

Minimal Change Disease

Tobias B. Huber

Einleitung

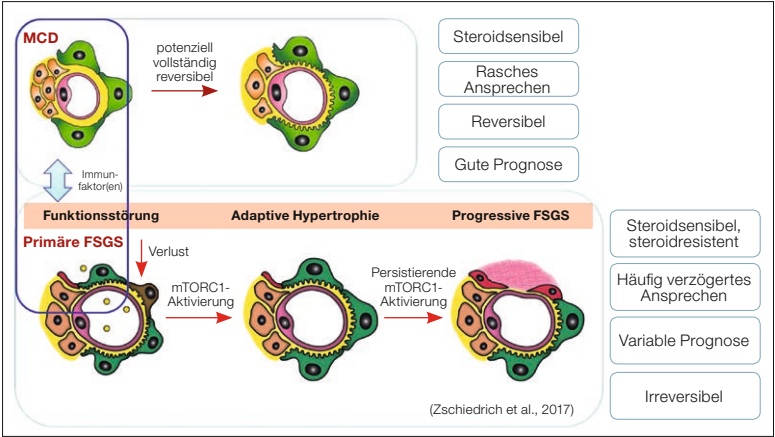
Die Minimal Change Disease (MCD) wurde zunächst als Lipoidnephrose bezeichnet, in der Folge sprach man von der Nil-Erkrankung, dem steroid-sensiblen nephrotischen Syndrom und weiterhin dem idiopathischen nephrotischen Syndrom. Die Bezeichnung Lipoid-Nephrose hatte ihren Ursprung in der Beobachtung, dass 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-

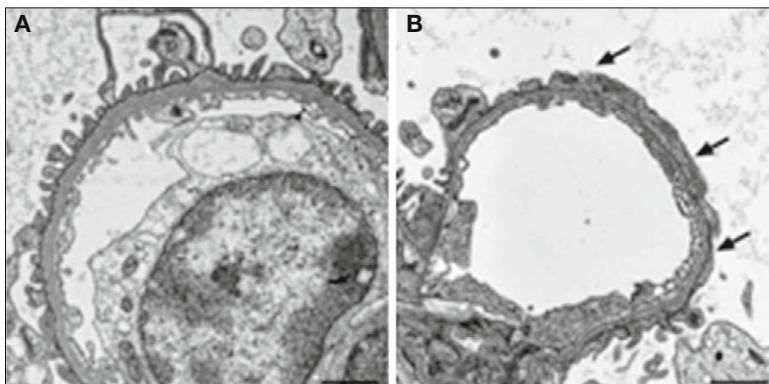


Abbildung 2
Elektronenmikroskopische Aufnahme einer normalen glomerulären Schlinge (A) und eines diffusen Verlusts der podozytären Fußfortsätze (B) bei einem MCD-Patienten

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

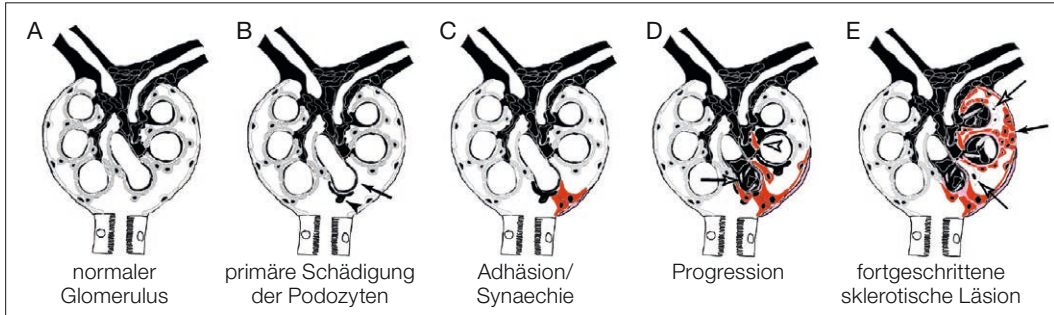
Eine „sklerotische Läsion“ ist der diagnostische Befund für eine FSGS in der Nierenbiopsie. Die früheste Läsion, die eine FSGS histologisch definiert, ist eine zelluläre *Adhäsion*/Verbindung zwischen den Parietalzellen auf der Bowman'schen Kapsel und dem glomerulären Kapillarkonvolut (auch *Synaechie*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

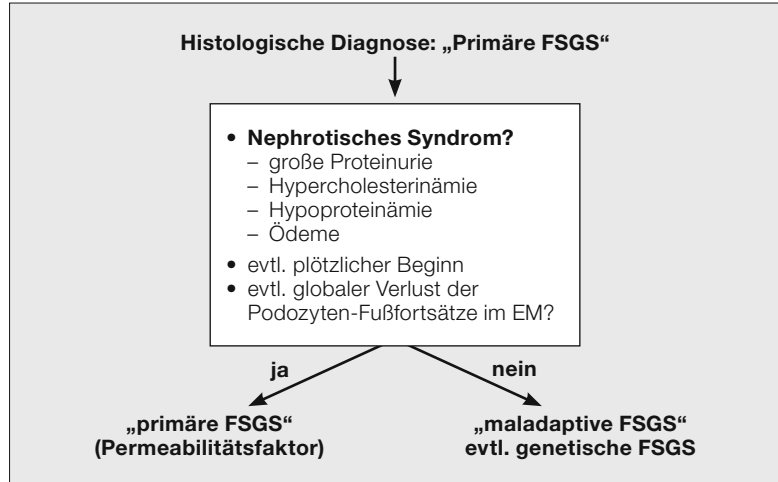
Differenzialdiagnose: Adaptive und genetische FSGS

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-

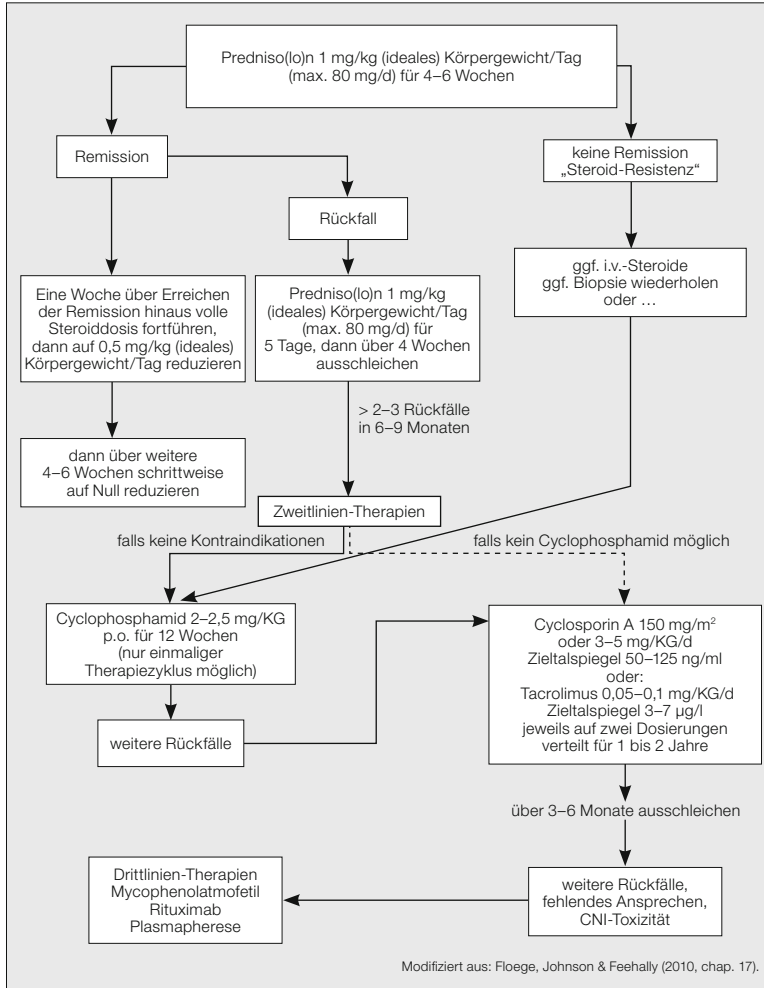


Abbildung 3
Algorithmus für die
immunsuppressive
Therapie der „primären
FSGS“ mit nephrotischem
Syndrom (Korbet et al.,
1994)

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.

IgA-Nephropathie und IgA-Vaskulitis

Jürgen Floege

Die IgA-Nephropathie (IgAN) ist die häufigste Glomerulonephritisform der westlichen Welt [1]. Die Diagnose kann zurzeit nur gestellt werden, wenn in einer Nierenbiopsie typische histologische Befunde vorliegen (mesangioproliferative Glomerulonephritis, mesangiale IgA-Ablagerungen). Bis zu einem Prozent der Bevölkerung sind nach Hochrechnungen auf der Basis von Studien in Autopsiematerial und sogenannten „Stunde-Null“-Transplantatbiopsien in westlichen Ländern von einer IgAN betroffen, die meisten Menschen allerdings klinisch asymptomatisch (ca. 30% von „frühen“ IgAN-Patienten können spontan in Remission gehen). Bis zu 30 Prozent der klinisch symptomatischen IgAN-Patienten entwickeln jedoch ein progredientes Nierenversagen. Prädiktoren eines ungünstigen Verlaufes sind insbesondere eine arterielle Hypertonie, eine Proteinurie > 1 g/d und eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Nikotinkonsum (6-fach höheres Dialyse-Risiko!) und Übergewicht [2, 3]. Mittels eines internetbasierten Rechners (https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tool) und in Kenntnis des MEST-C-Scores (s.u.) kann das Sieben-Jahres-Risiko für ein Nierenversagen abgeschätzt werden; initial war dieser Rechner nur für den Zeitpunkt der Nierenbiopsie verfügbar. Jüngst wurde eine Rechner-Version für die Zeitpunkte ein Jahr bzw. zwei Jahre nach Biopsie publiziert, die dann allerdings nur ca. vier Jahre vorhersagen kann [4]. Bis zu zehn Prozent aller Patienten, die heute eine Nierenersatztherapie benötigen, sind ursächlich an einer IgAN erkrankt.

Pathogenese

Die Pathogenese der IgAN ist unvollständig verstanden [1]. Eine fehlgesteuerte Produktion von IgA-Molekülen, eine Veränderung der Zuckerseitenketten (Glykosylierung) des IgA (mit der Bildung von Auto-Antikörpern gegen dieses IgA), Komplement-Aktivierung durch IgA und arterielle Hypertonie scheinen alle zu einem progredienten Nierenschaden beizutragen. Mesangiale IgA-Ablagerungen

bei IgAN bestehen aus polymerem IgA1. Bei Patienten mit IgAN findet sich ein pathologisch verändertes Glykosylierungsmuster des Serums IgA1 und des glomerulär abgelagerten IgAs [1]. Diese Befunde deuten darauf hin, dass es sich bei der IgAN ursächlich um eine IgA-Glykosylierungsstörung, evtl. mit dadurch induzierter Bildung von IgG-Autoantikörpern gegen das untergalaktosylierte IgA handeln könnte [4, 5]. Genomweite Assoziationsstudien haben Gen-Loci in HLA-Klasse-II-Loci, Komplement-Loci und Loci in Genen mit Bedeutung für die mukosale Immunität identifiziert, die mit dem Auftreten einer IgAN assoziiert sind [6, 7]. Die Häufigkeit bestimmter Allele dieser Gene kann möglicherweise erklären, warum die IgAN in Asien häufig, in Europa oft und in Afrika sehr selten auftritt.

Pathologie

Die MEST-C-Klassifikation [9–11] basiert auf einer weltweiten retrospektiven Analyse durch 19 Pathologen. Es wurden alle Biopsie-bestätigten IgAN-Patienten mit einer Proteinurie > 0,5 g/24 Std. und einer geschätzten GFR > 30 ml/min/1,73 m² eingeschlossen, von denen mindestens ein dreijähriger Nachbeobachtungszeitraum zur Verfügung stand. Therapien waren naturgemäß hoch variabel. Basierend auf der klinisch-pathologischen Analyse wurden die folgenden Parameter als prognostisch wertvoll identifiziert:

MEST-C-(Oxford)-Klassifikation der IgAN:		
Mesangiale Hyperzellularität	0 = < 50%	1 = > 50% der Glomeruli
Endokapilläre Hyperzellularität	0 = nein	1 = ja
Segmentale Sklerose/Adhäsionen	0 = nein	1 = ja
Tubulusatrophie, interstit. Fibrose	0 = 0–25%	1 = 26–50% 2 = > 50%
Crescents (Halbmonde)	0 = nein	1 = 0–25% 2 = ≥ 25% der Glomeruli
Zusätzlich: Gesamtzahl an Glomeruli, globale Glomerulosklerose (%)		

Ein Biopsiebefund liest sich z.B. folgendermaßen: „IgA-Nephropathie mit diffuser mesangialer Proliferation + segmentaler Sklerose, mäßige chronisch tubulointerstitielle Schädigung M1, E0, S1, T1“.

Der geschätzte jährliche GFR-Verlust dieses Patienten würde sich zwischen 5 und 7 ml/min bewegen, so dass basierend auf der Biopsie eine Hochrisiko-Konstellation vorliegt. Inzwischen liegt eine Vielzahl von sog. „Validation Studies“ vor, in denen die Oxford-Klassifikation an anderen Kollektiven überprüft wurde. Es zeigt sich, dass die akut entzündlichen Parameter (M und E) eher schlecht reproduzierbar sind, während einzig die interstitielle Fibrose ein konsistenter Prognose-Parameter ist [12]. Zudem weisen die KDIGO-Leitlinien explizit darauf hin, dass der MEST-C-Score nicht zur Therapie-Steuerung eingesetzt werden soll, da er bisher nicht durch entsprechende prospektive Studien validiert ist.

