

S3-Leitlinie zur

Diagnose & Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN)

AWMF-Register Nr. 090-003, März 2025

S3-Leitlinie der



und

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und
Immunologie e.V. (DGRh)

Deutsche Gesellschaft für Kinder und
Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e.V. (GPN)

Deutsche Gesellschaft für Immunologie e.V. (DGI)

Bundesverband Niere e.V. (BN)



Herausgebende

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) e.V., Berlin
Großbeerenstraße 89
10963 Berlin
Telefon: +49 30 258 009 44
Telefax: +49 30 258 009 50
E-Mail: gs@dgfn.eu
Internet: www.dgfn.eu

Bitte wie folgt zitieren:

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)
S3-Leitlinie: "Diagnose und Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN)"
Auflage/Version Datum: März 2025, V01
Verfügbar unter: Link zu der Leitlinie bei der AWMF
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/090-003>

Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen/Patientenvertretungen/Experten/Panels

Fachgesellschaft/Organisation/Verband	Name Mandatstragende
DGfN Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.	Prof. Dr. med. Julia Weinmann-Menke
	Prof. Dr. med. Hans-Joachim Anders
	Prof. Dr. med. Jürgen Floege
	Prof. Dr. med. Marion Haubitz
	Prof. Dr. med. Michael Oliver Steinmetz
	Prof. Dr. med. Sebastian Dölff
	Prof. Dr. med. Bernd Hohenstein
GPN Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e.V.	Prof. Dr. med. Dieter Haffner
DGKI Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin e.V.	Dr. med. Johannes Holle
	Prof. Dr. med. Jun Oh
DGRH Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Immunologie e.V.	Prof. Dr. med. Kirsten de Groot
	Prof. Dr. med. Andreas Schwarting
	Dr. Florian Schuch
DGI Deutsche Gesellschaft für Immunologie e.V.	Prof. Dr. med. Tobias Bopp
	Prof. Dr. med. Christian Kurts
BN Bundesverband Niere e.V.	Herr Martin Koczor
	Frau Isabelle Jordans

Konzeption und wissenschaftliche Redaktion

Prof. Dr. med. Julia Weinmann-Menke, Dr. Simone Boedecker-Lips, Mainz;
Prof. Dr. Jürgen Floege, Dr. med. Claudia Seikrit, Aachen;
Prof. Dr. Hans-Joachim Anders, Dr. med. Julia Lichtnecker, München
Unterstützung bei Literaturrecherche durch Lorena Cascant Ortolano,
Bereichsbibliothek der Universitätsmedizin

Design der Leitlinie durch Tanja Labs, artefont

Version: 1.0

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21010 gefördert.

Gefördert durch:



Gemeinsamer
Bundesausschuss
Innovationsausschuss

Mit der Verwendung der maskulinen Form im Antrag sind Personen jeglichen Geschlechts gemeint.

Leitlinienreport

Die vollständige Methodik der Leitlinienentwicklung kann dem zeitgleich publizierten Leitlinienreport entnommen werden.

Der Leitlinienreport ist unter folgender Adresse hinterlegt:

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/090-003>

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Alle in diesem Werk enthaltenen Angaben, Ergebnisse usw. wurden von den Autoren und der Herausgeberschaft nach bestem Wissen erstellt. Sie erfolgen ohne jede Verpflichtung oder Garantie. Die DGfN übernimmt deshalb keinerlei Verantwortung und Haftung für etwa vorhandene inhaltliche Unrichtigkeiten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Die Empfehlungen und Belege in dieser Leitlinie wurden systematisch nach der Qualität der zugrundeliegenden Studien bewertet. Alle Hintergrundinformationen hierzu finden sich im Leitlinienreport inklusive der Evidenztabelle.

Inhalt

Geltungsbereich und Zweck

Leitlinienkapitel (Kapitel 1-12)

Kapitel 1

Allgemeines diagnostisches Vorgehen bei glomerulären Erkrankungen

Kapitel 2

Generelle Prinzipien zur Behandlung der chronischen Nierenkrankheit

Kapitel 3

Immunglobulin A Nephropathie (IgAN)

Kapitel 4

Membranöse Glomerulonephritis (MGN)

Kapitel 5

Nephrotisches Syndrom im Kindesalter

Kapitel 6

Minimal Change Disease (MCD)

Kapitel 7

Podozytopathie mit fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS)

Kapitel 8

Infektassoziierte Glomerulonephritis

Kapitel 9

Immunoglobulin- und Komplementvermittelte glomeruläre Erkrankungen mit dem Schädigungsmuster einer membranproliferativen Glomerulonephritis (MPGN)

Kapitel 10

ANCA-assoziierte Glomerulonephritis

Kapitel 11

Lupusnephritis

Kapitel 12

Anti-glomeruläre Basalmembran-Antikörper-vermittelte Glomerulonephritis (anti-GBM-GN)

Wichtige Forschungsfragen

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Informationen zu dieser Leitlinie

Redaktionelle Unabhängigkeit

Externe Begutachtung und Verabschiedung

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Verwendete Abkürzungen

Geltungsbereich und Zweck

Geltungsbereich und Zweck

Zielsetzung und Fragestellung

Immunologisch bedingte glomeruläre Erkrankungen sind weltweit für etwa 20-25 % der Fälle von dialysepflichtigen Nierenversagen verantwortlich. Sie betreffen häufig junge Erwachsene und sind volkswirtschaftlich von großer Bedeutung, da im Falle eines Nierenversagen eine lebenslange Nierenersatz-Therapie (Dialyse und/oder Transplantation) notwendig wird. Ganz überwiegend handelt es sich um seltene Erkrankungen, die frühzeitig durch eine interdisziplinäre und sektorenübergreifende Zusammenarbeit diagnostiziert und optimal behandelt werden müssen, um die Erkrankung zu kontrollieren und ein Fortschreiten der Nierenerkrankung bis hin zum Nierenversagen zu verhindern.

2012 veröffentlichte die gemeinnützige Stiftung KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) die erste S3-Leitlinie für die Therapie von Glomerulonephritiden (GN), die versuchte, den Erfordernissen aller Weltregionen gleichermaßen gerecht zu werden. Zur Aktualisierung dieser Leitlinien berief KDIGO im Jahr 2017 eine Kontroversenkonferenz über glomeruläre Krankheiten ein mit dem Ziel, Schlüsselfragen und Unsicherheiten zu identifizieren, sowie neue Daten zu sichten, um eine Aktualisierung der Richtlinien vorzubereiten. 2021 wurde das Ergebnis der umfassenden Aktualisierung publiziert und in Einzelkapitel aufgrund der rasanten Entwicklung an zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien in Einzelkapitel bereits wieder aktualisiert.

Ausgehend von dieser internationalen Leitlinie sollte nun erstmals eine deutsche S3 Leitlinie mit auf das deutsche Gesundheitswesen zugeschnittenen Empfehlungen zur Diagnose und Versorgung von Patienten mit den folgenden GN Entitäten membranöse GN, IgA-GN, Lupus-GN, Komplement-assoziierte GN, Immunkomplex-GN, Fokal-segmental sklerosierende GN und Minimal change GN erstellt werden. Dies soll Unsicherheiten beseitigen indem wissenschaftlich begründete Versorgungsstandards formuliert werden.

Diese neu erstellte Leitlinie stellt somit eine Leitlinienadaption der 2021 und in Teilen 2024 publizierten KDIGO Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Glomerulonephritiden dar.

Versorgungsbereich

Die Entwicklung dieser S3-Leitlinie soll zur Verbesserung der bestehenden Versorgung beitragen, indem sie Unsicherheiten durch wissenschaftlich begründete formulierte Versorgungsstandards beseitigt. Dies führt zu einer deutlichen Steigerung der Patientensicherheit, da ein strukturiertes, optimiertes Vorgehen aus den Empfehlungen hervorgeht. Dieses bedingt auch, dass die Interdisziplinarität und vor allem sektorenübergreifende Kommunikation vom Hausarzt/Internist zur spezialärztlichen Versorgung und dann auch wiederum Therapieüberwachung und Begleitung in umgekehrter Weise interdisziplinär erfolgt. Dies führt zu einer optimalen Patientenversorgung mit optimiertem Outcome. Gleichzeitig führt die einheitliche Anwendung evidenzbasierte Empfehlungen zu einer Verbesserung Patienten-relevanter Endpunkte und ermöglicht auch die Weiterentwicklung dieser Leitlinienempfehlungen auf dem Boden der in den Folgejahren erhaltenen Erkenntnisse. Diese führen dann zu optimierten Diagnose- und

Therapiekonzepten, die wiederum eine bedarfsgerechte, zweckmäßige und qualitativ hochwertige Behandlung dieser Patienten ermöglicht.

Patient*innenzielgruppe

Die Zielgruppe dieser Leitlinie sind Erwachsene und Kinder bei welchen das Vorliegen einer Nierenkrankheit vermutet wird sowie alle Patienten mit dem Vorliegen einer Glomerulonephritis und chronischen Nierenkrankheit.

Adressaten

Die Zielgruppe der Leitlinie sind Ärzte aller Fachdisziplinen primär aus den fachärztlichen Sektoren Nephrologie, Rheumatologie, Immunologie und Pädiatrie aber auch alle weiteren Fachdisziplinen. Insbesondere auch die hausärztlich tätigen Allgemeinmediziner und Internisten sind mit dieser Leitlinie in den Kapitel 1 und 2 „Diagnostik und allgemeine supportive CKD-Therapie“ mit angesprochen. Darüber hinaus ist die Leitlinie an Patienten und Patientenvertreter adressiert.

Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Leitlinienreport mit Evidenztabelle
- Kurzversion pro Kapitel – das Wichtigste auf einen Blick
- Patientenversion

Leitlinienkapitel

(Kapitel 1-12)

Kapitel 1

Allgemeines diagnostisches Vorgehen bei glomerulären Erkrankungen

Kapitel 1 Allgemeines diagnostisches Vorgehen bei glomerulären Erkrankungen

Inhalt von Kapitel 1

1.0	Empfehlungen.....	1-1
1.1	Screening und Diagnostik glomerulärer Erkrankungen.....	1-3
1.2	Strategisches Vorgehen bei Verdacht auf eine glomeruläre Erkrankung	1-4
1.3	Erhebung von Nierenfunktionseinschränkungen.....	1-4
1.3.1	Beurteilung der Nierenfunktion	1-4
1.3.2	Hämaturie.....	1-9
1.3.3	Nierenbiopsie	1-10
1.4	Literatur	1-14

In diesem Kapitel wird das allgemeine Vorgehen zu Diagnosesicherung von glomerulären Erkrankungen dargestellt. Wir erörtern diese allgemeinen Grundsätze in groben Zügen, um Wiederholungen in den einzelnen krankheitsspezifischen Kapiteln, die folgen, zu minimieren.

Bei krankheitsspezifischen Abweichungen von diesen allgemeinen Vorgehensweisen, wird in den jeweiligen Kapiteln eine Erweiterung, sowie Begründung für diese Abweichungen und/oder Empfehlungen dargelegt.

Die diesen allgemeinen Grundsätzen zugrundeliegende Evidenz ist vielfältig und oft von geringer oder mäßiger Qualität, da relevante randomisierte klinische Studien (RCTs) selten sind oder nur bei Probanden mit einer Vielzahl von glomerulären Erkrankungen (einschließlich diabetischer Nephropathie) und bei spezifischen Erkrankungen durchgeführt wurden. Zudem fehlt bei der vorliegenden Literatur eine Adaptation auf das deutsche medizinische Versorgungssystem. Daher werden die in diesem Kapitel dargelegten allgemeinen diagnostischen Vorgehensweisen bei glomerulären Erkrankungen nur von wenigen spezifischen evidenzbasierten abgestuften Empfehlungen begleitet. Zudem werden auch kurz Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten thematisiert. Hier ist jedoch unabdingbar zu erwähnen, dass Kinder grundsätzlich von Kindernephrologen behandelt werden sollten.

1.0 Empfehlungen

1.1	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A↑↑	Die Kreatinin-Gleichung für die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) wird bei erwachsenen Patienten mit glomerulärer Erkrankung bevorzugt, und die modifizierte Schwartz-Formel bei Kindern. Die FAS-Formel (Full Age Spectrum) kann sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern verwendet werden. Wenn eine Cystatin C-Bestimmung verfügbar ist, sollte die eGFR sowohl mit S-Kreatinin als auch mit S-Cystatin C berechnet werden.	

1.2	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	- Führen Sie bei Patienten mit einer Glomerulonephritis, bei denen eine Immunsuppression eingeleitet oder intensiviert werden muss oder bei denen sich der klinische Zustand verändert hat, eine 24-Stunden-Urinsammlung zur Bestimmung der Gesamteiproteinausscheidung durch. - Wenn durchführbar, besteht ein vernünftiger Kompromiss darin, eine "beabsichtigte" 24-Stunden-Urinprobe zu sammeln und das Urin Protein-Kreatinin-Verhältnis (UPCR) in einer Probe der Sammlung zu messen.	
1.3	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Quantifizieren Sie die Proteinurie bei glomerulären Erkrankungen, da sie eine krankheitsspezifische Bedeutung für die Prognose und Behandlungsentscheidungen hat. Eine qualitative Beurteilung der Proteinurie-Zusammensetzung kann in ausgewählten Fällen sinnvoll sein.	
1.4	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	In der Pädiatrie ist eine 24-Stunden-Urinsammlung nicht ideal, da sie möglicherweise nicht genau ist und die Sammlung für Kinder sehr umständlich. Überwachen Sie stattdessen das Urin Protein-Kreatinin-Verhältnis (UPCR) im ersten Morgenurin.	
1.5	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Bei Kindern ist die Proteinurie zu quantifizieren, und die Behandlungsziele sollten sich bei den unterschiedlichen Krankheitsursachen nicht unterscheiden. Eine UPCR von <200 mg/g (<20 mg/mmol) oder <4 mg/m ² /Stunde im 24-Stunden-Urin (<100mg/m ² /Tag) sollte das Ziel für jedes Kind mit glomerulärer Erkrankung sein.	
1.6	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Es besteht keine Notwendigkeit, die Natriumausscheidung bei jeder zeitlich festgelegten Urinabnahme gleichzeitig und routinemäßig zu quantifizieren, es sei denn, es besteht der begründete Verdacht, dass die Empfehlungen zur Natriumrestriktion in der Ernährung nicht eingehalten werden.	
1.7	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	- Eine routinemäßige Untersuchung des Urinsediments auf die Morphologie der Erythrozyten und das Vorhandensein von Erythrozytenzylindern und/oder Akanthozyten ist bei allen Formen der glomerulären Erkrankung angezeigt. - Die Überwachung der Hämaturie (Ausmaß und Persistenz) kann einen prognostischen Wert bei Patienten mit GN haben. Dies gilt insbesondere für die Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) und die IgA Vaskulitis-Nephropathie (IgAVN).	

1.8	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	- Die Nierenbiopsie ist der "Goldstandard" für die diagnostische Bewertung von glomerulären Erkrankungen; unter bestimmten Umständen kann die Behandlung jedoch auch ohne Bestätigung der Diagnose durch eine Nierenbiopsie erfolgen. Diese beinhalten das pädiatrische nephrotische Syndrom bei typischer Präsentation und Verlauf oder die Diagnose des Alport-Syndroms (positive Genetik) und Minimal Change GN im Kindesalter, bei erwachsenen Patienten die membranöse GN mit nephrotischem Syndrom und Positivität für PLA₂R Autoantikörper - Standards für die Angemessenheit der Biopsie finden sich in Abbildung 4 - Eine wiederholte Nierenbiopsie sollte durchgeführt werden, wenn die Informationen möglicherweise den Therapieplan ändern oder zur Einschätzung der Prognose beitragen können. (34)	

1.1 Screening und Diagnostik glomerulärer Erkrankungen

Der Nutzen eines Screenings auf chronische Nierenkrankheiten (CKD) wird aktuell in prospektiven Studien untersucht, jedoch gibt es hierzu bisher keine veröffentlichten Daten.(1) Bisherige retrospektive Datenanalysen ergaben jedoch, dass Screening-Untersuchungen auf CKD besonders kosteneffizient bei Patienten mit Diabetes, Bluthochdruck und ethnischen Hochrisikogruppen sind, nicht aber bei Bevölkerungsgruppen ohne Diabetes und Bluthochdruck.(2) Zudem wurde auch die geringe therapeutische Konsequenz bei CKD immer wieder als Faktor aufgeführt, welcher gegen eine generelle Screening-Empfehlung auf das Vorliegen einer chronischen Nierenkrankheit spricht. Dementsprechend werden aktuell in Deutschland keine allgemeinen Screening-Untersuchungen auf chronische Nierenkrankheiten empfohlen, sodass bisher auch keine Screening-Untersuchungen im Hinblick auf glomeruläre Erkrankungen (GN) erfolgen.

Mit aktuell zunehmenden Behandlungsmöglichkeiten, u.a. durch die Zulassung von Natrium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitoren (SGLT2i) zur Behandlung der CKD hat sich die Prognose der Patient mit chronischen Nierenkrankheiten deutlich verbessert, indem ein Fortschreiten des Nierenfunktionsverlustes und kardiovaskulärer Komplikationen reduziert werden können. Zudem stehen dem Fachbereich Nephrologie zunehmend Therapie-Möglichkeiten für die unterschiedlichen GNs zur Verfügung. Aufgrund dessen sind möglicherweise bevölkerungsweite Screening-Untersuchungen heute kostendeckend.

Diesen Ansatz untersuchte eine im letzten Jahr veröffentlichte Studie von Cusick et al aus den USA. Hier wurde die Kosteneffizienz eines bevölkerungsweiten Screenings auf Albuminurie untersucht mit Blick auf den therapeutischen Einsatz von SGLT2-Inhibitoren additiv zur Standardbehandlung der CKD (ACEi/ARB). Für die Studie wurden Daten aus dem National Health and Nutrition Examination Survey, einer jährlichen, repräsentativen Erhebung des National Center for Health Statistics zur Beurteilung des Gesundheitszustands von rund 5.000 Erwachsenen und Kindern in den Vereinigten Staaten genutzt, sowie Daten aus Kohortenstudien und randomisierten klinischen Studien, darunter die Ergebnisse der DAPA-CKD-Studie.(3) Anschließend wurden die Ergebnisse extrapoliert auf die gesamte erwachsene US-Bevölkerung (Alter ≥ 36 J) und eine Kosten-Nutzen-Analyse des Screenings auf Albuminurie mit und ohne SGLT2-Inhibitoren im Vergleich zur derzeitigen Standardbehandlung von CKD durchgeführt. Hierbei bewerteten die Autoren Kosten, qualitätsbereinigte Lebensjahre und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein Screening - zusätzlich zum Einsatz von SGLT2-Inhibitoren - bei den 158 Millionen Menschen im Alter von

35 bis 75 Jahren in den USA die Notwendigkeit einer Dialyse oder Nierentransplantation bei 398.000 bis 658.000 Menschen im Laufe ihres Lebens verhindern würde, abhängig von der Häufigkeit des Screenings.(4)

Um eine Empfehlung für ein bevölkerungsweites Screening auf chronische Nierenkrankheiten in Deutschland auszusprechen, fehlen aktuell Studiendaten, jedoch sind hier zwingend prospektive Studien durchzuführen, um möglicherweise die Annahme von Cusick et al zu belegen, dass durch Screening-Untersuchungen Endstadien der CKD verhindert werden können und ein Screening somit auch kosteneffektiv sein könnte. (4)

1.2 Strategisches Vorgehen bei Verdacht auf eine glomeruläre Erkrankung

Schlüsselmaßnahmen für die Diagnosestellung einer glomerulären Nierenkrankheit sind die Beurteilung der Nierenfunktion, insbesondere die Messung der Proteinurie/Albuminurie, der Hämaturie und die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) anhand des Kreatinins oder ggf. des Cystatin C (siehe Abbildung 1).

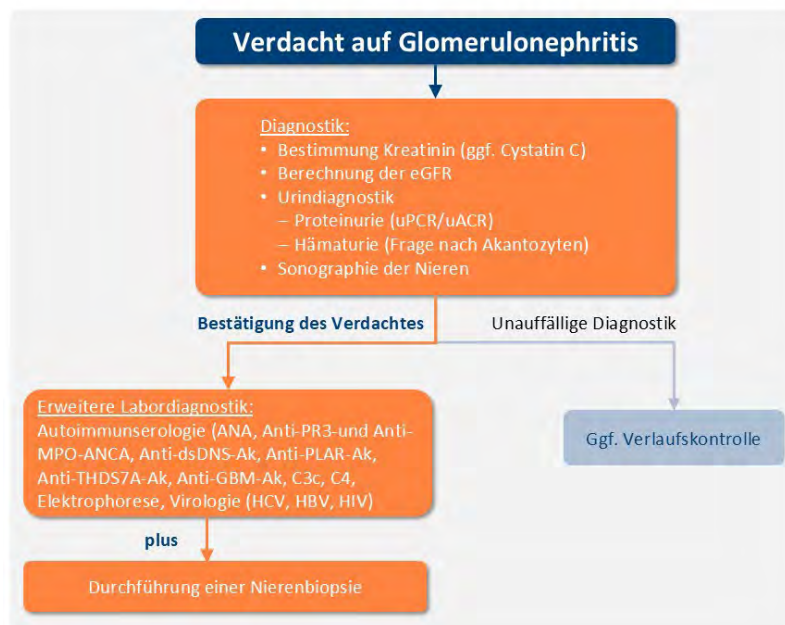


Abbildung 1. Strategisches Vorgehen bei Verdacht auf eine GN

1.3 Erhebung von Nierenfunktionseinschränkungen

1.3.1 Beurteilung der Nierenfunktion

Die meisten verfügbaren Erkenntnisse, auf welchen die Behandlungsempfehlungen von GN basieren, beruhen auf Schätzungen der Nierenfunktion anhand des Serum Kreatinins (SCr) oder der Kreatinin-Clearance (CrCl), für dessen Bestimmung ein 24-Stunden-Sammelurin nötig ist (siehe Abbildung 2). Ein weiterer möglicher Parameter ist die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate anhand des Serum Kreatinins unter Berücksichtigung des Alters, des Gewichts und Geschlechts der Patienten unter Verwendung der "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration" (CKD-EPI) oder anderen Formeln (Modifikation of Diet in Renal Disease (MDRD-

Formelserie), FAS-Formel (Full Age Spectrum) oder Cockcroft-Gault-Formel). Die Bestimmung des Serum Cystatin C, auf welches in Kapitel 1.3.1.1 näher eingegangen wird, als Alternative zum Serum Kreatinin, ist bei Patienten mit GN nicht gut validiert worden. Ebenso wurden nur wenige Studien mittels Goldstandard Messungen der GFR anhand der Urin-Clearance von Inulin, radioisotopischem Iothalamat, der Plasmabestimmung von Iohexol, nicht-radioisotopischem Iothalamat, ^{99m}Tc -DTPA oder ^{51}Cr -EDTA durchgeführt.

Alle diese Methoden haben ihre Grenzen, sind aber aussagekräftig, wenn bei Patienten sequenzielle Messungen durchgeführt werden.(5)(6)(7)(8)(9)(10)

Ergänzend sollte zwingend eine Bildgebung, in erster Linie eine Ultraschall-Untersuchung, durchgeführt werden u.a. zur Beurteilung der Nieren-Form, der Größe, des Mark-Rinden-Verhältnisses und der Durchblutung.

1.3.1.1 Welche Parameter?

Berechnung der GFR

Die Schätzung der GFR anhand der CKD-EPI-Formel anhand des SCr hat sich zunehmend durchgesetzt, obwohl sie nicht speziell bei Patienten mit GN validiert wurde. Bedeutsam ist jedoch, dass die Ethnizität, Muskelmasse, Sarkopenie, und die unterschiedlichen Methoden zur Bestimmung des Kreatinins die Genauigkeit der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) auf der Grundlage vom Kreatinin beeinflussen können. Dies trifft weniger zu, wenn man das Serum Cystatin-C zur Schätzung der GFR verwendet. Wenn eine Cystatin C-Bestimmung zur Verfügung steht, sollte die eGFR sowohl mit dem Kreatinin als auch dem Cystatin C berechnet werden.(11)

Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom (NS) und Hypoalbuminämie, ist die tubuläre Kreatininkinetik verändert, und CrCl- und eGFR-Kreatinin-basierte Gleichungen können die wahre GFR um 50 % oder mehr überschätzen.(12) GFR-Schätzungen sind vor allem während akuter Nierenschädigungen (AKI) unzuverlässig. Schließlich werden sie möglicherweise auch durch eine veränderte Kreatininbildung bei Patienten mit glukokortikoidbedingter Myopathie beeinflusst.

Für Kinder gibt es alternative validierte Formeln für die eGFR, insbesondere die Schwartz-Formel oder die Full Age Spectrum (FAS)-Formel.(8)(13)

1.1	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A↑↑	Die Kreatinin-Gleichung für die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) wird bei erwachsenen Patienten mit glomerulärer Erkrankung bevorzugt, und die modifizierte Schwartz-Formel bei Kindern. Die FAS-Formel (Full Age Spectrum) kann sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern verwendet werden. Wenn eine Cystatin C-Bestimmung verfügbar ist, sollte die eGFR sowohl mit S-Kreatinin als auch mit S-Cystatin C berechnet werden.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
Qualität der Evidenz: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Evidenztabelle S1.1	
	Konsensstärke: 100 %	

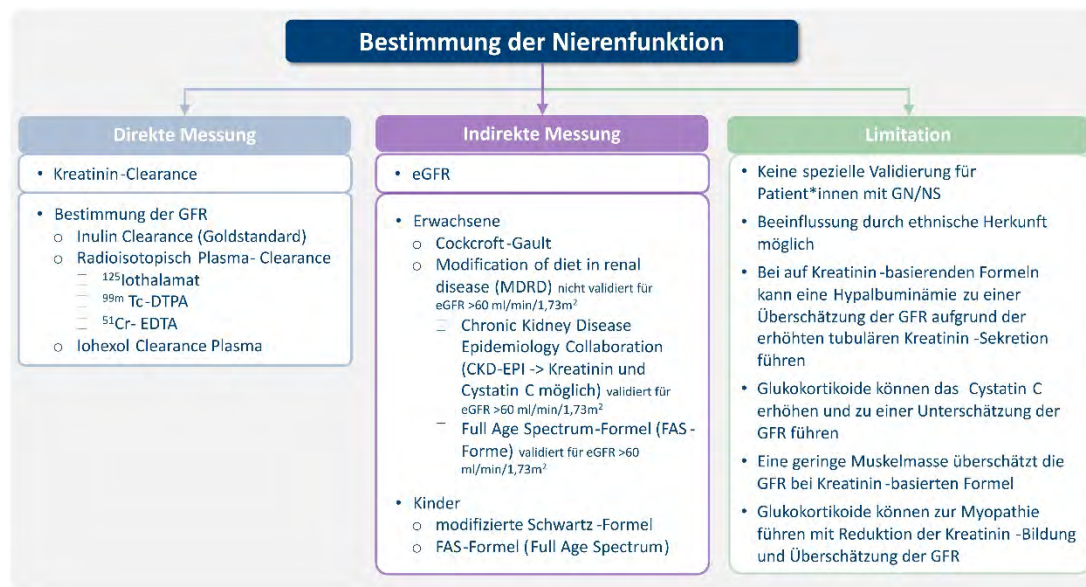


Abbildung 2. Bewertung der Nierenfunktion bei glomerulären Erkrankungen.

1.3.1.2 Wann Cystatin C?

Eine Alternative zur Abschätzung der Nierenfunktion ist die Messung des Serum Cystatin C.(14) Im Gegensatz zum Serumkreatinin wird das Cystatin C nicht durch die Muskelmasse, Ernährung und Geschlecht beeinflusst. Aufgrund dessen ist das Cystatin C sinnvoll zu bestimmen bei Patienten mit Muskelatrophie, Fettleibigkeit, bei Z.n. Amputationen oder aber auch bei sehr sportlichen Patienten mit vermehrter Muskelmasse. Zudem kann eine Cystatin C Bestimmung auch bei Schwangeren sinnvoll sein (siehe detaillierte Auflistung unter KDIGO CKD Leitlinie 2024 (26)).

Zu bemerken ist jedoch, dass das Cystatin C durch andere Faktoren wie Steroidkonsum, Schilddrüsenerkrankungen und Malignome beeinflusst wird. Da keiner der beiden Marker perfekt für die Schätzung der eGFR geeignet ist, führt die Kombination der beiden Parameter häufig zu einer besseren Aussagekraft.

1.3.1.3 Proteinurie: Quantitative Bestimmung im Urin, Stellenwert des Morgenurins, Albuminurie oder Proteinurie?

Die Bewertung der Gesamtproteinausscheidungsrate im Urin anhand einer 24-Stunden - Urinsammlung ist bis heute die bevorzugte Methode für Patienten mit glomerulären Erkrankungen. Sie bildet den Mittelwert der Schwankungen der Proteinurie, die durch den zirkadianen Rhythmus, körperliche Aktivität und die Körperhaltung bedingt sein können und vermeidet somit Fehleinschätzungen, welche durch Erhebung von zufälligen Spontan-Urin-Proben auftreten können.

Die meisten klinischen Studien für GN umfassen 24-Stunden-Urinsammlungen, um das Ansprechen auf die Therapie zu beurteilen. Alternativ ist auch eine Analyse des ersten morgendlichen Urins mit Protein-Kreatinin-Verhältnis (UPCR)-Bestimmung möglich. Eine Urinsammlung über Nacht kann ebenfalls verwendet werden, neigt aber zur Unterschätzung der Proteinurie im Vergleich zur 24-Stundensammlung um etwa 20 % aufgrund der nächtlichen Liegeposition. Je größer die Proteinurie, desto geringer ausgeprägt ist die Unterschätzung. In Anbetracht der aktuellen Datenlage sollte jedoch weiterhin vor Therapie-

Einleitung bei Patienten mit GN oder Therapieumstellungen eine 24-Stunden Urinsammlung (ideal mit Bestimmung der UPCR im 24h-Urin) durchgeführt werden.

1.2	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	- Führen Sie bei Patienten mit einer Glomerulonephritis, bei denen eine Immunsuppression eingeleitet oder intensiviert werden muss oder bei denen sich der klinische Zustand verändert hat, eine 24-Stunden-Urinsammlung zur Bestimmung der Gesamteiproteinausscheidung durch. - Wenn durchführbar, besteht ein vernünftiger Kompromiss darin, eine "beabsichtigte" 24-Stunden-Urinprobe zu sammeln und das Urin Protein-Kreatinin-Verhältnis (UPCR) in einer Probe der Sammlung zu messen.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

Durch die Bestimmung der Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR)/ Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) besteht eine schnelle und einfache Alternative zur 24h Proteinurie bzw. Albuminurie. UACR oder UPCR überschätzen die Eiweißausscheidung im Urin bei Personen mit geringer Kreatininausscheidung und unterschätzen den Albumin- oder Proteinverlust im Urin bei Personen mit sehr hoher Kreatininausscheidung. Geschlecht, Ernährung, Rasse und körperliche Verfassung können die Kreatininbildung verändern und können aufgrund dessen auch zu Diskrepanzen zwischen der Proteinurie und der UPCR bzw. der Albuminurie und der UACR führen. Zudem können Protein- als auch Kreatininausscheidung im Laufe des Tages schwanken. In einer durchgeführten Meta-Analyse konnte jedoch anhand der vorliegenden Literatur ein hohes Maß an Korrelation zwischen der UPCR und der Proteinkonzentration im 24-Stunden-Sammelurin festgestellt werden. Besonders gut ist die Korrelation bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion und bei einer Proteinurie im nicht-nephrotischen Bereich.(15) Zudem ist die 24-Stunden-Urinsammlung fehleranfällig durch Sammelfehler. Die gleichzeitige Messung des Urinkreatinins und -proteins in einer Probe aus einer geplanten 12- bis 24-Stunden-Urinsammlung ist ein guter Kompromiss, der nützliche und einigermaßen konsistente Ergebnisse liefern kann.

Im Durchschnitt macht Albumin etwa 65 % des Gesamtproteins im Urin bei GNs aus, obwohl bei einigen Erkrankungen (z. B. MCD) auch höhere Anteile gemessen werden können. Aufgrund dessen ist es sinnvoll sowohl die Proteinurie als auch die Albuminurie bei Patienten mit GN zu bestimmen. Zudem wird die Albuminurie zur Kategorisierung der chronischen Nierenkrankheit (CKD) und für die Abschätzung der Prognose mittels der Kidney Failure Risk Equations benötigt.(16)

1.3.1.4 Qualitative Bestimmung der Proteinurie

Die Quantifizierung der Proteinurie ist eine wichtige Maßnahme zur Beurteilung von Patienten mit GN und ist bei fast allen primären und sekundären glomerulären Erkrankungen, die in dieser Leitlinie behandelt werden, relevant. Außer bei der kindlichen MCD ist die Proteinurie bei Patienten mit GN typischerweise gemischt und besteht sowohl aus Albumin als auch aus anderen Proteinen.

In den nachfolgenden Kapiteln, in welchen die einzelne GNs erläutert werden, finden Sie Werte und Veränderungen der Proteinurie definiert, die zur Einstufung des Risikos einer Krankheitsprogression und zur Definition des klinischen Ansprechens verwendet werden.

Diese Parameter sind nicht einheitlich und variieren stark über das Spektrum der glomerulären Erkrankung. Derzeit gibt es keine ausreichenden Belege dafür Empfehlung oder

Behandlungsentscheidungen auf eine detailliertere qualitative Analyse der Proteinurie zu stützen, wie z. B. der Urinelektrophorese (außerhalb der MCD bei Kindern) oder der Messung der fraktionellen Urinausscheidung von IgG β - bzw. tubulärer niedermolekularer Proteine wie 2-Mikroglobulin, Retinol-bindendem Protein oder α -1-Mikroglobulin. Es ist jedoch bekannt, dass bei bestimmten Krankheiten, wie der membranösen Nephropathie (MN) oder der fokalsegmentalen Glomerulosklerose (FSGS), Proteine mit niedrigem Molekulargewicht einen prognostischen Nutzen haben können.

1.3	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Quantifizieren Sie die Proteinurie bei glomerulären Erkrankungen, da sie eine krankheitsspezifische Bedeutung für die Prognose und Behandlungsentscheidungen hat. Eine qualitative Beurteilung der Proteinurie-Zusammensetzung kann in ausgewählten Fällen sinnvoll sein.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

1.3.1.5 Goldstandard der Bestimmung der Proteinurie in der Pädiatrie

Eine exakte 24-Stunden-Urinsammlung ist bei Säuglingen oder noch inkontinenten Kleinkindern nur mit Hilfe eines Blasenkatheters möglich. Ebenso ist eine 24-Stunden Urinsammlung auch bei kontinenten Kindern im ambulanten Setting nur eingeschränkt bis nicht durchführbar. Daher ist in der Pädiatrie der Goldstandard die Bestimmung der UPCR im Morgenurin. Hier besteht in der Pädiatrie eine gute Korrelation mit dem 24-Stunden-Sammelurin.(17)(18–20) Eine erhöhte Proteinurie ist dann bewiesen, wenn sie an 3 verschiedenen Tagen bestätigt wird. Die Bestimmung der UPCR des Morgenurins sollte einerseits zur Diagnosestellung und im weiteren Verlauf therapiebegleitend zur Verlaufsbeobachtung durchgeführt werden.

1.4	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	In der Pädiatrie ist eine 24-Stunden-Urinsammlung nicht ideal, da sie möglicherweise nicht genau ist und die Sammlung für Kinder sehr umständlich. Überwachen Sie stattdessen das Urin Protein-Kreatinin-Verhältnis (UPCR) im ersten Morgenurin.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

1.3.1.6 Proteinuriegrenzwerte bei der kindlichen GN

Das Behandlungsziel, welches unabhängig von der glomerulären Erkrankung ist, sollte bei Kindern bei einer UPCR <200 mg/g (<20 mg/mmol) oder <4 mg/m²/Stunde im 24-Stunden-Sammelurin (<100mg/m²/Tag) liegen. Es sollte immer eine Quantifizierung der Proteinurie bei Diagnosestellung und im Verlauf erfolgen. Neben der Quantifizierung sollte bei pädiatrischen Patienten eine qualitative Bestimmung der Proteinurie erfolgen.

1.5	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Bei Kindern ist die Proteinurie zu quantifizieren, und die Behandlungsziele sollten sich bei den unterschiedlichen Krankheitsursachen nicht unterscheiden. Eine UPCR von <200 mg/g (<20 mg/mmol) oder <4 mg/m ² /Stunde im 24-Stunden-Urin (<100mg/m ² /Tag) sollte das Ziel für jedes Kind mit glomerulärer Erkrankung sein.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

1.3.1.7 Wann ist die Bestimmung von Natrium im Urin sinnvoll?

Die gleichzeitige Messung des Natriumgehalts im Urin anhand der 24-Stunden-Sammlung kann Aufschluss darüber geben, ob eine hohe Natriumaufnahme zur Verschlechterung der Proteinurie beigetragen hat. Eine Indikation für eine routinemäßige Quantifizierung der Natriumausscheidung besteht nicht.

1.6	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Es besteht keine Notwendigkeit, die Natriumausscheidung bei jeder zeitlich festgelegten Urinabnahme gleichzeitig und routinemäßig zu quantifizieren, es sei denn, es besteht der begründete Verdacht, dass die Empfehlungen zur Natriumrestriktion in der Ernährung nicht eingehalten werden.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

1.3.2 Hämaturie

Die Hämaturie ist eine der wichtigsten Manifestationen glomerulärer Erkrankungen (siehe auch AWMF-LL Hämaturie (166-005). Der anfängliche Nachweis einer Hämaturie erfolgt häufig als Zufallsbefund in einem Urinstreifentest (U-Stix) in einem Spontanurin. U-Stix sind sehr empfindlich für den Nachweis von Hämoglobin im Urin (freies oder erythrozytenbezogenes Hämoglobin) mit sehr wenigen falsch-negativen Ergebnissen (außer bei Patienten, die große Mengen an Vitamin C einnehmen), aber mit falsch-positiven Ergebnissen bei Myoglobinurie oder Hämoglobinurie. Eine Makrohämaturie verleiht dem Urin in der Regel ein rötliches oder bräunliches Aussehen, abhängig vom pH-Wert des Urins.

Bei einem positiven Blut-Nachweis im U-Stix besteht immer die Indikation zur mikroskopischen Untersuchung des frischen, zentrifugierten Urins (Urinsediment) mittels Phasenkontrastmikroskopie oder Hellfeld-Mikroskopie bei schwacher und starker Vergrößerung. Eine Anfärbung des Urinsediments (Sternheimer-Malbin) kann bei der Erkennung von Zellen und daraus gebildeten Elementen (Zylindern) helfen. Durchflussgestützte Zellsortierungen können die automatisierte Quantifizierung der Hämaturie erheblich erleichtern.

Bei Patienten mit GN sind die Erythrozyten in der Regel (50 %- 80 %) dysmorph und klein. Der Nachweis von Erythrozytenzylindern oder von Akanthozyten (dysmorphen Erythrozyten, insbesondere bei >5 % aller roten Blutkörperchen) beweist in der Regel eine GN.

1.7	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	• Eine routinemäßige Untersuchung des Urinsediments auf die Morphologie der Erythrozyten und das Vorhandensein von Erythrozytenzylindern und/oder Akanthozyten ist bei allen Formen der glomerulären Erkrankung angezeigt. • Die Überwachung der Hämaturie (Ausmaß und Persistenz) kann einen prognostischen Wert bei Patienten mit GN haben. Dies gilt insbesondere für die Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) und die IgA Vaskulitis (IgAV).	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

Die Persistenz und das Ausmaß einer glomerulären Hämaturie können eine prognostische Bedeutung im Hinblick auf Langzeitergebnisse einer glomerulären Erkrankung haben. Zudem deutet der persistierende Nachweis einer glomerulären Hämaturie auf eine weiterhin bestehende Aktivität der zugrundeliegenden glomerulären Erkrankung hin. Dementsprechend gewinnt die Hämaturie als Biomarker für das Fortschreiten einer glomerulären Erkrankung zunehmend an Bedeutung (insbesondere bei der IgAN und der IgAVN). Eine persistierende Hämaturie ist mit einem Fortschreiten einer chronischen Nierenerkrankung assoziiert. (21,22) Es sollte daher bei Patienten mit GN eine regelmäßige Kontrolle des Urinsedimentes mit der Frage nach dem Vorhandensein und dem Ausmaß der Hämaturie erfolgen.

1.3.3 Nierenbiopsie

Die Ultraschall-gestützte Nierenbiopsie ist das wichtige diagnostische Mittel zur Diagnosestellung einer GN. Basierend auf dem histologischen Befund kann in den meisten Fällen erst im Anschluss die Planung einer angemessenen Behandlung erfolgen. Zudem ist es möglich durch eine histologische Sicherung eine Aussage über die Prognose der vorliegenden GN zu treffen, da ein besseres Verständnis des und das Krankheitsstatus, insbesondere des Ausmaßes der aktiven und chronischen Veränderungen vorliegt. Zu erwähnen ist jedoch ein mögliches Komplikationsrisiko (Blutungsrisiko/Schmerzen), zudem besteht immer das Risiko eine nur unzureichende Probe zu gewinnen, sodass keine diagnostische Aussage getroffen werden kann. Zu möglichen Gefäßkomplikationen gehören vor allem Hämaturie, perirenale Hämatoome oder AV-Fisteln, aber auch arterielle Blutungen, welche gelegentlich Bluttransfusionen oder noch seltener einen Eingriff wie Angiographie, Embolisation oder Nephrektomie erfordern.(23–25) Die Rate der perirenal Hämatoome wurde nach aktueller Datenlage der „KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation an Management of Chronic Kidney Disease“ auf ca. 16 % geschätzt.(26)

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie aus dem Universitätsspital Zürich wurden insgesamt 2.239 Nierenbiopsien analysiert. Insgesamt traten 151 Komplikationen auf, was einer Komplikationsrate von 6,7 % entspricht. Bei fast allen Komplikationen handelte es sich um Blutungen, von denen die meisten asymptomatisch waren, z. B. kleine Hämatoome, die bei der Routine-Ultraschalluntersuchung nach der Biopsie entdeckt wurden, oder eine leichte Makrohämaturie. Bei 1,9 % aller Biopsien traten schwere Blutungen auf, welche behandlungsbedürftig waren.(27) Zwei weitere Arbeiten konnten größere Komplikationen in lediglich 0,6-1,3% der durchgeführten Biopsien feststellen.(28,29)

Bei Erwachsenen war bisher aufgrund des breiteren Spektrums möglicher glomerulärer Erkrankungen bei neu auftretender Proteinurie und/oder einer glomerulären Hämaturie immer eine Nierenbiopsie zur Diagnosestellung erforderlich. In den letzten Jahren ist es bei

einigen glomerulären Erkrankungen jedoch möglich, aufgrund der Identifizierung von spezifischen serologischen Parametern eine Verdachtsdiagnose zu stellen und eine spezifische Therapie einzuleiten (siehe Abbildung 3).(30) Ebenso ist bei Kindern unter 12 Jahren mit Steroid-sensiblen NS (Kapitel 5) und bei der postinfektiösen GN (Kapitel 8) das klinische Bild in der Regel ausreichend charakteristisch, um eine Erstbehandlung ohne Biopsie einzuleiten.

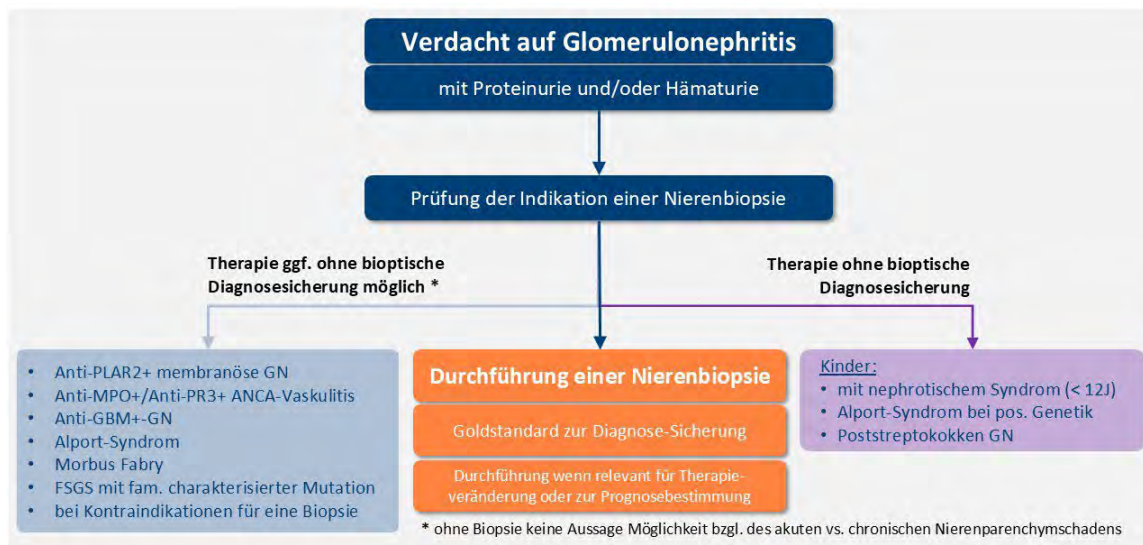


Abbildung 3. Empfehlungen für eine Nierenbiopsie bei Patienten mit V.a. eine GN mit Proteinurie und/oder glomerulärer Hämaturie.

1.8	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	- Die Nierenbiopsie ist der "Goldstandard" für die diagnostische Bewertung von glomerulären Erkrankungen; unter bestimmten Umständen kann die Behandlung jedoch auch ohne Bestätigung der Diagnose durch eine Nierenbiopsie erfolgen. Diese beinhalten das pädiatrische nephrotische Syndrom bei typischer Präsentation und Verlauf oder die Diagnose des Alport-Syndroms (positive Genetik) und Minimal Change GN im Kindesalter, bei erwachsenen Patienten die membranöse GN mit nephrotischem Syndrom und Positivität für PLA₂R Autoantikörper - Standards für die Angemessenheit der Biopsie finden sich in Abbildung 4 - Eine wiederholte Nierenbiopsie sollte durchgeführt werden, wenn die Informationen möglicherweise den Therapieplan ändern oder zur Einschätzung der Prognose beitragen können. (34)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

Bei einer Therapie-Einleitung ohne Durchführung einer Nierenbiopsie wird möglicherweise auf wichtige Informationen verzichtet, einschließlich der Beurteilung der Krankheitsaktivität und möglicherweise bereits vorliegenden -Chronizität. Zusätzlich werden evtl. unvermutete glomeruläre, vaskuläre und/oder tubulointerstitielle Erkrankungen (wie thrombotische Mikroangiopathie oder interstitielle Nephritis), die eine prognostische oder sogar therapeutische Bedeutung haben können, übersehen. Daher sollte eine Nierenbiopsie immer dann durchgeführt werden, wenn der Wert der durch eine Biopsie gewonnenen Informationen die damit verbundenen Risiken übersteigt. Mögliche Kontraindikationen für eine Nierenbiopsie sind in Tabelle 1 zusammengefasst. (31)

Tabelle 1. Aufführung möglicher Kontraindikationen für die Durchführung einer Nierenbiopsie

Kontraindikation	Begründung
Blutungsrisiko	Thrombozytopenie < 50.000/ μ l, INR > 1,5, Substanzen, die die plasmatische Gerinnung hemmen, duale Thrombozytenaggregation
Hypertonie	Nicht eingestellte Hypertonie (RR > 150/90mmHg)
Anatomische Variante	Multiple bilaterale Zysten, vaskuläre Anomalien, Hufeisenniere, Schrumpfnieren (fehlende Aussagekraft aufgrund der fortgeschrittenen Vernarbung), Nierentumore
Hydronephrose	eine Biopsie sollte nur dann durchgeführt werden, wenn die Nierenfunktionseinschränkung oder Proteinurie nach Beheben des Harnstaus langfristig (>1 Woche) fortbesteht.
Funktionelle Einzelniere	Relative Kontraindikation
Infektionen	Hautinfektion im Bereich der transkutanen Biopsie, Pyelonephritis, perinephritischer Abszess
Psychische Belastung	fehlende Compliance

Bei einigen Krankheiten, zum Beispiel der fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) und der nekrotisierenden GN, die mit antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) assoziiert sind, sind Läsionen nur in einigen Segmenten nachweisbar. In diesen Fällen ist es wichtig, dass die Biopsie in mehreren Schnitt-Ebenen lichtmikroskopisch untersucht wird, um Läsionen nicht zu übersehen. Bei diffusen und globalen Schädigungsmustern, wie z.B. der membranösen Nephropathie, können einzelne Glomeruli zur Diagnosesicherung ausreichend sein.

Um nach einer Nierenbiopsie generell anhand des gewonnenen Materials eine hinreichende Sicherheit für eine Diagnosestellung zu erhalten, ist in der Regel die Untersuchung von 8-10 Glomeruli nötig.(32,33) Optimalerweise sollten die Proben lichtmikroskopisch, immunhistologisch, per Immunfluoreszenz und elektronenmikroskopisch untersucht werden, und von einem erfahrenen Nephrologen ausgewertet werden (siehe Abbildung 4).

Die lichtmikroskopische Untersuchung sollte eine erste diagnostische Bewertung des Gewebeschnittes (Färbung: Periodsäure-Schiff (PAS)-Färbung, Hämatoxylin-Eosin (HE) - Färbung, Trichrom-Färbung und Silber-Färbung) ermöglichen. „Akute“ Veränderungen können hierbei von "chronischen" Läsionen unterschieden werden und spielen eine große Rolle in der Behandlungsentscheidung. Der Grad der chronischen, irreversiblen Schäden lässt sich am einfachsten anhand des Ausmaßes der interstitiellen Fibrose und der tubulären Atrophie bestimmen.

Darüber hinaus ist die Immunhistochemie oder Immunfluoreszenzmikroskopie erforderlich, um Immunglobulin G (IgG), Immunglobulin A (IgA), Immunglobulin M (IgM), C3, C4, C1q, Fibrin sowie von Leichtketten nachzuweisen. Ebenso können hierdurch krankheitsspezifische Veränderungen im Gewebeschnitt, wie die Zielautoantigene Phospholipase-A2-Rezeptor (PLA2R) oder Thrombospondin-Typ-1-Domäne-7A (THSD7A), Fibronectin, Lipoproteine, Kollagen III, Kollagen IV α 3- und α 5-Ketten sowie bestimmte Amyloidarten nachgewiesen werden.

Die Elektronenmikroskopie definiert den Ort, das Ausmaß und die spezifischen Merkmale von polyklonalen Immunkomplex- oder monoklonalen Ablagerungen, das Ausmaß der Podozytenschädigung, strukturelle Veränderungen der glomerulären Basalmembran (GBM) und Glykoprotein- oder Lipidablagerungen. Einige Diagnosen wie z.B. die Minimal Change Disease (MCD) sind ausschließlich mittels der Elektronenmikroskopie zu diagnostizieren.

Abschließend ist zu betonen, dass eine Bewertung der Biopsie-Ergebnisse immer in den klinischen Zusammenhang gestellt werden muss, da Fehlinterpretationen entstehen können, wenn die Biopsie z.B. (zufällig) aus einer fokalen kortikalen Narbe entnommen wird. Zudem stehen international validierte Scoring-Systeme für einige GNs zur Verfügung (z.B., MEST-C: mesangiale (M) und endokapilläre (E) Hyperzellularität, segmentale Sklerose (S)), interstitielle Fibrose/Tubulusatrophie (T) und Crescents (C) bei der IgA-Nephropathie und die Klassifikation der internationalen Gesellschaft für Nephrologie und der Nierenpathologen Gesellschaft [ISN/RPS] bei der Lupusnephritis) die bei der Diskussion über die Behandlung berücksichtigt werden sollten.

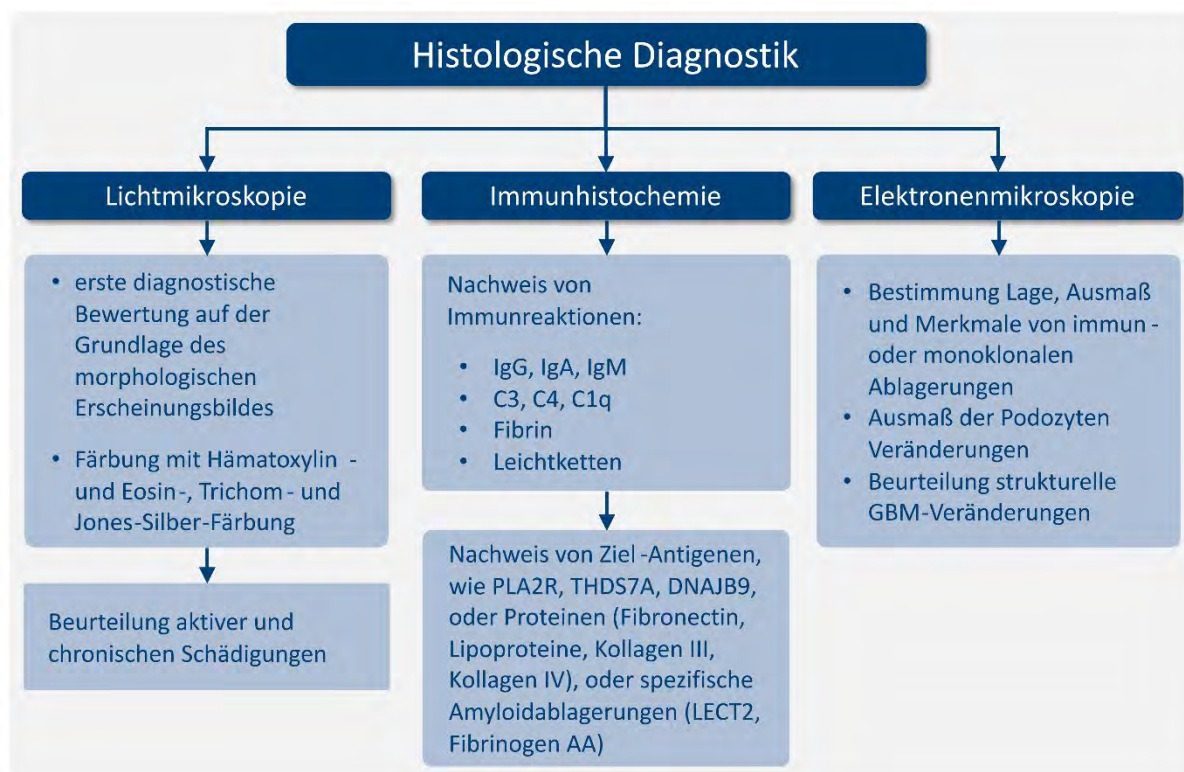


Abbildung 4. Histologische Bewertung von Nierengewebe. AA = Amyloid A; GBM = glomeruläre Basalmembran; DNAJB9 = DnaJ homolog subfamily B member 9; IgA = Immunglobulin A; IgG, = Immunglobulin G; IgM = Immunglobulin M; LECT2 = aus Leukozytenzellen Chemotaxi-2

Die Wiederholung einer Nierenbiopsie kann erforderlich sein, wenn bei der ersten Biopsie nicht ausreichend Gewebe zur Diagnosesicherung gewonnen werden konnte. Zudem besteht die Möglichkeit eine Re-Biopsie zu diskutieren:

- zur Beurteilung einer Verschlechterung der Nierenfunktion, die nicht mit dem zu erwartenden Verlauf vereinbar ist
- zur Beurteilung des Therapieansprechens bei klinisch unzufriedenstellendem Verlauf, insbesondere wenn eine Änderung der Therapie in Betracht gezogen wird

- zur erneuten Bestätigung der morphologischen Diagnose und der Neubewertung der Krankheitsaktivität und Chronizität, um zu entscheiden, ob die Therapie intensiviert, beibehalten oder reduziert werden sollte
- zur Beurteilung des "Point of no return" bzw. der therapeutischen Nutzlosigkeit.
- vor Beenden der immunsuppressiven Therapie nach Erreichen einer Remission

Wiederholte Nierenbiopsien werden häufig bei Krankheiten in Betracht gezogen, die zu rezidivierenden Verläufen oder zur Umwandlung in andere histopathologische Formen neigen, wie z. B. bei der MCD/FSGS oder die Klassenwechsel bei der LN, welche auch unter Therapie auftreten können. Zudem kann eine Re-Biopsie beispielsweise bei Patienten mit LN sinnvoll sein, wo innerhalb der ersten 6-18 Monate nach Therapiebeginn bei 20-30% der Patienten entweder klinisch eine Remission vorlag, histologisch jedoch noch Aktivität nachgewiesen werden konnte oder umgekehrt. (34)

Angesichts der invasiven Natur des Verfahrens sollten Wiederholungsbiopsien der Niere ausschließlich dann durchgeführt werden, wenn die erwarteten Informationen nicht anhand klinischer Daten gewonnen werden können und wenn das Ergebnis ggf. zu einer Änderung der Therapie führen könnte. Anzumerken ist jedoch, dass es aktuell keine RCTs zur Unterstützung von Empfehlungen gibt, wann oder wie oft eine Wiederholungsbiopsie notwendig ist.

Bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenschädigung ist es wahrscheinlicher als bei Erwachsenen, dass ihre Krankheit genetisch bedingt ist. Hier können evtl. Gentests als erstes durchgeführt werden, um eine Nierenbiopsie und die damit verbundenen Risiken zu vermeiden.

1.4 Literatur

1. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chronic kidney disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 16. Oktober 2012;157(8):567–70.
2. Van Mil D, Pouwels XGLV, Heerspink HJL, Gansevoort RT. Cost-effectiveness of screening for chronic kidney disease: existing evidence and knowledge gaps. *Clin Kidney J.* 4. Januar 2024;17(1):sfad254.
3. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, u. a. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 8. Oktober 2020;383(15):1436–46.
4. Cusick MM, Tisdale RL, Chertow GM, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Population-Wide Screening for Chronic Kidney Disease : A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med.* Juni 2023;176(6):788–97.
5. Gaspari F, Perico N, Ruggenenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS, Guerini E, u. a. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol JASN.* August 1995;6(2):257–63.
6. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, u. a. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* September 1990;16(3):224–35.
7. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen BO, Melsom T, u. a. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1. März 2017;32(3):497–507.
8. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, u. a. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol JASN.* März 2009;20(3):629–37.

9. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 8. Juni 2006;354(23):2473–83.
10. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, u. a. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. März 2008;51(3):395–406.
11. Writing Group for the CKD Prognosis Consortium, Grams ME, Coresh J, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, u. a. Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *JAMA*. 3. Oktober 2023;330(13):1266–77.
12. Branten AJW, Vervoort G, Wetzels JFM. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. April 2005;20(4):707–11.
13. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, u. a. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. Mai 2016;31(5):798–806.
14. Pottel H, Björk J, Rule AD, Ebert N, Eriksen BO, Dubourg L, u. a. Cystatin C-Based Equation to Estimate GFR without the Inclusion of Race and Sex. *N Engl J Med*. 26. Januar 2023;388(4):333–43.
15. Kamińska J, Dymicka-Piekarska V, Tomaszewska J, Matowicka-Karna J, Koper-Lenkiewicz OM. Diagnostic utility of protein to creatinine ratio (P/C ratio) in spot urine sample within routine clinical practice. *Crit Rev Clin Lab Sci*. August 2020;57(5):345–64.
16. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC, u. a. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA*. 12. Januar 2016;315(2):164–74.
17. Abitbol C, Zilleruelo G, Freundlich M, Strauss J. Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children. *J Pediatr*. Februar 1990;116(2):243–7.
18. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, Chavers B, Coresh J, Engelgau M, u. a. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. März 2002;39(3):445–59.
19. Koopman MG, Krediet RT, Koomen GC, Strackee J, Arisz L. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of urinary protein:creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1989;4(1):9–14.
20. Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M, Castoldi A, Felizardo RJF, de Almeida DC, u. a. Gut Bacteria Products Prevent AKI Induced by Ischemia-Reperfusion. *J Am Soc Nephrol JASN*. August 2015;26(8):1877–88.
21. Coppo R, Fervenza FC. Persistent Microscopic Hematuria as a Risk Factor for Progression of IgA Nephropathy: New Floodlight on a Nearly Forgotten Biomarker. *J Am Soc Nephrol JASN*. Oktober 2017;28(10):2831–4.
22. Um YJ, Chang Y, Kim Y, Kwon MJ, Jung HS, Lee KB, u. a. Risk of CKD Following Detection of Microscopic Hematuria: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. April 2023;81(4):425–433.e1.
23. Tøndel C, Vikse BE, Bostad L, Svarstad E. Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988-2010. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. Oktober 2012;7(10):1591–7.
24. Rianthavorn P, Kerr SJ, Chiengthong K. Safety of paediatric percutaneous native kidney biopsy and factors predicting bleeding complications. *Nephrol Carlton Vic*. März 2014;19(3):143–8.
25. Manno C, Strippoli GFM, Arnesano L, Bonifati C, Campobasso N, Gesualdo L, u. a. Predictors of bleeding complications in percutaneous ultrasound-guided renal biopsy. *Kidney Int*. Oktober 2004;66(4):1570–7.
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. April 2024;105(4S):S117–314.

27. Bonani M, Seeger H, Weber N, Lorenzen JM, Wüthrich RP, Kistler AD. Safety of Kidney Biopsy when Performed as an Outpatient Procedure. *Kidney Blood Press Res.* 2021;46(3):310–22.
28. Montes D, Beamish C, Waheed S, Osman F, Maursetter L. What happens after the kidney biopsy? The findings nephrologists should know. *BMC Nephrol.* 25. Juli 2022;23(1):265.
29. Andrulli S, Rossini M, Gigliotti G, La Manna G, Feriozzi S, Aucella F, u. a. The risks associated with percutaneous native kidney biopsies: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 28. Februar 2023;38(3):655–63.
30. Walker PD, Cavallo T, Bonsib SM, Ad Hoc Committee on Renal Biopsy Guidelines of the Renal Pathology Society. Practice guidelines for the renal biopsy. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* Dezember 2004;17(12):1555–63.
31. Luciano RL, Moeckel GW. Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* März 2019;73(3):404–15.
32. Corwin HL, Schwartz MM, Lewis EJ. The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol.* 1988;8(2):85–9.
33. Hogan JJ, Mocanu M, Berns JS. The Native Kidney Biopsy: Update and Evidence for Best Practice. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 5. Februar 2016;11(2):354–62.
34. Mejia-Vilet JM, Malvar A, Arazi A, Rovin BH. The lupus nephritis management renaissance. *Kidney Int.* Februar 2022;101(2):242–55.
35. Lamba P, Nam KH, Contractor J, Kim A. Nephritic Syndrome. *Prim Care.* Dezember 2020;47(4):615–29.

Kapitel 2

Generelle Prinzipien zur Behandlung der chronischen Nierenkrankheit

Kapitel 2 Generelle Prinzipien zur Behandlung der chronischen Nierenkrankheit

Inhalt von Kapitel 2

2.0	Empfehlungen.....	2-2
2.1	Behandlung von Komplikationen	2-7
2.1.1	Ödeme	2-7
2.1.2	Medikamentöse und supportive Therapie der CKD bei Patienten mit GN	2-9
2.1.3	Interventionsmöglichkeiten bei Hyperkaliämie	2-15
2.2	Management der Hyperlipidämie	2-15
2.2.1	Wann sollte eine Therapie begonnen werden (Erwachsene vs. Kinder)	2-16
2.2.2	Welche nicht-medikamentösen Behandlungsformen sollten ausgeschöpft werden	2-16
2.2.3	Firstline-Therapie vs. Second-line Therapie	2-17
2.2.4	Parameter, die zur Entscheidungsfindung führen, und Kontrollparameter	2-19
2.3	Hyperkoagulabilität und Thrombose.....	2-20
2.3.1	Wann ist eine Vollantikoagulation indiziert?	2-21
2.4	Prognose-Beurteilung und Outcomes	2-23
2.4.1	Prädiktive Parameter im Verlauf einer GN.....	2-23
2.4.2	Veränderungen der Proteinurie	2-23
2.4.3	Veränderungen der Nierenfunktion.....	2-24
2.4.4	Lebensqualität und Qualität der Gesundheit.....	2-24
2.4.5	Zukünftige Endpunkte	2-24
2.5	Immunsuppression, pharmakologische Aspekte	2-26
2.5.1	Welche Aspekte der Mortalität und Morbidität müssen vor Initiierung der Behandlung bedacht werden	2-26
2.5.2	Welche Maßnahmen zur Verhinderung von infektiösen Komplikationen sind zu ergreifen?	2-27
2.6	Diätmanagement.....	2-30
2.6.1	Welche Diättempfehlungen bestehen für alle Patienten mit GN?.....	2-30
2.7	Schwangerschaft und GN	2-32
2.8	Literatur	2-34

2.0 Empfehlungen

2.1	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Schleifendiuretika sollen als Erstlinientherapie für die Behandlung von Ödemen bei Patienten mit nephrotischem Syndrom eingesetzt werden.	
2.2	Empfehlung	Modifiziert 2024
Empfehlungsgrad: B ↑	Wir schlagen eine Minimierung der Salzzufuhr zur primären Behandlung von Ödemen vor » Optimal ≤ 5 g NaCl/Tag (16–19)	
2.3	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Wir empfehlen die Verwendung von Schleifendiuretika mit anderen Diuretika als synergistische Behandlung von resistenten Ödemen beim nephrotischen Syndrom (Kombination mit Thiazid-Analogen, additiver Einsatz von Amilorid); hierbei sollte eine Überwachung von unerwünschten Nebenwirkungen der Diuretikatherapie (insbesondere Elektrolytentgleisungen) erfolgen.(5)	
2.4	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Eine nephroprotektive Therapie soll aus einer Kombination eines ACEi/ARB und einem SGLT2i bestehen. Hierbei soll der ACEi oder ARB in Kombination mit einem SGLT-2i mit der maximal verträglichen und zulässigen Tagesdosis dosiert werden.	
2.5	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Wir empfehlen regelmäßige Laborkontrollen unter der Behandlung einer nephroprotektiven Therapie mittels ACEi/ARBs und SGLT2i, um insbesondere Serum-Kreatinin und Serum-Kalium zu überwachen.	
2.6	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Das Ziel der nephroprotektiven Therapie sollte die Reduktion der Proteinurie auf von $< 0,5\text{g/d}$ bzw. des Protein-Kreatinin-Quotienten im Spontanurin $< 0,4\text{g/g}$ sein.	
2.7	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Wir empfehlen im Rahmen der nephroprotektiven Therapie in Bezug auf die Proteinurie auch Lebensstilmodifikationen. Hier sind diätetische Maßnahmen, eine Normalisierung des Körpergewichtes, regelmäßige körperliche Betätigung zur Förderung der Ausdauer und Nikotinkarenz zu nennen. (31)	
2.8	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Der systolische Zielblutdruck (SBP) sollte bei Patienten mit GN < 120 mmHg liegen, wenn dies toleriert wird. Die Blutdruckmessung hierfür sollte immer standardisiert nach SPRINT erfolgen.(33–36)	

2.9	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: B↑	Bei Patienten mit arterieller Hypertonie und CKD soll aufgrund einer GN eine Restriktion der Natriumzufuhr (Salzzufuhr) zur primären Behandlung des Bluthochdrucks erfolgen. » Kochsalzzufuhr von <5 g/Tag	
2.10	Empfehlung	Neu 2024
EK	Patienten mit arterieller Hypertonie und CKD im Rahmen der GN sollten sich mindestens 150 Minuten pro Woche mit moderater Intensität (Ausdauersport, kein Kraftsport) körperlich betätigen.	
2.11	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A↑↑	Wir empfehlen den Beginn einer Behandlung mit Renin-Angiotensin-System-Hemmern (RASi) (Angiotensin-Enzym-Hemmer [ACEi] oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker [ARB]) in der maximal verträglichen oder zulässigen Dosis als Erstlinientherapie bei der Behandlung von PatientInnen mit Bluthochdruck, und einer CKD im Rahmen der GN mit bestehender Proteinurie.(36)	
2.12	Empfehlung	Neu 2024
EK	Bei Kindern mit CKD sollte der mittlere arterielle 24-Stunden-Druck (MAP) mittels ABPM auf < 50. Perzentil für Alter, Geschlecht und Größe gesenkt werden, insbesondere bei einer Proteinurie > 0,5g UPCR.(40–42)	
2.13	Empfehlung	Neu 2024
EK	Wir empfehlen den Ausgleich einer bestehenden metabolischen Azidose zur Nephroprotektion.(43–45)	
2.14	Empfehlung	Neu 2024
EK	Hyperkaliämien bei PatientInnen mit GN sollten mit Diuretika, durch Azidose-Ausgleich und mit Kaliumbindern behandelt werden, um die Weiterbehandlung mit ACEi/ARBs oder MRAs zu ermöglichen.(46,47)	
2.15	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Die Behandlung der Hyperlipidämie sollte bei erwachsenen Patienten mit nephrotischem Syndrom, insbesondere bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, einschließlich Bluthochdruck und Diabetes, erfolgen.	
2.16	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Patienten mit persistierender Hyperlipidämie und glomerulärer Nierenkrankheit sollten Lebensstilmodifikationen durchführen: • Ggf Ernährungsumstellung (fett- und eiweißarme vegetarische Ernährung) • Regelmäßige körperliche Aktivität • Gewichts-Normalisierung • Raucherentwöhnung(54,55), Nikotin-Karenz(54,55)	
2.17	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Pädiatrischen Patienten mit einem therapierefraktären nephrotischen Syndrom und einer Dyslipidämie sollten Lebensstilmodifikationen empfohlen werden. (58)	

2.18	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Der Beginn einer Statin-Therapie als Erstlinientherapie bei persistierender Dyslipidämie bei Patienten mit GN bzw. nephrotischem Syndrom sollte empfohlen werden unter Berücksichtigung: - des kardiovaskulären Risikos anhand von LDL-Cholesterin, Apo B-, Triglycerid- und Lp(a)-Werten - Weiterer Risikofaktoren wie Familienanamnese, Adipositas, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, reduzierte GFR, anhaltende Albuminurie, prä-existente Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Raucheranamnese und dem Alter	
2.19	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Die Einführung einer Zweitlinien-Lipidsenker-Therapie kann bei Patienten: - die eine Statin-Therapie nicht vertragen oder - die ein hohes kardiovaskuläres-Risiko haben oder - die LDL-C- oder Triglycerid-Ziele trotz maximal verträglicher Statin-Dosis nicht erreichen, erwogen werden.(48)	
2.20	Empfehlung	Neu 2024
EK	Nach 6-monatiger Lebensstilmodifikation kann bei Kindern >8 Jahre mit persistierendem nephrotischem Syndrom eine Statin-Therapie erwogen werden, in Abhängigkeit der LDL-Erhöhung (LDL >130 ohne Risikofaktor, >100 mit ≥ 2 Risikofaktoren) und der begleitenden Risikofaktoren (58): - CKD-Stadium 3 oder höher - arterielle Hypertonie - BMI > 97er Perzentile - positive Familienanamnese - BMI > 95-97er Perzentile	Hohes Risiko Moderates Risiko
2.21	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Eine Vollantikoagulation ist bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen im Rahmen des nephrotischen Syndroms indiziert. Eine prophylaktische Antikoagulation sollte bei Patienten mit nephrotischem Syndrom mit einem Serumalbumin <20-25 g/l eingesetzt werden, wenn das Thromboembolierisiko das geschätzte patientenspezifische Risiko für ein durch die Antikoagulation verursachtes schweres Blutungsereignis übersteigt.(76,83,87)	
2.22	Empfehlung	Neu 2024
EK	Eine APOL1-Gentest sollte bei allen Patienten afrikanischer Abstammung mit einer Nierenkrankheit und bei Patienten mit einer Nierenkrankheit und einem Familienmitglied mit einem bestätigten APOL1-Hochrisiko-Genotyp in Betracht gezogen werden.(101)	
2.23	Empfehlung	Neu 2024
EK	Prävention und Therapie der Adipositas bei Patienten mit einer glomerulären Nierenkrankheit soll, aufgrund des erhöhten Risikos für eine Progredienz der CKD, einen hohen Stellenwert in der supportiven Betreuung der Patienten haben.(107–110)	

2.24	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	• Vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie sollte ein Screening auf Tuberkulose (TB), Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV), humanes Immundefizienzvirus (HIV) und Syphilis bei allen Patienten erfolgen. • Eine Strongyloides-Superinfektion sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die eine Immunsuppression erhalten, die früher in endemischen tropischen Gebieten gelebt haben und die eine Eosinophilie und erhöhte Serum-Immunglobulin-E-Werte (IgE) aufweisen.	
2.25	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Patienten die hochdosiertes Prednisolon oder andere Immunsuppressiva (Rituximab, Cyclophosphamid) erhalten sollten eine prophylaktische Therapie mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX) erhalten.	
2.26	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	Patienten mit glomerulärer Erkrankung und nephrotischem Syndrom, insbesondere Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten sollen, sollen gegen Pneumokokken (zunächst mit PCV13, dann PPSV23) und Herpes-Zoster geimpft werden. Ebenso sollten Patienten jährlich gegen Influenza geimpft werden. Des Weiteren ist bei Patienten mit einer vorliegenden GN und einer bereits eingeschränkten GFR, im Sinne einer CKD im Stadium G3a – G4 eine Hepatitis B Impfung zu empfehlen.(116) Gesunde, immunkompetente Personen, die in einem Haushalt mit immunsupprimierten Patienten leben, sollten die folgenden Impfungen erhalten bzw. einen Impfschutz vorweisen: • kombinierte Impfstoffe gegen Masern, Mumps und Röteln • Rotavirus-Impfstoff für Säuglinge • Varizellen-Impfstoff • Zoster-Impfstoff • jährliche Influenza-Impfung • SARS-CoV-2	
2.27	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Wir empfehlen im Rahmen der Nephroprotektion bei Patienten mit GN Lebensstilmodifikationen mit dem Ziel einer Normalisierung des Gewichtes, regelmäßige körperliche Betätigung und eine Nikotinkarenz.	
2.28	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Wir empfehlen eine Einschränkung der Kalorienzufuhr, um einen normalen Body-Mass-Index zu erreichen und die zentrale Adipositas zu begrenzen, um das Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung, kardiovaskuläre Ereignisse und die Sterblichkeit zu verringern.	
2.29	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Wir empfehlen eine Reduktion der Kochsalzzufuhr (<5g/d) als nicht-medikamentöse Maßnahme von Patienten mit GN zur Kontrolle des Blutdrucks und von Ödemen, sowie zur Verbesserung der Proteinausscheidung im Urin.(31,123)	

2.30	Empfehlung	Neu 2024
EK	Wir empfehlen die Gemüsezufuhr in der Nahrung zu erhöhen, z.B. an Anlehnung an die „Planetary Health Diet“, eine gesunde und umweltfreundliche Ernährungsform mit einem deutlich höheren pflanzlichen Ernährungsanteil.(123,124)	
2.31	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Beschränken Sie die Eiweißzufuhr je nach Grad der Proteinurie: • Bei Patienten mit einer nephrotischen Proteinurie: 0,8 – 1g/kg/d • Füge 1g Protein /g Proteinverlust zur täglichen Proteinzufuhr hinzu (bis zu 5g/d) • Bei Patienten mit einer eGFR <60 ml/min pro 1,73 m² kann eine Proteineinschränkung positive Auswirkungen auf die Nierenfunktion haben ○ Eine Reduktion der Proteinzufuhr <0,6 g/kg/d sollte aufgrund von Sicherheitsbedenken und dem Risiko einer Unterernährung vermieden werden • Bei Kindern eine altersentsprechende Proteinzufuhr entsprechend der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (GPGE), eine reduzierte Proteinzufuhr wird nicht empfohlen Pflanzliche Proteinquellen sollten bevorzugt werden.	
2.32	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Wir empfehlen eine Betreuung von schwangeren Patientinnen mit glomerulären Erkrankungen koordiniert zwischen Nephrologie und Geburtshilfe, und idealerweise sollte eine solche Planung bereits vor der Schwangerschaft erfolgen.(142–144)	
2.33	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Patientinnen mit einer GN und Kinderwunsch sollten frühzeitig über mögliche Schwangerschaftskomplikationen, wie Aborte, fetale Wachstumsretardierung, Hypertonie, Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit, und intrauterinem Fruchttod beraten werden. Zudem soll über das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion ausführlich aufgeklärt werden.(129,142,144,145)	
2.34	Empfehlung	Neu 2024
EK	Schwangere Patientinnen mit einer fortgeschrittenen CKD oder unter Immunsuppression sollten vorzugsweise in einem Krankenhaus der Maximalversorgung oder einer Universitätsklinik von Fachärzten für Geburtshilfe und Nephrologen betreut werden, welche Erfahrung in der Behandlung von schwangeren Patientinnen mit CKD haben.(145)	
2.35	Empfehlung	Neu 2024
EK	Bei Patientinnen und Patienten mit einer bekannten oder vermuteter vererbbarer GN und Kinderwunsch sollte eine genetische Beratung vor einer möglichen Schwangerschaft erfolgen.(145)	

2.36	Empfehlung	Neu 2024
EK	Patientinnen und Patienten, die eine teratogene Medikation im Rahmen der Behandlung einer GN erhalten, wie unter anderem CYC oder MMF, müssen über sichere und effektive Verhütungsmethoden aufgeklärt werden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode muss bei Patientinnen die Grunderkrankung berücksichtigt werden.(145)	

2.1 Behandlung von Komplikationen

Glomerulopathien führen unabhängig von ihrer jeweiligen Pathogenese zu einer Reihe von allgemeinen Folgeerscheinungen wie Proteinurie, Ödemen, Bluthochdruck, Dyslipidämie und Hyperkoagulabilität. Gezieltes Management dieser Komplikationen kann den Krankheitsverlauf unabhängig von der spezifischen Therapie der Glomerulopathie positiv beeinflussen und Morbidität und Mortalität reduzieren, wie im Kapitel 1 erörtert wird.

2.1.1 Ödeme

Ödeme sind eines der klinischen Symptome bei Patienten mit glomerulären Nierenkrankheiten, insbesondere bei Patienten mit nephrotischem Syndrom (NS). Bei Patienten mit Ödembildung sind weitere Komplikationen wie bspw. Bluthochdruck nur schwer zu kontrollieren. Ursache der Ödembildung ist häufig die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, die zu Natriumretention und einer Vergrößerung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens führt. Natriumretention kann jedoch auch ohne aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System vorkommen, möglicherweise durch einen intrinsischen Defekt der Natriumausscheidung in der Niere.(1) Diuretika und moderate Natriumrestriktion in der Ernährung sind Grundpfeiler der Behandlung von Ödemen.(2) Schleifendiuretika gelten als Therapie der ersten Wahl bei der Behandlung des nephrotischen Ödems. Sie werden bevorzugt zweimal täglich verordnet, um einen sog. Rebound-Effekt der Natriurese zu vermeiden; zudem ist eine gleichmäßige Diuresesteigerung für viele Patienten weniger belastend als eine kurze, aber starke Polyurie. Torasemid ist in der p.o. Applikation besser und zuverlässiger bioverfügbar als Furosemid.(3,4)

Wenn die Ödeme auf ein orales Schleifendiuretikum nicht ausreichend ansprechen, ist eine Umstellung auf intravenöse Schleifendiuretika häufig zielführend. Ursächlich für ein fehlendes Ansprechen der oralen Therapie beim Vorliegen eines schweren nephrotischen Syndroms kann eine eingeschränkte gastrointestinale Absorption von Diuretika aufgrund eines Darmwandödems sein.(5) Durch eine intravenöse Therapie (durch Bolusgaben oder einer kontinuierlichen Gabe mittels Perfusor) kann dann eine wirksame ausreichende Diurese erreicht werden. Eine abgeschwächte Reaktion auf intravenöse Diuretika kann auf ein vermindertes intravasales Volumen und die damit verbundene Aktivierung des neurohumoralen und Renin-Angiotensin-Systems (RAS) zurückzuführen sein.(6) Des Weiteren kann bei Patienten, die gegen intravenöse Diuretika resistent sind und eine Hypalbuminämie aufweisen, die intravenöse Diuretikatherapie durch intravenöses Albumin ergänzt werden, um das intravasale Volumen, die Diurese und Natriurese zu verbessern. Mehrere Studien legen den zumindest vorübergehenden klinischen Nutzen einer Kombinationstherapie aus Furosemid und Albumin i.v. nahe, aber die Evidenz ist nicht einheitlich. Im speziellen Fall kritisch kranker Patienten fanden randomisierte Studien keinen Nutzen der Kombinationstherapie.(7) Bei Kindern scheint es einen Benefit für den Nutzen der Kombinationstherapie Furosemid plus Albumin zu geben, jedoch fehlen auch hier große

RCTs.(8) Es gibt nicht viele aussagekräftige Forschungsergebnisse, die belegen, dass Albumin zu einer Reduktion von Ödemen bei Patienten mit nephrotischem Syndrom führt, vielmehr fehlen RCTs.(9)

Aufgrund klinischer Erfahrung kann es sinnvoll sein, intravenöses Albumin bei Diuretika-resistenten Patienten in Betracht zu ziehen, die auf die maximale Dosierung eines intravenösen Diuretikums allein oder in Kombination mit einem weiteren Diuretikum nicht ansprechen und deren Serumalbumin $<2,0$ g/dl (20 g/l) liegt.

Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom besteht zudem das Risiko der Entwicklung einer Resistenz gegenüber diuretischen Therapien, auch wenn eine regelrechte Nierenfunktion vorliegt. Durch eine starke Filtration von Plasminogen im Urin beim nephrotischen Syndrom, welches durch Urokinase in Plasmin umgewandelt wird, kommt es zur proteolytischen Spaltung der epithelialen Natriumkanal (ENaC) γ -Untereinheit, welche konstitutive ENaC aktiviert und zu einer unregulierten Natriumrückresorption führt. Dieser Mechanismus fördert möglicherweise die Diuretikaresistenz des nephrotischen Syndroms.(5) Die Kombination eines Schleifendiuretikums mit einem Thiazid-Analogon wie Hydrochlorothiazid und Chlortalidon kann die Diuretikaresistenz überwinden, da so die Natriumresorption an zwei Orten im Nephron blockiert wird.(3,10) Dies wird als sequentielle Nephronblockade bezeichnet. Sie kann eine deutlich suffizientere Gewichtsreduktion bewirken als die Monotherapie mit einem Schleifendiuretikum.(11)

Unabdingbar bei der diuretischen Therapie ist eine Überwachung der unerwünschten Wirkungen, vor allem Elektrolytentgleisungen, und dies gilt insbesondere für die sequentielle Nephronblockade.(12) Es besteht u.a. die Gefahr lebensbedrohlicher Hyponatriämien und Hypokaliämien.

Des Weiteren kann Amilorid, welches den epithelialen Natriumkanal blockiert, eine weitere potenziell nützliche Zusatztherapie zur Behandlung von Ödemen, Bluthochdruck und Hypokaliämie beim nephrotischen Syndrom sein. Durch die direkte ENaC-Hemmung wird die Natriumrückresorption gehemmt. Die resultierende diuretische Wirkung ist zwar nur gering, jedoch erfolgt hierdurch wahrscheinlich eine direkte Einflussnahme in den Pathomechanismus der Ödem-Entstehung beim nephrotischen Syndrom. Der Einsatz von Amilorid wurde jedoch nicht in RCTs validiert.(5,13)

Der Carboanhydrasehemmer Acetazolamid ist ein schwächeres Diuretikum, da es am proximalen Tubulussystem wirkt und der proximale Natriumverlust durch die distale Natriumrückresorption abgeschwächt wird. Der Einsatz von Karboanhydrasehemmer kann aber bei schwerer metabolischer Alkalose hilfreich sein, da Acetazolamid die Ausscheidung von Bicarbonat fördert.(5) In einer kleinen randomisierten doppelblinden Studie ($n = 20$) konnte ein Behandlungsvorteil für die Kombinationstherapie mit Acetazolamid und Hydrochlorothiazid im Vergleich zu Furosemid kombiniert mit Hydrochlorothiazid über eine Woche bei der Behandlung des refraktären nephrotischen Ödems gezeigt werden. Aufgrund der geringen Patientenzahl sind jedoch weitere Studien nötig, bevor dieses Therapieschema für den klinischen Alltag empfohlen werden kann.(5)

Mineralokortikoidrezeptorantagonisten, wie Spironolacton, Eplerenon oder Finerenon (derzeit off-label bei Nicht-Diabetikern) können hilfreich sein, wenn es unter Therapie mit Schleifendiuretika oder während einer sequentiellen Nephronblockade zu Hypokaliämien kommt, und sie können im Hinblick auf die Natriurese bei der Behandlung von Bluthochdruck oder Ödemen eine zusätzliche Wirkung zu Thiazid oder Schleifendiuretika entfalten.(14) Zudem wird der Stellenwert von MRAs auch immer bedeutsamer in der Behandlung von

Glomerulonephritiden durch positive Effekte auf die Inflammation, Fibrose und den oxidativen Stress in der Niere.(15)

Eine Trinkmengenbeschränkung ist bei der Behandlung von Ödemen bei NS in der Regel nicht zielführend, da die Patienten häufig hypovoläm sind, also bereits ein zu geringes intravasales Volumen aufweisen, was durch die Diuretikatherapie aggraviert wird. Bei Patienten, die eine Hyponatriämie entwickeln, kann jedoch eine Beschränkung der Flüssigkeitsaufnahme erforderlich sein.

2.1	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Schleifendiuretika sollen als Erstlinientherapie für die Behandlungen von Ödemen bei Patienten mit nephrotischem Syndrom eingesetzt werden.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

2.2	Empfehlung	Modifiziert 2024
Empfehlungsgrad: B ↑	Wir schlagen eine Minimierung der Salzzufuhr zur primären Behandlung von Ödemen vor » Optimal ≤ 5 g NaCl/Tag (16–19)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
Qualität der Evidenz: niedrig ⊕⊕⊖⊖	(20)	
	Konsensstärke: 100 %	

2.3	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Wir empfehlen die Verwendung von Schleifendiuretika mit anderen Diuretika als synergistische Behandlung von resistenten Ödemen beim nephrotischen Syndrom (Kombination mit Thiazid-Analogen, additiver Einsatz von Amilorid), hierbei sollte eine Überwachung von unerwünschten Nebenwirkungen der Diuretikatherapie (insbesondere Elektrolytentgleisungen) erfolgen.(5)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

2.1.2 Medikamentöse und supportive Therapie der CKD bei Patienten mit GN

Die Behandlung von Patienten mit Glomerulonephritis (GN) erfordert ein umfassendes Konzept wie in Abbildung 1 dargestellt.

Wie bei allen chronischen Nierenkrankheiten besteht das Ziel der Blutdruckkontrolle bei Patienten mit GN darin, sowohl vor den kardiovaskulären (CV) Risiken der Hypertonie (Schlaganfall, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit) zu schützen als auch den fortschreitenden Verlust der GFR zu verzögern. Eine Änderung des Lebensstils (Salzrestriktion, diätetische Maßnahmen und Gewichtsregulation, regelmäßige körperliche Betätigung zur Förderung der Ausdauer und Nikotinkarenz) sollte das Fundament der Therapie der Blutdruckkontrolle sein.

Für die Nephroprotektion ist die Reduktion der Proteinurie immens wichtig, da sie die Kontrolle der Grunderkrankung, die Verringerung des glomerulären Filtrationsdrucks und auch die Verringerung der Podozytenschäden widerspiegelt. Ein Großteil der Studien deutet darauf hin, dass der Verlust der GFR bei den in dieser Leitlinie beschriebenen Glomerulonephritiden weitgehend verhindert werden kann, wenn die Proteinurie im Sinne einer Teilremission auf Werte $<0,5$ g/Tag gesenkt wird. Als Ausnahme sind hier die MCD und das steroid-sensible NS zu nennen, bei denen eine vollständige Remission für die Prognose entscheidend ist.

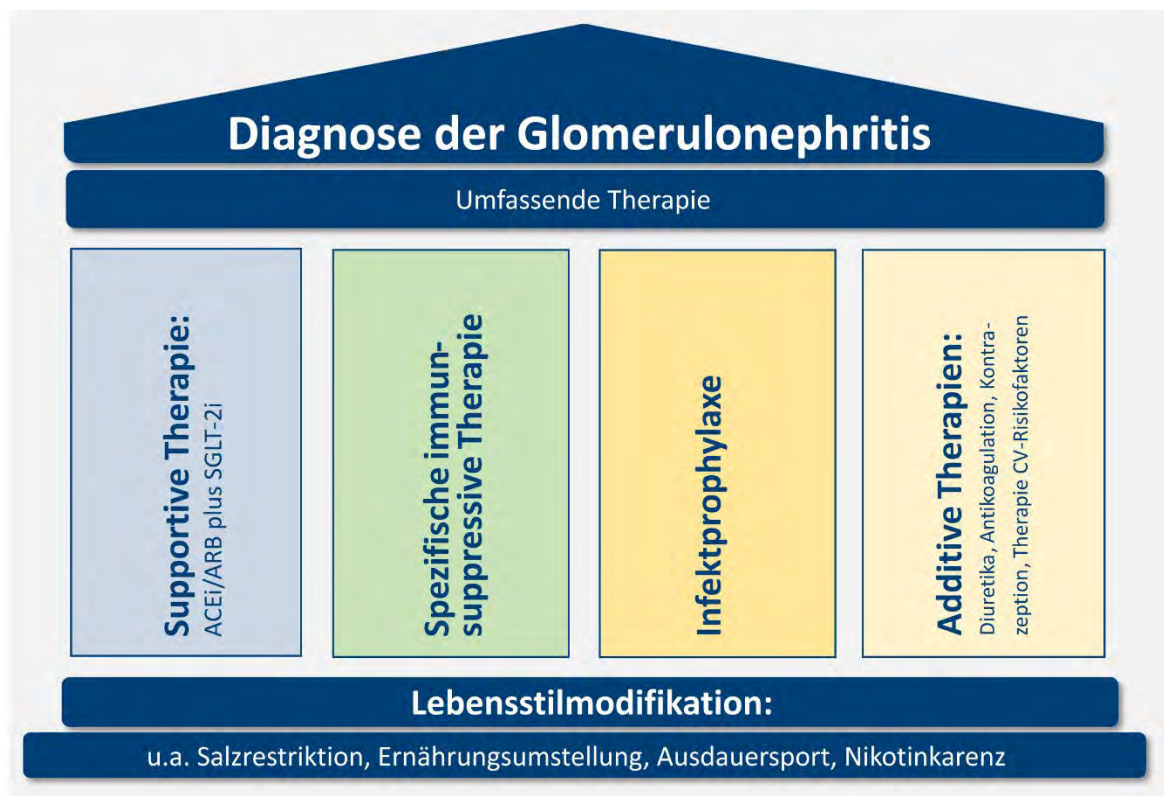


Abbildung 1. Säulen der Therapien der GN

2.1.2.1 Therapie der Proteinurie

Die Therapie der Wahl zur Nephroprotektion ist die Kombination eines Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmers (ACEi) oder Angiotensin-II-Rezeptorblockers (ARB) in Kombination mit einem SGLT-2-Inhibitor (SGLT2i).^(17–19) Hierbei sollte der ACEi/ARB auf die maximal tolerierte bzw. zugelassene Dosis hochdosiert werden. Durch eine solche nephroprotektive Therapie kann eine signifikante und prognoserelevante Reduktion der Proteinurie erreicht werden.

2.4	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Eine nephroprotektive Therapie soll aus einer Kombination eines ACEi/ARB mit einem SGLT2i bestehen. Hierbei soll der ACEi oder ARB in Kombination mit einem SGLT-2i in der maximal verträglichen und zulässigen Tagesdosis dosiert werden.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
Qualität der Evidenz: moderat ⊕⊕⊕⊖	Tabelle S1	
	Konsensstärke: 100 %	

Es gibt kaum Hinweise darauf, dass sich ACEi und ARBs mit Blick auf den nephroprotektiven Effekt unterscheiden. Obwohl die gleichzeitige Anwendung von ACEi oder ARBs zu einer additiven proteinuriehemmenden Wirkung führen kann, wurde die Kombination in RCTs mit einer Zunahme von akuten Nierenfunktionsstörungen, vermehrtem Auftreten von Hyperkaliämie und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht. Aufgrund dieser Erkenntnisse soll kein gemeinsamer Einsatz erfolgen (Rote Hand-Brief) (21–24)

Sowohl ACEi/ARB, als auch SGLT2i führen zu einer Reduktion der GFR und folgerichtig zu einem gewissen Anstieg des Serum-Kreatinins. Sofern das Kreatinin nicht weiter ansteigt, spiegelt dies die Wirkung der Medikamente auf die Hämodynamik der Nieren wider und nicht einen Progress der GN. Aufgrund dessen sollte ein sogenannter GFR-Dip zu Beginn der Therapie nicht zum Anlass genommen werden, die nephroprotektive Therapie gleich wieder zu beenden, insbesondere da wiederholt in RCTs gezeigt werden konnte, dass die GFR unter diesen Therapien langfristig deutlich langsamer abfällt als ohne diese Therapien.(16)

Auch kurzfristige Veränderungen des Serumkaliums unter Therapie mit ACEi/ARBs sollten nicht zu einem Absetzen der Therapie führen, da sie das Risiko für klinische Folgen, einschließlich kardiovaskulärer und nierenbedingter Endpunkte nicht erhöhen.(25)

2.5	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Wir empfehlen regelmäßige Laborkontrollen unter der Behandlung einer nephroprotektiven Therapie mittels ACEi/ARBs und SGLT2i, um insbesondere Serum-Kreatinin und Serum-Kalium zu überwachen.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

Des Weiteren können Mineralokortikoidrezeptorantagonisten bei Patienten die Proteinurie effektiv senken, erhöhen aber möglicherweise das Risiko einer Hyperkaliämie oder einer akuten Nierenfunktionsverschlechterung, wenn sie zusätzlich zu ACEi/ARB verabreicht werden.(26–28) In einem kleinen RCT konnte zudem gezeigt werden, dass die Kombination von Dapagliflozin mit Eplerenon die uACR stärker senkt als die einer Monotherapie. Zudem reduzierte die Kombinationstherapie mit Dapagliflozin-Eplerenon das Hyperkaliämierisiko im Vergleich zur Monotherapie mit Eplerenon.(29)

Finerenon, ein nicht-steroidaler, selektiver Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist, reduziert bei Patienten mit diabetischer Nierenkrankheit die Proteinurie und schützt vor kardiovaskulären Ereignissen.(30) Es ist zum Stand der Drucklegung nur für Patienten mit diabetischer Nierenkrankheit zugelassen. Ob Finerenon auch bei nichtdiabetischer

Nephropathie nephro- und kardioprotektiv wirkt, wird derzeit in der FIND-CKD-Studie (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38858818/>) untersucht.

2.6	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Das Ziel der nephroprotektiven Therapie sollte die Reduktion der Proteinurie auf < 0,5g/d bzw. des Protein-Kreatinin-Quotienten im Spontanurin auf < 0,4g/g sein.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

Einen weitaus geringeren Stellenwert in der Behandlung der Proteinurie haben Kalziumkanalblocker (CCB) vom Nicht-Dihydropyridin-Typ (Diltiazem und Verapamil), da sie, die Proteinurie in einem deutlich geringeren Maße verringern als die vorgenannten Medikamente. Dasselbe gilt für Betablocker, Diuretika und Alpha-1-Blocker, die jedoch für die Blutdruckeinstellung wichtig sein. Dihydropyridin CCB wie Amlodipin oder Nifedipin können dagegen die Proteinurie steigern und sollten nicht als Erst-Linien Medikamente eingesetzt werden.

Des Weiteren haben Lebensstilmodifikationen wie das Einhalten einer reduzierten Natriumzufuhr, eine Normalisierung des Gewichtes, regelmäßige körperliche Betätigung und die Beendigung des Rauchens einen Stellenwert in der Behandlung der Proteinurie.(31)

2.7	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Wir empfehlen im Rahmen der nephroprotektiven Therapie in Bezug auf die Proteinurie auch eine Lebensstilmodifikationen. Hier sind diätetische Maßnahmen, eine Normalisierung des Körpergewichtes, regelmäßige körperliche Betätigung zur Förderung der Ausdauer und Nikotinkarenz zu nennen. (31)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

In Bezug auf die Behandlung von Kindern ist der Einsatz von ACEi/ARBs schon seit vielen Jahren fester Bestandteil in der Therapie der Proteinurie. Zudem zeigen erste Daten eine Tendenz, dass SGLT2i auch bei der Behandlung von Kindern eingesetzt werden können: In einer Pilot-Studie führte die Behandlung mit Dapagliflozin bei 9 Kindern mit einem Durchschnittsalter von 10,4 Jahren, einem Durchschnittsgewicht von 34,9 kg, einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von 17,8 kg/m² und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 104,9 ml/min pro 1,73 m² zu einer signifikanten Verringerung der 24-Stunden-Proteinurie-Werte sowohl nach 4 als auch nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert. Kein Patient brach die Behandlung mit Dapagliflozin aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Bei einem Patienten trat während der Behandlung mit Dapagliflozin eine asymptomatische Bakteriurie auf.(32)

2.1.2.2 Therapie des Bluthochdrucks

Wie bei allen chronischen Nierenkrankheiten besteht das Ziel der Blutdruckkontrolle bei Patienten mit GN darin, sowohl vor den kardiovaskulären (CV) Risiken der Hypertonie (Schlaganfall, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit) zu schützen als auch den fortschreitenden Verlust der GFR zu verzögern.

Seit 2012 wurden mehrere große randomisierte Studien zur Bluthochdruckbehandlung veröffentlicht, die Patienten mit CKD einschlossen. Die Ergebnisse dieser und vieler anderer Studien wurden in die klinische Praxisleitlinie 2021 der KDIGO zur Behandlung des Blutdrucks bei Patienten mit CKD aufgenommen. Insbesondere die Ergebnisse der Subgruppenanalyse der SPRINT-Studie waren für die Empfehlung der KDIGO-Leitlinie prägend. In dieser Subgruppenanalyse konnte dargelegt werden, dass eine intensive Senkung des systolischen Blutdrucks auf einen Zielwert von <120 mmHg das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und die Gesamtmortalität bei Patienten mit CKD verringerte.(33) Die Blutdruckmessungen erfolgten standardisiert, basierend auf dem Mittelwert von drei Blutdruckmessungen, die bei einem Arztbesuch im Sitzen und nach 5 Minuten Ruhe durchgeführt wurden. Zudem erfolgten die Messungen automatisiert.(34)

Vor diesem Hintergrund wird für CKD-Patienten ohne Dialysetherapie ein systolischer Blutdruckzielwert von <120 mmHg empfohlen.(35) Dem folgend sollte bei Patienten mit GN der systolische Zielblutdruck ebenso <120 mmHg liegen, wenn dies toleriert wird. Hierbei sollten die Blutdruckmessungen immer standardisiert nach SPRINT (wie oben dargelegt) erfolgen.(34) Bei Blutdruckmessungen welche nicht standardisiert erfolgen, sollte das Blutdruckziel 5mmHg höher liegen (<125mmHg).

2.8	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A↑↑	Der systolische Zielblutdruck (SBP) sollte bei Patienten mit GN <120 mmHg liegen, wenn dies toleriert wird. Die Blutdruckmessung hierfür sollte immer standardisiert nach SPRINT erfolgen.(33–36)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
Qualität der Evidenz: moderat ⊕⊕⊕⊖	Tabelle S2	
	Konsensstärke: 100%	

Eine Änderung des Lebensstils (Salzrestriktion, diätetische Maßnahmen und Gewichtsregulation, regelmäßige körperliche Betätigung zur Förderung der Ausdauer und Nikotinkarenz) sind Voraussetzung für eine gute Blutdruckkontrolle.

Auch bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit ist bekannt, dass körperliche Aktivität den Blutdruck und das Körpergewicht senken und die Lebensqualität verbessern kann. Die Empfehlung wird auch durch die umfangreichere Evidenz in der Allgemeinbevölkerung gestützt, die die blutdrucksenkende Wirkung und andere gesundheitliche Vorteile regelmäßiger körperlicher Aktivität belegt.(37)

2.9	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: B↑	Bei Patienten mit arterieller Hypertonie und CKD soll aufgrund einer GN eine Restriktion der Natriumzufuhr (Salzzufuhr) zur primären Behandlung des Bluthochdrucks erfolgen. » Kochsalzzufuhr von <5 g/Tag	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021	
Qualität der Evidenz: moderat ⊕⊕⊕⊖	(20)	
	Konsensstärke: 92,3%	

2.10	Empfehlung	Neu 2024
EK	Patienten mit arterieller Hypertonie und CKD im Rahmen der GN sollten sich mindestens 150 Minuten pro Woche mit moderater Intensität (Ausdauersport, kein Kraftsport) körperlich betätigen.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100%	

Sollte hierunter der Zielblutdruck von <120mmHg (<125 mmHg bei nicht standardisierter Messung) nicht erreicht werden können, ist der Beginn einer medikamentösen Therapie indiziert. Der Beginn einer Behandlung von Patienten mit arterieller Hypertonie und proteinurischer GN sollte immer mit Renin-Angiotensin-System-Hemmern (RASi) in der maximal verträglichen oder zulässigen Dosis als Erstlinientherapie begonnen werden.(38,39) Mit Blick auf die antiproteinurische Wirkung sollte als Mittel der 2. Wahl ein MRA diskutiert werden.(26–28)

2.11	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A↑↑	Wir empfehlen den Beginn einer Behandlung mit Renin-Angiotensin-System-Hemmern (RASi) (Angiotensin-Enzym-Hemmer [ACEi] oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker [ARB]) in der maximal verträglichen oder zulässigen Dosis als Erstlinientherapie bei der Behandlung von PatientInnen mit Bluthochdruck, und einer CKD im Rahmen der GN mit bestehender Proteinurie.(36)	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021	
Qualität der Evidenz: moderat ⊕⊕⊕⊖	(35)	
	Konsensstärke: 100%	

Auch bei pädiatrischen Patienten mit GN ist eine intensiverte Blutdruckkontrolle von einem erheblichen Nutzen für die langfristige Nierenfunktion.(40,41) Ebenso konnte dargelegt werden, dass das Remodeling des Myokards bei Kindern mit chronischer Nierenkrankheit mit der Blutdruckkontrolle zusammenhängt und dass eine strikte Blutdruckeinstellung mit einem systolischem Ziel-Blutdruck unter der 50. Perzentile eine Hypertrophie des linken Ventrikels verhindert.(42) Auch bei Kindern sollten alle Lebensstilmodifikationen angestrebt werden; ist hierunter keine ausreichende

Blutdruckkontrolle erreicht, sollte die medikamentöse Therapie mit einem ACEi begonnen werden, insbesondere bei pädiatrischen Patienten mit Proteinurie.

2.12	Empfehlung	Neu 2024
EK	Bei Kindern mit CKD sollte der mittlere arterielle 24-Stunden-Druck (MAP) mittels ABPM auf < 50. Perzentil für Alter, Geschlecht und Größe gesenkt werden, insbesondere bei einer Proteinurie > 0,5g UPCR.(40–42)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100%	

2.1.2.3 Behandlung der metabolischen Azidose

Neben der supportiven Therapie der chronischen Nierenkrankheit in Bezug auf die arterielle Hypertonie und die Proteinurie spielt auch der Ausgleich der metabolischen Azidose eine wichtige Rolle in der Verzögerung der Nierenfunktionsverschlechterung.(43–45)

2.13	Empfehlung	Neu 2024
EK	Wir empfehlen den Ausgleich einer bestehenden metabolischen Azidose zur Nephroprotektion.(43–45)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 90%	

2.1.3 Interventionsmöglichkeiten bei Hyperkaliämie

Unter Therapie mit ACEi oder ARB können Hyperkaliämien auftreten. Aufgrund dessen sind routinemäßige Laborüberwachungen zum Monitoring möglicher Nebenwirkungen empfohlen. Wenn jedoch die Dosierung von nephroprotektiven Substanzen wie ACEi/ARBs oder MRAs durch eine klinisch bedeutsame Hyperkaliämie eingeschränkt wird, sollte dem durch den Einsatz von einer oralen kaliumbindenden-Medikation entgegengewirkt werden.(46,47) Zudem können auch Schleifendiuretika oder Thiazide eingesetzt werden, um eine vermehrte Kaliurese zu erreichen.

2.14	Empfehlung	Neu 2024
EK	Hyperkaliämien bei PatientInnen mit GN sollten mit Diuretika, durch Azidose-Ausgleich und mit Kaliumbindern behandelt werden, um die Weiterbehandlung mit ACEi/ARBs oder MRAs zu ermöglichen.(46,47)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100%	

2.2 Management der Hyperlipidämie

Eine Hyperlipidämie bei Patienten mit glomerulärer Erkrankung wird durch verschiedene Einflussfaktoren bestimmt. Hier sind insbesondere die Ernährung, die zugrundeliegende genetische Veranlagung, das Vorhandensein eines nephrotischen Syndroms und die Beeinflussung durch die Behandlung der GN, einschließlich Glukokortikoiden, mTOR-Inhibitoren (Sirolimus und Everolimus) und Calcineurin-Inhibitoren (CNI; Cyclosporin A und Tacrolimus) zu nennen.(48,49) Weitere allgemeine Risikofaktoren sind eine positive

Familienanamnese, Adipositas, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, frühere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, eine Raucheranamnese und das Alter.

Beim nephrotischen Syndrom besteht praktisch immer auch eine Dyslipidämie; sie ist eine häufig unterschätzte Komplikation des Syndroms. Patienten mit GN, Dyslipidämie und nephrotischem Syndrom haben ein nochmals höheres kardiovaskuläres Risiko als Patienten mit GN und Dyslipidämie ohne nephrotisches Syndrom. Die Risiken für Myokardinfarkt und koronaren Tod, aber auch für das Fortschreiten der CKD, Arteriosklerose und Thrombosen sind durch die Dyslipidämie deutlich erhöht.(48) Ebenso haben pädiatrischen Patienten mit Dyslipidämie ein erhöhtes Arteriosklerose- sowie ein erhöhtes subklinisches kardiovaskuläres Risiko, und auch wenn kardiale Ereignisse bei Kindern sehr selten auftreten, gibt es Fallberichte von Kindern mit nephrotischem Syndrom und Myokardinfarkt.(50–52)

Das Ausmaß des veränderten Lipidstoffwechsels beim nephrotischen Syndrom korreliert mit der Proteinurie und wird gekennzeichnet durch erhöhte Plasmaspiegel von Cholesterin, Triglyceriden, VLDL und IDL, eine verringerte Lipoproteinlipaseaktivität, eine verringerte hepatische Lipaseaktivität und erhöhte Werte des Enzyms PCSK9.(49,53)

2.15	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Eine Hyperlipidämie sollte bei erwachsenen Patienten mit nephrotischem Syndrom, insbesondere bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, einschließlich Bluthochdruck und Diabetes, behandelt werden.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100%	

2.2.1 Wann sollte eine Therapie begonnen werden (Erwachsene vs. Kinder)

Angesichts der hohen Morbidität im Zusammenhang mit Dyslipidämie bei Patienten mit nephrotischem Syndrom besteht eindeutig die Notwendigkeit zur Behandlung, insbesondere bei Patienten mit einem chronischen nephrotischen Syndrom, die keine Remission der Erkrankung erreichen. Zudem sollte eine Therapie eingeleitet werden, wenn weitere kardiovaskuläre Erkrankungen bereits bestehen.

Im Vergleich zu Erwachsenen ist die Studienevidenz zur Behandlung der Dyslipidämie bei pädiatrischen Patienten mit nephrotischem Syndrom sehr begrenzt. Aufgrund dessen werden lipidsenkende Therapie in der Pädiatrie bei nephrotischejn Patienten seltener eingesetzt. Zugelassen ist Pravastatin derzeit als einziges Statin für die Therapie im Kindesalter ab dem Alter von 8 Jahren, Fluvastatin ab einem Alter von 9 Jahren und Atorvastatin, Lovastatin, Rosuvastatin und Simvastatin ab dem Alter von 10 Jahren (siehe AWMF-S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, 027-068).

2.2.2 Welche nicht-medikamentösen Behandlungsformen sollten ausgeschöpft werden

In der Regel umfasst die anfänglich empfohlene Behandlung eine Optimierung des Lebensstils (Ernährung, Bewegung und Gewichtsregulation). Jedoch sind Auswirkungen einer Lebensstilmodifikationen bei glomerulären Erkrankungen nur unvollständig untersucht.

Die Gewichtsabnahme übergewichtiger Patienten, der Beginn aerober körperlicher Betätigung und das Beenden von Nikotinkonsum hat jedoch trotzdem einen hohen Stellenwert. Diese Empfehlungen wurden jedoch nie gezielt bei Patienten mit nephrotischem

Syndrom untersucht, sie beruhen weitgehend auf Studien mit nierengesunden Personen. In Bezug auf die Ernährung bewirkte die alleinige Reduktion von Fetten und Cholesterin nur minimale Reduktionen der Dyslipidämie bei Patienten mit glomerulärer Erkrankung. Zwei kleine randomisierten Studien zeigten jedoch, dass eine fett- und eiweißarme vegetarische Ernährung auf Sojabasis bei Patienten zu einer Senkung der Serumspiegel von Cholesterin und Apolipoprotein führte, nicht aber zu einer Reduktion der Triglyceride. Interessanterweise ging auch die Proteinurie unter der sojabasierten vegetarischen Ernährung zurück.(54,55) In Bezug auf Nahrungsergänzungsmittel konnte dargelegt werden, dass Omega-3-Fettsäuren, bei Patienten mit nephrotischem Syndrom eine geringe Senkung der Serumtriglyceride sowie der postprandialen Chylomikronen erreichen.(56,57)

2.16	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Patienten mit persistierender Hyperlipidämie und glomerulärer Nierenkrankheit sollten Lebensstilmodifikationen durchführen: • Ggf Ernährungsumstellung (fett- und eiweißarme vegetarische Ernährung) • Regelmäßige körperliche Aktivität • Gewichts-Normalisierung • Raucherentwöhnung(54,55), Nikotin-Karenz(54,55)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 92,3 %	

Zudem gibt es für Kinder eine starke Evidenz, dass zunehmende körperliche Aktivität mit einem deutlich reduzierten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist, unter anderem auch durch Verbesserung des HDL-C Spiegels und durch Reduktion der Triglyceride.(58)

2.17	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Pädiatrischen Patienten mit einem therapierefraktären nephrotischen Syndrom und einer Dyslipidämie sollten Lebensstilmodifikationen empfohlen werden. (58)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

2.2.3 Firstline-Therapie vs. Second-line Therapie

Die Behandlung der Hyperlipidämie bei nephrotischen Patienten orientiert sich an der für die Allgemeinbevölkerung geltenden Leitlinien. Zwar gibt es bisher keine randomisierten Studien, welche den Effekt lipidsenkender Therapien bei Patienten mit glomerulären Erkrankung oder deren Behandlung untersuchen.(59) Es ist jedoch wichtig, darauf hinzuweisen, dass lipidsenkende Therapien umfassend bei Patienten mit anderen Krankheiten untersucht wurden, wobei mehrere große randomisierte kontrollierte Studien eine überzeugende Verringerung der Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gezeigt haben.(60)

Erstlinien-Therapie

Statine sind bei Patienten mit nephrotischem Syndrom sehr gut verträglich, weisen ein geringes Nebenwirkungsprofil auf und scheinen zumindest teilweise wirksam bei der Korrektur des abnormen Lipidprofils bei Patienten mit nephrotischem Syndrom.(61–63) Ob eine Statintherapie vor einer Verschlechterung der GFR schützt, ist nicht erwiesen. Jedoch ging in einer kleinen (43 Patienten) randomisierten Studie die Kontrolle der Dyslipidämie bei

nephrotischen Patienten mit einer besseren Kontrolle der Proteinurie und der Kreatinin-Clearance einher.(62) Ob eine Verringerung des kardiovaskulären Risikos erreicht werden kann, ist bei Patienten mit GN nicht untersucht. Einige Daten deuten darauf hin, dass bestimmte Statine die Albuminurie verringern können. Vorsicht beim Einsatz von Statinen ist geboten aufgrund möglicher Medikamenteninteraktionen (z.B. bei CNI).

2.18	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Der Beginn einer Statin-Therapie als Erstlinientherapie bei persistierender Dyslipidämie bei Patienten mit GN bzw. nephrotischem Syndrom sollte empfohlen werden unter Berücksichtigung: • des kardiovaskulären Risikos anhand von LDL-Cholesterin, Apo B-, Triglycerid- und Lp(a)-Werten • weitere Risikofaktoren wie Familienanamnese, Adipositas, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, reduzierte GFR, anhaltende Albuminurie, prä-existente Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Raucheranamnese und Alter	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100%	

Zweitlinien-Therapie

Über die Wirksamkeit von Zweitlinien-Therapien zur Senkung von Low-Density-Lipoprotein (LDL) bei Patienten mit nephrotischem Syndrom gibt es nur wenig Studienevidenz. Eine 2013 durchgeführte Meta-Analyse konnte keine randomisierten placebo-kontrollierten Studien zu Ezetimib, Nikotinsäure oder Ionenaustauscherharze bei Patienten und nur wenig verfügbare Information bzgl. der Einnahme von Fibraten bei nephrotischem Syndrom finden. Daraus wurde gefolgert, dass der Einsatz von Fibraten, Ezetimib, Nikotinsäure oder Ionenaustauscherharze als Monotherapie bei Patienten mit NS nicht unterstützt werden kann.(59)

Die Lipidapherese, die für die Behandlung der familiären Hyperlipidämie zugelassen ist, wurde auch zur Behandlung von Dyslipidämie bei Patienten mit steroidresistentem nephrotischem Syndrom eingesetzt. Lipidapherese senkte bei Patienten mit nephrotischem Syndrom die Cholesterin- und Triglyceridwerte. Bei einigen Patienten wurde eine Remission des nephrotischen Syndroms beobachtet, wie unter anderem in der POLARIS-Studie, welche eine ca. 50%-ige Reduktion der Cholesterin- und LDL-Spiegel während der Behandlung mit Lipidapherese zeigen konnte. Zudem erreichte ein Viertel der Patienten eine komplette Remission und ein weiteres Viertel eine Teilremission.(64) Eine Studie mit Kindern, welche mit einer Kombination aus Steroiden und Lipidapherese bei steroidresistentem nephrotischem Syndrom behandelt wurden, berichtete ähnliche Ergebnisse.(65)

Ein klinischer Nutzen von PCSK9-Inhibitoren bei nephrotischem Syndrom kann pathophysiologisch hergeleitet werden, jedoch gibt es bisher nur wenige Fallberichte, die den Einsatz dieser Wirkstoffe unterstützen.(66) PCSK9-Spiegel korrelieren bei Patienten mit nephrotischem Syndrom mit der Proteinurie; nach Erreichen der Remission des nephrotischen Syndroms fallen sie wieder ab.(67,68) Es sind klinische Studien zu PCSK9-Inhibitoren bei nephrotischer Hyperlipidämie erforderlich, bevor deren Einsatz gegebenenfalls allgemein empfohlen werden kann. Eine Phase-2-Studie, die den Effekt des PCSK9-Antikörpers Alirocumab auf die Dyslipidämie bei Patienten mit NS untersucht, ist zum Zeitpunkt der Drucklegung noch nicht abschließend publiziert.(48)

2.19	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Die Einführung einer Zweitlinien-Therapie kann bei Patienten: • die eine Statin-Therapie nicht vertragen oder • die ein hohes kardiovaskuläres-Risiko haben oder • die LDL-C- oder Triglycerid-Ziele trotz maximal verträglicher Statin-Dosis nicht erreichen, erwogen werden.(48)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

Pädiatrische Patienten

Bei Kindern mit therapie-refraktärem nephrotischem Syndrom und Dyslipidämie konnte in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie nach einem Jahr Behandlung kein Effekt von Atorvastatin (10 mg) festgestellt werden.(69) Hier sind jedoch prospektive Langzeit-Studien notwendig, um die Auswirkung von Dyslipidämie auf die zukünftige kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu untersuchen.

Wenn bei Kindern über 8 Jahren nach 6 Monaten Lebensstilmodifikation das nephrotische Syndrom persistiert, kann eine Statintherapie erwogen werden. Einfluss auf die Entscheidung sollte hier die individuelle Erhöhung des LDL-C haben sowie weitere Risikofaktoren wie Körpergewicht, Nierenfunktion oder eine positive Familienanamnese.(58) Therapien mit PCSK9-Inhibitoren oder Lipidapherese sind unzureichend untersucht, um Aussagen bzgl. einer möglichen Therapie bei Kindern zu treffen. Ihr Einsatz kann nur im Einzelfall entschieden werden. Auf jeden Fall sollte jedoch eine routinemäßige Überwachung des Lipidstatus bei pädiatrischen Patienten mit refraktärem nephrotischem Syndrom erfolgen, weil die Prognose langfristig vom Ausmaß der Arteriosklerose bestimmt wird.(69)

2.20	Empfehlung	Neu 2024
EK	Nach 6-monatiger Lebensstilmodifikation kann bei Kindern >8 Jahre mit persistierendem nephrotischem Syndrom eine Statin-Therapie erwogen werden, in Abhängigkeit der LDL-Erhöhung (LDL >130 ohne Risikofaktor, >100 mit ≥2 Risikofaktoren) und der begleitenden Risikofaktoren (58): • CKD-Stadium 3 oder höher • arterielle Hypertonie • BMI > 97er Perzentile • positive Familienanamnese • BMI > 95-97er Perzentile } Hohes Risiko } Moderates Risiko	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100%	

2.2.4 Parameter, die zur Entscheidungsfindung führen, und Kontrollparameter

Die Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) geben seit 2019 LDL-C-Zielbereiche für Patienten mit chronischer Nierenkrankheit in Abhängigkeit von Stadium der CKD und des kardiovaskulären Risikos vor:

Tabelle 1. Kardiovaskuläre Risiko-Kategorisierung und korrespondierende Therapieziele (60,70).
Kardiovaskuläre Risiko Kategorisierung und korrespondierende Therapieziele (60,70)

Risiko Abschätzung	Ursache	Behandlungsziel
Sehr hohes Risiko	CKD-Stadium 4–5 nach KDIGO (eGFR nach CKD-EPI <30ml/min)	LDL-C-Zielwert: < 55 mg/dl
Hohes Risiko	CKD-Stadium 3a-3b nach KDIGO (eGFR nach CKD-EPI >30ml/min)	LDL-C-Zielwert: < 70 mg/dl

Aufgrund der Assoziation der Dyslipidämie mit multiplen Komorbiditäten bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit und eines hieraus resultierenden extrem hohen kardiovaskulären Risikos empfehlen die ESC-Leitlinien ein aggressives und umfassendes Behandlungsschema bei Patienten mit CKD ohne Dialysetherapie. Bei Patienten mit Dialysetherapie bewirkt eine Neuverordnung von Statinen keine Senkung des kardiovaskulären Risikos; sofern zu Beginn der Dialysetherapie bereits eine lipidsenkende Therapie verordnet ist, sollte diese jedoch nicht beendet werden. (36,71–73)

2.3 Hyperkoagulabilität und Thrombose

Das Risiko von arteriellen oder venösen thrombotischen Ereignissen ist bei Patienten mit nephrotischem Syndrom (NS) aufgrund einer schweren Hyperkoagulabilität sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen höher als in der Allgemeinbevölkerung. In einer retrospektiven Studie mit 298 Patienten mit nephrotischem Syndrom zeigte sich eine jährliche Inzidenz von thrombembolischen Ereignissen zwischen 1 und 1,5%, das höchste Risiko bestand während der ersten 6 Monate. Die Prävalenz liegt ca. bei 25%. (74,75) Bei Kindern scheint die Prävalenz zwischen 1,8 – 5% zu liegen. (76–78)

Die Hyperkoagulabilität ist auf ein Ungleichgewicht in der Gerinnungshomöostase (Verlust von antithrombotischen Faktoren im Rahmen der Proteinurie und gesteigerte Synthese von prothrombotischen Faktoren in der Leber), und eine Thrombozytenfunktionsstörung mit vermehrter Bildung von Thrombozytenaggregaten zurückzuführen. (79)

Thrombosen treten bei Erwachsenen häufiger auf als bei Kindern und unterscheiden sich in ihrer Häufigkeit je nach der zugrundeliegenden Histopathologie, dem Grad der Proteinurie, und dem Serumalbumin <25 g/l. Thrombotische Ereignisse treten am häufigsten bei Patienten mit MN und großer Proteinurie auf (ca. bei 40% nach Bellomo und Atkins), können aber auch bei anderen GN-Formen wie MCD oder MPGN auftreten. (80–82) Die Schwere der Hypalbuminämie gilt als Surrogatmarker für das Ungleichgewicht der Gerinnungshomöostase und somit als Prädiktor für das thrombembolische Risiko. Dies wird unter anderem durch die retrospektive Analyse von Gyamiani et al. dargelegt, welche in der Auswertung von 7.037 US-Veteranen zeigte, dass das Thromboserisiko proportional mit der Abnahme des Serumalbumins anstieg. Zudem konnte dargelegt werden, dass bereits eine geringe Abnahme des Serumalbumins (30 bis 39,9 g/l) das Risiko erhöhte. Das höchste Risiko bestand jedoch bei Patienten mit einem Serumalbumin unter 25 g/l (Eventrate von 8,5 pro 1000 Patientenjahre). (83) Aufgrund dessen wird das in Abbildung 2 dargestellte Vorgehen bei Hypalbuminämie empfohlen.

Am häufigsten werden tiefe Venenthrombosen, Nierenvenenthrombosen und Lungenembolien diagnostiziert. Hierbei manifestieren sich LAE und Nierenvenen-Thrombosen häufig asymptomatisch, was nahelegt, dass die tatsächliche Inzidenz von Thromboembolien

beim nephrotischen Syndrom sowohl bei Erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten sogar noch höher sein könnte.(78,79,82)

Auch bei Kindern wurden mehrere Faktoren identifiziert, die mit der Entwicklung eines thromboembolischen Ereignisses bei NS in Verbindung gebracht werden. Hier sind insbesondere ein Alter ≥ 12 Jahre, eine schwere Proteinurie, das Vorliegen einer membranösen Nephropathie und eine genetische Prädisposition zu nennen.(78)

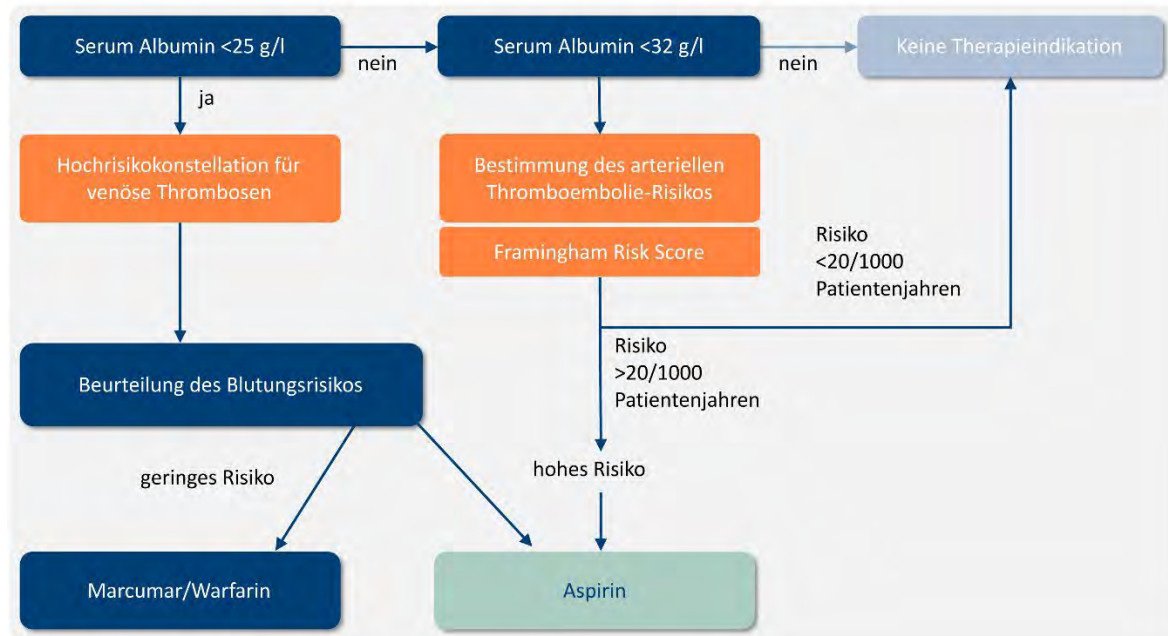


Abbildung 2. Vorgehen prophylaktische Antikoagulation bei Diagnose einer GN und bei NS.

Dieser Algorithmus wurde für Patienten mit membranöser Nephropathie entwickelt. Die Anwendbarkeit für Patienten mit nephrotischem Syndrom (NS) aufgrund anderer Grunderkrankungen ist unbekannt. Bei pädiatrischen Patienten mit Glomerulonephritis (GN) sollte eine formelle hämatologische Konsultation zur Beurteilung venöser Thromboembolien (VTE) und des Blutungsrisikos in Betracht gezogen werden. Der Framingham Risk Score ist für pädiatrische Patienten nicht verfügbar. Ein Albuminwert von 25 g/l oder 32 g/l (2,5 g/dl oder 3,2 g/dl) wird mit Bromkresolgrün (BCG) gemessen. Ein Wert von 20 g/l oder 30 g/l (2 g/dl oder 3 g/dl) sollte verwendet werden, wenn Bromkresolpurpur (BCP) oder Immunoassays für Serumalbuminwerte verwendet werden. *Bitte gehen Sie auf <https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>.

