	1, 6,7%	43, 17,8%	1, 33,3%	0	0	9, 15,8%
n Stadieneinteilung vorhanden, (n gesamt)	25 (26)	302 (330)	15 (16)	241 (261)	3 (3)	4 (4)	7 (7)	57 (65)

**Tabelle 8.1: Stadieneinteilung nach Ehrenreich und Churg bei Patienten der drei Kohorten mit versus ohne Diagnose eines malignen Tumors innerhalb von 24 Monate von MGN-Diagnose.** Ass. = assoziierte, n = Anzahl. In Klammern ist die Anzahl der Patienten, bei denen Daten zum Ehrenreich und Churg Stadium vorlagen, angegeben.

p-Wert für den Vergleich:	Alle Patienten	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN	THSD7A-ass. MGN	Weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-ass. MGN
	Tumor vs. kein Tumor	Tumor vs. kein Tumor	Tumor vs. kein Tumor	Tumor vs. kein Tumor
IgG4+	0,243	1	0,4	1
C3+	0,495	0,231	1	1
C1q+	0,778	0,731	0,4	0,561
IgA	0,619	0,22	1	0,308
IgM	0,791	1	1	1
Ehrenreich und Churg Stadium	0,041	0,124	°	0,165

**Tabelle 8.2: p-Werte für den Vergleich der histologischen Charakteristika zwischen Patienten mit versus ohne Diagnose eines malignen Tumors innerhalb von 24 Monate von MGN-Diagnose.** Ass. = assoziierter, Ig = Immunglobulin, ° = Berechnung des p-Wertes nicht möglich, da n von THSD7A-assoziiertes MGN <5. Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur p = 0,05/3 = 0,017.

	Alle Patienten		PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN		THSD7A-ass. MGN		Weder PLA <sub>2</sub> R-noch THSD7A-ass. MGN	
	Tumor	Kein Tumor	Tumor	Kein Tumor	Tumor	Kein Tumor	Tumor	Kein Tumor
<b>Anzahl</b>	26	330	16	261	3	4	7	65
<b>IgG+ Anzahl, %, (n)</b>	25, 100%, (n=25)	307, 100%, (n= 307)	15, 100%, (n=15)	245, 100%, (n= 245)	3, 100%, (n=3)	4, 100%, (n=4)	7, 100%, (n=7)	58, 100%, (n=58)
<b>IgG1+ Anzahl, %, (n)</b>	6, 100%, (n=6)	33, 100%, (n=33)	2, 100%, (n=2)	28, 100%, (n=28)	3, 100%, (n=3)	2, 100%, (n=2)	1, 100%, (n=1)	3, 100%, (n=3)
<b>IgG4+ Anzahl, %, (n)</b>	7, 63,6%, (n=11)	46, 80,7% (n=57)	5, 100%, (n=5)	41, 91,1%, (n=45)	1, 33,3%, (n=3)	2, 100%, (n=2)	1, 33,3%, (n=3)	3, 30%, (n=10)
<b>C3+ Anzahl, %, (n)</b>	22, 95,7%, (n=23)	267, 87,8%, (n= 304)	15, 100%, (n=15)	213, 88,0%, (n=242)	2, 100%, (n=2)	4, 100%, (n=4)	5, 83,3%, (n=6)	50, 86,2%, (n=58)
<b>C1q+ Anzahl, %, (n)</b>	15, 75%, (n=20)	198, 78,6%, (n= 252)	10, 76,9%, (n=13)	162, 79,8%, (n=203)	1, 50%, (n=2)	3, 100%, (n=3)	4, 100%, (n=4)	33, 71,7%, (n=46)
<b>IgA Anzahl, %, (n)</b>	7, 30,4%, (n=23)	71, 25%, (n= 284)	6, 40%, (n=15)	56, 24,5%, (n= 229)	0, (n=3)	0, (n=4)	1, 100%, (n=1)	15, 29,4%, (n=51)
<b>IgM Anzahl, %, (n)</b>	4, 20% (n=20)	72, 25,4%, (n= 284)	3, 25%, (n=12)	59, 26,9%, (n=219)	0, (n=3)	0, (n=4)	1, 20%, (n=5)	13, 23,6%, (n=55)

**Tabelle 8: Immunhistochemische Charakteristika in den Nierenbiopsien bei Patienten mit versus ohne Diagnose eines malignen Tumors innerhalb von 24 Monate von MGN-Diagnose.** Ass. = assoziierte, Ig = Immunglobulin. Die verschiedenen immunhistochemischen Daten standen nicht bei allen Patienten zur Verfügung, wobei in Klammern die Anzahl der vorhandenen Daten angegeben wird.

Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN ohne Tumornachweis zeigten signifikant häufiger eine Positivität für IgG4 als Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiertes MGN ( $p < 0,001$ , siehe Tabelle 8.4).

p-Wert für den Vergleich:	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN vs. THSD7A-ass. MGN	THSD7A-ass. MGN vs. weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-ass. MGN	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN vs. weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-ass. MGN
IgG4+	0,107	1	0,107
C3+	1	1	0,286
C1q+	0,476	0,333	0,541
IgA	0,515	0,25	0,438
IgM	1	1	1
Ehrenreich und Churg Stadium	◦	◦	0,674

**Tabelle 8.3: p-Werte für den Vergleich der histologischen Charakteristika für Tumorpatienten zwischen den drei Kohorten.** Ass. = assoziertes, Ig = Immunglobulin. Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur  $p = 0,05/3 = 0,017$ .

p-Wert für den Vergleich:	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN vs. THSD7A-ass. MGN	THSD7A-ass. MGN vs. weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-ass. MGN	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN vs. weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-ass. MGN
IgG4+	1	0,152	<b>0,0002*</b>
C3+	1	1	0,662
C1q+	1	0,556	0,239
IgA	0,575	0,566	0,479
IgM	0,574	0,567	0,733
Ehrenreich und Churg Stadium	◦	◦	0,719

**Tabelle 8.4: p-Werte für den Vergleich der histologischen Charakteristika für Patienten ohne Tumor zwischen den drei Kohorten.** Ass. = assoziertes, Ig = Immunglobulin. Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur  $p = 0,05/3 = 0,0167$ .

#### 4.5 Klinische Merkmale

Tabelle 9 bietet einen Überblick über die klinischen Charakteristika von Patienten mit einem malignen Tumor, der innerhalb von 24 Monaten vor bzw. nach der MGN-Diagnose aufgetreten ist, und Patienten ohne maligne Tumorerkrankung in der genannten Zeitspanne. In der Gesamtkohorte waren Patienten mit einem malignen Tumor signifikant älter als Patienten ohne Tumor ( $p < 0,001$ , siehe Tabelle 9.1). Auch unter den Patienten

mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN (p=0,005) und Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- oder THSD7A-assoziiierter MGN (p=0,010) waren die Unterschiede statistisch signifikant (siehe Tabelle 9.1). Nur unter Patienten mit THSD7A-assoziiierter MGN lag das mediane Alter der

	Alle Patienten		PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN		THSD7A-ass. MGN		Weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-ass. MGN	
	Tumor	Kein Tumor	Tumor	Kein Tumor	Tumor	Kein Tumor	Tumor	Kein Tumor
<b>Anzahl gesamt</b>	356		277		7		72	
<b>Anzahl (%)</b>	26, 7,3%	330, 92,7%	16, 5,8%	261, 94,2%	3, 42,9%	4, 57,1%	7, 9,7%	65, 90,3%
<b>Männliches Geschlecht, Anzahl (%)</b>	19, 73,1%	223, 67,6%	14, 87,5%	180, 69,0%	1, 33,3%	1, 25,0%	4, 57,1%	42, 64,6%
<b>Alter (Jahre) – Median, IQ</b>	68, 61-72	55, 43-65	68, 60-72	54, 43-65	43, 41-77	52, 42-65	69, 67-76	58, 45-69
<b>Proteinurie (g/Tag) – Median, IQ</b>	7,3, 5,1-10,0	6,3, 3,8-10,0	8,9, 6,1-10,5	6,8, 4,4-10,4	4,6, 4,3-10,7	5,9, 4,5-6,8	6,2, 5,5-7,5	4,2, 2,4-7,1
<b>Serumkreatinin (mg/dl) – Median, IQ</b>	1,1, 0,9-1,7	1,0, 0,8-1,3	1,3, 1,0-2,8	1,0, 0,8-1,3	0,8, 0,8-1,0	0,9, 0,7-1,3	0,9, 0,9-1,1	1,1, 0,9-1,5
<b>PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel (ELISA, U/ml) – Median, IQ</b>	85, 2,1-157,7	68,7 <sup>2</sup> , 4,4-201,3	140,8, 91,8-286,9	120,0, 46,6-271,1 <sup>5</sup>	3,0, 2,5-3,0	2,5, 2,0-3,0	2,1, 1,8-2,2	2,4, 1,0-2,9 <sup>10</sup>
<b>ZA zw. Nierenbiopsie und Studieneinschluss (Monate) – Median, IQ</b>	0,6, 0,1-1,0	0,8, 0,3-2,0	0,6, 0,2-2,5	0,8, 0,3-2,0	0,5, 0,3-0,8	2,9, 0,8-5,0	0,5, 0,1-0,5	0,5, 0,3-4,0
<b>ZA zw. Beginn der Symptome und Nierenbiopsie – Median, IQ</b>	3,0, 1,0-12,0 <sup>1</sup>	3,0, 1,0-6,0 <sup>3</sup>	3,5, 1,0-12,0 <sup>4</sup>	3,0, 1,0-6,0 <sup>6</sup>	1,5, 0-3,0 <sup>7</sup>	1 <sup>8</sup>	1,5 <sup>9</sup>	4,0, 1,0-11,5 <sup>11</sup>

**Tabelle 9: Klinische Angaben zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.** Ass. = assoziierte, IQ = Interquartilsabstand, ZA = Zeitabstand, zw. = zwischen. <sup>1</sup> Daten vorhanden für 13 von 26 Patienten, <sup>2</sup> Daten vorhanden für 323 von 330 Patienten, <sup>3</sup> Daten vorhanden für 215 von 330 Patienten, <sup>4</sup> Daten vorhanden für 10 von 16 Patienten, <sup>5</sup> Daten vorhanden für 255 von 261 Patienten, <sup>6</sup> Daten vorhanden für 176 von 261 Patienten, <sup>7</sup> Daten vorhanden für 2 von 3 Patienten, <sup>8</sup> Daten vorhanden für 1 von 4 Patienten, <sup>9</sup> Daten vorhanden für 1 von 7 Patienten, <sup>10</sup> Daten vorhanden für 64 von 65 Patienten, <sup>11</sup> Daten vorhanden von 38 von 65 Patienten.



Tumorpatienten mit 43 (Interquartilsabstand 41-77) Jahren unter dem medianen Alter der Patienten ohne Tumor (52, 42-65 Jahre). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0,857$ , siehe Tabelle 9.1).

Die Proteinurie der Tumorpatienten war höher als bei Patienten ohne Tumor (siehe Tabelle 9), mit Ausnahme von Tumorpatienten mit THSD7A-assoziiertes MGN. Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Das Serumkreatinin war bei Tumorpatienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN signifikant höher als bei Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN ohne Tumor ( $p=0,011$ , siehe Tabelle 9.1).

<b>p-Wert für den Vergleich:</b>	<b>Alle Patienten Tumor vs. kein Tumor</b>	<b>PLA<sub>2</sub>R-ass. MGN Tumor vs. kein Tumor</b>	<b>THSD7A-ass. MGN Tumor vs. kein Tumor</b>	<b>Weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A- ass. MGN Tumor vs. kein Tumor</b>
<b>Geschlecht</b>	0,666	0,161	1	0,698
<b>Alter</b>	<b>&lt;0,001*</b>	<b>0,005*</b>	0,857	<b>0,010*</b>
<b>Proteinurie</b>	0,179	0,155	1,000	0,157
<b>Serumkreatinin</b>	0,252	<b>0,011*</b>	0,857	0,224
<b>PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel</b>	0,535	0,185	0,857	0,550
<b>ZA zw. Nierenbiopsie und Studieneinschluss</b>	0,158	0,685	0,144	0,215
<b>ZA zw. Symptombeginn und Nierenbiopsie</b>	0,886	0,517	1,000	0,533

**Tabelle 9.1: p-Werte für den Vergleich der klinischen Charakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zwischen den Patienten der drei Kohorten mit und ohne Tumordiagnose.** Ass. = assoziiertes, \* = signifikant, ZA = Zeitabstand, zw. = zwischen. Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur  $p = 0,05/3 = 0,017$ .

Unter den Tumorpatienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN waren 87,5% männlich, unter den Tumorpatienten mit THSD7A-assoziiertes MGN waren hingegen 33,3% männlich (siehe Tabelle 4.5.1). Dieser Geschlechterunterschied war statistisch nicht signifikant nach Bonferroni Korrektur ( $p=0,097$ , siehe Tabelle 9.2).

p-Wert für den Vergleich:	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN vs. THSD7A-ass. MGN	THSD7A-ass. MGN vs. weder PLA <sub>2</sub> R-noch THSD7A-ass. MGN	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN vs. weder PLA <sub>2</sub> R-noch THSD7A-ass. MGN
Geschlecht	0,097	1	0,142
Alter	0,466	0,513	0,112
Proteinurie	0,314	0,569	0,116
Serumkreatinin	0,065	0,209	0,061
PLA <sub>2</sub> R-Ak-Spiegel	<b>0,007*</b>	0,118	<b>0,001*</b>
ZA zw. Nierenbiopsie und Studieneinschluss	0,533	0,812	0,378
ZA zw. Symptombeginn und Nierenbiopsie	0,277	1,000	0,522

**Tabelle 9.2: p-Werte für den Vergleich der klinischen Charakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zwischen allen Tumorpatienten der drei Kohorten.** Ass. = assoziiert, \* = signifikant, ZA = Zeitabstand, zw. = zwischen. Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur  $p = 0,05/3 = 0,017$ .

Die Proteinurie bei Studieneinschluss von Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziierter MGN ohne Tumor war statistisch signifikant als bei Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziierter MGN ( $p < 0,001$ , siehe Tabelle 9.3).

p-Wert für den Vergleich:	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN vs. THSD7A-ass. MGN	THSD7A-ass. MGN vs. weder PLA <sub>2</sub> R-noch THSD7A-ass. MGN	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN vs. weder PLA <sub>2</sub> R-noch THSD7A-ass. MGN
Geschlecht	0,096	0,147	0,552
Alter	0,648	0,488	0,466
Proteinurie	0,291	0,778	<b>&lt;0,001*</b>
Serumkreatinin	0,389	0,281	0,246
PLA <sub>2</sub> R-Ak-Spiegel	<b>0,001*</b>	0,648	<b>0,000*</b>
ZA zw. Nierenbiopsie und Studieneinschluss	0,169	0,214	0,747
ZA zw. Symptombeginn und Nierenbiopsie	0,351	0,373	0,247

**Tabelle 9.3: p-Werte für den Vergleich der klinischen Charakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zwischen Patienten ohne Tumor der drei Kohorten.** Ass. = assoziiert, \* = signifikant, ZA = Zeitabstand, zw. = zwischen. Signifikanzniveau  $p < 0,05$ , nach Bonferroni-Korrektur  $p = 0,05/3 = 0,017$ .

#### **4.6 Klinischer Verlauf der Tumorpatienten**

Das Outcome der 26 Tumorpatienten wurde über einen medianen Beobachtungszeitraum von 15 (Interquartilsabstand 5,5-38,3) Monaten untersucht.

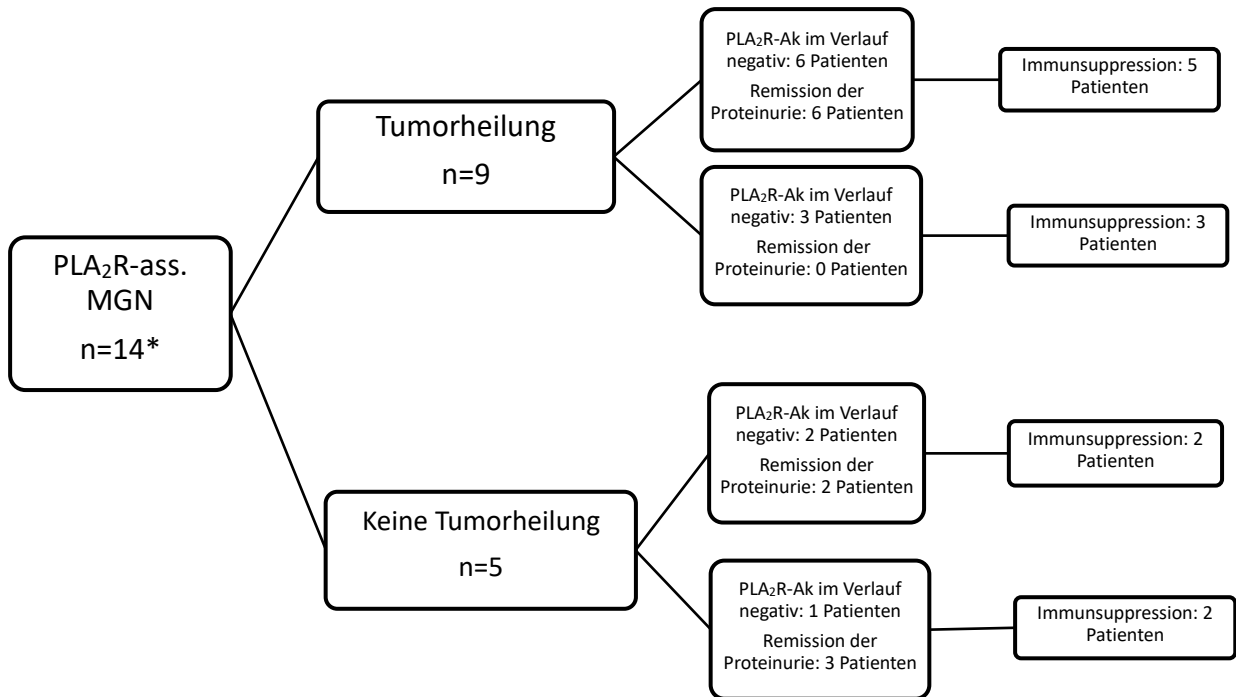
Bei sieben (26,9%) Patienten ging die Tumordiagnose der MGN-Diagnose mindestens einen Monat voraus. Bei acht Patienten (30,8%) wurden beide Diagnosen in einem Abstand von unter einem Monat gestellt. Bei elf Patienten (42,3%) folgte die Tumordiagnose der MGN-Diagnose nach mehr als einem Monat. Insgesamt wurde die Tumordiagnose im Median 0,5 Monate nach der Diagnose MGN gestellt.

