

Minimal Change Disease

Elion Hoxha & Tobias B. Huber

Einleitung

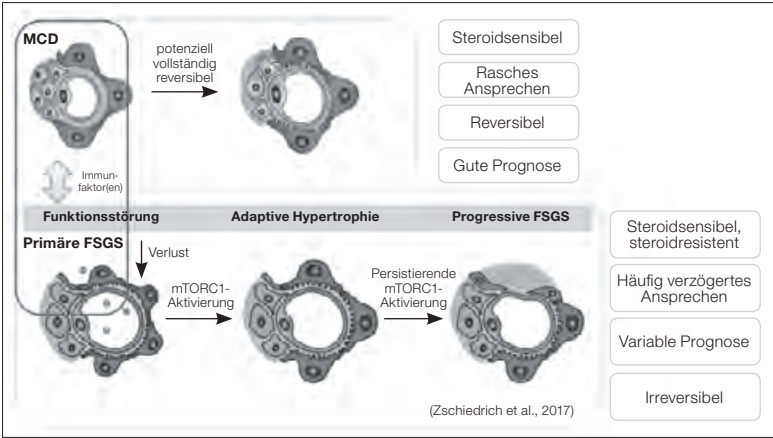
Die Minimal Change Disease (MCD) wurde zunächst als Lipoidnephrose bezeichnet, in der Folge sprach man von der Nil-Erkrankung, dem steroid-sensiblen nephrotischen Syndrom und weiterhin dem idiopathischen nephrotischen Syndrom. Die Bezeichnung Lipoid-Nephrose hatte ihren Ursprung in der Beobachtung, dass sich Lipide in tubulären Zellen sowie fettbeladene Makrophagen/Tubuluszellen im Urin fanden (oval fat bodies). Die Bezeichnung „Nil“ entstand hingegen, weil man bioptisch nahezu keine Entzündungsreaktion nachweisen konnte. Idiopathisches nephrotisches Syndrom wiederum unterstreicht, dass für die primäre Form keine Assoziation zu systemischen Erkrankungen nachweisbar ist. Die MCD ist die häufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom im Kindesalter (1–6 Jahre). Im Erwachsenenalter wird diese Erkrankung bei ca. zehn Prozent aller Patienten mit nephrotischem Syndrom nachgewiesen (Waldman et al., 2007). Sie nimmt meist einen gutartigen Verlauf. Die MCD ist bei Männern etwas häufiger zu finden und es liegt eine geographieabhängige Häufigkeitsverteilung vor (Kopp et al., 2020). Klinisch ist die Erkrankung durch ein nephrotisches Syndrom mit häufig massiver Eiweißausscheidung (bis 20 g/d) charakterisiert. Die Diagnose wird im Kindesalter klinisch gestellt. Bei Erwachsenen wird eine Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt. Die Erkrankung wird unterschieden in primäre (idiopathische) MCD und sekundäre MCD (als Folge eines definierten Auslösers; Hogan & Radhakrishnan, 2013). Der klinische Verlauf der primären Form ist meist gutartig: Es kommt zwar regelhaft zu Rezidiven, eine chronisch-progressive Niereninsuffizienz ist hingegen sehr selten. Der wichtigste prognostische Prädiktor ist das Ansprechen auf die initiale Steroidtherapie (Vivarelli et al., 2017).

Pathogenese

Die Pathogenese ist bei primären wie bei sekundären Formen weitgehend unbekannt. Allgemein wird die Erkrankung mit einer

T-Zell-Störung in Verbindung gebracht (Shalhoub, 1974). Offensichtlich ist hier die MCD mit einer vermehrten Freisetzung von Zytokinen vergesellschaftet, welche zur Podozytenschädigung führt. Die Effektivität einer CD20-gerichteten, B-Zell-depletierenden Therapie bei Kindern und Erwachsenen mit MCD, wie bei mehreren kleineren Studien gezeigt wurde (Ravani et al., 2016; Fenoglio et al., 2018), weist jedoch auch auf eine mögliche Rolle von B-Zellen bzw. Autoantikörpern bei der Pathogenese der MCD hin. Bei einer Subgruppe von Patienten mit MCD konnten im Blut zirkulierende Autoantikörper nachgewiesen werden, die gegen das Podozytenprotein Nephtrin gerichtet sind (Watts et al., 2022). Die Nephtrin-Antikörperspiegel waren in der akuten Phase der Erkrankung nachweisbar und nahmen bei Patienten mit einem guten Therapieansprechen ab. Interessanterweise konnten in den Nierenbiopsien dieser Patienten mittels Immunfluoreszenz geringe podozytäre IgG-Ablagerungen nachgewiesen werden, die im Unterschied zu Patienten mit membranöser Glomerulonephritis keine perlschnurartige Anordnung entlang der glomerulären Basalmembran aufweisen. Bei einem Patienten, der aufgrund einer MCD eine terminale Niereninsuffizienz entwickelt hatte, entwickelte sich zeitnah nach Nierentransplantation bei nachweisbaren zirkulierenden Nephtrin-Antikörpern eine Rekurrenz der Proteinurie (Watts et al., 2022). Diese Befunde stimmen mit früheren tierexperimentellen Befunden überein, die gezeigt haben, dass Nephtrin-Antikörper in Ratten zur Entstehung einer großen Proteinurie führen können (Topham et al., 1999). Die pathogenetische und klinische Rolle dieser Antikörper muss zwar in weiteren Studien genauer charakterisiert werden, aber diese Entdeckung hat das Potenzial, zu einer neuen pathogenetisch basierten Charakterisierung dieser Subgruppe von Patienten mit MCD zu

Abbildung 1
Das MCD-pFSGS-Kontinuum als Hypothese der Pathogenese der MCD und primären FSGS



führen und die Diagnose, Therapie und Prognose dieser Patienten deutlich zu verbessern.

Die Podozytenschädigung ist das typische Merkmal sowohl der MCD als auch der FSGS, sodass ein enger Zusammenhang der Pathogenese beider Erkrankungen, bis hin zu einer gemeinsamen Krankheitsentität unterschiedlicher Ausprägung (MCD/FSGS mit und ohne voranschreitende glomeruläre Vernarbung) plausibel erscheint (Abbildung 1). Diese Möglichkeit ist insbesondere deshalb klinisch relevant, weil, wenn die MCD und FSGS verschiedene Ausprägungen (Stadien) derselben Erkrankung darstellen, die Therapie beider Erkrankungen nach denselben Prinzipien folgerichtig wäre. Anhand von Transkriptomanalysen von Nierenbiopsien aus Patienten mit MCD und FSGS konnten Subgruppen von Patienten identifiziert werden, die trotz unterschiedlicher Diagnose Ähnlichkeiten in der Aktivität bestimmter Signalkaskaden (z.B. TNF-Aktivierungskaskaden) und eine schlechtere Prognose aufweisen (Mariani et al., 2023). Es muss berücksichtigt werden, dass die MCD und die primäre FSGS in der Elektronenmikroskopie ein identisches Bild zeigen, sodass die diagnostische Unterscheidung einer MCD von einer FSGS durch den Nachweis einer segmentalen Sklerose an einem Nierenkörperchen erfolgt. Wird diese Sklerose (zufälligerweise, sog. „sampling error“) in der Biopsie nicht angetroffen, kommt es zur (Fehl-)Diagnose einer MCD.

