

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Zentrum für Innere Medizin

III. Medizinische Klinik und Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. med. Tobias B. Huber

## **Retrospektive Auswertung der Behandlung der Minimal-Change-Glomerulonephritis und der fokalen segmentalen Glomerulosklerose mit niedrig dosiertem Cyclosporin A**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Ann-Kathrin Möllmann

aus Wilhelmshaven

Hamburg 2022

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 24.10.2022**

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

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

**Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Elion Hoxha**

## **Meiner Familie**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1 Pathogenese.....	9
1.2 Histologie .....	13
1.3 Therapie.....	15
1.3.1. Supportive Therapie.....	15
1.3.2 Therapie des steroidsensiblen nephrotischen Syndroms bei Kindern.....	16
1.3.3 Therapie des häufig relapsierenden und steroidabhängigen nephrotischen Syndroms bei Kindern.....	17
1.3.4 Therapie des steroidresistenten nephrotischen Syndroms bei Kindern .....	18
1.3.5 Therapie der MCGN bei Erwachsenen.....	20
1.3.6 Therapie der FSGS bei Erwachsenen.....	23
<b>2 Arbeitshypothese und Fragestellung</b> .....	<b>27</b>
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>28</b>
3.1 Patient:innenauswahl.....	28
3.1.1 Einschlusskriterien .....	28
3.1.2 Ausschlusskriterien .....	28
3.2 Beobachtungszeitraum .....	28
3.3 Beobachtungsgruppen.....	29
3.4 Erfassung der Patient:innendaten.....	30
3.5 Definitionen .....	31
3.5.1 Komplettremission.....	31
3.5.2 Partielle Remission .....	31
3.5.3 Relaps der Proteinurie .....	32
3.5.4 Steroidresistenz .....	32
3.5.5 Steroidabhängigkeit .....	32
3.5.6 Häufig relapsierendes nephrotisches Syndrom .....	32
3.5.7 Unbekanntes Steroidverhalten .....	33
3.6 Statistische Auswertung .....	33
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>35</b>
4.1 Diagnosen und Medikation bei Studienbeginn.....	36

4.2	<i>Initiale immunsuppressive Therapie</i> .....	38
4.2.1	Erstlinien-Therapie bei MCGN-Patient:innen .....	38
4.2.2	Erstlinien-Therapie bei FSGS-Patient:innen .....	41
4.3	<i>Zweitlinien-Immunsuppression während der Studie bei MCGN-Patient:innen</i> .....	44
4.3.1	Zweitlinien-Therapie nach Versagen der Therapie mit niedrig dosiertem CsA bei MCGN-Patient:innen .....	44
4.3.2	Zweitlinien-Therapie nach Versagen der Therapie mit hoch dosiertem CsA bei MCGN-Patient:innen .....	46
4.3.3	Zweitlinien-Therapie nach Versagen der Therapie mit Rituximab bei MCGN-Patient:innen .....	47
4.4	<i>Zweitlinien Immunsuppression während der Studie bei FSGS-Patient:innen</i> .....	47
4.4.1	Zweitlinien-Therapie nach Versagen der Therapie mit niedrig dosiertem CsA bei FSGS-Patient:innen .....	48
4.4.2	Zweitlinien-Therapie nach Versagen der Therapie mit hoch dosiertem CsA bei FSGS-Patient:innen .....	48
4.4.3	Zweitlinien-Therapie nach Versagen der Therapie mit Rituximab bei FSGS-Patient:innen .....	49
4.5	<i>Rituximab-Wirkung als Erst- und Zweitlinien-Therapie</i> .....	49
4.5.1	Erst- und Zweitlinien-Therapie mit Rituximab bei MCGN-Patient:innen.....	49
4.5.2	Erst- und Zweitlinien-Therapie mit Rituximab bei FSGS-Patient:innen.....	51
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>53</b>
5.1	<i>Patient:innenkohorte</i> .....	54
5.2	<i>MCGN-Patient:innen</i> .....	55
5.3	<i>FSGS-Patient:innen</i> .....	59
5.4	<i>Stärken und Schwächen</i> .....	62
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>64</b>
6.1	<i>Summary</i> .....	65
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>67</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>69</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>69</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>71</b>

<b>11 Danksagung .....</b>	<b>82</b>
<b>12 Lebenslauf.....</b>	<b>83</b>
<b>13 Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>84</b>
<b>14 Anhang .....</b>	<b>85</b>

# 1 Einleitung

Die Minimal-Change-Glomerulonephritis (MCGN) und die fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS) sind Podozytopathien und häufige Auslöser für ein nephrotisches Syndrom (Muller-Deile et al., 2019). Bei Kindern über einem Jahr stellt die MCGN mit 70 – 90 % der Fälle den häufigsten Grund eines idiopathischen nephrotischen Syndroms dar. Mit dem Eintritt in die Pubertät verschiebt sich diese Verteilung zugunsten anderer Glomerulonephritiden, wie der FSGS und der membranösen Glomerulonephritis (Eddy und Symons, 2003; Floege und Amann, 2016). Bei Erwachsenen ist die MCGN bei 10 – 25 % der Fälle für das nephrotische Syndrom verantwortlich, während die FSGS bei ca. 35 % der Fälle die zugrundeliegende Krankheit darstellt (Haas et al., 1997). Die FSGS ist unter den primären Glomerulonephritiden der häufigste Grund einer terminalen Niereninsuffizienz bei Erwachsenen in den USA (Kitiyakara et al., 2004). Sowohl die MCGN als auch die primäre FSGS treten bei Erstmanifestation häufig als relativ plötzliches nephrotisches Syndrom mit einer Proteinurie > 3,5 g/Tag, Ödemen, Hyperlipidämie und einer Hypoalbuminämie auf (Hommos et al., 2017; Waldman et al., 2007). Darüber hinaus kann es zu Mikrohämaturien kommen. Etwa 40 – 50 % aller MCGN-Patient:innen präsentieren sich initial mit einer arteriellen Hypertonie (Ganesh et al., 2018; Waldman et al., 2007). Bei Erstmanifestation oder im Laufe der Erkrankung kann es aufgrund einer Immunglobulin-Depletion und veränderten T-Zell-Funktion zu Infektionen der Atemwege, einer Sepsis oder Peritonitis kommen (Shalhoub, 1974; Park und Shin, 2011). Darüber hinaus kann das nephrotische Syndrom Komplikationen wie durch eine Hyperkoagulabilität begünstigte Thrombosen und ein akutes Nierenversagen verursachen (Cameron, 1987). Unter Kindern mit nephrotischem Syndrom herrscht ein hohes Ansprechen (80 – 90 %) auf eine initiale Steroid-Therapie und die Patient:innen zeigen ein steroidsensibles nephrotisches Syndrom (Tab. 1) (Koskimies et al., 1982). Im Laufe der Zeit entwickelt jedoch ein Großteil (80 %) dieser Kinder Rezidive, die bei etwa der Hälfte einen häufig relapsierenden Verlauf zeigen oder zu einer Steroidabhängigkeit führen (Koskimies et al., 1982; Tarshish et al., 1997). Die Steroidsensibilität bei Erwachsenen mit einer MCGN beträgt ungefähr 75 %, unterdessen erfahren mehr als 50 % der Patient:innen im Laufe ihrer Erkrankung Relapse der Proteinurie und bis zu 30 % der Patient:innen entwickeln eine häufig relapsierende MCGN oder steroidabhängige MCGN (Korbet et al., 1988; Nolasco et al., 1986; Tse et al., 2003). Eine Steroidresistenz unter erwachsenen MCGN-Patient:innen tritt bei ungefähr 10 – 20 % der Fälle ein (Vivarelli et al., 2017). Bei FSGS-Patient:innen kommt es bei bis zu 50 % der Fälle zu steroidresistenten Verläufen (Bose et al., 2014) und sehr selten zu einer spontanen Remission (bei weniger als 5 % der Patient:innen (Korbet, 1999)).

	Definitionen für Erwachsene	Definitionen für Kinder
Komplette Remission	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinurie &lt; 0,3 g/Tag oder &lt; 300 mg/g Kreatinin im Urin</li> <li>• Serumkreatinin im Normbereich</li> <li>• Serumalbumin &gt; 3,5 g/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinurie &lt; 200 mg/g Kreatinin im Urin oder unauffälliger Urinstix an 3 aufeinanderfolgenden Tagen</li> </ul>
Partielle Remission	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion der Proteinurie auf 0,3 – 3,5 g/Tag und &gt; 50%ige Reduktion vom Ausgangswert der Proteinurie</li> <li>• Stabiles Serumkreatinin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 50%ige Reduktion der Ausgangsproteinurie und Proteinurie &gt; 200 mg/g Kreatinin im Urin aber &lt; 2000 mg/g Kreatinin im Urin</li> </ul>
Steroid-sensibilität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erreichen einer kompletten Remission im Rahmen der Initialtherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erreichen einer kompletten Remission im Rahmen der Initialtherapie</li> </ul>
Steroidresistenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapierefraktäre Proteinurie trotz einer Steroid-Therapie &gt; 4 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Ausbleiben einer kompletten Remission nach 8 Wochen Steroid-Therapie</li> </ul>
Steroid-abhängigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relaps während einer Steroid-Therapie oder</li> <li>• innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung einer Steroid-Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 aufeinanderfolgende Relapse innerhalb von 6 Monaten nach Therapieansprechen oder</li> <li>• Relaps innerhalb von 14 Tagen nach Reduktion der Steroide</li> </ul>
Häufig relapsierend	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 2 Relapse innerhalb von 6 Monaten</li> <li>• ≥ 4 Relapse in 12 Monaten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 2 Relapse innerhalb von 6 Monaten nach Therapieansprechen oder</li> <li>• ≥ 4 Relapse in einer Zeitspanne von 12 Monaten</li> </ul>

Tab. 1: Klinische Definitionen für Erwachsene und Kinder mit MCGN oder FSGS, basierend auf (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021).

Patient:innen, deren Proteinurie nicht gesenkt werden kann, neigen zu einem zügigen Fortschritt der Nierenschädigung (Orth und Ritz, 1998) und unterliegen einer 50%igen Wahrscheinlichkeit, innerhalb von fünf bis acht Jahren ein terminales Nierenversagen zu entwickeln (Korbet, 1999). Das Vollbild eines akuten Nierenversagens entwickeln etwa die Hälfte der wegen eines nephrotischen Syndroms im Krankenhaus behandelten Kinder (Rheault et al., 2015) und ungefähr 20 % der Erwachsenen (Waldman et al., 2007).

Die Leitlinie „Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)“ für Glomerulonephritiden empfiehlt grundsätzlich eine Nierenbiopsie im Rahmen der Diagnosesicherung. Eine Ausnahme stellt hierbei lediglich das steroidsensible nephrotische Syndrom des Kindes dar, bei dem nur in Ausnahmefällen (z. B. bei atypischen Verläufen) eine Nierenbiopsie durchgeführt werden sollte (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021).

## 1.1 Pathogenese

Die Pathogenese beider glomerulären Erkrankungen kann in eine primäre, eine sekundäre und im Fall der FSGS noch in eine genetische Form unterschieden werden. Bei den primären Formen der MCGN und FSGS werden zirkulierende Faktoren als Auslöser der Erkrankungen vermutet. Um welche zirkulierenden Faktoren es sich hierbei handelt, konnte in Studien bisher nicht zweifelsfrei belegt werden. Die Präsenz dieses Faktors soll die Permeabilität der glomerulären Filtrationsbarriere steigern und dessen Stabilität beeinträchtigen, was letztendlich in eine Proteinurie mündet (Maas et al., 2014). Die glomeruläre Filtrationsbarriere des Menschen wird aus drei Bestandteilen gebildet: dem innenliegenden Endothel, der Basalmembran und den Podozyten mit ihren ineinandergreifenden Fußfortsätzen. Diese Fußfortsätze sind wiederum mithilfe der Schlitzmembranen untereinander verbunden. Die Podozyten bilden Proteine, die eine wichtige Rolle in der Signaltransduktion und Stabilität des Aktin-Zytoskeletts spielen (Tryggvason et al., 2006).

Im Jahr 1974 wurde aufgrund indirekter Hinweise das erste Mal ein zirkulierender Faktor, ausgehend von dysregulierten T-Zellen, als Ursache für die Entwicklung der MCGN und FSGS vermutet. Wegweisend hierfür waren die Abwesenheit von Antikörperablagerungen in der Niere, die Steroidsensibilität der MCGN und das gemeinsame Auftreten mit einem Hodgkin-Lymphom (Shalhoub, 1974). Koyama et al. (1991) konnten zeigen, dass T-Zell Hybridome von MCGN-Patient:innen einen Permeabilitätsfaktor synthetisierten, welcher bei Injektion in Ratten ein nephrotisches Syndrom auslöste. Bertelli et al. (2016) postulierten in ihrer Studie eine multifaktorielle Pathogenese der primären MCGN mit Beteiligung des angeborenen Immunsystems und dessen Komponenten. In aktiven Phasen der Erkrankung konnte ein Missverhältnis in der T-Zell-Population festgestellt werden. Hierbei traten vermehrt CD8+ T-Zellen sowie TH2-Zellen und deren Zytokine auf (Sahali et al., 2014; van den Berg und Weening, 2004). Während eines Relapses konnten erhöhte Konzentrationen von TNF-alpha und Interleukin (IL)-13 festgestellt werden (Yap et al., 1999). Andere Erkrankungen wie z. B. das Asthma bronchiale und die Psoriasis gehen ebenfalls mit einer erhöhten IL-13-Exkretion einher, jedoch sieht man hier keine nephrotischen Syndrome, was IL-13 als singulären Auslöser eines nephrotischen Syndroms unwahrscheinlich macht (Sahali et al., 2014). Darüber hinaus wurden bei MCGN-Patient:innen niedrigere Zahlen an regulatorischen T-Zellen (Treg) gemessen, was mit dem Ausmaß der Proteinurie zu korrelieren scheint (Bertelli et al., 2011; Bertelli et al., 2016; Liu et al., 2011). Aufgrund klinisch erfolgreicher Verläufe nach Therapie des nephrotischen Syndroms mit dem monoklonalen anti-CD20-Antikörper Rituximab wird eine Rolle der B-Zellen an der Pathogenese des nephrotischen Syndroms vermutet (Vivarelli et al., 2017). Durch eine Bindung an CD20-Oberflächenmoleküle, die überwiegend auf B-Zellen zu finden sind, kommt es zu einer Depletion der Zellen. Bisher ist

unklar, ob die antiproteinurische Wirkung des CD20-Antikörpers auf dem Mechanismus der B-Zell-Depletion oder auf einer anderen Wirkweise beruht (Fornoni et al., 2011). Obwohl CD20 ein typisches B-Zell-Oberflächenantigen ist, wird es auch auf T-Zellen exprimiert (Hultin et al., 1993). Für CD20+ T-Zellen wurde eine wichtige Rolle bei anderen Autoimmunerkrankungen wie der Multiplen Sklerose beschrieben (Schuh et al., 2016). Die Rolle bei Glomerulonephritiden ist unklar, jedoch weist der Krankheitsverlauf eines MCGN Patienten mit Rituximab auf eine mögliche Rolle von CD20+ T-Zellen bei Glomerulonephritiden hin. In diesem Fall erfolgte eine Rituximab Therapie bei einem Patienten mit relapsierender MCGN. Ein Relaps nach Rituximab Therapie konnte trotz nicht nachweisbarer CD20+ B-Zellen erfolgreich mit Rituximab therapiert werden und zuvor nachweisbare CD20+ T-Zellen waren nach Erlangung der Remission nicht mehr nachweisbar (Webendörfer et al., 2020). In einer Studie mit Kindern mit steroidabhängigem oder häufig relapsierendem nephrotischem Syndrom konnte eine Assoziation der B-Zell-Erhöhung und der Wahrscheinlichkeit eines Relapses gezeigt werden (Colucci et al., 2016). Allerdings wurden auch fortbestehende Remissionen trotz ansteigender B-Zell-Zahlen beobachtet (Sellier-Leclerc et al., 2012). Die Halbwertszeit des CD20-Antikörpers Rituximab bei einer standardmäßigen Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KO) betrug zehn bis 15 Tage in einer Studie an Patient:innen mit steroidabhängigem nephrotischem Syndrom (Kamei et al., 2009). Bei Patient:innen mit einem low-grade oder folliculären Non-Hodgkin-Lymphom konnte noch sechs Monate nach Verabreichung des monoklonalen Antikörpers ein Serumspiegel des Medikaments nachgewiesen werden (Berinstein et al., 1998), diese persistierende Konzentration über Monate konnte auch bei Patient:innen gezeigt werden, die Rituximab vor einer Nierentransplantation erhielten (Vieira et al., 2004).

Als weiterer Pathomechanismus der Entstehung des nephrotischen Syndroms wurde eine veränderte anionische Ladung der glomerulären Basalmembran bei Patient:innen mit MCGN beschrieben (Abb. 1) (Carrie et al., 1981; Guasch et al., 1993). In einem Mausmodell konnte gezeigt werden, dass die podozytären Moleküle Nephrin und Podocalyxin bei Mäusen mit nephrotischem Syndrom vermindert sialyliert wurden, was zu einer Entwicklungsstörung der Podozyten und somit der glomerulären Filtrationsbarriere führte (Weinhold et al., 2012). In einigen Studien wird auch die Auffassung vertreten, dass es sich bei der MCGN und der FSGS um die gleiche Erkrankung in unterschiedlichen Stadien handelt. Hierbei stellt die FSGS das weiter fortgeschrittene und schwieriger zu behandelnde Stadium dar (Maas et al., 2016). Allerdings gibt es ebenso Stimmen, die sich gegen eine gemeinsame Entität der FSGS und MCGN aussprechen, womit die Thematik bisher ungeklärt bleibt (Cara-Fuentes et al., 2014).

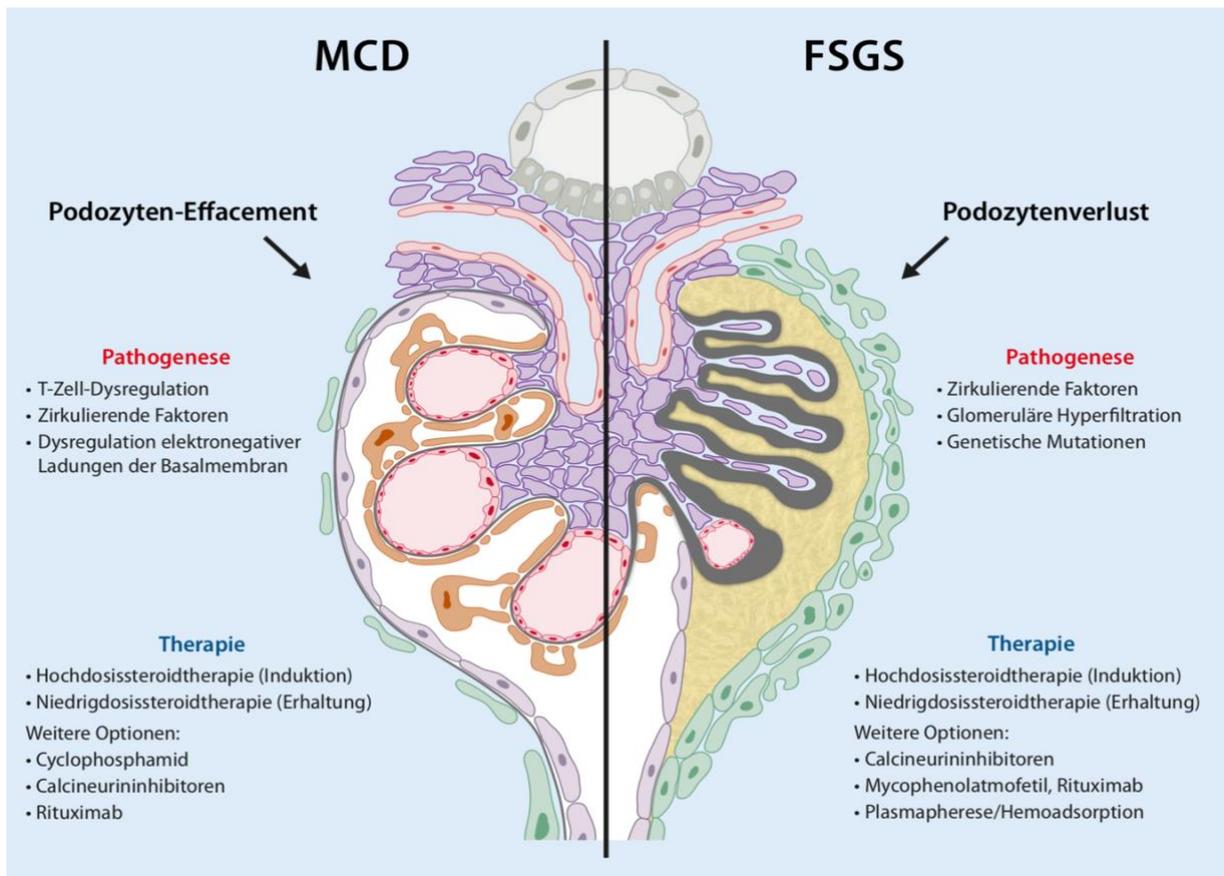


Abb. 1: Vergleichende Darstellung der Pathophysiologie und der Therapiestrategien bei MCGN und FSGS. FSGS = fokal segmentale Glomerulosklerose, MCD = MCGN (Minimal-Change-Glomerulonephritis). Aus Müller-Deile et al., 2019

Die sekundären Formen der MCGN und FSGS können durch unterschiedliche Auslöser herbeigeführt werden (Tab. 2). Die sekundäre FSGS entsteht in der Regel aufgrund einer Reduktion der funktionierenden Nephronen-Anzahl und der damit einhergehenden glomerulären Hyperfiltration der gesunden Nephronen (Sethi et al., 2015). Sie zeigt häufig einen anderen klinischen Verlauf verglichen mit der primären FSGS. So wiesen Patient:innen mit einer sekundären Form der FSGS trotz zum Teil hoher Proteinurie weniger häufig eine Hypoalbuminämie auf (D'Agati et al., 2016; Praga et al., 1999). Histologisch stellen sich die Fußfortsatzverschmelzungen bei Patient:innen mit sekundärer FSGS weniger diffus beziehungsweise lokaler als bei Patient:innen mit einer primären Form der Erkrankung dar (Kriz und Lemley, 2017).

Sekundäre MCGN (Niaudet und Boyer, 2009; Vivarelli et al., 2017)	Sekundäre FSGS (Hindocha et al., 2015; Karras et al., 2005; De Vriese et al., 2018; Kim et al., 2016)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergien (z. B. Pollen, Lebensmittelallergien, Katzenhaar)</li> <li>• Malignome (z. B. Kolonkarzinom, Leukämie, (Non-)Hodgkin-Lymphome)</li> <li>• Infektionen (viral, parasitär)</li> <li>• Autoimmunerkrankungen (z. B. Zöliakie systemischer Lupus erythematoses, Myasthenia gravis)</li> <li>• Medikamente (z. B. NSAR, Lithium, Tyrosinkinase-Inhibitoren, D-Penicillamin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei initial reduzierter Nephronanzahl (z.B. Oligomeganephronie, unilaterale Nierenagenesie, niedriges Geburtsgewicht)</li> <li>• bei initial normaler Nephronanzahl (z.B. Übergewicht, iatrogene Reduktion an Nierengewebe, Sichelzellanämie, andere fortgeschrittene Nierenerkrankung in dessen Folge eine deutliche Reduktion an funktionalen Nephronen vorliegt)</li> <li>• Schlaf-Apnoe-Syndrom, congenitale zyanotische Herzfehler, Nierenarterienstenose, arterielle Hypertonie, Thymome, Lymphome</li> <li>• drogen- oder medikamenteninduziert (z.B. Heroin, Lithium, Interferon, Sirolimus, Pamidronat)</li> </ul>

Tab. 2: Einige der wichtigsten Auslöser für sekundäre Formen der MCGN und FSGS. NSAR = Nicht-steroidale Anti-Rheumatika.

Bei nahezu 30 % der < 25-jährigen Patient:innen mit steroidresistentem nephrotischem Syndrom liegt der Erkrankung eine genetische Mutation zu Grunde (Lovric et al., 2016). Unter den mit einem steroidresistenten nephrotischen Syndrom assoziierten Mutationen sind Mutationen im NPHS1 Gen, welches für Nephrin codiert (Kestila et al., 1998), Mutationen im NPHS2 Gen, das für Podocin codiert (Boute et al., 2000), sowie Mutationen im ACTN4 Gen, welches für Alpha-actinin 4 (Kaplan et al., 2000) codiert, besonders häufig. Hierbei bilden Mutationen an den Genen für Nephrin und Podocin den größten Anteil mit 13,5 % und 12,0 % (Santin et al., 2011). Bei früher Manifestation der Erkrankung im Neugeborenen- und Kindesalter handelt es sich häufig um rezessive Genmutationen, während eine Erstmanifestation im Jugend- und frühen Erwachsenenalter für eine dominante Mutation spricht (Sadowski et al., 2015). Bei Afroamerikaner:innen konnten im Vergleich zur weißen Bevölkerung eine höhere Inzidenz der FSGS und ein schlechteres renales Überleben festgestellt werden. Wahrscheinlich ist dies das Resultat eines höheren Anteils an genetischen Mutationen in dieser Population, in welcher insbesondere das Risikoallel APOL1 vermehrt gefunden werden konnte (D'Agati et al., 2011).

## 1.2 Histologie

Eine standardisierte histologische Klassifizierung der FSGS wurde durch D'Agati et al. (2004) vorgeschlagen und beinhaltet fünf Unterklassen der FSGS (Tab. 3): *tip* Läsion, perihiläre Variante, zelluläre Variante, kollabierende Variante und *not otherwise classified* (NOS).

Klassifikation	Kriterien
<i>Tip</i> Läsion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> segmentale Läsion am Harmpol in Form einer Adhäsion/Zusammenschluss der Podozyten</li> <li>• Histologie entspricht nicht jener der kollabierenden oder perihilären Variante</li> </ul>
Perihiläre Variante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> Glomerulus bzw. <math>\geq 50\%</math> der von segmentaler Sklerose betroffenen Glomeruli sind von einer perihilären Hyalinose betroffen</li> <li>• Histologie entspricht nicht jener der <i>tip</i> Läsion, zellulären oder kollabierenden Variante</li> </ul>
Zelluläre Variante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> Glomerulus mit segmentalem Befall und Verschluss der Kapillaren in Form von Zellvermehrung</li> <li>• +/- Schaumzellen und Fragmentierung der Zellkerne</li> <li>• Histologie entspricht nicht jener der <i>tip</i> Läsion und der kollabierenden Variante</li> </ul>
Kollabierende Variante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> segmental/global kollabierender Glomerulus</li> <li>• Podozyten Hyperplasie + Hypertrophie</li> </ul>
<i>Not otherwise classified</i> (NOS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> Glomerulus mit segmentaler Vermehrung der extrazellulären Matrix und verstrichenem Kapillarvolumen</li> <li>• Keine der anderen histologischen Klassifikationen zutreffend</li> </ul>

Tab. 3: Histologische Klassifikation der FSGS, basierend auf (D'Agati et al., 2004).