Von den 26 Tumorpatienten konnte bei 12 Patienten (46,2%) der Tumor geheilt werden. Davon hatten 9 Patienten (75%) eine PLA<sub>2</sub>R-assoziierte MGN, 2 Patienten (16,7%) eine nicht PLA<sub>2</sub>R oder THSD7A-assoziierte MGN und ein Patient (8,3%) eine THSD7A-assoziierte MGN. Elf Patienten (91,7%) haben sich einer chirurgischen Therapie unterzogen, davon eine endoskopische Abtragung. Ein Patient (8,3%) wurde mittels Brachytherapie geheilt.

Neun der 12 Patienten (75%), deren Tumor geheilt wurde, entwickelten eine partielle Remission der Proteinurie. Diese trat im Median 7,0 (5,0-17,0) Monate nach der Tumortherapie auf. Sechs dieser neun Patienten (66,7%) erhielten auch eine immunsuppressive Therapie im Median 7,9 (Interquartilsabstand 6,2 - 17,3) Monate vor der partiellen Remission.

Insgesamt verstarben drei Patienten mit einem Tumorleiden innerhalb der Beobachtungszeit (Patienten 5, 23 und 24, Tabelle 10).

## Tumorpatienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN



**Abbildung 4: Verteilung der Tumorpatienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN nach Tumorheilung, dem PLA<sub>2</sub>R-Ak-Verlauf, Remission der Proteinurie und Immunsuppression.**  
\*Bei zwei Patienten (Patient 10 und 11) fehlten Angaben zur Tumorheilung, weshalb sie nicht in die Abbildung aufgenommen wurden.

### Tumorheilung

Von den 16 Tumorpatienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN (Patienten 1-16) wurde bei neun Patienten (56,3%, Patienten 1-9) der Tumor geheilt. Acht Patienten (88,9%) erhielten kurative Chirurgie und ein Patient (11,1%) wurde mittels Brachytherapie geheilt.

### Remission der Proteinurie

Unter diesen neun Patienten kam es bei sechs Patienten (66%) 6,5 (Interquartilsabstand 4,5-23,5) Monate nach kurativer Tumorthherapie zu einer partiellen Remission der Proteinurie. Von den sechs Patienten erhielten fünf Patienten (83,3%) neben der kurativen Tumorthherapie auch eine immunsuppressive Therapie. Diese Patienten hatten eine partielle Remission der Proteinurie im Median 9,0 (Interquartilsabstand 6,0-16,0) Monate nach Beginn einer immunsuppressiven Therapie, 6,5 Monate (Interquartilsabstand 6,0-18,3 Monate) nach Tumorthherapie und 4,0 Monate (Interquartilsabstand 2,0-8,25 Monate) nachdem die PLA<sub>2</sub>R-Ak negativ geworden waren.

Patient	Kohorte	Tumorarten	Histologie	Zeitabstand (Monate)	Geschlecht	Therapie des Tumors	Tumor geheilt	IS	Remission der Proteinurie
1	PLA <sub>2</sub> R+	Kolorektales Karzinom	Adenokarzinom	3,0	M	Kurative Chirurgie	ja	ja	Ja, 6 Mo nach TT, 9 Mo nach IS
2	PLA <sub>2</sub> R+	Kolorektales Karzinom	Adenokarzinom	0	W	Kurative Chirurgie	ja	nein	Ja, 5 Mo nach TT, keine IS
3	PLA <sub>2</sub> R+	Malignes Melanom	Superfiziell spreitendes	-4,0	M	Kurative Chirurgie	ja	ja	Ja, 7 Mo nach TT, 3 Mo nach IS
4	PLA <sub>2</sub> R+	Basaliom	k.A.	13,0	M	Kurative Chirurgie	ja	ja	Ja, 3 Monate nach TT, 16 Mo nach IS
5	PLA <sub>2</sub> R+	Prostatakarzinom	k.A.	-22,0	M	Kurative Brachytherapie	ja	ja	Ja, 28 Mo nach TT, 6 Mo nach IS
6	PLA <sub>2</sub> R+	Basaliom	k.A.	2,0	M	Kurative Chirurgie	ja	ja	Ja, 22 Mo nach TT und 21 Mo nach IS
7	PLA <sub>2</sub> R+	Ösophaguskarzinom	k.A.	-13,0	M	Kurative Chirurgie	ja	ja	nein
8	PLA <sub>2</sub> R+	Kolorektales Karzinom	Carcinoma in situ	-10,0	M	Kurative endoskopische Abtragung	ja	ja	nein
9	PLA <sub>2</sub> R+	Peniskarzinom	Plattenepithelkarzinom	23,0	M	Kurative Chirurgie	ja	ja	nein
10	PLA <sub>2</sub> R+	Myelodysplastisches Syndrom	k.A.	-3,0	M	k.A.	k.A.	nein	nein
11	PLA <sub>2</sub> R+	B-CLL	Stadium A	-1,0	M	k.A.	k.A.	ja	Ja, k.A. TT, 8 Mo nach IS
12	PLA <sub>2</sub> R+	Lymphozytisches Lymphom	k.A.	3,0	M	Chemotherapie (RTX)	nein	ja	nein
13	PLA <sub>2</sub> R+	Bronchialkarzinom	k.A.	3,0	W	Palliative Radiatio	nein	ja	nein
14	PLA <sub>2</sub> R+	Multiples Myelom	Smouldering MM	-1,0	M	keine	nein	ja	Ja, keine TT, 1,5 Mo nach IS
15	PLA <sub>2</sub> R+	Nierenzellkarzinom	Adenokarzinom	0	M	Chirurgisch, Lebermetastasen im Verlauf	nein	ja	Ja, 8,3 Mo nach TT, 6 Mo nach IS
16	PLA <sub>2</sub> R+	Bronchialkarzinom	k.A.	4,0	M	k.A.	nein	ja	nein
17	THSD7A+	Gallenblasenkarzinom	Adenokarzinom mit neuroendokriner Komponente	1,0	W	Palliative Chirurgie und Chemotherapie	nein	nein	ja, 1,5 (-2,5) Mo nach TT
18	THSD7A+	Gastrointestinaler Stromatumor	k.A.	3,0	M	Kurative Chirurgie	ja	ja	Ja, ZP TT, 6,75 Monate nach IS
19	THSD7A+	Endometriumkarzinom	Metastase eines Endometriumkarzinoms	1,0	W	Kurative Chirurgie	ja	nein	Ja, 8 Mo nach TT, keine IS
20	negative	Hautkrebs epithelialen Ursprungs*	k.A.	-6,0	M	Kurative Chirurgie	ja	nein	Ja 12 Mo nach TT, keine IS
21	negative	Kolorektales Karzinom	Adenokarzinom Rektum	0	W	Kurative Chirurgie	ja	nein	Ja, 9 Mo nach TT, keine IS
22	negative	Bronchialkarzinom	NSCLC, zerebrale und NN-Metastasen	5	M	Keine	nein	nein	nein
23	negative	Bronchialkarzinom	NSCLC, M1a	9,0	W	Palliative Chemotherapie	nein	ja	Ja, vor Tumordiagnose und -therapie und 4,3 Mo nach IS
24	negative	Bronchialkarzinom	Großzelliges neuroendokrines Karzinom	0,5	M	Palliativ (nicht weiter definiert)	nein	nein	nein
25	negative	NHL	Niedrigmaligne	0,5	W	k.A.	k.A.	nein	nein
26	negative	Mantelzelllymphom	k.A.	1,0	M	k.A.	k.A.	ja	Ja, eine Woche nach IS

**Tabelle 10: Tumorarten und Outcome des Tumors und der Proteinurie unter 26 Patienten mit Tumor-assoziierte MGN.** PLA<sub>2</sub>R+ = PLA<sub>2</sub>R-assoziierte MGN, negative = weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziierte MGN, THSD7A+ = THSD7A-assoziierte MGN. IS = Immunsuppression, Mo = Monate, TT = Tumorthherapie, k.A.= keine Angaben, M = männlich, NN = Nebenniere, W = weiblich, NSCLC = non small cell lung cancer = nicht kleinzelliges Lungenkarzinom.

### *Keine Remission der Proteinurie*

Bei drei Patienten (Patient 7-9) mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN, deren maligner Tumor mittels kurativer chirurgischer Behandlung geheilt wurde, kam es nicht zur Remission der Proteinurie. Bei allen drei Patienten wurden die PLA<sub>2</sub>R-Ak negativ, nämlich einen Monat (Patient 7) bzw. 15 Monate (Patient 8) nach Beginn der Immunsuppression und vier bzw. 31 Monate nach der kurativen Tumorthherapie. Bei Patienten 9 gab es keine Angaben zum Zeitpunkt der Tumorthherapie, dieser Patient erhielt keine Immunsuppressiva.

### *Relaps der PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel*

Es kam bei drei Tumorpatienten mit PLA<sub>2</sub>R assoziierter MGN (Patient 3, 9 und 11) zu einem Relaps des PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegels. Bei Patient Nummer 11 kam es gleichzeitig mit dem Relaps des PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegels auch zu einem Relaps der Proteinurie. Bei Patient 3 blieb es bei einer partiellen Remission ohne Relaps und bei Patient 9 kam es zu keinem Zeitpunkt zu einer Remission der Proteinurie. Bei keinem der Patienten wurde ein Rezidiv des Tumors während des Beobachtungszeitraumes festgestellt. Die Beobachtungszeit der Patienten beträgt 33 (Patient 3), 60 (Patient 9) und 60 (Patient 11) Monate.

### *Keine Tumorheilung*

Bei fünf Patienten (Nummer 12-16) mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN wurde der Tumor nicht geheilt. Sie erhielten alle (100%) immunsuppressive Therapie und bei drei Patienten (60%) wurden die PLA<sub>2</sub>R-Ak im Median 3,5 Monate nach Beginn der Immunsuppression negativ. Von den fünf Patienten ohne Tumorheilung gingen zwei Patienten (Patient 14 und 15, 40%) 1,5 und 6 Monate nach Beginn der Immunsuppression in partielle Remission der Proteinurie – ohne Tumorthherapie bzw. 8,25 Monate nach nicht kurativer Tumorthherapie. PLA<sub>2</sub>R-Ak wurden bei ihnen 1,5 und 6 Monate nach Immunsuppression und ohne bzw. 8,25 Monate nach nicht kurativer Tumorthherapie negativ.

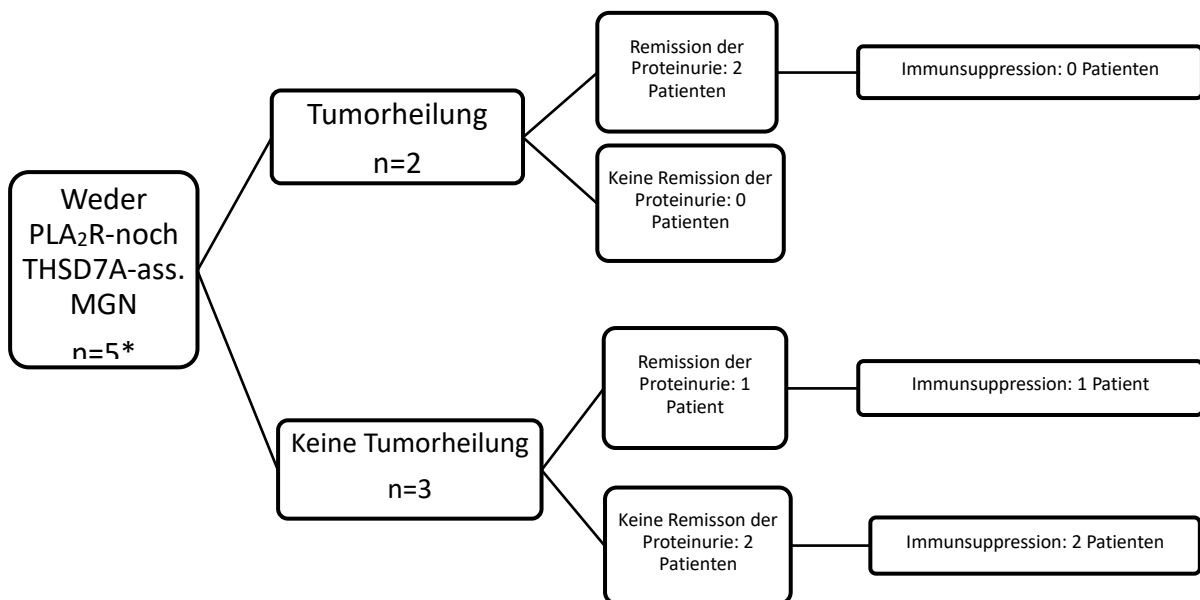
Bei drei Patienten (Patient 12, 13 und 16) kam es nicht zur Remission der Proteinurie. Bei nur einem Patienten wurden die PLA<sub>2</sub>R-Ak negativ. Der mediane Beobachtungszeitraum dieser Patienten war 9,0 (Interquartilsabstand 6,0-15,0) Monaten.

### **Tumorpatienten mit THSD7A-assoziiierter MGN**

Unter den drei Patienten mit THSD7A-assoziiierter MGN wurde ein Patient (33,3%, Patient 18) mittels chirurgischer Therapie geheilt. Unmittelbar nach der kurativen Tumortherapie und 6,25 Monate nach immunsuppressiver Behandlung kam es bei diesem Patienten zur partiellen Remission der Proteinurie. Ungefähr ein Jahr später kam es zur kompletten Remission der Proteinurie. Der THSD7A-Ak-Spiegel blieb allerdings positiv.

Bei einem Patienten (Patient 17) wurden nach palliativer Chirurgie und Chemotherapie zunächst THSD7A-Ak negativ und anschließend kam es zur Remission der Proteinurie. Bei einem Patienten (Patient 19) kam es 17 Jahre nach kurativer Tumorchirurgie eines Endometriumkarzinoms zu einer THSD7A-assoziierten MGN. Im Rahmen eines Tumorscreenings wurde eine THSD7A-positive Metastase des Endometriumkarzinoms diagnostiziert. Acht Monate nach Resektion der Metastase kam es zu einer partiellen Remission der Proteinurie ohne den Einsatz von Immunsuppressiva. Der THSD7A-Ak-Spiegel blieb während des gesamten Beobachtungszeitraums negativ.

### **Tumorpatienten mit weder PLA<sub>2</sub>R-noch THSD7A-assoziiierter MGN**



**Abbildung 5: Verteilung der Tumorpatienten mit weder PLA<sub>2</sub>R-noch THSD7A-assoziiierter MGN nach Tumorheilung, Remission der Proteinurie und Immunsuppression** \*Bei zwei Patienten (Patient 25 und 26) fehlten Angaben zur Tumorheilung, weshalb sie nicht in die Abbildung aufgenommen wurden.

### *Tumorheilung*

Unter den sieben Patienten mit nicht PLA<sub>2</sub>R oder THSD7A-assoziiertes MGN (Patient 20-26) erhielten zwei Patienten (28,6%, Patient 20 und 21) eine erfolgreiche kurative Tumorchirurgie. Bei ihnen kam es jeweils 12 und 9 Monate nach der kurativen Tumorchirurgie zu einer partiellen Remission der Proteinurie. Bemerkenswert ist, dass keiner von ihnen eine immunsuppressive Therapie erhalten hatte.

### *Keine Tumorheilung*

Bei drei Patienten (42,9%, Patient 22-24) wurde der Tumor nicht geheilt, wovon zwei Patienten (66,7%, Patient 22 und 24) keine Remission der Proteinurie erreichten. Die beiden Patienten erhielten keine immunsuppressive Therapie. Im Gegensatz hierzu kam es bei einem Patienten (Patient 23) 4,25 Monate nach Beginn der immunsuppressiven Therapie und vor der palliativen Chemotherapie zur partiellen Remission der Proteinurie.

## **4.7 Prognose aller Patienten**

Die Prognose der Patienten wurde anhand der Parameter partielle und komplette Remission der Proteinurie, Verdopplung des Serumkreatinins oder Tod, sowie Zeit bis zu einem dieser Ereignisse, untersucht (siehe Tabelle 11).

Beim Vergleich der drei Kohorten fiel auf, dass es bei Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN mit 66,1% häufiger zu einer partiellen Remission der Proteinurie als bei Patienten mit nicht PLA<sub>2</sub>R- oder THSD7A-assoziiertes MGN kam. Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von  $p=0,028$  nach Bonferroni-Korrektur nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 11.1 im Anhang). Es vergingen in beiden Kohorten im Median 9 Monate bis zur partiellen Remission der Proteinurie.

Im Gegensatz dazu entwickelten mehr Patienten mit nicht PLA<sub>2</sub>R- oder THSD7A-assoziiertes MGN eine komplette Remission der Proteinurie (40,3%) als Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN (35,0%). Dieser Unterschied war ebenfalls nicht statistisch signifikant ( $p=0,412$ , siehe Tabelle 11.1 im Anhang).

Es kam bei Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN mit 15,9% fast drei Mal häufiger zur Verdopplung des Serumkreatinins oder zum Tode als bei Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiertes MGN mit 5,6%. Dieser Vergleich war nach Bonferroni-Korrektur nicht statistisch signifikant ( $p=0,021$ , siehe Tabelle 11.1 im Anhang).



	<b>Alle Patienten</b>	<b>PLA<sub>2</sub>R-ass. MGN</b>	<b>THSD7A-ass. MGN</b>	<b>Weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-ass. MGN</b>
<b>Patientenanzahl</b>	356	277	7	72
<b>Partielle Remission der Proteinurie, Anzahl, %</b>	223, 62,6%	183, 66,1%	3, 43,9%	37, 51,4%
<b>Komplette Remission der Proteinurie, Anzahl, %</b>	130, 36,5%	97, 35,0%	2, 28,6%	29, 40,3%
<b>Zeit bis zur partiellen Remission (Monate), Median, IQ</b>	9,0, 4,3-12,0	9,0, 4,6-12,0	3,0, 3,0-9,0	9,0, 6,0-12,0
<b>Zeit bis zur kompletten Remission (Monate), Median, IQ</b>	18,0, 9,2-24,0	18,0, 10,9-27,0	19,5, 14,3-24,8	18,0, 9,0-22,5
<b>Verdopplung Serumkreatinin oder Tod, Anzahl, %</b>	53, 14,9%	44, 15,9%	1, 14,3%	4, 5,6%
<b>Zeit bis Kreatinin Verdopplung oder Tod (Monate), Median, IQ</b>	12,0, 7,8 - 18,0	12,1, 8,7-18,0	30,0	6,0, 2,8 – 24,8
<b>Follow up-Zeit (Monate), Median, IQ</b>	30,0, 11,5 – 42,0	33,0, 12,0 – 42,0	27,0, 5,4 – 48,0	27,0, 6,0 – 42,0

**Tabelle 11: Outcome der drei Kohorten.** Ass. = assoziierte, IQ = Interquartilsabstand.

#### 4.8 Prognose der Tumorpatienten

Sowohl in der Gesamtkohorte als auch bei Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN erreichten Tumorpatienten ungefähr halb so häufig eine komplette Remission der Proteinurie als Patienten ohne Tumor (siehe Tabelle 12). Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant ( $p = 0,020$  und  $p = 0,059$ , Tabelle 12.1 im Anhang).