Leitlinien

Mitte 2021 wurden überarbeitete Leitlinien der „*Kidney Diseases Improving Global Outcome*“- (KDIGO)-Gruppe publiziert (www.kdigo.org). Die erneute Überarbeitung der IgAN KDIGO Leitlinien läuft derzeit (geplante Publikation Mitte 2025). Kernaussagen der 2021er Leitlinien zur IgAN sind in der nachfolgenden Box zusammengefasst:

KDIGO-Leitlinien 2021 zur Behandlung der IgA-Nephropathie: Kernaussagen

- Considerations for treatment of all patients with IgAN who do not have a variant form of primary IgAN: The primary focus of management should be optimized supportive care (s.u.). Assess cardiovascular risk and commence appropriate interventions as necessary. Give lifestyle advice including information on dietary sodium restriction, smoking cessation, weight control and exercise as appropriate. (Practice Point)*
- We recommend that all patients have their blood pressure managed as outlined in the general section... If the patient has proteinuria > 0.5 g/24 h, we recommend that initial therapy be with either an Angiotensin Converting Enzyme inhibitor (ACEi) or Angiotensin Receptor Blocker (ARB) (1B). We recommend that all patients with proteinuria > 0.5 g/24 h, irrespective of whether they have hypertension, are treated with either an Angiotensin Converting Enzyme inhibitor (ACEi) or Angiotensin Receptor Blocker (ARB) (1B).*
- Immunosuppressive drugs should only be considered in patients with IgAN who remain at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care. All patients who remain at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care should be offered the opportunity to take part in a clinical trial. In all patients in whom immunosuppression is being considered, a detailed discussion of the risks and benefits of each drug should be undertaken with the patient with a recognition that adverse treatment

effects are more likely in patients with an eGFR below 50 ml/min/1.73 m². (Practice Point)

- There is insufficient evidence to support the use of the Oxford MEST-C score in determining whether immunosuppression should be commenced in IgAN. The presence of crescents in the kidney biopsy is not in itself an automatic indication for commencement of immunosuppression. (Practice Point)
- Proteinuria reduction to under 1 g/day is a surrogate marker of improved kidney outcome in IgAN. (Practice Point)
- We suggest that patients who remain at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care are considered for a six-month course of corticosteroid therapy. The important risk of treatment-emergent toxicity must be discussed with patients, particularly those who have an eGFR below 50 ml/min/1.73 m² (2B).
- Clinical benefit of corticosteroids in IgAN is not established and should be given with extreme caution or avoided entirely in the following situations: GFR below 30 ml/min, diabetes, obesity (BMI > 30 kg/m²), secondary IgAN, acute peptic ulcer, patients with psychiatric illness and severe osteoporosis. (Practice Point)
- Where appropriate, high-dose treatment with corticosteroid should incorporate prophylaxis against *Pneumocystis pneumonia* along with gastroprotection and bone protection according to national guidelines. (Practice Point)
- We do not recommend azathioprine, cyclophosphamide or mycophenolate mofetil (in non-Chinese patients). (Practice Point)

* Evidenzgrad 1A (= höchster) bis 2D (= niedrigster). In Situationen, wo es unzureichende Studiendaten gibt, hat KDIGO jetzt sog. „practice points“ eingeführt, die Expertenmeinung wiedergeben.

Supportive Therapie

Am Standard der supportiven Therapie (s.u.) hat sich wenig geändert. Neben einer optimalen Blutdruckeinstellung ist der Wert einer antiproteinurischen Therapie, erzielt durch ACE-Hemmer und AT-Rezeptorantagonisten, bei IgAN-Patienten unumstritten [13]. Vielleicht der stärkste Hinweis auf einen renoprotektiven Effekt von ACE-Hemmern bei IgAN-Patienten stammt unverändert aus der Studie von Praga und Kollegen, in der die Patienten entweder den ACE-Hemmer Enalapril oder andere antihypertensive Medikamente erhielten [14]. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von mehr als sechs Jahren entwickelten Patienten mit ACE-Hemmer-Therapie eine Sieben-Prozent-Reduktion der glomerulären Filtrationsrate, verglichen mit 35 Prozent in der Gruppe mit anderen Antihypertensiva, obwohl identische Blutdruckwerte in beiden Gruppen während der Studie erreicht wurden. Zusätzlich zur RAS-Blockade

empfiehlt sich der Beginn eines SGLT-2-Hemmers, wenn ein erhöhtes Progressionsrisiko besteht und die eGFR über 25 ml/min liegt. Hierdurch wird das Risiko eines progredienten Nierenversagens um ca. 50 Prozent reduziert [14a]. Eine sehr potente antiproteinurische Wirkung entfaltet auch Sparsentan (ein dualer Angiotensin-II- und Endothelin-A-Rezeptorblocker); Proteinurie-Reduktionen um 40–50 Prozent werden oft schon nach einwöchiger Therapie beobachtet [14b]. Sparsentan ist inzwischen in Deutschland für die primäre IgAN mit einer Proteinurie > 1 g/Tag zugelassen.

Bei einer Reihe von Patienten sinkt trotz aller Blutdrucksenkung und RAS-Blockade die Proteinurie nicht. In vielen Fällen sind diese Patienten übergewichtig (induziert Hyperfiltration) und/oder rauchen (induziert Blutdruck-Steigerungen u.a.); beides wird durch eine Kortikosteroid-Gabe nicht besser!

Bausteine einer optimalen supportiven Therapie der IgAN

(Ziel: alle „Level 1“-Maßnahmen und so viele Maßnahmen aus „Level 2“ wie möglich einleiten); modifiziert nach [13].

Level-1-Empfehlungen

- Blutdruck-Kontrolle (Ziel: RR im Sitzen 120–130 mmHg)
- ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker einleiten und hochtitrieren
- evtl. RAS-Blocker durch Sparsentan ersetzen
- SGLT-2-Hemmer
- Dihydropyridin-Calciumantagonisten als Erstlinie-Antihypertensiva meiden
- Proteinzufuhr auf 0,8 g/kg/d reduzieren

Level-2-Empfehlungen

- NaCl- und Flüssigkeitszufuhr einschränken, Diuretikum geben
- Non-Dihydropyridin-Calciumantagonist
- Alle Komponenten des metabolischen Syndroms therapieren, regelmäßiger Ausdauer-Sport
- Aldosteron-Antagonist, β -Blocker-Therapie
- Nikotinkonsum einstellen

Weitere Maßnahmen

- Nicht-steroidale Antiphlogistika meiden (maximal 1–2× pro Woche)
- Langdauernde schwere Hypokaliämien meiden
- Ausgleich eines nativen Vitamin-D-Mangels
- Hyperphosphatämie und Hyperparathyreoidismus korrigieren

Viele Zentren verschreiben zusätzlich Fischöl und insbesondere in Asien werden anti-thrombozytäre Präparate, wie Dipyridamol, verordnet. Nichts davon ist etabliert genug, um empfohlen zu werden. Auch die in Japan übliche Tonsillektomie hat bei Europäern keinen

nachgewiesenen Effekt (es sei denn, es liegen häufig rezidivierende Tonsillitiden ggf. mit Infekt-getriggelter Makrohämaturie vor).

Jüngste Ergänzungen der supportiven Therapie beinhalten Hydroxychloroquin (100–400 mg/d je nach GFR [15]) und in der Zukunft vielleicht weitere selektive Endothelin-A-Rezeptorhemmer oder Atrasentan (laufende Phase-III-Studie ALIGN [15a]).

Immunsuppressive Therapie der IgAN

Kortikosteroide

In einer randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie aus Italien haben Pozzi und Kollegen 86 proteinurische IgAN-Patienten mit milder Nierenfunktionseinschränkung (glomeruläre Filtrationsrate > 70 ml/min) untersucht [16]. Die Patienten wurden entweder rein supportiv oder zusätzlich mit Kortikosteroiden (s.u.) für einen Zeitraum von insgesamt sechs Monaten behandelt. Die Untersuchung der Nierenfunktion zeigte einen signifikanten Vorteil für Patienten, die mit Steroiden behandelt wurden. In einer Zehn-jahres-Nachbeobachtung dieser Patienten kam es lediglich bei einem von 43 Patienten in der Steroidgruppe gegenüber 13 von 43 Patienten in der Kontrollgruppe zu einer Verdopplung des Serum-Kreatinins. Das große Manko dieser Studie ist der geringe Einsatz von ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-Rezeptor-Blockern und ein offenbar nicht systematisches Erfassen von Steroid-Nebenwirkungen.

Eine japanische Studie [17] hat an über 700 IgAN-Patienten retrospektiv versucht, den Wert der supportiven und immunsuppressiven Therapie zu evaluieren [10]. Etwa 230 dieser Patienten wurden mit einem Kortikosteroid behandelt, 34 davon mit Steroid-Pulsen. Wie zu erwarten, unterscheiden sich die Gruppen hinsichtlich ihrer Basis-Charakteristika sehr deutlich. So wies insbesondere die Steroid-Puls-Gruppe vor Therapie ein signifikant höheres Serum-Kreatinin und eine höhere Proteinurie auf. In einer multivariaten Analyse haben die Autoren versucht, allen möglichen Unterschieden in den Patientenpopulationen Rechnung zu tragen. Sie kommen zu dem Schluss, dass das Risiko eines Nierenfunktionsverlustes erhöht ist bei höherer Proteinurie, bereits initial erhöhtem Serum-Kreatinin und ausgedehnten histologischen Schäden. Der wesentliche Befund der Arbeit ist die Beobachtung, dass der Verlauf der IgAN gebessert wurde durch eine Kortikosteroid-Therapie (i.v.-Pulse besser als oral) und durch eine ACE-Hemmer- bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker-Therapie. Obwohl die Arbeit von Katafuchi und Kollegen unter allen Schwächen einer retrospektiven Analyse leidet, die

Quelle	Pozzi et al. [16]	Manno et al. [18]; Lv et al. [19]
Regimen	i.v.-Bolus-Gabe von 1 g Methylprednisolon für je drei Tage zu Beginn von Monat 1, 3 und 5, gefolgt von oralem Predniso(lo)n 0,5 mg/kg/d jeden 2. Tag für sechs Monate	Sechsmontatige orale Prednison-Gabe beginnend mit 0,8–1 mg/kg/d für zwei Monate und dann Reduktion um 0,2 mg/kg/d pro Monat über die nächsten vier Monate

Übersicht 1
Kortikosteroid-
Behandlungsversuche
bei progressiver IgAN

noch dazu mehrere Jahrzehnte umfasst, gewinnt sie dennoch durch die sehr hohe Patientenzahl an Bedeutung. Sie belegt eindrücklich das derzeitige Dilemma, dass sowohl eine immunsuppressive (in diesem Fall Kortikosteroid-basierte) Therapie wirksam ist als auch eine Blockade des Renin-Angiotensin-Systems. Sie kann nicht die Frage klären, ob ein additiver Effekt dieser Ansätze existiert.

In zwei sehr ähnlich konzeptionierten Studien aus Italien bzw. China wurde randomisiert, prospektiv und unverblindet getestet, ob die Kombination eines Kortikosteroides (siehe Übersicht 1) mit einem ACE-Hemmer den Progress der IgAN besser verzögern kann als ein ACE-Hemmer allein. Beide Studien zeigen übereinstimmend eine Überlegenheit einer Steroid-ACE-Hemmer-Kombinationstherapie in IgAN-Patienten mit einer mittleren Proteinurie zwischen 1 und 1,5 g/d und einer GFR von über 50 ml/min [18] bzw. über 30 ml/min [19]. Beide Studien leiden aber auch unter den gleichen Problemen: Eine ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie wurde vor Studienbeginn für mindestens vier Wochen pausiert. Zumindest in der Manno-Studie wurde zudem nur eine relativ geringe ACE-Hemmer-Dosis erreicht (4,5 mg/d Ramipril im Mittel der Studie). Beide Studien klären leider nicht abschließend, ob eine intensive supportive Therapie einer Kombination aus supportiver und immunsuppressiver Therapie unterlegen ist. Zudem erscheint es konzeptionell zumindest fragwürdig, dass in beiden Studien vor Beginn der Studie alle ACE-Hemmer bzw. ARB für mindestens vier Wochen gestoppt werden mussten. Damit drängt sich der Verdacht auf, dass bei vielen Patienten die Proteinurie passager vor Studieneinschluss gestiegen ist oder, anders formuliert, dass eine Reihe von Patienten eingeschlossen wurde, die eigentlich unter RAS-Blockade allein mit der Proteinurie kontrollierbar waren.

Schließlich wurde jüngst die TESTING-Studie publiziert, die überwiegend in China durchgeführt wurde. Unter 0,6–0,8 mg/kg Initialdosis Methylprednisolon verlangsamte sich der GFR-Verlust, die Studie wurde allerdings vorzeitig wegen infektiös bedingten Todesfällen im Steroid-Arm abgebrochen [20]. Die TESTING-2-Studie mit der halben Methylprednisolon-Dosis zeigt ebenfalls ei-

nen Benefit für das renale Überleben; einschränkend muss erwähnt werden, dass auch in der TESTING-2-Studie [20a] über 95 Prozent der Patienten aus Südostasien stammten und der Eindruck besteht, dass eine IgAN in dieser Region der Welt aggressiver läuft. Zudem zeigt sich in TESTING-2 sehr klar, dass selbst in Asiaten das renale Überleben nur ca. 2–2,5 Jahre zeitlich verschoben wird, dann aber unverändert wieder sinkt. Und dieses um den Preis signifikanter Nebenwirkungen (auch mit der niedrigen Steroid-Dosis gab es einen infektiös bedingten Todesfall!). An der KDIGO-Empfehlung zu Steroiden (s.o.) werden diese Daten mit hoher Wahrscheinlichkeit nichts ändern (kommendes Update Mitte 2025).

Immunsuppressive Kombinationstherapie

Ballardie und Roberts publizierten eine randomisierte, kontrollierte, „single-center“-Studie aus Großbritannien in 38 IgAN-Patienten mit progredientem Nierenfunktionsverlust (Serum-Kreatinin bei Studienbeginn zwischen 130 und 300 $\mu\text{mol/l}$) [21]. Die Patienten wurden entweder rein supportiv oder zusätzlich mit Steroiden und Cyclophosphamid/Azathioprin für einen Zeitraum von bis zu sechs Jahren behandelt. Immunsuppressiv behandelte Patienten zeigten ein signifikant besseres Fünfjahres-Überleben der Nierenfunktion (72% gegenüber 6% in der Kontrollgruppe).

