

Minimal Change Disease

Elion Hoxha & Tobias B. Huber

Einleitung

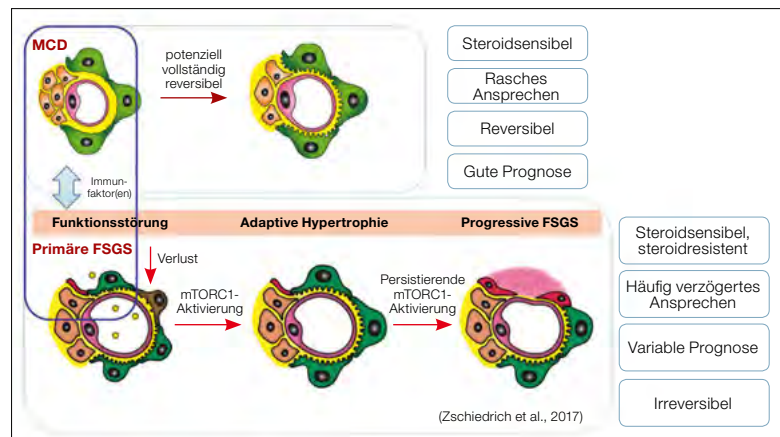
Die Minimal Change Disease (MCD) ist die häufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom im Kindesalter (1–6 Jahre). Im Erwachsenenalter wird diese Erkrankung bei ca. zehn Prozent aller Patienten mit nephrotischem Syndrom nachgewiesen (Waldman et al., 2007). Die MCD ist bei Männern etwas häufiger zu 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 und man spricht von dem steroid-sensiblen nephrotischen Syndrom oder dem idiopathischen nephrotischen Syndrom. Bei Erwachsenen wird eine Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt, in der ein Verlust der podozytären Fußfortsätze ohne segmentale Glomerulosklerosen und ohne Entzündungsreaktion nachgewiesen wird. 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 und die Erkrankung spricht sehr gut auf eine Steroidtherapie an. Im Verlauf kommt es zwar häufig 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

Über Jahrzehnte wurde die MCD mit einer T-Zell-Störung in Verbindung gebracht (Shalhoub, 1974), in deren Rahmen es zu einer vermehrten Freisetzung von Zytokinen kommt, welche zur Podozytenschädigung führt. Die Effektivität einer CD20-gerichteten, B-Zell-depletierenden Therapie bei Kindern und Erwachsenen mit MCD, die bei mehreren 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. In den letzten Jahren wurden bei einer Subgruppe von Patienten mit MCD im Blut zirkulierende Nephrin-Antikörper nachgewiesen (Watts et al., 2022). In den Nierenbiopsien dieser Patienten wurden mittels Immunfluoreszenz geringe podozytäre IgG-Ablagerungen nachgewiesen, die im Unterschied zu Patienten mit membranöser Glomerulonephritis keine perlschnurartige Anordnung entlang der glomerulären Basalmembran aufweisen. Die Nephrin-Antikörperspiegel waren in der akuten Phase der Erkrankung nachweisbar und nahmen bei Patienten mit einem guten Therapieansprechen ab. Bei einem Patienten, der aufgrund einer MCD eine terminale Niereninsuffizienz entwickelt hatte, entwickelte sich zeitnah nach Nierentransplantation bei nachweisbaren zirkulierenden Nephrin-Antikörpern eine Rekurrenz der Proteinurie (Watts et al., 2022). In einer internationalen multizentrischen Studie wurde gezeigt, dass Nephrin-Antikörper bei bis zu 69 Prozent der Erwachsenen mit MCD und nephrotischem Syndrom und 90 Prozent der Kinder mit idiopathischem nephrotischem Syndrom nachweisbar waren, wenn die Patienten keine immunsuppressive Therapie erhalten hatten (Hengel et al., 2024). Nephrin-Antikörperspiegel korrelierten hierbei mit der Krankheitsaktivität (dem Vorliegen einer nephrotischen Proteinurie). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Immunisierung mit Nephrin zur Entwicklung aller histomorphologischen und klinischen Charakteristika einer MCD bzw. des nephrotischen Syndroms bei Mäusen führte (Hengel et al., 2024). Diese Befunde stimmen mit früheren tierexperimentellen Befunden überein, die gezeigt haben, dass Nephrin-Antikörper in Ratten zur Entstehung einer großen Proteinurie führen können (Topham et al., 1999), und deuten darauf hin, dass diese Antikörper eine wichtige pathogene-tische Rolle bei diesen Patienten spielen. Eine neue Studie konnte

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



zeigen, dass der passive Transfer von Nephrin-Antikörpern von Patienten mit MCD in einem Kaninchen zu einer Podozytopathie mit Minimalläsionen führt (Hengel et al., 2025b). In den letzten Jahren wurden auch weitere Antikörper beschrieben, die gegen Schlitzmembranstrukturen gerichtet sind und bei der Pathogenese der MCD eine wichtige Rolle spielen könnten (Raglianti et al., 2025).

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., 2022). Die Frage nach der Pathogenese ist umso relevanter, wenn Patienten mit verschiedenen histomorphologischen Diagnosen (MCD versus FSGS) positiv für Nephrin-Antikörper sind. 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.

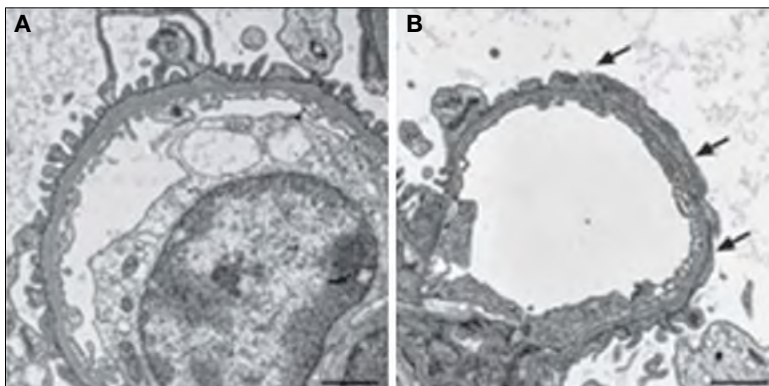


Abbildung 2
EM-Aufnahme einer normalen glomerulären Schlinge (A) und des diffusen Verlusts der podozytären Fußfortsätze (B) bei einem MCD-Patienten

Lichtmikroskopisch findet sich keine Pathologie („minimal change“), während elektronenmikroskopisch ein Verlust der Fußfortsätze nachweisbar ist (Abbildung 2). Eine relevante Ablagerung von Immunkomplexen oder Komplementmolekülen sowie eine mesangiale Hyperzellularität sind nicht nachweisbar. Die Nephryn-Antikörper sind nur in der Immunfluoreszenz aus nicht-Parafin-eingebettetem Material als feinste punktförmige Positivität nachweisbar (Watts et al., 2022).

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 Gesichtsödem 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. Der Nachweis von Nephrit-Antikörpern könnte in Zukunft genutzt werden, um die Diagnose zu sichern, vor allem bei Patienten mit einer Kontraindikation für die Nierenbiopsie (Hengel et al., 2025a). 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 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 wer-

den. 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. Weitere 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).

Neue Erkenntnisse über die Pathogenese dieser Erkrankung, vor allem die Rolle der Nephrin-Antikörper für das Therapie-Management (Hengel et al., 2025c), können in Zukunft zu spezifischeren Therapieoptionen verhelfen. So konnte gezeigt werden, dass Nephrin-Antikörper viel häufiger bei Kindern nachweisbar waren, die ein Steroid-responsives nephrotisches Syndrom hatten, verglichen zu Kindern mit Steroid-resistentem nephrotischem Syndrom. Vor allem bei genetischen Formen der Erkrankung waren die Nephrin-Antikörper nicht nachweisbar (Hengel et al., 2025c).