Der mediane Beobachtungszeitraum aller Tumorpatienten war mit 15 (Interquartilsabstand 5,5-38,3) Monaten signifikant kürzer als der von Patienten ohne Tumor mit 31,5, (Interquartilsabstand 12,9-42,0) Monate ( $p=0,013$ , siehe Tabelle 12.1 im Anhang). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Tumorpatienten (Tabelle 12.2) oder der Patienten ohne Tumor (Tabelle 12.3) zwischen den verschiedenen Kohorten.

	Alle Patienten		PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN		THSD7A-ass. MGN		Weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-ass. MGN	
	Tumor	Kein Tumor	Tumor	Kein Tumor	Tumor	Kein Tumor	Tumor	Kein Tumor
<b>Patientenanzahl</b>	356 26                  330		277 16                  261		7 3                  4		72 7                  65	
<b>Partielle Remission der Proteinurie, Anzahl, %</b>	15, 57,7%	208, 63,0%	9, 56,3%	174, 66,7%	2, 66,7%	1, 25,0%	4, 57,1%	33, 50,8%
<b>Komplette Remission der Proteinurie, Anzahl, %</b>	4, 15,4%	126, 38,2%	2, 12,5%	97, 37,2%	1, 33,3%	1, 25,0%	1, 14,3%	28, 43,1%
<b>Zeit bis zur partiellen Remission (Monate), Median, IQ</b>	6,0, 4,5-9,0	9,0, 4,3-12,0	9,0, 6,0-13,5	9,0, 4,4-12,0	6,0, 4,5-7,5	3	6,0, 4,6-8,3	9,0, 6,0-12,0
<b>Zeit bis zur kompletten Remission (Monate), Median, IQ</b>	15,0, 9,3-27,0	18, 9,2-24,0	15,0, 13,5-16,5	18,0, 9,8-27,0	30,0	9,0	1,0	18,0, 11,3-23,3
<b>Verdopplung Serumkreatinin oder Tod, Anzahl, %</b>	5,0, 19,2%	48,0, 14,6%	4,0, 25,0%	44,0, 16,9%	1,0, 33,3%	0	0	4,0, 4,2%
<b>Zeit bis Kreatinin Verdopplung oder Tod (Monate), Median, IQ</b>	9,0, 6,0-21,1	12,9, 8,7-18,0	7,5, 4,8-11,4	14,4, 9,0-18,0	1,0	-	-	6,0, 2,8-24,8
<b>Follow up-Zeit (Monate), Median, IQ</b>	15, 5,5-38,3	31,5, 12,9-42,0	25,5,9,0-42,0	33,0, 15,0-42,0	9,0, 6,0-39,0,	37,5, 22,5-52,5	3,0, 2,1-15,0	30,0, 9,0-42,0

Tabelle 12: Prognose der Patienten der drei Kohorten mit und ohne Tumordiagnose. Ass. = assoziierte, IQ = Interquartilsabstand.

#### 4.9 Immunsuppressive Therapie

Tabelle 13 und 14 bieten einen Überblick über eingesetzte Immunsuppressiva sowie die Anzahl der eingesetzten immunsuppressiven Medikamente in den verschiedenen Kohorten. 191 Patienten (53,7%) wurden mit Prednisolon behandelt. Es wurden 138 Patienten (38,7%) mit Ciclosporin A und 100 Patienten mit Cyclophosphamid (30,9%) behandelt. Dagegen erhielten 124 Patienten (34,8%) keine immunsuppressive Therapie.

Es erhielten mit 71,8% signifikant mehr Patienten mit einer PLA<sub>2</sub>R-assoziierten MGN eine immunsuppressive Therapie als Patienten mit einer THSD7A-assoziierten MGN (57%, p=0,002) und nicht PLA<sub>2</sub>R- oder THSD7A-assoziierten MGN (40,3%, p<0,001, siehe Tabelle 14.1 im Anhang).

Anzahl (%)	Alle Patienten	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN	THSD7A-ass. MGN	Weder PLA <sub>2</sub> R-noch THSD7A-ass. MGN
<b>Patientenanzahl</b>	356	277	7	72
<b>Prednisolon</b>	191 (53,7%)	165 (59,6%)	4 (57,1%)	22 (30,6%)
<b>Cyclophosphamid*</b>	110 (30,9%)	100 (36,1%)	2 (28,6%)	8 (11,1%)
<b>Chlorambucil</b>	4 (1,1%)	2 (0,7%)	0	2 (2,8)
<b>Ciclosporin A</b>	138 (38,7%)	118 (42,6%)	2 (28,6%)	18 (25,0%)
<b>Tacrolimus</b>	15 (4,2%)	13 (4,7%)	0	2 (2,8%)
<b>MMF</b>	5 (1,4%)	4 (1,4%)	0	1 (1,4%)
<b>Rituximab</b>	65 (18,3%)	61 (22,0%)	0	4 (5,6%)
<b>ACTH</b>	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0	0
<b>Azathioprin</b>	5 (1,4%)	4 (1,4%)	0	1 (1,4%)
<b>Leflunomid</b>	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0	0
<b>Plasmapherese</b>	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0	0

**Tabelle 13: Immunsuppressive Therapeutika in den drei Kohorten.** \* = oral und intravenös. ACTH = Adrenocorticotropin, ass. = assoziierte, IS = Immunsuppressiva, MMF = Mycophenolat-Mofetil.

		Alle Patienten	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN	THSD7A- ass. MGN	Weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A- ass. MGN
<b>Patientenanzahl</b>		356	277	7	72
<b>Keine IS</b>		124 (34,8%)	78 (28,2%)	3 (42,9%)	43 (59,7%)
<b>IS</b>		232 (65,2%)	199 (71,8%)	4 (57,1%)	29 (40,3%)
<b>Anzahl ein- gesetzter IS (%)</b>	<b>1</b>	42 (11,8%)	30 (10,8%)	2 (28,6%)	10 (13,9%)
	<b>2</b>	106 (29,8%)	94 (33,9%)	1, 14,3%	11 (15,3%)
	<b>3</b>	63 (17,7%)	56 (20,2%)	0	7 (9,7%)
	<b>4</b>	14 (3,9%)	14 (5,1%)	0	0
	<b>≥5</b>	6 (1,7%)	5 (1,8%)	0	1 (1,4%)

**Tabelle 14: Anzahl eingesetzter Immunsuppressiva.** Ass. = assoziierte, IS = Immunsuppressiva.

#### **4.10 Geschlechter- und altersspezifische Inzidenz für maligne Tumoren im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung**

Es folgt ein Vergleich der Tumorzinzidenz zwischen allen Patienten, deren Beobachtungszeitraum mindestens 12 Monate nach der Diagnose der MGN betrug, oder innerhalb der ersten 12 Monaten eine Tumordiagnose hatten, und der deutschen Gesamtbevölkerung aus dem Jahre 2014. Durch diese Selektion wurde der Beobachtungszeitraum (nämlich 12 Monate) in der Studiengruppe an die Inzidenz der Gesamtbevölkerung angeglichen. Insgesamt wurden 230 Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN, sechs Patienten mit THSD7A assoziierter MGN und 56 Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R noch THSD7A-assoziiierter MGN mit der Gesamtbevölkerung verglichen. Die Studienpatienten wurden unterteilt nach Geschlecht und Altersgruppen mit Fünfjahresabstand, um dann mit der angeglichenen Gruppe aus der Gesamtbevölkerung verglichen zu werden.

Sowohl unter Männern als unter Frauen war die beobachtete Anzahl an malignen Erkrankungen innerhalb 12 Monate nach der MGN in allen drei Kohorten höher als in der Gesamtbevölkerung. Männer mit PLA<sub>2</sub>R -assoziiierter MGN erkrankten 3,813-mal und Frauen 3,651-mal häufiger an einer malignen Erkrankung. Unter Patienten mit

THSD7A-assoziiertes MGN war der Unterschied mit einer SIR von 108,4 bei Männern und SIR von 71,9 bei Frauen am größten (Tab. 15.2 und 16.2). Allerdings waren die Kohorten mit 2 bzw. 4 Patienten sehr klein. Es erkrankten 7,4-mal mehr Männer und 23,2-mal mehr Frauen mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiertes MGN an malignen Erkrankungen als in der Gesamtbevölkerung erwartet.

### Männer

	PLA <sub>2</sub> R-assoziertes MGN		SIR	THSD7A-assoziertes MGN		SIR	Weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-assoziertes MGN		SIR
	B	E		B	E		B	E	
<b>gesamt</b>	5	1,3	<b>3,8</b>	1	0,009	<b>108,4</b>	3	0,4	<b>7,4</b>

### Frauen

	PLA <sub>2</sub> R-assoziertes MGN		SIR	THSD7A-assoziertes MGN		SIR	Weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-assoziertes MGN		SIR
	B	E		B	E		B	E	
<b>gesamt</b>	2	0,5	<b>3,7</b>	2	0,03	<b>71,9</b>	3	0,1	<b>23,2</b>

**Tabelle 15: Beobachtete und erwartete Tumorfrequenz bei Männern und Frauen mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes, THSD7A-assoziiertes und weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiertes MGN. SIR = Standard incidence ratio, B = beobachtet, E = erwartet.**

In den nachfolgenden Tabellen bezieht sich die Inzidenz auf die Anzahl der malignen Tumoren/ 100.000 Einwohner der Gesamtbevölkerung aus dem Jahr 2014.

Altersgruppen	Anzahl Patienten	Inzidenz	Erwartet	Beobachtet	SIR
15-19	2	20,85	0,0004	0	
20-24	4	37,41	0,001	0	
25-29	4	49,72	0,002	0	
30-34	11	66,71	0,007	0	
35-39	11	86,40	0,01	1	105,2
40-44	20	134,12	0,027	0	
45-49	16	240,14	0,038	0	
50-54	19	444,91	0,085	0	
55-59	20	788,62	0,158	0	
60-64	23	1235,17	0,284	0	
65-69	12	1770,37	0,212	2	9,414
70-74	11	2268,47	0,25	1	4,008
75-79	6	2544,01	0,153	0	0
80-84	3	2811,29	0,084	1	11,857
<b>Gesamt</b>	162	Gesamt	1,311	5	<b>3,813</b>

**Tabelle 15.1: SIR von Tumorerkrankungen bei Männern mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN verglichen mit der deutschen männlichen Gesamtbevölkerung. SIR = standard incidence ratio.**

Altersgruppen	Anzahl Patienten	Inzidenz	Erwartet	Beobachtet	SIR
15-19	0	20,9	0	0	
20-24	0	37,4	0	0	
25-29	0	49,7	0	0	
30-34	0	66,7	0	0	
35-39	0	86,4	0	0	
40-44	1	134,1	0,001	1	745,6
45-49	0	240,1	0	0	
50-54	0	444,9	0	0	
55-59	1	788,6	0,008	0	
60-64	0	1235,2	0	0	
65-69	0	1770,4	0	0	
70-74	0	2268,5	0	0	
75-79	0	2544,0	0	0	
80-84	0	2811,3	0	0	
<b>Gesamt</b>	2	Gesamt	0,009	1	<b>108,3</b>

**Tabelle 15.2: SIR von Tumorerkrankungen bei Männern mit THSD7A-assoziiertes MGN verglichen mit der deutschen männlichen Gesamtbevölkerung. SIR= standard incidence ratio.**

Altersgruppen	Anzahl Patienten	Inzidenz	Erwartet	Beobachtet	SIR
15-19	1	20,85	0,0002	0	0
20-24	1	37,41	0,0004	0	0
25-29	2	49,72	0,001	0	0
30-34	0	66,71	0	0	
35-39	2	86,40	0,002	0	0
40-44	1	134,12	0,001	0	0
45-49	3	240,14	0,007	0	0
50-54	4	444,91	0,018	0	0
55-59	4	788,62	0,032	0	0
60-64	6	1235,17	0,074	0	0
65-69	4	1770,37	0,071	2	28,242
70-74	3	2268,47	0,068	1	14,694
75-79	4	2544,01	0,102	0	0
80-84	1	2811,29	0,028	0	0
<b>Gesamt</b>	36	Gesamt	0,404	3	<b>7,425</b>

**Tabelle 15.3: SIR von Tumorerkrankungen bei Männern mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiertes MGN verglichen mit der deutschen männlichen Gesamtbevölkerung. SIR = standard incidence ratio.**

Altersgruppen	Anzahl Patienten	Inzidenz	Erwartet	Beobachtet	SIR
15-19	1	16,709	0,000	0	
20-24	3	30,180	0,001	0	
25-29	3	55,286	0,002	0	
30-34	2	102,780	0,002	0	
35-39	2	161,774	0,003	0	
40-44	3	251,207	0,008	0	
45-49	3	381,542	0,011	0	
50-54	7	538,890	0,038	0	
55-59	8	657,599	0,053	0	
60-64	9	874,883	0,079	1	12,700
65-69	8	1095,694	0,088	0	
70-74	8	1228,275	0,098	1	10,177
75-79	8	1469,924	0,118	0	
80-84	3	1604,963	0,048	0	
<b>Gesamt</b>	68	Gesamt	0,548	2	<b>3,651</b>

**Tabelle 16.1: SIR von Tumorerkrankungen bei Frauen mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN verglichen mit der deutschen weiblichen Gesamtbevölkerung. SIR = standard incidence ratio.**

Altersgruppen	Anzahl Patienten	Inzidenz	Erwartet	Beobachtet	SIR
15-19	0	16,709	0	0	
20-24	0	30,180	0	0	
25-29	1	55,286	0	0	
30-34	0	102,780	0	0	
35-39	1	161,774	0,001	1	618,146
40-44	0	251,207	0	0	
45-49	0	381,542	0	0	
50-54	0	538,890	0	0	
55-59	0	657,599	0	0	
60-64	0	874,883	0	0	
65-69	1	1095,694	0,011	0	
70-74	0	1228,275	0	0	
75-79	1	1469,924	0,015	1	68,031
80-84	0	1604,963	0	0	
<b>Gesamt</b>	4	Gesamt	0,028	2	<b>71,873</b>

**Tabelle 16.2: SIR von Tumorerkrankungen bei Frauen mit THSD7A-assoziiertes MGN verglichen mit der deutschen weiblichen Gesamtbevölkerung. SIR = standard incidence ratio.**

Altersgruppen	Anzahl Patienten	Inzidenz	Erwartet	Beobachtet	SIR
15-19	3	16,709	0,001	0	
20-24	2	30,180	0,001	0	
25-29	0	55,286	0,000	0	
30-34	1	102,780	0,001	0	
35-39	0	161,774	0,000	0	
40-44	0	251,207	0,000	0	
45-49	3	381,542	0,011	0	
50-54	1	538,890	0,005	0	
55-59	2	657,599	0,013	0	
60-64	1	874,883	0,009	0	
65-69	3	1.095,694	0,033	2	60,844
70-74	2	1.228,275	0,025	0	
75-79	1	1.469,924	0,015	1	68,031
80-84	1	1.604,963	0,016	0	
<b>Gesamt</b>	20	Gesamt	0,129	3	<b>23,246</b>

**Tabelle 16.3: SIR von Tumorerkrankungen bei Frauen mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiertes MGN verglichen mit der deutschen weiblichen Gesamtbevölkerung. SIR = standard incidence ratio.**



## 5. Diskussion

Schon im Jahre 1966 beschrieben Lee et al. (1966) eine Assoziation zwischen Glomerulonephritiden und malignen Tumoren (Lee et al. 1966). Seitdem folgten eine Vielzahl an Studien und Fallberichten, die das gehäufte Auftreten von malignen Tumoren bei MGN bestätigten (Leeaphorn et al. 2014). Allerdings sind Daten zum sicheren Nachweis eines Zusammenhangs zwischen MGN und malignen Tumoren begrenzt und teilweise spekulativ und kontrovers (Beck und Salant 2010). Für das gemeinsame Auftreten der Erkrankungen kommen neben einer pathophysiologischen Kausalität, verschiedene Ursachen in Frage. Einerseits könnte eine gründliche Tumorsuche nach einer MGN-Diagnose zu einer erhöhten Tumorinzidenz führen. Viele Patienten sind zum Zeitpunkt der MGN-Diagnose über 50 Jahre alt und haben andere Risikofaktoren für maligne Erkrankungen wie zum Beispiel Rauchen (Lefaucheur et al. 2006). In einer Studie von Lefaucheur et al. war ein Teil der Malignome zum Zeitpunkt der MGN-Diagnose asymptomatisch (Lefaucheur et al. 2006), sodass sie ohne Tumorscreening wahrscheinlich unentdeckt geblieben wären. Für einen kausalen Zusammenhang sprechen neben den epidemiologischen Hinweisen der berichtete Zusammenhang der Krankheitsaktivität beider Erkrankungen. Es kam demnach bei Tumorpatienten nach kurativer Therapie zu einer Remission der Proteinurie (Lefaucheur et al. 2006). In einer Studie von Qin et al. (2011) sowie in der vorliegenden Arbeit scheint diese Assoziation des Krankheitsverlaufes vor allem bei Patienten ohne PLA<sub>2</sub>R-Ak vorhanden zu sein (Qin et al. 2011).

Mit der Entdeckung von PLA<sub>2</sub>R- und THSD7A als wichtige Antigene in der Entstehung der primären MGN konnte die Pathogenese der MGN besser erforscht werden. Es wird angenommen, dass es aufgrund eines Verlustes der Immuntoleranz zur Entwicklung der Autoimmunerkrankung kommt (Hoxha und Huber 2020). Die Frage, wie es zur Entstehung der Tumor-assoziierten MGN kommt, ob und wie dort der Immuntoleranzverlust mit anschließender Autoimmunisierung erfolgt, ist noch nicht hinreichend erforscht (Hoxha und Huber 2020).