Die italienische Gruppe um Pozzi und Locatelli untersuchte an insgesamt 207 proteinurischen IgAN-Patienten mit normaler oder gering eingeschränkter Nierenfunktion, ob die primäre Zugabe von Azathioprin zu Kortikosteroiden einen zusätzlichen Benefit gegenüber einer Steroidmonotherapie besitzt [22]. Alle Patienten erhielten für sechs Monate das oral/intravenöse Steroidschema (s.o.), die Hälfte der Studienpatienten erhielt zusätzlich für sechs Monate Azathioprin (1,5 mg/kg/d). Zu Beginn der Studie lagen die berechneten glomerulären Filtrationsraten zwischen 58 und 113 ml/min und die Proteinurie zwischen 1,5 und 3,5 g/d. Nach einem Follow-up der Patienten von bis zu sieben Jahren zeigte sich kein Benefit der Kombinationstherapie im Hinblick auf das renale Überleben (primärer Endpunkt = Zeit bis zu einem 50%-Anstieg des Serum-Kreatinins) und auf die Proteinurie. Vielmehr waren in der immunsuppressiven Kombinationstherapie signifikant mehr nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche nachweisbar. Die Schlussfolgerung aus dieser Studie lautet „Weniger ist mehr“: Die primäre Zugabe von Azathioprin zu Kortikosteroiden bei erwachsenen IgAN-Patienten mit einer GFR > 50 ml/min bringt keinen Benefit und verursacht mehr Nebenwirkungen.

Basierend auf diesen Daten hat sich die KDIGO-Gruppe gegen eine immunsuppressive Kombinationstherapie bei IgAN ausgesprochen (s.o.).

Die STOP-IgAN-Studie

Die STOP-IgAN-Studie [23–25] (Abbildung 1) hat prospektiv, randomisiert, unverblindet und multizentrisch vor dem o.g. Hintergrund untersucht, ob sich eine optimale supportive Therapie von einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit dem Risiko für eine progrediente IgAN im Hinblick auf Remissionsinduktion und Nierenfunktionsverlust unterscheidet. Primäre Endpunkte waren

- die Anzahl der Patienten in vollständiger klinischer Remission (Proteinurie < 0,2 g/d und stabile glomeruläre Filtrationsrate [GFR]) und
- die Anzahl der Patienten mit einem GFR-Verlust ≥ 15 ml/min innerhalb der drei Jahre.

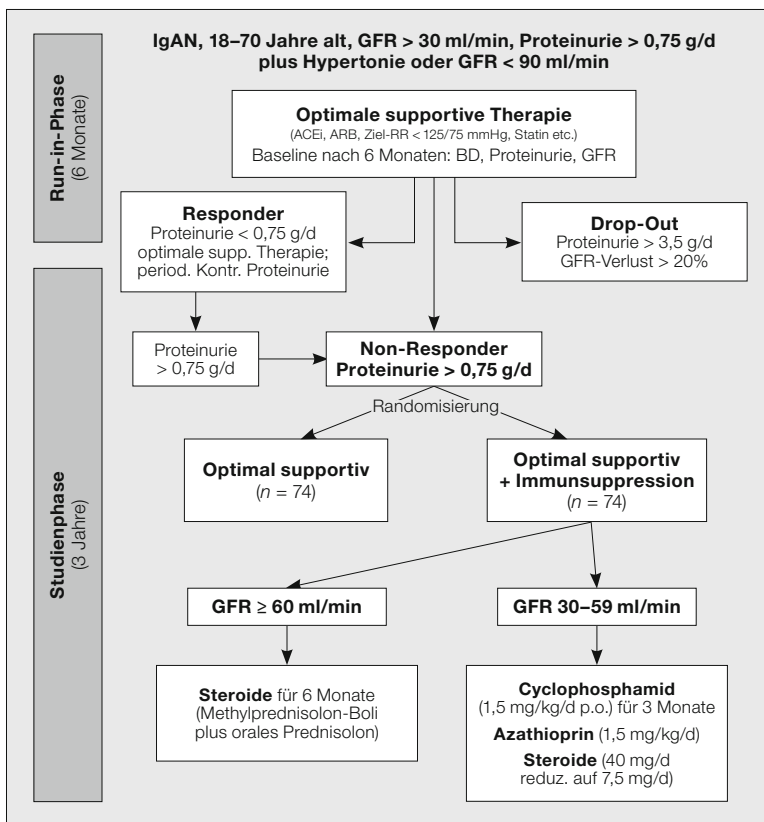


Abbildung 1
Die STOP-IgAN-Studie

Unter Immunsuppression nahm die Zahl von Remissionen gering zu (4/80 vs. 14/80). Die Studie hat jedoch eindrücklich nachgewiesen, dass bei optimierter supportiver Therapie weder die Steroid-Monotherapie noch die immunsuppressive Kombinationstherapie einen nachweisbaren Benefit für die GFR nach drei Jahren erbrachte. Lediglich die Nebenwirkungen (Infekte, ein Todesfall durch Sepsis, Diabetes-Induktion, Gewichtszunahme) waren unter Immunsuppression häufiger. Jüngst haben wir die Langzeit-Daten dieser Patienten vorgestellt: nach im Mittel 7,5 Jahren fand sich bei 70 Prozent der Patienten ein kombinierter Endpunkt (40% oder mehr GFR-Verlust, Dialyse oder Tod), so dass wir ein Hoch-(Höchst-)Risiko-Kollektiv untersucht haben. Die Gabe von Immunsuppressiva (egal in welchem Arm) hatte auf die Endpunkt-Häufigkeit keinerlei Effekt [25a].

Mycophenolat-Mofetil

Eine Gruppe aus Peking berichtet über den Einsatz von Mycophenolat-Mofetil (MMF) in 32 Hochrisiko-Patienten mit IgAN [26]. Im Verlauf entwickelten sechs dieser MMF-behandelten IgAN-Patienten eine beatmungspflichtige Pneumonie und vier Patienten (27–47 Jahre alt) verstarben. Bei drei Patienten konnte *Pneumocystis carinii* als Erreger gesichert werden, in den anderen Fällen bestand der Verdacht. In allen Fällen entwickelte sich die Pneumonie ca. drei Monate nach Beginn des MMF und alle wiesen eine GFR unter 60 ml/min auf. Die Autoren spekulieren, dass es in der Niereninsuffizienz zur Kumulation von MMF-Metaboliten mit Verdrängung von Mycophenolsäure aus der Protein-Bindung und damit höheren Wirkspiegeln kam. Ein Cochrane-Datenbank-Review kommt zum Schluss, dass es bis dato keine valide Basis für die Gabe von MMF in der IgAN gibt, da sich bei insgesamt 168 Patienten in der Metaanalyse keine signifikanten Effekte von MMF auf die Proteinurie oder den GFR-Verlauf fanden [27]. Diese Arbeiten weisen eindrücklich darauf hin, dass vor dem Einsatz potenter Immunsuppressiva in der IgAN eine gründliche Risiko-Nutzen-Analyse erfolgen muss.

Die bisher einzige Therapiestudie, in der sich ein Langzeit-Benefit von MMF findet, stammt aus Hongkong [28]. Vierzig chinesische IgAN-Patienten mit einer Proteinurie > 1 g/d trotz einer Blutdruckeinstellung < 125/85 mmHg unter ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern wurden entweder über einen Zeitraum von sechs Monaten mit Mycophenolat-Mofetil (2 g/d) oder ohne Immunsuppression behandelt. Nach kurzem Follow-up von 1½ Jahren zeigte sich eine signifikante Reduktion der Proteinurie nur bei den mit Mycophenolat-Mofetil behandelten IgAN-Patienten (Ab-

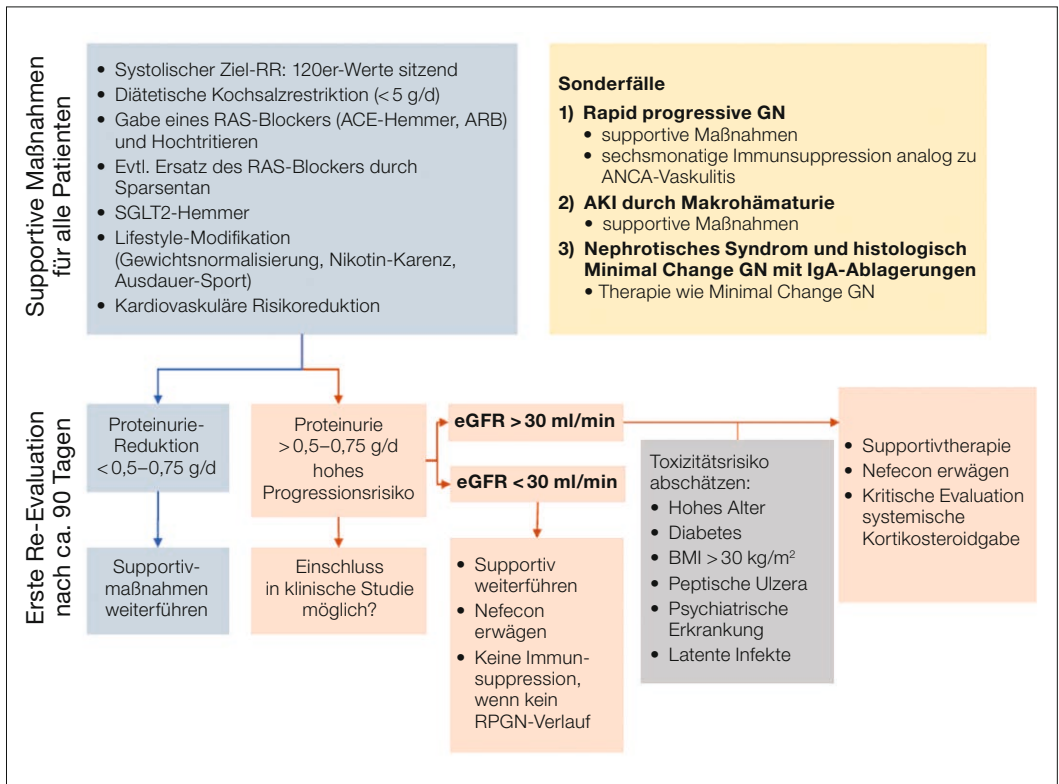
nahme um 40 Prozent gegenüber der Ausgangsproteinurie *versus* Zunahme um 20 Prozent bei den nicht-immunsuppressiv behandelten Kontrollen). Nach längerem Follow-up dieser Patienten bis zu sechs Jahren zeigt sich aktuell ein signifikant besseres renales Überleben bei den mit Mycophenolat-Mofetil behandelten Patienten. Nur zwei der 20 mit Mycophenolat-Mofetil behandelten Patienten waren nach sechs Jahren dialysepflichtig gegenüber neun der 20 nicht-immunsuppressiv behandelten Patienten.

An dieser Stelle muss nochmals ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass es in drei kontrollierten Studien in kaukasischen Patienten keine Hinweise auf einen Benefit von MMF gibt [29–31]. Wenn trotz der schwachen Datenlage MMF bei Risikopatienten (GFR < 60 ml/min) eingesetzt wird, erscheint zumindest eine Pneumocystis-Prophylaxe zwingend. KDIGO empfiehlt MMF nur bei Chinesen.

Verkapseltes Budesonid (Nefecon)

Angesichts der Hinweise auf eine Störung der intestinalen Mukosa-Barriere in der Pathogenese der IgAN hat die NEFIGAN-(Pha-

Abbildung 2
Therapeutisches Vorgehen bei IgA-Nephropathie.
Modifiziert nach [34]



se II)-Studie getestet, ob die Proteinurie sinkt, wenn Patienten mit verkapseltem Budesonid (einem Steroid mit einem sehr hohen „first-pass effect“ in der Leber) behandelt werden, das speziell verkapselt ist, so dass die Freisetzung vorwiegend im terminalen Ileum geschieht. Nach neunmonatiger Behandlung sank die Proteinurie um ca. 50 Prozent und überraschenderweise fand sich sogar in dieser relativ kleinen Studie ein besserer GFR-Erhalt [32]. Die Daten wurden in einer Phase-III-Studie (NEFIGAN) bestätigt [32a, 32b]. Auf dieser Basis wurde verkapseltes Budesonid (Kinpeygo®) 2022 zur Behandlung von Hochrisikopatienten mit IgAN in Deutschland zugelassen (Achtung: die Zulassung fordert bisher eine Proteinurie von $> 1,5$ g/Tag [32b]). Nebenwirkungen sind typische Steroid-Wirkungen (kosmetische Veränderungen, Stimmungsschwankungen u.a.), jedoch keine vermehrte Infekt-Häufigkeit oder gar Todesfälle.

Laufende Studien

Eine Übersicht über laufende IgAN-Studien findet sich unter: www.igan-world.org und www.clinicaltrials.gov. In Deutschland laufen derzeit diverse Phase-III-Studien: PROTECT (Sparsentan vs. ARB), ARTEMIS (ein monoklonaler Antikörper gegen MASP-2, das zentrale Enzym im MBL-Komplementweg), ALIGN (Atrasentan) und APPLAUSE-IgAN (Iptacopan).

Fazit

Eine optimale supportive Therapie mit besonderem Fokus auf antihypertensive und antiproteinurische Maßnahmen sollte bei allen IgAN-Patienten primäres Ziel unserer therapeutischen Bemühungen sein. Nach aktueller Studienlage muss bei IgAN-Patienten mit persistierender Proteinurie oder progredienter Nierenfunktionsverschlechterung trotz optimaler supportiver Therapie der Einsatz von Kortikosteroiden erwogen werden (siehe Therapie-Algorithmus; modifiziert nach [13]). Inzwischen steht mit Nefecon eine erste, sichere Alternative zur Verfügung.