Für die MCD wird, ähnlich der FSGS, postuliert, dass bei der Erkrankung ein von Lymphozyten gebildeter „Permeabilitätsfaktor“ eine wichtige Rolle spielt. Dieser Faktor ist übertragbar und verursacht im Rattenmodell eine Proteinurie. Eine genaue Charakterisierung gelang bisher nicht. Lichtmikroskopisch findet sich keine Pathologie („minimal change“), während elektronenmikroskopisch ein Verlust der Fußfortsätze nachweisbar ist (Abbildung 2). Eine rele-

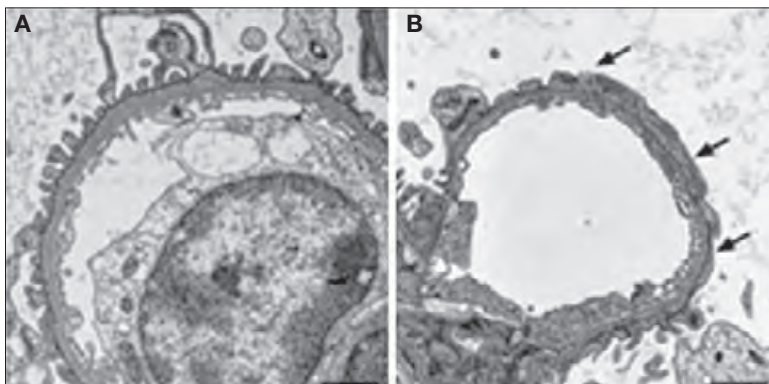


Abbildung 2
Elektronenmikroskopische Aufnahme einer normalen glomerulären Schlinge (A) und eines diffusen Verlusts der podozytären Fußfortsätze (B) bei einem MCD-Patienten

vante Ablagerung von Immunkomplexen oder Komplementmolekülen sowie eine mesangiale Hyperzellularität sind nicht nachweisbar.

Es wurde auch postuliert, dass von den Podozyten sezerniertes Angiopoetin-like-4 direkt zu einer Barrierestörung und großen Proteinurie führen kann. Interessanterweise finden sich in Patienten mit MCD tatsächlich hohe Level von Angiopoetin-like-4 in Podozyten, welche durch Steroidgaben deutlich vermindert werden (Clement et al., 2011; Chugh et al., 2012). Für die sekundäre Form werden in der Literatur verschiedene Auslöser angegeben, wie akute respiratorische Infektionen, Bienenstiche sowie die Einnahme von NSAR, Gold, Penicillamin, Ampicillin, Lithium und Quecksilber. Ein Zusammenhang mit hämatologischen Neoplasien ist zudem beschrieben (Glassock, 2003).

Klinisches Bild

Der Leitbefund bei der klinischen Untersuchung sind Ödeme in den abhängigen Körperpartien (Kopp et al., 2020). Von den Patienten selbst werden meist Gesichtsoedem und Beinödeme zuerst bemerkt. Flüssigkeit kann sich auch in Form von Aszites oder Pleuraergüssen einlagern und zu respiratorischen Problemen führen. In der Regel finden sich normotensive Blutdruckwerte, allerdings ist dies mit zunehmendem Alter bei Erkrankungsmanifestation durch die hohe Prävalenz der Hypertonie eingeschränkt verwertbar. Allgemeinsymptome wie Kopfschmerz, Reizbarkeit, Abgeschlagenheit und ein allgemeines Krankheitsgefühl finden sich häufig, manche Patienten neigen zur Depression. Die Urinuntersuchung zeigt häufig bis auf die Eiweißausscheidung keine Auffälligkeit. Die ausgeprägte Proteinurie zieht Sekundärveränderungen nach sich: Hierzu zählt man Hypoalbuminämie, Salzretention, eine veränderte Rheologie mit Neigung zu venösen Thrombosen, Hyperlipidämie und Infektionen. In seltenen Fällen kann sich die MCD auch mit einem Kreatininanstieg bzw. einem akuten Nierenversagen manifestieren (Waldman et al., 2007).

Diagnose

Die Diagnose wird mittels Nierenbiopsie gestellt (Hogan & Radhakrishnan, 2013). Eine Ausnahme hiervon stellt die Erkrankung bei kleinen Kindern dar, hier wird bei nephrotischem Syndrom direkt therapiert und anhand des Therapieansprechens die

Diagnose abgeleitet. Lichtmikroskopisch findet sich ein Normalbefund, auch immunhistochemisch ergeben sich im Regelfall keine Auffälligkeiten. Die wesentliche Pathologie stellt der elektronenmikroskopisch sichtbare Verlust der Fußfortsätze der Podozyten dar.

Therapie

Die neuen KDIGO-Leitlinien von 2021 haben keine wesentlichen Änderungen bei der Therapie der MCD bei Erwachsenen gebracht (KDIGO, 2021). Die initiale Therapie der MCD basiert auf Steroiden. Das weitere Vorgehen wird anhand des Ansprechens der MCD auf Steroide festgelegt. Da die MCD in der Regel sehr gut auf Steroide anspricht, muss bei einer Steroidresistenz immer auch nochmals die Diagnose einer MCD in Frage gestellt werden und ggf. re-biopsiert werden (Hogan & Radhakrishnan, 2013; Lombel et al., 2013; Floege, 2013; Ravani et al., 2017; Vivarelli et al., 2017). Die meisten Daten über die Therapie der MCD stammen aus größeren pädiatrischen Studien, während die Daten über die Behandlung der MCD bei Erwachsenen meistens aus Beobachtungsstudien stammen.

Induktionstherapie

In der Regel wird die Induktionstherapie mit 1 mg/kgKG/d Prednisolon (max. 80 mg/d) begonnen, aber auch die Gabe von Prednisolon 2 mg/kgKG alle zwei Tage (max. 120 mg/d) ist effektiv. Es gibt keine Studien, die bei Erwachsenen eine bessere Effektivität eines dieser Schemata zeigen. Wir bevorzugen bei Erwachsenen die tägliche Prednisolongabe aufgrund der einfacheren Handhabung. Das Ansprechen der Proteinurie auf die Steroidtherapie kann bei Erwachsenen länger dauern als bei Kindern. Aus diesem Grund wird bei Erwachsenen weiterhin empfohlen, die hochdosierte Steroidtherapie bei fehlendem Ansprechen für bis zu 16 Wochen fortzuführen. Bei diesem Vorgehen muss ein besonderes Augenmerk auf das ausgedehnte Nebenwirkungsprofil einer langfristigen hochdosierten Steroidtherapie gelegt werden, das in aller Regel eine frühere Unterbrechung der Steroidtherapie erforderlich macht. Nach Erreichen einer kompletten Remission wird die Steroidtherapie ausgeschlichen. Die Reduktion der Glukokortikoiddosis wird bereits zwei bis vier Wochen nach Erreichen der Remission begonnen, es gibt jedoch keine gesicherte Evidenz über das beste Steroid-Ausschleichschema bei diesen Patienten.