Mit dem Nachweis von Tumorantigenen, wie CEA (Constanza et al. 1973) in glomerulären Immundepots unbekanntem Tumorantigenen sowie der Kreuzreaktivität zwischen Tumorantigenen und Glomeruluseluat wurden Hinweise zur Pathogenese der Tumor-assoziierten MGN beschrieben (Couser et al. 1974, Bacchetta et al. 2009). Bei Patienten mit THSD7A-assoziiierter MGN wurde ein gehäuftes Auftreten von

malignen Tumoren berichtet. Außerdem wurde THSD7A im Glomerulus, im Tumorgewebe und in Lymphknotenmetastasen nachgewiesen (Hoxha et al. 2016, Taguchi et al. 2019), was eine pathophysiologische Kausalität suggeriert und die Einteilung der primären, also PLA<sub>2</sub>R-assoziierten bzw. THSD7A-assoziierten MGN, und sekundären, Tumor-assoziierten MGN in Frage stellt.

### **5.1 Limitationen der Arbeit**

Da es sich um eine retrospektive Analyse von Daten aus einer prospektiven Studie handelt, liefert diese Arbeit zwar Hinweise zu Kausalzusammenhängen, jedoch keinen Nachweis.

Es wurden nicht alle 356 Patienten mit allen vier Testverfahren auf PLA<sub>2</sub>R- und THSD7A-Ak bzw. eine gesteigerte Expression der Antigene in der Biopsie getestet. Es lagen bei allen Patienten Ergebnisse aus IFT und ELISA und teilweise aus Western blot und Nierenbiopsie vor. Wie in der Literatur beschrieben, war die immunhistochemische Färbung der Nierenbiopsie am sensitivsten gefolgt von der Western blot Methode, IFT und ELISA in absteigender Reihenfolge (Hoxha et al. 2011, Hoxha et al. 2014, Wetzels 2018). Möglicherweise kam es durch das unvollständige Testen aller Patienten mit allen vier Testverfahren zu falsch negativen Ergebnissen und Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter und THSD7A-assoziiierter MGN könnten unterrepräsentiert sein. Es wurden nur Biopsieauswertungen aus der Nierenpathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf berücksichtigt, um eine Verzerrung aufgrund verschiedener Färbungsprotokolle und Etablierungsmethoden zu vermeiden und eine Vergleichbarkeit der Methoden zur bestehenden Literatur, die ebenfalls zu großen Teilen aus diesem Zentrum stammt (Hoxha et al. 2016, Wiech et al. 2019), zu gewährleisten.

Möglicherweise waren benigne Tumoren in Arztbriefen unterrepräsentiert, da diese als weniger relevant eingeordnet wurden. Eine Assoziation benigner Tumoren mit MGN ist weniger bekannt, mit Ausnahme von Einzelfallberichten (Zhang et al. 2018, Lin et al. 2018, Matsumoto et al. 2019) aus den letzten Jahren. Denkbar ist auch, dass Patienten benigne Tumoren bei der Erhebung der Vorgeschichte nicht erwähnten. Darüber hinaus könnten maligne Tumoren, die (lange) vor der MGN-Diagnose festgestellt wurden, möglicherweise unterrepräsentiert sein.

Die geringe Anzahl der Patienten mit THSD7A-assoziiierter MGN (n=7) machte Schlussfolgerungen an der Datenanalyse dieser Gruppe weniger zuverlässig. Die

Anzahl der Tumorpatienten war mit 26 (7,3%) vergleichbar mit der bestehenden Literatur (Lefaucheur et al. 2006, Lönnbro-Widgren et al. 2015, Leeaphorn et al. 2014). Allerdings waren Daten zur histologischen und klinischen Auswertung teilweise nicht für alle Patienten vorhanden, sodass die Anzahl der auszuwertenden Daten in den einzelnen Gruppen (PLA<sub>2</sub>R-assoziierte MGN, THSD7A-assoziierte MGN und weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziierte MGN, jeweils mit oder ohne Tumor) ggf. sehr klein war. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass Unterschiede nicht statistisch signifikant waren.

Andere bekannte Risikofaktoren für Krebs wie Rauchen, Alkoholkonsum, thromboembolische Ereignisse oder langjährige Therapie mit potenziell kanzerogenen Medikamenten, wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

## **5.2 Zusammenfassung und Interpretation der wichtigsten Ergebnisse**

### **5.2.1 Einteilung der Patienten und Vergleich zwischen den drei Kohorten**

Bei der Zuordnung der Patienten in die drei Kohorten wurden vier verschiedene Methoden angewendet. Patientenserum wurden mittels IFT, ELISA und Western blot auf PLA<sub>2</sub>R-Ak und mittels IFT und Western blot auf THSD7A-Ak hin untersucht. Bei einem positiven Ergebnis in einem der Testverfahren wurde der Patient der jeweiligen Gruppe eingeordnet. So wurde zwei Patienten eine PLA<sub>2</sub>R-assoziierte MGN zugeschrieben, bei denen ausschließlich im ELISA PLA<sub>2</sub>R-Ak nachgewiesen wurden. Ihre höchsten mittels ELISA bestimmten PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel waren niedrig positiv. Da bei diesen Patienten keine PLA<sub>2</sub>R-Ak im sensitiveren Western blot und IFT und keine erhöhte Expression des PLA<sub>2</sub>R in der Nierenbiopsie nachgewiesen wurden, handelt es sich wahrscheinlich um falsch positive ELISA-Ergebnisse. Diese zwei Patienten entwickelten keinen Tumor. Würde man das ELISA Ergebnis also als negativ bewerten, würden die zwei Patienten nicht mehr der Gruppe „PLA<sub>2</sub>R-assoziierte MGN ohne Tumor“ mit n=261, sondern der Gruppe „weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziierte MGN ohne Tumor“ mit n=65 zugeordnet werden. Diese Veränderung hätte keinen bedeutenden Einfluss auf die Ergebnisse der Datenanalyse gehabt.

## *Unterschiede in der Präsentation und dem Verlauf der PLA<sub>2</sub>R-, THSD7A- und weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziierten MGN*

### *1. Alter und Geschlecht*

MGN-Patienten waren größtenteils mittleren bis höheren Alters mit 57 (Interquartilsabstand 43-67) Jahren im Median und häufiger männlich. Warum es bei Männern häufiger zur Entwicklung einer MGN kommt, ist nicht vollständig geklärt. Es konnte gezeigt werden, dass Männer mit primären Glomerulonephritiden eine schlechtere Prognose haben (Cattran et al. 2008). In experimentellen Studien wurden Mechanismen erarbeitet, die den geschlechterabhängigen Unterschied in Bezug auf den Verlauf der MGN erklären könnten. Es wurden eine geschlechterabhängige Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems und der NO-Synthase gefunden (Cattran et al. 2008, Reckelhoff et al. 1998). Denkbar wäre, dass hierin nicht nur der Grund für eine schlechtere Prognose, sondern auch für eine höhere Inzidenz der Erkrankung bei Männern liegen könnte.

Eine Ausnahme stellten Patienten mit THSD7A-assoziiierter MGN dar: Sie waren mit 47 (Interquartilsabstand 41-68) Jahren im Median wesentlich jünger und nur 28,6% von ihnen waren männlich. Allerdings gilt anzumerken, dass die THSD7A-assoziierte MGN-Kohorte mit 7 Patienten klein war.

### *2. Histologische Charakteristika*

In vorausgegangenen Studien wurde der glomeruläre Nachweis für IgG4 als dominante IgG-Subklasse der primären MGN zugeschrieben (Ohtani et al. 2004, Kuroki et al. 2002). Die PLA<sub>2</sub>R-assoziierte MGN war in der vorliegenden Arbeit signifikant häufiger mit IgG4 assoziiert als die weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziierte MGN. Auch die THSD7A-assoziierte MGN war häufiger mit IgG4 assoziiert als weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiertes MGN. Allerdings war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. Diese Ergebnisse bestätigen die Befunde, dass an der primären, PLA<sub>2</sub>R- oder THSD7A-assoziierten MGN hauptsächlich IgG4 beteiligt ist. Ihr gegenüber steht die sekundäre MGN mit wahrscheinlich anderen, in der vorliegenden Arbeit nicht verglichenen Subklassen, wie IgG2 und IgG3 (Ohtani et al. 2004).

### *3. Klinische Charakteristika und renale Prognose*

Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN hatten eine signifikant höhere Proteinurie zu Studienbeginn als Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiertes MGN.

Grund hierfür könnte das Geschlecht sein. Es ist bekannt, dass Männer mit MGN eine höhere Proteinurie haben als Frauen (Cattran et al. 2008) und unter Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN war der Männeranteil mit 77,8% größer als unter Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiertes MGN mit 63,9%. Dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant.

Die höhere Proteinurie bei PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN könnte auf einen größeren Podozytenschaden und damit einen fulminanteren Krankheitsverlauf hinweisen. Hierfür spricht eine deutlich häufigere Verdopplung des Serumkreatinins bzw. Tod, die nicht signifikant war. Dem gegenüber steht, dass bei Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN das mediane Serumkreatinin niedriger war und es bei ihnen (nicht signifikant) häufiger zur partiellen Remission der Proteinurie als bei Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiertes MGN kam.

#### *4. Immunsuppressive Therapie*

Wie erwartet, kam es bei Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN häufiger zum Einsatz von Immunsuppressiva und es wurde eine größere Anzahl verschiedener Immunsuppressiva pro Patienten verordnet. Dies deutet darauf hin, dass Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiertes MGN eine niedrigere Krankheitsaktivität aufweisen oder häufiger eine sekundäre MGN zugeschrieben wurde. Bei Patienten mit sekundärer MGN ist der Therapieansatz das Behandeln des auslösenden Faktors (Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012).

Interessanterweise wurden mehr Patienten mit Calcineurininhibitoren wie Ciclosporin A und Tacrolimus als mit Alkylanzien wie Cyclophosphamid oder Chlorambucil behandelt. Dies ist überraschend, da in der aktuellen KDIGO-Richtlinie Alkylanzien zur initialen Behandlung empfohlen werden (Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012). Calcineurininhibitoren werden als Alternative im Falle von Kontraindikationen gegen Alkylanzien angeraten. Möglicherweise lehnten Patienten Alkylanzien aufgrund des Nebenwirkungsprofils ab oder behandelnde Nephrologen entschieden sich aus erfahrungsbasiertem Wissen häufiger für Calcineurininhibitoren. Anzumerken gilt, dass die aktuelle KDIGO-Leitlinie aus dem Jahr 2012 stammt und aktuell überarbeitet wird.

#### **5.2.2 MGN und Tumoren**

Die Tumorprävalenz im Zeitintervall von 24 Monaten vor bzw. nach MGN-Diagnose lag bei 7,3%, wobei sich die Prävalenzen in den drei Kohorten unterschieden.

Patienten mit THSD7A-assoziiierter MGN erkrankten mit einer Prävalenz von 42,9% deutlich häufiger an einem malignen Tumor als Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN (5,8%) und Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiierter MGN (9,6%). Dieser Befund suggeriert einen kausalen Zusammenhang zwischen THSD7A-assoziiierter MGN und Tumoren, auf dem im folgenden Kapitel weiter eingegangen wird.

In Hinblick auf die Möglichkeit, den Umfang des Tumorscreenings vom Ak-Status abhängig zu machen, ist die Tatsache, dass Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiierter MGN häufiger an malignen Tumoren erkrankten als Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN, äußerst relevant. Auch, wenn der Unterschied statistisch nicht signifikant war, war die Tumorprävalenz bei weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiierter MGN fast doppelt so hoch. Darum müssen Patienten, bei denen keine PLA<sub>2</sub>R-Ak nachgewiesen werden, gründlicher auf Tumoren gescreent werden. Es ist auch möglich, dass Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- oder THSD7A-assoziiierter MGN andere sekundäre Ursachen, wie Autoimmunerkrankungen, Infektionskrankheiten, Medikamente etc., hatten, die nicht diagnostiziert wurden.

Andererseits ist nicht komplett auszuschließen, dass der PLA<sub>2</sub>R möglicherweise doch eine Rolle als Tumor-Antigen hat. Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, hatten Männer und Frauen mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN immerhin ein erhöhtes Tumorrisiko. Hier gilt allerdings anzumerken, dass sich das Patientenkollektiv im Rahmen der Studie im Gegensatz zur Gesamtbevölkerung einem Tumorscreening unterzogen hatte.

Ein denkbares Bias bei der Tumorsuche könnte sein, dass behandelnde Ärzte Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiierter MGN, stärker auf Malignitäten untersuchten, weil sie davon ausgingen, dass die Tumorprävalenz in dieser Gruppe höher war. Die ähnliche Verteilung von benignen Tumoren in den drei Kohorten macht diese Annahme allerdings weniger wahrscheinlich, da bei einem intensiveren Tumorscreening vermutlich auch mehr benigne Tumoren gefunden worden wären. Dies war bei Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiierter MGN jedoch nicht der Fall.

### *Histologische Merkmale*

Bezüglich der untersuchten immunhistochemischen Merkmale der Nierenbiopsie gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede, die einen Hinweis auf das Vorliegen

eines Tumors geben könnten. Allerdings fiel auf, dass Tumorpatienten im Vergleich zu Patienten ohne Tumor häufiger ein niedriges Ehrenreich und Churg Stadium (Stadium I) und seltener ein hohes Stadium (Stadium III und IV) hatten. Bei Tumorpatienten war IgG4 etwas seltener positiv als bei Patienten ohne Tumor, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. Die Abwesenheit von IgG4 war also kein Marker für das Auftreten eines Tumors.

### *Klinische Merkmale*

Wie auch in früheren Studien war das Alter ein Risikofaktor für Tumorerkrankungen bei MGN und schienen das Geschlecht sowie laborchemische Parameter keinen prädikativen Wert für das Vorliegen eines Tumors zu haben (Lefaucheur et al. 2004, Lönnbro-Wilgren et al. 2015).

Tumorpatienten waren mit 68 (Interquartilsabstand 61-72) Jahren im Median statistisch signifikant älter als Patienten ohne Tumordiagnose mit 55 (Interquartilsabstand 43-65) Jahren. Tumorpatienten mit THSD7A-assoziiierter MGN stellten eine interessante Ausnahme dar: sie waren mit 43,0 (Interquartilsabstand 41,0-77,0) Jahren im Median deutlich jünger als Patienten mit THSD7A-assoziiierter MGN ohne Tumor mit 52,0, (Interquartilsabstand 42,0-65,0) Jahren. Diese Befunde werfen die Frage auf, ob es sich bei Tumoren, die zusammen mit THSD7A-assoziiierter MGN auftreten, um Tumorentitäten handeln, die gehäuft bei jungen Menschen auftreten. Die Tumorentitäten bei THSD7A-assoziiierter MGN waren ein gastrointestinaler Stromatumor, dessen Erkrankungsalter bei der sporadischen Form bei 60 Jahren und bei der familiären Form zwischen 60-65 Jahren liegt (Website Krebsinformationsdienst.de, Zugriff am 06.02.2020), ein Gallenblasenkarzinom, dessen Erkrankungsalter bei ca. 70 Jahren liegt (Buch Therapiekonzepte Onkologie (1995), Seeber und Schütte) und ein Endometriumkarzinom, welches seinen Häufigkeitsgipfel bei 75-79 Jahren hat (Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom 2018). Zusammenfassend handelt es sich also nicht um Tumorentitäten, die typischerweise bei jungen Patienten auftreten. Diese Tatsache unterstreicht wiederum die Hypothese einer gemeinsamen pathophysiologischen Ursache für maligne Tumoren und THSD7A-assoziierte MGN. Das Serumkreatinin war bei Tumorpatienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN signifikant höher als bei Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN ohne Tumordiagnose. Dieser

Unterschied kam möglicherweise dadurch zu Stande, dass Tumorpatienten mit 68 (Interquartilsabstand 60-72) Jahren älter waren als Patienten ohne Tumor mit 54 (Interquartilsabstand 43-65) Jahren. Das Serumkreatinin nimmt im höheren Alter zu (Delanaye et al. 2017). In den anderen Kohorten war das Serumkreatinin bei Tumorpatienten nicht statistisch signifikant erhöht, obwohl der Altersunterschied bei weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiertes MGN ähnlich groß war. Es fand keine Alterskorrektur statt.

### *Renale Prognose*

Im Gegensatz zu Lefaucheur et al. (2004), in dessen Studie signifikant mehr Tumorpatienten innerhalb 12 Monate nach MGN-Diagnose starben (Lefaucheur et al. 2006), gab es in der vorliegenden Arbeit keinen statistisch signifikanten Unterschied bei Tumorpatienten in Bezug auf die renale Prognose und Tod. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass palliative oder sehr kranke Patienten die Studie verlassen haben und ein Versterben nicht mehr an die Studienambulanz durchgegeben und registriert wurde. Durch den statistisch signifikant kürzeren Beobachtungszeitraum der Tumorpatienten könnte eine Verdopplung des Serumkreatinins oder Tod unterrepräsentiert sein.

#### **5.2.2.1 Zusammenhang zwischen Verlauf der MGN und Tumorprognose**

Ein besseres Kriterium, um eine Kausalität zwischen MGN und malignem Tumor nachzuweisen als der zeitliche Abstand, könnte ein assoziierter Verlauf beider Erkrankungen sein. Das würde bedeuten, dass es zur Remission der Proteinurie nach Tumorheilung und bei einem Tumorrezidiv zum Relaps der Proteinurie käme (Hoxha und Huber 2020).

In der vorliegenden Arbeit, wurden lediglich Patienten eingeschlossen, die nicht immunsuppressiv vorbehandelt waren. Somit fiel eine frühere Immunsuppression als möglicher Einflussfaktor auf den Tumorverlauf weg.

### ***PLA<sub>2</sub>R-assoziierte MGN***

#### *Tumorheilung*

Bei Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN, deren Tumor geheilt wurde, ist es nicht möglich einen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Immunsuppressiva oder der kurativen Tumorthherapie und dem Proteinurie- und PLA<sub>2</sub>R-Ak-Verlauf zu beweisen. Das liegt vor allem daran, dass, mit Ausnahme von einem Patienten, alle Patienten



sowohl mittels Immunsuppression als auch mittels kurativer Tumortherapie behandelt wurden. Dadurch ist es nicht möglich abzuleiten, welcher der beiden Faktoren Einfluss auf Proteinurie- und PLA<sub>2</sub>R-Ak-Verlauf hatte. Bei 66,6% der Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN kam es nach der Tumorheilung zur Remission des PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegels und im weiteren Verlauf zur Remission der Proteinurie. Zeitlich lag die Remission der Proteinurie im Median dichter an der Tumortherapie als am Beginn der Immunsuppression. Die zeitliche Nähe könnte auf einen stärkeren Zusammenhang zwischen partieller Remission der Proteinurie und Tumorheilung hindeuten.