***Bitte schleusen Sie – wann immer möglich –
Patienten in laufende Studien ein!***

IgA-Vaskulitis (Purpura Schönlein-Henoch)

Die IgA-Vaskulitis ist eine systemische Vaskulitis der kleinen Gefäße mit IgA-Ablagerungen. Die Diagnose kann klinisch gestellt werden. Die vier Hauptkriterien (American College of Rheumatology, 1990) beinhalten:

- 1) palpable Purpura,
- 2) Alter unter 20 Jahren,
- 3) Angina abdominalis,
- 4) bioptisch nachweisbare Granulozyten in der Gefäßwand.

Bei zwei von vier erfüllten Kriterien hat die Diagnose IgA-Vaskulitis eine Sensitivität von 87 Prozent und eine Spezifität von 88 Prozent. Bei Erwachsenen liegen im Gegensatz zu Kindern oft nur eine Purpura und IgAN vor. Klinisch zeigt sich die IgA-Vaskulitis typischerweise als eine akut einsetzende, mild verlaufende, selbst limitierende Vaskulitis, die ambulant behandelt werden kann. 90 Prozent der Patienten mit IgA-Vaskulitis sind Kinder unter zehn Jahren. Eine spezifische Therapie ist in der Regel nicht notwendig.

Eine renale Beteiligung ist in 40 Prozent der Fälle nachweisbar. Nierenbioptisch findet sich typischerweise eine mesangioproliferative Glomerulonephritis mit glomerulären IgA-Ablagerungen. Im Gegensatz zur IgAN lassen sich bei der IgA-Vaskulitis aber deutlich häufiger vaskulitische Veränderungen nachweisen: glomeruläre Akkumulation von Granulozyten, fibrinoide Nekrosen, intra- und extrakapilläre Proliferation. Das Ausmaß der vaskulitischen Veränderungen bzw. die klinische Präsentation bestimmen die Prognose der Nephritis. Eine initiale Präsentation mit einem nephrotischen Syndrom oder mit einem gemischt nephritisch-nephrotischen Syndrom führt in über 50 Prozent der Fälle zu einer chronischen Niereninsuffizienz. Patienten mit hohem Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz sollten deshalb immunsuppressiv behandelt werden. Zum Einsatz kommen hier insbesondere Kortikosteroide. Für diese Therapiestrategien besteht nur ein geringes Evidenzniveau; meist handelt es sich um retrospektiv untersuchte Fallserien. Eine jüngste Arbeit beschreibt, dass die Zugabe von Cyclophosphamid zu Kortikosteroiden bei Erwachsenen mit IgA-Vaskulitis keinen zusätzlichen Benefit bringt [33].

Die IgAN und die IgA-Vaskulitis werden als verwandte Erkrankungen angesehen. Es bestehen sehr viele Gemeinsamkeiten zwischen beiden Erkrankungen. Manche Autoren interpretieren die IgA-Vaskulitis als systemische Variante der IgAN. Insbesondere Abnormalitäten des IgA-Systems sind nahezu identisch in IgAN und IgA-Vaskulitis identifiziert worden. Die zwei wesentlichen Un-

terschiede zwischen den beiden Erkrankungen sind das niedrigere mittlere Erkrankungsalter bei IgA-Vaskulitis (Kinder *versus* junge Erwachsene) und die häufige schwerere renale Beteiligung bei IgA-Vaskulitis (häufiger akutes Nierenversagen und nephrotisches Syndrom bei Erstmanifestation).

Literatur

1. Floege J. (2011). The pathogenesis of IgA nephropathy: what is new and how does it change therapeutic approaches? *Am J Kidney Dis*, 58, 992–1004.
2. Wyatt R.J. & Julian B.A. (2013). IgA nephropathy. *NEJM*, 368, 2402–2414.
3. Floege J. & Feehally J. (2000). IgA nephropathy: recent developments. *J Am Soc Nephrol*, 11, 2395–2403.
4. Barbour S.J., Coppo R., Zhang H. et al. (2022). Application of the international IgA nephropathy prediction tool one or two years post-biopsy. *Kidney Int*, 102(1), 160–172.
5. Suzuki H., Fan R., Zhang Z. et al. (2009). Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest*, 119, 1668–1677.
6. Suzuki H., Moldoveanu Z., Hall S. et al. (2008). IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *J Clin Invest*, 118, 629–639.
7. Kiryluk K., Li Y., Scolari F. et al. (2014). Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet*, 46, 1187–1196.
8. Gharavi A.G., Kiryluk K., Choi M. et al. (2011). Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet*, 43, 321–327.
9. Barbour S.J., Espino-Hernandez G., Reich H.N. et al. (2016). The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 89(1), 167–175.
10. Working Group of the International IgAN, The Renal Pathology S, Roberts I.S. et al. (2009). The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int*, 76, 546–556.
11. Trimarchi H., Barratt J., Cattran D.C. et al. (2017). Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*, 91, 1014–1021.
12. Lv J., Shi S., Xu D. et al. (2013). Evaluation of the Oxford classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 62, 891–899.

13. Floege J. & Feehally J. (2013). Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol*, 9, 320–327.
14. Praga M., Gutierrez E., Gonzalez E. et al. (2003). Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol*, 14, 1578–1583.
- 14a. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. (2022). Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*, 400, 1788–1801.
- 14b. Rovin B.H., Barratt J., Heerspink H.J.L. et al. (2023). Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 402(10417), 2077–2090.
15. Floege J. (2019). A new tool to predict the risk of progression in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 96, 808–809.
- 15a. Heerspink H.J.L., Jardine M., Kohan D.E. et al.; ALIGN Study Investigators. (2025). Atrasentan in patients with IgA nephropathy. *N Engl J Med*, 392(6), 544–554. doi:10.1056/NEJMoa2409415.
16. Pozzi C., Andrulli S., Del Vecchio L. et al. (2004). Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*, 15, 157–163.
17. Katafuchi R., Ninomiya T., Mizumasa T. et al. (2008). The improvement of renal survival with steroid pulse therapy in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 23, 3915–3920.
18. Manno C., Torres D.D., Rossini M. et al. (2009). Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 24, 3694–3701.
19. Lv J., Zhang H., Chen Y. et al. (2009). Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 53, 26–32.
20. Lv J., Zhang H., Wong M.G. et al. (2017). Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA*, 318, 432–442.
- 20a. Lv J., Wong M.G., Hladunewich M.A. et al.; TESTING Study Group. (2022). Effect of oral methylprednisolone on decline in kidney function or kidney failure in patients with iga nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA*, 327, 1888–1898.
21. Ballardie F.W. & Roberts I.S. (2002). Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 13, 142–148.

22. Pozzi C., Andrulli S., Pani A. et al. (2010). Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 21, 1783–1790.
23. Eitner F., Ackermann D., Hilgers R.D. & Floege J. (2008). Supportive versus immunosuppressive therapy of progressive IgA nephropathy (STOP) IgAN trial: rationale and study protocol. *J Nephrol*, 21, 284–289.
24. Rauen T., Eitner F., Fitzner C. et al. (2015). Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *NEJM*, 373, 2225–2236.
25. Rauen T., Fitzner C., Eitner F., ... & Floege J. (2018). Effects of two immunosuppressive treatment protocols for IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 29, 317–325.
- 25a. Rauen T., Wied S., ..., Floege J.; STOP-IgAN Investigators. (2020). After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 98, 1044–1052.
26. Lv J., Zhang H., Cui Z. et al. (2008). Delayed severe pneumonia in mycophenolate mofetil-treated patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 23, 2868–2872.
27. Xu G., Tu W., Jiang D. & Xu C. (2009). Mycophenolate mofetil treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis. *Am J Nephrol*, 29, 362–367.
28. Tang S.C., Tang A.W., Wong S.S. et al. (2010). Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 77, 543–549.
29. Maes B.D., Oyen R., Claes K. et al. (2004). Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int*, 65, 1842–1849.
30. Frisch G., Lin J., Rosenstock J. et al. (2005). Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*, 20, 2139–2145.
31. Hogg R.J., Bay R.C., Jennette J.C. et al. (2015). Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 66, 783–791.
32. Fellstrom B.C., Barratt J., Cook H. et al. (2017). Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*, 389, 2117–2127.
- 32a. Barratt J., Lafayette R., Kristensen J. et al.; NefIgArd Trial Investigators. (2022). Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NefIgArd trial, which evaluated tar-

- geted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int*, S0085-2538(22)00836-5.
- 32b. Lafayette R., Kristensen J., Stone A. et al; NefIgArd Trial Investigators. (2023). Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NefIgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet.*, 402(10405), 859–870.
33. Pillebout E., Alberti C., Guillevin L. et al. (2010). Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schonlein Purpura. *Kidney Int*, 78, 495–502.

Membranoproliferative Glomerulonephritis/ C3-Glomerulopathien

Harald Rupperecht

Der Begriff membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN) wird von den zwei charakteristischen histologischen Läsionen der Erkrankung abgeleitet:

- *Verdickung der Basalmembran durch Ablagerung von Immunkomplexen und/oder Komplementbestandteilen, Interposition von Mesangiumzellen zwischen Basalmembran und Endothelzellen und die Formation neuer Basalmembran (Abbildungen 1 und 2).*

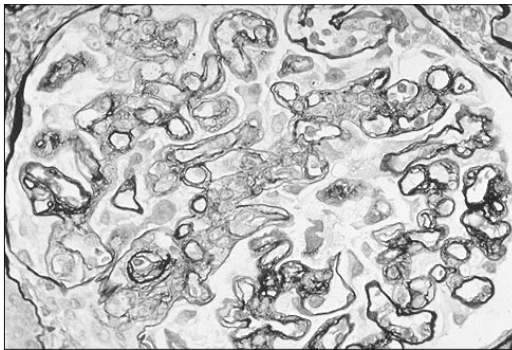


Abbildung 1
Ausgedehnte
Doppelkonturierung
der glomerulären
Basalmembran
(Silberfärbung)

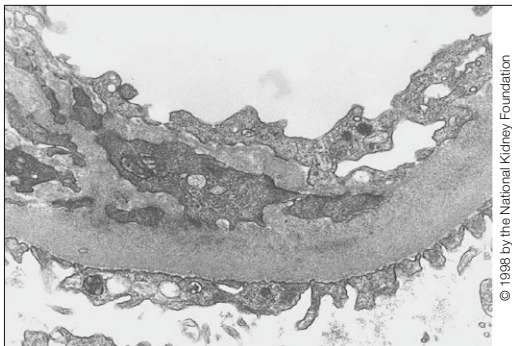


Abbildung 2
Mesangiale
Interposition.
Führt zu Doppel-
konturierung
der Basalmembran
(„tram-track“)

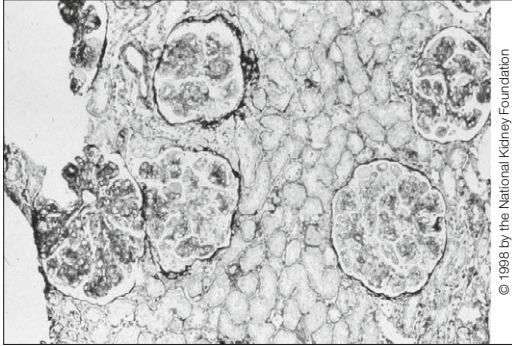


Abbildung 3
Diffuse Lobulierung der Glomeruli durch
ausgedehnte endokapilläre Proliferation

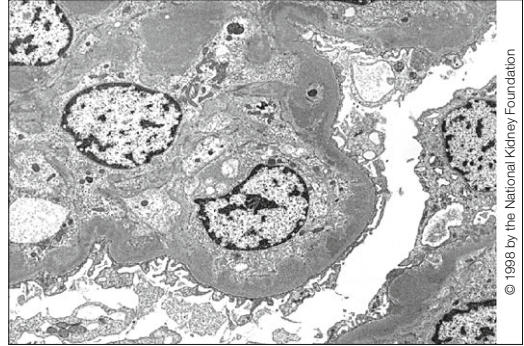


Abbildung 4
MPGN I; subendotheliale und mesangiale
Immunkomplex-Deposits

- Gesteigerte mesangiale und endokapilläre Zellularität, die zu einem lobulären Aspekt des Schlingenkonvoluts führt. Die gesteigerte Zellularität ist bedingt durch eine Proliferation von Mesangiumzellen und den Einstrom von zirkulierenden Monozyten (Abbildung 3).

Pathophysiologie und Klassifizierung

Die MPGN wurde bislang gemäß dem elektronenmikroskopischen Erscheinungsbild als MPGN Typ I, II oder III klassifiziert, wobei der Typ II auch als *Dense Deposit Disease (DDD)* beschrieben wird (Abbildungen 4–6).

- Typ I: Immunablagerungen im Mesangium und im Subendothelialraum.