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-relapsing 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.
- Hengel F.E., Dehde S., Lassé M. et al. (2024). Autoantibodies targeting nephrin in podocytopathies. *N Engl J Med*, 391(5), 422–433.
- Hengel F.E., Chong M.C.Z., Leung W.Y. et al. (2025a). Non-invasive diagnosis of antinephrin-associated podocytopathy. *Kidney Int Rep*, 10(8), 2800–2804.
- Hengel F.E., Dehde S., Kretz O. et al. (2025c). Passive transfer of patient-derived anti-nephrin autoantibodies causes a podocytopathy with minimal change lesions. *J Clin Invest*, 135(5), e186769.
- Hengel F.E., Dehde S., Yilmaz A. et al. (2025b). Anti-nephrin autoantibodies in steroid-resistant nephrotic syndrome may inform treatment strategy. *Kidney Int*, 107(6), 1099–1103.
- 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.
- Raglianti V., Angelotti M.L., De Chiara L. et al. (2025). Anti-slit antibodies against podocin and kirrel1 in pediatric and adult podocytopathies. *J Am Soc Nephrol*, 36(4), 702–705.
- 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

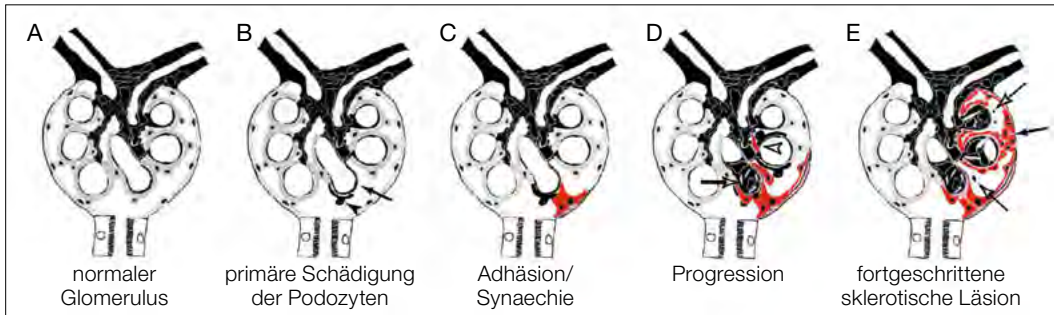
Eine „sklerotische Läsion“ ist der diagnostische Befund für eine FSGS in der Nierenbiopsie. Die früheste Läsion, die eine FSGS histologisch definiert, ist eine zelluläre *Adhäsion*/Verbindung zwischen den Parietalzellen auf der Bowman'schen Kapsel und dem glomerulären Kapillarkonvolut (auch *Synaechie* 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?).

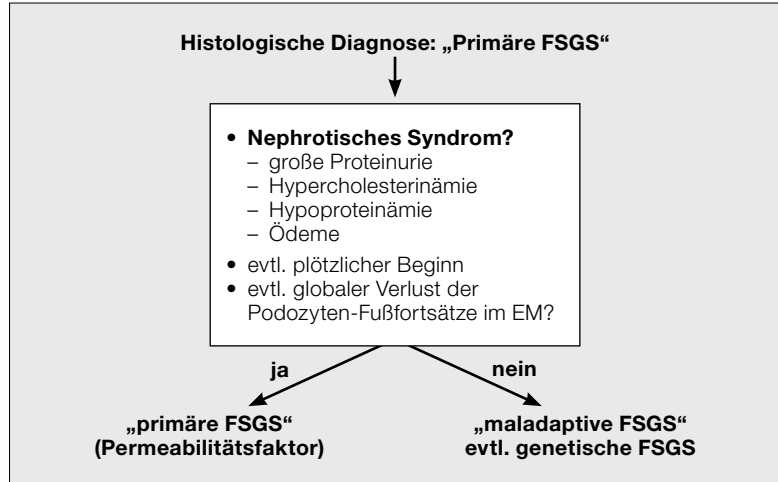
Differenzialdiagnose: Adaptive und genetische FSGS

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-

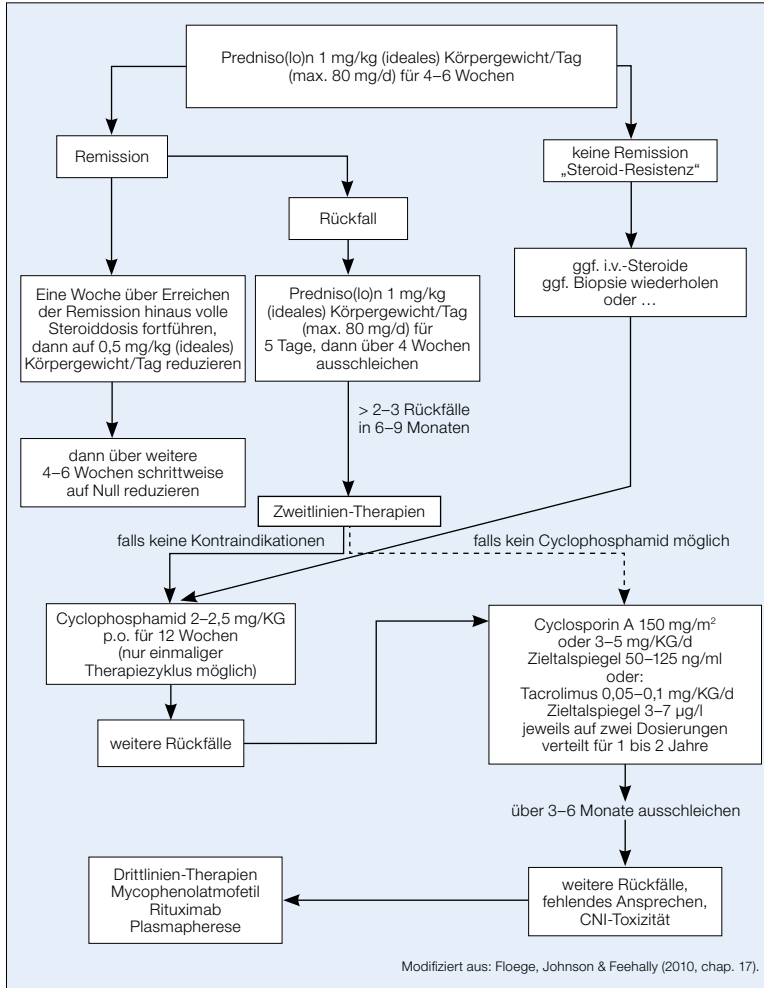


Abbildung 3
Algorithmus für die
immunsuppressive
Therapie der „primären
FSGS“ mit nephrotischem
Syndrom (Korbet et al.,
1994)

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 Fiebertmittel 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.

Nephrogenetik und genetisch-bedingte CKD

Jan Halbritter

Zusammenfassung

Chronische Nierenerkrankungen (CKD) haben eine bedeutende erbliche Komponente. Etwa 30 Prozent der Patient:innen, die auf eine Nierentransplantation warten, leiden an einer erblichen Nierenerkrankung im engeren Sinne. Zu den genetischen Ursachen gehören hochpenetrante Einzelgenvarianten, gering penetrante Risiko-Allele und Varianten mit mittlerer Effektstärke. Obwohl genetische Tests inzwischen breit zugänglich sind und zunehmend in der Differenzialdiagnostik der CKD eingesetzt werden, bleibt die Interpretation von Varianten eine große Herausforderung. Angesichts dieser Schwierigkeiten besteht ein dringender Bedarf, nephrogenetisches Wissen unter Nephrolog:innen zu verbreiten und genetische Nierenambulanzen als Teil der CKD-Standardversorgung zu etablieren.