Gegen einen Zusammenhang zwischen Tumorprognose und Verlauf der Proteinurie bei PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN spricht, dass es bei einem Drittel der Patienten, deren Tumor geheilt wurde, nicht zur Remission der Proteinurie kam. Allerdings wurden ihre PLA<sub>2</sub>R-Ak negativ, bei einigen Fällen wenige Monate nach Immunsuppression und bei anderen teils vor, teils ein bis zwei Jahre nach kurativer Tumortherapie. Diese Daten unterstützen eher einen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Immunsuppressiva und dem PLA<sub>2</sub>R-Ak-Verlauf.

Ein Zusammenhang zwischen PLA<sub>2</sub>R-Ak-Verlauf und Proteinurie wurde in der Literatur bereits beschrieben (Hoxha et al. 2014). Auch in der vorliegenden Arbeit scheint ein Zusammenhang wahrscheinlich. In den meisten Fällen (71,4%) folgte eine Remission der Proteinurie nachdem PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegel negativ geworden waren und blieb eine Remission der Proteinurie bei persistierend positiven PLA<sub>2</sub>R-Ak-Spiegeln aus.

Die Tumortherapien der Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN beschränkte sich auf chirurgische Therapie, wovon eine endoskopische Abtragung, und eine Brachytherapie. Es kamen also keine Chemotherapeutika zum Einsatz, die möglicherweise das Immunsystem unterdrückten und Einfluss auf den Verlauf der MGN gehabt haben könnten.

#### *Kurative Tumortherapie ohne den Einsatz immunsuppressiver Therapie*

Der Verlauf eines Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-Ak-assoziiierter MGN, der keine immunsuppressive Therapie erhalten hatte, ist interessant. Der Verlauf der Proteinurie dieses Patienten korreliert zeitlich mit der Tumortherapie. Einen Monat nach der Diagnose der MGN folgte die Tumordiagnose und -heilung. Sechs bzw. 12 Monate später entwickelte er eine partielle Remission der Proteinurie und der Ak-Spiegel wurde negativ. Neben der Tumorheilung als Grund für die Remission der MGN ist eine Spontanremission ebenfalls in Betracht zu ziehen. Dafür spricht, dass der Patient

niedrige Ak-Spiegel hatte und damit eine relativ große Wahrscheinlichkeit auf eine Spontanremission bestand (Hofstra et al. 2012).

### *Keine Heilung*

Auch bei Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN, deren Tumor nicht geheilt wurde, ist kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Tumorheilung, Immunsuppression und Verlauf der Proteinurie auszumachen. Alle Patienten, deren Tumor nicht geheilt wurde, erhielten eine immunsuppressive Therapie. Bei knapp der Hälfte kam es zur Remission der Proteinurie und die PLA<sub>2</sub>R-Ak wurden negativ. Allerdings gilt anzumerken, dass bei den Patienten ohne Remission der Proteinurie der Beobachtungszeitraum sehr kurz war, wodurch eine Remission im Verlauf eventuell nicht registriert wurde.

Zusammenfassend scheint ein Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Immunsuppressiva und Proteinurie- und PLA<sub>2</sub>R-Ak-Verlauf bei Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN möglich. Ein Zusammenhang zwischen Tumorprognose und Verlauf der Proteinurie und PLA<sub>2</sub>R-Ak ist letztlich nicht auszuschließen, da fast alle Patienten sowohl eine immunsuppressive Therapie als auch eine Tumorthherapie erhalten haben.

### ***THSD7A-assoziierte MGN***

Aufgrund der kleinen Kohortengröße mit 3 Patienten und den unterschiedlichen Verläufen bezüglich Tumorthherapie und Remission der Proteinurie, ist es nicht möglich Rückschlüsse über mögliche Zusammenhänge zu ziehen.

Der Tumorverlauf von Patient 17, bei dem THSD7A-Ak nach palliativer Chirurgie und Chemotherapie negativ wurden, gefolgt von einer Remission der Proteinurie, wurde 2016 bereits veröffentlicht (Hoxha et al. 2016). Bei den weiteren zwei Patienten kam es zu einer Remission der Proteinurie nach Tumorheilung, einer der Patienten wurde auch THSD7A-Ak negativ (Hoxha et al. 2017).

### ***Nicht PLA<sub>2</sub>R- oder THSD7A-assoziierte MGN***

Im Gegensatz zu der PLA<sub>2</sub>R-assoziierten MGN scheint ein Zusammenhang zwischen Verlauf der MGN und des Tumors bei weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiierter MGN vorzuliegen. Bei allen Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiierter MGN, deren Tumor chirurgisch geheilt wurde, kam es zu einer partiellen Remission der Proteinurie und umgekehrt blieben zwei von drei Patienten, deren Tumor nicht geheilt

wurde, nephrotisch. Keiner dieser Patienten erhielt Immunsuppressiva. Dies suggeriert einen Zusammenhang zwischen Tumorprognose und dem Verlauf der Proteinurie.

Bei einem Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiertes MGN schien dieser Zusammenhang allerdings weniger wahrscheinlich: Bei ihm kam es kurz nach dem Beginn einer immunsuppressiven Therapie zur Remission der Proteinurie. Erst Monate später wurde der Tumor diagnostiziert. Bei diesem Patienten könnte möglicherweise ein unbekannter Ak Auslöser für die MGN gewesen sein.

#### **5.2.2.2 Vergleich der Tumorinzidenz bei MGN-Patienten mit der Gesamtbevölkerung**

MGN-Patienten hatten insgesamt ein höheres Risiko, innerhalb eines Jahres nach der MGN-Diagnose an einem malignen Tumor zu erkranken. Das Risiko an einem malignen Tumor zu erkranken war für Männer mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN 3,8-fach und für Frauen mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN 3,7-fach höher als in der Gesamtbevölkerung. Ein möglicher Grund für die erhöhte Inzidenz könnte ein noch unbekannter kausaler, pathophysiologischer Zusammenhang sein. Wahrscheinlicher ist allerdings das intensive Tumorscreening der Studienpatienten sein, wodurch okkulte Tumoren gefunden wurden, die in der Gesamtbevölkerung unentdeckt blieben. Für Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiertes MGN war das Risiko einen malignen Tumor zu entwickeln für Männer 7,4-fach und für Frauen 23,2-fach höher als in der Gesamtbevölkerung. Die erhöhte Inzidenz unterstützt den im vorausgegangenen Kapitel beschriebenen Zusammenhang zwischen dem Verlauf der MGN und der Tumorprognose und die Hypothese einer Kausalität.

Bei Patienten mit THSD7A-assoziiertes MGN war das Tumorrisiko massiv höher als in der Gesamtbevölkerung. Männer mit THSD7A-assoziiertes MGN erkrankten 108,4-fach und Frauen 71,9-fach öfter an einem malignen Tumor. Dies wirft die Frage auf, ob es sich tatsächlich um einen kausalen Zusammenhang handelt oder ob dieser große Unterschied (teilweise) durch die niedrige Patientenzahl zustande kommt.

### **5.3 Vergleich mit der Literatur: MGN und Tumoren - Zufällige Assoziation oder Kausalität?**

#### **5.3.1 Prävalenz**

Die Prävalenz innerhalb von 12 bzw. 24 Monaten vor oder nach der MGN-Diagnose an Krebs zu erkranken war 6,2% und 7,3% respektiv. In früheren Studien wurde eine

Prävalenz zwischen 4,8% (Cahen et al. 1989) und 20,5% (Björneklett et al. 2007) beschrieben. Die Datenlage aus prospektiven Studien in umfangreicher Größe, in der Tumorprävalenzen innerhalb der drei Kohorten (PLA<sub>2</sub>R-assoziierte MGN, THSD7A-assoziierte MGN und weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziierte MGN) untersucht werden, ist ungenügend. Die große Divergenz der Prävalenzen in vorausgegangenen Studien (Row et al. 1975, Kaplan et al. 1976, Eagen et al. 1977, Alpers und Contran 1986, Burstein et al. 1993, Ronco 1999, Lefaucheur et al. 2006, Bacchetta et al. 2009, Cahen et al. 1989, Björneklett et al. 2007) ist wahrscheinlich durch unterschiedliche Studiendesigns, Ein- und Ausschlusskriterien, die Intensität der Tumorsuche, unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume und die Unterschiede in der Beurteilung von Nierenbiopsien zu erklären.

Der Zeitraum, in dem das Auftreten eines Tumors als MGN-assoziiert definiert wurde, variierte in den Studien sehr. Dabei ist die Definition des Zeitintervalls äußerst relevant. Das wird vor allem dadurch deutlich, dass in der vorliegenden Arbeit Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN in der Zeit bis 24 Monate vor der MGN-Diagnose und ab 24 Monate nach der MGN-Diagnose mehr maligne Tumoren hatten als Patienten der beiden anderen Kohorten. Im Gegensatz hierzu war die Tumorprävalenz der Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziierten MGN im Zeitintervall von 12 und 24 Monaten vor bzw. nach der MGN am niedrigsten. In den verschiedenen Zeitintervallen veränderten sich die Tumorprävalenzen in den drei Kohorten also erheblich.

Björneklett et al. (2007) verglichen Daten aus dem norwegischen Nierenbiopsie-Register mit Daten aus dem norwegischen Krebsregister. Die mediane Zeit zwischen Diagnose Krebs und MGN war 60 (Interquartilsabstand 0-157) Monate (Björneklett et al. 2007). Ein Grund für die hohe Prävalenz von 20,5% könnte der große Zeitraum sein, in dem aufgetretene Tumoren als MGN-assoziiert zugerechnet wurden. Hierfür spricht, dass die SIR für das Auftreten eines Tumors 0-15 Jahre nach der MGN mit 2,3 (Interquartilsabstand 1,4-3,4) niedriger war als in dieser Arbeit mit SIR 5,2 für Männer und 9,9 für Frauen (Björneklett et al. 2007).

Nicht nur der absolute Zeitraum ist ausschlaggebend, sondern auch, ob Tumoren, die vor der MGN-Diagnose aufgespürt wurden, einbezogen wurden. Lefaucheur et al. kommen in ihrer Studie auf eine Prävalenz von 10%. Sie berücksichtigten nur Tumoren, die innerhalb von 12 Monate nach der MGN diagnostiziert wurden und nicht symptomatisch waren (Lefaucheur et al. 2006). Die SIR war mit 9,8 (Interquartilsabstand 5,5- 16,2) für Männer und 12,3 (Interquartilsabstand 4,5- 26,9)

für Frauen höher als in der vorliegenden Studie. Dies wirft die Frage auf, ob die Prävalenz und SIR in ihrer Studie noch höher gewesen wären, wenn sie Tumoren, die der MGN vorausgingen, ebenfalls eingeschlossen hätten.

Mit dem Ziel ein Screening-Bias zu verhindern, schlossen Lefaucheur et al (2006) nur symptomatische Tumoren ein. Möglicherweise lagern sich aber Tumor-induzierte Ak erst nach einigen Wochen bis Monaten in ausreichender Menge glomerulär ab, um einen Podozytenschaden anzurichten und eine MGN auszulösen. Dies spricht dafür Tumoren, die kurz vor der MGN diagnostiziert wurden, zu berücksichtigen. Bei einem Tumorpatienten mit MGN, bei dem THSD7A in der Nierenbiopsie, im Tumorgewebe und in einem metastasierten Lymphknoten nachgewiesen wurden, war der Tumor drei Jahre vor MGN-Diagnose kurativ behandelt worden, ohne dass ein Tumorrezidiv bei MGN-Diagnose vorlag (Taguchi et al. 2019).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Argumente und der zitierten Literatur, wurden in der vorliegenden Arbeit zunächst Tumorinzidenzen für zwei Zeitintervalle, nämlich 12 und 24 Monate vor bzw. nach der MGN, analysiert. Da sich die Tumorinzidenzen in den einzelnen Kohorten nicht statistisch signifikant unterschieden, wurde für die restliche Auswertung ein Zeitintervall von 24 Monaten vor und nach MGN-Diagnose angehalten. Dennoch bleibt die Frage nach einem zeitlichen Grenzwert, mit dem einerseits so wenig wie möglich „zufällig“ bestehenden Tumoren eingeschlossen und andererseits keine MGN-assoziierte Tumoren ausgeschlossen würden, nicht vollständig beantwortet.

Die starke Assoziation der MGN mit Tumoren wurde in der vorliegenden Arbeit bestätigt und deckt sich mit vielen Studien und Fallberichten aus der Vergangenheit (Leeaphorn et al. 2014). Jedoch bleibt die Frage, ob es neben einer Assoziation zwischen Tumor und MGN auch einen kausalen Zusammenhang gibt. Viele Patienten mit MGN sind männlich und zwischen 55 und 65 Jahre alt, sodass ein zufälliges gleichzeitiges Auftreten beider Erkrankungen eine Möglichkeit ist. Ein Grund für die hohe Tumorinzidenz unter MGN-Patienten könnte auch der Einsatz der Immunsuppressiva sein. In die Studie wurden nur Patienten inkludiert, die nicht mittels Immunsuppressiva vorbehandelt waren. Im Verlauf wurden 32% der MGN-Patienten mit Alkylanzien behandelt, die als Nebenwirkung ein potenziell erhöhtes Krebsrisiko haben. In einer Studie mit knapp 300 Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis (früher Wegener-Granulomatose) war das Risiko, eine Malignität zu entwickeln, nach Therapie mit hohen Dosen Cyclophosphamid 2,1-fach erhöht (Faucschou et al. 2008).

Am häufigsten wurden AML und Blasenkarzinome diagnostiziert, allerdings erst 6,9-18,5 Jahre nach dem Beginn der Therapie mit Cyclophosphamid. Diese Tumoren wären in der vorliegenden Arbeit nicht mitgerechnet und hätten keinen Einfluss auf Tumorinzidenzen und SIR gehabt. Umgekehrt können Medikamente im Rahmen einer Tumortherapie wie Bevacizumab und Checkpointinhibitoren eine MGN induzieren (Izzedine et al. 2017, Person et al. 2019).

Bei einigen malignen Tumoren sind auch paraneoplastische Syndrome bekannt, die sich u.a. in einer durch den Tumor ausgelösten Immunreaktion äußern können. Besonders das kleinzellige Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Krebserkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane und Leukämien sind für paraneoplastische Syndrome bekannt (Pelosof und Gerber 2010).

### **5.3.2 Tumorentität**

Die Diversität der Tumorentitäten war groß und beinhaltete neben soliden Karzinomen, die mit Abstand den Großteil ausmachten, auch viele hämatologische Malignome. Vergleicht man diese Daten mit den Inzidenzen von Malignitäten in der deutschen Gesamtbevölkerung, fällt auf, dass die jeweils häufigste Tumorart bei Männern (Prostatakarzinom) und Frauen (Mammakarzinom) kaum bzw. nicht repräsentiert ist (Robert Koch-Institut (Hrsg.) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(Hrsg.) 2017).

Verglichen mit der Gesamtbevölkerung, kommen NHL mit 19,2% relativ häufig vor. NHL machen in der Gesamtbevölkerung 3,7% aller Malignome beim Mann und 3,5% bei der Frau aus (Robert Koch-Institut (Hrsg.) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) 2017). Im Gegensatz zur Minimal Change Glomerulonephritis, die gehäuft mit NHL auftritt (Hoxha und Huber 2020), ist der MGN keine spezifische Tumorentität zuzuordnen. Aufgrund der Diversität an Tumoren muss die Tumorsuche folglich entsprechend breit erfolgen.

In früheren Studien wurden vor allem solide Tumore und seltener hämatologische Tumoren bei MGN berichtet. Es wurden hauptsächlich Lungenkarzinome und gastroenterologische Karzinome beschrieben (Bacchetta et al. 2009). Leeaphorn et al. veröffentlichten in ihrer Metaanalyse, die sechs Kohortenstudien mit 785 Patienten aus der Zeit zwischen 1975 und 2009 umfasste, dass die dritthäufigste Entität hämatologische Malignome waren (Leeaphorn et al. 2014). In einer folgenden Studie aus dem Jahr 2015, wie auch in der vorliegenden Arbeit, war der Anteil

hämatologischer Tumoren noch größer (Lönnbro-Widgren et al. 2015). Eine Erklärung der Zunahme von NHL unter MGN-Patienten könnte die steigende Inzidenz von NHL in der Gesamtbevölkerung Nordeuropas sein: In einer retrospektiven Studie konnte eine Zunahme von NHL in Finnland, Schweden und Dänemark zwischen den 1960er Jahren und Anfang der 1990er Jahren gezeigt werden (Sandin et al. 2006). Auch in Deutschland nahm die Inzidenz für NHL von 1980 bis 1995 zu. So stiegen die altersstandardisierten Inzidenzraten um 150-200% an (Zentrum für Krebsregisterdaten und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2019).

Da der Anteil hämatologischer Tumoren in der vorliegenden Arbeit mit 23,1% wesentlich höher war als in anderen Studien der letzten Jahre (14,0% für Leeaphorn et al. 2014, 18,8% für Lönnbro-Widgren et al. 2015), ergibt sich die Frage, ob die Prävalenz von hämatologischen Malignitäten in der deutschen Gesamtbevölkerung möglicherweise höher ist. Bezüglich des NHL, welches die häufigste hämatologische Malignität der vorliegenden Arbeit darstellt, zeigt sich, dass die Prävalenzen in den drei Ländern vergleichbar sind. Repräsentativ für die Metaanalyse von Leeaphorn et al. wurde Frankreich ausgewählt, da zwei aufgeführte Studien aus Frankreich stammten.

- Frankreich, Männer: 8,9-13 Fälle/ 100.000 Einwohner/ Jahr, Frauen: 2,4-14,3 Fälle/ 100.000 Einwohner/ Jahr (Website [www.francelymphomeespoir.fr](http://www.francelymphomeespoir.fr), Zugriff am 06.02.2020)
- Schweden, Männer und Frauen: 10 Fälle/ 100.000 Einwohner/ Jahr (Ekström-Smedby 2006)
- Deutschland, Männer: 9,2 Fälle/ 100.000 Einwohner/ Jahr, Frauen: 7,9 Fälle/ 100.000 Einwohner/ Jahr (Robert Koch-Institut (Hrsg.) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), 2017)

In neueren Studien (Lefaucheur et al. 2006, Lönnbro-Widgren et al. 2015, Björneklett et al. 2007) wurde außerdem ein vermehrtes Auftreten von Prostatakarzinomen beschrieben. Dies könnte durch eine frühere Detektion von Prostatakarzinomen durch die Bestimmung des PSA-Wertes kommen (Leeaphorn et al. 2014). Interessanterweise erkrankte in der vorliegenden Studie lediglich ein Patient (3,8%) an einem Prostatakarzinom, im Vergleich hierzu waren 15% der malignen Tumoren bei Leeaphorn et al. (2007) Prostatakarzinome. Neben der häufigsten Malignität unter Männern in der Gesamtbevölkerung, war auch die häufigste Malignität der Frau, das

Mammakarzinom, in der vorliegenden Studie unterrepräsentiert mit 0 vs. 7% im Vergleich zu Metaanalyse von Leeaphorn et al. (Leeaphorn et al. 2014). Eine denkbare Ursache wäre, dass Patienten nicht gründlich genug auf diese Tumoren gescreent wurden. Unklar ist, ob der mediane Beobachtungszeitraum mit 36,0 (Interquartilsabstand 15,0-48,0) Monaten lang genug war, um im Verlauf klinische Symptome erwarten zu können, sodass der Tumor während des Beobachtungszeitraumes entdeckt würde.