2.3.1 Wann ist eine Vollantikoagulation indiziert?

Aufgrund des klinisch signifikant erhöhten Thromboserisikos bei Patienten mit nephrotischem Syndrom sollte bei einer deutlichen Hypalbuminämie eine Antikoagulation in Erwägung gezogen werden. Der Schwellenwert des Serum-Albumins, unterhalb dessen mit der Antikoagulation begonnen werden sollte, ist nicht eindeutig definiert. Grenzwerte zwischen 20 und 30 g/l werden empfohlen, jedoch sollte immer auch das individuelle Blutungsrisiko der Patienten evaluiert werden.(79) Ein Online-Tool zur Berechnung des Blutungsrisikos zwischen Blutungsrisiko und Nutzen der Antikoagulation bei NS ist verfügbar unter <https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>. Eine Antikoagulation scheint für Patienten mit einem hohen Blutungsrisikoscore unabhängig vom Serumalbumin nicht von Vorteil zu sein, ggf. kann jedoch eine Thrombozytenaggregations-Hemmung mit Aspirin in Erwägung gezogen werden(84).

Heparin oder seine Derivate und/oder Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon sind derzeit die Mittel der Wahl für die Prophylaxe und/oder Behandlung venöser oder arterieller thromboembolischen Ereignissen, die im Zusammenhang mit NS auftreten. Bei Einsatz von niedermolekularem Heparin (LMWH) ist zu berücksichtigen, dass Patienten mit nephrotischem Syndrom aufgrund der Proteinurie auch an einem Antithrombin III-Mangel leiden, sodass die Therapiesteuerung erschwert sein kann. Heparin wurde trotz der theoretischen Möglichkeit einer erschwerten Therapiesteuerung mit Erfolg zur Prophylaxe von thromboembolischen Ereignissen bei NS in kleinen Studien eingesetzt.(85,86) Weiterhin fehlt sichere Studienevidenz zur Art der Antikoagulation (Heparin vs. Vitamin-K-Antagonisten), zur Dosierung und zu den INR-Zielwerten beim Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nephrotischem Syndrom.

Direkte orale Antikoagulanzen (DOACs) wurden nicht systematisch bei Patienten mit NS zur Prophylaxe oder Behandlung von thromboembolischen Ereignissen untersucht. Zudem sind DOACs bis heute nicht zugelassen für Patienten mit einer fortgeschrittenen Nierenkrankheit (eGFR < 15ml/min), wenngleich inzwischen mehrere Studien die Sicherheit von DOACs auch bei stark eingeschränkter Nierenfunktion nahelegen, allerdings ohne besondere Berücksichtigung eines nephrotischen Syndroms.(87) Die Ergebnisse einer kleinen randomisierten Studie (16 Patienten) von Zang et al zeigen, dass Rivaroxaban (30 mg/Tag über 4 Wochen) eine wirksame und sichere Alternative zur Behandlung von Thromboembolien bei Patienten mit NS und niedrigen AT-III-Werten sein kann.(88)

Die Belege für Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie bei Kindern sind bis heute sehr schwach. Bei Kindern mit thromboembolischem Ereignis, wird in den Leitlinien des American College of Chest Physicians empfohlen, dass bei Kindern mit einem sekundären thromboembolischem Ereignis mit andauernden, aber potenziell reversiblen Risikofaktoren, wie z. B. einem aktiven nephrotischen Syndrom über 3 Monate eine gerinnungshemmende Therapie erfolgen soll, entweder in therapeutischer oder prophylaktischer Dosierung und bis der Risikofaktor abgeklungen ist. Aufgrund der fehlenden Daten besteht jedoch lediglich eine Grad 2C Empfehlung.(89) Zum Einsatz kommen hierbei Heparin- oder Vitamin-K Antagonisten. Zudem empfiehlt die ASH-Leitlinie für pädiatrische Patienten, die klinisch nicht auf eine Standard-Antikoagulationstherapie ansprechen und einen Antithrombin-Mangel aufweisen, eine AT-Ersatztherapie beim Vorliegen eines NS.(90) Die Wirksamkeit und Sicherheit von DOACs bei pädiatrischen Patienten wird zunehmend in RCTs untersucht. So zeigte die Phase-3-Studie EINSTEIN-Junior, dass die Antikoagulation mit Rivaroxaban im Vergleich zu Standard-Antikoagulantien zu einem ähnlich niedrigen Rezidivrisiko ohne erhöhte Blutungen führt.(91) Ähnlich Ergebnisse erbrachte die DIVERSITY-Studie, eine Phase 2b/3-Studie zur Untersuchung der oralen Antikoagulation mit gewichts-adaptiertem Dabigatran bei Kindern.(92)

2.21	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Eine Vollantikoagulation ist bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen im Rahmen des nephrotischen Syndroms indiziert. Eine prophylaktische Antikoagulation sollte bei Patienten mit nephrotischem Syndrom mit einem Serumalbumin <20-25 g/l eingesetzt werden, wenn das Thromboembolierisiko das geschätzte patientenspezifische Risiko für ein durch die Antikoagulation verursachtes schweres Blutungsereignis übersteigt.(76,83,87)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 84,62 %	

Die notwendige Dauer der Prophylaxe oder Behandlung von thrombembolischen Ereignissen ist unbekannt, da RCTs fehlen jedoch sollte nach KDIGO eine Antikoagulation für 6-12M und/oder so lange durchgeführt werden, wie das nephrotische Syndrom besteht.(35)

2.4 Prognose-Beurteilung und Outcomes

2.4.1 Prädiktive Parameter im Verlauf einer GN

Der Therapieerfolg in der Behandlung von glomerulären Nierenerkrankungen betrifft unterschiedliche Kategorien wie das Erlangen einer Krankheitsremission, die Verlangsamung eines Progresses der chronischen Nierenschädigung, das Vermeiden einer dialysepflichtigen Nierenkrankheit, die Morbidität in Bezug auf renale Folgeerkrankungen, die renale Mortalität, sowie die Verbesserung der Lebensqualität und langfristige Sicherheits-Aspekte der Therapie. Insbesondere in Bezug auf die Sicherheit der Therapien fehlen häufig Langzeitdaten bei den meist sehr kleinen Patientenkollektiven der unterschiedlichen Glomerulonephritiden. Und auch die weiteren genannten Kategorien zur Beurteilung eines Therapieerfolges werden häufig nur unzureichend in klinischen Studien untersucht. Die meisten Studien, die zur Behandlung von GN-Formen konzipiert wurden, definieren als Outcome-Parameter die Veränderungen der Proteinurie (z. B. prozentual gesehen im Vergleich zur Baseline), kurzfristige Veränderung der Nierenfunktion (gemessen anhand der eGFR nach CKD-EPI oder der MDRD-Formel oder der Kreatinin-Clearance), kardiovaskuläre Ereignisse oder die Mortalität.

2.4.2 Veränderungen der Proteinurie

Proteinurie bzw. Albuminurie ist einerseits ein Marker für eine renale Schädigung, zudem führt diese langfristig selbst zum Fortschreiten der Nierenschädigung. In Beobachtungsstudien konnte dargelegt werden, dass die Albuminurie ein Prädiktor für die terminale Nierenkrankheit ist. Die Reduktion der Proteinurie bzw. Albuminurie ist ein Indikator für das Therapieansprechen und ein Surrogat-Parameter für die Stabilisierung der Nierenfunktion.(93,94) Aufgrund dessen wird in den meisten GN-Studien die quantitative Veränderung der Proteinurie als primärer oder sekundärer Outcome-Parameter gewählt. Hierbei wird häufig kategorisiert in vollständige Remission (Proteinurie $<0,3$ g pro 24h (UPCR <300 mg/g) oder $<0,5$ g pro 24h (UPCR <500 mg/g)) oder partielle Remission (definiert als Proteinurie zwischen $0,3$ g/ $0,5$ g - $3,5$ g pro 24h und eine Abnahme der Proteinurie um 50 % gegenüber dem Ausgangswert Wert und $<3,5$ g pro 24h). Zudem wird betont, dass ein frühzeitiges Therapieansprechen ein positiver Prädiktor ist.(95,96)

Die Definitionen des Therapieerfolges bezogen auf die Proteinurie variieren stark und dementsprechend werden bisher weiterhin keine einheitlichen Studien-Outcomes verwendet, zudem werden auch z.T. krankheitsspezifische eigene Zielbereiche definiert.

Auch ist bekannt, dass nach akuter Nierenschädigung aufgrund einer GN nicht immer mit einer Reduktion der Proteinurie oder mit einer Verbesserung der Nierenfunktion zu rechnen ist, bei möglicherweise bereits bestehendem chronischem Schaden. In diesen Fällen wäre auch eine unveränderte Proteinurie mit einem Therapieerfolg assoziiert, der zu einer Stabilisierung der Erkrankung geführt hat. Hier könnte eine Protokoll-Biopsie mehr zu einer sichereren Aussagekraft helfen.

2.4.3 Veränderungen der Nierenfunktion

Veränderungen der Nierenfunktion werden in der Regel gemessen durch Veränderungen des Serum-Kreatinins, der eGFR oder der Kreatinin-Clearance. Die meisten Patienten mit GN zeigen jedoch schleichende Veränderungen der Nierenfunktion, und es gibt viele Faktoren, die das Serumkreatinin neben dem Fortschreiten der Nierenkrankheit verändern können (u.a. Muskelaufbau, Medikamente, Kachexie).

Ein Rückgang der eGFR um 40 % gegenüber dem Ausgangswert über einen Zeitraum von 2-3 Jahren wurde als Surrogatparameter für ein Nierenversagen in klinischen Studien vorgeschlagen. Aber auch eine Abnahme der eGFR über einen definierten Zeitraum (z.B. 2-3 Jahre gemessen als jährlicher eGFR-Verlust), kann ein angemessener und zuverlässiger Marker für Veränderungen der Nierenfunktion sein. Ebenso kann eine Verlangsamung der Abnahme der eGFR mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer Nierenversagens verbunden sein.(97)

In der Arbeit von Levey et al., eine Meta-Analyse von Beobachtungsstudien), klinischen Studien und Simulationen konnte gezeigt werden, dass ein Behandlungseffekt in Bezug auf eine Reduktion der eGFR-Abnahme um 0,5 bis 1,0 mL/min/1,73 m² pro Jahr bereits ein positives Outcome nahelegt, jedoch ist eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 2 Jahren erforderlich. Zudem wird angemerkt, dass ein kombinierter Endpunkt aus Albuminurie und Beurteilung des eGFR-Verlaufs ein stärkere Surrogatparameter ist.(95)

2.4.4 Lebensqualität und Qualität der Gesundheit

Die eigene Wahrnehmung der Lebens- und Gesundheitsqualität durch die Patienten sind wichtige Elemente der Therapiebeurteilung, aber sie sind häufig ein unterschätzter und/oder nicht gemessener Parameter bei der Bewertung vieler der in dieser Leitlinie untersuchten klinischen Studien. Die Lebens- und Gesundheitsqualität sind besonders relevant in Hinblick auf das Risiko- Nutzen-Verhältnis von Therapien z.B. mit Blick auf kurz- und langfristige Risiken der immunsuppressiven Behandlung bei der GN. Wenn die Perspektiven der Patienten nicht in den Behandlungsplan einbezogen werden, kann das Therapieergebnis unter anderem z.B. durch eine Abnahme der Adhärenz aufgrund von Furcht vor Nebenwirkungen beeinflusst werden.

Die SONG-Initiative („Standardised Outcomes in Nephrology“) befasst sich daher mit den Fragen sowohl aus der Patienten- und Behandler-Perspektive, um relevante Outcome-Parameter für zukünftige Studien zu etablieren. Ziel soll es sein, durch einen umfassenderen Erhalt von Studienergebnissen die Anwendbarkeit, Integrität und Forschungsaspekte Patienten näher zu bringen und somit eine gemeinsame Behandlungsentscheidung („chaired decision making“) von betreuendem Nephrologen und Patienten zu erreichen.(98)

2.4.5 Zukünftige Endpunkte

Eine Diskussion über zukünftige Studienendpunkte in Bezug auf die Surrogatendpunkte im Bereich der Nephrologie und in Bezug auf die Weiterentwicklung von GN-Therapien sollte geführt werden. Nur dann ist eine klinische oder regulatorische Entscheidungsfindung in Bezug auf neue Therapiemöglichkeiten sinnvoll. Hier ist insbesondere auch die Perspektive der Patienten in Bezug auf die Lebensqualität von großer Bedeutung. Zudem ist in diesem Zusammenhang hervorzuheben, dass bereits die Verzögerung eines Progresses der chronischen Nierenschädigung von sehr großer Bedeutung in Bezug auf die Lebensqualität für

Patienten sein kann, insbesondere da im Bereich der Nephrologie auch viele junge Patienten betroffen sind.

2.4.5.1 Hochrisiko-APOL1 Genotyp und die Bedeutung bei glomerulären Nierenerkrankungen

Chronische Nierenerkrankungen auf dem Boden einer glomerulären Nierenerkrankung treten prozentual deutlich häufiger in der schwarzen Bevölkerung auf als bei den meisten anderen Ethnien. Ursächlich hierfür sind 2 rezessiv vererbte genetische Varianten im apol1 (APOL1)-Gen (toxische gain-of-function Varianten, G1 und/oder G2), welche ausschließlich bei Menschen afrikanischer Abstammung gefunden wird. Dies betrifft dementsprechend nicht nur aus Afrika stammende Menschen, sondern auch Menschen, die in jüngerer Zeit afrikanische Vorfahren hatten.(99–101)

Die Mehrheit der Menschen mit einem Hochrisiko-APOL1-Genotyp entwickelt jedoch in ihrem Leben keine CKD, sodass aktuell von einer Two-Hit-Hypothese ausgegangen wie, wie z.B. einer HIV-Infektion oder andere Begleiterkrankungen wie SLE oder aHT. Es wird angenommen, dass das Vorliegen eines APOL1-Hochrisiko-Genotyp zu einer Aktivitätszunahme des APOL1-Kanals in der Niere führt und hierdurch die Podozyten direkt geschädigt werden. Die hieraus resultierende Schädigung führt zu einer Proteinurie mit fortschreitender glomerulärer Schädigung, welche sich in einer Vielzahl von histologischen (FSGS, hypertensiver Nephropathie, HIV-Nephropathie, Lupus nephritis) und klinischen Manifestationen äußert.(102–105) Zum aktuellen Zeitpunkt kann ein APOL1-Genotyp bei der Erkennung der Ätiologie der Nierenerkrankung von Patienten unterstützen, jedoch bedingt das Vorliegen eines APOL1-Hochrisiko-Genotyp aktuell noch keine zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten.(101)

Die Entwicklung therapeutischer Ansätze ist aktuell noch mit großen Herausforderungen verbunden, insbesondere da noch kein Konsens über den Mechanismus der renalen Schädigung besteht. Klinische Studien mit niedermolekularen Inhibitoren, ASO und Inhibitoren von Inflammations-Pathways scheinen jedoch vielversprechend.(106) In einer Phase-2a-Studie konnte mittels gezielter Hemmung der APOL1-Kanalfunktion Inhibitor in der Niere mittels Inaxapalin, eines oralen niedermolekularen APOL1-Kanalfunktion-Inhibitors, eine Reduktion der Proteinurie bei Patienten mit zwei APOL1-Varianten und bioptisch gesicherter FSGS erreicht werden.(102)

2.22	Empfehlung	Neu 2024
EK	Eine APOL1-Genotyp sollte bei allen Patienten afrikanischer Abstammung mit einer Nierenerkrankung und bei Patienten mit einer Nierenerkrankung und einem Familienmitglied mit einem bestätigten APOL1-Hochrisiko-Genotyp in Betracht gezogen werden.(101)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

2.4.5.2 Bedeutung von Übergewicht für die Prognose einer glomerulären Nierenerkrankung?

Starkes Übergewicht ist mit einem erhöhten arteriellen Blutdruck, einem erhöhten renalen Plasmafluss, einer Hyperfiltration (d.h. erhöhten glomerulären Filtrationsrate (GFR)) und einem erhöhten Risiko für Albuminurie assoziiert.(107) Chagnac et al konnten in einer Studie mit übergewichtigen Nieren-gesunden Teilnehmern zeigen, dass durch eine

Gewichtsabnahme die glomerulären hämodynamischen Veränderungen, welche auf die schwere Adipositas zurückzuführen sind, verbessern. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine Gewichtsabnahme auch das Fortschreiten einer chronischen Nierenerkrankung bei glomerulären Nierenerkrankungen verzögern kann durch eine Verbesserung des arteriellen Blutdruckes, einer Normalisierung des Plasmaflusses und einer Abnahme der glomerulären Hyperfiltration.(108)

Patienten mit Übergewicht, die an einer glomerulären Nierenerkrankung leiden, haben somit ein erhöhtes Risiko für einen Progress der GN aufgrund der Adipositas-assoziierten glomerulären hämodynamischen Veränderungen.(109)

Adipositas ist somit ein starker, potenziell modifizierbarer Risikofaktor in der Entstehung und im Progress einer CKD. Prävention und Therapie der Adipositas können somit großen Einfluss auf die Inzidenz und das Fortschreiten von CKD haben.(110)

2.23	Empfehlung	Neu 2024
EK	Prävention und Therapie der Adipositas bei Patienten mit einer glomerulären Nierenerkrankung soll, aufgrund des erhöhten Risikos für eine Progredienz der CKD, einen hohen Stellenwert in der supportiven Betreuung der Patienten haben.(107–110)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

2.5 Immunsuppression, pharmakologische Aspekte

In den letzten Jahren wurden neue Pharmakotherapien entwickelt, die gezielt an den Pathomechanismen glomerulärer Krankheiten ansetzen. Die Fülle aktueller Studien in verschiedenen Phasen der klinischen Entwicklung lässt hoffen, dass auch in der nahen Zukunft weitere neue Wirkstoffe zur Behandlung glomerulärer Krankheiten zugelassen werden. Die Behandlungen mit den häufig immunmodulierenden bzw. immunsupprimierenden Medikamenten werden in vielen Fällen langfristig erfolgreich sein müssen. Die Herausforderung für die behandelnden Ärzte wird dann darin bestehen, den zum Zeitpunkt der Zulassung bereits belegten klinischen Nutzen der Therapie mit dem individuellen Nutzen und den individuellen Auswirkungen einer länger anhaltenden Immunmodulation bzw. Immunsuppression ins Verhältnis zu setzen und wachsam zu bleiben. Eine regelmäßige Untersuchung der Patienten auch im Hinblick auf mögliche Folgeerkrankungen wird unabdingbar sein.

2.5.1 Welche Aspekte der Mortalität und Morbidität müssen vor Initiierung der Behandlung bedacht werden

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Immunsuppressiva hängt von den pharmakologischen Eigenschaften der einzelnen Arzneimittel ab, von Medikamenteninteraktionen oder dem klinischen Zustand der Patienten.(111) Die möglichen unerwünschten Wirkungen einer immunsuppressiven Therapie müssen daher immer vor Behandlungsbeginn mit den Patienten besprochen werden. Hierbei sind insbesondere individuelle Risiken für die Patienten zu betonen. Zudem muss im Allgemeinen über das erhöhte Risiko für Infektionen und prophylaktische Maßnahmen, sowie Tumorriskien mit verpflichtenden Vorsorgeuntersuchungen aufgeklärt werden.

2.5.2 Welche Maßnahmen zur Verhinderung von infektiösen Komplikationen sind zu ergreifen?

Patienten mit einer glomerulären Erkrankung, die Immunsuppressiva erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für eine Vielzahl von Infektionen, einschließlich ambulant erworbener Pneumonie, Sepsis und anderer Infektionskrankheiten. Zudem ist bei Patienten mit nephrotischer Proteinurie aufgrund des hohen Immunglobulinverlustes ein hohes Maß an klinischer Wachsamkeit in Bezug auf bakterielle Infektionen unerlässlich. Dies ist besonders wichtig bei pädiatrischen Patienten mit nephrotischem Syndrom. Bei wiederholten Infektionen sollten die Serumimmunglobuline gemessen werden und ist ggf. eine Immunglobulinsubstitution zu diskutieren.

Screening auf unerkannte, latente Infektionskrankheiten

Um das Risiko von Infektionen zu reduzieren, ist vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie, ein Screening auf latente Infektionen indiziert, da eine ggf. unerkannte, unbehandelte latente Erkrankung unter immunsuppressiver Therapie (Glukokortikoide (<20mg/d) und/oder zytotoxische/immunmodulierende Wirkstoffe, Antikörpertherapien wie Rituximab) reaktiviert werden können. Dementsprechend können Screeninguntersuchungen Morbidität und Mortalität für die Patienten verringern.

Ein angemessenes Screening hängt von den individuellen Risikofaktoren der Patienten ab und ist häufig beeinflusst durch die Herkunft und/oder den Beruf der Patienten. In Tabelle 2 sind die durchzuführenden Screeninguntersuchungen aufgeführt.

Tabelle 2. Screeninguntersuchungen vor Initiierung einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit GN und ggf. daraus resultierende Maßnahmen

Erkrankung	Indikation	Diagnostik	Therapie	Prophylaxe
Hepatitis B (HBV)	alle Patienten vor oder mit Beginn der Immunsuppression	Serologie	bei nachgewiesener HBV-Replikation, aufgrund des hohen Risikos einer akuten Virushepatitis	bei Z.n. HBV-Infektion (Tenofovir Disoproxil Fumarate oder Entecavir (112))
Hepatitis C (HCV)	alle Patienten vor oder mit Beginn der Immunsuppression	Serologie	bei nachgewiesener HCV-Replikation	Keine
HIV	ärztliches Ermessen	Serologie	bei nachgewiesener Erkrankung	Keine
Syphilis	ärztliches Ermessen	Serologie	Penicillin	Keine
Tuberkulose (TBC)	ärztliches Ermessen (alle Patienten vor oder mit Beginn der Immunsuppression <u>oder</u> nur Patienten aus Risikogebieten)	QuantiFERO N-Tests	bei akuter TBC ist eine Initiierung einer immunsuppressiven Therapie in den meisten Fällen kontraindiziert aber keine absolute Kontraindikation	bei positivem QuantiFERON-Tests mit Isoniazid(113)

Helminthen Strongyloides stercoralis(114)	ausschließlich Risiko-Patienten mit Eosinophilie und erhöhte Serum-IgE-Werte aus endemischen Gebieten (endemische tropische Gebiet: tropischen und subtropischen Wetterzonen)	Untersuchung des Stuhls auf Eizellen und Parasiten	empirische Behandlung mit Ivermectin (Zweitlinie: Albendazol, Thiabendazol)	Keine

2.24	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	- Vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie sollte ein Screening auf Tuberkulose (TB), Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV), humanes Immundefizienzvirus (HIV) und Syphilis bei allen Patienten erfolgen. - Eine Strongyloides-Superinfektion sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die eine Immunsuppression erhalten, die früher in endemischen tropischen Gebieten gelebt haben und die eine Eosinophilie und erhöhte Serum-Immunglobulin-E-Werte (IgE) aufweisen.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 91,7%	

Prophylaktische Therapie

Die Notwendigkeit einer Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol wurde zuletzt erneut durch eine Studie von Hsu et al bestätigt, welche das Risiko, an einer Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (PJP) zu erkranken, zwischen Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen (wie SLE oder Vaskulitiden) und der Allgemeinbevölkerung in Taiwan verglichen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass bereits bei einer täglichen oralen Steroiddosis von $\geq$ als 10 mg ein deutlich erhöhtes PJP-Risiko bestand.(115)

2.25	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Patienten die hochdosiertes Prednisolon oder andere Immunsuppressiva (Rituximab, Cyclophosphamid) erhalten, sollten eine prophylaktische Therapie mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX) erhalten.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100%	

Impfungen:

Impfungen sind für die Prävention von infektionsbedingter Morbidität und Mortalität bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie von entscheidender Bedeutung.(116) Allerdings sprechen immungeschwächte Patienten im Vergleich zu gesunden Personen weniger gut auf Impfungen an.(117) Es liegt nur eine deutlich eingeschränkte Studienlage vor bzgl. der relativen Wirksamkeit der verschiedenen Impfstoffe unter unterschiedlichen immunsuppressiven Therapien.

Wiederholt wurden Bedenken hinsichtlich impfstoffbedingter Rezidive von GNs bzw. impfstoffbedingter neuauftretender Autoimmunerkrankungen geäußert. Diese Sorge beruht aber nicht auf einer relevanten Datengrundlage. Wenn sie vorkommen sollten, dürften solche

Rezidive sehr selten zu sein, auch nach Impfungen gegen SARS-CoV-2.(118–120) Daher sollte deswegen nicht auf empfohlene Impfungen verzichtet werden.(116)

Neben den regulären STIKO-Empfehlungen sollten bei immunsupprimierten Patienten mit GN oder Patienten mit NS aufgrund eines erhöhten Risikos für eine invasive Pneumokokkeninfektion alle Patienten sowie ihre Haushaltskontakte (ab 18. Lebensjahr) eine Pneumokokkenimpfung nach den im November aktualisierten Impfempfehlungen mit PCV20 erhalten.(121) Patienten mit Immunsuppression, die bereits gegen Pneumokokken geimpft wurden (z.B. PCV13 + PPSV23), sollen nach den aktualisierten Impfempfehlungen erst nach 6 Jahren eine Impfung mit PCV20 erhalten. Bei Patienten mit GN und einer starken immunsuppressiven Therapie kann diskutiert werden, ob bereits nach einem Jahr nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erfolgen sollte.

Des Weiteren sollten alle Patienten und ihre Haushaltskontakte eine jährliche Grippeimpfung erhalten. Ebenso kann die Exposition gegenüber Varicellen für immunsupprimierte Patienten lebensbedrohlich sein. Eine Impfung mit dem rekombinanten Varicella-Zoster-Impfstoff ist daher empfehlenswert, aber seine Wirksamkeit kann durch eine immunsuppressive Therapie verringert sein. Im Falle einer Varizellen-Exposition sollte eine Behandlung mit VZV-Immunglobulin erfolgen, und bei den ersten Anzeichen von Windpockenläsionen sollte mit einer antiviralen Therapie mit Aciclovir oder Valaciclovir begonnen werden.

Darüber hinaus gibt es Impfempfehlungen für einzelne Immunsuppressiva, welche im Folgenden dargelegt werden:

- Komplementantagonisten (z.B. Eculizumab): Patienten sollten sowohl mit einem Meningokokken-Konjugatimpfstoff (MenACWY) als auch mit einem Meningokokken-Impfstoff der Serogruppe B (MenB) geimpft werden. Da diese Impfungen möglicherweise nur einen teilweisen Schutz vor Meningokokken-Infektionen bieten, wird additiv eine gleichzeitige antibiotische Meningokokken-Prophylaxe empfohlen (<https://www.cdc.gov/meningococcal/clinical/eculizumab.html>).
- B-Zell-Depletion (z.B. Rituximab): Aufgrund der B-Zell-Depletion besteht bei Patienten unter einer Therapie mit Rituximab ein deutlich reduziertes Impfansprechen; auch ein vollständiges Impfversagen ist möglich. Um ein bestmögliches Impfansprechen zu erreichen, sollen Patienten unter Therapie mit Rituximab ausschließlich kurz vor der nächsten notwendigen Rituximabtherapie (mindestens zwei Wochen vor nächster Gabe) geimpft werden.

2.26	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	Patienten mit glomerulärer Erkrankung und nephrotischem Syndrom, insbesondere Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten sollen, sollen gegen Pneumokokken (zunächst mit PCV13, dann PPSV23) und Herpes-Zoster geimpft werden. Ebenso sollten Patienten jährlich gegen Influenza geimpft werden. Des Weiteren ist bei Patienten mit einer vorliegenden GN und einer bereits eingeschränkten GFR, im Sinne einer CKD im Stadium G3a – G4 eine Hepatitis B Impfung zu empfehlen.(116) Gesunde, immunkompetente Personen, die in einem Haushalt mit immunsupprimierten Patienten leben, sollten die folgenden Impfungen erhalten bzw. einen Impfschutz vorweisen:	

	• kombinierte Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln • Rotavirus-Impfstoff für Säuglinge • Varicella/Zoster-Impfstoff • jährliche Influenza-Impfung • SARS-CoV-2-Impfung
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021
	Konsensstärke: 100%

Die Impfung mit Lebendimpfstoffen (Masern, Mumps, Röteln, Varizellen, Rotavirus, Gelbfieber) ist während der Behandlung mit Immunsuppressiva oder zytotoxischen Mitteln kontraindiziert und sollte aufgeschoben werden, bis die Prednisolondosis <20mg/d ist und/oder die Immunsuppressiva für mindestens 1-3 Monate abgesetzt wurden. Ausnahmen sind nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko zu diskutieren.(122)

Pädiatrische Patienten mit nephrotischem Syndrom, welche noch keine Grundimmunisierung erhalten haben, sollen nach Beendigung der Steroidtherapie so bald wie möglich mit Lebendimpfstoffen geimpft werden, insbesondere gegen das Varizella-Zoster-Virus.(117) Von großer Bedeutung ist zudem eine ausführliche Aufklärung der Patienten mit GN oder bei pädiatrischen Patienten der Eltern über den hohen Stellenwert der vollständigen Immunisierung aller gesunder Haushaltskontakte mit Lebendimpfstoffen, um das Risiko einer Infektionsübertragung auf die Patienten zu minimieren.

2.6 Diätmanagement

2.6.1 Welche Diätempfehlungen bestehen für alle Patienten mit GN?

Lebensstilmodifikationen sind für Patienten die erste wichtige Maßnahme im Sinne der Nephroprotektion. Hierzu zählen die Gewichtsregulation, regelmäßige körperliche Betätigung und eine Nikotinkarenz. Insbesondere bei Patientinnen mit reduzierter GFR und einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI) wird eine Kalorienrestriktion zur Gewichtsreduktion empfohlen, um das Fortschreiten der chronischen Nierenkrankheit, kardiovaskuläre Ereignisse und die Sterblichkeit zu verringern. Darüber hinaus sollten die Nahrungsaufnahme von Fetten auf <30 % der Gesamtkalorien beschränkt werden, wobei gesättigte Fette <10 % betragen sollten.

2.27	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Wir empfehlen im Rahmen der Nephroprotektion bei Patienten mit GN Lebensstilmodifikationen mit dem Ziel einer Normalisierung des Gewichtes, regelmäßige körperliche Betätigung und eine Nikotinkarenz.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 91,6%	

2.28	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Wir empfehlen eine Einschränkung der Kalorienzufuhr, um einen normalen Body-Mass-Index zu erreichen und die zentrale Adipositas zu begrenzen, um das Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung, kardiovaskuläre Ereignisse und die Sterblichkeit zu verringern.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 92,3%	

Zudem ist eine strikte Einschränkung der Natriumzufuhr auf <2 g/d, als wichtiger Grundsatz zur Kontrolle des Blutdrucks und von Ödemen, sowie zur Verbesserung der Proteinausscheidung im Urin zu empfehlen.(31,123)

2.29	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Wir empfehlen eine Reduktion der Kochsalzzufuhr (<5g/d) als nicht-medikamentöse Maßnahme von Patienten mit GN zur Kontrolle des Blutdrucks und von Ödemen, sowie zur Verbesserung der Proteinausscheidung im Urin.(31,123)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100%	

Auch wenn die Evidenz zur Empfehlung einer vermehrt gemüsehaltigen Ernährung im Sinne der Nephroprotektion als niedrig zu werten ist, konnten 5 Studien mit insgesamt knapp 32.000 analysierten Patienten einen Benefit für eine solche Ernährungsform zeigen.(123) Ebenso konnte in einer populationsbasierten Studie in den USA gezeigt werden, dass eine pflanzliche Ernährung durch die Verringerung von Entzündungsreaktionen, die Vermeidung von Adipositas und eine Verbesserung der Kontrolle des Blutzuckerspiegels mit einem geringeren Risiko für das Auftreten von CKD verbunden sein könnte.(124)

2.30	Empfehlung	Neu 2024
EK	Wir empfehlen, die Gemüsezufuhr in der Nahrung zu erhöhen, z.B. an Anlehnung an die „Planetary Health Diet“, eine gesunde und umweltfreundliche Ernährungsform mit einem deutlich höheren pflanzlichen Ernährungsanteil.(123,124)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100%	

In den KDIGO-Guidelines 2021 zur Behandlung von Patienten mit GN wurde eine ausreichende Proteinzufuhr von 0,8-1,0 g/kg täglich und eine hohe Kohlenhydratzufuhr (35 kcal/kg ideales Körpergewicht) empfohlen, um die Verwertung der Proteine zu maximieren. Im Rahmen der Proteinzufuhr sollten pflanzliche Proteinquellen bevorzugt werden. In der MDRD-Studie wurden die Proteinzufuhr auf bis zu 5 g erhöht, um die große Proteinurie von nephrotischen Patienten zum Teil auszugleichen. Hier ist jedoch Vorsicht geboten, da eine proteinreiche Ernährung auch zu einer Zunahme der Proteinurie führen kann. Des Weiteren kann sich bei Patienten mit einer GFR <60 ml/min pro 1,73 m² eine Proteineinschränkung positiv auf die Nierenfunktion und die metabolische Azidose auswirken. Dies erklärt die Protein-Empfehlungen in der KDOQI 2020-Leitlinie für Ernährung bei CKD, die für PatientInnen mit CKD im Stadium 3-5 die Proteinmenge auf 0,55-0,60 g/kg ideales Körpergewicht pro Tag

beschränkten.(125) Die Empfehlung führte jedoch zu einer kontroversen Diskussion aufgrund des Risikos der Malnutrition.(126) Auch bei Patienten mit einer GN sollte eine eiweißarme Diät vermieden werden, da hierdurch das Risiko zu ungewolltem Gewichtsverlust, Unterernährung und Hyperkaliämie deutlich steigen kann.

2.31	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Beschränken Sie die Eiweißzufuhr je nach Grad der Proteinurie: • Füge bei Patienten mit einer nephrotischen Proteinurie: 0,8 – 1g/kg/d • 1g Protein /g Proteinverlust zur täglichen Proteinzufuhr hinzu (bis zu 5g/d) • Bei Patienten mit einer eGFR <60 ml/min pro 1,73 m² kann eine Proteineinschränkung positive Auswirkungen auf die Nierenfunktion haben ○ Eine Reduktion der Proteinzufuhr <0,6 g/kg/d sollte aufgrund von Sicherheitsbedenken und dem Risiko einer Unterernährung vermieden werden • Bei Kindern eine altersentsprechende Proteinzufuhr entsprechend der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (GPGE), eine reduzierte Proteinzufuhr wird nicht empfohlen Pflanzliche Proteinquellen sollten bevorzugt werden.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100%	

2.7 Schwangerschaft und GN

Bei Frauen im gebärfähigen Alter müssen die Risiken einer Schwangerschaft für die Patientin, den Fötus, die zugrundeliegende glomeruläre Nierenkrankheit und das Stadium der chronischen Nierenkrankheit berücksichtigt werden, da eine GN mit negativen Auswirkungen auf Mutter und Fötus assoziiert sein kann. Die Häufigkeit von Schwangerschaftskomplikationen ist von der glomerulären Nierenkrankheit und deren Behandlung sowie vom Stadium der chronischen Nierenkrankheit abhängig. Ein erhöhtes Risiko besteht für Aborte, fetale Wachstumsretardierung, Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit und intrauterinen Fruchttod. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass CKD-Patientinnen mit einer eGFR <40 ml/min und/oder einer Proteinurie von >1g/d ein 2-fach erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen aufwiesen, ebenso wie Patientinnen mit Hypertonie. Zudem lag das kindliche Komplikationsrisiko 2- 5-fach höher.(127–129) Bei Patientinnen mit GN und einer regelrechten Nierenfunktion scheint es hingegen kein deutlich erhöhtes Risiko für eine Nierenfunktionsverschlechterung während und nach der Schwangerschaft zu geben, dies konnte bei Patientinnen mit LN und IgAN dargelegt werden.(130)

Umfassende Untersuchungen der Schwangerschaftsfolgen bei Patientinnen mit Lupusnephritis und IgAN wurden durchgeführt, jedoch stehen nur wenige Daten zur Bewertung des Schwangerschaftsrisikos im Zusammenhang mit anderen Formen der primären GN zur Verfügung.

Bei Patienten mit SLE zeigte eine Meta-Regressionsanalyse mit Daten von insgesamt 2751 Patientinnen einen positiven Zusammenhang zwischen Frühgeburtenrate und aktiver LN sowie eine erhöhte Bluthochdruck- und Präeklampsierate bei Patienten mit aktiver LN in der Vorgeschichte. Die Erfolgsquote bei Schwangerschaften lag bei 77 %, die Frühgeburtenrate lag bei 39 %.(131) Das Risiko von Flares (Schüben) der LN oder schweren Komplikationen ist

deutlich erhöht bei Patientinnen mit aktivem Lupus und sinkt deutlich mit der Zeit der Remission vor der Schwangerschaft.(132) Antiphospholipid-Antikörper waren mit Bluthochdruck, Frühgeburten und einer erhöhten Rate an induzierten Schwangerschaftsabbrüchen assoziiert. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine Krankheitsstabilität Schwangerschaftskomplikationen deutlich reduziert.(132,133)

Schwangere Patientinnen mit IgAN haben kein erhöhtes Risiko für einen Progress ihrer Krankheit im Zuge der Schwangerschaft; hingegen ist das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen durchaus erhöht.

Auch während einer Schwangerschaft kann eine GN erstmals diagnostiziert wird. Hier gibt es wenige Berichte zu de Novo Erkrankungen im Rahmen einer Schwangerschaft von MCD/FSGS (134–136), MN (137), IgAN (138), LN und Vaskulitiden (139). Dass eine IgAN während einer Schwangerschaft diagnostiziert wird, ist jedoch eher unwahrscheinlich; häufiger gibt es Erstdiagnosen nach Entbindung.

Eine Nierenbiopsie in der Schwangerschaft sollte dann in Betracht gezogen, wenn aufgrund einer progredienten Nierenfunktionsstörung und/oder einer schweren Proteinurie die Schwangerschaft beeinträchtigt wird und wenn eine Diagnosestellung nur mittels histologischen Befundes gestellt werden kann, um eine nötige Therapie zu initiieren. Wenn dies nicht der Fall ist, wird aufgrund des möglichen Auftretens einer Komplikation davon abgesehen.(130)

Aufgrund des vermuteten hohen Risikos von Präeklampsien bei Patientinnen mit GN sollte niedrig dosiertes Aspirin (60-150 mg) nach dem ersten Trimester, zur Verringerung des Risikos und des Auftretens wichtiger unerwünschter perinataler Gesundheitsfolgen, eingesetzt werden. Es liegen jedoch keine spezifischen Studien für Patientinnen mit CKD vor.(140,141)

Die Betreuung von Patientinnen mit Kinderwunsch und schwangeren Patientinnen mit GN erfordert eine enge Koordination und Planung mit Fachärzten für Geburtshilfe (Pränatalmediziner). (142–144) Zudem sollten alle Patientinnen über das mögliche Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion durch den betreuenden Nephrologen aufgeklärt werden. Darüber hinaus sollte Patientinnen mit Kinderwunsch verdeutlicht werden, dass eine stabile GN und eine leitliniengereichte Blutdruckeinstellung Voraussetzung für eine Schwangerschaft sein sollte.(142)

2.32	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Wir empfehlen eine Betreuung von schwangeren Patientinnen mit glomerulären Erkrankungen koordiniert zwischen Nephrologie und Geburtshilfe, und idealerweise sollte eine solche Planung bereits vor der Schwangerschaft erfolgen.(142–144)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100%	

2.33	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Patientinnen mit einer GN und Kinderwunsch sollten frühzeitig über mögliche Schwangerschaftskomplikationen, wie Aborte, fetale Wachstumsretardierung, Hypertonie, Präeklampsie, Frühgeburtslichkeit, und intrauterinen Fruchttod beraten werden. Zudem soll über das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion ausführlich aufgeklärt werden.(129,142,144,145)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	

	Konsensstärke: 100%

2.34	Empfehlung	Neu 2024
EK	Schwangere Patientinnen mit einer fortgeschrittenen CKD oder unter Immunsuppression sollten vorzugsweise in einem Krankenhaus der Maximalversorgung oder einer Universitätsklinik von Fachärzten für Geburtshilfe und Nephrologen betreut werden, welche Erfahrung in der Behandlung von schwangeren Patientinnen mit CKD haben.(145)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100%	

Des Weiteren sollte bei Patientinnen mit Kinderwunsch eine genetische Beratung bei bekannter oder vermuteter vererbbarer GN angeboten werden. Dies ist insbesondere dann indiziert, wenn ein Risiko für eine schwerwiegende Erberkrankung vorliegt. Hierfür ist eine Überweisung an einen klinischen Genetiker nötig, welcher die Patientinnen beraten und ggf. weitere Diagnostik durchführen kann.(142,145)

2.35	Empfehlung	Neu 2024
EK	Bei Patientinnen mit einer bekannten oder vermuteten vererbbaaren GN und Kinderwunsch sollte eine genetische Beratung vor einer möglichen Schwangerschaft erfolgen.(145)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100%	

Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter ist Empfängnisverhütung wichtig. RASi und viele GN-Therapien sind potenziell teratogen oder embryotoxisch. Ebenso kann eine immunsuppressive Therapie, wie z.B. mit Cyclophosphamid, Auswirkung auf die langfristige Fertilität haben.

2.36	Empfehlung	Neu 2024
EK	Patientinnen und Patienten die einer teratogene Medikation im Rahmen der Behandlung einer GN erhalten, wie unter anderem CYC oder MMF, müssen über sichere und effektive Verhütungsmethoden aufgeklärt werden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode muss bei Patientinnen die Grunderkrankung berücksichtigt werden.(145)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100%	

2.8 Literatur

1. Ray EC, Rondon-Berrios H, Boyd CR, Kleyman TR. Sodium retention and volume expansion in nephrotic syndrome: implications for hypertension. Adv Chronic Kidney Dis. Mai 2015;22(3):179–84.
2. Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med. 6. August 1998;339(6):387–95.
3. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2. November 2010;56(19):1527–34.

4. Brater DC. Update in diuretic therapy: clinical pharmacology. *Semin Nephrol.* November 2011;31(6):483–94.
5. Novak JE, Ellison DH. Diuretics in States of Volume Overload: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* August 2022;80(2):264–76.
6. Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* September 2012;82(6):635–42.
7. Doungngern T, Huckleberry Y, Bloom JW, Erstad B. Effect of albumin on diuretic response to furosemide in patients with hypoalbuminemia. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses.* Juli 2012;21(4):280–6.
8. Hedin E, Bijelić V, Barrowman N, Geier P. Furosemide and albumin for the treatment of nephrotic edema: a systematic review. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* August 2022;37(8):1747–57.
9. Ho JJ, Adnan AS, Kueh YC, Ambak NJ, Van Rostenberghe H, Jummaat F. Human albumin infusion for treating oedema in people with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 12. Juli 2019;7(7):CD009692.
10. Hoorn EJ, Ellison DH. Diuretic Resistance. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* Januar 2017;69(1):136–42.
11. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-Marteles M, Conde-Martel A, u. a. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J.* 1. Februar 2023;44(5):411–21.
12. Sica DA. Diuretic use in renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 20. Dezember 2011;8(2):100–9.
13. Stæhr M, Buhl KB, Andersen RF, Svenningsen P, Nielsen F, Hinrichs GR, u. a. Aberrant glomerular filtration of urokinase-type plasminogen activator in nephrotic syndrome leads to amiloride-sensitive plasminogen activation in urine. *Am J Physiol Renal Physiol.* 1. August 2015;309(3):F235–241.
14. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert Opin Pharmacother.* April 2014;15(5):605–21.
15. Patel V, Joharapurkar A, Jain M. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in kidney diseases. *Drug Dev Res.* Mai 2021;82(3):341–63.
16. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, u. a. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 28. Juli 2016;375(4):323–34.
17. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, u. a. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 8. Oktober 2020;383(15):1436–46.
18. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, u. a. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 12. Januar 2023;388(2):117–27.
19. Vart P, Vaduganathan M, Jongs N, Remuzzi G, Wheeler DC, Hou FF, u. a. Estimated Lifetime Benefit of Combined RAAS and SGLT2 Inhibitor Therapy in Patients with Albuminuric CKD without Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* Dezember 2022;17(12):1754–62.
20. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, u. a. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* November 2022;102(5):S1–127.

21. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, u. a. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 10. April 2008;358(15):1547–59.
22. Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, Whaley-Connell A, Palevsky PM, Reilly RF, u. a. BP and Renal Outcomes in Diabetic Kidney Disease: The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 7. Dezember 2015;10(12):2159–69.
23. Kuenzli A, Bucher HC, Anand I, Arutiunov G, Kum LC, McKelvie R, u. a. Meta-analysis of combined therapy with angiotensin receptor antagonists versus ACE inhibitors alone in patients with heart failure. *PloS One*. 1. April 2010;5(4):e9946.
24. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, u. a. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 16. August 2008;372(9638):547–53.
25. Ohkuma T, Harris K, Cooper M, Grobbee DE, Hamet P, Harrap S, u. a. Short-Term Changes in Serum Potassium and the Risk of Subsequent Vascular Events and Mortality: Results from a Randomized Controlled Trial of ACE Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. August 2022;17(8):1139–49.
26. Chung EY, Ruospo M, Natale P, Bolignano D, Navaneethan SD, Palmer SC, u. a. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 27. Oktober 2020;10(10):CD007004.
27. Oka T, Sakaguchi Y, Hattori K, Asahina Y, Kajimoto S, Doi Y, u. a. Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use and Hard Renal Outcomes in Real-World Patients With Chronic Kidney Disease. *Hypertens Dallas Tex* 1979. März 2022;79(3):679–89.
28. Cosimato C, Agoritsas T, Mavrakanas TA. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease. *Pharmacol Ther*. März 2021;219:107701.
29. Provenzano M, Puchades MJ, Garofalo C, Jongs N, D'Marco L, Andreucci M, u. a. Albuminuria-Lowering Effect of Dapagliflozin, Eplerenone, and Their Combination in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Crossover Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol JASN*. August 2022;33(8):1569–80.
30. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, u. a. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 3. Dezember 2020;383(23):2219–29.
31. Yang L, Wu X, Wang Y, Wang C, Hu R, Wu Y. Effects of exercise training on proteinuria in adult patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 11. Mai 2020;21(1):172.
32. Liu J, Cui J, Fang X, Chen J, Yan W, Shen Q, u. a. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Children With Inherited Proteinuric Kidney Disease: A Pilot Study. *Kidney Int Rep*. März 2022;7(3):638–41.
33. SPRINT Research Group, Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, u. a. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 20. Mai 2021;384(20):1921–30.
34. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, u. a. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 26. November 2015;373(22):2103–16.
35. Cheung AK, Mann JFE, Chang T, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, u. a. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic

- Kidney Disease. *Kidney Int.* März 2021;99(3S):S1–87.
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* April 2024;105(4S):S117–314.
 37. Flesher M, Woo P, Chiu A, Charlebois A, Warburton DER, Leslie B. Self-management and biomedical outcomes of a cooking, and exercise program for patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* März 2011;21(2):188–95.
 38. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, u. a. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med.* 11. April 1996;334(15):939–45.
 39. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, u. a. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 19. August 2003;139(4):244–52.
 40. ESCAPE Trial Group, Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, u. a. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med.* 22. Oktober 2009;361(17):1639–50.
 41. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, u. a. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* Oktober 2016;34(10):1887–920.
 42. Sinha MD, Gu H, Douiri A, Cansick J, Finlay E, Gilbert R, u. a. Intensive compared with less intensive blood pressure control to prevent adverse cardiac remodelling in children with chronic kidney disease (HOT-KID): a parallel-group, open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health.* Januar 2023;7(1):26–36.
 43. Cheng F, Li Q, Wang J, Wang Z, Zeng F, Zhang Y. The Effects of Oral Sodium Bicarbonate on Renal Function and Cardiovascular Risk in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:1321–31.
 44. Hultin S, Hood C, Campbell KL, Toussaint ND, Johnson DW, Badve SV. A Systematic Review and Meta-Analysis on Effects of Bicarbonate Therapy on Kidney Outcomes. *Kidney Int Rep.* März 2021;6(3):695–705.
 45. Di Iorio BR, Bellasi A, Raphael KL, Santoro D, Aucella F, Garofano L, u. a. Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: the UBI Study. *J Nephrol.* Dezember 2019;32(6):989–1001.
 46. Pinnell D, Patel S, Qualls J, Chen W, Rathod A, Woods SD, u. a. Real-world evaluation of patiomer utilization and its effects on serum potassium in veterans with end stage kidney disease. *Medicine (Baltimore).* 16. Dezember 2022;101(50):e32367.
 47. Fischer B, Serra A, Telser H. Cost-Effectiveness of Treating Patients with Chronic Kidney Disease and Prior Hyperkalemia with Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor and Patiomer: A Swiss Public Healthcare Perspective. *Adv Ther.* Juni 2022;39(6):2717–30.
 48. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol.* Januar 2018;14(1):57–70.
 49. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and

- consequences. *Kidney Int.* Juli 2016;90(1):41–52.
50. Silva JMP, Oliveira EA, Marino VSP, Oliveira JS, Torres RM, Ribeiro ALP, u. a. Premature acute myocardial infarction in a child with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* März 2002;17(3):169–72.
51. Suryawanshi SP, Das B, Patnaik AN. Myocardial infarction in children: Two interesting cases. *Ann Pediatr Cardiol.* Januar 2011;4(1):81–3.
52. Candan C, Canpolat N, Gökalp S, Yıldız N, Turhan P, Taşdemir M, u. a. Subclinical cardiovascular disease and its association with risk factors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* Januar 2014;29(1):95–102.
53. Joven J, Villabona C, Vilella E, Masana L, Albertí R, Vallés M. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 30. August 1990;323(9):579–84.
54. D'Amico G, Gentile MG, Manna G, Fellin G, Ciceri R, Cofano F, u. a. Effect of vegetarian soy diet on hyperlipidaemia in nephrotic syndrome. *Lancet Lond Engl.* 9. Mai 1992;339(8802):1131–4.
55. Gentile MG, Fellin G, Cofano F, Delle Fave A, Manna G, Ciceri R, u. a. Treatment of proteinuric patients with a vegetarian soy diet and fish oil. *Clin Nephrol.* Dezember 1993;40(6):315–20.
56. Bell S, Cooney J, Packard CJ, Caslake MJ, Deighan CJ. The effect of omega-3 fatty acids on the atherogenic lipoprotein phenotype in patients with nephrotic range proteinuria. *Clin Nephrol.* Juni 2012;77(6):445–53.
57. Hall AV, Parbtani A, Clark WF, Spanner E, Huff MW, Philbrick DJ, u. a. Omega-3 fatty acid supplementation in primary nephrotic syndrome: effects on plasma lipids and coagulopathy. *J Am Soc Nephrol JASN.* Dezember 1992;3(6):1321–9.
58. Hari P, Khandelwal P, Smoyer WE. Dyslipidemia and cardiovascular health in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* September 2020;35(9):1601–19.
59. Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 10. Dezember 2013;(12):CD005425.
60. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, u. a. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 1. Januar 2020;41(1):111–88.
61. Thomas ME, Harris KP, Ramaswamy C, Hattersley JM, Wheeler DC, Varghese Z, u. a. Simvastatin therapy for hypercholesterolemic patients with nephrotic syndrome or significant proteinuria. *Kidney Int.* November 1993;44(5):1124–9.
62. Gheith OA, Sobh MAK, Mohamed KES, El-Baz MA, El-Husseini F, Gazarin SS, u. a. Impact of treatment of dyslipidemia on renal function, fat deposits and scarring in patients with persistent nephrotic syndrome. *Nephron.* August 2002;91(4):612–9.
63. Olbricht CJ, Wanner C, Thiery J, Basten A. Simvastatin in nephrotic syndrome. Simvastatin in Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int Suppl.* Juli 1999;71:S113–116.
64. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, u. a. Immediate therapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for drug-resistant nephrotic syndrome: evidence from the short-term results from the POLARIS Study. *Clin Exp Nephrol.* Juni 2015;19(3):379–86.
65. Hattori M, Chikamoto H, Akioka Y, Nakakura H, Ogino D, Matsunaga A, u. a. A combined low-density lipoprotein apheresis and Prednisolone therapy for steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis Off J*

- Natl Kidney Found. Dezember 2003;42(6):1121–30.
66. SjulS, Jensen U, Littmann K, Bruchfeld A, Brinck J. Effective cholesterol lowering after myocardial infarction in patients with nephrotic syndrome may require a multi-pharmacological approach: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* Mai 2021;5(5):ytab151.
 67. Morris AWJ. Nephrotic syndrome: PCSK9: a target for hypercholesterolaemia in nephrotic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* September 2016;12(9):510.
 68. Haas ME, Levenson AE, Sun X, Liao WH, Rutkowski JM, de Ferranti SD, u. a. The Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 in Nephrotic Syndrome-Associated Hypercholesterolemia. *Circulation.* 5. Juli 2016;134(1):61–72.
 69. Hari P, Khandelwal P, Satpathy A, Hari S, Thergaonkar R, Lakshmy R, u. a. Effect of atorvastatin on dyslipidemia and carotid intima-media thickness in children with refractory nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* Dezember 2018;33(12):2299–309.
 70. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, u. a. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 18. Juni 2019;139(25):e1082–143.
 71. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, u. a. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 25. Juni 2011;377(9784):2181–92.
 72. Koren MJ, Davidson MH, Wilson DJ, Fayyad RS, Zuckerman A, Reed DP, u. a. Focused atorvastatin therapy in managed-care patients with coronary heart disease and CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* Mai 2009;53(5):741–50.
 73. Tonelli MA, Wanner C, Cass A, Garg AX, Holdaas H, Jardine AG, u. a. KDIGO 2013 Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;3:303–5.
 74. Loscalzo J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 7. März 2013;368(10):956–8.
 75. Al-Azzawi HF, Obi OC, Safi J, Song M. Nephrotic syndrome-induced thromboembolism in adults. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2016;6(2):85–8.
 76. Suri D, Ahluwalia J, Saxena AK, Sodhi KS, Singh P, Mittal BR, u. a. Thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: a clinical profile. *Clin Exp Nephrol.* Oktober 2014;18(5):803–13.
 77. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* März 2012;7(3):513–20.
 78. Wang Z, Tang HY, Lin Q, Li XZ. Incidence of thromboembolism in children with primary nephrotic syndrome: a systematic review and metaanalysis. *BMC Nephrol.* 1. Mai 2023;24(1):120.
 79. Lin R, McDonald G, Jolly T, Batten A, Chacko B. A Systematic Review of Prophylactic Anticoagulation in Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep.* April 2020;5(4):435–47.
 80. Lu X, Kan C, Zhang R. Phospholipase A2 receptor is associated with hypercoagulable status in membranous nephropathy: a narrative review. *Ann Transl Med.* September 2022;10(17):938.

81. Glassock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol JASN*. August 2007;18(8):2221–5.
82. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron*. 1993;63(3):249–54.
83. Gyamiani G, Molnar MZ, Lu JL, Sumida K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of serum albumin level and venous thromboembolic events in a large cohort of patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1. Januar 2017;32(1):157–64.
84. Medjeral-Thomas N, Ziaj S, Condon M, Galliford J, Levy J, Cairns T, u. a. Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. März 2014;9(3):478–83.
85. Wang YC, Chuang FR, Lee WC, Chen TC, Ko SF, Wang IK, u. a. Low-molecular-weight heparin successfully used to treat a nephrotic patient complicated by superior mesenteric vein thrombosis and portal vein thrombosis. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent*. 2011;20(2):196–9.
86. Yang SH, Lee CH, Ko SF, Chen JB, Chung FR, Hsu KT. The successful treatment of renal-vein thrombosis by low-molecular-weight heparin in a steroid-sensitive nephrotic patient. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. November 2002;17(11):2017–9.
87. Derebail VK, Rheault MN, Kerlin BA. Role of direct oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Kidney Int*. April 2020;97(4):664–75.
88. Zhang L, Zhang H, Zhang J, Tian H, Liang J, Liu Z. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome and low AT-III: A pilot study. *Exp Ther Med*. Januar 2018;15(1):739–44.
89. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, u. a. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. Februar 2012;141(2 Suppl):e737S–e801S.
90. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, u. a. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv*. 27. November 2018;2(22):3292–316.
91. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K, u. a. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. Januar 2020;7(1):e18–27.
92. Halton J, Brandão LR, Luciani M, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG, u. a. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. Januar 2021;8(1):e22–33.
93. Palmer SC, Ruospo M, Teixeira-Pinto A, Craig JC, Macaskill P, Strippoli GFM. The Validity of Drug Effects on Proteinuria, Albuminuria, Serum Creatinine, and Estimated GFR as Surrogate End Points for ESKD: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Dezember 2018;72(6):779–89.
94. Inker LA, Heerspink HL. Evaluation of Surrogate End Points for Progression to ESKD: Necessary and Challenging. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Dezember 2018;72(6):771–3.

95. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, u. a. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis* Off J Natl Kidney Found. Januar 2020;75(1):84–104.
96. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, u. a. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Februar 2019;7(2):128–39.
97. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Matsushita K, Astor BC, Carrero JJ, u. a. Evaluating Glomerular Filtration Rate Slope as a Surrogate End Point for ESKD in Clinical Trials: An Individual Participant Meta-Analysis of Observational Data. *J Am Soc Nephrol JASN*. September 2019;30(9):1746–55.
98. Carter SA, Lightstone L, Cattran D, Bagga A, Barbour SJ, Barratt J, u. a. Standardized Outcomes in Nephrology-Glomerular Disease (SONG-GD): establishing a core outcome set for trials in patients with glomerular disease. *Kidney Int*. Juni 2019;95(6):1280–3.
99. Friedman DJ, Kozlitina J, Genovese G, Jog P, Pollak MR. Population-based risk assessment of APOL1 on renal disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. November 2011;22(11):2098–105.
100. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, u. a. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science*. 13. August 2010;329(5993):841–5.
101. Friedman DJ, Pollak MR. APOL1 Nephropathy: From Genetics to Clinical Applications. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 8. Februar 2021;16(2):294–303.
102. Egbuna O, Zimmerman B, Manos G, Fortier A, Chirieac MC, Dakin LA, u. a. Inaxaplin for Proteinuric Kidney Disease in Persons with Two APOL1 Variants. *N Engl J Med*. 16. März 2023;388(11):969–79.
103. Parsa A, Kao WHL, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu C yuan, u. a. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 5. Dezember 2013;369(23):2183–96.
104. Young BA, Fullerton SM, Wilson JG, Cavanaugh K, Blacksher E, Spigner C, u. a. Clinical Genetic Testing for APOL1: Are we There Yet? *Semin Nephrol*. November 2017;37(6):552–7.
105. Palmer ND, Freedman BI. APOL1 and progression of nondiabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN*. September 2013;24(9):1344–6.
106. Friedman DJ, Ma L, Freedman BI. Treatment potential in APOL1-associated nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1. September 2022;31(5):442–8.
107. Hsu C yuan, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med*. 3. Januar 2006;144(1):21–8.
108. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol JASN*. Juni 2003;14(6):1480–6.
109. Kataoka H, Ohara M, Shibui K, Sato M, Suzuki T, Amemiya N, u. a. Overweight and obesity accelerate the progression of IgA nephropathy: prognostic utility of a combination of BMI and histopathological parameters. *Clin Exp Nephrol*. Oktober 2012;16(5):706–12.

110. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* Januar 2008;73(1):19–33.
111. Ponticelli C, Glassock RJ. Prevention of complications from use of conventional immunosuppressants: a critical review. *J Nephrol.* Dezember 2019;32(6):851–70.
112. Toka B, Koksas AS, Eminler AT, Tozlu M, Uslan MI, Parlak E. Comparison of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Entecavir in the Prophylaxis of HBV Reactivation. *Dig Dis Sci.* Juli 2021;66(7):2417–26.
113. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, u. a. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med.* 2. August 2018;379(5):440–53.
114. Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis.* August 2012;25(4):458–63.
115. Hsu HC, Chang YS, Hou TY, Chen LF, Hu LF, Lin TM, u. a. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based study. *Clin Rheumatol.* September 2021;40(9):3755–63.
116. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, u. a. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* Februar 2014;58(3):309–18.
117. Tse HN, Borrow R, Arkwright PD. Immune Response and Safety of Viral Vaccines in Children with Autoimmune Diseases on Immune Modulatory Drug Therapy. *Expert Rev Vaccines.* Dezember 2020;19(12):1115–27.
118. Stevens E, Weinblatt ME, Massarotti E, Griffin F, Emani S, Desai S. Safety of the Zoster Vaccine Recombinant Adjuvanted in Rheumatoid Arthritis and Other Systemic Rheumatic Disease Patients: A Single Center's Experience With 400 Patients. *ACR Open Rheumatol.* Juni 2020;2(6):357–61.
119. Nakafero G, Grainge MJ, Myles PR, Mallen CD, Zhang W, Doherty M, u. a. Association between inactivated influenza vaccine and primary care consultations for autoimmune rheumatic disease flares: a self-controlled case series study using data from the Clinical Practice Research Datalink. *Ann Rheum Dis.* August 2019;78(8):1122–6.
120. Ota Y, Kuroki R, Iwata M, Taira H, Matsuo S, Kamijo M, u. a. Association between COVID-19 vaccination and relapse of glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol.* März 2023;27(3):236–42.
121. Cannon K, Elder C, Young M, Scott DA, Scully IL, Baugher G, u. a. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥ 65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine.* 17. Dezember 2021;39(51):7494–502.
122. Huber F, Ehrensperger B, Hatz C, Chappuis F, Bühler S, Eperon G. Safety of live vaccines on immunosuppressive or immunomodulatory therapy-a retrospective study in three Swiss Travel Clinics. *J Travel Med.* 1. Januar 2018;25(1).
123. Kelly JT, Su G, Zhang L, Qin X, Marshall S, González-Ortiz A, u. a. Modifiable Lifestyle Factors for Primary Prevention of CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol JASN.* Januar 2021;32(1):239–53.
124. Kim H, Yu B, Li X, Wong KE, Boerwinkle E, Seidemann SB, u. a. Serum metabolomic signatures of plant-based diets and incident chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr.* 6.

- Juli 2022;116(1):151–64.
125. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* Juni 2000;35(6 Suppl 2):S17–104.
 126. Lambert K, Bahceci S, Harrison H, Chan M, Scholes-Robertson N, Johnson DW, u. a. Commentary on the 2020 update of the KDOQI clinical practice guideline for nutrition in chronic kidney disease. *Nephrol Carlton Vic.* Juni 2022;27(6):537–40.
 127. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammara L, Ambroso G, Del Giudice A, u. a. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* Juni 2007;49(6):753–62.
 128. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N, u. a. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol JASN.* August 2015;26(8):2011–22.
 129. Al Khalaf S, Bodunde E, Maher GM, O'Reilly ÉJ, McCarthy FP, O'Shaughnessy MM, u. a. Chronic kidney disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* Mai 2022;226(5):656-670.e32.
 130. Fakhouri F, Schwotzer N, Cabiddu G, Barratt J, Legardeur H, Garovic V, u. a. Glomerular diseases in pregnancy: pragmatic recommendations for clinical management. *Kidney Int.* Februar 2023;103(2):264–81.
 131. Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* November 2010;5(11):2060–8.
 132. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, u. a. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 4. August 2015;163(3):153–63.
 133. Moroni G, Doria A, Giglio E, Tani C, Zen M, Strigini F, u. a. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *J Autoimmun.* November 2016;74:6–12.
 134. Horigome M, Kobayashi R, Hanaoka M, Kinguchi S, Kanaoka T, Toya Y, u. a. A case of minimal change nephrotic syndrome with pregnancy. *CEN Case Rep.* August 2021;10(3):315–9.
 135. Montersino B, Menato G, Colla L, Masturzo B, Piccoli GB, Attini R. A young woman with proteinuria and hypertension in pregnancy: is what looks and smells like preeclampsia always preeclampsia? *J Nephrol.* Oktober 2021;34(5):1677–9.
 136. Smyth A, Wall CA. Nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis occurring in early pregnancy. *Obstet Med.* Juni 2011;4(2):80–2.
 137. Al-Rabadi L, Ayalon R, Bonegio RG, Ballard JE, Fujii AM, Henderson JM, u. a. Pregnancy in a Patient With Primary Membranous Nephropathy and Circulating Anti-PLA2R Antibodies: A Case Report. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* Mai 2016;67(5):775–8.
 138. De Castro I, Easterling TR, Bansal N, Jefferson JA. Nephrotic syndrome in pregnancy poses risks with both maternal and fetal complications. *Kidney Int.* Juni 2017;91(6):1464–72.
 139. Veltri NL, Hladunewich M, Bhasin A, Garland J, Thomson B. De novo antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in pregnancy: a systematic review on maternal, pregnancy and fetal outcomes. *Clin Kidney J.* Oktober 2018;11(5):659–66.

140. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, u. a. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* August 2010;116(2 Pt 1):402–14.
141. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, u. a. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 17. August 2017;377(7):613–22.
142. de Jong MFC, van Hamersvelt HW, van Empel IWH, Nijkamp EJW, Lely AT, Dutch Guideline Working Group on Pregnancy in CKD. Summary of the Dutch Practice Guideline on Pregnancy Wish and Pregnancy in CKD. *Kidney Int Rep.* Dezember 2022;7(12):2575–88.
143. Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA. Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7. November 2017;12(11):1862–72.
144. Wiles K, Lightstone L. Glomerular Disease in Women. *Kidney Int Rep.* März 2018;3(2):258–70.
145. Schmidt M, Stracke S, Schneider U, Kuschel B, Feldkamp T, Habbig S, u. a. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. Guideline of the DGGG, OEGGG, DGfN (S2k Level, AWMF Registry No. 015 - 090). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* August 2022;82(8):795–830.

Kapitel 3

Immunglobulin A Nephropathie (IgAN)

Kapitel 3 Immunglobulin A Nephropathie (IgAN)

Inhalt von Kapitel 3

3.0	Empfehlungen.....	3-2
3.1	Immunglobulin A Nephropathie.....	3-7
3.1.1	Diagnose	3-8
3.1.2	Prognose.....	3-8
3.1.3	Therapieempfehlungen	3-10
3.1.4	Therapieempfehlungen von speziellen Krankheitsbildern und Situationen im Rahmen einer IgAN beim Erwachsenen	3-25
3.1.5	Wichtige Forschungsfragen	3-28
3.2	IgAN im Kindesalter	3-29
3.2.1	Empfehlungen zur Diagnosesicherung.....	3-29
3.2.2	Empfehlungen zur Therapie der IgAN im Kindesalter	3-30
3.2.3	Behandlung von speziellen Formen	3-31
3.2.4	Nachsorge der IgAN im Kindesalter.....	3-32
3.3	Immunglobulin A Vaskulitis mit renaler Beteiligung (IgAVN) beim Erwachsenen .	3-32
3.3.1	Diagnose einer IgAVN beim Erwachsenen	3-33
3.3.2	Prognose der IgAVN bei Erwachsenen	3-33
3.3.3	Therapie der IgAVN bei Erwachsenen	3-34
3.4	IgAVN im Kindesalter	3-36
3.4.1	Diagnose der IgAVN im Kindesalter:.....	3-36
3.4.2	Prognose der IgAVN im Kindesalter:	3-37
3.4.3	Therapie der IgAVN im Kindesalter:	3-37
3.4.4	Forschungsempfehlungen IgAVN (im Kindes- und Erwachsenenalter).....	3-38
3.5	Literatur	3-38

Dieses Kapitel behandelt die Diagnostik und Therapie der IgA Nephropathie.

Zugrunde gelegt wurden die Empfehlungen der Leitlinie von KDIGO 2021 und 2024 (Public review Version). Für weitere Empfehlungen wurde Literatur aus einer Recherche von Leitlinien/systematischen Reviews/Metaanalysen zugrunde gelegt.

3.0 Empfehlungen

3.1	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	• Zur Diagnosesicherung sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt und histologisch mittels des validierten MEST-C- Scores evaluiert werden. • Es gibt keine validierten diagnostischen Biomarker in Serum oder Urin für die IgAN. • Es sollten mögliche sekundäre Ursachen einer IgAN überprüft werden.	

3.2	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	• Zur Evaluation der Prognose der IgAN sollten eGFR, Proteinurie (als klinische „Biomarker“) und der MEST-C- Score nach der revidierten Oxford Klassifikation verwendet werden. • Der MEST-C Score soll nicht als Kriterium zur Indikationsstellung einer systemischen, immunsuppressiven Therapie verwendet werden. • Innerhalb der ersten 2 Jahre nach Biopsie und Diagnosesicherung sollte das Internationale IgAN Prediction Tool als Hilfsmittel zur Quantifizierung des Prognoserisikos im Gespräch mit den Patienten verwendet werden. • Das internationale IgAN Prediction Tool soll nicht für die Vorhersage des Nutzens eines bestimmten Behandlungsschemas verwendet werden.	

3.3	Empfehlung allgemeine Therapie	Modifiziert 2024
EK	• Alle erwachsenen Patienten mit einer IgAN sollten eine optimierte, CKD-Therapie erhalten (Tabelle 1, [19]) • Es sollte eine Reduktion der Proteinurie auf < 0,5 g/d zur Verbesserung der renalen Prognose angestrebt werden. [1, 2]. • Allen erwachsenen Patienten sollten Empfehlungen zur Anpassung des Lebensstils gegeben werden. Dazu gehört eine salzarme und eiweißnormale Ernährung, das Beenden von Nikotinkonsum, die Optimierung des Körpergewichtes und Ausdauersport. • Es sollten aufgrund fehlender Daten zur Verbesserung des renalen Outcomes keine weiteren Diäten (neben der Restriktion der Kochsalzzufuhr) empfohlen werden. • Eine Evaluation des kardiovaskulären Risikos und die Behandlung möglicher kardiovaskulärer Erkrankungen sollte für alle erwachsenen Patienten mit IgAN erfolgen. • Eine prophylaktische Tonsillektomie sollte bei erwachsenen Kaukasiern nicht durchgeführt werden (die wenigen vorhandenen Daten haben keinen Nutzen der Tonsillektomie bei Kaukasiern gezeigt).	

3.4	Empfehlung	Modifiziert 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei erwachsenen Patienten mit IgAN soll eine Blutdruckkontrolle (analog Kapitel 2, Zielwert < 120 mmHg systolisch) erfolgen (21-29).	

3.5	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei erwachsenen Patienten mit IgAN soll ab einer Proteinurie von > 0,5g/Tag eine Initialtherapie mit einem Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer (ACEi) oder einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) durchgeführt werden (24-30).	

3.6	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei allen erwachsenen Patienten mit einer IgAN und einer eGFR ≥ 20 ml/min/1.73m ² und ACR > 200 mg/g soll eine Therapie mit einem SGLT2 Hemmer erfolgen (38-42).	
3.7	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei allen erwachsenen Patienten mit IgAN soll die Möglichkeit des Nutzens einer Therapie mit Sparsentan (DEARA) individuell geprüft werden (43,47 und 48).	
3.8	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei allen erwachsenen Patienten mit einer IgAN und einem persistierenden Progressionsrisiko soll eine Behandlung mit TrF-Budesonid (Nefecon) durchgeführt werden (49,50).	
3.9	Empfehlung	Modifiziert 2024
Empfehlungsgrad: B ↑	Bei erwachsenen Patienten mit IgAN, die trotz einer maximal supportiven Behandlung und einer 9-monatigen Therapie mit TrF Budesonid (Nefecon) weiterhin ein hohes Progressionsrisiko aufweisen, kann unter sorgfältiger Nutzen/Risikoabwägung eine 6- monatige Steroidtherapie diskutiert werden. Das hohe Risiko einer therapiebedingten Toxizität muss mit den Patienten besprochen werden, insbesondere mit jenen, die eine eGFR <50 ml/min pro 1,73 m ² haben (19, 56-61).	
3.10	Allgemeine Empfehlungen zur immunsuppressiven Therapie	Modifiziert 2024
EK	• Eine kombinierte Therapie aus Steroiden und Cyclophosphamid (gefolgt von AZA) sollte nur bei Patienten mit RPGN-Verläufen in Erwägung gezogen werden. • Den erwachsenen Patienten mit IgAN und hohem Progressionsrisiko sollte eine Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten werden. • Das alleinige Vorliegen von Halbmonden in der Biopsie ohne Nierenfunktionsverlust sollte nicht automatisch zu einer Indikation zur Immunsuppression führen. • Eine systemische Glukokortikoid-Therapie sollte bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1.73m² vermieden oder sehr kritisch diskutiert werden. Alternative immunsuppressive Therapieansätze sollten beim Erwachsenen aufgrund der fehlenden Dokumentation von Effizienz in Studien nicht erfolgen (RTX, CNI, AZA, MMF (Ausnahme chinesische Patienten)) Tabelle 4 (63-70)	
3.11	Expertenmeinung	Geprüft 2024
EK	Nephrotisches Syndrom • Erwachsene Patienten mit IgAN und gleichzeitiger Minimal Change Disease (MCD)-ähnlicher Podozytopathie sollen entsprechend der Leitlinie für MCD behandelt werden. • Erwachsene Patienten mit nephrotischem Syndrom, deren Nierenbiopsie Merkmale einer mesangioproliferativen Glomerulonephritis (nicht aber einer Podozytopathie) aufweist, sollen genauso behandelt werden wie IgAN-Patienten, bei denen trotz maximaler supportiver Therapie ein hohes Risiko für eine progressive CKD besteht.	

3.12	Expertenmeinung	Geprüft 2024
EK	Akutes Nierenversagen • Eine akute Nierenfunktionseinschränkung, welche während einer Episode mit Makrohämaturie entsteht, sollte supportiv behandelt werden. • Es sollte eine (erneute) Nierenbiopsie diskutiert werden, wenn die akute Nierenfunktionseinschränkung nicht binnen der ersten 2 Wochen nach einer Episode mit Makrohämaturie regredient ist.	
3.13	Expertenmeinung	Geprüft 2024
EK	RPGN • Die RPGN im Rahmen einer IgAN des Erwachsenen ist durch einen mehr als 50-prozentigen eGFR-Verlust über 3 Monate definiert. Bei einer akuten Nierenfunktionseinschränkung ohne Makrohämaturie sollten andere (nicht-IgAN) Ursachen einer RPGN (AAV, anti-GBM AK, reversible Ursachen wie Medikamentennebenwirkungen) ausgeschlossen werden. • Bleibt die Suche nach anderen Ursachen einer RPGN ohne Resultat, sollte eine (erneute) Nierenbiopsie erfolgen. • Im Falle einer RPGN bei IgAN sollte in Anlehnung an die Leitlinie für AAV eine Behandlung mit Cyclophosphamid und Steroiden (gefolgt von AZA) erfolgen. Für eine Behandlung mit Rituximab fehlt die Evidenz.	
3.14	Expertenmeinung	Modifiziert 2024
EK	• Im Vorfeld der Schwangerschaft sollte eine Schwangerschaftsberatung erfolgen. • Vor Eintreten der Schwangerschaft sollte das Beenden der RAS-Blockade und des SGLT2 Hemmers besprochen und der Blutdruck sollte vor Eintreten der Schwangerschaft optimal mit alternativen Blutdruckmedikamenten eingestellt werden. • Bei Patientinnen mit hohem Risiko der Progression trotz optimaler supportiver Therapie ist eine immunsuppressive Behandlung vor Eintreten der Schwangerschaft möglicherweise einer Notfalltherapie in der Schwangerschaft vorzuziehen.	
3.15	Empfehlungen zur Diagnosesicherung der IgAN im Kindesalter	Modifiziert 2024
EK	Bei Kindern sollte eine Nierenbiopsie bei Vorliegen einer anhaltenden (> 4 Wochen) Hämaturie und Proteinurie (in der Regel $\geq 0,5\text{g/g}$ Kreatinin) durchgeführt werden.	

3.16	Empfehlungen zur Behandlung der IgAN im Kindesalter	Modifiziert 2024
EK	- Alle Kinder mit IgAN und einer Proteinurie ($>0,2\text{g/g}$ Kreatinin) sollen eine RAS-Blockade, sowie eine optimierte supportive Therapie erhalten (inkl. Vermeidung kochsalzreicher Nahrungsmittel, Gewichtsoptimierung, sportliche Aktivität und Blutdruckkontrolle je nach CKD-Stadium). - Bei Kindern mit einer UPCr $>1\text{g/g}$ kann eine Therapie mit systemischen, oralen Glukokortikoiden erwogen werden. Bei Patienten mit UPCr $>2\text{g/g}$ Kreatinin sollte eine Therapie mit Kortikosteroiden durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer Proteinurie zwischen $1\text{--}2\text{g/g}$ kann zunächst der Erfolg einer optimierten supportive Therapie mit maximal verträglicher RAS-Blockade über 3 Monate abgewartet werden. Die übliche Glukokortikoid-Dosierung sollte bei $1\text{--}2\text{ mg/kg/d}$ (max. 80 mg/d) für 4 Wochen mit einer anschließenden alternierenden Gabe über 4-6 Monate liegen.	
3.17	Empfehlungen zur Behandlung von speziellen Formen der IgAN im Kindesalter	Geprüft 2024
EK	- Kinder mit nephrotischem Syndrom und Veränderungen wie bei einer Minimal Change Erkrankung in der Biopsie, die mit IgA-Ablagerungen einhergehen, sollen gemäß den Empfehlungen zur Behandlung des nephrotischen Syndroms im Kindesalter (Kapitel 5) behandelt werden. - Kinder mit IgAN und RPGN sollten mit systemischen Glukokortikoiden (in Form von Methylprednisolon Pulsen) und Cyclophosphamid behandelt werden.	
3.18	Empfehlungen zur Nachsorge der IgAN im Kindesalter	Modifiziert 2024
EK	- Als Behandlungsziel sollte eine UPCr $< 0,2\text{ g/g}$ Kreatinin angestrebt werden. - Konsequente Blutdruckeinstellung (ab CKD2): Bei einer UPCr $> 0,5\text{g/g}$ sollten die Gelegenheitsblutdrücke unter der 50. Perzentile für Alter, Geschlecht und Körpergröße bzw. unter der 75sten Perzentile in einer 24 Stunden Messung angestrebt werden. - Es sollen regelmäßige, nephrologische Kontrollen auch nach kompletter Remission durchgeführt werden, da Rezidive auch noch nach vielen Jahren auftreten können.	
3.19	Empfehlungen zur Diagnose einer IgAVN beim Erwachsenen	Modifiziert 2024
EK	- Bei einer kutanen IgA Vaskulitis des Erwachsenen sollte eine Nierenbiopsie erfolgen, wenn sich eine anhaltende und klinisch signifikante Nephritis zeigt mit RPGN oder einer Proteinurie $>0,5\text{ g/d}$ mit/ohne Nierenfunktionseinschränkung. - Alle erwachsenen Patienten mit IgAV sollten auf das Vorliegen sekundärer Ursachen untersucht werden. - Bei allen erwachsenen Patienten mit IgAV sollten alters- und geschlechtsadaptierte Untersuchungen zum Malignom Screening erfolgen. - Nach einer Episode von extra renaler IgAV sollte über mind. 6 Monate ein Urinmonitoring erfolgen	

3.20	Empfehlungen zur Prognose einer IgAVN beim Erwachsenen	Geprüft 2024
EK	• Der Verlauf von Blutdruck und Proteinurie sollten als Prädiktoren für das renale Outcome kontrolliert werden. • Der Oxford MEST-C Score sollte derzeit nicht zur Abschätzung der Prognose herangezogen werden, da er für die IgAVN noch nicht validiert wurde. • Das Internationale Risk prediction tool sollte nicht für die Prognoseberechnung der IgAVN verwendet werden.	
3.21	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Glukokortikoide sollen nicht zur Prävention einer Nephritis bei Patienten mit extrarenaler IgAV verwendet werden (101-107)	
3.22	Expertenmeinung	Geprüft 2024
EK	• Alle erwachsenen Patienten mit einer IgAV assoziierten Nephritis (IgAVN) sollten analog zu den Empfehlungen der IgAN beim Erwachsenen eine optimale supportive (CKD-) Therapie erhalten. • Erwachsenen Patienten mit einer IgAVN, die nach einer optimierten supportiven Therapie > 3 Monate weiter ein hohes Progressionsrisiko mit einer Proteinurie >1g/d aufweisen, kann, analog zu den Empfehlungen bei IgAN, eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden unter einer ausführlichen Nutzen/Risiko Abwägung angeboten werden. • Das Vorliegen von Halbmonden ohne Nierenfunktionsverlust in der Biopsie sollte nicht automatisch zu einer immunsuppressiven Therapie führen. • Der MEST-C Score sollte nicht zur Therapieentscheidung bezüglich einer Immunsuppression herangezogen werden. • Nach ausführlicher Nutzen- und Risikoabwägung sollte eine IgAVN mit RPGN beim Erwachsenen mit Glukokortikoiden und/oder Cyclophosphamid behandelt werden. Im Falle eines Nichtansprechens kann eine weitere Therapie mit alternativen Immunsuppressiva (Rituximab, MMF oder Calcineurin-Inhibitoren) erwogen werden. • Die Möglichkeit einer Plasmaseparation sollte bei RPGN und lebensbedrohlichen, extrarenalen Organbeteiligungen der IgAV beim Erwachsenen evaluiert werden (99, 106-108)	
3.23	Expertenmeinung	Geprüft 2024
EK	• Die Mehrheit der Kinder, die eine Nephritis entwickeln, tun dies innerhalb von 3 Monaten nach Manifestation. Dennoch sollte eine Überwachung des Urins für 6 Monate und optimalerweise für 12 Monate ab dem ersten Auftreten der systemischen Erkrankung erfolgen. • Bei großer Proteinurie, eingeschränkter eGFR oder > 3 Monate persistierender Proteinurie (> 0,5 g/g Kreatinin) sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden.	
3.24	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Glukokortikoide sollen nicht zur Prävention einer Nephritis bei Kindern mit extrarenaler IgAVN verwendet werden (101-107)	

3.25	Expertenmeinung	Modifiziert 2024
EK	• Kinder mit IgAVN und persistierender Proteinurie > 0,5g/g Kreatinin sollten mit einem ACEi oder ARB behandelt werden. • Bei mäßig ausgeprägter Nephritis und histologisch akuter glomerulärer Inflammation sollte eine Glukokortikoidtherapie über 8-12 Wochen (inklusive Tapering) eingesetzt werden. • Bei schwerer Nephritis (große Proteinurie, eGFR < 60 ml/min/1.73m²) und/oder histologischem Nachweis von Halbmonden >50% sollten Methylprednisolonpulse, gefolgt von oralen Glukokortikoiden in Kombination mit Cyclophosphamid (iv) oder Calcineurin-Inhibitoren oder MMF über 3-6 Monate verabreicht werden.	

3.1 Immunglobulin A Nephropathie

Die IgA-Nephropathie (IgAN) ist weltweit die häufigste primäre glomeruläre Erkrankung und eine der Hauptursachen für chronische Nierenkrankheit (Chronic kidney disease-CKD) und Nierenversagen. In vielen Fällen verläuft die IgAN asymptomatisch und langsam fortschreitend, dennoch entwickeln bis zu 50% der Patienten innerhalb der ersten 10-15 Jahre nach Diagnosestellung ein Nierenversagen (1-3). Im Gegensatz zu den meisten glomerulären Erkrankungen, die in dieser Leitlinie behandelt werden, konzentrierte sich die Behandlung der IgAN bislang auf nicht-immunosuppressive Strategien (Kapitel 2), die so genannte unterstützende Behandlung, um das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen.

Obwohl die IgAN durch ein einziges histopathologisches Kriterium charakterisiert ist, nämlich vorherrschende oder kodominante IgA-Ablagerungen in der Nierenbiopsie, ist inzwischen allgemein anerkannt, dass diese "Krankheit" in ihren klinischen und pathologischen Merkmalen sehr heterogen sein kann. Es gibt gute Belege dafür, dass die Epidemiologie, die klinische Präsentation, der Krankheitsverlauf und das langfristige Outcome der IgAN in den verschiedenen ethnischen Populationen der Welt unterschiedlich sind. IgAN tritt am häufigsten auf und führt mit größerer Wahrscheinlichkeit zu Nierenversagen bei Menschen ostasiatischer Abstammung, gefolgt von Kaukasiern, und ist bei Menschen afrikanischer Abstammung relativ selten. Es ist unklar, ob diese Beobachtungen auf Unterschiede in der Pathogenese und/oder den Beitrag verschiedener genetischer und umweltbedingter Einflüsse zurückzuführen sind(4).

Dieses Kapitel enthält Behandlungsempfehlungen für Erwachsene und Kinder mit IgAN und IgA-Vaskulitis mit Nephritis (IgAVN). Seit der Veröffentlichung der KDIGO 2021 Guidelines (ein Update wird 2025 erscheinen) ist die Behandlungsstrategie der IgAN im Begriff, sich deutlich zu verändern. Zwei neue Therapieoptionen sind seit 2021 bereits zugelassen worden, die zum einen als Ergänzung der unterstützenden Therapie zum anderen als neue immunmodulatorische Therapieoption dienen. Als immunsuppressive Therapieoption standen in der Vergangenheit für Kaukasier ausschließlich systemische Kortikosteroide zur Verfügung, eine Therapie, die jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen verknüpft sein kann und nur eine begrenzte Wirkdauer aufweist. Weitere Substanzklassen zur Behandlung der IgAN befinden sich in teils fortgeschrittenen, klinischen Zulassungsstudien.

3.1.1 Diagnose

3.1	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	• Zur Diagnosesicherung sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt und histologisch mittels des validierten MEST-C- Scores evaluiert werden. • Es gibt keine validierten diagnostischen Biomarker in Serum oder Urin für die IgAN. • Es sollten mögliche sekundäre Ursachen einer IgAN überprüft werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Die Verdachtsdiagnose einer IgAN lässt sich weiterhin nur durch die Durchführung einer Nierenbiopsie sichern. Dabei ist die Oxford-MEST-C-Klassifikation von Bedeutung (5). Histopathologische Befunde aus der Diagnostik sind nicht nur zur Kategorisierung der Erkrankung wichtig, sondern letztlich auch zur orientierenden Einschätzung der individuellen Krankheitsprognose. Eine große, observative, europäische Validierungsstudie an mehr als 1.100 IgAN-Patienten aus 13 Ländern ergab, dass nach einem medianen Follow-up von 7 Jahren insbesondere M1-, S1- und vor allem T1-T2 Läsionen Prädiktoren für ein schlechteres Nierenüberleben waren (6). Die Oxford MEST-C Klassifikation ist weit verbreitet, aber ihre Eignung zur Vorhersage der Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie (bisher mit Glukokortikoiden) bleibt aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse ungewiss aus Mangel an prospektiven, randomisiert kontrollierten Studien (RCT). In einer retrospektiven Kohortenstudie an einem japanischem Zentrum mit 1147 IgAN Patienten sprachen Patienten mit T1/T2 Läsionen nicht auf eine Therapie mit systemischen Steroiden an. Auch der Versuch, Patienten nach aktiven versus chronischen histologischen Veränderungen zu klassifizieren [7, 8], ist bisher nicht durch eine randomisierte Studie abgesichert.

Daher gibt es bis dato keine ausreichenden Daten, um anhand des MEST-C Score eine Entscheidung für oder gegen eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden oder anderen Immunmodulatoren zu treffen.

3.1.2 Prognose

Es wurden verschiedene Prognose-Scores (bzgl. des zu erwartenden Nierenfunktionsverlustes) entwickelt, die in der Mehrzahl jedoch keinen Einzug in die klinische Routine erhalten haben (7-14). In der bisher größten Studie wurde zuletzt ein Prognosetool in einer multinationalen und multiethnischen Kohorte entwickelt, und umfangreich in einer Population mit über 4.000 Probanden validiert (15). Dieser 5-Jahres-Risiko-Score zur Berechnung eines 50%igen Nierenfunktionsverlustes oder des Erreichens eines Nierenversagens verwendet den histologischen MEST-C-Score und zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie erhobene klinische Befunde. Dieses sog. „IgAN Prediction Tool“ steht online zur Verfügung und hat als bisher erstes Instrument Einzug in den klinischen Alltag gehalten. Seit Erscheinen der KDIGO 2021 Guideline gibt es neue Daten an 2507 Patienten, die zeigen, dass das Tool nicht nur zum Zeitpunkt der Biopsie, sondern auch in den ersten 2 Jahren danach zur Einschätzung der Prognose verwendet werden kann (16). Das IgAN Prediction Tool wurde jedoch nicht dazu validiert, Therapieentscheidungen abzuleiten und dient daher nur als Unterstützung im Gespräch mit den Patienten. Ein zukünftiger Einsatz des Tools zur Planung und Analyse klinischer Studien ist denkbar.

3.2	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	• Zur Evaluation der Prognose der IgAN sollten eGFR, Proteinurie (als klinische „Biomarker“) und der MEST-C- Score nach der revidierten Oxford Klassifikation verwendet werden. • Der MEST-C Score soll nicht als Kriterium zur Indikationsstellung einer systemischen, immunsuppressiven Therapie verwendet werden. • Innerhalb der ersten 2 Jahre nach Biopsie und Diagnosesicherung sollte das Internationale IgAN Prediction Tool als Hilfsmittel zur Quantifizierung des Prognoserisikos im Gespräch mit den Patienten verwendet werden. • Das internationale IgAN Prediction Tool soll nicht für die Vorhersage des Nutzens eines bestimmten Behandlungsschemas verwendet werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Diese Empfehlung wurde geringfügig modifiziert, und wie zuvor bereits beschrieben, an die neueren Daten zur Nutzung des IgAN Prediction Tools auch 2 Jahre nach Biopsie angepasst https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tool-at-biopsy-adults.

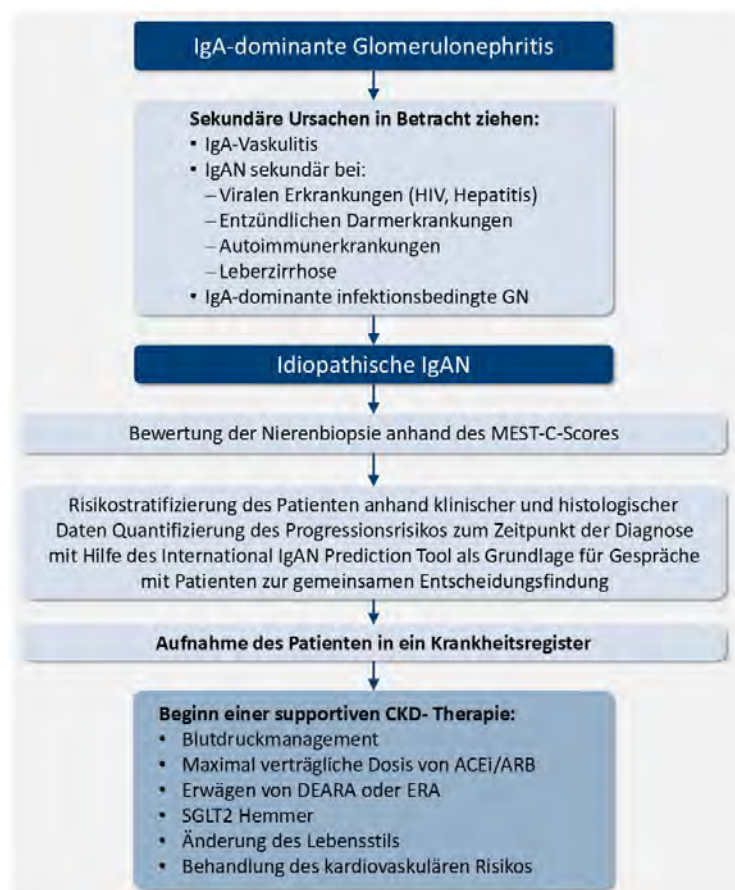


Abbildung 1. Erstbeurteilung und Behandlung von Patienten mit IgAN. HIV, human immunodeficiency virus; MEST-C-Score, mesangial (M) and endocapillary (E) hypercellularity, segmental sclerosis (S), interstitial fibrosis/tubular atrophy (T), and crescents (C). ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; DEARA (Dual Endothelin Angiotensin Receptor Antagonist (DEARA); ERA (Endothelin Receptor Antagonist); SGLT2 (Sodium- Glucose Cotransporter 2) Hemmer

3.1.3 Therapieempfehlungen

3.1.3.1 Generelle Therapieempfehlungen für alle Patienten mit IgAN

Für alle Patienten mit primärer IgAN sollte eine supportive CKD-Therapie (Tabelle 1) erfolgen, eine Bewertung des kardiovaskulären Risikos vorgenommen und gegebenenfalls geeignete Maßnahmen eingeleitet werden. Abgesehen von einer Einschränkung des Natriumgehalts in der Nahrung hat sich keine spezifische diätetische Maßnahme als wirksam zur Beeinflussung des Outcomes bei IgAN erwiesen.

3.3	Empfehlung allgemeine Therapie	Modifiziert 2024
EK	• Alle erwachsenen Patienten mit einer IgAN sollten eine optimierte, CKD-Therapie erhalten (Tabelle 1, [19]) • Es sollte eine Reduktion der Proteinurie auf < 0,5 g/d zur Verbesserung der renal Prognose angestrebt werden. [1, 2]. • Allen erwachsenen Patienten sollten Empfehlungen zur Anpassung des Lebensstil gegeben werden. Dazu gehört eine salzarme und eiweißnormale Ernährung, das Beenden von Nikotinkonsum, die Optimierung des Körpergewichtes und Ausdauersport. • Es sollten aufgrund fehlender Daten zur Verbesserung des renal Outcomes keine weiteren Diäten (neben der Restriktion der Kochsalzzufuhr) empfohlen werden. • Eine Evaluation des kardiovaskulären Risikos und die Behandlung möglicher kardiovaskulärer Erkrankungen sollte für alle erwachsenen Patienten mit IgAN erfolgen. • Eine prophylaktische Tonsillektomie sollte bei erwachsenen Kaukasiern nicht durchgeführt werden (die wenigen vorhandenen Daten haben keinen Nutzen der Tonsillektomie bei Kaukasiern gezeigt).	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Diese Empfehlung wurde durch Hinzufügen des Ziels der Reduktion der Proteinurie unter 0,5g/d analog zu den im Folgenden dargestellten evidenzbasierten Behandlungsempfehlungen, auf Basis neuerer Daten und der Therapieempfehlungen zur CKD im Allgemeinen (Kapitel 2) ergänzt. In einer großen Observationsstudie aus Registerdaten des UK National Registry of Rare Kidney diseases (RaDaR, erschienen 2023 (1)) wurden 2299 Erwachsene und 140 Kinder mit IgAN untersucht. Alle Patienten hatten ein hohes Progressionsrisiko, sobald der eGFR-Slope mehr als 1 ml/min/1,73 m²/Jahr betrug. Es ist hinreichend belegt, dass die Proteinurie und der zu erwartende eGFR-Verlust eng miteinander assoziiert sind (17). In der hier erwähnten Registerarbeit haben 20% mit einer Proteinurie < 0,5g/d und 30% mit einer Proteinurie von 0,5-1g/d den Endpunkt eines Nierenversagens erreicht. Dies unterstreicht, dass auch Patienten mit einer Proteinurie < 1g/d nicht vor einer Progression der IgAN zu einem Nierenversagen geschützt sind und einer entsprechenden Therapie zugeführt werden sollten. Darüber hinaus sollte im Sinne der sich abzeichnenden neuen Therapieoptionen in Zukunft auch die Möglichkeit des Ziels einer kompletten Remission, wie sie bei anderen immunologisch aktiven Erkrankungen bereits angestrebt wird, diskutiert und im Hinblick auf das Verhältnis von Nutzen und Risiko analysiert werden.

Supportive CKD-Therapie für alle Patienten mit IgAN

Medikamentöse Optionen:

Stringente Blutdruckeinstellung (< 120 mmHg nach SPRINT-Studienkriterien)
 Ausdosieren von RASi bis zur maximal verträglichen bzw. erlaubten Dosis
 RASi Gabe auch ohne Nachweis einer arteriellen Hypertonie bei Proteinurie > 0,5 g/d
 Gabe eines SGLT-2 Hemmers
 Erwägen einer Behandlung mit Sparsentan (DEARA)
 Einsatz von Diuretika
 Calcium Kanal Blocker vom Dihydropyridin-Typ erst nach Ausschöpfen der RASi und anderer medikamentöser Optionen (z.B. Diuretika)
 Erwägen von Aldosteronantagonisten

Lebensstil Anpassungen:

Restriktion der NaCl Aufnahme auf $\leq 5\text{g/d}$ und der Flüssigkeitszufuhr (Ziel 1,5-2L/Tag)
 Verbesserung aller Komponenten des metabolischen Syndroms
 Normalisierung des Körpergewichtes
 Moderater Ausdauersport, Optimierung des kardiovaskulären Risikoprofils (Risikoevaluation/Lipidsenkung)
 Vermeiden Proteinreicher Nahrung (wie z.B. Proteinreiche Präparate aus dem Fitnessstudio)
 Vermeiden von Nephrotoxinen

Tabelle 1. CKD-Therapie; CKD, Chronic Kidney Disease; RASi, Renin Angiotensin System Inhibitoren; DEARA (Dual Endothelin Angiotensin Receptor Antagonist (DEARA); ERA (Endothelin Receptor Antagonist); SGLT2 (Sodium- Glukose Cotransporter 2) Hemmer.

3.4	Empfehlung	Modifiziert 2024
Empfehlungsgrad: A $\uparrow$	Bei erwachsenen Patienten mit IgAN soll eine Blutdruckkontrolle (analog Kapitel 2, Zielwert < 120 mmHg systolisch) erfolgen (21-29).	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
Qualität der Evidenz: Moderat $\oplus\oplus\oplus\ominus$	Evidenztabelle S4-S5	
	Konsensstärke: 100 %	

Für diese Empfehlung wurde, analog zu Kapitel 2 und in Ergänzung zur KDIGO 2021 Leitlinie, nun ein konkretes Blutdruckziel benannt.

Die Kontrolle des Blutdrucks und die Verringerung der Proteinurie verlangsamen das Fortschreiten der chronischen Nierenkrankheit (CKD) und verringern das kardiovaskuläre Risiko in der allgemeinen CKD-Population (18-20). Die Daten speziell für Patienten mit IgAN sind zwar nicht umfangreich, aber es gibt keinen a priori Grund zu der Annahme, dass die umfangreichere Evidenz nicht auf Menschen mit IgAN übertragbar ist. Dennoch ist die Qualität der Evidenz für die IgAN-Population aufgrund der Abhängigkeit von indirekter Evidenz aus allgemeinen CKD-Studien als mäßig einzustufen. Darüber hinaus hat die geringe Anzahl von RCTs, die blutdrucksenkende Medikamente bei Patienten mit IgAN untersucht haben, selten über kritische und wichtige Endpunkte wie Gesamtmortalität, Nierenversagen oder vollständige Remission berichtet, und andere Ergebnisse sind aufgrund von Studienbeschränkungen (fehlende Verblindung oder unzureichende Verblindung der Teilnehmer und Ergebnisprüfer) oder Ungenauigkeit (nur eine Studie oder wenige Ereignisse; Supplementary Table S4 (6, 21-23) und Supplementary Table S5 (21, 22, 24-27)) von moderater Qualität.

Die Arbeitsgruppe ist der Ansicht, dass dennoch eine starke Empfehlung gerechtfertigt ist, da der Nutzen der Behandlung von Bluthochdruck und Proteinurie über das gesamte Spektrum der Nierenerkrankungen hinweg konsistent ist, das Risiko einer gesundheitlichen Schädigung durch Bluthochdrucktherapie und die Behandlung gegen Proteinurie im Allgemeinen gering ist und es keine Begründung für eine abweichende Empfehlung speziell für Patienten mit IgAN gibt.

Epidemiologische Studien an großen IgAN-Kohorten in Nordamerika, Asien und Europa identifizierten unkontrollierten Bluthochdruck und Proteinurie übereinstimmend als unabhängige Risikofaktoren für das Fortschreiten der IgAN (6, 28, 29). In der Studie von Le et al., die Ergebnisse von 1155 Patienten umfasste, gab es eine statistisch signifikant verbesserte 10-Jahres-Nierenüberlebensrate bei Patienten mit anhaltender Proteinurie von 0,5-1 g/Tag im Vergleich zu >1 g/Tag, mit einer dialysefreien 10-Jahres-Überlebensrate von 94 % (95 % KI: 90 %–98 %) und einer dialysefreien 20-Jahres-Überlebensrate von 89 % (95 % KI: 82 %–96 %) (28). In einer randomisierten kontrollierten Studie mit 49 Patienten mit IgAN stabilisierte ein erreichter mittlerer Blutdruck von 129/70 mmHg die GFR über 3 Jahre, während Patienten mit einem erreichten mittleren Blutdruck von 136/76 mmHg über 3 Jahre einen durchschnittlichen Rückgang der GFR von 13 ml/min zeigten (30). Retrospektive Daten aus großen Registern zeigen, dass bei Patienten mit IgAN, die mit einem Angiotensin-Converting-Enzym (ACE-) Hemmer zur Blutdruckkontrolle behandelt werden, die jährliche Rate des Nierenfunktionsverlusts niedriger ist als bei ähnlichen Patienten, die nicht mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin Rezeptor Blocker (ARB) behandelt wurden (29). Eine randomisiert kontrollierte Studie mit 44 IgAN-Patienten zeigte einen Nutzen eines ACE-Hemmers (Enalapril) bei progressiver Nierenerkrankung (besseres Überleben der Nieren und Verringerung der Proteinurie) im Vergleich zu einer gleichwertigen Blutdruckkontrolle mit alternativen Antihypertensiva (Nifedipin, Amlodipin, Atenolol, Diuretika und Doxazosin) (24). Eine randomisierte kontrollierte Studie mit 109 asiatischen IgAN-Patienten zeigte eine stärkere Reduktion der Proteinurie und eine Verlangsamung der Rate der Nierenverschlechterung mit einem ARB (Valsartan) im Vergleich zu Placebo (23). Es existieren keine RCTs, die eine Überlegenheit einer dualen Blockade mit einem ACE-Inhibitor und einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker gegenüber einer alleinigen Blockade bei IgAN belegen. Eine Post-hoc-Analyse der STOP-IgAN-Studie ergab keinen zusätzlichen Nutzen der dualen Renin Angiotensin System Inhibition (RASi) (31).

3.1.3.2 Einsatz einer RAS-Blockade bei erwachsenen Patienten mit IgAN

3.5	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑	Bei erwachsenen Patienten mit IgAN soll ab einer Proteinurie von > 0,5g/Tag eine Initialtherapie mit einem Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer (ACEi) oder einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) durchgeführt werden (24-30).	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
Qualität der Evidenz: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Evidenztabelle S5	
	Konsensstärke: 100 %	

Die Reduktion der Proteinurie verlangsamt das Fortschreiten der CKD und senkt das kardiovaskuläre Risiko (19, 32). Bei anderen Nierenerkrankungen überwiegen die Vorteile der

Behandlung bei Weitem die potenziellen Schäden (z. B. orthostatische Hypotonie und unerwünschte Arzneimittelwirkungen).

Die Belege für eine renoprotektive Wirkung der Proteinurie-Reduktion bei Normotonie sind von geringerer Qualität als die Belege für die Behandlung von Bluthochdruck. Die individuelle Metaanalyse auf Patientenebene von Inker et al. umfasste jedoch Studien mit einer Reihe von Blutdruckzielen und erreichten Blutdruckwerten, und in all diesen Studien war eine Verringerung der Proteinurie mit einem verbesserten klinischen Outcome verbunden, unabhängig von Veränderungen des Blutdrucks (33). Diese Analyse wurde anschließend mit den Ergebnissen der Studien TESTING und STOP-IgAN aktualisiert und bestätigte die ersten Beobachtungen der Metaanalyse von Inker et al. (17).

Nach Einschätzung der Arbeitsgruppe ist eine starke Empfehlung gerechtfertigt, da der Nutzen der Behandlung von Proteinurie und Bluthochdruck über das gesamte Spektrum der Nierenerkrankungen hinweg konsistent ist, die Risiken einer antiproteinurischen Behandlung gering sind und es keinen Grund für eine davon abweichende Empfehlung speziell für Patienten mit IgAN gibt. Die KDIGO Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass die meisten Patienten den potenziellen Vorteilen einer antiproteinurischen Behandlung im Vergleich zu den potenziellen Schäden, die mit der Behandlung verbunden sind, einen hohen Stellenwert beimessen würden. Jüngere Patienten mit niedrigem/normalem Blutdruck könnten jedoch aufgrund des Risikos einer orthostatischen Hypotonie den potenziellen Vorteilen einer RAS-Blockade einen geringeren Stellenwert beimessen.

Bei Beginn einer RAS-Blockade bei normotensiven Patienten ist es unerlässlich, dass die Patienten zunächst mit einer niedrig dosierten Therapie beginnen und dass die Dosissteigerung kontrolliert wird, mit dem Ziel, die Patienten mit der maximal verträglichen (bzw. erlaubten) Dosis von ACE-Hemmern oder ARB zu behandeln, um eine maximale Reduktion der Proteinurie zu erreichen und gleichzeitig Nebenwirkungen, insbesondere orthostatische Hypotonie, zu minimieren. Die maximal verträgliche Dosis liegt ggf. unter der empfohlenen Tages-Höchstosis.

Die Evidenz aus der individuellen Patienten-Metaanalyse ist indirekt, da es nur eine begrenzte Anzahl von Studien gibt, die RASi mit der üblichen Versorgung bei Patienten mit IgAN ohne Hypertonie und Proteinurie $>0,5$ g/g verglichen haben. Drei Studien, die diese Population einschließen, berichteten jedoch über eine mäßige Qualität der Evidenz für Proteinurie und Kreatinin-Clearance (zu den Einschränkungen der Studie gehören eine fehlende verdeckte Zuordnung oder eine unzureichende Verblindung der Teilnehmer und der Ergebnisprüfer) und eine geringe Qualität der Evidenz für eine Verdoppelung des Serum Kreatinins (aufgrund schwerwiegender Ungenauigkeit; Supplementary Table S5 (21, 22, 24-27)).

In Studien aus Nordamerika, Europa und Asien wurde durchweg nachgewiesen, dass der Schweregrad der Proteinurie ein unabhängiger Risikofaktor für das Fortschreiten der IgAN ist (6, 28, 29). In der Studie von Le et al., die Ergebnisse von 1155 Patienten umfasste, wurde bei Patienten mit anhaltender Proteinurie von 0,5-1 g/d im Vergleich zu >1 g/d eine statistisch signifikant verbesserte 10-Jahres-Nierenüberlebensrate, mit einer 10-jährigen dialysefreien Überlebensrate von 94 % (95 % KI: 90 %–98 %) und einer 20-jährigen dialysefreien Überlebensrate von 89 % (95 % KI: 82 %–96 %) gefunden (28). In einer Metaanalyse von 8 Studien mit 866 Patienten wurde die antiproteinurische Wirkung von ARB bei normotensiven Patienten mit Proteinurie untersucht. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe war die Einnahme eines ARB mit einer signifikanten Verringerung der Proteinausscheidung im Urin bei Patienten mit Diabetes und mäßig erhöhter Albuminurie sowie bei Nephropathie mit offensichtlicher

Proteinurie ohne Diabetes verbunden. Dieser Effekt wurde sowohl bei westlichen als auch bei asiatischen Bevölkerungsgruppen beobachtet (34). In diese Metaanalyse wurde eine kleine Studie zu IgAN einbezogen, an der 32 normotensive Patienten im Alter von 18 bis 54 Jahren mit Proteinurie (1-3 g/d) und normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance >80 ml/min) teilnahmen, die nach dem Zufallsprinzip in vier Behandlungsgruppen aufgeteilt wurden (Verapamil 120 mg /Tag; Trandolapril 2 mg/Tag; Candesartan Cilexetil 8 mg/Tag; und Placebo)(21). Die antiproteinurische Wirkung in den Gruppen mit Trandolapril und Candesartan Cilexetil war ähnlich (-38 % vs. -40 %) und signifikant größer als die von Verapamil ($P < 0,01$). In einer individuellen Meta-Analyse (Daten von 830 Patienten aus 11 RCTs) wurde eine Verringerung der Proteinurie mit einem geringeren Risiko für eine Verdoppelung des Serum Kreatinins, einer terminale Niereninsuffizienz oder eines Versterbens bei IgAN in Verbindung gebracht, und dies war in allen Studien konsistent (33). Dieser Effekt war unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen von Bluthochdruck. Es liegen keine RCT-Daten zur Wirksamkeit oder Sicherheit einer Doppelblockade mit einem ACE-Hemmer und einem ARB bei IgAN vor.

Es ist jedoch ungewiss, ob eine RAS-Blockade bei IgAN mit mäßig erhöhter Albuminurie (30-300 mg/d) und normalem Blutdruck zu besseren Ergebnissen führt, da es keine RCTs gibt, die sich mit dieser Frage befassen.

3.1.3.3 Einsatz von Natrium- Glukose Cotransporter 2 (SGLT2-) Hemmern bei Erwachsenen Patienten mit IgAN

3.6	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A ↑	Bei allen erwachsenen Patienten mit einer IgAN und einer eGFR ≥ 20 ml/min/1.73m ² und ACR > 200 mg/g soll eine Therapie mit einem SGLT2 Hemmer erfolgen (38-42).	
Leitlinienergänzung:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases ; KDIGO 2024 Clinical Practical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease	
Qualität der Evidenz: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Evidenztabelle SGLT2 und IgAN	
	Konsensstärke: 100 %	

Diese Empfehlung ist aufgrund der überzeugenden und positiven Ergebnissen aus der DAPA- CKD und EMPA Kidney Studien in diese Leitlinie aufgenommen worden und steht im Einklang mit den aktuellen „KDIGO 2024 Clinical Practical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease“ (35). Sie wird zusätzlich zu den Empfehlungen in Kapitel 2 angeführt, da es sich bei dem Patientenkollektiv in den beschriebenen Studien zu einem hohen Anteil um IgAN-Patienten gehandelt hat.

Natrium- Glukose Cotransporter 2 (SGLT2-) Hemmer werden in der Regel gut vertragen, es kommt nicht zum Auftreten von Hypoglykämien. Allerdings besteht ein erhöhtes Risiko von Harnwegs- und urogenitalen Pilzinfektionen sowohl bei Frauen als auch bei Männern. Die AWMF- Leitliniengruppe geht davon aus, dass die meisten Patienten dem Benefit einer Behandlung mit einem SGLT2 Hemmer ein größeres Gewicht beimessen würden als den zu erwartenden Risiken der Therapie.

Hintergründe: Neben der hohen Evidenz des Nutzens von SGLT2 Hemmern für die CKD im Allgemeinen (Kapitel 2) wird die Evidenz speziell für die Subgruppe der IgAN- Patienten als

moderat eingestuft. Es gibt keinen Grund zu der Annahme, dass für CKD-Patienten durch IgAN ein geringerer Nutzen einer SGLT2 Hemmer Therapie besteht. Die für die IgAN als moderat eingestufte Evidenz beruht auf der im Vergleich zur CKD im Allgemeinen geringeren Fallzahl und Impräzisionen der Subgruppenanalyse.

Eine rezente Metaanalyse (36) fasste die EMPA- Kidney- und DAPA- CKD- Studien (37-39) Daten zusammen und zeigte bei IgAN-Patienten ein geringeres Fortschreiten der Niereninsuffizienz unter SGLT2 Hemmern im Vergleich zu Placebo (RR:0.49; 95% CI: 0.32-0.74). In der allerdings deutlich kleineren Subgruppenanalyse der IgAN-Patienten aus DAPA CKD konnten auch eine geringe Anzahl von Nierenversagen (RR: 0.30, CI: 0.11-0.80), ein geringerer Nierenfunktionsverlust und eine niedrigere Proteinurie in der SGLT2 Gruppe gefunden werden.

Zur Initiierung der Therapie ist zu beachten, dass es zu einem initialen Abfall der eGFR kommen kann ohne jedoch Auftreten eines akuten Nierenversagens. Vor geplanten Operationen oder im Falle einer akuten Erkrankung sollte die Gabe des SGLT2 Hemmers bis zur Wiederherstellung des Ausgangszustandes pausiert werden, um das Risiko einer seltenen, metabolischen Ketoazidose nochmals zu verringern.

3.1.3.4 Patienten mit IgAN mit hohem Progressionsrisiko

Zur Behandlung von Patienten mit sehr hohem Progressionsrisiko bei einer Proteinurie von $>1\text{g/d}$ bzw. UPCR $> 0.75\text{ g/g}$ steht ein weiteres Präparat zur Ergänzung der supportiven Therapie zur Verfügung, so dass die nachfolgende Empfehlung dieser Leitlinie hinzugefügt wurde.

3.7	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A ↑	Bei allen erwachsenen Patienten mit IgAN soll die Möglichkeit des Nutzens einer Therapie mit Sparsentan (DEARA) individuell geprüft werden (43,47 und 48).	
Leitlinienergänzung:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
Qualität der Evidenz: Niedrig ⊕⊖⊖⊖	Evidenztafel „Sparsentan und IgAN“	
	Konsensstärke: 89 %	

Diese neue Empfehlung basiert auf der 2023 veröffentlichten randomisierten, multizentrischen, aktiv kontrollierten, doppelblinden Zulassungsstudie (PROTECT) zur Behandlung von Patienten mit primärer IgAN mit dem dualen Endothelin A-Rezeptor und Angiotensin II Rezeptor Antagonisten (DEARA) Sparsentan. Zuvor hatte es keine ausreichenden Belege eines additiven Effektes einer doppelten Blockade der oben genannten Aktivierungswege gegeben (40).

Endothelin- 1 spielt eine wichtige Rolle zur Regulation der Durchblutung im Gefäßbett der Nieren und für den Salz- und Wasserhaushalt. Zudem konnte in präklinischen Studien auch eine Wirkung des Endothelins an seinen Rezeptoren direkt auf verschiedenen renalen Zellen gefunden werden. Insbesondere spielt dabei das Signalling über den Endothelin A Rezeptor eine wichtige Rolle (41). Bei Patienten mit IgAN sind sowohl Endothelin 1 als auch Angiotensin II heraufreguliert, wodurch Vasokonstriktion, Matrixvermehrung und Entzündungsreaktionen amplifiziert werden und so das Ausmaß der Proteinurie und final auch das Ausmaß der

Glomerulosklerose verstärkt wird (42). Präklinische Studien konnten zeigen, dass die Höhe des Endothelin 1 direkt mit der Proteinurie korreliert (43).

Die Evidenz für eine duale Blockade des Endothelin- und Angiotensin-Systems ist aufgrund der geringen Anzahl an klinischen Studien nur von begrenzter Aussagekraft. Die Qualität der Evidenz aus dieser RCT ist als moderat/gut einzustufen, es gibt allerdings, da es sich nur um eine RCT mit begrenzter Teilnehmerzahl handelt, einen Hinweis auf Bias und Impräzision. Eine Stärke des Studiendesigns ist der Vergleich mit einer aktiven Kontrollgruppe (im Gegensatz zu Placebo) (Zusatztablette *Sparsentan und IgAN*). Zwischenzeitlich wurden auch Interimsdaten einer Phase III Studie zu Atrasentan, einem singulären Endothelin A Rezeptor Antagonist (ERA) veröffentlicht, die ebenfalls einen Benefit der dualen Endothelin- und RAS-Blockade bezüglich der Reduktion der Proteinurie zeigte (44). Diese Substanz ist aktuell noch nicht für die Behandlung der IgAN auf dem Markt erhältlich und Daten zum eGFR-Verlust unter der Behandlung fehlen noch.

Nach Einschätzung unserer Leitliniengruppe ist eine starke Empfehlung gerechtfertigt, da der Nutzen der Behandlung von Proteinurie bei Patienten mit IgAN von herausragender Wichtigkeit ist, und die Risiken einer antiproteinurischen Behandlung mit Sparsentan gering sind. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass die meisten Patienten den potenziellen Vorteilen einer Behandlung mit Sparsentan im Vergleich zu den potenziellen Schäden, die mit der Behandlung verbunden sind, einen hohen Stellenwert beimessen würden. Es gibt bisher wenige veröffentlichte Daten zu einer Initialtherapie, vor Einleiten einer RAS-Blockade mit Sparsentan und eine entsprechende Studienarbeit wird derzeit durchgeführt (SPARTAN-Phase II). Bei Patienten mit niedrigem/normalem Blutdruck sollte jedoch das Risiko einer orthostatischen Hypotonie durch die duale Endothelin- und Angiotensin II- Rezeptorblockade bedacht und adäquat beobachtet werden.

Hintergrund: Die Behandlung von Erwachsenen mit IgAN und hohem Progressionsrisiko (Proteinurie von mindestens 1 g/Tag) mit Sparsentan wurde im Rahmen der klinischen Phase-3-Studie „PROTECT“ untersucht. 404 Patienten mit primärer IgAN wurden randomisiert und entweder mit Sparsentan oder Irbesartan, im Sinne einer aktiven Kontrollgruppe, behandelt. Die Studie erreichte ihren primären Wirksamkeitsendpunkt, bei dem die mit Sparsentan behandelten Patienten in Woche 36 eine signifikant stärkere Verringerung der 24 Stunden UPCR im Vergleich zum Ausgangswert zeigten (45). Zudem konnte die Verringerung der Proteinurie während des gesamten zweijährigen Studienzeitraums erhalten werden (Sparsentan -42%). Die Raten der vollständigen (Proteinausscheidung im Urin <0,3 g/Tag; 31 % gegenüber 11 % der Patienten) und teilweisen (Proteinausscheidung im Urin <1,0 g/Tag; 78 % gegenüber 53 % der Patienten) Proteinurie-Remission zu jedem Zeitpunkt und bei jeder Nachuntersuchung waren unter Sparsentan höher als unter Irbesartan. Die 2-Jahres-PROTECT-Studie belegt einen besseren Erhalt der Nierenfunktion unter Sparsentan-Behandlung, was sich in einer langsameren Abnahme der eGFR im Vergleich zu Irbesartan zeigte (40).

Zu den behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAEs), die bei den mit Sparsentan im Vergleich zu den mit Irbesartan behandelten Patienten in der PROTECT-Studie beobachtet wurden und eine besondere klinische Relevanz aufwiesen, zählten Hyperkaliämie (16 %), periphere Ödeme (13 %), Schwindel (15 %), Hypotonie (13 %) und Anämie (8 %). Es wurden keine Behandlungsabbrüche aufgrund von Herzversagen oder Ödemen beobachtet.

In der klinischen Praxis mit erwachsenen Patienten sollte die Behandlung mit Sparsentan zusätzlich zu den Standardmaßnahmen zur Änderung der Lebensweise erfolgen, wie beispielsweise Raucherentwöhnung und körperliche Betätigung, Senkung des

Cholesterinspiegels und Einhaltung einer salzarmen Diät (tägliche Aufnahme von weniger als 5g/Tag). Die Anwendung von Sparsentan ersetzt eine optimierte RASi-Therapie. Analog zum Beginn einer RAS- Inhibition ist es unerlässlich, dass die Patienten zunächst mit einer niedrig dosierten Therapie beginnen und dass die Dosissteigerung kontrolliert wird, mit dem Ziel, den Patienten mit der maximal verträglichen Dosis zu behandeln, um eine maximale Reduktion der Proteinurie zu erreichen und gleichzeitig Nebenwirkungen, insbesondere orthostatische Hypotonie, zu minimieren. Im Detail bedeutet dies, dass die Patienten über 2 Wochen mit der halbmaximalen Sparsentan-Dosis behandelt werden und erst dann auf die maximale Zieldosis gesteigert werden sollten. Ein vorheriges langsames Ausschleichen des RAS-Blockers ist nicht notwendig und es kann sofort auf die Sparsentan-Behandlung gewechselt werden. Analog zur Fachinformation sollten dabei u.A. Kontrollen der Leberwerte durchgeführt werden.

3.1.3.5 Immunmodulierende Therapie bei Patienten mit IgAN mit hohem Progressionsrisiko

Zur Behandlung von Patienten mit einer Proteinurie von >1g/d bzw. einer UPCR von 0,8 g/g steht seit 2022 mit Nefecon, einer speziell verkapselten Form von oralem Budesonids, ein immunmodulierendes Präparat zur Verfügung, so dass wir folgende Empfehlung ergänzen.

3.8	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A ↑	Bei allen erwachsenen Patienten mit einer IgAN und einem persistierenden Progressionsrisiko soll eine Behandlung mit TrF-Budesonid (Nefecon) durchgeführt werden (49,50).	
Leitlinienergänzung:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
Qualität der Evidenz: Niedrig ⊕⊖⊖⊖	Evidenztabelle Nefecon und IgAN	
	Konsensstärke: 100 %	

Diese neue Empfehlung basiert auf der 2022/2023 veröffentlichten randomisierten, multizentrischen, Placebo kontrollierten, doppelblinden Nefigard Zulassungsstudie zur Behandlung von Patienten mit primärer IgAN mit Nefecon (46, 47).

Diese Studie basierte auf langjährigen Beobachtungen, dass das mucosale Immunsystem eine Rolle bei der Aktivität der IgAN spielt. Der Darm ist ein Ort sehr hoher IgA Produktion und die Studien zur Verwendung von Nefecon bei Patienten mit primärer IgAN untersuchten, ob die lokale Aufnahme von Nefecon über den Darm die Proteinurie und das Nieren Outcome von IgAN-Patienten positiv beeinflussten. Es konnte auch gezeigt werden, dass Nefecon die Zahl der zirkulierenden Gd-IgA1 Antikörper, die wahrscheinlich eine Rolle in der Pathophysiologie der Erkrankung spielen, und die Zahl der zirkulierenden IgA-haltigen Immunkomplexe reduziert (48). Somit steht mit Nefecon ein immunmodulierendes Medikament zur Verfügung, welches an der Ursache der Krankheitsaktivität anzusetzen scheint.

Die Evidenz für eine Therapie mit Nefecon ist aufgrund der geringen Anzahl an klinischen Studien nur von begrenzter Aussagekraft. Die Qualität der Evidenz aus dieser RCT ist als moderat/gut einzustufen, es gibt aufgrund des Vorliegens nur einer RCT mit begrenzter Patientenzahl Hinweise auf Bias und Impräzision (Supplementary Table TrF Budesonid und IgAN).

Nach Einschätzung unserer Arbeitsgruppe ist eine starke Empfehlung gerechtfertigt, da der Nutzen der Behandlung von Proteinurie bei IgAN von herausragender Wichtigkeit ist, und

die Risiken einer antiproteinurischen Behandlung mit Nefecon bei progressiver IgAN geringer einzustufen sind als die Nebenwirkungen einer systemischen Steroidtherapie. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass die meisten Patienten den potenziellen Vorteilen einer Behandlung mit Nefecon im Vergleich zu den potenziellen Risiken und zu erwartenden Schäden einer hochdosierten systemischen Kortikosteroidtherapie, einen hohen Stellenwert beimessen würden.

Der Effekt einer gezielten Behandlung mit Nefecon auf die Proteinurie und Nierenfunktion bei 364 IgAN- Patienten wurde durch eine multizentrische, randomisiert-kontrollierte, doppelblinde Phase III Studie untersucht (Nefigard-Studie) (46, 47). Nach Behandlung mit Nefecon konnte eine signifikante Reduktion der Proteinurie von ca. 50 % innerhalb des ersten Jahres nach Initiierung der Behandlung beobachtet werden. Der eGFR-Verlust der Nefecon-Behandlungsgruppe fiel um 50 % geringer aus (Delta vs. Placebo 5,89 ml/min/1,73 m²). Bei einer signifikant geringeren Anzahl von Patienten unter Nefecon wurde der kombinierte Endpunkt aus mehr als 30 %igen eGFR-Verlust und Tod über die Studiendauer beobachtet.

Bezüglich des Sicherheitsprofils konnte im Vergleich zur TESTING-Studie (hochdosierte systemische Kortikosteroide) in der Nefigard-Studie keine Häufung von schweren bis tödlichen Infektionen beobachtet werden (49). Es zeigte sich bei prädiabetischen Patienten in der Budesonid-Gruppe häufiger eine Verschlechterung bis hin zu einer diabetischen Stoffwechsellage, jedoch kein Neuauftreten von Diabetes. Die Nebenwirkungen, die jeweils nur einen Teil des gesamten Patientenkollektivs betrafen, waren im Wesentlichen bekannte Nebenwirkungen einer Behandlung mit Glukokortikoiden, wie z.B. Ödeme (17 %), Blutdruckanstieg, Muskelkrämpfe (12 %) oder Akne (11 %).

Wir konstatieren, dass die Risiken einer Therapie mit Nefecon deutlich niedriger sind bezüglich des Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Therapie mit systemischen Glukokortikoiden. Eine anhaltende Remission durch eine einmalige Therapie mit Nefecon scheint jedoch, wenn überhaupt, nur in seltenen Fällen möglich zu sein, so dass derzeit Daten zu einer Therapiewiederholung durch einen weiteren Behandlungszyklus von 9 Monaten erhoben werden (Nefigard- OLE).

Mit Nefecon steht erstmals ein deutlich nebenwirkungsärmeres, immunmodulierendes Medikament zur Verfügung. Durch das geringere Therapierisiko (im Vergleich zu systemischen Kortikosteroiden) und die neuen Daten (1, 50), die eine frühe Therapie mit Anstreben einer Remission und möglichst geringem Verlust von Nephronen nahe legen, sollten die aktuellen Therapiebestrebungen eine initiale, simultane Therapie mit gleichzeitiger Gabe eines immunmodulierenden Medikamentes und einer optimierten CKD-Therapie (incl. RAS/ Endothelin Rezeptor Blockade unter Hinzunahme eines SGLT2 Inhibitors) in Betracht ziehen. Die aktuellen KDIGO Guidelines werden diesbezüglich ebenfalls überarbeitet.

3.1.3.6 Immunsuppressive Therapie bei Patienten mit IgAN mit hohem, persistierenden Progressionsrisiko

Der folgende Abschnitt wurde für diese Leitlinie im Vergleich zum korrespondierenden Abschnitt der KDIGO Guideline aufgrund neuer Erkenntnisse und neuer Behandlungsmöglichkeiten in Deutschland, die von den Gegebenheiten weltweit abweichen, geprüft und modifiziert.