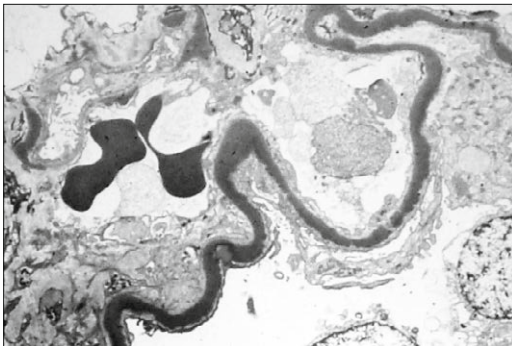


Abbildung 5
MPGN II (Dense Deposit Disease); bandförmige stark
elektronendichte Ablagerungen entlang der GBM

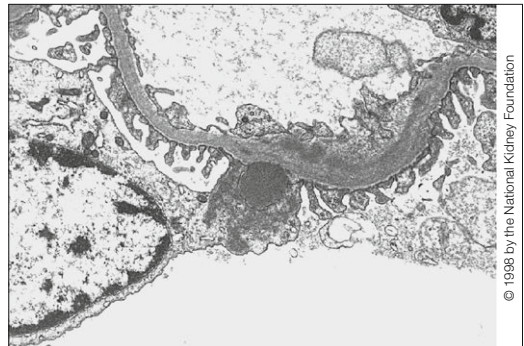


Abbildung 6
MPGN III; subendotheliale und subepitheliale
Deposits

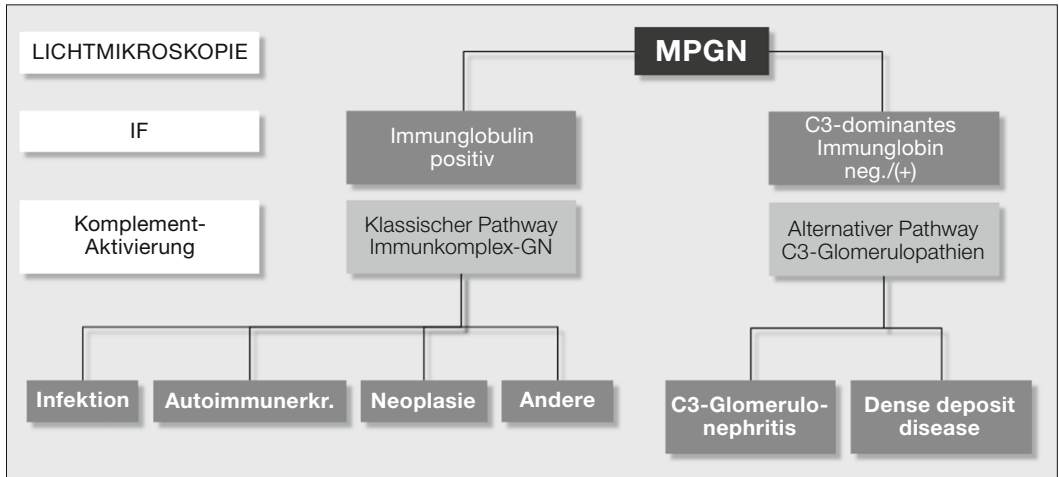


Abbildung 7
Einteilung der MPGN nach
Immunglobulin-Nachweis
in der Immunfluoreszenz

- Typ II: Dense deposit disease. Dichte, bandartige Ablagerungen entlang der Basalmembran von Glomeruli, Tubuli und Bowman'scher Kapsel.
- Typ III: Subepitheliale Ablagerungen zusätzlich zu den mesangialen und subendothelialen Ablagerungen des Typ I mit komplexer Aufsplitterung der GBM.

Diese Einteilung ist mittlerweile verlassen, da sie mit einer doch deutlichen Überlappung zwischen den einzelnen Typen verbunden war. Eine neue Klassifizierung, die auf pathophysiologischen Prozessen beruht, hilft sowohl die Evaluation der Patienten als auch die Therapie zielgerichteter durchzuführen. In diesem System wird die MPGN in Formen eingeteilt, die Immunkomplex-vermittelt sind (Immunglobulin-positiv in der Immunfluoreszenz), solche, die durch eine Aktivierung des alternativen Komplementwegs ausgelöst sind (Immunglobulin-negativ oder schwach positiv) (Abbildung 7), und selten solche, die weder Immunkomplex- noch Komplementablagerungen aufweisen und meist auf einem Endothelzellschaden im Rahmen einer chronischen oder abgeheilten thrombotischen Mikroangiopathie beruhen (nicht in Abbildung 7 aufgeführt) [20].

Immunkomplex-assoziierte MPGN (Immunglobulin-positive MPGN)

Immunkomplex-assoziierte Formen der MPGN (MPGN I und III) werden durch eine chronische Antigenämie oder zirkulierende Immunkomplexe ausgelöst. In den meisten Fällen lässt sich eine zugrunde liegende Erkrankung identifizieren (sekundäre Formen).

Antigener Stimulus	Assoziierte Erkrankung	Diagnostik
Infektiös	HBV, HCV, HIV, Hantavirus, Bakterielle Endokarditis, Shuntnephritis, Malaria, Schistosomiasis, Lepra, Helminthen, Mykoplasmen, Borrelien, Pilze	HBV, HCV, HIV-Diagnostik, Cryoglobuline, ECHO
Autoimmunerkrankungen	SLE, Sjögren, Sklerodermie, RA	ANA, dsDNA, ANA-Differenzierung, RF, CCP-Ak
Paraproteinämien	MGUS, Leukämie, Lymphom, Myelom	Elpho, Immunfixation, FLC-Assay, Cryoglobuline
Verschiedene	Lebererkrankungen, Sarkoidose, Sichelzellanämie	

Tabelle 1
Ursachen der
Immunglobulin-
assoziierten Formen
einer MPGN

Lässt sich eine solche nicht nachweisen, spricht man von „idiopathischer MPGN“.

Am häufigsten ist eine Immunkomplex-assoziierte MPGN beim Erwachsenen mit einer vorausgehenden Hepatitis-B- oder -C-Infektion verknüpft, die für die chronische Antigenämie bzw. die Immunkomplexformation verantwortlich ist. Die HCV-assoziierte MPGN ist dabei meistens mit einer gemischten Cryoglobulinämie assoziiert. In Tabelle 1 sind weitere infektiöse Ursachen einer MPGN aufgelistet. Eine Immunglobulin-positive MPGN kann auch bei Immunkomplexformation im Rahmen von Autoimmunerkrankungen auftreten, wobei hier insbesondere der SLE, das Sjögren-Syndrom und Sklerodermie zu nennen sind. Die Immunkomplexe aktivieren jeweils den klassischen Komplementweg mit der Folge einer Entzündungsreaktion in der Kapillarwand und im Mesangium, die schließlich zu den proliferativen Veränderungen führt.

Eine weitere Ursache einer Immunglobulin-positiven MPGN resultiert aus der Ablagerung monoklonaler Immunglobuline im Mesangium und entlang der Kapillarwand. Dies geschieht im Rahmen von monoklonalen Gammopathien undeterminierter Signifikanz (MGRS), Myelomen, Lymphomen oder einer CLL. Die im Rahmen von Paraproteinämien auftretenden glomerulären Krankheitsbilder bei der *light chain deposit disease* (LCDD), der Cryoglobulinämie Typ I und der immunotaktoiden GN präsentieren sich hierbei häufig als MPGN.

C3-Glomerulopathie (C3-dominante MPGN)

Von einer C3-dominanten Glomerulopathie wird gesprochen, wenn die C3-Färbung in der Immunhistochemie mindestens zwei Stufen intensiver ausfällt als die Färbung für ein Immunglobulin

(auf einer Skala von 0 bis +++) [22]. Die C3-Glomerulopathien sind generell durch eine Fehlregulation des alternativen Komplementwegs und/oder des terminalen Komplementkomplexes verursacht. Detaillierte genetische Studien haben hier in den letzten Jahren unser Wissen deutlich vorangebracht. Bei genetisch bedingten Komplementfehlregulationen, die zu einer C3-Glomerulopathie führen können, sind Mutationen im Komplement C3 selbst, aber auch in Komplement-regulierenden Faktoren, wie dem Faktor H, Faktor I, Faktor D, Membrane Cofactor Protein (MCP), Complement factor H related peptide 5 (CFHR5) oder dem C8alpha beschrieben worden [10]. Bei der CFHR5-Nephropathie handelt es sich um eine familiäre Form der C3-Glomerulonephritis, die autosomal dominant vererbt wird und auf einer Duplikation innerhalb des CFHR5-Gens beruht. 78 Prozent der Männer versus vier Prozent der betroffenen Frauen entwickeln eine terminale Niereninsuffizienz. Die Mutation ist in einem von 6.500 Zyprioten vorzufinden [19]. Auch Duplikationen oder Rearrangements in anderen CFHR-Proteinen (CFHR1–5) sind beschrieben. Man nimmt an, dass diese Mutationen zu einer verstärkten Verdrängung von Faktor H (einem Inhibitor des alternativen Komplementwegs) führen und so eine Faktor H-Deregulation und Aktivierung des Komplementsystems bewirken [23, 33]. Einige dieser genetischen Veränderungen bei der C3-Glomerulopathie sind auch beim atypischen hämolytisch-urämischem Syndrom beschrieben.

Des Weiteren gibt es eine ganze Reihe von erworbenen, autoimmunologisch bedingten Zuständen, die zu einer Komplement-Fehlregulation im alternativen Pathway führen können. Am häufigsten findet sich ein C3-Nephritisfaktor (C3NeF). Bei Patienten mit einer Dense Deposit Disease ist er zu 80 Prozent nachweisbar. Dieser besteht aus Antikörpern gegen die C3-Konvertase (C3bBb), die diese binden und stabilisieren und so eine andauernde Aktivierung des alternativen Komplementwegs bewirken. Daneben sind auch Antikörper beschrieben, die die C3-Konvertase des klassischen Komplementwegs oder die C5-Konvertase funktionell stabilisieren. Diese werden als C4- bzw. C5-Nephritisfaktor (C4Nef, C5Nef) bezeichnet [49, 50]. Auch Antikörper gegen Faktor B (Bb), der eine Unterkomponente der C3-Konvertase darstellt, sind beschrieben. Ebenfalls kommt das gemeinsame Auftreten von Antikörpern gegen C3b und Bb, also beide getrennte Komponenten der C3-Konvertase (C3bBb), vor (Zipfel, ASN 2012). Letztlich sind auch inaktivierende Antikörper gegen den Faktor H beschrieben, die dazu führen, dass die C3-Konvertase nicht mehr durch Bindung an Faktor H inaktiviert bleibt, sondern ungebremst C3 in C3b umwandelt. In den

meisten Fällen von DDD und C3-Glomerulonephritis ist die Familienanamnese jedoch leer, was die Identifikation von Risikofaktoren, seien sie genetischer oder autoimmunologischer Natur, schwer macht.

Um das Ganze noch zu komplizieren, ist eine Assoziation der C3-Glomerulopathie mit einer monoklonalen Gammopathie beschrieben. Das monoklonale Protein hat dabei entweder inhibitorische Eigenschaften auf Regulatoren des Komplementsystems (z.B. anti-Faktor-H-Aktivität) [9, 25] oder stimuliert das Komplementsystem direkt (C3NeF-Aktivität). Dies führt zu einer ungezügelter Aktivierung des alternativen Komplementwegs und resultiert in einer Immunglobulin-negativen, C3-positiven Glomerulopathie (C3-Glomerulonephritis oder Dense Deposit Disease). Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere bei älteren Patienten mit einer C3-Glomerulopathie häufig eine monoklonale Gammopathie als Auslöser zu finden war. So konnte in einer Arbeit von Lloyd bei Patienten über 50 Jahre in 80 Prozent eine monoklonale Gammopathie festgestellt werden [26], in einer Studie der Mayo-Klinik hatten 37,9 Prozent der Patienten mit C3-Glomerulopathie eine monoklonale Gammopathie, bei den Patienten über 50 Jahre sogar 65,1 Prozent [37], und in einer Arbeit aus dem französischen C3-Glomerulopathie-Register hatten 29,8 Prozent der Patienten eine monoklonale Gammopathie, bei den über 70-Jährigen waren es hier sogar 94 Prozent [38].

Die Paraprotein-assoziierte C3-Glomerulopathie hat eine besonders hohe Rezidivrate im Transplantat. Bei solchen Patienten sollte daher vor einer geplanten Nierentransplantation die Gammopathie therapiert werden oder auch eine kombinierte Nieren- und Stammzelltransplantation durchgeführt werden.

Neben einer monoklonalen Gammopathie (37,9% der Patienten) wurden in der Studie der Mayo-Klinik mögliche weitere Auslöser einer C3-Glomerulopathie identifiziert. So fanden sich bei 28,9 Prozent der Patienten eine vorangehende Infektion und bei 24,6 Prozent der Patienten Autoimmunphänomene (ANA, dsDNA-Ak, APLA, SLE, Basedow, Sjögren etc.) [37].

Warum es in einigen Fällen zur Ausprägung einer Dense Deposit Disease, in anderen zu einer C3-Glomerulonephritis kommt, ist nicht geklärt. Es scheint jedoch auch Übergänge von einer in die andere Form zu geben, da das Vorkommen beider Varianten in ein und derselben Biopsie beschrieben ist. Insgesamt ist die C3-Glomerulonephritis deutlich häufiger als die Dense Deposit Disease [37]. Auch innerhalb der Gruppe der C3-Glomerulonephritis gibt es unterschiedliche Ausprägungsgrade. So findet sich in der Nierenbiopsie

meist das Bild einer MPGN, es kann sich aber auch das Bild einer mesangioproliferativen GN, einer RPGN, einer exsudativen GN oder einer Glomerulosklerose zeigen [39].

Die C3-Glomerulopathien stellen also ein Krankheitsspektrum dar, dessen Ausprägung abhängt vom Ort und Ausmaß der Fehlregulation von alternativem Komplementweg und des terminalen Komplementkomplexes, aber wahrscheinlich auch von der Erkrankungsdauer und zusätzlichen Triggermechanismen.

Fälle von Immunglobulin-positiver MPGN mit gleichzeitigem Nachweis einer Komplement-Fehlregulation

Es hat sich gezeigt, dass die Trennung in Immunglobulin-positive MPGN mit Nachweis einer auslösenden infektiösen, autoimmunologischen oder tumorösen Ursache und Immunglobulin-negative MPGN mit Nachweis von Komplementregulationsstörungen nicht ganz strikt erfolgen kann. Denn es gibt Immunglobulin-positive Fälle, bei denen trotzdem der Nachweis einer Komplementmutation oder eines C3NeF erfolgen kann. Möglicherweise führt hier die bestehende Komplementfehlregulation per se noch nicht zu einer Krankheitsmanifestation, sondern es kommt erst im Zuge einer zusätzlichen Aktivierung durch Immunkomplexe zur Krankheitsausprägung. Auch manche Fälle einer postinfektiösen GN mit Nachweis von C3NeF- oder FB-Antikörpern fallen wahrscheinlich in den Bereich dieser Immunglobulin-positiven MPGN-Fälle mit gleichzeitig bestehender Komplementfehlregulation.

MPGN ohne Immunglobulin- und ohne Komplementablagerungen

Ein histologisches Bild, das lichtmikroskopisch wie eine MPGN imponiert, kann sich in der Ausheilungsphase von thrombotischen Mikroangiopathien finden. Zu nennen sind hier die thrombotisch thrombozytopenische Purpura, das hämolytisch-urämische Syndrom, das Antiphospholipidantikörper-Syndrom, aber auch die Strahlennephritis und die maligne Hypertonie. Gewöhnlich ist hier der Auslösemechanismus ein Endothelzellschaden, gefolgt von reparativen Veränderungen.