Sie alle verbindet der Nachweis von glomerulären Sklerosen und podozytären Fußfortsatzverschmelzungen, wobei sich die glomerulären Konglomerate unterscheiden (D'Agati et al., 2004). Anhand dieser Klassifikation ist die NOS-Kategorie die am häufigsten auftretende Form und andere Unterformen der FSGS können sich im Laufe des Erkrankungsfortschrittes zu einer NOS-Kategorie weiterentwickeln. Die perihiläre Form der FSGS ist häufig im Rahmen einer sekundären FSGS zu finden (Harvey et al., 1992; Kambham et al., 2001). Die kollabierende Form der FSGS wurde, neben Patient:innen mit primärer FSGS, auch bei solchen mit infektiös bedingter FSGS [z. B. bei humane Immundefizienz-Virus-assoziiertes Nephropathie (D'Agati et al., 1989), Parvovirus B19 (Moudgil et al., 2001)] und anderen sekundären Formen der FSGS [durch z. B. Atheroembolie (Greenberg et al., 1997) oder chronische Transplantatnephropathie (Nadasdy et al., 2002)] festgestellt. Die Häufigkeit der einzelnen FSGS-Unterklassen unterscheidet sich je nach Studie und

untersuchter Kohorte. In einer retrospektiven Studie an Erwachsenen mit FSGS konnten folgende Häufigkeiten festgestellt werden: NOS 42 %, perihilär 26 %, *tip* Läsion 17 %, kollabierend 11 % und zelluläre Variante 3 % (Thomas et al., 2006). Die histologischen Klassifikationen spielen eine klinische, therapeutische und prognostische Rolle (D'Agati et al., 2011). Die NOS-Variante präsentiert sich eher mit einer nephrotischen oder subnephrotischen Proteinurie, während sich die perihiläre Form typischerweise mit subnephrotischer Proteinurie und normalem Serum Albuminspiegel bemerkbar macht. Die zelluläre Variante tritt in der Regel in Form eines nephrotischen Syndroms auf. Die Unterklasse der *tip* Läsionen beginnt regelhaft abrupt mit einem nephrotischen Syndrom und ist häufiger in der weißen Bevölkerung. Sie hat die beste Prognose mit einem niedrigen Progressionsrisiko und hoher Ansprechrate auf Glukokortikoide. Die kollabierende Variante der FSGS tritt in Begleitung eines schweren nephrotischen Syndroms auf und kommt vor allem bei Afroamerikaner:innen vor. Sie weist die schlechteste Prognose mit einer schnellen Progression bis hin zu einem Nierenversagen und einer geringen Ansprechrate auf Glukokortikoide auf (D'Agati et al., 2011). Neben weiteren Kriterien wird zudem die interstitielle und tubuläre Atrophie (IFTA) in der Nierenbiopsie untersucht und quantifiziert, die einen prognostischen Anhalt für das renale Überleben geben soll (Farris und Alpers, 2014). Eine Untersuchung an 338 erwachsenen FSGS-Patient:innen konnte ein signifikant schlechteres renales Überleben bei einer IFTA  $\geq 15$  % im Vergleich zu einer IFTA  $< 15$  % beweisen (Forster et al., 2021).

Die MCGN ist in der Lichtmikroskopie in der Regel unauffällig. Während sich die Glomeruli und das Tubulussystem normal präsentieren, können die Podozyten geschwollen erscheinen (International Study of Kidney Disease in children, 1981; Matsukura et al., 2006). In der Regel sind keine glomerulären Immunkomplexablagerungen nachweisbar. Vereinzelt können Immunglobulin M oder C3-Anfärbungen auftreten (Ranganathan, 2016). Das elektronenmikroskopische Bild zeigt typischerweise eine diffuse Fußfortsatzverschmelzung der Podozyten mit zottiger Veränderung, kann jedoch je nach Therapiestadium anders ausfallen. Nach einer immunsuppressiven Behandlung werden diese Pathologien weniger prominent und vereinzelter. Die Veränderungen sind besonders prominent bei Patient:innen mit großer Proteinurie. Bei Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Biopsiegewinnung unter einem akuten Nierenversagen leiden, kann das Tubulussystem geschädigt sein und eine interstitielle Entzündungsreaktion vorliegen (Ranganathan, 2016).

Aufgrund des fokalen Musters der FSGS kann es im Rahmen einer Biopsie zu einem „sampling error“ kommen und eine FSGS irrtümlicherweise als MCGN diagnostiziert werden. Von einer FSGS betroffene Glomeruli könnten bei der Biopsie schlichtweg nicht getroffen worden sein. Dies würde eine erneute Biopsie zu einem späteren Zeitpunkt notwendig machen, da die

Differenzierung der FSGS von einer MCGN sowohl eine prognostische als auch therapeutische Bedeutung hat (Bose und Cattran, 2014).

## 1.3 Therapie

Die Arbeitsgruppe „Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)“ hat zuletzt 2021 Richtlinien zur Therapie von Glomerulonephritiden veröffentlicht (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021). Die Therapieempfehlungen unterscheiden sich hinsichtlich des Ansprechens auf Steroide, des Alters der Patient:innen und des Rezidivverhaltens.

### 1.3.1. Supportive Therapie

Eine supportive Therapie kann die Notwendigkeit und Intensität einer immunsuppressiven Therapie herabsenken und die Grunderkrankung positiv beeinflussen (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021). Normalerweise liegt bei einer steroidsensiblen MCGN mit schneller Remission keine Indikation für eine supportive Therapie vor. Bei einem steroidresistenten oder steroidabhängigen nephrotischen Syndrom, dessen Therapie länger andauert, sollte eine supportive Therapie angestrebt werden. Diese besteht aus einer Kontrolle des arteriellen Blutdrucks mittels Hemmern des *Angiotensin converting enzyme* (ACE-Hemmern) oder Antagonisten des Angiotensin-II-Rezeptors Subtyp 1 (AT1-Antagonisten), wobei die KDIGO einen systolischen Zielwert von  $< 120$  mm Hg angibt. Bei Kindern sollten Zielwerte unter der 50. Perzentile angestrebt werden. Darüber hinaus üben diese Medikamente, mit einer Reduktion der Proteinurie von bis zu 50 %, eine antiproteinurische Wirkung aus (Kunz et al., 2008). Eine Hyperlipidämie sollte mit Statinen (Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase) gesenkt werden, insbesondere in Fällen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. In Kombination mit anderen Medikamenten, insbesondere Calcineurin-Inhibitoren, müssen unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie zum Beispiel Myalgien und Myositiden, vermieden werden. Bei Patient:innen mit Ödemen sollte zunächst auf eine Natriumrestriktion in der Ernährung geachtet werden (Hull und Goldsmith, 2008). Zur Behandlung der Ödeme wird der Einsatz oraler Schleifendiuretika empfohlen. Bei therapierefraktären Ödemen können Schleifendiuretika mit Thiaziden kombiniert werden. Im Falle eines sehr schweren nephrotischen Syndroms kann es zu gastrointestinalen Ödemen und einer erschwerten Aufnahme von oraler Medikation kommen, wodurch eine intravenöse Gabe notwendig wäre. Bei schweren diuretikaresistenten Ödemen kann zu einer Ultrafiltration gegriffen werden (Davenport, 2001). Eine therapeutische Antikoagulation in niedriger Dosierung ist eine übliche

Vorgehensweise, vor allem bei Patient:innen mit niedrigem Serum-Albuminspiegel und Immobilität, da das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses mit dem Abfall des Serum-Albuminspiegels kontinuierlich steigt (Gyاملani et al., 2017). Insbesondere Patient:innen mit einem niedrigen Serum-Albuminspiegel von  $< 2$  g/dl könnten von einer prophylaktischen Antikoagulation profitieren (Kelddal et al., 2019). Patient:innen mit Glomerulonephritiden und nephrotischem Syndrom sollten sowohl eine Pneumokokken- als auch eine Influenza-Impfung erhalten (Gipson et al., 2009).

### **1.3.2 Therapie des steroidsensiblen nephrotischen Syndroms bei Kindern**

Die Therapie eines steroidsensiblen nephrotischen Syndroms bei Kindern im Alter von 1 – 18 Jahren unterscheidet sich von der Therapie bei Kindern unter einem Jahr, weil bei Letzteren das genetisch bedingte nephrotische Syndrom häufiger und deshalb das Ansprechen auf eine Steroid-Therapie schlechter ist. Bei 66,6 % der im ersten Lebensjahr auftretenden nephrotischen Syndrome besteht eine Mutation der Gene NPHS1, NPHS2, WT1 oder LAMB2. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder mit den genannten Mutationen nicht auf eine Steroid-Therapie ansprechen (Hinkes et al., 2007). Bei erstmalig erkrankten Kindern zeigen Therapieregime über drei oder fünf bis sieben Monate keinen signifikanten Vorteil gegenüber einer zweimonatigen Therapie mit Prednisolon. Sowohl die Anzahl der Relapse nach 12 – 24 Monaten als auch das Risiko für die Entwicklung eines häufig relapsierenden nephrotischen Syndroms unterscheiden sich unter der kürzeren Anwendung von Prednisolon unwesentlich (Hahn et al., 2020; Webb et al., 2019). Darüber hinaus kann kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Bedarf an anderen Immunsuppressiva bei dem Vergleich einer 16-wöchigen Prednisolon-Therapie mit einer achtwöchigen Therapie ermittelt werden (Webb et al., 2019).

Zu Beginn wird – in Anlehnung an die *International Study of Kidney Disease in Children* (International Study of Kidney Disease in Children, 1979) – eine Tagesdosis von  $60 \text{ mg/m}^2$  KO/Tag bzw.  $2 \text{ mg/kg}$  Körpergewicht (KG) empfohlen (Feber et al., 2009). Die tägliche Prednisolon-Therapie sollte über mindestens vier Wochen fortgeführt werden. Anschließend sollte die Prednisolon-Dosierung reduziert werden, indem die Therapie alternierend alle zwei Tage verabreicht wird. Dieses Vorgehen reduziert das Risiko eines Relapses und die Nebenwirkungsrate (Brodehl, 1981). In der initialen Behandlung eines neu aufgetretenen nephrotischen Syndroms konnte eine Zweifach-Therapie mit Cyclosporin A (CsA) (für 8 Wochen je  $150 \text{ mg/m}^2$  KO/Tag) und Prednisolon (für 6 Wochen je  $60 \text{ mg/m}^2$  KO/Tag, im Anschluss für 6 Wochen je  $40 \text{ mg/m}^2$  KO/48h) anstelle einer Prednisolon Monotherapie (Dosierung wie in der Vergleichsgruppe) die Relaps freie Zeit verlängern. Der Zeitpunkt des ersten Relaps war unter Hinzunahme von CsA nach im Median 22,8 Monaten, während in der Gruppe mit Prednisolon Monotherapie im Median 12,5 Monaten bis zum ersten Relaps

verstrichen. Nach sechs Monaten erfuhren 10,4 % der Patient:innen mit CsA und Prednisolon einen Relaps, unterdessen erlitten 31,5 % der Patient:innen unter alleiniger Prednisolon-Therapie innerhalb der ersten sechs Monate ihren ersten Relaps. Nach zwei Jahren hatten 51,0 % der Patient:innen unter der Kombinationstherapie und 50,0 % der Patient:innen unter einer Prednisolon-Monotherapie einen Relaps erfahren. Darüber hinaus erzielte die Hinzugabe von CsA innerhalb der ersten 9 – 12 Monate signifikant bessere Ergebnisse bezüglich der Anzahl der Relapse (Hoyer und Brodehl, 2006).

Die empfohlene Pharmakotherapie eines seltenen Relapses bei steroidsensiblen nephrotischem Syndrom basiert bisher auf Erfahrungen zu häufig relapsierenden nephrotischen Syndromen bei Kindern (Hodson et al., 2005): Bis zum Erreichen einer dreitägig anhaltenden Remission sollen die Patient:innen eine tägliche Dosis von 60 mg/m<sup>2</sup> KO/Tag bzw. 2 mg/kg KG erhalten, gefolgt von einer alternierenden Gabe für weitere vier Wochen (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021). Neue Daten zeigen allerdings keinen Unterschied im Rahmen einer halbierten Dosierung von 1 mg/kg KG bezüglich der vergangenen Zeit bis zum Erreichen einer Remission. Hinzu kommt eine geringere kumulative Dosis an verabreichtem Prednisolon (Hahn et al., 2020).

### 1.3.3 Therapie des häufig relapsierenden und steroidabhängigen nephrotischen Syndroms bei Kindern

Kortikosteroide	Kortikoidsparend
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Täglich Prednisolon bis zu einer Remission von mindestens 3 Tagen, im Anschluss mindestens 3 Monate Erhaltungstherapie jeden zweiten Tag</li> <li>• Geringstmögliche Dosis von Prednisolon jeden zweiten Tag</li> <li>• Bei Ineffektivität des Regimes geringstmögliche Prednisolon-Dosis jeden Tag</li> <li>• Sobald unter der Therapie mit Prednisolon (jeden 2. Tag) Infekt der oberen Atemwege entsteht, Eskalation der Therapie auf jeden Tag (0,5 mg/kg KG/Tag)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung empfohlen bei Auftreten ernster steroidassoziierter Nebenwirkungen und in Remission</li> <li>• Individuelle patient:innenorientierte Auswahl des steroidsparenden Medikaments</li> <li>• Zu Beginn begleitende niedrigdosierte Steroid-Therapie über ≥ 2 Wochen</li> <li>• Cyclophosphamid und Levamisol könnten bei häufig relapsierenden Kindern von Vorteil sein</li> <li>• MMF, Rituximab, Calcineurin-Inhibitoren und möglicherweise Cyclophosphamid könnten bei steroidabhängigen Kindern von Vorteil sein</li> </ul>

Tab. 4: Therapie des nephrotischen Syndroms bei häufig relapsierenden und steroidabhängigen Patient:innen in Anlehnung an (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021). MMF = Mycophenolat Mofetil.

Bei Patient:innen mit einem häufig relapsierendem oder steroidabhängigen nephrotischen Syndrom wird der in Tabelle 4 geschilderte Therapieablauf empfohlen (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021).

Hoch dosiertes CsA (2 Stunden nach Einnahme Zielspiegel 600 – 700 ng/ml in den ersten 6 Monaten, Zielspiegel 450 – 550 ng/ml in den darauffolgenden 18 Monaten) zeigte ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als die Therapie mit niedrig dosiertem CsA (Zielspiegel nach 2 Stunden 450 – 550 ng/ml in den ersten 6 Monaten, Zielspiegel 300 – 400 ng/ml in den darauffolgenden 18 Monaten). Unter der hochdosierten CsA-Therapie fanden signifikant weniger Relapse pro Patient:innenjahr statt (Iijima et al., 2014). Unter einer CsA-Therapie von 24 Monaten mit zwei unterschiedlichen Regimen konnte die Therapie mit einem Zieltalspiegel von 60 – 80 ng/ml die Zahl an Kindern mit einem Relaps nach zwölf und 24 Monaten reduzieren (Ishikura et al., 2008). In dieser Studie erhielten in den ersten sechs Monaten alle Patient:innen CsA in einer Höhe, die einen Talspiegel von 80 – 100 ng/ml aufrechterhielt. In den folgenden Monaten erhielt Gruppe A CsA mit einem Zieltalspiegel von 60 – 80 ng/ml, während Gruppe B eine feste Dosis von 2,5 mg/kg KG/Tag erhielt. Der Anteil an nachhaltigen Remissionen war in Gruppe A signifikant höher, unterdessen unterschieden sich die beiden Regime bezüglich der Nebenwirkungen nicht signifikant (Ishikura et al., 2008).

Die zusätzliche Gabe von Rituximab konnte die Relapsrate nach sechs und zwölf Monaten verringern. Innerhalb von sechs Monaten nach der Rituximab-Therapie entwickelten 126 von 1000 (12,6 %) Kindern einen Relaps, während ohne Rituximab-Therapie 548 von 1000 (54,8 %) Kindern einen Relaps der Proteinurie hatten (Larkins et al., 2020). Bei Patient:innen mit einem häufig relapsierenden nephrotischen Syndrom, die einen viralen Infekt entwickeln, scheint eine tägliche Prednisolon-Therapie einer alternierenden in Bezug auf das Risiko eines Relapses überlegen zu sein (Hahn et al., 2020). Eine steroidsparende Erhaltungstherapie des steroidabhängigen nephrotischen Syndroms mit Rituximab (einmalige Infusion von 375 mg/m<sup>2</sup> KO) war im Vergleich zu einer standardmäßigen Erhaltungstherapie bestehend aus Prednisolon ( $\geq 0,7$  mg/kg KG/Tag) nicht unterlegen (Ravani et al., 2015).

### **1.3.4 Therapie des steroidresistenten nephrotischen Syndroms bei Kindern**

Aktuell existieren unterschiedliche Definitionen der Steroidresistenz bei Kindern, die genutzte Definition der Leitlinie enthält das folgende Kriterium: das Ausbleiben einer Komplettremission in Folge einer vierwöchigen Therapie mit Kortikosteroiden (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021). Des Weiteren sollte eine Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung erfolgen (Gipson et al., 2009). Die weitere Abklärung des nephrotischen Syndroms sollte auch eine Überprüfung der glomerulären Filtrationsrate

(GFR), eine Quantifizierung der Proteine und eine genetische Testung einschließen (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021). Die genetische Testung könnte bei Patient:innen, die vor dem 25. Lebensjahr ein steroidresistentes nephrotisches Syndrom entwickeln, von Bedeutung sein, da dieses Vorgehen bei 29,5 % der Patient:innen zur Detektion einer von ca. 30 verschiedenen krankheitsauslösenden monogenetischen Mutationen geführt hat (Sadowski et al., 2015). Es konnte eine negative Korrelation zwischen dem Manifestationsalter des steroidresistenten nephrotischen Syndroms und der Wahrscheinlichkeit einer hierfür verantwortlichen Mutation gefunden werden (Sadowski et al., 2015; Hinkes et al., 2008).

Die Datenlage zur Therapie des steroidresistenten nephrotischen Syndroms bei Kindern spricht für die Anwendung von CsA (Liu et al., 2019). Randomisierte kontrollierte Studien zeigten eine höhere Rate an kompletten (31,0 %) und partiellen (38,0 %) Remissionen unter einer sechsmonatigen Therapie mit CsA (Garin et al., (1988): 5 mg/kg KG für 8 Wochen, Ponticelli et al. (1993b): 5 mg/kg KG/Tag für Erwachsene und 6 mg/kg KG/Tag für Kinder) verglichen mit den Kontrollgruppen. Eine supportive Therapie des steroidresistenten nephrotischen Syndroms mit ACE-Hemmern, wie 0,6 mg/kg KG/Tag Enalapril, ergab eine 52%ige Reduktion der Proteinurie (Bagga et al., 2004). Andere immunsuppressive Therapien, zum Beispiel MMF und Steroide, konnten keinen Vorteil gegenüber einer CsA-Therapie aufzeigen (De Mello et al., 2010; Li et al., 2010), werden jedoch bei Nichtansprechen einer CsA-Therapie empfohlen. Kommt es bei Patient:innen mit vorheriger Komplettremission zu einem Rezidiv des nephrotischen Syndroms, so sollen entweder Kortikosteroide, die vorherige Immunsuppression oder eine Alternative verabreicht werden (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021).

Eine alleinige Rituximab-Therapie bei Kindern mit initial steroidresistentem nephrotischem Syndrom erzielt Remissionsraten von bis zu 43,9 % (Kamei et al., 2020), ihre Effektivität konnte aber durch randomisierte kontrollierte Studien nicht bestätigt werden. So beschrieb eine randomisierte kontrollierte Studie mit einer Beobachtungszeit von drei Monaten keinen Vorteil bei Kindern mit steroidresistentem nephrotischem Syndrom unter der Therapie mit Rituximab (zweimalige Applikation von jeweils 375 mg/m<sup>2</sup> KO). Neben der Therapie mit Rituximab erhielten die Kinder ihre bereits vor der Studie verschriebene Medikation. Im Median nahmen sie 0,42 mg/kg KG/Tag Prednisolon und erreichten einen Spiegel von 50 – 100 ng/ml CsA oder 5 – 10 ng/ml Tacrolimus (Magnasco et al., 2012).

### 1.3.5 Therapie der MCGN bei Erwachsenen

Die Datenlage bezüglich der Therapie der MCGN bei Erwachsenen ist begrenzt und oftmals beziehen sich Therapieempfehlungen sowie Strategien auf Erfahrungen, die in pädiatrischen Studien gesammelt wurden (Vivarelli et al., 2017). Bei Erstmanifestation einer MCGN bei Erwachsenen soll eine Therapie mit Kortikosteroiden für mindestens vier Wochen erfolgen. Falls zu diesem Zeitpunkt keine komplette Remission erreicht werden konnte, soll die initiale Therapie für maximal 16 Wochen beibehalten werden. Täglich sollen hierfür 1 mg/kg KG (Tageshöchstdosis 80 mg) verabreicht werden (Hodson et al., 2005; Gipson et al., 2009). In einer Metaanalyse konnte die Überlegenheit einer sechsmonatigen Prednisolon-Therapie gegenüber einer zwei- bis dreimonatigen Therapie gezeigt werden. Die Relapsanzahl und die Rate an Patient:innen mit einem häufig relapsierenden Verlauf der Erkrankung waren nach einer sechsmonatigen Steroid-Therapie geringer (Mak et al., 1996). Die Vorteile einer oralen Steroid-Therapie überwiegen dabei denen einer kurzzeitigen intravenösen Therapie (Palmer et al., 2008). Der Vergleich einer Prednisolon-Therapie (125 mg/48 h über 2 Monate) mit einem Placebo zeigte nach einer Beobachtungszeit von 77 Monaten keinen Unterschied der Remissionsraten, jedoch ein schnelleres Eintreten einer Remission. Allerdings wurde bei einigen Patient:innen in der Placebo-Gruppe im Laufe der Studie ebenfalls eine Prednisolon-Therapie notwendig (Coggins, 1986; Palmer et al., 2008). Ein Unterschied zwischen einer täglichen und einer alternierenden Verabreichung der Kortikosteroide konnte nicht festgestellt werden (Waldman et al., 2007).

Bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten der initial hochdosierten Steroid-Therapie kann eine Therapie mit Cyclophosphamid oder Calcineurin-Inhibitoren begonnen werden. Die Cyclophosphamid-Therapie sollte in diesem Fall acht Wochen lang in einer Dosierung von 2 – 2,5 mg/kg KG/Tag erfolgen, wobei ähnliche Ansprechraten wie bei einer Steroid-Therapie zu erwarten sind (Al-Khader et al., 1979; Uldall et al., 1972). Eine Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren sollte ein bis zwei Jahre andauern, wobei eine CsA-Dosis von 3 – 5 mg/kg KG/Tag bzw. Tacrolimusdosis von 0,05 – 0,1 mg/kg KG/Tag empfohlen wird (Ponticelli et al., 1993a; Li et al., 2008). Eine alleinige CsA-Therapie mit 2 – 3 mg/kg KG/Tag für zwölf Monate mit anschließender Reduktion zeigte Remissionsraten von 75 %, welche sowohl von einer kombinierten CsA-Therapie (2 – 3 mg/kg KG/Tag) mit intravenöser Methylprednisolon-Therapie (100 % komplette Remissionen) als auch von einer alleinigen oralen Prednisolon-Therapie (92 % komplette Remissionen) übertroffen wurden (Matsumoto et al., 2004). Die empfohlene Dosierung orientiert sich in den meisten Fällen an Studien, in denen nierentransplantierte Patient:innen CsA erhielten (Calne et al., 1978).

Eine ausgeweitete immunsuppressive Therapie mit Prednisolon und einer weiteren Substanz (kurzfristig Methylprednisolon, langfristige Therapie mit CsA oder MMF) führt laut Zhao et al.

(2015) zu einem schnelleren Eintreten einer kompletten Remission und weniger Nebenwirkungen als eine alleinige Prednisolon-Therapie. Das Therapieschema der Kontrollpatient:innen bestand aus 40 mg/Tag bis 1 mg/kg KG/Tag Prednisolon, während die erste Interventionsgruppe mit niedrig dosiertem Prednisolon und Methylprednisolon (1000 mg für 3 Tage oder 20 mg/kg KG/Tag für 3 Tage oder 0,5 g für 3 Tage) therapiert wurde. Die zweite Gruppe wurde mit niedrig dosiertem Prednisolon und CsA (2 – 3 mg/kg KG/Tag oder 600 – 800 ng/ml CsA Spiegel 2 Stunden nach Einnahme) therapiert. Die dritte Gruppe wurde mit niedrig dosiertem Prednisolon und einer MMF-Therapie (0,1 – 0,5 g zweimal täglich) behandelt. Die Gesamtrate an Komplettremissionen und an Relapsen wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf. Welche additive Immunsuppression verabreicht wurde, hatte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse. Selten wiederkehrende Rezidive der MCGN sollten analog zur Therapie der Erstmanifestation behandelt werden (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021). Eine Kombinationstherapie aus Prednisolon (0,8 mg/kg KG/Tag) und CsA (1700 – 2000 ng/ml Gesamtexposition bzw. *Area under the curve* = *AUC*) zeigte bei erstmals relapsierenden Erwachsenen mit einer MCGN im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit alleiniger Prednisolon-Therapie signifikant frühere Remissionen. Darüber hinaus konnte eine signifikante Reduktion der Proteinurie nach zweiwöchiger Kombinationstherapie verzeichnet werden (Eguchi et al., 2010).

#### **1.3.5.1 Therapie der häufig relapsierenden und steroidabhängigen MCGN bei Erwachsenen**

Bei einem steroidabhängigen oder häufig relapsierenden Verlauf der MCGN wird eine Therapie mit oral verabreichtem Cyclophosphamid in einer Dosierung von 2 – 2,5 mg/kg KG/Tag über acht Wochen empfohlen (Korbet et al., 1988; Waldman et al., 2007; Mak et al., 1996). Zu den möglichen Komplikationen einer Cyclophosphamid-Therapie zählen unter anderem Infektionen, Knochenmarksuppression, Urotoxizität und Teratogenität (Langford, 1997). Kommt es unter der Therapie mit Cyclophosphamid zu Rezidiven oder entspricht die Therapie nicht dem Patient:innenwunsch bzw. treten andere Kontraindikationen oder Nebenwirkungen auf, wird eine Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren für ein bis zwei Jahre empfohlen. Hierbei wird eine Dosierung von 3 – 5 mg/kg KG/Tag CsA (Ponticelli et al., 1993a) oder eine Dosierung von 0,05 – 0,1 mg/kg KG/Tag Tacrolimus (Li et al., 2008) empfohlen. Die Therapie des häufig relapsierenden oder steroidabhängigen nephrotischen Syndroms mit CsA (9 Monate 5 mg/kg KG/Tag bei Erwachsenen, 6 mg/kg KG/Tag bei Kindern) oder Cyclophosphamid (8 Wochen 2,5 mg/kg KG/Tag) zeigte hohe Remissionsraten (Ponticelli et al., 1993a). Die Studie beinhaltete sowohl MCGN- als auch FSGS-Patient:innen, deren

Auswertung gemeinsam stattfand. Neun Monate nach Therapiebeginn befanden sich 26 (74,3 %) der 35 CsA-Patient:innen in kompletter Remission und fünf (14,3 %) Patient:innen in partieller Remission. Unter den mit Cyclophosphamid behandelten Patient:innen befanden sich nach neun Monaten 18 (64,3 %) von 28 Patient:innen in kompletter Remission und einer (3,6 %) in partieller Remission. Nach einer zweijährigen Beobachtungszeit hatten 50 % der erwachsenen mit CsA behandelten Patient:innen und 40 % der erwachsenen mit Cyclophosphamid behandelten Patient:innen noch kein Rezidiv entwickelt. Es konnten mit beiden Therapieregimen sowohl die mediane Dosis an benötigtem Prednisolon als auch die Anzahl der Relapse pro Jahr gesenkt werden (Ponticelli et al., 1993a).

Die in einer Studie erprobte Anwendung von Rituximab bei steroidabhängiger oder häufig relapsierender MCGN erzielte eine signifikante Reduktion der Proteinurie. Zudem konnte die durchschnittliche Anzahl von Relapsen pro Jahr von 1,3 vor der Therapie mit Rituximab auf 0,0 nach der Therapie gesenkt werden ( $p < 0,0001$ ). Die Notwendigkeit anderer Immunsuppressiva im Anschluss an die Applikation von Rituximab konnte gesenkt werden (Kronbichler et al., 2014). Im Einklang hiermit erzielte die Therapie mit Rituximab (4 x 375 mg/m<sup>2</sup> KO) bei neun steroidabhängigen MCGN-Patient:innen Remissionen über eine Beobachtungszeit von bis zu 36 Monaten (Ren et al., 2017). Sollte eine Intoleranz gegenüber den genannten Medikamenten und Steroiden vorliegen, sollen zweimal täglich 500 – 1000 mg MMF über eine Dauer von ein bis zwei Jahren eingenommen werden (Choi et al., 2002; Fujinaga et al., 2009; Siu et al., 2008). Hierunter kommt es nach einer  $\geq 3$ -monatigen Therapie zu Remissionsraten von 52,2 % bei Patient:innen mit primärer glomerulärer Erkrankung (Choi et al., 2002). Insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion wird MMF gegenüber CsA bevorzugt (Hogg et al., 2013).