3.9	Empfehlung	Modifiziert 2024
Empfehlungsgrad: B ↑	Bei erwachsenen Patienten mit IgAN, die trotz einer maximal supportiven Behandlung und einer 9-monatigen Therapie mit TrF Budesonid (Nefecon) weiterhin ein hohes Progressionsrisiko aufweisen, kann unter sorgfältiger Nutzen/Risikoabwägung eine 6- monatige Steroidtherapie diskutiert werden. Das hohe Risiko einer therapiebedingten Toxizität muss mit den Patienten besprochen werden, insbesondere mit jenen, die eine eGFR <50 ml/min pro 1,73 m ² haben (19, 56-61).	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
Qualität der Evidenz: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Evidenztabelle S6 NEU	
	Konsensstärke: 100 %	

Es wurden weitere Literaturquellen hinzugefügt, die die Evidenz bestätigen (49, 51)

Die KDIGO 2021 Guideline gibt vor, dass eine systemische Immunsuppression mit Glukokortikoiden für IgAN-Patienten in Betracht gezogen werden kann, bei denen trotz maximaler unterstützender Behandlung weiterhin ein hohes Risiko für eine progressive CKD besteht.

Bei allen Patienten, bei denen eine systemische Immunsuppression mit Glukokortikoiden in Betracht gezogen wird, sollte eine ausführliche Diskussion über die Risiken und Vorteile der zur Verfügung stehenden Medikamente mit dem Patienten geführt werden, wobei zu berücksichtigen ist, dass bei Patienten mit einer eGFR <50 ml/min pro 1,73 m² die Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Behandlungseffekten unter einer Therapie mit Glukokortikoiden höher ist.

In dieser Leitlinie wird den Empfehlungen der KDIGO Guidelines hinzugefügt, dass eine systemische Immunsuppression mit Glukokortikoiden erst nach einer erfolgten Therapie mit Nefecon und dennoch persistierend sehr hohem Risiko in Erwägung gezogen werden sollte.

Patienten aus dem einzigen großen RCT, die einen Benefit der systemischen, Glukokortikoid Therapie gezeigt haben, hatten eine mittlere Proteinurie von 2.4g/d. Es besteht weiterhin Unklarheit bezüglich des Nutzens einer systemischen Glukokortikoidtherapie bei niedriger Proteinurie, insbesondere hinsichtlich der Risiko-Nutzen Bewertung und zu erwartenden schweren Nebenwirkungen (52). Die Ergebnisse der Nefigard Studie weisen jedoch darauf hin, dass der Benefit einer Therapie mit Nefecon auch bei geringer Proteinurie besteht. Mit Nefecon steht erstmals ein deutlich nebenwirkungsärmeres, immunmodulierendes Medikament zur Verfügung.

Diese Empfehlung wird aufgrund des erheblichen Toxizitätsrisikos der Therapie als schwach eingestuft. Die Qualität der Evidenz aus 4 RCTs, die eine Glukokortikoidtherapie mit einer unterstützenden Therapie verglichen haben, war für kritische und wichtige Ergebnisse (Gesamtmortalität, Nierenversagen, Infektion, Verdoppelung des Serumkreatinins und jährlicher GFR-Verlust) aufgrund von Studienbeschränkungen oder Ungenauigkeit (wenige Ereignisse) moderat. Die Qualität der Evidenz war auch für die komplette Remission aufgrund von Studieneinschränkungen und Inkonsistenz gering (I2 = 60%; ergänzende Tabelle S6 (53) (49, 54-57)).

Die Arbeitsgruppe gelangte zu der Erkenntnis, dass die Mehrheit der Patienten großen Wert auf den langfristigen Erhalt der Nierenfunktion legt. Allerdings kann die Toleranz für

Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit relativ erhaltener Nierenfunktion und einer asymptomatischen Proteinurie begrenzt sein. Daher ist es für Kliniker unerlässlich, eine ausführliche Diskussion über die Risiken und den Nutzen von Glukokortikoiden zu führen und dabei individuelle Patientenmerkmale zu berücksichtigen, die ein erhöhtes Toxizitätsrisiko mit sich bringen können. In den im Folgenden beschriebenen Studien wurden auch Todesfälle im Zusammenhang mit infektiösen Komplikationen beschrieben. Die Patienten müssen diesbezüglich ausführlich aufgeklärt werden.

Ältere, kleinere RCTs zeigten eine stärkere Reduktion der Proteinurie durch systemische Glukokortikoide im Vergleich zu einer alleinigen unterstützenden Therapie mit oder ohne einheitliche RAS-Blockade (55, 56, 58). Allerdings ist die Verlässlichkeit dieser Studien bzgl. der Wirksamkeit und Toxizität aufgrund niedriger Teilnehmerzahlen als gering einzustufen.

Die STOP-IgAN-Studie umfasste 162 Patienten und untersuchte die Auswirkungen einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie zur supportiven Therapie auf eine Reihe von Endpunkten bzgl. der Proteinurie und der eGFR. Nach drei Jahren zeigte sich bei Patienten mit zusätzlicher Immunsuppression eine höhere Rate an Remissionen bzgl. der Proteinurie (17 % vs. 5 %, $P < 0,001$). Dies schlug sich jedoch nicht in Unterschieden der eGFR nach 3 Jahren zwischen den beiden Behandlungsarmen nieder. Die Proteinurie lag zum Zeitpunkt der Randomisierung bei 1,6 g/d bzw. 1,8 g/d und im Laufe von drei Jahren kam es bei den Patienten in der Supportivbehandlungsgruppe nur zu einer mittleren, absoluten Abnahme der Nierenfunktion um 4,7 ml/min pro 1,73 m² (ca. 1,6 ml/min pro 1,73 m²/ Jahr), was den Nutzen einer rigorosen Supportivbehandlung der IgAN unterstreicht. Ein Patient verstarb infolge der immunsuppressiven Therapie. Die langfristigen Daten der STOP-IgAN-Kohorte, die nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7 Jahren erhoben wurden, zeigen, dass 48 % der Kohorte den Endpunkt von 40 % eGFR-Verlust, Nierenversagen oder Tod über diesen Zeitraum erreichten. Bei 25 % der Studienteilnehmer entwickelte sich ein Nierenversagen. Die zusätzliche Immunsuppression im Rahmen der Hauptstudie hatte keinen Einfluss auf das Langzeitergebnis bezüglich dieser Endpunkte (59).

Dies wurde ebenfalls durch eine Reihe von europäischen Beobachtungsstudien bestätigt (60) (61, 62).

Das größte verfügbare RCT mit Patienten mit hohem Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung (TESTING-Studie) stoppte die Aufnahme nach der Randomisierung von 262 der geplanten 750 Probanden, da in der Glukokortikoid-Gruppe ein um 11 % höheres Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bestand (95 % KI: 4,8 %–18,2 %) (49). Dies beinhaltete 2 Todesfälle im Zusammenhang mit infektiösen Komplikationen. Zum Zeitpunkt der Analyse trat der primäre Endpunkt (zusammengesetzt aus 40 % Reduktion der eGFR, Nierenversagen, Tod aufgrund einer Nierenerkrankung) in der Glukokortikoid-Gruppe signifikant seltener auf (HR: 0,37; 95 % KI: 0,17–0,85), was auf eine Wirksamkeit hindeutet. Die Patienten in der TESTING-Studie unterschieden sich von denen in der STOP-IgAN-Studie, was möglicherweise einige der beobachteten Unterschiede in der Toxizität und Wirksamkeit von Glukokortikoiden erklärt. Die Patienten waren fast alle asiatischer Abstammung, wiesen eine höhere mediane Proteinurie auf (2,5 g/d zu Studienbeginn) und die Probanden in der Placebogruppe verzeichneten eine hohe jährliche Abnahme der Nierenfunktion von -6,95 ml/min pro 1,73 m².

Die TESTING-Studie schloss Patienten bis zu einer eGFR von 20 ml/min pro 1,73 m² ein. Allerdings wiesen nur 26 randomisierte Patienten eine eGFR <30 ml/min pro 1,73 m² auf, und die Subgruppenanalysen waren durch den vorzeitigen Abbruch der Studie eingeschränkt. Daher ist der Nachweis der Wirksamkeit bei Patienten mit sehr niedriger eGFR gering, und die

Toxizität der Immunsuppression könnte in dieser Gruppe höher sein. Die TESTING-Studie hat die Aufnahme von Patienten mit einem dosisangepassten Schema fortgesetzt. Die Daten dieser Subgruppe wurden jüngst veröffentlicht (51). 241 Patienten mit einer mittleren Proteinurie von 2,48 g/d und einer eGFR von 65 ml/min/ 1.73m² waren entweder zu supportiver (CKD-) Therapie oder einer zusätzlichen Therapie mit 0.4 mg/kg/d Methylprednisolon randomisiert worden und wurden über im Mittel 2,5 Jahre nachverfolgt. In der Methylprednisolon Gruppe kam es seltener zu einem Auftreten des primären Endpunktes (7/121 vs. 22/120; Hazard Ratio [HR]: 0,24; 95 % Konfidenzintervall [CI]: 0,10–0,58, P < 0,002). Die Proteinurie lag in dieser Gruppe signifikant niedriger zum Ende der Beobachtungsphase und war mit einer geringeren eGFR-Abnahmerate gegenüber dem Ausgangswert assoziiert. Diese Vorteile gingen jedoch mit der Zeit verloren, nach Beendigung der Therapie kam es erneut zu einem Anstieg der Proteinurie. In der Methylprednisolon-Gruppe traten 7 schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse auf, in der Placebo-Gruppe 3 (HR: 1,97; 95 % KI: 0,49–7,90), darunter 5 Infektionen (1x tödlich) in der Methylprednisolon-Gruppe gegenüber 2 in der Placebo-Gruppe.

Diese Studie belegt, dass eine reduzierte Dosis von 0,4 g/kg Methylprednisolonäquivalent eine äquivalente Wirksamkeit zum hochdosierten Therapieschema zu haben scheint, so dass diese, falls eine solche Therapie in Erwägung gezogen wird, bevorzugt eingesetzt werden sollte.

Angesichts der derzeitigen Unsicherheit über die Sicherheit und Wirksamkeit der systemischen Glukokortikoid Therapie sollte allen Patienten, die trotz maximaler unterstützender Behandlung weiterhin einem hohen Risiko für eine progressive CKD ausgesetzt sind, die Möglichkeit geboten werden, an einer klinischen Studie teilzunehmen.

Tabelle 2. Glukokortikoidschemata, die in klinischen Studien zu IgAN verwendet wurden, bei denen einheitlich eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) eingesetzt wurde Hemmung. (1) Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global (TESTING): TESTING Low Dose Study is ongoing [NCT01560052], (2) Manno et al., Lv et al.

Studie	Medikation	Anfangsdosis	Dauer hohe Dosis	Reduktion	Gesamte Exposition
TESTING (52,56)	Methylprednisolon	0,6-0,8 mg/kg/d (pro Prüfer), gerundet auf die nächsten 4 mg. Maximal 48 mg/d	2 Monate	8 mg/Monat	6-8 Monate
TESTING Low dose (56)	Methylprednisolon	0,4 mg/kg/d, max. 32 mg	2 Monate	4 mg/Monat	6-9 Monate
Manno (58)	Prednison	1 mg/kg/d, maximal 75 mg/d	2 Monate	0,2 mg/kg/Monat	6 Monate
Lv (57)	Prednison	0,8-1 mg/kg/d	8 Wochen	5-10 mg/Tag alle 2 Wochen	8 Monate

Tabelle 3. Situationen, in denen Glukokortikoide vermieden werden oder mit großer Vorsicht verabreicht werden sollten. *Die Studie Therapeutic Evaluation of Steroide bei IgA-Nephropathie Global (TESTING)109 umfasste Patienten mit einer eGFR von 20-30 ml/min pro 1,73 m², aber nur 26 Patienten insgesamt hatten diesen Bereich der Nierenfunktion. Vordefinierte Untergruppen Wirksamkeits- und Toxizitätssignale waren nicht ausreichend und unterschieden nicht zwischen Patienten mit einer eGFR <30 ml/min pro 1,73 m². †Ein

hoher BMI wurde in der TESTING-Studie nicht ausdrücklich als Ausschlusskriterium genannt, aber der mittlere BMI lag bei $<24 \text{ kg/m}^2$. BMI, Body-Mass-Index; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; TB, Tuberkulose.

eGFR $<30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ *
Diabetes
Fettleibigkeit (BMI $>30 \text{ kg/m}^2$)†
Latente Infektionen (z. B. Virushepatitis, TB)
Sekundäre Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose)
Aktive peptische Ulzerationen
Unkontrollierte psychiatrische Erkrankung
Schwere Osteoporose

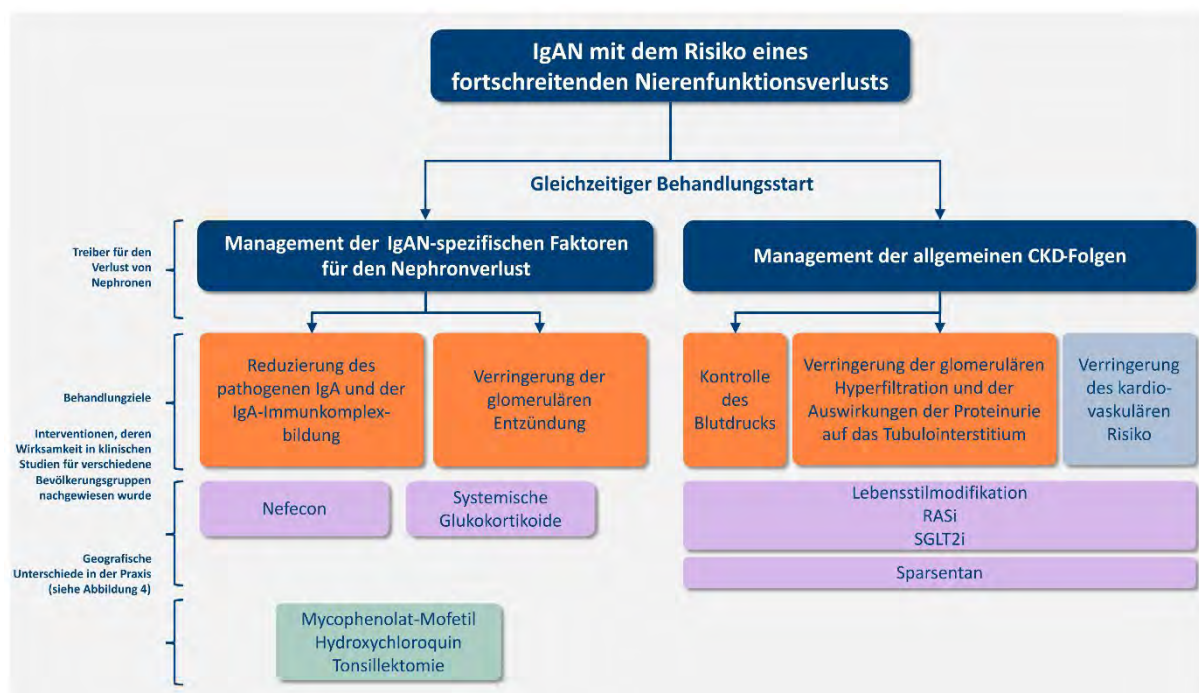


Abbildung 2.: Management von Patienten mit IgAN.

3.10	Allgemeine Empfehlungen zur immunsuppressiven Therapie	Modifiziert 2024
EK	• Eine kombinierte Therapie aus Steroiden und Cyclophosphamid (gefolgt von AZA) sollte nur bei Patienten mit RPGN-Verläufen in Erwägung gezogen werden. • Den erwachsenen Patienten mit IgAN und hohem Progressionsrisiko sollte eine Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten werden. • Das alleinige Vorliegen von Halbmonden in der Biopsie ohne Nierenfunktionsverlust sollte nicht automatisch zu einer Indikation zur Immunsuppression führen. • Eine systemische Glukokortikoid-Therapie sollte bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1.73m² vermieden oder sehr kritisch diskutiert werden. Alternative immunsuppressive Therapieansätze sollten beim Erwachsenen aufgrund der fehlenden Dokumentation von Effizienz in Studien nicht erfolgen (RTX, CNI, AZA, MMF (Ausnahme chinesische Patienten)) Tabelle 4 (63-70)	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

In dieser Leitlinie weisen wir explizit darauf hin, dass der einmalige Einsatz von Glukokortikoiden bei IgAN auf Basis der heute verfügbaren Daten keine Langzeitwirkung aufzuweisen scheint. Systemische Glukokortikoide sollten mit äußerster Vorsicht verabreicht oder in den in Tabelle 3 und (49) aufgeführten Situationen ganz vermieden werden.

Es gibt keine ausreichenden Belege für die Verwendung des MEST-C-Scores der Oxford-Klassifikation, um zu bestimmen, wann eine Glukokortikoid Therapie begonnen werden sollte. Es liegen keine Daten vor, die die Wirksamkeit oder geringere Toxizität von Glukokortikoid-Therapien im Wechsel mit anderen Therapien belegen. Die Behandlung mit Glukokortikoiden (Prednisonäquivalent $\pm 0,5$ mg/kg/Tag) sollte eine Prophylaxe gegen Pneumocystis-Pneumonie sowie einen Magen- und Knochenschutz gemäß den örtlichen Richtlinien umfassen.

Eine Tonsillektomie sollte nicht als Behandlung von IgAN bei kaukasischen Patienten durchgeführt werden. Eine Tonsillektomie wird vor allem in japanischen Richtlinien für die Behandlung von rezidivierender Tonsillitis bei Patienten mit IgAN empfohlen. Mehrere Studien aus Japan haben über eine verbesserte Nierenüberlebensrate und eine teilweise oder vollständige Remission von Hämaturie und Proteinurie nach alleiniger Tonsillektomie oder in Kombination mit Glukokortikoiden berichtet (Tabelle 5, Evidenztablette Tabelle S7 (22),(71-75)). Die einzige randomisierte Studie dazu aus Japan hat allerdings ebenfalls keinen Nutzen einer zusätzlichen Tonsillektomie gezeigt (72).

Tabelle 4. Andere pharmakologische Therapien, die bei IgAN untersucht wurden. (1) Hou et al. (63), (2) Hogg et al. (64), (3) Frisch et al. (65), (4) Maes et al. (66), (5) Vecchio et al. (76), (6) Liu et al. (77) ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; IgAN, immunoglobulin A nephropathy; MMF, mycophenolate mofetil; RCT, randomized controlled trial.

Agent	Empfohlene Verwendung	Bemerkungen
Thrombozyten-Aggregations-Hemmer	Nicht empfohlen	Kein dokumentierter Nachweis der Wirksamkeit
Antikoagulanzen	Nicht empfohlen	Kein dokumentierter Nachweis der Wirksamkeit
Azathioprin	Nicht empfohlen	Keine Belege für die Wirksamkeit als Monotherapie oder in Kombination mit Glukokortikoiden
Cyclophosphamid	Nicht empfohlen	Es sei denn, es handelt sich um eine rapid progressive IgAN
Calcineurin-Hemmer	Nicht empfohlen	Kein dokumentierter Nachweis der Wirksamkeit
Rituximab	Nicht empfohlen	Kein dokumentierter Nachweis der Wirksamkeit
Fischöl	Nicht empfohlen	Patienten, die Fischöl einnehmen möchten, sollten über die Dosis und die Formulierung informiert werden, die in den veröffentlichten klinischen Studien verwendet wurden, in denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.
Mycophenolat-Mofetil (MMF)	Chinesische Patienten Bei Patienten, bei denen Glukokortikoide in Betracht gezogen werden, kann MMF als glukokortikoidsparendes Mittel eingesetzt werden.	In einer einzigen in China durchgeführten RCT war MMF in Kombination mit niedrig dosierten Glukokortikoiden bei der Behandlung von inzidenter IgAN mit proliferativen histologischen Läsionen (E- oder C-Läsionen mit oder ohne Nekrose) in der Nierenbiopsie und einer Proteinurie von mehr als 1,0 g/Tag nicht schlechter als Standard-Glukokortikoide. In der Gruppe mit der Kombinationstherapie traten deutlich weniger glukokortikoidbedingte Nebenwirkungen auf. (1, 5)
	Nicht-chinesische Patienten Es gibt keine ausreichenden Beweise für den Einsatz von MMF	In den RCTs zu MMF bei nicht-chinesischen Patienten gab es keine Hinweise auf die Wirksamkeit einer MMF-Monotherapie. (2-5)
Hydroxychloroquin	Chinesische Patienten Bei Patienten, bei denen trotz optimierter CKD-Therapie ein hohes Risiko für ein Fortschreiten der Krankheit besteht	In einer kleinen, zeitlich begrenzten RCT, die in China durchgeführt wurde, reduzierte Hydroxychloroquin bei Patienten mit einer Proteinurie von 0,75-3,5 g/d trotz optimierter ACEi/ARB die Proteinurie nach 6 Monaten um 48 % gegenüber 10 % in der Placebogruppe. (6)
	Nicht-chinesische Patienten Es gibt keine ausreichenden Beweise für die Anwendung bei diesen Patienten	Hydroxychloroquin ist bei nicht-chinesischen Patienten nicht untersucht worden.

Tabelle 5. Regionale Anwendung der Tonsillektomie als Behandlung von IgAN. (1) Yang et al. (74), (2) Kawasaki et al. (73), (3) Hotta et al. (71), (4) Reid et al. (22), (5) Hirano et al. (75), (6) Kawamura et al. (78) eGFR, estimated glomerular filtration rate; IgAN, immunoglobulin A nephropathy; RCT, randomized controlled trial.

	Japanische IgAN	Chinesische IgAN	Kaukasische IgAN
Klinische Praxis	Wird routinemäßig durchgeführt (oft mit gepulsten Glukokortikoiden)	Nicht routinemäßig durchgeführt	Nicht durchgeführt
Bemerkungen	Mehrere Kohortenstudien (1-5), darunter eine große retrospektive Studie mit Propensity Matching (5), berichten über ein verbessertes Nierenüberleben nach Tonsillektomie. Eine einzelne RCT konnte keinen Unterschied in der eGFR nach einem Jahr beim Vergleich von Tonsillektomie mit Tonsillektomie und gepulsten Glukokortikoiden zeigen, und aus dieser Studie sind keine längerfristigen Daten verfügbar. (6)	Widersprüchliche Daten aus kleinen retrospektiven Kohortenstudien und einer kleinen RCT an einem Zentrum	Es liegen nur sehr wenige Daten zu dieser Bevölkerungsgruppe vor. Die verfügbaren Daten unterstützen nicht die Wirksamkeit der Tonsillektomie als Behandlung von IgAN bei kaukasischem Patienten.

3.1.4 Therapieempfehlungen von speziellen Krankheitsbildern und Situationen im Rahmen einer IgAN beim Erwachsenen

3.1.4.1 Nephrotisches Syndrom

3.11	Expertenmeinung	Geprüft 2024
EK	Nephrotisches Syndrom • Erwachsene Patienten mit IgAN und gleichzeitiger Minimal Change Disease (MCD)-ähnlicher Podozytopathie sollen entsprechend der Leitlinie für MCD behandelt werden. • Erwachsene Patienten mit nephrotischem Syndrom, deren Nierenbiopsie Merkmale einer mesangioproliferativen Glomerulonephritis (nicht aber einer Podozytopathie) aufweist, sollen genauso behandelt werden wie IgAN-Patienten, bei denen trotz maximaler supportiver Therapie ein hohes Risiko für eine progressive CKD besteht.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Selten weisen Patienten mit IgAN ein gleichzeitiges, nephrotisches Syndrom auf (Ödeme, Hypoalbuminämie und eine Proteinurie im nephrotischen Bereich > 3,5 g/d) mit mesangialen IgA-Ablagerungen parallel zu licht- und elektronenmikroskopischen Merkmalen einer MCD-ähnlichen Podozytopathie. Es ist unklar, ob es sich hierbei um eine spezifische podozytopathische Variante der IgAN oder um das Vorliegen einer MCD bei einem Patienten mit glomerulären, koinzidenten IgA-Ablagerungen handelt. Diese Patienten sollen gemäß den Empfehlungen für eine MCD (Kapitel 6) behandelt werden.

Patienten mit nephrotischem Syndrom, bei denen die Nierenbiopsie gleichzeitig Merkmale einer mesangioproliferativen Glomerulonephritis und keine Podozytopathie

aufweist, sollten genauso behandelt werden wie Patienten, bei denen trotz maximaler unterstützender Behandlung ein hohes Risiko für eine progressive CKD besteht.

Eine Proteinurie im nephrotischen Bereich ohne nephrotisches Syndrom reflektiert oft eine gleichzeitig bestehende, sekundäre, fokale, segmentale Glomerulosklerose (FSGS; z.B. bei gleichzeitiger Adipositas und unkontrollierter arterieller Hypertonie) oder eine ausgedehnte Glomerulosklerose mit tubulointerstitieller Fibrose.

3.1.4.2 Akutes Nierenversagen

3.12	Expertenmeinung	Geprüft 2024
EK	Akutes Nierenversagen • Eine akute Nierenfunktionseinschränkung, welche während einer Episode mit Makrohämaturie entsteht, sollte supportiv behandelt werden. • Es sollte eine (erneute) Nierenbiopsie diskutiert werden, wenn die akute Nierenfunktionseinschränkung nicht binnen der ersten 2 Wochen nach einer Episode mit Makrohämaturie regredient ist.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Eine akute Nierenfunktionseinschränkung kann bei IgAN- Patienten im Zusammenhang mit einer schweren Makrohämaturie auftreten, häufig in Verbindung mit einer Infektion der oberen Atemwege. Bei Patienten, bei denen sich die Nierenfunktion innerhalb von zwei Wochen nach Beendigung der Hämaturie nicht verbessert, sollte eine (erneute) Nierenbiopsie in Betracht gezogen werden. Die sofortige Behandlung einer akuten Niereninsuffizienz mit sichtbarer Hämaturie sollte sich auf die unterstützende Behandlung der akuten Niereninsuffizienz konzentrieren.

Eine IgAN kann auch mit einer akuten Nierenfunktionseinschränkung entweder de novo oder im Verlauf der natürlichen Krankheitsgeschichte aufgrund einer RPGN mit ausgedehnter Halbmondbildung auftreten, in der Regel ohne sichtbare Hämaturie. Wenn keine sichtbare Hämaturie vorliegt und andere Ursachen einer RPGN (z. B. ANCA-assoziierte Vaskulitis [AAV], Anti-Glomeruläre-Basalmembran-Krankheit [GBM]) und reversible Ursachen (z. B. Arzneimitteltoxizität, postrenale Problematik) ausgeschlossen wurden, sollte so schnell wie möglich eine Nierenbiopsie durchgeführt werden.

3.1.4.3 IgAN mit akutem RPGN-Verlauf

3.13	Expertenmeinung	Geprüft 2024
EK	RPGN - Die RPGN im Rahmen einer IgAN des Erwachsenen ist durch einen mehr als 50-prozentigen eGFR-Verlust über 3 Monate definiert. Bei einer akuten Nierenfunktionseinschränkung ohne Makrohämaturie sollten andere (nicht-IgAN) Ursachen einer RPGN (AAV, anti-GBM AK, reversible Ursachen wie Medikamentennebenwirkungen) ausgeschlossen werden. - Bleibt die Suche nach anderen Ursachen einer RPGN ohne Resultat, sollte eine (erneute) Nierenbiopsie erfolgen. - Im Falle einer RPGN bei IgAN sollte in Anlehnung an die Leitlinie für AAV eine Behandlung mit Cyclophosphamid und Steroiden (gefolgt von AZA) erfolgen. Für eine Behandlung mit Rituximab fehlt die Evidenz.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Eine rasch fortschreitende IgAN ist definiert als eine mind. 50 %-ige Abnahme der eGFR über 3 Monate, wobei andere Ursachen einer RPGN (z. B. AAV, Anti-GBM-Krankheit) und reversible Ursachen (z. B. Arzneimitteltoxizität) ausgeschlossen worden sind.

Eine Nierenbiopsie ist in diesen Fällen unerlässlich und zeigt in der Regel eine mesangiale und endokapilläre Hyperzellularität sowie einen hohen Anteil an Glomeruli, die von Halbmonden mit Bereichen fokaler Nekrose betroffen sind (meist >30-50% der Glomeruli).

Das Vorhandensein einzelner Halbmonde in einer Nierenbiopsie ohne gleichzeitige Veränderung des Serumkreatinins ist kein Hinweis auf eine rasch fortschreitende IgAN, jedoch ist eine engmaschige Überwachung dieser Patienten erforderlich, um eine Abnahme der GFR frühzeitig zu erkennen. In diesem Fall kann eine erneute (zweite) Nierenbiopsie in Betracht gezogen werden.

Patienten mit rasch fortschreitender IgAN sollte eine Behandlung mit Cyclophosphamid und Glukokortikoiden gemäß den Richtlinien für AAV (Kapitel 9) angeboten werden. Prophylaktische Maßnahmen, die mit einer Immunsuppression einhergehen sollten, werden in Kapitel 2 besprochen. Es gibt bisher keine ausreichenden Belege für die Verwendung von Rituximab zur Behandlung der rasch fortschreitenden IgAN.

3.1.4.4 Empfehlungen zur Schwangerschaftsplanung bei PatientInnen mit IgAN

3.14	Expertenmeinung	Modifiziert 2024
EK	• Im Vorfeld der Schwangerschaft sollte eine Schwangerschaftsberatung erfolgen. • Vor Eintreten der Schwangerschaft sollte das Beenden der RAS-Blockade und des SGLT2 Hemmers besprochen und der Blutdruck sollte vor Eintreten der Schwangerschaft optimal mit alternativen Blutdruckmedikamenten eingestellt werden. • Bei Patientinnen mit hohem Risiko der Progression trotz optimaler supportiver Therapie ist eine immunsuppressive Behandlung vor Eintreten der Schwangerschaft möglicherweise einer Notfalltherapie in der Schwangerschaft vorzuziehen.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Der folgende Abschnitt wurde um die für die Therapie der IgAN neu zugelassenen Medikamente für diese Leitlinie ergänzt. Die IgAN ist eine Erkrankung, die überwiegend bei jungen Erwachsenen auftritt, und allen Frauen im gebärfähigen Alter sollte eine Beratung vor der Empfängnis angeboten werden. Die Beratung vor der Schwangerschaft sollte ein Gespräch über die Beendigung der Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) und Endothelin-Rezeptor Antagonisten (ERA, DEARA) sowie des SGLT2 Hemmers beinhalten. Die Blutdruckkontrolle sollte vor der Empfängnis mit alternativen blutdrucksenkenden Medikamenten optimiert werden. RASi, ERA (bzw. DEARA) und SGLT2 Hemmer dürfen nicht während Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden. Auch das Absetzen von Nefecon ist zu diskutieren, da dieses nicht in der Schwangerschaft empfohlen wird. Bei Frauen mit hohem Risiko für eine progressive CKD kann trotz maximaler unterstützender Behandlung eine Immunsuppression zur Optimierung der immunologischen Aktivität und zur Verringerung der Proteinurie vor der Empfängnis einer Notfall-Immunsuppression während der Schwangerschaft vorzuziehen sein.

3.1.5 Wichtige Forschungsfragen

Im Angesicht der neuen aufkommenden Therapieoptionen wird es essenziell sein, Biomarker und bessere Prognose Scores zu finden, die uns helfen sollen, zum einen die Heterogenität der Erkrankung besser zu definieren, aber auch Behandlungsindikationen für die unterschiedlichen neuen Therapieansätze festzulegen. Biomarker, die helfen würden, den Verlauf und auch das Ansprechen auf eine Therapieform zu definieren, wären von großem Nutzen. Es stellen sich des Weiteren viele Fragen bezüglich des exakten pathophysiologischen Mechanismus und des exakten Einflusses der verschiedenen Medikamente auf die Pathophysiologie.

Es befinden sich weitere Substanzen zur Behandlung der IgAN in klinischer Prüfung. Dabei handelt es sich mit Sibeprenlimab (VISIONARY), Zigakibart (BEYOND), Atacicept (ORIGIN3) um Substanzen, die das Signalling über das BAFF/APRIL System beeinflussen. Ein weiterer Ansatzpunkt, die Blockade von Komponenten der Komplementkaskade, wird mit den Substanzen Iptacopan (APPLAUSE), Sefaxersen (IMAGINATION) und Ravulizumab (I CAN) untersucht. Ebenfalls befindet sich noch ein weiterer Endothelin- Rezeptor Antagonist mit Atrasentan (ALIGN) in Prüfung. Zusätzlich zu dieser Fülle klinischer Studien werden neue

PHASE III Studien mit Povetacicept (RAINIER), Felzartamab und Mezagitamab (jeweils CD38 Antikörper) erwartet.

3.2 IgAN im Kindesalter

Für diese Leitlinie werden Kinder als Personen die jünger als 18 Jahre alt sind, definiert. Im Vergleich zu Erwachsenen präsentiert sich die pädiatrische IgA-Nephropathie mit einem akuterem Krankheitsbild und histologisch mit stärkerer Entzündung und weniger starken chronischen Schäden. Die Behandlung der kindlichen IgAN wird nur durch wenige randomisiert kontrollierte Studien gestützt. Der Mangel an Evidenz ist auf die Heterogenität der Krankheit, ihre interethnische Variabilität und die Schwierigkeit der Extrapolation von Daten aus Studien mit Erwachsenen zurückzuführen, da die Erkrankung bei Kindern vom Erwachsenen abweichende Merkmale aufweist. Unsere Leitliniengruppe empfiehlt an dieser Stelle in Ergänzung zur KDIGO 2021 Guideline, dass Kinder und Jugendliche von pädiatrischen Nephrologen behandelt werden sollten.

3.2.1 Empfehlungen zur Diagnosesicherung

Üblicherweise manifestiert sich die IgAN im Kindesalter durch eine Infekt-assoziierte Hämaturie, mit oder ohne Proteinurie und variabler Nierenfunktionseinschränkung. Andere Ursachen einer Hämaturie (z.B. Nierensteine, Harnwegsinfektion, Hyperkalziurie oder Hyperzitraturie) sollten ausgeschlossen werden. Eine Makrohämaturie wird bei Kindern häufiger festgestellt als im Erwachsenenalter (79, 80). Wir stellen in Ergänzung zur KDIGO 2021 Leitlinie fest, dass die Proteinurie mittels einer Bestimmung der UPCR im ersten Morgenurin quantifiziert werden sollte, da eine 24 Stunden Urinsammlung im Kindesalter besonders Fehler lastig ist.

3.15	Empfehlungen zur Diagnosesicherung der IgAN im Kindesalter	Modifiziert 2024
EK	Bei Kindern sollte eine Nierenbiopsie bei Vorliegen einer anhaltenden (> 4 Wochen) Hämaturie und Proteinurie (in der Regel $\geq 0,5\text{g/g}$ Kreatinin) durchgeführt werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Bei Kindern mit einer anhaltenden oder wiederkehrenden Hämaturie und einer UPCR zwischen 0,2-0,5 mg/g für mehr als 4 Wochen kann eine Nierenbiopsie erwogen werden. In der vorliegenden Leitlinie wird an dieser Stelle die allgemeiner, gehaltene Empfehlung der KDIGO 2021 Guideline in Anlehnung an die hierzulande bestehenden Empfehlungen präzisiert.

Kinder haben bei der Diagnose im Allgemeinen eine höhere eGFR, eine geringere Proteinausscheidung im Urin und eine stärkere Hämaturie als Erwachsene.

Das Ausmaß der mesangialen und endokapillären Hyperzellularität und Entzündung scheint bei Kindern ausgeprägter als bei Erwachsenen zu sein (81-84). Gleichzeitig ist der Anteil der tubulointerstitiellen Fibrose bei Kindern weniger stark ausgeprägt (85). Nierenbiopsien sollten, wann immer möglich nach der MEST-C Klassifikation charakterisiert werden. Der Beginn einer immunsuppressiven Therapie vor Diagnosesicherung durch eine Nierenbiopsie wird nicht empfohlen.

3.2.2 Empfehlungen zur Therapie der IgAN im Kindesalter

Es gibt starke Hinweise für einen Nutzen der RAS-Blockade bei Kindern (86). Alle Kinder mit IgAN und einer UPCR >200 mg/g (>20 mg/mmol) sollten eine ACEi- oder ARB-Therapie, Ratschläge bezüglich einer natriumarmen Diät, einer optimalen Lebensweise und der Blutdruckkontrolle erhalten.

Eine optimierte, supportive Therapie ist auch im Kindesalter essenziell. Bei Kindern mit IgAN und einer CKD im Stadium G1 sollte der Blutdruck im Normbereich liegen, bezogen auf <90. Perzentile für Alter, Geschlecht und Körpergröße. In der vorliegenden Leitlinie wird gegenüber der KDIGO 2021 Leitlinie ergänzt, dass ab einer CKD 2 die Blutdruckziele tiefer anzusetzen sind. Gelegenheitsblutdrücke sollten dann bei Kindern mit einer UPCR > 0,5g/g unter der 50. Perzentile für Alter, Geschlecht und Körpergröße bzw. unter der 75sten Perzentile in einer 24 Stunden Messung angestrebt werden. Da der Gelegenheitsblutdruck in der Regel höher liegt als der mittlere Wert der 24 Stunden Blutdruckmessung werden hier unterschiedliche Zielbereiche angesetzt.

Moderate körperliche Aktivität, Nikotinkarenz und die Normalisierung des Körpergewichtes werden ebenfalls im Rahmen einer optimalen supportiven Therapie empfohlen.

Es ist allgemein anerkannt, dass die Behandlung von IgAN mit Immunsuppression bei Erwachsenen und Kindern unterschiedlich ist, und dass bei Kindern der Einsatz von Immunsuppressiva, insbesondere von Glukokortikoiden, weit verbreitet ist. Es fehlen jedoch RCTs, um dies zu belegen.

Die überwiegend aus retrospektiven Studien gewonnenen Erkenntnisse legen nahe, dass die Behandlung mit Glukokortikoiden (plus secondline-Immunsuppression) zu einer Verbesserung des Nierenüberlebens führt (79, 87). Dennoch sollte eine hochdosierte Glukokortikoid Therapie individuell betrachtet und Nutzen und Risiken kritisch besprochen und gegeneinander abgewogen werden.

Bei Kindern mit einer Proteinurie >1 g/d oder UPCR >1 g/g (100 mg/mmol) und/oder mesangialer Hyperzellularität (bzw. aktiven Läsionen) behandeln die meisten pädiatrischen Nephrologen zusätzlich zur RAS-Blockade mit Glukokortikoiden ab dem Zeitpunkt der Diagnose. Die deutsche Leitliniengruppe ergänzt hier, dass bei Kindern mit einer Proteinurie >2g/g eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden erfolgen sollte. Es ist auch vertretbar bei Patienten mit einer Proteinurie zwischen 1-2 g/g den Effekt einer RAS-Blockade über 3 Monate abzuwarten.

Die Dauer der Behandlung ist nicht festgelegt, aber es wird in der Regel 4 Wochen 1-2 mg/kg/d (max. 80 mg/d) orales Prednison/Prednisolon (oder Äquivalent), gefolgt von einer alternierenden Gabe über 4-6 Monate angewandt. Es werden auch Therapien mit intravenösem Methylprednisolon eingesetzt (80, 81, 83, 88).

Es gibt kaum Belege für den Einsatz von nicht-glukokortikoidalen Immunsuppressiva zusätzlich zu Glukokortikoiden, aber dies kann in schwereren Fällen in Betracht gezogen werden. Das Therapieziel sollte bei einer Proteinurie <0,2g/g liegen.

3.16	Empfehlungen zur Behandlung der IgAN im Kindesalter	Modifiziert 2024
EK	• Alle Kinder mit IgAN und einer Proteinurie ($>0,2\text{g/g}$ Kreatinin) sollen eine RAS-Blockade, sowie eine optimierte supportive Therapie erhalten (inkl. Vermeidung kochsalzreicher Nahrungsmittel, Gewichtsoptimierung, sportliche Aktivität und Blutdruckkontrolle je nach CKD-Stadium). • Bei Kindern mit einer UPCR $>1\text{g/g}$ kann eine Therapie mit systemischen, oralen Glukokortikoiden erwogen werden. Bei Patienten mit UPCR $>2\text{g/g}$ Kreatinin sollte eine Therapie mit Kortikosteroiden durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer Proteinurie zwischen $1\text{-}2\text{g/g}$ kann zunächst der Erfolg einer optimierten supportive Therapie mit maximal verträglicher RAS-Blockade über 3 Monate abgewartet werden. Die übliche Glukokortikoid-Dosierung sollte bei $1\text{-}2\text{ mg/kg/d}$ (max. 80 mg/d) für 4 Wochen mit einer anschließenden alternierenden Gabe über 4-6 Monate liegen.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Auch nach Eintreten einer Remission sollten die Kinder regelmäßig kontrolliert werden, da Rückfälle auch nach längerer Zeit nicht ausgeschlossen werden können.

Zum heutigen Zeitpunkt gibt es noch keine randomisiert, kontrollierten Daten zur Wirksamkeit von Nefecon für die Behandlung der kindlichen IgAN (47). Hinsichtlich der neueren Daten bei Erwachsenen, die darauf hindeuten, dass auch niedrigere, systemische Glukokortikoid Dosierungen zu gleichwertigen Behandlungseffekten (im Vergleich zur Hochdosistherapie) führen, sollte auch ein weniger hoch dosiertes Behandlungsschema erwogen werden (51).

Kindern, die nicht auf eine supportive Therapie und Glukokortikoidgaben ansprechen, sollte wann immer möglich, die Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten werden. Auch können alternative, immunsuppressive Schemata (MMF, CNI etc.) in Erwägung gezogen werden.

3.2.3 Behandlung von speziellen Formen

Wie bei Erwachsenen kann die IgAN mit MCD im Kindesalter auftreten und sollte analog zu den Empfehlungen des steroidempfindlichen nephrotischen Syndroms (SSNS; Kapitel 5 und International Pediatric Nephrology Association clinical practice recommendations (IPNA CPRs) des SSNS) behandelt werden.

Auch hat eine rapid progrediente IgAN im Kindesalter eine ebenso schlechte Prognose wie beim Erwachsenen, so dass trotz begrenzter Evidenz diesen Patienten eine Behandlung mit Glukokortikoiden (in der Regel als Methylprednisolon-Pulsen) und Cyclophosphamid angeboten werden sollte (81, 83, 89).

3.17	Empfehlungen zur Behandlung von speziellen Formen der IgAN im Kindesalter	Geprüft 2024
EK	• Kinder mit nephrotischem Syndrom und Veränderungen wie bei einer Minimal Change Erkrankung in der Biopsie, die mit IgA-Ablagerungen einhergehen, sollen gemäß den Empfehlungen zur Behandlung des nephrotischen Syndroms im Kindesalter (Kapitel 5) behandelt werden. • Kinder mit IgAN und RPGN sollten mit systemischen Glukokortikoiden (in Form von Methylprednisolon Pulsen) und Cyclophosphamid behandelt werden.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

3.2.4 Nachsorge der IgAN im Kindesalter

3.18	Empfehlungen zur Nachsorge der IgAN im Kindesalter	Modifiziert 2024
EK	• Als Behandlungsziel sollte eine UPCR < 0,2 g/g Kreatinin angestrebt werden. • Konsequente Blutdruckeinstellung (ab CKD2): Bei einer UPCR > 0,5g/g sollten die Gelegenheitsblutdrücke unter der 50. Perzentile für Alter, Geschlecht und Körpergröße bzw. unter der 75sten Perzentile in einer 24 Stunden Messung angestrebt werden. • Es sollen regelmäßige, nephrologische Kontrollen auch nach kompletter Remission durchgeführt werden, da Rezidive auch noch nach vielen Jahren auftreten können.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

3.3 Immunglobulin A Vaskulitis mit renaler Beteiligung (IgAVN) beim Erwachsenen

Die IgA-Vaskulitis, vormals als Henoch-Schönlein-Purpura bezeichnet, stellt eine Form der Vaskulitis dar, die durch IgA-Ablagerungen in den Blutgefäßen des betroffenen Gewebes gekennzeichnet ist. Die IgAV manifestiert sich häufig an den kleinen Blutgefäßen der Haut, der Gelenke, des Darms und der Nieren. In seltenen Fällen kann sie zudem die Lunge und das zentrale Nervensystem betreffen. Bei Erwachsenen manifestiert sich die Erkrankung mitunter schwerwiegender und in Form von Schüben. Die Beteiligung der Nieren bei IgAVN ist histopathologisch nicht von einer klassischen IgAN ohne Hautmanifestationen zu unterscheiden. Die deutsche Leitliniengruppe ergänzt, dass im Vergleich zur reinen IgAN bei Patienten mit IgAV und renaler Beteiligung häufiger eine endokapilläre Hyperzellularität und mehr Halbmondformationen zu finden sein können (90).

Das vorliegende Kapitel beinhaltet Leitlinien für die Behandlung von Erwachsenen mit IgAV-assoziiierter Nephritis (IgAVN). Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Evidenzbasis bei IgAVN äußerst begrenzt ist. Daher ist man gezwungen, Daten von IgAN auf IgAVN zu extrapolieren, obwohl man sich des Zusammenhangs zwischen diesen beiden Krankheiten noch immer nicht vollständig im Klaren ist. Bezüglich der Behandlung der extrarenalen Organbeteiligungen, insbesondere der gastrointestinalen Vaskulitis und der pulmonalen Blutung, die lebensbedrohlich sein können und unabhängig von einer

Nierenbeteiligung eine immunsuppressive Therapie erfordern, können an dieser Stelle keine spezifischen Empfehlungen gegeben werden.

3.3.1 Diagnose einer IgAVN beim Erwachsenen

Im Erwachsenenalter gibt es keine Kriterien für die Diagnose der IgAVN. In der klinischen Praxis werden somit oftmals die für das Kindesalter beschriebenen Kriterien angewandt (91, 92).

Bei Erwachsenen mit einem für IgAV typischen vaskulitischen Hautausschlag sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden, wenn Hinweise auf eine persistierende und/oder signifikante Nephritis, RPGN, Proteinurie > 0,5 g/d und/oder eine eingeschränkte Nierenfunktion bestehen. An dieser Stelle gleicht unsere Leitliniengruppe das Ausmaß der Proteinurie (von 1 auf 0,5 g/d) dem für diese Leitlinie bestehenden Standard an.

Bei allen erwachsenen Patienten mit IgAVN sollte geprüft werden, ob sich die IgAVN sekundär aufgrund einer anderen, behandlungsbedürftigen Erkrankung manifestiert hat. Aus Sicht unserer Leitliniengruppe sollte zudem in Ergänzung zur KDIGO 2021 Leitlinie nach einer Episode einer rein extrarenalen IgAV ein Urinmonitoring über 6 Monate erfolgen, um die Entwicklung einer ansonsten unbemerkten Nierenbeteiligung zu erfassen (93) (*S2k-Leitlinie Immunglobulin A (Purpura Schönlein-Henoch) Vaskulitis. 2022*)

3.19	Empfehlungen zur Diagnose einer IgAVN beim Erwachsenen	Modifiziert 2024
EK	• Bei einer kutanen IgA Vaskulitis des Erwachsenen sollte eine Nierenbiopsie erfolgen, wenn sich eine anhaltende und klinisch signifikante Nephritis zeigt mit RPGN oder einer Proteinurie >0,5 g/d mit/ohne Nierenfunktionseinschränkung. • Alle erwachsenen Patienten mit IgAVN sollten auf das Vorliegen sekundärer Ursachen untersucht werden. • Bei allen erwachsenen Patienten mit IgAVN sollten alters- und geschlechtsadaptierte Untersuchungen zum Malignom Screening erfolgen. • Nach einer Episode von extra renaler IgAVN sollte über mind. 6 Monate ein Urinmonitoring erfolgen	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

3.3.2 Prognose der IgAVN bei Erwachsenen

Retrospektive Daten aus einer begrenzten Anzahl kleiner Registerstudien haben unkontrollierte Hypertonie und das Ausmaß der Proteinurie bei der Erstuntersuchung und während der Nachsorge als Prädiktoren für ein schlechtes Nierenoutcome bei Erwachsenen mit IgAVN identifiziert (94-96). Die Oxford-Klassifikation wurde für die IgAVN bisher nicht validiert. Das International IgAN Prediction Tool ist bisher nicht für die Prognoseerfassung bei IgAVN ausgelegt (97). Zuletzt wurde der Nutzen des MEST-C Scores für Patienten mit IgAVN untersucht. Dabei hatte sich gezeigt, dass bei Patienten, die immunsuppressiv behandelt wurden der E1 Score mit einer initialen Verbesserung, gefolgt von einem zunehmenden Nierenfunktionsverlust assoziiert war (98).

3.20	Empfehlungen zur Prognose einer IgAVN beim Erwachsenen	Geprüft 2024
EK	• Der Verlauf von Blutdruck und Proteinurie sollten als Prädiktoren für das renale Outcome kontrolliert werden. • Der Oxford MEST-C Score sollte derzeit nicht zur Abschätzung der Prognose herangezogen werden, da er für die IgAVN noch nicht validiert wurde. • Das Internationale Risk prediction tool sollte nicht für die Prognoseberechnung der IgAVN verwendet werden.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

3.3.3 Therapie der IgAVN bei Erwachsenen

3.3.3.1 Prävention einer Nephritis bei IgAVN bei Erwachsenen

3.21	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑	Glukokortikoide sollen nicht zur Prävention einer Nephritis bei Patienten mit extrarenaler IgAV verwendet werden (101-107)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
Qualität der Evidenz: Moderat ⊕⊕⊖⊖	Evidenztabelle S8	
	Konsensstärke: 100 %	

Die vorliegende Empfehlung betont die Notwendigkeit einer sorgfältigen Abwägung der Risiken einer Glukokortikoid-Behandlung ohne zusätzlichen Nutzen für die Prävention einer Glomerulonephritis bei IgAV. Es wurde eine ein Update der Cochrane Analyse von 2015 hinzugefügt, die die Evidenz bestätigt: (99)

Aufgrund des fehlenden Nutzens und der gut dokumentierten Risiken im Zusammenhang mit Glukokortikoiden konnte die Arbeitsgruppe deren Einsatz zur Prävention von Nephritis bei IgAV nicht befürworten. Die Qualität der Belege wurde ebenfalls bewertet. Diese Empfehlung basiert auf Ergebnissen aus RCTs von moderater Qualität. In randomisierten kontrollierten Studien, in denen Prednison mit Placebo oder einer unterstützenden Therapie bei Patienten mit IgAV verglichen wurde, wurde nicht über kritische und wichtige Endpunkte wie Gesamtmortalität, Nierenversagen und vollständige Remission berichtet. Für die Entwicklung und das Fortbestehen einer Nierenerkrankung unter Glukokortikoid Therapie konnten ebenfalls nur eine mäßige Evidenz identifiziert werden. Allerdings bestehen Bedenken aufgrund von Studieneinschränkungen, insbesondere im Hinblick auf die unzureichende Verblindung sowie eine zu erwartende Ungenauigkeit bei einer geringen Anzahl der erreichten Endpunkte. (ergänzende Tabelle S8, (99-105)).

Die Evidenzlage hinsichtlich der Wirksamkeit von Strategien zur Verhinderung der Entwicklung von IgAVN bei Erwachsenen mit IgAV ist unzureichend. Bei Kindern hingegen gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass der prophylaktische Einsatz von Glukokortikoiden bei extrarenaler IgAV die Häufigkeit einer Nierenbeteiligung nicht verringert. In einer randomisierten kontrollierten Studie mit 352 Kindern mit IgAVN führte eine frühzeitige Behandlung mit Prednisolon 12 Monate nach Krankheitsbeginn nicht zu einer Verringerung

der Prävalenz von Proteinurie (100). Dieses Ergebnis wurde in einer weiteren Studie mit 171 Kindern bestätigt, bei denen eine frühzeitige Anwendung von Prednisolon die Entwicklung einer Nephritis nicht verhindern konnte (105). Eine Meta-Analyse aus fünf RCTs, in denen insgesamt 789 Kinder auf die Auswirkungen von kurz wirksamen Glukokortikoiden (2–4 Wochen) auf die Verhinderung einer persistierenden Nephritis untersucht wurden, kam zu dem Schluss, dass eine solche Behandlung mit Glukokortikoiden bei Auftreten der Erkrankung keinen präventiven Effekt auf das Auftreten einer persistierenden Nephritis hat (101).

3.3.3.2 Behandlung einer Nephritis bei IgAV beim Erwachsenen

Der nachfolgende Expertenkonsens fasst die Expertenüberlegungen zur Therapie der IgAVN beim Erwachsenen zusammen.:

3.22	Expertenmeinung	Geprüft 2024
EK	• Alle erwachsenen Patienten mit einer IgAV assoziierten Nephritis (IgAVN) sollten analog zu den Empfehlungen der IgAN beim Erwachsenen eine optimale supportive (CKD-) Therapie erhalten. • Erwachsenen Patienten mit einer IgAVN, die nach einer optimierten supportiven Therapie > 3 Monate weiter ein hohes Progressionsrisiko mit einer Proteinurie >1g/d aufweisen, kann, analog zu den Empfehlungen bei IgAN, eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden unter einer ausführlichen Nutzen/Risiko Abwägung angeboten werden. • Das Vorliegen von Halbmonden ohne Nierenfunktionsverlust in der Biopsie sollte nicht automatisch zu einer immunsuppressiven Therapie führen. • Der MEST-C Score sollte nicht zur Therapieentscheidung bezüglich einer Immunsuppression herangezogen werden. • Nach ausführlicher Nutzen- und Risikoabwägung sollte eine IgAVN mit RPGN beim Erwachsenen mit Glukokortikoiden und/oder Cyclophosphamid behandelt werden. Im Falle eines Nichtansprechens kann eine weitere Therapie mit alternativen Immunsuppressiva (Rituximab, MMF oder Calcineurin-Inhibitoren) erwogen werden. • Die Möglichkeit einer Plasmaseparation sollte bei RPGN und lebensbedrohlichen, extrarenalen Organbeteiligungen der IgAV beim Erwachsenen evaluiert werden (99, 106-108)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

3.3.3.3 Spezielle Situation: IgAVN mit RPGN-Verlauf

Die potenziellen Risiken und der Nutzen einer Immunsuppression sollten individuell mit dem Patienten evaluiert und diskutiert werden. Patienten, die einer Behandlung zustimmen, sollten gemäß den Leitlinien für eine AAV behandelt werden (vgl. Kapitel 10). IgAVN sowie IgAVN mit RPGN können mit einer signifikanten extrarenalen Beteiligung einhergehen, darunter pulmonale, gastrointestinale und Hautmanifestationen. Dies kann die Notwendigkeit alternativer immunsuppressiver Strategien nach sich ziehen. Die Datenlage ist unzureichend, um die Wirksamkeit eines Plasmaaustauschs bei IgAVN mit RPGN zu definieren. In unkontrollierten Fallserien wird die Möglichkeit beschrieben, dass ein Plasmaaustausch zusätzlich zur Glukokortikoid Therapie die Genesung von Patienten mit lebensbedrohlichen oder organbedrohenden, extrarenalen Komplikationen der IgAV beschleunigen könnte.

Kliniker werden auf die Leitlinien der American Society for Apheresis verwiesen, die Empfehlungen zum Plasmaaustausch bei IgAV enthalten.

3.3.3.4 Forschungsempfehlungen

Es wird empfohlen, den MEST-C-Score der Oxford-Klassifikation und das International IgAN Prediction Tool bei IgAVN zu validieren. Im Gegensatz zur IgAN existieren derzeit nur wenige klinische Studien zu neuen Therapien bei der IgAVN. Die BIOVAS-Studie (biologic agents in non-ANCA vasculitis) ist möglicherweise die größte ihrer Art und untersucht drei verschiedene Biologika (Infliximab, Tocilizumab und Rituximab) bei 140 Patienten (Kinder und Erwachsene) mit refraktärer Vaskulitis (einschließlich IgAV), die von 15 Vaskulitis-Zentren im Vereinigten Königreich und Irland rekrutiert wurden. In Anbetracht der vorläufigen Beobachtungsdaten, die auf einen potenziellen Nutzen von Rituximab hindeuten, wird ein spezielles prospektives RCT von Rituximab bei IgAV empfohlen. Es wird empfohlen, die derzeit bei IgAN untersuchten Wirkstoffe auch bei IgAVN bei Erwachsenen und Kindern auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit zu prüfen.

3.4 IgAVN im Kindesalter

Für diese Leitlinie werden Kinder als Personen die jünger als 18 Jahre alt sind, definiert. Es wird anerkannt, dass post-pubertäre Kinder in mancher Hinsicht einen ähnlichen Verlauf und ein ähnliches Ansprechen auf eine Behandlung haben können wie Erwachsene mit IgAV, aber es gibt derzeit nicht genügend Daten, um zu empfehlen, dass sie wie Erwachsene mit IgAV behandelt werden sollen.

Zur Erfassung einer Nierenbeteiligung sollte bei allen Kindern mit IgAV ein Urinstatus sowie eine Blutdruckmessung erfolgen. Bei Proteinurie und/oder arterieller Hypertonie sollte eine weiterführende Diagnostik durchgeführt werden. Nach abgelaufener IgA Vaskulitis soll der Urin und der Blutdruck auch ohne vorherige Nephritis immer mittels eines Urinstatus über 6 -12 Monate kontrolliert werden, da sich eine Nierenbeteiligung verzögert manifestieren kann. Für diese Leitlinie wird ergänzt, dass zur Klassifizierung der IgAV im Kindesalter die von Ozen et al. formulierten europäischen Empfehlungen zur Klassifikation und Behandlung der IgAV verwendet werden sollen (91)

3.4.1 Diagnose der IgAVN im Kindesalter:

3.23	Expertenmeinung	Geprüft 2024
EK	- Die Mehrheit der Kinder, die eine Nephritis entwickeln, tun dies innerhalb von 3 Monaten nach Manifestation. Dennoch sollte eine Überwachung des Urins für 6 Monate und optimalerweise für 12 Monate ab dem ersten Auftreten der systemischen Erkrankung erfolgen. - Bei großer Proteinurie, eingeschränkter eGFR oder > 3 Monate persistierender Proteinurie (> 0,5 g/g Kreatinin) sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Abweichend von den Kriterien einer IgAV lässt sich eine IgAVN nur durch eine Nierenbiopsie sichern.

3.4.2 Prognose der IgAVN im Kindesalter:

Eine renale Beteiligung mit Mikro-/Makrohämaturie, Proteinurie, nephritisch-nephrotischem Syndrom kann bei bis zu 80 % der Patienten auftreten und hat im Falle milder Ausprägung meist eine gute Prognose (109-111). Allerdings kann eine anhaltende Nephritis zu schweren Nierenschäden führen (111).

3.4.3 Therapie der IgAVN im Kindesalter:

Indikationen für die Behandlung von IgAVN bei Kindern wurden kürzlich als Ergebnis einer europäischen Konsortialinitiative veröffentlicht (91). Es gibt keine Daten, die den Einsatz von Glukokortikoiden zur Vorbeugung von Nephritis bei Kindern mit IgAV, aber leichten oder fehlenden Anzeichen einer Nierenbeteiligung unterstützen (112, 113). Kinder im Alter von mehr als 10 Jahren weisen häufiger eine Proteinurie im nicht-nephrotischen Bereich und eine eingeschränkte Nierenfunktion auf (114).

3.24	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Glukokortikoide sollen nicht zur Prävention einer Nephritis bei Kindern mit extrarenaler IgAV verwendet werden (101-107)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
Qualität der Evidenz: Moderat ⊕⊕⊖⊖	Evidenztabelle S8	
	Konsensstärke: 100 %	

Aufgrund der Mehrheit der Daten im Kindesalter haben wir o.g. Empfehlung dem Kapitel zur Therapie der IgAVN im Kindesalter hinzugefügt. Moderate Evidenz, hohes Risiko der Steroidtherapie vs fehlendem Nutzen bezüglich der Prävention einer Nephritis. Es wurde eine ein Update der Cochrane Analyse von 2015 hinzugefügt, die die Evidenz bestätigt: (99)

3.25	Expertenmeinung	Modifiziert 2024
EK	• Kinder mit IgAVN und persistierender Proteinurie > 0,5g/g Kreatinin sollten mit einem ACEi oder ARB behandelt werden. • Bei mäßig ausgeprägter Nephritis und histologisch akuter glomerulärer Inflammation sollte eine Glukokortikoidtherapie über 8-12 Wochen (inklusive Tapering) eingesetzt werden. • Bei schwerer Nephritis (große Proteinurie, eGFR < 60 ml/min/1.73m²) und/oder histologischem Nachweis von Halbmonden >50% sollten Methylprednisolonpulse, gefolgt von oralen Glukokortikoiden in Kombination mit Cyclophosphamid (iv) oder Calcineurin-Inhibitoren oder MMF über 3-6 Monate verabreicht werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Diese Empfehlung auf Basis eines Expertenkonsens wurde im Rahmen dieser Leitlinie modifiziert. Sie ergänzt die in der KDIGO 2021 vorgegebenen Empfehlungen um Details und formuliert die in KDIGO 2021 sehr allgemein gehaltenen Formulierungen aus.

Bei Kindern mit IgAVN und RPGN-Verlauf sollte ein regelmäßiges Monitoring (eGFR, Urinanalyse, Blutdruck) über einen Zeitraum von ca. 5 Jahren nach der initialen Episode erfolgen. Wenn die initiale Episode eine spezifische Behandlung zur Folge gehabt hat, sollten diese Kontrollen über einen erheblich längeren Zeitraum ausgeweitet werden.

3.4.4 Forschungsempfehlungen IgAVN (im Kindes- und Erwachsenenalter)

Im starken Kontrast zu der Fülle an klinischen, randomisiert, kontrollierten Studien im Bereich der adulten IgAN finden sich für die Behandlung der IgAVN nur sehr wenige, laufende Studien, sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter. Es sollte auf dem Boden der bestehenden Daten auch eine prospektive RCT zum Stellenwert von Rituximab für die Behandlung der IgAVN durchgeführt werden.

3.5 Literatur

1. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, Mercer A, Osmaston K, Saleem MA, et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2023;18(6):727-38.
2. Wong K, Pitcher D, Braddon F, Downward L, Steenkamp R, Annear N, et al. Effects of rare kidney diseases on kidney failure: a longitudinal analysis of the UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) cohort. *Lancet (London, England)*. 2024;403(10433):1279-89.
3. Stamellou E, Nadal J, Hendry B, Mercer A, Seikrit C, Bechtel-Walz W, et al. Long-term outcomes of patients with IgA nephropathy in the German CKD cohort. *Clinical kidney journal*. 2024;17(8):sfæ230.
4. Stamellou E, Seikrit C, Tang SCW, Boor P, Tesar V, Floege J, et al. IgA nephropathy. *Nature reviews Disease primers*. 2023;9(1):67.
5. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney international*. 2017;91(5):1014-21.
6. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney international*. 2014;86(4):828-36.
7. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4):728-35.
8. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(4):752-61.
9. Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(10):3068-74.
10. Pesce F, Diciolla M, Binetti G, Naso D, Ostuni VC, Di Noia T, et al. Clinical decision support system for end-stage kidney disease risk estimation in IgA nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(1):80-6.
11. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(10):2800-8.
12. Xie J, Kiryluk K, Wang W, Wang Z, Guo S, Shen P, et al. Predicting progression of IgA nephropathy: new clinical progression risk score. *PLoS One*. 2012;7(6):e38904.

13. Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, Masutani K, Tsuchimoto A, Noguchi H, et al. Development and validation of a prediction rule using the Oxford classification in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(12):2082-90.
14. Chen T, Li X, Li Y, Xia E, Qin Y, Liang S, et al. Prediction and Risk Stratification of Kidney Outcomes in IgA Nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(3):300-9.
15. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med*. 2019;179(7):942-52.
16. Lafayette R, Barbour S, Israni R, Wei X, Eren N, Floege J, et al. A phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of atacicept for treatment of IgA nephropathy. *Kidney international*. 2024;105(6):1306-15.
17. Thompson A, Carroll K, L Al, Floege J, Perkovic V, Boyer-Suavet S, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(3):469-81.
18. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2003;139(4):244-52.
19. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10017):435-43.
20. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(5):728-41.
21. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Hara M, Shimada N, Sekizuka K, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor antagonist and calcium antagonist on urinary podocytes in patients with IgA nephropathy. *Am J Nephrol*. 2000;20(5):373-9.
22. Reid S, Cawthon PM, Craig JC, Samuels JA, Molony DA, Strippoli GF. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(3):CD003962.
23. Li PK, Leung CB, Chow KM, Cheng YL, Fung SK, Mak SK, et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;47(5):751-60.
24. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E, Morales E, Hernandez E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(6):1578-83.
25. Shi X, Chen X, Liu S, Zhuang Y, Zhang Y. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor on IgA nephropathy and the influencing factors. *Zhonghua nei ke za zhi [Chinese journal of internal medicine]* 41(6):399-403, 2002. 2002;41(6):399-403.
26. Horita Y, Tadokoro M, Taura K, Suyama N, Taguchi T, Miyazaki M, et al. Low-dose combination therapy with temocapril and losartan reduces proteinuria in normotensive patients with immunoglobulin a nephropathy. *Hypertens Res*. 2004;27(12):963-70.

27. Woo KT, Lau YK, Wong KS, Chiang GS. ACEI/ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephritis. *Kidney Int.* 2000;58(6):2485-91.
28. Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, Bao H, Zeng C, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(4):1479-85.
29. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2007;18(12):3177-83.
30. Kanno Y, Okada H, Saruta T, Suzuki H. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol.* 2000;54(5):360-5.
31. Lennartz DP, Seikrit C, Wied S, Fitzner C, Eitner F, Hilgers RD, et al. Single versus dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with IgA nephropathy. *Journal of nephrology.* 2020;33(6):1231-9.
32. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet.* 1999;354(9176):359-64.
33. Inker LA, Mondal H, Greene T, Masaschi T, Locatelli F, Schena FP, et al. Early Change in Urine Protein as a Surrogate End Point in Studies of IgA Nephropathy: An Individual-Patient Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(3):392-401.
34. Geng DF, Sun WF, Yang L, En G, Wang JF. Antiproteinuric effect of angiotensin receptor blockers in normotensive patients with proteinuria: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014;15(1):44-51.
35. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4s):S117-s314.
36. 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 (London, England).* 2022;400(10365):1788-801.
37. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England journal of medicine.* 2023;388(2):117-27.
38. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
39. Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial indicates effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021.
40. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, Alpers CE, Bieler S, Chae DW, et al. 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 (London, England).* 2023;402(10417):2077-90.
41. Kohan DE, Barratt J, Heerspink HJL, Campbell KN, Camargo M, Ogbaa I, et al. Targeting the Endothelin A Receptor in IgA Nephropathy. *Kidney international reports.* 2023;8(11):2198-210.
42. Tycová I, Hrubá P, Maixnerová D, Girmanová E, Mrázová P, Straňavová L, et al. Molecular profiling in IgA nephropathy and focal and segmental glomerulosclerosis. *Physiological research.* 2018;67(1):93-105.

43. Lehrke I, Waldherr R, Ritz E, Wagner J. Renal endothelin-1 and endothelin receptor type B expression in glomerular diseases with proteinuria. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001;12(11):2321-9.
44. Heerspink HJL, Jardine M, Kohan DE, Lafayette RA, Levin A, Liew A, et al. Atrasentan in Patients with IgA Nephropathy. *The New England journal of medicine*. 2024.
45. Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Diva U, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2023;401(10388):1584-94.
46. Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Cattran D, Floege J, et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NeflgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney international*. 2023;103(2):391-402.
47. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Floege J, Tesař V, Trimarchi H, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2023;402(10405):859-70.
48. Wimbury D, Muto M, Bhachu JS, Scionti K, Brown J, Molyneux K, et al. Targeted-release budesonide modifies key pathogenic biomarkers in immunoglobulin A nephropathy: insights from the NEFIGAN trial. *Kidney international*. 2024;105(2):381-8.
49. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, Jha V, Hooi LS, Monaghan H, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;327(19):1888-98.
50. Rivedal M, Nordbø OP, Haaskjold YL, Bjørneklett R, Knoop T, Eikrem Ø. Lifetime progression of IgA nephropathy: a retrospective cohort study with extended long-term follow-up. *BMC nephrology*. 2025;26(1):32.
51. Kim D, Lv J, Hladunewich M, Jha V, Hooi LS, Monaghan H, et al. The Efficacy and Safety of Reduced-Dose Oral Methylprednisolone in High-Risk Immunoglobulin A Nephropathy. *Kidney international reports*. 2024;9(7):2168-79.
52. Pei G, Tan J, Tang Y, Tan L, Zhong Z, Zhou L, et al. Corticosteroids or immunosuppressants were not superior to supportive care in IgA nephropathy patients with mild proteinuria. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(24):e20513.
53. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2225-36.
54. Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(5):432-42.
55. Lv J, Zhang H, Chen Y, Li G, Jiang L, Singh AK, et al. 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*. 2009;53(1):26-32.
56. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(12):3694-701.
57. Natale P, Palmer SC, Ruospo M, Saglimbene VM, Craig JC, Vecchio M, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3:CD003965.

58. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353(9156):883-7.
59. Rauen T, Wied S, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2020;98(4):1044-52.
60. Rivedal M, Haaskjold YL, Eikrem Ø, Bjørneklett R, Marti HP, Knoop T. Use of corticosteroids in Norwegian patients with immunoglobulin a nephropathy progressing to end-stage kidney disease: a retrospective cohort study. *BMC nephrology*. 2024;25(1):42.
61. Ștefan G, Stancu S, Zugravu A, Petre N, Secăreanu S, Popa O, et al. Immunosuppressive therapy versus supportive care in IgA nephropathy patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Medicine*. 2022;101(36):e30422.
62. Storrar J, Chinnadurai R, Sinha S, Kalra PA. The epidemiology and evolution of IgA nephropathy over two decades: A single centre experience. *PloS one*. 2022;17(9):e0268421.
63. Hou JH, Le WB, Chen N, Wang WM, Liu ZS, Liu D, et al. Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(6):788-95.
64. Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC, Sibley R, Kumar S, Fervenza FC, et al. Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):783-91.
65. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, Markowitz G, D'Agati V, Radhakrishnan J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(10):2139-45.
66. Maes BD, Oyen R, Claes K, Evenepoel P, Kuypers D, Vanwalleghem J, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int*. 2004;65(5):1842-9.
67. Hou FF, Xie D, Wang J, Xu X, Yang X, Ai J, et al. Effectiveness of Mycophenolate Mofetil Among Patients With Progressive IgA Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e2254054.
68. Peng XJ, Zheng WM, Fu R, Huang YH, Deng MH, Tao SS, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in the treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25(7):788-801.
69. Stefan G, Mircescu G. Hydroxychloroquine in IgA nephropathy: a systematic review. *Ren Fail*. 2021;43(1):1520-7.
70. Han SY, Jung CY, Lee SH, Lee DW, Lee S, Kim CD, et al. A multicenter, randomized, open-label, comparative, phase IV study to evaluate the efficacy and safety of combined treatment with mycophenolate mofetil and corticosteroids in advanced immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Res Clin Pract*. 2022;41(4):452-61.
71. Hotta O, Taguma Y, Kurosawa K, Sudo K, Suzuki K, Horigome I. Early intensive therapy for clinical remission of active IgA nephropathy: a three-year follow-up study. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1993;35(8):967-73.
72. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K, Hirano K, et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse

- therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(8):1546-53.
73. Kawasaki Y, Takano K, Suyama K, Isome M, Suzuki H, Sakuma H, et al. Efficacy of tonsillectomy pulse therapy versus multiple-drug therapy for IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(11):1701-6.
74. Yang D, He L, Peng X, Liu H, Peng Y, Yuan S, et al. The efficacy of tonsillectomy on clinical remission and relapse in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Ren Fail*. 2016;38(2):242-8.
75. Hirano K, Matsuzaki K, Yasuda T, Nishikawa M, Yasuda Y, Koike K, et al. Association Between Tonsillectomy and Outcomes in Patients With Immunoglobulin A Nephropathy. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e194772.
76. Vecchio M, Bonerba B, Palmer SC, Craig JC, Ruospo M, Samuels JA, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(8):CD003965.
77. Liu LJ, Yang YZ, Shi SF, Bao YF, Yang C, Zhu SN, et al. Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(1):15-22.
78. Fujinaga S, Hirano D, Mizutani A, Sakuraya K, Yamada A, Sakurai S, et al. Predictors of relapse and long-term outcome in children with steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab treatment. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(4):671-6.
79. Yata N, Nakanishi K, Shima Y, Togawa H, Obana M, Sako M, et al. Improved renal survival in Japanese children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(6):905-12.
80. Selewski DT, Ambruzs JM, Appel GB, Bomback AS, Matar RB, Cai Y, et al. Clinical Characteristics and Treatment Patterns of Children and Adults With IgA Nephropathy or IgA Vasculitis: Findings From the CureGN Study. *Kidney Int Rep*. 2018;3(6):1373-84.
81. Cambier A, Rabant M, Peuchmaur M, Hertig A, Deschenes G, Couchoud C, et al. Immunosuppressive Treatment in Children With IgA Nephropathy and the Clinical Value of Podocytopathic Features. *Kidney Int Rep*. 2018;3(4):916-25.
82. Network WGoIIIN, Society TRP, Coppo R, Troyanov S, Camilla R, Hogg RJ, et al. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int*. 2010;77(10):921-7.
83. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, Awazu M, Hattori S, Nakanishi K, et al. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(3):511-7.
84. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, Takekoshi Y, Honda M, Awazu M, et al. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(1):101-9.
85. Haas M, Rahman MH, Cohn RA, Fathallah-Shaykh S, Ansari A, Bartosh SM. IgA nephropathy in children and adults: comparison of histologic features and clinical outcomes. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(8):2537-45.
86. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6):1880-8.

87. Coppo R. Biomarkers and targeted new therapies for IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(5):725-31.
88. Yoshikawa N, Ito H. Combined therapy with prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole for paediatric patients with severe IgA nephropathy--is it relevant for adult patients? *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(5):1097-9.
89. Lv J, Yang Y, Zhang H, Chen W, Pan X, Guo Z, et al. Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(12):2118-25.
90. Friedrich J, Bellmann M, Klank D, Porubsky S, Bergner R. Clinical and histological comparison of IgA nephritis and renal IgA vasculitis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2024;40(1):182-92.
91. Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis--the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(9):1607-16.
92. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):936-41.
93. Pillebout E, Sunderkötter C. IgA vasculitis. *Seminars in immunopathology.* 2021;43(5):729-38.
94. Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schonlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(6):993-1003.
95. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schonlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1271-8.
96. Shrestha S, Sumingan N, Tan J, Alhous H, McWilliam L, Ballardie F. Henoch Schonlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population. *QJM.* 2006;99(4):253-65.
97. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al. Application of the International IgA Nephropathy Prediction Tool one or two years post-biopsy. *Kidney international.* 2022;102(1):160-72.
98. Barbour SJ, Coppo R, Er L, Pillebout E, Russo ML, Alpers CE, et al. Histologic and Clinical Factors Associated with Kidney Outcomes in IgA Vasculitis Nephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2024;19(4):438-51.
99. Hahn D, Hodson EM, Craig JC. Interventions for preventing and treating kidney disease in IgA vasculitis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2023;2(2):Cd005128.
100. Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A, Bayliss K, Pike K, Tizard J. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schonlein Purpura (HSP). *Arch Dis Child.* 2013;98(10):756-63.
101. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schonlein Purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(8):CD005128.
102. Huber AM, King J, McLaine P, Klassen T, Pothos M. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schonlein Purpura [ISRCTN85109383]. *BMC Med.* 2004;2:7.

103. Islek I, Sezer T, Totan M, editors. The effect of profilactic prednisolon therapy on renal involvement in henoch schonlein vasculitis [abstract]. XXXVI Congress of the European Renal Association European Dialysis & Transplant Association; 1999 Sep 5-8; 1999; Madrid, Spain.
104. Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr.* 1992;151(2):140-4.
105. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Antikainen M, Merenmies J, Rajantie J, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schonlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2006;149(2):241-7.
106. Augusto JF, Sayegh J, Delapierre L, Croue A, Tollis F, Cousin M, et al. Addition of plasma exchange to glucocorticosteroids for the treatment of severe Henoch-Schonlein purpura in adults: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(5):663-9.
107. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher.* 2016;31(3):149-62.
108. Nguyen B, Acharya C, Tangpanithandee S, Miao J, Krisanapan P, Thongprayoon C, et al. Efficacy and Safety of Plasma Exchange as an Adjunctive Therapy for Rapidly Progressive IgA Nephropathy and Henoch-Schönlein Purpura Nephritis: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4).
109. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T, et al. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schonlein purpura: a 6-month prospective study. *Arch Dis Child.* 2010;95(11):871-6.
110. de Almeida JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, Koch VH, Silva CA. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(3):259-66.
111. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet (London, England).* 1992;339(8788):280-2.
112. Chartapisak W, Opastiraku S, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schonlein purpura: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2009;94(2):132-7.
113. Chartapisak W, Opastirakul S, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schonlein Purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD005128.
114. Hennies I, Gimpel C, Gellermann J, Moller K, Mayer B, Dittrich K, et al. Presentation of pediatric Henoch-Schonlein purpura nephritis changes with age and renal histology depends on biopsy timing. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(2):277-86.

Kapitel 4

Membranöse Glomerulonephritis (MGN)

Kapitel 4 Membranöse Glomerulonephritis (MGN)

Inhalt von Kapitel 4

4.0	Empfehlungen.....	4-1
4.1	Membranöse Glomerulonephritis.....	4-3
4.1.1	Diagnose	4-3
4.1.2	Prognose.....	4-6
4.1.3	Behandlung.....	4-9
4.2	Behandlung spezieller Situationen	4-15
4.2.1	Rezidivbehandlung	4-15
4.2.2	Initiale Therapieresistenz	4-16
4.2.3	Evaluation von Patienten mit membranöser Glomerulonephritis vor und nach Nierentransplantation.....	4-17
4.2.4	Antikoagulation bei Patienten mit membranöser Glomerulonephritis	4-19
4.2.5	Algorithmus zum Management von Kindern mit MGN.....	4-20
4.3	Literatur	4-22

Dieses Kapitel enthält Diagnostik- und Behandlungsempfehlungen für erwachsene Patienten mit membranöser Glomerulonephritis (MGN). Zugrunde gelegt wurden die Empfehlungen der KDIGO Leitlinie von 2021.

4.0 Empfehlungen

4.1	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Eine Nierenbiopsie zur Absicherung der Diagnose einer membranösen GN bei Patienten mit nephrotischem Syndrom (NS) sollte nicht standardmäßig erfolgen, wenn ein positiver anti-PLA₂R Antikörpertest vorliegt (1-4). Eine Nierenbiopsie sollte bei fehlendem PLA₂R Antikörpernachweis und/oder untypischem Verlauf durchgeführt werden (Abbildung 2). Alle erwachsenen Patienten mit diagnostizierter, membranöser Glomerulonephritis sollten unabhängig von den nachgewiesenen Auto-Antikörpern auf das Vorliegen von Begleiterkrankungen untersucht werden. Es sollten Malignome (altersorientiert und bevölkerungsbezogen), Infektionen durch Hepatitis-Viren, HIV oder Treponema pallidum, eine Sarkoidose, Exposition von NSAR, Gold oder Penicillamin, ein SLE oder andere Systemerkrankungen ausgeschlossen werden.	

4.2	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Das Risiko eines Nierenfunktionsverlustes bei erwachsenen Patienten mit membranöser GN sollte durch laborchemische und klinische Kriterien evaluiert werden (5-10).	
4.3	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Alle erwachsenen Patienten mit primärer, membranöser GN sollten eine optimale CKD-Therapie erhalten. Eine immunsuppressive Therapie sollte den Patienten mit einem erhöhten Progressionsrisiko der Nierenkrankheit vorbehalten bleiben (Tabelle s.u.) Eine immunsuppressive Behandlung bei erwachsenen Patienten mit primärer membranöser GN, normaler eGFR und nephrotischem Syndrom ist nicht unmittelbar nötig, sofern kein weiterer Risikofaktor einer voranschreitenden Erkrankung vorliegt oder schwerwiegende Komplikationen eines nephrotischen Syndroms (z.B. akutes Nierenversagen, Infektionen oder Thromboembolien) aufgetreten sind.	
4.4	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Erwachsene Patienten mit primärer, membranöser GN, einer Proteinurie > 3,5g/d und mindestens einem Risikofaktor für Progression (z.B. S-Albumin <25 g/l oder anti-PLA ₂ R-Antikörper > 50 RU/ml) sollen mit Rituximab ODER Cyclophosphamid mit alternierenden Glukokortikoiden über 6 Monate ODER einer CNI basierten Therapieform für > 6 Monate behandelt werden. Die Wahl des Therapieschemas sollte an das zu erwartende Progressionsrisiko adaptiert werden (5, 10-26)	
4.5	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Kontrollen des PLA ₂ R Antikörpertiters 3-6 Monate nach Therapiebeginn können zur Überprüfung der Therapieeffizienz und ggf. Therapieoptimierung verwendet werden.(12, 15) (Abbildung 4 Therapiekontrolle)	
4.6	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Bei primär erfolgreicher Rituximabgabe sollte bei Auftreten eines Rezidivs erneut Rituximab verabreicht werden. Bei initialer Therapie mit CNIs oder CYC sollte individuell nach Rücksprache mit einem Expertenzentrum über die weiterführende Therapie entschieden werden.	
4.7	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Im Falle einer initial behandlungsresistenten MGN soll nach genanntem Schema vorgegangen werden (siehe Abbildung 6).	

4.8	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	• Vor der Transplantation sollte der Antikörperstatus (z.B. anti-PLA₂R-Antikörper/anti-THSD7A-Antikörper) bestimmt werden (Abbildung 7). • Das Risiko einer Rekurrenz der MGN im Transplantat sollte durch die aktuelle Messung der Serumantikörper vor Transplantation abgeklärt werden. • Auch die initiale Eigennierenbiopsie sollte bezüglich der Färbbarkeit gegen PLA₂R geprüft werden. • Nach der Transplantation sollen monatliche Kontrollen der Proteinurie erfolgen, wenn der Antikörperstatus zuvor unbekannt war. • Im Falle einer Proteinurie > 1g/d sollte nach der Transplantation eine Biopsie des Transplantates erfolgen • Der Antikörperstatus sollte alle 1-3 Monate nach Transplantation kontrolliert werden. Bei Titeranstieg sollte eine Transplant-Nierenbiopsie in Betracht gezogen werden. • Im Falle einer Rekurrenz im Transplantat sollte eine maximale, supportive Therapie mit einer RAS-Blockade durchgeführt werden. Im Falle einer Proteinurie > 1g/d sollte eine Therapie mit einer 2-maligen Gabe von Rituximab (je 1 g an Tag 1 und 15) erfolgen.	
4.9	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Eine prophylaktische Antikoagulation bei Patienten mit MGN sollte geprüft werden (Abbildung 8). Das thromboembolische Risiko sollte gegenüber dem Blutungsrisiko abgewogen werden (50).	

4.1 Membranöse Glomerulonephritis

4.1.1 Diagnose

4.1	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Eine Nierenbiopsie zur Absicherung der Diagnose einer membranösen GN bei Patienten mit nephrotischem Syndrom (NS) sollte nicht standardmäßig erfolgen, wenn ein positiver anti-PLA₂R Antikörpertest vorliegt (1-4). Eine Nierenbiopsie sollte bei fehlendem PLA₂R Antikörpernachweis und/oder untypischem Verlauf durchgeführt werden (Abbildung 2). Alle erwachsenen Patienten mit diagnostizierter, membranöser Glomerulonephritis sollten unabhängig von den nachgewiesenen Auto-Antikörpern auf das Vorliegen von Begleiterkrankungen untersucht werden. Es sollten Malignome (altersorientiert und bevölkerungsbezogen), Infektionen durch Hepatitis-Viren, HIV oder Treponema pallidum, eine Sarkoidose, Exposition von NSAR, Gold oder Penicillamin, ein SLE oder andere Systemerkrankungen ausgeschlossen werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Eine Nierenbiopsie gilt als der Goldstandard zur Diagnosesicherung einer glomerulären Erkrankung. Bei Patienten mit membranöser GN (MGN) stellt der Antikörper gegen den Phospholipase A2-Rezeptor (PLA₂R) einen Biomarker dar, der eine hohe diagnostische

Genauigkeit aufweist. Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom und Nachweis dieser Antikörper ist somit eine Nierenbiopsie, die nur dem Zweck der Sicherung der Diagnose dient, nicht mehr zwingend notwendig. Wenn jedoch aufgrund der Anamnese und der klinischen Hintergrundinformationen der Verdacht auf andere Ursachen des nephrotischen Syndromes besteht, sollte weiterhin eine Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt werden.

In einer Metaanalyse von neun Studien, welche insgesamt 710 Patienten mit MGN und 1.502 Kontrollpersonen umfasste, konnte eine Sensitivität eines positiven Anti-PLA₂R-Antikörpertests für die Diagnose der MGN von 0,78 sowie eine Spezifität von 0,99 festgestellt werden (1). Eine weitere Studie an einem Zentrum bestätigte diese hohe Genauigkeit (Sensitivität von 64 %, Spezifität von 99 %, 95% KI 0,96-1,0), was mit der diagnostischen Wertigkeit einer Nierenbiopsie vergleichbar ist (2).

Der Mehrwert einer Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung der MGN wurde bei 97 anti-PLA₂R positiven Patienten untersucht, die keine Hinweise auf sekundäre Ursachen aufwiesen (3). Bei allen Patienten bestätigte sich die Diagnose der MGN. Bei 60 Patienten mit einer initialen eGFR von >60 ml/min/1,73 m² wurde durch die Biopsie lediglich bei zwei Patienten eine gleichzeitig bestehende, diabetische Nephropathie oder FSGS nachgewiesen, wobei diese Befunde keinen Einfluss auf deren Behandlung hatten. Unter den 37 Patienten mit einer eGFR <60 ml/min pro 1,73 m² wurden bei fünf Patienten zusätzliche Befunde gesichert (akute interstitielle Nephritis (n = 1), diabetische Nephropathie (n = 1), akute tubuläre Nekrose (n = 1), FSGS (n = 2) mit zellulären Halbmonden (n = 1)). Eine weitere Studie bestärkt die Erkenntnis, dass bei Anti-PLA₂R-Antikörper-positiven Patienten mit normaler eGFR eine Nierenbiopsie die weitere Therapie nicht relevant beeinflusst (4).

Weitere Details zum Anti-PLA₂R-Antikörpertest sind in Abbildung 1. Die Abbildungen 1 und 2 geben Aufschluss über die Frage, wann bei einem Anti-PLA₂R-Antikörper-positiven Patienten eine Nierenbiopsie in Betracht gezogen werden sollte. Bei Patienten, die Anti-PLA₂R-Antikörper-negativ sind, sollte eine Nierenbiopsie mit Färbung der Biopsie für das PLA₂R-Antigen durchgeführt werden. Bei Seronegativität kann dies eine Anti-PLA₂R-Antikörper-assoziierte MGN dennoch aufdecken. Es wurde zum Beispiel die Hypothese aufgestellt, dass Antikörper in der Frühphase der MGN im Serum nicht nachweisbar sein können, da sie von den Nieren abgefangen werden und dann erst nach einer längeren Nachbeobachtungszeit im Serum erscheinen.

Derzeit stehen keine hinreichenden Daten zur Verfügung, um auch die Verwendung von Anti-THSD7A-Antikörpern oder anderen, neueren Autoantikörpern als diagnostischen Biomarker für die MGN anstelle einer Biopsie zu empfehlen.

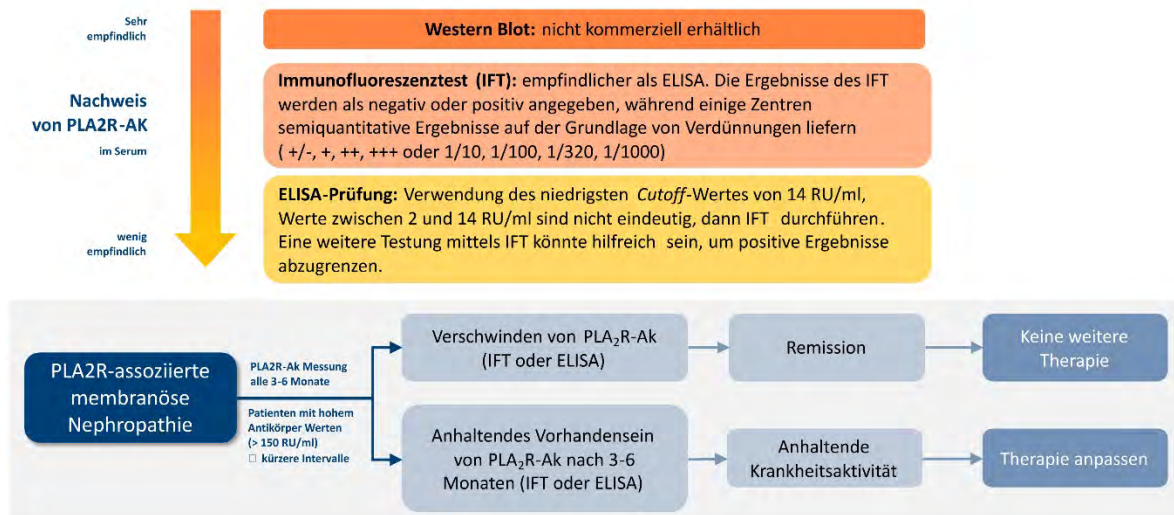


Abbildung 1. Leitfaden für die Verwendung und Interpretation des Anti-PLA₂R-Antikörpertests bei Patienten mit bekannter Anti-PLA₂R-assoziiierter MN. * Hohe Titer (ELISA) sind mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer Spontanremission und einer höheren Wahrscheinlichkeit des Nichtansprechens auf niedrig dosiertes Rituximab assoziiert. ELISA, Enzym-linked immunosorbent assay; PLA₂Rab, Antikörper gegen den M-Typ Phospholipase A₂-Rezeptor.

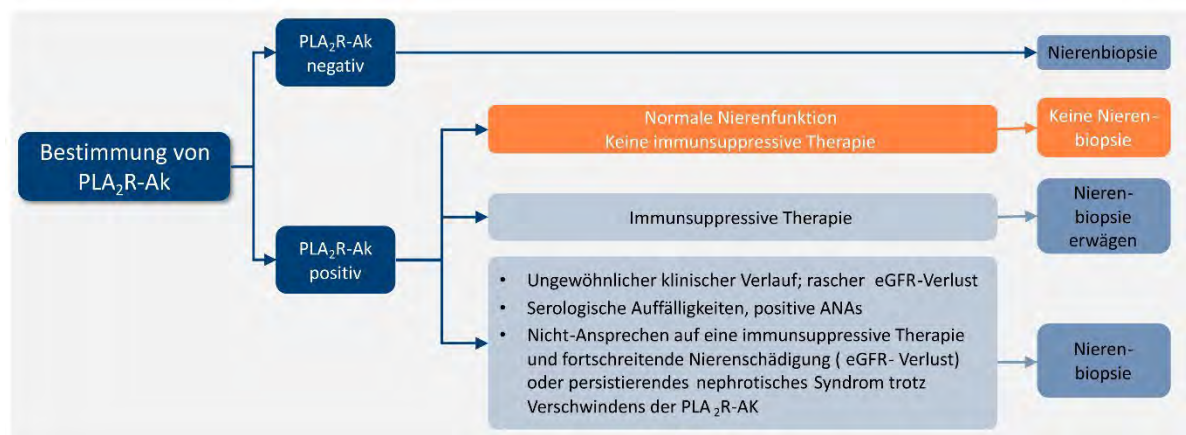


Abbildung 2. Wann sollte bei einem Patienten mit Anti-PLA₂R-Antikörper eine Nierenbiopsie in Betracht gezogen werden? *Bei der Entscheidung über die Durchführung einer Nierenbiopsie müssen die Risiken einer Biopsie berücksichtigt werden. Die Entscheidung beruht auf den Präferenzen von Patienten und Arzt. Diese Entscheidung zur Durchführung einer Nierenbiopsie könnte in naher Zukunft mit der Entwicklung der molekularen Diagnostik revidiert werden, die eine bessere Vorhersage der Ergebnisse für eine personalisierte Medizin ermöglichen könnte. eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; PLA₂Rab, Antikörper gegen den M-Typ Phospholipase A₂-Rezeptor.

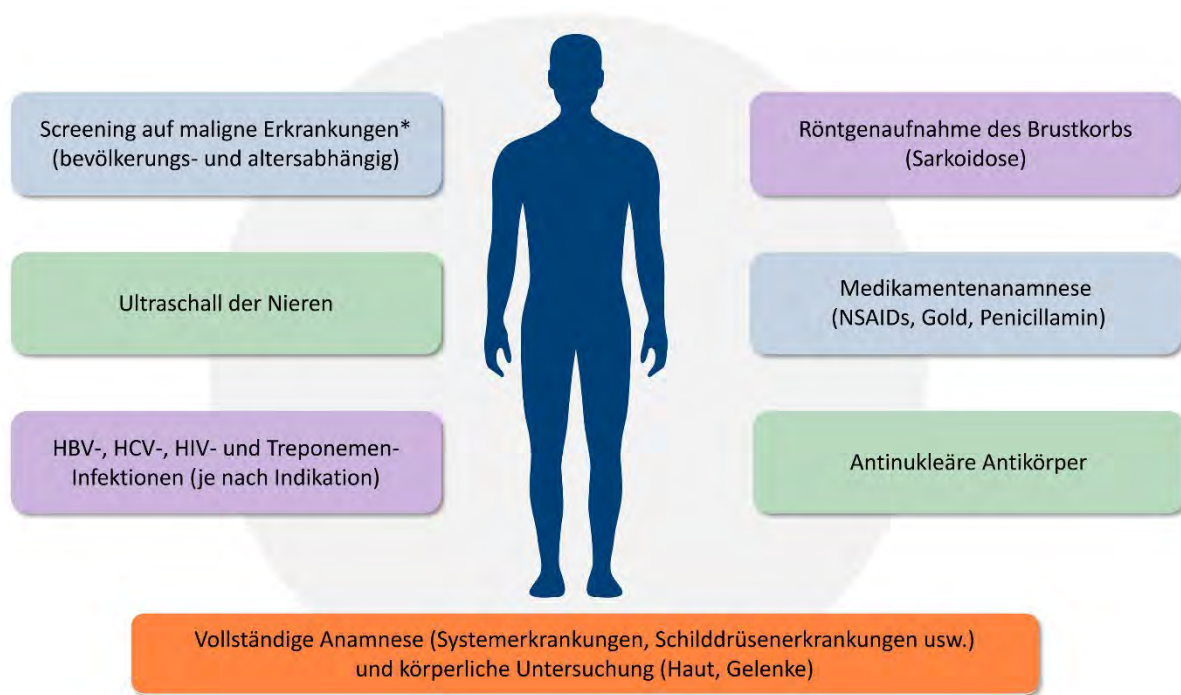


Abbildung 3. Bewertung von Patienten mit MN für assoziierte Erkrankungen.

*Patienten mit MN sollten auf Begleiterkrankungen untersucht werden, unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen von Anti-PLA₂R-Antikörpern oder Anti-THSD7A-Antikörpern. *Variiert von Land zu Land; die Ergebnisse aus der Krebsvorsorge sind nicht sehr hoch, insbesondere bei jüngeren Patienten. Viele Zentren führen eine Röntgenuntersuchung des Brustkorbs oder eine Computertomographie (CT) durch, suchen nach Eisenmangel und empfehlen den Patienten die Teilnahme an nationalen Screening-Programmen für Brust- und Darmkrebs; ein prostataspezifisches Antigen (PSA)-Test wird bei erwachsenen Männern im Alter von >50-60 Jahren durchgeführt. HBV, Hepatitis-B-Virus; HCV, Hepatitis-C-Virus; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus; NSAIDs, nichtsteroidale Antirheumatika.

4.1.2 Prognose

4.2	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Das Risiko eines Nierenfunktionsverlustes bei erwachsenen Patienten mit membranöser GN sollte durch laborchemische und klinische Kriterien evaluiert werden (5-10).	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Aufgrund der relativ häufigen Spontanremission der MGN ist vor Therapieeinleitung die kritische Bewertung des Risikos eines fortschreitenden Nierenfunktionsverlustes von entscheidender Bedeutung. Abbildung 3 präsentiert eine Klassifikation klinischer und laborchemischer Kriterien, anhand derer Patienten in Kategorien mit geringem, mittlerem, hohem und sehr hohem Risiko eines fortschreitenden Nierenfunktionsverlustes eingeteilt werden können.

Bei den meisten Patienten ist es sinnvoll, eine Spontanremission über einen Zeitraum von 6 Monaten zu ermöglichen, bei gleichzeitiger Anwendung einer maximal

antiproteinurischen (CKD-) Therapie. Bei Vorliegen einer hohen Proteinurie, hohen anti-PLA₂R-Antikörper-Titern oder bei niedermolekularer Proteinurie ist eine Neubewertung **vor** Ablauf der 6 Monate indiziert. Bei Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder schwerem, nicht ansprechendem, nephrotischen Syndrom (NS) muss eine sofortige immunsuppressive Therapie in Betracht gezogen werden, da die Wahrscheinlichkeit einer Progression bei Patienten mit einer dokumentierten Abnahme der eGFR um 20 % innerhalb eines Zeitraums von weniger als 24 Monaten 84 % beträgt (5).

Die Literaturrecherche zeigt, dass bei Patienten mit einer Proteinurie >4 g/d nach 6 Monaten konservativer Therapie eine 45 %ige Chance auf eine Spontanremission besteht (6). Bei Patienten mit einer Proteinurie > 8 g/d nach 6 Monaten konservativer Therapie liegt die Chance einer Spontanremission immer noch bei 34 % (7). Eine 25 % bis 30 %ige Chance besteht trotz hoher Urinausscheidung niedermolekularer Proteine (8). Bei Patienten, bei denen jedoch hohe anti-PLA₂R Antikörpertiter (im oberen Tertial) nachgewiesen wurden liegt die Chance einer spontanen Remission nur noch bei 17 % (9). Dies wurde durch Daten bestätigt nach denen bei Patienten mit Anti-PLA₂R-Antikörperspiegeln >275 RU/ml nur noch eine 20-prozentige Chance einer Spontanremission besteht (10).

Derzeit existiert kein Modell, das sämtliche klinische Überlegungen integriert. Gleichwohl erachten wir es in der klinischen Praxis als sinnvoll, das Risiko als eine Kombination von Faktoren zu betrachten. Diesbezüglich sei angeführt, dass eine hohe Proteinurie bei Patienten mit niedrigen Antikörpertitern anders beurteilt werden muss als eine hohe Proteinurie bei hohen Antikörpertitern. Von noch größerer Relevanz ist der Krankheitsverlauf, d. h. Veränderungen bei einem der oben genannten Parameter über die Zeit sollten berücksichtigt werden.

Patienten mit MGN, normaler eGFR und nicht-nephrotischer Proteinurie zeigen in der Regel ein gutes Outcome (siehe unten). Diese Patientengruppe ist zudem mit einem geringen Risiko für thromboembolische Komplikationen sowie einer geringen Symptomlast, beispielsweise in Form von Ödemen, assoziiert. Eine konservative CKD-Therapie kann bei diesen Patienten zum Einsatz kommen (vgl. Kapitel 2). Patienten mit MGN, normaler eGFR und nicht-nephrotischer Proteinurie weisen in der Regel Serumalbuminwerte >30 g/l auf. Bei Patienten mit MGN, normaler eGFR, nicht-nephrotischer Proteinurie und niedrigen Serumalbuminwerten sollte eine Abklärung anderer Ursachen für die Hypoalbuminämie erfolgen. Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) vor, die Patienten mit MGN und nicht-nephrotischer Proteinurie mit und ohne immunsuppressive Therapie vergleichen. Die klinische Erfahrung sowie Daten aus Kohortenstudien legen jedoch nahe, dass das Nierenoutcome von Patienten mit MGN, die trotz fehlender immunsuppressiver Behandlung dauerhaft nicht nephrotisch sind, günstig ist. Eine immunsuppressive Therapie birgt somit zusätzliche Risiken, ohne potenzielle Vorteile zu bieten. Ein Fortschreiten der Erkrankung lässt sich anhand der Entwicklung von Nierenversagen bzw. einer sinkenden eGFR nachweisen, was bei den Verlaufskontrollen leicht festzustellen ist. Das Vorhandensein einer hohen Konzentration von Anti-PLA₂R-Antikörpern zu Beginn der Behandlung geht mit einem höheren Risiko für die Entwicklung eines NS einher.

Tabelle 1. Progressionsrisiko der membranösen GN- Schema bzw. Tabelle: adaptiert nach Figure 3 KIDIGO 2024

Geringes Progressionsrisiko	Moderates Progressionsrisiko	Hohes Progressionsrisiko	Sehr hohes Progressionsrisiko
Normale eGFR, Proteinurie <3,5g/d und Serumalbumin >30g/l ODER Normale eGFR, Proteinurie <3,5g/d oder ein >50%iger Abfall der Proteinurie nach einer 6- monatigen konservativen Therapie mit RASi	Normale eGFR, Proteinurie >3,5g/d und kein >50%iger Abfall der Proteinurie nach einer 6- monatigen konservativen Therapie mit RASi UND Kein Erfüllen der Kriterien für ein hohes Progressionsrisiko	eGFR <60ml/min/1.73m ² UND/ODER Proteinurie >8g/d für >6 Monate ODER Normale eGFR, Proteinurie >3,5g/d und kein >50%iger Abfall der Proteinurie nach einer 6- monatigen konservativen Therapie mit RASi UND mindestens ein weiteres Kriterium aus: Serumalbumin <25g/l PLA ₂ R AK>50 RU/ml Urin IgG> 1µg/ml Urin β2-Mikroglobulin> 250 mg/d	Lebensbedrohliches nephrotisches Syndrom ODER Schneller Abfall der Nierenfunktion, der sich nicht auf eine andere Ursache zurückführen lässt.

Die o.g. Tabelle 1 bietet einen Überblick über nützliche Biomarker. Die Serumalbumin-Bestimmung sollte mittels Albuminmethode mit Bromkresolpurpur (BCP) oder immunometrischem Assay erfolgen.

Es gibt keine prospektiven Studien bezüglich der Festlegung eines anti-PLA₂R-Antikörper Grenzwertes und somit keine validierten Cutoff-Werte für den anti-PLA₂R Titer: Anti-PLA₂R-Antikörper sollten in Abständen von 3 bis 6 Monaten gemessen werden, wobei das kürzere Intervall bei Patienten mit hohen initialen Anti-PLA₂R-Antikörperspiegeln zum Einsatz kommen sollte. Veränderungen der Anti-PLA₂R-Antikörperspiegel während der Nachbeobachtung tragen wahrscheinlich zur Risikoabschätzung bei. Das Verschwinden von Anti-PLA₂R-Antikörpern geht einer klinischen Remission voraus und sollte zum Verzicht auf eine zusätzliche, immunsuppressive Therapie führen.

4.1.3 Behandlung

4.3	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Alle erwachsenen Patienten mit primärer, membranöser GN sollten eine optimale CKD-Therapie erhalten. Eine immunsuppressive Therapie sollte den Patienten mit einem erhöhten Progressionsrisiko der Nierenkrankheit vorbehalten bleiben (Tabelle s.u.) Eine immunsuppressive Behandlung bei erwachsenen Patienten mit primärer membranöser GN, normaler eGFR und nephrotischem Syndrom ist nicht unmittelbar nötig, sofern kein weiterer Risikofaktor einer voranschreitenden Erkrankung vorliegt oder schwerwiegende Komplikationen eines nephrotischen Syndroms (z.B. akutes Nierenversagen, Infektionen oder Thromboembolien) aufgetreten sind.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Bei vielen Patienten mit primärer MN und NS kommt es zu einer Spontanremission. Es gibt keine randomisierten kontrollierten Studien, die das Outcome für Patienten ohne Risikofaktoren mit und ohne immunsuppressive Therapie vergleichen. Das vermutete günstige Outcome bei solchen Patienten wird jedoch durch Daten aus randomisierten kontrollierten Studien und Kohortenstudien gestützt, an denen Patienten mit MN und mindestens einem Risikofaktor teilnahmen. Diese Studien zeigen günstige Ergebnisse bei vielen Patienten mit MN, wobei bei bis zu 40 % oder mehr der Patienten Spontanremissionen auftreten. Wenn kein Risikofaktor vorliegt und keine Komplikationen der NS erkennbar sind, erhöht die Anwendung einer immunsuppressiven Therapie das Risiko, ohne dass ein Nutzen erkennbar ist. Durch die Kategorisierung der Patienten in niedriges, mittleres, hohes oder sehr hohes Risiko für einen progressiven Verlust der Nierenfunktion (Tabellen 1 und 2) können die Patienten besser ausgewählt werden, bei denen eine Spontanremission wahrscheinlich ist.

Tabelle 2. Optimale CKD-Therapie PLUS.

Geringes Risiko	Moderates Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
Optimale supportive Therapie PLUS			
Abwarten + regelmäßige Kontrollen	Abwarten + regelmäßige Kontrollen <i>ODER</i> Rituximab <i>ODER</i> CNI ± Glukokortikoide	Rituximab <i>ODER</i> Cyclophosphamid ± Glukokortikoide <i>ODER</i> Rituximab + CNI	Cyclophosphamid ± Glukokortikoide

Die Monotherapie mit Calcineurin-Inhibitoren (CNI) gilt als weniger wirksam bei der Behandlung der MGN, da sie über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten mit anschließendem raschem Absetzen mit einer hohen Rückfallquote einher geht. Dennoch kann ihr Einsatz bei Patienten mit normaler eGFR und mäßigem Progressionsrisiko in Erwägung gezogen werden, da bei vielen dieser Patienten eine Spontanremission zu beobachten ist. Der Einsatz von CNI verkürzt die Dauer der Proteinurie. Bei Patienten mit hohem Progressionsrisiko wird eine zusätzliche Gabe von Rituximab nach einer sechsmonatigen Behandlung mit CNI empfohlen, wobei möglicherweise eine Ausnahme für Patienten gilt, bei denen das Verschwinden von Anti-PLA2R-Antikörpern nach der CNI-Behandlung

dokumentiert ist. Es existieren keine hinreichenden Belege dafür, dass Rituximab in Standarddosissen die Entwicklung eines Nierenversagens verhindert. Bei einem Abfall der eGFR unter 50 ml/min pro 1,73 m² ist eine Reduktion/Halbierung der Cyclophosphamid-Dosis zu empfehlen. Bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Cyclophosphamid aufweisen oder die Behandlung mit diesem Medikament nicht fortsetzen können, kann Rituximab als Alternative in Betracht gezogen werden. Eine Konsultation mit einem Expertenzentrum wird empfohlen.

4.4	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Erwachsene Patienten mit primärer, membranöser GN, einer Proteinurie > 3,5g/d und mindestens einem Risikofaktor für Progression (z.B. S-Albumin <25 g/l oder anti-PLA ₂ R-Antikörper > 50 RU/ml) sollen mit Rituximab ODER Cyclophosphamid mit alternierenden Glukokortikoiden über 6 Monate ODER einer CNI basierten Therapieform für > 6 Monate behandelt werden. Die Wahl des Therapieschemas sollte an das zu erwartende Progressionsrisiko adaptiert werden (5, 10-26)	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
Qualität der Evidenz: Moderat ⊕⊕⊕⊖	(5, 10-26) Evidenztabelle S9-S13 (plus Evidenztabelle Starmen, Evidenztabelle Ri-cicylo)	
	Konsensstärke: 100 %	

Es wurden weitere Literaturquellen hinzugefügt, die die Evidenz stützen (25, 26).

Diese Empfehlung legt einen höheren Wert auf die Verhinderung eines fortschreitenden Nierenversagens bei Patienten mit höherem Risiko des Nierenfunktionsverlustes und auf die Reduktion von Komplikationen und Risiken durch das NS, und einen relativ geringen Wert auf die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Behandlung. Die Wahl der Therapie ist abhängig von Patientencharakteristika, der Verfügbarkeit des Medikaments, der Wirksamkeit des Medikaments, der Präferenz des Patienten, des Arztes, der Gesellschaft, der Erstattungspolitik und dem spezifischen Nebenwirkungsprofil der einzelnen Medikamente.

Ein signifikanter Anteil der Patienten mit MGN und NS entwickelt eine spontane Remission. Jede immunsuppressive Therapie ist mit Risiken verbunden, weshalb eine immunsuppressive Therapie nur bei Patienten mit deutlichen Beschwerden und/oder Risiken des NS (wie Ödemen, Infektionen, thrombotischen Ereignissen, Fortschreiten des Nierenversagens) und geringer Wahrscheinlichkeit einer Spontanremission vertretbar ist. Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und Kohortenstudien belegen, dass Rituximab und CNIs die Rate kompletter und partieller Remissionen erhöhen. Das günstige Nebenwirkungsprofil dieser Medikamente lässt den Schluss zu, dass sie bei Patienten mit MGN und erhaltener Nierenfunktion als Erstbehandlung gegenüber Cyclophosphamid präferiert werden sollten. Die hohe Rückfallquote nach der Behandlung mit CNIs impliziert, dass eine Monotherapie mit diesen Wirkstoffen nur bei Patienten mit einem mäßigen Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung gerechtfertigt ist. Alkylanzien, wie Cyclophosphamid, erhöhen prinzipiell nicht nur die Remissionsrate, sondern verringern auch das Risiko eines Nierenversagens in signifikantem Maße. Es sind jedoch relativ toxische Medikamente, die häufig mit schweren kurz- und langfristigen Nebenwirkungen assoziiert werden. Obgleich die Evidenz diesbezüglich nur von mäßiger Qualität ist, rechtfertigt das Toxizitätsprofil, dass eine immunsuppressive Behandlung auf Cyclophosphamid-Basis nur auf Hochrisikopatienten beschränkt werden sollte.

In der KDIGO 2021 Guideline wurde Cyclophosphamid gegenüber Chlorambucil präferiert. Die Evidenz für die Präferenz von Cyclophosphamid gegenüber Chlorambucil ist nicht überzeugend, jedoch deuten ein RCT und mehrere Kohortenstudien auf eine geringere Inzidenz von Nebenwirkungen bei Cyclophosphamid hin. Des weiteren ist bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit eine häufigere Anpassung der Dosis und der Dauer der Therapie mit Chlorambucil erforderlich, was die mit diesem Medikament beobachteten niedrigeren Remissionsraten erklären könnte (12, 27).

Die KDIGO Guideline stuft die Qualität der Evidenz von oralen Alkylantien im Vergleich zu Placebo/keiner Behandlung oder Glukokortikoiden, aufgrund des Risikos für Bias und fehlender Verblindung als moderat ein (ergänzende Tabelle S9 (5, 13, 28-35)). Die einzige Wirkstoffgruppe, die in Studien untersucht wurde, in denen kritische Endpunkte wie Gesamtmortalität und Nierenversagen bewertet wurden, waren Alkylantien. Die RCTs mit Rituximab oder CNIs wurden lediglich hinsichtlich der Ergebnisse Remission und Nebenwirkungen ausgewertet. Das RCT „Evaluate Rituximab Treatment for Idiopathic Membranous Nephropathy“ (GEMRITUX) untersuchte den Einsatz von Rituximab plus supportiver Therapie im Vergleich zur alleinigen supportiven Therapie (ergänzende Tabelle S10 (10, 14)).

Die „Membranous Nephropathy Trial Of Rituximab (MENTOR)“ Studie verglich Rituximab mit Cyclosporin. Die Qualität der Evidenz für Outcomes wie vollständige und/oder partielle Remission oder das Auftreten von Infektionen wird als gering bzw. mäßig eingestuft, da sie ungenau ist (weite Konfidenzintervalle (KI)). Eine ergänzende Tabelle (S11 (15, 36)) bietet weitere Informationen. Die Qualität der Evidenz aus RCTs, die den Einsatz von CNI im Vergleich zu Placebo, keiner Behandlung, Glukokortikoiden oder Alkylanzien untersuchen, wird ebenfalls als sehr gering eingestuft. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bezüglich der Endpunkte, die Nutzen und Schaden der Behandlungen widerspiegeln, ebenfalls Ungenauigkeiten, im Sinne von weiten Konfidenzintervallen ermittelt wurden. Zudem ist die Nachbeobachtungszeit für die klinische Outcomes (Gesamtmortalität, Nierenversagen; ergänzende Tabelle S12 und ergänzende Tabelle S13 (5, 11, 14, 16-19, 21-23, 29, 33, 37-39)) unzureichend. Die Studien, die eine ausreichende Nachbeobachtung für das Auftreten einer vollständigen Remission aufweisen, weisen jedoch schwerwiegende Studieneinschränkungen und schwerwiegende Probleme in Bezug auf das Risiko von Bias auf. Dies betrifft insbesondere die fehlende Verblindung der Teilnehmer und Prüfer sowie die unklare Verblindung der Ergebnisbeurteiler. Zudem sind die geringe Teilnehmerzahl und die Einbeziehung von Veröffentlichungen, die lediglich Abstracts enthalten, zu nennen.

Bei seltenen Krankheiten und insbesondere bei Krankheiten mit schweren und objektiven klinischen Outcomes wie Mortalität oder Nierenversagen kann die Evidenz nicht auf Daten aus RCTs beschränkt werden. Daher wurden in der KDIGO Guideline Informationen aus Nicht-RCTs und Kohortenstudien als Teil der Evidenzbasis berücksichtigt. Die KDIGO Guideline betonte die Notwendigkeit, die Bewertung von Risikofaktoren zu nutzen, um Hochrisikopatienten mit angemessener Genauigkeit zu identifizieren (Expertenkonsens). Auf Basis der vorliegenden RCTs und Kohortenstudien lässt sich ableiten, dass Alkylanzien das Risiko eines Nierenversagens reduzieren. Es finden sich moderate Belege dafür, dass Alkylanzien bei Patienten mit dokumentierter Verschlechterung der Nierenfunktion und unter Anwendung einer zurückhaltenden und überdachten Behandlungsstrategie wirksam sind. Es finden sich in den RCTs keine sicheren Belege dafür, dass Rituximab oder CNI das Risiko eines Nierenversagens verringern.

Jedoch konnte in den RCTs eine moderate Evidenz dafür gefunden werden, dass Rituximab oder CNIs die Rate kompletter und partieller Remissionen erhöhen. Komplettremissionen (mäßige Qualität) und Teilremissionen (geringe Qualität) können als Surrogat Endpunkte in Studien bei Patienten mit NS verwendet werden. Die Evidenz dafür, dass Alkylierungsmittel häufiger und schwerwiegendere Nebenwirkungen haben als Rituximab oder CNIs ist mäßig. Hervorzuheben ist, dass der Einsatz von CNIs mit einer signifikanten Rückfallquote assoziiert ist. Im Gegensatz dazu findet sich eine als mäßig zu bewertende Evidenz dafür, dass die Remissionen nach einer Therapie mit Rituximab im Vergleich zu einer Therapie mit CNIs länger anhalten.

Zusammenfassend wird in dieser Empfehlung die nachgewiesene Wirksamkeit von Alkylanzien bei der Verhinderung von Nierenversagen zwar anerkannt, jedoch werden in der aktuellen Empfehlung den schwerwiegenden kurz- und langfristigen Nebenwirkungen, die mit dem Einsatz dieser Mittel verbunden sind, mehr Gewicht beigemessen. Die langfristigen Malignitätsrisiken werden von Ärzten und Patienten gleichermaßen gefürchtet. Daher wäre der Einsatz wirksamer alternativer Wirkstoffe vorzuziehen. In diesem Kontext werden Rituximab- und CNI-basierte Therapien als geeignete Alternativen eingeführt. Obgleich keine direkten Belege dafür vorliegen, dass Rituximab oder CNI ein Nierenversagen verhindern, legt die KDIGO Guideline einen hohen Wert auf die Ergebnisse von Studien, die hohe Remissionsraten mit diesen Wirkstoffen zeigten, und würdigte die Assoziation einer anhaltenden Remission mit gutem, renalem Outcome. Bei Patienten mit reduzierter eGFR sind lediglich die Alkylanzien als nachgewiesen nützlich zu betrachten.

Tabelle 3.

Gängige Behandlungsschemata der primären, membranösen GN	
Cyclophosphamid	1 g Methylprednisolon i.v. für 3 Tage am Anfang von Monat 1,3,5 gefolgt von Prednison 0.5 mg/kg/d in Monat 1,3,5 UND 2,5 mg/kg/d Cyclophosphamid oral in Monat 2,4,6.
Cyclophosphamid	1 g Methylprednisolon i.v. für 3 Tage am Anfang von Monat 1,3,5 gefolgt von Prednison 0.5 mg/kg/d an jedem zweiten Tag in Monat 1-6 mit anschließendem Ausschleichen UND 1,5 mg/kg/d Cyclophosphamid in Monat 1-6
Rituximab	Rituximab 1 g i.v. Tag 0 und Tag 14 Rituximab 375 mg/m ² 1-4 wöchentliche Gaben
Tacrolimus	Tacrolimus 0,05-0,1 mg/kg/d, Zielspiegel 3-8 ng/ml über 12 Monate
Cyclosporin	Cyclosporin 3,5 mg/kg/d, Zielspiegel 125-225 ng/ml

Für die Therapieoptionen der MGN wird Mycophenolatmofetil in Tabelle 3 nicht diskutiert. Die KDIGO-Leitlinie spricht sich gegen den Einsatz einer MMF-Monotherapie bei Patienten mit MGN aus. In einer RCT mit 36 Patienten führte eine MMF-Monotherapie über 12 Monate nicht zu einer Erhöhung der Remissionsrate (37 % vs. 41 %) (40). MMF in Kombination mit Glukokortikoiden ist wirksamer. Kleine RCTs verglichen MMF und Glukokortikoide entweder mit Alkylanzien (41, 42) oder CNIs (11, 43). In diesen Studien, alle mit relativ kurzer Nachbeobachtungszeit, waren die Remissionsraten vergleichbar. Eine Studie mit historischen Kontrollen, in der MMF mit Cyclophosphamid verglichen wurde, berichtete ebenfalls über ähnliche Remissionsraten. Allerdings war die Rückfallquote innerhalb von 24 Monaten bei den mit MMF behandelten Patienten deutlich höher (44). Eine detailliertere Auswertung zeigte, dass immunologische Remissionen unter MMF weniger wahrscheinlich waren (45). Die Dosis von MMF könnte die wichtigste Variable sein; in Studien bei LN wurden

höhere Dosierungen verwendet (bis zu 3 g vs. 2 g), und bei pädiatrischen Patienten mit Steroid sensiblem NS war die Rückfallrate bei Patienten mit höheren Medikamentenkonzentrationen geringer (46).

In neueren Studien wurde i.v. Cyclophosphamid verwendet. In diese Studien wurden Patienten mit erhaltener eGFR einbezogen. Es gibt keine RCTs zur Bewertung der Wirksamkeit von i.v. Cyclophosphamid auf Nierenendpunkte. Ältere RCTs mit i.v. Cyclophosphamid, die Patienten mit sich verschlechternder eGFR einschlossen, waren negativ (47, 48). Intravenöses Cyclophosphamid könnte bei Patienten mit normaler eGFR in Betracht gezogen werden, bei denen die niedrigste, kumulative Dosis von Cyclophosphamid verwendet werden sollte (frühere Anwendung von Cyclophosphamid, Patienten mit Kinderwunsch). Eine Wiederholung der Therapie nach 6 Monaten bei Patienten mit persistierendem NS und stabiler eGFR ist zu erwägen, insbesondere wenn die Anti-PLA₂R-Antikörper positiv bleiben.

Cyclosporin und Tacrolimus werden häufig in Kombination mit Prednison in einer Dosis von 10 mg/d verabreicht. Nach 4 Monaten ist die Behandlung abzusetzen, wenn kein Ansprechen zu verzeichnen ist; nach 12 Monaten ist eine Reduzierung auf niedrigere Dosen zu erwägen. Es gibt nur wenige Studien, die die Dosis und Dauer der CNI-Therapie verglichen haben. Yuan et al. verglichen eine 6-monatige mit einer 24-monatigen Behandlung mit Tacrolimus und Prednison (49). Die Remissionsraten nach 6 Monaten waren vergleichbar (18/20 gegenüber 18/22), eine anhaltende Remission nach 24 Monaten wurde jedoch nur bei 9/18 Patienten beobachtet, die 6 Monate lang behandelt wurden, gegenüber 18/18 Patienten, die 24 Monate lang behandelt wurden. Eine Meta-Analyse bestätigte hohe Remissions- und hohe Rückfallraten.

4.5	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Kontrollen des PLA ₂ R Antikörpertiters 3-6 Monate nach Therapiebeginn können zur Überprüfung der Therapieeffizienz und ggf. Therapieoptimierung verwendet werden.(12, 15) (Abbildung 4 Therapiekontrolle)	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 90 %	

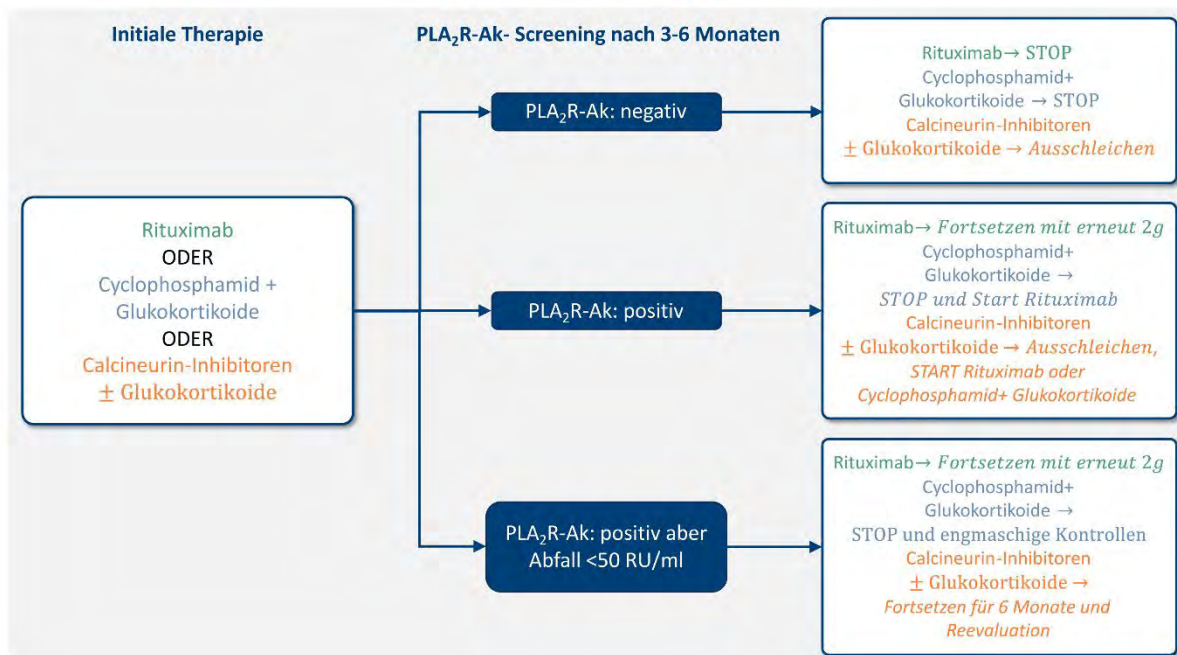


Abbildung 4. Therapiekontrolle

Einige Zentren messen Anti-PLA₂R-Antikörper im dritten Monat und passen die Behandlung zu diesem Zeitpunkt an. Bei den meisten Patienten tritt das Ansprechen innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Therapie ein.

Ein negativer Immunfluoreszenztest zeigt eine immunologische Remission an. Bei einer Messung mittels ELISA sollte ein Cutoff-Wert von 2 RU/ml verwendet werden, um eine vollständige Immunremission zu definieren.

Die kumulative Dosis von Cyclophosphamid sollte angesichts des Risikos einer späteren, bösartigen Erkrankung 36 g nicht überschreiten. Um auf der sicheren Seite zu sein, sollte die kumulative Dosis normalerweise auf 25 g bei einem 80 kg schweren Mann (i.v. Cyclophosphamid alle 2 Monate (Monat 2, 4 und 6) in einer Dosis von 2,5 mg/kg/d entsprechen 18 g und 6 Monate tägliches orales Cyclophosphamid in einer Dosis von 1,5 mg/kg/d entsprechen 22 g) begrenzt werden. Bei Patientinnen, die schwanger werden wollen, müssen niedrigere Dosen (maximal 10 g) verwendet werden.

Es ist unwahrscheinlich, dass CNI eine späte immunologische Remission herbeiführen; bei Patienten mit persistierenden Anti-PLA₂R-Antikörpern können diese Medikamente in Kombination mit Rituximab eingesetzt werden.

Die Depletion von peripheren CD20+ B-Zellen reicht nicht aus, um die Wirksamkeit der Rituximab-Therapie zu beurteilen. Zusätzliche Dosen können auch dann in Betracht gezogen werden, wenn im peripheren Blut keine oder nur sehr wenige B-Zellen vorhanden sind. Bei diesen Patienten ist jedoch eine Konsultation mit einem Expertenzentrum ratsam. Die eGFR sollte stabil sein. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte immer nach anderen Ursachen gesucht werden, und wenn die Abnahme der eGFR auf die MGN-Aktivität zurückzuführen ist, sollte immer eine zusätzliche Therapie erfolgen. Die Wiederholungstherapie mit Rituximab sollte ähnlich wie bei der Erstbehandlung mit 1 oder 2 Infusionen von je 1 g Rituximab im Abstand von 2 Wochen erfolgen (12).

Hinsichtlich der Zulassung für Rituximab im Rahmen der Behandlung ist hervorzuheben, dass es seltener zu immunologischen Rezidiven unter Rituximab kommt bei guter Wirksamkeit. Desweiteren haben CNI ein für Nierenkrankheiten nicht günstiges

Nebenwirkungsprofil, da es aufgrund der Nephrotoxizität zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion durch die Behandlung kommen kann. Desweiteren begünstigen CNI u.a. die Entwicklung einer diabetischen Stoffwechsellage und das Entstehen von Polyneuropathien.