Interessanterweise wurden in der vorliegenden Studie relativ viele Patienten mit einem Hauttumor epithelialen Ursprungs diagnostiziert. In der Metaanalyse von Leeaphorn et al. (2104) wurden lediglich in einer Studie Hauttumoren beschrieben: Björneklett et al. (2007) berichteten von einem Patienten mit malignem Melanom und einem Patienten mit nicht weiter definiertem Nicht-Melanom (Björneklett et al. 2007). Ein möglicher Grund für die hohe Inzidenz von Hauttumoren mit Ursprung im Epithel in der vorliegenden Studie könnte eine höhere Inzidenz in Deutschland sein. Vergleicht man die altersstandardisierten Raten für Hauttumoren mit Ursprung im Epithel liegt die Inzidenz in Deutschland mit 27,5/100.000 etwas höher als die in der Metaanalyse verglichenen Ländern (Frankreich 21,2, Norwegen 15,8, Vereinigte Königreich 22,8 und Tschechien 12,6 jeweils/100.000 Einwohner). Nur in den USA war die Inzidenzrate mit 55,8/100.000 Einwohner höher als in Deutschland (Khazaei et al. 2019).

### **5.3.3 Interpretation der Krankheitsverläufe von MGN und malignen Tumoren**

Wie oben besprochen, scheint in dieser Arbeit ein Zusammenhang zwischen dem Verlauf der MGN und Tumorprognose bei weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiierter MGN zu bestehen. Lefaucheur et al. (2006) zeigten einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der Tumorheilung und Remission der Proteinurie. In dieser Studie entwickelten 75% der Patienten nach der Tumorheilung eine Remission der Proteinurie. Bei 22,2% der Patienten beinhaltete die Tumorthherapie den Einsatz von Steroiden und/ oder Alkylanzien. Ob und in wie vielen Fällen es letztlich durch Steroide und/ oder Alkylanzien, durch Tumorheilung oder durch Spontanremission zur Remission der Proteinurie kam, bleibt ungeklärt. Darüber hinaus wird in der Studie von Lefaucheur et al. nicht genannt, ob die Tumorpatienten zuvor oder zur Therapie der MGN mit Steroiden behandelt wurden. Dies ist ein wichtiger Unterschied zur vorliegenden Studie: Mit Steroiden vorbehandelte Patienten wurden nicht in die Studie aufgenommen und der Einsatz von Immunsuppressiva nach Studieneinschluss wurde



beim Ermitteln eines Zusammenhangs zwischen Therapie und Proteinurieverlauf berücksichtigt.

Inwiefern das Fehlen von PLA<sub>2</sub>R-Ak ein prognostischer Faktor für einen okkulten Tumor bei Patienten mit MGN ist, ist noch nicht ausreichend geklärt. Qin et al. (2011) untersuchten Seren von 10 Patienten mit Tumor-assoziiertes MGN auf PLA<sub>2</sub>R-Ak. Bei 33,3% der Patienten wurden PLA<sub>2</sub>R-Ak nachgewiesen. Bei ihnen persistierte die MGN trotz Resektion des Tumors. Bei Patienten ohne PLA<sub>2</sub>R-Ak kam es bei drei Patienten nach Tumorresektion zur kompletten Remission der Proteinurie, zwei Patienten starben und bei zwei Patienten ohne Tumorresektion persistierte die Proteinurie. Diese Daten suggerieren auf der einen Seite einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Tumorerkrankung und der MGN bei PLA<sub>2</sub>R-Ak negativen Patienten und auf der anderen Seite eine Unabhängigkeit zwischen dem Verlauf der Tumorerkrankung und der MGN bei PLA<sub>2</sub>R-Ak positiven Patienten (Qin et al. 2011). Diese Ergebnisse decken sich größtenteils mit der vorliegenden Arbeit.

#### **5.3.4 Histologische Merkmale**

Qu et al. (2012) und Lönnbro-Widgren et al. (2015) berichteten, dass bei Tumorpatienten signifikant seltener IgG4 in der Nierenbiopsie nachweisbar war als bei Patienten mit primärer MGN. Sie schlussfolgerten, dass die Abwesenheit von IgG4 in der Biopsie ein Hinweis auf eine Tumorerkrankung bei Patienten mit MGN sein kann (Qu et al. 2012, Lönnbro-Widgren et al. 2015). Das Fehlen von IgG4 bei Patienten mit sekundärer, Tumor-assoziiertes MGN unterstreicht augenscheinlich den Kontrast zur primären, autoimmunologischen MGN, die wiederum mit IgG4 assoziiert ist. In der vorliegenden Studie war die Abwesenheit von IgG4 nicht mit einem Tumor assoziiert. Bei 7 von 11 Tumorpatienten (63,6%) war IgG4 in der Biopsie nachweisbar, wogegen bei 46 von 57 (80,7%) Patienten ohne malignen Tumor IgG4 positiv war. Auch von Haxthausen et al. (2018) fanden keine Assoziation zwischen der Abwesenheit von IgG4 und Tumoren. Alle PLA<sub>2</sub>R- bzw. THSD7A-assoziiertes MGN waren unabhängig vom Vorhandensein eines Tumors mit IgG4 assoziiert (von Haxthausen et al. 2018). In der vorliegenden Arbeit war bei einem Großteil, aber nicht bei allen Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN oder THSD7A-assoziiertes MGN IgG4 in der Biopsie anfärbbar. Im Vergleich zur weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiertes MGN war signifikant häufiger IgG4 bei PLA<sub>2</sub>R-assoziiertes MGN nachweisbar.

Ohtani et al. (2004) zeigten in ihrer Studie, dass Tumorpriienten signifikant häufiger IgG1 und IgG2 positiv waren ( $p=0,05$ ) und es keinen Unterschied gab für IgG3 und IgG4 im Vergleich zu Patienten mit idiopathischer MGN. Hierbei gilt anzumerken, dass es sich lediglich um 10 Tumorpriienten handelte (Ohtani et al. 2004). Lönnbro-Widgren et al. untersuchten die Nierenbiopsien von 16 Tumorpriienten ebenfalls auf eine erhohnte Expression des PLA<sub>2</sub>R und stellten fest, dass diese signifikant häufiger bei Tumorpriienten abwesend war (Lönnbro-Widgren et al. 2015). Von allen Tumorpriienten hatten zwei Patienten (12,5%) eine PLA<sub>2</sub>R-assoziierte MGN. Im Vergleich hierzu hatten in der vorliegenden Arbeit 16 von 26 Tumorpriienten (61,5%) eine PLA<sub>2</sub>R-assoziierte MGN. Anzumerken gilt, dass Lönnbro-Widgren et al. (2014) lediglich eine PLA<sub>2</sub>R-Färbung in der Nierenbiopsie durchführten und keinen serologischen Nachweis von PLA<sub>2</sub>R-Ak machten. Außerdem war die Anzahl an Tumorpriienten in der vorliegenden Arbeit deutlich größer.

In vorherigen Studien wurde eine Korrelation zwischen dem histologischen Stadium der MGN und einer Tumordiagnose vermutet (Qu et al. 2012, Lefaucheur et al. 2006). Qu et al. (2012) konstatierten, dass Tumorpriienten signifikant häufiger frühe pathologische Stadien nach Ehrenreich und Churg aufwiesen. Tumorpriienten hatten signifikant häufiger Stadium I ( $p=0,003$ ). Die Studie von Qu et al. war mit acht Tumorpriienten allerdings kleiner als die vorliegende Arbeit. Auch Lefaucheur et al. teilten die Nierenbiopsie nach Bariy und Ehrenreich ein (Lefaucheur et al. 2006), eine Einteilung, die der von Ehrenreich und Churg ahnel (Ehrenreich und Churg 1968). Tumorpriienten hatten häufiger Stadium I, allerdings war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Auch in der vorliegenden Arbeit hatten Tumorpriienten häufiger Ehrenreich und Churg Stadium I, ungefähr gleich häufig Stadium II und seltener Stadium III und IV als Patienten ohne Tumor. Auch dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant, was möglicherweise an der geringen Anzahl der vorliegenden Biopsiedaten liegen könnte.

### **5.3.5 Hypothesen zur Pathogenese der Tumor-assoziierten MGN**

Eine zeitliche Assoziation zwischen Tumordiagnose und MGN sowie ihren Krankheitsverläufen und klinische oder histopathologische Merkmale können Hinweise auf eine pathophysiologische Kausalität zwischen beiden Erkrankungen geben. Letztlich ist jedoch mehr Wissen über die Pathogenese von Tumor-assoziiierter MGN notwendig, um eine Kausalität zu erklären. Bezüglich der Pathogenese der

Tumor-assoziierten MGN, wurden zunächst zirkulierende Immunkomplexe, die aus Tumorantigen- und zugehörigem Ak bestehen und sich glomerulär ablagern, als pathogenetisches Prinzip vermutet (Dixon et al. 1961).

Mit der Entdeckung der Rolle von PLA<sub>2</sub>R und THSD7A in der Pathogenese der MGN konnte ein besseres Verständnis der Pathogenese der primären MGN aufgebaut werden. Zirkulierende Ak binden an podozytäre Antigene und lagern sich in subepithelialen Immundepots ab (Beck et al. 2009, Tomas et al. 2014). Mit diesen Erkenntnissen wurde die Einteilung in eine primäre, u.a. PLA<sub>2</sub>R bzw. THSD7A-assoziierte MGN und eine sekundäre, u.a. Tumor-assoziierte MGN formuliert. Mit der Annahme, dass THSD7A-assoziierte MGN gehäuft in Assoziation mit Tumoren auftritt, stößt diese Einteilung an ihre Grenzen. In dieser Studie hatten drei von sieben Patienten (42,9%) mit THSD7A-assoziiierter MGN einen Tumor. Darüber hinaus wurde bei drei Tumorpatienten beschrieben, dass THSD7A im Glomerulus, im Tumorgewebe und im Lymphknoten nachgewiesen werden kann (Hoxha et al. 2016, Hoxha et al. 2017, Taguchi et al. 2019). Im Lymphknoten konnte THSD7A in follikulären dendritischen Zellen nachgewiesen werden, welche eine besondere Rolle bei den Antigenpräsentation und Ak-Bildung spielen (Hoxha et al. 2016). Das könnte darauf hinweisen, dass Tumorzellen THSD7A exprimieren und das Immunsystem THSD7A als Tumorantigen erkennt und Ak gegen THSD7A produziert. Diese binden wiederum *in situ* am glomerulären Podozyt an THSD7A und lösen eine MGN aus. Dieses Modell der MGN-Pathogenese vereint einerseits die Idee von zirkulierenden Tumorantikörpern und dem Prinzip der primären MGN, wobei Ak an ein podozytäres Antigen binden (Hoxha und Huber 2020). Die Überexpression von THSD7A wurde in mehreren Tumorarten, wie Prostata-, Brust-, Nieren- und Darmkrebs beschrieben (Stahl et al. 2017). Welche Patienten letztlich Ak gegen THSD7A bilden und bei welchen Patienten es zur Entwicklung einer MGN kommt, ist bislang noch unklar (Hoxha und Huber 2020).

Die Tumorzinzidenz war bei PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN höher als in der Gesamtbevölkerung. Das wirft die Frage auf, ob die Inzidenz durch die Tumorsuche erhöht ist oder, ob es sich tatsächlich um ein erhöhtes Risiko handelt. Man könnte bei der PLA<sub>2</sub>R-assoziierten MGN einen ähnlichen Pathomechanismus, wie oben bei der THSD7A-assoziierten MGN beschrieben, vermuten. Ein möglicher Mechanismus der Tumor-assoziierten MGN bei Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN könnte über das sekretorische PLA<sub>2</sub> sein. Das menschliche Genom besitzt neun sekretorische PLA<sub>2</sub>-

Gene (Lambeau und Gelb 2008). Sekretorische PLA<sub>2</sub> der Gruppe IIA und IB spielen wahrscheinlich eine Rolle bei Entzündungsprozessen und möglicherweise bei der Entwicklung von Malignitäten (Lambeau und Gelb 2008). Auch wenn der genaue Mechanismus noch nicht bekannt ist, gibt es Hinweise darauf, dass sekretorische PLA<sub>2</sub> direkt an membranständige Rezeptoren binden können (Lönnbro-Widgren et al. 2015). Folglich lässt sich spekulieren, dass Tumorzellen sekretorische PLA<sub>2</sub> ausschütten, die wiederum durch eine Immunreaktion in den Nieren eine MGN auslösen könnten (Lönnbro-Widgren et al. 2015).

### **5.3.6 Empfehlungen**

Vor dem Hintergrund der erhobenen Ergebnisse empfiehlt sich bei Patienten mit MGN die Erstellung eines individuellen Risikoprofils bezüglich der Diagnose eines Tumors. Im ersten Schritt sollte bei jedem Patienten anhand der Bestimmung der Ak im Serum und der Antigenfärbung in der Nierenbiopsie die Pathogenese der MGN geklärt werden. Vor allem bei Patienten mit THSD7A-assoziiierter MGN und Patienten mit weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiierter MGN muss ein intensives Tumorscreening durchgeführt werden. THSD7A nimmt eine spezielle Rolle bei der Pathogenese von Tumor-assoziierten MGN (Hoxha et al. 2016, Taguchi et al. 2019) ein, da THSD7A-Ak eine MGN induzieren können und THSD7A auf Tumore überexprimiert wird. Die Tiefe und Gründlichkeit der Tumorsuche sollte auch an andere Faktoren angepasst werden, wie das Alter des Patienten, mit Ausnahme von Patienten mit THSD7A-assoziiierter MGN, und dem restlichen Risikoprofil wie Rauchen, Therapie mit potenziell kanzerogenen Medikamenten und anderen Lebensstilfaktoren. Diese individuellen Risikofaktoren sollen auch beim Tumorscreening bei Patienten mit PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN berücksichtigt werden.

Möglicherweise werden in Zukunft weitere Antigene als Auslöser für die primäre MGN identifiziert. Es müssen weitere Kohortenstudien vor allem mit einer höheren Anzahl an Tumorpatienten mit THSD7A-assoziiierter MGN folgen, um die wahre Tumorzinzidenz genauer zu bestimmen. Außerdem benötigt es tiefgreifendere Forschung und Wissen über kausale Pathomechanismen der Tumor-assoziierten MGN, um die Tumorsuche und Therapie bei MGN-Patienten noch weiter zu individualisieren.

## 6. Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache

### *In deutscher Sprache*

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Tumorinzidenz bei Patienten mit MGN höher ist als in der Gesamtbevölkerung. Diese Ergebnisse knüpfen an die vorhandene Literatur an (Leeaphorn et al. 2014). Neu an dieser Arbeit ist die Aufteilung der MGN-Patienten nach ihrer molekularen Pathogenese. Die Tumorinzidenz bei THSD7A-assoziiierter MGN war deutlich erhöht, allerdings war die Kohorte mit 7 Patienten klein. Auch bei weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-assoziiierter MGN war das Risiko, an einem malignen Tumor zu erkranken, wesentlich höher. Bei diesen Patienten scheint es einen Zusammenhang zwischen Verlauf der Tumorerkrankung und der Proteinurie. Die Interpretation der Krankheitsverläufe bei PLA<sub>2</sub>R-assoziiierter MGN war komplexer, allerdings deuten die Ergebnisse auf einen Zusammenhang zwischen immunsuppressiver Therapie und Verlauf der PLA<sub>2</sub>R-Ak- bzw. Proteinurie hin. Auch in dieser Kohorte war die Tumorinzidenz im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöht, was möglicherweise am Tumorscreening lag.

Karzinome wurden mit Abstand am häufigsten diagnostiziert. Überraschend hoch war der Anteil hämatologischer Tumoren, wohingegen Prostata- und Mammakarzinome auffallend selten gefunden wurden (Leeaphorn et al. 2014).

Risikofaktor für maligne Tumoren war das Alter. Histologisch war die PLA<sub>2</sub>R-assoziierte MGN häufiger mit IgG4 assoziiert. Die Tumor-assoziierte MGN ging, im Gegensatz zu vorausgegangenen Studien (Qu et al. 2012, Lönnbro-Widgren et al. 2015), nicht gehäuft mit der Abwesenheit von IgG4 einher.

Zusammenfassend, ergeben sich aus den Ergebnissen dieser Studie Empfehlungen zur Risikoeinschätzung für die Tumorsuche bei MGN-Patienten, die neben dem Ak-Status und das Alter der Patienten auch andere individuelle Risikofaktoren beinhalten.

### *In English*

In this work we showed that the incidence for malignancies in patients with membranous nephropathy (MN) was higher in comparison with the German total population. These results are in line with the existing literature, showing an association between MN and malignancies (Leeaphorn et al. 2014). The novelty of this work lies in the distribution of the MN patients according to their molecular pathogenesis of MN. The incidence of malignancies in patients with THSD7A-associated MN was strongly increased, however, the cohort was small, including only seven patients. The incidence of malignancies in patients with neither PLA<sub>2</sub>R- nor THSD7A-associated MN was also higher. There was also a strong correlation between the prognosis of malignancy and MN. In contrast, the interpretation of the prognosis of both diseases in patients with PLA<sub>2</sub>R-associated MN was more complex, however, the results suggest a correlation between immunosuppression and the development of PLA<sub>2</sub>R-Ab and proteinuria. Additionally, in this group the incidence of malignancies was elevated in comparison to the German population, which might be due to a more intensive tumor screening. The most frequent cancers were carcinomas. The amount of haematological malignancies was surprisingly high, whereas prostate and breast carcinoma were rare (Leeaphorn et al. 2014).

Age was a risk factor for malignancy. PLA<sub>2</sub>R-associated MN was associated with IgG4. In contrast to other studies (Qu et al. 2012, Lönnbro-Widgren et al. 2015), malignancy-associated MN was not associated with the absence of IgG4.