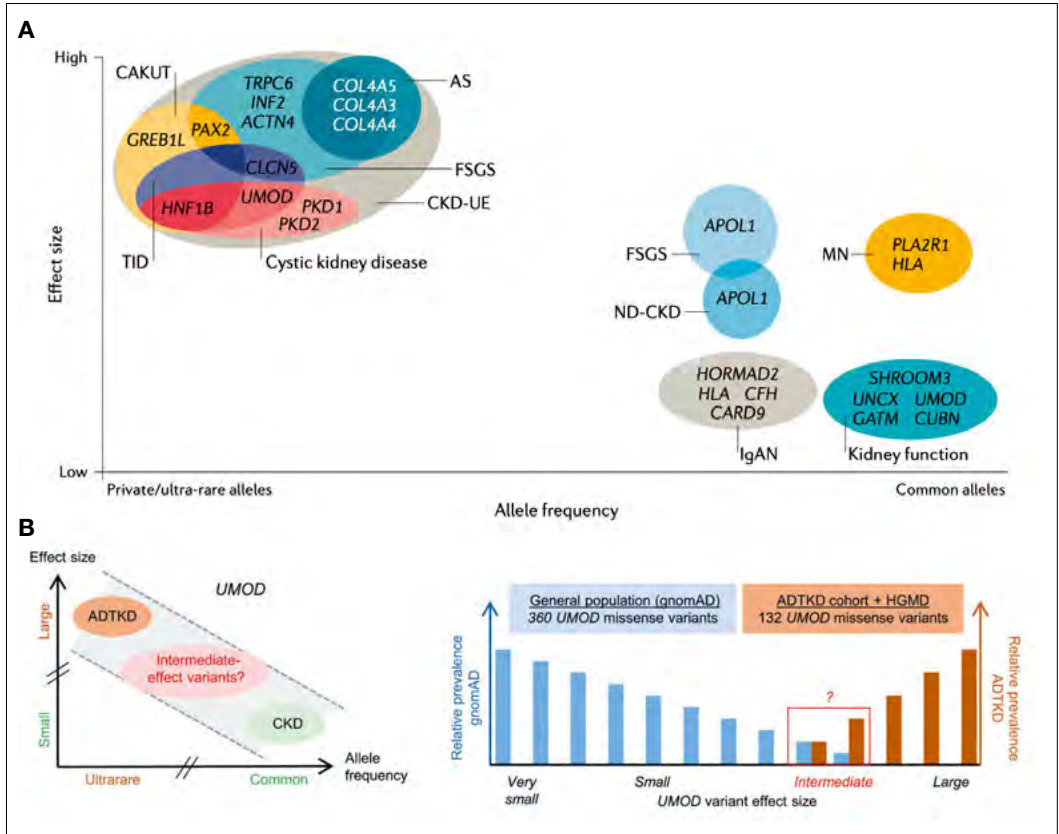
1 Monogen, polygen und intermediär – Prinzipien der Genetik bei CKD

Die Heritabilität der chronischen Nierenerkrankung (CKD) wird auf etwa 44 Prozent geschätzt [1]. Zu den Faktoren, die zu dieser Erblichkeit beitragen, gehören sowohl monogene als auch polygene Determinanten. Am einen Ende des Spektrums stehen monogene Faktoren, die Einzelgen- (mendelische) Ursachen der CKD darstellen, bei denen eine einzelne Keimbahnvariante zu einer schweren funktionellen Veränderung des kodierten Proteins führt. Diese Veränderung kann entweder zu einem Funktionsverlust (*loss-of-function*) oder einem Funktionsgewinn (*gain-of-function*) führen und ist ausreichend, um bei der betroffenen Person den Phänotyp CKD zu verursachen. Aus diesem Grund werden solche Varianten als „krankheitsverursachend“ oder „pathogen“ klassifiziert. Krankheitsverursachende Varianten sind typischerweise sehr selten in der Allgemein-

bevölkerung (oder erst gar nicht vorhanden) und besitzen eine große Effektstärke, was bedeutet, dass sie den beobachteten Phänotyp vollständig erklären können, ohne dass zusätzliche Umweltfaktoren vorhanden sein müssen. Darüber hinaus zeigen diese Varianten in der Regel eine vollständige Penetranz, was bedeutet, dass jede Person, die die Variante trägt, den assoziierten Phänotyp entwickelt – entweder bereits bei Geburt wie bei angeborenen Erkrankungen (z.B. kongenitale Anomalien der Nieren und Harnwege: CAKUT) oder später im Leben, wie bei der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD; Abbildung 1A). Am anderen Ende des Spektrums stehen Varianten mit geringer Penetranz oder Risikoallele, die eine genetische Suszeptibilität mit deutlich kleineren Effektstärken nach sich ziehen (Abbildung 1A). Diese Risikoallele sind typischerweise weniger selten oder sogar in der Allgemeinbevölkerung verbreitet und benötigen Umweltfaktoren oder -einflüsse, um sich als Erkrankung zu manifestieren (Gen-Umwelt-Interaktionen). Das bekannteste Beispiel in der Nephrologie ist das *APOL1*-Gen [2]. Personen, die zwei *APOL1*-Risikoallele (G1 und G2) tragen, haben ein erhöhtes Risiko, eine progrediente nicht-diabetische Nierenerkrankung zu entwickeln. Ein weiteres Beispiel ist die membranöse Nephropathie, bei der Risikoallele in den Genen *HLA-DQA1*, *HLA-DRB1*, *NFKB1*, *IRF4* und *PLA2R1* stark mit einer pathologischen Autoimmunreaktion assoziiert sind, die die Krankheitsentwicklung antreibt [3]. Allerdings ist in beiden Fällen nur ein Teil der Personen, die *APOL1*- oder membranöse-Nephropathie-Risikoallele tragen, tatsächlich betroffen – was die Rolle modifizierender Faktoren sowohl auf Umwelt-, epigenetischer als auch genetischer Ebene verdeutlicht. Kürzlich wurde durch die Entdeckung der mitvererbten *APOL1*-Variante p.Asn264Lys ein Mechanismus aufgeklärt, der erklärt, wie Träger tatsächlich vor dem G2-Risiko durch reduzierte Penetranz geschützt sind (sogenannte Gen-Gen-Interaktion) [4].

Auf der polygenen Seite haben genomweite Assoziationsstudien (GWAS) hunderte von genetischen Loci mit geringer Effektstärke identifiziert, die in aggregierter Weise mit der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und der Nierenfunktion assoziiert sind [5, 6]. In jüngerer Zeit haben Varianten mit intermediärer Effektstärke an Bedeutung gewonnen, was das kontinuierliche Spektrum zwischen monogenen und polygenen Ursachen der CKD unterstreicht [7]. Diese Varianten haben häufig Allelfrequenzen von 0,5–2 Prozent in der Bevölkerung und zeigen eine unvollständige Penetranz. Ein bemerkenswertes Beispiel ist die relativ häufige *UMOD*-Variante p.Trp52Pro, die eine mildere Form der autosomal-dominanten tubulointerstitiellen Nierenerkrankung (ADTKD-*UMOD*) verursacht

(Abbildung 1B) [8]. Der *UMOD*-Lokus ist ein paradigmatisches Beispiel für das Kontinuum von monogen zu polygen, da dieser wiederholt auch in GWAS mit Nierenfunktion assoziiert wurde (Abbildung 1B) [9].



A: Bisher wurden etwa 700 monogene Erkrankungen mit Nierenbeteiligung beschrieben. Diese mendelschen Erkrankungen werden in der Regel durch vollständig penetrante, (ultra-)seltene Varianten mit großer Effektstärke verursacht. Demgegenüber erklären unvollständig penetrante, häufige Varianten polygenetische Nierenerkrankungen oder CKD aufgrund zugrunde liegender genetischer Suszeptibilität, wobei die *APOL1*-vermittelte Nierenerkrankung das prominenteste Beispiel darstellt.