4.2 Behandlung spezieller Situationen

4.2.1 Rezidivbehandlung

4.6	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Bei primär erfolgreicher Rituximabgabe sollte bei Auftreten eines Rezidivs erneut Rituximab verabreicht werden. Bei initialer Therapie mit CNIs oder CYC sollte individuell nach Rücksprache mit einem Expertenzentrum über die weiterführende Therapie entschieden werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

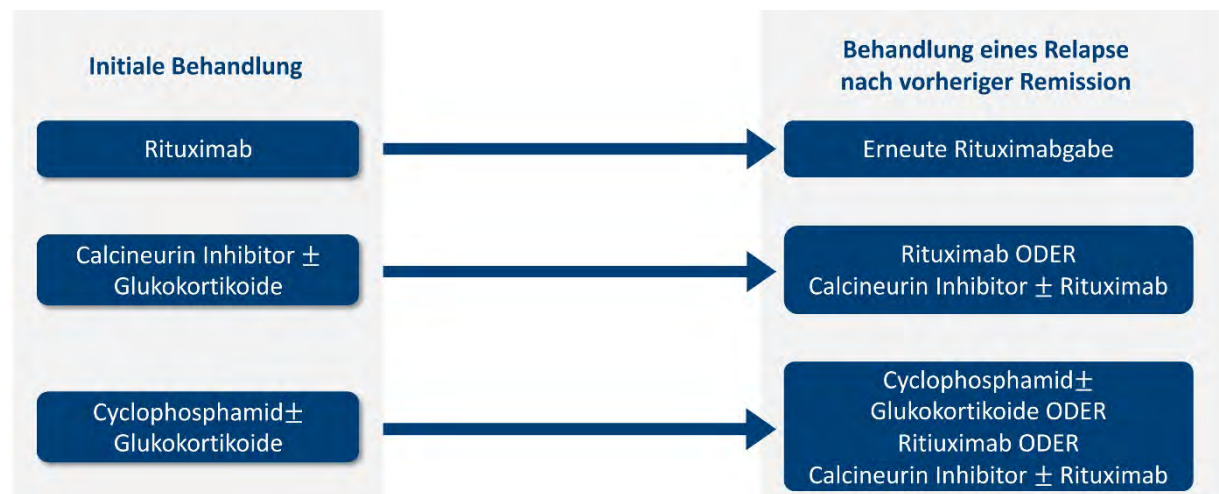


Abbildung 5. Behandlung eines Relapse

Die Definition eines Rezidivs ist in der Literatur variabel. Einige Autoren definieren ein Rezidiv nach einer Remission als einen Anstieg der Proteinurie $>3,5$ g/d bei Patienten, die zuvor eine partielle oder vollständige Remission erreicht hatten. Generell sollte der Verlauf von Serumalbumin und UPCR zur Bewertung herangezogen werden. Wenn die UPCR auf Werte zwischen 2 und $3,5$ g/g abfällt, ohne dass das Serumalbumin auf einen normalen Wert ansteigt, sollte ein anschließender Anstieg der UPCR als resistente Erkrankung und nicht als Rückfall nach einer Remission betrachtet werden.

Bei Patienten mit einer partiellen Remission (gekennzeichnet durch eine Normalisierung des Serumalbumins) sollte ein Rezidiv durch eine Zunahme der Proteinurie bei gleichzeitiger Abnahme der Serumalbuminwerte definiert werden. Die immunologische Überwachung ist in diesen Situationen von besonders großem Wert. Wenn in der Zeit der "klinischen Remission" Anti-PLA₂R-Antikörper immer noch positiv wären, wäre dies ein Hinweis auf eine resistente Erkrankung. Daher wird bei Patienten mit positiven Anti-PLA₂R-Antikörpern empfohlen, die Anti-PLA₂R-Antikörper zum Zeitpunkt der Remission und des Rückfalls zu untersuchen.

Bei Patienten mit einem sehr frühen Rückfall ist es wichtig, die Gründe für das Versagen der vorherigen Therapie zu berücksichtigen (z. B. Adhärenz, niedrige Medikamentenspiegel,

unzureichende B-Zell-Depletion, Vorhandensein von Anti-Rituximab-Antikörpern, unzureichende Rituximab-Dosis bei Rituximab-Verlusten im Rahmen des nephrotischen Syndroms).

Cyclophosphamid kann wiederholt werden unter Berücksichtigung der maximal verträglichen Dosis: Die kumulative Dosis sollte ca. 10 g nicht überschreiten, wenn Kinderwunsch besteht. Die kumulative Dosis sollte ca. 36 g nicht überschreiten, um das Risiko von Malignomen zu begrenzen.

4.2.2 Initiale Therapieresistenz

4.7	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Im Falle einer initial behandlungsresistenten MGN soll nach genanntem Schema vorgegangen werden (siehe Abbildung 6).	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

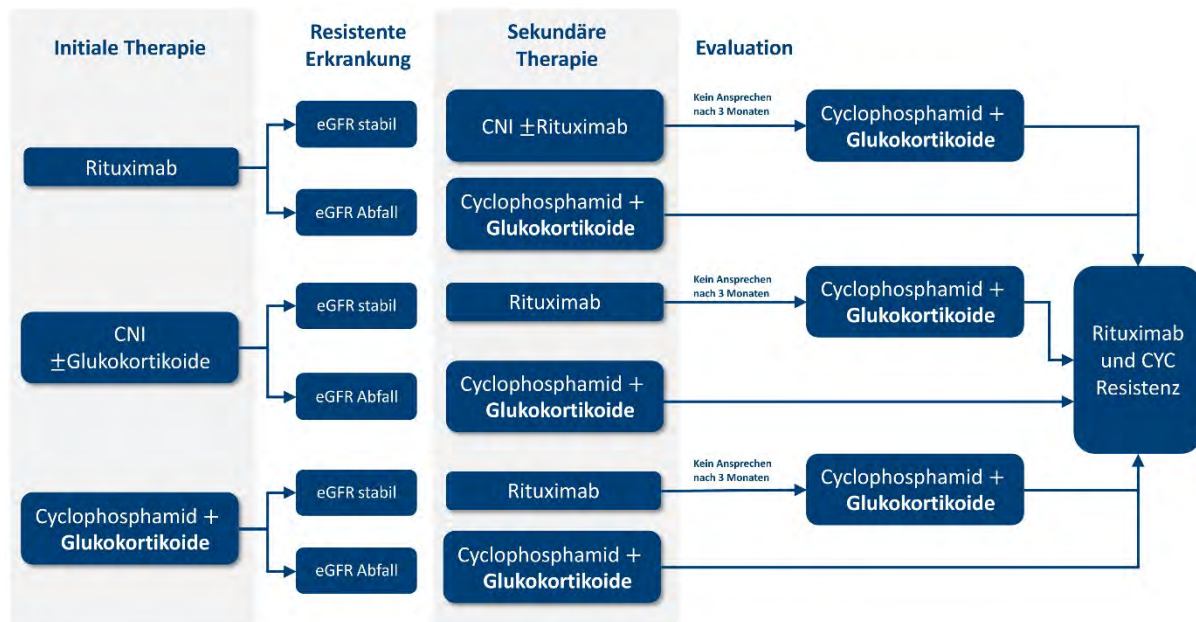


Abbildung 6. Behandlungsschema der behandlungsresistenten MGN

Es gibt keine allgemein anerkannte Definition der Therapieresistenz für die MGN. Bei Patienten mit MGN, bei denen zu Beginn der Therapie messbare Anti-PLA₂R-Antikörper nachgewiesen wurden, kann eine resistente Erkrankung definiert werden durch die Persistenz von Anti-PLA₂R-Antikörpern auf hohem unverändertem oder steigendem Niveau nach einer ersten, immunsuppressiven Therapie (ausreichende Dosierung und Dauer vorausgesetzt). Das Fortbestehen einer mäßigen Proteinurie sollte nicht zur Definition einer resistenten Erkrankung herangezogen werden, da eine Proteinurie 12-24 Monate nach Beginn der Therapie fortbestehen kann. Obwohl die Persistenz von Anti-PLA₂R-Antikörpern auf eine Therapieresistenz hindeutet, gibt es Patienten, die eine partielle Remission der Proteinurie bei anhaltendem Vorhandensein niedriger Titer von Anti-PLA₂R-Antikörpern entwickeln. Diese Patienten sollten sorgfältig überwacht werden; eine immunsuppressive Therapie kann oft unterbleiben.

Bei Patienten, die keine Anti-PLA₂R assoziierte Form der MGN haben, ist die Bewertung einer Therapieresistenz schwieriger. Patienten mit persistierendem NS (und damit niedrigem Serumalbumin) können als resistent angesehen werden, wenn die Dauer der Nachbeobachtung mehr als 6 Monate beträgt. Bei Patienten mit geringgradiger Proteinurie und normalisiertem Serumalbumin ist die persistierende Proteinurie wahrscheinlich auf eine sekundäre FSGS oder andere Faktoren zurückzuführen. Bei Patienten mit persistierender Proteinurie und angestiegenem, aber immer noch leicht reduziertem Serumalbumin kann es schwierig sein, dies zu beurteilen. In solchen Fällen kann eine Nierenbiopsie, durch anhaltenden Nachweis von kleinen, elektronendichten Ablagerungen entlang der podozytären Fußfortsätze hilfreich sein, um die persistierende Krankheitsaktivität zu definieren.

Die Wahl der sekundären Therapie sollte sich an der eGFR orientieren (siehe Abbildung 6).

Wenn Rituximab als Zweitbehandlung gewählt wird, sollte das Ansprechen der Proteinurie und der Anti-PLA₂R-Antikörper nach 3 Monaten bewertet werden. Bei der Behandlung mit Cyclophosphamid sollte die maximal verträgliche Dosis berücksichtigt werden. Patienten, die auf Rituximab oder Cyclophosphamid nicht angesprochen haben, sollten sich an ein Expertenzentrum wenden. Diese Zentren könnten experimentelle Therapien (Bortezomib, Anti-CD38-Therapie und Belimumab) oder eine höhere Dosis der herkömmlichen immunsuppressiven Therapie wählen.

4.2.3 Evaluation von Patienten mit membranöser Glomerulonephritis vor und nach Nierentransplantation

4.8	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	• Vor der Transplantation sollte der Antikörperstatus (z.B. anti-PLA₂R-Antikörper/anti-THSD7A-Antikörper) bestimmt werden (Abbildung 7). • Das Risiko einer Rekurrenz der MGN im Transplantat sollte durch die aktuelle Messung der Serumantikörper vor Transplantation abgeklärt werden. • Auch die initiale Eigennierenbiopsie sollte bezüglich der Färbbarkeit gegen PLA₂R geprüft werden. • Nach der Transplantation sollen monatliche Kontrollen der Proteinurie erfolgen, wenn der Antikörperstatus zuvor unbekannt war. • Im Falle einer Proteinurie > 1g/d sollte nach der Transplantation eine Biopsie des Transplantates erfolgen • Der Antikörperstatus sollte alle 1-3 Monate nach Transplantation kontrolliert werden. Bei Titeranstieg sollte eine Transplant-Nierenbiopsie in Betracht gezogen werden. • Im Falle einer Rekurrenz im Transplantat sollte eine maximale, supportive Therapie mit einer RAS-Blockade durchgeführt werden. Im Falle einer Proteinurie > 1g/d sollte eine Therapie mit einer 2-maligen Gabe von Rituximab (je 1 g an Tag 1 und 15) erfolgen.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

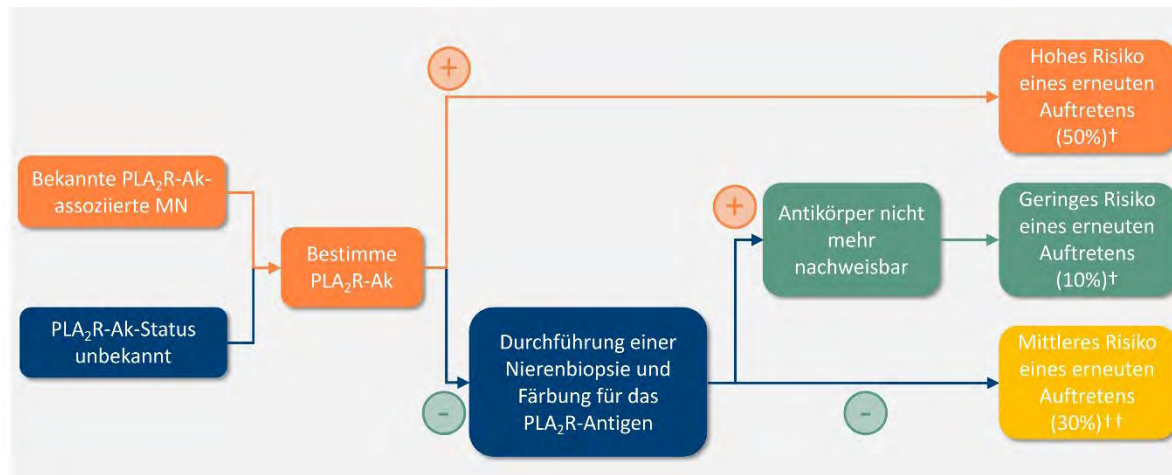


Abbildung 7. Bewertung vor der Transplantation: maximale Anstrengungen sollten unternommen werden, um festzustellen, ob die MGN mit PLA₂R-Ak assoziiert ist. Es sind nur wenige Daten verfügbar, aber derselbe Algorithmus gilt wahrscheinlich auch für die Anti-THSD7A-assoziierte Form der MGN. † Klinisches Wiederauftreten. †† Dies ist die geschätzte durchschnittliche Rezidivrate für Patienten mit MGN und nicht identifiziertem Antigen. Wir schlagen vor, dass bei diesen Patienten die Rezidivrate besser geschätzt werden kann, wenn die Patienten auf THSD7A-Antigen/Antikörper untersucht werden. MGN, membranöse Glomerulonephritis.

Tabelle 4.

Rückfallquote diskutieren
Das Rezidivrisiko hängt von der Bewertung der ursächlichen Antikörper ab.
Das Rezidivrisiko kann nach einer Lebendspendertransplantation höher sein, aber die Vorteile einer Lebendspende überwiegen den möglichen Schaden eines Krankheitsrezidivs.
Peri- und Post-Transplantationsüberwachung
Jeden Monat Proteinurie messen → bei Proteinurie 1 g/d → Biopsie der Niere
Bei Patienten mit bekannter PLA ₂ Rab-assoziierter MN: PLA ₂ Rab-Maturität alle 1-3 Monate, je nach Antikörperstatus vor der Transplantation → PLA ₂ Rab erhöht → erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs, frühzeitige Nierenbiopsie erwägen → PLA ₂ Rab abnehmend → geringere Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens, Nierenbiopsie nur durchführen, wenn klinisch indiziert
Behandlung des Wiederauftretens:
Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorblocker
Sicherstellung der Einhaltung des Transplantat-Immunsuppressionsschemas, einschließlich Überwachung der Medikamentenspiegel
Proteinurie <1 g/d → Bewertung/Überwachung in Abständen von 1-3 Monaten
Proteinurie >1 g/d → Rituximab 1 g an Tag 1 und Tag 15

4.2.3.1 Evaluation von Patienten mit membranöser Glomerulonephritis vor Nierentransplantation

Das Vorhandensein von Anti-PLA₂R-Antikörpern im Serum oder der Nachweis des PLA₂R-Antigens in der nativen Nierenbiopsie bestätigt die Diagnose einer Anti-PLA₂R-assoziierten MGN. Das Fehlen von Antikörpern zum Zeitpunkt der Transplantation bei einem Patienten mit

Anti-PLA₂R-Antikörper-assoziiierter MGN sagt ein geringes Risiko für ein Wiederauftreten voraus. Obwohl Studien darauf hindeuten, dass höhere Anti-PLA₂R-Antikörperspiegel (>45 RU/ml) mit einem erhöhten Risiko eines Rezidivs im Transplantat verbunden sind, gibt es nicht genügend Daten, um einen Grenzwert zu definieren. Obwohl Daten zu Anti-THSD7A-Antikörpern und anderen, pathogenetisch relevanten Antikörpern im Rahmen einer Nierentransplantation fehlen, ist es wahrscheinlich, dass derselbe Algorithmus zur Bewertung von Patienten mit Anti-THSD7A-Antikörper-assoziiierter MGN verwendet werden kann.

4.2.3.2 Evaluation von Patienten mit membranöser Glomerulonephritis nach Nierentransplantation

Es liegen keine ausreichenden Daten für das Durchführen einer Protokollbiopsie oder einer präventiven Behandlung mit Rituximab vor. Bei Patienten mit multiplen Rezidiven in der Vorgeschichte und positivem Antikörperstatus zum Zeitpunkt der Transplantation sollte dies jedoch evaluiert werden.

Unter Patienten mit MGN, die nicht mit Anti-PLA₂R Antikörpern assoziiert sind, sollte die Proteinurie monatlich für mindestens 6-12 Monate nach der Transplantation kontrolliert werden. Eine Nierenbiopsie ist erforderlich, wenn die Proteinurie 1 g/d überschreitet. Bei Patienten mit anti-PLA₂R-Antikörper-assoziiierter MGN ist eine regelmäßige Messung der Anti-PLA₂R Antikörper nach einer Nierentransplantation in den ersten 6-12 Monaten nach der Transplantation empfohlen. Die Häufigkeit der Überwachung kann von einmal pro Monat bei Patienten mit hohen Titern vor der Transplantation bis hin zu einmal pro 3 Monate bei Patienten ohne messbare Anti-PLA₂R-Antikörper vor der Transplantation reichen.

Bei anhaltend hohen oder ansteigenden Titern von Anti-PLA₂R-Antikörpern ist mit einem Rückfall zu rechnen, und in solchen Fällen kann bei Patienten mit einer Proteinurie von 0,3-1,0 g/d eine Nierenbiopsie des Transplantates in Betracht gezogen werden. Patienten mit rekurrenter MGN sollten generell mit einer maximal supportiven, Proteinurie-senkenden Therapie behandelt werden. Bei einer Proteinurie >1 g/d, sollte eine Behandlung mit Rituximab (2x 1g, Tag 1 und Tag 15) erfolgen.

4.2.4 Antikoagulation bei Patienten mit membranöser Glomerulonephritis

4.9	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Eine prophylaktische Antikoagulation bei Patienten mit MGN sollte geprüft werden (Abbildung 8). Das thromboembolische Risiko sollte gegenüber dem Blutungsrisiko abgewogen werden (50).	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Das Risiko für thrombotische Ereignisse lässt sich anhand des Serumalbuminspiegels abschätzen. Es ist wichtig zu beachten, dass es einen großen Unterschied zwischen den Serumalbumin-Tests gibt (51). Eine Serumalbumin-Konzentration von 25 g/l (2,5 g/dl) mit Bromkresolgrün (BCG) entspricht einer Konzentration von 20 g/l (2,0 g/dl) mit Bromkresolpurpur (BCP) oder der Immunonephelometrie. 25 g/l (2,5 g/dl) sollte als Schwellenwert angesehen werden, wenn BCG verwendet wird, und 20 g/l (2,0 g/dl), wenn BCP oder Immunonephelometrie verwendet werden (51). Das Risiko einer tiefen

Beinvenenthrombose und das Blutungsrisiko sollten gegeneinander abgewogen werden. Dazu steht online ein Tool zur Verfügung. (<https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>).

Bei Patienten mit MGN und nephrotischem Syndrom besteht auch das Risiko, arterielle Thrombosen zu entwickeln. Das Risiko einer arteriellen Thromboembolie (ATE) ist abhängig von Alter, Vorgeschichte, Diabetes, eGFR, Rauchen und Schweregrad des NS. Die Risikobewertung kann anhand des Framingham-Risiko-Scores erfolgen, wobei frühere Ereignisse und die Proteinurie berücksichtigt werden (50).

Die Einnahme von Aspirin reicht nicht aus, um venöse Thromboembolien (VTE) zu verhindern; die Einnahme von Marcumar ist ausreichend, um VTE zu verhindern.

Es ist zu erwägen, die Antikoagulationstherapie mit niedrig dosiertem, niedermolekularem Heparin zu beginnen und dann durch Vitamin-K-Antagonisten zu ersetzen. Eine Variante ist die Anwendung von niedrig dosiertem, niedermolekularem Heparin UND Acetylsalicylsäure über einen Zeitraum von 3 Monaten, bevor auf Vitamin-K-Antagonisten umgestellt wird, so dass der erste Verlauf der MGN (bzgl. Spontanremissionen) beurteilt werden kann (52).

Glukokortikoide erhöhen das Thromboserisiko; daher sollte bei Patienten, die eine solche Therapie beginnen, dennoch eine prophylaktische Antikoagulation begonnen werden.

Zu direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) liegen in der Situation der MGN noch keine ausreichenden, evidenzbasierten Erfahrungen vor.

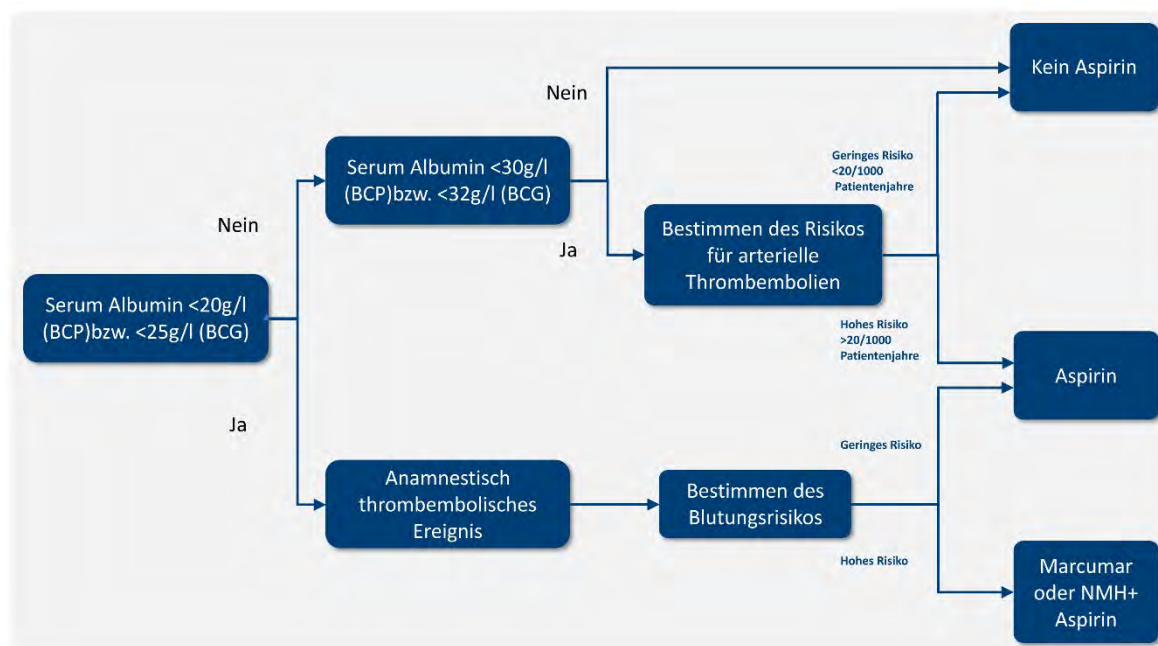


Abbildung 8. Algorithmus zur Antikoagulation bei MGN

4.2.5 Algorithmus zum Management von Kindern mit MGN

Da es zum Management von Kindern keine RCT oder evidenzbasierte Daten zu Behandlung gibt, ist der untenstehende Algorithmus eine Zusammenstellung aus den wenigen Informationen die zur MGN bei Kindern in der Literatur zu finden sind.

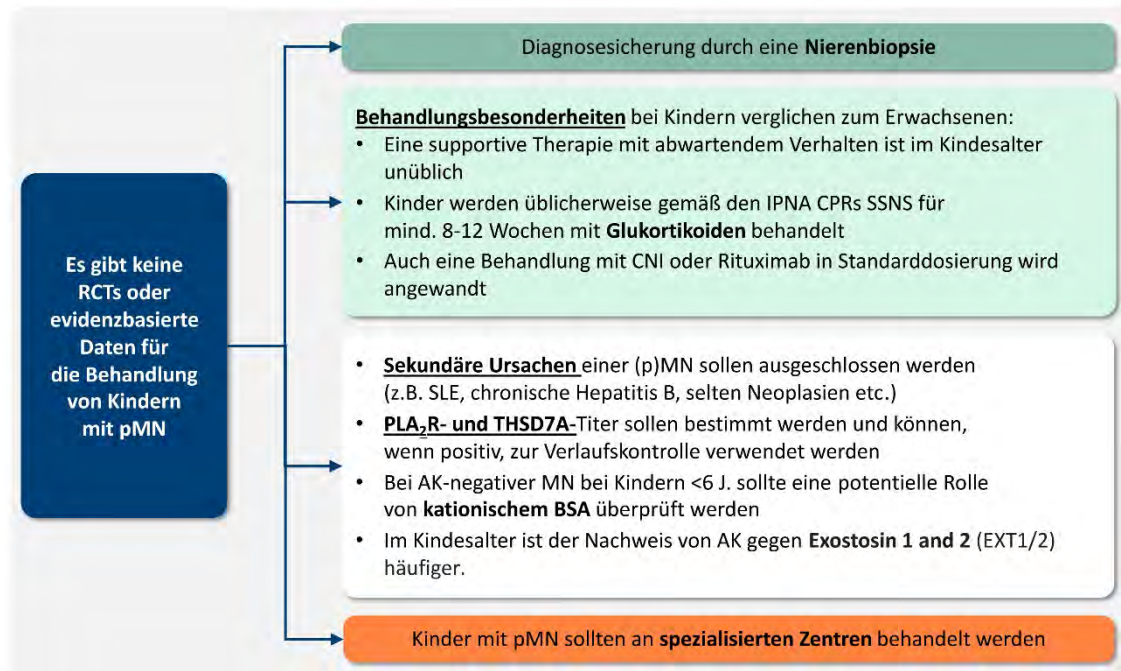


Abbildung 9. Algorithmus zum Management von Kindern mit primärer, membranöser GN (pMN)

4.3 Literatur

1. Du Y, Li J, He F, Lv Y, Liu W, Wu P, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(8):e104936.
2. Behnert A, Schiffer M, Muller-Deile J, Beck LH, Jr., Mahler M, Fritzler MJ. Antiphospholipase A(2) receptor autoantibodies: a comparison of three different immunoassays for the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy. *J Immunol Res*. 2014;2014:143274.
3. Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, Zand L, Sethi S, Giesen C, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int*. 2019;95(2):429-38.
4. Wiech T, Stahl RAK, Hoxha E. Diagnostic role of renal biopsy in PLA2R1-antibody-positive patients with nephrotic syndrome. *Mod Pathol*. 2019;32(9):1320-8.
5. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, Ferguson C, Adu D, Feehally J, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9868):744-51.
6. Seitz-Polski B, Debiec H, Rousseau A, Dahan K, Zaghrini C, Payre C, et al. Phospholipase A2 Receptor 1 Epitope Spreading at Baseline Predicts Reduced Likelihood of Remission of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(2):401-8.
7. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1992;42(4):960-6.
8. van den Brand JA, Hofstra JM, Wetzels JF. Prognostic value of risk score and urinary markers in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(8):1242-8.
9. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, Pelle T, Kleta R, Mathieson PW, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(10):1735-43.
10. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):348-58.
11. Peng L, Wei SY, Li LT, He YX, Li B. Comparison of different therapies in high-risk patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Formos Med Assoc*. 2016;115(1):11-8.
12. du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(6):1012-29.
13. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1995;48(5):1600-4.
14. Chen Y, Schieppati A, Chen X, Cai G, Zamora J, Giuliano GA, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10):CD004293.
15. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;381(1):36-46.
16. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int*. 2001;59(4):1484-90.

17. Chen M, Li H, Li XY, Lu FM, Ni ZH, Xu FF, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Med Sci*. 2010;339(3):233-8.
18. He L, Peng Y, Liu H, Liu Y, Yuan S, Liu F, et al. Treatment of idiopathic membranous nephropathy with combination of low-dose tacrolimus and corticosteroids. *J Nephrol*. 2013;26(3):564-71.
19. Laurens W, Ruggenenti P, Perna A, Vanrenterghem Y, Remuzzi G. A randomised and controlled study to assess the effect of cyclosporin in nephrotic patients with membranous nephropathy and reduced renal function (cyclomen). *Journal of nephrology*. 1994;7(4):237-47.
20. Praga M, Barrio V, Fernandez JG, Luno J, editors. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial [abstract no: S-FC-010]. 4th World Congress of Nephrology 19th International Congress of the International Society of Nephrology (ISN), 2007 Apr 21-25; 2007; Rio de Janeiro, Brazil.
21. Ramachandran R, Hn HK, Kumar V, Nada R, Yadav AK, Goyal A, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids versus Modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: Randomized control trial. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(2):139-46.
22. Ramachandran R, Yadav AK, Kumar V, Siva Tez Pinnamaneni V, Nada R, Ghosh R, et al. Two-Year Follow-up Study of Membranous Nephropathy Treated With Tacrolimus and Corticosteroids Versus Cyclical Corticosteroids and Cyclophosphamide. *Kidney Int Rep*. 2017;2(4):610-6.
23. Liang Q, Li H, Xie X, Qu F, Li X, Chen J. The efficacy and safety of tacrolimus monotherapy in adult-onset nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *Ren Fail*. 2017;39(1):512-8.
24. van den Brand JA, van Dijk PR, Hofstra JM, Wetzels JF. Cancer risk after cyclophosphamide treatment in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(6):1066-73.
25. Scolari F, Delbarba E, Santoro D, Gesualdo L, Pani A, Dallera N, et al. Rituximab or Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy: The RI-CYCLO Randomized Trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2021;32(4):972-82.
26. Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, Logt AV, Justino J, Sevillano A, Caravaca-Fontán F, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2021;99(4):986-98.
27. Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM*. 1998;91(5):359-66.
28. Ahmed S, Rahman M, Alam MR, Islam S, Chowdhury MN, Chowdhury SM, et al. Methyl prednisolone plus chlorambucil as compared with prednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy - a preliminary study. *Bangladesh renal journal*. 1994;13(2):51-4.
29. Braun N, Erley CM, Benda N, Zauner I, Kanis R, Grupp C. Therapy of membranous glomerulonephritis with nephrotic syndrome. 5 years follow-up of a prospective, randomized multi-centre study [abstract]. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1995;10(6):967.

30. Donadio JV, Jr., Holley KE, Anderson CF, Taylor WF. Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1974;6(6):431-9.
31. Imbasciati E, Cagnoli L, Case N, Pasquali S, Di Filippo G, Limido D, et al. [Controlled study of treatment of steroids and chlorambucil, in alternate months, for membranous nephropathy and focal glomerulosclerosis. Preliminary evaluation of the results]. *Minerva Nefrol.* 1980;27(4):571-5.
32. Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(6):1899-904.
33. Kosmadakis G, Filiopoulos V, Smirloglou D, Skarlas P, Georgoulas C, Michail S. Comparison of immunosuppressive therapeutic regimens in patients with nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy. *Ren Fail.* 2010;32(5):566-71.
34. Pahari DK, Das S, Dutta BN, Banerjee D. Prognosis and management of membranous nephropathy. *J Assoc Physicians India.* 1993;41(6):350-1.
35. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1984;310(15):946-50.
36. Yu X, Chen N, Xue J, Mok CC, Bae SC, Peng X, et al. Efficacy and Safety of Belimumab in Patients With Lupus Nephritis: Subgroup Analyses of a Phase 3 Randomized Trial in the East Asian Population. *Am J Kidney Dis.* 2023;81(3):294-306 e1.
37. Xu J, Zhang W, Xu Y, Shen P, Ren H, Wang W, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in idiopathic membranous nephropathy: a randomized, prospective, controlled trial. *Contrib Nephrol.* 2013;181:152-62.
38. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, Bernstein K, Churchill DN, Clark WF, et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int.* 1995;47(4):1130-5.
39. Praga M, Barrio V, Juarez GF, Luno J, Grupo Espanol de Estudio de la Nefropatia M. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2007;71(9):924-30.
40. Dussol B, Morange S, Burtey S, Indreies M, Cassuto E, Mourad G, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(4):699-705.
41. Chan TM, Lin AW, Tang SC, Qian JQ, Lam MF, Ho YW, et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton).* 2007;12(6):576-81.
42. Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rathi M, Kohli HS, Gupta KL, Joshi K, et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(6):1926-30.
43. Choi JY, Kim DK, Kim YW, Yoo TH, Lee JP, Chung HC, et al. The Effect of Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporine as Combination Therapy with Low Dose Corticosteroids in High-risk Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: a Multicenter Randomized Trial. *J Korean Med Sci.* 2018;33(9):e74.
44. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, Wetzels JF. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(2):248-56.

45. van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(11):1463-78.
46. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tonshoff B, Hoyer P, Querfeld U, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(10):1689-97.
47. Falk RJ, Hogan SL, Muller KE, Jennette JC. Treatment of progressive membranous glomerulopathy. A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med*. 1992;116(6):438-45.
48. Reichert LJ, Huysmans FT, Assmann K, Koene RA, Wetzels JF. Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med*. 1994;121(5):328-33.
49. Yuan H, Liu N, Sun GD, Jia Y, Luo P, Miao LN. Effect of prolonged tacrolimus treatment in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Pharmacology*. 2013;91(5-6):259-66.
50. Hofstra JM, Wetzels JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? *Kidney Int*. 2016;89(5):981-3.
51. van de Logt AE, Rijpmma SR, Vink CH, Prudon-Rosmulder E, Wetzels JF, van Berkel M. The bias between different albumin assays may affect clinical decision-making. *Kidney Int*. 2019;95(6):1514-7.
52. Medjeral-Thomas N, Ziaj S, Condon M, Galliford J, Levy J, Cairns T, et al. Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(3):478-83.

Kapitel 5

Nephrotisches Syndrom im Kindesalter

Kapitel 5 Nephrotisches Syndrom im Kindesalter

Inhalt von Kapitel 5

5.0. Empfehlungen.....	5-2
5.1 Nephrotisches Syndrom (NS) im Kindesalter	5-3
5.1.1. Definitionen und Diagnose des NS im Kindesalter	5-4
5.1.2. Prognose.....	5-7
5.1.3. Behandlung.....	5-8
5.2 Steroid-resistentes nephrotisches Syndrom bei Kindern (SRNS).....	5-20
5.0.1. Diagnose des SRNS bei Kindern.....	5-20
5.0.2. Erstlinien-Therapie des SRNS bei Kindern.....	5-22
5.0.3. Zweitlinien-Therapie des SRNS bei Kindern	5-24
5.0.4. Prognose des SRNS bei Kindern	5-25
5.3 Forschungsempfehlungen	5-26
5.4 Literatur	5-27

Dieses Kapitel enthält Behandlungsempfehlungen für Kinder mit nephrotischem Syndrom (NS). Generell sollten alle Kinder < 18 Jahre durch einen Spezialisten für pädiatrische Nephrologie behandelt werden.

Zugrunde gelegt wurden die Empfehlungen der Leitlinie von KDIGO 2021 für das NS im Kindesalter. Zudem hat die AWMF-Leitliniengruppe dieser S3 Leitlinie die Erkenntnisse der aktuellen IPNA-Guideline und der derzeit noch gültigen AWMF GPN S2 Leitlinie für die Behandlung des NS beim Kind für die Empfehlungen dieses Kapitels aufeinander abgestimmt. Die GPN S2 Leitlinie befindet sich ebenfalls in Überarbeitung und die Anpassung an die international gültige IPNA-Guideline ist geplant.

5.0. Empfehlungen

5.1	Empfehlung	Neu 2024
EK	• Bei allen Kindern mit schwerkraftabhängigen Ödemen sollte eine diagnostische Aufarbeitung hinsichtlich eines nephrotischen Syndroms erfolgen. • Zur Beurteilung der Proteinurie sollte die Verwendung eines Spontanurins, vorzugsweise der erste Morgenurin, oder alternativ ein 24-Stunden-Urin erfolgen und vor Start der Behandlung mind. einmalig quantifiziert werden. • Bei Kindern mit nephrotischem Syndrom und typischem Verlauf und einem Alter > 1 Jahr sollte nicht routinemäßig eine Nierenbiopsie erfolgen. • Bei Säuglingen mit nephrotischem Syndrom im Alter von 3-12 Monaten sollte ein genetisches Screening für Podozytopathien erwogen werden (infantiles nephrotisches Syndrom). • Bei Säuglingen im Alter von 0-3 Monaten sollte primär ein genetisches Screening erfolgen (kongenitales nephrotisches Syndrom)	
5.2	Empfehlung	Adaptiert 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Kinder oder Säuglinge mit Entscheidung für eine Glukokortikoid Therapie sollen entweder über • 6 Wochen mit 60 mg/m² oder 2 mg/kg KG (Höchstosis 80 mg/Tag) täglich in einer Einzeldosis, gefolgt von 40 mg/m² oder 1,5 mg/kg (Höchstosis 60 mg) an alternierenden Tagen für 6 Wochen - oder • 4 Wochen lang 60 mg/m² oder 2 mg/kg (Höchstosis 60 mg/Tag) in einer Einzeldosis, gefolgt von einer PDN-Dosis von 40 mg/m² oder 1,5 mg/kg (Höchstosis 40 mg an alternierenden Tagen) für 4 Wochen erfolgen	
5.3	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: B ↑	Ein SSNS-Rezidiv bei Kindern mit nephrotischem Syndrom soll • mit einer einmal täglichen Verabreichung von oralen Glukokortikoiden (60 mg/m² pro Tag oder 2 mg/kg KG pro Tag (maximal 80 mg pro Tag) bis zum Erreichen einer vollständigen Remission behandelt werden und • nachfolgend soll die Glukortikoidtherapie über 4 Wochen an alternierenden Tagen mit 40 mg/m² oder 1,5 mg/kg (maximal 60 mg pro Tag) fortgeführt werden.	
5.4	Empfehlung	Adaptiert 2024
Empfehlungsgrad: B ↑	Es soll keine routinemäßige, prophylaktische Anwendung einer kurzen, niedrig dosierten Glukokortikoid Therapie zu Beginn einer akuten Atemwegsinfektion bei Kindern mit SSNS erfolgen	
5.5	Empfehlung	Adaptiert 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Kindern mit nicht kontrolliertem SSNS, SDNS, kompliziertem Rezidiv und/oder Glukokortikoidnebenwirkung sollen mit einem steroidsparenden Medikament behandelt werden. Es sollen entweder Mycophenolatmofetil (MMF) / Mycophenolsäure (MPS) oder Calcineurin-Inhibitoren (CNI) eingesetzt werden.	

5.6	Empfehlung zur Behandlung von nicht kontrolliertem SSNS, SDNS oder kompliziertem Rezidiv	Adaptiert 2024
EK	• Patienten sollten idealerweise unter Glukokortikoiden in Remission sein, bevor eine Behandlung mit Glukokortikoid-sparenden Mitteln begonnen wird. Die gleichzeitige Verabreichung von Glukokortikoiden sollte nur für bis zu 2 Wochen nach Beginn einer Glukokortikoid-sparenden Behandlung erfolgen. • Im Falle einer Unwirksamkeit sollte auf das Alternativpräparat (CNI oder MMF) oder Rituximab umgestellt werden. • Nach einer anhaltenden Remission über mindestens 12 Monate sollte eine schrittweise Reduktion mit dem Ziel des Absetzens des steroid-sparenden Medikamentes erwogen werden.	
5.7	Empfehlung	Adaptiert 2024
EK	• Bei allen Kindern, bei denen ein primäres SRNS diagnostiziert wird und insbesondere vor geplanter Nierentransplantation, sollte eine genetische Untersuchung auf hereditäre Podozytopathien durchgeführt werden. • Bei allen Kindern, bei denen SRNS diagnostiziert wird, sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden (Ausnahmen: bekannte Infektion oder Malignom-assoziierte Sekundärerkrankung, familiäre und/oder syndromale Fälle, genetische Ursachen des SRNS) • Alle Kinder mit SRNS sollten mit RAASi unter Kontrolle der Nierenfunktion behandelt werden	
5.8	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Kinder mit steroidresistentem, nephrotischen Syndrom sollen eine Therapie mit CNI erhalten.	
5.9	Empfehlung	Neu 2024
EK	• Bei Kindern mit SRNS sollte die Glukokortikoid Therapie reduziert -, und nach 6 Monaten abgesetzt werden. • Bei fehlendem Ansprechen auf CNI sollte eine Therapie mit Rituximab (Abbildung 2) erwogen werden, insofern keine hereditären Podozytopathien vorliegen. • Bei Patienten mit vererbten Defekten, die unter Immunsuppression eine teilweise oder vollständige Remission erreicht haben, empfehlen wir Folgendes: -Die genetische(n) Variante(n) sollte(n) überprüft werden, um zu bestätigen, ob sie tatsächlich pathogen oder wahrscheinlich pathogen ist (Grad A, starke Empfehlung). -Die Entscheidung, die Immunsuppression fortzusetzen oder abubrechen sollte nach einer Beratung der Eltern über die zu erwartenden Vorteile einer Remission (Linderung der Symptome; potenziell geringeres Risiko des Fortschreitens der Krankheit) gegenüber den potenziellen Risiken (therapiebedingte Toxizität; Infektionen) abgewogen werden	

5.1 Nephrotisches Syndrom (NS) im Kindesalter

Das NS ist die häufigste glomeruläre Erkrankung bei Kindern mit einer Inzidenz von 1,15-16,9 pro 100.000 Kinder (1). Bevor Antibiotika und Glukokortikoide zur Verfügung standen, starben etwa 40 % der Kinder mit NS an Infektionen, Nierenversagen und gelegentlich an Thromboembolien (2). Wenn die Kinder überlebten, wurde eine anhaltende Spontanremission

erst nach Jahren der Krankheitsaktivität beobachtet. Seit den 1970er Jahren werden Kinder nach Ausbruch der Krankheit mit einer Standarddosis Glukokortikoide behandelt. Das Ansprechen auf diese Standarddosis und die Anzahl der Schübe im darauffolgenden Jahr ermöglichen eine Klassifizierung des NS des Kindes, d.h. steroid-sensibles NS (SSNS) oder steroid-resistentes NS (SRNS).

Es existieren seit dem Erscheinen der KDIGO 2021 Guideline bislang neue internationale, evidenzbasierte, systematisch entwickelten Empfehlungen für die Diagnose und Behandlung von Kindern mit SSNS. Die International Pediatric Nephrology Association (IPNA) berief im Oktober 2019 eine Arbeitsgruppe ein, mit dem Ziel klinische Praxisempfehlungen (Clinical Practice Recommendations, CPRs) für die Diagnose und das Management von Kindern mit SSNS zu entwickeln, die 2023 publiziert wurden (3). Durch Einbeziehen dieser Arbeit präsentiert die vorliegende Leitlinie aktuelle evidenzbasierte Empfehlungen sowie einen pragmatischen Ansatz für das Management des SSNS. Im Rahmen dessen werden etwas abweichende Definitionen vorgestellt, mit dem Ziel die Therapiestrategien zu optimieren, um die Häufigkeit von Rezidiven und Medikamententoxizität zu minimieren. Darüber hinaus werden Empfehlungen für zukünftige Studien bei Kindern mit NS dargelegt.

5.1.1. Definitionen und Diagnose des NS im Kindesalter

Die Definitionen für das NS bei Kindern beruhen auf den in der folgenden Tabelle dargestellten klinischen Merkmalen.

Tabelle 1.

Begrifflichkeit	Definition
Große Proteinurie	Urin-Protein-Kreatinin-Quotient (UPCR) ≥ 200 mg/mmol (2 mg/mg) im Spontanurin oder Proteinurie ≥ 1000 mg/m ² pro Tag im 24-Stunden- Sammelurin, die einem Proteinwert von 3+ (300-1000 mg/dL) oder 4+ (≥ 1000 mg/dL) im Urinteststreifen entspricht
Nephrotisches Syndrom	Große Proteinurie und entweder Hypoalbuminämie (Serumalbumin <30 g/L) oder Ödeme, wenn kein Serumalbumin verfügbar ist.
Vollständige Remission	UPCR ≤ 20 mg/mmol (0,2 mg/mg) oder Proteinurie <100 mg/m ² pro Tag im 24-Stunden- Sammelurin oder negativem Befund oder "Spur" im Urinteststreifen an mindestens drei aufeinander folgenden Tagen
Teilremission	UPCR > 20 aber < 200 mg/mmol ($>0,2$ mg/mg aber <2 mg/mg) und Serumalbumin ≥ 30 g/L
Steroid-sensitives nephrotisches Syndrom (SSNS)	Vollständige Remission innerhalb von 4 Wochen nach Glukokortikoid-Start in Standarddosis (60 mg/m ² pro Tag oder 2 mg/kg/Tag, maximal 80 mg/Tag)
Steroid-resistentes nephrotisches syndrome (SRNS)	Fehlen einer vollständigen Remission innerhalb von 4 Wochen nach Behandlung Start mit Glukokortikoiden in Standarddosis
Bestatigungszeitraum ("confirmation period")	Zeitraum zwischen 4 und 6 Wochen nach Beginn der Glukokortikoid Behandlung, in dem bei Patienten, die nach 4 Wochen nur eine Teilremission erreicht haben, das Ansprechen auf weitere orale und/oder IV-Pulse von Glukokortikoiden und parallel RAASi beurteilt wird. Ein Patient, der nach 6 Wochen keine vollständige Remission erreicht, obwohl er nach 4 Wochen eine Teilremission erzielt hat, wird als bestätigtes SRNS definiert.

Spät ansprechendes SSNS (SSNS late responder)	Ein Patient, der während des Bestätigungszeitraums (d. h. zwischen 4 und 6 Wochen nach Start der Glukokortikoid-Therapie) bei neu manifestiertem NS eine vollständige Remission erreicht
Rezidiv	Urin-Teststreifenbefund $\geq 3+$ (≥ 300 mg/dl) oder UPCR ≥ 200 mg/mmol (≥ 2 mg/mg) in einer Spontanurinprobe an 3 aufeinander folgenden Tagen, mit oder ohne Wiederauftreten von Ödemen bei einem Kind, das zuvor eine vollständige Remission erreicht hatte (4).
Seltene Rezidive (Infrequently relapsing nephrotic syndrome)	< 2 Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Erreichen einer vollständigen Remission nach der ersten Episode des NS oder weniger als 3 Rezidiven in einem beliebigen nachfolgenden 12-Monats-Zeitraum
Häufige Rezidive (frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS))	≥ 2 Rezidive in den ersten 6 Monaten nach der Remission der ersten Episode oder ≥ 3 Rezidive in einem beliebigen Zeitraum von 12 Monaten
Steroid abhängiges nephrotisches Syndrome (SDNS)	Mindestens zwei aufeinanderfolgende Rezidive unter Standardtherapie in der Initialbehandlung oder des Rezidivs mit Glukokortikoiden oder innerhalb von 2 Wochen nach Therapieende.
Steroid Toxizität	Neue oder sich verschlimmernde Adipositas/Übergewicht, anhaltender arterieller Bluthochdruck, Hyperglykämie, Verhaltensstörungen/Psychiatrische Störungen, Schlafstörungen Eingeschränktes Wachstum (Wachstumsgeschwindigkeit <25. Perzentile und/oder Körpergröße <3. Perzentile) bei einem Kind mit normalem Wachstum vor Beginn der Glukokortikoidbehandlung, Cushingoide Merkmale, Striae rubrae/distensae, Glaukom, Katarakt, Knochenschmerzen, avaskuläre Knochennekrosen
Anhaltende Remission	Keine Rezidive über 12 Monate mit oder ohne Therapie
Kontrolliertes SSNS	Seltene Rezidive des NS oder anhaltende Remission unter der immunsuppressiven Therapie <u>und</u> keine signifikante Medikamenten Toxizität
Nicht- kontrolliertes SSNS	FRNS trotz immunsuppressiver Therapie und/oder signifikante Medikamenten-Toxizität aufgrund der aktuellen Medikation.
Sekundäre Steroidresistenz	SSNS-Patient, der bei einem nachfolgenden Rezidiv keine vollständige Remission innerhalb von 4 Wochen unter Glukokortikoid-Behandlung in Standarddosis erreicht.
Kompliziertes Rezidiv	Ein Rezidiv, das einen Krankenhausaufenthalt aufgrund einer oder mehrerer der folgenden Komplikationen erfordert: schwergradige Ödeme, symptomatische Hypovolämie, die intravenöse Albumin Infusionen erfordern, AKI, Thrombose oder schwere Infektionen (z. B. Sepsis, Peritonitis, Pneumonie, Zellulitis)

Die obenstehende Abbildung wurde durch detaillierte Informationen aus der aktuellen IPNA-Guideline ergänzt und erweitert (3). Dabei wurden die üblichen Begrifflichkeiten des Bestätigungszeitraumes, der Definition der Steroidtoxizität und einer anhaltenden Remission, eines kontrollierten SSNS und eines komplizierten Rezidivs hinzugefügt.

Zudem konsenterte die AWMF-Leitliniengruppe eine abweichende Definition der seltenen und häufigen Rezidive. Die Grenze zu deren Abgrenzung sollte bei < bzw. > 3 Rezidiven (anstelle von 4 Rezidiven) liegen, um einer kumulativen Glukokortikoidtoxizität besser vorzubeugen. Die vorliegende Definition des häufig rezidivierenden NS (frequent

relapsing NS, FRNS) weicht von früheren Definitionen ab. Die Exposition mit Glukokortikoiden bei der initialen Episode des SSNS beläuft sich kumulativ auf ca. 115 mg/kg. Bei jedem Rezidiv erhöht sich die Exposition um weitere 40–45 mg/kg; drei Rezidive würden eine Exposition von 120–130 mg/kg und vier Rezidive von 160 mg/kg in 12 Monaten bedeuten. Ein Kind mit vier Rezidiven innerhalb eines Jahres wäre folglich mit einer täglichen Glukokortikoid-Exposition von 0,5 mg/kg belastet, was im Hinblick auf eine potenzielle Steroidtoxizität als nicht akzeptabel einzustufen ist. Aus diesem Grund wird vorgeschlagen, die Definition des FRNS dahingehend zu ändern, dass Kinder mit zwei oder mehr Rezidiven in den ersten sechs Monaten oder drei oder mehr Rezidiven in einem beliebigen Zwölf-Monats-Zeitraum einbezogen werden. Die Klassifikation des FRNS als Krankheitsklassifikation fungiert als klinischer Indikator für die Umstellung der Behandlungsstrategien von einer reaktiven, ad-hoc-Therapie auf eine präventive oder proaktive Therapie, mit dem Ziel, Rezidive und Steroidtoxizität zu reduzieren. Viele Pädiatrische Zentren weltweit wenden diesen Schwellenwert bereits im klinischen Alltag an.

Hervorzuheben ist ebenfalls, dass Patienten, die während oder 14 Tage nach einer niedrigdosierten Erhaltungstherapie mit Glukokortikoiden ein Rezidiv erleiden, nicht steroidabhängig sind, im Sinne eines Steroid dependent NS (SDNS). Nur Patienten mit einem Rezidiv während oder innerhalb von 14 Tagen nach dem Absetzen der hochdosierten Glukokortikoid-Standard Rezidiv Therapie fallen in diese Kategorie.

Die Definitionen zum SRNS werden später in diesem Kapitel behandelt. Darüber hinaus werden neue Definitionen für Behandlungsergebnisse bereitgestellt, die bei der Umstellung der Therapiestrategie helfen sollen, z. B. bei der Einführung von steroidsparenden Medikamenten.

Generell ist zu beachten, dass Patienten mit spätem Therapieansprechen, d.h. dem Erreichen einer Remission zwischen 4 und 6 Wochen nach Start der Glukokortikoid Therapie, als "SSNS-Late Responder" definiert werden und wie SSNS behandelt werden sollten. Es ist jedoch potenziell mit einem schwereren Verlauf zu rechnen.

5.1	Empfehlung	Neu 2024
EK	• Bei allen Kindern mit schwerkraftabhängigen Ödemen sollte eine diagnostische Aufarbeitung hinsichtlich eines nephrotischen Syndroms erfolgen. • Zur Beurteilung der Proteinurie sollte die Verwendung eines Spontanurins, vorzugsweise der erste Morgenurin, oder alternativ ein 24-Stunden-Urin erfolgen und vor Start der Behandlung mind. einmalig quantifiziert werden. • Bei Kindern mit nephrotischem Syndrom und typischem Verlauf und einem Alter > 1 Jahr sollte nicht routinemäßig eine Nierenbiopsie erfolgen. • Bei Säuglingen mit nephrotischem Syndrom im Alter von 3-12 Monaten sollte ein genetisches Screening für Podozytopathien erwogen werden (infantiles nephrotisches Syndrom). • Bei Säuglingen im Alter von 0-3 Monaten sollte primär ein genetisches Screening erfolgen (kongenitales nephrotisches Syndrom)	
Leitlinienergänzung:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

Die AWMF-Leitliniengruppe entschied sich ferner zur Ergänzung dieser neuen Empfehlung auf Basis eines Expertenkonsens zusätzlich zu den in der KDIGO Guideline 2021 ausgesprochenen Empfehlungen. Die Empfehlung beruht auf der hierzulande gängigen Praxis und bezieht sich auf die Erkenntnisse der aktuellen IPNA-Guideline (3). Für diese Leitlinie wurde auf Basis der Empfehlung der IPNA-Guideline auch Empfehlungen zu Kindern unter 1

Jahr hinzugefügt. Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass Kinder jedoch vornehmlich von Kindernephrologen behandelt werden sollten.

Zur Diagnose des NS beim Kind ist eine Urindiagnostik unerlässlich. Dabei ist nicht zwangsläufig ein 24 Stunden Sammelurin notwendig und die Diagnose kann auch durch Bestimmung der UPCR aus dem Morgenurin gestellt werden. Die Verwendung eines Mittelstrahlurins ist dem 24-Stunden-Urin zur Vermeidung von Probenabnahmefehlern und wegen der ausgezeichneten Korrelation mit der 24-Stunden-Urinproteinausscheidung vorzuziehen. Morgenurinproben helfen bei der Diagnose von Rezidiven im Verlauf, da so eine orthostatische Proteinurie ausgeschlossen wird (5, 6).

Bei Kindern, die älter als 1 Jahr sind, manifestiert sich ein NS am häufigsten als SSNS in Verbindung mit einer Minimal Change Erkrankung (MCD). Die Wahrscheinlichkeit einer MCD ist im Alter zwischen 2 und 7 Jahren am höchsten und nimmt danach ab (7, 8). Eine Nierenbiopsie ermöglicht den Ausschluss von Differentialdiagnosen, wie beispielsweise einer membranösen Nephropathie, und die Bestätigung einer primären Podozytopathie (MCD, FSGS oder eine diffuse Mesangiosklerose (DMS)). Der Befund einer DMS oder membranösen Nephropathie hat therapeutische Auswirkungen, da diese Entitäten mit spezifischen Protokollen behandelt werden (membranöse Nephropathie) oder eine genetische Untersuchung erfordern können (DMS). Darüber hinaus ermöglicht sie den Nachweis und die Einstufung von tubulärer Atrophie, interstitieller Fibrose und Glomerulosklerose als prognostische Marker(7). Es liegen jedoch nicht genügend Belege vor, um eine eindeutige Altersgrenze festzulegen, ab der die Wahrscheinlichkeit für eine Nicht-MCD-Pathologie und damit die Notwendigkeit einer Nierenbiopsie bei Kindern mit NS hoch genug ist. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Entscheidung über die Durchführung einer Nierenbiopsie bei älteren Kindern (>12 Jahre) individuell und von Fall zu Fall zu treffen.

Zu den atypischen Merkmalen, die eine Nierenbiopsie erforderlich machen, gehören eine makroskopische Hämaturie, eine persistierende Mikrohämaturie, erniedrigte C3-Werte, anhaltender Bluthochdruck, eine eingeschränkte Nierenfunktion, die nicht Hypovolämie-bedingt ist, Arthritis und/oder Hautausschlag oder andere extrarenale Befunde, die auf eine alternative Glomerulonephritis hindeuten. Bezüglich einer persistierenden Mikrohämaturie kann der Nachweis von mehr als 30 Erythrozyten/HPF im frischen Urin als Kriterium für die Durchführung einer Nierenbiopsie verwendet werden(9).

Bei etwa 50 % der Kinder, die im Säuglingsalter (3-12 Monate) an NS erkranken (infantiles NS), liegt eine genetische Ursache vor, die in der Regel nicht auf eine Glukokortikoid-Behandlung anspricht (10, 11). Der Nachweis von DMS in der Nierenbiopsie deutet auf einen zugrunde liegenden genetischen Defekt hin, d. h. auf pathogene Varianten in den Genen *WT1*, *PLCE1* oder *PDSS2* (12-15). In der Folge wird beim infantilem NS ohne extrarenale Manifestationen eine von zwei Strategien empfohlen (Abbildung 1.): i) primäre genetische Untersuchung, wenn die Ergebnisse schnell verfügbar sind und Beginn einer Standard-Glukokortikoid-Behandlung, wenn das genetische Screening negativ ist und ii) Beginn einer Standard-Glukokortikoid-Behandlung und dann Einleitung einer genetischen Untersuchung und Durchführung einer Nierenbiopsie im Falle eines SRNS.

5.1.2. Prognose

Die Prognose des NS im Kindesalter lässt sich am besten durch das Ansprechen auf die Erstbehandlung (SSNS vs SRNS) und die Häufigkeit von Rückfällen im ersten Jahr nach der Behandlung (FRNS, SDNS) vorhersagen.

Bei Kindern mit SSNS, die rechtzeitig und angemessen behandelt werden, bleibt die Nierenfunktion meistens erhalten, und die Prognose korreliert mit der Morbidität einer (längeren) Exposition gegenüber Glukokortikoiden und/oder glukokortikoidsparenden Zweitlinienmedikamenten, die bei häufig rezidivierenden und insbesondere bei steroidabhängigen Krankheitsformen verschrieben werden (FRNS, SDNS, SRNS).

Die Krankheit hat einen chronischen, schubförmig-remittierenden Verlauf, der in der Regel nach der Pubertät spontan abklingt. In 15-25 % der Fälle kann die Krankheit jedoch bis ins Erwachsenenalter fortschreiten, wobei die besonderen Merkmale des NS im Kindesalter mit schnellem Ansprechen auf Glukokortikoide im Falle eines Rückfalls erhalten bleiben. Darüber hinaus kann ein kleiner Prozentsatz der Kinder bei späteren Rückfällen sekundär steroidresistent werden. Diese Kinder haben ein hohes Risiko, sowohl ein Nierenversagen zu entwickeln als auch nach einer Transplantation einen Rückfall zu erleiden. Eine Nierenbiopsie wird daher zu Beginn der Erkrankung nur bei Kindern mit atypischen Merkmalen und bei allen Kindern mit Steroidresistenz durchgeführt (Abbildung 1.). Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es ratsam sein, eine Nierenbiopsie bei Kindern durchzuführen oder zu wiederholen, die über einen längeren Zeitraum (>2-3 Jahre) mit Calcineurin-Inhibitoren (CNI) behandelt wurden oder eine sekundäre Steroidresistenz aufweisen.

Bei Kindern mit SSNS zielt die optimale Behandlungsstrategie darauf ab die niedrigsten kumulativen Dosen von Glukokortikoiden und die sichersten und wirksamsten glukokortikoidsparenden Mittel zur Aufrechterhaltung der Remission einzusetzen. Der Einsatz von Vitamin D/Calcium, Gastroprotektion und eine geeignete Impfstrategie sind ebenfalls wichtig, um bei längerdauernder Glukokortikoidexposition die Morbidität zu minimieren. Bei Kindern mit SRNS ist eine unverzügliche genetische Untersuchung und Nierenbiopsie angezeigt, um eine angemessene Behandlung der Nierenerkrankung und, falls vorhanden, der extrarenalen Merkmale zu ermöglichen. Die optimale konservative Therapie zur Minimierung der Nebenwirkungen einer verlängerten Proteinurie und die Behandlung mit Dialyse und Transplantation müssen in Zentren durchgeführt werden, die über spezielle Fachkenntnisse in der pädiatrischen Nephrologie verfügen.

5.1.3. Behandlung

5.1.3.1. Erstbehandlung des nephrotischen Syndroms (NS) bei Kindern

5.2	Empfehlung	Adaptiert 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Kinder oder Säuglinge mit Entscheidung für eine Glukokortikoid Therapie sollen entweder über • 6 Wochen mit 60 mg/m² oder 2 mg/kg KG (Höchstdosis 80 mg/Tag) täglich in einer Einzeldosis, gefolgt von 40 mg/m² oder 1,5 mg/kg (Höchstdosis 60 mg) an alternierenden Tagen für 6 Wochen - oder • 4 Wochen lang 60 mg/m² oder 2 mg/kg (Höchstdosis 60 mg/Tag) in einer Einzeldosis, gefolgt von einer PDN-Dosis von 40 mg/m² oder 1,5 mg/kg (Höchstdosis 40 mg an alternierenden Tagen) für 4 Wochen erfolgen	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021	
Qualität der Evidenz: Moderat ⊕⊕⊕⊖	[16-41] Evidenztabelle S14	
	Konsensstärke: 100 %	

Diese Empfehlung zur Glukokortikoid Therapie in der Erstlinienbehandlung wurde um die ebenfalls in der KDIGO Guideline angegebene Standarddosierung ergänzt.

Bei den oralen Glukokortikoiden sind Prednison und Prednisolon gleichwertig, werden in der gleichen Dosierung eingesetzt und sind beide durch hochwertige Daten belegt.

Für diese Empfehlung wurde ein hoher Wert auf die moderate Evidenz gelegt, dass eine kürzere Dauer einer hochdosierten Glukokortikoid-Therapie zu einer gleichen Wirksamkeit bezüglich des Erreichens einer Remission und der Häufigkeit von Rückfällen führt und somit das Nebenwirkungspotenzial reduziert werden kann. Dabei wurde der Evidenz von geringer Qualität, dass eine verlängerte Glukokortikoid-Therapie (> 12 Wochen) die Zeit bis zum ersten Rückfall ggf. verzögern kann ein geringerer Stellenwert beigemessen.

Einige Berichte deuten darauf hin, dass es ratsam sein könnte, die Glukokortikoid-Dosis nach der Körperoberfläche zu bemessen, um eine Unterdosierung zu vermeiden, insbesondere bei jüngeren Kindern (16-19).

Eine RCT, in der eine Einzeldosis mit einer geteilten Dosis verglichen wurde, zeigte, dass die beiden in Bezug auf die Zeit bis zur Remission und die Anzahl der nachfolgenden Schübe gleichwertig sind(20). Daher ist eine einmalige tägliche Dosis möglicherweise vorzuziehen, um die Adhärenz zu optimieren.

Die Mehrzahl der Patienten, die anfangs auf Steroide ansprechen, bleiben steroidempfindlich und entwickeln kein Nierenversagen. Die optimale Therapie des NS beruht auf der Minimierung der medikamentösen Toxizität (anfänglich hauptsächlich oralen Glukokortikoide), der Erhaltung der Steroidsensitivität und der Verlängerung der Remission(1, 7). Vier RCTs haben die optimale Glukokortikoid-Dosierung für die Behandlung der ersten Episode des SSNS bei Kindern untersucht (21-23). Diese Studien zeigen, dass eine Verlängerung der anfänglichen Glukokortikoid-Behandlung von 8-12 Wochen auf 6 Monate den ersten Schub verzögern kann, aber keinen Einfluss auf das Auftreten häufiger Schübe oder auf den weiteren Krankheitsverlauf hat. In einem Versuch, den Unterschied zwischen diesen neueren Ergebnissen und früheren Erkenntnissen zu erklären, wurde in einem systematischen Cochrane-Review von 2015 untersucht, ob es systematische Unterschiede in den Ergebnissen von Studien mit geringerem bzw. höherem Verzerrungsrisiko gibt(24, 25). Wenn man sich auf Studien mit geringerem Verzerrungsrisiko beschränkt, deuten die gepoolten Ergebnisse darauf hin, dass eine verlängerte Behandlung nur einen geringen oder gar keinen Unterschied bzgl. der Anzahl der Patienten mit häufigen Rezidiven macht (25). Dies wurde auch durch die kürzlich veröffentlichte PREDNOS-Studie bestätigt, in der 8 Wochen Therapie mit 4 Monaten verglichen wurden (26). In Bezug auf die Toxizität zeigten Sinha et al., dass unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit Glukokortikoiden (Bluthochdruck, cushingoides Aussehen, Hirsutismus, Adipositas, Kleinwuchs und Verhaltensauffälligkeiten wie depressives oder aggressives Verhalten) und infektiöse Episoden bei der Randomisierung, am Ende der Intervention und bei der 12-monatigen Nachbeobachtung in den beiden Behandlungsgruppen (12 Wochen vs. 6 Monate) vergleichbar waren (21). Ähnliche Ergebnisse werden von Yoshikawa et al. (mediane Nachbeobachtungszeit 36-38 Monate), Teeninga et al. (mediane Nachbeobachtungszeit 47 Monate), und Webb et al. (Nachbeobachtungszeit 24 Monate) berichtet (22, 23, 27). Auch wenn diese Studien nicht belegen, dass die kürzere Behandlungsdauer ein besseres Sicherheitsprofil aufweist, deuten alle Belege für andere Erkrankungen stark darauf hin, dass das Risiko unerwünschter Ereignisse bei einer Glukokortikoid-Behandlung direkt proportional zur Dauer und der kumulativen Dosis ist. Da ein kürzerer Behandlungsverlauf nicht zu häufigeren Rückfällen zu führen scheint, sind seine Auswirkungen in Bezug auf die Sicherheit vorteilhaft, da zu Beginn der Behandlung weniger

Glukokortikoid verabreicht wird. Eine aktuelles Chochrane Review führe zu ähnlichen Erkenntnissen (25).

Die Qualität der Evidenz aus RCTs, die eine 12-wöchige Glukokortikoid-Therapie mit einer 8-wöchigen Glukokortikoid-Therapie verglichen, war mäßig (ergänzende Tabelle S14 217-228).

Der potenzielle Nutzen einer Glukokortikoid-Behandlung, einschließlich der Verringerung der Morbidität durch NS und des geringeren Risikos eines fortschreitenden Nierenfunktionsverlustes, wird von Patienten und Eltern als äußerst wichtig eingestuft.

Die Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass alle oder fast alle gut informierten Patienten und Eltern sich für eine 8- bis 12-wöchige Glukokortikoid-Behandlung als Erstbehandlung von NS entscheiden würden, verglichen mit einer längeren Glukokortikoid-Behandlung, einer anderen Behandlung oder keiner Behandlung. Es gibt keine ausreichenden Belege für eine Entscheidung zwischen einer 8- und 12-wöchigen Glukokortikoid-Behandlung, so dass die übliche lokale Praxis, die verfügbaren Ressourcen und die Präferenzen der Patienten bei der Entscheidung zwischen einer 8- und einer 12-wöchigen Behandlung herangezogen werden können. Auch die Berücksichtigung von Patientenmerkmalen kann hilfreich sein. Bei Kindern in einem besonders jungen Alter bei Krankheitsbeginn (d. h. im Alter von 1 bis 4-6 Jahren), bei denen ein höheres Risiko besteht, dass sie eine häufig wiederkehrende oder steroidabhängige Form von NS entwickeln, kann eine Verlängerung der Behandlung der ersten Episode auf 16-24 Wochen vorteilhaft sein, um nachfolgende Schübe mit ähnlichen Nebenwirkungen zu verhindern (21, 28). Dies gilt jedoch nur für Kinder in dieser Altersgruppe, die verzögert auf Prednisolon ansprechen (d. h. Remission innerhalb von 10-15 Tagen nach Behandlungsbeginn), während selbst bei jüngeren Patienten (im Alter von 1 bis 4-6 Jahren) eine Standardbehandlung mit Prednisolon von 8-12 Wochen vorzuziehen sein kann, wenn sie rasch auf Prednisolon ansprechen (d. h. innerhalb von 12 Wochen), da eine Glukokortikoid-Behandlung das Risiko unerwünschter Wirkungen erhöht, ohne die klinischen Ergebnisse zu verbessern.

Bei Kindern wird nicht empfohlen bereits bei der ersten Episode eines NS andere immunmodulatorische oder immunsuppressive Medikamente mit Glukokortikoiden zu kombinieren. Während der alternierenden Tagesdosis soll kein Reduktionschema angewandt werden. In verschiedenen RCT'S wurde die Glukokortikoiddosis zum Ausschleichen schrittweise reduziert. Von den insgesamt 775 eingeschlossenen Kindern gab es nur einen möglichen Fall von Nebennierensuppression, und der trat in der Kontrollgruppe auf (23).

Es gibt nur wenige Studien, die eine mögliche Reduktion der Anzahl der Rezidive durch Gabe eines nicht-glukokortikoidhaltigen (steroid-sparenden) Immunsuppressivums im Vergleich zur Glukokortikoid-Therapie bei der ersten Episode eines NS untersuchen. Zhang et al. untersuchten die Wirksamkeit der Gabe von Azithromycin in Kombination mit einer Glukokortikoid- Therapie bei Kindern, die zum ersten Mal an NS Erkrankten(29). Die mediane Dauer bis zur Remission betrug 6 Tage in der Gruppe, die zusätzlich zu Glukokortikoiden Azithromycin erhielt, und 9 Tage in der Gruppe, die nur Glukokortikoide erhielt ($p < 0,0001$). Es gab keine Unterschiede in Bezug auf Rezidive nach 6 Monaten. Eine andere RCT zeigte, dass die zusätzliche Gabe von 8 Wochen Cyclosporin (CsA) zur Glukokortikoid-Therapie innerhalb der ersten 4 Wochen der Behandlung der ersten NS-Episode (nach Erreichen einer Remission über 3 Tage) das Risiko eines ersten Rezidivs innerhalb der ersten 6 Monate verringerte (RR 0,33, 95% CI 0,13-0,83), jedoch wurde nach 12 Monaten kein Unterschied mehr festgestellt (*relative risk* (RR) 0,72, 95% CI 0,46-1,13)(30). Derzeit laufen RCTs bei Kindern, in denen der Nutzen der zusätzlichen Gabe von Mycophenolatmofetil (MMF) (31) oder Levamisol (LEV)(32)

zur Glukokortikoid-Therapie während der ersten Episode von NS untersucht wird, sobald die Kinder durch Glukokortikoide in Remission sind. Darüber hinaus hat ein erheblicher Prozentsatz der Kinder mit SSNS nur selten Rezidive und wird damit zu keinem Zeitpunkt ein steroidsparendes Medikament benötigen. Aufgrund der potenziellen unnötigen Nebenwirkungen (und der zusätzlichen Kosten) kann derzeit daher eine Behandlung der ersten NS-Episode mit einer Kombination aus Glukokortikoiden und einem steroidsparenden Medikament nicht empfohlen werden.

5.1.1.1. Behandlung eines Rezidivs des steroidsensitiven nephrotischen Syndrom bei Kindern:

5.3	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: B ↑	Ein SSNS-Rezidiv bei Kindern mit nephrotischem Syndrom soll - mit einer einmal täglichen Verabreichung von oralen Glukokortikoiden (60 mg/m² pro Tag oder 2 mg/kg KG pro Tag (maximal 80 mg pro Tag) bis zum Erreichen einer vollständigen Remission behandelt werden und - nachfolgend soll die Glukortikoidtherapie über 4 Wochen an alternierenden Tagen mit 40 mg/m² oder 1,5 mg/kg (maximal 60 mg pro Tag) fortgeführt werden.	
Leitlinienergänzung:	KDIGO 2021	
Qualität der Evidenz: Gering ⊕⊕⊖⊖	[33-43] TABELLE AUS IPNA S3.3	
	Konsensstärke: 100 %	

Kinder mit SSNS haben eine gute Langzeitprognose mit erwarteter Erhaltung der GFR bis ins Erwachsenenalter. Zwischen 80 und 90 % der Kinder mit SSNS erleiden nach einem anfänglichen Ansprechen auf Glukokortikoide einen Rückfall, in manchen Fällen als Reaktion auf einen infektiösen Auslöser (33). Bei der Hälfte dieser Kinder kommt es nur selten zu einem Rückfall. Die andere Hälfte dieser Kinder erleidet häufige Rückfälle (FRNS) oder wird steroidabhängig (SDNS)(34, 35). Die Verhinderung eines Rückfalls kann die Gesamtexposition gegenüber Glukokortikoiden reduzieren und die negativen Auswirkungen von Langzeit-Glukokortikoiden verringern, zu denen ein beeinträchtigtes Längenwachstum, Fettleibigkeit, Bluthochdruck, ophthalmologische Pathologie, Verhaltensänderungen, ein veränderter Knochenstoffwechsel, eine gestörte Glukosetoleranz, Akne und andere körperliche Veränderungen im Zusammenhang mit dem Cushing-Syndrom gehören(36-39).

Kinder mit unkomplizierten, seltenen Rezidiven werden täglich mit Glukokortikoiden (60 mg/m²) bis zur vollständigen Remission behandelt, gefolgt von einer Umstellung auf eine reduzierte Dosis (40 mg/m² pro Dosis) an alternierenden Tagen über vier Wochen (40). In einer RCT wurde untersucht, ob eine Verkürzung der Dauer der Rezidivtherapie mit Glukokortikoiden auf 2 Wochen nach Erreichen der Remission einer Standarddauer von 4 Wochen nicht unterlegen ist (41). Die Zeit bis zum ersten Rezidiv, die Entwicklung von FRNS oder SDNS und die unerwünschten Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich. Die kumulative Glukokortikoid Dosis war in der Gruppe mit der kürzeren Behandlungsdauer niedriger. Die Nichtunterlegenheit konnte jedoch in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Eine weitere RCT untersuchte die Verlängerung des alternierenden Behandlungszeitraums von 36 auf 72 Tagen bei Kindern mit FRNS/SDNS, mit einer vergleichbaren kumulativen

Glukokortikoid-Dosis in beiden Gruppen (42). Bei der Verwendung des längeren Behandlungsschemas wurde kein Vorteil in Bezug auf nachfolgende Rückfälle festgestellt.

Eine weitere Studie, in der eine 2-wöchige und eine 6-wöchige Glukokortikoid Therapie im Wechsel mit unterschiedlichen kumulativen Glukokortikoid Dosen verglichen wird, ist noch nicht abgeschlossen (43). Das Risiko einer Nebennierenrinden- Suppression nach einer zeitlich begrenzten Anwendung von Glukokortikoiden, wie sie für ein rezidivierendes SSNS verabreicht wird, ist sehr gering und rechtfertigt nicht eine schrittweise Dosisreduktion zum Ausschleichen bis zum Absetzen von Glukokortikoiden nach dem Standard-Rezidiv-Therapieschema. Bei der Verwendung des längeren Behandlungsschemas wurde kein Vorteil in Bezug auf nachfolgende Rückfälle festgestellt.

Künftige größere Studien könnten zeigen, dass niedrigere Dosen von oralem Prednison/Prednisolon in dieser Situation wirksam eingesetzt werden können.

5.1.1.1. Prävention eines Rezidivs bei Kindern mit SSNS und Atemwegsinfektionen:

5.4	Empfehlung	Adaptiert 2024
Empfehlungsgrad: B ↑	Es soll keine routinemäßige, prophylaktische Anwendung einer kurzen, niedrig dosierten Glukokortikoid Therapie zu Beginn einer akuten Atemwegsinfektion bei Kindern mit SSNS erfolgen	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021	
Qualität der Evidenz: Gering ⊕⊕⊖⊖	[25,44-51] Evidenztabelle S15 Tabelle S5 IPNA	
	Konsensstärke: 100 %	

Diese Empfehlung weicht von der KDIGO 2021 Guideline aufgrund neuer Erkenntnisse ab. Dies wurde ebenfalls durch eine Rezente Metaanalyse (25) bestätigt und entsprechend hervorgehoben. Durch die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse einer hochwertigen RCT wurde die ursprüngliche Empfehlung widerlegt. Die Qualität der Evidenz ist somit als gering anzusehen aufgrund von sich widersprechenden Studienergebnissen, wobei die qualitativ hochwertigere Analyse überwiegt.

In der PREDNOS-2-RCT (44), die eine adäquat große Studienpopulation aufweist, über eine angemessene Aussagekraft verfügt und auf die gesamte SSNS-Population übertragbar ist, wurde ein geringes Risiko für systematische Fehler/Verzerrung festgestellt. Die Studie umfasste 271 Kinder mit NS und einem oberen Atemwegsinfekt. Die Studie ergab, dass eine fünftägige Verabreichung von niedrig dosiertem Glukokortikoid (15 mg pro m² BSA, was 0,5 mg/kg entspricht) zu Beginn eines oberen Atemwegsinfekts keinen Nutzen für die Verhinderung eines Rezidivs hat. Dieses Ergebnis galt auch für die Untergruppen der Kinder, die PDN an alternierenden Tagen oder Glukokortikoid in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, obwohl die Studie nur für die Analyse der gesamten Gruppe ausgelegt war. Im Gegensatz dazu berichteten vier kleinere RCTs (45-48) mit 36 bis 89 Patienten, dass die Anwendung von niedrig dosiertem, täglichem Glukokortikoid zu Beginn einer oberen Atemwegsinfektion die Zahl der Kinder mit einem nachfolgenden Rezidiv reduzieren konnte. Es ist jedoch anzumerken, dass alle vier Studien im Vergleich zu der Studie mit geringem Risiko für systematische Fehler ein hohes Risiko für systematische Fehler in Bezug auf ein oder mehrere Studienmerkmale aufwiesen. Zudem wurden sie in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführt. Bei RCTs mit erhöhtem Risiko für systematische Fehler ist es wahrscheinlicher, dass die Wirksamkeit einer Behandlung

aufgrund von Störgrößen (Confounder) und/oder selektiver oder unzureichender Berichterstattung über die Ergebnisse in den Behandlungsgruppen überschätzt wird (49, 50). Das Ausgangsrisiko, dass eine obere Atemwegsinfektion ein Rezidiv auslöst, determiniert die Anzahl der Patienten, die einer Behandlung zu unterziehen sind, um ein Rezidiv durch die Intervention zu verhindern. In den meisten der hier betrachteten Studien (45-48) und in einer demografischen Studie (51) liegt das Risiko bei etwa 50 %, in der PREDNOS-Studie 2 war es jedoch deutlich niedriger (20 %).

Es liegen keine ausreichenden Evidenzen vor, die eine routinemäßige Anwendung einer kurzen, niedrig dosierten täglichen Glukokortikoid-Therapie zu Beginn einer Atemwegsinfektion zur Rezidivprävention empfehlen. Ein solcher Therapieansatz kann jedoch bei Kindern in Erwägung gezogen werden, die bereits niedrig dosiertes PDN an alternierenden Tagen einnehmen und bei denen ein höheres Risiko besteht, dass eine Atemwegsinfektion ein Rezidiv auslöst.

5.1.1.1. Behandlung von FRNS und SDNS bei Kindern:

Das SSNS manifestiert sich als rezidivierende Erkrankung, die von Phasen der Symptombfreiheit gekennzeichnet ist. Bei Kindern, die Rezidive oder gar ein FRNS aufweisen, kann sich eine Steroidtoxizität durch die oralen Glukokortikoid-Therapiezyklen entwickeln (Tabelle 2). Bei Kindern mit FRNS oder SDNS ist eine individuelle Abwägung von Risiken und Nutzen der therapeutischen Interventionen erforderlich. Das Ziel besteht darin, die Krankheitsaktivität des NS bei jedem Patienten durch eine Erhaltungstherapie mit nur minimalen unerwünschten Nebenwirkungen zu kontrollieren. In einigen Zentren wird bei Kindern mit FRNS zunächst eine niedrig-dosierte orale Glukokortikoid-Erhaltungstherapie durchgeführt, während in den meisten Europäischen Zentren sofort mit einem steroidsparenden Mittel begonnen wird.

Der Einsatz von niedrig dosiertem Glukokortikoid bei Kindern mit FRNS zur Erhaltung der Remission basiert in erster Linie auf zwei historischen kleinen, einarmigen, unkontrollierten Studien mit der Glukokortikoid-Verabreichung an alternierenden Tagen (52) oder in täglicher Dosierung (53). Die alternierende an jedem zweiten Tag hat sich im Verlauf durchgesetzt, obwohl sie nicht evidenzbasiert ist. Eine unverblindete RCT (54), an der 61 Patienten mit FRNS teilnahmen, ergab, dass eine niedrig dosierte tägliche (0,25 mg/kg) im Vergleich zu einer „alternierenden“ (0,5 mg/kg) Glukokortikoid-Therapie das Risiko für ein Rezidiv während der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit verringerte (0,55 Rezidiven/Personenjahr im Vergleich zu 1,94 Rezidive/Personenjahr) und die Glukokortikoid-Exposition über ein Jahr ohne Einfluss auf unerwünschte Nebenwirkungen senkte ($0,27 \pm 0,07$ gegenüber $0,39 \pm 0,19$ mg/kg/Tag). Es konnten einige klinische Hinweise auf eine geringere Steroidtoxizität bei täglicher Verabreichung beobachtet werden. Die Anwendung von niedrig dosierten Glukokortikoiden zur Rezidivprophylaxe bei FRNS erfordert weitere Studien. Für Patienten, bei denen eine Kontrolle des NS unter der niedrig-dosierten Glukokortikoid-Erhaltungstherapie, nicht möglich ist, wird eine Umstellung auf steroidsparende Medikamente empfohlen.

5.5	Empfehlung	Adaptiert 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Kindern mit nicht kontrolliertem SSNS, SDNS, kompliziertem Rezidiv und/oder Glukokortikoidnebenwirkung sollen mit einem steroidsparenden Medikament behandelt werden. Es sollen entweder Mycophenolatmofetil (MMF) / Mycophenolsäure (MPS) oder Calcineurin-Inhibitoren (CNI) eingesetzt werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021	
Qualität der Evidenz: Moderat ⊕⊕⊕⊖	[53-92] Evidenztafel S 19 und S20	
	Konsensstärke: 100 %	

Zu den steroidsparenden Mitteln, die bei Kindern mit SSNS eingesetzt werden, gehören weltweit CNI (Cyclosporin A (CsA), Tacrolimus (TAC)), Cyclophosphamid (CYC), Immunmodulatoren (Levamisol (LEV), antiproliferative Mittel (Mycophenolatmofetil (MMF)/Mycophenolnatrium (MPS)) und monoklonale Anti-CD20-Antikörper, vor allem Rituximab (RTX)).

Diese Empfehlung wurde analog zur den in Deutschland verfügbaren und üblicherweise eingesetzten Medikamenten spezifiziert. Insbesondere wird Cyclophosphamid aufgrund seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils (potenzielle Gonadentoxizität und Leukopenie), der damit verbundenen Notwendigkeit der Fortsetzung einer begleitenden Glukokortikoidbehandlung über mehrere Wochen und seiner begrenzten Wirksamkeit bei SDNS von der Konsensusgruppe nicht empfohlen.

Nach dem Urteil dieser Arbeitsgruppe sind die mit einer längeren Glukokortikoid-Exposition verbundenen unerwünschten Wirkungen für die Patienten und ihre Eltern von entscheidender Bedeutung. Die hohe Morbidität, die mit einer unkontrollierten Nephrose einhergeht, und die hohe Häufigkeit von Krankheitsrückfällen bei vielen Kindern mit FRNS nach Absetzen der Glukokortikoide machen die Option einer Nicht-Behandlung nicht realisierbar (55). Die Arbeitsgruppe kam auch zu dem Schluss, dass die potenziellen unerwünschten Wirkungen glukokortikoidsparender Therapien (z. B. Infektionsrisiko, verminderte Fruchtbarkeit, Nierenfunktionsstörungen und Bluthochdruck) aufgrund potenzieller Risikominderungsstrategien, wie z. B. Überwachung der Medikamentenmenge und Dosisbegrenzung, für die Patienten weniger nachteilig wären. Insgesamt kam die Arbeitsgruppe zu dem Schluss, dass die Vermeidung der mit einer verlängerten Glukokortikoid-Exposition verbundenen unerwünschten Wirkungen für die Patienten und ihre Eltern wichtiger ist als die potenziellen unerwünschten Wirkungen Glukokortikoid sparender Therapien (56, 57).

In einer 10-Jahres-Follow-up-Studie an Kindern mit SSNS, die an einer klinischen Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Cyclosporin zur Verringerung der Rückfallquote teilnahmen, traten bei mindestens der Hälfte der untersuchten Kinder schwere Nebenwirkungen durch Glukokortikoide auf, darunter schweres Wachstumsversagen, Adipositas und reduzierte Knochendichte. Diese Befunde wurden der Glukokortikoid-Exposition zugeschrieben, die zu häufigen Rückfällen nach dem Absetzen von Cyclosporin nach 2 Jahren führte (58). Weitere langfristige Nachuntersuchungen von Patienten mit NS im Kindesalter bis ins Erwachsenenalter haben eine hohe Prävalenz von Bluthochdruck, Osteoporose und Katarakten gezeigt, die ebenfalls auf eine chronische Glukokortikoid-Exposition zurückzuführen sind (38, 59, 60).

Studien haben durchweg gezeigt, dass Zweitlinientherapien bei Kindern mit FRNS oder SDNS im Vergleich zu Glukokortikoiden allein oder Placebo einen Vorteil bei der Verringerung von Rückfällen haben. Um Glukokortikoid bedingte, unerwünschte Wirkungen zu vermeiden oder abzuschwächen, benötigen Kinder mit FRNS oder SDNS andere Wirkstoffe, darunter Calcinuerininhibitoren CNI (Cyclosporin, Tacrolimus) und Mycophenolatmofetil (MMF).

In einer kürzlich durchgeführten Meta-Analyse von 26 Studien, in denen die verfügbaren immunsuppressiven Medikamente mit Placebo/keiner Behandlung verglichen wurden, waren Chlorambucil, Cyclophosphamid, Levamisol und Rituximab mit einer signifikant reduzierten Rückfallrate im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung nach sechs und zwölf Monaten assoziiert (61).

Die unerwünschten Nebenwirkungen der in Deutschland vornehmlich eingesetzten Medikamente sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Alkylanzien und Levamisol werden für diese Leitlinie in Abweichung zur KDIGO 2021 nicht detailliert besprochen, da sie in Deutschland aktuell keine Anwendung finden aufgrund von Nicht-Verfügbarkeit bzw. einem ausgeprägten toxischen Potential von Alkylanzien (siehe oben).

Die Bewertung der Qualität der Evidenz konzentrierte sich auf die einzelnen Glukokortikoid-sparenden Wirkstoffe, aber die Gesamtqualität war mäßig. Viele der RCTs berichten nicht über langfristige klinische Ergebnisse, wie z. B. Gesamtmortalität und Nierenversagen, da diese Ereignisse in dieser Bevölkerungsgruppe selten sind.

Eine RCT verglich Cyclosporin in Kombination mit Prednison mit Prednison allein bei Patienten mit ihrer ersten Episode von SSNS (ergänzende Tabelle S19 (30, 62, 63)). Es ist unklar, wie viele Patienten in dieser Population FRNS oder SDNS hatten und aufgrund von Ungenauigkeit bei Vorliegen nur einer Studie liegt eine niedrige Qualität der Evidenz vor. Die Qualität der Evidenz für Studien, in denen Rituximab mit Placebo oder der Standardbehandlung verglichen wurde, war für den wichtigen Endpunkt Rückfall nach 3 und 6 Monaten aufgrund von schwerwiegender Ungenauigkeit (wenige Patienten) bzw. schwerwiegendem Verzerrungsrisiko mäßig. (ergänzende Tabelle S20 (16, 62, 64-68)). Für den Rückfall nach 12 Monaten wurde die Qualität der Evidenz auf mäßig herabgestuft, da es nur 2 Studien gab und eine erhebliche Heterogenität festgestellt wurde ($I^2 = 80\%$). Die Qualität der Evidenz für Infektionen war sehr niedrig, da die KI sehr breit waren, was auf einen nennenswerten Nutzen und Schaden hindeutet.

Es gibt keine RCTs, die MMF allein im Vergleich zu keiner Behandlung oder Glukokortikoiden allein bei Patienten mit FRNS oder SDNS untersucht haben.

5.6	Empfehlung zur Behandlung von nicht kontrolliertem SSNS, SDNS oder kompliziertem Rezidiv	Adaptiert 2024
EK	• Patienten sollten idealerweise unter Glukokortikoiden in Remission sein, bevor eine Behandlung mit Glukokortikoid-sparenden Mitteln begonnen wird. Die gleichzeitige Verabreichung von Glukokortikoiden sollte nur für bis zu 2 Wochen nach Beginn einer Glukokortikoid-sparenden Behandlung erfolgen. • Im Falle einer Unwirksamkeit sollte auf das Alternativpräparat (CNI oder MMF) oder Rituximab umgestellt werden. • Nach einer anhaltenden Remission über mindestens 12 Monate sollte eine schrittweise Reduktion mit dem Ziel des Absetzens des steroid-sparenden Medikamentes erwogen werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

Patienten sollten sich idealerweise in Remission durch Glukokortikoide befinden, bevor Glukokortikoid sparende Mittel eingesetzt werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Glukokortikoiden wird für einen Zeitraum von etwa 2 Wochen nach Beginn einer Glukokortikoid-sparenden Behandlung empfohlen.

Die Wahl des am besten geeigneten Glukokortikoid sparenden Mittels ist eine Entscheidung, die eine sorgfältige Abwägung spezifischer patientenbezogener Aspekte wie Ressourcen, Adhärenz, unerwünschte Wirkungen und Patientenpräferenzen erfordert. (Tabelle 2. **Therapieoptionen bei FRNS und SDNS**) Oral verabreichtes Cyclophosphamid und Levamisol werden an dieser Stelle nicht weiter besprochen, da sie eher in anderen Teilen der Welt von Relevanz sind.

Es liegt derzeit keine ausreichende Evidenz vor, um die beste Anfangsoption und die optimale Reihenfolge der Wirkstoffe von der geringsten bis zur höchsten Wirksamkeit oder von der geringsten bis zur höchsten Toxizität festzulegen. Zu den zu berücksichtigenden Faktoren gehören der SSNS-Typ und die Schwere der Erkrankung, das Alter einschließlich des Beginns der Pubertät, die mögliche Adhärenz, das Nebenwirkungsprofil, Begleiterkrankungen, Kosten und Verfügbarkeit. In den folgenden Abschnitten werden die Vor- und Nachteile jedes verfügbaren Wirkstoffs erörtert und auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz eine Strategie für eine sinnvolle Auswahl auf der Grundlage der klinischen Merkmale jedes Patienten mit SSNS erstellt. Für den Wechsel von einem steroidsparenden Wirkstoff zu einem anderen gelten die gleichen Überlegungen. Darüber hinaus haben wir die Definition "kontrolliert unter der Therapie" hinzugefügt, um einen Zeitrahmen für diese Entscheidung zu schaffen

Calcineurin Inhibitoren (CNI; Cyclosporin und Tacrolimus)

CNIs werden seit fast 30 Jahren zur Behandlung des rezidivierenden SSNS eingesetzt (37, 69-72). Aufgrund des Fehlens kosmetischer Nebenwirkungen kann Tacrolimus (TAC) gegenüber Cyclosporin A (CsA) bevorzugt werden. In einer systematischen Cochrane-Analyse wurden keine RCTs identifiziert, die CsA mit TAC bei Kindern mit SSNS direkt vergleichen(62).

CNI sind wirksam, die Remission bei Kindern mit FRNS und SDNS zu erhalten. Eine einzige in Japan durchgeführte RCT (73), an der Kinder mit FRNS/SDNS teilnahmen, zeigte, dass CsA im Vergleich zu Placebo das Risiko eines Rezidivs reduzierte (Rezidivraten Verhältnis 0,55 (95% CI 0,37-0,82)). Auch Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass die Rezidivrate unter CsA im Vergleich zu Glukokortikoiden geringer ist (70, 74-79). Allerdings entwickeln viele Patienten Rezidive, wenn CsA abgesetzt wird (70, 76-78, 80). Ishikura et al. berichteten, dass 84,7 % der Patienten innerhalb von zwei Jahren nach Abschluss der zweijährigen CsA-Therapie an einem Rezidiv erkrankten, und bei 59,2 % der Patienten entwickelte sich erneut ein FRNS (80).

Zwei kleine RCTs deuten darauf hin, dass sich die Zahl der Patienten, die nach 12 Monaten ein Rezidiv erleiden, zwischen MMF und CsA nicht unterscheidet (2 Studien, 82 Kinder: RR 1,90, 95 % KI 0,66 bis 5,46); allerdings liegt eine gewisse Ungenauigkeit bei den Ergebnissen vor. Nach Hinzufügen einer dritten Studie zur Meta-Analyse deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Rezidivrate/Jahr unter MMF höher sein könnte als unter CsA (mittlere Differenz 0,83 (95% CI 0,33 bis 1,33) (62).

In den RCTs führte MMF im Vergleich zu CsA weniger häufig zu Hypertrichose und Zahnfleischhypertrophie (62, 73, 81), aber es wurden keine Unterschiede bei anderen unerwünschten Nebenwirkungen (Bluthochdruck, beeinträchtigte Nierenfunktion und Infektionen) festgestellt. In drei großen Beobachtungsstudien (82-84) wurde eine höhere Wirksamkeit von CNI bei der Remissionserhaltung im Vergleich zu MMF festgestellt. Allerdings traten unerwünschte Nebenwirkungen unter CNI-Therapie häufiger auf.

Der Einsatz von Tacrolimus (TAC) bei SSNS beruht auf der Wirksamkeit von CsA bei SSNS (74), auf den Ergebnissen von Beobachtungsstudien (71, 82, 83) und auf der Wirksamkeit von TAC bei pädiatrischer Nierentransplantation. Cyclosporin A versus Tacrolimus Es gibt keine RCTs, die TAC mit CsA vergleichen. In Japan wird derzeit eine Studie zum direkten Vergleich von TAC versus CsA bei Kindern mit FRNS durchgeführt (JRCTs031180132, UMIN000004204). Eine Therapieumstellung von CsA auf TAC reduziert die kosmetischen Nebenwirkungen, das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus ist allerdings höher (85).

5.1.1.1.1 MMF

Die erfolgreiche und sichere Anwendung von MMF bei Kindern mit FRNS und SDNS ist inzwischen umfassend dokumentiert, wobei in den Studien nicht zwischen diesen Gruppen unterschieden wurde. In der klinischen Praxis scheint MMF bei Kindern mit FRNS wirksamer zu sein. Seine Vorteile bestehen darin, dass es im Vergleich zu CNI keine Nephrotoxizität und keine kosmetischen Nebenwirkungen aufweist.

Bei Kindern mit FRNS oder SDNS, die mit MMF behandelt wurden, wurden unterschiedliche Ergebnisse zur Aufrechterhaltung der Remission ohne Glukokortikoide berichtet, die sich meist auf retrospektive Beobachtungsdaten beschränken. In einer kürzlich durchgeführten Crossover-RCT mit 60 Kindern mit FRNS wurde die Wirksamkeit von MMF und Cyclosporin direkt verglichen. Bei 36% der Patienten traten unter der MMF-Therapie Rückfälle auf, während es unter Cyclosporin nur 15% waren ($P = 0,06$). Die Zeit ohne Rückfall war mit Cyclosporin im ersten Jahr signifikant länger als mit MMF ($P < 0,05$), nicht jedoch im zweiten Jahr ($P = 0,36$). Bemerkenswert ist, dass die unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen ähnlich waren, mit Ausnahme einer niedrigeren eGFR und mehr Anämie im Cyclosporin-Arm, was auf eine stärkere Nephrotoxizität hindeutet (86).

Eine Post-hoc-Analyse der Studie von Gellermann et al., in der MMF mit Cyclosporin verglichen wurde, lieferte Daten, die darauf hindeuten, dass eine höhere Fläche unter der Kurve (AUC) die Zahl der Rückfälle unter der Therapie verringern kann (86). Bei Kindern mit niedriger MMF-Exposition (AUC 50 mg,h/ml; $P < 0,05$) traten 1,4 Rückfälle pro Jahr auf, während es bei denjenigen mit hoher Exposition (AUC > 50 mg,h/ml; $P < 0,05$) nur 0,27 Rückfälle pro Jahr waren. Diese Studie deutet auch auf eine geringere Nephrotoxizität im Vergleich zur Behandlung mit CNI hin.

5.1.1.1.2 Rituximab

Die Behandlung mit RTX hat sich sowohl bei FRNS als auch bei SDNS als relativ sicher und wirksam erwiesen. Angesichts des ungewissen langfristigen Sicherheitsprofils ist es ratsam, RTX als steroidsparendes Mittel der zweiten Wahl bei Kindern einzusetzen, bei denen die Therapie mit einem steroidsparenden Mittel der ersten Wahl nicht anschlägt. Da Langzeitnebenwirkungen wie Hypogammaglobulinämie wahrscheinlicher und die Wirksamkeit bei jüngeren Kindern weniger überzeugend zu sein scheinen, sollte die Anwendung von RTX älteren Kindern und solchen mit unzureichendem Ansprechen oder relevanten NW unter CNI oder MMF vorbehalten werden.

In den letzten zehn Jahren hat eine Reihe von RCTs gezeigt, dass RTX als steroidsparende Behandlung kurzfristig sicher und im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva relativ wirksam ist. Die Studien unterscheiden sich jedoch in Bezug auf die Populationen, die Anzahl der RTX-Dosen, die zusätzlich verabreichten Medikamente und die Vergleichsgruppen. Im Gegensatz zu anderen Immunsuppressiva muss bei der klinischen Entscheidung berücksichtigt werden, dass es bislang bei mit RTX behandelten Patienten keine Langzeitnachbeobachtungen gibt. In acht RCTs wurde die Wirksamkeit von RTX bei Kindern mit FRNS oder SDNS untersucht. In vier

RCTs wurden 1 bis 4 Dosen von RTX bei Kindern mit SDNS und CNI-Abhängigkeit mit Placebo (65, 87) oder CNIs (66) verglichen. Vier Studien verglichen 1 bis 2 Dosen RTX bei Kindern mit SDNS oder FRNS unter niedrig-dosiertem Glukokortikoid mit TAC (82, 88), niedrig-dosiertem Glukokortikoid (68, 89) oder niedrig-dosiertem MMF (90). Eine Metaanalyse zeigte, dass die Zahl der Patienten mit einem Rezidiv innerhalb von 6 Monaten um 80 % und innerhalb von 12 Monaten nach der Behandlung um 50% zurückging (62). Eine längere Remissionsdauer wurde bei Kindern beobachtet, deren Rezidive zuvor mit Glukokortikoid allein behandelt worden waren (68, 89). Darüber hinaus zeigte eine große retrospektive Studie, in der der Einsatz von RTX bei mehr als 500 Kindern mit FRNS/SDNS untersucht wurde, dass die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei den Patienten um 19 % höher war, wenn sie vor der RTX-Behandlung ein zusätzliches, steroidsparendes Immunsuppressivum erhielten, und dass ein jüngerer Alter bei der ersten Infusion mit einem früheren Rezidiv verbunden war (91-93).

Insgesamt weisen mehrere RCTs und Nicht-RCTs auf ein günstiges Ansprechen auf Rituximab bei Patienten mit SDNS und FRNS hin (65, 66, 68, 94). In einer RCT von Iijima et al. mit 48 Kindern mit FRNS oder SDNS wurde ein signifikanter Unterschied (267 vs. 101 schubfreie Tage [HR: 0,27; 95% CI: 0,14-0,53]; $P < 0,0001$) zwischen Patienten, die Rituximab erhielten, und Placebo festgestellt (69). In einer randomisierten Nichtunterlegenheitsstudie mit 30 Kindern mit SDNS erlitten alle bis auf ein Kind in der Placebo-Gruppe innerhalb von 6 Monaten einen Rückfall, während die mediane Zeit bis zum Rückfall bei den mit Rituximab behandelten Kindern 18 Monate betrug (95 % KI: 9-32 Monate)(68). Es wurde festgestellt, dass Rituximab die Gesamtzahl der Rückfälle von 88 auf 22 und die mediane Anzahl der Rückfälle pro Patient von 2,5 (Interquartilsbereich [IQR]: 2-4) auf 0,5 (IQR: 0-1; $P < 0,001$) während der einjährigen Nachbeobachtungszeit bei 44 Kindern und Erwachsenen mit entweder SDNS oder FRNS senkte (94).

Die gemeldeten Raten unerwünschter Ereignisse wie Infektionen waren bei Kindern mit FRNS, die mit Rituximab behandelt wurden, niedriger als bei Placebo. In der Studie von Ravani et al. traten häufig Übelkeit und Hautausschlag während der Infusion auf (68). In der NEMO-Studie traten keine derartigen Ereignisse auf, und tatsächlich wurde bei den Teilnehmern nach einem Jahr eine Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit und eine Verringerung des BMI festgestellt. Es gibt keine Studien, die die Nebenwirkungsraten bei Kindern, die mit Rituximab behandelt werden, direkt mit denen von Cyclophosphamid vergleichen. In einer retrospektiven Studie an 200 erwachsenen Patienten mit membranöser GN wurde berichtet, dass während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten bei den Patienten, die Rituximab erhielten, signifikant weniger unerwünschte Ereignisse auftraten als bei denjenigen, die Cyclophosphamid erhielten (63 vs. 173, $P < 0,001$), und zwar sowohl in Bezug auf schwerwiegende (11 vs. 46, $P < 0,001$) als auch auf nicht schwerwiegende (52 vs. 127, $P < 0,001$) unerwünschte Ereignisse (95).

Tabelle 2. Therapieoptionen bei FRNS und SDNS

Medikament	Dosierung	Monitoring	Unerwünschte Nebenwirkungen
Calcineurin Inhibitoren	Cyclosporin A Start: 3-5 mg/kg pro Tag (max. 250 mg), aufgeteilt auf 2 Dosen alle 12h, Ziel Talspiegel: 60-100 ng/ml Tacrolimus	Blutdruck, Blutbild, Diff-BB, Kreatinin, eGFR, K^+ Transaminasen, Lipide Harnsäure (CNI) Mg^{2+} (TAC) Nüchtern-Glukose (TAC) Medikamenten-spiegel Nach 2-3 Jahren	Akute und chronische Nephrotoxizität, Bluthochdruck, Krampfanfälle, Tremor, posteriores, reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES). Hirsutismus (CNI), Zahnfleischhyperplasie (CNI), Diabetes mellitus (TAC). TAC-Medikamentenspiegel

	Start: 0.1-0.2 mg/kg pro Tag (max. 10 mg), aufgeteilt in 2 Dosen alle 12 Stunden Zielwert: C0-Spiegel zwischen 3-7 ng/ml	Absetzen des Medikaments oder Nierenbiopsie erwägen, um Toxizität zu vermeiden bzw. nachzuweisen	können bei starkem Durchfall ansteigen. Risiko der Toxizität aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beachten (z.B. Makrolid-Antibiotika, bestimmte Antiepileptika und Grapefruitsaft erhöhen).
Mycophenolat mofetil (MMF)/ Mycophenolatnatrium (MPS)	MMF: Start: 1200 mg/m ² pro Tag aufgeteilt in 2 Dosen alle 12 Stunden (max. 3000 mg) MPS: 360 mg entsprechen 500 mg von MMF Medikamentenmonitoring mittels einer verkürzten Probensammelungsstrategie: Effektivste MPA AUC ₀₋₁₂ : >50 mg x h/Lb	Blutbild, Diff-BB, Transaminasen	Bauchschmerzen, Durchfall, Gewichtsverlust (kann durch die Anwendung von MPS verbessert werden). Leukopenie, Anämie und Transaminasenanstieg. Warzen Weibliche Jugendliche/ Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, dass eine ungeplante Schwangerschaft vermieden werden muss (MMF/MPS können fetale Missbildungen verursachen).
Rituximab	375 mg/m ² für 1-4 Dosen pro Behandlungszyklus (max. Einzeldosis 1000 mg) in wöchentlichen Intervallen Ziel: CD19-Depletion (< 5 Zellen/mm ³ bzw. <1% Gesamtlymphozyten).	Blutbild, Diff-BB, Transaminasen CD19-Zellen und %, IgG	Infusionsreaktionen, Infektionen, Aktivierung von latenten Viren, transienter oder persistierender IgG-Mangel Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen: Tuberkulose, Hepatitis-B oder JC-Virus-Infektion, Myokardfunktionsstörungen, Risiko einer progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (PML). Bei Verdacht auf eine Infektion ist eine diagn. Abklärung einschl. Röntgenaufnahmen des Thorax durchzuführen.

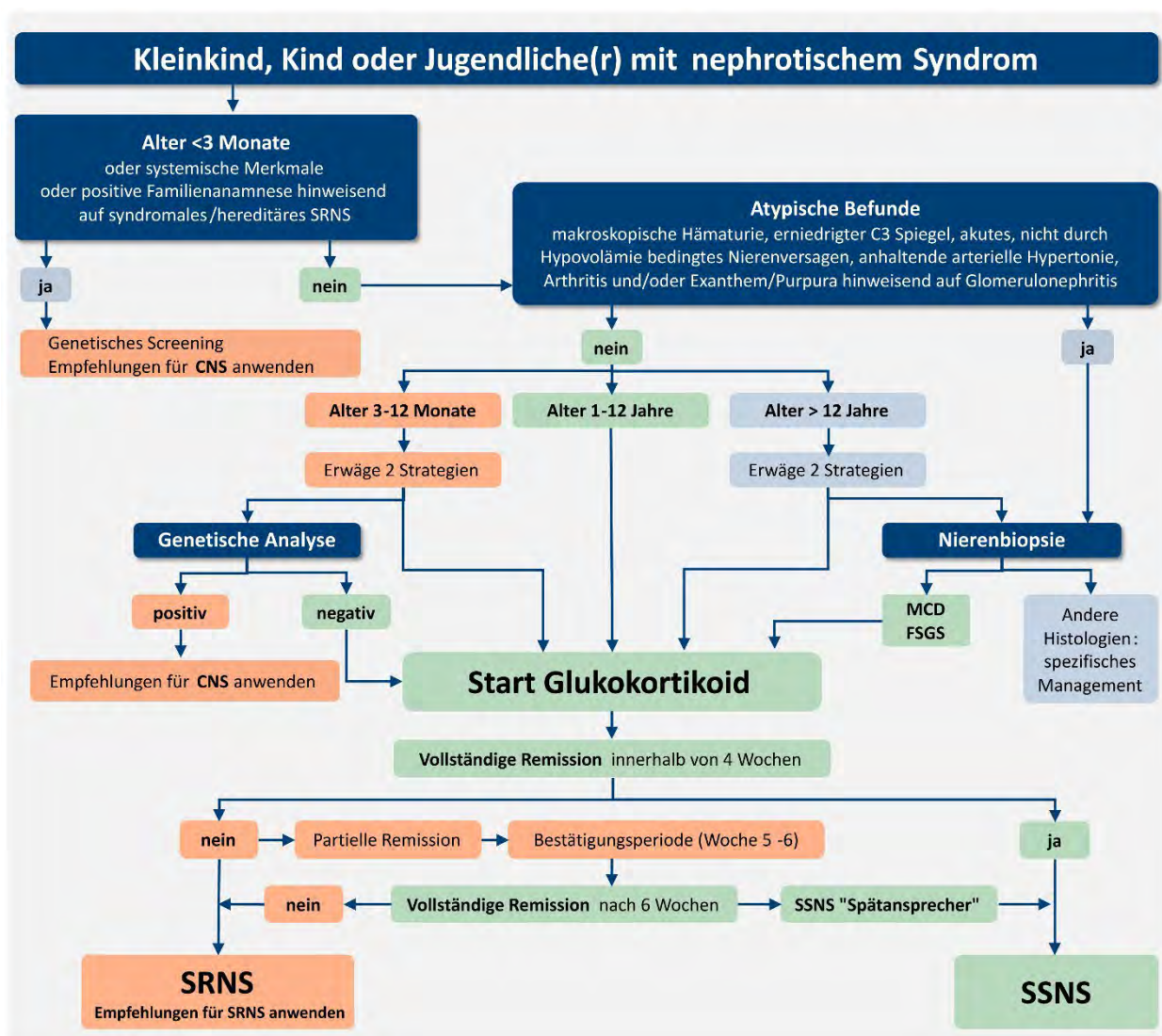


Abbildung 1. Management von Kindern mit nephrotischen Syndrom

5.2 Steroid-resistentes nephrotisches Syndrom bei Kindern (SRNS)

5.0.1. Diagnose des SRNS bei Kindern

Die Erstbehandlung von Kindern mit idiopathischem NS umfasst in der Regel eine orale Glukokortikoid-Behandlung wie in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben. Nach den ersten vier Wochen der oralen Glukokortikoid-Therapie in voller Dosis kann bei einem Kind eine vollständige Remission (siehe Tabelle 2) erreicht werden, was ein SSNS bestätigt. Wird eine partielle Remission beobachtet, so beginnt die sogenannte "Bestätigungsphase". In dieser Phase erreicht ein geringer Prozentsatz der Kinder bei einer zusätzlichen Behandlungsdauer mit Glukokortikoiden und RASi von zwei Wochen eine vollständige Remission (Abbildung 1). Nach sechs Wochen wird das Kind als "Spätresponder" bei SSNS definiert und entsprechend behandelt. Erreicht das Kind innerhalb von sechs Wochen keine Remission unter der o.g. Therapie, wird die Diagnose eines SRNS bestätigt (Abbildung 1, Tabelle 3). Es wird empfohlen, so bald wie möglich eine Nierenbiopsie durchzuführen und die

Ergebnisse eines genetischen Tests (sofern verfügbar) einzuholen, idealerweise innerhalb der zweiwöchigen Bestätigungsfrist. Liegen die genetischen Ergebnisse am Ende der Bestätigungsfrist nicht vor, wird eine Behandlung mit CNI empfohlen, die nach Erhalt der genetischen Ergebnisse neu bewertet wird.

Ein erheblicher Anteil der Kinder, bei denen eine SRNS ohne genetische Ursache diagnostiziert wurde, spricht nach einer unterschiedlich langen Zeit (Wochen bis Monate) auf eine Therapie mit CNI an. Selten kommt es bei Kindern mit einer Erstdiagnose von SSNS zu einem Rückfall, der nicht auf eine vierwöchige Glukokortikoid Therapie anspricht (sekundäres SRNS). In diesen Fällen entwickelt sich häufig eine Multiresistenz, die zu Nierenversagen und einem hohen Risiko für ein Rezidiv nach der Transplantation führt.

Kinder mit initialem SRNS, die auf CNI ansprechen, erleben anschließend entweder in einer stabilen Remission ohne oder mit seltenen Rückfällen oder entwickeln steroidabhängige Formen von NS. Eine CNI-Resistenz liegt vor, wenn ein Kind nach mindestens sechsmonatiger Behandlung mit CNI in adäquater Dosierung und Konzentration im Blut keine zumindest partielle Remission erreicht.

5.0.1.1. Genetische Testung des SRNS bei Kindern

Genetische Tests bei SRNS-Patienten können a) eine klare Diagnose liefern, b) eine Form von SRNS aufdecken, die behandelbar ist (z.B. Coenzym Q10), c) die Notwendigkeit einer Nierenbiopsie vermeiden, d) ein früheres Absetzen der immunsuppressiven Therapie ermöglichen und können e) eine genaue und fundierte genetische Beratung, einschließlich des Risikos eines Rezidivs nach Transplantation, ermöglichen (96, 97) sowie eine angemessene Diagnose und Behandlung extrarenaler Manifestationen erlauben (98, 99). Mit der Technologie der Gesamt-Exom-Sequenzierung (WES) kann bei 10-30% der Kinder eine monogene Erkrankung diagnostiziert werden (100). Mutationen in *NPHS2*, *WT1* und *NPHS1* sind die häufigsten genetischen Ursachen für SRNS bei europäischen Patienten und machen 42, 16 bzw. 13 % der genetisch bedingten Fälle aus (99). Mutationen im *NPHS2*-Gen verursachen SRNS in etwa 20-30 % der sporadischen kaukasischen Fälle (96). Die Wahrscheinlichkeit, eine ursächliche Mutation zu identifizieren, ist umgekehrt proportional zum Alter bei Ausbruch der Erkrankung und erhöht sich, wenn entweder eine positive Familienanamnese oder extrarenale Manifestationen vorliegen (101).

5.0.1.2. Allgemeine Untersuchungen:

Es sollte eine Untersuchung auf eine subklinische Tuberkulose gemäß den länderspezifischen Richtlinien (d.h. Röntgen-Thorax, Quantiferon und/oder Tuberkulintest) bei klinischem Verdacht oder bei Aufenthalt in oder Reise aus endemischen Gebieten bedacht werden.

Auch Tests auf Hepatitis B, C, Syphilis und HIV, um sekundäre Ursachen eines NS auszuschließen und vor einer Immunsuppression, insbesondere mit Rituximab sind zu evaluieren.

Tabelle 3. Definitionen des SRNS

Begrifflichkeit	Definition
SRNS	Fehlen einer vollständigen Remission innerhalb von 4 Wochen nach Start der Behandlung mit Glukokortikoiden in Standarddos. Bestätigungszeitraum ("confirmation period"): Zeitraum zwischen 4 und 6 Wochen nach Beginn der Glukokortikoid Therapie für Patienten in Teilremission (nach 4-wöchiger Behandlung). Beurteilung des Ansprechens einer fortgeführten Glukokortikoid Therapie (oral und /oder IV-Pulstherapie) und paralleler RAS-Blockade.

	Ein Patient, der nach 6 Wochen keine vollständige Remission erreicht, obwohl er nach 4 Wochen eine Teilremission erzielt hat, wird als bestätigtes SRNS definiert.
CNI resistentes SRNS	Fehlen einer zumindest teilweisen Remission nach 6-monatiger Behandlung mit einem CNI in angemessener Dosis und/oder Konzentration.
Multi-resistentes SRNS	Keine vollständige Remission nach 12-monatiger Behandlung mit 2 mechanistisch unterschiedlichen Glukokortikoid-sparenden Wirkstoffen in Standarddosierung.
Sekundäres SRNS	Kinder mit anfänglichem Ansprechen auf Glukokortikoide, die bei späteren Rückfällen SRNS entwickeln

5.7	Empfehlung	Adaptiert 2024
EK	- Bei allen Kindern, bei denen ein primäres SRNS diagnostiziert wird und insbesondere vor geplanter Nierentransplantation, sollte eine genetische Untersuchung auf hereditäre Podozytopathien durchgeführt werden. - Bei allen Kindern, bei denen SRNS diagnostiziert wird, sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden (Ausnahmen: bekannte Infektion oder Malignom-assoziierte Sekundärerkrankung, familiäre und/oder syndromale Fälle, genetische Ursachen des SRNS) - Alle Kinder mit SRNS sollten mit RAASi unter Kontrolle der Nierenfunktion behandelt werden	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

5.0.2. Erstlinien-Therapie des SRNS bei Kindern

5.8	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Kinder mit steroidresistentem, nephrotischen Syndrom sollen eine Therapie mit CNI erhalten.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021	
Qualität der Evidenz: Moderat ⊕⊕⊖⊖	[2,100-120] 4 Evidenztabellen (S21 S22 S23 und S24)	
	Konsensstärke: 100 %	

In dieser Empfehlung wird den Daten, die darauf hindeuten, dass CNIs bei der Behandlung von Kindern mit SRNS eher eine Remission herbeiführen als Cyclophosphamid, MMF oder Rituximab, ein relativ hoher Stellenwert beigemessen. Umgekehrt wird den Hinweisen darauf, dass eine längere Exposition gegenüber CNIs zu erheblicher Nephrotoxizität führen kann, ein geringerer Stellenwert beigemessen.

Bei Patienten mit SRNS werden am häufigsten Cyclosporin, Tacrolimus, hochdosiertes i.v. Methylprednisolon und MMF eingesetzt, obwohl die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe bei SRNS im Vergleich zu FRNS oder SDNS geringer ist. Mehrere RCTs deuten darauf hin, dass Cyclosporin (mit oder ohne Glukokortikoide) die Wahrscheinlichkeit einer Remission bei den Patienten im Vergleich zu keiner Behandlung erhöht (2, 102-105). Forscher des in Europa ansässigen PodoNet-Registers berichteten, dass fast 62 % der 1174 Kinder mit SRNS, die in

einer Studie aus dem Jahr 2015 beobachtet wurden, Cyclosporin erhielten (106). Bei mindestens der Hälfte dieser Kinder wurde eine vollständige oder teilweise Remission erreicht. In einer RCT mit 138 Kindern und jungen Erwachsenen mit steroidresistenter FSGS wurde Cyclosporin mit der Kombination aus MMF und Dexamethason in Pulsform verglichen (107). In dieser Studie wurde kein Unterschied in der Remissionsrate zwischen den beiden Gruppen festgestellt, allerdings waren aufgrund einer niedrigen Rekrutierungsrate deutlich weniger Patienten eingeschlossen worden als ursprünglich geplant (500). Eine neuere Netzwerk-Metaanalyse von 18 klinischen Studien mit insg. 790 Kindern, bei denen ein SRNS diagnostiziert wurde, ergab, dass Tacrolimus und Cyclosporin im Vergleich zu i.v. oder oral verabreichtem Cyclophosphamid, MMF, Leflunomid, Chlorambucil, Azathioprin und Placebo oder Nichtbehandlung wirksamer waren eine Remission zu erreichen bei geringerem Nebenwirkungsprofil (108). Cyclophosphamid spielt bei Kindern mit SRNS keine Rolle, und die Daten für Rituximab deuten darauf hin, dass es bei SRNS nur eine begrenzte Rolle als Rescue Therapie (s.u.) spielt (94, 109-111). Teil- und Komplettremissionen treten bei Kindern mit SRNS, die Cyclosporin oder Tacrolimus erhalten, signifikant häufiger auf als bei Kindern, die intravenöses Cyclophosphamid erhalten (112, 113). Eine kürzlich durchgeführte RCT bei 60 Kindern, die mit einer sechsmonatigen Tacrolimus-Behandlung zumindest eine Teilremission erreicht hatten, ergab, dass Tacrolimus Rückfälle wirksamer verhinderte als MMF (24 Rückfälle in 30,3 Personenjahren bei Patienten, die Tacrolimus erhielten, im Vergleich zu 39 Rückfällen in 21,2 Personenjahren bei den mit MMF-Behandelten)(114) .

Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Cyclosporin und Tacrolimus wurden nicht festgestellt, doch ist die Literatur zu Cyclosporin umfangreicher (115). Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile können für die Wahl zwischen Cyclosporin und Tacrolimus ausschlaggebend sein.

Die Qualität der Evidenz aus RCT's ist insgesamt gering. Diese Studien waren nicht groß genug, um Unterschiede zwischen den Therapien festzustellen und wiesen auch andere Studieneinschränkungen auf.

3 RCTs verglichen Cyclosporin mit Placebo oder keiner Behandlung (Tabelle S21 (103-105) (116)) 2 RCTs, CNI mit i.v. Cyclophosphamid (Supplementary Table S22 (112, 113, 116)). Die Qualität der Evidenz für die RCTs, die Cyclosporin mit MMF und Dexamethason verglichen, ist mäßig (ergänzende Tabelle S23 (107, 115-117)) aufgrund von geringer Patientenzahl. Eine RCT verglich Tacrolimus mit MMF hinsichtlich der Fähigkeit, eine Remission bei 60 Teilnehmern aufrechtzuerhalten (ergänzende Tabelle S24 (114, 116)). Diese Studie war jedoch nicht verblindet und wies ebenfalls eine geringe Fallzahl auf.

Obwohl die CNI-Behandlung mit unerwünschten Wirkungen verbunden ist, ist die Arbeitsgruppe der Ansicht, dass sich alle oder fast alle gut informierten Patienten mit SRNS für eine CNI-Behandlung entscheiden würden, da bei unbehandeltem SRNS ein hohes Risiko für Nierenversagen besteht.

In der Studie von Trautmann et al. erreichten 11 % der 74 Kinder mit einer identifizierbaren Podozytenmutation zumindest eine partielle Remission mit intensivierten Immunsuppressionsprotokollen, die verschiedene Kombinationen von Glukokortikoiden, Tacrolimus oder Cyclosporin und MMF umfassten(106). Obwohl die Raten des Behandlungsansprechens bei Patienten mit podozytenspezifischen Mutationen niedrig sind, kann die Milderung nephrotischer Komplikationen bei Kindern mit zumindest partiellem Ansprechen wertvoll sein(118). Einige wenige Mutationen wurden mit dem Ansprechen auf eine Behandlung in Verbindung gebracht. So wurde beispielsweise festgestellt, dass Patienten mit *WT1*- und *PLCE1*-Mutationen unterschiedlich gut auf Steroide und niedrig dosierte CNIs

ansprechen(119, 120). Bei Patienten mit identifizierten *COQ2*-, *COQ6*- und *ADCK4*-Mutationen konnte die Proteinurie mit Ubiquinone (Coenzym Q 10) gemildert werden (121-123).

5.0.3. Zweitlinien-Therapie des SRNS bei Kindern

5.9	Empfehlung	Neu 2024
EK	- Bei Kindern mit SRNS sollte die Glukokortikoid Therapie reduziert -, und nach 6 Monaten abgesetzt werden. - Bei fehlendem Ansprechen auf CNI sollte eine Therapie mit Rituximab (Abbildung 2) erwogen werden, insofern keine hereditären Podozytopathien vorliegen. - Bei Patienten mit vererbten Defekten, die unter Immunsuppression eine teilweise oder vollständige Remission erreicht haben, empfehlen wir Folgendes: -Die genetische(n) Variante(n) sollte(n) überprüft werden, um zu bestätigen, ob sie tatsächlich pathogen oder wahrscheinlich pathogen ist (Grad A, starke Empfehlung). -Die Entscheidung, die Immunsuppression fortzusetzen oder abubrechen sollte nach einer Beratung der Eltern über die zu erwartenden Vorteile einer Remission (Linderung der Symptome; potenziell geringeres Risiko des Fortschreitens der Krankheit) gegenüber den potenziellen Risiken (therapiebedingte Toxizität; Infektionen) abgewogen werden	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

Diese Empfehlung auf Basis eines Expertenkonsens wurde in Ergänzung zur KDIGO 2021 Guideline und auf Basis der aktuellen IPNA-Guideline für das SRNS durch die AWMF-Arbeitsgruppe hinzugefügt

Beobachtungsstudien zeigten bei etwa 30% der Patienten, die mit Rituximab als Rescue-Therapie bei multiresistenter SRNS behandelt wurden, eine komplette Remission (110, 124-133). Rituximab war jedoch den Behandlungsprotokollen mit Plasmaaustausch und Immunadsorption nicht überlegen (110). In den meisten Studien erhielten Patienten mit multiresistentem SRNS Rituximab in einer Dosis von 375 mg/m² pro Infusion, und 1-2 Infusionen über einen Zeitraum von 2 Wochen reichten in der Regel aus, um die CD19-Zellzahl unter 5 pro Mikroliter oder 1% der Lymphozytenzahl zu senken. Bei Patienten, die eine partielle oder komplette Remission erreichen, sollten Proteinurie und B-Zellzahl überwacht werden, und eine zweite Rituximab-Behandlung sollte durchgeführt werden, wenn die Proteinurie nach der B-Zell-Rekonstitution signifikant zunimmt (CD19-Zellzahl > 5 pro Mikroliter oder 1% der Lymphozytenzahl). Kontraindikationen für Rituximab sind Hepatitis B, Tuberkulose oder Infektionen mit dem JC-Virus. Es wird empfohlen, eine Cotrimoxazol-Prophylaxe durchzuführen und den Impfplan altersentsprechend zu vervollständigen. Die IgG-Serumspiegel sollten nach der Behandlung mit Rituximab überwacht werden, da sie bei etwa 30% der Patienten niedrig waren (134, 135).

In mehreren kleinen pädiatrischen Studien konnte mit dem alternativen CD20-Zelldepletionsmedikament Ofatumumab eine komplette Remission bei Rituximab-resistenten oder Rituximab-intoleranten Patienten sowie bei Patienten ohne Rituximab-Vorbehandlung erzielt werden (136-138). Ofatumumab wurde in zwei Studien mit einer Anfangsdosis von 300 mg/1,73 m² (max. 300 mg), gefolgt von 5 wöchentlichen Dosen von 2000 mg/1,73 m² (max. 2000 mg) (137, 138) und in einem Einzelfallbericht mit 750 mg/1,73 m² (136) verabreicht.

Verschiedene pharmakologische und extrakorporale Therapien wurden experimentell bei Patienten mit multiresistentem SRNS eingesetzt. In einzelnen Fallberichten oder in wenigen Fällen innerhalb kleiner Patientenserien wurde eine partielle oder vollständige Remission beobachtet, wenn Patienten Plasmapherese, Plasmaaustausch, Immunadsorption, Lipidapherese (139-141), den B7-1-Inhibitor Abatacept (142-144) und orale Galaktose (145-147) erhielten. Die Teilnahme an klinischen Studien, in denen diese und andere neue Therapien getestet werden, wird dringend empfohlen.

5.0.4. Prognose des SRNS bei Kindern

Genetische Formen des SRNS führen in der Regel über einen variablen Zeitverlauf zum Nierenversagen und sollten konservativ behandelt werden, obwohl bei einigen wenigen genetischen Mutationen ein gewisses Ansprechen auf immunsuppressive Therapien, vor allem CNI, festgestellt wurde. Von den Kindern, die keine genetische Ursache für SRNS haben, spricht ein beträchtlicher Anteil innerhalb einer variablen Zeitspanne (Wochen bis Monate) auf einen CNI an. Kinder mit anfänglichem SRNS, die auf CNI ansprechen, bleiben anschließend entweder in stabiler Remission mit keinen oder seltenen Rückfällen oder entwickeln steroidabhängige Formen von NS.