In conclusion, malignancy screening for MN patients should take into consideration the molecular pathogenesis of MN and consider patient's age as well as other individual risk factors for malignancy.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

Adrenocorticotropin – ACTH

Antikörper – Ak

Anzahl – n

Assoziiert(e) – ass.

Beobachtet – B

Beziehungsweise – bzw.

Carcinoembryonales Antigen – CEA

Chronisch lymphatische Leukämie – CLL

C Typ Lektin ähnliche Domäne – CTLD

Cysteinreiche Domäne – CysR

Enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA

Fibronectin Typ II Domäne – FnII

Fluor-18-Desoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie – FDG-PET/CT

Fokal segmentale Glomerulosklerose – FSGN

Gastrointestinaler Stromatumor – GIST

Gegebenenfalls – ggf.

Glomeruläre Basalmembran – GBM

Glomerulonephritis – GN

Immunfluoreszenz-Test – IFT

Immunsuppression – IS

Immunglobulin – Ig

Interquartilsabstand – IQ

Intravenöse – i.v.

Keine Angaben – k.A.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO

Low Density Lipoprotein – LDL

Männlich – m

Membranangriffskomplex – MAC

Membranöse Glomerulonephritis – MGN

Monate – Mo

Mycophenolsäure – MMF

Neutrale Endopeptidase – NEP

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non small cell lung cancer) – NSCLC

Nichtsteroidale Antirheumatika – NSAR

Non Hodgkin Lymphom – NHL

Phospholipase A<sub>2</sub> Rezeptor – PLA<sub>2</sub>R

Rekombinante humane Arylsulfatase B – rhASB

Standardisierte Inzidenzverhältnis (standard incidence ratio) – SIR

Systemischer Lupus Erythematoses – SLE

Thrombospondin Type I Domain Containing 7A – THSD7A

Tumorthherapie – TT

Universitätsklinikum Eppendorf – UKE

Weiblich – w

Zum Beispiel – z.B.

## 8. Anhang

<b>p-Wert für den Vergleich</b>	<b>PLA<sub>2</sub>R-ass. MGN vs. THSD7A ass. MGN</b>	<b>THSD7A-ass. MGN vs. weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A ass. MGN</b>	<b>PLA<sub>2</sub>R-ass. MGN vs. weder PLA<sub>2</sub>R- noch THSD7A-ass. MGN</b>
<b>Partielle Remission der Proteinurie</b>	0,239	0,712	0,028
<b>Kompletter Remission der Proteinurie</b>	1	0,698	0,412
<b>Zeit bis partielle Remission</b>	°	°	0,873
<b>Zeit bis komplette Remission</b>	°	°	0,509
<b>Verdopplung des Serumkreatins oder Tod</b>	1	0,379	0,021
<b>Zeit bis Verdopplung des Serumkreatinins oder Tod</b>	°	°	°°
<b>Beobachtungszeitraum</b>	0,936	0,603	0,139

**Tabelle 11.1: p-Werte für den Vergleich der Parameter des Outcomes zwischen den drei Kohorten.** Ass. = assoziierte. ° = Berechnung des p-Wertes nicht möglich da n von THSD7A-assoziiertes MGN <5, °° = Berechnung des p-Wertes nicht möglich, da n von weder PLA<sub>2</sub>R- oder THSD7A-assoziiertes MGN <5. Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur p = 0,05/ 3 = 0,017.



p-Wert für den Vergleich	Alle Patienten Tumor vs. kein Tumor	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN Tumor vs. kein Tumor	THSD7A-ass. MGN Tumor vs. kein Tumor	Weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-ass. MGN Tumor vs. kein Tumor
Partielle Remission der Proteinurie	0,675	0,421	0,486	1
Kompletter Remission der Proteinurie	0,020	0,059	1	0,230
Zeit bis partielle Remission	0,379	0,728	°	°°
Zeit bis komplette Remission	°°°°	°°°	°	°°
Verdopplung des Serumkreatins oder Tod	0,565	0,492	0,429	1
Zeit bis Verdopplung des Serumkreatinins oder Tod	0,598	°°°	°	°°
Beobachtungszeitraum	<b>0,016*</b>	0,200	°	<b>0,016*</b>

**Tabelle 12.1: p-Werte für den Vergleich der Parameter des Outcomes zwischen Patienten mit und ohne Tumor der drei Kohorten.** Ass. = assoziierte. ° = Berechnung des p-Wertes nicht möglich da n von THSD7A-assoziiertes MGN <5, °° = Berechnung des p-Wertes nicht möglich, da n von weder PLA<sub>2</sub>R- oder THSD7A-assoziiertes MGN <5. Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur  $p = 0,05 / 3 = 0,017$ .

p-Wert für den Vergleich	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN vs. THSD7A-ass. MGN	THSD7A-ass. MGN vs. weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-ass. MGN	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN vs. weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-ass. MGN
Partielle Remission der Proteinurie	1	1	1
Kompletter Remission der Proteinurie	0,422	0,533	1
Zeit bis partielle Remission	°	°	0,841
Zeit bis komplette Remission	°	°	°°
Verdopplung des Serumkreatins oder Tod	1	0,300	0,273
Zeit bis Verdopplung des Serumkreatinins oder Tod	°°	°	°
Beobachtungszeitraum	°	°	0,046

**Tabelle 12.2: p-Werte für den Vergleich der Parameter des Outcomes zwischen Tumorpatienten der drei Kohorten.** Ass. = assoziierte. ° = Berechnung des p-Wertes nicht möglich da n von THSD7A-assoziiertes MGN <5, °° = Berechnung des p-Wertes nicht möglich, da n von weder PLA<sub>2</sub>R- oder THSD7A-assoziiertes MGN <5. Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur  $p = 0,05 / 3 = 0,017$ .

p-Wert für den Vergleich	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN vs. THSD7A-ass. MGN	THSD7A-ass. MGN vs. weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-ass. MGN	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN vs. weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-ass. MGN
Partielle Remission der Proteinurie	0,115	0,614	0,021
Kompletter Remission der Proteinurie	1	0,634	0,395
Zeit bis partielle Remission	°	°	0,741
Zeit bis komplette Remission	°	°	0,944
Verdopplung des Serumkreatins oder Tod	1	1	0,031
Zeit bis Verdopplung des Serumkreatinins oder Tod	°	°	°°
Beobachtungszeitraum	°	°	0,674

**Tabelle 12.3: p-Werte für den Vergleich der Parameter des Outcomes zwischen Patienten ohne Tumor der drei Kohorten.** Ass. = assoziierte. ° = Berechnung des p-Wertes nicht möglich da n von THSD7A-assoziiertes MGN <5, °° = Berechnung des p-Wertes nicht möglich, da n von weder PLA<sub>2</sub>R- oder THSD7A-assoziiertes MGN <5. Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur  $p = 0,05 / 3 = 0,017$ .

p-Wert für den Vergleich	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN vs. THSD7A ass. MGN	THSD7A-ass. MGN vs. weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A ass. MGN	PLA <sub>2</sub> R-ass. MGN vs. weder PLA <sub>2</sub> R- noch THSD7A-ass. MGN
Keine Immunsuppression	0,002*	0,443	<0,001*

**Tabelle 13.1: p-Werte für den Vergleich des Einsatzes von Immunsuppressiva zwischen Patienten der drei Kohorten.** Ass. = assoziierte. Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur  $p = 0,05/3 = 0,017$ .

## 9. Literaturverzeichnis

- Abe, T., Kida, H., Yoshimura, M., Yokoyama, H., Koshino, Y., Tomosugi, N., Hattori, N. (1986). Participation of extracapillary lesions (ECL) in progression of IgA nephropathy. *Clin Nephrol*; 25: 37–41.
- Alpers, C. E., & Cotran, R. S. (1986). Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int.*, 30(4), 465–473.
- Ardalan, M., Ghafari, A., Hamzavi, F., Nasri, H., Baradaran, B., Majidi, J., & Nikbin, B. (2013). Anti-phospholipase A2 receptor antibody in idiopathic membranous nephropathy: A report from Iranian population. *J Nephropathol.*, 2(4), 241–248.
- Bacchetta, J., Juillard, L., Cochat, P., & Droz, J. P. (2009). Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.*, 70(1), 39–58.
- Beck, L. H. (2017). PLA2R and THSD7A: Disparate Paths to the Same Disease? *J Am Soc Nephrol.*, 28(9), 2579–2589.
- Beck, L. H., & Salant, D. J. (2010). Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead. *Kidney Int.*, 77(9), 765–770.
- Beck, L. H., & Salant, D. J. (2014). Membranous nephropathy: From models to man. *J Clin Invest.*, 124(6), 2307–2314.
- Beck, L.H., Bonegio R., Lambeau, G., Beck, D.M., Powell, D.W., Cummins, T.D., Jon B. Klein, Salant, D.J. (2009). M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.*, July 2; 361(1): 11–21.
- Birkeland, S. A., & Storm, H. H. (2003). Glomerulonephritis and malignancy: A population-based analysis. *Kidney Int.*, 63(2), 716–721.
- Bjørneklett, R., Vikse, B.E., Svarstad, E., Aasarød, K., Bostad, L., Langmark, F., Iversen, B.M. (2007). Long-term risk of cancer in membranous nephropathy

- patients. *Am J Kidney Dis.*, 50: 396–403.
- Bomback, A. S., & Fervenza, F. C. (2018). Membranous Nephropathy: Approaches to Treatment. *Am J Nephrol.*, 47(suppl 1), 30–42.
- Burstein D.M., Korbet S.M., Schwartz M.M. (1993). Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis.*, 22: 5–10.
- 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(1), 208–217.
- Cahen, R., Francois, B., Trollet, P., Gilly, J., Parchoux, B. (1989). Aetiology of membranous glomerulonephritis: a prospective study of 82 adult patients. *Nephrol Dial Transplant.*, 4: 172–180.
- Cambier, J. F., & Ronco, P. (2012). Onco-nephrology: glomerular diseases with cancer. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 7(10), 1701–1712.
- Cattran, D. (2005). Management of Membranous Nephropathy: When and What for Treatment. *J Am Soc Nephrol.*, 16(5), 1188–1194.
- Cattran, D. C., Reich, H. N., Beanlands, H. J., Miller, J. A., Scholey, J. W., & Troyanov, S. (2008). The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.*, 23(7), 2247–2253.
- Couser, W.G. & Salant, D.J. (1980). *In situ* immune complex formation and glomerular injury. *Kidney Int.*, 17: 1–13.
- Couser, W. G., Wagonfeld, J. B., Spargo, B. H., & Lewis, E. J. (1974). Glomerular Deposition of Tumor Antigen in Membranous Nephropathy Associated with Colonic Carcinoma. *Am J Med.*, 57, 962–970.
- Costanza, M. E., Pinn, V., Schwartz, R. S., Nathanson, L. (1973). Carcinoembryonic antigen-antibody complexes in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 289:520-22.
- Cybulsky, A. V, Quigg, R. J., & Salant, D. J. (2005). Experimental membranous nephropathy redux. *Am J Physiol Renal Physiol.*, 289(4), F660–F671.
- Dahan, K., Gillion, V., Johanet, C., Debiec, H., & Ronco, P. (2018). The Role of PLA2R Antibody in Treatment of Membranous Nephropathy. *Kidney Int Rep.*, 3(2), 498–501.
- 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(2), 421–430.

- Debiec, H., & Ronco, P. (2011). PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 364(7), 689–690.
- Debiec, H., Guigois, V., Mougnot, B., Decobert, F., Haymann, J.-P., Bensman, A., Deschênes, G. and Ronco, P.M. (2002). Antenatal Glomerulonephritis Due To Anit-Neutral Endopeptidase Antibodies. *N. Engl. J. Med.*, 346(26), 2053–2060.
- Debiec, H., Lefeu, F., Kemper, M. J., Niaudet, P., Deschênes, G., Remuzzi, G., Ulinski, T., Ronco, P. (2011). Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. *N. Engl. J. Med.*, 364(22), 2101–2110.
- Debiec, H., Valayannopoulos, V., Boyer, O., Noel, L.-H., Callard, P., Sarda, H., De Lonlay, P., Niaudet, P., Ronco, P. (2014). Allo-Immune Membranous Nephropathy and Recombinant Aryl Sulfatase Replacement Therapy: A Need for Tolerance Induction Therapy. *J Am Soc Nephrol.*, 25(4), 675–680.
- Delanaye, P., Cavalier, E., Pottel, H.(2017). Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron.* 136(4):302-308.
- Dixon, F. J., Feldman, J. D., & Vazquez, J. J. (1961). Experimental Glomerulonephritis, The Pathogenesis of a Laboratory Model Resembling the Spectrum of Human Glomerulonephritis, *J Exp Med.* 113:899-920.
- Eagen, J.W. (1977). Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int.*, 11: 297–303.
- Ehrenreich, T. & Churg, J. (1968) Pathology of membranous nephropathy. *Pathol Annu.*, 3:145–186.
- Ehrenreich, T., Porush, J.G., Churg, J., Garfinkel, L., Glabman, S., Goldstein, M.H., Grishman, E., Yunis, S.L. (1976). Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.*, 295: 741–746.
- Ekström-Smedby, K. (2006). Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma - A review. *Acta Oncol.*, 45(3), 258–271.
- Faurschou, M., Sorensen, I. J., Mellemkjaer, L., Loft, A. G. R., Thomsen, B. S., Tvede, N., & Baslund, B. (2008). Malignancies in Wegener's granulomatosis: Incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol.*, 35(1), 100–105.
- Feng, Z., Wang, S., Huang, Y., Liang, X., Shi, W., & Zhang, B. (2016). A follow-up analysis of positron emission tomography/computed tomography in detecting hidden malignancies at the time of diagnosis of membranous nephropathy. *Oncotarget.*, 7(9), 9645–9651.
- 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., MENTOR Investigators (2019). Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 381(1), 36–46.
- Floege, J., Barbour, S. J., Cattran, D. C., Hogan, J. J., Nachman, P. H., Tang, S. C. W., Jack F M Wetzels, J.F.M., Cheung, M., Wheeler, D.C., Winkelmayr, W.C., Rovin, B.H., Conference Participants (2019). Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.*, 95(2), 268–280.
- Fresquet, M., Jowitt, T. A., Gummadova, J., Collins, R., O’Cualain, R., McKenzie, E. A., Lennon, R., Brenchley, P. E. (2015). Identification of a major epitope recognized by PLA2R autoantibodies in primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.*, 26(2), 302–313.
- Glasscock, R. J. (2009). Human Idiopathic Membranous Nephropathy — A Mystery Solved? *N. Engl. J. Med.*, 361(1), 81–83.
- Granata, F., Petraroli, A., Boilard, E., Bezzine, S., Bollinger, J., Vecchio, L. Del, Gelb, M.H., Lambeau, G., Marone, G., Triggiani, M. (2005). Activation of Cytokine Production by Secreted Phospholipase A 2 in Human Lung Macrophages Expressing the M-Type Receptor. *J Immunol.*, 174:464-474.
- Heymann, W., Hackel, D. B., Harwood, S., Wilson, S. G. F., & Hunter, J. L. P. (1959). Production of Nephrotic Syndrome in Rats by Freund’s Adjuvants and Rat Kidney Suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med.*, 100(4), 660–664.
- Hofstra, J M, & Wetzels, J. F. (2012). Anti-PLA<sub>2</sub>R antibodies in membranous nephropathy: ready for routine clinical practice? *Neth J Med.*, 70(3), 109–113.
- 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 A 2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.*, 23(10), 1735–1743.
- Honkanen, E. (1986) Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin*

*Nephrol*; 25: 122–128.

- Howman, A., Chapman, T. L., Langdon, M. M., Ferguson, C., Adu, D., Feehally, J., Gaskin, G.J., Jayne, D.R.W., O'Donoghue, D., Boulton-Jones, M., Mathieson, P. W. (2013). Immunosuppression for progressive membranous nephropathy : A UK randomised controlled trial. *Lancet.*, 381(9868), 744–751.
- Hoxha, E. & Huber, T. B. (2020). Tumorbasierte Induktion von Glomerulonephritiden. *Nephrologe*, 15, 71–80 (2020).
- Hoxha, E., Harendza, S., Zahner, G., Panzer, U., Steinmetz, O., Fechner, K., Helmchen, U., Stahl, R. a K. (2011). An immunofluorescence test for phospholipase-A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.*, 26(8), 2526–2532.
- Hoxha, E., Kneiler, U., Stege, G., Zahner, G., Thiele, I., Panzer, U., Harendza, S., Helmchen, U.M., Stahl, R. A. K. (2012). Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.*, 82(7), 797–804.
- Hoxha, E., Thiele, I., Zahner, G., Panzer, U., Harendza, S., & Stahl, R. A. K. (2014). Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.*, 25(6), 1357–1366.
- Hoxha, E., Wiech, T., Stahl, P. R., Zahner, G., Tomas, N. M., Meyer-Schwesinger, C., Wenzel, U., Janneck, M., Steinmetz, O.M., Panzer, U., Harendza, S., Stahl, R. A. K. (2016). A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.*, 374(20), 1995–1996.
- Hoxha, E., Beck, L. H., Wiech, T., Tomas, N. M., Probst, C., Mindorf, S., Meyer-Schwesinger, C., Zahner, G., Stahl, P.R., Schöpfer, R., Panzer, U., Harendza, S., Helmchen, U., Salant, D.J., Stahl, R. A. K. (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.
- Izzedine, H., Mateus, C., Boutros, C., Robert, C., Rouvier, P., Amoura, Z., & Mathian, A. (2017). Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant.*, 32(6), 936–942.
- Jones, D. B. (1957). Nephrotic Glomerulonephritis. *Am J Pathol*, 33: 313–329.