Bei relativen Kontraindikationen oder Intoleranz gegenüber Hochdosissteroiden (unkontrollierter Diabetes mellitus, psychiatrische Erkrankungen, schwere Osteoporose) kommen andere Immunsuppressiva wie Calcineurininhibitoren, Cyclophosphamid oder MMF zum Einsatz. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils werden Calcineurininhibitoren gegenüber dem Einsatz von Alkylanzien bevorzugt. Neuere Studien zeigen, dass eine Induktionstherapie mit Tacrolimus ähnlich effektiv wie eine Steroidtherapie ist (Medjeral-Thomas et al., 2020; Chin et al., 2021). Auch die Therapie mit niedriger dosiertem Steroid in Kombination mit MMF zeigte ähnliche Remissionsraten wie eine standarddosierte Steroidtherapie (Remy et al., 2018). Eine kürzlich publizierte Cochrane-Analyse zeigte, dass mit einer Calcineurininhibitoren- oder MMF-Therapie (mit oder ohne niedrigdosiertem Steroid) ähnliche Remissionsraten zu erreichen sind, wie mit einer hochdosierten Steroidtherapie (Azukaitis et al., 2022).

Therapie der MCD nach Steroid-Induktion

Die Induktionstherapie mit Steroiden ist bei über 80 Prozent der Patienten erfolgreich, sehr häufig kommt es jedoch zu einem Relaps der Proteinurie. Die Therapie eines gelegentlichen Relaps der Proteinurie kann mit Steroiden, analog zur Induktionstherapie erfolgen. Bei komplizierten Verläufen, wie häufig wiederkehrende Relapse (frequent relapsing MCD) oder Steroidabhängigkeit (steroid depending MCD) kommen zur Vermeidung einer langfristigen hochdosierten Steroidtherapie verschiedene Immunsuppressiva zum Einsatz, wie Calcineurininhibitoren (CsA 3–5 mg/kgKG/d oder Tacrolimus 0,05–0,1 mg/kgKG/d in verteilten Dosen) oder Cyclophosphamid (2,0–2,5 mg/kgKG/d für 8–12 Wochen). Wenn es unter einer Therapie mit Calcineurininhibitoren zu einer Remission der Proteinurie gekommen ist, wird nach drei Monaten die Dosis so reduziert, dass die Remission noch aufrechterhalten werden kann, und für ein bis zwei Jahre beibehalten.

Wenn diese Therapieoptionen nicht erfolgreich oder kontraindiziert sind, kann MMF als Therapieoption in Betracht gezogen werden. Die Therapie kann mit 2× 500 mg/d begonnen und im Verlauf rasch auf eine Dosis von 2× 1.000 mg/d gesteigert werden.

Rituximab

Obwohl es keine größeren randomisierten Studien bei Erwachsenen gibt, existieren zahlreiche Berichte, welche einen positiven Effekt von Rituximab bei der häufig wiederkehrenden oder Kortikosteroid-abhängigen MCD dokumentieren. Eine Rituximabtherapie

führte zu einer Remission der Proteinurie bei 65–100 Prozent (Munyentwali et al., 2013; Takei et al., 2013) der erwachsenen Patienten mit Kortikosteroid-abhängiger MCD und senkte die Häufigkeit der Relapse im weiteren Verlauf der Erkrankung. Daher ist bei Patienten mit einer Kortikosteroid-abhängigen MCD eine Rituximabtherapie zu erwägen, insbesondere, wenn eine Therapie mit Cyclophosphamid oder Cyclosporin keine Remission herbeiführen konnte. Weiteren Studien deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit von Rituximab dosisabhängig ist (Chan et al., 2020) und der Einsatz bei einem Kortikosteroid-abhängigen oder Steroid-resistenten nephrotischen Syndrom eine nebenwirkungsarme Therapiealternative darstellen kann (Ramachandran et al., 2019). Eine Metaanalyse zeigte, dass bei Patienten mit MCD, die kein Steroid-resistentes Therapieverhalten zeigen, eine Rituximabtherapie bei über 90 Prozent der Patienten eine komplette Remission der Proteinurie induziert (Xue et al., 2020).

Der Stellenwert von neueren supportiven Therapieoptionen wie SGLT2-Inhibitoren oder Sparsentan als dualer Endothelin- und Angiotensinrezeptorantagonist muss bei Patienten mit MCD noch untersucht werden, vor allem in Hinblick auf das rasche Ansprechen der Proteinurie auf eine Steroidtherapie bei MCD. Eine Sparsentantherapie führte beispielsweise bei Patienten mit FSGS zu einem Proteinurierückgang (Trachtman et al., 2018), aber zu keinem statistisch signifikanten Unterschied in der eGFR-Verlustrate über die Therapiedauer von zwei Jahren (Rheault et al., 2023). Ob solche nicht-immunsuppressive Kombinationstherapien mit RAAS-Inhibitoren bei Patienten mit MCD (vor allem bei den wenigen Fällen, wenn keine langfristige Proteinurieremission erzielt wird) einen Effekt auf den langfristigen Erhalt der Nierenfunktion zeigen, müssen zukünftige Studien aufklären.

Neue Erkenntnisse über die Pathogenese dieser Erkrankung könnten in Zukunft zu spezifischeren Therapieoptionen führen. Einige neue Therapieansätze sind derzeit in Untersuchung und werden hoffentlich in den kommenden Jahren zu zusätzlichen therapeutischen Optionen beitragen.

Literatur

- Azukaitis K., Palmer S.C., Strippoli G.F.M & Hodson E.M. (2022). Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD001537.
- Chan E.Y., Webb H., Yu E. et al. (2020). Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-re-

- lapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney Int*, 97, 393–401.
- Chin H.J., Chae D.W., Kim Y.C. et al. (2022). Comparison of the efficacy and safety of tacrolimus and low-dose corticosteroid with high-dose corticosteroid for minimal change nephrotic syndrome in adults. *J Am Soc Nephrol*, 32, 199–210.
- Chugh S.S., Clement L.C. & Mace C. (2012). New insights into human minimal change disease: lessons from animal models. *Am J Kidney Dis*, 59, 284–292.
- Clement L.C., Avila-Casado C., Mace C. et al. (2011). Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med*, 17, 117–122.
- Fenoglio R., Sciascia S., Beltrame G. et al. (2018). Rituximab as a front-line therapy for adult-onset minimal change disease with nephrotic syndrome. *Oncotarget*, 9, 28799–28804.
- Glasscock R.J. (2003). Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant*, 18(Suppl 6), vi52–58.
- Hogan J. & Radhakrishnan J. (2013). The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol*, 24, 702–711.
- KDIGO. (2021). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*, 100(4S), S1–S276.
- Kopp J.B., Anders H.J., Susztak K. et al. (2020). Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primers*, 6(1), 68.
- Lombel R.M., Gipson D.S., Hodson E.M. & Kidney Disease: Improving Global O. (2013). Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*, 28, 415–426.
- Mariani L.H., Eddy S., AlAkwa F.M. et al. (2023). Precision nephrology identified tumor necrosis factor activation variability in minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 103(3), 565–579.
- Medjeral-Thomas N.R., Lawrence C., Condon M. et al. (2020). Randomized, controlled trial of tacrolimus and prednisolone monotherapy for adults with de novo minimal change disease: a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, 15, 209–218.
- Ramachandran R., Bharati J., Rao I. et al. (2019). Persistent CD-19 depletion by rituximab is cost-effective in maintaining remission in calcineurin-inhibitor dependent podocytopathy. *Nephrology*, 24(12), 1241–1247.
- Ravani P., Bertelli E., Gill S. & Ghiggeri G.M. (2017). Clinical trials in minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant*, 1, 32(suppl_1), i7–i13.

- Ravani P., Bonanni A., Rossi R. et al. (2016). Anti-CD20 antibodies for idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol*, 11, 710–720.
- Remy P., Audard V., Natella P.A. et al. (2018). An open-label randomized controlled trial of low-dose corticosteroid plus enteric-coated mycophenolate sodium versus standard corticosteroid treatment for minimal change nephrotic syndrome in adults (MSN study). *Kidney Int*, 94, 1217–1226.
- Rheault M.N., Alpers C.E., Barratt J. et al. (2023). Sparsentan versus Irbesartan in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med*, 389(26), 2436–2445.
- Shalhoub R.J. (1974). Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet*, 2, 556–560.
- Takei T., Itabashi M., Moriyama T. et al. (2013). Effect of single-dose rituximab on steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant*, 28, 1225–1232.
- Topham P.S., Kawachi H., Haydar S.A. et al. (1999). Nephritogenic mAb 5-1-6 is directed at the extracellular domain of rat nephrin. *J Clin Invest*, 104, 1559–1566.
- Trachtman H., Nelson P., Adler S. et al. (2018). DUET: A phase 2 study evaluating the efficacy and safety of sparsentan in patients with FSGS. *J Am Soc Nephrol*, 29(11), 2745–2754.
- Vivarelli, M., Massella, L., Ruggiero, B. & Emma, F. (2017). Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12, 332–345.
- Waldman M., Crew R.J., Valeri A. et al. (2007). Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2, 445–453.
- Watts A.J.B., Keller K.H., Lerner G. et al. (2022). Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology. *J Am Soc Nephrol*, 33(1), 238–252.
- Xue C., Yang B., Xu J. et al. (2020). Efficacy and safety of rituximab in adult frequent-relapsing or steroid-dependent minimal change disease or focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J*, 14, 1042–1054.

Fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS)

Marcus J. Möller

Diagnose und Definition

Die fokale und segmentale Glomerulosklerose (FSGS) ist per Definition eine histologische Diagnose aus der Nierenbiopsie (D'Agati et al., 2011). Zusätzlich werden dann mit Hilfe der anamnestischen und klinischen Befunde die Ursachen der FSGS näher eingeordnet.

Histologische Befunde

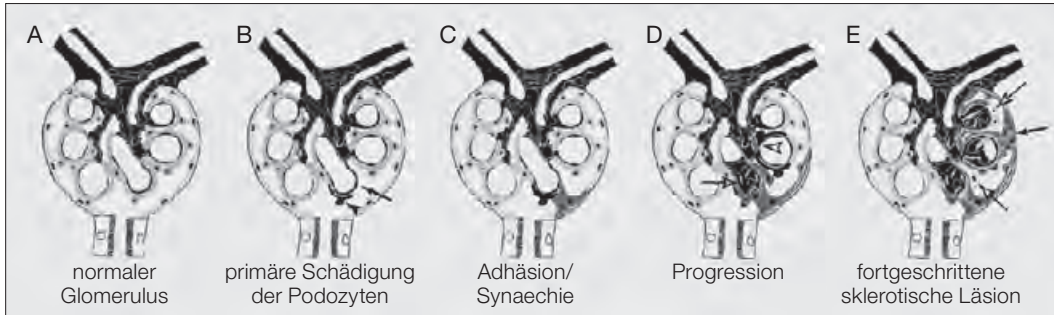
Eine „sklerotische Läsion“ ist der diagnostische Befund für eine FSGS in der Nierenbiopsie. Die früheste Läsion, die eine FSGS histologisch definiert, ist eine zelluläre *Adhäsion*/Verbindung zwischen den Parietalzellen auf der Bowman'schen Kapsel und dem glomerulären Kapillarkonvolut (auch *Synaechie* genannt). Die sogenannte *tip lesion* der Columbia-Klassifikation der FSGS ist eine Sonderform einer Synaechie am tubulären Pol (D'Agati et al., 2004).

Die meisten sklerotischen Läsionen betreffen einzelne Segmente des glomerulären Kapillarkonvoluts („segmental“) in einzelnen Glomeruli („fokal“). Man sieht in der PAS-Färbung eine Akkumulation von Matrix und einen Verlust der Kapillaren.

In der Columbia-Klassifikation wurden fünf verschiedene histologische Muster beschrieben:

- 1) *tip lesion* (s.o.),
- 2) *perihiläre Läsion* (assoziiert mit Hyperfiltration),
- 3) *zelluläre* Variante (segmentale endokapilläre Hyperzellularität mit Verlegung der Kapillaren),
- 4) *collapsing*-Variante (segmentaler oder globaler Kollaps mit begleitender zellulärer Hypotrophie und -plasie),
- 5) *NOS* (not otherwise specified, unspez. Matrixakkumulation, die die Kapillaren obliteriert).

Die *collapsing*-Variante ist mit einer schlechteren Prognose für das renale *outcome* assoziiert (D'Agati et al., 2013).



A, B: Zunächst werden Podozyten durch unterschiedlichste Mechanismen geschädigt und gehen fokal verloren (Pfeile). C, D: Fokal werden Parietalzellen aktiviert (dunkelgrau). Es kommt zur Ausbildung zellulärer Adhäsionen zum Kapillarkonvolut. Von hier ausgehend wandern Parietalzellen über das betroffene Segment und legen Matrix ab.

Abbildung 1
Schema der
Entwicklung einer
sklerotischen
Läsion (= FSGS)
(modifiziert aus
Smeets et al., 2011)

Es konnte gezeigt werden, dass parietale Epithelzellen (PECs) in jeder FSGS-Läsion nachweisbar sind (Abbildung 1; Smeets et al., 2011; Kuppe et al., 2015).