Ein Nichtansprechen ist mit einer raschen Progression bis zur terminalen Niereninsuffizienz verbunden (106, 148). Bei Patienten mit genetisch bedingtem SRNS wurden niedrige Raten von vollständigem (2,7-3,0 %) oder partiellem (10,8-16 %) Ansprechen auf Immunsuppression berichtet (106, 148-150). Patienten mit genetischen Formen des SRNS entwickeln häufiger eine terminale Niereninsuffizienz als Patienten ohne vererbte Defekte (71-74 % vs. 4-29 %) und haben ein kürzeres medianes Nierenüberleben (45-48 Monate vs. 58-205 Monate). Angesichts der Wahrscheinlichkeit des Schadens im Vergleich zum Nutzen empfehlen wir, die Immunsuppression bei nicht ansprechenden Patienten mit monogenem SRNS abzusetzen. Bei Patienten mit Defekten im CoQ-Stoffwechselweg kann eine CoQ10-Supplementierung erwogen werden (121-123). Obwohl die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf experimentelle Therapien bei Patienten mit multiresistenten Erkrankungen gering ist, kann eine Therapie nach direkter Beratung der Patienten und Eltern über die geringe Wahrscheinlichkeit eines Nutzens und die mögliche Toxizität solcher Therapien in Betracht gezogen werden (137, 139, 151-153).

Bei Kindern mit CNI-resistentem SRNS sollte die Teilnahme an klinischen Studien zur Evaluierung neuartiger Therapien, die sich am Horizont abzeichnen, unbedingt in Betracht gezogen werden. Sparsentan, ein dualer Endothelin- und ARB-Therapeut, verringerte in einer randomisierten Doppelblindstudie der Phase 2 bei Patienten, die nur mit Irbesartan behandelt wurden, die Proteinurie um 45 % im Vergleich zu 19 %, wobei es keine Unterschiede bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zwischen den Gruppen gab (154).

Eine multizentrische Phase-3-Studie ist im Gange. Nach der Zulassung laufen Studien zur LDL-Apherese, die zusätzliche klinische Studienoptionen für Kinder mit CNI-resistentem SRNS bieten. Wenn keine klinischen Studien verfügbar sind, kann die Behandlung mit Rituximab eine begrenzte Rolle spielen. Ausführlichere Empfehlungen zu diesen Aspekten der Behandlung und zum Umgang mit Komplikationen des SRNS bei Kindern finden Sie in den jüngsten Leitlinien der International Pediatric Nephrology Association (IPNA)(155).

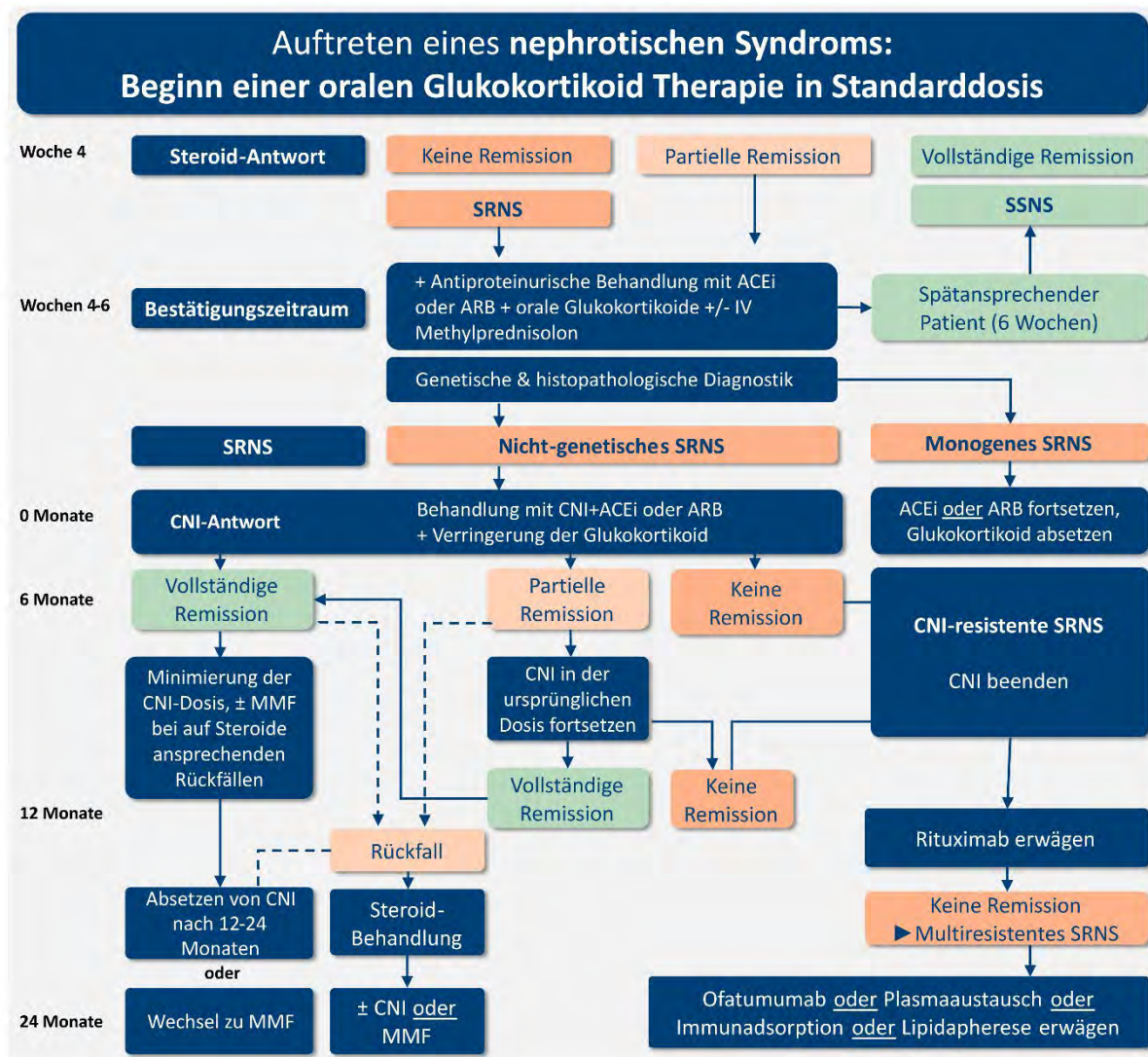


Abbildung 2. Algorithmus SRNS.

5.3 Forschungsempfehlungen

RCTs sind erforderlich, um 1) eine 8-wöchige orale Prednison-/Prednisolon-Therapie mit 12-wöchiger Therapie zu vergleichen 2) weitere Möglichkeiten zur Verkürzung der anfänglichen Glukokortikoid-Therapie zu erforschen 3) die Kombinationstherapie mit einem Glukokortikoid-sparenden Mittel bei initialem Auftreten des nephrotischen Syndroms zu bewerten 4) die anschließende Behandlung von SSNS nach einem Rückfall bei verschiedenen Formen der Krankheit und 5) Dosierungsschema für die Glukokortikoid-Behandlung zu Beginn einer Infektion zu optimieren.

Zusätzliche Daten sind erforderlich, um die optimale Dosierung und Auswahl von Glukokortikoid-sparenden Mitteln bei FRNS und SDNS zu definieren und die optimale Dauer der Glukokortikoid-Behandlung bei SRNS zu bewerten.

Auch sind Arbeiten zur Bestimmung der Wirkungsweise von Glukokortikoiden und anderen Immunsuppressiva bei SSNS wünschenswert und die nähere Charakterisierung der potenziellen Rolle der Pharmakogenomik.

Nicht zuletzt sind neue Erkenntnisse zu Biomarkern und genetischen Risikohaplotypen von hoher Wichtigkeit, um die Patienten anhand dieser Merkmale zu stratifizieren und Behandlungseffekte in diesen Subgruppen zu untersuchen.

Auch sollte die Lebensqualität der Patienten mit SSNS und SRNS als potentieller, zusätzlicher Endpunkt für klinische Studien in Betracht gezogen werden.

5.4 Literatur

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 2018;392(10141):61-74.
2. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(5):824-32.
3. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(3):877-919.
4. van der Watt G, Omar F, Brink A, McCulloch M. Laboratory Investigation of the Child with Suspected Renal Disease. . In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, editors. *Pediatric Nephrology* Springer, : Berlin, Heidelberg.; 2016.
5. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics*. 2000;105(6):1242-9.
6. Slev PR, Bunker AM, Owen WE, Roberts WL. Pediatric reference intervals for random urine calcium, phosphorus and total protein. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(9):1707-10.
7. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(2):332-45.
8. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003;362(9384):629-39.
9. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, et al. Renal biopsy criterion in idiopathic nephrotic syndrome with microscopic hematuria at onset. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(3):445-50.
10. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics*. 2007;119(4):e907-19.
11. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(6):1279-89.
12. Niaudet P, Gubler MC. WT1 and glomerular diseases. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(11):1653-60.
13. Gbadegesin R, Hinkes BG, Hoskins BE, Vlangos CN, Heeringa SF, Liu J, et al. Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS). *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(4):1291-7.
14. Iványi B, Rácz GZ, Gál P, Brinyiczki K, Bódi I, Kalmár T, et al. Diffuse mesangial sclerosis in a PDSS2 mutation-induced coenzyme Q10 deficiency. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(3):439-46.

15. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi R, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2023;doi: 10.1136/ard-2022-223559.
16. Basu B, Bhattacharyya S, Barua S, Naskar A, Roy B. Efficacy of body weight vs body surface area-based prednisolone regimen in nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2020;24(7):622-9.
17. Emma F, Montini G, Gargiulo A. Equations to estimate prednisone dose using body weight. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(4):685-8.
18. Feber J, Al-Matrafi J, Farhadi E, Vaillancourt R, Wolfish N. Prednisone dosing per body weight or body surface area in children with nephrotic syndrome: is it equivalent? *Pediatr Nephrol*. 2009;24(5):1027-31.
19. Raman V, Krishnamurthy S, Harichandrakumar KT. Body weight-based prednisolone versus body surface area-based prednisolone regimen for induction of remission in children with nephrotic syndrome: a randomized, open-label, equivalence clinical trial. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(4):595-604.
20. Ekka BK, Bagga A, Srivastava RN. Single- versus divided-dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(5):597-9.
21. Sinha A, Saha A, Kumar M, Sharma S, Afzal K, Mehta A, et al. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2015;87(1):217-24.
22. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van Rijswijk N, de Mos NI, Hop WC, Wetzels JF, et al. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(1):149-59.
23. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, et al. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int*. 2015;87(1):225-32.
24. Hahn D, Samuel SM, Willis NS, Craig JC, Hobson EM. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(8):Cd001533.
25. Hahn D, Samuel SM, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;8(8):Cd001533.
26. Webb NJ, Frew E, Brettell EA, Milford DV, Bockenhauer D, Saleem MA, et al. Short course daily prednisolone therapy during an upper respiratory tract infection in children with relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome (PREDNOS 2): protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2014;15:147.
27. Webb NJA, Woolley RL, Lambe T, Frew E, Brettell EA, Barsoum EN, et al. Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: phase III randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ*. 2019;365:l1800.
28. Jayantha UK, editor Comparison of ISKDC regime with a six month steroid regime in the treatment of steroid sensitive nephrotic syndrome [abstract no: FP2B]. 7th Asian Congress of Pediatric Nephrology; 2000 2000 Nov 1-4; Singapore.
29. Zhang B, Liu T, Wang W, Zhang X, Fan S, Liu Z, et al. A prospective randomly controlled clinical trial on azithromycin therapy for induction treatment of children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr*. 2014;173(4):509-15.

30. Hoyer PF, Brodeh J. Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A: a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):1151-7.
31. Ehren R, Benz MR, Doetsch J, Fichtner A, Gellermann J, Haffner D, et al. Initial treatment of steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children with mycophenolate mofetil versus prednisone: protocol for a randomised, controlled, multicentre trial (INTENT study). *BMJ Open*. 2018;8(10):e024882.
32. Veltkamp F, Khan DH, Reefman C, Veissi S, van Oers HA, Levchenko E, et al. Prevention of relapses with levamisole as adjuvant therapy in children with a first episode of idiopathic nephrotic syndrome: study protocol for a double blind, randomised placebo-controlled trial (the LEARNS study). *BMJ Open*. 2019;9(8):e027011.
33. MacDonald NE, Wolfish N, McLaine P, Phipps P, Rossier E. Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome. *J Pediatr*. 1986;108(3):378-82.
34. Nephrotic syndrome in children: a randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. Report of the international study of kidney disease in children. *J Pediatr*. 1979;95(2):239-43.
35. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(5):769-76.
36. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170259.
37. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(3):459-68.
38. Kyrieleis HA, Lowik MM, Pronk I, Cruysberg HR, Kremer JA, Oyen WJ, et al. Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(10):1593-600.
39. Lettgen B, Jeken C, Reiners C. Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1994;8(6):667-70.
40. Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. A report of "Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie". *Lancet*. 1979;1(8113):401-3.
41. Kainth D, Hari P, Sinha A, Pandey S, Bagga A. Short-Duration Prednisolone in Children with Nephrotic Syndrome Relapse: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(2):225-32.
42. Gargiulo A, Massella L, Ruggiero B, Rava L, Ciofi Degli Atti M, Materassi M, et al. Results of the PROPINE randomized controlled study suggest tapering of prednisone treatment for relapses of steroid sensitive nephrotic syndrome is not necessary in children. *Kidney Int*. 2021;99(2):475-83.
43. Schijvens AM, Dorresteijn EM, Roeleveld N, Ter Heine R, van Wijk JAE, Bouts AHM, et al. REDucing STERoids in Relapsing Nephrotic syndrome: the RESTERN study- protocol of a national, double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority intervention study. *BMJ Open*. 2017;7(9):e018148.
44. Christian MT, Webb NJA, Mehta S, Woolley RL, Afentou N, Frew E, et al. Evaluation of Daily Low-Dose Prednisolone During Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Relapse in Children With Relapsing Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: The PREDNOS 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2022;176(3):236-43.

45. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2008;93(3):226-8.
46. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, Math A, Hari P, Bagga A. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(1):63-9.
47. Mattoo TK, Mahmoud MA. Increased maintenance corticosteroids during upper respiratory infection decrease the risk of relapse in nephrotic syndrome. *Nephron*. 2000;85(4):343-5.
48. Abeyagunawardena AS, Thalgahagoda RS, Dissanayake PV, Abeyagunawardena S, Illangasekera YA, Karunadasa UI, et al. Short courses of daily prednisolone during upper respiratory tract infections reduce relapse frequency in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(8):1377-82.
49. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *Jama*. 1995;273(5):408-12.
50. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*. 1998;352(9128):609-13.
51. Moorani KN, Khan KM, Ramzan A. Infections in children with nephrotic syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2003;13(6):337-9.
52. Elzouki AY, Jaiswal OP. Long-term, small dose prednisone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome of childhood. Effect on remission, statural growth, obesity, and infection rate. *Clin Pediatr (Phila)*. 1988;27(8):387-92.
53. Srivastava RN, Vasudev AS, Bagga A, Sunderam KR. Long-term, low-dose prednisolone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1992;6(3):247-50.
54. Yadav M, Sinha A, Khandelwal P, Hari P, Bagga A. Efficacy of low-dose daily versus alternate-day prednisolone in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(5):829-35.
55. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RH, Cameron JS. Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet*. 1985;1(8425):368-70.
56. Mishra OP, Basu B, Upadhyay SK, Prasad R, Schaefer F. Behavioural abnormalities in children with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2537-41.
57. Mitra S, Banerjee S. The impact of pediatric nephrotic syndrome on families. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(8):1235-40.
58. Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Paediatr*. 1995;84(8):889-93.
59. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(3):550-7.
60. Skrzypczyk P, Panczyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M, Wawer Z, Bienias B, Zajgzkowska M, et al. Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Clin Nephrol*. 2014;81(3):166-73.
61. Tan L, Li S, Yang H, Zou Q, Wan J, Li Q. Efficacy and acceptability of immunosuppressive agents for pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome:

- A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(22):e15927.
62. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD002290.
 63. Hoyer PF. Results of the nephrotic syndrome study VIII of the APN: new standard treatment versus new standard treatment plus 8 weeks cyclosporin A [abstract]. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1999;10(Programs & Abstracts):1.
 64. Anh YH, Kim SH, Han KH, al. e. Efficacy and safety of rituximab in children with refractory nephrotic syndrome: a multicenter clinical trial [abstract]. *Pediatric Nephrology*. 2013;28(8):1361.
 65. Boumediene A, Vachin P, Sendeyo K, Oniszczyk J, Zhang SY, Henique C, et al. NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Autoimmun*. 2018;88:91-102.
 66. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(6):1308-15.
 67. Ravani P, Ponticelli A, Siciliano C, Fornoni A, Magnasco A, Sica F, et al. Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2013;84(5):1025-33.
 68. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, et al. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(9):2259-66.
 69. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9950):1273-81.
 70. Niaudet P. Comparison of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *The French Society of Paediatric Nephrology. Pediatr Nephrol*. 1992;6(1):1-3.
 71. Wang W, Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H, et al. Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(11):2073-9.
 72. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark AG. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(7):1848-54.
 73. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tonshoff B, Hoyer P, Querfeld U, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(10):1689-97.
 74. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int*. 2008;73(10):1167-73.
 75. Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, et al. Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(12):3956-62.

76. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, Sheashaa H, Sabry A, Hassan R, et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(11):2433-8.
77. Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, Nakamura H, Ninomiya M, Ito H. Ciclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1990;4(5):474-7.
78. Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H. Long-term ciclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1993;7(3):249-52.
79. Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(1):33-8.
80. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, et al. Two-year follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1576-83.
81. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(11):2013-20.
82. Basu B, Babu BG, Mahapatra TK. Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(1):143-51.
83. Wang J, Mao J, Chen J, Fu H, Shen H, Zhu X, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil or tacrolimus in children with steroid sensitive but frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(1):21-7.
84. Fujinaga S, Someya T, Watanabe T, Ito A, Ohtomo Y, Shimizu T, et al. Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. *Eur J Pediatr*. 2013;172(4):513-8.
85. Dötsch J, Dittrich K, Plank C, Rascher W. Is tacrolimus for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome better than ciclosporin A? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(7):1761-3.
86. Monaco WE, Jones JD, Rigby WF. Rituximab associated late-onset neutropenia-a rheumatology case series and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2016;35(10):2457-62.
87. Iijima K, Sako M, Oba M, Tanaka S, Hamada R, Sakai T, et al. Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-Onset Complicated Frequently-Relapsing or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(2):401-19.
88. Basu B, Erdmann S, Sander A, Mahapatra TKS, Meis J, Schaefer F. Long-Term Efficacy and Safety of Rituximab Versus Tacrolimus in Children With Steroid Dependent Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2023;8(8):1575-84.
89. Ravani P, Lugani F, Pisani I, Bodria M, Piaggio G, Bartolomeo D, et al. Rituximab for very low dose steroid-dependent nephrotic syndrome in children: a randomized controlled study. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(8):1437-44.
90. Ravani P, Lugani F, Drovandi S, Caridi G, Angeletti A, Ghiggeri GM. Rituximab vs Low-Dose Mycophenolate Mofetil in Recurrence of Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children and Young Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2021;175(6):631-2.

91. Chan EY, Tullus K. Rituximab in children with steroid sensitive nephrotic syndrome: in quest of the optimal regimen. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(6):1397-405.
92. Fujinaga S, Hirano D, Mizutani A, Sakuraya K, Yamada A, Sakurai S, et al. Predictors of relapse and long-term outcome in children with steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab treatment. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(4):671-6.
93. Hogan J, Dossier C, Kwon T, Macher MA, Maisin A, Couderc A, et al. Effect of different rituximab regimens on B cell depletion and time to relapse in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(2):253-9.
94. Ruggenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasa M, et al. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(4):850-63.
95. van den Brand J, Ruggenti P, Chianca A, Hofstra JM, Perna A, Ruggiero B, et al. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2729-37.
96. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(11):1802-13.
97. Preston R, Stuart HM, Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol.* 2019;34(2):195-210.
98. Emma F, Salviati L. Mitochondrial cytopathies and the kidney. *Nephrol Ther.* 2017;13 Suppl 1:S23-s8.
99. Trautmann A, Lipska-Ziętkiewicz BS, Schaefer F. Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. *Front Pediatr.* 2018;6:200.
100. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int.* 2017;91(4):937-47.
101. Sen ES, Dean P, Yarram-Smith L, Bierzynska A, Woodward G, Buxton C, et al. Clinical genetic testing using a custom-designed steroid-resistant nephrotic syndrome gene panel: analysis and recommendations. *J Med Genet.* 2017;54(12):795-804.
102. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* 1999;56(6):2220-6.
103. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE. Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *Am J Dis Child.* 1988;142(9):985-8.
104. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(1):56-63.
105. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(12):1326-32.
106. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Ziętkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, et al. Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(10):3055-65.

107. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int.* 2011;80(8):868-78.
108. Li S, Yang H, Guo P, Ao X, Wan J, Li Q, et al. Efficacy and safety of immunosuppressive medications for steroid-resistant nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(42):73050-62.
109. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children. *Lancet.* 1974;2(7878):423-7.
110. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingeri M, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):1117-24.
111. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol.* 1996;10(5):590-3.
112. Gulati A, Sinha A, Gupta A, Kanitkar M, Sreenivas V, Sharma J, et al. Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2012;82(10):1130-5.
113. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W, et al. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome-a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(9):1483-93.
114. Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, Hari P, Dinda AK, Bagga A. Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2017;92(1):248-57.
115. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):760-9.
116. Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11):CD003594.
117. Valverde S, Hernandez AM, Velasquez L, al. e. Efficacy of prednisone-tacrolimus vs. prednisone-cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome [abstract]. *Pediatric Nephrology.* 2010;25(9):1.
118. Malakasioti G, Iancu D, Milovanova A, Tsygin A, Horinouchi T, Nagano C, et al. A multicenter retrospective study of calcineurin inhibitors in nephrotic syndrome secondary to podocyte gene variants. *Kidney Int.* 2023;103(5):962-72.
119. Gellermann J, Stefanidis CJ, Mitsioni A, Querfeld U. Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with WT1 mutations. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(7):1285-9.
120. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nurnberg G, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet.* 2006;38(12):1397-405.
121. Diomedi-Camassei F, Di Giandomenico S, Santorelli FM, Caridi G, Piemonte F, Montini G, et al. COQ2 nephropathy: a newly described inherited mitochondriopathy with primary renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2773-80.

122. Starr MC, Askenazi DJ, Goldstein SL, MacDonald JW, Bammler TK, Afsharinejad Z, et al. Impact of processing methods on urinary biomarkers analysis in neonates. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(1):181-6.
123. Widmeier E, Yu S, Nag A, Chung YW, Nakayama M, Fernandez-Del-Rio L, et al. ADCK4 Deficiency Destabilizes the Coenzyme Q Complex, Which Is Rescued by 2,4-Dihydroxybenzoic Acid Treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1191-211.
124. Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356(26):2751-2.
125. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(3):481-5.
126. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2207-12.
127. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, et al. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(2):257-64.
128. Kamei K, Ishikura K. Rituximab treatment for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(2):337-8.
129. Fujinaga S, Sakuraya K. Repeated Administrations of Rituximab along with Steroids and Immunosuppressive Agents in Refractory Steroid-resistant Nephrotic Syndrome. *Indian Pediatr.* 2017;54(1):49-50.
130. Zachwieja J, Silska-Dittmar M, Żurowska A, Drożyńska-Duklas M, Hyla-Klekot L, Kucharska G, et al. Multicenter analysis of the efficacy and safety of a non-standard immunosuppressive therapy with rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019;46(4):313-21.
131. Sun L, Xu H, Shen Q, Cao Q, Rao J, Liu HM, et al. Efficacy of rituximab therapy in children with refractory nephrotic syndrome: a prospective observational study in Shanghai. *World J Pediatr.* 2014;10(1):59-63.
132. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM. Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(5):733-7.
133. Basu B, Mahapatra TK, Mondal N. Mycophenolate Mofetil Following Rituximab in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Pediatrics.* 2015;136(1):e132-9.
134. Fujinaga S, Nishino T, Umeda C, Tomii Y, Watanabe Y, Sakuraya K. Long-term outcomes after early treatment with rituximab for Japanese children with cyclosporine- and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(2):353-7.
135. Kronbichler A, Gauckler P, Lee KH, Shin JI, Malvezzi P, Mayer G. Immunoabsorption in nephrotic syndrome: Where are we now and where are we going from here? *Atheroscler Suppl.* 2019;40:55-60.
136. Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M, Serafinelli J, Emma F, et al. Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(1):181-4.
137. Wang CS, Liverman RS, Garro R, George RP, Glumova A, Karp A, et al. Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(5):835-41.
138. Basu B. Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1268-70.

139. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, et al. A Prospective Observational Survey on the Long-Term Effect of LDL Apheresis on Drug-Resistant Nephrotic Syndrome. *Nephron Extra*. 2015;5(2):58-66.
140. Shah L, Hooper DK, Okamura D, Wallace D, Moodalbail D, Gluck C, et al. LDL-apheresis-induced remission of focal segmental glomerulosclerosis recurrence in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(11):2343-50.
141. Raina R, Krishnappa V. An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(10):1655-69.
142. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakrrouch S, Maiguel D, Sageshima J, et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2416-23.
143. Jayaraman VK, Thomas M. Abatacept experience in steroid and rituximab-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *BMJ Case Rep*. 2016;2016.
144. Dado D, Parikh S, Ayoub I, Rovin B, Nadasdy T, Hebert L. Abatacept efficacy in steroid-resistant minimal-change disease revealed by the speed of proteinuria reduction after the start of abatacept. *Clin Nephrol*. 2018;89(5):376-80.
145. Mishra OP, Singh AK. Galactose treatment in focal and segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(5):935.
146. Sgambat K, Banks M, Moudgil A. Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(11):2131-5.
147. Trachtman H, Savin VJ. Galactose treatment in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(5):931.
148. Büscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, et al. Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):245-53.
149. El-Reshaid K, El-Reshaid W, Madda J. Combination of immunosuppressive agents in treatment of steroid-resistant minimal change disease and primary focal segmental glomerulosclerosis. *Ren Fail*. 2005;27(5):523-30.
150. Büscher AK, Kranz B, Büscher R, Hildebrandt F, Dworniczak B, Pennekamp P, et al. Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):2075-84.
151. Lieberman KV, Pavlova-Wolf A. Adrenocorticotrophic hormone therapy for the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children and young adults: a systematic review of early clinical studies with contemporary relevance. *J Nephrol*. 2017;30(1):35-44.
152. Awanami Y, Fukuda M, Nonaka Y, Takashima T, Matsumoto K, Yamasaki M, et al. Successful treatment of a patient with refractory nephrotic syndrome with PCSK9 inhibitors: a case report. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):221.
153. Suzuki H, Tsukamoto T, Muso E. Rituximab-Resistant Nephrotic Syndrome With Successful Induction of Remission by Low-Density Lipoprotein Apheresis. *Ther Apher Dial*. 2017;21(3):295-6.
154. Trachtman H, Nelson P, Adler S, Campbell KN, Chaudhuri A, Derebail VK, et al. DUET: A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sparsentan in Patients with FSGS. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(11):2745-54.
155. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(8):1529-61.

Kapitel 6

Minimal Change Disease (MCD)

Kapitel 6 Minimal Change Disease (MCD)

Inhalt von Kapitel 6

6.0	Empfehlungen.....	6-1
6.1	Minimal Change Disease (MCD)	6-2
6.1.1	Diagnose	6-3
6.1.2	Prognose.....	6-3
6.1.3	Behandlung.....	6-3
6.2	Behandlung spezieller Situationen	6-10
6.2.1	Rezidivbehandlung	6-10
6.3	Wichtige Forschungsfragen	6-14
6.4	Literatur	6-15

Dieses Kapitel enthält Diagnostik- und Behandlungsempfehlungen für erwachsene Patienten mit Minimal Change Disease.

6.0 Empfehlungen

6.1	Expertenmeinung	Geprüft 2024
EK	Zur Diagnosesicherung sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden. Es sollten mögliche sekundäre Ursachen einer MCD untersucht/überprüft werden (z.B. Medikamente (NSAR, Lithium) oder Morbus Hodgkin)(4) Zur Prognoseeinschätzung kann die Antwort auf die Therapie mit Glukokortikoiden herangezogen werden. (5-7)	
6.2	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Hoch dosierte, orale Kortikosteroide sollen als initiale Therapie für die MCD beim Erwachsenen angewandt werden (1C) (11-22)	
6.3	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei Patienten mit MCD und Kontraindikationen gegen eine hochdosierte Glukokortikoid Therapie soll eine Therapie mit Tacrolimus (0,05 mg/kg zweimal täglich, Zielspiegel 6-8 ng/ml) als initiale Therapie durchgeführt werden (23, 24)	

6.4	Expertenmeinung	Modifiziert 2024
EK	- Die Glukokortikoid Therapie sollte 2 Wochen nach Eintritt der kompletten Remission über mind. 24 Wochen reduziert werden (5, 8, 10, 13, 18). - Bei Patienten mit zu erwartenden oder eingetretenen schweren Nebenwirkungen der Glukokortikoid Therapie kann ein beschleunigtes Reduktionsschema (nach MINTAC (23)) angewandt werden (siehe Text) - Bei erwachsenen Patienten mit relativen Kontraindikationen (z.B. schwere Hyperglykämie, vorbestehende Osteoporose, Glukokortikoid induzierte Psychose, Patientenwunsch) gegen eine hoch dosierte Glukokortikoid Therapie und/oder Tacrolimus Therapie sollten alternative Präparate (andere CNI (23, 25), MMF (26), Cyclophosphamid (27-29) oder Rituximab (24, 30, 31)) in Betracht gezogen werden. - Ebenfalls kann eine kombinierte Therapie mit Glukokortikoiden und den oben genannten Therapiealternativen verwendet werden (32).	
6.5	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei allen erwachsenen Patienten mit MCD und häufigen Rezidiven oder Steroid-Abhängigkeit sollen Glukokortikoide nur in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren (CNI) oder Derivaten der Mycophenolsäure (MMF), Cyclophosphamid oder Rituximab eingesetzt werden (5, 18, 32, 34-45)	

6.1 Minimal Change Disease (MCD)

Die Minimal Change Disease (MCD) ist eine Podozytopathie, die mit einer höheren Prävalenz bei Kindern auftritt, jedoch auch bei 10 bis 25 % der erwachsenen Patienten mit nephrotischem Syndrom (NS) beobachtet wird. Bei den meisten Patienten lässt sich keine zugrundeliegende Ursache für die MCD feststellen und die Ätiologie der MCD ist bislang ungeklärt. Jedoch lassen sich in der Literatur Hinweise auf eine mögliche Auslösung durch eine Dysregulation der T-Zellen finden (1). Die Wirksamkeit von B-Zell-depletierenden Therapeutika deutet ebenfalls auf eine Beteiligung der B-Zellen in der Pathogenese der Erkrankung hin (2). Ganz aktuell sind in Ergänzung der KDIGO 2021 Leitlinie neue wissenschaftliche Daten erschienen, die in einer multizentrischen, multinationalen Kohorte aus 105 Patienten mit MCD bei 44 % Autoantikörper gegen Nephrin nachweisen konnten (3). Das Vorhandensein dieser Antikörper konnte mit der Krankheitsaktivität korreliert werden. In seltenen Fällen können die Hodgkin-Krankheit und Medikamente wie Lithium und nichtsteroidale Entzündungshemmer als Ursache der MCD in Betracht gezogen werden(4). Dieses Kapitel beinhaltet Empfehlungen für die Behandlung von Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit MCD.

6.1.1 Diagnose

6.1	Expertenmeinung	Geprüft 2024
EK	Zur Diagnosesicherung sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden. Es sollten mögliche sekundäre Ursachen einer MCD untersucht/überprüft werden (z.B. Medikamente (NSAR, Lithium) oder Morbus Hodgkin)(4) Zur Prognoseeinschätzung kann die Antwort auf die Therapie mit Glukokortikoiden herangezogen werden. (5-7)	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

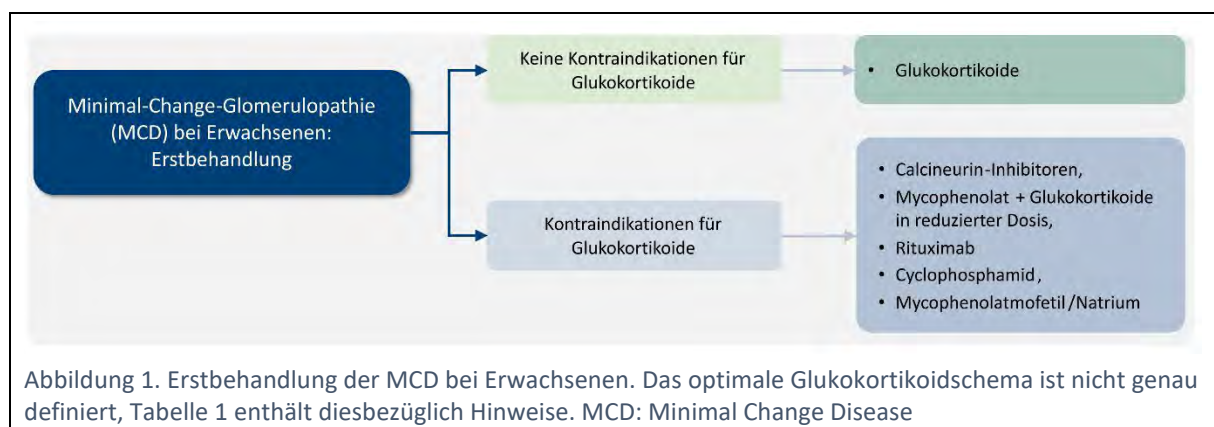
Die MCD lässt sich nicht allein durch klinische Parameter diagnostizieren und weist eine charakteristische Histologie auf. Die lichtmikroskopische Untersuchung zeigt keine glomerulären Läsionen oder lediglich minimale, mesangiale Veränderungen. Die Immunfluoreszenzmikroskopie zeigt negative Färbungen oder eine geringe Intensität der Färbung für C3 und/oder IgM. In der Elektronenmikroskopie findet sich jedoch eine ausgedehnte Fußfortsatzverschmelzung ohne elektronendichte Ablagerungen. Bei unauffälliger Licht- und Immunfluoreszenz sind diese Befunde diagnostisch wegweisend für eine MCD. Ein möglicher Nachteil ist, dass frühe Läsionen einer fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) übersehen werden können, wenn die Biopsie nur eine geringe Größe mit geringer Anzahl an Glomeruli aufweist.

6.1.2 Prognose

Die Prognose von MCD-Patienten, die auf Glukokortikoide ansprechen, ist ausgezeichnet, während sie bei Patienten, die nicht auf eine Immunsuppression ansprechen, weniger gut ist (5). Bei steroidsensibler MCD kommt es, wenn überhaupt, nur selten zu einem Verlust der Nierenfunktion, obwohl akute Nierenversagen aufgrund einer hohen Proteinurie relativ häufig sind (5). Etwa 10-20 % der erwachsenen MCD-Patienten sind steroidresistent (6).

Bei einer Re-Biopsie werden bei einer erheblichen Anzahl dieser Patienten Läsionen wie bei einer FSGS festgestellt, die mit einer schlechteren Prognose verbunden sind (5, 7). Die Behandlung der steroidresistenten FSGS wird in Kapitel 6 behandelt.

6.1.3 Behandlung



6.1.3.1 Initiale Behandlung

In der Regel präsentiert sich die MCD bei Erwachsenen ähnlich wie das SSNS bei Kindern. Allerdings zeigt sich bei Erwachsenen eine langsamere Ansprechrate auf eine Glukokortikoid-Behandlung. Die Evidenzlage hinsichtlich der Bewertung der Wirksamkeit von Glukokortikoiden im Vergleich zu Placebo bei MCD bei Erwachsenen ist jedoch begrenzt. Die Empfehlungen zur Behandlung von MCD bei Erwachsenen basieren auf Beobachtungsstudien, kleinen RCTs sowie der Extrapolation von RCTs bei Kindern mit steroidsensiblen NS (SSNS). Verschiedene RCTs bei Kindern mit SSNS haben exzellente Remissionsraten gezeigt (8-10).

6.2	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Hoch dosierte, orale Kortikosteroide sollen als initiale Therapie für die MCD beim Erwachsenen angewandt werden (1C) (11-22)	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
Qualität der Evidenz: Schwach ⊕⊖⊖⊖	Tabellen S25 und S26 Evidenztabelle	
	Konsensstärke: 100 %	

In dieser Empfehlung wird der Evidenz von geringer Qualität bzgl. der Effizienz einer hochdosierten Glukokortikoid Therapie ein relativ hoher Stellenwert eingeräumt, da ein nephrotisches Syndrom (NS) mit einer erheblichen Morbidität einhergeht.

Spontanremissionen einer MCD sind eher ungewöhnlich. Innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraums von zwei bis drei Jahren zeigen nur etwa 50–60 % der Patienten eine Remission (11, 12). Zudem ist die Morbidität bei persistierendem NS erheblich, wobei insbesondere Infektionen, thromboembolische Ereignisse und Hyperlipidämie zu nennen sind (13-15).

Die MCD spricht in der Regel gut auf Glukokortikoide an, mit einer Remissionsrate von mehr als 80 % (5, 16). Eine hohe Ansprechrate wird auch in Beobachtungsstudien bestätigt (5, 6, 16-19). Zwar konnten ganz frühe RCTs zur Behandlung der MCD über kürzere Zeiträume in den jeweiligen Nachbeobachtungsperioden von 2,5- 5,5 Jahren keine Unterschiede zur nicht-behandelten Gruppe bezüglich der Remissionsraten finden, jedoch ist dies höchstwahrscheinlich auf die signifikanten Rückfallraten in der behandelten Gruppe trotz der frühen Remission sowie auf die Tatsache zurückzuführen, dass eine signifikante Anzahl der mit Placebo behandelten Patienten schließlich eine Glukokortikoid Behandlung erhielten (11, 12).

Hinsichtlich der Pathogenese scheinen das SSNS bei Kindern und die MCD bei Erwachsenen ähnlich zu sein. Zahlreiche hochwertige Studien konnten belegen, dass Glukokortikoide zur Behandlung des SSNS bei Kindern wirksam sind (vgl. Kapitel 5). Daher lässt sich ableiten, dass die Vorteile einer Glukokortikoid Behandlung bei Kindern zumindest teilweise auch für Erwachsene gelten.

Bei nahezu allen Patienten mit MCD sollte der potenzielle Nutzen einer hochdosierten Glukokortikoid-Behandlung deutlich das Risiko von Schäden übertreffen.

Die Qualität der Evidenz aus den wenigen RCTs, die die Behandlung der ersten Episode von MCD bei Erwachsenen mit NS mit Glukokortikoiden untersuchen, ist formal gering (siehe Anhang S25 (12), S26 (20-22)). Diese RCTs umfassen lediglich eine geringe Anzahl von Teilnehmern (breite Konfidenzintervalle) und weisen verschiedene Studieneinschränkungen

auf, die sie einem hohen Risiko der Verzerrung (Bias) aussetzen. Daher sind die Ergebnisse bezüglich der Gesamtmortalität, der Verdopplung des Serum-Kreatinins und der vollständigen Remission als weniger robust einzuschätzen.

Dennoch entspricht die Leitliniengruppe der von der KDIGO Guideline vorgeschlagenen Empfehlung, dass aufgrund der signifikanten Verringerung der Morbidität im Zusammenhang mit einem verlängerten NS und fortschreitendem Nierenversagen ein hoher Stellenwert eingeräumt werden sollte. Die Vorteile von hochdosierten Glukokortikoiden übertreffen die potenziellen Schäden, und diese Empfehlung ist auf alle Patienten mit MCD verallgemeinerbar. Obwohl die Evidenz Einschränkungen aufweist, wie z. B. ein Mangel an großen, gut kontrollierten Studien bei Erwachsenen, werden diese Einschränkungen durch die lange klinische Erfahrung mit Glukokortikoiden und die Evidenz aus großen Beobachtungsstudien ausgeglichen, die darauf hinweisen, dass eine Glukokortikoid-Behandlung bei erwachsenen MCD-Patienten zu einer früheren Remission führt als keine Behandlung.

6.1.3.2 Initiale Behandlung bei Kontraindikationen gegen Glukokortikoide

Die unerwünschten Wirkungen von Glukokortikoiden können bei bestimmten Untergruppen von Patienten, beispielsweise adipösen Patienten und Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes oder einer schweren psychiatrischen Erkrankung, stärker sein. Bei diesen Patienten können alternative immunsuppressive Therapien wie Calcineurininhibitoren (CNI) oder Cyclophosphamid in Erwägung gezogen werden (vgl. Abbildung 44).

6.3	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei Patienten mit MCD und Kontraindikationen gegen eine hochdosierte Glukokortikoid Therapie soll eine Therapie mit Tacrolimus (0,05 mg/kg zweimal täglich, Zielspiegel 6-8 ng/ml) als initiale Therapie durchgeführt werden (23, 24)	
Leitlinienergänzung:		
Qualität der Evidenz: Schwach ⊕⊖⊖⊖	Evidenztabelle Chochrane	
	Konsensstärke: 100 %	

Die Evidenz zu dieser Empfehlung wurde durch die AWMF Leitliniengruppe neu bewertet, so dass sich hier in Ergänzung zu den Empfehlungen der KDIGO 2021 Guideline eine weitere, evidenzbasierte Empfehlung ergibt.

Die Leitliniengruppe räumt dem Vorteil einer Behandlung mit CNI bei Patienten mit Kontraindikationen einer alleinigen, hochdosierten Glukokortikoidtherapie aufgrund der vorliegenden Evidenz einen hohen Stellenwert ein.

In einer aktualisierten Cochrane Metaanalyse wurden Belege für die Wirksamkeit von CNI mit oder ohne Prednisolon in reduzierter Dosierung im Vergleich zu Prednisolon allein für die Induktion einer Remission bei Erwachsenen mit MCD und nephrotischem Syndrom mit einer gewissen Verringerung der steroidbedingten, unerwünschten Nebenwirkungen dargelegt. Obwohl weitere, ausreichend aussagekräftige RCTs erforderlich sind, um die relative Wirksamkeit von CNIs weiter zu bekräftigen bewertete die Leitliniengruppe die vorliegende Evidenz dahingehend, dass die Empfehlungen der KDIGO 2021 Leitlinie durch die o.g. Empfehlung ergänzt wurde.

In einem kürzlich durchgeführten RCT (23) wurde eine Tacrolimus-Monotherapie im Vergleich zu Prednisolon bei Erwachsenen mit de novo MCD untersucht. Die Patienten, die

Tacrolimus erhielten, erhielten eine Anfangsdosis von 0,05 mg/kg zweimal täglich mit einem Zielspiegel von 6-8 ng/ml. Bei unzureichendem klinischen Ansprechen nach 8 Behandlungswochen wurde der Ziel-Blutspiegel auf 9-12 ng/ml erhöht. Zwölf Wochen nach Erreichen einer vollständigen Remission wurden die Tacrolimus-Dosen über 8 Wochen schrittweise reduziert und schließlich abgesetzt. Die Patienten, die Prednisolon erhielten, bekamen Anfangsdosen von 1 mg/kg pro Tag mit einer Höchstdosis von 60 mg/d. Eine Woche nach Erreichen der vollständigen Remission wurde die Steroiddosis für 4-6 Wochen halbiert und dann schrittweise reduziert und über weitere 6 Wochen abgesetzt, so dass die Patienten mindestens 16 Wochen lang Prednisolon erhielten.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des Anteils der Patienten, die nach 8 Wochen eine komplette Remission erreichten, obwohl die Ergebnisse nicht der a priori-Definition der Nichtunterlegenheit entsprachen. In einer Intention-to-Treat-Analyse waren insgesamt 21 von 25 (84 %) Patienten in der Prednisolon-Kohorte und 17 von 27 (63 %) Patienten in der Tacrolimus-Kohorte nach 8 Wochen in Remission ($P=0,12$). Der Unterschied bei den Remissionsraten betrug 21 % (95 % CI, -6 % bis 44 %).

In einem Cochrane Review von 2022 wurden folgende Befunde erhoben (24): Fünfzehn RCTs (769 randomisierte Teilnehmer) wurden identifiziert; vier Studien bewerteten verschiedene Prednisolon-Schemata, acht Studien bewerteten die Calcineurin-Inhibitoren (CNI) (Tacrolimus oder Cyclosporin), zwei Studien bewerteten magensaftresistentes Mycophenolat-Natrium (EC-MPS) und eine Studie bewertete Levamisol. Mit Ausnahme von zwei Studien über nicht-Glukokortikoid-Wirkstoffe wurde in allen Studien Prednisolon in reduzierter Dosierung zusammen mit dem alternativen Wirkstoff verabreicht, und die Vergleichsgruppe war hochdosiertes Prednisolon.

Im Vergleich zu einer Monotherapie mit Prednisolon macht die Behandlung mit CNIs kombiniert mit einer reduzierten Prednisolon-Dosis oder ohne Prednisolon wahrscheinlich keinen oder nur einen geringen Unterschied bezüglich des Erreichens von kompletten Remissionen (8 Studien; 492 Teilnehmer: RR 0,99, 95% CI 0,93 bis 1,05; $I^2 = 0\%$), kompletten oder partiellen Remissionen (4 Studien, 269 Teilnehmer: RR 1,01, 95% CI 0,96 bis 1,05; $I^2 = 0\%$) oder Rückfällen (7 Studien; 422 Teilnehmer: RR 0,73, 95% CI 0,51 bis 1,03; $I^2 = 0\%$) (mäßige Sicherheit). CNI können das Risiko von Fettleibigkeit oder Cushing-Syndrom (5 Studien; 388 Teilnehmer: RR 0,11, 95% CI 0,02 bis 0,59; $I^2 = 45\%$) und das Risiko von Akne (4 Studien; 270 Teilnehmer: RR 0,15, 95% CI 0,03 bis 0,67; $I^2 = 0\%$) (geringe Sicherheit) reduzieren. Der Effekt auf Diabetes oder Hyperglykämie, Bluthochdruck und akute Nierenschäden (AKI) wird als unsicher bewertet.

6.1.3.3 Allgemeine Behandlungsempfehlungen

6.4	Expertenmeinung	Modifiziert 2024
EK	- Die Glukokortikoid Therapie sollte 2 Wochen nach Eintritt der kompletten Remission über mind. 24 Wochen reduziert werden (5, 8, 10, 13, 18). - Bei Patienten mit zu erwartenden oder eingetretenen schweren Nebenwirkungen der Glukokortikoid Therapie kann ein beschleunigtes Reduktionsschema (nach MINTAC (23)) angewandt werden (siehe Text) - Bei erwachsenen Patienten mit relativen Kontraindikationen (z.B. schwere Hyperglykämie, vorbestehende Osteoporose, Glukokortikoid induzierte Psychose, Patientenwunsch) gegen eine hoch dosierte Glukokortikoid Therapie und/oder Tacrolimus Therapie sollten alternative Präparate (andere CNI (23, 25), MMF (26), Cyclophosphamid (27-29) oder Rituximab (24, 30, 31)) in Betracht gezogen werden. - Ebenfalls kann eine kombinierte Therapie mit Glukokortikoiden und den oben genannten Therapiealternativen verwendet werden (32).	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Diese Empfehlung der KDIGO 2021 Leitlinie wurde durch die Leitliniengruppe ergänzt, indem die Daten aus (23) zu einem möglichen, beschleunigten Reduktionsschema der Glukokortikoid Behandlung ergänzt wurden.

Obgleich die Evidenzlage hinsichtlich randomisierter kontrollierter Studien (RCT) unzureichend ist, wird eine maximale Dauer einer hochdosierten Glukokortikoid Therapie von 16 Wochen empfohlen, um bei den Patienten eine Remission zu erreichen. Diese Aussage basiert auf Beobachtungsstudien, die darauf hinweisen, dass bei Erwachsenen im Vergleich zu Kindern eine längere Behandlungsdauer für MCD erforderlich ist. Lediglich 50 % der Patienten zeigen nach einer vierwöchigen Glukokortikoid Behandlung eine Reaktion, während weitere 10 % bis 25 % möglicherweise nach einer insgesamt 16-wöchigen Behandlung ansprechen (5, 18).

Die optimale Vorgehensweise beim Absetzen von Glukokortikoiden nach einer Remission bei Erwachsenen ist derzeit nicht bekannt. In der Regel wird das Absetzen von Glukokortikoiden erst nach Erreichen einer Remission eingeleitet. In zwei RCTs bei Kindern war eine 2 bis 3 Monate dauernde anfängliche Prednisolon-Therapie einer 6-monatigen Anfangstherapie in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten eines häufig rezidivierenden (frequent relapsing (FR)) NS nicht unterlegen (8, 10). Es liegen keine Studien vor, in denen ein schnelles oder langsames Absetzen von Glukokortikoiden bei Erwachsenen verglichen wird. Basierend auf Fallserien wird eine Reduktion der Glukokortikoide in der Regel um 5–10 mg/Woche nach Erreichen einer Remission empfohlen, was einer Gesamtdauer der Glukokortikoid-Exposition von etwa 24 Wochen entspricht (5, 13, 18). In der MINTAC-Studie erhielten Patienten, die dem Prednisolon-Arm zugewiesen wurden, eine anfängliche Prednisolon-Dosis von 1 mg/kg/d (maximal 60 mg); nach Erreichen einer vollständigen Remission wurde die Dosis halbiert und für 4-6 Wochen beibehalten, bevor die Glukokortikoide über weitere sechs Wochen reduziert wurden, so dass die Patienten maximal 16 Wochen lang eine Glukokortikoid-Therapie erhielten. In der Prednisolon-Gruppe erreichten 84 % und 92 % der Patienten nach 8 und 16 Wochen eine Remission (23).

Es ist von entscheidender Bedeutung, die Nebenwirkungen von Glukokortikoiden bei Patienten zu überwachen und alternative Wirkstoffe in Betracht zu ziehen, wenn die

Nebenwirkungen überwiegen oder keine Remission erreicht wurde. Aufgrund der MINTAC Daten kann ein beschleunigtes Reduktionsschema erwogen werden.

Obgleich zur Behandlung der MCD am häufigsten täglich oral verabreichte Glukokortikoide zum Einsatz kommen, kann die Art und Häufigkeit der Verabreichung an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden. Die Effektivität von intravenösem Methylprednisolon, gefolgt von oralem Prednison in niedrigerer Dosierung, im Vergleich zu oralem Prednison in Standarddosierung wurde in zwei RCTs evaluiert. Die beiden Ansätze unterschieden sich nicht hinsichtlich der letztendlichen Remission und der anschließenden Rückfallraten. In Beobachtungsstudien bei Erwachsenen wurden ähnliche Remissionsraten für die beiden Therapieschemata berichtet. In einer Studie zum Vergleich von Prednison 1 mg/kg/d bei 65 Patienten und 2 mg/kg jeden zweiten Tag bei 23 Patienten, gefolgt von einem Tapering, konnten keine signifikanten Unterschiede in der Rate der vollständigen Remission, der Zeit bis zur Remission, der Rückfallrate, der Zeit bis zum ersten Rückfall oder den unerwünschten Ereignissen zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (vgl. (5)).

Bei Patienten, bei denen eine Therapie mit Glukokortikoiden kontraindiziert ist, sollte eine Initialtherapie mit einem CNI (siehe Empfehlung) und erst in zweiter Linie Cyclophosphamid oder MMF in Erwägung gezogen werden. Für den Einsatz von CNI liegt mittlerweile ausreichende Evidenz vor (s.o.). Die Evidenzlage bezüglich anderer Glukokortikoid-sparender oder Glukokortikoid-freier Therapien für die Erstmanifestation einer MCD ist jedoch begrenzt. Generell werden diese Behandlungsformen bei Patienten in Erwägung gezogen, bei denen relative Kontraindikationen bestehen (schwere Hyperglykämie, vorbestehende Osteoporose oder Osteopenie oder Glukokortikoid induzierte Psychosen) oder die nicht bereit sind, Glukokortikoide einzunehmen. Cyclophosphamid (6, 27-29) wird mit Remissionsraten von etwa 75 % in Verbindung gebracht (Abbildung 45). In einer randomisierten kontrollierten Studie mit 116 Patienten konnte gezeigt werden, dass Natrium-Mycophenolat (MPA) in Kombination mit Prednison in reduzierter Dosierung (0,5 mg/kg/d, Höchstdosis 40 mg täglich) bei der Induktion einer Remission vergleichbar ist mit konventionellem hochdosiertem Prednison allein (1 mg/kg/d, Höchstdosis 80 mg täglich) (26). Die Rückfallraten nach Abschluss der Therapie waren in beiden Gruppen vergleichbar. Auch die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Wirkungen war zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Rituximab (vier wöchentliche Dosen von 375 mg/m²) wurde in einer Studie zur Behandlung von sechs Patienten mit MCD als Erstlinientherapie eingesetzt. Bei fünf der sechs Patienten wurde eine komplette Remission und bei einem Patienten ein Rückgang der Proteinurie um 75 % erreicht. Während der Nachbeobachtungszeit von acht bis 36 Monaten erlitt kein Patient einen Rückfall, obwohl sich die B-Zellzahl erholte (31).

Tabelle 1. Behandlung der MCD bei Erwachsenen: Erste Episode und FR/SD MCD. * Die Remissionsraten wurden in direkten Studien nicht verglichen. FR, frequent relapsing- häufig rezidivierend; SD, steroid dependent/steroid abhängig; CNI, Calcineurin-Inhibitoren; MCD, Minimal Change Disease.

Medikation	Behandlung	Remissionsraten (vollständige und partielle)
Erste Episode einer MCD		
Glukokortikoidbehandlung: Prednison oder Prednisolon	Dosis: 1 mg/kg pro Tag (höchstens 80 mg/Tag) oder 2 mg/kg jeden zweiten Tag (höchstens 120 mg jeden zweiten Tag), mindestens 4 Wochen lang und höchstens 16 Wochen lang (je nach Verträglichkeit). Nach der Remission wird die Dosis über mindestens 24 Wochen reduziert.	80%-90%
Erste Episode einer MCD mit Kontraindikation für Glukokortikoide		
Cyclosporin A	3-5 mg/kg /Tag in geteilten Dosen für 1-2 Jahre	75%
Tacrolimus	0,05-0,1 mg/kg/Tag (ggf. geteilte Dosis) für 1-2 Jahre	90%
Orales Cyclophosphamid	2-2,5 mg/kg pro Tag für 8 Wochen	75%
Häufig rezidivierende / steroidabhängige Patienten		
Calcineurin-Hemmer Cyclosporin A	Anfangsdosis: 3-5 mg/kg pro Tag in geteilten Dosen für 1-2 Jahre	70%-90%
Tacrolimus	0,05-0,1 mg/kg pro Tag (ggf. in geteilten Dosen) über 1-2 Jahre Überwachung der Serumspiegel: Cyclosporin: 150-200 ng/ml (125-166 nmol/l) Tacrolimus: 4-7 ng/ml (5-8,7 nmol/l) Nach Absetzen der Glukokortikoide CNI-Dosis nach Möglichkeit reduzieren Empfohlene Dosen: <3mg/kg/Tag für Cyclosporin und <0,05 mg/kg/Tag für Tacrolimus Versuch, die CNI-Therapie schrittweise zu reduzieren und nach mindestens einem Jahr abzusetzen, wenn möglich. Wenn CNI-abhängig, Dosis auf die niedrigste mögliche Dosis reduzieren, um die Remission aufrechtzuerhalten, mit Überwachung der Nierenfunktion (Nierenbiopsie bei Nierenfunktionsstörungen) Umstellung auf ein anderes Medikament bei Anzeichen von CNI-Toxizität	90%
Rituximab	Induktionsschemata: -1 g/Dosis für 2 Dosen im Abstand von 2 Wochen -375 mg/m ² wöchentlich für 4 Dosen	70% (20% von einem Immunsuppressiva, 50% von einem

	375 mg/m ² × Einzeldosis; Wiederholung nach einer Woche, wenn CD19-Zellen > 5/mm ³ Rückfall nach Induktion: -375 mg/m ² × 1 Dosis -1g i.v. × 1 Dosis	weiteren Immunsuppressivum)
Mykophenolsäure Analoga (MMF/MPAA)	Anfangsdosis: 1000 mg zweimal täglich/720 mg zweimal täglich Versuchen Sie, die Mycophenolsäure-Analoga schrittweise zu reduzieren und nach mindestens einem Jahr der Therapie abzusetzen, wenn möglich.	Keine Daten
Cyclophosphamid zum Einnehmen	2-2,5 mg/kg/Tag, angepasst an die Anzahl der weißen Blutkörperchen, für 8-12 Wochen, 12 Wochen können mit weniger Rückfällen bei steroidabhängiger MCD verbunden sein	75%

6.2 Behandlung spezieller Situationen

6.2.1 Rezidivbehandlung

Die MCD ist eine Erkrankung, die in Schüben verlaufen kann. Die Mehrheit der Patienten erleidet nach einer initialen Remission nur selten einen Rückfall, allerdings zeigt sich bei einer signifikanten Minderheit eine hohe Rückfallrate oder eine Abhängigkeit von Glukokortikoiden. Bis zu 33 % der Patienten erleiden häufige Rückfälle (11% - 29%) oder werden steroidabhängig (14% - 30%). Die Definitionen von Remission und Rückfall, die für die klinische Klassifizierung der MCD nützlich sind, sind in Tabelle 2 dargestellt. Die optimale Dauer der Glukokortikoid Behandlung bei rezidivierender MCD ist bislang nicht bekannt. Ein mögliches Schema zur Behandlung von rezidivierender MCD sieht die orale Verabreichung von Prednison in einer täglichen Dosis von 1 mg/kg (Höchstosis von 80 mg/d) für einen Zeitraum von vier Wochen oder bis zum Erreichen einer Remission vor. Anschließend erfolgt eine Reduktion der Dosis um 5 mg alle drei bis fünf Tage bis zum Absetzen innerhalb eines Zeitraums von ein bis zwei Monaten. Bei nachfolgenden Schüben, wenn diese nicht häufig auftreten (z. B. < 3-4 pro Jahr), ist eine längere Anwendung von Glukokortikoiden mit Nebenwirkungen wie dem Cushing-Syndrom, Fettleibigkeit, Glukoseintoleranz, Knochenschwund und Katarakten verbunden (33). Wie im vorhergehenden Kapitel bereits beschrieben, existieren mehrere Medikamente, die bei häufigen Rezidiven bzw. bei Steroid-abhängiger MCD wirksam sind und eine geringere Exposition gegenüber Glukokortikoiden oder deren Ersatz ermöglichen (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 2. Definitionen von Remission, Rezidiv, Resistenz und Abhängigkeit bei MCD. MCD, minimal change disease; PCR, Protein-Kreatinin-Verhältnis.

Vollständige Remission
Verringerung der Proteinurie auf <0,3 g/d oder UPCR <300 mg/g (oder <30 mg/mmol), stabiles Serumkreatinin und Serumalbumin > 3,5 g/dl (oder 35 g/l)
Teilweise Remission
Reduktion der Proteinurie auf 0,3-3,5 g/d oder UPCR 300-3500 mg/g (oder 30-350 mg/mmol) und eine Abnahme um >50% gegenüber dem Ausgangswert

Rezidiv
Proteinurie > 3,5 g/d oder UPCR >3500 mg/g (oder 350 mg/mmol) nach Erreichen einer vollständigen Remission
Steroidresistente MCD (SRNS)
Anhaltende Proteinurie > 3,5 g/d oder UPCR >3500 mg/g (oder 350 mg/mmol) mit <50%iger Reduktion gegenüber dem Ausgangswert trotz Prednison 1 mg/kg/d oder 2 mg/kg jeden zweiten Tag über >16 Wochen
Häufig rezidivierende MCD (FRNS)
Zwei oder mehr Rückfälle innerhalb von 6 Monaten (oder vier oder mehr Relapses innerhalb von 12 Monaten)
Steroid-abhängige MCD (SDNS)
Rückfall während oder innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung der Glukokortikoidtherapie

Behandlung von einfachem Relapse bei Steroidsensitivität

In der Behandlung seltener Schübe können Glukokortikoide prinzipiell eingesetzt werden, sofern die Dauer der Therapie begrenzt ist. Die Dosis und Dauer der Glukokortikoid Therapie bei Patienten mit seltenen Schüben sind bislang nicht ausreichend untersucht worden. In einer Studie wurden die Patienten mit 20-30 mg Prednisolon für mindestens 7 Tage oder zusätzlich mit Cyclophosphamid behandelt, bis die Proteinurie wieder in einen normalen Bereich zurückkehrte. Dies deutet darauf hin, dass hohe Glukokortikoid Dosierungen, wie sie bei der Erstbehandlung der MCD üblich sind, möglicherweise nicht erforderlich sind. Bei längeren und wiederholten Behandlungen besteht die Möglichkeit, dass kumulative Nebenwirkungen auftreten. In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 52 erwachsenen Patienten mit MCD in ihrem ersten Rezidiv wurde Cyclosporin (AUC 1700-2000 ng/ml [1414-1664 nmol/l]) in Kombination mit Prednisolon 0,8 mg/kg/d mit Prednisolon 1,0 mg/kg/d verglichen. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Cyclosporin-Gruppe eine geringere Proteinurie, ein verbessertes Serumalbumin und eine kürzere Zeit bis zur Remission über einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten aufwies (32).

6.2.1.1 Algorithmus zur Behandlung von häufigem Relapse/Steroidabhängigkeit

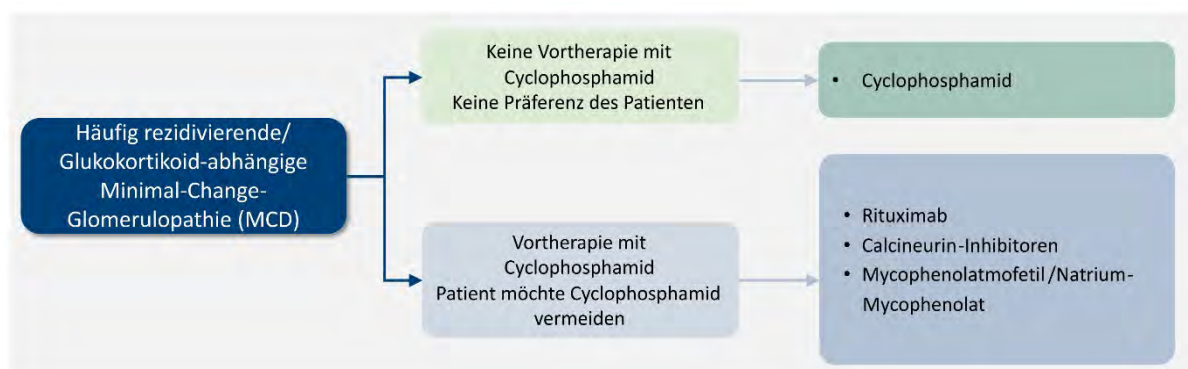


Abbildung 2. Behandlung des rezidivierenden/Glukokortikoid-abhängigen MCD bei Erwachsenen.

6.5	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei allen erwachsenen Patienten mit MCD und häufigen Rezidiven oder Steroid-Abhängigkeit sollen Glukokortikoide nur in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren (CNI) oder Derivaten der Mycophenolsäure (MMF), Cyclophosphamid oder Rituximab eingesetzt werden (5, 18, 32, 34-45)	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
Qualität der Evidenz: Schwach ⊕⊖⊖⊖	Tabelle S27 Chochrane	
	Konsensstärke: 100 %	

Mit dieser Empfehlung wird hoher Wert auf die Reduktion der Glukokortikoid Exposition und deren Nebenwirkungen gelegt. Dabei wird ein weniger hoher Wert auf die vorliegende Evidenz zum Einsatz der o.g. Substanzen bei erwachsenen Patienten mit MCD gelegt. Die Auswahl der Substanzklasse kann aufgrund mangelnder Daten individuell auf die jeweiligen Patienten abgestimmt werden. Das optimale Mittel der zweiten Wahl ist jedoch nicht genau definiert

In der Behandlung der MCD mit häufigen Rückfällen oder Steroidabhängigkeit (FR/SD-MCD) haben sich CNI (Cyclosporin, Tacrolimus), Cyclophosphamid, Rituximab und Mycophenolsäure Analoga (MPAA, MMF) als wirksame Therapien erwiesen. Der klinische Nutzen ist belegt. Beobachtungsstudien und kleine RCTs haben gezeigt, dass alle vier Wirkstoffkategorien die Rückfallquote senken und bei erwachsenen Patienten mit häufigen Rezidiven bzw. Steroid-abhängiger MCD eine Remission herbeiführen ((5, 18, 34-42)). Die Wirksamkeitsraten bei der Aufrechterhaltung der Remission liegen zwischen 70 % und 90 %. In der Regel werden diese Substanzen nach der Einleitung einer Remission in Kombination mit Glukokortikoiden eingesetzt. Bei Patienten, die eine Glukokortikoid Erhaltungstherapie über einen langen Zeitraum erhalten haben, kann es möglicherweise schwer sein, die Glukokortikoide vollständig abzusetzen, da es zu einer Suppression der Nebennieren kommen kann.

Cyclophosphamid. Bei Patienten mit häufigen Rezidiven bzw. Steroid-abhängiger MCD, die unter den Nebenwirkungen von Glukokortikoiden leiden, stellte Cyclophosphamid lange das bevorzugte Mittel der zweiten Wahl dar. Diese Praxis wird aus klinischen Studien bei Kindern extrapoliert, da es bei Erwachsenen nur relativ wenige Daten gibt, die hauptsächlich aus Beobachtungsstudien (5, 18, 32) und einer RCT stammen, in der Tacrolimus mit Cyclophosphamid verglichen wurde (35). Das Risiko der Unfruchtbarkeit muss bei Patientinnen im gebärfähigen Alter berücksichtigt werden, ebenso das Risiko einer späteren Malignomentwicklung. Eine einmalige Behandlung mit oralem Cyclophosphamid führt bei der Mehrzahl dieser Patienten zur Remission. Eine längere Therapie (>12 Wochen) sowie wiederholte Gaben von Cyclophosphamid sollten angesichts der kumulativen Toxizität vermieden werden. Cyclophosphamid wird tendenziell mit dauerhafteren Remissionsraten in Verbindung gebracht als CNI (36). Im Vergleich zu einer 8-wöchigen Therapie kann eine 12-wöchige Behandlung mit Cyclophosphamid mit dauerhafteren Remissionen bei Steroid-abhängiger MCD verbunden sein (6).

Rituximab. In Beobachtungsstudien zu Patienten mit häufigen Rezidiven bzw. Steroid-abhängiger MCD, die Glukokortikoide mit oder ohne andere immunsuppressive Erhaltungstherapien benötigen, konnte eine Wirksamkeit von Rituximab nachgewiesen

werden (34, 37-39). Die Wirksamkeit von Rituximab bei der Herbeiführung einer Remission liegt hier zwischen 65 % und 100 %. Insbesondere geht die Anwendung von Rituximab mit einer Verringerung der Anzahl von Rückfällen und einer Reduzierung der Anzahl der notwendigen immunsuppressiven Medikamente einher. Die Erfahrungen mit Rituximab sind jedoch begrenzt und die langfristige Wirksamkeit bzw. die Risiken in dieser Bevölkerungsgruppe sind bislang nicht gut untersucht.

Calcineurin-Inhibitoren. In Beobachtungsstudien sowie einer randomisierten kontrollierten Studie konnte eine Remission bei 70-90 % der Patienten mit häufigen Rezidiven bzw. Steroid-abhängiger MCD in Verbindung mit der Anwendung von CNI beobachtet werden. Allerdings sind die Rückfallquoten hoch, sodass eine verlängerte Therapie erforderlich sein kann, wenn Patienten während einer Dosisreduktion einen Rückfall erleiden (7, 40, 41). Angesichts der langjährigen Erfahrung mit CNIs können diese Medikamente bei Patienten bevorzugt werden, die nach einer Cyclophosphamid-Behandlung einen Rückfall erleiden, oder bei Patienten, die aufgrund von Unfruchtbarkeitsproblemen/Malignom Risiko auf Cyclophosphamid verzichten wollen. Der Nutzen der Überwachung der Medikamentenspiegel von CNI ist derzeit noch unklar. In älteren Studien wurden feste, gewichtsabhängige Dosen verwendet, während in neueren Berichten Ziel-Talspiegel verwendet werden.

Mycophenolsäure Derivate (MPAA). MMF erwiesen sich in kleinen, unkontrollierten Studien bei Patienten mit häufigen Rezidiven bzw. Steroid-abhängiger MCD als wirksam, wobei die Remissionsraten im Bereich von 65 % bis 85 % lagen (5, 42, 46). Vor dem Hintergrund dieser begrenzten Erfahrungen könnten die MPAA bei Patienten, die trotz Cyclophosphamid und CNI einen Rückfall erlitten haben, und wenn Rituximab nicht verfügbar ist, eine Rolle spielen. Unerwünschte Ereignisse sind ebenfalls zu berücksichtigen.

Es besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko für alle vier Wirkstoffkategorien. CNIs bergen das Risiko einer Nephrotoxizität, allerdings ist diese Nebenwirkung bei den niedrigen Serumspiegeln, die bei MCD üblich sind, selten (7). Zu den Risikofaktoren für tubulointerstitielle Läsionen bei MCD im Kindesalter gehören die Verwendung von Cyclosporin über einen Zeitraum von mehr als 24 Monaten und das Vorhandensein einer starken Proteinurie über einen Zeitraum von mehr als 30 Tagen während der Cyclosporintherapie (47). Die bei häufigen Rezidiven bzw. Steroid-abhängiger MCD verwendete Dosis von Cyclophosphamid sowie die Begrenzung auf eine einzige Behandlung führen in der Regel zu einer guten Verträglichkeit. Bislang existieren keine RCTs, welche den Einsatz von Cyclophosphamid oder Rituximab bei Erwachsenen mit häufigen Rezidiven bzw. Steroid-abhängiger MCD NS untersuchen. In mehreren RCTs wurde der Einsatz von CNIs im Vergleich zu Glukokortikoiden allein bei Erwachsenen mit MCD und NS untersucht (32, 44, 48).

Die Qualität der Nachweise für diese RCTs ist gering, da es nur wenige Studien mit einer geringen Teilnehmerzahl gibt (ergänzende Tabelle S27- (20, 32, 44, 45, 48)). Diese RCTs berichteten nicht über kritische klinische Ergebnisse, Gesamtmortalität oder Nierenversagen.

Generelle Hinweise: Die Anwendung von Cyclophosphamid ist mit einem Risiko für Infertilität assoziiert. MPAA, Cyclophosphamid und Rituximab sind in der Schwangerschaft kontraindiziert. Die US Food and Drug Administration (FDA) klassifiziert CNI als Arzneimittel der Kategorie C in der Schwangerschaft. Patientinnen, die für Cyclophosphamid oder Rituximab in Frage kommen, sollten vor der Verabreichung des Medikaments auf eine Hepatitis-B-Infektion getestet werden. In der Regel werden FR-Patienten, die einen Rückfall erleiden, mit Glukokortikoiden behandelt, bis eine Remission erreicht ist, bevor ein zweites Medikament eingeführt wird. Nach Einführung des zweiten Medikaments erfolgt das Ausschleichen des Glukokortikoids in der Regel über einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen,

in Abhängigkeit von der Verträglichkeit. Sofern der Patient nach einem Zeitraum von drei bis sechs Monaten weiterhin auf Glukokortikoide angewiesen ist, sollte das neue Medikament abgesetzt und die Möglichkeit alternativer Therapien in Erwägung gezogen werden. Im Falle eines Rückfalls während der medikamentösen Therapie wird eine Erhöhung oder Wiederaufnahme der Glukokortikoide wie bei der ersten Episode der MCD empfohlen. Die Dosis sollte über einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen schrittweise reduziert werden, bis eine Stabilisierung des Patienten erreicht ist. Die in Tabelle 1 dargestellten Medikamentenschemata dienen der Behandlung der MCD bei Erwachsenen.

6.3 Wichtige Forschungsfragen

Obgleich die Behandlung mit Glukokortikoiden häufig wirksam ist, ist dies bei einer signifikanten Anzahl von Patienten nicht der Fall, sodass eine Zweitlinienbehandlung erforderlich wird. Die Identifizierung von Patienten, die wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich auf Glukokortikoide ansprechen, könnte durch die Verwendung von Biomarkern oder eines genomischen Ansatzes zu einer präziseren, rationalen Therapie führen. In diesem Kontext sind insbesondere Studien von Interesse, die sich mit der Morbidität von längerfristigen Glukokortikoiden, der optimalen Dauer der Glukokortikoid Behandlung (kurze vs. lange Dauer) und der Wirksamkeit von Glukokortikoid sparenden/Glukokortikoid freien Therapien bei erwachsener MCD befassen. Des Weiteren sind randomisierte Studien zur Wirksamkeit von Rituximab, CNI, Cyclophosphamid und MPAA bei SD/FR MCD, einschließlich der optimalen Dosis und Dauer der Therapie, sowie die Erforschung der Rolle von Levamisol bei erwachsener MCD von großem Interesse.

Aufgrund der neuen Daten zu Anti-Nephrin Antikörpern sieht die AWMF Leitliniengruppe die Notwendigkeit weiterer, klinischer Studien, die potentiell eine Therapieauswahl und Therapiesteuerung anhand dieser Antikörper ermöglichen können.

6.4 Literatur

1. Elie V, Fakhoury M, Deschenes G, Jacqz-Aigrain E. Physiopathology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(8):1249-56.
2. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(2):332-45.
3. Hengel FE, Dehde S, Lassé M, Zahner G, Seifert L, Schnarre A, et al. Autoantibodies Targeting Nephritin in Podocytopathies. *N Engl J Med.* 2024.
4. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V. Secondary Glomerular Disease. In: Brenner. BM, editor. *BRENNER & RECTOR'S THE KIDNEY.* 10 edition ed. Philadelphia: Elsevier (November 11, 2015); 2016. p. 1091-160.
5. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):445-53.
6. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int.* 1986;29(6):1215-23.
7. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Callard P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. *Kidney Int.* 1994;45(5):1446-56.
8. Sinha A, Saha A, Kumar M, Sharma S, Afzal K, Mehta A, et al. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2015;87(1):217-24.
9. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van Rijswijk N, de Mos NI, Hop WC, Wetzels JF, et al. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(1):149-59.
10. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, et al. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int.* 2015;87(1):225-32.
11. Black DA, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J.* 1970;3(5720):421-6.
12. Coggins CH. Adult minimal change nephropathy: experience of the collaborative study of glomerular disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1986;97:18-26.
13. Huang JJ, Hsu SC, Chen FF, Sung JM, Tseng CC, Wang MC. Adult-onset minimal change disease among Taiwanese: clinical features, therapeutic response, and prognosis. *Am J Nephrol.* 2001;21(1):28-34.
14. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, Veeger NJ, Brouwer JL, Vogt L, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation.* 2008;117(2):224-30.
15. Radhakrishnan J, Appel AS, Valeri A, Appel GB. The nephrotic syndrome, lipids, and risk factors for cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 1993;22(1):135-42.
16. Maas RJ, Deegens JK, Beukhof JR, Reichert LJ, Ten Dam MA, Beutler JJ, et al. The Clinical Course of Minimal Change Nephrotic Syndrome With Onset in Adulthood or Late Adolescence: A Case Series. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(5):637-46.

17. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis.* 1994;23(6):773-83.
18. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(11):2192-201.
19. Tse KC, Lam MF, Yip PS, Li FK, Choy BY, Lai KN, et al. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(7):1316-20.
20. Palmer SC, Nand K, Strippoli GF. Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD001537.
21. Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A, Zucchelli P, Pozzi C, Grassi C, et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291(6505):1305-8.
22. Yeung CK, Wong KL, Ng WL. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in minimal change nephrotic syndrome. *Aust N Z J Med.* 1983;13(4):349-51.
23. Medjeral-Thomas NR, Lawrence C, Condon M, Sood B, Warwicker P, Brown H, et al. 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.* 2020;15(2):209-18.
24. Azukaitis K, Palmer SC, Strippoli GF, Hodson EM. Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;3(3):Cd001537.
25. Matsumoto H, Nakao T, Okada T, Nagaoka Y, Takeguchi F, Tomaru R, et al. Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. *Intern Med.* 2004;43(8):668-73.
26. Remy P, Audard V, Natella PA, Pelle G, Dussol B, Leray-Moragues H, et al. 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.* 2018;94(6):1217-26.
27. Al-Khader AA, Lien JW, Aber GM. Cyclophosphamide alone in the treatment of adult patients with minimal change glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 1979;11(1):26-30.
28. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Sharpstone P, Brown CB. The nephrotic syndrome in adults with 'minimal change' glomerular lesions. *Q J Med.* 1974;43(171):461-88.
29. Uldall PR, Feest TG, Morley AR, Tomlinson BE, Kerr DN. Cyclophosphamide therapy in adults with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet.* 1972;1(7763):1250-3.
30. Xue C, Yang B, Xu J, Zhou C, Zhang L, Gao X, et al. 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.* 2021;14(4):1042-54.
31. Fenoglio R, Sciascia S, Beltrame G, Mesiano P, Ferro M, Quattrocchio G, et al. Rituximab as a front-line therapy for adult-onset minimal change disease with nephrotic syndrome. *Oncotarget.* 2018;9(48):28799-804.
32. Eguchi A, Takei T, Yoshida T, Tsuchiya K, Nitta K. Combined cyclosporine and prednisolone therapy in adult patients with the first relapse of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(1):124-9.
33. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med.* 1993;119(12):1198-208.

34. Ruggenenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasa M, et al. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(4):850-63.
35. Li X, Li H, Chen J, He Q, Lv R, Lin W, et al. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(6):1919-25.
36. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(12):1326-32.
37. Guitard J, Hebrat AL, Fakhouri F, Joly D, Daugas E, Rivalan J, et al. Rituximab for minimal-change nephrotic syndrome in adulthood: predictive factors for response, long-term outcomes and tolerance. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(11):2084-91.
38. Iwabuchi Y, Moriyama T, Itabashi M, Takei T, Nitta K. Rituximab as a Therapeutic Option for Steroid-Sensitive Minimal Change Nephrotic Syndrome in Adults. *Contrib Nephrol*. 2018;195:12-9.
39. Munyentwali H, Bouachi K, Audard V, Remy P, Lang P, Mojaat R, et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int*. 2013;83(3):511-6.
40. Lee HY, Kim HS, Kang CM, Kim SG, Kim MJ. The efficacy of cyclosporine A in adult nephrotic syndrome with minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis: a multicenter study in Korea. *Clin Nephrol*. 1995;43(6):375-81.
41. Meyrier A, Condamine MC, Broneer D. Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A: minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. Collaborative Group of the French Society of Nephrology. *Clin Nephrol*. 1991;35 Suppl 1:S37-42.
42. Sandoval D, Poveda R, Draibe J, Perez-Oller L, Diaz M, Ballarin J, et al. Efficacy of mycophenolate treatment in adults with steroid-dependent/frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Kidney J*. 2017;10(5):632-8.
43. Li S, Yang H, Guo P, Ao X, Wan J, Li Q, et al. Efficacy and safety of immunosuppressive medications for steroid-resistant nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(42):73050-62.
44. Shirai S, Imai N, Sueki S, Matsui K, Tominaga N, Sakurada T, et al. Combined cyclosporine and prednisolone therapy using cyclosporine blood concentration monitoring for adult patients with new-onset minimal change nephrotic syndrome: a single-center pilot randomized trial. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(2):283-90.
45. Miao L, Sun J, Yuan H, Jia Y, Xu Z. Combined therapy of low-dose tacrolimus and prednisone in nephrotic syndrome with slight mesangial proliferation. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(5):449-54.
46. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, Savage CO, Howie AJ, Adu D. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(11):2011-3.
47. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2002;61(5):1801-5.

48. Li X, Liu Z, Wang L, Wang R, Ding G, Shi W, et al. Tacrolimus Monotherapy after Intravenous Methylprednisolone in Adults with Minimal Change Nephrotic Syndrome. J Am Soc Nephrol. 2017;28(4):1286-95.

Kapitel 7

Podozytopathie mit fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS)

Kapitel 7 Podozytopathie mit fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS)

Inhalt von Kapitel 7

7.0	Empfehlungen.....	7-2
7.1	Fokal segmentale Glomerulosklerose	7-3
7.2	Diagnose	7-7
7.2.1	Differenzierung zwischen primärer und sekundärer FSGS.....	7-7
7.2.2	Genetische Testung.....	7-8
7.3	Therapie.....	7-10
7.3.1	Behandlung der FSGS bei ungeklärter und sekundärer Ursache	7-10
7.3.2	Initiale Behandlung der primären FSGS	7-11
7.4	Spezielle Situationen	7-15
7.4.1	Therapie der steroidresistenten, primären FSGS	7-15
7.5	Wichtige Forschungsfragen	7-21
7.6	Literatur	7-21

Dieses Kapitel enthält Diagnostik- und Behandlungsempfehlungen für erwachsene Patienten, die eine Proteinurie und in der Histologie Läsionen einer fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) aufweisen.

7.0 Empfehlungen

7.1	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Zur Diagnosesicherung soll eine Nierenbiopsie durchgeführt werden. Anhand des histopathologischen Befundes und klinischer Kriterien soll eine Klassifikation der FSGS (Podozytopathie mit FSGS-Muster) nach Abb. 1 durchgeführt werden. Sekundäre Ursachen einer FSGS sollen insbesondere bei Patienten mit FSGS ohne nephrotisches Syndrom untersucht werden, d.h. das Vorliegen viraler Infektionen, Medikamentennebenwirkungen, sowie potenziell maladaptive Veränderungen des Glomerulus (siehe Tabelle 2): Die Testung genetischer Ursachen (inklusive Kollagen Mutationen) für eine primäre FSGS soll erfolgen bei: • Familiäre Anamnese oder Hinweise auf ein syndromales Geschehen • Beginn der Erkrankung im Kindesalter oder jungem Erwachsenenalter • Nephrotisches Syndrom mit Resistenz gegenüber einer immunsuppressiven Behandlung • Planung einer Nierentransplantation zur Abwägung des Rezidivrisikos • Lebendnierenspende mit hohem Risiko einer APOL1 Risiko Variante	
7.2	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	• Alle erwachsenen Patienten mit FSGS sollten eine optimierte, supportive CKD-Therapie erhalten. • Alle erwachsenen Patienten mit einer sekundären Ursache der FSGS auf dem Boden einer weiteren Erkrankung sollen keine immunsuppressive Therapie erhalten. Der Fokus sollte auf der Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung liegen. • Erwachsene Patienten mit einer Proteinurie im nephrotischen Bereich sollten eng bzgl. des Auftretens eines nephrotischen Syndroms überwacht werden und ggf. einer erneuten Nierenbiopsie zugeführt werden.	
7.3	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Hoch dosierte, orale Glukokortikoide sollen als Erstlinientherapie für die primäre FSGS (d.h. nephrotisches Syndrom mit FSGS Läsionen, diffuser Fußfortsatzverschmelzung und am ehesten autoimmunologischer Ursache) beim Erwachsenen angewandt werden (32-40)	
7.4	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	Die initiale hoch dosierte Therapie mit Glukokortikoiden sollte durchgeführt werden, bis eine komplette Remission erzielt wurde, jedoch maximal über 16 Wochen (29-32, 42-50). Im Falle eines Therapieansprechens unter o.g. Therapie sollte die Behandlung mit Glukokortikoiden im Allgemeinen für ≥ 6 Monate fortgeführt werden (29, 32, 35, 37, 48, 51) Bei Patienten mit relativen Kontraindikationen einer Steroidtherapie sollte eine Therapie mit Calcineurininhibitoren als initiale Therapie der primären FSGS beim Erwachsenen angewandt werden (52-54).	

7.5	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Erwachsene Patienten mit Steroid- resistenter FSGS sollen über mindestens 6 Monate mit Calcineurin-Inhibitoren (CNI) behandelt werden (12, 29-31, 34, 40, 54-60).	
7.6	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	Die Behandlung mit CNI (z.B. Cyclosporin A oder Tacrolimus) sollte wie folgt initiiert werden: • Cyclosporin A: 3-5 mg/kg/d in 2 Einzeldosen oder Tacrolimus 0,05-0,1 mg/kg/d in 2 Einzeldosen. • Die angestrebten Zielspiegel für Cyclosporin A liegen bei 100-175 ng/ml (83-146 nmol/l) und für Tacrolimus bei 5-10 ng/ml (6-12 nmol/l). • Die Therapie mit CNI sollte für mindestens 6 Monate (im Zielbereich) durchgeführt werden, bevor eine mögliche CNI-Resistenz diagnostiziert werden sollte. • Nach Erreichen einer partiellen oder vollen Remission sollte die Therapie mit CNI über weitere 12 Monate fortgeführt werden und dann über weitere 6-12 Monate ausgeschlichen werden. • Im Falle einer relevanten Verschlechterung der Nierenfunktion kann das Beenden der CNI-Therapie individuell diskutiert werden. • Bei monogenetischen Formen (nach Steroidresistenz) kann einer Therapie mit CNI erwogen werden (27)(55, 56, 59, 61, 64-69).	
7.7	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	• Bei Patienten mit einer Steroid- resistenten FSGS, die zudem eine CNI-Resistenz oder Intoleranz aufweisen, sollten die Genetik*, eine erneute Nierenbiopsie, alternative Behandlungsmöglichkeiten, das Absetzen der Immunsuppression und der Einschluss in klinische Studien individuell geprüft werden. (* siehe Empfehlungen zur genetischen Untersuchung) • Mycophenolatmofetil, Rituximab, und hoch dosiertes Dexamethason könnten diskutiert werden.	
7.8	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Patienten mit einer initial steroid-sensitiven primären FSGS sollten analog zu den Leitlinien der häufig, rezidivierenden MCD behandelt werden.	

7.1 Fokal segmentale Glomerulosklerose

Die Nomenklatur für die Klassifizierung einer FSGS orientiert sich am histopathologischen Schädigungsmuster und dies wurde historisch mit einer Krankheit gleichgestellt. Es handelt sich formal um eine Podozytopathie mit dem Schädigungsmuster einer FSGS. Ebenso spiegelt die traditionelle Klassifizierung der FSGS auch nicht die praktischen Aspekte der klinischen Präsentation und der Diagnose- und Behandlungsansätze bei Patienten mit FSGS-Läsionen in der Nierenbiopsie wider.

Seit dem Erscheinen der KDIGO Guidelines 2021 wurden verstärkt Bemühungen unternommen die Pathophysiologie abseits des histopathologischen Schädigungsmuster besser zu klassifizieren.

Die Aktivierung des Podozyten-Membranproteins PAR-1 (1) wurde als Ursache der Bildung eines vermutlich zirkulierenden Permeabilitätsfaktors vorgeschlagen, der

möglicherweise für die Entstehung einer Podozytopathie mit FSGS-Muster (kurz FSGS) verantwortlich ist. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass eine Gruppe von Patienten mit Minimal Change Disease (MCD) Autoantikörper gegen Podozytenproteine (z. B. Nephryn) aufweist, was einen möglichen Zusammenhang zwischen Podozytenschädigung, Autoimmunität und Proteinurie andeutet, die somit durch eine B-Zell gerichtete Therapie behandelbar sein könnte (2). Kürzlich wurden anti-Nephryn-Antikörper bei 11 (79 %) Patienten mit einem Wiederauftreten der primären FSGS nach einer Nierentransplantation nachgewiesen (3), was die Theorie eines kontinuierlichen Krankheitsspektrums von MCD und FSGS untermauert. Eine weitere Veröffentlichung (4) berichtet jedoch nur von einem Nachweis dieser Antikörper bei 7% der Patienten mit primärer FSGS. Dennoch stellen diese Befunde die bisherigen alten Vorstellungen zur Pathogenese der FSGS auf den Prüfstand.

Die KDIGO Guidelines 2021 haben daher eine Nomenklatur vorgeschlagen, um den klinischen Nutzen zu verbessern und etwas mehr Klarheit über die zugrunde liegende Pathophysiologie zu schaffen. Siehe Abbildung 1 und Tabelle 2 zu den sekundären Ursachen von FSGS-Läsionen). Diese hat in weiten Teilen weiterhin Gültigkeit.

Primäre FSGS

Die Begriffe "primäre" und "idiopathische" FSGS wurden austauschbar verwendet, was zu Verwirrung um die FSGS-Nomenklatur geführt hat. Die KDIGO Guideline 2021 schlägt vor, die Verwendung des Begriffs "idiopathisch" zur Beschreibung jeder Art von FSGS zu streichen und befürwortet die folgenden Definitionen der FSGS:

Die primäre FSGS ist ein klinisch-pathologisches Syndrom, bei dem die Lichtmikroskopie der Nierenbiopsie FSGS-Läsionen nachweist, die Elektronenmikroskopie der Nierenbiopsie eine diffuse Fußfortsatzverschmelzung zeigt und die Patienten klinisch ein nephrotisches Syndrom aufweisen.

Eine primäre FSGS kann dann in Betracht gezogen werden, wenn alle anderen möglichen Ursachen ausgeschlossen wurden. Obwohl das klinisch-pathologische Syndrom der primären FSGS auf einen „zirkulierenden Permeabilitätsfaktor“ zurückgeführt wird, konnte dieser „Faktor“ (oder die Faktoren) nicht abschließend identifiziert werden. Derzeit ist die einzige Form der FSGS, die verlässlich auf einen zirkulierenden Permeabilitätsfaktor zurückgeführt werden kann, jene, die nach einer Nierentransplantation schnell wiederkehrt und erfolgreich durch Plasmapherese behandelt werden kann. Es häufen sich die Hinweise einer autoimmunen Form der FSGS, bei der z.B. Nephrynantikörper aus pathophysiologischer Sicht die Entstehung einer FSGS bedingen könnten (3).

Eine Podozytopathie mit FSGS-Muster kann auch nachgewiesen werden, ohne dass ein nephrotisches Syndrom (bei nur segmentaler und nicht diffuser Fußfortsatzverschmelzung) vorliegt und ohne identifizierbare genetische oder sekundäre Ursachen. Diese Form der FSGS unterscheidet sich von der primären FSGS durch ihre klinischen und histologischen Manifestationen und wurde als FSGS unbestimmter Ursache bezeichnet (FSGS-UC; UC for undetermined cause). Es ist denkbar, dass Patienten mit FSGS-UC sekundäre oder genetische Formen von FSGS haben, die noch nicht geklärt sind.

Sekundäre FSGS

Wenn eine FSGS-Läsion mit oder ohne diffuse Podozyten-Fußfortsatzverschmelzung vor dem Hintergrund eines etablierten pathophysiologischen Prozesses (z.B. Virusinfekt, Medikamenten-Effekt, maladaptive Veränderungen) gefunden wird, sollte von einer sekundären FSGS gesprochen werden.

Genetische Formen der FSGS

FSGS-Läsionen können sich bei Patienten entwickeln, die Mutationen in Podozyten- oder glomerulären Basalmembranproteinen aufweisen. Die Suche nach einer genetischen Ursache ist bei Erwachsenen mit FSGS keine Routine (Abschnitt 7.2.2), sollte aber von Fall zu Fall in Betracht gezogen werden. Zum Beispiel sind Patienten mit genetischen Formen der FSGS oft jung, haben eine Familiengeschichte von Nierenkrankheiten, können syndromale Merkmale aufweisen und sind im Allgemeinen resistent gegen eine immunsuppressive Behandlung (Abbildung 1)

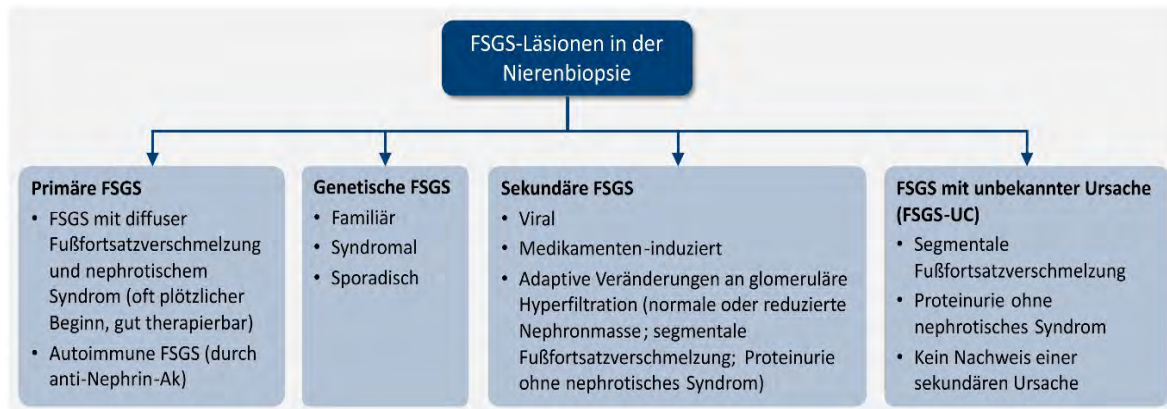


Abbildung 1. Klassifikation der FSGS.

Remission, Rückfall, Resistenz und Abhängigkeit

Die KDIGO 2021 Guideline schlägt folgende Definitionen für Remission, Rückfall, Behandlungsresistenz und Behandlungsabhängigkeit vor:

Tabelle 1. Definitionen von Remission, Relapse, Behandlungsresistenz und Behandlungsabhängigkeit

(Voll-)Remission	Proteinurie Reduktion auf < 0,3 g/d oder UPCR <300 mg/g, stabiles Serumkreatinin und Serum Albumin >3,5g/dl
Teilremission	Proteinurie Reduktion auf 0,3 -3,5 g/d oder UPCR 300-3500 mg/g UND Abfall der Proteinurie um 50% des Ausgangswertes
Relapse	Proteinurie >3,5 g/d oder UPCR >3500 mg/g nach einer Remission ODER Anstieg der Proteinurie um 50% nach Teilremission
Steroid-resistente FSGS	Anhaltende Proteinurie > 3,5g/d (3500 mg/g) mit einer < 50% Reduktion des Ausgangswertes trotz einer Therapie mit Glukokortikoiden (1 mg/kg KG/d oder 2 mg/kg KG alle 2 Tage) über mindestens 16 Wochen
Steroid-abhängige FSGS	Relapse innerhalb von 2 Wochen nach Beenden der Glukokortikoidtherapie
CNI- resistente FSGS	Anhaltende Proteinurie > 3,5g/d (3500 mg/g) mit einer < 50% Reduktion des Ausgangswertes trotz einer Therapie mit CyA (Zielspiegeln 100-175 ng/ml) oder Tacrolimus (Zielspiegel 5-10 ng/ml) über 4-6 Monate
CNI-abhängige FSGS	Relapse innerhalb von 2 Wochen nach Beenden einer Therapie mit CNI für > 12 Monate

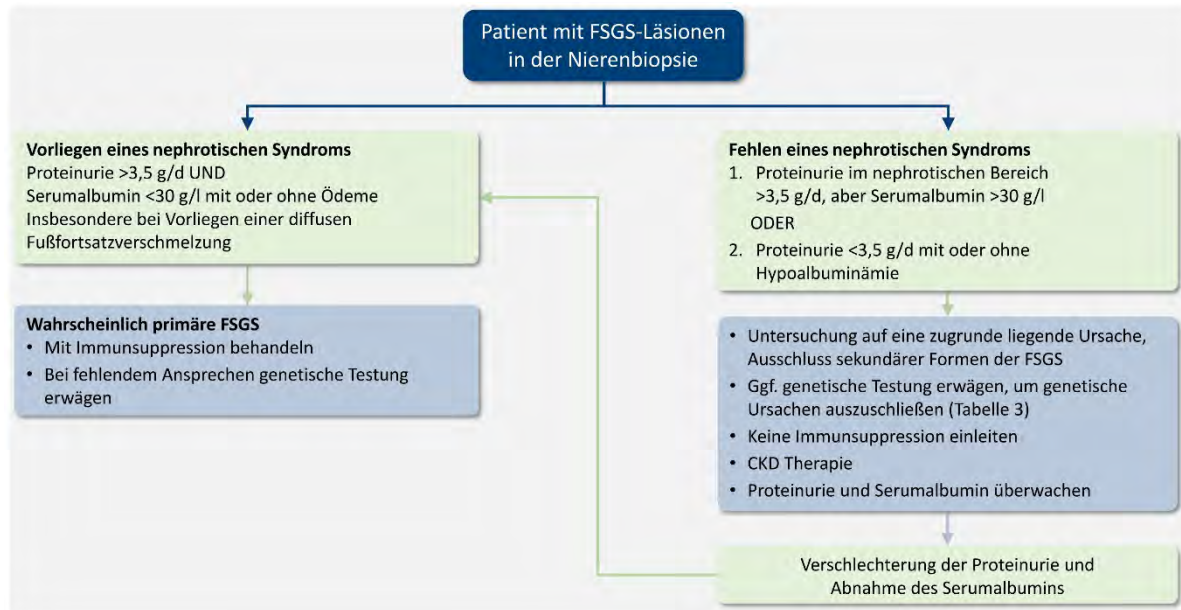


Abbildung 1. Schema zur Evaluation eines Patienten mit Podozytopathie und FSGS-Läsionen

Tabelle 2. Ursachen der sekundären FSGS

Sekundär zu Veränderungen der glomerulären Epithelzellen	
Virale Infektionen	HIV (nachgewiesen) CMV (wahrscheinlich) Parvovirus B19, EBV, HCV (möglicherweise) Hämophagozytisches Syndrom (möglicherweise) SARS-COV-2 (mit APOL1-Risiko-Genotyp)
Medikamenteninduziert	Direkt wirkende antivirale Therapie mTOR-Inhibitoren, CNIs Antrazykline Heroin (giftige Streckmittel) Lithium Interferon Anabole Steroide NSAR
Sekundär zu adaptiven Veränderungen mit glomerulärem Bluthochdruck	
Reduzierte Nephronenzahl	Reflux-Nephropathie Nieren-Dysplasie Oligomeganephronie Sichelzellkrankheit Altersbedingte FSGS
Normale Nephronenzahl	Fettleibigkeitsbedingte Glomerulopathie Primäre Glomerulopathien Systemische Erkrankungen, z. B. diabetische Nephropathie, hypertensive Nephrosklerose

7.2 Diagnose

7.1	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Zur Diagnosesicherung soll eine Nierenbiopsie durchgeführt werden. Anhand des histopathologischen Befundes und klinischer Kriterien soll eine Klassifikation der FSGS (Podozytopathie mit FSGS-Muster) nach Abb. 1 durchgeführt werden. Sekundäre Ursachen einer FSGS sollen insbesondere bei Patienten mit FSGS ohne nephrotisches Syndrom untersucht werden, d.h. das Vorliegen viraler Infektionen, Medikamentennebenwirkungen, sowie potenziell maladaptive Veränderungen des Glomerulus (siehe Tabelle 2): Die Testung genetischer Ursachen (inklusive Kollagen Mutationen) für eine primäre FSGS soll erfolgen bei: • Familiäre Anamnese oder Hinweise auf ein syndromales Geschehen • Beginn der Erkrankung im Kindesalter oder jungem Erwachsenenalter • Nephrotisches Syndrom mit Resistenz gegenüber einer immunsuppressiven Behandlung • Planung einer Nierentransplantation zur Abwägung des Rezidivrisikos • Lebendnierenspende mit hohem Risiko einer APOL1 Risiko Variante	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

7.2.1 Differenzierung zwischen primärer und sekundärer FSGS

Die aktuelle histopathologische Klassifizierung der FSGS schlägt eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Varianten von FSGS-Läsionen in der Nierenbiopsie vor (5). Obwohl das Auftreten bestimmter Varianten auf eine sekundäre Form der FSGS hindeuten kann, ist der prädiktive Wert der histopathologischen Klassifizierung bei der Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer FSGS uneinheitlich (6-8). Darüber hinaus ist kein histopathologisches Merkmal für eine primäre FSGS pathognomonisch.

Obwohl eine diffuse Fußfortsatzverschmelzung in der Elektronenmikroskopie in der Regel bei primärer FSGS auftritt, ist dies nicht spezifisch und kann auch bei sekundären Formen auftreten (9, 10). Ebenso gibt es kein spezifisches, podozytäres Merkmal zur Definition einer primären FSGS. Umgekehrt schließt das Fehlen von diffusen Fußfortsatzverschmelzungen eine primäre FSGS nicht vollständig aus, und in einer Fallserie konnte der Anteil der Fußfortsatzverschmelzungen bei einigen Patienten mit primärer FSGS lediglich bis zu 30 % betragen (11).

Die Entwicklung eines nephrotischen Syndromes (NS) tritt bei 54 % bis 100 % der Patienten mit primärer FSGS auf (8, 12-14).

Die unterschiedliche Häufigkeit im Auftreten eines NS wurde in einigen Studien auf die Einbeziehung von Fällen nicht erkannt, sekundärer FSGS zurückgeführt. Die primäre FSGS ist typischerweise durch ein abruptes Auftreten einer ausgeprägten Proteinurie gekennzeichnet, und in einer Fallserie wurde bei Ausschluss von Bedingungen, die mit sekundären Formen der FSGS assoziiert sind, bei 100 % der Studienpopulation mit primärer FSGS ein NS festgestellt (13). Die Diagnose der primären FSGS sollte daher bei Patienten, die

zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie kein NS aufweisen, überprüft werden, und es sollte nach einer zugrunde liegenden, sekundären Erkrankung gesucht werden.

7.2.2 Genetische Testung

Neuere Studien haben über die Entdeckung pathogenetisch- oder wahrscheinlich pathogenetisch relevanter, genetischer Varianten bei Patienten mit familiärer FSGS oder bei Patienten, die refraktär auf eine Glukokortikoid Therapie reagieren, berichtet (15). Gentests können vor allem bei Patienten mit einer angeborenen oder im Kindesalter beginnenden Erkrankung zu positiven Ergebnissen führen (16). Die Wahrscheinlichkeit genetisch bedingte Ursachen der FSGS aufzudecken ist bei Patienten, deren Erkrankung nach der frühen Kindheit beginnt, deutlich geringer.

Daher gibt es keine guten Daten, die einen routinemäßigen Einsatz von Gentests bei allen Erwachsenen mit FSGS unterstützen. Ausgewählte Patienten, wie z. B. solche mit familiärer Nierenkrankheit und/oder syndromalen Merkmalen, sollten jedoch zur weiteren Untersuchung an spezialisierte Zentren überwiesen werden, wenn ein Gentest als potenziell nützlich angesehen wird (Tabelle 3) (17).

Obwohl die Mehrheit der Erwachsenen mit primärer FSGS auf eine Immunsuppression anspricht, ist die Therapieresistenz ein häufiges Merkmal bei genetischen Formen der FSGS, und insbesondere die Resistenz gegenüber einer Glukokortikoid Therapie (15). In solchen Fällen sollte eine genetische Testung erwogen werden.

Die Rekurrenz nach Nierentransplantation ist bei Patienten mit einer initialen primären FSGS deutlich erhöht und prognostisch ungünstig (z.B. 32% 1,5 Monate nach Transplantation mit Rezidiv (18)). Im Gegensatz dazu ist die Rekurrenz Rate bei genetischen Formen deutlich niedriger bzw. in einigen Studien traten Rezidive gar nicht auf (19, 20). Daher können Gentests bei Erwachsenen mit FSGS, für die eine Nierentransplantation geplant ist, prognostisch wertvolle Informationen über ein potenzielles Rezidiv nach Transplantation liefern.

Nach dem Erscheinen der KDIGO 2021 Guideline sind neue Erkenntnisse bezüglich genetischer Varianten und deren Assoziation mit einer FSGS gefunden worden, so dass diese in die vorliegende Leitlinie aufgenommen wurden.

Patienten mit Varianten des *APOL1*-Gens haben ein 17-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer FSGS und des früheren Auftretens eines Nierenversagens (21). Das Risiko ist bei Personen mit zwei Risikovarianten recht hoch, aber Personen mit nur einer Risikovariante können auch bei gleichzeitigem Auftreten anderen Erkrankungen (chronische Virusinfektion, insbesondere HIV) eine FSGS entwickeln (22). Auch genetische Varianten der *COL4A3*, *COL4A4* und *COL4A5* Gene wurden mit einer FSGS in Verbindung gebracht. Diese Varianten sind in der Regel unterdiagnostiziert, da ein beträchtlicher Teil der Patienten mit diesen pathogenen Varianten keine klinischen Manifestationen des Alport-Syndroms oder von Erkrankungen der dünnen Basalmembran aufweist (23). Des Weiteren sind Gentests bei lebenden Verwandten, die als Spender in Betracht kommen, von Bedeutung, um über das Risiko einer späteren Nierenerkrankung nach der Transplantation zu beraten. Dies gilt insbesondere für Personen, bei denen bestimmte genetische Risikovarianten festgestellt werden, die jedoch zum Zeitpunkt der Untersuchung asymptomatisch sind. Bei Personen afrikanischer Abstammung konnte nachgewiesen werden, dass das Vorhandensein von genetischen *APOL1*-Risikovarianten mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung einer FSGS assoziiert ist. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass Nieren von Spendern, die eine hohe *APOL1*-Risikovariante aufweisen, einer höheren Versagensrate unterliegen als Nieren von Spendern, bei denen keine *APOL1*-Risikovariante festgestellt

wurde. Zudem besteht kein nachweislicher Zusammenhang zwischen dem *APOL1*-Genotyp des Empfängers und dem Überleben der Allotransplantat-Niere. Daher kann ein Gentest auf *APOL1*-Mutationen bei Spendern mit hohem Risiko für *APOL1*-Risikovarianten sowohl Informationen über das Krankheitsrisiko beim Spender als auch über die Allotransplantationsergebnisse beim Empfänger liefern (24).

Cyclosporin hat sich bei einigen Patienten mit genetischer FSGS als nützlich erwiesen (25), möglicherweise aufgrund seiner Auswirkungen auf die glomeruläre Hämodynamik und/oder das Zytoskelett der Podozyten. Eine podozytenstabilisierende Wirkung wurde auch für Rituximab vorgeschlagen, da es die Herabregulierung des Sphingomyelin-Phosphodiesterase-Säure-ähnlichen 3b-Proteins und seiner sauren Sphingomyelinase-Aktivität verhinderte und dadurch die Apoptose der Podozyten reduzierte (26). Diese Ergebnisse untermauern die Verwendung dieser Wirkstoffe als "podozytenschützende" Therapien. Eine retrospektive, Multicenter Studie zur Behandlung von Kindern mit monogenetischen Formen eines SRNS beschreibt ebenso, dass 27,6 % der mit CNI behandelten Kinder nach 6 Monaten mindestens eine partielle Remission erreicht hatten (27).

Tabelle 3. Nutzen der genetischen Untersuchung für Patienten mit FSGS

Genetische Formen von FSGS	
Genetische Mutationen von Podozyten- und glomerulären Basalmembranproteinen	• Familiär • Sporadisch • Syndromal
Erwägungen für genetische Tests bei Erwachsenen mit FSGS	
• Wenn es eine positive Familienanamnese und/oder klinische Merkmale gibt, die auf eine syndromale Erkrankung hindeuten • Hilfe bei der Diagnose, insbesondere wenn die klinischen Merkmale nicht repräsentativ für einen bestimmten Krankheitsphänotyp sind • Begrenzung der Belastung durch Immunsuppression, insbesondere in Situationen, in denen Patienten behandlungsresistent zu sein scheinen • Bestimmung des Risikos eines Rezidivs nach Nierentransplantation • Ermöglichung einer Risikobewertung bei Lebendspender-Kandidaten oder bei hohem Verdacht auf <i>APOL1</i>-Risikovarianten • Hilfe bei der pränatalen Diagnose	

7.3 Therapie

7.3.1 Behandlung der FSGS bei ungeklärter und sekundärer Ursache

7.2	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	• Alle erwachsenen Patienten mit FSGS sollten eine optimierte, supportive CKD-Therapie erhalten. • Alle erwachsenen Patienten mit einer sekundären Ursache der FSGS auf dem Boden einer weiteren Erkrankung sollen keine immunsuppressive Therapie erhalten. Der Fokus sollte auf der Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung liegen. • Erwachsene Patienten mit einer Proteinurie im nephrotischen Bereich sollten eng bzgl. des Auftretens eines nephrotischen Syndroms überwacht werden und ggf. einer erneuten Nierenbiopsie zugeführt werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

- Erwachsene Patienten mit FSGS sollten eine supportive CKD- Therapie erhalten, wie sie für alle Patienten mit persistierender Proteinurie empfohlen wird (Kapitel 2), einschließlich der Anwendung von RAS-Blockern, optimaler Blutdruckkontrolle und diätetischer Salzrestriktion.
- Patienten mit einer sekundären FSGS sollten so behandelt werden, wie es für die zugrunde liegende Erkrankung erforderlich ist. Es gibt keine Evidenz, die den Einsatz von nebenwirkungsreichen Glukokortikoiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten bei dieser Patientengruppe rechtfertigt (28).
- Ein Managementproblem tritt auf, wenn sich ein Patient mit Proteinurie im nephrotischen Bereich jedoch ohne sonstige Manifestationen eines NS oder mit FSGS unklarer Genese (FSGS-UC) vorstellt (15). Die Literatur bezüglich des Managements dieser Patienten ist begrenzt. Die KDIGO 2021 Guideline schlägt vor, dass diese Patienten intensiv supportiv behandelt werden und auf die Entwicklung eines NS hin überwacht werden. Eine erneute Nierenbiopsie sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich ihr klinischer Zustand ändert.
- Die Prognose der FSGS hängt von dem Ausmaß der Proteinurie ab. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass das renale Überleben bei nicht nephrotischer Proteinurie unter supportiver Therapie bei mehr als 90% liegt (29-33). Das renale Überleben wird zudem durch eine Senkung der Proteinurie in den nicht-nephrotischen Bereich signifikant verbessert (34).

7.3.2 Initiale Behandlung der primären FSGS

7.3	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑	Hoch dosierte, orale Glukokortikoide sollen als Erstlinientherapie für die primäre FSGS (d.h. nephrotisches Syndrom mit FSGS Läsionen, diffuser Fussfortsatzverschmelzung und am ehesten autoimmunologischer Ursache) beim Erwachsenen angewandt werden (32-40)	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
Qualität der Evidenz: Sehr schwach ⊖⊖⊖⊖		
	Konsensstärke: 100 %	

Diese Empfehlung misst der sehr geringen Qualität der Evidenz eine relativ höhere Bedeutung bei, dass der Einsatz von Glukokortikoiden eine Remission der Proteinurie bei erwachsenen Patienten mit primärer FSGS erzielen kann, gegenüber a) dem erhöhten Risiko einer progressiven CKD bei ausbleibender Remission der Proteinurie sowie b) der hohen Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit Nierenversagen und den unerwünschten Wirkungen von hochdosierten Glukokortikoiden.

Die tatsächliche Wahrscheinlichkeit einer Spontanremission bei Patienten mit primärer FSGS und NS ist nicht bekannt, da viele dieser Patienten mit Immunsuppressiva behandelt werden. Es wird jedoch allgemein angenommen, dass die Spontanremissionen bei >20 % liegen (35, 36). Tatsächlich haben Patienten mit NS eine schlechtere Nierenprognose als nicht nephrotische Patienten, mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 57 % im Vergleich zu 92 % bei Patienten. Folglich haben viele Beobachtungsstudien gezeigt, dass eine durch die Therapie herbeigeführte Remission der Proteinurie mit günstigen Nierenüberlebensraten verbunden ist (32, 34, 35, 37) wohingegen Patienten mit persistierender Proteinurie im nephrotischen Bereich eher Nierenfunktion verlieren (32).

Viele Studien bei Erwachsenen mit primärer FSGS deuten darauf hin, dass eine Glukokortikoid Behandlung die Wahrscheinlichkeit erhöht, eine Remission zu erreichen (34, 38-40); die Daten bei Kindern sind ähnlich. Die KDIGO Guideline 2021 empfiehlt daher und trotz der eindeutigen Risiken und Nebenwirkungen eine primäre Therapie mit Glukokortikoiden, da die offensichtliche Wirksamkeit dieser Behandlung bezüglich des Erreichens einer Remission und der damit verbundenen Risikoreduktion eines (akuten) Nierenversagens dies bei erwachsenen Patienten mit primärer FSGS rechtfertigt.

In einem aktuellen Cochrane Review wurden keine RCTs identifiziert, die den Einsatz von hochdosierten Glukokortikoiden bei erwachsenen Patienten mit primärer FSGS und NS untersuchten. Die Qualität der Evidenz ist daher recht gering, da die Evidenz, die die Grundlage dieser Empfehlung bildet, aus Beobachtungsstudien in der erwachsenen Bevölkerung stammen. Der Nutzen der Glukokortikoid Anwendung wird auch aus pädiatrischen Studien extrapoliert, in denen RCTs die Wirksamkeit einer Glukokortikoid Behandlung bei Kindern mit NS untersuchten, von denen einige eine primäre FSGS hatten.

Die unerwünschten Wirkungen von Glukokortikoiden können bei bestimmten Untergruppen von Patienten stärker ausgeprägt sein, einschließlich adipöser Patienten und Patienten mit Diabetes, Osteoporose oder psychiatrischen Störungen. Bei diesen Patienten sollten die unerwünschten Wirkungen einer längerfristigen, hochdosierten

Glukokortikoidtherapie mit dem Patienten besprochen werden und eine alternative immunsuppressive Therapie mit CNI in Erwägung gezogen werden.

7.3.2.1 Schemata und Dosierungen in der Behandlung der FSGS

Tabelle 4. Initiale Behandlung der FSGS. Die Zielbereiche für CNI wurden aus der Transplantationsliteratur abgeleitet und sind formal für glomeruläre Erkrankungen nicht sicher bekannt. Sie dienen primär dazu, Toxizität zu vermeiden. Gegenwärtig erscheint es sinnvoll, CNI bei jedem Patienten so zu titrieren, dass es zu dem gewünschten Therapieeffekt kommt, ohne einen ungebremsen Anstieg des Serumkreatinins zu verursachen. Der therapeutische Effekt sollte gegen die Toxizität abgewogen werden und die Dosis reduziert werden, wenn das Serumkreatinin kontinuierlich ohne Plateau oder über 30 % des Ausgangswerts ansteigt. Sinkt das Serumkreatinin nach einer Dosisreduktion nicht, sollte CNI abgesetzt werden.

Tabelle 4. Dosierungsschemata für die Therapie der FSGS

Behandlung	Dosis und Dauer
Glukokortikoide	Hochdosierte Glukokortikoidtherapie mit Prednison in einer täglichen Einzeldosis von 1 mg/kg (maximal 80 mg) oder einer Dosis von 2 mg/kg (maximal 120 mg) jeden zweiten Tag.
	Dauer der hochdosierten Glukokortikoid-Behandlung: - Durchführung der hochdosierten Glukokortikoidtherapie für mindestens 4 Wochen und bis zum Erreichen einer vollständigen Remission oder maximal 16 Wochen, je nachdem, was früher eintritt. - Patienten, bei denen eine Remission wahrscheinlich ist, weisen vor Abschluss der 16 Wochen hochdosierter Behandlung einen gewissen Grad an Proteinurie-Rückgang auf. - Es ist möglicherweise nicht notwendig, die hochdosierte Glukokortikoidtherapie bis zu 16 Wochen fortzusetzen, wenn die Proteinurie anhaltend und nicht remittierend ist, insbesondere bei Patienten, die unter Nebenwirkungen leiden.
	Glukokortikoid-Reduzierung - Wird rasch eine vollständige Remission (Verschwinden der Proteinurie) erreicht, ist die Behandlung mit hochdosierten Glukokortikoiden für 2 Wochen fortzusetzen. Prednison alle 1-2 Wochen um 5 mg reduzieren, um eine Gesamtdauer von 6 Monaten zu erreichen. - Wird innerhalb von 8 bis 12 Wochen nach der hochdosierten Glukokortikoidbehandlung eine Teilremission erreicht, ist die Behandlung bis zu 16 Wochen fortzusetzen, um festzustellen, ob eine weitere Verringerung der Proteinurie und eine vollständige Remission eintreten kann. Danach ist die Glukokortikoiddosis alle 1-2 Wochen um 5 mg zu reduzieren, um eine Gesamtdauer von 6 Monaten zu erreichen.
Calcineurin-Hemmer	Anfangsdosis: - Cyclosporin 3-5 mg/kg/d in 2 geteilten Dosen ODER Tacrolimus 0,05-0,1 mg/kg/d (ggf. in 2 geteilten Dosen) - Um die Nephrotoxizität zu minimieren, können Talspiegel gemessen werden. Ziel-Talspiegel von Cyclosporin: 100-175 ng/ml (83-146 nmol/l) Ziel-Talspiegel von Tacrolimus I: 5-10 ng/ml (6-12 nmol/l)
	Behandlungsdauer zur Bestimmung der CNI-Wirksamkeit: Cyclosporin oder Tacrolimus sollten in einer Dosierung, die den Zieltalspiegel erreicht, mindestens 4-6 Monate lang fortgesetzt werden, bevor der Patient als resistent gegen die CNI-Behandlung eingestuft wird.
	Gesamtdauer der CNI-Behandlung:

	- Bei Patienten mit partieller oder vollständiger Remission sollte Cyclosporin oder Tacrolimus in einer Dosierung, die den Zieltalspiegel erreicht, mindestens 12 Monate lang weiterbehandelt werden, um Rückfälle zu minimieren. - Die Cyclosporin- oder Tacrolimus-Dosis kann danach je nach Verträglichkeit langsam über einen Zeitraum von 6-12 Monaten reduziert werden.

Tabelle 4 zeigt Vorschläge für die Anfangsdosis von Glukokortikoiden bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit primärer FSGS. Die hohe Anfangsdosis von 1 mg/kg Predniso(lo)n wurde hauptsächlich aus RCTs bei Kindern extrapoliert und in vielen Beobachtungsstudien bei Erwachsenen verwendet. Aufgrund der potenziellen Toxizität einer täglichen Behandlung mit hohen Dosen von Glukokortikoiden untersuchte eine Beobachtungsstudie die Verwendung einer alternierenden täglichen Glukokortikoidgabe bei älteren Patienten mit FSGS (verschiedene Typen) und fand vollständige Remissionsraten von etwa 44 % nach 3-5 Monaten Behandlung (41) vergleichbar mit den Raten, die in Studien mit Predniso(lo)n-Dosen von 1 mg/kg/d berichtet wurden (34, 39).

7.4	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	Die initiale hoch dosierte Therapie mit Glukokortikoiden sollte durchgeführt werden, bis eine komplette Remission erzielt wurde, jedoch maximal über 16 Wochen (29-32, 42-50). Im Falle eines Therapieansprechens unter o.g. Therapie sollte die Behandlung mit Glukokortikoiden im Allgemeinen für ≥ 6 Monate fortgeführt werden (29, 32, 35, 37, 48, 51) Bei Patienten mit relativen Kontraindikationen einer Steroidtherapie sollte eine Therapie mit Calcineurininhibitoren als initiale Therapie der primären FSGS beim Erwachsenen angewandt werden (52-54).	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Bei der Behandlung der primären FSGS sollten Glukokortikoide bis zum Erreichen einer Remission und danach ausschleichend verabreicht werden. Um zu vermeiden, dass das Risiko eines Rückfalls nach einer schnellen Remission übermäßig ansteigt, ist eine empfohlene Minstdauer der Behandlung erforderlich. Da umgekehrt eine längere Behandlung die Wahrscheinlichkeit einer Remission nicht weiter erhöht (oder das Risiko eines Rückfalls verringert), ist eine maximal empfohlene Behandlungsdauer erforderlich, um das Risiko einer Glukokortikoidexposition ohne zusätzlichen Nutzen zu verringern. Frühere Studien legten nahe, dass die primäre FSGS eine steroidresistente Erkrankung mit schlechterem Outcome zu sein schien (29-31, 45-47). Spätere Beobachtungsstudien zeigten jedoch, dass das Ansprechen auf eine Glukokortikoidbehandlung durch eine höhere Anfangsdosis und eine längere Behandlungsdauer verbessert werden konnte (29, 32, 35, 37, 48). Die optimale Dauer einer hochdosierten Glukokortikoidbehandlung bei Erwachsenen mit primärer FSGS ist nicht festgelegt, ebenso wenig wie die Behandlungsdauer, die die Diagnose einer steroidresistenten FSGS definieren würde. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass Patienten eine unbegrenzte Behandlung mit hochdosiertem Glukokortikoiden tolerieren. Beobachtungsstudien bei erwachsenen Patienten mit MCD haben gezeigt, dass eine Verlängerung der hochdosierten Glukokortikoidtherapie auf 16 Wochen zu einer Erhöhung der Remissionsrate um 10-25% führt (42-44, 49, 50). Die primäre FSGS spricht weniger gut an als die MCD, so dass ein zusätzlicher therapeutischer Nutzen über 16 Wochen hinaus unwahrscheinlich ist. Die Festlegung einer maximalen Behandlungsdauer mit hochdosiertem Prednison von 16 Wochen

vermeidet ein vorzeitiges diagnostizieren eines Therapieversagens und eine unnötige Behandlung mit Zweitlinien-Immunsuppressiva. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten ist unklar, ob die Nebenwirkungen einer 16-wöchigen Glukokortikoidbehandlung signifikant schlechter sind als die einer kürzeren Behandlung und ob die Nebenwirkungen den Nutzen bei der primären FSGS überwiegen, da die Studien hinsichtlich der Dokumentation unerwünschter Ereignisse inkonsistent sind. Die KDIGO Guideline empfiehlt daher, dass die maximale Behandlungsdauer mit hochdosierten Glukokortikoiden 16 Wochen betragen sollte, da bei längerer Behandlungsdauer der Nutzen abnimmt und die Toxizität zunimmt. Es ist zu beachten, dass Patienten, bei denen ein Ansprechen auf die Therapie wahrscheinlich ist, in der Regel bereits vor Ablauf von 16 Wochen eine gewisse Abnahme der Proteinurie zeigen, häufig innerhalb von 4-8 Wochen nach Behandlungsbeginn (32, 35, 48). Wenn die Proteinurie persistiert und keine Anzeichen einer Abnahme zeigt, und insbesondere wenn der Patient unter Glukokortikoid-Nebenwirkungen leidet, sollte die hochdosierte Prednison-Therapie vor Ablauf von 16 Wochen reduziert bzw. beendet und eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Eine andere Studie zeigte, dass Patienten, die auf eine Glukokortikoidtherapie ansprachen, signifikant länger (mediane Behandlungsdauer 5,7 Monate) behandelt wurden (32). Eine weitere Studie hingegen zeigte, dass eine Behandlung über sechs Monate hinaus bei Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt nicht auf Glukokortikoide angesprochen hatten, keinen Vorteil mit sich brachte. Unter Berücksichtigung der erheblichen Toxizitäten, die mit einer verlängerten Glukokortikoidbehandlung verbunden sind, wird eine Gesamtbehandlungsdauer von sechs Monaten vorgeschlagen. Die Tabelle 4 skizziert einen Vorschlag für das Absetzen von Glukokortikoiden bei Erwachsenen mit primärer FSGS.

Die langfristige Anwendung hochdosierter Glukokortikoide kann bei Erwachsenen zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. Zudem kann die Anwendung von Glukokortikoiden bei Patienten mit Übergewicht, unkontrolliertem Diabetes, psychiatrischen Erkrankungen oder schwerer Osteoporose kontraindiziert sein. Idealerweise sollten Patienten, bei denen eine Behandlung mit Glukokortikoiden nicht in Betracht kommt, mit einem alternativen Immunsuppressivum behandelt werden. Allerdings existieren keine RCTs, welche alternative Immunsuppressiva als Erstlinientherapie bei der Behandlung von Erwachsenen mit primärer FSGS untersuchen. Dennoch lassen Beobachtungsstudien den Schluss zu, dass CNIs eingesetzt werden können, um die Glukokortikoid-Gesamtexposition zu verringern oder sogar die Notwendigkeit einer Glukokortikoidtherapie zu vermeiden. In einer retrospektiven Untersuchung von 51 erwachsenen Patienten mit primärer FSGS wurden niedrigere Dosen von Prednisolon in Kombination mit Cyclosporin oder Azathioprin bei Patienten mit Fettleibigkeit, Borderline-Diabetes oder Knochenerkrankungen eingesetzt (52). Die Kombination von niedrig dosiertem Prednisolon und Azathioprin oder Cyclosporin führte zu höheren vollständigen und partiellen Remissionsraten von 80 % bzw. 85,7 % im Vergleich zu hoch dosiertem Prednisolon allein (62,5 %). In einer kleinen Beobachtungsstudie, konnte gezeigt werden, dass eine Tacrolimus-Monotherapie bei sechs Patienten nach 6,5 bis 5,9 Monaten eine partielle Remission erzielte, sodass der Einsatz von Glukokortikoiden vollständig vermieden werden konnte (54). Darüber hinaus sprechen die günstigen Ergebnisse bei der Verwendung von CNIs in der Behandlung von steroidresistenter primärer FSGS für den Einsatz von CNIs als erste Behandlungsoption. Tabelle 4 präsentiert ein vorgeschlagenes Behandlungsschema für den Einsatz von CNIs als alternative Erstlinientherapie für Erwachsene mit primärer FSGS.

Andere Beobachtungsstudien, die CNIs als Erstlinientherapie bei primärer FSGS untersuchten, betrachteten Anfangsdosen von Cyclosporin in Höhe von 3 mg/kg/d (ohne therapeutische Arzneimittelüberwachung) für eine mittlere Dauer von 25 Monaten (38) oder Tacrolimus in Höhe von 4 mg/d mit einem Zieltalspiegel von 4-7 ng/ml (5-9 nmol/l) für eine mittlere Dauer von $13,6 \pm 11,8$ Monaten (54).

7.4 Spezielle Situationen

7.4.1 Therapie der steroidresistenten, primären FSGS

7.5	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑	Erwachsene Patienten mit Steroid- resisterter FSGS sollen über mindestens 6 Monate mit Calcineurin-Inhibitoren (CNI) behandelt werden (12, 29-31, 34, 40, 54-60).	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
Qualität der Evidenz: Schwach ⊕⊕⊖⊖	Evidenztabelle S28-S30	
	Konsensstärke: 100 %	

Diese Empfehlung misst dem Erreichen einer Proteinurie-Remission zur Verringerung des Risikos eines Nierenversagens und den übermäßigen Risiken, die mit einer fortgesetzten Glukokortikoid-Behandlung bei Patienten verbunden sind, die nicht auf eine Prednison-Therapie ansprechen, einen hohen Stellenwert bei. Die Empfehlung ist nachdrücklich, da die Arbeitsgruppe trotz des Fehlens eines nachgewiesenen Nutzens und des eindeutigen Schadenspotenzials der Ansicht ist, dass alle oder fast alle gut informierten Patienten mit primärer FSGS sich dafür entscheiden würden, die Glukokortikoid Behandlung zu beenden, wenn sie steroidresistent sind, und entweder auf Cyclosporin oder Tacrolimus umzusteigen.