B: Varianten mit intermediärer Effektstärke sind hinsichtlich ihrer Effektgröße und Allelfrequenz in der Allgemeinbevölkerung („relative Prävalenz“) zwischen seltenen und häufigen Varianten angesiedelt, wie am Beispiel von *ADTKD-UMOD* (autosomal-dominante tubulointerstitielle Nierenerkrankung verursacht durch pathogene Varianten in *UMOD*) gezeigt wird. Sie stellen eine Art Hybrid zwischen seltenen und häufigen Allelen dar und verbinden mendelsche mit polygenetischer CKD. Für detailliertere Informationen siehe Originalpublikationen: (A) adaptiert aus [10], (B) adaptiert von [8].

Legende: AS: Alport-Syndrom; CAKUT: kongenitale Anomalien der Nieren und Harnwege; CKD-UE: CKD unbekannter Ätiologie; FSGS: fokal-segmentale Glomerulosklerose; ND-CKD: nicht-diabetische CKD; MN: membranöse Nephropathie; TID: tubulointerstitielle Erkrankung.

Abbildung 1
Darstellung monogener, polygener und intermediärer Faktoren, die zur Heritabilität der CKD beitragen

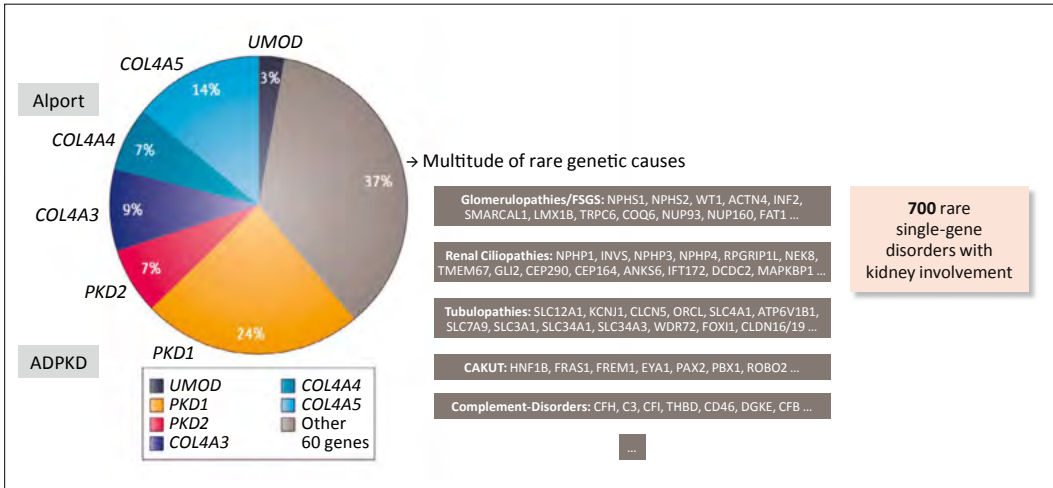


Abbildung 2
Darstellung der
wichtigsten monogenen
CKD-Ursachen

Pathogene Varianten in *PKD1/2* (die zu ADPKD führen), *COL4A3/COL4A4/COL4A5* (die zum Alport-Syndrom führen) und *UMOD* (die zu ADTKD führen) machen zusammen etwa zwei Drittel aller erblichen Nierenerkrankungen aus. Das verbleibende Drittel wird durch pathogene Varianten in einer Vielzahl von Genen verursacht, die ultra-seltene Nierenerkrankungen repräsentieren. Diese Erkrankungen lassen sich in genetische Glomerulopathien/FSGS, renale Ziliopathien, Tubulopathien, kongenitale Anomalien der Nieren und Harnwege (CAKUT) sowie Komplementstörungen einteilen. Adaptiert von [10].

In den letzten zwei Jahrzehnten haben Fortschritte in Sequenzierungstechnologien wie massiv paralleler Sequenzierung und Hochdurchsatz-Mutationsanalyse zur Entdeckung hunderter neuer monogener Erkrankungen geführt, die mit isolierten oder syndromalen Formen der CKD assoziiert sind [10]. Diese Entdeckungen prägen weiterhin unser Verständnis der genetischen Landschaft der CKD und unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Forschung, um zusätzliche Faktoren zu identifizieren, die zur Heritabilität beitragen (Abbildung 2). Während pathogene Varianten in *PKD1/PKD2*, *COL4A3/COL4A4/COL4A5* und *UMOD* fast zwei Drittel der Patienten mit monogener CKD erklären, ist das verbleibende Drittel auf krankheitsverursachende Varianten in einer Vielzahl seltenerer CKD-assoziiierter Gene zurückzuführen (Abbildung 2).

2 Vererbungsmodi bei Mendelschen (monogenen) Erkrankungen

Vererbungsmodi bei monogenen Erkrankungen beschreiben die Muster, nach denen genetische Merkmale oder Erkrankungen über Generationen weitergegeben werden. Im Kontext der CKD wurden

bislang etwa 650–700 monogene Ursachen identifiziert, die zu verschiedenen erblichen Formen der CKD beitragen, die größtenteils (ultra) seltene Erkrankungen darstellen. Diese Formen der CKD folgen klassischen mendelschen Vererbungsmustern, einschließlich autosomal-dominanter, autosomal-rezessiver, X-chromosomaler und mitochondrialer Vererbung.

- *Autosomal-dominante Vererbung* liegt vor, wenn eine einzelne Kopie eines mutierten Gens (von einem Elternteil) ausreicht, um die Erkrankung zu verursachen. In diesen Fällen zeigen Personen mit einem betroffenen Allel (monoallelisch) klinische Zeichen und Symptome. Dominante Formen der CKD sind häufig milder und manifestieren sich tendenziell erst später im Leben (e.g., frühes Erwachsenenalter). Das typische Beispiel für eine dominante monogene Nierenerkrankung ist die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD).
- *Autosomal-rezessive Vererbung* erfordert zwei Kopien des mutierten Gens (eine von jedem Elternteil), damit sich die Erkrankung manifestiert. Personen mit nur einem betroffenen Allel sind in der Regel asymptomatische Träger und zeigen keine klinischen Anzeichen. Rezessive Formen der CKD sind häufig schwerer und können sich früher im Leben manifestieren, wie etwa bei der autosomal-rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD).
- *X-chromosomale Vererbung* betrifft Gene auf dem X-Chromosom und hat unterschiedliche Auswirkungen auf Männer und Frauen aufgrund ihres unterschiedlichen Chromosomensatzes (XY bei Männern, XX bei Frauen). Männer sind in der Regel stärker betroffen, während Frauen mit zwei X-Chromosomen Trägerinnen oder nur mild betroffen sein können. Aufgrund der milderen Ausprägung sind Frauen häufig unterdiagnostiziert, was zu einer verzögerten Therapieeinleitung führen kann. Ein Beispiel ist das X-chromosomale Alport-Syndrom (XLAS), bei dem pathogene Varianten im *COL4A5*-Gen auf dem X-Chromosom die Integrität der glomerulären Basalmembran und damit die Nierenfunktion beeinträchtigen. Während Männer in der Regel eine vollständig penetrante Erkrankung mit Nierenversagen im Durchschnittsalter von etwa 30 Jahren entwickeln, hängt der Schweregrad der Erkrankung bei Frauen weitgehend von der X-Inaktivierung ab [11].
- *Mitochondriale Vererbung*, auch als maternale Vererbung bezeichnet, bezieht sich auf die Weitergabe mitochondrialer DNA (mtDNA). Im Gegensatz zur nukleären DNA, die von beiden Elternteilen vererbt wird, wird mtDNA ausschließlich von der Mutter weitergegeben. Diese Vererbungsform betrifft sowohl Män-

ner als auch Frauen, jedoch können nur Frauen mitochondriale Merkmale an ihre Nachkommen weitergeben. Eine mitochondriale Erkrankung, die klassischerweise die Nieren betrifft, ist das MELAS-Syndrom (Mitochondriale Enzephalopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden).