Untergruppen der FSGS

Aus historischen Gründen wird noch immer zwischen einer „primären“ und den sehr viel häufigeren „sekundären“ Formen der FSGS unterschieden. Diese Einteilung ist jedoch nicht hilfreich und wurde auf der *KDIGO Controversies Conference on Glomerulonephritis 2017* kritisch bewertet (Rovin et al., 2018).

„Primäre FSGS“

Die primäre FSGS wird durch einen noch unbekannten Permeabilitätsfaktor (oder zirkulierenden Faktor) im Blut ausgelöst (Maas, Deegens et al., 2014). Dies ist durch Nierentransplantationsexperimente in menschlichen Patienten sehr gut belegt.

Die Pathogenese ist wahrscheinlich identisch oder ähnlich der *minimal change*-Glomerulonephritis (MC-GN), je nachdem ob man einen identischen Permeabilitätsfaktor wie in der MC-GN annimmt, der den Verlust der Fußfortsätze der Podozyten induziert. Die FSGS käme dann wie in allen anderen glomerulären Erkrankungen sekundär über einen chronischen Podozytenverlust zustande. Nach der persönlichen Meinung des Autors ist dies wahrscheinlich der Fall und die Diagnose sollte idealerweise anstatt „primäre FSGS“ lauten: „*minimal change*-GN mit sekundärer FSGS“, um die Zusammenhänge klarer darzustellen.

Da der Permeabilitätsfaktor noch nicht identifiziert wurde, ist es allerdings auch denkbar, dass mindestens ein zusätzlicher Permeabilitätsfaktor existiert, der neben dem Verlust der Fußfortsätze auch noch spezifisch und direkt eine FSGS auslöst.

„Sekundäre FSGS“

Eine FSGS entsteht fast immer sekundär als Folge einer primären glomerulären Erkrankung oder Schädigung. Es ist die gemeinsame Endstrecke aller glomerulären Erkrankungen oder Läsionen, die zu einem chronischen Nierenfunktionsverlust führen. Da ca. 90 Prozent aller renalen Erkrankungen glomerulären Ursprungs sind, ist die FSGS die häufigste Ursache für irreversiblen Nierenfunktionsverlust. Obwohl er obsolet ist, wird der Ausdruck „sekundäre FSGS“ noch immer in der Literatur verwendet. Er bezeichnet alle Formen der FSGS, wo histologisch eine zugrunde liegende Ursache nachgewiesen werden kann (z.B. FSGS bei IgA-Nephropathie). Es gibt Formen der FSGS, wo das histologisch nicht möglich ist (z.B. genetische Formen oder in der maladaptiven FSGS) und diese Formen werden dann häufig nicht korrekt als „primäre FSGS“ bezeichnet (s.u.).

Pathogenese der FSGS

Ein breites Spektrum initialer Schädigungen kann eine FSGS auslösen (z.B. entzündlich, hämodynamisch, genetisch, toxisch, etc.). Allen Auslösern gemeinsam scheint eine Schädigung der Podozyten (die zu Proteinurie und ggf. irreversiblen Verlust von Podozyten führt) sowie zusätzlich – im Unterschied zur *minimal change*-Nephropathie – eine fokale Aktivierung glomerulärer Parietalzellen zu sein (Smeets & Moeller, 2012). Im Frühstadium bildet sich eine zelluläre Verbindung zwischen einem Segment des kapillären Konvoluts und der Bowman'schen Kapsel. Der Nachweis solcher „Adhäsionen“ ist diagnostisch und pathophysiologisch für die FSGS bedeutsam, da die Adhäsion als Eintrittspforte für aktivierte Parietalzellen in das betroffene Segment dient. Eingewanderte Parietalzellen legen Matrix ab, was zu einer fortschreitenden fokalen (= nur einige Glomeruli sind betroffen) und segmentalen (= nur einige Segmente des Glomerulus sind betroffen) Glomerulosklerose führt. Sklerosierte Bereiche des Kapillarkonvoluts tragen nicht mehr zur Funktion der Filtration bei.

Epidemiologie

Die meisten Zivilisationserkrankungen (z.B. Bluthochdruck, Diabetes, Adipositas, etc.) führen über eine Schädigung des Glomerulus zu einer sekundären FSGS. Deshalb ist die Inzidenz aller Formen der FSGS insgesamt zunehmend. Es wird geschätzt, dass ca. fünf bis zehn Prozent eine sekundäre FSGS mit einer chronischen Niereninsuffizienz haben (Levey & Coresh, 2012). Im Allgemeinen ist eine FSGS häufiger in männlichen (ca. 2×) und schwarz-afrikanischen Patienten.

Im Vergleich zu anderen Glomerulopathien mit nephrotischem Syndrom kommen die membranöse GN, die MC-GN, die „primäre FSGS“, die membranoproliferative Glomerulonephritis und restliche GNs im Verhältnis von ca. 40:20:15:7:18 vor (Lewis et al., 1988).

FSGS-Subgruppen, die häufig fälschlicherweise unter der Diagnose „primäre FSGS“ eingeordnet wurden (nach Relevanz geordnet) (Rosenberg & Kopp, 2017)

1. (Mal-)adaptive FSGS

Sie entsteht, wenn es ein Missverhältnis zwischen der Nephronanzahl und der Körpergröße gibt. Die Nephronanzahl kann reduziert sein aufgrund von Frühgeburtlichkeit und/oder geringem Geburtsgewicht. Eine pränatale Steroidtherapie (Lungenreifung) kann ebenfalls die Nephronanzahl reduzieren. Die Körpergröße und damit das Blutvolumen und die GFR nehmen zu bei Adipositas und übermäßigem *Body-building*. Als Konsequenz kommt es in den relativ zu wenigen Nephronen zur pathologischen Hyperfiltration (meist ab der Pubertät, wenn der Körper seine volle Größe erreicht hat). Die Hyperfiltration löst die FSGS aus.

2. Genetische FSGS

In den ersten beiden Lebensjahren ist ein nephrotisches Syndrom häufig (ca. 50% der Fälle) auf eine genetische Mutation zurückzuführen (Trautmann et al., 2015). Nach dem zwölften Lebensjahr machen genetische Ursachen weniger als fünf Prozent der Fälle aus. Eine Ausnahme sind die beiden Risiko-Allele des APOL-1-Gens bei Patienten mit afrikanischer Abstammung, die für ca. 18 Prozent der FSGS-Fälle unter afro-amerikanischen Patienten verantwortlich gemacht werden (Kopp et al., 2011). Bemerkenswerterweise sprechen ca. 50 Prozent der Patienten mit genetischen Formen einer FSGS auf

eine immunmodulatorische Therapie an (Kopp et al., 2011; Trautmann et al., 2015)

Die einzigen Indikationen für eine genomische Analyse sind: Beginn der Erkrankung in den ersten beiden Lebensjahren (erleichtert die Entscheidung, die Immunsuppression zu beenden) sowie syndromale oder familiäre Formen (Gbadegesin et al., 2013).