#### **1.3.5.2 Therapie der steroidresistenten MCGN bei Erwachsenen**

Da die Steroidresistenz einer MCGN auf einer unentdeckten FSGS basieren könnte, spielt der „sampling error“ eine wichtige Rolle in der Abgrenzung (Randhawa, 2015). Die Präzision einer Nierenbiopsie hängt von der Anzahl der getroffenen Glomeruli und der bestehenden Ausbreitung der FSGS ab. Im Falle eines 10- bis 20%igen FSGS-Befalls der Glomeruli einer Niere beträgt die Genauigkeit einer Nierenbiopsie  $> 80$  %, während durchschnittlich 20 Glomeruli in einer Biopsie erfasst werden (Schachter, 2006). Die Therapie der steroidresistenten MCGN richtet sich nach den Empfehlungen einer FSGS (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021). Die Anwendung genetischer Testungen bei älteren Patient:innen wird momentan nur bei steroidresistentem nephrotischem Syndrom und positiver Familienanamnese empfohlen,

während dies bei sporadisch aufgetretenen Erkrankungen nicht der Fall ist (Dogra und Kaskel, 2017; Varner et al., 2018).

Bei MCGN-Patient:innen mit akutem Nierenversagen zeigten sich reversible Verläufe in Folge einer Steroid-Therapie (Hogan und Radhakrishnan, 2013). Letztlich tritt dieser Zustand bei 20 – 30 % aller erwachsenen MCGN-Patient:innen ein (Korbet et al., 1988), als Risikofaktoren konnten ein höheres Alter, arterieller Hypertonus, Hypalbuminämie, das männliche Geschlecht und eine höhere Proteinurie festgestellt werden (Waldman et al., 2007).

### **1.3.6 Therapie der FSGS bei Erwachsenen**

Bei der primären Form der FSGS spielt die Steroid-Therapie eine zentrale Rolle, während die Therapie der sekundären FSGS auf nicht immunsuppressiven Therapiekonzepten basiert (Gupta et al., 2008). Eine genetische Testung wird nicht generell empfohlen, da ohne das Vorliegen einer positiven Familienanamnese bei Erwachsenen nur sehr selten genetische Mutationen vorzufinden sind (Aucella et al., 2005; Chernin et al., 2008). Eine Steroid-Therapie mit Prednisolon resultiert bei Patient:innen mit FSGS, sofern sich die Erkrankung klinisch mit einem nephrotischen Syndrom äußert, signifikant häufiger in einer Remission der Proteinurie verglichen mit einer supportiven Therapie (Stirling et al., 2005). Initial wird eine Dosis von 1 mg/kg KG/Tag (Tageshöchst-dosis 80 mg) oder von 2 mg/kg KG (Höchst-dosis 120 mg) an jedem zweiten Tag über eine Dauer von mindestens vier Wochen empfohlen. Diese Therapie sollte bis zum Erreichen einer Remission oder für bis zu 16 Wochen fortgeführt werden. Patient:innen, die hierauf ansprechen, sollten über mindestens sechs Monate Steroide erhalten (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021). Eine Therapiedauer von > 16 Wochen führt signifikant häufiger zu einer kompletten Remission der Proteinurie als eine Therapie < 16 Wochen (Ponticelli et al., 1999). Nur 28 % der Patient:innen erreichen eine Remission der Proteinurie innerhalb der ersten acht Wochen der Therapie (Banfi et al., 1991).

Bereits wenige Jahre nach Beginn der Anwendung von Kortikosteroiden in den 1950er Jahren zeigten sich erste Nebenwirkungen der Medikamente (Bollet et al., 1955). Insbesondere die langandauernde und hohe Exposition führt zu Nebenwirkungen, die sich durch eine Dosisreduktion zwar vermindern, aber nicht ausschalten lassen. In erster Linie kann dieses Phänomen bei Knochenbrüchen beobachtet werden (Manson et al., 2009). Im Vergleich zu einer niedrigdosierten Kortikosteroid-Therapie konnte bei hoher Dosierung ein vermehrtes Frakturrisiko bei Erwachsenen beobachtet werden (Van Staa et al., 2000). Die häufigsten Nebenwirkungen einer langandauernden Therapie mit Kortikosteroiden umfassen verschiedene Organsysteme und sind in Tabelle 5 aufgeführt (Rice et al., 2017).

Nebenwirkungen	Prävalenz
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Osteoporose oder Frakturen</li> <li>• Gastrointestinale Beschwerden</li> <li>• Herzerkrankungen</li> <li>• Katarakt</li> <li>• Diabetes mellitus und Hyper-Glykämien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 30 %</li> <li>• 21 % - 30 %</li> <li>• 1 % - 5 %</li> <li>• 4 %</li> <li>• 1 % - 3 %</li> <li>• Im Vergleich zur Kontrollgruppe ≤ 4x erhöht</li> </ul>

Tab. 5: Häufigste Nebenwirkungen einer langandauernden Kortikosteroid Therapie. Nach Rice et al., 2017

Sollte es Kontraindikationen sowie Unverträglichkeiten geben oder die Notwendigkeit eines steroidsparenden Regimes vorliegen, können Calcineurin-Inhibitoren in Betracht gezogen werden (Goumenos et al., 2006; Duncan et al., 2004). Auch diese haben Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Bluthochdruck, Hirsutismus und weitere (Kahan, 1989; Williams und Haragsim, 2006; Robert et al., 2010). Insbesondere unter hohen Dosierungen von > 3 mg/kg KG kommt es zu ernsthaften Nierenschäden (Myers und Newton, 1991; Meyrier et al., 1994). In einer dermatologischen Studie konnte der unter einer 5 mg/kg KG entstandene eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) Verlust durch eine Reduzierung der Dosierung auf 4 mg/kg KG CsA wieder umgekehrt werden (Lowe et al., 1996).

Die Remissionsrate kann durch eine Kombination aus niedrig dosiertem Prednisolon (0,5 mg/kg KG/Tag) und entweder Azathioprin (2 mg/kg KG/Tag) oder CsA (3 mg/kg KG/Tag) gesteigert werden. Während die standardmäßige Therapie mit Prednisolon eine Remissionsrate von 62,5 % erzielt, erreichten unter Hinzugabe von Azathioprin 80,0 % und unter der Hinzugabe von CsA 85,7 % der Patient:innen eine Remission (Goumenos et al., 2006). Ferner kann eine kombinierte Anwendung von niedrig dosiertem Prednisolon (0,1 – 0,15 mg/kg KG/Tag) und Calcineurin-Inhibitor (CsA Serumtalspiegel zwischen 100 – 180 ng/ml, Tacrolimus Serumtalspiegel zwischen 5 – 7 ng/ml) die kumulative Dosis an Prednisolon senken. Allerdings unterscheiden sich die Ansprechraten je nach Studie und die Remissionsraten sind zum Teil höher bei einer alleinigen Prednisolon-Therapie (Chavez-Mendoza et al., 2019). Die Behandlung eines seltenen Rezidivs sollte dem Behandlungsschema der MCGN folgen (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021).

### **1.3.6.1 Therapie der häufig relapsierenden und steroidabhängigen FSGS bei Erwachsenen**

Die Therapie des häufig relapsierenden und steroidabhängigen nephrotischen Syndroms bei erwachsenen FSGS-Patient:innen soll analog zu der Therapie der MCGN bei steroidabhängigen und häufig relapsierenden Verläufen erfolgen (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021). Wie oben dargestellt, führte eine Therapie mit CsA oder Cyclophosphamid zu häufigeren Remissionen, einer Reduktion der Anzahl der Relapse pro Jahr und einer Reduktion der benötigten Prednisolon-Dosis bei Patient:innen mit einem häufig relapsierenden oder steroidabhängigen nephrotischen Syndrom (Ponticelli et al., 1993a).

Eine viermalige Applikation von jeweils 375 mg/m<sup>2</sup> KO Rituximab erzielte bei sechs steroidabhängigen FSGS-Patient:innen sowohl eine Remission der Proteinurie im Laufe des Beobachtungszeitraumes (3 – 36 Monate) als auch eine Reduktion der Anzahl der Relapse im Vergleich zum Vorjahr (Ren et al., 2017). Die einmalige Applikation von 375 mg/m<sup>2</sup> KO Rituximab führte bei steroidabhängigen FSGS-Patient:innen ebenfalls zu Remissionen. Unter steigenden Zahlen der B-Zellen kam es jedoch zu Relapsen der Proteinurie. Im Rahmen einer erneuten Anwendung von Rituximab zeigte sich eine 100%ige Ansprechrate mit nachhaltigen Remissionen (Ochi et al., 2012).

### **1.3.6.2 Therapie der steroidresistenten FSGS bei Erwachsenen**

Im Rahmen einer steroidresistenten FSGS verzeichnet eine Therapie mit CsA zweimal täglich mit einer Gesamtdosis von 3 – 5 mg/kg KG/Tag für mindestens vier bis sechs Monate Remissionsraten von bis zu ca. 70 % (Ponticelli et al., 1993b; Braun et al., 2008; Cattran et al., 1999). Eine Therapie bestehend aus MMF (13,4 – 41,2 mg/kg KG/Tag) und hoch dosiertem Dexamethason zeigte keinen signifikanten Unterschied in den Remissionsraten zu einer Therapie mit CsA (1,6 – 9,0 mg/kg KG/Tag) (Gipson et al., 2011). Bei steroidresistenten FSGS-Patient:innen, die über eine Dauer von 26 Wochen CsA (3,5 mg/kg KG/Tag) und Prednisolon (0,15 mg/kg KG/Tag mit einer maximalen Dosis von 15 mg/Tag) als Kombination erhielten, entwickelten 70 % der Patient:innen eine Remission. Die Behandlung der Kontrollgruppe, bestehend aus einer 26-wöchigen Therapie mit Prednisolon und einem Placebo, führte bei 4 % der Patient:innen zu einer Remission. Die Remissionen konnten bei 40 % der Patient:innen mit CsA und Prednisolon-Therapie über die gesamte Beachtungsdauer von im Durchschnitt 200 Wochen aufrechterhalten werden (Cattran et al., 1999). In einer weiteren Studie lag die Ansprechrate von CsA bei steroidresistenten FSGS-Patient:innen bei 36 % (Ghiggeri et al., 2004).

Bezüglich der Anwendung von Rituximab bei steroidresistenten FSGS-Patient:innen zeigen die Studienergebnisse mehrheitlich kein Ansprechen der steroidresistenten Patient:innen auf die Therapie (Fernandez-Fresnedo et al., 2009; Ochi et al., 2012). Unter einem mehrwöchigen und an den Verlauf der Proteinurie angepassten Regime (je Einzeldosis 375 mg/m<sup>2</sup> KO Rituximab) erreichte keiner der acht untersuchten Patient:innen eine partielle oder komplette Remission. Drei (37,5 %) Patient:innen zeigten ein initiales Ansprechen auf die Therapie mit Reduktionen der Proteinurie, welche nur bei zwei Patient:innen über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 15 Monaten aufrechterhalten werden konnte. Diese zwei Patient:innen verzeichneten verbesserte Werte von initial 12,9 g/Tag auf 3,2 g/Tag und von initial 20,0 g/Tag auf 3,9 g/Tag (Fernandez-Fresnedo et al., 2009). In einer weiteren Studie erzielten steroid-resistente FSGS-Patient:innen kein Ansprechen auf die Therapie mit einer singulären Dosis Rituximab in Höhe von 375 mg/m<sup>2</sup> KO (Ochi et al., 2012). Bei komplizierten Verläufen einer kollabierenden FSGS konnte Rituximab in 60% der Patient:innen zu einer Remission führen oder diese erhalten, obwohl jene Patient:innen während der Therapie mit anderen Immunsuppressiva eine Steroidabhängigkeit- oder Resistenz entwickelt hatten (Girimaji et al., 2021).

## 2 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die wichtigste therapeutische Säule bei Patient:innen mit MCGN und FSGS ist eine hochdosierte Glukokortikoid-Therapie. Diese Therapie ist zwar bei erwachsenen MCGN-Patient:innen bei bis zu 75 % der Fälle wirksam, jedoch entwickeln etwa 30 % der Patient:innen im Verlauf eine häufig relapsierende oder steroidabhängige Form der Erkrankung und 10 – 20 % der MCGN-Patient:innen eine Steroidresistenz. Unterdessen entwickeln bis zu 50 % der FSGS-Patient:innen einen steroidresistenten Verlauf mit einem hieraus resultierenden Bedarf von weiteren immunsuppressiven Therapien und einer schlechten Prognose.

Wiederholte oder langfristige Steroid-Therapien sind zwar wirksam, aber mit schweren Nebenwirkungen verbunden, wie arterieller Hypertonie, Osteoporose, gastrointestinalen Beschwerden und Diabetes mellitus. Um eine hohe Steroidtoxizität zu vermeiden, wurden alternative Therapien mit immunsuppressiven Wirkstoffen entwickelt. Dazu gehören Cyclophosphamid, Calcineurin-Inhibitoren, Mycophenolat mofetil, Rituximab und Azathioprin, die jedoch ebenfalls potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen aufweisen. Die Behandlung der MCGN und FSGS mit CsA orientiert sich an Erfahrungen aus der Transplantationsmedizin, sodass CsA bei Patient:innen mit MCGN und FSGS in hoher Dosierung (3 – 5 mg/kg/KG am Tag) verabreicht wird. Das Auftreten und die Schwere von CsA-Nebenwirkungen (wie Nephrotoxizität, Bluthochdruck, Hirsutismus etc.) steigen hierbei mit der Anwendungsdauer und Dosis des Wirkstoffes. Um diese Nebenwirkungen zu minimieren, gilt es deshalb, die geringste, klinisch effektive CsA-Dosierung für erwachsene MCGN- und FSGS-Patient:innen zu erforschen. Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit einer Therapie mit niedrig dosiertem CsA ( $\leq 100$  mg/d) bei einer retrospektiven Kohorte von 45 Patient:innen mit häufig relapsierender, steroidabhängiger oder steroidresistenter MCGN oder FSGS. Hierbei gilt es insbesondere die Dynamik der Proteinurie nachzuvollziehen und zu untersuchen, inwiefern sich die Anzahl und Dauer der Relapse sowie Remissionen der Proteinurie unter den unterschiedlichen Therapien unterscheiden.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patient:innenauswahl**

In dieser retrospektiven Analyse wurden Patient:innen mit einer bioptisch gesicherten MCGN oder FSGS eingeschlossen, die von 2000 bis 2019 in der Ambulanz für nephrotische Glomerulonephritiden der III. Medizinischen Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf behandelt wurden. Die Erstvorstellung in der Ambulanz wurde als Studienbeginn definiert. Die Datenerhebung erfolgte sowohl aus Papierakten der Hochschulambulanz der III. Medizinischen Klinik, die bis 2010 angelegt wurden, als auch aus den digitalen Patient:innenakten, die seit 2010 geführt werden. Die Datenerhebung endete am 01.06.2019.

#### **3.1.1 Einschlusskriterien**

Alle in die Untersuchung eingeschlossenen Patient:innen erfüllten die folgenden Vorgaben:

- Alter bei Studienbeginn  $\geq 18$  Jahre
- Mindestens drei Erhebungszeitpunkte in den Jahren 2000 – 2019
- Behandlung in der Spezialambulanz für nephrotische Glomerulonephritiden der III. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
- Bioptisch gesicherte MCGN oder FSGS

#### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Zum Ausschluss aus der Studie führten die folgenden Ereignisse/Eigenschaften:

- Sekundäre Form einer MCGN oder FSGS, einschließlich wenn die MCGN oder FSGS im Rahmen einer anderen Nierenerkrankung auftrat (z. B. IgA-Nephritis, Lupusnephritis)
- Im Laufe der Beobachtungszeit benötigte Immunsuppressiva aufgrund anderer Erkrankungen, abgesehen von der zugrundeliegenden MCGN/FSGS, z. B. wenn eine immunsuppressive Therapie aufgrund einer Autoimmunerkrankung (Psoriasis vulgaris) oder im Rahmen einer Transplantation notwendig wurde

### **3.2 Beobachtungszeitraum**

Während des Beobachtungszeitraums erfolgten Vorstellungen der Patient:innen in dreimonatigen Zeitabständen sowie bei Bedarf häufiger (z. B. bei neu aufgetretenen Ödemen,

schäumendem Urin) in der Spezialambulanz für nephrotische Glomerulonephritiden der III. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Vorstellungen in der Zentralen Notaufnahme oder stationäre Aufenthalte aufgrund der MCGN bzw. FSGS wurden ebenfalls erfasst.

### **3.3 Beobachtungsgruppen**

Für die Untersuchung der verschiedenen immunsuppressiven Therapien wurden die Patient:innen in Beobachtungsgruppen eingeteilt. Diese Beobachtungsgruppen werden anhand der zum jeweiligen Zeitpunkt verwendeten Immunsuppression definiert und die Patient:innen wurden in folgenden Gruppen eingeteilt:

- niedrig dosierte CsA: Patient:innen, die  $\leq 100$  mg/Tag CsA erhielten
- hoch dosierte CsA: Patient:innen, die  $> 100$  mg/Tag CsA erhielten
- Rituximab: der Beobachtungszeitraum in der Rituximab-Beobachtungsgruppe galt ab der ersten Applikation bis zur Therapieumstellung oder bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes der Studie
- andere Immunsuppression: Patient:innen, die eine Therapie mit Steroid (Monotherapie), MMF, Cyclophosphamid, Azathioprin oder Levamisol erhielten

Eine begleitende Steroid-Therapie in den Beobachtungsgruppen mit CsA und Rituximab war erlaubt und wurde dokumentiert.

Für jede Beobachtungsgruppe wurde die Beobachtungszeit definiert, in der Patient:innen in dieser Gruppe eingeteilt waren. Die Beobachtungszeit begann an dem Zeitpunkt, an dem die Immunsuppression gestartet wurde. Das Ende eines Beobachtungszeitraumes wurde erreicht, wenn die immunsuppressive Therapie aufgrund eines Relapses umgestellt (time to new treatment) oder das Ende der Datenerhebung erreicht wurde.

Da bei einigen Patient:innen aus verschiedenen Gründen (z.B. Relaps, Unverträglichkeit, Unwirksamkeit) die immunsuppressive Therapie geändert wurde, kann ein:e Patient:in im Verlauf der Datenerhebung auch in zwei verschiedenen Beobachtungsgruppen eingeteilt worden sein. Nach Änderung der Immunsuppression begann die Beobachtungszeit mit dem Start der neuen immunsuppressiven Therapie, sodass ein:e Patient:in nie gleichzeitig in zwei verschiedenen Therapiegruppen sein konnte.

### 3.4 Erfassung der Patient:innendaten

Die Patient:innendaten wurden aus analogen und/oder digitalen Patient:innenakten erhoben und in Microsoft-Excel-Tabellen (Version 16.50) eingegeben. Die Ergebnisse wurden für MCGN- und FSGS-Patient:innen voneinander getrennt untersucht. Zunächst erfolgte die Darstellung der Daten aller Studienteilnehmer:innen. Im Anschluss wurden verschiedene Patient:innengruppen definiert, um die Wirksamkeit der unterschiedlichen Therapien zu untersuchen.

- Erstlinien-Therapien bei MCGN-Patient:innen (niedrig dosiertes CsA, hoch dosiertes CsA, Rituximab, andere Immunsuppression)
- Erstlinien-Therapien bei FSGS-Patient:innen (niedrig dosiertes CsA, hoch dosiertes CsA, Rituximab, andere Immunsuppression)

Für die Untersuchung der Zweitlinien-Therapie bei MCGN bzw. FSGS-Patient:innen wurden, je nach Erstlinien-Therapie, Gruppen definiert:

- Zweitlinien-Immunsuppression bei MCGN-Patient:innen
  - Zweitlinien-Therapien nach Versagen der Therapie mit niedrig dosiertem CsA
  - Zweitlinien-Therapien nach Versagen der Therapie mit hoch dosiertem CsA
  - Zweitlinien-Therapien nach Versagen der Therapie mit Rituximab
- Zweitlinien-Immunsuppression bei FSGS-Patient:innen
  - Zweitlinien-Therapien nach Versagen der Therapie mit niedrig dosiertem CsA
  - Zweitlinien-Therapien nach Versagen der Therapie mit hoch dosiertem CsA
  - Zweitlinien-Therapien nach Versagen der Therapie mit Rituximab

Bei MCGN bzw. FSGS-Patient:innen, die mit Rituximab behandelt wurden, erfolgte außerdem die Unterteilung in Abhängigkeit davon, ob Rituximab als Erst- oder Zweitlinien-Therapie eingesetzt wurde.

Die folgenden Befunde gingen in die statistische Auswertung mit ein:

- Geschlechterverteilung
- Alter, Albuminurie und Serumkreatinin bei Studienbeginn und bei Beginn des jeweiligen Beobachtungszeitraumes
- Diagnosen und IFTA in der 1. und 2. Biopsie, Zeit von 1. Biopsie bis Studienbeginn und von der 1. bis zur 2. Nierenbiopsie
- Anzahl der Patient:innen mit 0 – 5 Relapsen und der Patient:innen mit > 10 Relapsen vor Studienbeginn

- Anzahl der steroidsensiblen, steroidabhängigen, steroidresistenten und häufig relapsierenden Patient:innen
- Anzahl der Patient:innen mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Virusinfektion, Thromboembolien, und Malignitäten diagnostiziert vor und während der Studie, Anzahl der Patient:innen unter supportiver Therapie (RAAS-Blocker, Statine, Antikoagulation, Diuretika)
- Anzahl der Patient:innen mit Prednisolon-Therapie, CsA-Therapie, Rituximab-Therapie oder anderer Immunsuppression vor Studienbeginn
- Dauer der Beobachtung, der CsA-Therapie und der Prednisolon-Therapie
- Anzahl der Patient:innen mit begleitender Prednisolon-Therapie
- Anzahl der Patient:innen, bei denen CsA (hoch oder niedrig dosiert) ausgeschlichen werden konnte
- Anzahl der Patient:innen mit Komplettremission, partieller Remission oder Relaps der Proteinurie, Dauer bis Komplettremission, partieller Remission oder Relaps der Proteinurie, Anzahl der Relapse pro Patient:in und Jahr
- Bei Patient:innen mit Rituximab-Therapie wurden die Zeit zwischen den Rituximab-Applikationen, die kumulative Rituximab-Dosis und die Anzahl der Rituximab-Anwendungen untersucht.

## 3.5 Definitionen

Die in dieser Studie verwendeten Definitionen für Komplettremission, partielle Remission, Relaps, Steroidresistenz, Steroidabhängigkeit und häufig relapsierendes nephrotisches Syndrom basieren auf der KDIGO Leitlinie für Glomerulonephritiden (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021).

### 3.5.1 Komplettremission

Eine Komplettremission wird als eine Proteinurie  $< 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$  oder  $< 300 \text{ mg/g}$  Kreatinin im Urin definiert, mit stabilem Serumkreatinin und einem Serumalbumin von  $> 3,5 \text{ g/dl}$ .

### 3.5.2 Partielle Remission

Die partielle Remission zeichnet sich durch eine Proteinurie zwischen  $> 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$  und  $< 3,5 \text{ g}/24\text{h}$  ( $> 300 \text{ mg/g}$  Kreatinin im Urin und  $< 3,5 \text{ g/g}$  Kreatinin im Urin) aus sowie durch eine

Minderung der Proteinurie um mindestens die Hälfte des Ausgangswertes, insofern die aktuelle Proteinurie  $< 3,5 \text{ g/24 h}$  ( $< 3,5 \text{ g/g}$  Kreatinin im Urin) beträgt.

### **3.5.3 Relaps der Proteinurie**

Ein Relaps der Proteinurie kann nur diagnostiziert werden, wenn zuvor eine Remission erreicht wurde. Ein Anstieg der Proteinurie auf  $> 3,5 \text{ g/24 h}$  ( $> 3,5 \text{ g/g}$  Kreatinin im Urin) nach einer Komplettremission wurde als Relaps der Proteinurie definiert. Insofern nur eine partielle Remission erreicht werden konnte, gilt ein Anstieg um 100 % und  $> 3,5 \text{ g/24 h}$  als Relaps. Ein Relaps wurde in dieser Studie zudem durch die Notwendigkeit einer Umstellung der bestehenden Immunsuppression definiert. Diese Definition wurde hinzugenommen, weil aufgrund des langen und komplexen Krankheitsverlaufs der in dieser Studie teilnehmenden Patient:innen bei einem Relaps der Proteinurie (zum Teil unter bestehender immunsuppressiver Therapie) eine Umstellung der Therapie notwendig wurde, bevor die Patient:innen eine Proteinurie von  $> 3,5 \text{ g/d}$  entwickelten. In diesen Fällen wurde nicht zwingend auf die Entwicklung einer nephrotischen Proteinurie gewartet, bevor die immunsuppressive Therapie umgestellt wurde.

### **3.5.4 Steroidresistenz**

Eine Steroidresistenz lag vor, wenn trotz einer täglichen Therapie mit  $1 \text{ mg/kg KG}$  Prednisolon über mehr als vier Monate eine Proteinurie  $> 3,5 \text{ g/24 h}$  persistiert und diese um weniger als die Hälfte vom Ausgangswert reduziert werden konnte.

### **3.5.5 Steroidabhängigkeit**

Eine Steroidabhängigkeit besteht, wenn Relapse der Proteinurie während oder innerhalb von zwei Wochen nach Ausschleichen einer Steroid-Therapie auftreten.

### **3.5.6 Häufig relapsierendes nephrotisches Syndrom**

Ein häufig relapsierendes nephrotisches Syndrom wurde diagnostiziert, wenn zwei oder mehr Relapse einer Proteinurie innerhalb von sechs Monaten bzw. vier oder mehr Relapse einer Proteinurie innerhalb von einem Jahr eingetreten sind.

### **3.5.7 Unbekanntes Steroidverhalten**

Für Patient:innen, bei denen das Steroidverhalten nicht sicher zu erheben war, da beispielsweise eine Steroidtherapie aufgrund von Kontraindikationen nicht durchgeführt werden konnte, wurde das Steroidverhalten als unbekannt definiert.

## **3.6 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der Patient:innendaten erfolgte anonymisiert und unter Einhaltung aller ethischen und datenschutzrechtlichen Vorgaben, einschließlich der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Fassung von Oktober 2013 und der EU-Datenschutzverordnung. Bei folgenden Angaben wurden Medianwerte (inklusive der 1. und 3. Quartilwerte) ermittelt und mögliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen wurden mittels des Mann-Whitney-U-Tests untersucht:

- Alter bei Studienbeginn sowie bei der 1. und 2. Biopsie
- IFTA in der 1. und 2. Biopsie
- Zeit von der 1. Biopsie bis Studienbeginn
- Zeit von der 1. bis zur 2. Biopsie
- Albuminurie bei Studienbeginn und Beginn jedes Beobachtungszeitraumes
- Serumkreatinin bei Studienbeginn, zu Beginn jedes Beobachtungszeitraumes und zum Ende jedes Beobachtungszeitraumes
- Dauer der Beobachtung, der CsA-Therapie und der Steroid-Therapie
- Zeit bis zur Remission (partiell sowie komplett) und von Remission bis Relaps

Bei folgenden Angaben erfolgte die Ermittlung von Patient:innenzahl und prozentuaalem Anteil. Mögliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen wurden mittels des Fisher's-Exact-Tests untersucht:

- Patient:innen, die unter einer Steroidsensibilität, Steroidabhängigkeit, Steroidresistenz oder häufig relapsierendem nephrotischem Syndrom litten
- Patient:innen, die 0 – 5 Relapse vor Studienbeginn erlitten, Patient:innen, die > 10 Relapse vor Studienbeginn erlitten
- Patient:innen, die an einer arteriellen Hypertonie, Diabetes mellitus, Virusinfektionen, Thromboembolien, Malignom vor Studienbeginn und während des jeweiligen Beobachtungszeitraumes erkrankten

- Patient:innen, die mit RAAS-Blockern, Statinen, Antikoagulation, Diuretika vor Studienbeginn und während des jeweiligen Beobachtungszeitraumes therapiert wurden
- Patient:innen, die mit Prednisolon, CsA, Rituximab, Cyclophosphamid, MMF, Levamisol vor Studienbeginn während des jeweiligen Beobachtungszeitraumes therapiert wurden
- Patient:innen, die eine Komplettremission erreichten, Patient:innen, die eine partielle Remission erreichten
- Patient:innen, die einen Relaps erlitten

Die statistischen Tests wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 27 durchgeführt. Der Alpha-Fehler wurde als  $p < 0,05$  definiert. Im Falle multipler Tests wurde die Bonferroni-Korrektur angewandt, um einer Alpha-Fehler-Kumulierung vorzubeugen. Hier wurde eine statistische Signifikanz bei  $p = (0,05/\text{Anzahl der Tests})$  festgelegt.