Abgrenzung gegenüber der postinfektiösen GN

Einige Patienten mit MPGN haben subendotheliale und subepitheliale Immunablagerungen in der Elektronenmikroskopie (MPGN III) und sind Komplement-positiv, aber Immunglobulin-negativ in der Immunfluoreszenz. Eine Vielzahl dieser Fälle wurde bislang auf Grund der subepithelialen Immunablagerungen als ausheilende

postinfektiöse GN angesehen. Tatsächlich ließ sich bei vielen dieser Fälle eine Fehlregulation im alternativen Komplementweg nachweisen und eine Abgrenzung gegen eine C3-Glomerulonephritis ist nicht ohne weiteres möglich [20]. Mehrere Arbeiten unterstützen dies. Khalighi und Kollegen führten eine Nachuntersuchung von 23 Biopsien mit nachgewiesener postinfektiöser GN durch. Hierbei zeigte sich, dass bei zehn Biopsien eine Färbung von C3 und Immunglobulinen nachweisbar war, bei 13 jedoch eine dominante C3-Färbung vorlag, die diese Fälle auch als C3-Glomerulonephritis klassifiziert hätte. Sie fanden zwischen diesen beiden Gruppen keinerlei signifikante Unterschiede in klinischer Präsentation, pathologischen Veränderungen an der Nierenbiopsie oder im klinischen Verlauf [31]. Chauvet und Kollegen untersuchten 34 Fälle von Kindern mit einer akuten postinfektiösen GN und erniedrigten C3-Spiegeln im Serum und konnten in 91 Prozent der Fälle den Nachweis von Antikörpern gegen Faktor B und in 32 Prozent den Nachweis von C3NeF führen (verglichen mit 14% anti-FB und 59% C3NeF bei 60 Fällen mit C3-Glomerulopathie) [40]. Die akute postinfektiöse GN ist somit laut den Autoren eine akute Form einer C3-Glomerulonephritis, verknüpft mit einer Aktivierung des alternativen Komplementwegs durch das transiente Auftreten von C3NeF und insbesondere von anti-FB-Antikörpern in über 90 Prozent der Fälle.

Es gibt auch Fälle, die initial als Immunkomplex-MPGN kategorisiert wurden, die sich dann in einer Rebiopsie aber als C3-Glomerulopathien präsentierten. Es scheint also eine doch auffällige Überlappung oder sogar Übergänge von postinfektiöser GN und C3GN zu geben [32].

Da sich gezeigt hat, dass die Aktivierung des alternativen Komplementwegs, aber auch das Vorhandensein von pathogenetischen Komplementmutationen oder des C3-Nephritisfaktors sowohl bei C3-GN, DDD, aber auch bei der Immunkomplex-assoziierten MPGN in einem Großteil der Patienten vorkommt, ist versucht worden, durch eine Clusteranalyse eine bessere Diskriminierung der Patienten anhand klinischer, histologischer und genetischer Daten zu erzielen. Hierbei gelang es tatsächlich, Patienten in vier Cluster mit unterschiedlichen Aktivierungsmustern des Komplementsystems einzuteilen (fluid phase vs. solid phase, prädominante C3-Konvertase-Aktivierung vs. C3- und C5-Konvertase-Aktivierung, zusätzliche Aktivierung des klassischen Komplementwegs, Nachweis von Mutationen in C3 und CFB). Einer der Cluster hatte dabei eine besonders schlechte renale Prognose [34].

Klinische Präsentation

Die verschiedenen Formen der MPGN können sich klinisch ähnlich präsentieren. 35 Prozent der Patienten weisen eine Hämaturie und nicht nephrotische Proteinurie auf, weitere 35 Prozent präsentieren sich mit dem Vollbild eines nephrotischen Syndroms, 20 Prozent zeigen das Bild einer chronisch progredienten Glomerulonephritis und zehn Prozent präsentieren sich in Form einer rapid progressiven Glomerulonephritis mit raschem Nierenfunktionsverlust. Eine arterielle Hypertonie findet sich bei 50–80 Prozent der Betroffenen.

Trotzdem lassen sich gewisse Unterschiede zwischen den verschiedenen Formen der MPGN nachweisen. Servais et al. [21] verglichen 134 Patienten, davon 29 mit DDD, 56 mit C3-Glomerulonephritis und 49 mit Immunglobulin-positiver idiopathischer MPGN Typ I. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei C3-GN höher als bei den beiden anderen Formen (C3GN: 30,3 J., DDD: 18,9 J., MPGN I: 20,7 J.). Ein nephrotisches Syndrom fand sich am häufigsten bei Patienten mit MPGN I (MPGN I: 65,3%, DDD: 37,9%, C3GN: 26,8%). Das Zehnjahres-Nierenüberleben lag in der Gesamtgruppe bei 63,5 Prozent ohne Unterschiede in den Untergruppen. Wurden nur erwachsene Patienten analysiert, zeigt sich, dass hier die Gruppe der Patienten mit DDD das schlechteste Nierenüberleben aufwies. Im Transplantat hatte die Erkrankung eine Rezidivrate von etwa 60 Prozent. In einer weiteren Studie aus der Mayo-Klinik wurden 114 Patienten mit C3-Glomerulopathie untersucht, 89,5 Prozent hatten eine C3-GN, 10,5 Prozent eine DDD, das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag bei 40,4 Jahren [37]. Das mittlere S-Creatinin lag bei 1,6 mg/dl, die Proteinurie bei 2.605 mg/24 Std., wobei die Proteinurie bei Patienten mit DDD höher lag (6.478 mg/24 Std.) als bei Patienten mit C3-GN (2.500 mg/24 Std.).

Bei den Immunkomplex-assoziierten MPGN-Formen trägt natürlich die zugrunde liegende Erkrankung wesentlich zum klinischen Bild bei. Eine gewisse Sonderstellung bezüglich der klinischen Präsentation nimmt die DDD ein.

Dense deposit disease

DDD ist vorrangig eine Erkrankung des Kindesalters. Ein Auftreten im Erwachsenenalter sollte immer an eine zugrunde liegende monoklonale Gammopathie denken lassen. Alle Patienten haben eine Proteinurie oder Hämaturie. 16–38 Prozent präsentieren sich mit einem akuten nephritischen Syndrom, 12–55 Prozent mit nephrotischem Syndrom. Die meisten Patienten haben erniedrigte

C3-Spiegel, wobei auch gerade bei Erwachsenen Fälle mit normalem C3 beschrieben sind.

Es gibt eine Assoziation zwischen DDD und einer Drusen-Formation in der retinalen Basalmembran, die normalerweise ein Zeichen einer altersbedingten Makuladegeneration (AMD) ist. Tatsächlich haben einige Studien einen genetischen Zusammenhang zwischen AMD und Polymorphismen im Faktor-H-Gen gezeigt [11].

Patienten mit DDD können außerdem eine partielle Lipodystrophie, die mit einem Verlust von subkutanem Fett der oberen Körperhälfte einhergeht, aufweisen. 17 Prozent der Patienten mit DDD haben eine erworbene partielle Lipodystrophie [21]. 83 Prozent der Patienten mit partieller Lipodystrophie weisen einen C3NeF auf [12].

Evaluation

Immunkomplex-assoziierte MPGN (Immunglobulin-positive MPGN)

Die Evaluation sollte hier vorrangig dazu dienen, die zu Grunde liegende Erkrankung, sei es eine Infektionserkrankung, eine autoimmunologische Erkrankung oder aber eine lymphoproliferative Erkrankung zu identifizieren. Gelingt dies, kann eine kausale Therapie eingeleitet werden. In Tabelle 1 und Abbildung 8 sind Untersuchungen aufgeführt, die initial durchgeführt werden sollten, um die jeweiligen Erkrankungen nachzuweisen oder auszuschließen. Weitergehende Untersuchungen müssen dann je nach klinischem Verdacht erfolgen. Eine Hepatitis B und C sollten serologisch, bakterielle Infektionen mittels Kultur, einschließlich Blutkultur, ausgeschlossen werden. Untersuchungen auf Pilzinfektionen oder parasitäre Erkrankungen sollten erfolgen, wenn sich klinische Hinweise (unerklärte pulmonale Infiltrate etc.) oder anamnestische Hinweise (Exposition mit Malaria, Schistosomiasis, Leishmaniose etc.) ergeben. Bezüglich des Vorhandenseins von Autoimmunerkrankungen sollte regelhaft ein Test auf ANA durchgeführt werden. Weiterführende Untersuchungen sind nur notwendig, wenn sich klinische Hinweise auf das Vorliegen eines Sjögren-Syndroms oder einer Sklerodermie ergeben. Eine lymphoproliferative Erkrankung muss ausgeschlossen werden. Insbesondere sollte der Ausschluss einer monoklonalen Gammopathie mittels Serumelektrophorese, Immunfixation und free light chain Assay erfolgen. Oft findet sich eine nur geringe Menge monoklonalen Paraproteins, im Sinne einer monoklonalen Gammopathie undeterminierter Signifikanz (MGUS), ohne dass ein multiples Myelom vorliegt.

	Alle (n = 115)	MPGN I (n = 41)	DDD (n = 22)	C3-GN (n = 53)
Erniedrigtes C3	46,1%	46,3%	59,1%	39,6%
Erniedrigtes C4	1,7%	2,4%	4,5%	0%
C3NeF	58,6%	53,6%	86,4%	45,3%
Mutationen CFH	12,7%	10,4%	17,2%	12,5%
Mutationen CFI	4,5%	6,2%	0%	5,3%
Mutationen MCP	0,7%	0%	0%	1,8%

Tabelle 2
Komplementkomponenten und Mutationen in Komplementgenen bei unterschiedlichen histologischen Typen der MPGN [21]

Bei der Evaluation des Komplementsystems fällt eine Aktivierung des klassischen Komplementwegs auf, mit Erniedrigung von C3 und insbesondere von C4 und einem anormalen CH50.

Bei einigen Fällen von Immunkomplex-assoziiierter MPGN wird sich die Herkunft der abgelagerten Immunglobuline nicht ausmachen lassen. Diese Fälle werden dann als idiopathische MPGN beschrieben.

Wie oben bereits beschrieben, gibt es auch eine nicht zu vernachlässigende Untergruppe von Immunkomplex-assoziierten MPGN-Fällen, die eine Aktivierung des alternativen Komplementwegs aufweisen. In diesen Fällen liegt z.B. ein C3-Nephritisfaktor oder eine genetische Prädisposition in Form einer Mutation Komplement-regulierender Faktoren vor, die Erkrankung wird aber letztlich durch die Ablagerung von Immunkomplexen getriggert (Tabelle 2) [21]. Auch hier muss natürlich nach der Herkunft der deponierten Immunglobuline gesucht werden. Es erscheint aber daher durchaus sinnvoll, auch bei der Immunglobulin-positiven MPGN ein Komplement-Workup durchzuführen, und es wird auch bei dieser Form empfohlen, eine humangenetische Diagnostik hinsichtlich Störungen im alternativen Komplementweg zu veranlassen.

C3-Glomerulopathie (C3-dominante MPGN)

Insbesondere bei Kindern sollte initial eine akute postinfektiöse GN ausgeschlossen werden, die sich als transiente C3GN mit dem transienten Nachweis von insbesondere Faktor-B-Antikörpern präsentieren kann. Alle Patienten, bei denen sich kräftige C3-Ablagerungen ohne oder mit nur geringem Nachweis von Immunglobulinen in der Immunfluoreszenz finden (DDD und C3-Glomerulonephritis), sollten einer gezielten Untersuchung des alternativen Komplementwegs unterzogen werden (Abbildung 8). Hierzu zählen die Messung der Spiegel der Komplementfaktoren C3, C4, CH50 (misst Aktivierung des klassischen Pathways), AH50 (misst Aktivierung des alternativen Pathways), von Komplementabbauprodukten

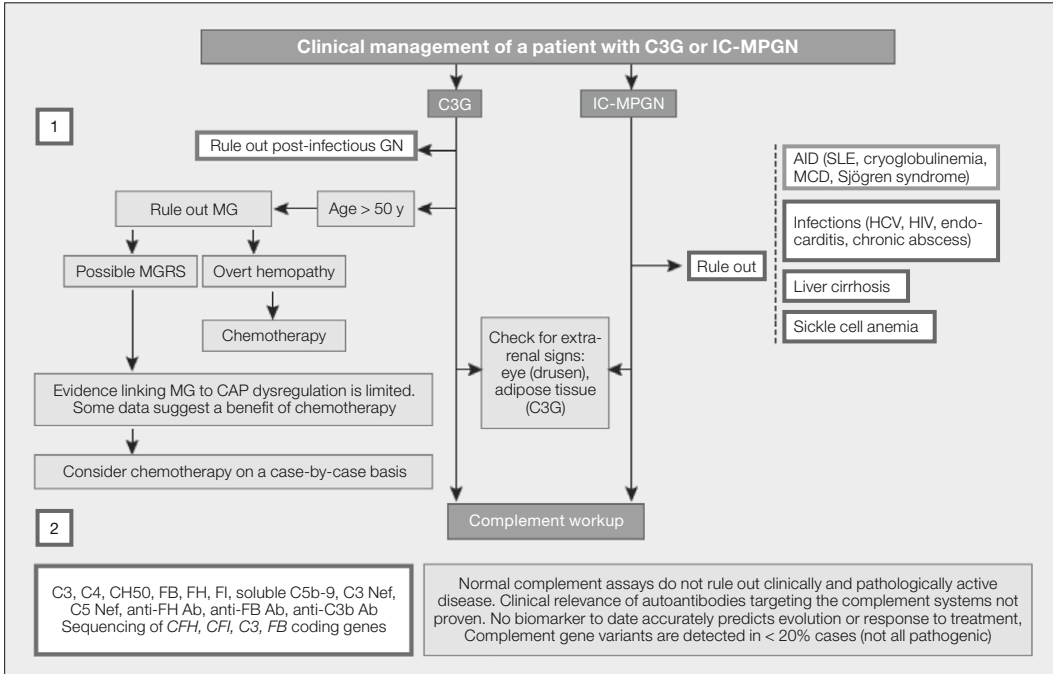


Abbildung 8
Klinisches Management
von Patienten mit C3G
oder IC-MPGN (nach [41])

C3c und sC5b-9. Die meisten, jedoch bei weitem nicht alle Patienten mit DDD, haben erniedrigte C3-Spiegel, wohingegen die Spiegel von C1, C2 und C4 meist normal sind. Es sollte nach krankheits-assoziierten Antikörpern gesucht werden. Hierzu zählen Antikörper gegen die C3-Konvertase, auch C3-Nephritisfaktor (C3NeF) genannt, aber auch Antikörper gegen Faktor B sowie gegen Faktor H. Schließlich sollte ein genetisches Screening erfolgen, wobei nach der erstmals in zyprischen Familien identifizierten Mutation im *CFHR5* (Duplikation der SCR 1 und 2) sowie wenn möglich auch nach Mutationen in *C3*, *CFH*, *CFI*, *CFD*, *MCP* sowie nach Rearrangements und Duplikationen in den *CFHR1-5* gesucht werden sollte. In einer größeren Serie konnte bei DDD-Patienten in 88 Prozent der Fälle eine Dysregulation im alternativen Komplementweg nachgewiesen werden [13]. Mutationen in Komplementgenen waren bei etwa 20 Prozent der Patienten zu finden [21]. Bei älteren Patienten mit einer C3-Glomerulopathie findet sich, wie oben beschrieben, in bis zu 80 Prozent der Fälle ein Paraprotein, daher ist die Suche nach einer monoklonalen Gammopathie obligatorisch [26]. Bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie-assoziiierter C3-GP sind deutlich seltener genetische Varianten in Komplement-regulierenden Genen zu finden als bei den übrigen Formen (9,5% vs. 58,5% in einer Studie der Mayo-Klinik) [37].