Ansonsten werden genomische Analysen gemäß der KDIGO-2012-Leitlinie nicht empfohlen, da sie keine therapeutische Konsequenz haben. Nach wie vor sollte auch bei Verdacht auf eine genetische FSGS eine immunmodulatorische Therapie erwogen werden.

Zudem ist noch unklar, wie die Relevanz von Varianten oder Mutationen in individuellen genomischen Sequenzen ermittelt werden kann. Bis heute sind über 50 Gene entdeckt worden, deren Mutation eine FSGS auslösen kann (Stand 2018). Durch das *1,000-genomes project* wurde gezeigt, dass ca. jedes 1.000ste Basenpaar zwischen menschlichen Individuen unterschiedlich ist und dass nur ca. jede 20. Variante oder Mutation zu einem Phänotyp führt. Dieser Umstand erschwert die Interpretation genetischer Analysen erheblich (ist eine Mutation relevant oder eine harmlose Variante?).

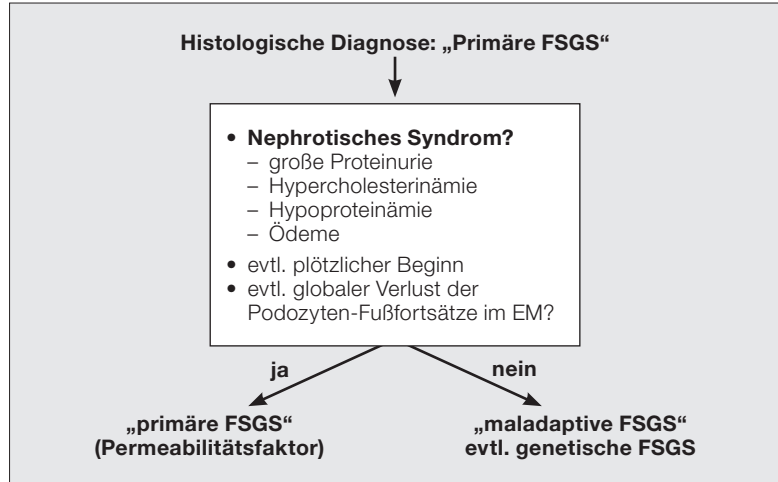
Differenzialdiagnose: Adaptive und genetische FSGS

Histologisch können die beiden oben erwähnten FSGS nicht sicher von der klassischen FSGS unterschieden werden. Man sieht im Mikroskop nur eine FSGS und der Pathologe stellt dann häufig die Verdachtsdiagnose „primäre FSGS“, obwohl noch verschiedene zugrundeliegende Erkrankungen differenzialdiagnostisch bedacht werden müssen. Das wichtigste Unterscheidungskriterium ist das Vorliegen eines nephrotischen Syndroms. Bei der oben beschriebenen „primären FSGS“, die durch einen Permeabilitätsfaktor ausgelöst wird, liegt fast immer ein nephrotisches Syndrom vor. Bei der adaptiven oder genetischen FSGS fehlt jedoch in erwachsenen Patienten das nephrotische Syndrom.

Somit kann anhand der klinischen Manifestation (An- oder Abwesenheit eines nephrotischen Syndroms) und der Anamnese (z.B. plötzlicher Beginn der Erkrankung, Familienanamnese, extra-renale Manifestationen) meist eine Einordnung der Art der FSGS gelingen (Abbildung 2):

Adaptive und genetische FSGS-Formen manifestieren sich in adulten Patienten mit einer langsam progredienten subnephrotischen Proteinurie. Diese ist definiert als eine Proteinurie, die *nicht*

Abbildung 2
 Diagnostischer
 Algorithmus
 der histologischen
 Diagnose „FSGS“



Für die Diagnose einer primären FSGS (aufgrund eines Permeabilitätsfaktors) muss der Blutdruck korrekt eingestellt sein (110–130 mmHg systolisch). Möglichst alle vier Bedingungen sollten vorliegen, sonst liegt nur ein „inkomplettes nephrotisches Syndrom“ oder nur eine „große subnephrotische Proteinurie“ vor.

zu massiven Ödemen, zu *keiner* starken Hypoproteinämie (i.e. Gesamteiweiß im Serum sollte > 5 g/dl sein) oder Hypercholesterinämie führt (i.e. < 250 mg/dl). Um die Proteinurie korrekt als „nephrotisch“ oder „subnephrotisch“ einzuteilen, muss zuvor der Blutdruck medikamentös kontrolliert sein (Vasodilatoren meiden, da sie eine Hyperfiltration und somit die Proteinurie erhöhen können). Bei genetischen Formen liegt meist auch eine Mikrohämaturie vor. Schließlich mündet der Verlauf in einen langsamen Nierenfunktionsverlust meist über viele Jahre.

Klinik

Wie oben beschrieben, manifestiert sich die „primäre FSGS“ mit einem rasch einsetzenden nephrotischen Syndrom. Rezidive werden oft nach Stimulation des Immunsystems beobachtet (z.B. in der Rekonvaleszenz nach einem schweren Infekt, aber auch nach Impfungen).

Alle übrigen sekundären Formen der FSGS werden meist nebenbefundlich histologisch diagnostiziert, da ja immer eine auslösende glomeruläre Krankheit oder Schädigung histologisch nachweisbar vorliegen muss, die zur „sekundären FSGS“ geführt hat. Der histologische Nachweis einer sekundären FSGS zeigt an, dass Nierenfunktion verloren gegangen ist und ggf. weiter zu erwarten ist. Eine

sekundäre FSGS trägt zum Krankheitsbild mit einer subnephrotischen Proteinurie (Definition s.o.) und progredienter CKD bei.

Ödeme, Bluthochdruck, pathologischer U-Status (nephritisch oder nephrotisch) sind optionale Befunde. Die zugrundeliegende primäre Erkrankung kann das klinische Bild überlagern oder dominieren.

Diagnose

In Erwachsenen muss eine Nierenbiopsie durchgeführt und elektronenmikroskopisch beurteilt werden (v.a. um ein Syndrom der dünnen Basalmembranen/Alport-Syndrom als wichtigste Differentialdiagnose auszuschließen). Für eine Abgrenzung gegenüber anderen Glomerulopathien (insbes. der *minimal change*-GN vs. „primäre FSGS“) ist für die Validität der Diagnose eine hohe Anzahl von Glomeruli in der Biopsie bedeutsam (idealerweise > 22 Glomeruli, d.h. bei Verdacht möglichst zwei Stanzzyylinder asservieren) (Corwin et al., 1988). Mittels einer Immunfärbung auf parietale Epithelzellen können sklerotische Läsionen mit höherer Sensitivität histologisch nachgewiesen werden (Smeets et al., 2014).

Therapie (für Erwachsene)

Primäre FSGS

Die primäre FSGS besteht aus zwei Komponenten:

1. Ein immunologischer Prozess, der zur Ausbildung des Permeabilitätsfaktors führt, und
2. eine sekundäre FSGS, die zur Vernarbung und zum Nierenfunktionsverlust führt.