Zusätzlich zu diesen klassischen Vererbungsmodi weisen viele genetische Erkrankungen, wie etwa HNF1B-assoziierte Erkrankungen, eine hohe Rate an De-novo-Mutationen auf, bei denen beide Eltern klinisch unauffällig sind und Wildtyp-Allele tragen. Dies kann entweder auf eine Keimbahnmosaikbildung bei einem Elternteil oder auf echte De-novo-Mutationen in den frühesten Stadien der Embryonalentwicklung zurückzuführen sein [12].

Darüber hinaus haben neuere Erkenntnisse gezeigt, dass einige Gene sowohl monoallelische (dominante) als auch biallelische (rezessive) Vererbungsmuster aufweisen können, wobei die rezessive Form typischerweise zu schwereren Krankheitsphänotypen führt. Beispielsweise können pathogene Varianten in Genen wie *IFT140* (PKD/NPHP) und *SLC34A3* (renaler Phosphatverlust mit Nephrolithiasis/Nephrokalzinose) sowohl dominante als auch rezessive Formen der CKD verursachen. Ist nur ein Allel betroffen, können Betroffene mildere Symptome zeigen, entsprechend einem dominanten Vererbungsmuster [13–15]. Sind jedoch beide Allele mutiert, ist die Erkrankung in der Regel schwerer und häufig syndromal, was eine vollständige Penetranz widerspiegelt. Diese Variabilität in der Vererbung deutet auf eine komplexere genetische Landschaft bestimmter CKD-assoziiierter Gene mit Gen-Dosis-Effekten hin. Dies unterstreicht die Bedeutung genetischer Testung und sorgfältiger Interpretation zur Abschätzung von Prognose und Therapieoptionen.

3 Sequenzierungstechniken und genetische Methodik

Die Sanger-Sequenzierung, die traditionelle „Erstgeneration“-Sequenzierungsmethode, basiert auf der selektiven Einbindung ket-terminierender Didesoxynukleotide während der DNA-Replikation. Sie liefert hochpräzise Sequenzen, kann jedoch jeweils nur ein einzelnes DNA-Fragment sequenzieren, typischerweise bis zu 1.000 Basenpaare. Damit eignet sie sich gut für kleinere Projekte, etwa zur Sequenzierung spezifischer Gene oder zur Bestätigung von Varianten in definierten Zielregionen. Trotz ihrer Genauigkeit ist die Sanger-Sequenzierung (auch „Direktsequenzierung“) zeitaufwendig und kostenintensiv für genetisch heterogene Erkrankungen, bei denen

viele Gene einen bestimmten Phänotyp verursachen können (z.B. genetische fokal-segmentale Glomerulosklerose, FSGS).

Die Next-Generation Sequencing (NGS) ermöglicht dagegen die massiv parallele Sequenzierung von Millionen DNA-Fragmenten gleichzeitig. Diese Technologie kann ganze Genome, Exome (Protein-kodierende Regionen einschließlich Exon-Intron-Grenzen) oder gezielte Regionen wesentlich schneller und kosteneffizienter pro Base analysieren. NGS ist hoch skalierbar und daher besonders geeignet für genetisch heterogene Erkrankungen wie renale Ziliopathien oder genetische FSGS. Allerdings kann die Einzelread-Genauigkeit von NGS, insbesondere in langen repetitiven und komplexen Regionen (z.B. CFH-Gencluster einschließlich *CFHR1-5*, *MUC1-VNTR*, *PKDI* Exon 1–32), geringer sein als bei der Sanger-Sequenzierung. Beispielsweise wurden krankheitsverursachende Cytosin-Insertionen in der variablen Tandem-Wiederholungsregion (VNTR) von *MUC1* lange Zeit durch konventionelle Exomsequenzierung übersehen, bevor spezifische Nachweismethoden wie die SNaPshot-Mini-sequenzierung eingeführt wurden [16, 17]. Erst kürzlich ermöglichte eine spezifische bioinformatische Verarbeitung von Short-Read-Daten eine zuverlässige Detektion dieser Cytosin-Insertionen [18, 19].

Bis heute basiert der Großteil der NGS auf Short-Read-Sequenzierung (z.B. Illumina-Technologie). Dabei werden kleine DNA-Fragmente von typischerweise 50–300 Basenpaaren hochparallel sequenziert. Diese Methode bietet hohe Genauigkeit und Durchsatz, hat jedoch Limitationen bei der Erkennung struktureller Varianten, langer repetitiver Regionen und komplexer genomischer Rearrangements, da kurze Reads diese Bereiche oft nicht vollständig überspannen. Dennoch bleibt die Short-Read-Sequenzierung aufgrund ihrer Kosteneffizienz und der Verfügbarkeit etablierter Analysepipelines der Standard.

Im Gegensatz dazu erlauben Long-Read-Sequenzierungstechnologien deutlich längerer DNA-Fragmente von mehreren Tausend bis hin zu Millionen Basenpaaren. Diese langen Reads ermöglichen eine bessere Auflösung komplexer Genomregionen, einschließlich struktureller Varianten und repetitiver Sequenzen, und liefern ein umfassenderes Bild des Genoms [20]. Allerdings ist Long-Read-Sequenzierung teurer als Short-Read-Methoden, wenngleich technische Fortschritte Kosten und Fehlerraten erheblich verbessert haben. Die Wahl zwischen Short-Read- und Long-Read-Sequenzierung hängt letztlich von der klinischen Fragestellung und der Art der benötigten genomischen Information ab.

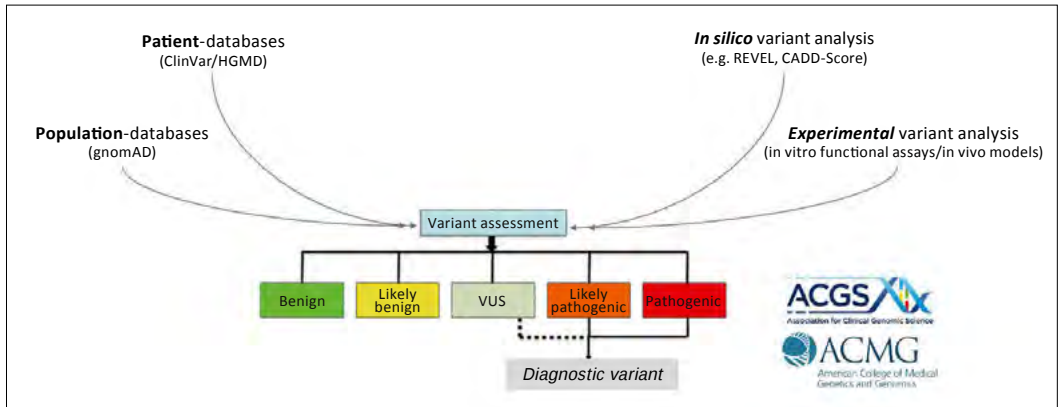
Zusammenfassend wird der Großteil genetischer Diagnostik durch massiv parallele Short-Read-Sequenzierung mit anschließen-

der Anwendung eines virtuellen Panels durchgeführt, bei dem der Datensatz auf indikationsbasierte Gene gefiltert wird (zielgerichtete virtuelle Paneldiagnostik). Nur in sehr spezifischen Fällen mit klarer klinischer Verdachtsdiagnose einer genetisch wenig heterogenen Erkrankung – etwa bei Morbus Fabry (GLA) oder zur Elternsegregation – spielt die Sanger-Sequenzierung weiterhin eine Rolle.