## 4 Ergebnisse

Das in dieser Studie betrachtete Patient:innenkollektiv bestand aus 45 Patient:innen. Neunundzwanzig (64,4 %) Patient:innen hatten eine bioptisch gesicherte MCGN [13 (44,8 %) Frauen, 16 (55,2 %) Männer], während bei 16 (35,6 %) Patient:innen mittels Nierenbiopsie eine FSGS diagnostiziert wurde [vier (25,0 %) Frauen, zwölf (75,0 %) Männer]. Bei Studienbeginn war das Serumkreatinin der FSGS-Patient:innen signifikant höher als bei Patient:innen mit MCGN, während es bei allen anderen untersuchten klinischen Charakteristika keine signifikanten Unterschiede gab (Tab. 6). Patient:innen mit FSGS waren häufiger steroidresistent als Patient:innen mit MCGN, aber der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz.

	MCGN (n = 29)	FSGS (n = 16)	p-Wert
Medianes Alter Studienbeginn (Jahre), (IQA)	33,0 (25,0 – 53,0)	33,5 (28,0 – 54,8)	0,52
Steroidsensibel	6 (20,7 %)	1 (6,3 %)	0,39
Steroidabhängig	13 (44,8 %)	3 (18,8 %)	0,11
Steroidresistent	5 (17,2 %)	7 (43,8 %)	0,08
Häufig relapsierend	3 (10,3 %)	2 (12,5 %)	1,00
Unbekanntes Steroidverhalten	2 (6,9 %)	3 (18,8 %)	0,33
Medianes Alter bei 1. Biopsie (Jahre), (IQA)	32,0 (16,0 – 51,0)	30,5 (26,3 – 50,8)	0,46
Mediane IFTA in der 1. Biopsie (%), (IQA)	5,0 (0,0 – 10,0) n = 17	10,0 (5,0 – 30,0) n = 11	0,08
Mediane Zeit von 1. Biopsie bis Studienbeginn (Jahre), (IQA)	2,0 (0,0 – 6,0)	3,0 (0,3 – 4,0)	0,33
Patient:innen mit 0 – 5 Relapsen vor Studienbeginn	21 (72,4 %)	10 (62,5 %)	0,52
Patient:innen mit > 10 Relapsen vor Studienbeginn	4 (13,8 %)	0 (0,0 %)	0,28
Mediane Albuminurie bei Studienbeginn (g/g Kreatinin), (IQA)	2,5 (0,1 – 6,1) n = 24	1,8 (0,2 – 3,0) n = 14	0,47
Medianes Serumkreatinin bei Studienbeginn (mg/dl), (IQA)	0,8 (0,7 - 1,2) n = 22	1,3 (1,0 - 1,7) n = 16	0,02

Tabelle 6: Klinische Charakteristika der Patient:innen zum Zeitpunkt Studienbeginns. FSGS: Fokal segmentale Glomerulosklerose. IFTA: Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie IQA: Interquartilsabstand. MCGN: Minimal-Change-Glomerulonephritis.

Bei elf (37,9 %) MCGN-Patient:innen und neun (56,3 %) an einer FSGS erkrankten Patient:innen erfolgte im weiteren Verlauf der Erkrankung eine zweite Nierenbiopsie. Bei einem (3,4 %) MCGN Patienten wurde in der ersten Nierenbiopsie zusätzlich eine mesangioproliferative Glomerulonephritis festgestellt, die in der zweiten Nierenbiopsie nicht bestätigt werden konnte. Bei drei (18,8 %) FSGS-Patient:innen wurde in der ersten Biopsie zunächst die Diagnose MCGN gestellt und erst die zweite Biopsie erbrachte die Diagnose FSGS. Bei einem (6,3 %) FSGS Patienten wurde zusätzlich zur FSGS eine zweite renale Diagnose mittels Nierenbiopsie gestellt, es handelte sich um eine Immunglobulin-A-Nephropathie. Unter den Patient:innen, bei denen eine zweite Nierenbiopsie durchgeführt wurde, waren zum Zeitpunkt der ersten Biopsie die FSGS-Patient:innen signifikant älter als die MCGN-Patient:innen (Tabelle 7). Zum Zeitpunkt der zweiten Biopsie hatte der Altersabstand zwischen diesen Patient:innen abgenommen und war nicht mehr statistisch signifikant. Die IFTA war bei Patient:innen mit FSGS ausgeprägter als bei Patient:innen mit MCGN in der ersten Biopsie. Dieser Unterschied nahm in den zweiten Biopsien zu, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Patient:innen mit 2. Biopsie	MCGN (n = 11)	FSGS (n = 9)	p-Wert
Medianes Alter bei 1. Biopsie (Jahre), (IQA)	19,0 (14,0 – 28,0)	30,0 (29,0 – 41,0)	0,04
Mediane Zeit von 1. Biopsie bis Studienbeginn (Jahre), (IQA)	5,0 (3,0 – 8,5)	4,0 (1,0 – 4,0)	0,08
Medianes Alter bei 2. Biopsie (Jahre)	25,0 (22,0 – 32,5)	33,0 (32,0 – 46,0)	0,10
Mediane Zeit von 1. Biopsie bis 2. Biopsie (Jahre), (IQA)	3,3 (3,0 – 8,0)	4,0 (0,8 – 4,5)	0,34
Mediane IFTA in der 1. Biopsie (%), (IQA)	0,0 (0,0 – 15,0) n = 3	7,5 (1,3 – 25,0) n = 6	0,50
Mediane IFTA in der 2. Biopsie (%), (IQA)	5,0 (5,0 – 17,5) n = 6	20,0 (14,5 – 32,5) n = 8	0,17

Tabelle 7: Alter, Zeitpunkt und IFTA in der ersten und zweiten Nierenbiopsie. FSGS: Fokal segmentale Glomerulosklerose. IFTA: Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie. IQA: Interquartilsabstand. MCGN: Minimal-Change-Glomerulonephritis.

#### 4.1 Diagnosen und Medikation bei Studienbeginn

Die häufigste Nebenerkrankung bei sowohl MCGN- als auch FSGS- Patient:innen war eine arterielle Hypertonie (Tab. 8). Für keine Nebendiagnose konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Prävalenz gesehen werden. Eine Lungenarterienembolie wurde bei jeweils

eine:r Patient:in mit MCGN und FSGS zum Zeitpunkt des Studienbeginns diagnostiziert. Die anderen Thromboembolien wurden fünf Monate bzw. neun Jahre vor Studienbeginn festgestellt. Bei drei Patient:innen wurde ein maligner Tumor vor Studienbeginn diagnostiziert. Es handelte sich hierbei um zwei Patient:innen mit MCGN (ein Melanom neun Jahre vor Studienbeginn und ein Kolonkarzinom fünf Jahre vor Studienbeginn) und einen Patienten mit FSGS (Bronchiakarzinom und Harnblasenkarzinom 15 Jahre bzw. fünf Jahre vor Studienbeginn). Zwölf (41,4 %) Patient:innen mit MCGN und sieben (43,8 %) Patient:innen mit FSGS hatten bereits mehrere immunsuppressive Therapien vor Beginn der Studie. Signifikante Unterschiede konnten in zwei Kategorien festgestellt werden: FSGS-Patient:innen erhielten häufiger RAAS-Blocker und Statine vor Studienbeginn.

	MCGN (n = 29)	FSGS (n = 16)	p- Wert
Arterieller Hypertonie	14 (48,3 %)	10 (62,5 %)	0,53
Diabetes mellitus	3 (10,3 %)	0 (0,0 %)	0,54
Virusinfektion	3 (10,3 %)	3 (18,8 %)	0,65
Thromboembolien	3 (10,3 %) 1 TVT, 2 LAE	1 (6,3 %) 1 LAE	1,00
Malignom	2 (6,9 %)	1 (6,3 %)	1,00
RAAS-Blocker	12 (41,4 %)	14 (87,5 %)	< 0,01
Statine	5 (17,2 %)	8 (50,0 %)	0,04
Antikoagulation	8 (27,6 %)	4 (25,0 %)	1,00
Diuretika	9 (31,0 %)	10 (62,5 %)	0,06
Prednisolon	26 (89,7 %)	13 (81,3 %)	0,65
CsA	10 (34,5 %)	7 (43,8 %)	0,75
Rituximab	2 (6,9 %)	0 (0,0 %)	0,53
Cyclophosphamid	4 (13,8 %)	1 (6,3 %)	0,64
MMF	7 (24,1 %)	4 (25,0 %)	1,00
Levamisol	4 (13,8 %)	0 (0,0 %)	0,28

Tabelle 8: Vorerkrankungen und immunsuppressive Medikation der Patient:innen vor Studienbeginn. CsA: Cyclosporin A. FSGS: Fokal segmentale Glomerulosklerose. RTX: Rituximab. MCGN: Minimal-Change-Glomerulonephritis. MMF: Mycophenolat-Mofetil. TVT: tiefe Venenthrombose der Beine; LAE: Lungenarterienembolie. RAAS-Blocker: Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

## 4.2 Initiale immunsuppressive Therapie

### 4.2.1 Erstlinien-Therapie bei MCGN-Patient:innen

Die initiale immunsuppressive Therapie nach Studienbeginn bei Patient:innen mit MCGN war niedrig dosiertes CsA bei neun (31,0 %), hoch dosiertes CsA bei vier (13,8 %), Rituximab bei zehn (34,5 %) und andere Immunsuppressiva bei sechs (21,7 %) Patient:innen. Sechszwanzig (89,7 %) Patient:innen hatten bereits vor Studienbeginn eine immunsuppressive Therapie erhalten. Eine Mehrheit (80,0 %) der mit Rituximab behandelten Patient:innen hatte vor Studienbeginn eine CsA Vorbehandlung erhalten (Tab. 9).

MCGN	Niedrig dosiertes CsA (n = 9)	Hoch dosiertes CsA (n = 4)	RTX (n = 10)	Andere IS (n = 6)
Medianes Alter (Jahre), (IQA)	42,0 (30,0 – 53,0)	27,0 (25,8 – 33,0)	28,0 (19,3 – 32,8)	56,5 (43,5 – 70,3)
Mediane Albuminurie (g/g Kreatinin), (IQA)	0,2 (0,0 – 3,5) n = 9	1,6 u. 0,0 n = 2	4,9 (0,4 – 10,4) n = 7	5,2 (4,5 – 6,3) n = 6
Medianes Serumkreatinin (mg/dl), (IQA)	0,9 (0,7 – 1,0) n = 7	0,8 u. 0,7 n = 2	0,8 (0,6 – 0,9) n = 8	1,3 (1,0 – 1,4) n = 5
Prednisolon vor Studienbeginn	9 (100 %)	4 (100 %)	10 (100 %)	3 (50,0 %)
CsA vor Studienbeginn	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)	8 (80,0 %)	1 (16,7 %)
RTX vor Studienbeginn	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (20,0 %)	0 (0,0 %)
Andere IS vor Studienbeginn	1 (11,1 %)	0 (0,0 %)	5 (50,0 %)	2 (33,3 %)
Steroidsensibel	2 (22,2 %)	0 (0,0 %)	1 (10,0 %)	3 (50,0 %)
Steroidabhängig	5 (55,6 %)	1 (25,0 %)	5 (50,0 %)	2 (33,3 %)
Steroidresistent	2 (22,2 %)	1 (25,0 %)	1 (10,0 %)	1 (16,7 %)
Häufig relapsierend	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)	2 (20,0 %)	0 (0,0 %)
Unbekanntes Steroidverhalten	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)	1 (10,0 %)	0 (0,0 %)

Tabelle 9: Klinische Charakteristika bei Studienbeginn und immunsuppressive Therapien der MCGN-Patient:innen vor Einschluss in die Studie. CsA: Cyclosporin A. IQA: Interquartilsabstand. IS = Immunsuppression. MCGN: Minimal-Change-Glomerulonephritis. RTX: Rituximab. u.: und.

Die mediane Albuminurie zu Beginn der Studie war bei Patient:innen, die mit Rituximab oder einer anderen Immunsuppression als CsA behandelt wurden, deutlich höher als bei Patient:innen, die eine CsA-Therapie erhielten ( $p = 0,05$ , Tab. 22, siehe Anhang).

MCGN	Niedrig dosiertes CsA (n = 9)	Hoch dosiertes CsA (n = 4)	Rituximab (n = 10)	Andere IS (n = 6)
Mediane Dauer der Beobachtung (Monate), (IQA)	9 (7,0 – 16,0)	18 (5,3 – 30,3)	72 (45,4 -102,8)	37,5 (7,8 – 61,5)
Mediane Dauer CsA-Therapie (Monate), (IQA)	9 (7,0 – 16,0)	18 (5,3 – 30,3)	-/-	-/-
Patient:innen mit begleitender Prednisolon-Therapie	9 (100 %)	3 (75,0 %)	9 (90,0 %)	6 (100 %)
Mediane Dauer Prednisolon Therapie (Monate), (IQA)	7 (2,0 – 9,0)	6 (4,0 – 18,5)	36 (14,0 – 58,0)	8 (6,0 – 8,5)
Komplettremissionen	7 (77,8 %)	3 (75,0 %)	8 (80,0 %)	5 (83,3 %)
Mediane Zeit bis Komplettremission (Monate), (IQA)	0,13 (0,0 – 2,3)	1,0 (0,5 – 1,5)	2,3 (0,8 – 24,0)	1,0 (0,3 – 4,0)
Partielle Remissionen	9 (100 %)	4 (100 %)	10 (100 %)	5 (83,3 %)
Mediane Zeit bis partielle Remission (Monate), (IQA)	0,0 (0,0 – 0,3)	0,0 (0,0 – 1,0)	1,5 (0,1 – 12,3)	1,0 (0,3 – 3,0)
Patient:innen mit Relaps	7 (77,8 %)	4 (100 %)	9 (90,0 %)	4 (66,7 %)
Anzahl der Relapse mit nephrotischer Proteinurie	2 (22,2 %)	2 (50,0 %)	9 (90,0 %)	1 (16,7 %)
Mediane Zeit von Remission bis Relaps (Monate), (IQA)	6,0 (1,6 – 8,0)	4,9 (4,8 – 4,9)	6,5 (1,5 – 17,0)	8,3 (5,8 – 20,6)
Anzahl der Relapse/ Patient:in und Jahr	0,1	0,5	0,1	0,0
Medianes Serumkreatinin am Ende der Beobachtungszeit (mg/dl), (IQA)	0,8 (0,7 – 0,9)	1,1 (1,1 – 1,2) n = 3	0,8 (0,8 – 0,9) n = 9	1,0 (0,8 – 1,2)

Tabelle 10: Klinisches Ansprechen auf die initiale Therapie bei MCGN-Patient:innen. CsA: Cyclosporin A. IQA: Interquartilsabstand. IS = Immunsuppression. MCGN: Minimal-Change-Glomerulonephritis. -/-: keine Daten.

Remissionen der Proteinurie waren nach der Erstlinien-Therapie in allen Immunsuppressiva-Gruppen häufig und traten regelhaft innerhalb von wenigen Wochen ein (Tabelle 10). Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit RTX oder mit CsA behandelten Patient:innen festgestellt werden. Eine Remission der Proteinurie wurde bei allen Patient:innen erreicht, die mit CsA oder Rituximab behandelt wurden, während eine komplette Remission bei 75 – 83 % der Patient:innen in jeder Gruppe erzielt wurde. Die Dauer der Beobachtungszeit war bei Patient:innen mit niedrig dosiertem CsA signifikant kürzer als bei Patient:innen mit Rituximab (Tab. 23, siehe Anhang). Unter der Therapie mit niedrig dosiertem CsA und anderer Immunsuppression erlitten Patient:innen signifikant seltener Relapse einer nephrotischen Proteinurie als unter der Therapie mit Rituximab. Diese Signifikanz trifft nur für das Auftreten von Relapsen mit einer nephrotischen Proteinurie zu, während die Unterschiede in der Notwendigkeit einer neuen Immunsuppression nicht statistisch signifikant waren. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass während der gesamten Beobachtungszeit bei zwei (22,2 %) der Patient:innen mit niedrig dosiertem CsA und keinem/keiner (0,0 %) der Patient:innen mit hoch dosiertem CsA die Behandlung erfolgreich ausgeschlichen werden konnte (Tab. 10). Außerdem waren Relapse mit 66,7 – 100 % der Patient:innen insgesamt sehr häufig.

Neben einer MCGN litten 14 Patient:innen (48,3 %) unter einem arteriellen Hypertonus und die häufigste supportive Therapie war ein RAAS-Blocker (Tab. 11). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Medikation und Nebendiagnosen zwischen den Patient:innengruppen (Tabelle 24, siehe Anhang).

MCGN	Niedrig dosiertes CsA (n = 9)	Hoch dosiertes CsA (n = 4)	Rituximab (n = 10)	Andere IS (n = 6)
RAAS-Blocker	7 (77,8 %)	3 (75,0 %)	4 (40,0 %)	4 (66,7 %)
Statine	3 (33,3 %)	1 (25,0 %)	1 (10,0 %)	3 (50,0 %)
Antikoagulation	3 (33,3 %)	0 (0,0 %)	1 (10,0 %)	2 (33,3 %)
Diuretika	2 (22,2 %)	0 (0,0 %)	1 (10,0 %)	0 (0,0 %)
Arterieller Hypertonus	3 (33,3 %)	2 (50,0 %)	4 (40,0 %)	5 (83,3 %)
Diabetes mellitus	1 (11,1 %)	1 (25,0 %)	1 (10,0 %)	1 (16,7 %)
Thromboembolien	1 (11,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (16,7 %)

Tabelle 11: Weitere Medikamente und Diagnosen bei MCGN-Patient:innen während der initialen Therapie. CsA: Cyclosporin A. IS = Immunsuppression. MCGN: Minimal-Change-Glomerulonephritis. RAAS-Blocker: Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

#### 4.2.2 Erstlinien-Therapie bei FSGS-Patient:innen

Es wurden sieben (43,8 %) FSGS-Patient:innen initial mit niedrig dosiertem CsA und drei (18,8 %) mit hoch dosiertem CsA behandelt. Einer (6,3 %) der FSGS-Patient:innen erhielt initial Rituximab und fünf (31,3 %) Patient:innen andere Immunsuppressiva (Tab. 12).

FSGS	Niedrig dosiertes CsA (n = 7)	Hoch dosiertes CsA (n = 3)	Rituximab (n = 1)	Andere IS (n = 5)
Medianes Alter (Jahre), (IQA)	45,0 (37,5 – 64,5)	54,0 (36,0 – 62,5)	33,0 *	28,0 (27,0 – 30,0)
Mediane Albuminurie (g/g Kreatinin), (IQA)	0,8 (0,7 – 1,8) n = 6	2,0 (0,8 – 2,0)	-/-	3,1 (2,9 – 4,0)
Medianes Serumkreatinin (mg/dl), (IQA)	1,2 (0,9 – 1,6)	1,9 (1,4 – 2,2)	1,3 *	1,3 (1,2 – 1,6)
Prednisolon vor Studienbeginn	5 (71,4 %)	2 (66,7 %)	1 (100 %)	5 (100 %)
CsA vor Studienbeginn	2 (28,6 %)	2 (66,7 %)	1 (100 %)	2 (40,0 %)
RTX vor Studienbeginn	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Andere IS vor Studienbeginn	0 (0,0 %)	1 (33,3 %)	1 (100 %)	2 (40,0 %)
Mediane IFTA 1. Biopsie (%), (IQA)	30,0 (23,8 – 32,5)	5,0 (2,5 – 7,5)	0,0 *	30,0 (20,0 – 35,0) n = 3
Mediane IFTA 2. Biopsie (%), (IQA)	20,0 (15,0 – 35,0)	5,0 * u. 20,0 * n = 2	16,0 *	35,0 (32,5 – 37,5)
Steroidsensibel	0 (0,0 %)	1 (33,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Steroidabhängig	2 (28,6 %)	1 (33,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Steroidresistent	2 (28,6 %)	1 (33,3 %)	1 (100 %)	3 (60,0 %)
Häufig relapsierend	2 (28,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Unbekanntes Steroidverhalten	1 (14,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (40,0 %)

Tabelle 12: Klinische Charakteristika bei Studienbeginn und immunsuppressive Therapien der FSGS-Patient:innen vor Einschluss in die Studie. CsA: Cyclosporin A. FSGS: Fokal segmentale Glomerulosklerose. IFTA: Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie. IQA: Interquartilsabstand. IS = Immunsuppression. RTX = Rituximab. u.: und. \*: Bei n < 3 ist der absolute Wert und nicht der Medianwert angegeben. -/-: keine Daten.

In Bezug auf das klinische Ansprechen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patient:innengruppen gezeigt werden (Tab. 13 und Tab. 25, siehe Anhang).

FSGS	Niedrig dosiertes CsA (n = 7)	Hoch dosiertes CsA (n = 3)	Rituximab (n = 1)	Andere IS (n = 5)
Mediane Dauer der Beobachtung (Monate), (IQA)	24,5 (13,5 – 52,5)	7,0 (4,0 – 29,0)	4,0 *	60,0 (5,0 – 79,0)
Mediane Dauer CsA Therapie (Monate), (IQA)	24,0 (13,5 – 29,5)	7,0 (4,0 – 21,0)	-/-	-/-
Patient:innen mit begleitender Prednisolon-Therapie	5 (71,0 %)	2 (66,7 %)	1 (100 %)	4 (80,0 %)
Mediane Dauer Prednisolon Therapie (Monate), (IQA)	6,0 (4,0 – 6,0)	7,0 *	4,0 *	8,0 (6,0 – 8,5)
Komplettremissionen	3 (42,9 %)	2 (66,7 %)	0 (0,0 %)	1 (20,0 %)
Mediane Zeit bis Komplettremission (Monate), (IQA)	0,0 (0,0 – 0,0)	13,0 (6,5 – 19,5)	-/-	0,0 *
Partielle Remissionen	5 (71,4 %)	3 (100 %)	1 (100 %)	3 (60,0 %)
Mediane Zeit bis partielle Remission (Monate), (IQA)	0,0 (0,0 – 0,0)	0 (0,0 – 0,0)	4,0 *	0,0 (0,0 – 1,8)
Patient:innen mit Relaps	4 (80,0 %)	1 (33,3 %)	1 (100 %)	1 (33,3 %)
Anzahl der Relapse mit nephrotischer Proteinurie	3 (60,0 %)	1 (33,3 %)	1 (100 %)	1 (33,3 %)
Mediane Zeit von Remission bis Relaps (Monate), (IQA)	14,0 (7,3 – 20,3)	8,5 *	4,0 *	7,0 *
Anzahl der Relapse/ Patient:innen und Jahr	0,2	0,5	1,0	0,6
Medianes Serumkreatinin am Ende der Beobachtungszeit (mg/dl), (IQA)	1,2 (1,0 – 1,5) n = 6	1,9 * u. 2,3 * n = 2	1,3 *	1,7 (1,7 – 1,9)

Tabelle 13: Klinisches Ansprechen auf die initiale Therapie bei FSGS-Patient:innen. CsA: Cyclosporin A. FSGS: Fokal segmentale Glomerulosklerose. IQA: Interquartilsabstand. IS = Immunsuppression. u.: und. \*: Bei n < 3 ist der absolute Wert und nicht der Medianwert angegeben. -/-: keine Daten.

Unter der Therapie mit Immunsuppressiva erzielten zwölf (80,0 %) FSGS-Patient:innen mindestens eine partielle Remission, während sechs (40,0 %) Patient:innen eine Komplettremission der Proteinurie erreichten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiemodellen konnte nicht gezeigt werden. Bei zwei (28,6 %) der Patient:innen mit niedrig dosierter CsA-Therapie konnte das CsA ausgeschlichen werden. Sie erlitten im Anschluss keinen Relaps. Unter den Patient:innen mit hoch dosierter CsA-Therapie konnte ein (33,3 %) Patient zunächst ausgeschlichen werden, dieser erlitt 13 Monate später einen Relaps (Tab. 13). Es zeigten sich in Hinblick auf die klinischen Charakteristika bei Studienbeginn keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (Tab. 26, siehe Anhang). Während der Beobachtungszeit kam es bei einem FSGS-Patienten 22 Monate nach Behandlungsbeginn mit niedrig dosiertem CsA zu einer Verdopplung des Serumkreatinins. Dieser Patient wurde während der gesamten Studiendauer nur mit niedrig dosiertem CsA therapiert. Der letzte vor Studienende bestimmte Serumkreatinin-Wert dieses Patienten lag bei 3,0 mg/dl. Patient:innen mit niedrig dosiertem CsA erlitten weniger Relapse pro Patient:in und Jahr. Die Beobachtungszeit der mit niedrig dosiertem CsA behandelten Patient:innen war länger, so wie die Gesamtanzahl an Relapsen, als bei Patient:innen mit hoch dosiertem CsA (Tab. 13).

Alle FSGS-Patient:innen nahmen während der Beobachtungszeit einen RAAS-Blocker ein (Tab. 14). Die häufigste Nebendiagnose unter den FSGS-Patient:innen war die arterielle Hypertonie, allerdings konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen beobachtet werden (Tab. 27, siehe Anhang).

FSGS-Patient:innen	Niedrig dosiertes CsA (n = 7)	Hoch dosiertes CsA (n = 3)	Rituximab (n = 1)	Andere IS (n = 5)
RAAS-Blocker	7 (100 %)	3 (100 %)	1 (100 %)	5 (100 %)
Statine	3 (42,9 %)	2 (66,7 %)	1 (100 %)	3 (60,0 %)
Antikoagulation	1 (14,3 %)	0 (0,0 %)	1 (100 %)	0 (0,0 %)
Diuretika	3 (42,9 %)	3 (100 %)	1 (100 %)	1 (100 %)
Arterieller Hypertonus	5 (71,4 %)	2 (66,7 %)	0 (0,0 %)	4 (80,0 %)
Virusinfektion	1 (14,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Tabelle 14: Weitere Medikamente und Diagnosen bei FSGS-Patient:innen während der initialen Therapie. CsA: Cyclosporin A. FSGS: Fokal segmentale Glomerulosklerose. IS: Immunsuppression. RAAS-Blocker: Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

### 4.3 Zweitlinien-Immunsuppression während der Studie bei MCGN-Patient:innen

Von 29 MCGN-Patient:innen erhielten 16 (55,2 %) Patient:innen im Anschluss an die initiale Immunsuppression eine andere zweite Immunsuppression. MCGN-Patient:innen wurden am häufigsten auf hoch dosiertes Steroid umgestellt (Tab. 15).

MCGN-Patient:innen mit Zweitlinien-Therapie	2. IS: Hoch dosiertes CsA	2. IS: RTX	2. IS: Hoch dosiertes Steroid	2. IS: CYC	2. IS: MMF
1. IS: Niedrig dosiertes CsA (n = 7)	2 (28,6 %)	2 (28,6 %)	2 (28,6 %)	1 (14,3 %)	0 (0,0 %)
1. IS: Hoch dosiertes CsA (n = 4)	N/A	2 (50,0 %)	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)
1. IS: RTX (n = 1)	0 (0,0 %)	N/A	1 (100 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
1. IS: Andere IS (n = 4)	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)	3 (75,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Tab. 15: Zweite Immunsuppression bei MCGN-Patient:innen. CsA: Cyclosporin A. CYC: Cyclophosphamid. IS: Immunsuppression. MCGN: Minimal-Change-Glomerulonephritis. MMF: Mycophenolat Mofetil. N/A: nicht möglich. RTX: Rituximab.

#### 4.3.1 Zweitlinien-Therapie nach Versagen der Therapie mit niedrig dosiertem CsA bei MCGN-Patient:innen

Im Anschluss an die Erstlinien-Therapie erhielten fünf (55,6 %) der MCGN-Patient:innen, deren Erstlinien-Therapie aus einer niedrig dosierten CsA-Therapie bestand, entweder hoch dosiertes CsA, Rituximab oder Cyclophosphamid. Im Verlauf der Beobachtungszeit der fünf Patient:innen kam es bei allen zu Komplettremissionen der Proteinurie (Tab. 16). Eine Patientin, die mit hoch dosiertem CsA als Zweitlinien-Therapie behandelt wurde, entwickelte im Verlauf der Beobachtungszeit erneut eine nephrotische Proteinurie.