Der immune Prozess ist ähnlich/identisch mit der *minimal change*-GN, deshalb sind die immunmodulatorischen Therapien fast identisch (siehe Therapiealgorithmus Tabelle 1).

Die immunsuppressive Therapie der primären FSGS mit dem klinischen Erscheinungsbild einer *minimal change*-GN (nephrotisches Syndrom) ist, auch im Falle eines Rückfalls, etwas intensiver, aber grundsätzlich ähnlich der *minimal change*-GN (Abbildung 3). Im Gegensatz zur *minimal change*-GN kann bei der Steroid-resistenten primären FSGS zuerst mit Calcineurininhibitoren (+ Steroid!) und erst sekundär mit Endoxan therapiert werden (Group KDIGO, 2012). Eine Therapie mit Cyclosporin A (3–5 mg/kg/d; initiale Talspiegel 125–175 ng/ml) oder Tacrolimus (0,05–0,1 mg/

Klinisches Bild	Therapie	Bemerkungen
Nephrotisches Syndrom, hohes Risiko für Komplikationen des nephrotischen Syndroms Wahrscheinliche Diagnose: „primäre FSGS“	Induktionstherapie mit Predniso(lo)n 1 mg/KG/d für bis zu 16 Wochen, wie bei MC-GN, maximal jedoch 80 mg/d. 14 Tage nach Erreichen einer Remission schrittweises Reduzieren des Kortison. Alternativ ist ggf. auch Tacrolimus mit low-dose-Steroid nach einem Steroidpuls als Induktionstherapie denkbar, z.B. bei Kontraindikationen gegen hoch-dosiertes Steroid (Li et al., 2017). Supportive Therapie wie unten beschrieben	Ähnelt der Standardtherapie der <i>minimal change</i> -Nephropathie. Im Falle eines Rezidivs und/oder „Steroidresistenz“ siehe Therapiealgorithmus Abbildung 3.
Subnephrotische Proteinurie, evtl. andere primäre Glomerulopathie nachweisbar Wahrscheinliche Diagnose: „sekundäre FSGS“, a.e. maladaptiv, selten genetisch	Supportive Therapie: 1. optimale Blutdruckeinstellung (< 125/75 mmHg), Vasodilatoren meiden 2. RAAS-Inhibition 3. Salzarme Kost (sonst wirken die RAAS-Hemmer nicht)	

Tabelle 1
Therapeutische Optionen der „primären“ FSGS

Im Falle einer sekundären FSGS wird die Therapie auf die Behandlung der auslösenden Primärerkrankung gelegt und die supportive Therapie optimiert. RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Mason & Hoyer, 2015).

kg/d; initiale Talspiegel 5–10 ng/ml) sollte initial höhere Wirkspiegel anstreben und mit 0,15 mg/kg/d Prednisolon für vier bis sechs Monate kombiniert werden (dann über vier bis acht Wochen ausschleichen; ebd.). Nach Erreichen einer Remission sollten die Calcineurininhibitoren mit niedrigeren Wirkspiegeln für mindestens ein Jahr fortgeführt und dann ggf. langsam ausgeschlichen werden. Rituximab hat sich in Kindern (mit Steroid-Abhängigkeit und/oder Steroid-sensitivem nephrotischen Syndrom) in prospektiven randomisierten Studien als wirksam erwiesen, für adulte Patienten liegen bislang nur retrospektive Beobachtungsstudien vor, die jedoch ebenfalls eine Wirksamkeit zeigen. Randomisierte prospektive Studien werden aktuell durchgeführt (NCT03298698). Bislang ist Rituximab nicht für die MC-GN oder die primäre FSGS zugelassen (Gabe ist lediglich *off-label* möglich). Eine direkte Wirkung von Abatacept über CD80(B7-1) oder von Rituximab auf Podozyten konnte von unabhängigen Gruppen nicht reproduziert werden (Novelli et al., 2016; Kim et al., 2017).

Wird eine starke Immunsuppression intravenös verabreicht, so sollte eine prophylaktische Antibiose z.B. mit Cotrim forte drei Ta-

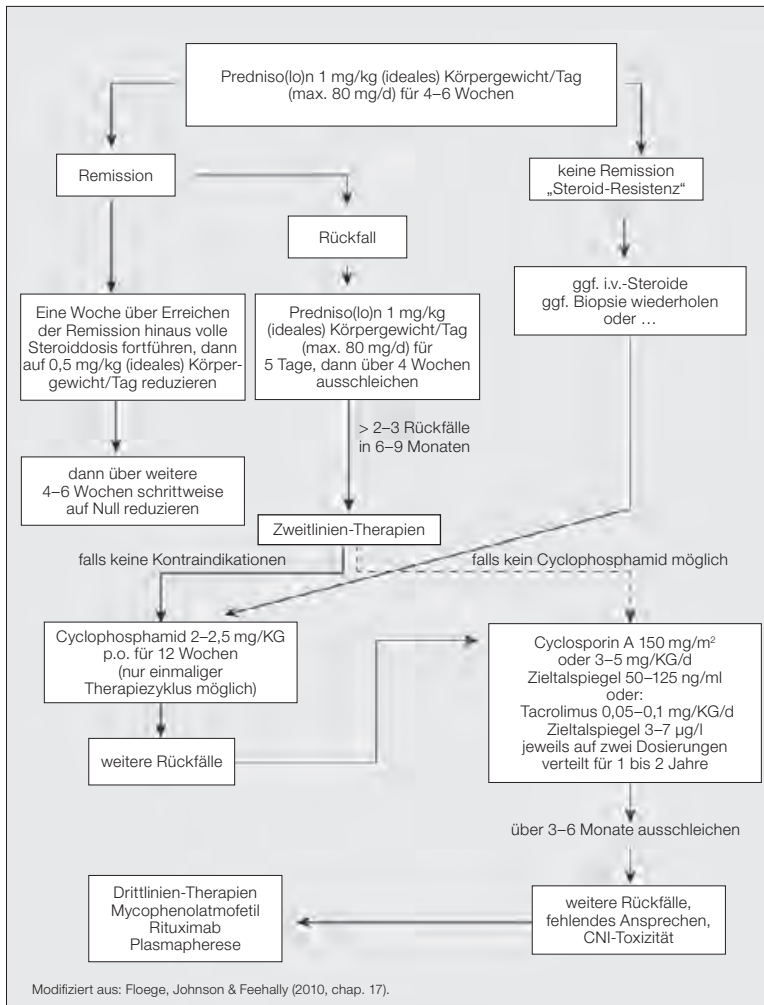


Abbildung 3
Algorithmus für die
immunsuppressive
Therapie der „primären
FSGS“ mit nephrotischem
Syndrom (Korbet et al.,
1994)

bletten pro Woche verabreicht werden (Cave: nicht geben bei GFR < 30 ml/min.).