4 Interpretation genetischer Testergebnisse

Die Interpretation genetischer Varianten umfasst die Einteilung in fünf verschiedene Klassen: benigne (B), wahrscheinlich benigne (LB), Variante unklarer Signifikanz (VUS), wahrscheinlich pathogen (LP) und pathogen (P). Diese Klassifikation, die sich ausschließlich auf mendelsche Erkrankungen bezieht, wurde 2015 vom *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) etabliert [21] und wird in der klinischen Genetik weltweit angewendet. Benigne und wahrscheinlich benigne Varianten gelten als nicht krankheitsverursachend, während wahrscheinlich pathogene und pathogene Varianten stark mit Erkrankungen assoziiert sind (Abbildung 3). Die Kategorie Variante unklarer Signifikanz (VUS) ist ambivalent, da nicht genügend Evidenz vorliegt, um sie als pathogen oder benign einzustufen. VUS-Befunde sind sowohl für Ärzt:innen als auch für Patient:innen oft herausfordernd, da ihre klinische Bedeutung oftmals unklar bleibt.

Um diese Problematik zu adressieren, führte die britische *Association of Clinical Genomic Science* (ACGS) ein differenzierteres System ein, das VUS in die Subkategorien „cold“, „tepid“, „warm“ und „hot“ unterteilt (regelmäßig aktualisierte Leitlinie: ACGS 2024). Dieses System ermöglicht eine nuanciertere klinische Bewertung. „Cold“ und „tepid“ VUS gelten als wenig wahrscheinlich klinisch relevant und werden üblicherweise nicht im genetischen Befundbericht aufgeführt, um Überinterpretationen zu vermeiden. Dagegen sind „warm“ und „hot“ VUS wahrscheinlicher klinisch relevant und können berichtet werden. Diese Varianten erfordern eine engere Überwachung und können durch weitere Untersuchungen als „pathogen“ oder „benigne“ reklassifiziert werden, etwa durch: Reverse-Phänotypisierung (erneute klinische Bewertung im Lichte genetischer Befunde), Segregationsanalyse (Untersuchung des Vererbungsmusters in der Familie), in-vitro-Funktionsstudien zur biologischen Charakterisierung der Variante. Dieses Vorgehen ermöglicht eine dynamische Interpretation genetischer Befunde und unterstützt besser fundierte klinische Entscheidungen (Abbildung 3).


Abbildung 3

Schematischer Ablauf der Interpretation genetischer Varianten gemäß den Leitlinien von ACMG [21] und ACGS (www.acgs.uk.com/media/12533/uk-practice-guide-lines-for-variant-classification-v12-2024.pdf)

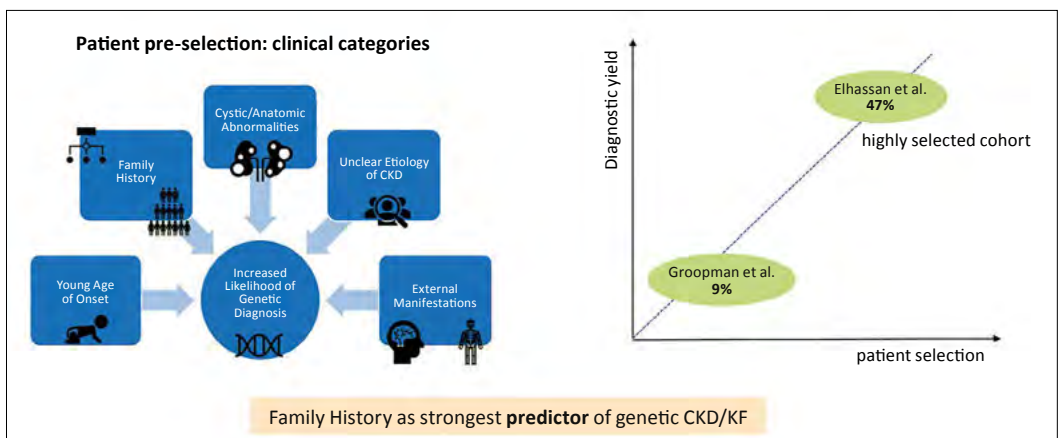
5 Wann sollte eine genetische Testung in Betracht gezogen werden?

Die Entscheidung, wann eine genetische Testung bei Patient:innen mit CKD erwogen werden sollte, wird durch mehrere Schlüsselfaktoren geleitet, die die Wahrscheinlichkeit erhöhen, eine genetische Ursache zu identifizieren – die sogenannte Vortestwahrscheinlichkeit [22, 23]. Zu den wichtigsten Kriterien für die Erwägung einer genetischen Testung gehören (Abbildung 4):

- **Familienanamnese:** Eine ausgeprägte familiäre Häufung von Nierenerkrankungen, insbesondere wenn mehrere Familienmitglieder über Generationen hinweg betroffen sind, ist der stärkste

Abbildung 4

Bestimmungsfaktoren der genetischen Vortestwahrscheinlichkeit



Die diagnostische Ausbeute genetischer Testungen hängt von der Patientenselektion ab: 9% diagnostische Trefferquote in der Studie von Groopman und Kolleg:innen [27] versus 47% in der Studie von Elhassan und Kolleg:innen [28]. Schematische Darstellung links adaptiert von [29].

Hinweis auf eine mögliche genetische Ursache. Vererbungsmuster wie autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder X-chromosomal können zusätzlich dabei helfen, die Wahrscheinlichkeit einer erblichen Mutation einzuschätzen. Eine genetische Testung kann in solchen Fällen den erblichen Charakter der Erkrankung bestätigen, Einblicke in die Prognose liefern und helfen, gefährdete Familienmitglieder zu identifizieren.

- *Zystische Nierenerkrankungen:* Eine genetische Testung wird häufig bei zystischen Nierenerkrankungen erwogen, insbesondere wenn die Diagnose unklar ist oder Patient:innen atypische Merkmale für häufige Erkrankungen wie die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) zeigen. Es gibt zahlreiche Gene, die mit dominanten und rezessiven Formen zystischer Nierenerkrankungen assoziiert sind; eine genetische Testung kann helfen, diese zu unterscheiden und ein personalisiertes Management zu ermöglichen.
- *CKD ungeklärter Ursache (CKDx)* [24]: Eine chronische Nierenerkrankung ungeklärter Ursache (CKDx) ist eine häufige Indikation für genetische Testungen. Wenn Standarduntersuchungen (einschließlich Nierenbiopsie) keine klare Ursache ergeben, kann eine genetische Testung zugrunde liegende monogene Erkrankungen aufdecken, die sonst übersehen würden – auch im Kontext der Transplantationsabklärung [25, 26]. Eine genetische Diagnose kann zudem das klinische Management verändern, etwa hinsichtlich der Auswahl verwandter Lebendspender, der Wahl immunsuppressiver Therapien, des Screenings auf extrarenale Manifestationen und der Abschätzung des Risikos eines Krankheitsrezidivs nach Transplantation [7].
- *Frühes Erkrankungsalter:* Ein früher Krankheitsbeginn, insbesondere bei Kindern oder jungen Erwachsenen, weckt den Verdacht auf eine genetische Ursache, da viele monogene Nierenerkrankungen früh im Leben manifest werden. Eine genetische Testung ist in diesen Fällen essenziell, um spezifische Mutationen zu identifizieren, die mit anderen diagnostischen Methoden nicht erfasst werden können. Eine frühe Diagnose ermöglicht zudem rechtzeitige Interventionen, die das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen und die Prognose verbessern können.

Die genannten Kriterien können in einem Prädiktionsscore zusammengefasst werden, um die Wahrscheinlichkeit eines positiven genetischen Befunds („Exom-Positivität“) abzuschätzen. Ein solches Scoring-System, wie das in [22] entwickelte Modell, kann im klinischen Alltag helfen, Patient:innen nach ihrer Wahrscheinlichkeit für

eine genetische CKD-Ursache zu stratifizieren (<https://score.allogonomics.com/score/index.php>).