- Joven J, Villabona C, Vilella E, Masana L, Albertí R, Vallés M. (1990). Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* Aug 30;323(9):579-84.
- Kanigicherla, D., Gummadova, J., McKenzie, E. A., Roberts, S. A., Harris, S., Nikam, M., Poulton, K., McWilliam, L., Short, C.D., Vening, M., Brenchley, P. E. (2013). Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.*, 83(5), 940–948.
- Kao, L., Lam, V., Waldman, M., Glassock, R. J., & Zhu, Q. (2015). Identification of the immunodominant epitope region in phospholipase a2 receptor-mediating autoantibody binding in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.*, 26(2), 291–301.
- Kaplan B.S., Klassen J., Gault M.H. (1976). Glomerular injury in patients with neoplasia. *Ann Rev Med.*, 27:117—125.
- Kauffmann RH, Veltkamp JJ, Van Tilburg NH, Van Es LA. (1978) Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med.* 10; 65(4):607-13.
- Kerjaschki, D., & Farquhar, M. G. (1982). The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 79 (18), 5557–5561.
- Kerjaschki, D., Horvat, R., Binder, S., Susani, M., Dekan, G., Ojha, P. P., Hillemanns, P., Ulrich, W., Donini, U. (1987). Identification of a 400-kd protein in the brush borders of human kidney tubules that is similar to gp330, the nephritogenic antigen of rat Heymann nephritis. *Am J Pathol.*, 129(1), 183–191.
- Khazaei Z., Ghorat F., Jarrahi A. M., Adineh H. A., Sohrabivafa M., Goodarzi E. Global incidence and mortality of skin cancer by histological subtype and its relationship with the human development index (HDI); an ecology study in 2018, *WCRJ*; 6:e1265.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes. (2012). KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidnet International Supplements*, 2(2), 1–274.
- Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum in der der Helmholtz-Gemeinschaft. Letzte Aktualisierung 18.11.2014. Abstatz: Wie häufig sind GIST? [krebsinformationsdienst.de/tumorarten/gist/php](http://krebsinformationsdienst.de/tumorarten/gist/php). abgerufen am 07.02.2020.
- Kuhlmann U., Böhler J., Luft F.C., Alscher D.M., Kunzendorf U. (2015). 6. Auflage,



- Thieme (Verlag), Kapitel Membranöse Glomerulopathie, Seite 116-122.
- Kuroki, A., Shibata, T., Honda, H., Totsuka, D., Kobazashi, K., & Sugisaki, T. (2002). Glomerular and Serum IgG Subclasses in Diffuse Proliferative Lupus Nephritis, Membranous, Lupus Nephritis, and Idiopathic Membranous Nephropathy. *Intern Med.*, 41 (11), 936–942.
- Lai F.M., Lai K.N., Tam J.S., Lui S.F., To K.F., Li P.K. (1994). Primary glomerulonephritis with detectable glomerular hepatitis B virus antigens. *Am J Surg Pathol.* Feb; 18(2): 175-186.
- Lai, W. L., Yeh, T. H., Chen, P. M., Chan, C. K., Chiang, W. C., Chen, Y. M., Wu, K.D., Tsai, T. J. (2015). Membranous nephropathy: A review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of the Formosan Medical Association*, 114(2), 102–111.
- Lambeau, G. & Gelb, M. H. (2008). Biochemistry and Physiology of Mammalian Secreted Phospholipases A 2 *Annual Review of Biochemistry*, 77(1), 495–520.
- Lee, J. C., Yamauchi, H., Hopper, J. (1966). The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann. Intern. Med.* 64;41-51.
- Leeaphorn, N., Kue-A-Pai, P., Thamcharoen, N., Ungprasert, P., Stokes, M. B., & Knight, E. L. (2014). Prevalence of cancer in membranous nephropathy: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *American Journal of Nephrology*, 40(1), 29–35.
- 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 International*, 70(8), 1510–1517.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> abgerufen am 07.02.2020.
- Lindenmeyer, M. T., Eichinger, F., Sen, K., Anders, H.-J., Edenhofer, I., Mattinzoli, D., Kretzler, M. Rastaldi, M.P., Cohen, C. D. (2010). Systematic analysis of a novel human renal glomerulus-enriched gene expression dataset. *PloS One*, 5(7), e11545.
- Lin, F., Zhang, D., Chang, J. (2018) THSD7A-associated membranous nephropathy

- in a patient with neurofibromatosis type 1. *Eur J Med Genet*, 61(2):84–88.
- Lin, W., Li, H. Y., Lin, S., & Zhou, T. (2019). Efficacy and safety of tacrolimus vs cyclophosphamide in the therapy of patients with idiopathic membranous nephropathy: A meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy*, 13, 2179–2186.
- Llach F. (1985). Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int. Sep*;28(3):429-439.
- Lönnbro-Widgren, J., Ebefors, K., Mölne, J., Nyström, J., & Haraldsson, B. (2015). Glomerular IgG subclasses in idiopathic and malignancy-associated membranous nephropathy. *Clinical Kidney Journal*, 8(4), 433–439.
- Ma, H. P., Sandor, D. G. M., & Beck, L.H. (2013). The role of complement in membranous nephropathy Hong. *Semin Nephrol.* 2013, 33(6), 531–542.
- Mahmud, M., Pinnschmidt, H. O., Reinhard, L., Harendza, S., Wiech, T., Stahl, R. A. K. & Hoxha, E. (2019). Role of phospholipase A2 receptor 1 antibody level at diagnosis for long-term renal outcome in membranous nephropathy. *PLoS ONE*, 14(9), 1–17.
- Matsumoto, A., Matsui, I., Namba, T., Sakaguchi, Y., Mizuno, H., Shirayama, Y., Shimada, K., Hashimoto, N., Doi Y., Yamaguchi, S., Kubota, K., Oka, T., Mori, D., Akiyama, S., Hamano, T., Mizui, M., Takabatake, Y., Kaneko, T., Isaka, Y. (2019). VEGF-A links angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (ALHE) to THSD7A membranous nephropathy: a report of 2 cases. *Am J Kidney Dis*, 73(6):880–885.
- McQuarrie, E.P., Mackinnon, B., Stewart, G.A., Geddes, C.C.; Scottish Renal Biopsy Registry. (2010). Membranous nephropathy remains the commonest primary cause of nephrotic syndrome in a northern European Caucasian population. *Nephrol Dial Transplant.*, Mar;25(3):1009-10; author reply 1010-1.
- Mellors, R. C., Ortega, L. G., & Holman, H. R. (1957). Role of Gamma Globulins in Pathogenesis of Renal Lesions in Sestemic Lupus Erythemtosus and Chronic Membranous Glomerulonephritis, With an Observation on the Lupus Erythematosus Cell Reaction, *J Exp Med* (7), 191–202.
- Menon, S. & Valentini, R. P. (2010). Membranous nephropathy in children: Clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatric Nephrology*, 25(8), 1419–1428.
- Moses, E. K., Freed, K. A., Brennecke, S. P., & Rice, G. E. (1998). Distribution of the Phospholipase A2 Receptor Messenger RNA in Gestational Human Gestational

- Tissues. *Placenta*, 19(1), 35–40.
- Ohtani, H., Wakui, H., Komatsuda, A., Okuyama, S., Masai, R., Maki, N., Kigawa, A., Sawada, K., Imai, H. (2004). Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19(3), 574–579.
- Pani, A., Porta, C., Cosmai, L., Melis, P., Floris, M., Piras, D., Gallieni, M., Rosner, M., Ponticelli, C. (2016). Glomerular diseases and cancer: evaluation of underlying malignancy. *Journal of Nephrology*, 29(2), 143–152.
- Pelosof, L. C., & Gerber, D. E. (2010). Paraneoplastic syndromes: An approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.*, 85(9), 838–854.
- Person, F., Rinschen, M.M., Brix, S.R., Wulf, S., de las Mercedes Noriega, M., Fehrle, W., Schmitz, J., Schwarz, A., Ivanyi, P., Steinmetz, O.M., Reinhard, L., Hoxha, E., Zipfel, P.F., Bräsen, J.H. & Wiech, T. (2019). Bevacizumab-associated glomerular microangiopathy. *Mod Pathol* 32(5):684–700.
- Polanco, N., Gutiérrez, E., Covarsí, A., Ariza, F., Carreño, A., Vigil, A., Baltar, J., Fernández-Fresendo, G., Martín, C., Pons, S., Lorenzo, D., Lorenzo, D., Bernis, C., Arrizabalga, P., Fernández-Júarez, G., Barrio, V., Sierra, M., Castellanos, I., Espinosa, M., Rivera, F., Oliet, A., Fernández-Vega, F., Praga, M. (2010). Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.*, 697–704.
- 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., Segani, 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 (3), 444–450.
- Ponticelli, C., Passerini, P., Salvadori, M., Manno, C., Viola, B.F., Pasquali, S., Mandolfo, S., Messa, P. (2006). A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis.*; 47: 233–240.
- Pourcine, F., Dahan, K., Mihout, F., Cachanado, M., Brocheriou, I., Debiec, H., & Ronco, P. (2017). Prognostic value of PLA2R autoimmunity detected by

- measurement of anti-PLA2R antibodies combined with detection of PLA2R antigen in membranous nephropathy: A single-centre study over 14 years. *PLoS ONE*, 12(3), 1–18.
- Qin, W., Beck, L. H., Zeng, C., Chen, Z., Li, S., Zuo, K., Salant, D.J., Liu, Z. (2011). Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.*, 22(6), 1137–1143.
- Qu, Z., Liu, G., Li, J., Wu, L.H., Tan, Y., Zheng, X., Ao, J., Zhao, M.H. (2012). Absence of glomerular IgG4 deposition in patients with membranous nephropathy may indicate malignancy. *Nephrol Dial Transplant.* May;27(5):1931-1937.
- Qu, Z., Zhang, M.F., Cui, Z., Wang, J., Wang, M., Zhang, Y.M., Wang, F., Wang, X., Meng, .LQ., Cheng, X.Y., Liu, G., Zhao, M.H. (2018). Antibodies against M-Type Phospholipase A2 Receptor May Predict Treatment Response and Outcome in Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol.*, 48(6):438-446.
- Reckelhoff, J. F., Hennington, B. S., Glover Moore, A., Blanchard, E. J., & Cameron, J. (1998). Gender differences in the renal nitric oxide (NO) system. *American Journal of Hypertension*, 11(97), 97–104.
- Reinhard, L., Zahner, G., Menzel, S., Koch-Nolte, F., Stahl, R. A. K. & Hoxha, E. (2020). Clinical Relevance of Domain-Specific Phospholipase A2 Receptor 1 Antibody Levels in Patients with Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.*, 31(1), 197–207.
- Remmele, W., Anemüller, W., Dellling, G., Helmchen, U., Helpap, B., Mohr, W., Schubert, G.E., Städter, F., Störkel, S., Tronnier, M., Wolff, H.H. (1997). Pathologie 5: W. Männliches Genitale, Niere, Ableitende Harnwege und Urethra, Skelettsystem, Gelenke, Sehnen und Sehnengleitgewebe, Bursen, Faszien, Haut. Remmele (Herausgeber), Springer (Verlag). Seite S. 117-119.
- Ren, S., Wang, Y., Xian, L., Toyama, T., Jardine, M., Li, G., Perkovic, V. Hong, D. (2017). Comparative effectiveness and tolerance of immunosuppressive treatments for idiopathic membranous nephropathy: A network meta-analysis. *PLoS ONE*, 12(9), 1–15.
- Rihova, Z., Honsova, E., Merta, M., Jancova, E., Rysava, R., Reiterova, J., Zabka, J., Tesar, V. (2005). Secondary membranous nephropathy – one center experience. *Ren Fail*; 27: 397–402.
- Robert Koch-Institut (Hrsg.), & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in

- Deutschland e.V. (Hrsg.). (2017). Krebs in Deutschland für 2013 / 2014 Krebs in Deutschland. Berlin, 11. Ausgabe.  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html;jsessionid=528E4BEA36A85F214D5AE6F3487790AA.1\\_cid363](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html;jsessionid=528E4BEA36A85F214D5AE6F3487790AA.1_cid363).
- Ronco, P. M. (1999). Paraneoplastic glomerulopathies: New insights into an old entity. *Kidney International*, 56(1), 355–377.
- Ronco, P., & Debiec, H. (2015). Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet.*, 385(9981), 1983–1992.
- Row P.G., Cameron J.S., Turner D.R., Evans D.J., White R.H.R., Ogg C.S., Chantler C., Brown C.B. (1975). Membranous nephropathy: Long-term follow-up and association with neoplasia. *Ateneo Parmense Acta Biomed.* Sep-Oct;46(5):433-454.
- Sandin, S., Hjalgrim, H., Glimelius, B., Rostgaard, K., Pukkala, E., Askling, J. (2006) Incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Sweden, Denmark, and Finland from 1960 through 2003: an epidemic that was. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Jul;15(7):1295-300.
- Seitz-Polski, B., Dolla, G., Payré, C., Girard, C. A., Polidori, J., Zorzi, K., Birgy-Barelli, E., Jullien, P., Courivaud, C., Krummel, T., Benzaken, S., Bernard, G., Burtey, S., Mariat, C., Esnault, V.L.M., Lambeau, G. (2016). Epitope spreading of autoantibody response to PLA2R associates with poor prognosis in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.*, 27(5), 1517–1533.
- Silliman, C. C., Moore, E. E., Zallen, G., Gonzalez, R., Johnson, J. L., Elzi, D. J., Meng, X., Hanasaki, K., Ishizaki, J., Arita, H., 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, 1102–1113.
- Stahl, P. R., Hoxha, E., Wiech, T., Schröder, C., Simon, R., & Stahl, R. A. K. (2017). THSD7A expression in human cancer. *Genes Chromosomes and Cancer*, 56(4), 314–327.
- Swaminathan S.L., Melton L.J., Bergstralh E.J., Leung N., Fervenza F.C. (2006). Changing incidence of glomerular disease in the Olmstead County: A 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 1: 483–487.
- Taguchi, S., Koshikawa, Y., Ohyama, S., Miyachi, H., Ozawa, H., & Asada, H. (2019). Thrombospondin type-1 domain-containing 7A-associated membranous

- nephropathy after resection of rectal cancer: A case report. *BMC Nephrology*, 20(1), 1–6.
- Takano, T., Elimam, H., & Cybulsky, A. V. (2013). Complement-mediated cellular injury. *Seminars in Nephrology*, 33(6), 586–601.
- Therapiekonzepte Onkologie (1995), Seeber, S. und Schütte, J. (Hrsg), Kapitel Gallenblasen-/ Gallengangkarzinom von C.J.A. Punt. 2. Aufl. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York. Seite 547.
- Tomas, N. M., Beck, L. H., Meyer-Schwesinger, C., Seitz-Polski, B., Ma, H., Zahner, G., Dolla, G., Hoxha, E., Helmchen, U., Dabert-Gay, A., Debayle, D., Merchant, M., Klein, J., Salent, D.J., Stahl, R.A.K., Lambeau, G. (2014). Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. Changes, *N Engl J Med* 29(6), 997–1003.
- Tomas, N. M., Meyer-Schwesinger, C., Von Spiegel, H., Kotb, A. M., Zahner, G., Hoxha, E., Helmchen, U., Endlich, N., Koch-Nolte, F., Stahl, R. A. K. (2017). A heterologous model of thrombospondin type 1 domain-containing 7a-associated membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.*, 28(11), 3262–3277.
- Van Damme, B.J., Fleuren, G.J., Bakker, W.W., Vernier, R.L., Hoedemaeker, P.J. (1978). Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. V. Fixed glomerular antigens in the pathogenesis of heterologous immune complex glomerulonephritis. *Lab Invest.*, 38: 502–510.
- Van der Zee, J.S. & Aalberse, R.C. (1991). The role of IgG in immediate-type hypersensitivity. *Eur Respir J Suppl*; 13: 91s–96s.
- Von Haxthausen, F., Reinhard, L., Pinnschmidt, H. O., Rink, M., Soave, A., Hoxha, E., & Stahl, R. A. K. (2018). Antigen-Specific IgG Subclasses in Primary and Malignancy-Associated Membranous Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, 9(December), 3035.
- Wang, J., Cui, Z., Lu, J., Probst, C., Zhang, Y. M., Wang, X., Qu, Z., Wang, F., Meng, L., Cheng, X., Liu, G., Debiec, H., Ronco, P., Zhao, M. H. (2017). Circulating antibodies against thrombospondin type-i domain-containing 7A in chinese patients with idiopathic membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(10), 1642–1651.
- Wetzels, J.F.M. (2018). Antibodies Against M-Type Phospholipase Receptor and Prediction of Outcome in Membranous Nephropathy: We are Not There Yet. *Am J Nephrol.* 48(6):434–437.

- Wiech, T., Noriega, M., Hoxha, E., & Stahl, R. A. K. (2015). Neues zur membranösen Glomerulonephritis. *Der Nephrologe*, 10(4), 279–285.
- Wiech, T., Stahl, R.A.K. & Hoxha, E. (2019) Diagnostic role of renal biopsy in PLA<sub>2</sub>R1-antibody-positive patients with nephrotic syndrome. *Mod Pathol* 32, 1320–1328.
- Zeng, C.H., Chen, H.M., Wang, R.S., Chen, Y., Zhang, S.H., Liu, L., Li, L.S., Liu, Z.H. (2008). Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *Am J Kidney Dis*; 52: 691–698.
- Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2019), Krebs in Deutschland für 2015/2016, Kapitel Non Hodgkin Lymphome, S.126- 130, 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut, Berlin. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Non-Hodgkin-Lymphome/non-hodgkin-lymphome\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Non-Hodgkin-Lymphome/non-hodgkin-lymphome_node.html) aufgerufen 07.02.2020.
- Zhang, Z., Gong, T., Rennke, H.G., Hayashi, R. (2019) Duodenal schwannoma as a rare association with membranous nephropathy: a case report. *Am J Kidney Dis* 73(2):278–280.
- Zvaritch, E., Lambeau, G., & Lazdunski, M. (1996). Endocytic properties of the M-type 180-kDa receptor for secretory phospholipases A<sub>2</sub>. *J Biol Chem.*, 271(1), 250–257.

## **10. Danksagung**

Mein Dank gilt allen Personen, die direkt oder indirekt zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Hierbei ist insbesondere mein Betreuer PD Dr. med. Elion Hoxha zu nennen, der mir stets mit viel Geduld und großem Enthusiasmus zur Seite stand. Danke für entscheidende Anregungen in der Planung und Umsetzung und für die fruchtbaren Diskussionen und Gespräche.

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Rolf Stahl vor allem für die Gründung des Nierenregisters und allen Mitarbeitern, die an der Datenerhebung beteiligt waren. In diesem Zusammenhang seien Eugen Kinzler und Samaneh Liagos erwähnt.

Vielen Dank an meine Freunde Angelina Hackmann und Anke Bloemer für das Korrekturlesen der fertigen Arbeit.

Ich möchte mich bei meinen Eltern und Geschwistern für die tatkräftige und liebevolle Unterstützung während meines Medizinstudiums und in der Zeit, in der ich mich der Doktorarbeit gewidmet habe, bedanken. Ein großes Dankeschön an Fabian Kroon, der mich in allen Phasen dieser Arbeit auf verschiedene Weisen unterstützt hat.



## **11. Lebenslauf**

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## **12. Eidesstattliche Erklärung**

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

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

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

Unterschrift: .....