Die kollabierende Variante der FSGS ist ein seltener Sonderfall und meist Folge einer akuten Toxizität (z.B. Pamidronattherapie, Therapie durch Absetzen des Medikaments) oder einer HIV-Infektion in meist schwarz-afrikanischen Patienten (Behandlung durch antiretrovirale Therapie).

Supportive Therapie für die sekundäre FSGS

Bei der sekundären FSGS mit subnephrotischer Proteinurie steht die Therapie der auslösenden Grunderkrankung im Vordergrund.

Um die Progression der Niereninsuffizienz zu verlangsamen, ist eine optimale supportive Therapie der wahrscheinlich wirksamste Therapieansatz. Die supportive Therapie hat das übergeordnete Ziel, die GFR zu senken. Sie ist die wirksamste Therapie, um einen weiteren GFR-Verlust zu verhindern.

Sie beinhaltet folgende Maßnahmen nach der Wichtigkeit absteigend geordnet:

- Eine möglichst niedrige Blutdruckeinstellung (Zielwert individuell anpassen, jüngere Patienten ohne Ko-Morbiditäten sollten < 125 mmHg systolisch eingestellt werden). Salzhaltige Nahrung sollte gemieden werden (Ernährungsberatung). Als Antihypertensiva sind RAAS-Hemmer, Diuretika (und ggf. Beta-Blocker) empfehlenswert, da sie nicht die GFR erhöhen. Vasodilatoren sind zu meiden.

Der Patient erhält idealerweise ein Blutdruckmessgerät für Selbstmessungen verschrieben. Eine Woche vor jedem Arzttermin sollte der Patient regelmäßige Messungen durchführen und protokollieren. Ansonsten reicht es, nur bei Unwohlsein oder persönlichem Interesse selber zu messen.

- Das Körpergewicht sollte reduziert und ein evtl. Nikotin-Konsum eingestellt werden.
- Es sollte nicht absichtlich zusätzliche Flüssigkeit getrunken werden („Nieren spülen“ ist nachteilig).
- Fitness- oder Eiweißdrinks sind streng zu meiden. Es sollte die Proteinzufuhr reduziert werden (v.a. rotes Fleisch meiden), Fleischexzesse sind zu meiden.
- Bei schwerer Krankheit (Bettlägrigkeit, Fieber, schwerer Durchfall) sollten alle Blutdruckmedikamente (auch Diuretika) vorübergehend nicht eingenommen werden. Man sollte bei Krankheit eher viel trinken.
- Grundsätzlich sollten keine Schmerz- oder Fiebermittel eingenommen werden (NSAR oder COX2-Hemmer: z.B. Aspirin in höherer Dosierung, Ibuprofen, Diclofenac, etc.). Erlaubt sind: Novalgin oder Paracetamol in niedriger Dosis.

All diese supportiven Maßnahmen können/sollten dazu führen, dass die Nierenwerte scheinbar bis zu 30 Prozent ansteigen (Reduktion der GFR ist ja das Ziel der Therapie). Es handelt sich in diesem Fall nicht um ein akutes Nierenversagen, sondern um einen Erfolg der supportiven Therapie mit dem Ziel der Schonung der Nieren (Beseitigung der Hyperfiltration). Wenn der Blutdruck wieder höher eingestellt wird, dann wird die Nierenfunktion wieder auf das vorige Niveau ansteigen.

Negative Prognosefaktoren für eine Progression der Niereninsuffizienz sind v.a. das Nicht-Erreichen einer Remission der Proteinurie (Korbet et al., 1994).

Literatur

- Corwin H.L., Schwartz M.M. & Lewis E.J. (1988). The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol*, 8(2), 85–89.
- D'Agati V.D., Alster J.M., Jennette J.C. et al. (2013). Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8(3), 399–406.
- D'Agati V.D., Fogo A.B., Bruijn J.A. & Jennette J.C. (2004). Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis*, 43(2), 368–382.
- D'Agati V.D., Kaskel F.J. & Falk R.J. (2011). Focal segmental glomerulosclerosis. *NEJM*, 365(25), 2398–2411.
- Floege J., Johnson R. & Feehally J. (2010). *Comprehensive clinical nephrology* (4th ed.). New York: Elsevier.
- Gbadegesin R.A., Winn M.P. & Smoyer W.E. (2013). Genetic testing in nephrotic syndrome – challenges and opportunities. *Nat Rev Nephrol*, 9(3), 179–184.
- Group KDIGO. (2012). KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*, 2(2), 139–274.
- Kim A.H., Chung J.J., Akilesh S. et al. (2017). B cell-derived IL-4 acts on podocytes to induce proteinuria and foot process effacement. *JCI Insight*, 2(21), e81836.
- Kopp J.B., Nelson G.W., Sampath K. et al. (2011). APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 22(11), 2129–2137.
- Korbet S.M., Schwartz M.M. & Lewis E.J. (1994). Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis*, 23(6), 773–783.
- Kuppe C., Grone H.J., Ostendorf T. et al. (2015). Common histological patterns in glomerular epithelial cells in secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 88(5), 990–998.
- Levey, A.S. & Coresh J. (2012). Chronic kidney disease. *Lancet*, 379(9811), 165–180.
- Lewis M.A., Baildom E.M., Davies N. et al. (1988). Steroid-sensitive minimal change nephrotic syndrome. Long-term follow-up. *Contrib Nephrol*, 67, 226–228.

- Li X., Liu Z., Wang L. et al. (2017). Tacrolimus monotherapy after intravenous methylprednisolone in adults with minimal change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 28(4), 1286–1295.
- Maas, R.J., Deegens J.K. & Wetzels J.F. (2014). Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. *Nephrol Dial Transplant*, 29(12), 2207–2216.
- Mason P.D. & Hoyer P.F. (2015). Minimal change nephrotic syndrome. In: R.J. Johnson, J. Feehally & J. Floege (Eds.), *Comprehensive clinical nephrology* (p. 208). Philadelphia: Elsevier.
- Novelli R., Gagliardini E., Ruggiero B. et al. (2016). Any value of podocyte B7-1 as a biomarker in human MCD and FSGS? *Am J Physiol Renal Physiol*, 310(5), F335–341.
- Rosenberg A.Z. & Kopp J.B. (2017). Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12(3), 502–517.
- Rovin B.H., Caster D.J., Cattran D.C. et al. (2018). Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*, 95(2), 281–295. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.008>
- Smeets B., Kuppe C., Sicking E.M., ... & Moeller M.J. (2011). Parietal epithelial cells participate in the formation of sclerotic lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 22(7), 1262–1274.
- Smeets B. & Moeller M.J. (2012). Parietal epithelial cells and podocytes in glomerular diseases. *Semin Nephrol*, 32(4), 357–367.
- Smeets B., Stucker F., Wetzels J., ... & Moeller M.J. (2014). Detection of activated parietal epithelial cells on the glomerular tuft distinguishes early focal segmental glomerulosclerosis from minimal change disease. *Am J Pathol*, 184(12), 3239–3248.
- Trautmann A., Bodria M., Ozaltin F. et al. (2015). Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10(4), 592–600.