Eine positive genetische Diagnose kann nicht nur Klarheit für Patient:innen schaffen, sondern auch wichtige Informationen für Familienangehörige liefern, die ebenfalls gefährdet sein könnten und von frühzeitiger Vorsorge oder Prävention profitieren würden. Falls eine genetische Testung keine Diagnose ergibt oder lediglich eine Variante unklarer Signifikanz (VUS) identifiziert wird, wird bei weiterhin starkem klinischem Verdacht eine Re-Analyse nach zwei Jahren empfohlen.

Wann genetische Testung als Erstdiagnostik sinnvoll ist („Genetics first“-Ansatz)

Genetische Testung als Erstliniendiagnostik (sogenannter „genetics first“-Ansatz) hat in Studien eine Kosteneffizienz nachgewiesen [30]. Insgesamt hat sich das Paradigma verschoben: Statt genetische Testung rechtfertigen zu müssen, muss heute eher begründet werden, warum keine genetische Testung erfolgt. Selbst bei Vorliegen von Diabetes oder Hypertonie – zwei häufige Ursachen der CKD – sollte je nach Kontext weiterhin eine zugrunde liegende genetische Erkrankung in Betracht gezogen werden. Darüber hinaus ist wichtig zu betonen, dass Kriterien genetischer Prädiktionscores nicht immer vollständig sind. Ein niedriger Score schließt daher eine genetische Nierenerkrankung nicht zwangsläufig aus (insbesondere bei fehlender Familienanamnese).

6 Die Rolle der genetischen Beratung

Genetische Beratung spielt eine zentrale Rolle in der Begleitung von Patient:innen. Sie lässt sich in eine Prä-Test- und eine Post-Test-Phase unterteilen, die jeweils spezifische Ziele haben.

Prä-Test genetische Beratung

In der Prä-Test-Phase liegt der Fokus darauf, Patient:innen oder Familien auf den Ablauf und die möglichen Konsequenzen genetischer Testung vorzubereiten. Wichtige Bestandteile sind:

- *Besprechung von Varianten unklarer Signifikanz (VUS)*: Patient:innen müssen darüber informiert werden, dass genetische Tests Varianten unklarer Signifikanz (VUS) ergeben können, bei denen nicht ausreichend Evidenz vorliegt, um sie als pathogen oder benign einzustufen. Es sollte erklärt werden, dass VUS-Befunde in der Regel keine unmittelbaren medizinischen Konsequenzen

haben und im Laufe der Zeit neu bewertet werden können, wenn mehr wissenschaftliche Daten verfügbar sind. Eine VUS kann zudem im Rahmen von Segregationsanalysen bei mehreren Familienmitgliedern später als „wahrscheinlich pathogen“ eingestuft werden, wenn sie mit dem erwarteten Vererbungsmuster übereinstimmt.

- *Actionable Genes (medizinisch handlungsrelevante Gene)*: In der Prä-Test-Beratung kann auch über „actionable genes“ gesprochen werden – also Gene, bei denen Mutationen mit Erkrankungen assoziiert sind, für die es etablierte Präventions-, Behandlungs- oder Managementstrategien gibt. Patient:innen sollten verstehen, dass die Identifikation solcher Mutationen medizinische Interventionen oder Lebensstiländerungen ermöglichen kann, um Risiken zu reduzieren oder Verläufe zu verbessern. *Actionable Genes* wurden von der ACMG definiert und umfassen derzeit etwa 80 Gene, überwiegend aus den Bereichen Krebsprädisposition und Kardiomyopathien [31]. Mit Bezug zur Niere gelten derzeit u.a. folgende Gene als actionable: *GLA* (Morbus Fabry), *FLCN* (Birt-Hogg-Dubé-Syndrom), *TSC1/2* (Tuberöse Sklerose), *VHL* (von-Hippel-Lindau-Syndrom), *WT1* (Denys-Drash-Syndrom, Frasier-Syndrom, FSGS).
- *Informierte Einwilligung*: Ein zentraler Bestandteil der Prä-Test-Beratung ist die Einholung einer informierten Einwilligung. Patient:innen müssen die möglichen Ergebnisse (pathogen, benign, VUS), das Risiko von Zufallsbefunden und *Actionable Gene Findings* (medizinisch relevante, aber nicht zielgerichtete Befunde) sowie die technischen Grenzen der verwendeten Methoden verstehen. Dazu gehört auch die Erklärung der Unterschiede zwischen: zielgerichteten Genpanels, Whole-Exome-Sequenzierung (WES) und Whole-Genome-Sequenzierung (WGS). Patient:innen sollten verstehen, dass jede Methode Limitationen und „blinde Flecken“ hat und ein negativer genetischer Befund eine erbliche Erkrankung nicht vollständig ausschließen kann.

Post-Test genetische Beratung

In der Post-Test-Phase verschiebt sich der Fokus auf die Interpretation und klinische Bedeutung der Ergebnisse. Dies erfordert Expertise und Kenntnisse zu spezifischen Genen und Erkrankungen.

- *Verständnis der Gen-Krankheits-Beziehung*: Genetische Berater:innen müssen die Funktion der getesteten Gene und ihre Krankheitsassoziationen verstehen. Sie sollten die Pathogenität identifizierter Varianten erklären und darlegen, ob diese bekannt, wahrscheinlich oder unwahrscheinlich krankheitsverursachend

sind. Bei pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Varianten müssen Informationen zu: Vererbungsmuster, klinischen Manifestationen und möglichen Therapien oder Managementstrategien vermittelt werden. Hierbei stützen sich Fachpersonen auf regelmäßig aktualisierte Datenbanken wie: OMIM (<https://www.omim.org>), ClinGen (<https://clinicalgenome.org>), Orphanet (<https://www.orpha.net>)

- *Neubewertung von VUS*: Wenn eine VUS identifiziert wird, sollte erklärt werden, dass sich ihre Klassifikation im Laufe der Zeit ändern kann. Empfohlen werden ggf.: Segregationsanalysen in der Familie, funktionelle Studien oder periodische Re-Analyse der genetischen Daten.
- *Klinische Konsequenzen und Entscheidungsfindung*: Bei handlungsrelevanten Befunden unterstützt die genetische Beratung medizinische Entscheidungen, z.B. durch: Überweisung an Spezialist:innen, Präventionsmaßnahmen oder Beratung zu reproduktiven Optionen.
- *Psychosoziale Unterstützung*: Genetische Testergebnisse können starke emotionale Reaktionen auslösen (Angst, Schuld, Erleichterung). Berater:innen sollten psychosoziale Unterstützung anbieten und Patient:innen helfen, die Ergebnisse innerhalb der Familie zu kommunizieren. Ein negativer Befund bei bekannter Familienmutation kann zudem „Survivor’s Guilt“ auslösen, wenn andere Angehörige betroffen sind.
- *Datenschutz, Ethik und genetische Diskriminierung*: Genetische Informationen sind hochsensibel. Berater:innen sind ethisch verpflichtet, Patientendaten zu schützen und transparent zu machen, wer Zugang zu den Daten hat. Besondere Sorgfalt ist nötig, wenn Ergebnisse auch für Verwandte relevant sind – hier besteht ein Spannungsfeld zwischen Vertraulichkeit und Warnpflicht gegenüber Risikopersonen.

Ein weiteres zentrales Problem ist genetische Diskriminierung. In einigen Ländern können Kranken- oder Lebensversicherungen genetische Befunde nutzen, um Versicherungen zu verweigern, Prämien zu erhöhen oder Leistungen auszuschließen. Ein positiver Befund für eine erbliche Nierenerkrankung könnte dazu führen, dass Personen als „Hochrisikopatienten“ eingestuft werden.