Cyclosporin wurde in zwei kleinen RCTs auf seine Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit steroidresistenter, präsumtiver primärer FSGS untersucht. In einer Studie wurde Cyclosporin sechs Monate lang als Monotherapie eingesetzt und mit einer reinen CKD Therapie sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten mit SRNS, einschließlich MCD und primärer FSGS, verglichen (61). Die zweite RCT umfasste nur erwachsene Patienten mit SR primärer FSGS und verglich eine 26-wöchige Cyclosporin Behandlung mit Placebo (62). Alle Patienten erhielten niedrig dosiertes Prednison. Bei 60 % bzw. 70 % der Studienpopulation, die Cyclosporin erhielten, wurde in den beiden Studien eine Remission erreicht.

Es gibt keine RCTs zur Bewertung von Tacrolimus in ähnlichen Situationen. Unkontrollierte Studien legen jedoch nahe, dass Tacrolimus eine Alternative zu Cyclosporin sein könnte (54, 58, 59).

Im Rahmen einer unkontrollierten Studie wurde der Einsatz von Tacrolimus zusätzlich zu niedrig dosierten Glukokortikoiden über einen Zeitraum von sechs Monaten bei erwachsenen Patienten mit primärer FSGS und Steroidresistenz sowie entweder Cyclosporin-Resistenz oder Cyclosporin-Abhängigkeit untersucht (59). Bei 40 % der Patienten wurde eine vollständige und bei 8 % eine partielle Remission beobachtet. Die mittlere Zeit bis zur Remission betrug etwa drei Monate. Eine akute reversible Abnahme der GFR wurde bei etwa

40 % der Patienten beobachtet. In einer weiteren prospektiven Studie wurde der Einsatz von Tacrolimus bei erwachsenen Patienten mit steroidresistenter, primärer FSGS über einen Zeitraum von 48 Wochen untersucht. Dabei wurden verbesserte Gesamtremissionsraten (komplette Remission: 38,6 %; partielle Remission: 13,6 %) mit einer mittleren Zeit bis zur Remission von 15,2 Wochen und akuter reversibler Nephrotoxizität festgestellt (58). Diese begrenzten Beobachtungsdaten sowie der ähnliche Wirkmechanismus von Tacrolimus und Cyclosporin legen nahe, dass entweder Tacrolimus oder Cyclosporin bei der Behandlung von steroidresistenter primärer FSGS eingesetzt werden können. Da Remissionen nach der Anwendung von Cyclosporin nur langsam eintreten (in bestimmten Beobachtungsstudien erst nach 4–6 Monaten), wird empfohlen, eine Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten anzustreben, bevor ein Patient als Cyclosporin- oder Tacrolimus resistent eingestuft wird.

In systematischen Reviews wurde Cyclosporin (mit oder ohne Glukokortikoide) mit einer nicht immunsuppressiven CKD- Therapie alleine oder einer Prednisonbehandlung bei erwachsenen Patienten mit steroidresistenter primärer FSGS verglichen (siehe Anhang S28 (61, 63); Anhang S29 (55, 63); Anhang S30 (60, 63)). In einer kleinen RCT (n = 22) wurde eine alleinige Cyclosporin-Behandlung mit einer alleinigen supportiven Therapie verglichen. Hierbei zeigte sich, dass Cyclosporin in Bezug auf die Effektschätzungen für die Entwicklung eines Nierenversagens, eines GFR-Verlusts von mehr als 50 %, einer Verdopplung des Serum-Kreatinins und einer Infektion überlegen war. Allerdings ist die Evidenz von sehr geringer Qualität, da die Studie nur begrenzt aussagekräftig ist und die Konfidenzintervalle, die auf einen nennenswerten Nutzen oder Schaden hinweisen, sehr breit sind. Die Anzahl der Patienten, die eine komplette Remission erreichten, war zu gering, um aus dieser RCT Schlussfolgerungen darüber ziehen zu können, ob die Cyclosporin-Behandlung einen Unterschied bezüglich des Erreichens einer kompletten Remission macht. Des Weiteren war die Studienpopulation heterogen und umfasste sowohl erwachsene als auch pädiatrische Patienten mit MCD und FSGS (vgl. ergänzende Tabelle S28- (61, 63)). Im Vergleich von Cyclosporin mit niedrig dosiertem Prednison mit einer alleinigen Prednison-Behandlung konnte festgestellt werden, dass die Behandlung mit Cyclosporin mit größeren Vorteilen beim Erreichen einer partiellen Remission und einem geringeren Risiko für Nierenversagen verbunden war. Die Qualität der Belege aus den verfügbaren RCTs ist aufgrund von Studieneinschränkungen und der Tatsache, dass es nur eine kleine RCT (n = 49) für diesen Vergleich gab, begrenzt (55). Das Ausmaß des Effekts zwischen den beiden Gruppen für die partielle Remission war signifikant (342 pro 1000 Patienten mit Cyclosporin gegenüber 43 pro 1000 Patienten mit Prednison allein).

Wie bereits in einer vorangegangenen systematischen Übersichtsarbeit festgestellt, war die Anzahl der Patienten, die eine vollständige Remission erreichten, zu gering, um Schlussfolgerungen über den Einfluss der Cyclosporin-Behandlung auf eine vollständige Remission ziehen zu können (ergänzende Tabelle S29 (55, 63)). In ähnlicher Weise wurde in einer kleinen RCT (n = 25) festgestellt, dass zu wenige Patienten eine komplette Remission erreichten, um zu bestimmen, ob Cyclosporin in Kombination mit Prednisolon im Vergleich zur Behandlung mit Methylprednisolon allein einen Unterschied machte (ergänzende Tabelle S30 (60, 63)).

Ein direkter Vergleich von Cyclosporin und Tacrolimus bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit steroidresistenter primärer FSGS liegt nicht vor. Eine unkontrollierte Studie deutet jedoch darauf hin, dass eine Tacrolimus-Behandlung bei Patienten, die nicht optimal auf Cyclosporin ansprechen, von Vorteil ist (59).

Die Empfehlung ist stark, da die KDIGO 2021 Arbeitsgruppe trotz des Fehlens eines nachgewiesenen Nutzens und des eindeutigen Schadenspotenzials zu der Einschätzung gelangte, dass alle oder nahezu alle adäquat informierten Patienten mit primärer FSGS sich für die Beendigung der Glukokortikoid Behandlung und einen Wechsel zu Cyclosporin oder Tacrolimus entscheiden würden, sofern sie steroidresistent sind.

7.4.1.1 Therapie der steroidresistenten, primären FSGS mit Calcineurininhibitoren (CNI)

7.6	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	Die Behandlung mit CNI (z.B. Cyclosporin A oder Tacrolimus) sollte wie folgt initiiert werden: • Cyclosporin A: 3-5 mg/kg/d in 2 Einzeldosen oder Tacrolimus 0,05-0,1 mg/kg/d in 2 Einzeldosen. • Die angestrebten Zielspiegel für Cyclosporin A liegen bei 100-175 ng/ml (83-146 nmol/l) und für Tacrolimus bei 5-10 ng/ml (6-12 nmol/l). • Die Therapie mit CNI sollte für mindestens 6 Monate (im Zielbereich) durchgeführt werden, bevor eine mögliche CNI-Resistenz diagnostiziert werden sollte. • Nach Erreichen einer partiellen oder vollen Remission sollte die Therapie mit CNI über weitere 12 Monate fortgeführt werden und dann über weitere 6-12 Monate ausgeschlichen werden. • Im Falle einer relevanten Verschlechterung der Nierenfunktion kann das Beenden der CNI-Therapie individuell diskutiert werden. • Bei monogenetischen Formen (nach Steroidresistenz) kann einer Therapie mit CNI erwogen werden (27)(55, 56, 59, 61, 64-69).	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Behandlung der Glukokortikoid resistenten FSGS

Tabelle 5. Behandlung der Glukokortikoid resistenten, primären FSGS

Behandlung	Dosis und Dauer
Calcineurin-Hemmer	Anfangsdosis: Cyclosporin 3-5 mg/kg/d in 2 geteilten Dosen ODER Tacrolimus 0,05-1 mg/kg/d in 2 geteilten Dosen Zur Minimierung der Nephrotoxizität sollten Ziel-Talspiegel gemessen werden. Ziel-Talspiegel von Cyclosporin: 100-175 ng/ml (83-146 nmol/l) Ziel-Talspiegel von Tacrolimus : 5-10 ng/ml (6-12 nmol/l)
	Behandlungsdauer zur Bestimmung der CNI-Wirksamkeit: Cyclosporin oder Tacrolimus sollten in einer Dosierung, die den Ziel-Talspiegel erreicht, mindestens 6 Monate lang fortgesetzt werden, bevor der Patient als resistent gegen die CNI-Behandlung eingestuft wird.
	Gesamtdauer der CNI-Behandlung: • Bei Patienten mit partieller oder vollständiger Remission sollte Cyclosporin oder Tacrolimus in einer Dosierung, die den Ziel-

	Talspiegel erreicht, für mindestens 12 Monate fortgesetzt werden, um Rückfälle zu minimieren. • Die Cyclosporin- oder Tacrolimus-Dosis kann je nach Verträglichkeit langsam über einen Zeitraum von 6-12 Monaten reduziert werden • Ein Absetzen von Cyclosporin oder Tacrolimus ist zu erwägen, wenn die eGFR weiter auf <30 ml/min pro 1,73 m² sinkt.
Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für Calcineurin-Inhibitoren	• Es gibt keine qualitativ hochwertigen Belege für bestimmte alternative Wirkstoffe. • Mycophenolatmofetil und hochdosiertes Dexamethason, Rituximab und ACTH wurden in Betracht gezogen. • Die Behandlung muss individuell angepasst werden und hängt von der Verfügbarkeit von Medikamenten und Ressourcen sowie von den Vorteilen einer weiteren Behandlung und den Risiken der unerwünschten Wirkungen der Immunsuppression ab. • Die Patienten sollten an spezialisierte Zentren mit entsprechendem Fachwissen überwiesen werden, und es sollte geprüft werden, ob der Einsatz alternativer Behandlungsmittel oder die Beendigung der weiteren Immunsuppression sinnvoll ist.

Tabelle 5 skizziert Behandlungsschemata für erwachsene Patienten mit steroidresistenter primärer FSGS. Die Anfangsdosis für Cyclosporin lag in verschiedenen Studien zwischen 3,5 und 6 mg/kg/d (55, 66), wobei die meisten mit 5 mg/kg/d begannen (61, 64, 65, 67, 68). Cyclosporin-Dosen von mehr als 5,5 mg/kg/d wurden mit einem erhöhten Risiko für Nephrotoxizität in Verbindung gebracht (64). Noch größere Unterschiede gab es bei den Zielwerten für die Talspiegel, die zwischen 50 und 600 ng/ml (42-500 nmol/l) lagen (55, 61, 66-68). In Anbetracht der Kosten von Cyclosporin, der dosisabhängigen Nephrotoxizität und der unwahrscheinlichen Situation, dass dringendst therapeutische Werte benötigt werden, scheint es vernünftig, die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen und die Dosis allmählich in Richtung der Ziel-Talspiegel zu erhöhen. Abgesehen von einer Studie, in der Cyclosporin-Talspiegel von 250-600 ng/ml (208-500 nmol/l) angestrebt wurden (61), haben die meisten Studien gezeigt, dass eine Remission mit Talspiegeln von 100-225 ng/ml (83- 187 nmol/l) erreicht werden kann, obwohl festgestellt wurde, dass höhere Talspiegel mit einem größeren Risiko einer Abnahme der GFR und Nephrotoxizität verbunden waren. Die Arbeitsgruppe ist daher der Ansicht, dass ein Zielwert von 100-175 ng/ml (83-146 nmol/l) verwendet werden sollte, um den Nutzen der Proteinurie-Reduktion und das Risiko einer Verschlechterung der GFR abzuwägen, und dass ein Zielwert von 225 ng/ml (187 nmol/l) über einen längeren Zeitraum nicht überschritten werden sollte.

In einer unkontrollierten Studie wurde Tacrolimus in einer Anfangsdosis von 0,15 mg/kg/d mit einem Zielwert für den Talspiegel von 5-10 ng/ml (6-12 nmol/l) untersucht (59). Bei dieser Dosis überstieg der mittlere Talspiegel jedoch in den ersten vier Wochen das therapeutische Ziel (10,3-11,8 ng/ml, 12,7-14,6 nmol/l). In einer anderen prospektiven Studie wurde Tacrolimus mit 0,1 mg/kg/d verabreicht und es gelang, mittlere Tacrolimus-Talspiegel von etwa 7 ng/ml (8,7 nmol/l) zu erreichen (58).

Die Entscheidung zwischen Cyclosporin und Tacrolimus hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab und berücksichtigt die Verfügbarkeit des Medikaments, die Kosten, die Möglichkeit der Überwachung des Medikamentenspiegels, klinische Faktoren, die Präferenz des Arztes und die Vertrautheit mit dem Medikament. Aus der Transplantationsliteratur geht hervor, dass Tacrolimus eine stärkere immunsuppressive Wirkung hat als Cyclosporin. Kosmetische Nebenwirkungen sind bei einer Tacrolimus-Therapie in der Regel geringer, und dieses Medikament könnte vor allem bei jungen weiblichen Patienten besser akzeptiert

werden, da Patienten, die Cyclosporin erhalten, ein höheres Risiko für Hirsutismus und Zahnfleischhypertrophie haben (69).

Obwohl CNI bei Patienten mit Steroidresistenz wirksam eine Remission herbeiführen können, kommt es nach ihrem Absetzen sehr häufig zu Rückfällen. In einer der RCTs, in denen die Wirkung von Cyclosporin bei steroidresistenter Erkrankung untersucht wurde, traten Rückfälle bei 40 % der Patienten innerhalb eines Jahres und bei 60 % innerhalb von 78 Wochen nach Absetzen von Cyclosporin auf (55). Dieses Ergebnis wurde in einer anderen RCT bestätigt, in der 69 % der Patienten innerhalb von 12 Monaten nach Absetzen von Cyclosporin einen Rückfall erlitten (61). In Beobachtungsstudien zur Cyclosporin-Behandlung wurden ebenfalls Rückfallraten zwischen 60 % und 80 % berichtet. Ähnlich hoch war die Rückfallquote bei Tacrolimus mit etwa 76 % (59). Mit jedem Rückfall steigt das Risiko einer fortschreitenden CKD, und Patienten, die erneut Immunsuppression erhalten, sind den Nebenwirkungen und Toxizitäten des Medikaments stärker ausgesetzt. Es müssen unbedingt alle Anstrengungen unternommen werden, um das Risiko von Rückfällen zu minimieren. Die optimale Dauer der CNI-Behandlung, insbesondere zur Vorbeugung von Rückfällen, ist bei erwachsenen Patienten mit steroidresistenter primärer FSGS noch nicht ermittelt worden. In einer RCT wurden Cyclosporin und Cyclophosphamid bei steroidabhängiger und häufig rezidivierender idiopathischer NS sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen verglichen, wobei hier der primäre Endpunkt das rezidivfreie Überleben war. Cyclosporin wurde für 9 Monate verschrieben und jeden Monat um 25 % reduziert, bis es nach 12 Monaten vollständig abgesetzt wurde. Bei den Erwachsenen waren die Rückfallquote nach 24 Monaten in beiden Gruppen vergleichbar (Cyclosporin 50 %, Cyclophosphamid 60 %) (56). Darüber hinaus ist eine längere CNI-Behandlung bei Kindern mit SRNS eine gängige Praxis, obwohl die Auswirkungen einer solchen Strategie auf die Rückfallprävention, das Risiko der Nephrotoxizität oder die langfristige Nierenfunktion noch nicht genau bekannt sind. Diese begrenzten Daten sprechen für eine sehr viel längere CNI-Behandlung, um das Risiko von Rückfällen zu minimieren, insbesondere in einer Situation, in der die Evidenz für alternative immunsuppressive Therapien dürftig und das Risiko eines Rückfalls signifikant ist. Tabelle 5 skizziert das Behandlungsschema für steroidresistente primäre FSGS und legt nahe, dass therapeutische CNI-Spiegel bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, für mindestens 12 Monate aufrechterhalten werden sollten. Danach kann die CNI-Dosis reduziert werden, wobei der klinische Status, die Verträglichkeit des Medikaments etc. den Umfang der Dosisreduktion bestimmen. Bei Patienten, die sich in vollständiger Remission befinden und bei denen Anzeichen von Arzneimitteltoxizität vorliegen, kann eine schnellere Reduktion der CNI-Dosis erforderlich sein.

In Ergänzung zur 2021 KDIGO Guideline wurden der vorliegenden Leitlinie folgende Informationen bezüglich einer Therapie mit Rituximab hinzugefügt:

Die Belege für die Wirksamkeit von Rituximab bei FSGS sind begrenzt (70) und stammen meist aus kleinen Fallserien mit begrenzter Anzahl an eingeschlossenen Patienten mit primärer FSGS. Die Remissionsraten unter Rituximab sind im Vergleich zur MCD geringer (71). Dies könnte auch darin begründet liegen, dass in Studien a.e. auch Patienten mit sekundärer FSGS eingeschlossen waren (einige Fälle ohne diffuse Podozytenfußfortsatzverschmelzung, mittleres Serum-Kreatinin 2,6 mg/dl und Durchschnittsalter 64 Jahre) (72). Die beste aktuelle Evidenz stammt aus einer multizentrischen Studie aus Italien, in der über 31 Patienten mit (primärer) FSGS berichtet wurde, von denen 18 (58 %) eine Steroid-Abhängigkeit und 11 (35 %) eine Steroid-resistente Erkrankung hatten. Ein Ansprechen auf die zusätzliche Therapie mit Rituximab, definiert als Verringerung der Proteinurie unter 3,5 g/d und mindestens <50 %

gegenüber dem Ausgangswert, wurde bei 45 % und 43 % nach 6 und 12 Monaten erreicht. Unabhängige Prädiktoren für das Ansprechen waren Steroidabhängigkeit als Indikation und eine Proteinurie von weniger als 5 g bei Studienbeginn (73). Dies weist erneut darauf hin, dass Patienten, die nicht auf Glukokortikoide und andere immunsuppressive Maßnahmen wie Calcineurin-Inhibitoren ansprechen, potenziell ein therapeutisches (Teil-) Ansprechen auf Rituximab erreichen könnten. Zusammenfassend kann eine Behandlung mit Rituximab eine Option für Patienten mit primärer FSGS darstellen, insbesondere bei Steroid- und /oder Calcineurin-Inhibitor resistenten Verläufen.

7.4.1.2 Therapie der steroidresistenten und CNI resistenten primären FSGS

7.7	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	- Bei Patienten mit einer Steroid- resistenten FSGS, die zudem eine CNI- Resistenz oder Intoleranz aufweisen, sollten die Genetik*, eine erneute Nierenbiopsie, alternative Behandlungsmöglichkeiten, das Absetzen der Immunsuppression und der Einschluss in klinische Studien individuell geprüft werden. (* siehe Empfehlungen zur genetischen Untersuchung) - Mycophenolatmofetil, Rituximab, und hoch dosiertes Dexamethason könnten diskutiert werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Erwachsene mit steroidresistenter primärer FSGS, die auch gegen CNIs resistent sind oder diese nicht vertragen, sollten an spezialisierte Zentren überwiesen werden, um eine erneute Biopsie, eine alternative Behandlung oder die Teilnahme an einer klinischen Studie zu ermöglichen (Tabelle 5).

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit steroidresistenter primärer FSGS, die CNI nicht vertragen oder gegen diese resistent sind, gibt es nur unzureichende Erkenntnisse bezüglich möglicher Behandlungsoptionen. Die meisten dieser (Beobachtungs-)Studien sind für Schlussfolgerungen jedoch nicht aussagekräftig genug und/oder ihre Ergebnisse sind heterogen. Daher sollten die Patienten in diesen spezialisierten Zentren auf die Notwendigkeit einer weiteren Immunsuppression hin untersucht werden. MMF und hochdosiertes Dexamethason wurden in der KDIGO GN-Leitlinie 2012 als Alternative für Patienten, die Cyclosporin nicht vertragen, mit einer 2C-Empfehlung versehen. Diese Empfehlung basierte auf einer RCT, in der Cyclosporin mit der Kombination aus MMF und hochdosiertem Dexamethason bei Kindern und jungen Erwachsenen mit steroidresistenter FSGS verglichen wurde und die keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Remissionsraten zwischen den beiden Armen zeigte (74). Diese Studie erreichte jedoch nicht das ursprüngliche Rekrutierungsziel von 500 Patienten und war mit nur 138 Patienten, die schließlich in eine der beiden Behandlungen randomisiert wurden, stark unterbewertet. Daher kann eine Unterlegenheit des MMF-Schemas gegenüber Cyclosporin nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus gab es erhebliche Bedenken hinsichtlich des Designs und der Einschlusskriterien, die die Validität der Studienergebnisse beeinträchtigt haben könnten (75). In Anbetracht dieser Probleme kam die KDIGO 2021-Arbeitsgruppe überein, dass es angemessener wäre, die Verwendung von MMF und hochdosiertem Dexamethason als klinische Empfehlung zu streichen und dies als alternative Behandlungsmöglichkeit zu betrachten, wenn andere therapeutische Optionen versagt haben.

7.4.1.3 Behandlung von Rezidiven einer initial steroid-sensitiven FSGS

7.8	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Patienten mit einer initial steroid-sensitiven primären FSGS sollten analog zu den Leitlinien der häufig, rezidivierenden MCD behandelt werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Erwachsene mit früherer steroidempfindlicher primärer FSGS, die einen Rückfall erleiden, können nach dem gleichen Ansatz wie Erwachsene mit rezidivierender MCD behandelt werden (Abbildung 47).

Für die Behandlung von Rückfällen bei primärer FSGS gibt es nur sehr wenig hochwertige Belege. Treten die Schübe bei Patienten auf, deren Krankheit zuvor auf eine Glukokortikoidtherapie ansprach, wird vorgeschlagen, die Schübe auf die gleiche Weise zu behandeln wie rezidivierende MCD bei Erwachsenen (siehe Kapitel 6).

7.5 Wichtige Forschungsfragen

Identifizierung und Validierung von Biomarkern für steroidempfindliche primäre FSGS; dazu gehört auch die Identifizierung des mutmaßlichen Permeabilitätsfaktors, der weiterhin nicht bekannt ist.

Weitere RCTs sind erforderlich:

- Untersuchung der Wirksamkeit und der unerwünschten Wirkungen einer Glukokortikoid-Behandlung, einschließlich täglicher Glukokortikoide im Vergleich zu Glukokortikoiden im Wechsel, bei erwachsenen Patienten mit primärer FSGS
- Bestimmung der optimalen Dauer der Glukokortikoid-Behandlung bei erwachsenen Patienten mit primärer FSGS und Vergleich der Remissions-, Rezidiv- und Nebenwirkungsraten bei kurzer oder längerer Behandlung mit einer anfänglichen hochdosierten Glukokortikoid-Therapie
- Bewertung der Wirksamkeit von CNIs mit oder ohne gleichzeitige Gabe von Glukokortikoiden bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit steroidresistenter primärer FSGS
- Untersuchung der optimalen Dauer der CNI-Behandlung bei erwachsenen Patienten mit steroidresistenter primärer FSGS
- Untersuchung der Rolle der Plasmapherese und der LDL-Apherese bei der Behandlung der primären FSGS und bei der Vorbeugung einer rezidivierenden FSGS nach einer Nierentransplantation.

7.6 Literatur

1. May CJ, Cheson M, Hunter SE, Hayes B, Barr R, Roberts T, et al. Podocyte protease activated receptor 1 stimulation in mice produces focal segmental glomerulosclerosis mirroring human disease signaling events. *Kidney Int.* 2023;104(2):265-78.

2. Watts AJB, Keller KH, Lerner G, Rosales I, Collins AB, Sekulic M, et al. Discovery of Autoantibodies Targeting Nephrin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(1):238-52.
3. Shirai Y, Miura K, Ishizuka K, Ando T, Kanda S, Hashimoto J, et al. A multi-institutional study found a possible role of anti-nephryn antibodies in post-transplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence. *Kidney Int*. 2024;105(3):608-17.
4. Hengel FE, Dehde S, Lassé M, Zahner G, Seifert L, Schnarre A, et al. Autoantibodies Targeting Nephryn in Podocytopathies. *N Engl J Med*. 2024;391(5):422-33.
5. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(2):368-82.
6. D'Agati VD, Alster JM, Jennette JC, Thomas DB, Pullman J, Savino DA, et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(3):399-406.
7. Deegens JK, Steenbergen EJ, Borm GF, Wetzels JF. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population--epidemiology and outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(1):186-92.
8. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int*. 2006;69(5):920-6.
9. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 1994;46(4):1223-41.
10. Deegens JK, Dijkman HB, Borm GF, Steenbergen EJ, van den Berg JG, Weening JJ, et al. Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2008;74(12):1568-76.
11. Ishizuka K, Miura K, Hashimoto T, Kaneko N, Harita Y, Yabuuchi T, et al. Degree of foot process effacement in patients with genetic focal segmental glomerulosclerosis: a single-center analysis and review of the literature. *Sci Rep*. 2021;11(1):12008.
12. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):2169-77.
13. Hommos MS, De Vriese AS, Alexander MP, Sethi S, Vaughan L, Zand L, et al. The Incidence of Primary vs Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Clinicopathologic Study. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(12):1772-81.
14. Praga M, Morales E, Herrero JC, Perez Campos A, Dominguez-Gil B, Alegre R, et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(1):52-8.
15. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glasscock RJ, Fervenza FC. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(3):759-74.
16. Santin S, Bullich G, Tazon-Vega B, Garcia-Maset R, Gimenez I, Silva I, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1139-48.
17. Brown EJ, Pollak MR, Barua M. Genetic testing for nephrotic syndrome and FSGS in the era of next-generation sequencing. *Kidney Int*. 2014;85(5):1030-8.
18. Uffing A, Perez-Saez MJ, Mazzali M, Manfro RC, Bauer AC, de Sottomaior Drumond F, et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(2):247-56.

19. Felldin M, Norden G, Svalander C, Nyberg G. Focal segmental glomerulosclerosis in a kidney transplant population: hereditary and sporadic forms. *Transpl Int.* 1998;11(1):16-21.
20. Jungraithmayr TC, Hofer K, Cochat P, Chernin G, Cortina G, Fargue S, et al. Screening for NPHS2 mutations may help predict FSGS recurrence after transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(3):579-85.
21. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, Johnson RC, Genovese G, An P, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(11):2129-37.
22. Daneshpajouhnejad P, Kopp JB, Winkler CA, Rosenberg AZ. The evolving story of apolipoprotein L1 nephropathy: the end of the beginning. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(5):307-20.
23. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(2):142-51.
24. Friedman DJ, Pollak MR. APOL1 Nephropathy: From Genetics to Clinical Applications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020.
25. Büscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, et al. Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(2):245-53.
26. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med.* 2011;3(85):85ra46.
27. Malakasioti G, Iancu D, Milovanova A, Tsygin A, Horinouchi T, Nagano C, et al. A multicenter retrospective study of calcineurin inhibitors in nephrotic syndrome secondary to podocyte gene variants. *Kidney Int.* 2023;103(5):962-72.
28. Deegens JK, Steenbergen EJ, Wetzels JF. Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Neth J Med.* 2008;66(1):3-12.
29. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis.* 1994;23(6):773-83.
30. Beaufils H, Alphonse JC, Guedon J, Legrain M. Focal glomerulosclerosis: natural history and treatment. A report of 70 cases. *Nephron.* 1978;21(2):75-85.
31. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler C, Williams DG. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol.* 1978;10(6):213-8.
32. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(4):534-42.
33. Velosa JA, Holley KE, Torres VE, Offord KP. Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1983;58(9):568-77.
34. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis Registry G. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1061-8.
35. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(1):72-9.
36. Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(11):1769-76.

37. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin G, D'Amico G, Ponticelli C. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol.* 1991;36(2):53-9.
38. Goumenos DS, Tsagalis G, El Nahas AM, Shortland JR, Davlouros P, Vlachojannis JG, et al. Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five-year follow-up study. *Nephron Clin Pract.* 2006;104(2):c75-82.
39. Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. *Am J Med.* 1987;82(5):938-44.
40. Schwartz MM, Evans J, Bain R, Korbet SM. Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implications of the cellular lesion. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(9):1900-7.
41. Nagai R, Cattran DC, Pei Y. Steroid therapy and prognosis of focal segmental glomerulosclerosis in the elderly. *Clin Nephrol.* 1994;42(1):18-21.
42. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int.* 1986;29(6):1215-23.
43. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(11):2192-201.
44. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, Ikeda K, Tanaka H, Fujimi S. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(3):503-12.
45. Jenis EH, Teichman S, Briggs WA, Sandler P, Hollerman CE, Calcagno PL, et al. Focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med.* 1974;57(5):695-705.
46. Lim VS, Sibley R, Spargo B. Adult lipoid nephrosis: clinicopathological correlations. *Ann Intern Med.* 1974;81(3):314-20.
47. Newman WJ, Tisher CC, McCoy RC, Gunnells JC, Krueger RP, Clapp JR, et al. Focal glomerular sclerosis: contrasting clinical patterns in children and adults. *Medicine (Baltimore).* 1976;55(1):67-87.
48. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis.* 1999;34(4):618-25.
49. Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, Morita S, Eto T, Tanaka K. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis.* 1991;17(6):687-92.
50. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal-change glomerulopathy of adulthood. *Am J Nephrol.* 1988;8(4):291-7.
51. Maas RJ, Deegens JK, Beukhof JR, Reichert LJ, Ten Dam MA, Beutler JJ, et al. The Clinical Course of Minimal Change Nephrotic Syndrome With Onset in Adulthood or Late Adolescence: A Case Series. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(5):637-46.
52. Mishra OP, Basu B, Upadhyay SK, Prasad R, Schaefer F. Behavioural abnormalities in children with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(8):2537-41.
53. Costello R, Patel R, Humphreys J, McBeth J, Dixon WG. Patient perceptions of glucocorticoid side effects: a cross-sectional survey of users in an online health community. *BMJ Open.* 2017;7(4):e014603.
54. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, Cairns TD, Griffith M, McLean AG, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(12):3062-7.

55. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* 1999;56(6):2220-6.
56. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(12):1326-32.
57. Velosa JA, Donadio JV, Jr., Holley KE. Focal sclerosing glomerulonephropathy: a clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc.* 1975;50(3):121-33.
58. Ramachandran R, Kumar V, Rathi M, Nada R, Jha V, Gupta KL, et al. Tacrolimus therapy in adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(10):1918-24.
59. Segarra A, Vila J, Pou L, Majo J, Arbos A, Quiles T, et al. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(4):655-62.
60. Bhaumik SK, Majumdar A, Barman SC. Comparison of pulse methylprednisolone vs cyclosporin based therapy in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis [abstract]. *Indian Journal of Nephrology.* 2002;12(4).
61. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993;43(6):1377-84.
62. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, Bernstein K, Churchill DN, Clark WF, et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int.* 1995;47(4):1130-5.
63. Braun N, Schmutzler F, Lange C, Perna A, Remuzzi G, Risler T, et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(3):CD003233.
64. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Callard P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. *Kidney Int.* 1994;45(5):1446-56.
65. Meyrier A, Condamin MC, Broneer D. Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A: minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. Collaborative Group of the French Society of Nephrology. *Clin Nephrol.* 1991;35 Suppl 1:S37-42.
66. Melocoton TL, Kamil ES, Cohen AH, Fine RN. Long-term cyclosporine A treatment of steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1991;18(5):583-8.
67. Ghiggeri GM, Catarsi P, Scolari F, Caridi G, Bertelli R, Carrea A, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: an open-label, nonrandomized, retrospective study. *Clin Ther.* 2004;26(9):1411-8.
68. Heering P, Braun N, Mullejans R, Ivens K, Zauner I, Funfstuck R, et al. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(1):10-8.

69. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, Sheashaa H, Sabry A, Hassan R, et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(11):2433-8.
70. Morris AD, Floyd L, Woywodt A, Dhaygude A. Rituximab in the treatment of primary FSGS: time for its use in routine clinical practice? *Clin Kidney J*. 2023;16(8):1199-205.
71. Xue C, Yang B, Xu J, Zhou C, Zhang L, Gao X, et al. 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*. 2021;14(4):1042-54.
72. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, Radin M, et al. High-Dose Rituximab Ineffective for Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Long-Term Observation Study. *Am J Nephrol*. 2017;46(2):108-13.
73. Tedesco M, Mescia F, Pisani I, Allinovi M, Casazza G, Del Vecchio L, et al. The Role of Rituximab in Primary Focal Segmental Glomerular Sclerosis of the Adult. *Kidney Int Rep*. 2022;7(8):1878-86.
74. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int*. 2011;80(8):868-78.
75. Canetta PA, Radhakrishnan J. Impact of the National Institutes of Health Focal Segmental Glomerulosclerosis (NIH FSGS) clinical trial on the treatment of steroid-resistant FSGS. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(3):527-34.

Kapitel 8

Infektassozierte Glomerulonephritis

Kapitel 8 Infektassoziierte Glomerulonephritis

Inhalt von Kapitel 8

8.0	Empfehlungen.....	8-1
8.1	Glomerulonephritis bei/nach bakteriellen Infektionen	8-2
8.1.1	Diagnose	8-4
8.1.2	Prognose und Therapieempfehlungen.....	8-5
8.2	Glomerulonephritis bei/nach viralen Infektionen.....	8-6
8.2.1	Glomerulonephritis durch Hepatitis C Virus (HCV) Infektion.....	8-6
8.2.2	Glomerulonephritis bei Hepatitis-B-Virusinfektion (HBV)	8-7
8.2.3	Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)–assoziierte GN	8-12
8.3	Literatur	8-18

Dieses Kapitel behandelt die Diagnostik und Therapie der Infektassoziierten Glomerulonephritis. Zugrunde gelegt wurden die Empfehlungen der Leitlinie von KDIGO 2021.

8.0 Empfehlungen

8.1	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Bei Verdacht auf eine bakteriell-bedingte Glomerulonephritis sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden, insbesondere wenn der kulturelle Nachweis einer Infektion nicht gelingt oder die Diagnose angezweifelt wird.	
8.2	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Prognose und Therapieempfehlungen für GN assoziiert mit bakteriellen Infektionen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.	
8.3	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Patienten mit einer glomerulären Proteinurie sollen auf eine HBV-Infektion untersucht werden.	
8.4	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Patienten mit chronischer HBV-Infektion sollten als Risikopatienten für die Entwicklung einer CKD angesehen werden.	
8.5	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patienten mit replikativer HBV-Infektion (gekennzeichnet durch HBV-DNA-Werte >2000 IU/ml) und GN sollen eine Behandlung mit Nukleos(t)ide-Analoga erhalten, wie sie in den Leitlinien/Empfehlungen für die allgemeine Bevölkerung für HBV-Infektionen empfohlen wird.	

8.6	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	1. Therapien mit pegyliertem Interferon sollen nicht zur Behandlung von Patienten mit HBV-Infektion und GN eingesetzt werden. 2. Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid oder Rituximab können die HBV-Replikation begünstigen und sollen bei Patienten mit unbehandelter HBV-Infektion und GN vermieden werden. 3. Eine Therapie mit Rituximab und Cyclophosphamid soll bei Patienten mit gleichzeitiger HBV-Infektion und Anti-PLA₂R-Antikörper-vermittelter MN so lange hinausgezögert werden bis eine anhaltende virologische Remission durch eine Nukleos(t)id-Analogatherapie erreicht wird. 4. Ein Plasmaaustausch kann bei Patienten mit begleitender kryoglobulinämischer Vaskulitis erwogen werden. 5. Kinder mit HBV-Infektion und MN sollten konservativ ohne Immunsuppression behandelt werden, da die Wahrscheinlichkeit einer Spontanremission der Nierenkrankheit hoch ist.	
8.7	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Bei HIV-assoziiierter Nierenerkrankung sollte eine Nierenbiopsie zur Beurteilung der Erkrankung und Steuerung der Therapie durchgeführt werden.	
8.8	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	Die Faktoren, die zum langfristigen Outcome einer HIV-assoziierten GN beitragen, sollten in einem Schwerpunktzentrum beurteilt werden, da diese vielfältig sind. Zu den wichtigen Faktoren zählen Persistenz der Virusreplikation, Ansprechen auf eine antivirale Behandlung, genetische Prädisposition (z. B. APOL1-Risikoallele), Koinfektion mit anderen Viren und Entwicklung einer Immunkomplexerkrankung oder thrombotischen Mikroangiopathie.	
8.9	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei allen Patienten mit HIV und CKD, insbesondere bei bioptisch nachgewiesener HIV-assoziiierter Nephropathie (HIVAN), soll eine antiretrovirale Therapie unabhängig von der CD4-Zahl und angepasst an die Nierenfunktion eingeleitet werden.	
8.10	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Der Einsatz von Glukokortikoiden als Zusatztherapie bei HIVAN sollte individuell erwogen werden, da die langfristigen Risiken und Vorteile nicht bekannt sind.	

8.1 Glomerulonephritis bei/nach bakteriellen Infektionen

Infektassoziierte Glomerulonephritiden können nach einer bakteriellen Infektion (als postinfektiöse Glomerulonephritis oft mehrere Wochen nach einer Infektion) oder bei einer akuten oder chronischen bakteriellen Infektion auftreten. Die bakteriell-bedingte GN umfasst mehrere Entitäten (siehe Tabelle 1) (1):

Tabelle 1. Evaluation bakteriell-bedingter GN-Syndrome. ACR, Albumin-Kreatinin-Verhältnis; ANA, antinukleäre Antikörper; ANCA, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GBM, glomeruläre Basalmembran; GN, Glomerulonephritis; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus; PCR, Protein-Kreatinin-Ratio; PR3, Proteinase 3.

	Postinfektiöse GN	Shunt-Nephritis	Endokarditis-bedingte GN	IgA-dominante infektionsbedingte GN
Risiko und Risikomerkmale	Kinder, ältere immungeschwächte Wirte, unhygienische Lebensbedingungen	Hoch: Ventrikulo-atrial Mittel: Ventrikulo-jugulär Gering: Ventrikulo-peritoneal	Prothetische oder strukturelle Herzklappenläsion; Drogenmissbrauch; ältere Menschen; Diabetes mellitus; Hepatitis C; HIV; immungeschwächter Patient	Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Herzerkrankungen, bösartige Erkrankungen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder Nierentransplantation
Geschichte	Suchen Sie nach Hinweisen auf eine vorangegangene abgeklungene Pharyngitis (1-2 Wochen) oder Impetigo (4-6 Wochen)	Kann innerhalb von Monaten oder Jahrzehnten nach der Shuntanlage auftreten, manchmal auch nach einer Shuntrevision. Bei 40 % der Patienten mit okkulten Infektion kann die Diagnose schwierig sein.	Echokardiographischer Nachweis von Herzklappenvegetationen	Nachweis einer aktiven Blut- oder Gewebeeinfektion bei einem Patienten mit akuter GN
körperliche Untersuchung	In einigen Fällen liegen aktive Haut- oder Mandelentzündung vor	Unspezifische Anzeichen/Symptome einer Infektion, Fatigue, Fieber, klinische Anzeichen einer Bakteriämie	Fieber, neue oder veränderte Herzgeräusche; Splenomegalie; charakteristische Hautveränderungen	Häufiger Bluthochdruck. Die Untersuchung spiegelt meist den Ort/Schweregrad der Infektion wider
Labor-Niere	Urinanalyse (Untersuchung auf glomeruläre Hämaturie); ACR; PCR Messung von Serumkreatinin/eGFR			
Labor-Infektion	Abstrich der Haut oder der Tonsillen, falls infiziert Antistreptolysin O, Anti-DNAse B und Antihyaluronidase-Antikörper messen	Mikrobiologische Kultur von Blut, Liquor, Shunt-Spitze (nach Entfernung)	Blutkultur positiv 90%-98%; negativ 2%-10%. Infektionen wie Candida, Coxiella burnetii, Borrelia und Bartonella können schwierig zu kultivieren sein. In solchen Fällen können serologische Untersuchungen für die Diagnose erforderlich sein.	Blut-/Gewebeulturen zum Nachweis einer bakteriellen Infektion (meist Staphylokokken)
Labor-Immunologie	Untersuchung auf Komplement (C3, C4, Faktor-B), Rheumafaktor und Kryoglobulin Andere Ursachen der Nephritis ausschließen: ANA, ANCA (gelegentlich PR3-ANC bei Shunt-Nephritis und Endokarditis), Anti-GBM-Antikörper			

				Serum-IgA kann hoch sein

1. Die **Poststreptokokken-GN** ist eine postinfektiöse GN und mittlerweile nicht mehr die korrekte Bezeichnung, da Streptokokken nur in 28 % bis 47 %, Staphylococcus aureus oder Staphylococcus epidermidis in 12%-24% und gramnegative Bakterien in bis zu 22% der Fälle isoliert werden (2).

2. Die **Shuntnephritis** ist eine immunkomplexvermittelte GN, die sich selten als Komplikation einer chronischen Infektion an ventrikuloatrialen, ventrikulojugulären oder seltener ventrikuloperitonealen Shunts entwickelt, die zur Behandlung eines Hydrozephalus eingesetzt wurden (3). Es handelt sich in der Regel um Infektionen mit Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus albus oder Staphylococcus aureus. ANCA-Titer können positiv sein (3).

3. Eine **GN assoziiert mit infektiöser Endokarditis** tritt insbesondere im Zusammenhang mit S. aureus auf, welcher S. viridans als Hauptursache für die infektiöse Endokarditis abgelöst hat. Die Inzidenz von GN assoziiert mit Staphylococcus aureus-Endokarditis liegt zwischen 22 % und 78 %, wobei das höchste Risiko bei i.v. Drogenkonsum besteht. Die Patienten weisen erniedrigte Werte für C3 (53 % von 32 getesteten) oder C4 (19 % von 32 getesteten) auf. ANCA und antinukleäre Antikörper können ebenso nachgewiesen werden (4). Zudem wurde von Lungenblutungen ähnlich wie bei einer Anti-GBM-Erkrankung berichtet (aufgrund einer Kryoglobulinämie) (5).

4. Die **IgA-dominante infektassozierte GN (IgADIRGN)** ist eine Immunkomplex-GN, die gleichzeitig mit Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA), Methicillin-empfindlichem S. aureus, Escherichia coli, S. epidermidis und Klebsiella-Bakteriämie bei Patienten mit Komorbiditäten wie insbesondere Diabetes auftreten kann (6–8). Eine Bakteriämie wird nicht immer nachgewiesen, da die Vorstellung des Patienten oft verzögert ist (8). IgADIRGN wurde bei Patienten mit Haut- und Gelenkinfektionen, Pneumonie, Osteomyelitis und Endokarditis festgestellt. Ein Komplementverbrauch kann in 30-50 % der Fälle nachgewiesen werden (6).

8.1.1 Diagnose

8.1	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Bei Verdacht auf eine bakteriell-bedingte Glomerulonephritis sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden, insbesondere wenn der kulturelle Nachweis einer Infektion nicht gelingt oder die Diagnose angezweifelt wird.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Die Nierenhistologie bei bakteriell-bedingter GN zeigt eine akute, oft exsudative, endokapilläre GN mit granulären Ablagerungen im Mesangium und in der Kapillarwand.

Bei **Endokarditis-assoziierte GN** ist die häufigste morphologische glomeruläre Veränderung bei mehr als 50 % der Patienten die crescentic/extrakapillär proliferierende GN, gefolgt von diffus endokapillär proliferativer GN und mesangialer proliferativer GN. Die Intensität der C3-Ablagerung übersteigt in der Regel die von IgG, und das Überwiegen von C3 ohne C4 deutet eher auf eine Aktivierung des alternativen Komplementwegs hin. In der

Elektronenmikroskopie können subendotheliale und subepitheliale dichte Ablagerungen, einschließlich "humps", gefunden werden.

Bei der **Shuntnephritis** sind die histologischen Befunde typischerweise ein mesangiales proliferatives Schädigungsmuster mit granulären Ablagerungen von IgG, IgM und C3 sowie elektronendichte mesangiale und subendotheliale Ablagerungen.

Bei **IgADIRGN** zeigt die Nierenbiopsie in 40-80 % eine endokapilläre Proliferation mit ausgeprägter neutrophiler Infiltration. Selten kann eine isolierte mesangiale proliferative oder sogar extrakapillär proliferierende GN nachgewiesen werden. Bei der Immunfluoreszenzmikroskopie zeigt sich eine mesangiale Färbung zusammen mit IgA und C3, sowie mehr κ -Leichtketten als λ -Leichtketten (7). Elektronendichte Ablagerungen im Mesangium und in den Kapillarwänden, letztere oft mit subepithelialen "humps" und seltener mit einer subendothelialen Verteilung können in der Elektronenmikroskopie nachgewiesen werden (9). Die Unterscheidung von einer Exazerbation der klassischen IgAN kann unter Berücksichtigung der oben beschriebenen charakteristischen klinischen und morphologischen Merkmale erfolgen, kann jedoch schwierig sein (siehe Kapitel 3).

8.1.2 Prognose und Therapieempfehlungen

8.2	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Prognose und Therapieempfehlungen für GN assoziiert mit bakteriellen Infektionen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Tabelle 2. Prognose und Therapie bakteriell-bedingter GN-Syndrome. ACR, Albumin-Kreatinin-Verhältnis; ANCA, antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper; C3GN, C3-Glomerulonephritis; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GN, Glomerulonephritis; PR3, Proteinase 3; RCT, randomisierte kontrollierte Studie. 1 Kapadia et al.(10), 2 Okuyama et al.(11), 3 Khalighi et al.(12)

	Postinfektiöse GN	Shunt-Nephritis	Endokarditis-bedingte GN	IgA-dominante infektionsbedingte GN
Prognose	Die Kurzzeitprognose bei Kindern ist ausgezeichnet. In endemischen Regionen kann eine anhaltende Albuminurie auftreten, und einige Erwachsene entwickeln eine Niereninsuffizienz. Bei älteren Menschen ist die Nierenprognose für diejenigen, die eine persistierende Albuminurie entwickeln, schlecht; die Sterblichkeit kann bis zu 20 % betragen.	Bei frühzeitiger Diagnose und Behandlung der Infektion ist diese bei der Mehrheit der Patienten erfolgreich behandelbar. Allerdings bleibt häufig eine eingeschränkte Nierenfunktion in unterschiedlicher Ausprägung zurück.	Die unmittelbare Prognose ist gut, wenn die Infektion schnell behandelt wird. In einigen Fällen kann ein Klappenersatz erforderlich sein.	In der Akutsituation ist häufig eine Dialyse erforderlich. Die Genesung verläuft zögerlich und <20 % der Patienten erlangen ihre Nierenfunktion vergleichbar zu der vor der Erkrankung wieder.

Therapie	Es gibt keine randomisierten, kontrollierten Studien, die als Grundlage für die Behandlung dieser Erkrankungen dienen. Einsatz von Antibiotika bei zugrundeliegender Infektion (obwohl dies den Verlauf der GN bei postinfektiöser GN nicht verändert) gemäß den lokalen Leitlinien. Antibiotika können bei poststreptokokkenbedingter GN verabreicht werden, wenn Streptokokken kultiviert werden konnten. Dies geschieht in erster Linie, um die Ausbreitung der Infektion innerhalb von Gemeinschaftseinrichtungen zu verhindern. Behandeln Sie Ödeme, Bluthochdruck usw. sowie eine anhaltende Proteinurie und/oder eine fortschreitende Nierenkrankheit gemäß Kapitel 2.			
	Der Stellenwert eines hochdosierten Glukokortikoid-Einsatzes ist nicht bewiesen (1)	Die meisten Shunts wurden durch einen Shunt ersetzt, der eine geringere Infektionsrate aufweist. In seltenen Fällen wurde nach der Shuntentfernung eine Ventrikulozisternostomie durchgeführt.	Der Nutzen von Glukokortikoiden und Immunsuppression ist nicht erwiesen und birgt ernsthafte potenzielle Risiken, selbst bei GN mit Nachweis von Halbmonden (2).	Bei schweren Nierenfunktionsstörungen sind Risiken und Nutzen einer Immunsuppression abzuwägen. Das Risiko von Infektionen und glukokortikoid-assoziierten Komplikationen kann in dieser häufig älteren Bevölkerung mit Begleiterkrankungen erheblich sein. Der Nutzen einer Immunsuppression ist nicht bewiesen, und diese sollte generell nicht eingesetzt werden.
Verlauf	Nierenfunktion, Serum-C3 und -C4, Urinanalyse, UACR und Proteinurie in angemessenen Abständen bis zur vollständigen Remission oder Rückkehr zum Ausgangswert überwachen.			
	Anhaltend niedrige C3-Werte über 12 Wochen hinaus können eine Indikation für eine Nierenbiopsie sein, um insbesondere eine C3GN auszuschließen (3).	Der natürliche Verlauf der bei einigen Patienten beobachteten PR3-ANCA ist unklar und sollte weiter kontrolliert werden.	Wenn die Infektion erkannt und schnell beseitigt werden kann, ist die Prognose günstig.	Die Prognose für die Genesung ist schlecht, insbesondere bei Diabetikern.

8.2 Glomerulonephritis bei/nach viralen Infektionen

8.2.1 Glomerulonephritis durch Hepatitis C Virus (HCV) Infektion

Verweis auf die "KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease". <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/11/KDIGO-2022-Hepatitis-C-in-CKD-Guideline.pdf>

8.2.2 Glomerulonephritis bei Hepatitis-B-Virusinfektion (HBV)

Etwa 250-350 Millionen Menschen (5 % der Weltbevölkerung) sind chronisch mit HBV infiziert, das somit einen der häufigsten menschlichen Krankheitserreger darstellt (13–15). Etwa 3-5 % der Patienten mit chronischer HBV-Infektion entwickeln eine Nierenkrankheit als Komplikation (16,17). Das häufigste Muster einer glomerulären Schädigung bei HBV-Infektion ist eine MN (18,19). Patienten mit HBV-Infektion und MN können zirkulierende Anti-PLA2R-Antikörper aufweisen (siehe Kapitel 4) (20,21). Schädigungsmuster vom Typ der IgAN, membranoproliferativen GN (MPGN), FSGS und extrakapillär proliferierenden GN treten weniger häufig auf. Selten wurde eine MCD bei einer HBV-Infektion beobachtet und es wurde berichtet, dass es nach einer antiviralen Therapie zur Remission kam (22).

Zu den extrahepatischen Manifestationen einer chronischen HBV-Infektion gehören systemische Vaskulitis (insbesondere Polyarteriitis nodosa/Kussmaul-Maier-Krankheit) (14,23), Kryoglobulinämie vom Typ II (monoklonales IgM κ /polyklonales IgG) und Typ III (polyklonales IgM, IgA, IgG) (13–15,24).

Dieses Kapitel befasst sich mit Fragen der Behandlung von GN bei Patienten mit replikativer HBV-Infektion. HBV integriert sich ins Wirtsgenom und kann behandlungsresistente, kovalent geschlossene zirkuläre Desoxy-Ribonukleinsäure in Hepatozyten bilden. Daher ist eine HBV-Infektion im Gegensatz zu einer HCV-Infektion nur sehr schwer mit antiviralen Therapien dauerhaft zu heilen (25). Rezidive der viralen Replikation sind bei einer HBV-Infektion recht häufig, und Immunsuppressiva können eine Infektion reaktivieren (25,26).

8.2.2.1 Diagnose

8.3	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Patienten mit einer glomerulären Proteinurie sollen auf eine HBV-Infektion untersucht werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Die Diagnose einer HBV-assoziierten GN erfordert den serologischen Nachweis einer HBV-Infektion und Virusreplikation, den Nachweis von HBV-verwandten Proteinantigenen in den glomerulären Immundepots und den Ausschluss anderer Ursachen für eine glomeruläre Erkrankung. Eine HBV-Infektion kann klinisch unauffällig bei normwertigen Leberenzymen, die bei Erhöhung auf eine Leberentzündung und Hepatozytennekrose hindeuten, verlaufen. Um das Ausmaß der Leberschädigung, insbesondere der Fibrose zu beurteilen, kann eine Leberbiopsie notwendig sein (25,27).

Eine HBV-Infektion ist bei Patienten mit MN, IgAN, Kryoglobulinämie und Polyarteriitis nodosa (Kussmaul-Maier-Krankheit) häufig. Daher sollten insbesondere diese Patienten routinemäßig auf diese Infektion untersucht werden. Aufgrund der häufigen Koinfektion sollten Patienten mit hohem Risikoverhalten (z. B. i.v. Drogenmissbrauch, ungeschützter Geschlechtsverkehr) auf HCV- und HIV-Infektionen untersucht werden. Etwa 10 % der HBV-Infizierten sind mit HIV koinfiziert, und 10-30 % sind mit HCV koinfiziert (14). Ein weiterer Grund für das Screening von Patienten mit einer glomerulären Proteinurie auf eine HBV-Infektion ist, dass viele dieser Patienten Kandidaten für eine immunsuppressive Therapie (Glukokortikoide und/oder zytotoxische/immunmodulierende Therapeutika) sein können, die

zu einer Reaktivierung der HBV-Replikation führen kann (siehe Kapitel 2) (26). Eine okkulte HBV-Infektion mit negativem HBs-Antigen und variablem (positivem oder negativem) Anti-HBc kann am besten durch den Nachweis und die Quantifizierung von HBV-DNA mittels PCR bewertet werden (27). Die HBV-DNA-Konzentration im Serum korreliert allerdings wenig mit dem Schweregrad der klinischen Befunde (28,29). HBs oder HBc-Antigen kann gelegentlich in Nierengewebe von Patienten ohne serologischen Nachweis einer HBV-Infektion nachgewiesen werden (30).

8.2.2.2 Prognose

8.4	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Patienten mit chronischer HBV-Infektion sollten als Risikopatienten für die Entwicklung einer CKD angesehen werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Patienten mit einer HBV-Infektion und MN neigen zu einem progredienten Nierenfunktionsverlust. Spontanremissionen sind selten (14,19). Daher sollte bei solchen Patienten eine antivirale Behandlung erwogen werden. Die Wahl der HBV-Behandlung hängt von den spezifischen Manifestationen der (glomerulären) Nierenerkrankung ab. Bei Kindern mit HBV-bedingter MN ist die Spontanremission hoch und es kommt nur selten zu einem Nierenversagen (14,19). Eine HBV-Infektion kann auch das Fortschreiten von IgAN und FSGS begünstigen, dies ist jedoch nicht gut belegt (31–33). Eine Kryoglobulinämie kann mit einer schweren und rapid progressiven glomerulären Erkrankung einhergehen, die häufig von einer Vaskulitis und Nachweis von Halbmonden begleitet ist (24,34). Die Polyarteritis nodosa hat eine besonders schlechte Prognose, wenn eine gleichzeitige HBV-Infektion unbehandelt bleibt (23).

8.2.2.3 Therapieempfehlungen

8.5	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patienten mit replikativer HBV-Infektion (gekennzeichnet durch HBV-DNA-Werte >2000 IU/ml) und GN sollen eine Behandlung mit Nukleos(t)ide-Analoga erhalten, wie sie in den Leitlinien/Empfehlungen für die allgemeine Bevölkerung für HBV-Infektionen empfohlen wird.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
Qualität der Evidenz: niedrig ⊕⊖⊖⊖	(35) (36)	
	Konsensstärke: 100 %	

Aufgrund der schlechten Prognose einer unbehandelten HBV-Infektion (Leberzellkarzinom, Leberzirrhose, GN und/oder Vaskulitis) und der Verfügbarkeit wirksamer antiviraler Therapien sollten alle Patienten für eine antivirale Therapie in Betracht gezogen werden, sofern keine Kontraindikation besteht.

Abwägung von Nutzen und Schaden. Eine chronisch-replikative HBV-Infektion kann durch eine Kombination von serologischen und Virusgenom-Untersuchungen erkannt werden

(25). Eine chronisch-replikative HBV-Infektion kann schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Langzeitkomplikationen (Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom, GN, Vaskulitis) zur Folge haben, insbesondere wenn sie unbehandelt bleibt. Daher und aufgrund der moderaten Risiken einer Schädigung durch die Anti-HBV-Therapie ist die Therapie der replikativen HBV-Infektion anzustreben, auch wenn der Nachweis eines (langfristigen) Nutzens für eine assoziierte glomeruläre Erkrankung (v.a. MN) aufgrund des Mangels an qualitativ hochwertigen RCTs von geringer Evidenz ist.

Die Eradikation oder Kontrolle der HBV-Infektion kann das Outcome der GN verbessern (Beobachtungsstudien, geringe Evidenz). Einige Wirkstoffe, insbesondere Interferon- α (IFN), können die zugrunde liegende glomeruläre Erkrankung verschlechtern. Daher sollte die Behandlung der HBV-assozierten GN mit Nukleos(t)ide-Analoga erfolgen. Nukleos(t)ide-Analoga können die virale Replikation bei einem akzeptablen Maß an unerwünschten Nebenwirkungen günstig beeinflussen (25,37). Eine dauerhafte Heilung der Infektion ist jedoch aufgrund der Biologie des Virus (d. h. Integration in das Wirtsgenom und seine Fähigkeit, in Hepatozyten zu persistieren) derzeit nicht möglich. CKD bei MN kann eine direkte Folge einer chronischen HBV-Infektion sein und bei 25-35 % der Betroffenen zu terminalem Nierenversagen führen, wenn die HBV-Infektion unbehandelt bleibt (14).

Qualität der Evidenz. Eine systematische Suche in der medizinischen Literatur nach RCTs zur Behandlung von Patienten mit HBV-infektionsbedingter GN fand eine kleine ($n = 40$) open-label-Studie bei Kindern mit HBV-assoziierter MN (35). Diese Studie berichtete über keinen der kritischen und wichtigen Endpunkte, die für diese Leitlinie identifiziert wurden (Gesamt mortalität, Nierenversagen, 50 % GFR-Verlust, Malignität, Remission, jährlicher GFR-Verlust). Die Qualität der Evidenz aus dieser RCT war aufgrund Studienungenauigkeit (nur 1 Studie) und des Risikos der Verzerrung gering. Darüber hinaus wurde die unterstützende Literatur für diese Empfehlung aus Beobachtungsstudien abgeleitet, deren Sicherheit der Evidenz aufgrund von Verzerrungen durch das Design als gering eingestuft wurde. Die Gesamtqualität der Evidenz wurde als gering eingestuft.

Werte und Präferenzen. Diese Empfehlung legt einen höheren Wert auf die Vermeidung schwerwiegender, potenziell lebensbedrohlicher Komplikationen einer ungebremsen HBV-Virusreplikation und einen geringeren Wert auf die Nebenwirkungen, Kosten und Unannehmlichkeiten einer Behandlung mit Nukleos(t)ide-Analoga und der damit verbundenen Überwachung. Nach Einschätzung der Arbeitsgruppe würden sich alle oder fast alle gut informierten Patienten für eine Behandlung mit Nukleos(t)ide-Analoga entscheiden, anstatt auf eine solche Behandlung zu verzichten.

Ressourcenverbrauch und Kosten. Diese Empfehlung wird aufgrund der hohen Kosten für Anti-HBV-Viruswirkstoffe und der Kosten für Tests zur Bewertung des Ansprechens auf die antivirale Therapie erhebliche Kosten verursachen. Diese Kosten können bis zu einem gewissen Grad durch die Vermeidung der Kosten für die Behandlung von Langzeitkomplikationen (wie Leber- oder Nierentransplantation, Dialyse oder NS) ausgeglichen werden. Zur Untersuchung dieser Annahme sind formelle, langfristige Kosten-Nutzen-Analysen erforderlich, insbesondere bei Patienten mit glomerulären Erkrankungen, die als Komplikation der HBV-Infektion angesehen werden.

Überlegungen zur Umsetzung. Die Prävalenz der HBV-Infektion ist in den verschiedenen Regionen der Welt sehr unterschiedlich. Es ist davon auszugehen, dass die Krankheitslast durch glomeruläre Komplikationen einer chronischen HBV-Infektion in den Regionen, in denen die HBV-Infektion endemisch ist, größer ist. Maßnahmen zur Verhinderung des Erwerbs einer HBV-Infektion, wie Impfungen, bessere Hygiene und die Beseitigung von durch Blut

übertragenen Infektionen (z. B. durch Transfusionen oder i.v.-Drogenmissbrauch) sind von entscheidender Bedeutung.

Begründung. Bislang können keine evidenzbasierten Behandlungsempfehlungen für erwachsene Patienten mit replikativer Virusinfektion und glomerulärer Erkrankung gegeben werden, da es an geeigneten RCTs an dieser Bevölkerungsgruppe fehlt. Dennoch stehen heute potente Nukleos(t)ide-Analoga mit Anti-HBV-Aktivität und wenig Resistenzentwicklung zur Verfügung. Diese gelten weithin als Therapien der Wahl bei HBV-Infektionen (37). Lamivudin weist eine hohe Assoziation mit erworbener Resistenz auf und wird nicht mehr als Ersttherapie empfohlen (25). Pegyliertes IFN wird aufgrund seiner begrenzten Wirksamkeit und der Tendenz, schwere Nebenwirkungen (wie Verschlechterung der GN) hervorzurufen, selten eingesetzt, kann aber in leichteren Fällen mit niedriger Viruslast wirksam sein (25). Kombinationstherapien mit IFN und Nukleos(t)ide-Analoga werden im Allgemeinen nicht empfohlen (25).

Für die Behandlung der chronischen HBV-Infektion stehen inzwischen mehrere Medikamente zur Verfügung (Entecavir, Tenofovir Disoproxil, Tenofovir Alafenamid, Adefovir, Telbivudin). Die Wirksamkeit dieser Medikamente bei HBV-Infektionen wurde in RCTs untersucht (25). Es konnte jedoch nur eine RCT zur Behandlung von HBV-bedingter MN identifiziert werden (35). Es handelte sich um eine offene, kontrollierte Studie mit IFN bei HBV-bedingter MN bei Kindern, die kurzfristige positive Effekte und eine 40 prozentige Serokonversionsrate von HBe sowie eine Verbesserung der Proteinurie zeigte. Nebenwirkungen waren häufig. Diese Studie wurde als qualitativ niedrig und potenziell verzerrt eingestuft. Beobachtungsstudien bei Erwachsenen stimmen jedoch mit diesen Ergebnissen überein (38). Es wurden keine RCTs mit Nukleos(t)id-Analoga berichtet. Es wurden mehrere Meta-Analysen und Beobachtungsstudien veröffentlicht (39–42). In einer Meta-Analyse von 6 Studien (1 RCT) wurden IFN und Lamivudin mit oder ohne begleitende Glukokortikoide verglichen. Es zeigte sich unter der Therapie mit IFN und Lamvudin eine höhere Proteinurie-Remissionsrate und verbesserte HbeAg-Clearance als Zeichen der Kontrolle der Virusreplikation. Glukokortikoide allein wurden als unwirksam eingestuft (42). Die Analyse von Yang et al. beschränkte sich auf HBV-assozierte MN und umfasste drei Studien mit IFN und zwei Studien mit Nukleosidanaloga (39). Die antivirale Behandlung war der Kontrolle in Bezug auf die vollständige oder teilweise Remission der Proteinurie und die HbeAg-Clearance überlegen. Zwischen Nukleosidanaloga und IFN wurde kein Unterschied im Outcome festgestellt, aber es wurden keine direkten Vergleiche der beiden antiviralen Therapien durchgeführt. Schwerwiegende extrarenale Nebenwirkungen wurden häufig bei IFN-behandelten Patienten beobachtet. Das Auftreten von Arzneimittelresistenzen war bei Nukleosidanaloga (Lamivudin) häufig. Eine anhaltendes Therapieansprechen wurde bei 60 % der mit IFN behandelten Patienten und bei 85 % der mit Nukleosidanaloga behandelten Patienten beobachtet. Eine spontane Virusremission zeigte sich bei etwa 6 % der Kontrollpersonen. Ein ähnlich günstiges Ansprechen auf eine antivirale Therapie wurde in einer kleinen, offenen, unkontrollierten Studie bei HBV-bedingter kryoglobulinämischer Vaskulitis beobachtet (24).

Es wurden nur wenige Studien zur antiviralen Behandlung von HBV-Infektionen bei Patienten mit IgAN oder FSGS durchgeführt. Beobachtungs-Kohortenstudien deuten auf den Nutzen einer Kombination aus Lamivudin und Glukokortikoiden bei inaktiver HBV-Infektion und IgAN hin (43). Der Einsatz von CNIs wurde bei der Behandlung HBV-assoziierter glomerulärer Erkrankungen (MN und FSGS) vorgeschlagen (44,45). CNI können bei Patienten mit glomerulären und anderen Autoimmunerkrankungen bei Vorliegen einer HBV-Infektion

sicher eingesetzt werden, da diese Wirkstoffe die virale Replikation durch Hemmung des HBV-Zelleintritts verringern, ohne die Aktivität des Natrium-Taurocholat-cotransportierenden Polypeptids (NTCP) zu beeinträchtigen (46,47). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Sulodexid in Kombination mit einer antiviralen Therapie (Entecavir) eine additive positive Wirkung auf die Proteinurie bei HBV-bedingten MN hat, möglicherweise über einen die Komplementaktivierung hemmenden Mechanismus (48).

Die Behandlung von Patienten mit HBV-Infektion und MN sollte gemäß den Standardrichtlinien für die klinische Praxis bei HBV-Infektionen durchgeführt werden, die den Nachweis einer replikativen Virusinfektion (HBeAg-Positivität und/oder virale DNA-Werte von >2000 IU/ml) erfordern (13,25). Die Nephrotoxizität einiger Nukleos(t)ide-Analoga (insbesondere Adefovir und Tenofovir) sollte bedacht werden. Bei Patienten mit CKD (aufgrund von GN oder anderweitig) oder NS können Dosisanpassungen dieser Wirkstoffe erforderlich sein (37).

8.6	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	6. Therapien mit pegyliertem Interferon sollen nicht zur Behandlung von Patienten mit HBV-Infektion und GN eingesetzt werden. 7. Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid oder Rituximab können die HBV-Replikation begünstigen und sollen bei Patienten mit unbehandelter HBV-Infektion und GN vermieden werden. 8. Eine Therapie mit Rituximab und Cyclophosphamid soll bei Patienten mit gleichzeitiger HBV-Infektion und Anti-PLA ₂ R-Antikörper-vermittelter MN so lange hinausgezögert werden bis eine anhaltende virologische Remission durch eine Nukleos(t)id-Analogatherapie erreicht wird. 9. Ein Plasmaaustausch kann bei Patienten mit begleitender kryoglobulinämischer Vaskulitis erwogen werden. 10. Kinder mit HBV-Infektion und MN sollten konservativ ohne Immunsuppression behandelt werden, da die Wahrscheinlichkeit einer Spontanremission der Nierenkrankheit hoch ist.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Ad 1. Die Leitlinie der *European Association for Study of the Liver* (EASL) empfiehlt, bei HBV-assoziiertter GN keine IFN-basierten Therapien einzusetzen, da eine IFN-Therapie Autoimmunphänomene bei solchen Patienten verschlimmern könnte (25). In einem Fall trat nach Beginn einer IFN-Therapie eine *de novo* MN auf (49). Die Konsistenz dieses Effekts ist ungewiss, aber da neuere antivirale Regime ein wirksames virales Therapieansprechen mit weniger Nebenwirkungen hervorrufen, kann der Nutzen von IFN-basierten Regimen in Frage gestellt werden.

Ad 2. Die Heterogenität der Patienten mit HBV-Infektion (z. B. Grad der Leberfunktionseinschränkung, Ausmaß der extrahepatischen Beteiligung) macht die Erstellung von Behandlungsrichtlinien für Patienten mit HBV-vermittelten Nierenkrankheiten sehr komplex. Wirkstoffe, die die HBV-Replikation verstärken können (z. B. Glukokortikoide, Alkylantien, Rituximab) und damit die hepatischen Krankheitsmanifestationen verschlechtern, stellen ein Risiko dar (Kapitel 2) (26). Alternative Wirkstoffe wie CNIs, die nur geringe oder gar keine Auswirkungen (oder sogar eine hemmende Wirkung) auf die HBV-Replikation haben, sollten bevorzugt werden (44–47). Bei allen Patienten, die Rituximab erhalten, sollten HBsAg und Core-Antikörper (HBcAb) untersucht werden. Bei positivem

Befund muss in Zusammenarbeit mit der Hepatologie eine Therapie zur Behandlung von HBV eingeleitet werden.

Ad 3. Der Nutzen einer antiviralen Therapie bei Patienten mit gleichzeitiger HBV-Infektion und Anti-PLA2R-Antikörper-vermittelten MN wurde nicht untersucht. Rituximab- oder Cyclophosphamid-basierte Therapien bergen das Risiko einer Verstärkung der HBV-Replikation bei solchen Patienten und sollen vermieden werden, zumindest bis eine anhaltende virologische Remission durch eine Nukleos(t)ide-Analoga-Therapie erreicht worden ist (siehe Kapitel 4) (50). Ein CNI-Regime könnte bei solchen Patienten bevorzugt werden, aber es fehlen Daten, um eine solche Anwendung zu empfehlen. Es ist auch möglich, dass der Zusammenhang zwischen HBV-Infektion und PLA2R+-MN zumindest in einigen Fällen eher zufällig als kausal ist.

Ad 4. Die Rolle des Plasmaaustauschs bei der Behandlung der HBV-bedingten kryoglobulinämischen Vaskulitis ist unklar. Wenn der Plasmaspiegel der Kryoglobuline hoch ist (CryoCrit >5%, >500 mg/dl) und eine symptomatische Vaskulitis vorliegt, könnte ein Austausch mit 5% Albumin oder FFP erwogen werden (24,34).

Ad 5. Das Vorhandensein einer okkulten HBV-Infektion und MN (zirkulierende HBs mit negativem HBs/HBc-Antigen in glomerulären Immun-Ablagerungen) bei Kindern kann eine antivirale Therapie erforderlich machen, da eine Immunsuppression allein unwirksam zu sein scheint (51).

8.2.3 Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)–assoziierte GN

Dieser Abschnitt enthält Vorschläge zur Behandlung von Erwachsenen im Alter von >18 Jahren mit einer HIV-bedingten glomerulären Erkrankung.

Es gibt keine RCTs für HIV-bedingte Nierenerkrankungen. Für eine Zusammenfassung der aktuellen Fragen zu diesem Thema verweisen wir auf die Veröffentlichung der KDIGO HIV *Controversies Conference* (52).

Nach Angaben der AIDS-Organisation der Vereinten Nationen lebten im Jahr 2017 etwa 36,9 Millionen Menschen mit HIV. Im Jahr 2017 erhielten 59 % (KI: 44 %-73 %) aller mit HIV lebenden Menschen Zugang zu einer Behandlung (52). Eine kürzlich durchgeführte Überprüfung von HIV-bedingten Nierenerkrankungen, die durch verschiedene GFR-Schätzformeln (MDRD, CKD-EPI und Cockcroft-Gault) definiert wurden, zeigte, dass das Vorhandensein von Nierenkrankheiten je nach Formel und Region in der Welt variiert, aber tatsächlich ein wachsendes Problem im Rahmen der HIV-Pandemie darstellt (siehe Abbildung 1) (53,54).

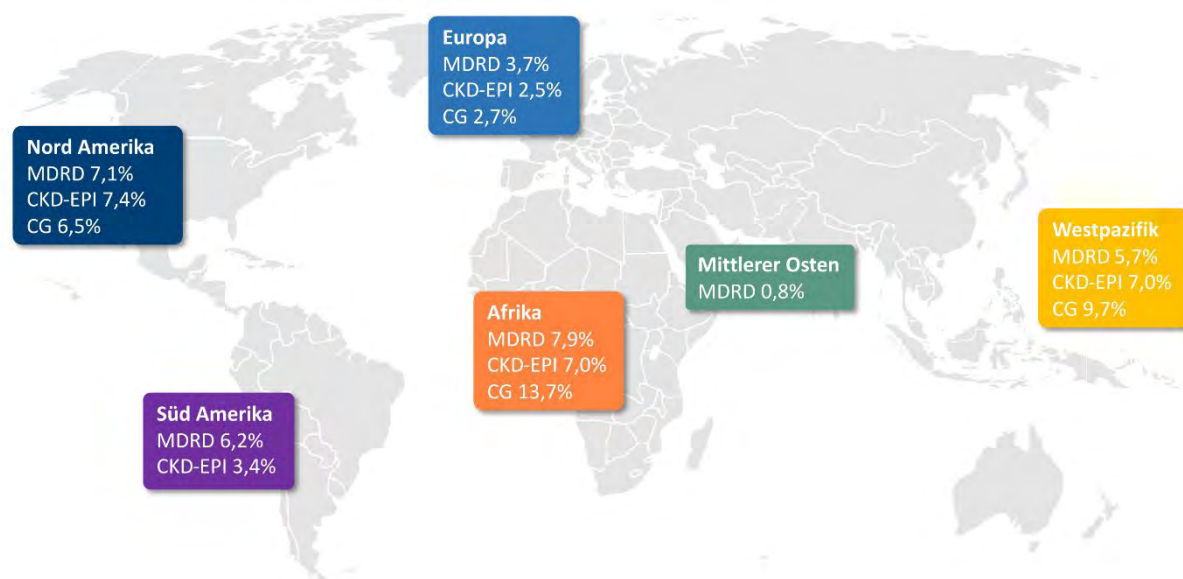


Abbildung 1. Die globale Verteilung von CKD assoziiert mit einer HIV-Infektion. Adaptiert nach Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018;13:e0195443.447. CG, Cockcroft-Gault; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; HIV, Human Immunodeficiency Virus; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease. © Weltkarte: Titus JP – shutterstock.com

8.2.3.1 Diagnose

8.7	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Bei HIV-assoziiertem Nierenerkrankung sollte eine Nierenbiopsie zur Beurteilung der Erkrankung und Steuerung der Therapie durchgeführt werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Die KDIGO *Controversies Conference* schlug eine pathologische Klassifizierung der HIV-bedingten Nierenerkrankung vor, um die verschiedenen Mechanismen der HIV-bedingten Nierenerkrankung hervorzuheben (52).

HIV kann viele Auswirkungen auf die Niere haben. Glomeruläre, interstitielle und vaskuläre Erkrankungen treten bei HIV-Patienten auf. Infektionen, sowohl die eigentliche Infektion als auch die Behandlung, können die Nierenfunktion beeinträchtigen. Herkömmliche Ursachen für Nierenerkrankungen bei Patienten ohne HIV wie hypertensive Nephropathie oder CKD und Diabetes gehören ebenfalls zu den Differentialdiagnosen. Schließlich müssen auch Medikamente zur Behandlung von HIV, zur Immunprophylaxe und zur Behandlung allgemeiner Erkrankungen angepasst werden, wenn sich die Nierenfunktion verschlechtert. Bei Patienten mit HIV-Infektion können viele dieser Pathologien einer HIV-assoziierten Nephropathie (HIVAN) ähneln, aber jede Erkrankung erfordert eine individuelle Therapie (55–57). Ein auf Nierenbiopsie basierender Ansatz soll helfen sowohl die Herausforderungen der Diagnose als auch künftiger Therapien zu bewältigen. Eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit unterstreicht die Komplexität der Biopsiediagnose und die Notwendigkeit einer präzisen Diagnose zur Optimierung der Behandlung (58). Das Spektrum der Nierenbiopsiebefunde bei HIV-Patienten in der heutigen Zeit ist divers. Insgesamt wurden in

einer kürzlichen Studie 26.737 native Biopsien aus den Jahren 2010-2018 retrospektiv überprüft (45); 1,6 % von Patienten mit HIV (Durchschnittsalter: 53 Jahre; 66 % männlich; 58 % schwarz; 25 % weiß; 17 % hispanisch; <1 % asiatisch; 80 % unter antiretroviraler Therapie [ART]; Komorbiditäten eingeschlossen: 57 % Bluthochdruck, 31 % Diabetes, 27 % Hepatitis-C-Koinfektion). Schlussfolgerung der Studie: Die ART hat die Landschaft der HIV-assoziierten Nierenkrankheit in Richtung diverser Immunkomplex-GNs, diabetischer Nephropathie und nicht-kollabierender Glomerulosklerose verändert, aber sie hat die HIV-assoziierte Nephropathie nicht ausgerottet.

Podozytopathie ist eine häufige Läsion im Glomerulus bei HIV-Infektion und kann die Form einer kollabierenden Glomerulopathie (HIVAN) (insbesondere bei Patienten mit afrikanischem genetischem Hintergrund), FSGS ohne kollabierende Merkmale (FSGS-UC) oder MCD annehmen (58–60). Viele Immunkomplex-vermittelte Erkrankungen wurden ebenfalls im Zusammenhang mit HIV beschrieben, darunter IgAN, lupusähnliche GN, MN und MPGN (58). Da in diesen Fällen keine Gewissheit über die HIV-Kausalität besteht, wurde empfohlen, den Begriff HIV-assoziierte Immunkomplex-Nierenerkrankung (HIVICK) nicht mehr zu verwenden. Bestimmte Gene, wie z. B. APOL1, können das Risiko für FSGS und HIVAN erhöhen, nicht aber für die Immunkomplexerkrankung bei HIV. Die Pathologie der Biopsie ist unabhängig von genetischen Varianten (61). Es werden weitere Daten über genetische Faktoren benötigt (Tabelle 3)(62).

Tabelle 3. Lebenszeitrisko für HIVAN oder FSGS-UC im Zusammenhang mit HIV und Anzahl der APOL1-Risikoallele. Adaptiert nach Seminars in Nephrology, Band 35, Ausgabe 3, Dummer PD, Limou S, Rosenberg AZ, et al. APOL1 kidney disease risk variants: an evolving landscape, Seiten 222-236, 2015, veröffentlicht von Elsevier (62). APOL1, Apolipoprotein L1; ART, antiretrovirale Therapie; FSGS-UC, fokale segmentale Glomerulosklerose-unbestimmter Ursache; HIV, humanes Immunschwächevirus; HIVAN, HIV-assoziierte Nephropathie.

	Gesamthäufigkeit der Krankheit	APOL1 0 Risiko-Allelen	APOL1 1 Risiko-Allele	APOL1 2 Risiko-Allelen
		~42%	~45%	~13%
HIVAN (ohne ART)	10% 1:10	2,5% 1:40	4% 1:25	50% 1:2
HIV-FSGS	0,8% 1:125	0,2% 1:500	0,3% 1:333	4.25% 1:24
HIV+FSGS	Keine Daten	Keine Daten	Keine Daten	Keine Daten

Eine tubulointerstitielle Erkrankung kann bei HIVAN auftreten, sie kann aber auch auf Medikamente zurückzuführen sein oder eine Reaktion auf eine Infektion darstellen. Vor der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) waren Gefäßerkrankungen häufiger (63,64). Mehr als ein Drittel der HIV-Patienten, bei denen eine Nierenbiopsie durchgeführt wurde, hatten eine diabetische Nephropathie oder MN, MPGN oder IgAN oder ein anderes Muster einer Immunkomplex-GN (55,65). Das seltene diffus infiltrative Lymphozytose-Syndrom (DILS)-, das bei HIV-Patienten auftritt, wurde als Ursache für Nierenschäden bei HIV gemeldet (66). Eine HIV-bedingte thrombotische Mikroangiopathie wurde als Ersterkrankung bei HIV gemeldet (63,64) und ist mit Hämaturie und Proteinurie verbunden. Der Mechanismus dieser Erkrankung ist unklar, scheint aber mit dem ADAMTS-13-Spiegel in Verbindung zu stehen (67).

8.2.3.2 Prognose

8.8	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	Die Faktoren, die zum langfristigen Outcome einer HIV-assoziierten GN beitragen, sollten in einem Schwerpunktzentrum beurteilt werden, da diese vielfältig sind. Zu den wichtigen Faktoren zählen Persistenz der Virusreplikation, Ansprechen auf eine antivirale Behandlung, genetische Prädisposition (z. B. APOL1-Risikoallele), Koinfektion mit anderen Viren und Entwicklung einer Immunkomplexerkrankung oder thrombotischen Mikroangiopathie.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

Es gibt keine RCTs, um eine Prognose zu erstellen. Eine Zusammenfassung der zu berücksichtigenden Faktoren findet sich unten (siehe Abbildung 2) (52). Wenige Daten zeigen, dass komorbide Erkrankungen (HBV, HCV, TB und Syphilis) die Langzeitprognose beeinträchtigen können (68–72). AKI ist auch ein Risikofaktor für das langfristige Fortschreiten von CKD bei HIV (73). Ob die APOL1-Risikoallele bei Patienten westafrikanischer Abstammung mit HIVAN routinemäßig untersucht werden sollten, bleibt unklar.

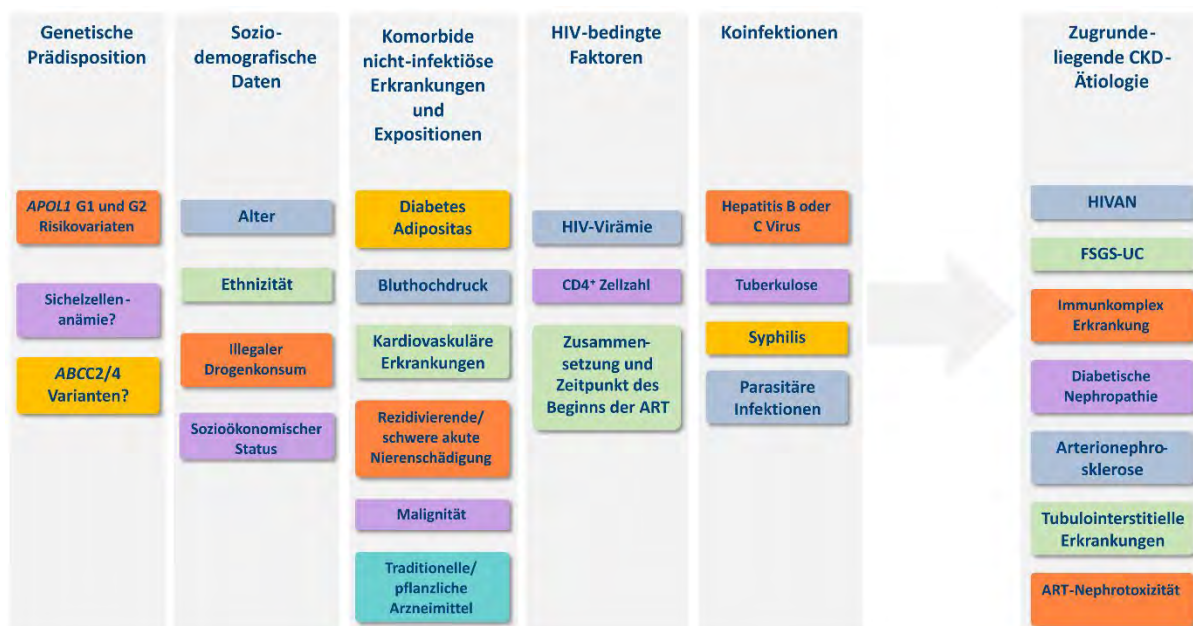


Abbildung 2. Risikofaktoren und zugrundeliegende Ätiologien von CKD bei HIV-positiven Personen. Adaptiert nach (52) Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2018;93:545-559, [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(17\)30823-2/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(17)30823-2/fulltext), Copyright a 2017, International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. Dies ist ein Open-Access-Artikel unter der CC BY-NC-ND-Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). 445 ABCC, ATP-binding cassette transporter proteins; APOL1, Apolipoprotein L1; ART, antiretrovirale Therapie; CKD, chronische Nierenerkrankung; FSGS-UC, fokale segmentale Glomerulosklerose-unbestimmter Ursache; HIV, humanes Immundefizienz-Virus; HIVAN, HIV-assoziierte Nephropathie.

8.2.3.3 Therapieempfehlungen

8.9	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei allen Patienten mit HIV und CKD, insbesondere bei bioptisch nachgewiesener HIV-assoziiierter Nephropathie (HIVAN), soll eine antiretrovirale Therapie unabhängig von der CD4-Zahl und angepasst an die Nierenfunktion eingeleitet werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
Qualität der Evidenz: niedrig ⊕⊖⊖⊖	(74-77)	
	Konsensstärke: 100 %	

Das Vorliegen einer CKD ist keine Kontraindikation für eine antiretrovirale Therapie (ART) der HIV-Infektion. Aktuelle Konsensusdaten, die auf zwei großen RCTs zum Zeitpunkt des Beginns einer ART beruhen, nämlich Strategic Timing of Anti-Retroviral Treatment (START) und Early Anti-retroviral Treatment and/or Early Isoniazid Prophylaxis Against Tuberculosis in HIV-infected Adults (TEMPRANO), belegen den Nutzen eines frühen Beginns der ART zum Zeitpunkt der Diagnose, unabhängig von der CD4-Zahl (74,75). Die Arbeitsgruppe ist der Ansicht, dass der Nutzen das Risiko überwiegt, um diese Empfehlung zu unterstützen und Patienten mit solchen Infektionen legen ebenfalls großen Wert auf eine frühzeitige Behandlung, wenn dies möglich ist.

Abwägung von Nutzen und Schaden. Diese Empfehlungen ergeben sich aus dem Nutzen der ART in der HIV-Literatur und den Daten von geringer Qualität, die die Extrapolation auf Patienten mit GN zu unterstützen scheint.

Qualität der Evidenz. Die Qualität der Evidenz ist gering, es gibt keine RCTs an Patienten mit HIVAN. Die Evidenz zur Unterstützung dieser Empfehlung ist indirekt, da sie in der allgemeinen HIV-Population und in Beobachtungsstudien durchgeführt wurden.

Werte und Präferenzen. Die Arbeitsgruppe legte mehr Wert auf die Minimierung der schädlichen Auswirkungen der HIV-Infektion und weniger Wert auf das Risiko von unerwünschten Ereignissen (Nieren und nicht-Nieren) im Zusammenhang mit der ART und der Nierenbiopsie.

Ressourcenverbrauch und Kosten. Eine HIV-Behandlung zur Verhinderung von Nierenschädigungen ist kostengünstiger als eine Nierentransplantation und eine Nierenersatztherapie.

Überlegungen zur Umsetzung. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen nicht genügend Informationen vor, um Entscheidungen auf der Grundlage des Geschlechts oder des ethnischen Hintergrunds zu treffen.

Begründung. Zurzeit gibt es keine RCTs, die HIV-bedingte Nierenerkrankungen untersuchten (78). Daten deuten darauf hin, dass eine ART-Therapie bei HIV-bedingter Nierenerkrankung vorteilhaft ist. Bei Patienten mit HIV sind Proteinurie und/oder eine verminderte Nierenfunktion mit einer erhöhten Mortalität und schlechterem Outcome verbunden (79). Daten aus mehreren RCTs deuten darauf hin, dass die ART sowohl zur Erhaltung als auch zur Verbesserung der Nierenfunktion bei Patienten ohne CKD mit HIV beiträgt (61,78,80,81). Ein Rückgang der HI-Viruslast während der ART ist mit einer

Verbesserung der Nierenfunktion und ein Anstieg der Viruslast ist mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion verbunden (62,82,83).

Die Behandlung von HIV-bedingter Niereninsuffizienz wird meist von der HIVAN extrapoliert. Beobachtungsstudien, Daten aus unkontrollierten oder retrospektiven Studien (74,75,78,84–86) und Daten aus einer RCT (87) deuten darauf hin, dass die HAART (definiert als ART-Kombinationstherapie mit ≥ 3 Wirkstoffen) sowohl für die Erhaltung als auch für die Verbesserung der Nierenfunktion bei Patienten mit HIVAN von Vorteil ist. Seit der Einführung der HAART in den 1990er Jahren ist auch die Inzidenz von HIVAN erheblich zurückgegangen (88). In einer multivariaten Analyse wurde das HIVAN-Risiko durch den Einsatz von HAART um 60 % gesenkt, und kein Patient entwickelte eine HIVAN, wenn die HAART vor der Entwicklung des erworbenen Immundefizienzsyndroms (AIDS) eingeleitet worden war (88). Der Einsatz von HAART wurde auch mit einem verbesserten Nierenüberleben bei Patienten mit HIVAN in Verbindung gebracht (89).

Die antivirale Therapie wurde mit einer Verbesserung der GFR bei HIV-Patienten mit niedrigen CD4-Lymphozytenzahlen und eingeschränkter Nierenfunktion in Verbindung gebracht, was für einen unabhängigen Beitrag der HIV-1-Replikation zur CKD bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung spricht (90). Frühe Beobachtungsstudien deuteten auch auf einen Nutzen von ACEi hin (91). Mehrere retrospektive Beobachtungs- oder unkontrollierte Studien, die vor oder während der Anfangsphase der ART durchgeführt wurden, berichteten über unterschiedliche Erfolge beim Einsatz von Glukokortikoiden bei Patienten mit HIV-assoziierten Nierenerkrankungen (89,92,93). Es gibt nur eine Studie, in der Cyclosporin bei 15 Kindern mit HIV und NS eingesetzt wurde (94). Diese frühen Beobachtungsstudien deuten auf einen Nutzen von ACEi und Glukokortikoiden bei HIV-vermittelten Nierenerkrankungen hin, aber die Studien wurden vor der Einführung der ART durchgeführt; und in der Ära der modernen HAART-Therapie ist nicht bekannt, ob dieser Nutzen im Rahmen des aktuellen Managements bestehen bleibt (91). Es gibt keine RCT, die den Wert einer ART-Therapie bei Patienten mit HIVAN bewertet (78). Es gibt nur sehr niedrige Evidenz dafür, dass ART bei Patienten mit HIV-assoziiertem Immunkomplex-Nierenerkrankung (vormals HIVICK) und thrombotischen Mikroangiopathien von Nutzen sein kann (95–98). Aber andere Daten deuten darauf hin, dass eine antivirale Therapie bei HIV-assoziiertem Immunkomplex-Nierenerkrankung nicht spezifisch von Vorteil ist (55).

Mit ART sind die Ergebnisse von Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, die gleichen wie bei HIV-negativen Patienten (97). Patienten mit HIV können sich einer Transplantation als therapeutische Option unterziehen.

8.10	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Der Einsatz von Glukokortikoiden als Zusatztherapie bei HIVAN sollte individuell erwogen werden, da die langfristigen Risiken und Vorteile nicht bekannt sind.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	
	Konsensstärke: 100 %	

In einer Studie bei HIVAN wurde die herkömmliche ART mit einer ART plus einer Glukokortikoidtherapie (1 mg/kg bis 60 mg) und einer ACEi- oder ARB-Therapie verglichen. Diese Studie zeigte einen signifikanten Anstieg der GFR, und eine verringerte interstitielle Entzündung, jedoch vermehrte unerwünschte Ereignisse (Infektionen und Gesamtmortalität) (99). Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien überein, die gezeigt haben, dass

Glukokortikoide die renale Funktion bei HIVAN verbessert haben (86,91,100). Das Risiko von Glukokortikoiden gegenüber dem Nutzen muss jedoch individuell abgewogen werden.

8.3 Literatur

1. Glassock RJ, Alvarado A, Prosek J, Hebert C, Parikh S, Satoskar A, et al. Staphylococcus-related glomerulonephritis and poststreptococcal glomerulonephritis: why defining “post” is important in understanding and treating infection-related glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2015 Jun;65(6):826–32.
2. Montseny JJ, Meyrier A, Kleinknecht D, Callard P. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature. *Med Baltim.* 1995 Mar;74(2):63–73.
3. Iwata Y, Ohta S, Kawai K, Yamahana J, Sugimori H, Ishida Y, et al. Shunt nephritis with positive titers for ANCA specific for proteinase 3. *Am J Kidney Dis.* 2004 May;43(5):e11-6.
4. Boils CL, Nasr SH, Walker PD, Couser WG, Larsen CP. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015 Jun;87(6):1241–9.
5. Griffin KA, Schwartz MM, Korbet SM. Pulmonary-renal syndrome of bacterial endocarditis mimicking Goodpasture’s syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1989 Oct;14(4):329–32.
6. Satoskar AA, Nadasdy G, Plaza JA, Sedmak D, Shidham G, Hebert L, et al. Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis mimicking IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Nov;1(6):1179–86.
7. Nasr SH, D’Agati VD. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a new twist on an old disease. *Nephron Clin Pr.* 2011;119(1):c18-25; discussion c26.
8. Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Zoller A, et al. Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Jan;22(1):187–95.
9. Haas M, Racusen LC, Bagnasco SM. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a report of 13 cases with common ultrastructural features. *Hum Pathol.* 2008 Sep;39(9):1309–16.
10. Kapadia AS, Panda M, Fogo AB. Postinfectious glomerulonephritis: Is there a role for steroids? *Indian J Nephrol.* 2011 Apr;21(2):116–9.
11. Okuyama S, Wakui H, Maki N, Kuroki J, Nishinari T, Asakura K, et al. Successful treatment of post-MRSA infection glomerulonephritis with steroid therapy. *Clin Nephrol.* 2008 Oct;70(4):344–7.
12. Khalighi MA, Wang S, Henriksen KJ, Bock M, Keswani M, Meehan SM, et al. Revisiting post-infectious glomerulonephritis in the emerging era of C3 glomerulopathy. *Clin Kidney J.* 2016 Jun;9(3):397–402.
13. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med.* 2009 Jan 20;150(2):104–10.
14. Kupin WL. Viral-Associated GN: Hepatitis B and Other Viral Infections. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep 7;12(9):1529–33.

15. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009 Feb;50(2):227–42.
16. Raveendran N, Beniwal P, D’Souza AV, Tanwar RS, Kimmatkar P, Agarwal D, et al. Profile of glomerular diseases associated with hepatitis B and C: A single-center experience from India. *Saudi J Kidney Transpl.* 2017 Apr;28(2):355–61.
17. Hou JH, Zhu HX, Zhou ML, Le WB, Zeng CH, Liang SS, et al. Changes in the Spectrum of Kidney Diseases: An Analysis of 40,759 Biopsy-Proven Cases from 2003 to 2014 in China. *Kidney Basel.* 2018 Feb;4(1):10–9.
18. Shah AS, Amarapurkar DN. Spectrum of hepatitis B and renal involvement. *Liver Int.* 2018 Jan;38(1):23–32.
19. Lai KN, Li PK, Lui SF, Au TC, Tam JS, Tong KL, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med.* 1991 May 23;324(21):1457–63.
20. Xie Q, Li Y, Xue J, Xiong Z, Wang L, Sun Z, et al. Renal phospholipase A2 receptor in hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Am J Nephrol.* 2015;41(4–5):345–53.
21. Dong HR, Wang YY, Cheng XH, Wang GQ, Sun LJ, Cheng H, et al. Retrospective Study of Phospholipase A2 Receptor and IgG Subclasses in Glomerular Deposits in Chinese Patients with Membranous Nephropathy. *PLoS One.* 2016;11(5):e0156263.
22. Zhou TB, Jiang ZP. Is there an association of hepatitis B virus infection with minimal change disease of nephrotic syndrome? A clinical observational report. *Ren Fail.* 2015 Apr;37(3):459–61.
23. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev.* 2016 Jun;15(6):564–70.
24. Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, Mauro E, Castelnovo L, Casarin P, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie - GISC. *Dig Liver Dis.* 2016 Jul;48(7):780–4.
25. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370–98.
26. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015 Jan;148(1):221-244 e3.
27. Makvandi M. Update on occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2016 Oct 21;22(39):8720–34.
28. Tan Z, Fang J, Lu JH, Li WG. HBV serum and renal biopsy markers are associated with the clinicopathological characteristics of HBV-associated nephropathy. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(11):8150–4.
29. Jiang W, Liu T, Dong H, Xu Y, Liu LQ, Guan GJ, et al. Relationship Between Serum DNA Replication, Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Hepatitis B Virus-associated Glomerulonephritis with Severe Proteinuria by Lamivudine Plus Adefovir Dipivoxil Combination Therapy. *Biomed Env Sci.* 2015 Mar;28(3):206–13.

30. Kong D, Wu D, Wang T, Li T, Xu S, Chen F, et al. Detection of viral antigens in renal tissue of glomerulonephritis patients without serological evidence of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Int J Infect Dis.* 2013 Jul;17(7):e535-8.
31. Lai KN, Lai FM, Tam JS. IgA nephropathy associated with chronic hepatitis B virus infection in adults: the pathogenetic role of HBsAG. *J Pathol.* 1989 Apr;157(4):321-7.
32. Recent Advances in IgA nephropathy. Singapore: World Scientific; 2009.
33. Iida H, Izumino K, Asaka M, Fujita M, Takata M, Sasayama S. IgA nephropathy and hepatitis B virus. IgA nephropathy unrelated to hepatitis B surface antigenemia. *Nephron.* 1990;54(1):18-20.
34. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Fervenza FC, Cacoub P, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Primer.* 2018 Aug 2;4(1):11.
35. Lin CY. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. *Kidney Int.* 1995 Jan;47(1):225-30.
36. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS), S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion, Version 4.0, Stand 28.06.2021, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-011>, Zugriff am 14.03.2024.
37. Elewa U, Sandri AM, Kim WR, Fervenza FC. Treatment of hepatitis B virus-associated nephropathy. *Nephron Clin Pr.* 2011;119(1):c41-9; discussion c49.
38. Lisker-Melman M, Webb D, Di Bisceglie AM, Kassianides C, Martin P, Rustgi V, et al. Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: treatment with recombinant human alpha-interferon. *Ann Intern Med.* 1989 Sep 15;111(6):479-83.
39. Yang Y, Ma YP, Chen DP, Zhuo L, Li WG. A Meta-Analysis of Antiviral Therapy for Hepatitis B Virus-Associated Membranous Nephropathy. *PLoS One.* 2016;11(9):e0160437.
40. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Sep 1;24(5):781-8.
41. Yi Z, Jie YW, Nan Z. The efficacy of anti-viral therapy on hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2011 Jun;10(2):165-73.
42. Zhang Y, Zhou JH, Yin XL, Wang FY. Treatment of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010 Feb 14;16(6):770-7.
43. Fang J, Li W, Tan Z, Li D. Comparison of prednisolone and lamivudine combined therapy with prednisolone monotherapy on carriers of hepatitis B virus with IgA nephropathy: a prospective cohort study. *Int Urol Nephrol.* 2014 Jan;46(1):49-56.
44. Wang L, Ye Z, Liang H, Zhang B, Xu L, Feng Z, et al. The combination of tacrolimus and entecavir improves the remission of HBV-associated glomerulonephritis without enhancing viral replication. *Am J Transl Res.* 2016;8(3):1593-600.

45. Javaid MM, Khatri P, Subramanian S. Should antiviral monotherapy with nucleotide analogs be the primary treatment option for focal segmental glomerulosclerosis-related nephrotic syndrome in chronic hepatitis B infection? *Saudi J Kidney Transpl.* 2018 Jun;29(3):714–8.
46. Shimura S, Watashi K, Fukano K, Peel M, Sluder A, Kawai F, et al. Cyclosporin derivatives inhibit hepatitis B virus entry without interfering with NTCP transporter activity. *J Hepatol.* 2017 Apr;66(4):685–92.
47. Piaserico S, Messina F, Russo FP. Managing Psoriasis in Patients with HBV or HCV Infection: Practical Considerations. *Am J Clin Dermatol.* 2019 Jun 20;20(6):829–45.
48. Yang Y, Ma L, Wang C, Kong D, Wang Y, Mei C. Effectiveness of sulodexide might be associated with inhibition of complement system in hepatitis B virus-associated membranous nephropathy: An inspiration from a pilot trial. *Eur J Intern Med.* 2016 Jul;32:96–104.
49. Tsai MS, Chen JH, Fang YW, Yang AH, Chang CH. Membranous nephropathy induced by pegylated interferon alpha-2a therapy for chronic viral hepatitis B. *Clin Nephrol.* 2012 Jun;77(6):496–500.
50. Berchtold L, Zanetta G, Dahan K, Mihout F, Peltier J, Guerrot D, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Hepatitis B Virus-Associated PLA2R-Positive Membranous Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2018 Mar;3(2):486–91.
51. Liu T, Yang S, Yue Z, Kuang Y, Guan W, Sun L. Clinical and pathological characteristics of 5 children with HBV surface antigen (HBsAg)-negative hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *J Clin Virol.* 2015 May;66:1–5.
52. Swanepoel CR, Atta MG, D’Agati VD, Estrella MM, Fogo AB, Naicker S, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2018 Mar;93(3):545–59.
53. Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, Effa EE, Noubiap JJ, Salako BL, et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195443.
54. UNAIDS, www.UNAIDS.org, Zugriff am 14.3.2024.
55. Lucas GM, Jing Y, Sulkowski M, Abraham AG, Estrella MM, Atta MG, et al. Hepatitis C viremia and the risk of chronic kidney disease in HIV-infected individuals. *J Infect Dis.* 2013 Oct 15;208(8):1240–9.
56. Shen TC, Huang KY, Chao CH, Wang YC, Muo CH, Wei CC, et al. The risk of chronic kidney disease in tuberculosis: a population-based cohort study. *QJM.* 2015 May;108(5):397–403.
57. Wen YK, Chen ML. Crescentic glomerulonephritis associated with miliary tuberculosis. *Clin Nephrol.* 2009 Mar;71(3):310–3.
58. Kudose S, Santoriello D, Bombardieri AS, Stokes MB, Batal I, Markowitz GS, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era. *Kidney Int.* 2020;97(5):1006–16.

59. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, Hogan JJ, Nachman PH, Tang SCW, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 Feb;95(2):268–80.
60. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 Feb;95(2):281–95.
61. Atta MG, Estrella MM, Kuperman M, Foy MC, Fine DM, Racusen LC, et al. HIV-associated nephropathy patients with and without apolipoprotein L1 gene variants have similar clinical and pathological characteristics. *Kidney Int.* 2012 Aug;82(3):338–43.
62. Dummer PD, Limou S, Rosenberg AZ, Heymann J, Nelson G, Winkler CA, et al. APOL1 Kidney Disease Risk Variants: An Evolving Landscape. *Semin Nephrol.* 2015 May;35(3):222–36.
63. Ahmed S, Siddiqui RK, Siddiqui AK, Zaidi SA, Cervia J. HIV associated thrombotic microangiopathy. *Postgrad Med J.* 2002 Sep;78(923):520–5.
64. Sarmiento M, Balcells ME, Ramirez P. Thrombotic microangiopathy as first manifestation of acute human immunodeficiency virus infection: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2016 Jun 7;10:152.
65. Mocroft A, Neuhaus J, Peters L, Ryom L, Bickel M, Grint D, et al. Hepatitis B and C co-infection are independent predictors of progressive kidney disease in HIV-positive, antiretroviral-treated adults. *PLoS One.* 2012;7(7):e40245.
66. Yoo J, Baumstein D, Kuppachi S, Singh A, Chander PN. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome presenting as reversible acute kidney injury associated with Gram-negative bacterial infection in patients with newly diagnosed HIV infection. *Am J Kidney Dis.* 2011 May;57(5):752–5.
67. Atta MG, Estrella MM, Skorecki KL, Kopp JB, Winkler CA, Wasser WG, et al. Association of APOL1 Genotype with Renal Histology among Black HIV-Positive Patients Undergoing Kidney Biopsy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Feb 5;11(2):262–70.
68. Beckerman P, Bi-Karchin J, Park AS, Qiu C, Dummer PD, Soomro I, et al. Transgenic expression of human APOL1 risk variants in podocytes induces kidney disease in mice. *Nat Med.* 2017 Apr;23(4):429–38.
69. Fu Y, Zhu JY, Richman A, Zhang Y, Xie X, Das JR, et al. APOL1-G1 in Nephrocytes Induces Hypertrophy and Accelerates Cell Death. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr;28(4):1106–16.
70. Kruzel-Davila E, Shemer R, Ofir A, Bavli-Kertselli I, Darlyuk-Saadon I, Oren-Giladi P, et al. APOL1-Mediated Cell Injury Involves Disruption of Conserved Trafficking Processes. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr;28(4):1117–30.
71. Ma L, Chou JW, Snipes JA, Bharadwaj MS, Craddock AL, Cheng D, et al. APOL1 Renal-Risk Variants Induce Mitochondrial Dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr;28(4):1093–105.
72. Palau L, Menez S, Rodriguez-Sanchez J, Novick T, Delsante M, McMahon BA, et al. HIV-associated nephropathy: links, risks and management. *HIV AIDS Auckl.* 2018;10:73–81.

73. Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, Mosiane P, Dickens C, Dix-Peek T, et al. APOL1 Risk Variants Are Strongly Associated with HIV-Associated Nephropathy in Black South Africans. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Nov;26(11):2882–90.
74. Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):795–807.
75. Temprano Anrs Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):808–22.
76. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen, Version 4.0, Stand 30.06.2019, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/048-011>, Zugriff am 14.03.2024.
77. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, Version 8.0, Stand 31.12.2021, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/055-001>, Zugriff am 14.03.2024.
78. Szczech LA, Gupta SK, Habash R, Guasch A, Kalayjian R, Appel R, et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):1145–52.
79. Cohen SD, Kimmel PL. Immune complex renal disease and human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol*. 2008 Nov;28(6):535–44.
80. Booth JW, Hamzah L, Jose S, Horsfield C, O'Donnell P, McAdoo S, et al. Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. *Nephrol Dial Transpl*. 2016 Dec;31(12):2099–107.
81. Fine DM, Perazella MA, Lucas GM, Atta MG. Kidney biopsy in HIV: beyond HIV-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2008 Mar;51(3):504–14.
82. Gerntholtz TE, Goetsch SJ, Katz I. HIV-related nephropathy: a South African perspective. *Kidney Int*. 2006 May;69(10):1885–91.
83. Han TM, Naicker S, Ramdial PK, Assounga AG. A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. *Kidney Int*. 2006 Jun;69(12):2243–50.
84. Choi AI, Li Y, Parikh C, Volberding PA, Shlipak MG. Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-infected. *Kidney Int*. 2010 Sep;78(5):478–85.
85. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva, Switzerland; 2014.
86. Yahaya I, Uthman OA, Uthman MM. Interventions for HIV-associated nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;(1):CD007183.

87. Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG, Cohen MH, Gange SJ, Gooze L, et al. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 15;39(8):1199–206.
88. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006 Nov 30;355(22):2283–96.
89. Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK, Szczech LA, Mupere E, Bosch RJ, et al. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS*. 2008 Feb 19;22(4):481–7.
90. Krawczyk CS, Holmberg SD, Moorman AC, Gardner LI, McGwin G, H. I. V. Outpatient Study Group. Factors associated with chronic renal failure in HIV-infected ambulatory patients. *AIDS*. 2004 Nov 5;18(16):2171–8.
91. Gupta SK, Parker RA, Robbins GK, Dube MP. The effects of highly active antiretroviral therapy on albuminuria in HIV-infected persons: results from a randomized trial. *Nephrol Dial Transpl*. 2005 Oct;20(10):2237–42.
92. Gupta SK, Smurzynski M, Franceschini N, Bosch RJ, Szczech LA, Kalayjian RC, et al. The effects of HIV type-1 viral suppression and non-viral factors on quantitative proteinuria in the highly active antiretroviral therapy era. *Antivir Ther*. 2009;14(4):543–9.
93. Longenecker CT, Scherzer R, Bacchetti P, Lewis CE, Grunfeld C, Shlipak MG. HIV viremia and changes in kidney function. *AIDS*. 2009 Jun 1;23(9):1089–96.
94. Ingulli E, Tejani A, Fikrig S, Nicastri A, Chen CK, Pomrantz A. Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children. *J Pediatr*. 1991 Nov;119(5):710–6.
95. Babut-Gay ML, Echard M, Kleinknecht D, Meyrier A. Zidovudine and nephropathy with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med*. 1989 Nov 15;111(10):856–7.
96. Ifudu O, Rao TK, Tan CC, Fleischman H, Chirgwin K, Friedman EA. Zidovudine is beneficial in human immunodeficiency virus associated nephropathy. *Am J Nephrol*. 1995;15(3):217–21.
97. Kirchner JT. Resolution of renal failure after initiation of HAART: 3 cases and a discussion of the literature. *AIDS Read*. 2002 Mar;12(3):103–5, 110–2.
98. Szczech LA, Edwards LJ, Sanders LL, van der Horst C, Bartlett JA, Heald AE, et al. Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases. *Clin Nephrol*. 2002 May;57(5):336–41.
99. Smith MC, Austen JL, Carey JT, Emancipator SN, Herbener T, Gripshover B, et al. Prednisone improves renal function and proteinuria in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med*. 1996 Jul;101(1):41–8.
100. Sury K, Perazella MA. The Changing Face of Human Immunodeficiency Virus-Mediated Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019 May;26(3):185–97.

Kapitel 9

Immunoglobulin- und Komplementvermittelte glomeruläre Erkrankungen mit dem Schädigungsmuster einer membranproliferativen Glomerulonephritis (MPGN)

Kapitel 9 Immunoglobulin- und Komplement-vermittelte glomeruläre Erkrankungen mit dem Schädigungsmuster einer membranoproliferativen Glomerulonephritis (MPGN)

Inhalt von Kapitel 9

9.0	Empfehlungen.....	9-1
9.1	Diagnose	9-2
9.2	Therapieempfehlungen	9-9
9.2.1	Therapieempfehlungen für ICGN	9-9
9.2.2	Therapieempfehlungen für C3-GN	9-11
9.3	Wichtige Forschungsfragen	9-12
9.4	Literatur	9-13

Dieses Kapitel behandelt die Diagnostik und Therapie der Erkrankungen vom Schädigungsmuster der membranoproliferativen Glomerulonephritis. Zugrunde gelegt wurden die Empfehlungen der Leitlinie von KDIGO 2021. Für die Empfehlungen wurde Literatur aus einer Recherche von Leitlinien/systematischen Reviews/Metaanalysen zugrunde gelegt.

9.0 Empfehlungen

9.1	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	1. Patienten mit Immunkomplex-vermittelter GN (ICGN) sollten auf ursächliche Grunderkrankungen untersucht werden. Mögliche Ursachen für ein membranoproliferatives Läsionsmuster sind in der Tabelle 1 aufgeführt. 2. Patienten mit GN und monoklonalen Immunglobulinablagerungen (PGNMID) sollten auf eine hämato-onkologische Grunderkrankung/Malignität untersucht werden 3. Patienten ab 50 Jahren mit ED C3GN sollten auf monoklonale Gammopathie untersucht werden (siehe Abbildung 2) 4. Wenn nach einer umfassenden Untersuchung keine zugrunde liegende Ätiologie für die ICGN gefunden wird, sollten sowohl eine Störung im Komplementsystem als auch die Ursachen der Störung gesucht werden (siehe Abbildung 3) 5. Eine infektionsbedingte oder postinfektiöse GN sollte differentialdiagnostisch bedacht werden, bevor die Diagnose C3-Glomerulopathie (C3GN) gestellt wird	

9.2	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	1. Wenn die Ursache der ICGN bekannt ist, sollte sich die Therapie nach der zugrunde liegenden Erkrankung richten (siehe Abbildung 1). 2. Eine ICGN, ob idiopathisch oder sekundär, sollte immer mittels CKD-Therapie und nur bei entzündlicher oder immunologischer Aktivität in der Nierenbiopsie immunsuppressiv behandelt werden. 3. Bei Patienten mit idiopathischer ICGN, einer großen Proteinurie und/oder aktivem Sediment und/oder reduzierter GFR (aber ohne Halbmonde in der Biopsie) sollte eine zeitlich begrenzte Behandlung mit Glukokortikoiden und ggf. eine weitere immunsuppressive Therapie versucht werden. 4. Patienten mit rasch progredienter idiopathischer ICGN (mit Nachweis von Halbmonden) sollten mit hochdosierten Glukokortikoiden und Cyclophosphamid (bei Kindern und Jugendlichen bevorzugt Rituximab) behandelt werden. 5. Bei Patienten mit idiopathischer ICGN mit bioptisch gesicherter Chronizität und fehlendem Aktivitätsnachweis sollte nur eine CKD-Therapie durchgeführt werden. 6. Patienten, die auf die in 3 und 4 empfohlenen Behandlungsansätze nicht ansprechen, sollten für eine klinische Studie in Betracht gezogen werden, sofern diese verfügbar ist.	
9.3	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	1. Patienten sollten, sofern verfügbar, in eine klinische Studie eingeschlossen werden. 2. Liegt keine monoklonale Gammopathie vor, sollte die C3GN mit MMF in Kombination mit Glukokortikoiden oder Eculizumab unter Berücksichtigung der Krankheitsschwere, -progredienz, eGFR, Proteinurie, und Histologie behandelt werden.	

9.1 Diagnose

MPGN wird nicht als Krankheit, sondern als eine glomeruläre Schädigung mit membrano-proliferativem Muster in der Lichtmikroskopie definiert. In diesem Kapitel wird die Bewertung und Behandlung von glomerulären Erkrankungen erörtert, die häufig ein membranoproliferatives Schädigungsmuster aufweisen, einschließlich der C3-Glomerulopathie (C3G) (1).

Die Behandlung der MPGN hängt von der Identifizierung der zugrunde liegenden Ursache ab. In den meisten Fällen ist die MPGN-Läsion auf die Ablagerung von Immunglobulinen und Komplement in Form von Immunkomplexen (sekundär zu einer zugrundeliegenden Infektion oder einem Autoimmunprozess) oder monoklonalen Immunglobulinen oder auf eine Dysregulation des alternativen Komplementwegs zurückzuführen.

In einigen wenigen Fällen einer durch Immunkomplexe vermittelten MPGN kann trotz umfangreicher Untersuchungen keine erkennbare Ursache gefunden werden. Dies kann bei Kindern und jungen Erwachsenen der Fall sein, ist bei Erwachsenen aber selten. Bei diesen Patienten spricht man von einer "idiopathischen" Immunkomplex-vermittelten MPGN oder einer Immunkomplex-vermittelten MPGN unbekannter Ätiologie.

Da frühere kontrollierte Studien Patienten einschlossen, die auf der alten und inzwischen verworfenen elektronenmikroskopischen Klassifizierung von MPGN und nicht auf

der aktuellen Klassifizierung basieren, die die Immunfluoreszenzmikroskopie in Kombination mit der vermuteten Krankheitspathobiologie verwendet, gibt es keine ausreichende Evidenz, um Empfehlungen für die Behandlung der verschiedenen Krankheiten mit MPGN-Histologie zu geben. Daher wurden Praxis-Empfehlungen im Expertenkonsens formuliert unter Einbeziehung der vorhandenen Evidenz, die bei der klinischen Entscheidungsfindung für diese Patienten helfen sollen.

Nomenklatur

Das membranoproliferative Muster der GN ist ein lichtmikroskopisches Muster der Nierenschädigung, das vor allem durch eine erhöhte Anzahl intraglomerulärer Zellen und eine diffuse Verdickung der glomerulären Kapillarwände gekennzeichnet ist. Das klinische Erscheinungsbild ist nicht spezifisch, und die Patienten weisen häufig eine Proteinurie (häufig in Verbindung mit NS), Bluthochdruck, glomeruläre Hämaturie und eine eingeschränkte Nierenfunktion auf. Ein Komplementverbrauch (C3 und/oder C4) ist häufig. Ein MPGN-Schadensbild kann bei vielen unterschiedlichen Erkrankungen gefunden werden (siehe Tabelle 1). Die Identifizierung der krankheitsspezifischen pathogenen Mechanismen ist entscheidend für eine angemessene Behandlung.

Tabelle 1. Ursachen für ein membranoproliferatives Läsionsmuster. CFB, Komplementfaktor B; CFH, Komplementfaktor H; CFHR5, Komplement Faktor H-verwandtes Protein 5; CFI, Komplementfaktor I; DDD, Dense Deposit Disease; HCV, Hepatitis-C-Virus; HUS, hämolytisch-urämisches Syndrom; Ig, Immunoglobulin; MPGN, membranoproliferative Glomerulonephritis; POEMS, Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein, Hautveränderungen; SLE, systemischer Lupus erythematosus; TTP, thrombotische thrombozytopenische Purpura.

Immunoglobulin- /Immunkomplex- vermittelt	Ablagerung von Antigen-Antikörper-Immunkomplexen als Folge einer Infektion:
	Viral: Hepatitis C (einschließlich HCV-assoziierten gemischten Kryoglobulinämien), Hepatitis B Bakteriell: Endokarditis, infizierter ventrikulo-atrialer Shunt, viszerale Abszesse, Lepra, Meningokokkenmeningitis Protozoen/andere Infektionen: Malaria, Schistosomiasis, Mykoplasmen, Leishmaniose, Filariose, Histoplasmose
	Ablagerung von Immunkomplexen als Folge einer Autoimmunerkrankung:
	SLE Sjögren-Syndrom Rheumatoide Arthritis Mischkollagenose (MCTD)
	Ablagerung von monoklonalem Ig als Folge einer monoklonalen Gammopathie aufgrund einer Plasmazell- oder B-Zell-Erkrankung
	Fibrilläre Glomerulonephritis
	Idiopathisch

Komplement-vermittelt	C3-Glomerulonephritis und C3 DDD: Mutationen in komplementregulierenden Proteinen: CFH, CFI, CFHR5 Mutationen in Komplementfaktoren: C3 Antikörper gegen Komplementfaktoren: Nephritis Faktor C3, C4 und C5 Antikörper gegen Komplementregulationsproteine: CFH, CFI, CFB C4-Glomerulonephritis und C4-DDD
Membranoproliferatives Muster ohne Immunkomplexe oder Komplement	• Heilungsphase von HUS/TTP • Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (Anticardiolipin-Ak)) • POEMS-Syndrom • Strahlen-Nephritis • Nephropathie in Zusammenhang mit einer Knochenmarktransplantation • Medikamenten-assoziierte thrombotische Mikroangiopathien • Sichelzellanämie und Polyzythämie • Dysfibrinogenämie und andere pro-thrombotische Zustände • Antitrypsin-Mangel

Membranoproliferative Läsionen wurden in der Vergangenheit anhand der Lage der Ablagerungen in der elektronenmikroskopischen Untersuchung wie folgt klassifiziert:

- MPGN Typ I (MPGN I) – charakterisiert durch subendotheliale und mesangiale elektronendichte Immunglobulin- und C3-Ablagerungen
- MPGN Typ II (MPGN II – Dense Deposit Disease [DDD]) - gekennzeichnet durch elektronendichte intramembranöse Komplement-Ablagerungen
- MPGN vom Typ III – gekennzeichnet durch subepitheliale und subendotheliale Ablagerungen

Diese historische Klassifizierung basierte nicht auf der Pathogenese der Erkrankung, so dass unterschiedliche Erkrankungen unter der Sammelbezeichnung MPGN zusammengefasst wurden.

Fortschritte in unserem Verständnis der zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen, die zur Entwicklung eines membranoproliferativen Musters der Nierenschädigung beitragen, haben zu einer neuen, auf der Pathobiologie basierenden Klassifizierung geführt. Diese neue Klassifizierung beruht auf einem in der Immunfluoreszenzuntersuchung nachweisbaren Ablagerungsmuster. Die Ablagerungen werden wie folgt definiert: vorwiegend Immunglobulin (monoklonal), polyklonales Immunglobulin und Komplement oder vorwiegend Komplement (siehe Abbildung 1) (2,3).

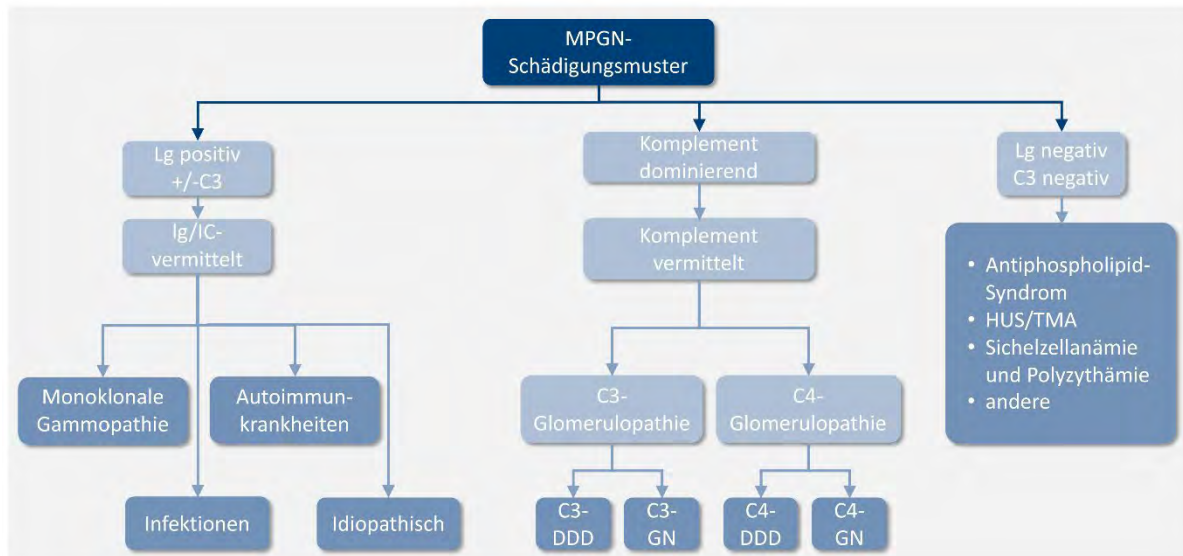


Abbildung 1. Pathophysiologie der membranoproliferativen Läsionen. Pathophysiologie der membranoproliferativen Läsionen: DDD, dense deposit disease; GN, Glomerulonephritis; HUS, hämolytisches Syndrom; IC, Immunkomplex; Ig, Immunglobulin; MPGN, membranoproliferative Glomerulonephritis; TMA, thrombotische Mikroangiopathie.

Auf der Grundlage der Immunfluoreszenzbefunde kann die MPGN grob in eine immunfluoreszenznegative Untergruppe, eine komplementdominante Untergruppe und eine Immunglobulin-dominante Untergruppe mit oder ohne Komplement-Ablagerungen unterteilt werden. Wenn die MPGN positiv für Immunglobulin ist, sollte unabhängig vom Vorhandensein von Komplement eine Untersuchung auf Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie durchgeführt werden. Die komplementdominante MPGN wird weiter in C3- und C4-Glomerulopathie unterteilt. Bei einem komplementdominanten Muster soll der alternative Komplementweg untersucht werden. Das Fehlen bzw. oder der nur marginale Nachweis von Ig oder C3 deuten auf eine TMA hin.

Das Vorhandensein einer MPGN-Läsion bedeutet, dass der pathogene Prozess bereits seit einiger Zeit besteht. Andere Schädigungsmuster wie endokapillär proliferative GN, mesangioproliferative GN und extrakapillär proliferierende GN (mit Halbmondbildung) können als Ergebnis desselben Prozesses auftreten. Daher hängt die Art der Läsion, die anfänglich in der Lichtmikroskopie zu sehen ist, zum Teil vom Zeitpunkt der Nierenbiopsie im Verhältnis zur Chronizität der Erkrankung ab (4).

Immunkomplex-vermittelte GN (ICGN) mit einem MPGN-Muster

ICGN ist durch die Ablagerung von Immunkomplexen gekennzeichnet, die sowohl polyklonale Immunglobuline als auch Komplement enthalten (jedoch keine IgAN-Charakteristika erfüllen). Diese Läsion resultiert klassischerweise aus einer chronischen Antigenämie mit oder ohne zirkulierende Immunkomplexe. ICGN kann sich mit dem MPGN-Schädigungsmuster oder anderen proliferativen glomerulären Läsionen manifestieren.

ICGN ist in der Regel auf folgende Ursachen zurückzuführen:

- **Infektionen:** Hepatitis C- und B-Virusinfektionen gehören zu den häufigsten Ursachen für ICGN, aber auch bakterielle und Protozoen-Infektionen können eine ICGN verursachen.

- **Autoimmunität:** ICGN kann mit bestimmten Autoimmunkrankheiten wie SLE, Sjögren-Syndrom und rheumatoider Arthritis assoziiert sein.

GN mit monoklonalen Immunglobulinablagerungen

Bei Patienten mit monoklonalen Gammopathien werden proliferative Muster der Nierenschädigung als Folge von Ablagerungen monoklonaler Immunglobuline beobachtet. Diese Störungen werden selten bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen wie dem Multiplen Myelom, der Waldenström-Makroglobulinämie oder dem B-Zell-Lymphom gefunden. Sie treten häufiger im Rahmen einer indolenten klonalen, plasmazellulären oder lymphozytären Erkrankung auf und können als monoklonale Gammopathie von renaler Signifikanz (MGRS) klassifiziert werden (5). Die Nierenschädigung resultiert aus der direkten glomerulären Ablagerung des monoklonalen Immunglobulins. Andere Krankheitsbilder umfassen die immunotaktoide Glomerulopathie, die kryoglobulinämischen GNs vom Typ I und II und die proliferative GN mit monoklonalen Ig-Ablagerungen (PGNMID). Bemerkenswert ist, dass in etwa 70 % der Fälle von PGNMID kein Klon nachgewiesen werden kann (6). Jeder Typ kann anhand der Verteilung und des ultrastrukturellen Aussehens der Ablagerungen (d. h. amorph oder organisiert) durch Elektronenmikroskopie unterschieden werden (7). Eine vollständige Diskussion dieser Entitäten würde den Rahmen dieser Leitlinie sprengen.