MCGN-Patient:innen Zweitlinien-Therapie	Hoch dosiertes CsA (n = 2)	RTX (n = 2)	CYC (n = 1)
Alter zu Beginn der Zweitlinien-Therapie (Jahre)	43 u. 31	34 u. 17	53,0
Albuminurie zu Beginn der Zweitlinien-Therapie (g/g Kreatinin)	2,4 u. 1,3	9,3 *	6,0
Serumkreatinin zu Beginn der Zweitlinien-Therapie (mg/dl)	0,6 u. 1,0	0,5	1,8
Steroidsensibel	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)
Steroidabhängig	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)
Steroidresistent	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)	1 (100 %)
Dauer der Beobachtung (Monate)	65 u. 35	3 u. 68	3,0
Dauer CsA-Therapie (Monate)	65 u. 35	-/-	-/-
Patient:innen mit begleitender Prednisolon-Therapie	2 (100 %)	2 (100 %)	1 (100 %)
Dauer Prednisolon (Monate)	3 u. 14	3 u. 4	2,0
Komplettremissionen	2 (100 %)	2 (100 %)	1 (100 %)
Zeit bis Komplettremission (Monate)	2 u. 0	3 u. 0	1
Partielle Remissionen	2 (100 %)	2 (100 %)	1 (100 %)
Zeit bis partielle Remission (Monate)	0,5 u. 0	3 u. 0	1,0
Patient:innen mit Relaps	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Relapse mit nephrotischer Proteinurie	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zeit von Remission bis Relaps (Monate)	15	-/-	-/-
Serumkreatinin am Ende der Zweitlinien-Therapie (mg/dl)	0,7 u. 0,8	0,8 u. 0,7	0,9

Tabelle 16: Klinische Charakteristika und immunsuppressive Therapien der MCGN-Patient:innen während der Zweitlinien-Therapie nach niedrig dosiertem CsA. CsA: Cyclosporin A. CYC: Cyclophosphamid. IS = Immunsuppression. MCGN: Minimal-Change-Glomerulonephritis. RTX: Rituximab. u.: und. \*: Bei n < 3 ist der absolute Wert und nicht der Medianwert angegeben. -/-: keine Daten.

### 4.3.2 Zweitlinien-Therapie nach Versagen der Therapie mit hoch dosiertem CsA bei MCGN-Patient:innen

Alle vier Patient:innen, die eine Erstlinien-Therapie mit hoch dosiertem CsA erhielten, benötigten eine Zweitlinien-Therapie im weiteren Verlauf (Tab. 17). Alle Patient:innen erreichten im Rahmen der Zweitlinien-Therapie eine Komplettremission der Proteinurie.

MCGN-Patient:innen Zweitlinien-Therapie	RTX (n = 2)	Andere IS (n = 2)
Alter zu Beginn der Zweitlinien-Therapie (Jahre)	28 u. 25	53 u. 27
Albuminurie zu Beginn der Zweitlinien-Therapie (g/g Kreatinin)	0,5 u. 4,1	13,0 n = 1
Serumkreatinin zu Beginn der Zweitlinien-Therapie (mg/dl)	0,7 u. 1,2	0,8 n = 1
Steroidabhängig	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)
Steroidresistent	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)
Häufig relapsierend	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)
Unbekanntes Steroidverhalten	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)
Dauer der Beobachtung (Monate)	5 u. 57	3 u. 14
Patient:innen mit begleitender Prednisolon-Therapie	1 (50,0 %)	2 (100 %)
Dauer Prednisolon (Monate)	1	2 u. 14
Komplettremissionen	2 (100 %)	2 (100 %)
Zeit bis Komplettremission (Monate)	5 u. 33	1 n = 1
Partielle Remissionen	2 (100 %)	2 (100 %)
Zeit bis partielle Remission (Monate)	0 u. 33	1 n = 1
Patient:innen mit Relaps	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)
Relapse mit nephrotischer Proteinurie	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)
Zeit von Remission bis Relaps (Monate)	0 (0,0 %)	unbekannt
Serumkreatinin am Ende der Zweitlinien-Therapie (mg/dl)	0,7 u. 0,8	0,9 u. 1,1

Tab. 17: Klinische Charakteristika und immunsuppressive Therapien der MCGN-Patient:innen während der Zweitlinien-Therapie nach hoch dosiertem CsA. CsA: Cyclosporin A. IS = Immunsuppression. MCGN: Minimal-Change-Glomerulonephritis. RTX: Rituximab. u.: und.

Unter der Zweitlinien-Therapie mit Rituximab blieb das Serumkreatinin konstant beziehungsweise sank leicht, während es in der Beobachtungsgruppen der Patient:innen mit anderer Immunsuppression leicht anstieg.

#### 4.3.3 Zweitlinien-Therapie nach Versagen der Therapie mit Rituximab bei MCGN-Patient:innen

Keiner der initial mit Rituximab behandelten MCGN-Patient:innen wurde im Verlauf auf eine andere immunsuppressive Therapie als Steroide oder Rituximab umgestellt. Bei acht (80,0 %) dieser Patient:innen wurde nach einer medianen Zeit von 31,8 Wochen (IQA = 10,5 – 115,8 Wochen) eine erneute Therapie mit Rituximab durchgeführt. Insgesamt benötigten diese Patient:innen 33 Rituximab-Behandlungen, im Median waren es 3,5 (IQA = 3,0 – 4,5) Behandlungen pro Patient:in. Hierbei erhielten sie eine mediane Kumulativdosis von 3,3 g (IQA = 2,3 – 5,0 g) Rituximab. Bei fünf (62,5 %) Patient:innen mit erneuter Rituximab-Therapie führte die Behandlung zu einer Remission der Proteinurie.

#### 4.4 Zweitlinien Immunsuppression während der Studie bei FSGS-Patient:innen

Von 16 FSGS-Patient:innen erhielten 7 (43,8 %) Patient:innen im Anschluss an die initiale Immunsuppression eine zweite immunsuppressive Behandlungsstrategie. Die meisten Patient:innen wurden auf hoch dosiertes Steroid umgestellt (Tab. 18).

FSGS-Patient:innen mit Zweitlinien-Therapie	2. IS: Hoch dosiertes CsA	2. IS: RTX	2. IS: Hoch dosiertes Steroid	2. IS: CYC
1. IS: Niedrig dosiertes CsA (n = 3)	2 (66,7 %)	0 (0,0 %)	1 (33,3 %)	0 (0,0%)
1. IS: Hoch dosiertes CsA (n = 2)	N/A	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)
1. IS: RTX (n = 1)	0 (0,0 %)	N/A	0 (0,0 %)	1 (100 %)
1. IS: Andere IS (n = 1)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (100 %)	0 (0,0 %)

Tab. 18: Zweite Immunsuppression bei FSGS-Patient:innen. CsA: Cyclosporin A. CYC: Cyclophosphamid. FSGS: Fokal segmentale Glomerulosklerose. N/A = nicht möglich. IS: Immunsuppression. RTX: Rituximab.

#### 4.4.1 Zweitlinien-Therapie nach Versagen der Therapie mit niedrig dosiertem CsA bei FSGS-Patient:innen

Nach der Therapie mit niedrig dosiertem CsA bei FSGS-Patient:innen, erhielten zwei Patienten (28,6) eine zweite immunsuppressive Therapie mit hoch dosiertem CsA. Bei beiden Patienten konnte die Therapie mit hoch dosiertem CsA nicht ausgeschlichen werden (Tab. 19). Während der Beobachtungszeit kam es bei einem der Patienten zu einer partiellen Remission, in deren Folge sich nach drei Monaten ein Relaps mit nephrotischer Proteinurie entwickelte. Der andere Patient erreichte keine Remission und wurde nach viereinhalb Monaten auf eine Rituximab-Therapie umgestellt. Am Ende der Beobachtungszeit hatten die Patienten Serumkreatinin-Werte von 1,5 mg/dl und 2,7 mg/dl. Beide Patienten erhielten RAAS-Blocker und Statine und litten unter einem arteriellen Hypertonus. Unterdessen erhielt nur einer (50,0 %) eine Antikoagulation sowie Diuretika.

FSGS Patienten mit Zweitlinien-Therapie	Hoch dosiertes CsA (n = 2)
Alter bei Beginn der Zweitlinien-Therapie (Jahre)	41 u. 75
Albuminurie bei Beginn der Zweitlinien-Therapie (g/g Kreatinin)	8,5 u. 4,7
Serumkreatinin bei Beginn der Zweitlinien-Therapie (mg/dl)	1,4 u. 2,5
Steroidabhängig	1 (50,0 %)
Häufig relapsierend	1 (50,0 %)
Dauer der Beobachtung (Monate)	4 u. 24
Dauer CsA-Therapie (Monate)	4 u. 24
Patienten mit begleitender Prednisolon-Therapie	2 (100 %)
Dauer Prednisolon (Monate)	1 u. 21

Tabelle 19: Klinische Charakteristika und immunsuppressive Therapien der FSGS Patienten während der Zweitlinien-Therapie nach niedrig dosiertem CsA. CsA: Cyclosporin A. FSGS: Fokal segmentale Glomerulosklerose. IS = Immunsuppression. u.: und.

#### 4.4.2 Zweitlinien-Therapie nach Versagen der Therapie mit hoch dosiertem CsA bei FSGS-Patient:innen

Unter den FSGS-Patient:innen, die initial mit hoch dosiertem CsA behandelt wurden, erfolgte bei einem (33,3 %) Patienten eine immunsuppressive Umstellung auf Rituximab. Eine begleitende Therapie mit Steroiden fand nicht statt. Der Patient verblieb bis zum Ende der

Beobachtungszeit (ein Monat) in einer Komplettremission. Das Serumkreatinin sank nach Absetzen des hoch dosierten CsA von 2,3 mg/dl auf 1,5 mg/dl am Ende der Beobachtungszeit.

#### **4.4.3 Zweitlinien-Therapie nach Versagen der Therapie mit Rituximab bei FSGS-Patient:innen**

Zu Beginn der Studie erhielt ein FSGS-Patient Rituximab. Eine Umstellung auf intravenös appliziertes Cyclophosphamid (Kumulativdosis von 3,25 g) erfolgte vier Monate nach Erstapplikation von Rituximab. Eine begleitende Steroid-Therapie (7,5 – 15 mg/d) wurde über die gesamte verbleibende Beobachtungsdauer von 56,0 Monaten fortgeführt. Der Patient erreichte 13,5 Monate nach Beginn der Cyclophosphamid-Therapie eine partielle Remission mit einer Proteinurie von 2,0 g/g Kreatinin im Urin. Am Ende der Beobachtungszeit betrug die Proteinurie 3,6 g/g Kreatinin im Urin.

### **4.5 Rituximab-Wirkung als Erst- und Zweitlinien-Therapie**

Neben einer Betrachtung der generellen Wirksamkeit von Rituximab bei FSGS- und MCGN-Patient:innen, wurde auch die Effektivität der Therapie untersucht, wenn sie als Erst- bzw. Zweitlinien-Therapie eingesetzt wurde.

#### **4.5.1 Erst- und Zweitlinien-Therapie mit Rituximab bei MCGN-Patient:innen**

Eine Therapie mit Rituximab erfolgte bei 15 (51,7 %) der 29 MCGN-Patient:innen. Bei zehn Patient:innen wurde Rituximab als Erstlinien-Therapie eingesetzt, während bei den anderen fünf Patient:innen die Rituximab-Gabe als Zweitlinien-Therapie stattfand. In Tabelle 20 wurden die klinischen Charakteristika und das Therapieansprechen dieser Patient:innengruppen gegenübergestellt. Im Laufe der Beobachtungszeiträume kam es unter der Therapie mit Rituximab bei allen Patient:innen zu einer Remission der Proteinurie unabhängig davon, ob Rituximab als Erst- oder Zweitlinien-Therapie angewandt wurde. Von den Patient:innen, die Rituximab als Erstlinien-Therapie erhielten, erlitten neun (90,0 %) einen Relaps mit nephrotischer Proteinurie im Median 6,5 Monate (Interquartilsabstand 1,5 – 17,0) nach Erreichen der Remission. Unter den Patient:innen, die Rituximab als Zweilinietherapie erhielten, befanden sich vier Patient:innen, die mit CsA in der Erstlinien-Therapie vorbehandelt waren. Über die Beobachtungszeit von im Median 31,0 Monaten (4,5 – 59,8) hatte keine dieser Patient:innen einen Relaps der Proteinurie nach der Rituximab-Behandlung.

RTX bei MCGN-Patient:innen	Erstlinien-Therapie (n = 10)	Zweitlinien-Therapie (n = 5)	p-Wert
Medianes Alter bei Beginn RTX (Jahre), (IQA)	28,0 (19,3 – 32,8)	28,0 (25,0 – 34,0)	0,85
Mediane Albuminurie bei Beginn RTX (g/g Kreatinin), (IQA)	4,9 (0,4 – 10,4)	2,3 (0,4 – 4,4) n = 4	0,57
Medianes Serumkreatinin bei Beginn (mg/dl), (IQA)	0,8 (0,6 – 0,9)	0,7 (0,6 – 0,8) n = 4	0,40
Steroidsensibel	1 (10,0 %)	1 (20,0 %)	1,00
Steroidabhängig	5 (50,0 %)	1 (20,0 %)	0,58
Steroidresistent	1 (10,0 %)	2 (40,0 %)	0,24
Häufig relapsierend	2 (20,0 %)	0 (0,0 %)	0,52
Unbekanntes Steroidverhalten	1 (10,0 %)	1 (20,0 %)	0,56
Mediane Dauer der Beobachtung (Monate) (IQA)	72,0 (45,5 – 102,8)	57,0 (5,0 – 68,0)	0,14
Patient:innen mit begleitender Prednisolon-Therapie	9 (90,0 %)	3 (60,0 %)	0,24
Mediane Dauer Prednisolon (Monate) (IQA)	36,0 (14,0 – 58,0)	3,0 (2,0 – 3,5) n = 3	0,12
Komplettremissionen	8 (80,0 %)	4 (80,0 %)	1,00
Mediane Dauer bis Komplettremission (Monate) (IQA)	2,3 (0,8 – 24,0)	3,5 (1,5 – 12,0) n = 4	1,00
Partielle Remissionen	10 (100 %)	5 (100 %)	1,00
Mediane Dauer bis partielle Remission (Monate), (IQA)	1,5 (0,1 – 12,3)	2,0 (0,0 – 19,0)	0,80
Medianes Serumkreatinin am Ende der RTX Therapie (mg/dl), (IQA)	0,8 (0,8 – 0,9) n = 9	0,8 (0,7 – 0,8)	0,74

Tabelle 20: Klinische Charakteristika, Steroid-Therapie und Wirksamkeit von Rituximab in der Erst- und Zweitlinien-Therapie bei MCGN-Patient:innen. IQA: Interquartilsabstand. MCGN: Minimal-Change-Glomerulonephritis. RTX: Rituximab.

Eine Patientin mit MMF-Erstlinien-Therapie erhielt eine Zweitlinien-Therapie mit Rituximab und entwickelte 19,3 Monate später eine partielle Remission, die nach weiteren 44,0 Monaten in einen Relaps der Proteinurie mündete. Weitere 14,5 Monate später wurde die Patientin dialysepflichtig. Zum Zeitpunkt der ersten Rituximab-Gabe hatte diese Patientin einen Serumkreatinin-Wert von 0,6 mg/dl, welcher nach 39,3 Monaten auf 1,5 mg/dl anstieg. Bei progredienten Serumkreatinin-Werten (bis zu 4,6 mg/dl) folgte die Notwendigkeit zur Dialyse der Patientin nach weiteren 38,5 Monaten, die bis zum Ende der Beobachtungszeit (23,2 Monate) bestehen blieb.

Ein Großteil der Patient:innen hatte neben der nephrologischen Erkrankung eine arterielle Hypertonie, signifikante Unterschiede hinsichtlich Dauerdiagnosen und Medikamenten der MCGN-Patient:innen konnten nicht festgestellt werden (Tab. 21).

RTX bei MCGN-Patient:innen	Erstlinien-Therapie (n = 10)	Zweitlinien-Therapie (n = 5)	p-Wert
Arterielle Hypertonie	4 (40,0 %)	0 (0,0 %)	0,23
Diabetes mellitus	1 (10,0 %)	0 (0,0 %)	1,00
RAAS-Blocker	3 (30,0 %)	2 (40,0 %)	1,00
Statine	1 (10,0 %)	2 (40,0 %)	0,24
Antikoagulation	1 (10,0 %)	1 (20,0 %)	1,00
Diuretika	1 (10,0 %)	1 (20,0 %)	1,00

Tabelle 21: Weitere Medikamente und Diagnosen aller MCGN-Patient:innen mit Erst- und Zweitlinien-Rituximab-Therapie. MCGN: Minimal-Change-Glomerulonephritis. RAAS-Blocker: Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. RTX: Rituximab.

#### 4.5.2 Erst- und Zweitlinien-Therapie mit Rituximab bei FSGS-Patient:innen

Zwei der FSGS-Patient:innen erhielten eine Rituximab-Therapie. Bei einem Patienten wurde Rituximab als Erstlinien-Therapie eingesetzt. Er erreichte nach vier Monaten eine partielle Remission (3,45 g/g in 24 h) und wurde auf intravenös appliziertes Cyclophosphamid (Kumulativedosis von 3,25 g) umgestellt. Zwei Wochen nach erstmaliger Cyclophosphamid-Administration hatte der Patient eine Proteinurie von 5,0 g/g in 24 h, woraufhin 13,5 Monate später eine partielle Remission der Proteinurie mit 2,0 g/g Kreatinin im Urin folgte. Am Ende der Beobachtungszeit der Zweitlinien-Therapie betrug die Proteinurie 3,6 g/g Kreatinin im Urin.

Jener Patient, der Rituximab als Zweitlinien-Therapie nach hoch dosierter CsA-Therapie erhielt, befand sich zum Zeitpunkt der Umstellung in einer Komplettremission und verblieb bis

zum Ende der Beobachtungszeit in dieser (ein Monat). Unter der zuvor erfolgten hoch dosierten CsA-Therapie kam es zu einem Serumkreatinin-Anstieg auf 2,3 mg/dl, was eine Umstellung auf Rituximab nach sich zog. Am Ende der Beobachtungszeit war das Serumkreatinin rückläufig (1,5 mg/dl).

## 5 Diskussion

Die Therapie der MCGN und FSGS bleibt trotz einer großen Anzahl an immunsuppressiv wirksamen Medikamenten insbesondere bei steroidresistenten, steroidabhängigen und häufig relapsierenden Verläufen eine Herausforderung (Kemper et al., 2018). Bei Patient:innen mit MCGN und FSGS senkt die Remission der Proteinurie das Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz (Orth und Ritz, 1998), während bei fehlender Remissionsinduktion der Patient:innen Komplikationen eines nephrotischen Syndroms wie beispielsweise Thrombosen, Infektionen oder ein akutes Nierenversagen drohen (Cameron, 1987). So unterlagen FSGS-Patient:innen ohne Remission in einer Studie von Korbet et al. (1999) einer 50%igen Wahrscheinlichkeit, innerhalb von fünf bis acht Jahren ein terminales Nierenversagen zu entwickeln. Hochdosierte und langfristige Therapien mit Steroiden sind häufig mit unerwünschten Nebenwirkungen wie Osteoporose, arterieller Hypertonie, gastrointestinalen Beschwerden, Herzerkrankungen, Katarakt, Diabetes mellitus und Hyperglykämien verbunden (Rice et al., 2017), weshalb die Anwendung steroidsparender Therapieprotokolle klinisch sehr relevant ist.

Leider ist die Studienlage zu steroidsparenden und steroidfreien Therapieformen der MCGN und FSGS bei Erwachsenen unzureichend. Die Erkenntnisse basieren oft auf kleinen unkontrollierten Fallserien sowie Erfahrungen aus der Pädiatrie (Vivarelli et al., 2017) oder der Transplantationsmedizin (Calne et al., 1978). Die größte Erfahrung im Rahmen einer steroidfreien oder steroidsparenden Therapie gibt es bei Anwendung von Cyclophosphamid, MMF, Rituximab und Calcineurin-Inhibitoren. Eine Therapie mit Cyclophosphamid wird in den aktuellen internationalen Leitlinien insbesondere bei häufig relapsierenden und steroidabhängigen MCGN-Patient:innen in einer Dosierung von 2 – 2,5 mg/kg KG/d über acht Wochen empfohlen (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021; Korbet et al., 1988; Waldman et al., 2007; Mak et al., 1996). Nach einer neunmonatigen Cyclophosphamid Therapie befanden sich 68 % der Patient:innen in einer Remission, wovon 40 % nach zwei Jahren Beobachtungszeit noch keinen Relaps entwickelt hatten (Ponticelli et al., 1993a). Aber auch diese Therapie kann mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert sein wie Malignomen, Knochenmarksuppression, erhöhter Infektanfälligkeit etc. (Langford, 1997). Eine Therapie mit MMF (500 – 1000 mg zweimal täglich) über eine Dauer von ein bis zwei Jahren (Choi et al., 2002; Fujinaga et al., 2009; Siu et al., 2008) kann insbesondere bei einer eingeschränkten Nierenfunktion angewandt werden (Hogg et al., 2013). In einer Studie von Choi et al. (2002) wurden unter einer mehr als drei-monatigen Therapie mit MMF Remissionsraten von 53 % erreicht. Eine Therapie mit hoch dosiertem CsA (3 – 5 mg/kg KG täglich), wie momentan von der KDIGO empfohlen, führt zu Remissionsraten von  $\geq 75$  % (Matsumoto et al., 2004; Ponticelli

et al., 1993a), die über Beobachtungszeiträume von bis zu zwei Jahren bei 50 % der Patient:innen erhalten werden konnten. Die Therapie mit CsA kann jedoch ausgeprägte Nebenwirkungen (unter anderem Nephrotoxizität, arterielle Hypertonie, Hirsutismus) nach sich ziehen, die unter anderem an die Dauer und Dosierung der Medikation gebunden sind (Kahan, 1989; Williams und Haragsim, 2006; Robert et al., 2010; Myers und Newton, 1991; Meyrier et al., 1994). Um die Nebenwirkungen der CsA-Therapie zu minimieren, ist es von großer Bedeutung, die niedrigste effektive CsA-Dosierung zu definieren, bei der die Nebenwirkungen am geringsten und die Wirkung am stärksten sind. In einer dermatologischen Studie konnten nach Reduzierung der CsA-Dosierung (von ursprünglich 5 mg/kg KG auf 4 mg/kg KG) Einbußen in der eGFR beglichen werden (Lowe et al., 1996). Diese Erkenntnisse an Psoriasis-Patient:innen könnten darauf hindeuten, dass eine niedrigere CsA-Dosis einen positiven Einfluss nicht nur auf die eGFR, sondern auch auf andere CsA-induzierte Nebenwirkungen haben könnte, wie den arteriellen Hypertonus.

Deshalb wurde im Rahmen dieser Arbeit die Effektivität und das Nebenwirkungsprofil der Therapie mit niedrig dosiertem CsA ( $\leq 100$  mg/Tag) bei Patient:innen mit MCGN und FSGS untersucht und mit anderen immunsuppressiven Therapien wie hoch dosiertem CsA und Rituximab verglichen. Obwohl bei vielen Patient:innen (42,2 %) zuvor ein komplizierter Krankheitsverlauf bestand, stellte sich die Therapie mit niedrig dosiertem CsA bei diesen Patient:innen als ebenso effektiv wie die anderen immunsuppressiven Therapieregime heraus.

## 5.1 Patient:innenkohorte

Sowohl die MCGN- als auch die FSGS-Patient:innen in dieser Studie zeigten mit 17,2 % und 43,8 % an steroidresistenten Verläufen einen vergleichbaren Anteil wie in anderen Studien (Bose et al., 2014; Vivarelli et al., 2017). Eine Steroidabhängigkeit lag mit 44,8 % besonders oft bei MCGN-Patient:innen vor. Im Laufe der Erkrankung erleiden etwa 50 % der Erwachsenen, die an einer MCGN erkrankt sind, Relapse der Proteinurie oder zeigen einen häufig relapsierenden Krankheitsverlauf (Nolasco et al., 1986.). In dem hier untersuchten Patient:innenkollektiv erlitten 86 % aller MCGN-Patient:innen und 63 % aller FSGS-Patient:innen Relapse vor Studienbeginn. Diese Diskrepanz der Relapshäufigkeit könnte auf die Rekrutierung der Studienpopulation aus einer universitären Spezialambulanz zurückzuführen sein. Patient:innen mit unkomplizierten Verläufen, gutem Ansprechen auf Steroide und ohne Relapse suchen vermutlich weniger häufig die Expertise einer Spezialambulanz auf. Ein weiterer Hinweis auf die Komplexität der Patient:innenkohorte zeigt der hohe Anteil der Patient:innen (42,2 %), die bereits mehrere immunsuppressive Therapien durchlaufen hatten. Während die Proteinurie bei der Erstmanifestation einer MCGN regelhaft  $> 3,5$  g/d beträgt (Hommos et al., 2017; Waldman et al., 2007), ist das bei Einschluss der

Patient:innen in dieser Studie nicht der Fall gewesen. In dieser Studie betrug die mediane Albuminurie bei Studienbeginn 1,8 g/Tag (IQA: 0,2 – 4,9 g/d). Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die hier untersuchten Patient:innen in großer Mehrzahl (87 %) bereits mit mindestens einem immunsuppressiven Medikament vor- bzw. anbehandelt worden waren.

Bei MCGN-Patient:innen mit einem untypischen Verlauf, beispielsweise mit einem unzureichenden Steroidansprechen, muss die Möglichkeit eines „sampling errors“ in Betracht gezogen werden (Bose und Cattran, 2014). In diesem Zusammenhang wurde bei 14 Patient:innen, deren Erstbiopsie eine MCGN zeigte, eine zweite Nierenbiopsie angestrebt, die bei drei (21,0 %) dieser Patient:innen zu einer Änderung der Diagnose von MCGN zu FSGS führte. Die mediane IFTA in der ersten Biopsie der FSGS-Patient:innen war deutlich geringer (7,5 %) als die mediane IFTA der Patient:innen bei ihrer zweiten Biopsie (20,0 %). Dies kann auf einen Fortschritt der Erkrankung hindeuten, da die IFTA als prognostischer Marker der Nierenfunktion gilt (Forster et al., 2021; Farris und Alpers, 2014). FSGS-Patient:innen mit einer IFTA < 15 % hatten ein signifikant besseres renales Überleben als Patient:innen mit einer IFTA  $\geq$  15 % (Forster et al., 2021). Deshalb könnte die Indikation einer zweiten Biopsie auf einer persistierenden oder progredienten Krankheitsaktivität fußen. Die hohe IFTA der FSGS-Patient:innen in dieser Studie, vor allem in der zweiten Biopsie, ist ein weiterer Hinweis, dass die Studienpopulation Patient:innen mit besonders hohem Progressionsrisiko einschloss.

Die FSGS-Patient:innen in dem hier untersuchten Kollektiv bekamen während der Studie signifikant häufiger RAAS-Blocker und Statine als MCGN-Patient:innen. Dies kann sowohl auf einem schwereren klinischen Bild als auch einer länger andauernden Erkrankung der Patient:innen basieren.

## **5.2 MCGN-Patient:innen**

Vor Beginn der Studie wurden bereits 89,7 % der Studienteilnehmer:innen immunsuppressiv behandelt. In Anbetracht dieser vor Studienbeginn bereits durchgeführten Therapien und eines Anteils von 79,3 % an nicht steroidsensiblen Patient:innen weicht die Erstlinien-Therapie im Rahmen dieser Studie von der international empfohlenen Erstlinien-Therapie ab. Letztere besteht aus Steroiden in einer Dosierung von 1 mg/kg KG am Tag (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021). Im Gegensatz dazu, erhielten 79,3 % der in der Studie eingeschlossenen Patient:innen zunächst eine Therapie mit CsA (hoch oder niedrig dosiert) oder Rituximab.