Tabelle 2 zeigt die in der Arbeit von Servais und Kollegen [21] gefundenen Häufigkeiten von Auffälligkeiten von Komplementsystemkomponenten im Serum sowie von Mutationen in Komplementfaktoren bei Patienten mit Immunglobulin-positiver MPGN I, DDD oder C3-Glomerulonephritis auf. Es zeigt sich deutlich, dass auch bei der Immunglobulin-positiven MPGN I häufig Störungen im Komplementsystem zu finden sind. Dies ist ein möglicher Hinweis darauf, dass latente Störungen in der Regulation des Komplementsystems als Trigger für das Entstehen einer Immunkomplex-vermittelten MPGN agieren können.

Ähnlich zeigte sich in einer Arbeit von Ravindran an 114 Patienten der Mayo-Klinik bei Patienten mit C3-GN oder DDD eine C3-Erniedrigung in 44,6 Prozent und eine C4-Erniedrigung in 11,8 Prozent der Fälle. Ein C3NeF war in 43,5 Prozent der Patienten und Mutationen in Komplement-regulierenden Faktoren in 37,1 Prozent der Patienten nachweisbar [37].

Therapie

Immunkomplex-assoziierte MPGN (Immunglobulin-positive MPGN)

Hier steht selbstverständlich die Therapie der zu Grunde liegenden Erkrankung im Vordergrund. Bei einer Hepatitis-B- oder -C-Infektion ist eine immunsuppressive Therapie unnötig und kann sogar zu einer verstärkten Virusreplikation führen. Beim Nachweis einer monoklonalen Gammopathie renaler Signifikanz (MGRS) sollte eine Therapie entsprechend der Therapie bei multiplem Myelom erfolgen, da nur die Elimination des Paraproteins zur Auflösung der glomerulären Pathologie beiträgt. Autoimmunerkrankungen sollten entsprechend der jeweiligen Erkrankung therapiert werden. Die renale Erkrankung bildet sich unter erfolgreicher Therapie der Grunderkrankung in der Regel zurück.

Wenn behandelbare Ursachen einer MPGN ausgeschlossen sind, bleiben die idiopathischen Formen der Immunkomplex-assoziierten MPGN übrig. Hier kommen je nach Risiko konservative Therapieansätze mit ACE-Hemmung zur Blutdruckkontrolle und Proteinuriereduktion oder aber proliferationshemmende Therapieansätze zur Anwendung.

Patienten mit normaler Nierenfunktion und nicht-nephrotischer Proteinurie haben eine sehr gute Langzeitprognose und werden konservativ behandelt. Schlechte Prognosekriterien sind eingeschränkte GFR, hoher Blutdruck, Proteinurie > 3,5 g/d, Halbmonde und tu-

bulointerstitielle Fibrose. Bei diesen Patienten ist eine immunsuppressive Therapie angezeigt. Im Folgenden werden Therapievorschläge gemäß einer Risikostratifizierung gegeben:

- *Patienten mit Proteinurie < 3,5 g/d, normaler eGFR, normalem Blutdruck*

Konservative Therapie mit ACE-Hemmer, da Patienten in der Regel eine exzellente Langzeitprognose haben. Eine Therapie mit Steroiden bringt keine Vorteile.

- *Patienten mit Proteinurie > 3,5 g/d, normaler oder fast normaler eGFR*

Hier wird ein Therapieprotokoll ähnlich dem bei FSGS vorgeschlagen.

Prednison 1 mg/kg/d (maximal 80 mg/d) für 12 bis 16 Wochen. Danach, wenn Proteinurie um mehr als 30 Prozent rückläufig, langsame Dosisreduktion über sechs bis acht Monate und Übergang in zweitägige Steroidgabe. Diese Empfehlung beruht auf Studien bei Kindern [1]. Eine initiale Puls-Steroidtherapie kann die Prognose eventuell noch weiter verbessern [2]. Bei Erwachsenen gibt es keine randomisierten Studien zum Gebrauch von Steroiden bei Immunkomplex-assoziiierter idiopathischer MPGN. Wenn kein Ansprechen auf Prednison, rasches Ausschleichen und Absetzen. Es kann dann noch ein Therapieversuch mit CyA [4] oder MMF [5] unternommen werden.

- *Patienten mit erhöhtem Creatinin ohne Halbmonde, unabhängig von Proteinurie oder Bluthochdruck*

Prednison 1 mg/kg/d (maximal 80 mg/d) für 12 bis 16 Wochen. Falls kein Ansprechen, zusätzliche Gabe von Cyclophosphamid 2 mg/kg/d p.o. (1,5 mg/kg/d bei Creatinin > 2,5 oder Alter > 60 Jahre) für sechs Monate. Falls kein Ansprechen auf CYC, Therapieversuch mit Rituximab [3].

- *Patienten mit rapid fortschreitender Erkrankung mit oder ohne Halbmonde*

Prednisolon-Pulstherapie 500 mg/d für drei Tage, gefolgt von Predison 1 mg/kg/d plus Cyclophosphamid, i.v.-Bolos-Therapie wie bei anderen Formen der RPGN.

Die meisten der bisherigen Studien können keine echten Aussagen zum Benefit der verschiedenen Therapieformen liefern, da bislang keine Differenzierung in Immunkomplex-assoziierte MPGN und

C3-Glomerulopathie getroffen worden ist. Hier wird sich erst zeigen müssen, welche Form der MPGN auf welche Therapie optimal anspricht. Eine Plättchenaggregationshemmung mit Aspirin und Dipyridamol hatte zwar kurzfristig einen Benefit gezeigt, eine Reevaluation der Patienten nach zehn Jahren zeigte im Outcome jedoch keinen Unterschied mehr. Das Konzept der Plättchenaggregationshemmung spielt daher nach der aktuellen Datenlage bei der MPGN keine Rolle mehr.

Ob Patienten mit einer IC-MPGN und dem Nachweis von Mutationen in Komplementgenen oder von C3NeF von einer Therapie der Komplementstörung profitieren, ist bislang völlig ungeklärt.

C3-Glomerulopathie (Immunglobulin-negative MPGN)

Es gibt bislang keine Studien, die eine Therapie bei C3-Glomerulopathie randomisiert und kontrolliert untersucht haben. Eine retrospektive Studie an 60 Patienten mit C3-Glomerulonephritis hat eine rein supportive Therapie mit einer immunsuppressiven Therapie entweder mit Steroiden plus MMF oder anderen Immunsuppressiva (Steroide alleine oder Steroide plus Cyclophosphamid) untersucht [29]. Hierbei zeigte sich, dass Patienten unter MMF ein besseres renales Überleben nach fünf Jahren hatten (100%) als Patienten unter anderen Immunsuppressiva (80%) oder Patienten ohne Immunsuppression (72%). Eine amerikanische retrospektive Studie an 30 Patienten bestätigt ein gutes Ansprechen auf MMF + Steroide mit Remissionsraten von 67 Prozent. Niedrigere Proteinurie und hohe Spiegel an sC5b-9 waren mit gutem Ansprechen assoziiert [35]. Ein Therapieversuch mit Steroiden und MMF kann daher durchaus empfohlen werden [30]. Die ursächlichen Störungen der Komplementregulation waren in den Studien aber nicht gut aufgearbeitet. Auch in einer Studie der Mayo-Klinik zeigte sich ein leichter Benefit einer immunsuppressiven Therapie (Steroide, MMF, Eculizumab oder CNI) gegenüber einer konservativen Therapie bezüglich des renal Endpunktes Verdopplung S-Creatinin oder ESRD [37].

In Zukunft könnten sich je nach zugrunde liegendem Komplementdefekt folgende Therapieoptionen ergeben:

- *Patienten mit Antikörpern gegen C3-Konvertase (C3NeF), Faktor B, Faktor H*

Patienten mit C3NeF sollten eine Plasmaseparation mit Austausch gegen Humanalbumin erhalten. Wie häufig diese durchgeführt werden muss, ist nicht sicher untersucht, Fallberichte zeigen jedoch, dass initial zweimal pro Woche und anschließend einmal wöchentlich ausgetauscht werden sollte [14].

In Abhängigkeit von den C3NeF-Spiegeln kann eine dauerhafte Plasmaaustauschtherapie nötig sein. Eventuell kann bei refraktären Patienten eine zusätzliche immunsuppressive Therapie, z.B. mit Steroiden oder Rituximab, gegeben werden. Es gibt jedoch auch Berichte, die kein Ansprechen auf Plasmapherese oder immunsuppressive Therapie finden konnten, bei denen jedoch Eculizumab erfolgreich angewendet wurde. Auch bei Patienten mit Autoantikörpern gegen Faktor H sollte ein Plasmaaustausch gegen Humanalbumin erwogen werden.

- *Patienten mit genetischen Mutationen in der Komplementkaskade*

Patienten mit Faktor-H-Defizienz profitieren von periodischen (z.B. 14-tägigen) Plasmainfusionen, um das fehlende oder mutierte Protein zu ersetzen [6]. Die Plasmainfusionen sollten dauerhaft fortgesetzt werden, wenn die Patienten ein günstiges Ansprechen aufweisen.

Auch Substanzen, die in die Komplementaktivierung eingreifen, haben hier therapeutisches Potenzial. Momentan steht hier Eculizumab, als Hemmer der C5-Aktivierung und damit der Formation des Membrane Attack Complexes (MAC, C5b-9) zur Verfügung. Es kann bei Patienten zur Anwendung kommen, die nicht auf die oben genannten Therapien ansprechen. Aus Fallberichten lässt sich bisher ableiten, dass Eculizumab keine Nebenwirkungen hervorgerufen hat, dass sich Spiegel des sC5b-9 normalisierten und sich in seriellen Nierenbiopsien ein Rückgang der C5b-9-Ablagerungen nachweisen ließ. Bei ca. 50 Prozent der Patienten besserte sich die Nierenfunktion, bei ca. 70 Prozent zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Proteinurie [7, 8, 15–18]. Ein Bericht in drei Patienten mit rasch fortschreitendem Nierenfunktionsverlust zeigte eine Verbesserung der eGFR um 22–38 ml/min, eine Remission des bei zwei Patienten bestehenden nephrotischen Syndroms innerhalb weniger Wochen sowie in Rebiopsien eine Abnahme der glomerulären Entzündungsreaktion und der C5b-9 Ablagerungen [24]. Vor der Anwendung von Eculizumab muss immer eine Impfung gegen *Neisseria meningitidis* erfolgen. In seriellen Nierenbiopsien zeigt sich, dass es zu einer Einlagerung von Eculizumab in die Deposits bei MPGN kommt. Da Eculizumab ein Immunglobulin (IgG-kappa) ist, findet sich dann in einer primär Immunglobulin-negativen Biopsie eine Positivität für IgG und kappa. Welche Auswirkungen diese Ablagerungen auf den klinischen Langzeitverlauf haben, ist bislang ungeklärt [17]. Unklar ist auch, welche Patienten auf Eculizumab ansprechen. Möglicherweise sind es Patienten mit deut-

lichem Nachweis von C5b-9 in der Nierenbiopsie oder sC5b-9 im Serum, als Hinweis auf eine gesteigerte C5-Aktivierung. Im französischen C3-Glomerulopathie-Register wurden 26 Patienten identifiziert, die mit Eculizumab therapiert wurden. 23 Prozent hatten ein komplettes Ansprechen, 23 Prozent ein partielles klinisches Ansprechen und 54 Prozent kein Ansprechen. Patienten mit komplettem Ansprechen hatten in der Studie eine niedrigere eGFR, einen schneller progressiven Verlauf und mehr Halbmonde in der Biopsie [36]. Ruggenti und Kollegen haben Eculizumab sowohl bei sechs Patienten mit IC-MPGN als auch bei vier Patienten mit C3G und großer Proteinurie angewandt. Bei allen Patienten konnte zwar eine rasche Normalisierung der C5b-9-Spiegel im Serum erzielt werden, aber nur bei drei Patienten trat eine partielle Remission ein. Alle Responder waren C3NeF-negativ, wohingegen fünf der sieben Nonresponder C3NeF-positiv waren. Das Vorliegen eines C3NeF scheint demnach mit fehlendem Ansprechen auf Eculizumab verbunden zu sein [42].