- *Genetische Beratung und Familienplanung*: In der Familienplanung können genetische Befunde ethische Fragen aufwerfen. Optionen können umfassen: Präimplantationsdiagnostik (PID), pränatale Testung oder Schwangerschaftsabbruch. Die Verfügbarkeit dieser Optionen variiert von Land zu Land. Für PKD exis-

tiert bereits umfangreiche Literatur zur Machbarkeit und ethischen Bewertung der PID [32]. Genetische Beratung muss diese Themen sensibel, wertfrei und respektvoll begleiten.

Genetische Beratung umfasst versorgungsrelevante, wissenschaftliche, ethische und psychosoziale Aspekte. Sie verbindet medizinische Expertise mit individueller Betreuung und unterstützt Patient:innen dabei, fundierte Entscheidungen zu treffen. Genetische Befunde betreffen oft nicht nur die getestete Person, sondern auch Angehörige – geboren und ungeboren. All diese Aspekte sollten im Kontext einer Beratung bedacht werden.

7 Versorgungsstruktur

Eine ausführliche Beratung sollte idealerweise in Zentren für seltene und genetisch-bedingte Nierenerkrankungen (in Deutschland als sog. B-Zentren bezeichnet) angeboten werden. Diese Zentren spielen eine Schlüsselrolle in der translationalen Forschung, idealerweise innerhalb kooperativer Netzwerke. Auf europäischer Ebene bietet insbesondere die Vernetzung über das nephrologische ERN (European Reference Network), das sogenannte ERKNet, eine geeignete Plattform. Das ERKNet (European Rare Kidney Disease Reference Network) vernetzt 72 Zentren in 24 Ländern und betreut etwa 70.000 Patient:innen mit seltenen Nierenerkrankungen (<https://www.erknet.org>). ERKNet fördert die Standardisierung der Versorgung, den Datenaustausch und die Erreichung von definierten Qualitätsparametern (KPIs – key performance indicators). Das zugehörige Patient:innen-Register ERKReg hat Stand 02/2026 über 31.000 Patient:innen eingeschlossen, 13.000 davon aus dem Erwachsenenbereich [33].

Literatur

- [1] Zhang J. et al. (2021). Familial aggregation of CKD and heritability of kidney biomarkers in the general population: the Lifelines Cohort study. *Am J Kidney Dis*, 77(6), 869–878.
- [2] Genovese G. et al. (2010). Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science*, 329(5993), 841–845.

- [3] Xie J. et al. (2020). The genetic architecture of membranous nephropathy and its potential to improve non-invasive diagnosis. *Nat Commun*, 11(1), 1600.
- [4] Gupta Y. et al. (2023). Strong protective effect of the APOL1 p.N264K variant against G2-associated focal segmental glomerulosclerosis and kidney disease. *Nat Commun*, 14(1), 7836.
- [5] Wuttke M. et al. (2019). A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals. *Nat Genet*, 51(6), 957–972.
- [6] Robinson-Cohen C. et al. (2023). Genome-wide association study of CKD progression. *J Am Soc Nephrol*, 34(9), 1547–1559.
- [7] Participants K.C. (2022). Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*, 101(6), 1126–1141.
- [8] Olinger E. et al. (2022). An intermediate-effect size variant in UMOD confers risk for chronic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci*, 119(33), e2114734119.
- [9] Kottgen A. (2010). Genome-wide association studies in nephrology research. *Am J Kidney Dis*, 56(4), 743–58.
- [10] Groopman E.E. et al. (2020). Rare genetic causes of complex kidney and urological diseases. *Nat Rev Nephrol*, 16(11), 641–656.
- [11] Suzuki R. et al. (2025). Genotype and X-chromosome inactivation are associated with disease severity in females with X-linked Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 40(4), 688–695.
- [12] Buffin-Meyer B. et al. (2024). Renal and extrarenal phenotypes in patients with HNF1B variants and chromosome 17q12 microdeletions. *Kidney Int Rep*, 9(8), 2514–2526.
- [13] Zagorec N. et al. (2025). Clinical spectrum and prognosis of atypical autosomal dominant polycystic kidney disease caused by monoallelic pathogenic variants of IFT140. *Am J Kidney Dis*, 85(4), 465–476.e1.
- [14] Anderegg M.A. & Halbritter J. (2024). Sporadic ADPKD-IFT140: absence of family history as an indicator of clinical mildness. *Kidney Int Rep*, 9(9), 2585–2587.
- [15] Brunkhorst M. et al. (2025). Presentation and outcome in carriers of pathogenic variants in SLC34A1 and SLC34A3 encoding sodium-phosphate transporter NPT 2a and 2c. *Kidney Int*, 107(1), 116–129.
- [16] Kirby A. et al. (2013). Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat Genet*, 45(3), 299–303.
- [17] Ekici A.B. et al. (2014). Renal fibrosis is the common feature of autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases caused by mutations in mucin 1 or uromodulin. *Kidney Int*, 86(3), 589–599.

- [18] Saei H. et al. (2023). VNtyper enables accurate alignment-free genotyping of MUC1 coding VNTR using short-read sequencing data in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *iScience*, 26(7), 107171.
- [19] Bensouna I. et al. (2025). Systematic screening of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease – MUC1 27dupC pathogenic variant through exome sequencing. *J Am Soc Nephrol*, 36(2), 256–263.
- [20] Yu S.Y. et al. (2023). Application of long read sequencing in rare diseases: The longer, the better? *Eur J Med Genet*, 66(12), 104871.
- [21] Richards S. et al. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 17(5), 405–424.
- [22] Doreille A. et al. (2023). Exome-first strategy in adult patients with CKD: a cohort study. *Kidney Int Rep*, 8(3), 596–605.
- [23] Franceschini N. et al. (2024). Advancing genetic testing in kidney diseases: report from a National Kidney Foundation working group. *Am J Kidney Dis*, 84(6), 751–766.
- [24] Halbritter J. et al. (2025). Chronic kidney disease of unexplained cause (CKDx): a consensus statement by the Genes & Kidney Working Group of the ERA. *Nephrol Dial Transplant*, 40(12), 2390–2400.
- [25] Ottlewski I. et al. (2019). Value of renal gene panel diagnostics in adults waiting for kidney transplantation due to undetermined end-stage renal disease. *Kidney Int*, 96(1), 222–230.
- [26] Schrezenmeier E. et al. (2021). The underestimated burden of monogenic kidney disease in adults waitlisted for kidney transplantation. *Genet Med*, 23(7), 1219–1224.
- [27] Groopman E.E. et al. (2019). Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *N Engl J Med*, 380(2), 142–151.
- [28] Elhassan E.A.E. et al. (2022). The utility of a genetic kidney disease clinic employing a broad range of genomic testing platforms: experience of the Irish kidney gene project. *J Nephrol*, 35(6), 1655–1665.
- [29] Aron A.W., Dahl N.K. & W. Besse W. (2022). A practical guide to genetic testing for kidney disorders of unknown etiology. *Kidney360*, 3(9), 1640–1651.
- [30] Becherucci F. et al. (2023). A clinical workflow for cost-saving high-rate diagnosis of genetic kidney diseases. *J Am Soc Nephrol*, 34(4), 706–720.
- [31] Green R.C. et al. (2013). ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*, 15(7), 565–574.

- [32] Thompson W.S. et al. (2024). State of the science and ethical considerations for preimplantation genetic testing for monogenic cystic kidney diseases and ciliopathies. *J Am Soc Nephrol*, 35(2), 235–248.
- [33] Bassanese G. et al. (2021). The European Rare Kidney Disease Registry (ERKReg): objectives, design and initial results. *Orphanet J Rare Dis*, 16(1), 251.