Die Behandlung von erwachsenen MCGN-Patient:innen mit CsA basiert zu großen Teilen auf Daten wissenschaftlicher Studien, in denen hoch dosiertes CsA angewandt wurde (Ponticelli et al., 1993a; Li et al., 2008; Matsumoto et al., 2004). In dieser Arbeit konnten keine

Unterschiede in Bezug auf die Remission der Proteinurie zwischen hoch und niedrig dosiertem CsA festgestellt werden. Zwar war die Zeit bis zu einer kompletten Remission der Proteinurie unter niedrig dosiertem CsA um 0,9 Monate kürzer als bei hoch dosiertem CsA, dieser Unterschied erwies sich jedoch nicht als statistisch signifikant. Bemerkenswert war in diesem Zusammenhang die hohe Erfolgsrate im Sinne von erreichten Remissionen der niedrigdosierten und hochdosierten CsA-Therapie, die jeweils 100 % betrug. Die Remission der Proteinurie hielt bei Patient:innen, die nach Studieneinschluss mit niedrig dosiertem CsA therapiert wurden, im Median 1,1 Monate länger an als bei Patient:innen, die mit hoch dosiertem CsA therapiert wurden. Im Einklang dazu war auch die jährliche Relapsrate pro Patient:in um 0,4 geringer bei Patient:innen, die mit niedrig dosiertem CsA nach Studieneinschluss behandelt wurden. Im Unterschied dazu zeigte eine Studie bei häufig relapsierenden Kindern, dass eine CsA-Therapie mit dem Zieltalspiegel 60 – 80 ng/ml mit weniger Relapsen und länger andauernden Remissionen einherging als eine tägliche Therapie mit 2,5 mg/kg KG (Ishikura et al., 2008). Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Iijima et al. (2014) an häufig relapsierenden Kindern berichtet. Dort hatten Patient:innen unter einer hoch dosierten CsA-Therapie (450 – 550 ng/ml Zieltalspiegel) signifikant weniger Relapse pro Patient:innenjahr und ein längeres progressionsfreies Überleben verglichen mit Patient:innen mit einer niedriger dosierten CsA-Therapie (300 – 400 ng/ml Zieltalspiegel). Unter Ishikura et al. (2008) und Iijima et al. (2014) wurden lediglich häufig relapsierende Kinder untersucht, während in dieser Studie nur ein Patient von 13 (7,7 %) dem häufig relapsierenden Steroidverhalten zugeordnet werden konnte. Die Ergebnisse von Ishikura et al. (2008) und Iijima et al. (2014) könnten darauf hindeuten, dass insbesondere häufig relapsierende Patient:innen von einer hohen Dosis CsA profitieren. Da der Anteil der häufig relapsierenden Patient:innen in der hier dargestellten Studie gering ist (7,7 %, ein Patient von 13), ist zu berücksichtigen, dass ein potenziell vorhandener Unterschied verborgen bleiben könnte.

Darüber hinaus ist der Einfluss einer begleitenden Steroid-Therapie während der CsA-Therapie zu berücksichtigen. In einer Studie von Hoyer und Brodehl (2006) wurden unter einer Kombinationstherapie aus CsA (8 Wochen 150 mg/m<sup>2</sup> KO/Tag) und Prednisolon (6 Wochen 60 mg/m<sup>2</sup> KO/Tag, im Anschluss 6 Wochen 40 mg/m<sup>2</sup> KO/48 h) spätere und weniger Relapse festgestellt. Die Vergleichsgruppe wurde mit einer Steroid-Monotherapie behandelt (für 6 Wochen je 60 mg/m<sup>2</sup> KO/Tag, im Anschluss für 6 Wochen je 40 mg/m<sup>2</sup> KO/48 h). Der Vergleich mit dieser Studie wird erschwert, indem Hoyer und Brodehl (2006) insbesondere bei der Kombinationstherapie von CsA und Prednisolon höhere Dosierungen beider Medikamente und längere Anwendungszeiträume verwendeten als bei den hier untersuchten Patient:innen. Zur Behandlung eines Relapses wurden bei laufender CsA-Therapie in dieser Studie zwar regelhaft hoch dosiert Steroide verabreicht, bei Erreichen einer Remission wurde jedoch rasch eine niedrig dosierte Erhaltungsdosis gewählt und steroidsparend weiterbehandelt. Trotz der

niedrigeren Steroid- und CsA-Dosierungen verglichen mit Hoyer und Brodehl (2006) lag die Remissionsrate in dieser Arbeit sehr hoch. Es kann jedoch nicht zuverlässig differenziert werden, welches der beiden Medikamente, oder ob deren Kombination, die Hauptwirkung bezüglich dieses Befundes entfaltete. Die Therapie mit niedrig dosiertem CsA wurde im Rahmen dieser Studie oft als Erhaltungstherapie mit dem Ziel des Steroidsparens nach Remissionsinduktion begonnen, was aus den niedrigen medianen Albuminuriewerten bei diesen Patient:innen zu Beginn der CsA-Therapie ersichtlich wird. Die früher berichtete Wirksamkeit einer CsA-Therapie bei steroidresistenten Kindern (Garin et al., 1988; Ponticelli et al., 1993b) kann in dieser Arbeit aufgrund des geringen Anteils an steroidresistenten Patient:innen, die mit CsA nach Studieneinschluss behandelt wurden (drei Patienten), nicht zuverlässig beurteilt werden. Von diesen drei steroidresistenten Patienten mit CsA-Therapie nach Beginn der Studie erzielten zwei (66,6 %) eine Remission. Der langfristige Erfolg einer CsA-Therapie im Sinne einer anhaltenden Remission der Proteinurie nach Ausschleichen der Therapie bleibt bei Patient:innen mit MCGN zu beweisen, da auch in der vorliegenden Arbeit die Rate an Patient:innen, deren Immunsuppression erfolgreich ausgeschlichen werden konnte, gering war. Das erfolgreiche Ausschleichen der CsA-Therapie gelang bei 22 % bzw. 0 % der MCGN-Patient:innen, die mit niedrig bzw. hoch dosiertem CsA behandelt wurden. Gleichzeitig musste bei 85 % der MCGN-Patient:innen die Therapie mit CsA im Verlauf auf eine andere Immunsuppression umgestellt werden, da Relapse während der CsA-Therapie binnen im Median eines halben Jahres nach Remission der Proteinurie die Regel darstellten. Anders verhielt es sich bei den Patient:innen, die als erste Therapie nach Studieneinschluss Rituximab erhielten. Hier bestand bei keinem/keiner (0 %) von zehn Patient:innen die Notwendigkeit einer Therapieumstellung und Relapse konnten erfolgreich mithilfe von Rituximab und Steroiden therapiert werden. Hierbei muss aber berücksichtigt werden, dass bei 80 % dieser Patient:innen (acht von zehn) wiederholte Rituximab-Gaben notwendig wurden. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass nach einer Rituximab-Gabe über Monate eine nachweisbare Serumkonzentration bzw. B-Zelldepletion persistiert (Berinstein et al., 1998; Vieira et al., 2004), bleibt die tatsächliche Wirkungsdauer von Rituximab ungeklärt. Ob und wann bei Patient:innen nach Rituximab-Therapie von einer stabilen Remission der Erkrankung „ohne immunsuppressive Wirkung“ ausgegangen werden kann, bleibt somit zu beantworten.

Die Therapie einer MCGN bzw. eines nephrotischen Syndroms bei Kindern mit dem CD20-Antikörper Rituximab erwies sich vor allem bei Patient:innen ohne Steroidresistenz als effektiv (Larkins et al., 2020; Ravani et al., 2015; Kronbichler et al., 2014; Ren et al., 2017). In dieser Arbeit zeigten Patient:innen, die nach Studieneinschluss mit Rituximab behandelt wurden, signifikant häufiger Relapse der Proteinurie, während die Therapien mit niedrig dosiertem CsA und anderer Immunsuppression (u. a. Steroide) effektiver gegen Relapse wirkten.

In einer Studie von Ravani et al. (2015) wurde steroidabhängigen und häufig relapsierenden Kindern eine singuläre Dosis Rituximab ( $375 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ ) appliziert. Hierbei erwies sich diese steroidsparende Therapie im Vergleich zu einer Steroid-Therapie ( $> 0,7 \text{ mg/kg KG}$ ) als ebenso effektiv, Remissionen zu erhalten. Zwar fällt auch der Großteil (70 %, 7 von 10 Patient:innen) der Patient:innen, die bei Beginn dieser Studie Rituximab erhielten, unter dieses Steroidverhalten, die Anzahl der medianen Rituximab-Zyklen und die mediane Kumulativdosis unterscheiden sich jedoch deutlich. Die zehn Patient:innen in dieser Studie benötigten insgesamt 33 Rituximab-Dosen (im Median 3,5 Dosen/Patient:in) mit einer medianen Kumulativdosis von 3,3 g. Mit einer Kumulativdosis von  $375 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$  ist die Rituximabdosierung in der Studie von Ravani et al. (2015) deutlich niedriger, daher ist ein langfristiger Einfluss auf das Relapsverhalten der Patient:innen fraglich und bedarf kontrolliert randomisierter Studien.

Kamei et al. (2020) erzielten bei steroidresistenten Kindern Remissionsraten von bis zu 43,9 % unter einer alleinigen Rituximab-Therapie. Eine randomisiert kontrollierte Studie an steroidresistenten Kindern mit bereits bestehender Prednisolon- und Calcineurin-Inhibitor-Therapie konnte keinen Vorteil im Erzielen einer Remission durch eine Hinzunahme von Rituximab zeigen (Magnasco et al., 2012). Die Steroiddosis (mediane Dosis von  $0,42 \text{ mg/kg KG}$ ) und Calcineurin-Inhibitor-Therapie ( $50 - 100 \text{ ng/ml CsA}$ ,  $5 - 10 \text{ ng/ml Tacrolimus}$ ) wurde um Rituximab ( $2 \times 375 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ ) ergänzt, während die Kontrollgruppe ihre gewohnte Medikation aus Steroiden und Calcineurin-Inhibitor einnahm (Magnasco et al., 2012).

In dieser Studie erreichten 100 % der MCGN-Patient:innen, die mit Rituximab therapiert wurden, eine Remission der Proteinurie. In neun von zehn Fällen (90 %) erfolgte eine begleitende Steroid-Therapie. Diese hohen Remissionsraten stehen im Einklang mit Studienergebnissen an erwachsenen steroidabhängigen und häufig relapsierenden MCGN-Patient:innen (Kronbichler et al., 2014; Ren et al., 2017), die 70 % der Rituximab-Studienkohorte ausmachen. Eine Wirksamkeit von Rituximab bei häufig relapsierenden und steroidabhängigen Patient:innen erweist sich somit insgesamt als wahrscheinlich, während steroidresistente MCGN-Patient:innen weniger zu profitieren scheinen. Im Gegensatz zu MCGN-Patient:innen mit CsA-Erstlinien-Therapie wurden keine Rituximab Patient:innen im Verlauf auf eine andere Medikation umgestellt. Die zunächst in allen Fällen erreichten Remissionen unter der Therapie mit Rituximab mündeten in neun von zehn Fällen (90 %) in einen Relaps der Proteinurie. Bei einer medianen Anzahl von 3,5 benötigten Rituximab-Gaben in dieser Studie scheint es wahrscheinlich, dass eine einzelne Dosis Rituximab keine langfristig andauernden Remissionen herbeiführen kann. Es gilt, die minimale Anzahl von benötigten Rituximab-Dosen bei maximaler Remissionsdauer in weiterführenden Studien herauszufinden.

Eine Reduktion der Proteinurie ist nachweislich protektiv für die Nierenfunktion (Orth und Ritz, 1998) und wird unter einer Kombinationstherapie mit Prednisolon und CsA sehr rasch, zum Teil innerhalb von zwei Wochen, erreicht (Eguchi et al., 2010). Die in dieser Studie eingeschlossenen Patient:innen zeigten nach Therapie mit niedrig dosiertem CsA oder Rituximab eine stabile Nierenfunktion. Währenddessen wiesen Patient:innen, die mit hoch dosiertem CsA therapiert wurden, einen leichten Abfall der Nierenfunktion auf, was hämodynamisch, aber auch im Zusammenhang mit einer CsA-induzierten Nephrotoxizität (Kahan, 1989; Williams und Haragsim, 2006; Robert et al., 2010) stehen könnte. Bei Patient:innen, die eine andere Immunsuppression nach Studieneinschluss erhielten, sank das mediane Serumkreatinin, was wahrscheinlich auf eine gesunkene Proteinurie unter der Therapie zurückzuführen ist.

Insgesamt konnten in dieser retrospektiven Studie Hinweise geliefert werden, dass bei MCGN-Patient:innen die Therapie mit niedrig dosiertem CsA in Bezug auf die Remissions- und Relapsraten genauso effektiv wie die Therapie mit hoch dosiertem CsA und Rituximab ist. Insbesondere die Kombination der steroidsparenden Therapien mit niedrig dosiertem Steroid scheint einen guten Einfluss auf den Therapieverlauf zu haben und wurde häufig angewandt.

In der vorliegenden Arbeit musste die immunsuppressive Therapie der mit CsA therapierten Patient:innen aufgrund von Relapsen häufig umgestellt werden. Dies gibt einen Anhalt darauf, dass die Therapie mit CsA zwar in der Akutsituation zur Remissionsinduktion effektiv ist, eine langfristige Therapie mit dauerhaften Remissionen, vor allem das Ausschleichen der Medikation, aber schwierig ist. Die niedrig dosierte CsA-Therapie bei Erwachsenen mit MCGN bedarf weiterer, größerer, randomisiert kontrollierter Studien, da in der Reduktion der CsA-induzierten Nebenwirkungen ein großer Gewinn für die Gesundheit und das Wohlbefinden der Patient:innen liegen könnte.

### **5.3 FSGS-Patient:innen**

Ähnlich wie bei MCGN-Patient:innen, entsprach die Therapie der in dieser Arbeit untersuchten FSGS-Patient:innen zum Großteil nicht den KDIGO-Therapieempfehlungen, die zunächst Steroide vorsehen (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021). In diesem Zusammenhang ist die bereits oben erwähnte Präselektion der Patient:innenkohorte einer universitären Ambulanz zu berücksichtigen. Der Anteil von 81,3 % an mit Steroiden vorbehandelten Patient:innen und die bei 43,8 % der FSGS-Patient:innen vorliegende Steroidresistenz sind Indikatoren für komplizierte Verläufe und infolgedessen eine angepasste Therapie. Fünfzehn (93,7 %) der 16 FSGS Patient:innen zeigten eine Steroidabhängigkeit, -resistenz oder einen häufig rezidivierenden Verlauf.

Eine Therapie der steroidsensiblen FSGS mit hoch dosiertem CsA in Kombination mit niedrig dosiertem Prednisolon zeigte Erfolge hinsichtlich der Remissionsraten (Goumenos et al., 2006; Chavez-Mendoza et al., 2019). Goumenos et al. (2006) erzielten unter einer Therapie mit 0,5 mg/kg KG Prednisolon und 3 mg/kg KG CsA Remissionsraten von 85,7 %, während im Vergleich unter einer standardmäßigen Steroid-Therapie 62,5 % der Patient:innen eine Remission erreichten. In dieser Studie zeigten Patient:innen unter der Therapie mit hoch dosiertem CsA eine noch bessere Ansprechrate mit 100 % erreichter Remissionen. Der Anteil an Remissionen unter der Therapie mit niedrig dosiertem CsA war kleiner (71,4 %), dies erwies sich jedoch nicht als statistisch signifikant. Es muss hierbei berücksichtigt werden, dass, anders als bei Goumenos et al. (2006), in dieser Arbeit nicht alle CsA-Patient:innen eine begleitende Steroid-Therapie erhielten. Lediglich zwei Drittel der CsA-behandelten Patient:innen wurden zusätzlich mit Steroiden therapiert. Die Ergebnisse von Chavez-Mendoza et al. (2019), deren drei Therapiekohorten hoch dosiertes Steroid, hoch dosierten Calcineurin-Inhibitor plus niedrig dosiertes Steroid und hoch dosierte Calcineurin-Inhibitoren miteinander verglichen, zeigten wiederum ähnliche Remissionsraten der drei Kohorten auf. In Hinblick auf diese Datenlage scheint die Möglichkeit zu bestehen, dass trotz der Steroidsensibilität sowohl das Steroid als auch CsA für das Eintreten von Remissionen ausschlaggebend ist.

In einer Untersuchung von Cattran et al. (1999) an steroidresistenten Patient:innen wurden zwei Therapieregime (jeweils 26 Wochen) miteinander verglichen: niedrig dosiertes Steroid (0,15 mg/kg KG/Tag mit einer maximalen Dosis von 15 mg/Tag) plus hoch dosiertes CsA (3,5 mg/kg KG/Tag) versus einer Steroid-Therapie plus Placebo. Steroide und CsA erzielten signifikant mehr Remissionen (70 %) als die Steroid-Monotherapie (4 %). Darüber hinaus konnten die Remissionen bei 40 % der Patient:innen über 200 Wochen aufrechterhalten werden. Solche Beobachtungen konnten in dieser Studie nicht reproduziert werden, es gab jedoch auch keine Patient:innengruppe, die Placebo erhielt. Unter den verschiedenen Beobachtungsgruppen der FSGS-Patient:innen in dieser Studie gab es keine signifikanten Unterschiede bei dem Erlangen einer Remission der Proteinurie. Insbesondere bei den 43,8 % (7 von 16) Patient:innen mit Steroidresistenz wurde auch nicht der Ansatz einer alleinigen Steroid-Therapie gewählt. Die Dauer der Remissionen bei FSGS-Patient:innen während ihrer ersten Therapie nach Studienbeginn war deutlich kürzer als bei Cattran et al. (1999), im Median hielt eine Remission unter hoch dosiertem CsA 8,5 Monate an, während sie unter der Therapie mit niedrig dosiertem CsA im Median 14 Monate bestand. Zwar traten die Remissionen der Proteinurie der hier untersuchten Patient:innen im Median sofort ein bzw. waren schon im Vorfeld vorhanden, zwei (28,6 %) der sieben Patienten mit niedrig dosiertem CsA erreichten jedoch keine Remission. Relapse waren unter einer hoch dosierten CsA-Therapie seltener (33,3 % unter hoch dosiertem CsA vs. 80,0 % unter niedrig dosiertem CsA),

jedoch traten die Relapse früher ein (8,5 Monate im Median vs. 14,0 Monate). FSGS-Patient:innen, die mit niedrig dosiertem CsA behandelt wurden, erlitten insgesamt die wenigsten Relapse pro Patient:in und Jahr, wiesen allerdings in Bezug auf die mediane Albuminurie die niedrigsten Ausgangswerte und das niedrigste Serumkreatinin zu Studienbeginn auf. Die Patient:innen hatten demnach die günstigste Ausgangssituation, was auf eine gute Steroidsensitivität des nephrotischen Syndroms hinweisen und Einfluss auf den Therapieverlauf haben könnte.

In dieser Studie wurde nur ein FSGS-Patient mit Rituximab als erste Therapiewahl behandelt, sodass keine zuverlässigen Analysen erfolgen können. Dieser FSGS-Patient war steroidresistent und reagierte mit einer partiellen Remission auf die Therapie mit Rituximab. Im Verlauf erfolgte bei erneut steigender Proteinurie die Umstellung auf Cyclophosphamid, da von einer stabilen Remission der Proteinurie unter Rituximab nicht auszugehen war. Eine ähnliche Beobachtung konnten Fernandez-Fresnedo et al. (2009) bei steroidresistenten FSGS-Patient:innen (mehrwöchiges, an Proteinurie angepasstes Regime je Einzeldosis 375 mg/m<sup>2</sup> KO Rituximab) machen. Keine der acht Patient:innen erzielte eine Komplettremission der Proteinurie, während drei (37,5 %) Patient:innen ein initiales Ansprechen mit deutlich reduzierter Proteinurie erreichten. Die Therapie zweier steroidresistenter und zweier steroidabhängiger FSGS-Patient:innen mit einer singulären Dosis Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> KO) zeigte in einer Studie von Ochi et al. (2012) vom Steroidverhalten abhängige Erfolge. Erneut erreichten die steroidresistenten Studienteilnehmer:innen keine Remission, während Rituximab bei den steroidabhängigen Patient:innen zu Remissionen führte. Remissionsraten von 100 % erzielten Ren et al. (2017) bei sechs steroidabhängigen FSGS-Patient:innen mit viermaliger Rituximab-Therapie (jeweils 375 mg/m<sup>2</sup> KO). Im Einklang hierzu stehen die Erkenntnisse aus der Therapie von einem steroidabhängigen FSGS-Patienten in dieser Studie, der Rituximab im Rahmen einer zweiten Therapie nach Studienbeginn (nach hoch dosiertem CsA) erhielt und eine Komplettremission erreichte. In Zusammenschau der Studienlage und der in dieser Studie gesammelten Erkenntnisse deutet einiges darauf hin, dass Rituximab im Rahmen einer Steroidresistenz geringe Erfolgsaussichten birgt, während steroidabhängige Patient:innen von der Therapie profitieren können. Außerdem war der Erhalt der Nierenfunktion in Hinblick auf den Nierenfunktionsparameter Serumkreatinin bei Rituximab gut. Das Serumkreatinin der Patient:innen blieb stabil bzw. erholte sich bei dem Patienten mit Rituximabtherapie nach hoch dosiertem CsA von 2,3 mg/dl auf 1,5 mg/dl.

Über die Hälfte aller FSGS-Patient:innen (56,3 %) wurde trotz regelmäßiger Relapse nicht auf eine neue Immunsuppression umgestellt, was bedeuten könnte, dass Relapse unter der ersten Therapie nach Studieneinschluss gut abgefangen werden konnten. Die Therapieverläufe, Remissions- und Relapsraten der in dieser Studie behandelten FSGS-Patient:innen zeigten

mit den MCGN-Patient:innen in dieser Studie vergleichbare Ergebnisse. Auch bei FSGS-Patient:innen konnten Hinweise geliefert werden, dass die Therapie mit niedrig dosiertem CsA ähnlich wirksam wie die Therapie mit hoch dosiertem CsA und Rituximab ist.

Die Auswertungsgruppen der FSGS Patient:innen mit Zweitlinientherapie wurde enger definiert als die der MCGN Patient:innen. Dies resultierte aus der geringeren Anzahl an FSGS Patient:innen im Vergleich zu MCGN Patient:innen. Daher wurden letztendlich die folgenden Auswertungsgruppen für FSGS Patient:innen mit Zweitlinientherapie definiert:

- Zweitlinien-Therapie mit hoch dosiertem CsA nach Versagen der Therapie mit niedrig dosiertem CsA
- Zweitlinien-Therapie mit Rituximab nach Versagen der Therapie mit hoch dosiertem CsA
- Zweitlinien-Therapie mit Cyclophosphamid nach Versagen der Therapie mit Rituximab

## **5.4 Stärken und Schwächen**

Diese Studie hat im Rahmen ihres retrospektiven und unizentralen Studienaufbaus mehrere in Betracht zu ziehende Limitationen. Bei einer geringen Fallzahl von 45 Patient:innen besteht die Möglichkeit, dass Unterschiede zwischen den Auswertungsgruppen nicht erkannt und daher nicht beschrieben wurden. Darüber hinaus wurden im Rahmen der Auswertung bis zu sechs Auswertungsgruppen miteinander verglichen und der Alpha-Fehler in diesen Fällen von 0,95 auf 0,99 erhöht. Das Detektieren von Unterschieden kann hierdurch erschwert werden. Des Weiteren handelt es sich bei der Studie nicht um eine randomisiert kontrollierte Studie mit Verblindung und multizentrischem Aufbau, welches den Goldstandard darstellen würde. Die Dokumentation während der Erhebungszeitpunkte hat sich von einer handschriftlich geführten zu einer digital erfassten Anamnese entwickelt. Es wurden keine standardisierten Anamnesebögen, sondern freie Texte formuliert, wodurch nicht immer eine Vollständigkeit der Daten sichergestellt werden konnte. Die Therapieentscheidung orientierte sich an der derzeit geltenden KDIGO-Empfehlung, jedoch stand es den behandelnden Ärzt:innen frei, bei Notwendigkeit hiervon abzuweichen und innerklinische Standards zu verfolgen. Bei einem wie oben erwähnten hoch selektierten Patient:innenkollektiv ist so ein Vorgehen jedoch von vorneherein notwendig. Die Datenerhebung dieser Studie erfolgte über einen großen Zeitraum, sodass neue Therapien und Therapieempfehlungen sich entwickelt haben. Aus diesen Gründen, wurden die in dieser Studie eingeschlossenen Patient:innen mit verschiedenen Therapieoptionen behandelt, was die Vergleichbarkeit ebenfalls erschwert.

Darüber hinaus waren die Patient:innen zu großen Anteilen vortherapiert, sodass eventuell bereits bei Therapiestart eine Remission erreicht worden war und die jeweilige Immunsuppression als Erhaltungstherapie und nicht als Induktionstherapie eingesetzt wurde. Im Falle eines Wechsels der Immunsuppression kann eine Restwirkung der vorherigen Therapie nicht ausgeschlossen werden. Ein Relaps wurde in dieser Studie zudem durch die Notwendigkeit einer Umstellung der bestehenden Immunsuppression definiert. Diese Definition wurde hinzugenommen, weil aufgrund des langen und komplexen Krankheitsverlaufs der in dieser Studie teilnehmenden Patient:innen bei einem Relaps der Proteinurie (zum Teil unter bestehender immunsuppressiver Therapie) eine Umstellung der Therapie notwendig wurde, bevor die Patient:innen eine Proteinurie von  $> 3,5$  g/d entwickelten. In diesen Fällen wurde nicht zwingend auf die Entwicklung einer nephrotischen Proteinurie gewartet, bevor die immun-suppressive Therapie umgestellt wurde.

Bei der Beurteilung der verschiedenen Parameter sollten Limitationen in Hinblick auf Störfaktoren, Genauigkeit und die Compliance der Patient:innen bedacht werden. So zeigt das Serumkreatinin, welches in dieser Studie als Maß der Nierenfunktion verwendet wurde, mehrere Einflussgrößen. Unter anderem kann eine Exsikkose oder ein geringer Grad an Muskelmasse das Serumkreatinin zu gering für die tatsächliche Nierenfunktion ausfallen lassen (Perrone et al., 1992; Delanaye et al., 2017). In jeder Studie, in der man auf die Einnahme von Medikamenten in häuslicher Umgebung der Patient:innen angewiesen ist, kann die Therapieadhärenz des/der Patient:in ein Störfaktor sein. Serumspiegel der Medikationen wurden nicht regelhaft kontrolliert und auch diese stellen keine lückenlose Kontrolle der Therapieadhärenz dar. Durch versäumte oder falsche Medikamentenapplikation könnten Remissionen der Proteinurie verspätet erreicht oder Relapse herbeigeführt worden sein. Bei einer intravenös applizierten Therapie wie beispielsweise mit Rituximab tritt diese Problematik nicht auf. Zudem gab es ohne eine Serumspiegel Kontrolle keinen tatsächlichen Beweis dafür, dass Patient:innen unter einer niedrig dosierten Therapie keine hohen Serumspiegel entwickelten.

Diese Studie ergänzt die momentane wissenschaftliche Datenlage, indem sie sowohl ein Patient:innenkollektiv als auch ein Therapieregimen, welche bisher nicht im Fokus der Wissenschaft standen, untersucht. Die Therapie mit niedrig dosiertem CsA erwies sich als ebenso effektiv wie eine Therapie mit hoch dosiertem CsA oder Rituximab. Relapsen konnte unter niedriger Dosierung ebenso effektiv entgegengewirkt werden, wie Remissionen erhalten blieben. Von den durch eine niedrigere Dosierung des CsAs reduzierten Nebenwirkungen können Patient:innen in der Zukunft ebenso sehr profitieren wie durch eine daraus resultierende erhöhte Therapieadhärenz.