In der ACCOLADE-Studie wurden 52 Patienten mit C3G randomisiert mit Placebo oder dem C5aR-Blocker Avacopan therapiert. Hierbei konnte durch Avacopan ein histologischer Chronizitätsscore signifikant verbessert werden. Auch zeigte sich unter Avacopan nach 26 Wochen eine signifikant bessere eGFR sowie niedrigere Proteinurie [43].

Bei anderen Patienten ist eventuell ein Eingreifen in die Komplementkaskade bereits auf Höhe der C3-Konvertase nötig. Erste experimentelle Hinweise durch Gabe von sCR1 (soluble complement regulator 1) oder Cp40 (Compstatin Analog) gibt es hier bereits [27, 28]. In einer Phase-2-Studie mit Iptacopan, einem oralen CFB-Inhibitor, der bereits die Aktivität der C3-Konvertase blockiert, konnte bei 27 Patienten mit C3G in den nativen Nieren oder nach Rekurrenz im Transplantat gezeigt werden, dass es zu einem raschen Anstieg der C3-Spiegel und Abfall der C5b-9-Spiegel im Serum kam. Damit einher ging ein Abfall der Proteinurie um 45 Prozent und eine Verbesserung des eGFR-Slopes [44]. Eine Phase-3-Studie zu Iptacopan läuft derzeit [45].

Eine weitere Eingriffsmöglichkeit auf der Höhe von C3 ergibt sich durch den C3- und C3b-Inhibitor Pegcetacoplan. Dieser wurde in einer Phase-2-Studie in einer kleinen Kohorte von Patienten mit C3G, Lupusnephritis, IgA-NP und membranöser GN getestet. Bei den acht Patienten mit C3G konnte gezeigt werden, dass es zu einem Rückgang der Proteinurie von 3,3 g/gCrea auf 1,2 g/gCrea nach 48 Wochen Therapie kam.

Die Albumin-Spiegel im Serum normalisierten sich, die eGFR blieb stabil, C3-Spiegel stiegen um das sechsfache an und sC5b-p-Spiegel fielen um 57,3 Prozent. Schwere Therapie-assoziierte Nebenwirkungen wurden nicht berichtet [46]. In zwei weiteren Phase-2-Studien wurde der orale Faktor D-Inhibitor Danicopan getestet. Es zeigte sich hier jedoch eine nur unzureichende Hemmung der Aktivität des alternativen Pathways und entsprechend auch nur eine begrenzte und inkonsistente klinische Wirksamkeit [47].

Patienten mit DDD oder C3GN haben hohe Rekurrenzzraten nach Transplantation. Daher sollte bei diesen Patienten vor der Transplantation eine Normalisierung von Faktor H oder C3NeF mittels Plasmainfusionen oder Plasmaaustausch angestrebt werden oder aber eine Therapie mit Eculizumab begonnen werden. Die reguläre Immunsuppression schützt nicht vor einer Rekurrenz.

- *C3-Glomerulopathie in Assoziation mit einer monoklonalen Gammopathie*

Wie oben bereits beschrieben, ist in einer Vielzahl der Fälle von C3-Glomerulopathie, insbesondere bei älteren Patienten, eine monoklonale Gammopathie als auslösende Ursache beschrieben. Im französischen C3-Glomerulopathieregister wurde das Outcome bei monoklonaler Gammopathie-assoziiierter C3-Glomerulopathie unter konservativer Therapie, immunsuppressiver Therapie oder Chemotherapie bei insgesamt 50 Patienten untersucht. Erwartungsgemäß fand sich ein hämatologisches Ansprechen bei 59 Prozent in der Chemotherapiegruppe und nur bei fünf Prozent in der Gruppe mit konservativer oder immunsuppressiver Therapie. Streng daran gekoppelt war jedoch auch das renale Ansprechen mit 74 Prozent vs. fünf Prozent. Bei dieser Form der C3-Glomerulopathie ist also eine Klon-gerichtete Therapie Voraussetzung für ein renales Ansprechen [38]. Ähnliche Ergebnisse konnten bei 23 Patienten mit C3G und monoklonaler Gammopathie gefunden werden, bei denen IgG kappa das häufigste monoklonale Immunglobulin war und von denen 22 Prozent einen C3-Nephritisfaktor und 22 Prozent Faktor-H-Antikörper aufwiesen. Patienten, die eine Klon-gerichtete Therapie erhielten, hatten ein signifikant besseres Überleben, und Patienten, die ein hämatologisches Ansprechen aufwiesen, hatten ein signifikant besseres Nierenüberleben [48].

Zusammenfassung

Die membranoproliferative Glomerulonephritis beschreibt ein glomeruläres Verletzungsmuster, das sich leicht in der Lichtmikroskopie feststellen lässt. Die zu diesem Verletzungsmuster führenden Erkrankungen können jedoch sehr unterschiedlicher Natur sein, was zu einer neuen, mehr an der Pathophysiologie orientierten Einteilung der MPGN geführt hat.

Bislang wurden anhand der Elektronenmikroskopie die drei klassischen Formen MPGN I, MPGN II oder besser DDD, und MPGN III unterschieden. Die Immunfluoreszenz detektiert in den meisten Fällen der MPGN-I- und -III-Immunglobuline, nicht aber bei der DDD. Alle Formen zeigen in der Regel eine positive Färbung für C3. Es sind jedoch auch zunehmend Immunglobulin-negative MPGN-I- und -III-Formen beschrieben. Diese werden nun als C3-Glomerulonephritis bezeichnet und gemeinsam mit der DDD in die Gruppe der C3-Glomerulopathien zusammengefasst. Für die neue Einteilung entscheidend ist demnach die Positivität oder Negativität für Immunglobuline.

Die Immunglobulin-positive MPGN wird durch zirkulierende Immunkomplexe oder eine chronische Antigenämie unterhalten. Die Evaluation dieser Fälle sollte auf das Aufspüren der zugrunde liegenden Erkrankung (Infekt, Autoimmunerkrankung, Paraproteinämie) abzielen. Therapeutisch kommen hier oft antiproliferative Substanzen zum Einsatz.

Im Gegensatz dazu sollte bei der Immunglobulin-negativen MPGN die Abklärung des alternativen Komplementwegs im Mittelpunkt stehen. Es sollte nach genetischen, wie auch nach autoimmunen Formen der Komplementdysregulation gesucht werden. Da auch Paraproteine eine Komplementdysregulation bewirken können, sollte auch hier immer eine monoklonale Gammopathie ausgeschlossen werden. Welche Unterschiede in der Komplementdysregulation zur Form der DDD oder zur C3-Glomerulonephritis führen, ist nicht klar. Möglicherweise können diese Entitäten auch ineinander übergehen. Das Konzept der Anti-Komplementtherapie als krankheits-spezifische Therapieform bedarf noch der besseren Evaluation und Charakterisierung. Je nach Krankheitsform kann hier ein Eingreifen auf verschiedenen Ebenen des Komplementsystems nötig sein.

Literatur

1. Tarshish P. et al. (1992). Treatment of MPGN with alternate-day prednison – a report of the international study of kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*, 6, 123.
2. Bahat E. et al. (1997). Comparison of pulse and oral steroid in childhood MPGN. *J Nephrol*, 20, 234.
3. Dillon J.J. et al. (2012). Rituximab therapy for type I MPGN. *Clin Nephrol*, 77, 290.
4. Bagheri N. et al. (2008). Cyclosporine in the treatment of MPGN. *Arch Iran Med*, 11, 26.
5. Jones G. et al. (2004). Treatment of idiopathic MPGN with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant*, 19, 3160.
6. Habbig S. et al. (2009). C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney Int*, 75, 1230.
7. Radhakrishnan S. et al. (2012). Eculizumab and refractory MPGN. *NEJM*, 366, 1165.
8. Bomback A.S. et al. (2012). Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7, 748.
9. Jokiranta T.S. et al. (1999). Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol*, 163, 4590.
10. Abrera-Abeleda M.A. et al. (2011). Allelic variants of complement genes associated with dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol*, 22, 1551.
11. Klein R.J. et al. (2005). Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, 308, 385.
12. Misra A. et al. (2004). Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 83, 18.
13. Zhang Y. et al. (2012). Causes of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7, 265.
14. Kurtz K.A. et al. (2002). Management of MPGN type II with plasmapheresis. *J Clin Apher*, 17, 135.
15. Bomback A.S. et al. (2012). Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7, 748.
16. Daina E. et al. (2012). Eculizumab in a patient with dense deposit disease. *NEJM*, 366, 1161.
17. Vivarelli M. et al. (2012). Eculizumab for the treatment of dense deposit disease. *NEJM*, 366, 1163.
18. Herlitz L.C. et al. (2012). Pathology after eculizumab in dense deposit disease and C3 GN. *J Am Soc Nephrol*, 23, 1229.

19. Athananiou Y. et al. (2011). Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR5 mutations: clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6, 1436.
20. Sethi S. et al. (2012). C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int*, 82, 465.
21. Servais A. et al. (2012). Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int*, 82, 454–464.
22. Pickering et al. (2013). C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int*, 84, 1079–1089.
23. Barbour T.D. et al. (2014). Update on C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*, 0, 1–9 [Epub].
24. Le Quintrec M. et al. (2015). Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*, 65, 484–489.
25. Meri S. et al. (1992). Activation of the alternative pathway of complement by monoclonal lambda light chains in membranoproliferative Glomerulonephritis. *J Exp Med*, 75, 939–950.
26. Lloyd I.E. et al. (2016). C3 glomerulopathy in adults: a distinct patient subset showing frequent association with monoclonal gammopathy and poor renal outcome. *Clin Kidney J*, 9, 794–799.
27. Zhang Y. et al. (2013). Soluble CR1 therapy improves complement regulation in C3 glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol*, 24, 1820–1829.
28. Zhang Y. et al. (2015). Compstatin analog Cp40 inhibits complement dysregulation in vitro in C3 glomerulopathy. *Immunobiology*, 220, 993–998.
29. Rabasco C. et al. (2015). Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int*, 88, 1153–1160.
30. Goodship T.H.J. (2017). aHUS and C3 glomerulopathy: conclusions from a KDIGO controversies conference. *Kidney Int*, 91, 539–551.
31. Khalighi M.A. et al. (2016). Revisiting post-infectious glomerulonephritis in the emerging era of C3 glomerulopathy. *Clin Kidney J*, 9, 397–402.
32. Cook T.H. (2017). C3 glomerulopathy. *F1000 Research*, 6, 248. doi:10.12688/f1000research.10364.1
33. Togarsimalemath S.K. et al. (2017). A novel CFHR1-CFHR5 hybrid leads to a familial dominant C3 glomerulopathy. *Kidney Int*, 92, 876–887.
34. Iatropoulos P. et al. (2018). Cluster analysis identifies distinct pathogenetic patterns in C3 glomerulopathies/immune complex-mediated membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol*, 29, 283–294.

35. Avasare R.S. et al. (2018). Mycophenolate mofetil in combination with steroids for treatment of C3 glomerulopathy: A case series. *Clin J Am Soc Nephrol*, 13, 406–413.
36. Le Quintrec M. et al. (2018). Patterns of clinical response to eculizumab in patients with C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*, 72, 84–92.
37. Ravindran A. et al. (2018). C3-glomerulopathy: ten years' experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*, 93, 991–1008.
38. Chauvet S. et al. (2017). Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood*, 129, 1437–1447.
39. Koopman J.J.E. et al. (2019). C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*, gfz201. doi:10.1093/ndt/gfz201
40. Chauvet S., Berthaud R., Devriese M. et al. (2020). Anti-faktor B antibodies and acute postinfectious GN in children. *J Am Soc Nephrol*, 31, 829–840.
41. Fakhouri F., Le Quintrec M. & Frémeaux-Bacchi V. (2020). Practical management of C3 glomerulopathy and immunoglobulin-mediated MPGN: facts and uncertainties. *Kidney Int*, 98(5), 1135–1148. doi:10.1016/j.kint.2020.05.053
42. Ruggenenti P., Daina E., Gennarini A. et al. (2019). C5 convertase blockade in membranoproliferative GN: a single-arm clinical trial. *Am J Kidney Dis*, 74, 224–238.
43. Bomback A. (2021). *Randomised controlled trial of the oral C5aR inhibitor avacopan for the treatment of C3 glomerulopathy*. EDTA 2021, Late braking clinical trial LB001.
44. Wong E, Nester C, Caverio T. et al. (2023). Efficacy and safety of Iptacopan in patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int Rep*, 8,2754–2764.
45. Bomback A.S., Kavanagh D., Vivarelli M. et al. (2023). Alternative complement pathway inhibition with iptacopan for the treatment of C3 glomerulopathy – Study design of the APPEAR-C3G trial. *Kidney Int Rep*, 7, 2150–2159.
46. Dixon B.P., Greenbaum L.A., Hunag L. et al. (2023). Clinical safety and efficacy of pegcetacoplan in a phase 2 study of patients with C3 glomerulopathy and other complement-mediated glomerular diseases. *Kidney Int Rep*, 8, 2284–2293.
47. Nester C., Appel G.B., Bomback A.S. et al. (2022). Clinical outcomes of patients with C3G or IC-MPGN treated with the factor D inhibitor danicopan: final results from two phase 2 studies. *Am J Nephro*, 53, 687–700.
48. Caravaca-Fontan F., Lucientes L., Serra N. et al. (2022). C3 glomerulopathy associated with monoclonal gammopathy: impact of chron-

ic histologic lesions and beneficial effect of clone-directed therapies.
Nephrol Dial Transplant, 37, 2128–2137.

49. Zhang Y., Meyer N.C., Fervenza F.C. et al. (2017). C4 nephritis factors in C3 glomerulopathy: A case series. *Am J Kidney Dis*, 70, 834–843.
50. Marinozzi M.C., Chauvet S., Le Quintrec M. et al. (2017). C5 nephritis factors drive the biological phenotype of C3 glomerulopathies. *Kidney Int*, 92, 1232–1241.