Glomerulonephritis mit C3- oder C4-dominanten Ablagerungen

C3G ist eine seltene Entität, die durch eine C3-dominante Glomerulonephritis (proliferative histologische Läsion mit C3-Ablagerungen, die um mindestens zwei Größenordnungen größer sind als alle anderen Immunreaktionen) in der Immunfluoreszenz definiert ist (8). Diese Kategorie umfasst sowohl die DDD als auch die neuere Bezeichnung C3-Glomerulonephritis (C3GN) (9). Während die DDD durch hochgradig elektronendichte osmophile, vorwiegend intramembranöse Ablagerungen definiert ist, ist die C3GN durch mesangiale und kapilläre Wandablagerungen von geringerer Intensität gekennzeichnet. Andere C3-dominante glomeruläre Läsionen (z. B. infektionsbedingte GN) müssen ausgeschlossen werden. Maskierte monoklonale Immunglobulin-Ablagerungen sollten bei Patienten mit einem C3GN-Muster in Betracht gezogen werden, wenn die Immunfluoreszenz eine geringe Menge an Immunglobulin und zusätzlich C3-Ablagerungen zeigt. Immunfluoreszenzstudien an paraffineingebettetem Gewebe nach Pronaseverdau können glomeruläre Ablagerungen von monoklonalem Ig aufdecken (10). Ein MPGN-Muster wird bei C3GN nur selten beobachtet und ein Komplementverbrauch liegt nur in etwa 50 % der Fälle vor (11,12). Der zugrundeliegende Störungsmechanismus von C3GN wird als Folge einer Dysregulation des alternativen Komplementwegs vermutet (13). Eine ähnliche Entität der komplementvermittelten GN, die durch eine ausgeprägte C4d-Färbung gekennzeichnet ist, aber keine oder nur minimale C3- oder Immunglobulinablagerungen in der Immunfluoreszenz aufweist wurde als C4-Glomerulopathie (C4GN) beschrieben (14). Weitere Studien zur zugrunde liegenden Pathogenese sind erforderlich.

9.1	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	1. Patienten mit Immunkomplex-vermittelter GN (ICGN) sollten auf ursächliche Grunderkrankungen untersucht werden. Mögliche Ursachen für ein membranoproliferatives Läsionsmuster sind in der Tabelle 1 aufgeführt. 2. Patienten mit GN und monoklonalen Immunglobulinablagerungen (PGNMID) sollten auf eine hämato-onkologische Grunderkrankung/Malignität untersucht werden 3. Patienten ab 50 Jahren mit ED C3GN sollten auf monoklonale Gammopathie untersucht werden (siehe Abbildung 2) 4. Wenn nach einer umfassenden Untersuchung keine zugrunde liegende Ätiologie für die ICGN gefunden wird, sollten sowohl eine Störung im Komplementsystem als auch die Ursachen der Störung gesucht werden (siehe Abbildung 3) 5. Eine infektionsbedingte oder postinfektiöse GN sollte differentialdiagnostisch bedacht werden, bevor die Diagnose C3-Glomerulopathie (C3GN) gestellt wird	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

Ad 1: Zunächst sind Infektionen wie HBV- und HCV-Infektionen, chronische bakterielle Infektionen (z. B. Endokarditis, Shunt-Nephritis, Abszesse), Pilzinfektionen und, insbesondere wenn Patienten aus Endemieländern stammen, parasitäre Infektionen (z. B. Bilharziose, Echinokokkose, Malaria) zu berücksichtigen und auszuschließen. Eine Streptokokken-Serologie sollte bei Patienten mit einer Infektion in der jüngeren Vergangenheit durchgeführt werden. Des Weiteren sind Autoimmunerkrankungen wie SLE, Sjögren-Syndrom oder rheumatoide Arthritis in Betracht zu ziehen. Neben der Autoimmunität kann auch eine zugrunde liegende Immunanomalie ein Auslöser für ICGN sein. Die ICGN kann mit einer bösartigen Erkrankung einhergehen. Daher sollten die empfohlenen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen durchgeführt werden.

Ad 2. Patienten mit proliferativer GN mit monoklonalen Ig-Ablagerungen, wie durch Immunfluoreszenz festgestellt, sollten unabhängig vom Alter auf ein hämatologisches Malignom oder eine indolente Plasmazell- oder Lymphozytenerkrankung untersucht werden (inkl. Serum- und Urin-Proteinelektrophorese, Serum- und Urin-Immunfixation, Messung der (freien) Leichtketten). Es sollte ggf. eine hämatologische Beratung erfolgen, um das Vorhandensein eines zugrundeliegenden B-Zell-/Plasmazellklons, der das monoklonale Immunglobulin produziert, weiter zu untersuchen (5). Die Zusammenarbeit mit einem Hämatologen ist nicht nur wichtig, um diese Patienten weiter abzuklären (z. B. mit einer Knochenmarksbiopsie, falls angezeigt), sondern auch, um eine zielgerichtete Tumorthherapie zu ermöglichen.

Ad 3. C3GN in seiner klassischen Form ist eine Erkrankung von Kindern und jungen Erwachsenen (15,16). Sie entsteht durch Autoantikörper- (Nephritis-Faktor-) vermittelte Dysregulation der Enzymkomplexe des alternativen Komplementwegs oder anderer Schlüsselproteine des Komplementwegs und in geringerem Maße auf Basis von Genmutationen von Faktor H, Faktor I, Komplementfaktor-H-verwandten (CFHR) Proteinen oder C3 (13). Es wurde ein Zusammenhang zwischen der Produktion eines monoklonalen Proteins bei älteren Erwachsenen und der Entwicklung einer C3GN beschrieben (12,17). Bei Patienten über 50 Jahren mit C3GN liegt die Prävalenz einer monoklonalen Gammopathie zwischen 31 % und 83 % im Vergleich zu etwa 3 % bei gleichaltrigen Kontrollen (12). Allerdings

wurde C3GN mit einem assoziierten zirkulierenden monoklonalen Protein gelegentlich bei Patienten im Alter von 20 bis 47 Jahren festgestellt, was zeigt, dass die Krankheit eine große Altersspanne betrifft (15). Die Assoziation beruht auf epidemiologischen Befunden, da bei den meisten Patienten keine direkten Beweise für eine monoklonale Gammopathie als Ursache einer C3GN vorliegen. Es hat jedoch den Anschein, dass eine Reihe von monoklonalen Proteinen komplementstörende Eigenschaften in erster Linie durch direkte Aktivierung des alternativen Komplementwegs aufweisen (17). Pilot-Daten deuten darauf hin, dass eine therapeutische Strategie, die auf den Klon abzielt, einen Behandlungsvorteil für eine Paraprotein-assoziierte C3GN bieten kann. Daher sollten ältere Patienten mit C3GN auf eine klonale B-Zell-Störung hin untersucht werden (18).

Ad 4. Die Daten sprechen für eine Rolle der Komplementdysregulation bei ICGN (19,20). Darüber hinaus zeigen Daten aus Kohortenstudien, dass sich die klassische C3GN als ICGN maskieren kann, wenn zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie ein infektiöser Auslöser vorliegt (15). Eine vollständige Komplementuntersuchung umfasst eine Bewertung der gesamten Komplementaktivität, die Messung der Serumspiegel von Komplementproteinen und in ausgewählten Fällen ein Screening auf Autoantikörper gegen komplementregulierende Proteine sowie genetische Untersuchungen (siehe Tabelle 2).

Ad 5. Sowohl bei infektionsbedingter GN (d. h. bei Vorliegen einer aktiven Infektion) als auch bei postinfektiöser GN (d. h. bei Patienten mit einer vorausgegangenen Infektion, die abgeklungen ist) wird davon ausgegangen, dass es sich um nicht wiederkehrende, akute Krankheitsprozesse handelt. Die Behandlung zielt darauf ab, die Infektion zu beseitigen und gleichzeitig die Nierenfunktion zu erhalten. Eine Immunsuppression ist meist nur in extremen Fällen (d. h. bei einem schnell fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion und/oder einer glomerulären Erkrankung mit Halbmonden) nötig und sollte nur erfolgen, wenn die gleichzeitige Infektion kontrolliert ist.

Tabelle 2. Evaluation des alternativen Komplementwegs. Adaptiert nach Kidney International, Band 89, Ausgabe 2, Angioi A, Fervenza FC, Sethi S, et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders, Seiten 278-288. (21).

‡Das Vorhandensein einer zirkulierenden monoklonalen Gammopathie ist unter dem Alter von 50 Jahren weniger häufig. Der Nachweis eines monoklonalen Proteins hängt von der Empfindlichkeit des verwendeten Assays ab. †Bei einigen Komplementtests kann eine Überweisung an Spezial-/Forschungslaboratorien erforderlich sein, und die Interpretation von Komplementtests kann eine Beratung durch Experten erfordern. AP50, Aktivierung des alternativen Komplementwegs 50%; Bb, aktivierter Faktor B; C3d, Komplementkomponente 3d; C4d, Komplementkomponente 4d; CFB, Komplementfaktor B; CFH, Komplementfaktor H; CFHR1-5, Komplementfaktor H-verwandtes Protein 1-5; CFI, Komplementfaktor I; CH50, hämolytische Komplementaktivität 50%; FB, Faktor B; FH, Faktor H; FI, Faktor I; Ig, Immunglobulin; IgA, Immunglobulin A; IgG, Immunglobulin G; IgM, Immunglobulin M; MLPA, Multiplex-Ligations-abhängige Sondenamplifikation; sMAC, löslicher Membranangriffskomplex.

Funktionelle Untersuchungen	CH50, AP50, FH-Funktion
Quantifizierung von Komplementkomponenten und Regulatoren	C3, C4, FI, FH, FB, Properdin
Messung der Komplementaktivierung	C3d, Bb, sMAC
Auto-Antikörper	Anti-FH, Anti-FB, Nephritis-Faktoren (C3, C4, C5)
Genetische Tests	C3, CFH, CFI, CFB und CFHR1-5 MLPA
Plasmazellerkrankungen (‡)	Freie Leichtketten im Serum, Serum- und Urinelektrophorese und Immunfixation (+)

Immunfluoreszenznachweis in Nierenbiopsien	IgA, IgG, IgM, C1q, C3, Fibrinogen, Kappa, Lambda, C4d (normalerweise helles C3, negatives oder minimales Ig, negatives C4d)

9.2 Therapieempfehlungen

9.2.1 Therapieempfehlungen für ICGN

Frühere Leitlinien befürworteten den Einsatz von oralem Cyclophosphamid oder MMF in Kombination mit niedrig dosierten Glukokortikoiden bei ICGN, insbesondere bei Patienten mit idiopathischer Erkrankung und NS und/oder schnell fortschreitendem Verlauf.

Die Fortschritte im Verständnis der zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen, die zu einer Änderung der Nomenklatur geführt haben, haben auch die Heterogenität früherer Krankheitskohorten deutlich gemacht. Außerdem ist die idiopathische ICGN bei Erwachsenen eine Ausnahme-Diagnose. Die Daten sprechen nicht mehr für die Anwendung einer breiten Immunsuppression, wie sie früher empfohlen wurde, sondern für einen individuelleren Ansatz. Die optimale Behandlung vieler Erkrankungen, die ein MPGN-Verletzungsmuster aufweisen, muss jedoch noch definiert werden. Sofern nicht anders angegeben, beruhen die nachstehenden Experten-Empfehlungen auf sehr unzureichender Evidenz und eher auf klinischer Erfahrung. Die Behandlung wird häufig durch den Schweregrad der Proteinurie und der Nierenfunktionseinschränkung beeinflusst und bestimmt.

9.2	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	1. Wenn die Ursache der ICGN bekannt ist, sollte sich die Therapie nach der zugrunde liegenden Erkrankung richten (siehe Abbildung 1). 2. Eine ICGN, ob idiopathisch oder sekundär, sollte immer mittels CKD-Therapie und nur bei entzündlicher oder immunologischer Aktivität in der Nierenbiopsie immunsuppressiv behandelt werden. 3. Bei Patienten mit idiopathischer ICGN, einer großen Proteinurie und/oder aktivem Sediment und/oder reduzierter GFR (aber ohne Halbmonde in der Biopsie) sollte eine zeitlich begrenzte Behandlung mit Glukokortikoiden und ggf. eine weitere immunsuppressive Therapie versucht werden. 4. Patienten mit rasch progredienter idiopathischer ICGN (mit Nachweis von Halbmonden) sollten mit hochdosierten Glukokortikoiden und Cyclophosphamid (bei Kindern und Jugendlichen bevorzugt Rituximab) behandelt werden. 5. Bei Patienten mit idiopathischer ICGN mit bioptisch gesicherter Chronizität und fehlendem Aktivitätsnachweis sollte nur eine CKD-Therapie durchgeführt werden. 6. Patienten, die auf die in 3 und 4 empfohlenen Behandlungsansätze nicht ansprechen, sollten für eine klinische Studie in Betracht gezogen werden, sofern diese verfügbar ist.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

Ad 1. Nach der Identifizierung des zugrundeliegenden Auslösers der ICGN besteht die wirksamste Therapie darin, den primären Krankheitsprozess zu behandeln (Tabellen 1). Darüber hinaus profitieren alle Patienten mit ICGN wahrscheinlich von der üblichen CKD-

Therapie, die auch für Patienten mit anderen aktiven glomerulären Erkrankungen empfohlen werden (siehe Kapitel 2).

Ad 2. Bei Patienten mit indolenter ICGN kann es zu später Diagnosestellung im Krankheitsverlauf kommen, sodass die aktive Entzündung bereits abgeklungen ist. Solche Patienten können ein blandes Urinsediment mit einer variablen Proteinurie und einer eingeschränkten Nierenfunktion aufweisen. Diese Patienten sollten ausschließlich supportiv behandelt werden, es sei denn, die Nierenbiopsie zeigt Anzeichen einer aktiven Entzündung. Bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenkrankheit und schwerer tubulointerstitieller Fibrose in der Nierenbiopsie ist die Wahrscheinlichkeit geringer, dass sie von einer immunsuppressiven Therapie profitieren, selbst wenn noch eine aktive Entzündung in den Nieren vorliegt.

Ad 3. Es gibt keine Belege für einen Nutzen einer immunsuppressiven Therapie bei Erwachsenen. Da es zu einem Fortschreiten der Krankheit kommen kann, wird eine regelmäßige Überwachung des SCr, der Proteinurie und der Urinanalyse empfohlen.

Ebenso liegen keine Daten vor, die Aufschluss über den Schwellenwert für den Beginn einer Immunsuppression zur Behandlung von ICGN (im Sinne der neuen Nomenklatur) bei Kindern geben, die nicht an einem NS erkrankt sind. Die Autoren erkennen an, dass in der Praxis eine Immunsuppression bei Kindern bei niedrigeren Proteinuriewerten eingeleitet werden kann, als dies für Erwachsene erwogen werden würde. Hierbei könnte MMF bevorzugt als glukokortikoidsparende Option genutzt werden.

Prednisolon (oder ein Äquivalent) kann in einer Dosierung von 1 mg/kg/d (Höchstosis von 60-80 mg/d) über 12-16 Wochen verabreicht werden. Bei Patienten, die mit einer Stabilisierung oder Verbesserung der Nierenfunktion oder einer Verringerung der Proteinurie um 30 % ansprechen, wird davon ausgegangen, dass sie zufriedenstellend auf die Anfangstherapie ansprechen. Bei diesen Patienten ist Prednisolon schrittweise zu reduzieren und abzusetzen.

Bei Patienten, bei denen nach 12-16 Wochen eine Verschlechterung der Nierenfunktion und/oder ein Rückgang der Proteinurie um <30% auftritt, wird von einem unbefriedigenden Ansprechen ausgegangen. Bei diesen Patienten ist die Prednisolondosis auf 20 mg/d zu reduzieren und MMF hinzuzufügen. Wenn nach 6-12 Monaten der Kombinationstherapie keine Verbesserung der Nierenfunktion, der Hämaturie oder der Proteinurie eintritt, ist die Therapie abubrechen und eine erneute Nierenbiopsie zu erwägen. Zeigt die Nierenbiopsie weiterhin eine aktive GN, ist eine Behandlung mit Cyclophosphamid oder Rituximab zu erwägen.

Patienten, bei denen eine Kontraindikation für Glukokortikoide besteht oder die nicht bereit sind, Glukokortikoide einzunehmen, können mit einem CNI behandelt werden. Wir raten davon ab, Glukokortikoide über einen längeren Zeitraum zu verwenden, wenn eine glukokortikoidsparende Option verfügbar ist, insbesondere bei Kindern.

Bei Patienten mit anhaltender Krankheitsaktivität trotz mindestens 6 Monaten MMF plus niedrig dosiertem Prednisolon oder nach 3-6 Monaten Cyclophosphamid plus Prednisolon oder Rituximab sollen Glukokortikoide und Immunsuppression abgesetzt und die supportive Therapie fortgesetzt werden.

Ad 4. Die Behandlung sollte mit i.v. Methylprednisolon (1-3 g), gefolgt von oralen Glukokortikoiden und oralem Cyclophosphamid nach einem ähnlichen Schema wie bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis erfolgen (siehe Kapitel 10).

Ad 5. Sofern die Nierenbiopsie keine aktive nekrotisierende Glomerulonephritis (NCGN) oder einen anderen Grund zeigt, der eine Immunsuppression rechtfertigen würde (z. B.

minimale interstitielle Fibrose oder gleichzeitige akute tubulointerstitielle Nephritis), sollten diese Patienten rein supportiv behandelt werden.

9.2.2 Therapieempfehlungen für C3-GN

Eine optimale Behandlungsstrategie mit den derzeit verfügbaren Therapeutika ist für C3GN noch nicht etabliert worden. Expertenmeinungen befürworten die üblichen supportiven Maßnahmen (CKD-Therapie) (siehe Kapitel 2) sowie den Einsatz von Immunsuppression bei mittelschwerer bis schwerer Erkrankung, welche als mäßige bis ausgeprägte Proliferation in der Biopsie und Proteinurie (>2 g/d) definiert wird (22). Diese Meinung basiert in erster Linie auf vier retrospektiven Kohorten und einer Extrapolation von Daten anderer proliferativer Glomerulonephritiden. Kontrollierte Studien sind derzeit nicht verfügbar.

9.3	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	1. Patienten sollten, sofern verfügbar, in eine klinische Studie eingeschlossen werden. 2. Liegt keine monoklonale Gammopathie vor, sollte die C3GN mit MMF in Kombination mit Glukokortikoiden oder Eculizumab unter Berücksichtigung der Krankheitsschwere, -progredienz, eGFR, Proteinurie, und Histologie behandelt werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

Ad 2. Die Behandlung sollte bei den Patienten mit C3GN erwogen werden, die eine Proteinurie >1 g/d und eine Hämaturie aufweisen oder bei denen die Nierenfunktion seit mindestens 6 Monaten abgenommen hat.

Die Wirksamkeit einer immunsuppressiven Behandlung ist bei C3GN unterschiedlich. Medjeral-Thomas et al. berichteten über 32 Patienten mit C3GN, die eine immunsuppressive Behandlung erhielten (Glukokortikoide allein oder in Kombination mit anderen Medikamenten). Die Immunsuppression schien das Fortschreiten der Nierenkrankheit im Vergleich zur Nichtbehandlung nicht zu verringern (23). Ähnliche Ergebnisse erzielten Servais et al. in einer Kohorte von 85 Patienten mit C3GN (20).

Neuere Daten zeigten vielversprechende Ergebnisse für die Behandlung mit MMF. Rabasco et al. berichteten über einen relativen Therapievorteil von MMF in einer Kohorte von 60 Patienten mit C3GN (24). Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 47 Monaten wiesen die 22 Patienten, die MMF plus Glukokortikoide erhielten, im Vergleich zu Patienten, die mit einer anderen Immunsuppression behandelt wurden, geringere Raten von ESKD (0 % gegenüber 16,6 %) und Serum-Kreatinin Verdoppelung (0 % gegenüber 39 %) auf. Darüber hinaus waren die Remissionsraten in der MMF-Gruppe signifikant höher (19 von 22 Patienten gegenüber 9 von 18 Patienten; $P < 0,05$). Das Ansprechen auf die Immunsuppression, das in dieser retrospektiven Kohorte beobachtet wurde, stützt die aktuelle Expertenmeinung zum Behandlungsansatz für C3GN (22).

Ebenso berichteten Avasare et al. über das Nierenoutcome von 30 Patienten mit C3GN nach MMF (25). Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren hatten zwei Drittel der Patienten entweder eine stabilisierte oder verbesserte Nierenfunktion und eine reduzierte Proteinurie. Ravindran et al. berichteten über die Nierenergebnisse einer Subkohorte von 144 Patienten mit C3GN (12). Von 24 Patienten, die MMF erhielten (mediane Nachbeobachtungszeit 9,6 Monate), verbesserten sich bei 3 die Nierenwerte und bei 4 blieb die Erkrankung stabil. Bei fünfzehn Patienten verschlechterte sich die Situation. Schließlich

berichteten Bomback et al. über die Ergebnisse einer Teilkohorte ihrer 111 Patienten mit C3GN (11). Von den 42 Patienten, die MMF erhielten, erreichten 19 entweder eine vollständige oder eine partielle Remission.

Der Nutzen einer terminalen Komplementblockade mit dem monoklonalen Anti-C5-Antikörper Eculizumab ist in randomisierten Studien noch nicht erwiesen. An einer Studie nahmen 3 Patienten mit DDD (darunter 1 Nierentransplantatempfänger) und 3 Patienten mit C3GN (darunter 2 Nierentransplantatempfänger) teil, die bei Studienbeginn alle eine Proteinurie von >1 g/d und/oder ein AKI aufwiesen. Bei Komplementtests wurden bei je einem Patienten pathogene Varianten des Komplementfaktors H (CFH) und CD46 und bei 3 Patienten C3-Nephritis-Faktoren festgestellt. Nach einer 12-monatigen Behandlung mit zweimal wöchentlichem Eculizumab zeigten 3 Patienten eine Verbesserung der Nierenfunktion und/oder der Proteinurie, und bei 1 Patienten mit stabilen Laborparametern konnte eine histopathologische Verbesserung nachgewiesen werden. Eculizumab normalisierte den löslichen C5b-9-Spiegel bei allen Patienten, die zu Beginn der Behandlung erhöhte Werte dieses Biomarkers für die Aktivität des terminalen Signalwegs aufwiesen, was darauf hindeutet, dass er ein potenziell nützlicher Marker für das Ansprechen sein könnte.

In einer kürzlich durchgeführten retrospektiven Studie wurden 26 Patienten mit C3GN über eine mittlere Dauer von 14 Monaten mit Eculizumab behandelt. Davon hatten 6 Patienten (23 %) ein vollständiges klinisches Ansprechen, 6 (23 %) ein partielles klinisches Ansprechen und 14 (54 %) hatten kein Ansprechen. Im Vergleich zu den Patienten mit partiellem oder fehlendem Ansprechen hatten die Responder eine niedrigere eGFR, eine schneller fortschreitende Erkrankung und mehr extrakapilläre Proliferationen in der Nierenbiopsie. Alter, Ausmaß der Nierenfibrose, Häufigkeit von NS und Merkmale der Aktivierung alternativer Signalwege unterschieden sich nicht. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Tatsache, dass Eculizumab hauptsächlich auf die glomeruläre Entzündung abzielt und keine oder nur eine begrenzte Wirkung auf die Komplementdysregulation hat, die für C3GN verantwortlich ist (26).

In Ermangelung guter Evidenz kann der Einsatz von Eculizumab bei Patienten mit fortschreitender Erkrankung, die auf andere Therapien nicht ansprechen, erwogen werden.

Eine kürzlich publizierte Phase II Studie zu dem Faktor B-Inhibitor Iptacopan bei C3GN konnte folgendes zeigen: Insgesamt wurden 27 Patienten (16 aus der Eigen-Nieren Kohorte und 11 aus der Kohorte mit Rekurrenz der C3GN im Nieren-Transplantat) eingeschlossen, die alle die Studie abschlossen. In der Eigennieren-Kohorte sanken die UPCR-Werte vom Ausgangswert bis Woche 12 um 45 % ($P = 0,0003$). In der Transplantations-Kohorte mit C3GN-Relaps sank der mediane C3-Depot-Score bis Tag 84 gegenüber dem Ausgangswert um 2,50 (Skala: 0-12) ($P = 0,03$). Die C3-Serumspiegel normalisierten sich bei den meisten Patienten; die vor der Behandlung beobachtete Komplementhyperaktivität wurde reduziert. Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zählten Hämaturie nach der Biopsie und Hyperkaliämie. Während der Studie traten keine Todesfälle auf (27,28). Zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie stehen die Ergebnisse der Phase 3-Studie aus.

9.3 Wichtige Forschungsfragen

- Weitere Definition der diagnostischen Kriterien für C3G (unter Verwendung von Biomarkern und histologischen Merkmalen).
- RCTs zur Immunsuppression bei Patienten mit vollständig charakterisierter idiopathischer ICGN und C3G ohne monoklonale Gammopathie.

- Rolle des Komplementsystems bei jeder der in diesem Kapitel genannten Krankheiten.
- Optimierung der Bewertung von vermuteter Paraprotein-assoziiierter C3G.
- RCTs von klonorientierter Chemotherapie versus Immunsuppression zur Behandlung der Paraprotein-assoziierten glomerulären Erkrankung.
- Profitieren Patienten mit RPGN oder NS besonders gut von einer Komplementblockade im Vergleich zu chronisch-progredienten Verläufen?
- Ist Leukozyturie ein brauchbarer Biomarker für die Indikation und das Ansprechen einer Komplementblockade?

9.4 Literatur

1. Fervenza FC, Sethi S, Glassock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? *Nephrol Dial Transpl.* 2012 Dec;27(12):4288–94.
2. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol.* 2011 Jul;31(4):341–8.
3. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. *N Engl J Med.* 2012 Mar 22;366(12):1119–31.
4. Lorenz EC, Sethi S, Leung N, Dispenzieri A, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2010 Apr;77(8):721–8.
5. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jan;15(1):45–59.
6. Bhutani G, Nasr SH, Said SM, Sethi S, Fervenza FC, Morice WG, et al. Hematologic characteristics of proliferative glomerulonephritides with nonorganized monoclonal immunoglobulin deposits. *Mayo Clin Proc.* 2015 May;90(5):587–96.
7. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Fervenza FC, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015 Apr;87(4):698–711.
8. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* 2013 Dec;84(6):1079–89.
9. Servais A, Fremeaux-Bacchi V, Lequintrec M, Salomon R, Blouin J, Knebelmann B, et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet.* 2007 Mar;44(3):193–9.
10. Messias NC, Walker PD, Larsen CP. Paraffin immunofluorescence in the renal pathology laboratory: more than a salvage technique. *Mod Pathol.* 2015 Jun;28(6):854–60.
11. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018 Apr;93(4):977–85.
12. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, De Vriese AS, Sethi S. C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2018 Aug;93(8):991–1008.
13. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Mar;15(3):129–43.

14. Sethi S, Quint PS, O'Seaghdha CM, Fervenza FC, Bijol V, Dorman A, et al. C4 Glomerulopathy: A Disease Entity Associated With C4d Deposition. *Am J Kidney Dis.* 2016 Jun;67(6):949–53.
15. Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, Sherwinter J, Stokes MB, Said SM, et al. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Jan;4(1):22–32.
16. Lu DF, McCarthy AM, Lanning LD, Delaney C, Porter C. A descriptive study of individuals with membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Nurs J.* 2007 Jun;34(3):295–302; quiz 303.
17. Chauvet S, Roumenina LT, Aucouturier P, Marinozzi MC, Dragon-Durey MA, Karras A, et al. Both Monoclonal and Polyclonal Immunoglobulin Contingents Mediate Complement Activation in Monoclonal Gammopathy Associated-C3 Glomerulopathy. *Front Immunol.* 2018;9:2260.
18. Chauvet S, Fremeaux-Bacchi V, Petitprez F, Karras A, Daniel L, Burtsey S, et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood.* 2017 Mar 16;129(11):1437–47.
19. Ruggenti P, Daina E, Gennarini A, Carrara C, Gamba S, Noris M, et al. C5 Convertase Blockade in Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Single-Arm Clinical Trial. *Am J Kidney Dis.* 2019 Aug;74(2):224–38.
20. Servais A, Noel LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* 2012 Aug;82(4):454–64.
21. Angioi A, Fervenza FC, Sethi S, Zhang Y, Smith RJ, Murray D, et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney Int.* 2016 Feb;89(2):278–88.
22. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017 Mar;91(3):539–51.
23. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, Traynor C, Flanagan M, Wong L, et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Jan;9(1):46–53.
24. Rabasco C, Caverio T, Roman E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):1153–60.
25. Avasare RS, Canetta PA, Bomback AS, Marasa M, Caliskan Y, Ozluk Y, et al. Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Mar 7;13(3):406–13.
26. Le Quintrec M, Lapeyraque AL, Lionet A, Sellier-Leclerc AL, Delmas Y, Baudouin V, et al. Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients With C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jul;72(1):84–92.

Kapitel 10

ANCA-assoziierte Glomerulonephritis

Kapitel 10 ANCA-assoziierte Glomerulonephritis

Inhalt von Kapitel 10

10.0	Empfehlungen.....	10-1
10.1	Diagnose	10-3
10.2	Prognose	10-6
10.2.1	Überleben.....	10-6
10.2.2	Prognose für die Nierenfunktion und Remission	10-7
10.2.3	Rezidiv	10-8
10.3	Therapie.....	10-8
10.3.1	Induktion	10-8
10.3.2	Erhaltungstherapie	10-18
10.3.3	Rezidiv	10-24
10.4	Besondere Situationen	10-25
10.4.1	Refraktäre Erkrankung.....	10-25
10.4.2	Transplantation	10-25
10.5	Empfehlungen für die Forschung	10-26
10.6	Literatur	10-26

Dieses Kapitel behandelt die Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Glomerulonephritis. Die Empfehlungen beruhen auf der Leitlinie von KDIGO 2024.

10.0 Empfehlungen

10.1	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	- Bei Verdacht auf Kleingefäßvaskulitis in Kombination mit einer positiven Myeloperoxidase (MPO)- oder Proteinase 3 (PR3)-ANCA-Serologie sollte der Beginn der immunsuppressiven Therapie nicht aufgeschoben werden, insbesondere bei Patienten, deren Zustand sich rasch verschlechtert (Abbildung 1). - Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis (AAV) sollten in Zentren mit Erfahrung bei der Behandlung von AAV behandelt werden.	
10.2	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	Fortbestehen und Anstieg der Anti-MPO- oder Anti-PR3-ANCA oder Wechsel von negativen zu positiven Anti-MPO oder Anti-PR3-ANCA kann ein Zeichen für ein Rezidiv oder erhöhtes Rezidivrisiko sein und sollte bei Behandlungsentscheidungen berücksichtigt werden.	

10.3	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Eine AAV soll initial mit Glukokortikoiden in Kombination mit Cyclophosphamid oder Rituximab behandelt werden.	

10.4	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	1. Die Therapie der AAV mit Nierenbeteiligung sollte nach dem in Abbildung 4 abgebildeten Algorithmus erfolgen. 2. Bei Patienten mit stark reduzierter oder schnell abnehmender GFR (Serumkreatinin [SCr] >4 mg/dl) gibt es nur wenige Daten, die Rituximab und Glukokortikoide unterstützen. Sowohl die Kombination von GC mit Cyclophosphamid als auch von GC mit Cyclophosphamid und Rituximab sollen für die Induktionstherapie in dieser Situation erwogen werden. 3. Die Wahl zwischen Rituximab und Cyclophosphamid für die Induktionstherapie sollen nach den in Tabelle 3 dargestellten Kriterien erfolgen. 4. Eine immunsuppressive Therapie soll bei Patienten, die an der Dialyse verbleiben und bei denen nie eine extrarenale Manifestation nachgewiesen wurde, nach 3 Monaten abgesetzt werden. 5. Orale Glukokortikoide sollten reduziert und abgesetzt werden (siehe Tabelle 4). 6. Avacopan soll als Alternative zu Glukokortikoiden eingesetzt werden. Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Glukokortikoidtoxizität profitieren wahrscheinlich am meisten von Avacopan. Patienten mit niedriger GFR können unter Avacopan von einer verbesserten Erholung der Nierenfunktion profitieren. 7. Die Dosierung von Immunsuppressiva sollte wie in Tabelle 1 dargestellt, erfolgen. 8. Bei Patienten mit einem SCr-Wert von >3,4 mg/dl, Dialysepflicht oder sich rasch verschlechternder Nierenfunktion, sowie bei Patienten mit diffuser alveolärer Hämorrhagie und Hypoxämie kann ein Plasmaaustausch erwogen werden. 9. Patienten mit einem Überlappungssyndrom von AAV und antiglomerulärer Basalmembran (Anti-GBM)-Erkrankung soll ein Plasmaaustausch erfolgen (siehe Tabelle 6).	

10.5	Empfehlung	Modifiziert 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Nach der Remissions-Induktion der AAV soll eine Erhaltungstherapie mit niedrig dosierten Glukokortikoiden in Kombination präferentiell mit Rituximab, alternativ mit Azathioprin erfolgen (siehe Tabelle 7 und 8 bzgl. Auswahl, Dosis und Dauer).	

10.6	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	1. Nach der Induktionstherapie sollte bei Patienten mit AAV eine immunsuppressive Erhaltungstherapie durchgeführt werden. 2. Die optimale Dauer der Remissionstherapie liegt zwischen 18 Monaten und 4 Jahren nach Remissions-Induktion. 3. Beim Absetzen der Erhaltungstherapie sollen die Patienten über das Risiko eines Rezidivs informiert werden und darüber, dass bei Wiederauftreten der Symptome eine sofortige Behandlung erforderlich ist (siehe Tabelle 9). 4. Bei Patienten, die Rituximab oder Azathioprin nicht vertragen sollten, kann MMF oder MTX für die Erhaltungstherapie eingesetzt werden.	

10.7	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Patienten mit Rezidiv (organbedrohend-lebensbedrohend) sollen erneut eine Induktionstherapie erhalten. Die Therapie sollte vorzugsweise mit Rituximab unter Berücksichtigung der Vortherapien und aktuellen Manifestation erfolgen.	

10.8	Empfehlung	Neu 2024
EK	Bei refraktärer AAV kann eine Erhöhung der Glukokortikoiddosis und die Hinzunahme von Rituximab oder Cyclophosphamid erwogen werden. Rituximab soll dabei nach Cyclophosphamid-Induktion, Cyclophosphamid nach Rituximab-Induktion angewendet werden. Plasmaaustausch kann erwogen werden.	

10.9	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Die Nierentransplantation sollte so lange hinausgezögert werden, bis die Patienten mit AAV für ≥ 6 Monate in vollständiger klinischer Remission sind. Das Fortbestehen von positiven Anti-MPO/PR3-ANCA-Titern sollte die Transplantation nicht verzögern.	

10.1 Diagnose

Die Kleingefäßvaskulitis umfasst eine Gruppe von Erkrankungen, die durch nekrotisierende, entzündliche Veränderungen kleiner Gefäße (Arteriolen, Kapillaren und Venolen) und geringe oder fehlende Immunkomplex-Ablagerungen in der Gefäßwand (pauci-immun) gekennzeichnet sind. Gelegentlich können auch mittlere oder große Gefäße betroffen sein. Zu den pauci-immunen Kleingefäßvaskulitiden gehören die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) (1). Die mit diesen Erkrankungen einhergehende Nierenschädigung ist in der Regel eine pauci-immune fokale- und segmental-nekrotisierende und rasch progrediente Glomerulonephritis (NCGN). Eine aktive pauci-immune Kleingefäßvaskulitis ist typischerweise mit zirkulierenden antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) assoziiert. GPA, MPA und EGPA wurden in den Chapel Hill-Definitionen der primären systemischen Vaskulitis von 2012 unter dem Begriff "ANCA-assoziierte Vaskulitis" (AAV) zusammengefasst (1). Eine NCGN kann mit oder ohne extrarenale Krankheitsmanifestationen auftreten.

Patienten mit systemischer Vaskulitis können extrarenale Manifestationen aufweisen, die ein oder mehrere Organsysteme betreffen. Häufig sind die oberen und unteren Atemwege, die Haut, die Augen und das Nervensystem betroffen. Lungenblutungen treten bei 10 % der Patienten mit AAV auf und sind mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden (2).

Zu den klinischen Manifestationen der NCGN gehören eine mikroskopische Hämaturie mit dysmorphen Erythrozyten und Erythrozytenzylindern in den meisten Fällen in Kombination mit einer Proteinurie, die in der Regel moderat ist (1-3 g/d). Die pauci-immune NCGN geht häufig mit einer rasch abnehmenden glomerulären Filtrationsrate (GFR) über Tage oder Wochen einher. Es wurde auch ein langsam fortschreitender Verlauf beschrieben, bei dem aktive vaskulitische Läsionen in der Histologie schwer zu finden sind. Bei einigen Patienten mit Nierenvaskulitis wird die Diagnose gestellt, wenn die GFR noch normal ist, insbesondere wenn sie eine extrarenale Beteiligung aufweisen.

Eine akute Nierenschädigung (AKI) kann zusammen mit einer Alveolarblutung auftreten und wird oft als "pulmo-renales Syndrom" bezeichnet. In dieser Situation ist die serologische Untersuchung von großer diagnostischer Bedeutung. Ein positiver Test auf Antikörper gegen

die glomeruläre Basalmembran (GBM) deutet auf eine Anti-GBM-Krankheit (früher Goodpasture-Syndrom) und die Notwendigkeit eines dringenden Plasmaaustauschs hin, ohne eine Biopsie abzuwarten (siehe Abbildung 1), während ein positiver Test auf Myeloperoxidase (MPO)- oder Proteinase 3 (PR3)-ANCA die Diagnose AAV unterstützt. Überlappende Erkrankungen (Anti-GBM Antikörper und ANCA positiv) existieren.

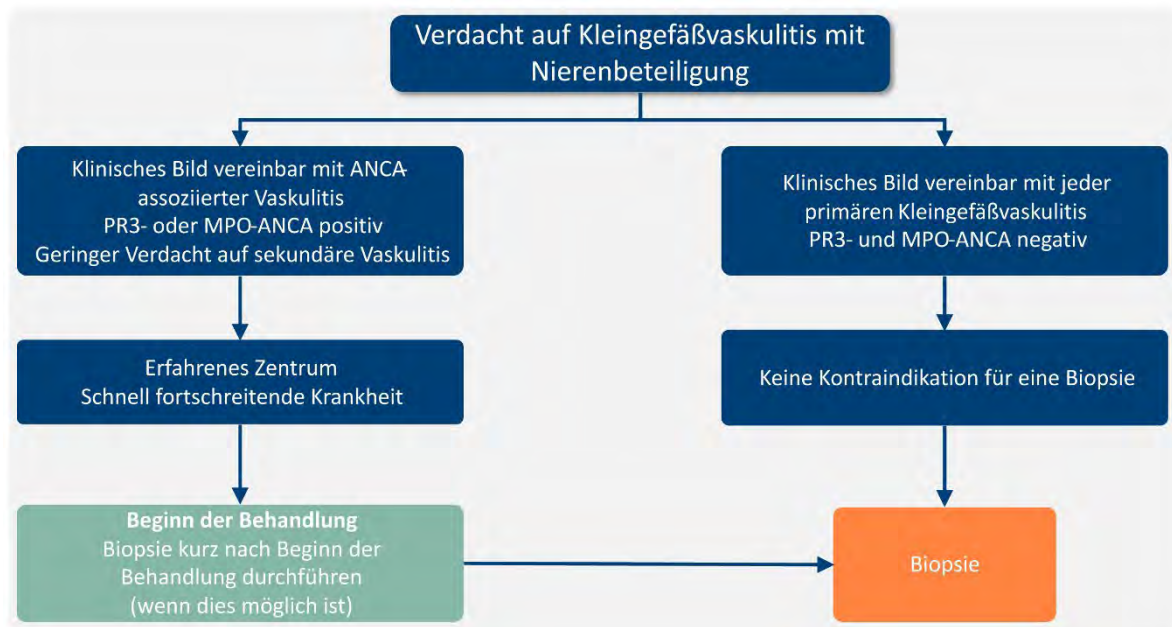


Abbildung 1. Biopsiestrategie bei Verdacht auf renale ANCA-Vaskulitis. ANCA, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; MPO, Myeloperoxidase; PR3, Proteinase 3.

Die Diagnose AAV beruht auf der Kombination klinischer Befunde und Ergebnisse der Bildgebung und Labortests (z. B. C-reaktives Protein, Blutbild, Nierenparameter und Urinsedimentanalyse).

Etwa 90 % der Patienten mit Kleingefäßvaskulitis oder NCGN weisen ANCA auf, die in erster Linie gegen die neutrophilen Granulaproteine MPO oder PR3 gerichtet sind. Eine ANCA-Negativität schließt aber diese Diagnose nicht aus (3). Der 2017 überarbeitete internationale Konsens zur Untersuchung von ANCA bei GPA und MPA besagt, dass hochwertige antigenspezifische Immunoassays die bevorzugte Screening-Methode für MPO- und PR3-ANCA sind statt der ANCA Immunfluoreszenz (4).

10.1	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	- Bei Verdacht auf Kleingefäßvaskulitis in Kombination mit einer positiven Myeloperoxidase (MPO)- oder Proteinase 3 (PR3)-ANCA-Serologie sollte der Beginn der immunsuppressiven Therapie nicht aufgeschoben werden, insbesondere bei Patienten, deren Zustand sich rasch verschlechtert (Abbildung 1). - Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis (AAV) sollten in Zentren mit Erfahrung bei der Behandlung von AAV behandelt werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

Ad 1. Bei AAV ist eine Nierenbiopsie sowohl für die Primärdiagnose als auch für die Rezidivkrankheit wichtig. Dies gilt auch für das Wiederauftreten der Krankheit nach einer Nierentransplantation (siehe Tabelle 1 und Abbildung 2). Die Biopsie ist nach wie vor der

Goldstandard, und bei GPA kann das diagnostische Ergebnis einer Nierenbiopsie bis zu 91,5 % betragen (5). Die Nierenbiopsie liefert prognostische Informationen durch die Beurteilung der glomerulären, tubulointerstitiellen und vaskulären Histopathologie (6). Daher sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine aktive Nierenbeteiligung immer eine Nierenbiopsie in Erwägung gezogen werden. Bei positiver MPO- oder PR3-ANCA-Serologie und dem klinischen Bild, das mit einer Kleingefäßvaskulitis vereinbar ist, ist eine sofortige Biopsie nicht unbedingt erforderlich und sollte den Beginn der Behandlung nicht verzögern.

Tabelle 2. Definition von Krankheitsaktivität, Remission, Rückfall und behandlungsresistenter Erkrankung bei AAV. AAV, ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA, antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; GN, Glomerulonephritis.

Krankheitsaktivität bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis bedeutet Anzeichen oder Symptome, die auf eine aktive Erkrankung in einem beliebigen Organsystem zurückzuführen sind.

Eine Remission ist definiert als das Fehlen von Manifestationen der Vaskulitis und der GN. Bei GN ist sie definiert als eine stabile oder verbesserte glomeruläre Filtrationsrate. Obwohl Hämaturie und Proteinurie zeitlich assoziiert mit einer aktiven Erkrankung auftreten und vollständig verschwinden können, bedeutet ihr Fortbestehen nicht unbedingt eine aktive Erkrankung.

Ein Rezidiv ist definiert als das Auftreten einer erhöhten Krankheitsaktivität nach einer Phase der teilweisen oder vollständigen Remission. Eine erneute oder verstärkte Hämaturie mit Proteinurie kann auf ein Rezidiv der Nierenbeteiligung hinweisen. Rezidive können als schwerwiegend oder mild eingestuft werden, wobei schwerwiegende Rezidive als lebensbedrohlich oder organbedrohend definiert sind. Beispiele für schwere Rezidive sind diffuse alveoläre Blutungen, subglottische Stenosen, GN oder eine Vaskulitis, die das Sehvermögen bedroht.

Eine behandlungsresistente Erkrankung ist definiert als das Fortbestehen oder Auftreten von Nieren- und/oder systemischen Manifestationen einer Vaskulitis unter einer bestehenden Behandlung, die in ihrer Intensität der initialen immunsuppressiven Therapie entspricht.

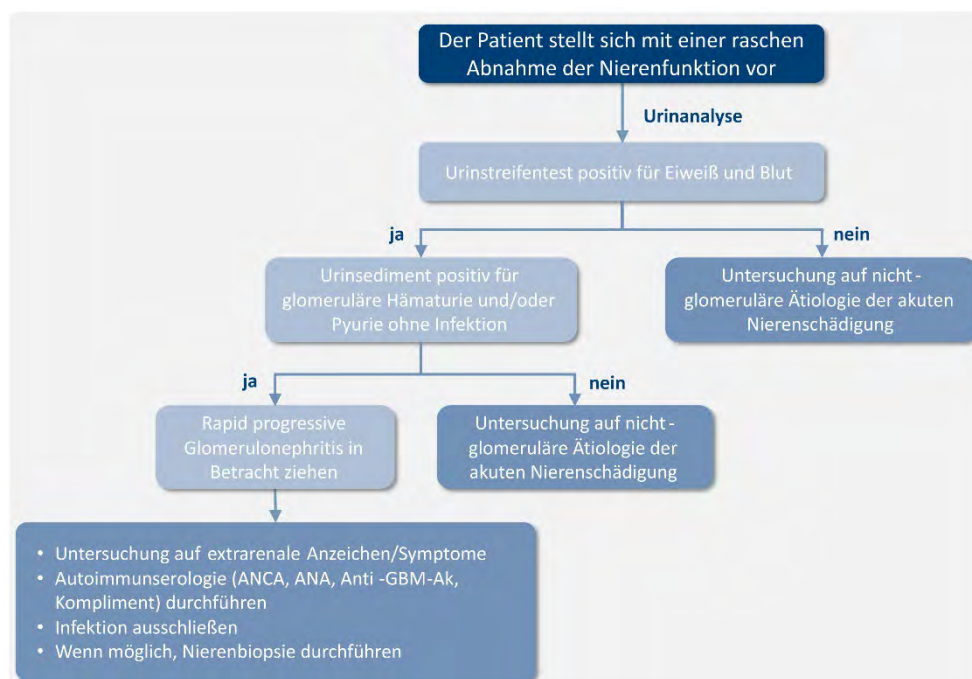


Abbildung 2. Diagnostische Strategie bei rapid progressiver Glomerulonephritis (RPGN). ANA, antinukleäre Antikörper; ANCA, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; GBM, glomeruläre Basalmembran.

Die Behandlungsempfehlungen in dieser Leitlinie beruhen auf Studien an Patienten mit AAV und/oder NCGN. Etwa 10 % der Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer MPA, GPA oder NCGN sind persistent ANCA-negativ. Diese Patienten werden ähnlich behandelt wie ANCA-positive Patienten, obwohl sich keine Studie speziell auf die Behandlung ANCA-negativer Patienten konzentriert hat. Bei der Betrachtung von ANCA-negativen Patienten ist zu beachten, dass mehrere nicht vaskulitische Erkrankungen die Vaskulitis der kleinen Gefäße stark imitieren können. Dazu gehören systemische rheumatische Erkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes, Infektionen und maligne Erkrankungen (Tabelle 2 (7)).

Tabelle 3. Häufigkeit der Organbeteiligung bei AAV. Adaptiert von The New England Journal of Medicine, Jennette JC, Falk RJ. Small vessel vasculitis, Band 337, Seiten 1512-1523 (7). Copyright 1997 Massachusetts Medical Society. AAV, ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA, antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper.

Organsystem	Mikroskopische Polyangiitis (%)	Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) (%)	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (eGPA) (%)
Haut	40	40	60
Niere	90	80	45
Lunge	50	90	70
HNO	35	90	50
Muskuloskelettal	60	60	50
Neurologisch	30	50	70
Magen-Darm-Trakt	50	50	50

Ad 2. Ein Zentrum mit Erfahrung im Umgang mit AAV verfügt über angemessene Einrichtungen für eine schnelle Diagnose und Behandlung. Für die Diagnose sollten geeignete serologische und histologische Tests zur Verfügung stehen. Alle Behandlungsmethoden, einschließlich Rituximab und Plasmaaustausch, sollten verfügbar sein. Das Zentrum sollte Erfahrung mit diesen Behandlungsmethoden und ihren Komplikationen haben. Schließlich sollte ein Zentrum Zugang zu einer Intensivstation und einer Akuthämodialyseeinrichtung haben.

10.2 Prognose

10.2.1 Überleben

Verschiedene Faktoren, die die Remission (keine Krankheitsaktivität oder Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] = 0; Tabelle 1), den Rückfall sowie das Nieren- und Gesamtüberleben bei AAV beeinflussen, wurden beschrieben (8–10). Wichtige Faktoren, die das Überleben beeinflussen sind Alter und Nierenfunktion und/oder Nierenbeteiligung bei der Diagnose. Ohne immunsuppressive Therapie ist die AAV mit schlechten Überlebenschancen verbunden. Folglich ist eine immunsuppressive Behandlung von zentraler Bedeutung für die Verbesserung der Überlebensrate der Patienten mit aktiver systemischer AAV, einschließlich älterer Erwachsener (>75 Jahre), bei denen eine immunsuppressive Behandlung mit einer verbesserten Überlebensrate in Verbindung gebracht wurde (11).

10.2.2 Prognose für die Nierenfunktion und Remission

Die Nierenhistologie ist prädiktiv für das langfristige Risiko eines Nierenversagens und es wurden Prognosescores auf der Grundlage der Nierenhistologie entwickelt (z. B. Berden et al. (6) und Brix et al. (12); Abbildung 3 (6)).

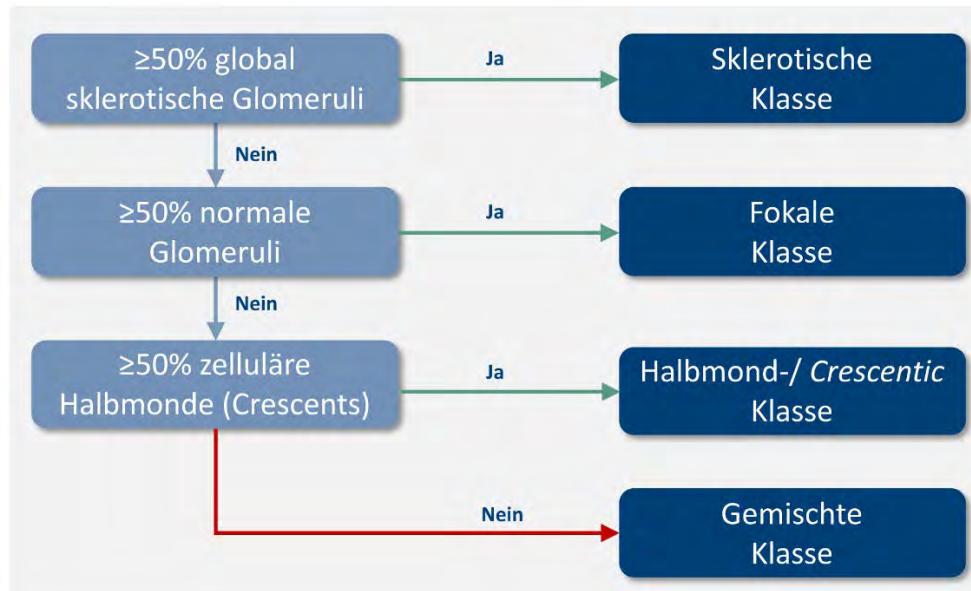


Abbildung 3. Histopathologische Klassifizierung der ANCA-assoziierten Glomerulonephritis. Die Biopsien sollten auf glomeruläre Läsionen in der folgenden Reihenfolge bewertet werden: global sklerotische Glomeruli, normale Glomeruli und Glomeruli mit zellulären Halbmonden. Biopsien, die sich nicht in eine Kategorie auf der Grundlage eines vorherrschenden glomerulären Phänotyps zuordnen lassen, werden in die gemischte Kategorie aufgenommen (6). ANCA, antineutrophile zytoplasmatischer Antikörper.

In Validierungsstudien der histopathologischen Klassifizierung von Berden et al. waren >50 % normale Glomeruli in der fokalen Klasse mit einem günstigen Ergebnis assoziiert, während >50 % sklerotische Glomeruli mit einem schlechten Outcome assoziiert waren (13). Auch in dem von Brix et al. entwickelten Nieren-Risiko-Score war ein höherer Prozentsatz normaler Glomeruli (>25 %) mit einem günstigen Nierenoutcome assoziiert (12). In Bezug auf das Vorhandensein von Halbmonden in der Nierenbiopsie (>50 % zelluläre Halbmonde) und die gemischte Klasse wurden jedoch Diskrepanzen im Outcome berichtet. Wichtig ist, dass sich die Nieren auch bei fortgeschrittener Nierenschädigung zumindest teilweise erholen können und dass die Induktionsbehandlung nicht aufgrund ungünstiger histologischer Befunde vorenthalten werden sollte.

Die Beurteilung der Remission kann bei anhaltender Hämaturie und Proteinurie, die bei 50% der Patienten zu beobachten sind, schwierig sein. Ein stabiler oder sinkender Serumkreatininwert (SCr) ist ein Anhaltspunkt; die Kontrolle der extrarenalen Erkrankung und eine Normalisierung der Entzündungswerte (z. B. C-reaktives Protein) sind ebenfalls hilfreich, schließen aber eine anhaltende Nierenaktivität nicht aus. Auch andere Ursachen für ein AKI, welche nicht mit der AAV zusammenhängen, sollten in Betracht gezogen werden; daher sollte bei der Vorstellung und während der Nachsorge bei schlechtem Therapieansprechen eine Nierenbiopsie in Betracht gezogen werden (Abbildung 1).

Eine histologische Aktivität ist unwahrscheinlich, wenn keine Hämaturie vorliegt. Eine anhaltende Proteinurie kann auf eine Krankheitsaktivität oder eine chronische Parenchymschädigung durch eine vorangegangene Entzündung hinweisen. Eine solche

chronische Schädigung führt zu einer ungünstigen langfristigen Nierenprognose. Die Bedeutung der persistierenden Hämaturie ist unklar. In einer retrospektiven Studie wurde kein Unterschied in der Häufigkeit des Nierenversagens zwischen Patienten mit und ohne persistierende Hämaturie festgestellt, aber bei mehr Patienten mit Hämaturie kam es zu einem Rückfall der Nierenkrankheit (14). Noch wichtiger ist, dass ein Wiederauftreten der Hämaturie nach anfänglichem Abklingen auf ein Nierenrezidiv hindeuten kann.

10.2.3 Rezidiv

10.2	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	Fortbestehen und Anstieg der anti-MPO- oder anti-PR3-ANCA oder Wechsel von negativen zu positiven anti-MPO oder anti-PR3-ANCA kann ein Zeichen für ein Rezidiv oder erhöhtes Rezidivrisiko sein und sollte bei Behandlungsentscheidungen berücksichtigt werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100 %	

PR3- und MPO-AAV sind durch das Auftreten von Rezidiven charakterisiert. Patienten, die PR3-ANCA-positiv sind, erleiden mehr Rückfälle als solche, die MPO-ANCA-positiv sind (15). Das Erreichen einer ANCA-Negativität nach der Induktionstherapie ist mit einem geringeren Rezidivrisiko verbunden (16,17). Sowohl ein ANCA-Anstieg als auch eine Persistenz von ANCA sind mäßig prädiktiv für einen zukünftigen Krankheitsrückfall (18). Zudem wurde eine Änderung des ANCA-Status von negativ zu positiv mit einer höheren Rezidivhäufigkeit in Verbindung gebracht. Daher sollten engmaschige klinische Verlaufskontrollen erfolgen. Angesichts des rezidivierenden Phänotyps der AAV sollten ANCA-Messungen jedoch nicht als alleinige Grundlage für Behandlungsentscheidungen bei einzelnen Patienten dienen.

10.3 Therapie

Die Behandlung von AAV gliedert sich im Allgemeinen in eine Anfangsphase, die gemeinhin als "Induktion" bezeichnet wird, gefolgt von einer "Erhaltungsphase".

10.3.1 Induktion

10.3	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Eine AAV soll initial mit Glukokortikoiden in Kombination mit Cyclophosphamid oder Rituximab behandelt werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2024	
Qualität der Evidenz: moderat ⊕⊕⊕⊖	Tabellen S10, S11, S12	
	Konsensstärke: 100 %	

Die besten Erkenntnisse liegen für Patienten mit neu aufgetretener AAV vor. Bei Patienten mit schwerer Nierenkrankheit (SCr >4 mg/dl [>354 mmol/l]) liegen nur begrenzte Daten zur Induktionstherapie mit Rituximab vor.

Wichtige Informationen

Abwägung von Nutzen und Schaden. Cyclophosphamid in Kombination mit Glukokortikoiden wurde in mehreren randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) als Induktionstherapie eingesetzt. In zwei RCTs erwies sich Rituximab allein oder in Kombination mit zwei Cyclophosphamid-Pulsen als ebenso wirksam wie Cyclophosphamid, wobei die Rate infektiöser Komplikationen ähnlich hoch war (ergänzende Tabelle S4 (19–22)). Eine Post-hoc-Analyse der *Rituximab in ANCA-associated Vasculitis* (RAVE)-Studie ergab jedoch eine höhere Remissionsrate für die PR3-ANCA-Untergruppe nach 6 Monaten Rituximab-Behandlung mit einer Odds Ratio (OR) von 2,11 (95 % Konfidenzintervall [KI]: 1,04 - 4,30) adjustiert für Alter, Geschlecht und neu aufgetretene bzw. rezidivierende Erkrankung bei Studienbeginn (23). Bei Patienten mit PR3-AAV und schubförmiger Erkrankung erreichten mehr Patienten mit Rituximab nach 6 und 12 Monaten eine Remission (mit einer OR von 3,57 (95% CI: 1,43-8,93) nach 6 Monaten und einer OR von 4,32 (95% CI: 1,53-12,15) nach 12 Monaten (23)). Bei Patienten mit MPO-AAV (RAVE-Studie; ergänzende Tabelle S5 (20,22)) wurde kein Zusammenhang zwischen Behandlungsmedikament und Remission beobachtet.

Was die Art der Verabreichung von Cyclophosphamid betrifft, so führten orales und intravenöses (i.v.) Cyclophosphamid zu ähnlichen Ergebnissen. Mit i.v. Cyclophosphamid wird eine geringere Gesamtdosis an Cyclophosphamid erreicht als mit oralem Cyclophosphamid. In der Studie *Pulse Versus Continuous Cyclophosphamide for Induction of Remission in ANCA-Associated Vasculitides* (CYCLOPS) führte dies zu einer geringeren Leukopenierate (Supplementary Table S6 (22,24)). Dennoch neigten mehr Patienten dazu, nach der i.v. Cyclophosphamid-Behandlung während der Langzeitbeobachtung ein Rezidiv zu erleiden.

Bei Patienten mit nicht lebensbedrohlichen Erkrankungen könnte Mycophenolatmofetil (MMF) eine Alternative zu Cyclophosphamid für die MPO-ANCA-Untergruppe sein. MMF hatte bei Patienten mit PR3- und MPO-ANCA eine ähnliche Remissionsrate wie Cyclophosphamid (ergänzende Tabelle S7 (25–28)), aber ein deutlich erhöhtes Rückfallrisiko bei Patienten mit PR3-ANCA in der *Clinical Trial of Mycophenolate Versus Cyclophosphamide in ANCA Vasculitis* (MYCYC)-Studie (27).

Methotrexat (MTX) wurde in Kombination mit Glukokortikoiden bei AAV ohne Nierenkrankheit eingesetzt, wenn keine irreversiblen Gewebeschäden vorlagen. MTX ist jedoch im Vergleich zu Cyclophosphamid mit einer höheren Rückfallquote und vermehrten Spätschäden verbunden (ergänzende Tabelle S8 (22,29,30)). Zudem sollte MTX bei einer eGFR unter 60 ml/min pro 1,73m² nicht eingesetzt werden.

Glukokortikoide tragen wesentlich zu den unerwünschten Ereignissen bei. Intravenöses Methylprednisolon (in Dosen von 1-3 g) wird häufig bei schwereren Verläufen eingesetzt, wurde jedoch nicht in einer RCT untersucht. Orales Prednisolon oder Prednison, beginnend bei 1,0 mg/kg/d, wurde in den meisten RCTs verwendet, ebenfalls ohne direkte RCT-Bestätigung. Die Geschwindigkeit, mit der die Glukokortikoide reduziert werden, variiert von Studie zu Studie. Einige Studien zielen darauf ab, die Glukokortikoide bis zum fünften Monat abzusetzen, während andere Studien nach sechs Monaten mit 5 bis 10 mg/d fortfahren (31). Die PEXIVAS-Studie (*Plasma Exchange and Glucocorticoids for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis*) hat gezeigt, dass bei Patienten mit einer GFR <50 ml/min pro 1,73 m² eine schnellere Reduktion ebenso wirksam, aber sicherer ist als ein "Standard"-Glukokortikoidreduktionsschema (32). Die *Low-Dose Glucocorticoid Vasculitis Induction* (LoVAS)-Studie verglich Glukokortikoide in reduzierter mit hoher Dosis, die in Kombination mit Rituximab bei der Remissionsinduktion verabreicht wurden (33). Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung bei Glomerulonephritis (eGFR <15 ml/min pro 1,73 m²) und

alveolärer Blutung (Sauerstoff >2 l/min) wurden ausgeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Prednisolon in reduzierter Dosierung (0,5 mg/kg/d) oder Prednisolon in hoher Dosierung (1 mg/kg/d) plus 4 Dosen Rituximab (375 mg/m² pro Woche). Glukokortikoide in reduzierter Dosierung (0,5 mg/kg/d) waren beim Erreichen einer Remission nicht unterlegen und die aufgetretenen Infektionen waren weniger schwerwiegend. Da die eingeschlossene Population japanischer Herkunft war und überwiegend MPO-ANCA positiv war, muss die breitere Anwendbarkeit dieses Schemas in anderen Populationen noch ermittelt werden. In der RAVE-Studie wies die Rituximab-Gruppe eine geringere Glukokortikoid-Belastung auf, und in Beobachtungsstudien wurde eine frühere Glukokortikoid-Reduktion bei Verwendung von Rituximab befürwortet.

Eine weitere Strategie zur Verringerung der Glukokortikoid-Belastung könnte eine gezielte Komplement-Therapie sein. Ein oraler C5a-Rezeptor-Antagonist, Avacopan, hat sich in der klinischen Phase-3-Studie bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis (ADVOCATE-Studie) als wirksame Alternative zur Glukokortikoidbehandlung bei AAV erwiesen, die das Potenzial hat, die Nierenwerte zu verbessern (34). In dieser RCT wurde Avacopan in einer Dosierung von zweimal täglich 30 mg verabreicht. Patienten mit schwereren Endorganmanifestationen wie eGFR <15 ml/min pro 1,73 m² und Alveolarblutungen, die eine mechanische Beatmung erfordern, wurden von dieser Studie ausgeschlossen. In Woche 26 wurde bei 72,3 % der Patienten in der Avacopan-Gruppe und bei 70,1 % in der Prednisolon-Gruppe eine Remission beobachtet, womit eine Nichtunterlegenheit erreicht wurde. In einer Post-hoc-Analyse der ADVOCATE-Studie führte Avacopan im Vergleich zu Prednisolon zu einem früheren Rückgang der Albuminurie und einer Verbesserung der Nierenfunktion, insbesondere bei Patienten mit einer eGFR <20 ml/min pro 1,73 m² (35).

Sicherheit der Evidenz. Die Gesamtsicherheit der Evidenz ist moderat. Die RCTs, die Rituximab mit Cyclophosphamid verglichen, berichteten über die wichtigen Endpunkte Remission und Rezidiv, und die Sicherheit der Evidenz wurde für diese Endpunkte wegen erheblicher Ungenauigkeit als moderat eingestuft (ergänzende Tabelle S4 (19–22)). Der kritische Endpunkt, die Gesamtmortalität, wurde einbezogen; allerdings wurden in den beiden Studien keine Fälle von Nierenversagen berichtet. Nur die RAVE-Studie war sowohl für die Teilnehmer als auch für das Personal verblindet und wird vom Gremium als die beste verfügbare Evidenz angesehen. Die Auswirkungen auf die Remission nach 6 Monaten, die Rezidivquote und die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse werden mit moderater Evidenz eingestuft. In einer sekundären Studie wurde über die Remission in ANCA-Untergruppen berichtet; dies wird aufgrund der Ungenauigkeit (nur eine Studie) mit geringer Beweissicherheit eingestuft. Es gab keine Unterschiede bei den Nierenoutcomes und Patienten mit einem SCr-Wert von >4 mg/dl (>354 mmol/l) wurden ausgeschlossen. Zudem war die Nachbeobachtungszeit mit 18 Monaten relativ kurz.

Die Studien, in denen die kontinuierliche orale Verabreichung von Cyclophosphamid mit der i.v.-Pulsbehandlung verglichen wurde, waren nicht verblindet (Teilnehmer und Studienpersonal; ergänzende Tabelle S9 (22,36–38)). Insgesamt wird die Evidenz für die wichtigen Endpunkte Remission und Leukopenie aufgrund von Studieneinschränkungen als moderat eingestuft. Andere Endpunkte wiesen eine niedrige Evidenz auf, da sie aufgrund der wenigen Ereignisse (Rezidiv, Gesamtmortalität) sehr ungenau waren.

Die Arbeitsgruppe hält die CYCLOPS-Studie für die beste verfügbare Studie zu diesem Thema, da beide Behandlungsarme zusätzlich mit Azathioprin behandelt wurden; daher wurde sie separat bewertet (ergänzende Tabelle S6 (22,24)). Die Sicherheit der Evidenz war für alle kritischen Endpunkte aufgrund von Ungenauigkeit gering, da nur eine Studie vorlag.

Die RCTs, in denen MMF mit Cyclophosphamid verglichen wurde, wiesen für viele kritische und wichtige Endpunkte (Gesamtmortalität, Nierenversagen, Malignität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) nur wenige Ereignisse auf, so dass die Evidenz als gering eingestuft wird (ergänzende Tabelle S7 (25–28)). Für die Endpunkte Infektion und Rezidiv wurde die Evidenz aufgrund von Studieneinschränkungen in einigen Studien (unklare Verblindung der Ergebnisbeurteiler) als moderat eingestuft. In den Studien MYCYC (27) und Tuin et al. (28) bewertete ein unabhängiger, verblindeter Bewertungsausschuss den primären Endpunkt Remission nach 6 Monaten, jedoch bei anderen Studien gab es Bedenken hinsichtlich der Verblindung, weshalb die Sicherheit der Evidenz für dieses Ergebnis als moderat eingestuft wurde.

Keine der beiden RCTs, die Standard- und reduzierte Glukokortikoiddosen verglichen, war verblindet. Nur eine RCT (LoVAS) untersuchte eine niedrigere Glukokortikoid-Anfangsdosis. In der PEXIVAS-Studie wurden Glukokortikoide mit der gleichen Dosis begonnen, die Dosis in der Gruppe mit reduziertem Schema jedoch schneller reduziert. Die Evidenz für die anhaltende Remission wurde als moderat eingestuft; für andere Endpunkte einschließlich unerwünschter Ereignisse und schwerer Infektionen wurde die Evidenz als gering eingestuft, was in erster Linie auf ungenaue zusammenfassende Schätzungen zurückzuführen ist (ergänzende Tabelle S10 (32,33)).

Zwei Placebo-kontrollierte RCTs untersuchten Avacopan bei AAV; eine der RCTs (ADVOCATE) wies keine schwerwiegenden methodischen Bedenken auf, aber die andere RCT (*Clinical ANCA Vasculitis Safety and Efficacy Study of Inhibitor of C5aR* [CLASSIC]) hatte eine hohe Abbrecherquote und änderte den primären Endpunkt. Die Sicherheit der Evidenz für anhaltende Remission und schwere unerwünschte Ereignisse wurde als moderat eingestuft. Die Evidenz für Infektionen und Abbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurde jedoch als gering gewertet (ergänzende Tabelle S11 (34,39)). Die CLASSIC-Studie (Phase-2-Studie) untersuchte zwei Dosierungen, aber die Anzahl der randomisierten Patienten war niedrig, so dass die Sicherheit der Evidenz für die verschiedenen Dosierungen sehr gering ist (ergänzende Tabelle S12 (39)). In der ADVOCATE-Studie wurden Patienten mit einer eGFR <15 ml/min pro 1,73 m² ausgeschlossen.

Werte und Präferenzen. Die Arbeitsgruppe misst dem Erreichen einer Remission der Erkrankung einen relativ hohen Stellenwert bei, da dies das primäre Ergebnis der meisten ausgewerteten Studien war. Eine längere immunsuppressive Therapie sollte jedoch mit einem Minimum an unerwünschten Ereignissen verbunden sein. In Untergruppen von Patienten, bei denen die Fertilität ein Problem darstellt und bei Patienten mit rezidivierender Erkrankung kann Rituximab bevorzugt werden.

Intravenös gepulstes gegenüber oralem kontinuierlichem Cyclophosphamid führt zu ähnlichen Ergebnissen. Allerdings ist die kumulative Dosis von Cyclophosphamid bei i.v. Cyclophosphamid geringer. Patienten, die mit i.v. Puls-Cyclophosphamid behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Rezidivrisiko, wie in der CYCLOPS-Studie festgestellt wurde.

Glukokortikoide werden häufig von Patienten abgelehnt und sind die Hauptursache für unerwünschte Ereignisse. Die Verwendung von Rituximab oder die Kombination von Rituximab mit Cyclophosphamid kann mit einem geringeren Glukokortikoidbedarf verbunden sein, was insbesondere bei Patienten mit einem höheren Risiko für Glukokortikoidtoxizität wünschenswert ist (20,40). Die C5a-Rezeptorhemmung mit Avacopan ist eine potenzielle Alternative zur Glukokortikoidbehandlung, die nicht nur die Krankheit wirksam unter

Kontrolle hält, sondern nachweislich auch die Lebensqualität der Patienten im Vergleich zu Prednison bei AAV verbessert (34).

Ressourcenverbrauch und Kosten. Rituximab ist in der Regel teurer als Cyclophosphamid. Die Sekundärkosten für Cyclophosphamid (Infusionen und Überwachung) und die geringeren Kosten für generisches Rituximab machen die Gesamtkosten jedoch vergleichbar. Die einfache Verabreichung, die einfachere Überwachung, die Einsparung von Glukokortikoiden und die geringere Toxizität von Rituximab im Vergleich zu Cyclophosphamid sind weitere Faktoren, die die Kosten und den Ressourcenverbrauch beeinflussen.

Was die i.v.-Verabreichung von Cyclophosphamid im Vergleich zur oralen Verabreichung anbelangt, so wird mit i.v.-Cyclophosphamid im Vergleich zur oralen Verabreichung eine Verringerung der Gesamtdosis von Cyclophosphamid erreicht. Bei Patienten, die mit Cyclophosphamid behandelt werden, ist eine häufige Überwachung der Behandlungstoxizität, insbesondere der Leukopenie, wichtig.

Bei Avacopan sind die hohen Kosten und das Fehlen von Langzeitsicherheitsdaten derzeit Hindernisse für eine breitere Anwendung.

Überlegungen zur Umsetzung. Die Wahl des Behandlungsschemas hängt von der Komorbidität, dem Alter und der Präferenz des Patienten ab.

Begründung. Cyclophosphamid wurde in Kombination mit Glukokortikoiden in mehreren RCTs als Induktionstherapie eingesetzt. In zwei RCTs hat sich Rituximab als ebenso wirksam bei der Einleitung einer Remission erwiesen wie Cyclophosphamid (19,20). Rituximab hat im Vergleich zu Cyclophosphamid wahrscheinlich nur einen geringen oder gar keinen Unterschied bei der Rezidivrate nach 1-6 Monaten (relatives Risiko [RR]: 0,63; 95% CI: 0,35-1,14). Rituximab und Cyclophosphamid weisen ähnliche Raten an schweren unerwünschten Ereignissen, einschließlich Infektionen auf. Das Risiko langfristiger Komorbiditäten wie Malignität, Reaktivierung von Hepatitis-B- (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) sowie sekundäre Immunschwäche scheint sich jedoch zwischen Rituximab und Cyclophosphamid zu unterscheiden und könnte die Wahl beeinflussen (41,42).

In der RAVE-Studie erreichten Patienten mit schubförmiger Erkrankung in der Rituximab-Gruppe häufiger eine Remission nach 6 und 12 Monaten als in der Cyclophosphamid-Azathioprin-Gruppe (23,43). Die Analyse der Daten nach ANCA-Status zeigte, dass Patienten mit PR3-AAV unter Rituximab signifikant häufiger nach 6 Monaten in Remission waren als Patienten, die mit Cyclophosphamid-Azathioprin behandelt wurden (23).

Ein wichtiger Aspekt bei der Interpretation der RAVE-Studie ist, dass Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (SCr >4 mg/dl [>354 mmol/l]) ausgeschlossen wurden. Eine kürzlich durchgeführte retrospektive Studie an einem einzigen Zentrum ergab, dass Rituximab bei der Remissionsinduktion in diesem Kollektiv nach 6 Monaten mit Cyclophosphamid vergleichbar war (44).

Es liegen jedoch keine prospektiven Daten über die Wirksamkeit der Remissionsinduktion durch Rituximab bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion vor. Im Gegensatz dazu schloss die Studie *Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Vasculitis* (RITUXVAS) solche Patienten ein und zeigte, dass Rituximab in Kombination mit zwei Cyclophosphamid-Pulsen und Glukokortikoiden hinsichtlich der Remissionsinduktion und der Anzahl der unerwünschten Ereignisse mit Cyclophosphamid vergleichbar war (19).

Bezüglich der Verabreichung von Cyclophosphamid wurde in 4 RCTs die Induktionstherapie mit i.v.-Pulsen mit der kontinuierlichen oralen Verabreichung von Cyclophosphamid verglichen (22,24,36–38). I.v. Cyclophosphamid und orales Cyclophosphamid führten zu einer ähnlichen Remissionsrate, aber bei Patienten, die i.v.

Cyclophosphamid erhielten, wurden weniger Leukopenien beobachtet. In der CYCLOPS-Studie wurde eine höhere Rezidivrate bei i.v. Cyclophosphamid-Pulstherapie festgestellt (24). Dieses Ergebnis spiegelt die um 50 % geringere Cyclophosphamid-Exposition bei i.v.-Therapien wider; orale Cyclophosphamid-Therapien mit kürzerer Dauer sind ebenfalls mit einem höheren Rezidivrisiko verbunden.

Bei Patienten mit nicht schwerem Krankheitsverlauf wurden MMF und Methotrexat mit Cyclophosphamid verglichen. Bei MMF im Vergleich zu Cyclophosphamid wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt, aber Cyclophosphamid zeigte tendenziell eine bessere Wirksamkeit und weniger Rezidive (22,25–28). Im Vergleich zu Cyclophosphamid wurde Methotrexat mit einer höheren Rückfallrate in Verbindung gebracht (RR: 1,50; 95% CI: 1,03–2,17) (22,29,30,45). Die Auswirkungen auf andere kritische und wichtige Ergebnisse sind unklar, da sie entweder nicht berichtet wurden oder nur selten auftraten.

Glukokortikoide sind Teil der Induktionstherapie. In der PEXIVAS-Studie erhielten alle Patienten in der ersten Woche orales Prednison/Prednisolon in einer Dosierung von 1 mg/kg/d gefolgt von einem schnellen oder langsamen Reduktionsschema. Dies führte zu einem Unterschied von etwa 50 % in der oralen Glukokortikoid-Exposition während der ersten sechs Monate. Das niedrigere Dosierungsschema war in Bezug auf die Wirksamkeit nicht unterlegen und sicherer, weshalb es bevorzugt wird (32,46). Alle Patienten in der PEXIVAS-Studie erhielten eine Anfangsdosis von i.v. Methylprednisolon von 1–3 g; die optimale Dosis muss noch ermittelt werden. Zu beachten ist, dass die Mehrheit der Patienten in der PEXIVAS-Studie mit Cyclophosphamid behandelt wurde.

Avacopan ist eine Alternative zu Glukokortikoiden für die Remissionsinduktion in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid. Finanzielle Erwägungen und das Fehlen von Langzeitdaten schränken die Anwendbarkeit jedoch ein. Patientenuntergruppen, die am meisten profitieren könnten, sind diejenigen, die ein erhöhtes Risiko für eine Glukokortikoidtoxizität aufweisen, einschließlich Patienten mit hohem Infektionsrisiko, vorbestehendem Diabetes mellitus, psychiatrischen Störungen und Osteoporose. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR <20 ml/min pro 1,73 m²) könnten ebenfalls profitieren, da bei diesen Patienten eine verstärkte Erholung der Nierenfunktion beobachtet wurde (35). Die Cyclophosphamid-Dosis sollte bei Nierenfunktionsstörungen und im Alter reduziert werden, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht.

Niedrig dosiertes Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX) oder eine Alternative wird zur Prophylaxe der Pneumocystis-Pneumonie für die Dauer der Cyclophosphamid-Therapie oder für 6 Monate nach der Rituximab-Induktion empfohlen. Eine längerfristige Anwendung kann bei Patienten mit wiederholten Rituximab-Infusionen, bei Patienten mit strukturellen Lungenerkrankungen und bei Patienten, die eine laufende immunsuppressive oder Glukokortikoid-Therapie benötigen, in Betracht gezogen werden.

In einer retrospektiven Studie korrelierte der Immunglobulin G (IgG)-Spiegel vor der Rituximab-Behandlung mit einer Hypogammaglobulinämie nach der Rituximab-Behandlung (47). Daher sollte der IgG-Spiegel bei Patienten, die mit Rituximab behandelt werden, zu Beginn und alle sechs Monate gemessen werden. Ein niedriger Wert zu Beginn der Behandlung (definiert als IgG <3 g/l) kann das Risiko einer sekundären Immunschwäche unter Rituximab erhöhen (47).

10.4	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	1. Die Therapie der AAV mit Nierenbeteiligung sollte nach dem in Abbildung 4 abgebildeten Algorithmus erfolgen. 2. Bei Patienten mit stark reduzierter oder schnell abnehmender GFR (Serumkreatinin [SCr] >4 mg/dl) gibt es nur wenige Daten, die Rituximab und Glukokortikoide unterstützen. Sowohl die Kombination von GC mit Cyclophosphamid als auch von GC mit Cyclophosphamid und Rituximab sollen für die Induktionstherapie in dieser Situation erwogen werden. 3. Die Wahl zwischen Rituximab und Cyclophosphamid für die Induktionstherapie sollen nach den in Tabelle 3 dargestellten Kriterien erfolgen. 4. Eine immunsuppressive Therapie soll bei Patienten, die an der Dialyse verbleiben und bei denen nie eine extrarenale Manifestation nachgewiesen wurde, nach 3 Monaten abgesetzt werden. 5. Orale Glukokortikoide sollten reduziert und abgesetzt werden (siehe Tabelle 4). 6. Avacopan soll als Alternative zu Glukokortikoiden eingesetzt werden. Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Glukokortikoidtoxizität profitieren wahrscheinlich am meisten von Avacopan. Patienten mit niedriger GFR können unter Avacopan von einer verbesserten Erholung der Nierenfunktion profitieren. 7. Die Dosierung von Immunsuppressiva sollte wie in Tabelle 4 dargestellt, erfolgen. 8. Bei Patienten mit einem SCr-Wert von >3,4 mg/dl, Dialysepflicht oder sich rasch verschlechternder Nierenfunktion, sowie bei Patienten mit diffuser alveolärer Hämorrhagie und Hypoxämie kann ein Plasmaaustausch erwogen werden. 9. Patienten mit einem Überlappungssyndrom von AAV und antiglomerulärer Basalmembran (anti-GBM)-Erkrankung soll ein Plasmaaustausch erfolgen (siehe Tabelle 6).	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100 %	

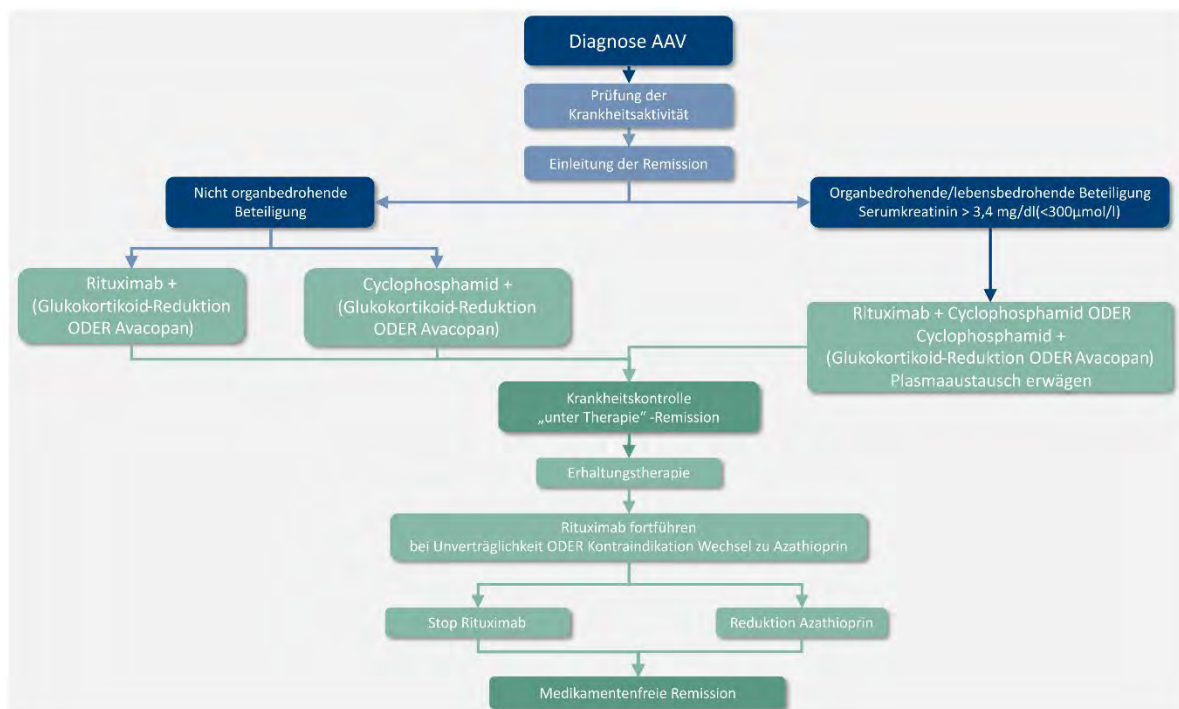
Ad 1.

Abbildung 4. Empfohlenes Behandlungsschema für AAV. AAV, ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper

Ad 2. In die RAVE-Studie wurden keine Patienten mit einem SCr-Wert von >4 mg/dl (>354 mmol/l) eingeschlossen, so dass bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion nur begrenzte Daten für die Induktionstherapie mit Rituximab in Kombination mit Glukokortikoiden vorliegen.

Cyclophosphamid ist nach wie vor das bevorzugte Mittel zur Induktion einer Remission. Bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion könnte die Kombination von 4 wöchentlichen Infusionen von Rituximab und 2 i.v. Cyclophosphamid-Pulsen in Kombination mit Glukokortikoiden eine Alternative zu i.v. Cyclophosphamid für 3-6 Monate sein. In der RITUXVAS-Studie führte dieses Schema zu einer vergleichbaren Remissionsraten und Auftreten von Nebenwirkungen wie Cyclophosphamid (19).

Ad 3.

Tabelle 5. Faktoren, die bei der Wahl zwischen Rituximab und Cyclophosphamid für die Induktionstherapie der AAV zu berücksichtigen sind. AAV, ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA, antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper; GN, Glomerulonephritis; PR3, Proteinase 3; SCr, Serumkreatinin.

Rituximab bevorzugt	Cyclophosphamid bevorzugt
• Kinder und Heranwachsende • Frauen vor der Menopause • Gebrechliche ältere Erwachsene • Glukokortikoid-sparende Therapie besonders wichtig • Rezidivierende Krankheit • PR3-ANCA-Positivität	Schwere GN (SCr >4 mg/dl [354 µmol/l]), Kombination von 2 intravenösen Pulsen von Cyclophosphamid mit Rituximab kann in Betracht gezogen werden

Ad 5. Orale Glukokortikoide mit raschem Reduktionsschema sind einer langsameren Reduktion vorzuziehen, da die beiden Ansätze wahrscheinlich nur einen geringen oder gar keinen Unterschied bei der Induktion einer anhaltenden Remission machen.

Nach einer Cyclophosphamid-Induktion sollte orales Prednisolon bis zum Ablauf von 6 Monaten auf eine Dosis von 5 mg/d reduziert werden. Nach einer Rituximab-Induktion kann Prednisolon bis zum Ablauf von 6 Monaten abgesetzt werden.

Die Dosis von oralem Prednisolon beträgt in der ersten Woche 1 mg/kg/d, danach wird sie schrittweise reduziert (siehe Tabelle 4). Intravenöses Methylprednisolon wird anfangs häufig bei Patienten mit schwereren Verläufen in einer Dosis von insgesamt 1-3 g eingesetzt. Dieser Ansatz ist nicht evidenzbasiert.

Tabelle 6. Prednisolon-Reduktionsschema bei AAV. AAV, ANCA-assoziierte Vaskulitis.

Woche	„Reduzierte Kortikosteroiddosis“ in der PEXIVAS-Studie		
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
1	50	60	75
2	25	30	40
3-4	20	25	30
5-6	15	20	25
7-8	12,5	15	20
9-10	10	12,5	15
11-12	7,5	10	12,5
13-14	6	7,5	10
15-16	5	5	7,5
17-18	5	5	7,5
19-20	5	5	5
21-22	5	5	5
23-52	5	5	5
>52	Lokale Praxis		

Ad 7.

Tabelle 7. Dosierung von Immunsuppressiva bei AAV. AAV, ANCA-assoziierte Vaskulitis; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; i.v., intravenös; MMF, Mycophenolatmofetil

Intravenöses Cyclophosphamid	Intravenöses Cyclophosphamid	Rituximab	Rituximab und i.v. Cyclophosphamid	MMF	Avacopan
15 mg/kg in den Wochen 0, 2, 4, 7, 10, 13 (16, 19, 21, 24, falls erforderlich)	3 bis max 6 Pulse alle 3-4 Wochen mit 750 mg CYC/m ² dar Reduktion bei GFR <30 ml/min oder Alter >70 Jahre	375 mg/m ² /Woche × 4 Wochen ODER 1 g in den Wochen 0 und 2	Rituximab 375 mg/m ² /Woche × 4 Wochen mit i.v. Cyclophosphamid 15 mg/kg in Woche 0 und 2 ODER Rituximab 1 g zu 0 und 2 Wochen mit Cyclophosphamid 500 mg/2 Wochen × 6	1000 mg/d zweimal täglich. Kann bei schlechtem Ansprechen auf die Behandlung auf 1500 mg zweimal täglich erhöht werden	30 mg zweimal täglich als Alternative zu Glukokortikoiden, <u>immer</u> in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid zur Induktion
Altersbedingte Anpassung: Ab 60 Jahre, 12,5 mg/kg Ab 70 Jahre, 10 mg/kg Reduktion um 2,5 mg/kg bei GFR <30 ml/min pro 1,75 m ²					

Ad 8. Die *Methylprednisolone Versus Plasma Exchange for Renal Vasculitis* (MEPEX)-Studie zeigte eine Verbesserung des Nierenoutcomes bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{SCr} > 5,7 \text{ mg/dl}$ [$> 500 \text{ mmol/l}$]), die mit Plasmaaustausch behandelt wurden (48). Auch eine Metaanalyse, die den zusätzlichen Einsatz von Plasmaaustausch untersuchte, zeigte eine Verringerung des Auftretens von Nierenversagen drei und zwölf Monate nach der Diagnose (Tabelle S13 (19,22,32,48–54)). In der PEXIVAS-Studie konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, dass ein Plasmaaustausch bei Patienten mit AAV, die eine $\text{GFR} < 50 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$ oder eine alveoläre Blutung aufwiesen, die Zeit bis zum Auftreten von Nierenversagen oder Tod über einen medianen Zeitraum von 2,9 Jahren verzögerte (32).

Eine Metaanalyse bestätigte eine Verringerung des Risikos für Nierenversagen nach 12 Monaten durch den Plasmaaustausch, allerdings bei gleichzeitiger Erhöhung des Risikos für schwere Infektionen (55). Die relative Risikoreduktion für Nierenversagen nach 12 Monaten war vergleichbar zwischen den Untergruppen mit $\text{SCr} < 5,7 \text{ mg/dl}$ (500 mmol/l) und denjenigen mit einem SCr -Wert von $\geq 5,7 \text{ mg/dl}$ (500 mmol/l) oder Dialyse zu Beginn der Behandlung. Die absolute Risikoreduktion für Nierenversagen nach 12 Monaten betrug 4,6 % (95% CI: 1,2 % - 6,8 %) bei Patienten mit einem SCr -Wert zwischen 3,4 mg/dl (300 mmol/l) und 5,7 mg/dl (500 mmol/l) und 6 % bei Patienten mit einem SCr -Wert über 5,7 mg/dl (500 mmol/l) (55). Daher sollte bei Patienten mit einem SCr -Wert von über 3,4 mg/dl (300 mmol/l) oder bei Patienten mit Alveolarblutungen und Hypoxämie, bei denen die Frühsterblichkeit hoch ist, ein Plasmaaustausch in Betracht gezogen werden.

Ad 9. In einer Studie an einem einzigen Zentrum waren 5 % der ANCA-positiven Patienten auch positiv für Anti-GBM-Antikörper und bei 32 % der Anti-GBM-positiven Patienten waren ANCA nachweisbar (56). Somit ist eine Doppelpositivität sowohl für ANCA- als auch für Anti-GBM-Antikörper häufig. Diese Patienten verhalten sich eher wie Patienten mit einer Anti-GBM-Erkrankung als wie Patienten mit AAV, was die Einleitung eines Plasmaaustauschs unterstützt (siehe Tabelle 6). Im Gegensatz zu Patienten mit einer reinen Anti-GBM-Erkrankung neigen diese Patienten jedoch zu Rezidiven und sollten eine Erhaltungstherapie erhalten.

Tabelle 8. Dosierung und Häufigkeit des Plasmaaustauschs bei AAV. Besteht bei einem Patienten die Gefahr von Blutungen, sollte der Volumenersatz mit FFP (fresh frozen plasma) erfolgen. AAV, ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA, antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper; GBM, glomeruläre Basalmembran.

ANCA-Vaskulitis mit schwerer Nierenerkrankung	Vaskulitis mit diffuser pulmonaler Blutung	Vaskulitis in Verbindung mit Anti-GBM-Antikörpern
Sieben Behandlungen über einen Zeitraum von maximal 14 Tagen, 60 ml/kg Volumenersatz, Albuminersatz	Täglich, bis die Blutung aufhört, Albumin durch <i>fresh frozen</i> Plasma ersetzen	Täglich für 14 Tage oder bis Anti-GBM-Antikörper nicht mehr nachweisbar sind

10.3.2 Erhaltungstherapie

10.5	Empfehlung	Modifiziert 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Nach der Remissions-Induktion der AAV soll eine Erhaltungstherapie mit niedrig dosierten Glukokortikoiden in Kombination präferentiell mit Rituximab, alternativ mit Azathioprin erfolgen (siehe Tabelle 7 und 8 bzgl. Auswahl, Dosis und Dauer).	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2024	
Qualität der Evidenz: niedrig ⊕⊕⊖⊖	Tabellen 14,15,16,17,18,19, 20, 21	
	Konsensstärke: 100 %	

Tabelle 9 . Überlegungen zur Verwendung von Rituximab oder Azathioprin für die AAV-Erhaltungstherapie.

Rituximab bevorzugt	Azathioprin bevorzugt
• Rezidivierende Krankheit • PR3-ANCA-Krankheit • Gebrechliche ältere Erwachsene • Glukokortikoid-sparendes Regime besonders wichtig • Allergie gegen Azathioprin	• Niedriger Ausgangswert IgG <300 mg/dl

AAV, ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; HBsAg, Hepatitis-B-Oberflächenantigen; IgG, Immunglobulin G; PR3, Proteinase 3.

Tabelle 10. Immunsuppressive Dosierung und Dauer der AAV-Erhaltungstherapie.

*RITAZAREM wurde bei rezidivierender AAV eingesetzt. MAINRITSAN, MAINTenance of Remission Using RITuximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis; MMF, Mycophenolatmofetil; RITAZAREM, Rituximab versus Azathioprin als Therapie zur Aufrechterhaltung der Remission bei mit antineutrophilen Zytoplasma-Antikörper-assoziiierter Vaskulitis (AAV).

Rituximab	Azathioprin	MMF
Dosierungsprotokoll: 500 mg × 2 bei vollständiger Remission und 500 mg in den Monaten 6, 12 und 18 danach (MAINRITSAN-Schema) ODER 1000-mg-Infusion nach Induktion der Remission und in den Monaten 4, 8, 12 und 16 nach der ersten Infusion (RITAZAREM*-Schema)	1,5-2 mg/kg/d bei vollständiger Remission bis 1 Jahr nach der Diagnose, dann Verringerung um 25 mg alle 3 Monate	1000 mg/d zweimal täglich bei vollständiger Remission für 2 Jahre
	Verlängerter Azathioprineinsatz bei kompletter Remission bis 4 Jahre nach der Diagnose; beginnen Sie mit 1,5-2 mg/kg/d für die ersten 18-24 Monate, dann verringern Sie die Dosis auf 1 mg/kg/d bis 4 Jahre nach der Diagnose, dann reduzieren Sie sie alle 3 Monate um 25 mg. Glukokortikoide sollten ebenfalls in einer Dosierung von 5-7,5 mg/d für 2 Jahre fortgesetzt und dann langsam alle 2 Monate um 1 mg reduziert werden.	

In dieser Empfehlung wird der Vorbeugung von Rezidiven ein höherer Stellenwert eingeräumt und den unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Immunsuppressiva ein relativ geringerer Wert beigemessen.

Wichtige Informationen

Abwägung von Nutzen und Schaden. Bislang wurden die meisten Studien zur Erhaltungstherapie nach der Induktion einer Remission mit Cyclophosphamid plus Glukokortikoiden durchgeführt. Die Erhaltungstherapien haben sich im Laufe der Zeit weiterentwickelt, und es wurden mehrere immunsuppressive Medikamente untersucht. Azathioprin, das nach 3 Monaten Cyclophosphamid-Induktion verabreicht wurde, erwies sich als ebenso wirksam für die Rezidivprävention bei geringerer Leukopeniegefahr wie eine Verlängerung von Cyclophosphamid über 12 Monate (ergänzende Tabelle S14 (22,57)). Im Vergleich zu Azathioprin war die MMF-Erhaltungstherapie bei der Rezidivprävention weniger wirksam und wies kein besseres Infektionsprofil auf (ergänzende Tabelle S15 (22,58)). Im Gegensatz dazu erwiesen sich Methotrexat und Azathioprin bei der Rezidivprophylaxe als gleich wirksam, mit vergleichbarer Toxizität und vergleichbaren Langzeitergebnissen (Ergänzungstabelle S16 (22,59)). Insgesamt war Azathioprin in den letzten Jahren das Standard-Immunsuppressivum für die Aufrechterhaltung der Remission bei AAV.

Die Dauer der Azathioprin-Erhaltung wurde untersucht. Im Vergleich zu einem Absetzen der Azathioprin-Erhaltungstherapie nach 12 Monaten verringerte sich bei einem Absetzen nach 4 Jahren die Rezidivquote und die Häufigkeit von Nierenversagen (30,60). Die Vorteile einer länger dauernden Azathioprin-Erhaltungstherapie unterschieden sich nicht zwischen PR3- oder MPO-ANCA-Patienten oder zwischen Patienten, die nach 12 Monaten ANCA-positiv blieben bzw. ANCA-negativ wurden. In diesen Studien traten keine Unterschiede in der Gesamtmortalität, bei Infektionen oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zwischen den Behandlungsarmen auf, aber die Sicherheit der Evidenz ist sehr gering (ergänzende Tabelle S17 (22,30,60)).

Nachdem sich Rituximab als wirksam für die Remissionsinduktion bei AAV erwiesen hatte, wurde es als Erhaltungsmedikation getestet. Bei neu aufgetretener Krankheit verringerte die Erhaltungstherapie mit Rituximab nach der Induktion mit Cyclophosphamid im Vergleich zu Azathioprin die Zahl der schweren, aber nicht der leichten Schübe (MAINTenance of Remission Using RiTuximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis [MAINRITSAN]; ergänzende Tabelle S18 (22,61)). Nach der Remissionsinduktion mit Rituximab bei rezidivierender AAV führte die Rituximab-Erhaltung im Vergleich zu Azathioprin jedoch zu einer Verringerung der schweren und leichten Krankheitsschübe (Rituximab versus Azathioprin als Therapie zur Remissionserhaltung bei Anti-Neutrophiler-Zytoplasma-Antikörper-assoziiierter Vaskulitis [RITAZAREM]) (62). Es wurde kein Unterschied in der Infektionsrate zwischen Azathioprin und Rituximab festgestellt (Ergänzungstabelle S19 (22,62,63)).

Als Erhaltungsmedikament kann Rituximab nach einem festen Zeitplan oder bei erneutem Auftreten von CD19 positiven B-Zellen und/oder ANCA verabreicht werden. Obwohl die beiden Schemata einen Rückfall gleich gut verhinderten, erforderte die Dosierung auf der Grundlage des Wiederauftretens von CD19 positiven B-Zellen weniger Rituximab-Infusionen. Es wurden keine Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen beobachtet (MAINRITSAN2; ergänzende Tabelle S18 (22,61)). In MAINRITSAN3 wurden die Patienten nach einer 18-monatigen Erhaltungstherapie randomisiert und erhielten entweder weiterhin zweimal jährlich Rituximab oder Placebo. Die Erhaltungstherapie mit Rituximab verringerte

die Zahl der Rezidive im Vergleich zu Placebo (RR: 0,16; 95 % CI: 0,04-0,66), aber die Evidenz für Infektionen und andere Ergebnisse waren aufgrund der geringen Größe der Studie ungenau (ergänzende Tabelle S20 (61)).

Die zusätzliche Gabe von TMP-SMX (160/800 mg) im Vergleich zu Placebo in der Erhaltungstherapie macht möglicherweise nur einen geringen oder gar keinen Unterschied in Bezug auf die Remission nach 1 oder 2 Jahren aus (ergänzende Tabelle S21 (22,64,65)).

Gewissheit der Evidenz. Die Gesamtsicherheit der Evidenz wurde als gering eingestuft, da die Evidenz für Rituximab als Erhaltungstherapie geringer ist und auf weniger RCTs basiert als die für Azathioprin. Alle Vergleiche, mit Ausnahme der Azathioprin-Dauer, enthielten Daten aus Einzelstudien mit relativ geringer Patientenzahl und begrenzter Nachbeobachtungszeit, was zu breiten KI und erheblicher Ungenauigkeit führte, insbesondere für die kritischen Endpunkte Gesamtmortalität und Nierenversagen. Die Sicherheit der Evidenz für Azathioprin als Erhaltungstherapie war mäßig für Rezidive in RCTs, die Azathioprin mit Cyclophosphamid (ergänzende Tabelle S14 (22,57)), Methotrexat (ergänzende Tabelle S16 (22,59)) und MMF (ergänzende Tabelle S15 (22,58)) verglichen, sowie in RCTs, die eine erweiterte Therapie mit der Standardtherapie mit Azathioprin verglichen (ergänzende Tabelle S17 (22,30,60)). Die Sicherheit der Evidenz wurde aufgrund von Ungenauigkeit herabgestuft, da es für jeden Vergleich nur eine Studie gab. Der Vergleich von MMF mit Azathioprin wies jedoch eine geringe Evidenz für Infektionen auf, da die KI sehr breit waren, was auf eine geringere Sicherheit des Effekts hindeutete. Die Sicherheit der Evidenz für die Fortsetzung der Behandlung mit Rituximab über 18 Monate hinaus wurde aufgrund erheblicher Ungenauigkeit als sehr gering eingestuft.

Für die Erhaltungstherapie nach der Induktionstherapie mit Rituximab und Glukokortikoiden liegen derzeit nur begrenzte Erkenntnisse vor. Die Sicherheit der Evidenz aus RCTs, die Rituximab mit Azathioprin bei einem schweren Rezidiv verglichen, war aufgrund der fehlenden Verblindung der Ergebnisbeurteiler und der schweren Ungenauigkeit gering (ergänzende Tabelle S18 (22,61) und S19 (22,60,63)). Die RCT, die eine maßgeschneiderte Rituximab-Therapie auf der Grundlage des Wiederauftretens von CD19 positiven B-Zellen und ANCA-Werten verglich, wies eine geringe Evidenzsicherheit für schwere Rezidive und unerwünschte Ereignisse einschließlich Gesamtmortalität, Infektionen und Malignität auf (ergänzende Tabelle S18 (22,61)). Die Sicherheit der Evidenz wurde bei dieser RCT wegen sehr großer Ungenauigkeit herabgestuft, da sie aus nur einer Studie stammte und die Ergebnisse sehr breite KI aufwiesen, was auf eine geringere Sicherheit hinsichtlich des Behandlungseffekts hindeutet. Eine einzige Studie lieferte für den Vergleich von Rituximab als Erhaltungstherapie zu Placebo für die meisten Endpunkte eine Evidenz mit sehr geringer Sicherheit, was auf ein hohes Maß an Ungenauigkeit im Zusammenhang mit der geringen Stichprobengröße der Studie zurückzuführen ist; die Studie wurde jedoch mit geringer Evidenz für Rezidiv eingestuft, für den der Effekt stark und statistisch signifikant war (ergänzende Tabelle S20 (61)).

Auch für die Fortsetzung der Behandlung mit Glukokortikoiden während der Erhaltungstherapie liegen nur wenige Daten vor. In den meisten RCTs wurden die Glukokortikoide innerhalb oder kurz nach dem Induktionsfenster abgesetzt. In der randomisierten kontrollierten Studie zur verlängerten Behandlung in der Remissionsphase der ANCA-assoziierten Vaskulitis (REMAIN) wurden jedoch niedrig dosierte Glukokortikoide mit der Erhaltungstherapie mit Azathioprin kombiniert (30). In einer Meta-Analyse von Beobachtungsstudien und RCTs wurde eine längere Glukokortikoidbehandlung bei AAV mit weniger Rückfällen in Verbindung gebracht (66).

Werte und Präferenzen. Die Arbeitsgruppe misst der Verhinderung von Krankheitsrückfällen, die mit Morbidität verbunden sind, einen hohen Stellenwert bei und rät, allen Patienten nach der Remissionsinduktion eine Erhaltungstherapie zukommen zu lassen. Eine verlängerte immunsuppressive Therapie sollte jedoch mit einem Minimum an unerwünschten Ereignissen verbunden sein, und das Rückfallrisiko kann die Einleitung der Erhaltungstherapie, die Wahl der Medikamente und die Dauer beeinflussen.

Es wurden mehrere Risikofaktoren für ein AAV-Rezidiv wie Z.n. Rezidivaufreten in der Vergangenheit und das Vorliegen von Anti-PR3-ANCA gegenüber Anti-MPO-ANCA identifiziert (15,67). In der RAVE-Studie erhielten die Patienten nach der Induktion mit Rituximab keine Erhaltungstherapie, und sowohl in der Rituximab- als auch in der Cyclophosphamid-Azathioprin-Gruppe (Glukokortikoide wurden vor sechs Monaten abgesetzt) wurde eine hohe Rückfallrate beobachtet (23). Die derzeitige Praxis und damit auch die Expertenmeinungen gehen in der Frage auseinander, ob eine Erhaltungstherapie bei Patienten mit MPO-AAV nach Remissionsinduktion mit Rituximab vermieden werden kann. Auch über den Einsatz und die Dauer von Glukokortikoiden in der Erhaltungstherapie gibt es unterschiedliche Meinungen. In der REMAIN-Studie, die Patienten mit einer Nierenbeteiligung in der Vorgeschichte untersuchte, wurde kein Unterschied im Rezidivrisiko je nach ANCA-Serotyp festgestellt. Wenn keine Erhaltungstherapie durchgeführt wird, sollten diese Patienten als Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko betrachtet und entsprechend überwacht werden (30).

In der Untergruppe der Patienten mit MPO-AAV, die eine Nierenkrankheit ohne extrarenale Krankheitsmanifestationen aufweisen, ist das Risiko eines Rückfalls gering, so dass das Risiko unerwünschter infektiöser Ereignisse durch die Immunsuppression den Nutzen der Rezidivprävention überwiegen könnte (68). Daher könnte bei Patienten mit MPO-ANCA, die eine Nierenersatztherapie erhalten und keine extrarenalen Krankheitsmanifestationen (nach eingehender Überprüfung und Untersuchung einschließlich einer Computertomographie (CT) des Thorax) aufweisen, die Risiken einer Erhaltungstherapie den Nutzen überwiegen. Wenn in der Untergruppe der Patienten mit MPO-ANCA-Vaskulitis und eingeschränkter Nierenfunktion eine vollständige klinische Remission erreicht wird, benötigen diese Patienten möglicherweise keine Erhaltungsimmunosuppression, sondern könnten stattdessen durch regelmäßige ANCA-Serologien engmaschig überwacht werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die beste Evidenz für eine wirksame Rezidivprävention für die Erhaltungstherapie mit Rituximab oder für eine länger andauernde Therapie mit Azathioprin in Kombination mit niedrig dosierten Glukokortikoiden besteht. Allerdings könnte Rituximab einen Vorteil gegenüber Azathioprin haben. In der MAINRITSAN-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten verglichen, die mit Rituximab und Azathioprin behandelt wurden. Die durchschnittliche Verbesserung der Werte des Health Assessment Questionnaire (HAQ) von Studienbeginn bis 24 Monate war in der Rituximab-Gruppe signifikant besser als in der Azathioprin-Gruppe (69).

Daher bevorzugt diese Arbeitsgruppe Rituximab als Erhaltungstherapie, insbesondere bei Patienten mit bekannter rezidivierender Erkrankung, PR3-AAV und Azathioprin-Unverträglichkeit sowie nach Rituximab-Induktion (RITAZAREM). Allerdings ist eine gewisse Vorsicht geboten, da nur wenige Daten über die langfristigen Auswirkungen der Rituximab-Erhaltungstherapie vorliegen. Obwohl in den RCTs nach der Rituximab-Behandlung kein signifikanter Abfall der IgG-Werte beobachtet wurde, deuten längerfristige Beobachtungsdaten auf ein erhöhtes Risiko einer sekundären Immunschwäche in dieser Behandlungsgruppe hin.

Ressourcenverbrauch und Kosten. Rituximab ist relativ teuer, jedoch werden durch die Verhinderung von Rückfällen die Kosten für Krankenhausaufenthalte und die Induktionstherapie mit ihren häufigen Krankenhausbesuchen gesenkt. Zudem sind mittlerweile kostengünstigere Biosimilars verfügbar. Der Einsatz von Rituximab ermöglicht auch das Absetzen von Glukokortikoiden.

Überlegungen zur Durchführung. Selbst bei Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, kann es zu einem Rückfall der extrarenalen AAV kommen, und eine Remission sollte durch eine Erhaltungstherapie stabilisiert werden. Bei Patienten mit terminalem Nierenversagen, Anti-MPO-Positivität und keinen extrarenalen Symptomen ist eine langfristige Erhaltungstherapie möglicherweise nicht erforderlich. Die Notwendigkeit (und Dauer) einer Erhaltungstherapie sollte in dieser Situation individuell beurteilt werden.

Begründung. Die Arbeitsgruppe empfiehlt eine Erhaltungstherapie für alle Patienten mit AAV nach der Remissionsinduktion mit Cyclophosphamid oder Rituximab. Ziel dieser Erhaltungstherapie ist es, einen Rückfall der Krankheit zu verhindern. Eine Remission ist definiert als das Fehlen von Vaskulitismanifestationen. Um das Fehlen klinischer Merkmale einer aktiven Erkrankung zu bewerten, kann ein validiertes Scoring-System wie BVAS verwendet werden (70). Während der Nachbeobachtung sollte bei allen Patienten eine strukturierte klinische Bewertung in Kombination mit Entzündungswerten und Nierenfunktion durchgeführt werden.

Die Erhaltungstherapie mit Rituximab nach einer Cyclophosphamid-Induktion hat sich in einer RCT als besser erwiesen als Azathioprin bezüglich der Verhinderung von Rückfällen. Rituximab verringert wahrscheinlich die Zahl der schweren Rückfälle; es wurde kein Unterschied bei den unerwünschten Ereignissen festgestellt (MAINRITSAN) (61). Die Verlängerung der Rituximab-Erhaltungstherapie über 18 Monate nach Induktion der Remission hinaus wurde mit einer geringeren Rezidivrate im Vergleich zu Placebo in Verbindung gebracht (71).

Die Beibehaltung von Azathioprin bis zu 18 Monaten nach der Induktion einer Remission mit Cyclophosphamid hat sich als ebenso wirksam erwiesen wie die Fortsetzung von Cyclophosphamid (*Cyclophosphamide versus Azathioprine for Early Remission Phase of Vasculitis* [CYCAZAREM]) für ein Jahr und der anschließende Wechsel zu Azathioprin (57). MMF hat sich nicht als wirksamer erwiesen als Azathioprin (58).

Die Belege für die Mindestdauer der Erhaltungstherapie sind unzureichend; eine längere Behandlung verringert die Rückfallquote, könnte aber mit mehr unerwünschten Ereignissen verbunden sein. Eine Azathioprin-Erhaltungstherapie (REMAIN-Studie; *Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission: a randomized clinical trial* [AZA-ANCA]) verringert die Rezidivrate nach 4 versus 2 Jahren (30,60).

Da das Ziel der Erhaltungstherapie die Verhinderung eines Rezidivs ist, sollte das Rezidivrisiko sowohl bei der Wahl des Immunsuppressivums als auch bei der Dauer der Erhaltungstherapie berücksichtigt werden. Als Risikofaktoren für einen Rückfall werden PR3-ANCA gegenüber MPO-ANCA sowie eine kardiovaskuläre oder Lungenbeteiligung genannt (15,67). Es wurde auch über eine persistierende ANCA-Positivität nach Induktion einer Remission als Risikofaktor berichtet (30,72). Eine RCT, in der eine verlängerte Azathioprin-Therapie über 4 Jahre gegenüber einer Azathioprin-Therapie über 2 Jahre bei Patienten mit PR3-AAV, die ANCA-positiv blieben, getestet wurde, zeigte einen nicht signifikanten

Unterschied (nach 4 Jahren betrug die Rückfallrate 48 % bei der Standardtherapie gegenüber 24 % bei der verlängerten Therapie), war jedoch *underpowered* (60).

Vergleich mit anderen Leitlinien. Unter Berücksichtigung anderer Leitlinien zieht die *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) Rituximab gegenüber Azathioprin und Glukokortikoiden zur Remissionserhaltung vor (31). Die EULAR-Leitlinie empfiehlt eine Erhaltungstherapie für mindestens 24-48 Monate nach der Induktion. Dieses Gremium empfiehlt ein Intervall von 18 Monaten bis 4 Jahren nach der Remissionsinduktion, je nach individuellem Rezidivrisiko und dem zur Erhaltungstherapie verwendeten Medikament. Darüber hinaus kann bei MPO-AAV nach Induktion einer Remission mit Rituximab eine Erhaltungstherapie manchmal vermieden werden, wenn der Patient intensiv überwacht werden kann. Dieser Punkt beruht jedoch auf Expertenmeinungen; Es liegt nur wenig Evidenz vor, und selbst unter Experten konnte kein Konsens erzielt werden.

10.6	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	1. Nach der Induktionstherapie sollte bei Patienten mit AAV eine immunsuppressive Erhaltungstherapie durchgeführt werden. 2. Die optimale Dauer der Remissionstherapie liegt zwischen 18 Monaten und 4 Jahren nach Remissions-Induktion. 3. Beim Absetzen der Erhaltungstherapie sollen die Patienten über das Risiko eines Rezidivs informiert werden und darüber, dass bei Wiederauftreten der Symptome eine sofortige Behandlung erforderlich ist (siehe Tabelle 9). 4. Bei Patienten, die Rituximab oder Azathioprin nicht vertragen sollten, kann MMF oder MTX für die Erhaltungstherapie eingesetzt werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100 %	

Ad 1. Auf der Grundlage von Beobachtungsberichten und unveröffentlichten Daten aus der RITAZAREM-Studie bevorzugt diese Arbeitsgruppe eine Rituximab-Erhaltungstherapie. Die RITAZAREM-Studie zeigte auch, dass nach der Rituximab-Induktion bei rezidivierender AAV die Rituximab-Erhaltung im Vergleich zur Azathioprin-Erhaltung zu einer Verringerung der schweren und leichten Krankheitsschübe führte (RITA-ZAREM) (62). Azathioprin in Kombination mit Glukokortikoiden kann jedoch als Alternative in Betracht gezogen werden.

In der RAVE-Studie wurde nach der Remissionsinduktion bei AAV keine Erhaltungstherapie durchgeführt. Die Rückfallquote war bei MPO-AAV niedriger als bei PR3-AAV. Dieser Befund brachte einige Experten zu der Auffassung, dass Patienten mit MPO-AAV, die nach einer Induktionstherapie mit Rituximab in vollständiger klinischer Remission sind und ein geringes Rückfallrisiko aufweisen, möglicherweise keine Erhaltungstherapie benötigen, sondern stattdessen mit regelmäßigen ANCA-Bestimmungen und Heimurinkontrollen engmaschig überwacht werden könnten.

Ad 3.

Tabelle 11. Faktoren, die das Rezidivrisiko bei AAV erhöhen. AAV, ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; PR3, Proteinase 3.

Grundlegende Faktoren	Faktoren nach der Diagnose	Behandlungsfaktoren
• Diagnose der Granulomatose mit Polyangiitis • PR3-ANCA-Positivität • Niedrigeres Serumkreatinin • Ausgedehntere Erkrankung • Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheit	• Vorgeschichte eines Rückfalls • ANCA-positiv am Ende der Induktion • Anstieg der ANCA-Werte	• Geringere Cyclophosphamid-Exposition • Abbruch der Immunsuppressiva • Glukokortikoid-Abbruch

10.3.3 Rezidiv

10.7	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Patienten mit Rezidiv (organbedrohend-lebensbedrohend) sollen erneut eine Induktionstherapie erhalten. Die Therapie sollte vorzugsweise mit Rituximab unter Berücksichtigung der Vortherapien und aktuellen Manifestation erfolgen.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100 %	

Rezidive sprechen auf die Immunsuppression mit einer ähnlichen Remissionsrate wie bei der Ersterkrankung an. Schwere Rezidive sollten durch Wiedereinführung der Induktionstherapie behandelt werden. Bei der Entscheidung, ob Cyclophosphamid erneut eingesetzt werden soll, sollte die kumulative Dosis des bereits verabreichten Cyclophosphamids berücksichtigt werden. Kumulative Dosen von mehr als 36 g wurden mit dem Auftreten von Malignomen in Verbindung gebracht (73). In einer Post-hoc-Analyse der RAVE-Studie wurden bei rezidivierenden Patienten, die mit Rituximab im Vergleich zu Cyclophosphamid behandelt wurden, höhere Remissionsraten festgestellt, insbesondere bei Patienten mit PR3-AAV (23). Rituximab wird daher bei rezidivierender AAV bevorzugt. Die RITAZAREM-Studie untersuchte die Wirkung der Rituximab-Induktion bei 187 Patienten mit rezidivierender GPA/MPA - es wurde eine hohe Remissionsrate (>90 % nach 4 Monaten) festgestellt (74).

Bei Patienten mit nicht-schweren Schüben sollte die Immunsuppression erhöht werden, wobei Cyclophosphamid vermieden werden sollte. Abgesehen von MMF, das in Kombination mit Glukokortikoiden in RCTs für die Induktionstherapie bei schubförmigen Patienten getestet wurde, gibt es keine stichhaltigen Beweise für andere Therapien (27,28).

Werden jedoch nicht-schwere Schübe mit MMF behandelt, erhöht sich die Rate zukünftiger Schübe, und die Glukokortikoid-Exposition wird entsprechend erhöht; daher wird in der aktuellen Leitlinie Rituximab bevorzugt.

10.4 Besondere Situationen

10.4.1 Refraktäre Erkrankung

10.8	Empfehlung	Neu 2024
EK	Bei refraktärer AAV kann eine Erhöhung der Glukokortikoiddosis und die Hinzunahme von Rituximab oder Cyclophosphamid erwogen werden. Rituximab soll dabei nach Cyclophosphamid-Induktion, Cyclophosphamid nach Rituximab-Induktion angewendet werden. Plasmaaustausch kann erwogen werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100 %	

Zu den Ursachen für eine refraktäre Erkrankung gehören Medikamentenunverträglichkeit, mangelnde Therapieadhärenz, Begleiterkrankungen, die die Behandlung erschweren, ein sekundärer Auslöser für die Vaskulitis, wie z. B. ein bösartiges Tumorleiden, Medikamente oder eine Infektion, sowie echtes Therapieversagen. Ein fortschreitendes Nierenversagen kann Ausdruck einer chronischen Schädigung sein und muss nicht unbedingt auf eine aktive Erkrankung hindeuten; eine Nierenbiopsie kann in Betracht gezogen werden, um die Aktivität der Nierenkrankheit zu beurteilen. Mehrere kleine Studien deuten auf eine Rolle von Rituximab bei resistenter ANCA-assoziiierter Vaskulitis hin.

Bei einer diffusen Alveolarblutung mit Hypoxämie kann zusätzlich zu Glukokortikoiden mit Cyclophosphamid oder Rituximab ein Plasmaaustausch erwogen werden.

Liegt keine Hypoxämie vor, hat die diffuse alveoläre Blutung eine günstige Prognose und spricht an, wenn die extrapulmonale Erkrankung kontrolliert wird. Alveoläre Blutung mit Hypoxämie hat ein hohes Frühsterblichkeitsrisiko. Ein Plasmaaustausch sollte zusätzlich zu Glukokortikoiden mit Cyclophosphamid oder Rituximab in Betracht gezogen werden. Bei Patienten auf der Intensivstation, z. B. bei Patienten, die künstlich beatmet werden, sind das Risiko einer Infektion und die Mortalität besonders hoch. Eine Leukopenie sollte vermieden und der Einsatz von Glukokortikoiden minimiert werden. Ein Plasmaaustausch und hochdosierte i.v. Immunglobuline können in dieser Situation in Betracht gezogen werden.

10.4.2 Transplantation

10.9	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Die Nierentransplantation sollte so lange hinausgezögert werden, bis die Patienten mit AAV für ≥ 6 Monate in vollständiger klinischer Remission sind. Das Fortbestehen von positiven Anti-MPO/PR3-ANCA-Titern sollte die Transplantation nicht verzögern.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100 %	

Die AAV kann nach einer Nierentransplantation erneut auftreten. Die Häufigkeit eines Krankheitsrückfalls bei AAV wurde in mehreren retrospektiven Studien ermittelt und liegt bei 0,02-0,03 pro Patient und Jahr (75,76). Diese Rezidivrate wurde nicht durch die Remissionsdauer oder den ANCA-Status vor der Transplantation beeinflusst (75).

10.5 Empfehlungen für die Forschung

- Es sind RCTs erforderlich, um die von den Patienten berichteten Ergebnisse einzubeziehen, um die Langzeitergebnisse zu bewerten, um den Einsatz von Rituximab bei schwerer AAV zu definieren und um Therapien in ethnisch unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen zu bewerten
- Es sind Biomarker-Studien zur Identifizierung von Frühmarkern für einen Krankheitsrückfall, für die Wahl der Therapie, einschließlich des Plasmaaustauschs, zur Vorhersage der optimalen Dosierung und des Dosierungsintervalls für Rituximab sowie von Surrogatmarkern für eine Remission erforderlich.

10.6 Literatur

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1–11.
2. Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J, Smith R, Jones RB, Nakagomi D, et al. Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype. *J Rheumatol.* 2017 Oct;44(10):1458–67.
3. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, Moosig F, van Paassen P, Baslund B, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis.* 2017 Apr;76(4):647–53.
4. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suarez LF, Guillemin L, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Nov;13(11):683–92.
5. Aasarod K, Bostad L, Hammerstrom J, Jorstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transpl.* 2001 May;16(5):953–60.
6. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct;21(10):1628–36.
7. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 1997 Nov 20;337(21):1512–23.
8. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):488–94.
9. Heijl C, Mohammad AJ, Westman K, Hoglund P. Long-term patient survival in a Swedish population-based cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. *RMD Open.* 2017;3(1):e000435.
10. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):1004–10.

11. Weiner M, Goh SM, Mohammad AJ, Hruskova Z, Tanna A, Bruchfeld A, et al. Outcome and treatment of elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul 7;10(7):1128–35.
12. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, Vettorazzi E, Busch M, Nitschke M, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2018 Dec;94(6):1177–88.
13. Berden AE, Wester Trejo MAC, Bajema IM. Investigations in systemic vasculitis - the role of renal pathology. *Best Pr Res Clin Rheumatol*. 2018;32:93–93.
14. Vandenbussche C, Bitton L, Bataille P, Glowacki F, Azar R, Hatron PY, et al. Prognostic Value of Microscopic Hematuria after Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis. *Am J Nephrol*. 2019;49(6):479–86.
15. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Hoglund P, Stegeman C, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012 Feb;64(2):542–8.
16. McClure ME, Wason J, Gopaluni S, Tieu J, Smith RM, Jayne DR, et al. Evaluation of PR3-ANCA Status After Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis. *J Clin Rheumatol*. 2019 Aug;25(5):217–23.
17. Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, Stegeman CA. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatol Oxf*. 2006 Jun;45(6):724–9.
18. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis--a meta-analysis. *Rheumatol Oxf*. 2012 Jan;51(1):100–9.
19. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):211–20.
20. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):221–32.
21. Walters G, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 24;(9):CD003232.
22. Walters GD, Willis NS, Cooper TE, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 13;1:CD003232.
23. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1166–9.
24. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 May 19;150(10):670–80.

25. Han F, Liu G, Zhang X, Li X, He Q, He X, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol*. 2011;33(2):185–92.
26. Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transpl*. 2008 Apr;23(4):1307–12.
27. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2019 Mar;78(3):399–405.
28. Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, Broekroelofs J, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Cyclophosphamide for the Induction of Remission in Nonlife-Threatening Relapses of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jul 5;14(7):1021–8.
29. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2461–9.
30. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Oct;76(10):1662–8.
31. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):30–47.
32. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puechal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):622–31.
33. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguri M, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jun 1;325(21):2178–87.
34. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, Advocate Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):599–609.
35. Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, Merkel PA, Bruchfeld A, Yue H, et al. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep*. 2023 Apr;8(4):860–70.
36. Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM*. 1997 Jun;90(6):401–9.
37. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1997 Dec;40(12):2187–98.

38. Haubitz M, Schellong S, Gobel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 1998 Oct;41(10):1835–44.
39. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bomback A, et al. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol.* 2020 Nov;2(11):662–71.
40. Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM, Kelly D, Scott J, Hamour S, et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatol Oxf.* 2019 Feb 1;58(2):260–8.
41. McClure M, Gopaluni S, Jayne D, Jones R. B cell therapy in ANCA-associated vasculitis: current and emerging treatment options. *Nat Rev Rheumatol.* 2018 Oct;14(10):580–91.
42. van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A, Wolterbeek R, Bruijn JA, Jayne DR, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):1064–9.
43. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013 Aug 1;369(5):417–27.
44. Casal Moura M, Irazabal MV, Eirin A, Zand L, Sethi S, Borah BJ, et al. Efficacy of Rituximab and Plasma Exchange in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Severe Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Nov;31(11):2688–704.
45. Maritati F, Alberici F, Oliva E, Urban ML, Palmisano A, Santarsia F, et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: A randomised trial. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185880.
46. US National Library of Medicine. Plasma exchange and glucocorticoids for treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis (PEXIVAS). Zugriff am 04.04.2024 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00987389>.
47. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun.* 2015 Feb;57:60–5.
48. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Jul;18(7):2180–8.
49. Cole E, Cattran D, Magil A, Greenwood C, Churchill D, Sutton D, et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1992 Sep;20(3):261–9.
50. Glockner WM, Sieberth HG, Wichmann HE, Backes E, Bambauer R, Boesken WH, et al. Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis: a controlled, multi-center study. *Clin Nephrol.* 1988 Jan;29(1):1–8.

51. Mauri JM, Gonzalez MT, Poveda R. Therapeutic plasma exchange in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis. *Plasma Ther Transfus Technol.* 1985;6(3):587–91.
52. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 1991 Oct;40(4):757–63.
53. Rifle G, Chalopin JM, Zech P, Deteix P, Ducret F, Vialtel P, et al. Treatment of idiopathic acute crescentic glomerulonephritis by immunodepression and plasma-exchanges. A prospective randomised study. *Proc Eur Dial Transpl Assoc.* 1981;18:493–502.
54. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis--a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transpl.* 2011 Jan;26(1):206–13.
55. Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, Pusey CD, Guyatt G, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022 Feb 25;376:e064604.
56. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 2004 Oct;66(4):1535–40.
57. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadonienė J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003 Jul 3;349(1):36–44.
58. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 Dec 1;304(21):2381–8.
59. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008 Dec 25;359(26):2790–803.
60. Sanders JS, de Joode AA, DeSevaux RG, Broekroelofs J, Voskuyl AE, van Paassen P, et al. Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transpl.* 2016 Sep;31(9):1453–9.
61. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* 2018 Aug;77(8):1143–9.
62. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi R, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2023;doi: 10.1136/ard-2022-223559.
63. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014 Nov 6;371(19):1771–80.

64. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Jul 4;335(1):16–20.
65. Zycinska K, Wardyn KA, Zielonka TM, Krupa R, Lukas W. Co-trimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement. *Eur J Med Res*. 2009 Dec 7;14 Suppl 4:265–7.
66. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res Hoboken*. 2010 Aug;62(8):1166–73.
67. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, Falk RJ, Guillevin L, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep;58(9):2908–18.
68. Romeu M, Couchoud C, Delarozziere JC, Burtey S, Chiche L, Harle JR, et al. Survival of patients with ANCA-associated vasculitis on chronic dialysis: data from the French REIN registry from 2002 to 2011. *QJM*. 2014 Jul;107(7):545–55.
69. Pugnet G, Pagnoux C, Terrier B, Perrodeau E, Puechal X, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for ANCA-associated vasculitis maintenance therapy: impact on global disability and health-related quality of life. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jun;34(3 Suppl 97):S54–9.
70. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1827–32.
71. Charles P, Perrodeau E, Samson M, Bonnotte B, Neel A, Agard C, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 4;173(3):179–87.
72. Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM, Stegeman CA. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr 15;51(2):269–73.
73. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, Loft AG, Thomsen BS, Tvede N, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol*. 2008 Jan;35(1):100–5.
74. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljanyousi R, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Sep;79(9):1243–9.
75. Geetha D, Eirin A, True K, Valentina Irazabal M, Specks U, Seo P, et al. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a multicenter experience. *Transplantation*. 2011 Jun 27;91(12):1370–5.
76. Goceroglu A, Rahmattulla C, Berden AE, Reinders ME, Wolterbeek R, Steenbergen EJ, et al. The Dutch Transplantation in Vasculitis (DUTRAVAS) Study: Outcome of Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Glomerulonephritis. *Transplantation*. 2016 Apr;100(4):916–24.