## 6 Zusammenfassung

Die MCGN und FSGS sind Podozytopathien und gehören zu den häufigsten Auslösern des nephrotischen Syndroms. Den Grundpfeiler in der Therapie dieser schwerwiegenden Krankheiten bildet die Steroid-Therapie. Unter einer hoch dosierten Steroid-Therapie werden hohe Ansprechraten erreicht, jedoch entwickeln einige Patient:innen Relapse, eine Steroidabhängigkeit oder ein häufig relapsierendes nephrotisches Syndrom, wodurch langfristige oder wiederholte hochdosierte Steroid-Therapien notwendig werden. Aus einer langandauernden und hoch dosierten Steroid-Therapie resultieren Nebenwirkungen (z. B. arterielle Hypertonie, Osteoporose, gastrointestinale Beschwerden und Diabetes mellitus), weshalb steroidsparende Substanzen in der Therapie der MCGN und FSGS eingesetzt werden. Doch auch eine Therapie mit steroidsparenden Substanzen, wie z. B. CsA, Cyclophosphamid und Rituximab, kann schwerwiegende, in der Regel dosisabhängige Nebenwirkungen zur Folge haben (z. B. Infektionen, Nephrotoxizität, arteriellen Hypertonus, Knochenmarkssuppression). Die Dauer und Dosierung einer CsA-Therapie bei MCGN und FSGS entstammen zu großen Teilen aus Erfahrungswerten bei Nierentransplantationen und pädiatrischen Studien. Zur Minimierung der Nebenwirkungen ist es essenziell, die niedrigste effektive Dosis von CsA bei Erwachsenen zu kennen. Untersuchungen diesbezüglich stehen jedoch noch aus.

In dieser retrospektiven Studie wurde die Wirksamkeit einer Therapie mit niedrig dosiertem und hoch dosiertem CsA im Vergleich zu Rituximab und anderen Immunsuppressiva bei 45 Patient:innen (16 FSGS, 29 MCGN) der Spezialambulanz für nephrotische Glomerulonephritiden am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf untersucht. Der hohe Anteil von mehrfach immunsuppressiv vorbehandelten Patient:innen (42,2 %) am Patient:innenkollektiv spricht für eine Population mit schlechter Prognose und komplizierten Krankheitsverläufen. Unter der Erstlinien-Therapie mit niedrig dosiertem CsA erreichten trotzdem 87,5 % aller Patient:innen eine Remission. Bei MCGN-Patient:innen traten diese sogar früher auf und hielten im Vergleich zu Patient:innen mit hoch dosiertem CsA länger an, ohne hierbei eine statistische Signifikanz zu erzielen. Alle Patient:innen unter einer hoch dosierten Erstlinien-Therapie mit CsA erreichten eine Remission. Im Vergleich zu Patient:innen mit niedrig dosierter CsA- und Rituximab-Therapie verschlechterte sich im Laufe der Beobachtung allerdings die Nierenfunktion der Patient:innen mit hoch dosiertem CsA leicht.

Insgesamt stellte sich die Therapie mit niedrig dosiertem CsA im Vergleich zu den Therapien mit hoch dosiertem CsA, Rituximab oder anderer Immunsuppression als gleichwertig heraus. Sowohl die Remissionsraten, Relapsraten als auch Nebenwirkungen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede der Therapie mit niedrig dosiertem CsA im Vergleich zu einer

Therapie mit hoch dosiertem CsA, Rituximab oder anderer Immunsuppression. Neben der kleinen Anzahl an Patient:innen in dieser Studienkohorte, durch die kleine Unterschiede zwischen den Gruppen übersehen werden könnten, limitieren das retrospektive Studiendesign und ein mögliches *Cross-over* (Patient:innen erscheinen in verschiedenen Beobachtungsgruppen) die Aussagefähigkeit der Ergebnisse dieser Studie.

Neben einer Bestätigung dieser Ergebnisse in einer größeren Kohorte, sollten randomisiert kontrollierte Studien folgen, um die Frage der optimalen Dosierung von CsA weiter abzuklären. Hohe Dosen von CsA führen nachweislich zu häufigeren und schwerwiegenderen Nebenwirkungen und könnten somit verhindert oder zumindest minimiert werden.

## 6.1 Summary

Minimal Change Disease (MCD) and FSGS are podocytopathies and represent some of the most common causes of the nephrotic syndrome. The basis treatment of these serious diseases is steroid therapy. While a high response rate is reached during a high dose steroid therapy, the development of steroid dependency, steroid resistance or frequently relapsing nephrotic syndrome are common. These complications require long-term and repetitive high dose steroid therapy, which, in turn leads to adverse side effects (for example arterial hypertension, osteoporosis, gastrointestinal disorders, and diabetes mellitus). Therefore, steroid sparing agents are used in the therapy of MCD and FSGS. A therapy with steroid sparing agents such as CsA, cyclophosphamide and rituximab however, can also be associated with severe, generally dose-dependent, adverse side effects (for example infections, nephrotoxicity, arterial hypertension, bone marrow suppression). The duration and dosage of a CsA therapy for MCD and FSGS originate to a large extent from experiences in kidney transplantations and paediatric studies. To minimize the adverse side effects, it is essential to know the lowest effective CsA dosage in adults. Research in that matter is yet to be published.

In this retrospective study, the efficacy of a therapy with low dose CsA, high dose CsA, rituximab and other immunosuppressive treatments was analysed in 45 patients (16 FSGS, 29 MCD) from the outpatient clinic for nephrotic glomerulopathies at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf. A high number of patients (42.2 %) included in this study had received multiple immunosuppressive treatments prior to study inclusion, indicating a population with a poor prognosis and a complicated course of disease. Nevertheless, 87.5 % of all patients reached a remission of proteinuria when low dose CsA was used as a first line treatment. Remissions occurred earlier in MCD patients and persisted for a longer time in comparison to MCD patients treated with high dose CsA, although these differences were not statistically significant. All patients with high dose CsA therapy attained a remission of proteinuria.

Compared to patients with low dose CsA and Rituximab therapy, the kidney function of patients with high dose CsA therapy dropped slightly during the follow up.

In summary, treatment with low dose CsA proved to be equally effective compared to therapies with high dose CsA, Rituximab and other immunosuppressive agents. The remission rates as well as relapse rates and adverse side effects did not differ significantly in the treatment groups. Apart from the small number of patients included in the study, which might lead to small differences between the therapies being missed, the retrospective study design and a possible cross-over (patients were included in multiple follow-ups) are major limitations of the study.

In addition to validating the results of this study in a larger population, randomized controlled trials should follow in order to clarify the optimal CsA dosage for treatment of MSD and FSGS. High dosages of CsA may result in more frequent and graver adverse side effects and could thereby be prevented or at least minimized.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Antagonisten des <i>Angiotensin converting enzyme</i>
AT1-Antagonisten	Antagonisten des Angiotensin-II-Rezeptors Subtyp 1
AUC	<i>Area under the curve</i>
CsA	Cyclosporin A
eGFR	<i>Estimated glomerular filtration rate</i>
FSGS	Fokale segmentale Glomerulosklerose
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IL	Interleukin
IS	Immunsuppression
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KO	Körperoberfläche
l	Liter
MCD	<i>Minimal-Change-Disease</i>
MCGN	Minimal-Change-Glomerulonephritis
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMF	Mycophenolat Mofetil
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ng	Nanogramm
NOS	<i>Not otherwise classified</i>
NSAR	Nichtsteroidale Anti-Rheumatika
Pat.	Patient:in

RR	Relatives Risiko
Treg	Regulatorische T-Zellen
RAAS-Blocker	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System Blocker
RTX	Rituximab
Tab.	Tabelle
u.	und

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Bezeichnung	Seite
1	Vergleichende Darstellung der Pathophysiologie und der Therapiestrategien bei MCGN und FSGS	11

## 9 Tabellenverzeichnis

Abbildung	Bezeichnung	Seite
1	Klinische Definitionen für Erwachsene und Kinder mit MCGN oder FSGS	8
2	Einige der wichtigsten Auslöser für sekundäre Formen der MCGN und FSGS	12
3	Histologische Klassifikationen der FSGS	13
4	Therapie des nephrotischen Syndroms bei häufig relapsierenden und steroidabhängigen Patient:innen	17
5	Häufigste Nebenwirkungen einer langandauernden Kortikosteroid-Therapie	24
6	Klinische Charakteristika der Patient:innen zum Zeitpunkt des Studienbeginns	35
7	Alter, Zeitpunkt und IFTA in der ersten und zweiten Nierenbiopsie	36
8	Vorerkrankungen und immunsuppressive Medikation der Patient:innen vor Studienbeginn	37
9	Klinische Charakteristika bei Studienbeginn und immunsuppressive Therapien der MCGN-Patient:innen vor Einschluss in die Studie	38
10	Klinisches Ansprechen auf die initiale Therapie bei MCGN-Patient:innen	39
11	Weitere Medikamente und Diagnosen bei MCGN-Patient:innen während der initialen Therapie	40
12	Klinische Charakteristika bei Studienbeginn und immunsuppressive Therapien der FSGS-Patient:innen vor Einschluss in die Studie	41
13	Klinisches Ansprechen auf die initiale Therapie bei FSGS-Patient:innen	42

14	Weitere Medikamente und Diagnosen bei FSGS-Patient:innen während der initialen Therapie	43
15	Zweite Immunsuppression bei MCGN-Patient:innen	44
16	Klinische Charakteristika und immunsuppressive Therapien der MCGN-Patient:innen während der Zweitlinien-Therapie nach niedrig dosiertem CsA	45
17	Klinische Charakteristika und immunsuppressive Therapien der MCGN-Patient:innen während der Zweitlinien-Therapie nach niedrig dosiertem CsA	46
18	Zweite Immunsuppression bei FSGS-Patient:innen	47
19	Klinische Charakteristika und immunsuppressive Therapien der FSGS-Patienten während der Zweitlinien-Therapie nach niedrig dosiertem CsA	48
20	Klinische Charakteristika, Steroid-Therapie und Wirksamkeit von Rituximab in der Erst- und Zweitlinien-Therapie bei MCGN-Patient:innen	50
21	Weitere Medikamente und Diagnosen aller MCGN-Patient:innen mit Erst- und Zweitlinien-Rituximab-Therapie	51
22	p-Werte zu Tab. 9: Klinische Charakteristika bei Studienbeginn und immunsuppressive Therapien der MCGN-Patient:innen vor Einschluss in die Studie	85
23	p-Werte zu Tab. 10: Klinisches Ansprechen auf die initiale Therapie bei MCGN-Patient:innen	86
24	p-Werte zu Tab. 11: Weitere Medikamente und Diagnosen bei MCGN-Patient:innen während der initialen Therapie	87
25	p-Werte zu Tab. 12: Klinische Charakteristika bei Studienbeginn und immunsuppressive Therapien der FSGS-Patient:innen vor Einschluss in die Studie	88
26	p-Werte zu Tab. 13: Klinisches Ansprechen auf die initiale Therapie bei FSGS-Patient:innen	89
27	p-Werte zu Tab. 14: Weitere Medikamente und Diagnosen bei FSGS-Patient:innen während der initialen Therapie	90

## 10 Literaturverzeichnis

- AL-KHADER, A. A., LIEN, J. W. & ABER, G. M. 1979. Cyclophosphamide alone in the treatment of adult patients with minimal change glomerulonephritis. *Clinical Nephrology*, 11, 26-30.
- AUCELLA, F., DE BONIS, P., GATTA, G., MUSCARELLA, L. A., VIGILANTE, M., DI GIORGIO, G., D'ERRICO, M., ZELANTE, L., STALLONE, C. & BISCEGLIA, L. 2005. Molecular analysis of NPHS2 and ACTN4 genes in a series of 33 Italian patients affected by adult-onset nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron Clinical Practice*, 99, 31-36.
- BAGGA, A., MUDIGOUDAR, B. D., HARI, P. & VASUDEV, V. 2004. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 19, 45-50.
- BANFI, G., MORIGGI, M., SABADINI, E., FELLIN, G., D'AMICO, G. & PONTICELLI, C. 1991. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clinical Nephrology*, 36, 53-59.
- BERINSTEIN, N. L., GRILLO-LÓPEZ, A. J., WHITE, C. A., BENCE-BRUCKLER, I., MALONEY, D., CZUCZMAN, M., GREEN, D., ROSENBERG, J., MCLAUGHLIN, P. & SHEN, D. 1998. Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*, 9, 995-1001.
- BERTELLI, R., BODRIA, M., NOBILE, M., ALLOISIO, S., BARBIERI, R., MONTOBBIO, G., PATRONE, P. & GHIGGERI, G. M. 2011. Regulation of innate immunity by the nucleotide pathway in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clinical & Experimental Immunology*, 166, 55-63.
- BERTELLI, R., BONANNI, A., DI DONATO, A., CIONI, M., RAVANI, P. & GHIGGERI, G. M. 2016. Regulatory T cells and minimal change nephropathy: in the midst of a complex network. *Clinical & Experimental Immunology*, 183, 166-174.
- BOLLET, A. J., BLACK, R. & BUNIM, J. J. 1955. Major undesirable side-effects resulting from prednisolone and prednisone. *Journal of the American Medical Association*, 158, 459-463.
- BOSE, B. & CATTRAN, D. 2014. Glomerular Diseases: FSGS. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9, 626-632.
- BOSE, B., CATTRAN, D. & TORONTO GLOMERULONEPHRITIS, R. 2014. Glomerular diseases: FSGS. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 9, 626-632.
- BOUTE, N., GRIBOUVAL, O., ROSELLI, S., BENESEY, F., LEE, H., FUCHSHUBER, A., DAHAN, K., GUBLER, M.-C., NIAUDET, P. & ANTIGNAC, C. 2000. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nature genetics*, 24, 349-354.
- BRAUN, N., SCHMUTZLER, F., LANGE, C., PERNA, A., REMUZZI, G., RISLER, T. & WILLIS, N. S. 2008. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008.
- BRODEHL, J. 1981. Alternate-day prednisone is more effective than intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. *European Journal of Pediatrics*, 135, 229-237.
- CALNE, R. Y., WHITE, D. J., THIRU, S., EVANS, D. B., MCMASTER, P., DUNN, D. C., CRADDOCK, G. N., PENTLOW, B. D. & ROLLES, K. 1978. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *The Lancet*, 2, 1323-1327.

- CAMERON, J. S. 1987. The nephrotic syndrome and its complications. *American Journal of Kidney Diseases*, 10, 157-171.
- CARA-FUENTES, G., WEI, C., SEGARRA, A., ISHIMOTO, T., RIVARD, C., JOHNSON, R. J., REISER, J. & GARIN, E. H. 2014. CD80 and suPAR in patients with minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: diagnostic and pathogenic significance. *Pediatric Nephrology*, 29, 1363-1371.
- CARRIE, B. J., SALYER, W. R. & MYERS, B. D. 1981. Minimal change nephropathy: an electrochemical disorder of the glomerular membrane. *American Journal of Medicine* 70, 262-268.
- CATTRAN, D. C., APPEL, G. B., HEBERT, L. A., HUNSICKER, L. G., POHL, M. A., HOY, W. E., MAXWELL, D. R. & KUNIS, C. L. 1999. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney International*, 56, 2220-2226.
- CHAVEZ-MENDOZA, C. A., NINO-CRUZ, J. A., CORREA-ROTTER, R., URIBE-URIBE, N. O. & MEJIA-VILET, J. M. 2019. Calcineurin Inhibitors With Reduced-Dose Steroids as First-Line Therapy for Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney International Reports*, 4, 40-47.
- CHERNIN, G., HEERINGA, S. F., GBADEGESIN, R., LIU, J., HINKES, B. G., VLANGOS, C. N., VEGA-WARNER, V. & HILDEBRANDT, F. 2008. Low prevalence of NPHS2 mutations in African American children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 23, 1455-1460.
- CHOI, M. J., EUSTACE, J. A., GIMENEZ, L. F., ATTA, M. G., SCHEEL, P. J., SOTHINATHAN, R. & BRIGGS, W. A. 2002. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney International*, 61, 1098-1114.
- COGGINS, C. H. 1986. Adult minimal change nephropathy: experience of the collaborative study of glomerular disease. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 97, 18-26.
- COLUCCI, M., CARSETTI, R., CASCIOLI, S., CASIRAGHI, F., PERNA, A., RAVA, L., RUGGIERO, B., EMMA, F. & VIVARELLI, M. 2016. B Cell Reconstitution after Rituximab Treatment in Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27, 1811-1822.
- D'AGATI, V., SUH, J. I., CARBONE, L., CHENG, J. T. & APPEL, G. 1989. Pathology of HIV-associated nephropathy: a detailed morphologic and comparative study. *Kidney International*, 35, 1358-1370.
- D'AGATI, V. D., CHAGNAC, A., DE VRIES, A. P., LEVI, M., PORRINI, E., HERMAN-EDELSTEIN, M. & PRAGA, M. 2016. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nature Reviews Nephrology*, 12, 453-471.
- D'AGATI, V. D., FOGO, A. B., BRUIJN, J. A. & JENNETTE, J. C. 2004. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *American Journal of Kidney Diseases*, 43, 368-382.
- D'AGATI, V. D., KASKEL, F. J. & FALK, R. J. 2011. Focal segmental glomerulosclerosis. *New England Journal of Medicine*, 365, 2398-2411.
- DAVENPORT, A. 2001. Ultrafiltration in diuretic-resistant volume overload in nephrotic syndrome and patients with ascites due to chronic liver disease. *Cardiology*, 96, 190-195.
- DE MELLO, V. R., RODRIGUES, M. T., MASTROCINQUE, T. H., MARTINS, S. P., DE ANDRADE, O. V., GUIDONI, E. B., SCHEFFER, D. K., MARTINI FILHO, D., TOPOROVSKI, J. & BENINI, V. 2010. Mycophenolate mofetil in children with

- steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 25, 453-460.
- DE VRIESE, A. S., SETHI, S., NATH, K. A., GLASSOCK, R. J. & FERVENZA, F. C. 2018. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29, 759-774.
- DELANAYE, P., CAVALIER, E. & POTTEL, H. 2017. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*, 136, 302-308.
- DOGRA, S. & KASKEL, F. 2017. Steroid-resistant nephrotic syndrome: a persistent challenge for pediatric nephrology. *Pediatric Nephrology*, 32, 965-974.
- DUNCAN, N., DHAYGUDE, A., OWEN, J., CAIRNS, T. D., GRIFFITH, M., MCLEAN, A. G., PALMER, A. & TAUBE, D. 2004. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19, 3062-3067.
- EDDY, A. A. & SYMONS, J. M. 2003. Nephrotic syndrome in childhood. *The Lancet*, 362, 629-639.
- EGUCHI, A., TAKEI, T., YOSHIDA, T., TSUCHIYA, K. & NITTA, K. 2010. Combined cyclosporine and prednisolone therapy in adult patients with the first relapse of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25, 124-129.
- FARRIS, A. B. & ALPERS, C. E. 2014. What is the best way to measure renal fibrosis?: A pathologists perspective. *Kidney International Supplements*, 4, 9-15.
- FEBER, J., AL-MATRAFI, J., FARHADI, E., VAILLANCOURT, R. & WOLFISH, N. 2009. Prednisone dosing per body weight or body surface area in children with nephrotic syndrome—is it equivalent? *Pediatric Nephrology*, 24, 1027-1031.
- FERNANDEZ-FRESNEDO, G., SEGARRA, A., GONZALEZ, E., ALEXANDRU, S., DELGADO, R., RAMOS, N., EGIDO, J. & PRAGA, M. 2009. Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4, 1317-1323.
- FLOEGE, J. & AMANN, K. 2016. Primary glomerulonephritides. *The Lancet*, 387, 2036-2048.
- FORNONI, A., SAGESHIMA, J., WEI, C., MERSCHER-GOMEZ, S., AGUILLON-PRADA, R., JAUREGUI, A. N., LI, J., MATTIAZZI, A., CIANCIO, G., CHEN, L., ZILLERUELO, G., ABITBOL, C., CHANDAR, J., SEEHERUNVONG, W., RICORDI, C., IKEHATA, M., RASTALDI, M. P., REISER, J. & BURKE, G. W., 3RD 2011. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Science Translational Medicine*, 3.
- FORSTER, B. M., NEE, R., LITTLE, D. J., GREASLEY, P. J., HUGHES, J. B., GORDON, S. M. & OLSON, S. W. 2021. Focal Segmental Glomerulosclerosis, Risk Factors for End Stage Kidney Disease, and Response to Immunosuppression. *Kidney360*, 2, 105-113.
- FUJINAGA, S., OHTOMO, Y., HIRANO, D., NISHIZAKI, N., SOMEYA, T., OHTSUKA, Y., KANEKO, K. & SHIMIZU, T. 2009. Mycophenolate mofetil therapy for childhood-onset steroid dependent nephrotic syndrome after long-term cyclosporine: extended experience in a single center. *Clinical Nephrology*, 72, 268-273.
- GANESH, K., NAIR, R., SEETHALEKSHMY, N., KURIAN, G., MATHEW, A., SREEDHARAN, S. & PAUL, Z. 2018. A study of clinical presentation and correlative histopathological patterns in renal parenchymal disease. *Indian Journal of Nephrology*, 28, 28-34.
- GARIN, E. H., ORAK, J. K., HIOTT, K. L. & SUTHERLAND, S. E. 1988. Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *The American Journal of Diseases of Children*, 142, 985-988.

- GHIGGERI, G. M., CATARSI, P., SCOLARI, F., CARIDI, G., BERTELLI, R., CARREA, A., SANNA-CHERCHI, S., EMMA, F., ALLEGRI, L., CANCARINI, G., RIZZONI, G. F. & PERFUMO, F. 2004. Cyclosporine in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: an open-label, nonrandomized, retrospective study. *Clinical Therapeutics*, 26, 1411-1418.
- GIPSON, D. S., MASSENGILL, S. F., YAO, L., NAGARAJ, S., SMOYER, W. E., MAHAN, J. D., WIGFALL, D., MILES, P., POWELL, L., LIN, J. J., TRACHTMAN, H. & GREENBAUM, L. A. 2009. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics*, 124, 747-757.
- GIPSON, D. S., TRACHTMAN, H., KASKEL, F. J., GREENE, T. H., RADEVA, M. K., GASSMAN, J. J., MOXEY-MIMS, M. M., HOGG, R. J., WATKINS, S. L., FINE, R. N., HOGAN, S. L., MIDDLETON, J. P., VEHASKARI, V. M., FLYNN, P. A., POWELL, L. M., VENTO, S. M., MCMAHAN, J. L., SIEGEL, N., D'AGATI, V. D. & FRIEDMAN, A. L. 2011. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney International*, 80, 868-878.
- GIRIMAJI, N., BHARATI, J., NADA, R., RATHI, M., KOHLI, H. S. & RAMACHANDRAN, R. 2021. Rituximab in treatment of collapsing FSGS-A case series. *Nephrology (Carlton)*, 26, 134-141.
- GOUMENOS, D. S., TSAGALIS, G., EL NAHAS, A. M., SHORTLAND, J. R., DAVLOUROS, P., VLACHOJANNIS, J. G. & BROWN, C. B. 2006. Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five-year follow-up study. *Nephron Clinical Practice*, 104, 75-82.
- GREENBERG, A., BASTACKY, S. I., IQBAL, A., BOROCHOVITZ, D. & JOHNSON, J. P. 1997. Focal segmental glomerulosclerosis associated with nephrotic syndrome in cholesterol atheroembolism: clinicopathological correlations. *American Journal of Kidney Diseases*, 29, 334-344.
- GUASCH, A., DEEN, W. M. & MYERS, B. D. 1993. Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. *Journal of Clinical Investigation*, 92, 2274-82.
- GUPTA, K., ISKANDAR, S. S., DAEIHAGH, P., RATLIFF, H. L. & BLEYER, A. J. 2008. Distribution of pathologic findings in individuals with nephrotic proteinuria according to serum albumin. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23, 1595-9.
- GYAMLANI, G., MOLNAR, M. Z., LU, J. L., SUMIDA, K., KALANTAR-ZADEH, K. & KOVESDY, C. P. 2017. Association of serum albumin level and venous thromboembolic events in a large cohort of patients with nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32, 157-164.
- HAAS, M., MEEHAN, S. M., KARRISON, T. G. & SPARGO, B. H. 1997. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *American Journal of Kidney Diseases*, 30, 621-631.
- HAHN, D., SAMUEL, S. M., WILLIS, N. S., CRAIG, J. C. & HODSON, E. M. 2020. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- HARVEY, J. M., HOWIE, A. J., LEE, S. J., NEWBOLD, K. M., ADU, D., MICHAEL, J. & BEEVERS, D. G. 1992. Renal biopsy findings in hypertensive patients with proteinuria. *The Lancet*, 340, 1435-1436.
- HINDOCHA, S., GOPALUNI, S., COLLINS, G. P. & SHENBAGARAMAN, P. 2015. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient with mantle cell lymphoma. *BMJ Case Reports* 2015.
- HINKES, B., VLANGOS, C., HEERINGA, S., MUCHA, B., GBADEGESIN, R., LIU, J., HASSELBACHER, K., OZALTIN, F. & HILDEBRANDT, F. 2008. Specific podocin

- mutations correlate with age of onset in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19, 365-371.
- HINKES, B. G., MUCHA, B., VLANGOS, C. N., GBADEGESIN, R., LIU, J., HASSELBACHER, K., HANGAN, D., OZALTIN, F., ZENKER, M. & HILDEBRANDT, F. 2007. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics*, 119, 907-919.
- HODSON, E. M., KNIGHT, J. F., WILLIS, N. S. & CRAIG, J. C. 2005. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- HOGAN, J. & RADHAKRISHNAN, J. 2013. The treatment of minimal change disease in adults. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24, 702-711.
- HOGG, R. J., FRIEDMAN, A., GREENE, T., RADEVA, M., BUDISAVLJEVIC, M. N., GASSMAN, J., GIPSON, D. S., JEFFERSON, J. A., JOHN, E. G., KASKEL, F. J., MOUDGIL, A., MOXEY-MIMS, M., ORTIZ, L. A., SCHELLING, J. R., SCHNAPER, W., SRIVASTAVA, T., TRACHTMAN, H., VEHASKARI, V. M., WONG, C., WORONIEKI, R. P., VAN WHY, S. K. & ZOLOTNITSKAYA, A. 2013. Renal function and proteinuria after successful immunosuppressive therapies in patients with FSGS. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8, 211-218.
- HOMMOS, M. S., DE VRIESE, A. S., ALEXANDER, M. P., SETHI, S., VAUGHAN, L., ZAND, L., BHARUCHA, K., LEPORI, N., RULE, A. D. & FERVENZA, F. C. 2017. The Incidence of Primary vs Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Clinicopathologic Study. *Mayo Clinic Proceedings* 92, 1772-1781.
- HOYER, P. F. & BRODEHL, J. 2006. Initial Treatment of Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Prednisone versus Prednisone Plus Cyclosporine A: A Prospective, Randomized Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17, 1151-1157.
- HULL, R. P. & GOLDSMITH, D. J. 2008. Nephrotic syndrome in adults. *British Medical Journal* 336, 1185-1189.
- HULTIN, L. E., HAUSNER, M. A., HULTIN, P. M. & GIORGI, J. V. 1993. CD20 (pan-B cell) antigen is expressed at a low level on a subpopulation of human T lymphocytes. *Cytometry Part A*, 14, 196-204.
- IJIMA, K., SAKO, M., OBA, M. S., ITO, S., HATAYA, H., TANAKA, R., OHWADA, Y., KAMEI, K., ISHIKURA, K., YATA, N., NOZU, K., HONDA, M., NAKAMURA, H., NAGATA, M., OHASHI, Y., NAKANISHI, K. & YOSHIKAWA, N. 2014. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: a multicenter randomized phase II trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9, 271-278.
- INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN 1979. Nephrotic syndrome in children: A randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early: Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *The Journal of Pediatrics*, 95, 228-233.
- INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN 1981. Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney International*, 20, 765-771.
- ISHIKURA, K., IKEDA, M., HATTORI, S., YOSHIKAWA, N., SASAKI, S., IJIMA, K., NAKANISHI, K., YATA, N. & HONDA, M. 2008. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: A prospective, randomized multicenter trial. *Kidney International*, 73, 1167-1173.
- KAHAN, B. D. 1989. Cyclosporine. *New England Journal of Medicine*, 321, 1725-1738.
- KAMBHAM, N., MARKOWITZ, G. S., VALERI, A. M., LIN, J. & D'AGATI, V. D. 2001. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney International*, 59, 1498-1509.

- KAMEI, K., ISHIKURA, K., SAKO, M., ITO, S., NOZU, K. & IIJIMA, K. 2020. Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*, 35, 17-24.
- KAMEI, K., ITO, S., NOZU, K., FUJINAGA, S., NAKAYAMA, M., SAKO, M., SAITO, M., YONEKO, M. & IIJIMA, K. 2009. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*, 24, 1321-1328.
- KAPLAN, J. M., KIM, S. H., NORTH, K. N., RENNKE, H., CORREIA, L. A., TONG, H.-Q., MATHIS, B. J., RODRÍGUEZ-PÉREZ, J.-C., ALLEN, P. G. & BEGGS, A. H. 2000. Mutations in ACTN4, encoding  $\alpha$ -actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nature genetics*, 24, 251-256.
- KARRAS, A., DE MONTPREVILLE, V., FAKHOURI, F., GRÜNFELD, J. P. & LESAVRE, P. 2005. Renal and thymic pathology in thymoma-associated nephropathy: report of 21 cases and review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20, 1075-82.
- KELDDAL, S., NYKJÆR, K. M., GREGERSEN, J. W. & BIRN, H. 2019. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome prevents thromboembolic complications. *BMC nephrology*, 20, 139-144.
- KEMPER, M. J., VALENTIN, L. & VAN HUSEN, M. 2018. Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options. *Pediatric Nephrology*, 33, 1641-1649.
- KESTILA, M., LENKKERI, U., MANNIKKO, M., LAMERDIN, J., MCCREADY, P., PUTAALA, H., RUOTSALAINEN, V., MORITA, T., NISSINEN, M., HERVA, R., KASHTAN, C. E., PELTONEN, L., HOLMBERG, C., OLSEN, A. & TRYGGVASON, K. 1998. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Molecular Cell*, 1, 575-582.
- KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) GLOMERULAR DISEASES WORK GROUP 2021. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases *Kidney International*, 100, 1-276.
- KIM, J. S., HAN, B. G., CHOI, S. O. & CHA, S. K. 2016. Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: From Podocyte Injury to Glomerulosclerosis. *BioMed Research International*, 2016, 1630365.
- KITIYAKARA, C., EGGERS, P. & KOPP, J. B. 2004. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, 44, 815-825.
- KORBET, S. M. 1999. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 14, 68-73.
- KORBET, S. M., SCHWARTZ, M. M. & LEWIS, E. J. 1988. Minimal-change glomerulopathy of adulthood. *American Journal of Nephrology*, 8, 291-297.
- KOSKIMIES, O., VILSKA, J., RAPOLA, J. & HALLMAN, N. 1982. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 57, 544-548.
- KOYAMA, A., FUJISAKI, M., KOBAYASHI, M., IGARASHI, M. & NARITA, M. 1991. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney international*, 40, 453-460.
- KRIZ, W. & LEMLEY, K. V. 2017. Mechanical challenges to the glomerular filtration barrier: adaptations and pathway to sclerosis. *Pediatric Nephrology*, 32, 405-417.
- KRONBICHLER, A., KERSCHBAUM, J., FERNANDEZ-FRESNEDO, G., HOXHA, E., KURSCHAT, C. E., BUSCH, M., BRUCHFELD, A., MAYER, G. & RUDNICKI, M. 2014. Rituximab Treatment for Relapsing Minimal Change Disease and Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Systematic Review. *American Journal of Nephrology*, 39, 322-330.

- KUNZ, R., FRIEDRICH, C., WOLBERS, M. & MANN, J. F. 2008. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin–angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Annals of Internal Medicine*, 148, 30-48.
- LANGFORD, C. A. 1997. Complications of cyclophosphamide therapy. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 254, 65-72.
- LARKINS, N. G., LIU, I. D., WILLIS, N. S., CRAIG, J. C. & HODSON, E. M. 2020. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4.
- LI, X., LI, H., CHEN, J., HE, Q., LV, R., LIN, W., LI, Q., HE, X., QU, L. & SUYA, W. 2008. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23, 1919-1925.
- LI, Z., DUAN, C., HE, J., WU, T., XUN, M., ZHANG, Y. & YIN, Y. 2010. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 25, 883-888.
- LIU, I. D., WILLIS, N. S., CRAIG, J. C. & HODSON, E. M. 2019. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019.
- LIU, L. L., QIN, Y., CAI, J. F., WANG, H. Y., TAO, J. L., LI, H., CHEN, L. M., LI, M. X., LI, X. M. & LI, X. W. 2011. Th17/Treg imbalance in adult patients with minimal change nephrotic syndrome. *Clinical Immunology*, 139, 314-320.
- LOVRIC, S., ASHRAF, S., TAN, W. & HILDEBRANDT, F. 2016. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31, 1802-1813.
- LOWE, N. J., WIEDER, J. M., ROSENBAACH, A., JOHNSON, K., KUNKEL, R., BAINBRIDGE, C., BOURGET, T., DIMOV, I., SIMPSON, K., GLASS, E. & GRABIE, M. T. 1996. Long-term low-dose cyclosporine therapy for severe psoriasis: effects on renal function and structure. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 35, 710-719.
- MAAS, R. J., DEEGENS, J. K., SMEETS, B., MOELLER, M. J. & WETZELS, J. F. 2016. Minimal change disease and idiopathic FSGS: manifestations of the same disease. *Nature Reviews Nephrology*, 12, 768-776.
- MAAS, R. J., DEEGENS, J. K. & WETZELS, J. F. 2014. Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29, 2207-2216.
- MAGNASCO, A., RAVANI, P., EDEFONTI, A., MURER, L., GHIO, L., BELINGHERI, M., BENETTI, E., MURTAS, C., MESSINA, G., MASSELLA, L., PORCELLINI, M. G., MONTAGNA, M., REGAZZI, M., SCOLARI, F. & GHIGGERI, G. M. 2012. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23, 1117-1124.
- MAK, S. K., SHORT, C. D. & MALLICK, N. P. 1996. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 11, 2192-2201.
- MANSON, S. C., BROWN, R. E., CERULLI, A. & VIDAURRE, C. F. 2009. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respiratory Medicine*, 103, 975-994.
- MATSUKURA, H., HIGUCHI, O., ARAI, M., ITOH, Y. & MIYAWAKI, T. 2006. Minimal change variants: IgM nephropathy. *Clinical Nephrology*, 65, 147-149.
- MATSUMOTO, H., NAKAO, T., OKADA, T., NAGAOKA, Y., TAKEGUCHI, F., TOMARU, R. & IWASAWA, H. 2004. Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. *Internal Medicine*, 43, 668-673.

- MEYRIER, A., NOËL, L. H., AURICHE, P. & CALLARD, P. 1994. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Société de Néphrologie. *Kidney International*, 45, 1446-1456.
- MOUDGIL, A., NAST, C. C., BAGGA, A., WEI, L., NURMAMET, A., COHEN, A. H., JORDAN, S. C. & TOYODA, M. 2001. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney International*, 59, 2126-2133.
- MULLER-DEILE, J., SCHENK, H. & SCHIFFER, M. 2019. [Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis]. *Internist (Berl)*, 60, 450-457.
- MYERS, B. D. & NEWTON, L. 1991. Cyclosporine-induced chronic nephropathy: an obliterative microvascular renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2, 45-52.
- NADASDY, T., ALLEN, C. & ZAND, M. S. 2002. Zonal distribution of glomerular collapse in renal allografts: possible role of vascular changes. *Human Pathology*, 33, 437-441.
- NIAUDET, P. & BOYER, O. 2009. Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspects. In: AVNER, E., HARMON, W., NIAUDET, P. & YOSHIKAWA, N. (eds.) *Pediatric Nephrology: Sixth Completely Revised, Updated and Enlarged Edition*. Berlin, Deutschland: Springer Verlag Berlin, 4, 667-702.
- NOLASCO, F., CAMERON, J. S., HEYWOOD, E., HICKS, J., OGG, C. & WILLIAMS, D. G. 1986. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: A long-term follow-up. *Kidney International*, 29, 1215-1223.
- OCHI, A., TAKEI, T., NAKAYAMA, K., IWASAKI, C., KAMEI, D., TSURUTA, Y., SHIMIZU, A., SHIOHIRA, S., MORIYAMA, T., ITABASHI, M., MOCHIZUKI, T., UCHIDA, K., TSUCHIYA, K., HATTORI, M. & NITTA, K. 2012. Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Internal Medicine*, 51, 759-762.
- ORTH, S. R. & RITZ, E. 1998. The nephrotic syndrome. *New England Journal of Medicine*, 338, 1202-1211.
- PALMER, S. C., NAND, K. & STRIPPOLI, G. F. M. 2008. Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- PARK, S. J. & SHIN, J. I. 2011. Complications of nephrotic syndrome. *Korean journal of pediatrics*, 54, 322-328.
- PERRONE, R. D., MADIAS, N. E. & LEVEY, A. S. 1992. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clinical Chemistry*, 38, 1933-1953.
- PONTICELLI, C., EDEFONTI, A., GHIO, L., RIZZONI, G., RINALDI, S., GUSMANO, R., LAMA, G., ZACCHELLO, G., CONFALONIERI, R., ALTIERI, P. & ET AL. 1993a. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 8, 1326-1332.
- PONTICELLI, C., RIZZONI, G., EDEFONTI, A., ALTIERI, P., RIVOLTA, E., RINALDI, S., GHIO, L., LUSVARGHI, E., GUSMANO, R., LOCATELLI, F. & ET AL. 1993b. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney International*, 43, 1377-1384.
- PONTICELLI, C., VILLA, M., BANFI, G., CESANA, B., POZZI, C., PANI, A., PASSERINI, P., FARINA, M., GRASSI, C. & BAROLI, A. 1999. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *American Journal of Kidney Diseases*, 34, 618-625.
- PRAGA, M., MORALES, E., HERRERO, J. C., CAMPOS, A. P., DOMÍNGUEZ-GIL, B., ALEGRE, R., VARA, J. & MARTÍNEZ, M. A. 1999. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *American journal of kidney diseases*, 33, 52-58.

- RANDHAWA, P. 2015. *Focal Segmental Glomerulosclerosis: Sampling Error in Misdiagnosis* [Online]. Atlas of Renal Pathology II AJKDblog. Available: <https://ajkdblog.org/2015/09/03/focal-segmental-glomerulosclerosis-sampling-error-in-misdiagnosis/> [Accessed 03.08.2020 20:47 Uhr 2020].
- RANGANATHAN, S. 2016. Pathology of Podocytopathies Causing Nephrotic Syndrome in Children. *Frontiers in Pediatrics*, 4.
- RAVANI, P., ROSSI, R., BONANNI, A., QUINN, R. R., SICA, F., BODRIA, M., PASINI, A., MONTINI, G., EDEFONTI, A., BELINGHERI, M., DE GIOVANNI, D., BARBANO, G., DEGL'INNOCENTI, L., SCOLARI, F., MURER, L., REISER, J., FORNONI, A. & GHIGGERI, G. M. 2015. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26, 2259-2266.
- REN, H., LIN, L., SHEN, P., LI, X., XIE, J., PAN, X., ZHANG, W. & CHEN, N. 2017. Rituximab treatment in adults with refractory minimal change disease or focal segmental glomerulosclerosis. *Oncotarget*, 8, 93438-93443.
- RHEAULT, M. N., ZHANG, L., SELEWSKI, D. T., KALLASH, M., TRAN, C. L., SEAMON, M., KATSOUFIS, C., ASHOOR, I., HERNANDEZ, J. & SUPE-MARKOVINA, K. 2015. AKI in children hospitalized with nephrotic syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10, 2110-2118.
- RICE, J. B., WHITE, A. G., SCARPATI, L. M., WAN, G. & NELSON, W. W. 2017. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clinical Therapeutics*, 39, 2216-2229.
- ROBERT, N., WONG, G. W. & WRIGHT, J. M. 2010. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- SADOWSKI, C. E., LOVRIC, S., ASHRAF, S., PABST, W. L., GEE, H. Y., KOHL, S., ENGELMANN, S., VEGA-WARNER, V., FANG, H., HALBRITTER, J., SOMERS, M. J., TAN, W., SHRIL, S., FESSI, I., LIFTON, R. P., BOCKENHAUER, D., EL-DESOKY, S., KARI, J. A., ZENKER, M., KEMPER, M. J., MUELLER, D., FATHY, H. M., SOLIMAN, N. A. & HILDEBRANDT, F. 2015. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26, 1279-1289.
- SAHALI, D., SENDEYO, K., MANGIER, M., AUDARD, V., ZHANG, S. Y., LANG, P., OLLERO, M. & PAWLAK, A. 2014. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome with relapse. *Seminars in Immunopathology* 36, 421-429.
- SANTIN, S., BULLICH, G., TAZON-VEGA, B., GARCIA-MASET, R., GIMENEZ, I., SILVA, I., RUIZ, P., BALLARIN, J., TORRA, R. & ARS, E. 2011. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6, 1139-1148.
- SCHACHTER, A. D. 2006. Computational simulation of renal biopsy accuracy in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric Nephrology*, 21, 953-957.
- SCHUH, E., BERER, K., MULAZZANI, M., FEIL, K., MEINL, I., LAHM, H., KRANE, M., LANGE, R., PFANNES, K., SUBKLEWE, M., GÜRKOV, R., BRADL, M., HOHLFELD, R., KÜMPFEL, T., MEINL, E. & KRUMBHOLZ, M. 2016. Features of Human CD3+CD20+ T Cells. *The Journal of Immunology*, 197, 1111-1117.
- SELLIER-LECLERC, A. L., BAUDOQUIN, V., KWON, T., MACHER, M. A., GUERIN, V., LAPILLONNE, H., DESCHENES, G. & ULINSKI, T. 2012. Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood--follow-up after CD19 recovery. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27, 1083-1089.

- SETHI, S., GLASSOCK, R. J. & FERVENZA, F. C. 2015. Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30, 375-384.
- SHALHOUB, R. 1974. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *The Lancet*, 304, 556-560.
- SIU, Y. P., TONG, M. K., LEUNG, K., KWAN, T. H. & AU, T. C. 2008. The use of enteric-coated mycophenolate sodium in the treatment of relapsing and steroid-dependent minimal change disease. *Journal of Nephrology* 21, 127-131.
- STIRLING, C. M., MATHIESON, P., BOULTON-JONES, J. M., FEEHALLY, J., JAYNE, D., MURRAY, H. M. & ADU, D. 2005. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *QJM: An International Journal of Medicine*, 98, 443-449.
- TARSHISH, P., TOBIN, J. N., BERNSTEIN, J. & EDELMANN, C. 1997. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Journal of the American Society of Nephrology*, 8, 769-776.
- THOMAS, D., FRANCESCHINI, N., HOGAN, S., TEN HOLDER, S., JENNETTE, C., FALK, R. & JENNETTE, J. 2006. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney International*, 69, 920-926.
- TRYGGVASON, K., PATRAKKA, J. & WARTIOVAARA, J. 2006. Hereditary Proteinuria Syndromes and Mechanisms of Proteinuria. *New England Journal of Medicine*, 354, 1387-1401.
- TSE, K. C., LAM, M. F., YIP, P. S., LI, F. K., CHOY, B. Y., LAI, K. N. & CHAN, T. M. 2003. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18, 1316-1320.
- ULDALL, P. R., FEEST, T. G., MORLEY, A. R., TOMLINSON, B. E. & KERR, D. N. 1972. Cyclophosphamide therapy in adults with minimal-change nephrotic syndrome. *The Lancet*, 1, 1250-1253.
- VAN DEN BERG, J. G. & WEENING, J. J. 2004. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clinical Science*, 107, 125-136.
- VAN STAA, T. P., LEUFKENS, H. G., ABENHAIM, L., ZHANG, B. & COOPER, C. 2000. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15, 993-1000.
- VARNER, J. D., CHRYST-STANGL, M., ESEZOBOR, C. I., SOLARIN, A., WU, G., LANE, B., HALL, G., ABEYAGUNAWARDENA, A., MATORY, A., HUNLEY, T. E., LIN, J. J., HOWELL, D. & GBADEGESIN, R. 2018. Genetic Testing for Steroid-Resistant-Nephrotic Syndrome in an Outbred Population. *Frontiers in Pediatrics*, 6.
- VIEIRA, C. A., AGARWAL, A., BOOK, B. K., SIDNER, R. A., BEARDEN, C. M., GEBEL, H. M., ROGGERO, A. L., FINEBERG, N. S., TABER, T., KRAUS, M. A. & PESCOVITZ, M. D. 2004. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation*, 77, 542-548.
- VIVARELLI, M., MASSELLA, L., RUGGIERO, B. & EMMA, F. 2017. Minimal Change Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12, 332-345.
- WALDMAN, M., CREW, R. J., VALERI, A., BUSCH, J., STOKES, B., MARKOWITZ, G., D'AGATI, V. & APPEL, G. 2007. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2, 445-453.

- WEBB, N. J., WOOLLEY, R. L., LAMBE, T., FREW, E., BRETTELL, E. A., BARSOUM, E. N., TROMPETER, R. S., CUMMINS, C., WHEATLEY, K. & IVES, N. J. 2019. Sixteen-week versus standard eight-week prednisolone therapy for childhood nephrotic syndrome: the PREDNOS RCT. *Health Technology Assessment*, 23, 1-108.
- WEBENDÖRFER, M., REINHARD, L., STAHL, R. A. K., WIECH, T., MITTRÜCKER, H. W., HARENDZA, S. & HOXHA, E. 2020. Rituximab Induces Complete Remission of Proteinuria in a Patient With Minimal Change Disease and No Detectable B Cells. *Frontiers in Immunology*, 11, 586012.
- WEINHOLD, B., SELLMEIER, M., SCHAPER, W., BLUME, L., PHILIPPENS, B., KATS, E., BERNARD, U., GALUSKA, S. P., GEYER, H. & GEYER, R. 2012. Deficits in sialylation impair podocyte maturation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23, 1319-1328.
- WILLIAMS, D. & HARAGSIM, L. 2006. Calcineurin nephrotoxicity. *Advances in Chronic Kidney Diseases*, 13, 47-55.
- YAP, H. K., CHEUNG, W., MURUGASU, B., SIM, S. K., SEAH, C. C. & JORDAN, S. C. 1999. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10, 529-537.
- ZHAO, L., CHENG, J., ZHOU, J., WU, C. & CHEN, J. 2015. Enhanced Steroid Therapy in Adult Minimal Change Nephrotic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Internal Medicine*, 54, 2101-2108.

## 11 Danksagung

Mein besonderer Dank und meine Hochachtung gelten meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Elion Hoxha. Mit seiner ausgezeichneten und zuverlässigen Betreuung wurde er zu meinem Mentor und hat mir unermüdlich mit Rat und Tat zur Seite gestanden.

Zudem gilt mein Dank Frau Prof. Dr. Sigrid Harendza, die mir netterweise die Daten der Patient:innen aus der von ihr geleiteten Spezialambulanz für nephrotische Glomerulonephritiden zur Verfügung gestellt und diese Arbeit betreut hat.

Ein großer Dank gebührt zudem meiner Familie. Meinen Eltern danke ich für die Ermöglichung meines Studiums und die liebevolle Unterstützung durch Höhen und Tiefen. Zuletzt möchte ich Mats danken, der mir wie kein anderer im Leben zur Seite steht, Vertrauen schenkt und stets das Positive in Situationen und Menschen sieht.

## 12 Lebenslauf

## 13 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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 kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem/r Fachvertreter:in 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.

Ort, Datum:.....

Unterschrift: .....

## 14 Anhang

MCGN-Patient:innen	p-Wert 1 vs. 2	p-Wert 1 vs. 3	p-Wert 1 vs. 4	p-Wert 2 vs. 3	p-Wert 2 vs. 4	p-Wert 3 vs. 4
Medianes Alter (Jahre), (IQA)	0,35	0,21	0,26	0,89	0,08	0,03
Mediane Albuminurie (g/g Kreatinin), (IQA)	-/-	0,14	0,05	-/-	-/-	0,78
Medianes Serumkreatinin (mg/dl), (IQA)	-/-	0,73	0,22	-/-	-/-	0,11
Prednisolon vor Studienbeginn	1,00	1,00	0,04	1,00	0,20	0,04
CsA vor Studienbeginn	0,31	<0,01	0,40	0,09	1,00	0,03
Rituximab vor Studien- beginn	1,00	0,47	1,00	1,00	1,00	0,50
Andere IS vor Studien- beginn	1,00	0,14	0,53	0,22	0,47	0,63
Steroidsensibel	1,00	0,58	0,33	1,00	0,20	0,12
Steroidabhängig	0,56	1,0	0,33	0,58	1,00	0,63
Steroidresistent	1,00	0,58	1,00	0,51	1,00	1,00
Häufig relapsierend	0,31	0,47	1,00	1,00	0,40	0,50
Unbekanntes Steroid- verhalten	0,31	1,00	1,00	0,51	0,40	1,00

Tabelle 22: p-Werte zu Tab. 9 Klinische Charakteristika bei Studienbeginn und immunsuppressive Therapien der MCGN-Patient:innen vor Einschluss in die Studie. CsA: Cyclosporin A. IQA: Interquartilsabstand. IS: Immunsuppression. MCGN: Minimal-Change-Glomerulonephritis. 1 = niedrig dosiertes CsA. 2 = hoch dosiertes CsA. 3 = Rituximab. 4 = Andere Immunsuppression.

MCGN	p-Wert 1 vs. 2	p-Wert 1 vs. 3	p-Wert 1 vs. 4	p-Wert 2 vs. 3	p-Wert 2 vs. 4	p-Wert 3 vs. 4
Mediane Dauer der Beobachtung (Monate), (IQA)	1,00	0,005	0,34	0,011	0,59	0,10
Mediane Dauer CsA-Therapie (Monate) (IQA)	1,00	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Patient:innen mit begleitender Prednisolon-Therapie	0,31	1,00	1,00	0,51	0,40	1,00
Mediane Dauer Prednisolon (Monate), (IQA)	1,00	0,09	0,54	0,20	0,76	0,11
Komplettremissionen	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Mediane Zeit bis Komplettremission (Monate), (IQA)	1,00	0,11	0,17	0,43	0,56	0,61
Partielle Remissionen	1,00	1,00	0,40	1,00	1,00	0,37
Mediane Zeit bis partielle Remission (Monate), (IQA)	0,91	0,05	0,09	0,25	0,29	0,81
Patient:innen mit Relaps	1,00	0,58	1,00	0,51	1,00	0,52
Anzahl der Relapse mit nephrotischer Proteinurie	0,53	0,002	1,00	0,18	0,50	0,005
Mediane Zeit von Remission bis Relaps (Monate), (IQA)	0,56	0,52	0,66	0,48	0,22	0,86
Anzahl der Relapse/Patient:in und Jahr	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Medianes Serumkreatinin am Ende der Beobachtungszeit (mg/dl), (IQA)	0,17	0,72	0,86	0,79	0,60	0,51

Tabelle 23: p-Werte zu Tab. 10 Klinisches Ansprechen auf die initiale Therapie bei MCGN-Patient:innen. IQA: Interquartilsabstand. MCGN: Minimal-Change-Glomerulonephritis. 1 = niedrig dosiertes CsA. 2 = hoch dosiertes CsA. 3 = Rituximab. 4 = Andere Immunsuppression.

MCGN	p-Wert 1 vs. 2	p-Wert 1 vs. 3	p-Wert 1 vs. 4	p-Wert 2 vs. 3	p-Wert 2 vs. 4	p-Wert 3 vs. 4
RAAS-Blocker	1,00	0,17	1,00	0,56	1,00	0,61
Statine	1,00	0,30	0,62	0,51	0,57	0,12
Antikoagulation	0,50	0,30	0,23	1,00	0,47	0,52
Diuretika	1,00	0,58	0,49	1,00	1,00	1,00
Arterieller Hypertonus	1,00	1,00	0,12	1,00	0,50	0,15
Diabetes mellitus	1,00	1,00	1,00	0,51	1,00	1,00
Thromboembolien	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,37

Tabelle 24: -Werte zu Tab. 11: Weitere Medikamente und Diagnosen bei MCGN-Patient:innen während der initialen Therapie. MCGN: Minimal-Change-Glomerulonephritis. RAAS-Blocker: Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. 1 = niedrig dosiertes CsA. 2 = hoch dosiertes CsA. 3 = Rituximab. 4 = Andere Immunsuppression.

FSGS	p-Wert 1 vs. 3	p-Wert 1 vs. 3	p-Wert 2 vs. 3
Medianes Alter (Jahre) (IQA)	0,73	0,02	0,46
Mediane Albuminurie (g/g Kreatinin) (IQA)	0,60	0,10	0,10
Medianes Serumkreatinin zu Beginn (mg/dl) (IQA)	0,21	0,81	0,37
Prednisolon vor Studienbeginn	1,00	0,47	0,38
CsA vor Studienbeginn	0,50	1,00	1,00
Rituximab vor Studienbeginn	1,00	1,00	1,00
Andere IS vor Studienbeginn	0,30	0,15	1,00
Mediane IFTA 1. Biopsie (%), (IQA)	-/-	0,59	0,50
Mediane IFTA 2. Biopsie (%), (IQA)	0,37	1,00	-/-
Steroidsensibel	0,30	1,00	0,38
Steroidabhängig	1,00	0,47	0,38
Steroidresistent	1,00	0,56	1,00
Häufig relapsierend	1,00	0,47	1,00
Unbekanntes Steroidverhalten	1,00	0,52	0,46

Tabelle 25: p-Werte zu Tab 12 Klinische Charakteristika bei Studienbeginn und immunsuppressive Therapien der FSGS-Patient:innen vor Einschluss in die Studie. CsA: Cyclosporin A. FSGS: Fokal segmentale Glomerulosklerose. IFTA: Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie. IQA: Interquartilsabstand. 1 = niedrig dosiertes CsA. 2 = hoch dosiertes CsA. 3 = Andere Immunsuppression. Ein Vergleich der Therapiegruppen mit Rituximab wurde nicht durchgeführt, da nur ein Patient Rituximab erhielt.

FSGS-Patient:innen	p-Wert 1 vs. 2	p-Wert 1 vs. 3	p-Wert 2 vs. 3
Mediane Dauer der Beobachtung (Monate), (IQA)	0,31	0,47	0,10
Mediane Dauer CsA (Monate), (IQA)	0,43	-/-	-/-
Patient:innen mit begleitender Prednisolon-Therapie	1,00	1,00	1,00
Mediane Dauer Prednisolon (Monate), (IQA)	-/-	0,27	0,35
Komplettremissionen	1,00	0,58	0,46
Mediane Zeit bis Komplettremission (Monate), (IQA)	0,22	1,00	0,48
Partielle Remissionen	1,00	1,00	0,46
Mediane Zeit bis partielle Remission (Monate), (IQA)	1,00	0,05	0,12
Patient:innen mit Relaps	0,46	0,46	1,00
Anzahl der Relapse mit nephrotischer Proteinurie	1,00	1,00	1,00
Mediane Zeit von Remission bis Relaps (Monate), (IQA)	-/-	-/-	-/-
Anzahl Relapse/Patient:in und Jahr	-/-	-/-	-/-
Medianes Serumkreatinin am Ende der Beobachtungszeit (mg/dl), (IQA)	-/-	0,52	-/-

Tabelle 26: p-Werte zu Tab. 13: Klinisches Ansprechen auf die initiale Therapie bei FSGS-Patient:innen. CsA: Cyclosporin A. FSGS: Fokal segmentale Glomerulosklerose. IQA: Interquartilsabstand. 1 = niedrig dosiertes CsA. 2 = hoch dosiertes CsA. 3 = Andere Immunsuppression. Ein Vergleich der Therapiegruppen mit Rituximab wurde nicht durchgeführt, da nur ein Patient Rituximab erhielt.

FSGS-Patient:innen	p-Wert 1 vs. 2	p-Wert 1 vs. 3	p-Wert 2 vs. 3
RAAS-Blocker	1,00	1,00	1,00
Statine	1,00	1,00	1,00
Antikoagulation	1,00	1,00	1,00
Diuretika	0,20	0,58	1,00
Arterieller Hypertonus	1,00	1,00	1,00
Virusinfektion	1,00	1,00	1,00

Tabelle 27: p-Werte zu Tab. 14: Weitere Medikamente und Diagnosen bei FSGS-Patient:innen während der initialen Therapie. FSGS: Fokal segmentale Glomerulosklerose. RAAS-Blocker: Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. 1 = niedrig dosiertes CsA. 2 = hoch dosiertes CsA. 3 = Andere Immunsuppression. Ein Vergleich der Therapiegruppen mit Rituximab wurde nicht durchgeführt, da nur ein Patient Rituximab erhielt.