Kapitel 11

Lupusnephritis

Kapitel 11 Lupusnephritis

Inhalt von Kapitel 11

11.0	Empfehlungen.....	11-2
11.1	Diagnose einer Nierenbeteiligung bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematodes (SLE).....	11-5
11.2	Therapie.....	11-7
11.2.1	Allgemeine Therapieempfehlungen und Basisimmuntherapie von Patienten mit Lupus Nephritis (LN) – Maßnahmen zur Minimierung des Risikos von SLE Schüben.....	11-7
11.2.2	Therapie der LN Klasse I und II	11-12
11.2.3	Therapie der LN Klasse III und IV	11-13
11.2.4	Therapie der isolierten Klasse V LN	11-40
11.2.5	Beurteilung des Therapieansprechens der LN	11-42
11.2.6	Management bei unzureichendem Therapieansprechen	11-44
11.2.7	Behandlung von LN-Rezidiven.....	11-45
11.3	Besondere Situationen	11-47
11.3.1	Lupus Nephritis und thrombotische Mikroangiopathie (TMA).....	11-47
11.3.2	Schwangerschaft bei Patientinnen mit LN	11-50
11.3.3	Therapie der Lupusnephritis bei Kindern	11-51
11.3.4	Transplantation	11-52
11.4	Empfehlungen für die Forschung	11-52
11.5	Literatur	11-53

Dieses Kapitel behandelt die Diagnostik/Therapie der Lupusnephritis. Die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Lupusnephritis beruhen auf der Leitlinie von KDIGO 2024.

Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) liegt die Lebenszeit-Inzidenz der Lupusnephritis (LN) je nach demografischer Zusammensetzung der untersuchten Population bei 20-60 % (1–5). Insbesondere bei Patienten mit progredienter CKD ist die Nierenbeteiligung bei SLE mit einer höheren Mortalität assoziiert (6–8). Das Ziel der LN-Behandlung ist die Erhaltung der Nierenfunktion und die Vermeidung der mit der CKD einhergehenden Morbidität und Mortalität bei gleichzeitiger Minimierung der medikamentenbedingten Toxizität.

Dieses Kapitel enthält Behandlungsempfehlungen für Erwachsene mit SLE und Nierenbeteiligung. Der Schwerpunkt liegt auf der Immunkomplex-vermittelten Glomerulonephritis (GN) bei SLE, die allgemein als LN bezeichnet wird, aber auch andere Arten von Nierenschädigungen bei SLE-Patienten werden diskutiert. Die Daten für pädiatrische Patienten sind begrenzt, aber ein Behandlungsansatz bei Kindern mit LN wird in Kapitel 11.4.3 beschrieben.

11.0 Empfehlungen

11.1	Empfehlung	Neu 2024
EK	Zur Diagnose einer Lupusnephritis sollten folgende Laborwerte getestet werden: Serumkreatinin (ggf. zusätzlich Cystatin C), Urin-Stix und -Sediment, Proteinurie und serologische Parameter (Komplementverbrauch und Anti-dsDNA-AK). (Abbildung 1)	
11.2	Empfehlung	Modifiziert 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patienten mit LN haben einen SLE sollen Hydroxychloroquin erhalten, sofern dies nicht kontraindiziert ist.	
11.3	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	Bei allen Patienten sollen ergänzende Therapien und präventive Maßnahmen (siehe Abbildung 3) zur Behandlung der LN und zur Reduktion von Komplikationen oder Nebenwirkungen durchgeführt werden.	
11.4	Empfehlung	Neu 2024
EK	Bei Patienten mit einer LN Klasse I oder II sollte entsprechend des Algorithmus in Abbildung 4 bzgl. Start und Umsetzung einer immunsuppressiven Behandlung vorgegangen werden.	
11.5	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patienten mit aktiver LN der Klassen III oder IV, mit oder ohne membranöser Komponente, sollen zunächst mit Glukokortikoiden plus einem der folgenden Mittel behandelt werden: • Mycophenolsäure-Analoga (MPAA); oder • niedrig dosiertes intravenöses Cyclophosphamid; oder • MPAA in Kombination mit Belimumab oder niedrig dosiertem Cyclophosphamid i.v. in Kombination mit Belimumab; oder • MPAA in Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor (CNI) (bevorzugt Voclosporin>Tacrolimus>Cyclosporin), wenn die Nierenfunktion nicht schwer beeinträchtigt ist (d.h. eGFR ≤45 ml/min pro 1,73 m²)	
11.6	Empfehlung	Neu 2024
EK	1. Für die initiale Therapie einer aktiven LN sollten Glukokortikoide mit reduziertem Dosierungsschema im Anschluss an eine Methylprednisolon-Stoßtherapie eingesetzt werden, wenn sowohl die Nieren- als auch die extrarenalen Krankheitsmanifestationen eine zufriedenstellende Verbesserung zeigen (Tabelle 4). 2. Cyclophosphamid sollte intravenös als initiale Therapie bei Patienten mit aktiver Klasse-III/IV-LN eingesetzt werden, die Schwierigkeiten haben, eine orale Therapie (MPAA, CNI) einzunehmen. 3. Ein MPAA-Regime sollte bei Patienten mit proliferativer LN und hohem Infertilitätsrisiko wie z.B. bei vorangegangener Cyclophosphamid-Exposition bevorzugt werden. 4. Bei Patienten mit erhaltener Nierenfunktion und Proteinurie im nephrotischen Bereich oder bei Unverträglichkeit von MPAA oder CYC sollte die initiale immunsuppressive Therapie in Kombination mit einem CNI (Voclosporin oder Tacrolimus) erfolgen.	

	5. Eine dreifache immunsuppressive Behandlung mit Belimumab soll bei Patienten mit wiederholten renalen Schüben oder mit hohem Risiko für ein Fortschreiten des Nierenversagens gegeben werden. Eine Therapie mit Belimumab soll in Kombination mit Glukokortikoiden und entweder MPAA oder Cyclophosphamid erfolgen. 6. B-Zell-gerichtete Therapien sollten Patienten mit anhaltender Krankheitsaktivität oder unzureichendem Ansprechen auf die initiale Standardtherapie gegeben werden.

11.7	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑↑	Patienten sollen nach Abschluss der Induktionstherapie eine Therapie mit MPAA erhalten.	

11.8	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	7. Patienten, die mit einem dreifachen immunsuppressiven Regime behandelt werden, das zusätzlich zur immunsuppressiven Standardtherapie Belimumab oder einen CNI enthält, sollten das dreifache immunsuppressive Regime als Erhaltungstherapie weiterführen (Tabelle 4). 8. Azathioprin oder CNI (bevorzugt Tacrolimus) sollten als eine Alternative zu MPAA nach Abschluss der Induktionstherapie bei Patienten, die MPAA nicht vertragen oder die eine Schwangerschaft (bevorzugt AZA>CsA) planen, eingesetzt werden. 9. Glukokortikoide sollten während der Erhaltungstherapie auf die niedrigstmögliche Dosis reduziert werden, es sei denn, Glukokortikoide sind für extrarenale Lupusmanifestationen erforderlich; ein Absetzen der Glukokortikoide kann in Erwägung gezogen werden, wenn die Patienten ≥12 Monate lang eine komplette Nierenremission aufweisen. 10. Die Gesamtdauer der anfänglichen Immunsuppression und der kombinierten Erhaltungsimmunsuppression bei proliferativen LN sollte ≥36 Monate betragen.	

11.9	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Die Behandlung von Patienten mit isolierter Klasse-V-LN sollte wie in Abbildung 10 dargestellt, erfolgen.	

11.10	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Definitionen für das Therapieansprechen bei LN sind in Abbildung 11 dargestellt	

11.11	Empfehlung	Neu 2024
EK	Bei unzureichendem Therapieansprechen sollte folgender Algorithmus angewendet werden: 1. Überprüfung der Therapieadhärenz unter anderem durch Überprüfung der Dosierung und Einnahme der immunsuppressiven Medikamente durch Messung der Plasmaspiegel, falls verfügbar (z. B. Überprüfung des Mycophenolatspiegels, Überprüfung der Infusionsaufzeichnungen von Cyclophosphamid) 2. Wiederholung der Biopsie bei Verdacht auf Chronizität oder andere Diagnosen (z. B. thrombotische Mikroangiopathie) 3. Bei anhaltender immunologischer Krankheitsaktivität (Aktivitätsindex) Umstellung auf ein alternatives Erstlinienregime 4. In refraktärer Situation, d.h. wenn Patienten nicht auf eines der Erstlinienregimes ansprechen, sollten folgende Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden: ○ zusätzliche Gabe von B-Zell-gerichteten Therapien (z.B. Rituximab, Obinutuzumab u.a.) ○ Verlängerung der i.v. Cyclophosphamid-Behandlung ○ Aufnahme in klinische Studien (CAR-Tcell, Daratumumab, Teclistamab, u.a.)	

11.12	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Nach Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission sollte ein LN-Rezidiv mit derselben Initialtherapie behandelt werden, mit der das ursprüngliche Ansprechen erreicht wurde, oder mit einer alternativen empfohlenen Erstlinientherapie.	

11.13	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Patienten mit LN und thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) sollten entsprechend der zugrunde liegenden Ätiologie der TMA, wie in Abbildung 6 dargestellt, behandelt werden.	

11.14	Empfehlung	Neu 2024
EK	1. Patientinnen mit aktiver LN sollten eine Schwangerschaft vermeiden solange die Krankheit aktiv ist, und für mindestens 6 Monate, nachdem die LN inaktiv geworden ist. Dies gilt auch, wenn eine Behandlung mit potenziell teratogenen Medikamenten erfolgt. 2. Um das Risiko von Schwangerschaftskomplikationen zu verringern, sollte die Behandlung mit Hydroxychloroquin während der Schwangerschaft fortgesetzt werden. Mit niedrig dosiertem Aspirin sollte vor der 16. SSW begonnen werden. 3. Glukokorticoide, Hydroxychloroquin, Azathioprin, Tacrolimus und Cyclosporin gelten als sichere immunsuppressive Behandlungen während der Schwangerschaft. 4. Der Einsatz von Rituximab oder Belimumab in der Schwangerschaft kann erwogen werden	

11.15	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Pädiatrische Patienten mit LN sollen wie Erwachsene eine immunsuppressive Therapie unter Berücksichtigung von Dosisanpassung, Wachstum, Fertilität und psychosozialen Faktoren erhalten.	

11.1 Diagnose einer Nierenbeteiligung bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematoses (SLE)

11.1	Empfehlung	Neu 2024
EK	Zur Diagnose einer Lupusnephritis sollten folgende Laborwerte getestet werden: Serumkreatinin (ggf. zusätzlich Cystatin C), Urin-Stix und -Sediment, Proteinurie und serologische Parameter (Komplementverbrauch und anti-dsDNA-AK). (Abbildung 1)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100%	

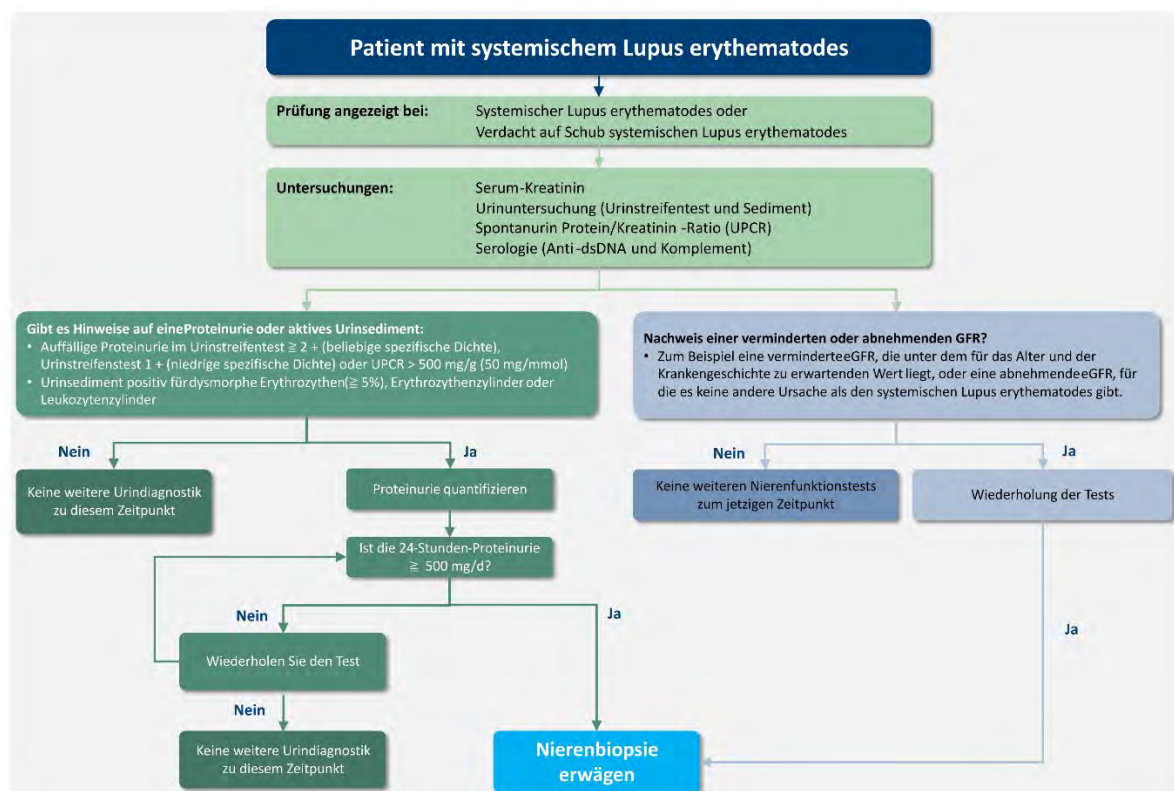


Abbildung 1. Diagnostik der Nierenbeteiligung bei SLE. Anti-dsDNS, anti-Doppelstrang- DNA-AK; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Patienten mit SLE sollten regelmäßig überwacht werden, da das klinische Bild einer Nierenbeteiligung über einen langen Zeitraum hinweg asymptomatisch oder unerkannt bleiben kann. Da die LN-Häufigkeit je nach Ethnie und Alter variiert, ist bei Patienten asiatischer, afrikanischer/karibischer und lateinamerikanischer Abstammung erhöhte Vorsicht geboten (1–4). Ein SLE im Kindesalter weist eine höhere Inzidenz für das Auftreten einer LN auf und ist mit einem schwereren Verlauf assoziiert als ein SLE im Erwachsenenalter (9). Ein Proteinurie-Wert von 0,5g/g Krea wird als Schwellenwert für weitere Diagnostik vorgeschlagen, um physiologische Ursachen für eine niedrige Proteinurie zu berücksichtigen. Jedoch ist es wichtig zu beachten, dass die Proteinurie bei schwerer aktiver Nephritis erheblich variieren und manchmal relativ "unbedeutend" erscheinen kann. Ebenso ist anzumerken, dass das Serum Kreatinin häufig auch bei aktiver LN noch im Normbereich liegt. Die Bestimmung des Cystatin C kann daher hilfreich sein.

Eine ganzheitliche Beurteilung, die klinische, Urin- und Laborparameter sowie wiederholte Verlaufs-Untersuchungen umfasst, ist wichtig, um Entscheidungen über die Behandlung zu treffen. Da klinische Befunde nicht immer mit dem Ausmaß der Erkrankung oder dem Schweregrad der Nierenbeteiligung korrelieren (10,11), ist eine Nierenbiopsie sinnvoll und nützlich, um die Diagnose zu bestätigen und Aktivität und Chronizität zu beurteilen, die für die Behandlungsentscheidungen und die Prognose ausschlaggebend sind (10–20). Nierenbiopsien sollten von einem erfahrenen Nierenpathologen beurteilt und nach dem ISN/RPS-Schema klassifiziert werden (21–23). Die Elektronenmikroskopie ist hilfreich, um z.B. das Ausmaß und den Schweregrad der Podozytenschädigung und die Lage der Immunkomplexablagerungen zu untersuchen. Bei der Begutachtung der Histopathologie sollte insbesondere auf potenziell reversible aktive Läsionen und chronische Schäden, die durch immunsuppressive Medikamente nicht reversibel sind, geachtet werden (Abbildung 2).

Tabelle 1. Aktivitäts- und Chronizitätsindex in der Nierenbiopsie bei Lupusnephritis. NIH, National Institutes of Health, USA.

Komponenten des Aktivitätsindex	Punktzahl	Berechnung des Aktivitätsindex	
		Ausmaß der Läsion	Punkte
Endokapilläre Hyperzellularität	0-3	Nicht vorhanden	0
Neutrophile und/oder Karyorrhexis	0-3	Vorhanden in <25%	1
Fibrinöse Nekrose	(0-3) × 2	Vorhanden in 25%-50%	2
Hyaline Ablagerungen (wire loop und/oder hyaline Thromben)	0-3	Vorhanden in >50%	3
Zelluläre/fibrorzelluläre Halbmonde	(0-3) × 2		
Interstitielle Entzündung (interstitielle Leukozyten)	0-3		
	Gesamt: 0-24		
In die NIH-Chronizitäts-Punktzahl einfließende Aspekte	Punktzahl	Berechnung des Chronifizierungs-Punkt	
		Ausmaß der Läsion	Punkte
Glomerulosklerose insgesamt (global + segmental)	0-3	Vorhanden in <10%	0
Fibröse Halbmonde	0-3	Vorhanden in 10%-25%	1
Interstitielle Fibrose	0-3	Vorhanden in 25%-50%	2
Tubuläre Atrophie	0-3	Vorhanden in >50%	3
	Gesamt: 0-12		
Andere histologische Befunde, die nicht in die Aktivitäts- oder Chronizitätsindex eingehen			
Fußfortsatzverschmelzung (Lupus-Podozytopathie)			
Kollapsierende Lupus-Glomerulopathie			
Vaskuläre Läsionen (Arteriosklerose, nicht-entzündliche vaskuläre Immunkomplexablagerungen, thrombotische Mikroangiopathie, nicht-entzündliche nekrotisierende Vaskulitis, echte renale Vaskulitis)			

11.2 Therapie

11.2.1 Allgemeine Therapieempfehlungen und Basisimmuntherapie von Patienten mit Lupus Nephritis (LN) – Maßnahmen zur Minimierung des Risikos von SLE Schüben

11.2	Empfehlung	Modifiziert 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑↑	Patienten mit LN haben einen SLE und sollen Hydroxychloroquin erhalten, sofern dies nicht kontraindiziert ist.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2024	
Qualität der Evidenz: niedrig ⊕⊕⊖⊖	Tabelle S4	
	Konsensstärke: 100%	

Abwägung von Nutzen und Schaden: Zu den berichteten Vorteilen des Einsatzes von Malariamitteln bei SLE gehören eine niedrigere Rate von Krankheitsschüben (einschließlich SLE mit Nierenbeteiligung) (24,25), höhere Therapie-Ansprechraten (24–27), ein langsames Fortschreiten der Nierenschädigung (28,29), eine geringere Inzidenz von kardiovaskulären (CV) und thrombotischen Ereignissen bei Patienten mit Antiphospholipid-Antikörpern (30–33), weniger Organschäden (28,34–38), ein verbessertes Lipidprofil (39,40), und eine bessere Erhaltung der Knochenmasse (41).

Die Anwendung von Hydroxychloroquin in der Schwangerschaft wurde mit einem Rückgang der SLE-Aktivität und einem zufriedenstellenden Sicherheitsprofil sowohl bei der Mutter als auch beim Fötus in Verbindung gebracht (42–44). Signifikante Nebenwirkungen sind selten. Sie können Hautausschläge, eine Zunahme der Hautpigmentierung, Muskelschwäche und Sehveränderungen oder Sehverlust. Außerdem können Antimalariamittel in seltenen Fällen kardiotoxisch sein und sich bei Patienten mit hoher kumulativer Exposition als Kardiomyopathie oder Störungen der Erregungsleitung manifestieren. Hydroxychloroquin kann sich in den Lysosomen anreichern und eine Form der Phospholipidose mit der Anhäufung von multilamellaren Zebrakörpern in den Podozyten verursachen, die das Erscheinungsbild der Fabry-Krankheit imitieren kann (45,46).

Evidenz: Der Nutzen von Hydroxychloroquin bei der SLE-Behandlung wird durch Daten mit mäßiger Evidenz unterstützt. Bei LN stammen die verfügbaren Daten nur aus Beobachtungsstudien und Post-hoc-Analysen. In einer 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) aus Kanada, an der 47 Patienten teilnahmen, konnte eine höhere Inzidenz von SLE-Schüben bei Patienten, die Hydroxychloroquin absetzten, im Vergleich zu denen, die die Behandlung fortsetzten, mit einer Hazard Ratio (HR) von 2,50 (95% CI: 1,08–5,58) beobachtet werden. Die Häufigkeit schwerer LN-Schübe war ebenfalls erhöht, erreichte aber keine statistische Signifikanz (47). Eine systematische Übersichtsarbeit, die 95 Studien zwischen 1982 und 2007 umfasste, von denen 5 RCTs waren, kam zu dem Schluss, dass die Einnahme von Hydroxychloroquin SLE-Schüben vorbeugen und das langfristige Überleben der Patienten verlängern kann, während die Toxizität selten, leicht und in der Regel reversibel war; die Einnahme von Hydroxychloroquin in der Schwangerschaft war mit einem Rückgang der SLE-Aktivität assoziiert, ohne dem Fötus zu schaden (48). Beobachtungsstudien mit geringem Evidenzgrad weisen darauf hin, dass Hydroxychloroquin einen Nutzen für die Nieren

und einen Schutz vor Infektionen haben und die Rate der kompletten Remissionen bei Patienten mit LN erhöhen kann. Obwohl die Evidenz aufgrund von Studieneinschränkungen, Indirektheit oder Ungenauigkeit gering ist, wird dies aufgrund der relativ großen berichteten Effektstärken und der allgemein zufriedenstellenden Sicherheitsdaten als Empfehlung angegeben (ergänzende Tabelle S4 (26–28,36–50)). Zwei Beobachtungsstudien berichteten über einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Hydroxychloroquin und einer verringerten Mortalität bei Patienten mit LN, aber die Evidenz dafür ist sehr gering (Zusatztablette S4 (28,50)).

Bewertung: Der potenzielle Nutzen zur Vermeidung von Organschäden und vaskulären Komplikationen wurde von den Patienten als wichtig erachtet. Die Arbeitsgruppe von KDIGO war auch der Ansicht, dass das geringe Risiko unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit Hydroxychloroquin für die Patienten ebenfalls von Bedeutung ist. Daher war die Arbeitsgruppe der Ansicht, dass fast alle gut informierten Patienten in der Zielgruppe eine Behandlung mit Hydroxychloroquin einer Nichtbehandlung vorziehen würden.

Empfehlungen zur Durchführung: Insbesondere bei Männern afrikanischer, asiatischer oder nahöstlicher Herkunft wird vor Beginn der Behandlung mit Hydroxychloroquin eine Messung der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) aufgrund des Hämolyse-Risikos bei G6PD-Mangel empfohlen. Nach den Ergebnissen einer kürzlich veröffentlichten Studie scheint dieses Risiko jedoch gering zu sein (51).

In den aktualisierten Leitlinien des Royal College of Ophthalmologists in Großbritannien, die 2020 veröffentlicht wurden, wird eine augenärztliche Basisuntersuchung vor Beginn der Behandlung nicht empfohlen (<https://www.rcophth.ac.uk/resources-listing/2609/>). Eine jährliche Überwachung sollte bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (gleichzeitige Verwendung von Tamoxifen; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <60 ml/min pro 1,73 m²; Hydroxychloroquin-Dosis >5 mg/kg/d; Verwendung von Chloroquin) nach 1 Jahr oder andernfalls nach 5 Jahren Therapiebeginn erstmalig durchgeführt werden (52).

Jüngste Daten haben jedoch gezeigt, dass eine subklinische Hydroxychloroquin-Retinopathie bei Langzeitanwendern häufiger auftritt als bisher angenommen, nämlich bei 0,5 % der Langzeitanwender nach 6 Jahren Behandlung und bei 7,5 % der Langzeitanwender. Bei einer Behandlungsdauer von mehr als 20 Jahren kann das Risiko >20 % betragen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Hydroxychloroquin liegt bei 5 mg/kg/Tag. Dosen von 2-3 mg/kg/d erreichen möglicherweise keine ausreichenden Blutspiegel und könnten mit höheren Schubraten verbunden sein (53,54). Hydroxychloroquinspiegel von mehr als 0,6 mg/l im Blut sind mit einem geringeren LN-Schubrisiko verbunden (55).

Bei Patienten mit einer eGFR <30 ml/min pro 1,73 m² sollte die Dosis von Hydroxychloroquin um ≥25 % reduziert werden.

Abschließende Begründung: Daten aus mehreren Kohortenbeobachtungsstudien zeigen verschiedene Vorteile der Hydroxychloroquin-Behandlung bei SLE, insbesondere eine geringere Inzidenz von Schüben und Organschäden sowie eine niedrige Rate an unerwünschten Wirkungen, einschließlich Augentoxizität. Trotz der relativ unsicheren Datenlage stellt die Abwägung zwischen Nutzen und potenziellen Risiken Grundlage für die Empfehlung dar, Hydroxychloroquin im Rahmen der allgemeinen Behandlung von Patienten mit SLE und LN einzusetzen.

11.3	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	Bei allen Patienten sollen ergänzende Therapien und präventive Maßnahmen (siehe Abbildung 3) zur Behandlung der LN und zur Reduktion von Komplikationen oder Nebenwirkungen durchgeführt werden.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100%	

Tabelle 2. Maßnahmen zur Risiko-Minimierung von Komplikationen im Zusammenhang mit der Lupusnephritis oder ihrer Behandlung. HBV, Hepatitis-B-Virus; HCV, Hepatitis-C-Virus; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus; RAS, Renin-Angiotensin-System.

Risiko	Risikominderung
Kardiovaskuläres Risiko	• Änderungen der Lebensweise - Nikotinabstinenz, Optimierung des Körpergewichts, Bewegung • Behandlung von Dyslipidämie • Niedrig dosiertes Aspirin während der Schwangerschaft • Kontrolle des Blutdrucks
Proteinurie und Fortschreiten der CKD (siehe Kapitel 2)	• Kochsalzhaltige Ernährung vermeiden • Optimale Blutdruckkontrolle • Nierenschützende Medikamente, wie RAAS-Blocker, SGLT2-Hemmer usw. einsetzen • Nephrotoxische Substanzen möglichst vermeiden • AKI vorbeugen/vermeiden
Infektionsrisiko	• Anamnese von Herpes zoster und Tuberkulose in der Vergangenheit • Screening auf HBV, HCV, HIV und HBV-Impfung • Pneumocystis jirovecii-Prophylaxe • Grippe- und Pneumokokkenimpfung • Individuelle Abwägung für rekombinanten Zoster-Impfstoff • Individuelle Berücksichtigung anderer infektiöser Organismen (siehe STIKO Empfehlungen)
Osteoporose	• Knochendichte messen und Bewertung des Frakturrisikos • Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung • Bisphosphonate, falls erforderlich
UV-Licht	• Sonnenschutzmittel (Breitspektrum) • Begrenzung der Exposition gegenüber UV-Licht
Ovarialinsuffizienz unter Cyclophosphamid	• Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (d.h. Leuprolid) • Kryokonservierung von Spermien (Eizellen)
Ungeplante Schwangerschaft	• Individuelle Beurteilung und Beratung zur Art der Verhütung (Präferenz, Thromboserisiko, Alter)
Krebs	• Bewertung individueller Risikofaktoren für maligne Erkrankungen • Altersspezifisches Screening auf maligne Erkrankungen • Minimierung der lebenslangen Cyclophosphamid-Exposition auf <36 g

Obwohl viele der oben genannten Empfehlungen auch für Patienten mit anderen Nierenkrankheiten mit Proteinurie gelten, die mit Immunsuppression behandelt werden (KDIGO 2021 GN-Leitlinie Kapitel 1), sind einige Risiken für Patienten mit SLE und LN besonders relevant. Patienten mit SLE weisen im Vergleich zu alters- und geschlechtsgleichen Kontrollen in der Allgemeinbevölkerung eine erhöhte Mortalität auf (56,57). Infektionen, CKD und die

dadurch bedingten kardiovaskulären Komplikationen sowie die Progression der CKD bis zum terminalen Nierenversagen, sind die Haupttodesursachen (6–8,58). Frühe Todesfälle stehen im Zusammenhang mit Infektionen oder SLE-Aktivität, während kardiovaskuläre Komplikationen, Malignität und CKD für späte Todesfälle verantwortlich sind (59).

Kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit LN: Patienten mit SLE haben sowohl herkömmliche (Dyslipidämie, Rauchen, Fettleibigkeit usw.) als auch andere (Proteinurie, Entzündung usw.) kardiovaskuläre Risikofaktoren. Ein Patient hat oft mehrere Risikofaktoren, die auf krankheitsbedingte Organschäden (insbesondere CKD, Bluthochdruck, Proteinurie) oder auf eine Behandlung (wie Glukokortikoide und Calcineurin-Inhibitoren) zurückzuführen sind. Eine regelmäßige Bewertung der verschiedenen Risikofaktoren und eine rechtzeitige Behandlung sind unerlässlich, um vorzeitige kardiovaskuläre Komplikationen zu verhindern (60,61).

Infektionen bei Patienten mit LN: Infektionen sind eine der häufigsten Todesursachen bei Patienten mit LN, und infektionsbedingte Todesfälle treten häufiger in der Anfangsphase der Behandlung unter einer intensiven immunsuppressiven Therapie auf (49,56,62). Es gibt Daten, die darauf hindeuten, dass Infektionen in Asien häufiger auftreten, was möglicherweise mit einer verzögerten Präsentation und dem fehlenden Zugang zur Versorgung zusammenhängt (62). Die Vermeidung einer übermäßigen Immunsuppression ist eine wichtige Maßnahme zur Verringerung des Infektionsrisikos. Die Pneumocystis-Pneumonie ist beim SLE ungewöhnlich, aber eine schwerwiegende Komplikation bei immunsupprimierten Patienten und kann zum Tode führen. Eine Prophylaxe sollte in Erwägung gezogen werden, wobei die Allergieneigung des Patienten und die verfügbaren Alternativen zu berücksichtigen sind. Die Prophylaxe von Pneumocystis ist bei Empfängern von Organtransplantaten und AAV-Patienten Standard, aber ihre Rolle bei anderen Patienten, die eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie ohne HIV-Infektion erhalten, bleibt umstritten, und es gibt nur wenige Daten von Patienten mit SLE (1,63). Antibiotika-bedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind bei Lupus-Patienten keine Seltenheit. In einer frühen Erhebung berichteten 31 % über eine Allergie gegen Sulfonamid, wobei ein Fünftel dieser Patienten auch über eine Verschlechterung des SLE durch die Arzneimittelunverträglichkeit berichtete (64). In einer retrospektiven Studie aus Thailand, an der 132 Patienten mit verschiedenen Kollagenosen teilnahmen, erwies sich Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX) als wirksame Vorbeugung gegen Pneumocystis-Pneumonie, und nur bei 9,4 % der Patienten mit SLE, die eine Prophylaxe erhielten, traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf (65). In einer kürzlich durchgeführten retrospektiven Studie aus Japan wurde jedoch eine Nebenwirkungsrate von 41,9 % bei Lupus-Patienten berichtet, die eine TMP-SMX-Prophylaxe mit konventioneller Dosierung erhielten, aber nur 10,7 % bei Patienten, denen das Medikament über einen Zeitraum von 9 Tagen schrittweise verabreicht wurde (66). Bei Patienten, die für TMP-SMX nicht geeignet sind, können Pentamidin-Inhalationen eingesetzt werden. Alternative Mittel der zweiten Wahl sind Dapson und Atovaquon.

Das Impfansprechen ist nach einer hochdosierten Immunsuppression mit Glukokortikoiden, Mycophenolat oder Rituximab vermindert (67). Eine Hepatitis-B-Impfung wird insbesondere in endemischen Regionen empfohlen. Die Rate an Herpes zoster ist bei Patienten mit SLE 2-10 mal höher als bei gesunden Kontrollpersonen. Von den verfügbaren Zoster-Impfstoffpräparaten ist der adjuvante rekombinante Impfstoff Shingrix für SLE-Patienten geeignet. Lebendimpfstoffe sollten bei immunsupprimierten Personen im Allgemeinen vermieden werden. In den meisten Leitlinien wird heute die Verwendung des

rekombinanten Zoster-Impfstoffs bei immundefizienten oder immunsupprimierten Patienten, einschließlich Patienten mit SLE, empfohlen. Die Impfung gegen SARS-CoV-2 wird im Allgemeinen empfohlen, obwohl es vereinzelte Berichte über das Auftreten oder den Ausbruch von immunvermittelten Krankheiten nach der Exposition gegenüber mRNA-COVID-19-Impfstoffen gibt (68).

CKD-Progression: CKD tritt bei Patienten mit LN häufig auf, da wiederholte Schübe zu einer Verringerung der Nephronmasse führen (69,70). Zusätzlich zur Behandlung und Vorbeugung einer aktiven LN ist es wichtig, dass Maßnahmen zur Verringerung der Verschlechterung der Nierenfunktion Teil eines ganzheitlichen Managements sind, wie z. B. eine optimale Blutdruckkontrolle, die Verwendung von nierenschützenden Medikamenten, die Vermeidung nephrotoxischer Medikamente und die Vorbeugung von Umständen, die zu einer akuten Nierenschädigung (AKI) führen können (siehe Kapitel 2) (61).

Empfängnisverhütung und Schwangerschaft: Eine Schwangerschaft bei Patientinnen mit LN ist im Vergleich zu gesunden Personen mit mehr mütterlichen Komplikationen und schlechteren fetalen Ergebnissen verbunden. Die Risiken sind umso höher, je aktiver die LN ist. Einige der bei Lupus-Patientinnen häufig eingesetzten Medikamente sind während der Schwangerschaft zu bestimmten Phasen der Schwangerschaft kontraindiziert, wie z. B. Mycophenolsäure-Analoga (MPAA), Cyclophosphamid und Vitamin K-Antagonisten. Die Beratung über Empfängnisverhütung und Schwangerschaft sollte bei Patientinnen im gebärfähigen Alter frühzeitig erfolgen. Die Wahl der Methoden zur Empfängnisverhütung sollte besprochen werden, und falls erforderlich, sollte die Meinung eines Gynäkologen eingeholt werden. Bei Patientinnen, die eine orale hormonelle Empfängnisverhütung bevorzugen, können Östrogen-Gestagen-Kontrazeptiva mit einer Ethinylestradiol-Dosis von nicht mehr als 30 mg bei Patientinnen mit negativem Antiphospholipid-Antikörpertest und stabiler niedriger Krankheitsaktivität verwendet werden, während reine Gestagen-Kontrazeptiva bei Patientinnen mit mäßiger oder hoher Krankheitsaktivität vorzuziehen sind. Östrogenhaltige Kontrazeptiva sollten bei Patientinnen mit Antiphospholipid-Antikörpern oder einer Thrombose in der Vorgeschichte wegen des Risikos von Thromboembolien vermieden werden (71). Daten von Frauen, die eine Chemotherapie hatten, zeigten die Wirksamkeit von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga zur Verringerung der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz, während die mutmaßliche gonadale Schutzwirkung oraler Kontrazeptiva variabel erschien (72). Ein Fertilitätsschutz mit GnRH-Agonisten oder eine Kryokonservierung von Spermien und Eizellen sollte bei Patienten, die mit Cyclophosphamid behandelt werden und insbesondere bei Patienten mit hoher kumulativer Exposition in Betracht gezogen werden.

Gesundheit des Knochens: Eine Glukokortikoidtherapie erhöht den Knochenverlust insbesondere wenn hohe Dosen über einen langen Zeitraum eingenommen werden (73,74). Bei Kindern wirkt sich die kumulative Glukokortikoiddosis auf die *Peak bone mass* und das Wachstum aus (75). Eine individuelle Bewertung des Frakturrisikos kann anhand der demografischen Daten und der klinischen Vorgeschichte des Patienten, der Glukokortikoiddosis und des Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)-Scores vorgenommen werden (76,77). Für Patienten mit LN wird eine optimale Kalzium-Zufuhr (1000-1200 mg/d) und Vitamin-D-Supplementierung empfohlen, ebenso wie die Durchführung einer spezifischen Osteoporosetherapie entsprechend einer individuellen Nutzen-Risiko Abwägung gemeinsam mit dem Patienten (78,79).

Maligne Erkrankungen bei Patienten mit LN: Patienten mit SLE haben ein erhöhtes Lebenszeitrisiko für das Auftreten bösartiger Tumore, darunter Non-Hodgkin-Lymphome,

Lungen-, Leber-, Vulva-/Vaginal-, Schilddrüsen- und Hautkrebs. Das Risiko insbesondere für Blasenkrebs ist bei Patienten mit einer vorangegangenen Cyclophosphamid-Exposition erhöht (80,81). Im Allgemeinen folgt die Überwachung maligner Erkrankungen bei LN-Patienten den Krebsvorsorge-Richtlinien für die Allgemeinbevölkerung. Spezifische Richtlinien für die Krebsvorsorge bei SLE-Patienten fehlen (82). Obwohl es vorläufige Belege für die Wirksamkeit und Sicherheit von humanen Papillomavirus-Impfstoffen bei SLE-Patienten gibt (83,84).

11.2.2 Therapie der LN Klasse I und II

11.4	Empfehlung	Neu 2024
EK	Bei Patienten mit einer LN Klasse I oder II sollte entsprechend des Algorithmus in Abbildung 4 bzgl. Start und Umsetzung einer immunsuppressiven Behandlung vorgegangen werden.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100%	



Abbildung 2. Immunsuppressive Behandlung für Patienten mit Lupusnephritis der Klasse I oder II.

Patienten mit LN der Klasse I oder II haben im Allgemeinen eine normale Nierenfunktion oder höchstens eine geringgradige Proteinurie und vereinzelt eine mikroskopische Hämaturie. Es handelt sich bei diesen 2 Klassen um eine histopathologische Einteilung. Bei dieser Einteilung ist es eigentlich irreführend, von einer Lupusnephritis zu sprechen, da keine IC-GN vorliegt.

Für diese Patienten ist keine spezifische immunsuppressive Therapie erforderlich, die über die Behandlung des nicht-renalen Lupus hinausgeht (85). Bei Patienten mit LN der Klasse I oder II und einer mittelgradigen UACR >1g/g sollte ein regelmäßiges Monitoring erfolgen, um einen Klassenwechsel frühzeitig zu erkennen. Zudem kann eine probatorische Therapie mit Steroiden +/- Immunsuppressiva erwogen werden.

Bei Patienten mit Proteinurie im nephrotischen Bereich oder NS, sollte eine Podozytopathie differentialdiagnostisch weiter abgeklärt werden. Diese Diagnose kann durch

den elektronenmikroskopischen Nachweis eines diffusen Podozyten-Effacement bestätigt werden. Klinisch und histologisch ähneln diese Patienten denen mit Minimal Change Disease (MCD) oder fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS) (86–88). Podozytopathien können eine infektiöse, toxische, genetische, adaptive, monoklonale und autoimmune Ursache haben. Lediglich die autoimmun-bedingte Podozytopathie profitiert von einer Immunsuppression. Es gibt keine RCTs, aber Beobachtungsdaten zeigten, dass über 90 % der Patienten, die eine Glukokortikoid-Monotherapie erhielten, innerhalb von durchschnittlich 4 Wochen eine Remission erreichten (86,89–93). Die Daten über Rezidive sind noch begrenzter, aber es scheint ein erhebliches Rezidivrisiko nach Absetzen der Glukokortikoide zu bestehen (94). Obwohl die optimale Behandlungsdauer nicht bekannt ist, wird eine Aufrechterhaltung der Behandlung mit einem niedrig dosierten Glukokortikoid und einem zusätzlichen Wirkstoff wie Mycophenolsäureanaloga (MPAA), Azathioprin oder einem CNI empfohlen, insbesondere bei Patienten mit einem Rezidiv in der Vorgeschichte. Es wird empfohlen, diese Patienten an ein spezialisiertes nephrologisches Zentrum zu überweisen.

11.2.3 Therapie der LN Klasse III und IV

11.2.3.1 Initiale Therapie der aktiven LN Klasse III und IV

11.5	Empfehlung	Neu 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patienten mit aktiver LN der Klassen III oder IV, mit oder ohne membranöse Komponente, sollen zunächst mit Glukokortikoiden plus einem der folgenden Mittel behandelt werden: • Mycophenolsäure-Analoga (MPAA); oder • niedrig dosiertes intravenöses Cyclophosphamid; oder • MPAA oder niedrig dosiertem Cyclophosphamid i.v. in Kombination mit Belimumab ; oder • MPAA und ein Calcineurin-Inhibitor (CNI) (bevorzugt Voclosporin>Tacrolimus>Cyclosporin), wenn die Nierenfunktion nicht schwer beeinträchtigt ist (d.h. eGFR ≤45 ml/min pro 1,73 m2)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2024	
Qualität der Evidenz: moderat ⊕⊕⊕⊖	Tabellen S5-11	
	Konsensstärke: 100%	

Diese Empfehlung misst den Ergebnissen klinischer Studien mit kombinierten immunsuppressiven Ersttherapien, bestehend aus Glukokortikoiden und entweder niedrig dosiertem intravenösem Cyclophosphamid oder MPAA (duale immunsuppressive Therapie) einen hohen Stellenwert bei, da sie gezeigt haben, dass hierdurch die Nierenfunktion bei Patienten mit aktiver schwerer LN verbessert werden kann bzw. dass in sehr langen klinischen Prüfungen der Erhalt der Nierenfunktion bei der überwiegenden Zahl der Patienten gezeigt werden konnte. In dieser Empfehlung wird auch den Ergebnissen neuerer klinischer Studien ein hoher Stellenwert eingeräumt, die zeigen, dass dreifach immunsuppressive Therapien, die Belimumab oder Voclosporin (oder Tacrolimus) zusätzlich zur oben genannten dualen Immunsuppression einschließen, mit einer verbesserten klinischen Wirksamkeit verbunden sind. Im Fall von CNI war die klinische Verbesserung auf eine stärkere Reduktion der Proteinurie im Vergleich zu Placebo zurückzuführen, und im Fall von Belimumab wurde in einer Post-hoc-Analyse auch eine geringere Inzidenzrate von Nierenschädigungen beobachtet. Dennoch

erkennt die Arbeitsgruppe die Unterschiede zwischen den Patienten und die Ergebnisse von Post-hoc-Subgruppenanalysen an, die darauf hindeuten, dass die mit der Zugabe von Belimumab verbundene Verbesserung der therapeutischen Wirksamkeit möglicherweise nicht für alle Patienten gilt, insbesondere nicht für Patienten, die gleichzeitig mit Cyclophosphamid behandelt werden. Außerdem betont die Arbeitsgruppe, wie wichtig es ist, potenzielle unerwünschte Wirkungen zu vermeiden, die sich aus der Verwendung von CNI ergeben könnten, und warnt vor der Verwendung dieser Medikamentengruppe bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, da Patienten mit CKD G3b oder schlechter von den entsprechenden klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Eine Zusammenfassung der empfohlenen Optionen für die Erstbehandlung von aktiven proliferativen LN ist in Abbildung 3 dargestellt.

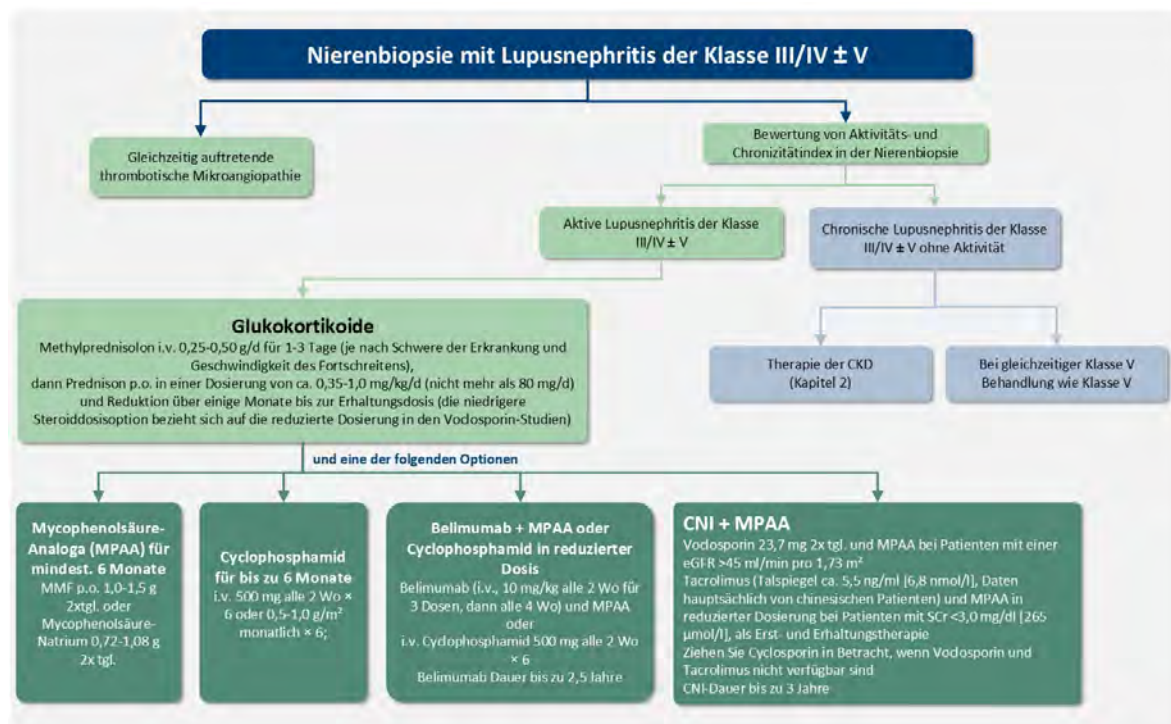


Abbildung 3. Empfohlenes Vorgehen bei der Erstbehandlung einer aktiven Lupusnephritis der Klassen III/IV.

Vorsicht ist aufgrund der CNI-Nephrotoxizität geboten, wenn CNI bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden. Die in der Abbildung angegebenen eGFR- und Serumkreatininwerte waren Kriterien für die Patientenauswahl in den jeweiligen klinischen Studien. Beispiele für Kortikosteroid-Behandlungsschemata siehe Tabelle 4. Die Dauer der Behandlung mit CNI oder Belimumab in klinischen Studien ist in Tabelle 5 dargestellt. Siehe Tabelle 3 für Kommentare zu Cyclophosphamid-Behandlungsschemata. b.i.d., zweimal täglich. CNI, Calcineurin-Inhibitoren; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; i.v., intravenös; MMF, Mycophenolatmofetil; p.o., oral; q2wk, alle 2 Wochen; q4wk, alle 4 Wochen; s.c., subkutan; SCr, Serumkreatinin.

Tabelle 3. Cyclophosphamid-Dosierungsschemata in Kombination mit Glukokortikoiden bei der Erstbehandlung von aktiver Lupusnephritis der Klassen III/IV. i.v., intravenös; max, Maximum; NIH, National Institutes of Health, USA; p.

	Hochdosiertes intravenöses Cyclophosphamid (NIH-Regime)	Niedrig dosiertes intravenöses Cyclophosphamid (Euro-Lupus-Schema)
Cyclophosphamid	i.v. 0,5-1 g/m ² monatlich für 6 Monate	i.v. 500 mg alle 2 Wochen über 3 Monate
Kommentare	Wirksamkeitsdaten umfassten Patienten verschiedener Ethnien	Wirksamkeitsdaten hauptsächlich bei kaukasischen Patienten, mit aber zunehmenden Daten von Patienten afrikanischer oder karibischer Abstammung, hispanischer, indischer und anderer asiatischer Abstammung

Wichtige Informationen

Abwägung von Nutzen und Schaden: Die Kurzzeitprognose von Patienten mit proliferativer LN verbesserte sich dramatisch, als in den 1960er Jahren mit der Behandlung mit hochdosierten Glukokortikoiden begonnen wurde (95). Die langfristige Prognose für die Nierenfunktion war jedoch weiterhin schlecht, da viele Patienten trotz der Behandlung ein Nierenversagen entwickelten. In bahnbrechenden Studien in den 1980er Jahren wurde gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von Cyclophosphamid zu Glukokortikoiden der alleinigen Behandlung mit Glukokortikoiden überlegen ist, wenn es darum geht, langfristig die Nierenfunktion bei aktiver schwerer LN zu erhalten (13,96–99). Jahrzehntelang waren duale immunsuppressive Therapieschemata mit Glukokortikoiden und Cyclophosphamid die Standard-Ersttherapie für eine aktive proliferative LN. Aufgrund der hohen Glukokortikoiddosis und der Toxizität von Cyclophosphamid traten jedoch häufig unerwünschte Wirkungen auf, so dass alternative Induktionsschemata untersucht wurden.

Spätere Untersuchungen mit dem Ziel, das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung zu verbessern, ergaben in einer Studie mit 90 Patienten europäischer Abstammung mit aktiver LN, dass eine reduzierte Cyclophosphamid-Dosierung im Vergleich zu hochdosiertem Standard-Cyclophosphamid keinen statistisch signifikanten Unterschied in der kurz- und langfristigen Wirksamkeit aufwies, jedoch ein verbessertes Nebenwirkungsprofil zeigte (17,100). In einer Studie mit 100 Patienten aus Indien zeigte Cyclophosphamid in reduzierter Dosierung eine ähnliche Wirksamkeit wie MPAA, wenn beide mit Glukokortikoiden kombiniert wurden (101). Angesichts der wenigen Daten über Cyclophosphamid in reduzierter Dosierung bei Patienten afrikanischer oder lateinamerikanischer Abstammung ist diesen Patientengruppen die Wirksamkeit dieser Therapie eingeschränkt beurteilbar. Tabelle 3 zeigt die Cyclophosphamid-Dosierungsschemata. Aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit bei der Verhinderung der Abstoßung von Organtransplantaten wurde MPAA bei LN untersucht. Es zeigte sich, dass MPAA bei der Behandlung aktiver LN ähnlich wirksam ist wie Cyclophosphamid (101,102). Die Dosis beträgt in der Regel 2-3 g/d MMF (oder äquivalent für MPAA). Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bei Patienten, die mit Glukokortikoiden und MPAA behandelt wurden, schien in klinischen Studien mit einer MMF-Dosis von 3 g/Tag im Vergleich zu Cyclophosphamid nicht signifikant reduziert zu sein, was auf einen Dosiseffekt und mögliche ethnische Unterschiede in der Verträglichkeit von MPAA schließen lässt. Außerdem trugen die gleichzeitig verabreichten hochdosierten Glukokortikoide zu vielen behandlungsbedingten Nebenwirkungen bei (12,14,101–103). Aufgrund der allgemein

positiven klinischen Erfahrungen wird die kombinierte Immunsuppression mit Glukokortikoiden und MPAA häufig als Erstbehandlung von proliferativen LN eingesetzt.

CNI reduzieren die IL-2-Transkription und die Proliferation von T-Zellen und haben eine direkte modulierende Wirkung auf das Zytoskelett von Podozyten, wodurch die durch Podozytenschädigung bedingte Proteinurie verringert wird. Die Zugabe von Tacrolimus zu niedrig dosiertem MPAA und Glukokortikoiden in einem dreifach-immunsuppressiven Regime (als "Multitarget-Therapie" bezeichnet) wurde bei chinesischen Patienten untersucht (19,104–106). Eine prospektive Studie mit 40 LN (IV+/-V)-Patienten aus China zeigte höhere 24-Wochen-Ansprechraten bei Patienten, die mit dem "Multitarget"-Regime, verglichen zur Standarddosis Cyclophosphamid und Glukokortikoiden, behandelt wurden (104). Diese Ergebnisse wurden in einer Studie mit 368 chinesischen Patienten mit aktiver LN und einem Ausgangswert für das Serumkreatinin von ≤ 3 mg/dl ($265 \mu\text{mol/l}$; dies entspricht einem eGFR-Wert von etwa 25 ml/min pro $1,73 \text{ m}^2$) bestätigt. Es zeigte sich eine höhere Ansprechrate nach 6 Monaten bei dem dreifach-immunsuppressiven Schema als bei Cyclophosphamid, allerdings mit einer numerisch höheren Anzahl von unerwünschten Ereignissen (19). Die Daten zur weiteren Nachbeobachtung zeigten ähnliche Ansprechraten nach 24 Monaten zwischen den Patienten, die die Dreifachtherapie fortsetzten, und den Kontrollgruppen, die mit einer sequentiellen Cyclophosphamid-Induktion gefolgt von einer Azathioprin-Erhaltungstherapie behandelt wurden (107).

In der multinationalen Phase 2-(Aurinia Urinary Protein Reduction Active Lupus with Voclosporin [AURA-LV]) und Phase 3-Studie (Aurinia Renal Response in Active Lupus with Voclosporin [AURORA 1]), die Patienten mit einer eGFR von >45 ml/min einschlossen, wurde eine dreifach-immunsuppressive Behandlung mit Voclosporin in Kombination mit einer Standarddosis MPAA und einem raschen Glukokortikoid-Reduktionsschema getestet (108,109). Die Ansprechraten nach 24 bzw. 52 Wochen waren in den mit Voclosporin behandelten Gruppen im Vergleich zu Placebo höher, während alle Patienten MPAA plus ein rasches Glukokortikoid-Reduktionsschema erhielten. Eine übermäßige Anzahl schwerer unerwünschter Ereignisse, einschließlich Todesfälle, wurde nur in der Phase 2-Studie bei den mit Voclosporin behandelten Patienten festgestellt. Es wurde jedoch vermutet, dass es sich dabei um einen center effect handelt. Die gepoolten Daten der Phase 2- und der Phase 3-Studien zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (110). Patienten, die die Phase 3-Studie abschlossen, konnten in einer zweijährigen Fortsetzungsstudie (AURORA 2; 116 von 179 Patienten im Voclosporin-Arm und 100 von 178 Patienten im Kontrollarm) dieselbe verblindete Therapie fortsetzen (111). Die Ergebnisse der abgeschlossenen AURORA 2-Fortsetzungsstudie zeigten eine anhaltende numerische Verringerung der Proteinurie unter der Voclosporin-Behandlung, ohne jedoch ein relevantes Signifikanzniveau im Vergleich zum Kontrollarm zu erreichen, und eine stabile Nierenfunktion in beiden Gruppen ohne Sicherheitsprobleme. Die verbesserte Ansprechrate bei Patienten, die mit CNIs behandelt wurden, ist vor allem auf eine frühere und wirksamere Reduktion der Proteinurie zurückzuführen. Die bisherigen Nachbeobachtungsdaten (3-Jahres-Daten) zeigen eine ähnliche Nierenfunktion in der mit CNI behandelten Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe. Die Auswirkungen der zusätzlichen Gabe eines CNI auf das langfristige Nieren-Überleben bleiben jedoch unklar.

Eine abnorme Hyperreaktivität der B-Lymphozyten ist ein charakteristisches Merkmal in der Pathogenese des SLE. Der B-Zell-aktivierende Faktor (BAFF, auch bekannt als B-Lymphozyten-Stimulator BLYS) ist ein Zytokin, das in Zellen der B-Zell-Linie exprimiert wird und als starker B-Zell-Aktivator wirkt. Belimumab, ein humaner monoklonaler Antikörper, der

BAFF hemmt, wurde im Juli 2011 von der europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) aufgrund der in klinischen Studien nachgewiesenen Wirksamkeit für die Behandlung des nicht-renalen SLE zugelassen. In einer multinationalen Phase 3-Studie (Efficacy and Safety of Belimumab in Patients with Active Lupus Nephritis [BLISS-LN]) mit 448 LN-Patienten, die über einen Zeitraum von 104 Wochen beobachtet wurden, wurde die dreifach-Kombination von Belimumab mit Glukokortikoiden und entweder einer Standarddosis MPAA oder einer niedrigen Dosis Cyclophosphamid (gefolgt von Azathioprin) untersucht (112). Die mit Belimumab behandelten Patienten wiesen im Vergleich zu Placebo eine höhere primäre Wirksamkeit und Nierenansprechrate (PERR, ein zusammengesetzter Endpunkt inkl. Proteinurie $\leq 0,7$ mg/g) auf, während alle Patienten eine standardmäßige duale Immunsuppression erhielten. Die beiden Gruppen wiesen ähnliche Raten an unerwünschten Ereignissen auf. Es muss kritisch angemerkt werden, dass die Effektstärke von Belimumab in der BLISS-LN Studie als relativ gering zu bewerten ist und der Endpunkt während der laufenden Studie angepasst wurde um Signifikanzen zu erreichen. Zudem traten positive Effekte nur in einem Patientienkollektiv mit UPCR <3 g/g auf. Die Ergebnisse einer sekundären Analyse und einer offenen Verlängerungsstudie über 28 Wochen zeigten, dass der Wirksamkeitsvorteil erhalten blieb und die Patienten, die mit dem Belimumab-haltigen Dreifach-Immunsuppressionsschema behandelt wurden, eine verbesserte Nierenfunktion aufwiesen (113,114). Eine Untergruppenanalyse von 142 ostasiatischen Patienten ergab ähnliche Ergebnisse (115). Während in der BLISS-LN-Studie intravenöses Belimumab verwendet wurde, wurde im Dezember 2020 sowohl die intravenöse (i.v.) als auch die subkutane (s.c.) Form der Belimumab-Behandlung bei LN zugelassen, letztere auf der Grundlage eines pharmakokinetischen Abgleichs, der eine ähnliche Exposition zwischen den beiden Verabreichungsformen ergab, wobei die subkutane Verabreichung höhere Talspiegel ergab.

Es ist wichtig anzumerken, dass es zwar Langzeitdaten aus kontrollierten Studien gibt, die zeigen, dass Cyclophosphamid in Kombination mit Glukokortikoiden als Ersttherapie bei aktiver LN wirksamer ist als Glukokortikoide allein, wenn es um den Erhalt der Nierenfunktion geht. Für die anderen Behandlungsschemata, insbesondere für die neueren Therapien wie CNi und Belimumab, gibt es relativ wenige Langzeitdaten (97,98). Daten aus Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass höhere Ansprechraten auf die Induktionstherapie zu einem besseren Langzeitüberleben der Nieren führen können, aber die Daten stammen von Behandlungsschemata, die keine CNi enthalten (15,100,116–119).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich bei LN der Klassen III und IV um schwere Erkrankungen handelt, die zu einer raschen Nierenschädigung führen, die einen dauerhaften Nephronverlust zur Folge hat, wenn sie nicht umgehend mit wirksamen therapeutischen Maßnahmen behandelt wird. Schwere LN sind eine wichtige, aber behandelbare Ursache für die Morbidität und Mortalität. Fortschritte in der Therapie haben zu einer höheren Wirksamkeit und einer geringeren Inzidenz unerwünschter Ereignisse geführt; letztere könnten auf die Krankheit oder die Toxizität der Behandlungen zurückzuführen sein. Versuche, die Nebenwirkungen von Medikamenten, insbesondere von Glucocorticoiden und Cyclophosphamid, zu reduzieren, waren nur mäßig erfolgreich. Trotz des Potenzials erheblicher behandlungsbedingter Toxizitäten überwiegen die Vorteile der Behandlung proliferativer LN eindeutig die möglichen Schäden.

Evidenz: In den 6 RCTs, die i.v. Cyclophosphamid mit Glukokortikoiden verglichen, gab es eine mäßige Evidenz für einen Nutzen für das Nierenüberleben und eine Abnahme der Nierenrezidive. Die Sicherheit der Evidenz aus diesen RCTs wurde aufgrund von Studieneinschränkungen (unklare Verblindung der Teilnehmer und des Personals, unklare

Verschleierung der Allokation; ergänzende Tabelle S5 (13,96,97,102,120–122) auf mäßig herabgestuft.

In einigen wenigen RCTs wurde hochdosiertes mit niedrigdosiertem Cyclophosphamid verglichen (ergänzende Tabelle S6 (17,122–125)). Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass niedrig dosiertes Cyclophosphamid mit weniger unerwünschten Ereignissen verbunden ist (wie Infektionen, Malignität, Leukopenie und Knochentoxizität (122); obwohl in einigen Studien auch die Wirksamkeit geringer zu sein schien als die der hoch dosierten Therapie), wobei die Evidenz aufgrund erheblicher Ungenauigkeit mäßig ist (nur wenige Ereignisse, was zu breiten Konfidenzintervallen [KI] führt, die einen nennenswerten Nutzen und Schaden anzeigen).

Aus den RCTs geht mit mäßiger Sicherheit hervor, dass MMF im Vergleich zu i.v. Cyclophosphamid eine ähnliche Wirksamkeit und ein anderes Nebenwirkungsprofil aufweist. Die Sicherheit der Evidenz wurde auf mäßig herabgestuft, da die Berichterstattung über die verblindete Zuteilung (allocation concealment) in den Studien unklar war (ergänzende Tabelle S7 (12,101–103,122,126–129)).

Es gibt Evidenz mit geringer Sicherheit, dass dreifache immunsuppressive Therapien, die Tacrolimus, MPAA in reduzierter Dosis und Glukokortikoide umfassen, bei ähnlicher Inzidenz von unerwünschten Ereignissen einer Standardtherapie überlegen sind (ergänzende Tabelle S8 (19,104,105,122)). Es gibt Belege dafür, dass eine Dreifachtherapie mit Voclosporin, MPAA in Standarddosis und raschem Glukokortikoidreduktionsschema der dualen Therapie mit MPAA und raschem Glukokortikoidreduktionsschema überlegen ist, wenn es darum geht, ein Nierenansprechen zu erreichen (hauptsächlich durch eine wirksamere Unterdrückung der Proteinurie), wobei die Nebenwirkungsrate ähnlich ist (Ergänzungstabelle S9 (108,109,130) und Ergänzungstabelle S10 (19,104,105,108,109)). Die langfristige Wirkung von CNI-haltigen immunsuppressiven Therapien bei LN auf den Erhalt der Nierenfunktion (50 % GFR-Verlust oder Nierenversagen) muss noch nachgewiesen werden (ergänzende Tabelle S10 (19,104,105,108,109)).

Es gibt Evidenz mit mäßiger Sicherheit, dass die Zugabe von Belimumab zu MPAA oder reduzierter Dosis von Cyclophosphamid und Glukokortikoiden im Vergleich zu Placebo zu höheren Nierenansprechraten bei ähnlicher Rate unerwünschter Ereignisse führt. Zudem gibt es Evidenz mit geringer Sicherheit für eine Wirkung von Belimumab bei der Vorbeugung von Rezidiven und Verringerung der Nierenfunktionsverschlechterung (ergänzende Tabelle S11 (112,114,131)).

Wertvorstellungen und Präferenzen: Ohne Behandlung ist die Prognose für das Nieren-Überleben bei Patienten mit proliferativer LN schlecht. Gut informierte Patienten mit LN der Klassen III und IV würden sich in der Regel für eine Behandlung mit einem der zuvor beschriebenen immunsuppressiven Schemata mit nachgewiesener Wirksamkeit entscheiden, und die Patienten sollten über das hohe Risiko im Falle einer Ablehnung oder fehlender Adhärenz der Behandlung informiert werden. In Anbetracht des mit Cyclophosphamid verbundenen Risikos der Infertilität und des Spektrums möglicher maligner Erkrankungen werden sich die meisten Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Schwangerschaftswunsch und die meisten anderen Patienten wahrscheinlich für eine anfängliche MPAA anstelle einer Behandlung mit Cyclophosphamid entscheiden. Niedrig dosiertes i.v. Cyclophosphamid birgt weniger Risiken als hoch dosiertes und ist eine vernünftige Alternative zu MPAA, aber die Daten, die niedrig dosiertes Cyclophosphamid befürworten, stammen zu einem großen Teil von weißen Patienten mit leichter bis mittelschwerer LN (17).

Dreifach-immunsuppressive Therapien, die einen CNI zusammen mit MPAA und Glukokortikoiden umfassen, können besonders bei Patienten mit hochgradiger Proteinurie in Verbindung mit einer ausgedehnten Podozytenschädigung sinnvoll sein. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung dieser Therapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder signifikanten chronischen Schäden in der Nierenbiopsie. In den Voclosporin-Studien wurden Patienten mit einer eGFR von ≤ 45 ml/min pro $1,73 \text{ m}^2$ ausgeschlossen, und dieser eGFR-Grenzwert ist auch in der Zulassung für das Medikament enthalten. In der klinischen Studie an chinesischen Patienten mit dem "Multitarget"-Schema, das Tacrolimus in fester Dosierung, MPAA in reduzierter Dosierung und Glukokortikoide umfasste, wurden die Patienten bis zu zwei Jahre lang mit diesem Schema behandelt. Der primäre Endpunkt in der Phase-3-Studie mit Voclosporin wurde nach 1 Jahr ermittelt, und die Ergebnisse einer weiteren 2-Jahres-Verlängerung mit derselben verblindeten Behandlung zeigten eine anhaltende numerische Verringerung der Proteinurie und eine stabile Nierenfunktion während der Nachbeobachtungszeit, ohne dass es zu einer Zunahme der unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu den Kontrollpersonen kam (111). Die optimale Dauer der CNI-Behandlung bei LN ist nach wie vor ungewiss, und es liegen nur unzureichende Daten über die anschließende Reduktion oder das Absetzen der Behandlung und die klinischen Ergebnisse danach vor.

Post-hoc-Analysen ergaben, dass die Zugabe von Belimumab zu MPAA oder Cyclophosphamid und Glukokortikoiden nicht nur die therapeutische Ansprechrate erhöht, sondern auch weitere Vorteile in Form einer Verringerung der Nierenschübe und Nierenschädigungen mit sich bringen kann. Zudem war der eGFR-Wert bei den mit Belimumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo numerisch höher. Eine Post-hoc-Analyse zeigte, dass der mit der Belimumab-Behandlung verbundene Wirksamkeitsvorteil nur bei LN von Patienten mit einem Ausgangswert des Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnisses (UPCR) $<3 \text{ g/g}$ ($<300 \text{ mg/mmol}$) erzielt wurde (114). Ob dies mit der erhöhten Clearance von Belimumab bei Patienten mit starker Proteinurie zusammenhängen könnte, muss noch untersucht werden. Die Ergebnisse einer unabhängigen Analyse der BLISS-LN-Daten durch die US-amerikanische FDA zeigten ebenfalls, dass die Wirksamkeit von Belimumab von Patienten mit geringerer Proteinurie zu Studienbeginn bestimmt wurde. Eine Post-hoc-Analyse der Zeit-Ereignis-Analyse in der Gruppe mit hoher Proteinurie ($\geq 3 \text{ g/g}$ [$\geq 300 \text{ mg/mmol}$]) deutet jedoch darauf hin, dass das geschätzte Risiko eines nierenbezogenen Ereignisses oder Todesfalls in der Belimumab-Gruppe geringer war (132). Die Ergebnisse der 28-wöchigen Open-Label-Verlängerung der BLISS-LN-Studie zeigten, dass der Anteil der Patienten, die eine PERR oder ein vollständiges Ansprechen auf die Nierenerkrankung erreichten, weiter anstieg und kein Sicherheitssignal mit der Belimumab-Behandlung verbunden war (113).

Obwohl es sich hierbei um Post-hoc-Analysen oder Ergebnisse von Verlängerungsstudien handelt, misst die Arbeitsgruppe diesen Beobachtungen einen hohen Wert bei, da sie für die Optimierung der Auswahl von Therapien zur Anpassung an verschiedene Patientengruppen relevant sind.

Ressourcenverbrauch und Kosten: Die Behandlung aktiver LN mit Immunsuppression ist ressourcen- und arbeitsintensiv, da die Medikamente und die Überwachung auf mögliche Komplikationen kostspielig sind. Der Zugang zu geeigneten Therapien ist von entscheidender Bedeutung, um nachteilige klinische Folgen, einschließlich der hohen Behandlungskosten für Nierenversagen, zu vermeiden. Die intravenöse Verabreichung erfordert die stationäre Behandlung oder ein Infusionszentrum mit Überwachung. Die Patienten müssen häufig auf behandlungs- oder krankheitsbedingte Komplikationen überwacht werden und benötigen

häufige klinische Laboruntersuchungen. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass diese Kosten im Laufe der Zeit niedriger sind als die Kosten, die mit der Behandlung von CKD und Nierenversagen ohne Behandlung verbunden sind, obwohl eine direkte wirtschaftliche Analyse nicht durchgeführt wurde. Darüber hinaus gab es keine Vergleiche der Lebensqualität zwischen Patienten mit CKD, Patienten mit Nierenversagen, die eine Nierenersatztherapie erhalten, und Patienten, die eine Immunsuppression erhalten, insbesondere bei hochdosierter oder längerer Verabreichung von Glukokortikoiden. MPAA-Schemata sind mit höheren Medikamentenkosten, aber geringeren Kosten für die Einrichtung und einer besseren Lebensqualität verbunden als i.v. Cyclophosphamid-Schemata (133–135).

Die Hinzufügung eines dritten Medikaments (CNI oder Belimumab) erhöht die Therapiekosten (136), während die potenzielle Erhöhung der vollständigen Ansprechraten und die Verhinderung von Nierenrückfällen kostensparend sein können (137). Der Zugang zur Behandlung, Kostenhindernisse und die Kosten für zusätzliche Überwachungsmaßnahmen wie Blutspiegelmessungen sind weitere Faktoren, die berücksichtigt werden müssen. Die Arbeitsgruppe befürwortet eine individuelle Wahl des Behandlungsschemas, einschließlich fundierter Gespräche mit den Patienten, um den besonderen Merkmalen der Patienten gerecht zu werden.

Überlegungen zur Umsetzung: Angesichts der erheblichen Behandlungskosten (135,138,139) ist die Wahl der Therapie oft regionsspezifisch und hängt von der Verfügbarkeit von Medikamenten, der Kostenerstattungspolitik und den finanziellen Möglichkeiten der einzelnen Patienten ab. Weitere Faktoren, die bei der Wahl der Anfangstherapie für LN zu berücksichtigen sind, sind die Wahrscheinlichkeit der Therapietreue, das Alter, die vorherige immunsuppressive Behandlung, das Tempo und der Schweregrad der Erkrankung sowie die ethnische Zugehörigkeit.

Ärzte können eine i.v.-Therapie wählen, wenn eine suboptimale Adhärenz zu erwarten ist. Das Alter ist ein wichtiger Faktor für die Erhaltung der Fertilität, da die Anfälligkeit für eine Gonadeninsuffizienz nach Anwendung von Cyclophosphamid mit dem Alter und der kumulativen Exposition zunimmt. Die künftige Anfälligkeit für Malignität steigt ebenfalls mit einer höheren kumulativen Cyclophosphamid-Exposition, so dass detaillierte Kenntnisse über frühere Therapien wichtig sind. Ärzte, die Patienten mit gemischtem ethnischen Hintergrund oder lateinamerikanischer Ethnizität betreuen, können MPAA gegenüber Cyclophosphamid bevorzugen, da es einige Daten aus Post-hoc-Analysen gibt, die auf eine größere Wirksamkeit hindeuten (140,141), während sich Ärzte, die chinesische Patienten betreuen, für MPAA oder eine Kombination aus niedrig dosiertem MPAA und niedrig dosiertem CNI entscheiden könnten (19,107).

Auf der Grundlage von Nutzen-Risiko-Abwägungen kann die Aufnahme von CNI in das Behandlungsschema bei Patienten mit starker Proteinurie aufgrund einer Podozytenschädigung und ohne signifikant eingeschränkte Nierenfunktion bevorzugt werden. Die Aufnahme von Belimumab kann bei Patienten bevorzugt werden, wenn die Prävention von Krankheitsschüben und nachteiligem Nierenoutcome hohe Priorität hat, wie bei Patienten mit signifikanter CKD und dann, wenn zusätzlich extrarenale Manifestationen behandelt werden sollen. Es ist aber zu beachten, dass es keine Daten zu Voclosporin in Kombination mit Cyclophosphamid gibt. Außerdem deuten die Ergebnisse von Voclosporin-Studien darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung eines CNI ein rasches Absetzen der Glucocorticoide erleichtern könnte. Darüber hinaus deuten die Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse darauf hin, dass Belimumab bei Patienten mit schwerer Proteinurie im nephrotischen Bereich möglicherweise nicht so wirksam ist. Ebenfalls ist zu beachten, dass Belimumab in der

Subgruppe der mit Cyclophosphamid behandelten Patienten keine eindeutigen Vorteile erbrachte.

Der Einsatz von CNI bei Patienten mit schwerer CKD erfordert eine sorgfältige individuelle Abwägung von Risiko und potenziellem Nutzen und sollte mit Vorsicht und sorgfältiger Überwachung erfolgen. Voclosporin wird im Allgemeinen nicht empfohlen für Patienten mit einer eGFR von unter 45 ml/min pro 1,73 m²; diese Patienten wurden von den Studien ausgeschlossen (142). In ähnlicher Weise wurden in einer Studie, in der die dreifache immunsuppressive Behandlung mit Glukokortikoiden und MMF in reduzierter Dosierung sowie Tacrolimus in fester Dosierung bei chinesischen Patienten untersucht wurde, Patienten mit einem Ausgangswert von SCr >3 mg/dl (265 mmol/l) ausgeschlossen (19). Die Gesamtergebnisse deuten darauf hin, dass die Nierenfunktion relativ stabil blieb, wenn entweder Voclosporin oder Tacrolimus in den angegebenen Dosierungen in den ausgewählten Populationen für eine Dauer von 2 bis 3 Jahren eingesetzt wurde.

Was die Behandlungsdauer betrifft, wird Cyclophosphamid in reduzierter Dosis für 12 Wochen verabreicht, während hochdosiertes Cyclophosphamid in der Regel bis zu 6 Monate lang verabreicht wird, und MPAA kann nach der frühen Behandlungsphase als Erhaltungsimmunosuppression fortgesetzt werden. CNI können als Langzeit-Erhaltungsimmunosuppression eingesetzt werden, doch ist Wachsamkeit geboten, um Nephrotoxizität zu vermeiden. Die Ergebnisse der 2-Jahres-Fortsetzungsstudie (AURORA 2) deuten darauf hin, dass eine Voclosporin-Behandlung zumindest über 3 Jahre bei Patienten mit LN, deren eGFR zu Beginn der Studie >45 ml/min pro 1,73 m² betrug, sicher ist. Die Ergebnisse der offenen BLISS-LN-Verlängerungsstudie deuten darauf hin, dass eine Fortsetzung der Belimumab-Behandlung mindestens 2,5 Jahre sicher ist.

Begründung: LN der Klassen III oder IV sind aggressive Erkrankungen, die eine rasche und wirksame Therapie erfordern, um die fortschreitende Schädigung und Zerstörung normaler Nephrone aufzuhalten. Die immunsuppressive Behandlung zielt auf die aktiven entzündlichen Läsionen in der Nierenhistopathologie ab, im Gegensatz zu den chronischen Läsionen, deren Anzahl die Wahrscheinlichkeit einer CKD und die langfristige Nierenprognose vorhersagt.

Die Wahl der Erstbehandlung von LN der Klassen III oder IV erfordert eine individuelle Abwägung von Nutzen und Risiko und stützt sich auf Daten zum kurzfristigen Ansprechen und zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit, zu potenziellen unerwünschten Wirkungen, einschließlich Infektionen und kumulativer Toxizität, zur Lebensqualität sowie zu Faktoren, die für die Erfahrung der Patienten und ihre Therapietreue relevant sind.

Die Überlebensraten von Patienten und Nieren bei LN der Klassen III und IV haben sich seit den 1970er Jahren verbessert, zunächst durch den Einsatz von Glukokortikoiden und später durch die Einführung von kombinierten immunsuppressiven Therapien mit Cyclophosphamid oder MPAA, CNI oder Belimumab als Standardtherapie.

Glukokortikoide sind aufgrund ihrer entzündungshemmenden und immunsuppressiven Wirkung nach wie vor ein fester Bestandteil der Erstbehandlung von LN der Klassen III und IV. Für die Hinzunahme anderer Immunsuppressiva wurden niedrigere Rückfallraten und eine verbesserte Langzeitüberlebensrate der Nieren im Vergleich zur alleinigen Glukokortikoidbehandlung gezeigt. Kombinierte immunsuppressive Therapien erleichtern auch die Minimierung von Glukokortikoiden und verringern so deren unerwünschte Wirkungen (Tabelle 4).

11.6	Empfehlung	Neu 2024
EK	1. Für die initiale Therapie einer aktiven LN sollten Glukokortikoide mit reduziertem Dosierungsschema im Anschluss an eine Methylprednisolon-Stoßtherapie eingesetzt werden, wenn sowohl die Nieren- als auch die extrarenalen Krankheitsmanifestationen eine zufriedenstellende Verbesserung zeigen (Tabelle 4). 2. Cyclophosphamid sollte intravenös als initiale Therapie bei Patienten mit aktiver Klasse-III/IV-LN eingesetzt werden, die Schwierigkeiten haben, eine orale Therapie (MPAA, CNI) einzunehmen. 3. Ein MPAA-Regime sollte bei Patienten mit proliferativer LN und hohem Infertilitätsrisiko wie z.B. bei vorangegangener Cyclophosphamid-Exposition bevorzugt werden. 4. Bei Patienten mit erhaltener Nierenfunktion und Proteinurie im nephrotischen Bereich oder bei Unverträglichkeit von MPAA oder CYC sollte die initiale immunsuppressive Therapie in Kombination mit einem CNI (Voclosporin oder Tacrolimus) erfolgen. 5. Eine dreifache immunsuppressive Behandlung mit Belimumab soll bei Patienten mit wiederholten renalen Schüben oder mit hohem Risiko für ein Fortschreiten des Nierenversagens gegeben werden. Eine Therapie mit Belimumab soll in Kombination mit Glukokortikoiden und entweder MPAA oder Cyclophosphamid erfolgen. 6. B-Zell gerichtete Therapien sollten für Patienten mit anhaltender Krankheitsaktivität oder unzureichendem Ansprechen auf die initiale Standardtherapie gegeben werden.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100%	

Ad 1: Glukokortikoide werden in allen aktuellen Behandlungsschemata für LN eingesetzt. Sie haben sowohl eine immunsuppressive als auch eine entzündungshemmende Wirkung und bieten eine sofortige Behandlung der oft ausgedehnten intrarenalen Entzündung, die bei Patienten mit LN der Klassen III und IV auftritt. Dieses Schema ist notwendig, da die immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid, MPAA, CNI oder B-Zell-Therapien erst mit Verzögerung einsetzt. Die Dosis, das Reduktionsschema und die Dauer von Glukokortikoiden beruhen weitgehend auf Expertenmeinungen. Beispiele sind in Tabelle 4 dargestellt. Angesichts der nachgewiesenen Wirksamkeit der kombinierten Immunsuppression geht man dazu über, die Glukokortikoid-Exposition zu reduzieren.

Die Rolle von i.v. Methylprednisolon-Stößen zu Beginn der Behandlung ist nicht gut untersucht, aber i.v.-Glukokortikoid wird üblicherweise in Form von bis zu drei Tagesdosen zu je 500 mg verabreicht (Bereich 250-1000 mg/d). Es besteht allgemeines Einvernehmen darüber, die Behandlung mit i.v. Methylprednisolon-Stößen bei Patienten zu beginnen, die sich mit einer rasch fortschreitenden Glomerulonephritis (RPGN) vorstellen oder wenn schwere extrarenale Manifestationen wie eine Beteiligung des zentralen Nervensystems oder der Lunge vorliegen. Im Gegensatz dazu gehen die Meinungen über den Einsatz von i.v. Methylprednisolon bei Patienten mit mildereren Krankheitsmanifestationen auseinander. Wie Tabelle 4 zeigt, konnten "hochdosierte" Glukokortikoidschemata in früheren klinischen Studien ohne i.v. Methylprednisolon, aber mit hochdosiertem oralem Prednison beginnen, während Glukokortikoidschemata, die in neueren klinischen Studien angewandt wurden, häufig mit i.v. Methylprednisolon-Stoß begannen, gefolgt von oralem Prednison in relativ niedrigerer Dosis und schneller Reduktion. Außerdem ist eine tägliche Prednisondosis über 60 mg heutzutage unüblich.

Um die Nebenwirkungen einer hohen kumulativen Glukokortikoid-Exposition zu minimieren, werden zunehmend initiale i.v. Glukokortikoid-Stöße, gefolgt von einer niedrigeren Anfangsdosis und/oder einem schnelleren Absetzen des oralen Glukokortikoids, eingesetzt (108). Die Ergebnisse einer retrospektiven Propensity-Analyse der Daten von 63 Patienten, die an der Aspreva Lupus Management Study (ALMS) und der Phase-2-Studie AURA-LV teilnahmen, deuten darauf hin, dass niedrigere Glukokortikoid- und MPAA-Dosen als in der ALMS-Studie zu einer besseren Langzeitsicherheit führen können, einschließlich einer Verringerung von lymphoproliferativen Störungen, Hautkrebs und glukokortikoidbedingten Nebenwirkungen (143). Bei Kindern hat die Vermeidung einer übermäßigen Glukokortikoid-Exposition auch positive Auswirkungen auf das Wachstum, psychosoziale Probleme und die Therapietreue (144). Angesichts der zunehmenden Daten über die Wirksamkeit und die glukokortikoidsparende Rolle von Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, MPAA und Dreifach-Kombinationen gibt es eine Tendenz zur Verringerung der Glukokortikoid-Exposition (ergänzende Tabelle S12 (145–147)). Beispiele für Dosierungs- und Reduktionsschemata bei der Erstbehandlung von LN auf der Grundlage der veröffentlichten Literatur und aktueller klinischer Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit neuer therapeutischer Wirkstoffe untersuchen, sind in Tabelle 4 dargestellt. Sie dienen zur Veranschaulichung der unterschiedlichen Exposition gegenüber Glukokortikoiden im Laufe der Zeit. Die Beweissicherheit für jedes dieser Schemata ist gering, da sie nur in relativ kleinen klinischen Studien (145–147) und Beobachtungsstudien verglichen wurden (148). Die Verwendung von Glukokortikoiden in reduzierter Dosis kann das Auftreten schwerer Infektionen und anderer unerwünschter Wirkungen verringern. Es gibt immer mehr Belege dafür, dass eine Reduzierung der Glukokortikoid-Exposition in kombinierten immunsuppressiven Therapien bei der Behandlung von LN möglich ist, wobei die Wirksamkeit erhalten bleibt und gleichzeitig die glukokortikoidbedingten Toxizitäten reduziert werden (147,149).

Tabelle 4. Beispiel für Glukokortikoid-Schemata bei Lupusnephritis.

	Standard-Dosierungsschema	Schema mit moderater Dosierung	Schema mit reduzierter Dosis
Methylprednisolon intravenöse Pulse	Null oder 0,25-0,5 g/Tag bis zu 3 Tage als Erstbehandlung	0,25-0,5 g/Tag bis zu 3 Tage oft als Erstbehandlung enthalten	0,25-0,5 g/Tag bis zu 3 Tage in der Regel als Erstbehandlung enthalten
Prednisonäquivalent zum Einnehmen (/Tag)			
Woche 0-2	0.8-1.0 mg/kg (max. 80 mg)	0.6-0.7 mg/kg (max. 50 mg)	0.6-0.7 mg/kg (max. 50 mg)
Woche 3-4	0.6-0.7 mg/kg	0.5-0.6 mg/kg	0.5-0.6 mg/kg
Woche 5-6	30 mg	20 mg	20 mg
Woche 7-8	25 mg	15 mg	15 mg
Woche 9-10	20 mg	12.5 mg	12.5 mg
Woche 11-12	15 mg	10 mg	10 mg
Woche 13-14	12.5 mg	7.5 mg	7.5 mg
Woche 15-16	10 mg	7.5 mg	7.5 mg
Woche 17-18	7.5 mg	5 mg	5 mg
Woche 19-20	7.5 mg	5 mg	5 mg
Woche 21-24	5 mg	<5 mg	<5 mg
Woche >25	<5 mg	<5 mg	<5 mg

Ad 2: Cyclophosphamid wird in der Regel intravenös in einer Standarddosis (auch bekannt als modifiziertes National Institutes of Health (NIH)-Schema oder Hochdosis-Schema)

oder in einer Niedrigdosis (auch bekannt als Euro-Lupus-Schema) verabreicht. Die Dosierung und Dauer für diese Schemata sind in Tabelle 3 dargestellt.

Die Wahl des Behandlungsschemas hängt von mehreren Faktoren ab und kann individuell gestaltet werden:

Wirksamkeit: die hochdosierte i.v. Cyclophosphamid-Therapie wurde in verschiedenen ethnischen Gruppen und bei allen Schweregraden der Erkrankung eingesetzt und zeigt eine gleichwertige Wirksamkeit (18,150–153). Niedrig dosiertes Cyclophosphamid (Euro-Lupus-Schema) zeigt eine Wirksamkeit, die der von Cyclophosphamid in Standarddosierung gleichwertig ist, wurde jedoch hauptsächlich bei kaukasischen Patienten getestet (17,100). Neuere Daten deuten darauf hin, dass niedrig dosiertes Cyclophosphamid bei Asiaten, Lateinamerikanern und schwarzen Patienten wirksam ist, aber in diesen Studien wurden keine direkten Vergleiche mit hoch dosiertem i.v. Cyclophosphamid angestellt (ergänzende Tabelle S6 (17,122–125,154)).

Toxizität: Die Toxizität von Cyclophosphamid kann als unmittelbar (z. B. gastrointestinal, Anfälligkeit für Infektionen) oder verzögert (z. B. Verlust der Fertilität, zukünftige bösartige Erkrankungen) angesehen werden. In Anbetracht der Toxizität, einschließlich des erhöhten Risikos bösartiger Erkrankungen, sollte die Exposition gegenüber Cyclophosphamid so gering wie möglich gehalten werden.

- Hochdosiertes i.v. Cyclophosphamid erwies sich als weniger toxisch als orales Cyclophosphamid, aber die Dosis und die Dauer der oralen Behandlung waren in diesen Berichten wesentlich höher und länger als die derzeit empfohlenen Werte (ergänzende Tabelle S13 (13,155)). Auch das Auftreten von Blasentoxizität wird bei i.v. Cyclophosphamid als geringer eingeschätzt. Das i.v. Cyclophosphamidschema mit reduzierter Dosis hat verglichen mit den anderen Schemata das günstigste Profil der Akuttoxizität.
- Das Risiko einer zukünftigen hämatologischen Malignität hängt mit der lebenslangen Gesamtexposition (>36 g) zusammen, ebenso wie das Risiko einer Myelofibrose (>80 g). Die lebenslange Gesamtexposition plus Alter stellt einen signifikanten Risikofaktor für eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz dar (>7,5-15 g/m² für junge bis ältere pädiatrische Patienten bzw. 300 mg/kg für Erwachsene).

Ad 3: In Studien zur Erstbehandlung von proliferativen LN wurde MMF in einer Dosierung von 2-3 g/Tag getestet. Mehrere Studien haben gezeigt, dass MMF eine vergleichbare Wirksamkeit wie Cyclophosphamid für die Induktion einer vollständigen oder partiellen Remission hat (ergänzende Tabelle S7 (13–15,103,122,126–129)). MMF hat eine gastrointestinale Toxizität und wird von einigen Patienten in mittleren bis hohen Dosen nicht vertragen. Bei Patienten mit gastrointestinaler Unverträglichkeit ist ein Versuch mit magensaftresistenter Mycophenolsäure (MPA) in einem Dosisbereich von 1440 bis 2160 mg aufgrund ihrer besseren gastrointestinalen Verträglichkeit gerechtfertigt (147).

Obwohl die Verwendung von MPAA die Patienten nicht wie Cyclophosphamid für eine Gonadeninsuffizienz oder für hämatologische Malignome prädisponiert, zeigte die ALMS-Studie (MMF-Zieldosis 3 g/d) eine ähnliche Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Patienten, die mit MMF plus Glukokortikoiden behandelt wurden wie bei Patienten, die mit Cyclophosphamid plus Glukokortikoiden behandelt wurden (12). In dieser Studie traten 9 Todesfälle in der MMF-Gruppe und 5 in der Cyclophosphamid-Gruppe auf. 7 der 9 Todesfälle in der MMF-Gruppe waren auf Infektionen zurückzuführen, und 7 der 9 Todesfälle bei den MMF-behandelten Patienten ereigneten sich in Asien. Die gleichzeitige Gabe von hochdosierten Glukokortikoiden und die relativ hohe MPA-Exposition wurden als Faktoren

gewertet, die zu den unerwartet hohen infektionsbedingten unerwünschten Ergebnissen in dieser Studie beigetragen haben. In diesem Zusammenhang haben Daten aus klinischen Studien zur Nierentransplantation gezeigt, dass eine höhere MMF-Dosis von 3 g/d im Vergleich zu einer MMF-Dosis von 2 g/d in der nicht-schwarzen Patientenpopulation nicht zu einer höheren Wirksamkeit führte, aber mit mehr unerwünschten Ereignissen verbunden war (156). Daher kann die Berücksichtigung der ethnischen Zugehörigkeit eines Patienten bei der Entscheidung über die zu verwendende MPA-Dosis angesichts der potenziellen Unterschiede in den Risikoprofilen der Patienten ebenfalls relevant sein.

Die Pharmakokinetik von MPAA variiert erheblich zwischen den Patienten, insbesondere im Zusammenhang mit Hypoalbuminämie und eingeschränkter Nierenfunktion. Daten aus kleinen Studien deuten darauf hin, dass eine MPAA-Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve von 35-45 mg h/l oder ein Talspiegel von 3,0-4,5 mg/l eine angemessene Exposition während der Anfangstherapie gewährleisten kann, aber die Rolle der Überwachung des therapeutischen Wirkstoffspiegels muss erst noch festgelegt werden (157–161).

MMF ist in verschiedenen ethnischen Gruppen erfolgreich getestet worden. Ein genauerer Blick auf die Wirksamkeit von MMF in bestimmten ethnischen Gruppen wurde durch eine Post-hoc-Analyse von Daten aus der ALMS-Studie, der bisher größten Studie zum Vergleich von MMF mit i.v. Cyclophosphamid, gewonnen (12,140). Die Analyse ergab höhere Ansprechraten für MMF im Vergleich zu Cyclophosphamid bei hispanischen Patienten (60,9 % gegenüber 38,8 %, $P = 1/4$ 0,011) und bei Patienten aus Lateinamerika (60,7 % gegenüber 32 %, $P = 1/4$ 0,003), während das Ansprechen auf MMF bei schwarzen Patienten numerisch höher, aber statistisch nicht anders als auf Cyclophosphamid war (53,9 % gegenüber 40,0 %, $P = 1/4$ 0,39). Eine höhere Ansprechrate auf MMF als auf Cyclophosphamid bei hispanischen Patienten wurde auch in Kohortenstudien berichtet (141). Im Gegensatz dazu war die Ansprechrate auf Cyclophosphamid bei asiatischen Patienten numerisch höher, aber statistisch nicht anders als die auf MMF (63,9 % vs. 53,2 %, $P = 1/4$ 0,24) (12,140). Ungeachtet dieser Ergebnisse sind sowohl MPAA als auch Cyclophosphamid wirksame Therapien für aktive LN.

Cyclophosphamid war in der Vergangenheit die Behandlung der ersten Wahl bei sehr schweren proliferativen LN. Eine Analyse gepoolter Daten aus verschiedenen klinischen Studien an Patienten mit LN der Klasse III/IV, Halbmonden in >15 % der Glomeruli und erhöhten Serumkreatinin-Werten bei der Erstvorstellung zeigte ein vergleichbares frühes Ansprechen auf Glukokortikoide plus entweder Cyclophosphamid oder MMF (162). Die Analyse deutete jedoch auch darauf hin, dass die Erstbehandlung mit Cyclophosphamid mit einem nachhaltigeren Ansprechen und einem günstigeren langfristigen Nierenergebnis verbunden sein könnte als die Erstbehandlung mit MMF. In der Erhaltungsphase der ALMS-Studie (16) war der Unterschied zwar statistisch nicht signifikant, aber die Patienten, die zunächst mit Cyclophosphamid behandelt wurden, hatten im Vergleich zu denen, die zunächst mit MMF behandelt wurden, eine deutlich geringere Rate an Krankheitsschüben.

Ad 4: CNI sind aufgrund ihrer Hemmung der T-Zell-Aktivierung und der Freisetzung von Interleukin-2 starke immunsuppressive Medikamente. Sie modulieren auch das Zytoskelett der Podozyten, was zu einer Verringerung der Proteinurie bei verschiedenen glomerulären Erkrankungen führt. Der Einsatz eines CNI bei der Behandlung von LN könnte daher zu einer wirksameren oder schnelleren Verringerung der Proteinurie führen.

Daten aus Kurzzeitstudien mit einer Nachbeobachtungszeit von 6-12 Monaten deuten darauf hin, dass ein Schema aus Glukokortikoiden in Kombination mit Cyclosporin oder Tacrolimus, mit oder ohne MPAA in reduzierter Dosis, als initiale LN-Therapie eine

vergleichbare Wirksamkeit aufweist wie Glukokortikoide in Kombination mit Cyclophosphamid (19,163,164). Bis vor kurzem wurden die meisten dieser Studien in Asien durchgeführt. Die größte Studie, die in China durchgeführt wurde, kombinierte eine feste, relativ niedrige Dosis Tacrolimus (4 mg/d, erreichte Talspiegel von 5,2-5,5 ng/ml [6,4-6,8 nmol/l]) mit niedrig dosiertem MMF (1 g/d) bei Patienten mit einem Ausgangskreatininwert von ≤ 3.0 mg/dl (265 mmol/l). Es wurde ein früheres Erreichen des Nierenansprechens als bei den mit dem NIH-Cyclophosphamid-Schema behandelten Kontrollpersonen und eine höhere Rate von vollständigem Nierenansprechen (46% vs. 26%) nach 24 Wochen Behandlung verzeichnet (19). Bei einer längeren Nachbeobachtung zeigten sich jedoch im zweiten Behandlungsjahr in beiden Gruppen vergleichbare Nierenansprechraten (107). In ähnlicher Weise berichtete eine Studie aus Japan über eine vollständige Ansprechrate von 80 % nach sechsmonatiger Behandlung mit einer dreifachen immunsuppressiven Therapie, die Glukokortikoide, Cyclophosphamid in reduzierter Dosierung und Tacrolimus umfasste (163).

Die Evidenz aus den wenigen RCTs, die die Dreifachtherapie mit Cyclophosphamid verglichen, wird aufgrund von Studienbeschränkungen und Indirektheit als wenig zuverlässig eingestuft (ergänzende Tabelle S8 (19,104,105,122)). Da diese frühen Studien hauptsächlich Patienten asiatischer Herkunft einschlossen und Patienten mit schwerer Erkrankung ausschlossen, ist die Verallgemeinerbarkeit dieser Therapie auf die breitere LN-Population unklar.

Von Bedeutung ist, dass in der großen chinesischen Studie die Zahl der Infektionen bei Patienten, die eine Dreifachtherapie erhielten, höher war als bei denen, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden, obwohl dieser Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte. Weitere Daten sind erforderlich zur Häufigkeit der akuten und chronischen Nephrotoxizität von CNI, zu den metabolischen Nebenwirkungen von CNI und ihren Auswirkungen auf den Blutdruck sowie zur optimalen Behandlungsdauer und zu der Frage, ob es nach dem Absetzen von CNI zu einem Wiederanstieg der Proteinurie kommen kann (164).

Voclosporin ist ein Analogon von Cyclosporin, das eine stärkere Wirksamkeit bei der Hemmung von Calcineurin aufweist. Voclosporin war in einer 6-monatigen multizentrischen, offenen Phase-2b-Studie, an der 334 Nierentransplantationspatienten mit niedrigem Risiko teilnahmen, bei der Vorbeugung einer durch Biopsie nachgewiesenen akuten Abstoßung Tacrolimus nicht unterlegen (165). Voclosporin zur Behandlung aktiver, durch Biopsie nachgewiesener LN der Klassen III, IV und V wurde in der AURA-LV-Studie (108), einer Phase-2-RCT mit 265 Probanden und der AURORA-1-Studie (109), einer Phase-3-RCT mit 357 Probanden untersucht. An beiden Studien nahmen Patienten unterschiedlicher Abstammung teil. Voclosporin wurde mit Placebo verglichen, und alle Patienten erhielten Glukokortikoide und MMF (Zieldosis: 2 g/d) als Basistherapie. Das verwendete, Glukokortikoidschema mit rascher Reduktion war neu. Alle Patienten erhielten zwei Dosen Methylprednisolon i.v. (500 mg/Dosis), gefolgt von 20-25 mg Prednison, das nach 16 Wochen rasch auf 2,5 mg/Tag reduziert wurde. Der primäre Endpunkt dieser Studien war das Nierenansprechen (RR), definiert als uPCR von 0,5 mg/mg [50 mg/mmol], eGFR ≥ 60 ml/min pro 1,73 m² oder keine Abnahme von >20% gegenüber dem Ausgangswert und eine Prednison dosis von <10 mg/d in den 8 Wochen vor der Endpunktmessung.

In der AURA-LV-Studie erreichten 33 % der mit Voclosporin (23,7 mg zweimal täglich) behandelten Patienten nach 24 Wochen eine RR, verglichen mit 19 % der mit Placebo behandelten Patienten (Odds Ratio [OR] 2,03, $P < 0,05$) (108). In ähnlicher Weise erreichten in der AURORA-Studie 41 % der mit Voclosporin behandelten Patienten nach 52 Wochen eine RR, verglichen mit 23 % der mit Placebo behandelten Patienten (OR 2,65, $P < 0,001$) (109).

Eine gepoolte Analyse der beiden Studien zeigte, dass Patienten, die mit Voclosporin zusätzlich zur Standardtherapie behandelt wurden, nach einem Jahr eine RR-Rate von 44 % aufwiesen, verglichen mit 23 % bei Placebo-Patienten ($P < 0,0001$) (166). Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse war in den Placebo- und Voclosporin-Armen ähnlich.

Im Vergleich zu anderen CNI, wie Cyclosporin und Tacrolimus, weist Voclosporin eine konsistentere pharmakokinetisch-pharmakodynamische Beziehung auf, was auf eine verstärkte Bindung des Voclosporin-Cyclophilin-Komplexes an Calcineurin und eine geringere Belastung durch das Medikament und Metaboliten zurückzuführen ist. Vorläufige Erkenntnisse, die auf Daten aus den AURA-LV- und AURORA-Studien beruhen, deuten darauf hin, dass eine therapeutische Arzneimittelüberwachung in der untersuchten Patientenpopulation nicht erforderlich ist (167). Es ist zu beachten, dass es keine Daten zu Voclosporin in Kombination mit Cyclophosphamid gibt.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudien führten im Januar 2021 zur FDA-Zulassung von Voclosporin für die Behandlung erwachsener Patienten mit LN. Zu beachten ist, dass Voclosporin für Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von <45 ml/min pro $1,73$ m² nicht empfohlen wird und dass diese Patienten von den Studien ausgeschlossen wurden. Voclosporin wurde von der European Medicines Agency (EMA) in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil für die LN III, IV oder V zugelassen, wird seit dem 1. Januar 2024 in Deutschland jedoch nicht mehr vertrieben. Ein Einzelimport von Voclosporin über die Internationale Apotheke ist nach §73 Abs. 3 AMG prinzipiell möglich. Für die Abrechnung im Rahmen einer Einzelfallentscheidung ist aber eine schriftliche Genehmigung der Krankenkasse erforderlich.

Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist häufig ein Ausschlusskriterium in klinischen Studien mit CNIs. Der Einsatz eines CNI bei Patienten mit schwerer CKD erfordert eine sorgfältige individuelle Abwägung von Risiko und potenziellem Nutzen und sollte mit Vorsicht und sorgfältiger Überwachung erfolgen.

Die positiven Ergebnisse von AURA-LV und AURORA in Verbindung mit denen der asiatischen Studien zu Tacrolimus und Cyclosporin legen nahe, dass eine immunsuppressive Dreifachtherapie mit einem CNI ein wirksames Behandlungsschema für LN sein kann. Ein Vorteil eines CNI-basierten Behandlungsschemas ist die schnellere Verringerung der Proteinurie. Allerdings werden noch offene Fragen zur Dauer der CNI-Behandlung, zum Absetzen der CNI sowie zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von CNI-Dreifach-Therapieschemata untersucht.

In einer in Hongkong durchgeführten Studie wurde ein duales immunsuppressives Regime, das Tacrolimus und Glukokortikoide umfasste, mit MPAA und Glukokortikoiden verglichen. Einhundertfünfzig Patienten wurden auf Tacrolimus (Zieltalspiegel >5 ng/ml [$>6,2$ nmol/l]) oder MPAA plus Glukokortikoide randomisiert. Die vollständigen Ansprechraten nach 6 Monaten waren in der Tacrolimus- und der MPAA-Gruppe ähnlich (62 % vs. 59 %), während das Profil der unerwünschten Ereignisse mit mehr Herpes-Zoster-Infektionen bei den mit MPAA behandelten Patienten (18 % gegenüber 3 %) unterschiedlich war (168). Diese Studie zeigte auch eine hohe Inzidenz von Nierenrezidiven, wenn die Induktionstherapeutika nach 6 Monaten abgesetzt und durch Azathioprin zur Erhaltungstherapie ersetzt wurden. Ein statistisch nicht signifikanter Trend zu mehr Krankheitsschüben und einer Verschlechterung der Nierenfunktion wurde bei Patienten festgestellt, die während der Induktionsphase mit Tacrolimus behandelt wurden. Die Evidenz für die Wirksamkeit dieser Studie wird als gering bis sehr gering eingestuft (ergänzende Tabelle S14 (102,127,168–170)). Daten aus der 10-Jahres-Nachbeobachtung berichteten über eine höhere Inzidenz von

Nierenfunktionsstörungen bei Patienten, die während der Induktionsphase mit Tacrolimus behandelt wurden (53 % gegenüber 34 %), während die langfristige Nierenfunktion zwischen den beiden Gruppen ähnlich war (170). In einer neueren offenen klinischen Studie wurden 314 Patienten randomisiert und mit Tacrolimus (Ziel-Talspiegel 4-10 ng/ml [5-12,4 nmol/l]) oder i.v. Cyclophosphamid behandelt, und es wurde über ein nicht unterlegenes 6-Monats-Ansprechen zwischen den Gruppen berichtet, mit ähnlichen Raten an unerwünschten Ereignissen (ergänzende Tabelle S15 (171–173)) (173).

Ad 5: Ein Phase-3-RCT von Belimumab (10 mg/kg i.v. an den Tagen 1, 15 und 29, dann alle 28 Tage bis Woche 100) zusätzlich zur Standardtherapie führte im Dezember 2020 zur Zulassung von Belimumab für LN durch die US-amerikanische FDA (112). Diese Studie (BLISS-LN) untersuchte die 2-Jahres-PERR, bei der Belimumab oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie verabreicht wurde, die entweder MMF oder das niedrig dosierte Euro-Lupus-Cyclophosphamid-Schema nach Wahl des Prüfarztes war. PERR wurde definiert als ein PCR-Verhältnis von $<0,7$ g/g [70 mg/mmol], eine eGFR, die nicht schlechter war als 20 % unter dem Ausgangswert oder mindestens 60 ml/min pro $1,73\text{ m}^2$ und keine Verwendung einer Notfalltherapie bei Behandlungsversagen. In Woche 104 erreichten signifikant mehr Patienten, die Belimumab erhielten eine PERR verglichen mit der Zahl der Patienten, die Placebo erhielten (43 % vs. 32 %; OR 1,60; P $1/4$ 0,03; ergänzende Tabelle S11 (112)). Wichtige sekundäre Endpunkte waren vollständiges Nierenansprechen und das Risiko eines Nierenereignisses oder Tod. Belimumab zeigte auch bzgl. der sekundären Endpunkte ein besseres Ergebnis. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass das Gesamtansprechen der PERR durch die Ergebnisse der größeren Subgruppe (73,5 %) von Patienten bestimmt wurde, die MMF als Basistherapie erhielten. Die Behandlung mit Belimumab war nicht mit unerwünschten Ereignissen verbunden. In diesem Zusammenhang zeigten Nachbeobachtungsdaten aus offenen Fortsetzungsstudien bei Patienten mit SLE keine neuen Sicherheitsbedenken, wenn Belimumab 8-13 Jahre lang angewendet wurde. (174,175). Obwohl es in der BLISS-LN-Studie nicht direkt getestet wurde, hat sich gezeigt, dass subkutan Belimumab eine ähnliche Wirkung wie intravenöses Belimumab hat. Subkutan Belimumab wird in einer Dosierung von 200 mg wöchentlich verabreicht (176–178). Eine wichtige beobachtete Wirkung der Belimumab-Therapie in der BLISS-LN-Studie war die Verhinderung von Krankheitsschüben (114). Die Nachbeobachtung über 2 Jahre und eine offene Nachbeobachtung über zusätzliche 6 Monate zeigte ein besseres Erhalten der Nierenfunktion und ein geringeres Auftreten von Nierenfunktionsstörungen, wenn Belimumab zur Standardtherapie hinzugefügt wurde (112,113). In einer Post-hoc-Subgruppenanalyse dieser Studie zeigte sich, dass der Wirksamkeitsvorteil von Belimumab auf Patienten beschränkt war, die MMF im Vergleich zu Cyclophosphamid erhielten, und die eine Proteinurie im nicht-nephrotischen Bereich aufwiesen. Außerdem schienen Patienten, die sich selbst als Schwarze identifizierten (63 von insgesamt 446 Patienten in der Studie) eine niedrigere Ansprechrate auf die Behandlung zu haben als andere ethnische Gruppen, während die Ansprechrate unter Belimumab im Vergleich zu Placebo höher war (112,114).

Ad 6: Ergebnisse aus klinischen Studien der Phasen 2 und 3 zeigten keine Überlegenheit in der Wirksamkeit, wenn gegen B-Zellen gerichtete Therapien mit Rituximab oder Ocrelizumab zur anfänglichen Standardtherapie aus Glukokortikoiden und entweder MMF oder Cyclophosphamid hinzugefügt wurden (142,179–183). Die negativen Ergebnisse stehen im Gegensatz zu Berichten über Fallserien, die auf eine Wirksamkeit schließen ließen, wenn Patienten mit suboptimalem Ansprechen auf die Standardtherapie mit Rituximab behandelt wurden (184–187). Interessanterweise zeigten Patienten, die in den RCTs mit Rituximab und

Abatacept behandelt wurden, eine wirksamere Unterdrückung der Anti-dsDNA-AK-Werte und der Komplementaktivierung, aber diese biologische Wirksamkeit ließ sich nicht auf konventionelle klinische Indikatoren für das Ansprechen auf die Behandlung übertragen (142,179). Zu den Gründen für die offensichtliche Diskrepanz zwischen biologischer Wirksamkeit und klinischen Beobachtungen sowie zwischen Fallserien und RCT-Ergebnissen gehören die unterschiedlichen untersuchten Patientenpopulationen, die in den Studien verwendeten Ergebnisparameter und die relativ kurze Beobachtungsdauer in den Studien.

In einer prospektiven Pilotstudie an einem einzigen Zentrum, in der untersucht wurde, ob Rituximab die Vermeidung von Kortikosteroiden erleichtern könnte, wurden 50 Patienten mit aktiver LN (22 Klasse V, 28 Klasse III/IV V) mit 1 g Rituximab und 500 mg Methylprednisolon i.v. an Tag 1 und Tag 15 behandelt und im Anschluss mit MMF (Höchst-dosis 1,5 g zweimal täglich, Zielwert für den Talspiegel von Mycophenolsäure 1,2-2,4 mg/ml [3,7-7,5 mmol/l]) jedoch ohne Glukokortikoide weiterbehandelt. Nach 52 Wochen erreichten 52 % der Patienten eine komplette Remission und 34 % eine partielle Remission (188).

Die negativen Ergebnisse früherer klinischer Studien schließen nicht aus, dass einige dieser Wirkstoffe bei ausgewählten Patienten eine therapeutische Rolle spielen können, z. B. bei Patienten, die auf die Standardtherapie nicht gut angesprochen haben oder diese nicht vertragen, oder wenn Steroideinsparung versucht wird (ergänzende Tabellen S20-S23 (142,154,179,181,185)) (188).

In laufenden klinischen Studien wird die Rolle der B-Zell-Depletion in der Behandlung der LN weiter untersucht. Die NOBILITY Phase-2-Studie zeigte, dass bei erwachsenen Patienten mit aktiver proliferativer LN, die mit MPAA und Glukokortikoiden behandelt wurden, die zusätzliche Gabe von Obinutuzumab im Vergleich zu Placebo in Woche 76 (40% vs. 18%, $P = 1/4$ 0,007) und in Woche 104 (54% vs. 29%, $P = 1/4$ 0,005) zu höheren Raten des vollständigen Ansprechens der LN führte. Die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und schweren Infektionen unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen (182). Diese Studie wurde durch die kürzlich erschienene REGENCY Phase III Studie ergänzt. Hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil in der Obinutuzumab Gruppe (mit MPAA und Steroiden) an Woche 76 (CRR rate 42.7% vs 30.9%) (189).

Azathioprin in Kombination mit Methylprednisolon-Pulsen zeigte in einer Studie mit 87 Patienten in den Niederlanden eine vergleichbare kurzfristige Nierenansprechrate wie hochdosiertes i.v. Cyclophosphamid mit Prednisolon, aber in der Azathioprin-Gruppe traten mehr Infektionen auf, und die erweiterten Nachbeobachtungsdaten zeigten eine höhere Rückfallrate und ein stärkeres Fortschreiten der CKD (ergänzende Tabelle S16 (13,190,191)). (192,193).

Andere Therapien, die keinen signifikanten Nutzen gezeigt haben, wenn sie der Standardtherapie hinzugefügt werden, sind die Plasmapherese (ergänzende Tabelle S17 (18,63,194–197)) und der Anti-Interleukin-6-Antikörper Sirukumab (ergänzende Tabelle S18 (198)). In einer Phase-2a-Studie wurde Laquinimod jedoch mit einer höheren Nierenansprechrate (62,5 % gegenüber 33,3 % in der Placebogruppe) in Verbindung gebracht, wenn es bei Patienten mit aktiver LN zusätzlich zur Standardbehandlung mit Glukokortikoiden und MMF eingesetzt wurde (Ergänzungstabelle S19 (199)).

Anifrolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an die Rezeptoreinheit 1 des Typ-I-Interferon-Rezeptors bindet und 2022 für die Behandlung des nicht-renalen SLE zugelassen wurde. In einer klinischen Phase-2-Studie, bei der 147 Patienten randomisiert einer Basistherapie (Anifrolumab 300 mg), einer intensivierten Therapie (Anifrolumab 900 mg) oder Placebo zusätzlich zur MPAA-Standardtherapie unterzogen wurden, war Anifrolumab mit

einer numerisch höheren Nierenansprechrate verbunden (45,5 % gegenüber 31,1 % in der Placebogruppe) (200). Da der potenzielle Nutzen von Anifrolumab durch explorative Endpunkte des Ansprechens gezeigt wurde, läuft derzeit eine Phase-3-Studie (NCT02547922).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es immer mehr Daten zur biologischen und klinischen Wirksamkeit verschiedener biologischer und nicht-biologischer Therapien gibt. Obwohl die Langzeitergebnisse noch ausstehen, haben die Ergebnisse dieser neuen Medikamente das Arsenal der therapeutischen Optionen und der möglichen Behandlungskombinationen bereits heute erweitert. Das günstige Sicherheitsprofil einiger der neuen Medikamente stellt einen deutlichen Vorteil dar. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die Profile und Merkmale der Patienten zu bestimmen, die am meisten von den verschiedenen neuen Therapien profitieren würden.

11.2.3.2 Fortführung der Therapie (Erhaltungstherapie) der LN Klasse III und IV

11.7	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑↑	Patienten sollen nach Abschluss der Induktionstherapie eine Therapie mit MPAA erhalten.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2024	
Qualität der Evidenz: moderat ⊕⊕⊕⊖	Tabellen S20-23	
	Konsensstärke: 100%	

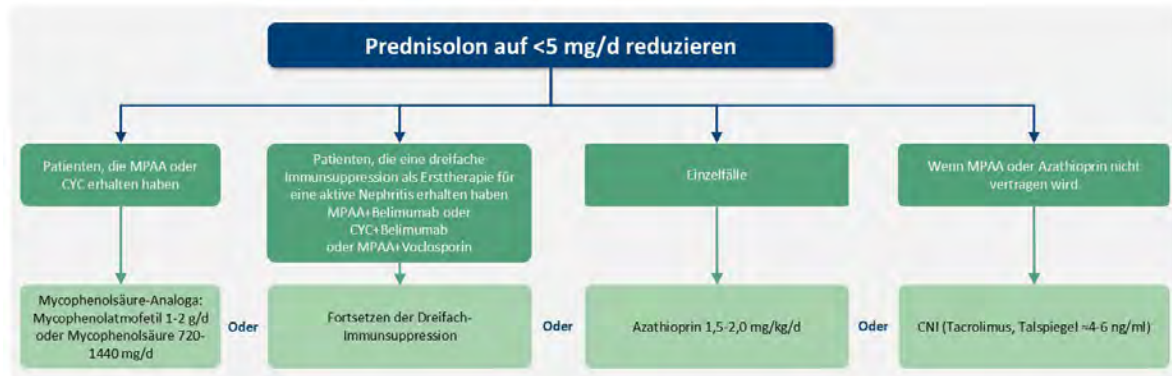


Abbildung 4. Empfohlene Optionen zur Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis der Klassen III und IV. Die Zielbereiche für CNI-Serumspiegel wurden auf der Grundlage der Transplantationsliteratur festgelegt. Die Zielwerte für glomeruläre Erkrankungen sind nicht bekannt. Die meisten Kliniker überprüfen diese Werte, um eine CNI-Toxizität zu vermeiden. Gegenwärtig kann die vernünftigste Dosierung eines CNI darin bestehen, beim einzelnen Patienten zu titrieren, um die gewünschte Wirkung auf die Proteinurie zu erzielen, wobei die Dosis Eskalation gegen den Serumkreatininspiegel abgewogen und die Dosis reduziert wird, wenn der Serumkreatininspiegel ansteigt, aber kein stabiles Plateau erreicht oder über 30% des Ausgangswertes ansteigt. Wenn der Serumkreatininwert nach einer Dosisreduktion nicht sinkt, sollte der CNI abgesetzt werden. CNI, Calcineurin-Inhibitor; MPAA, Mycophenolsäureanaloga.

Tabelle 5. Immunsuppressive Erhaltungstherapien bei Patienten mit Lupusnephritis. AURORA, Aurinia Renal Response in Active Lupus with Voclosporin; AZA, Azathioprin; BLISS-LN, Efficacy and Safety of Belimumab in Patients with Active Lupus Nephritis (Wirksamkeit und Sicherheit von Belimumab bei Patienten mit aktiver Lupusnephritis); CNI, Calcineurin-Inhibitor; LN, Lupusnephritis; MPAA, Mycophenolsäureanaloga.

Immunsuppressive Erhaltungstherapien	Niedrig dosierte Glukokortikoide UND				
	Mycophenolsäure-Analoga	Azathioprin	Belimumab und Mycophenolsäure-Analoga oder Azathioprin	CNI und Mycophenolsäure-Analoga	CNI (wie Voclosporin, Tacrolimus)
Kommentare	Bevorzugte Behandlung auf der Grundlage von Belegen mit hoher Sicherheit; geringere Rate von Schüben als Azathioprin-Erhaltung	Geringe Medikamentenkosten; sicher in der Schwangerschaft	Wirksamkeit und Sicherheit von Belimumab in BLISS-LN-Studie (104 Wochen) und offener Verlängerungsstudie (28 Wochen) nachgewiesen	Wirksamkeit und Sicherheit von Voclosporin in den Studien AURORA 1 (52 Wochen) und AURORA 2 (2 Jahre) nachgewiesen; Wirksamkeit und Sicherheit von Tacrolimus in der „Multitarget Therapy“-Studie bei chinesischen Patienten, in der Tacrolimus und MPAA in reduzierter Dosierung über 24 Monate verabreicht wurden	Tacrolimus sicher in der Schwangerschaft; unzureichende Schwangerschaftsdaten zu Voclosporin

Diese Empfehlung misst den Daten einen hohen Stellenwert bei, die zeigen, dass die langfristige Therapie mit MPAA in reduzierter Dosierung das Risiko eines LN-Rezidivs im Vergleich zu Azathioprin oder keiner Behandlung verringert und dass MPAA eine vergleichbare Wirksamkeit wie Cyclophosphamid haben, jedoch mit einem geringeren Risiko für unerwünschte Ereignisse. In der Empfehlung wird das Risiko unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit einer Langzeitbehandlung mit MPAA im Vergleich zu einer Nichtbehandlung als geringer eingeschätzt (Abbildung 4).

Wichtige Informationen

Abwägung von Nutzen und Schaden: Die hochintensive Immunsuppression zur Erstbehandlung von LN wird je nach Schema 3-6 Monate lang verabreicht. Am Ende der Anfangstherapie erreichen nur etwa 10 % bis 40 % der Patienten ein vollständiges Ansprechen, wie es durch klinische Parameter definiert ist (11,17,19,201) und etwa 20 % erreichen eine vollständige histologische Remission, die als Aktivitätsindex von Null bei einer erneuten Nierenbiopsie definiert ist (10). Außerdem kommt es bei der LN häufig zu Rezidiven und diese prädisponieren die Patienten für zusätzliche Nierenschäden bis hin zur CKD. Daher ist eine fortlaufende Behandlung erforderlich, um das anfängliche Ansprechen in ein vollständigeres und nachhaltigeres Ansprechen zu sichern und ein Aufflammen der Krankheit zu verhindern.

Nach der Initialtherapie wird die laufende Immunsuppression als Erhaltungstherapie bezeichnet.

Die Entwicklung der derzeitigen Erhaltungstherapie für proliferative LN ist ein Beispiel dafür, wie Forscher versucht haben, die Erhaltung der Nierenfunktion gegen die Toxizität einer langfristigen immunsuppressiven Therapie abzuwägen. Nachdem klar wurde, dass die Zugabe eines zytotoxischen Wirkstoffs zu den Glukokortikoiden bei der Erstbehandlung von LN das langfristige Überleben der Nieren verbessert, wurden die Patienten über Monate oder Jahre mit oralem oder in späteren Studien mit i.v. Cyclophosphamid behandelt (120). Dies führte zu einer erheblichen lebenslangen Cyclophosphamid-Exposition und Toxizität (202,203). Eine Studie aus dem Jahr 2004 verglich vierteljährlich verabreichtes i.v. Cyclophosphamid mit oralem MMF oder Azathioprin zur LN-Erhaltung, und die Ergebnisse zeigten nicht nur eine signifikante Verringerung der Nebenwirkungen bei den mit MMF oder Azathioprin behandelten Patienten, sondern auch eine Verbesserung der Nieren- und Patientenergebnisse im Vergleich zur Cyclophosphamid-Gruppe (204). Dies führte zu einem Rückgang der Verwendung von vierteljährlichem Cyclophosphamid als Erhaltungstherapie. Günstige Langzeitergebnisse mit sequenziellen immunsuppressiven Therapien wurden von anderen Autoren veröffentlicht (116,117). Zusammen läuteten sie die heutige Ära der intensiven, hochdosierten Immunsuppression für die Erstbehandlung proliferativer LN ein, welche im Anschluss eine längere Immunsuppression mit einem weniger intensiven Schema beinhaltet, um unerwünschte Ereignisse zu reduzieren und gleichzeitig die fortgesetzte Unterdrückung immunvermittelter pathogener Prozesse zu gewährleisten. So soll das Ansprechen nach der Ersttherapie gefestigt, die Krankheit stabilisiert, Schübe verhindert und weitere Schäden an der Niere oder anderen Organen vermieden werden.

MMF und Azathioprin wurden in zwei großen klinischen Studien als Hauptbehandlungsmittel direkt miteinander verglichen (ergänzende Tabelle S24 (12,204–206)) (16,100). In einer LN-Kohorte von 227 ethnisch gemischten Patienten zeigte sich in der Erhaltungsphase der ALMS-Studie, dass über einen Nachbeobachtungszeitraum von drei Jahren der zusammengesetzte Endpunkt des Therapieversagens (Tod, Nierenversagen, LN-*Flare*, anhaltende Verdopplung des Serumkreatinins oder Notwendigkeit einer *Rescue*-Therapie) bei 16 % der mit MMF behandelten Patienten und bei 32 % der mit Azathioprin behandelten Patienten beobachtet wurde ($P = 0.003$) (16). LN-Flares traten bei 12,9 % der mit MMF behandelten Patienten und bei 23,4 % der mit Azathioprin behandelten Patienten auf. Im Gegensatz dazu wurden in der Studie *Mycophenolat Mofetil Versus Azathioprine for Maintenance Therapy of Lupus Nephritis* (MAINTAIN) 105 Patienten mit überwiegend weißer Hautfarbe auf eine Erhaltungstherapie mit MMF oder Azathioprin und Glukokortikoiden nach einer Ersttherapie mit einem niedrig dosierten Cyclophosphamid-Schema behandelt. Es zeigte sich kein Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Nierenschubs zwischen den beiden Gruppen, wobei die kumulative Rate der Nierenschübe nach 36 Monaten in beiden Gruppen bei etwa 20 % lag (100). In der ALMS-Erhaltungsstudie hatte ein höherer Anteil der Patienten in der Azathioprin-Gruppe unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führten (39,6 % gegenüber 25,2 %), und in der MAINTAIN-Studie trat in der Azathioprin-Gruppe eine höhere Inzidenz von Zytopenien auf. Daher ist MMF (MPAA) in den meisten LN-Populationen das Erhaltungsmittel der Wahl.

In einer RCT wurde die Erhaltungstherapie mit einer Dreifach-Immunsuppression, die niedrig dosiertes MPAA, niedrig dosiertes Tacrolimus und niedrig dosiertes Glukokortikoid umfasste ("Multitarget"-Schema), mit Azathioprin bei Respondern nach einem "Multitarget"-Schema oder dem i.v. NIH-Cyclophosphamid-Schema jeweils als Erstbehandlung für 6 Monate

in den beiden Gruppen verglichen. Die Ergebnisse zeigten eine ähnliche Wirksamkeit bei der Vorbeugung von Schüben in den beiden Gruppen und eine höhere Inzidenz von unerwünschten Ereignissen aufgrund von Transaminasenerhöhung in der Azathioprin-Gruppe. Die Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten war jedoch relativ kurz, und die Verallgemeinerbarkeit der Daten muss weiter untersucht werden. Auch wenn die Ansprechrate in der "Multitarget"-Gruppe nach 6 Monaten der Erstbehandlung deutlich höher war, war die kumulative Ansprechrate im zweiten Jahr der Therapie zwischen den beiden Gruppen ähnlich und stieg bis zum Ende der 24 Monate auf etwa 90 %.

Relativ günstige Ergebnisse, die einen anhaltenden Nutzen zeigen, wurden für die fortgesetzte Erhaltung der Immunsuppression mit dreifachen immunsuppressiven Behandlungsschemata berichtet: niedrig dosierte Glukokortikoide und MPAA oder Azathioprin plus Belimumab, niedrig dosierte Glukokortikoide und MPAA plus Voclosporin oder niedrig dosierte Glukokortikoide und MPAA oder Azathioprin plus Cyclosporin oder Tacrolimus (Abbildungen 4, Tabelle 5) (109,111,114,207–209). Die optimale Dauer einer solchen Behandlung bleibt jedoch unklar.

Auf der Grundlage dieser Überlegungen kam die Arbeitsgruppe zu dem Schluss, dass die Vorteile der Erhaltungsimmunosuppression ihre potenziellen Nachteile bei weitem überwiegen und dass MPAA auf der Grundlage der bisherigen Daten das bevorzugte Medikament ist (siehe Empfehlung), während mehr Daten darüber benötigt werden, wie lange die dreifachen immunsuppressiven Therapien mit Belimumab oder CNI verlängert werden sollten und wie die Erhaltungsimmunosuppression auslaufen sollte.

Gewissheit der Evidenz: In drei RCTs wurde Azathioprin mit Mycophenolatmofetil verglichen. Es gab eine mäßige Sicherheit der Evidenz, dass Azathioprin wahrscheinlich das Nierenrezidivrisiko, das Risiko für eine Verdopplung des Serumkreatininwertes und die Leukopenie erhöht, was auf eine erhebliche Ungenauigkeit bei der Schätzung der Effekte zurückzuführen ist, und eine geringe oder sehr geringe Sicherheit der Evidenz für andere Ergebnisse aufgrund von Studieneinschränkungen und/oder sehr großer Ungenauigkeit (ergänzende Tabelle S24 (12,204–206)).

Nur 1 RCT verglich eine lange Dauer (18 Monate) der Cyclophosphamid-Therapie, die sowohl die Anfangs- als auch die Erhaltungsphase umfasste, mit einer kurzen Dauer (6 Monate) der Cyclophosphamid-Therapie als Anfangsbehandlung, gefolgt von einer Erhaltungsbehandlung mit variablen immunsuppressiven Regimen. Aufgrund von Studienbeschränkungen und sehr großer Ungenauigkeit (nur eine Studie und sehr breite KI, die auf einen nennenswerten Nutzen und Schaden hinweisen) ist die Sicherheit der Evidenz für diese Studie sehr gering; daher konnten keine Schlussfolgerungen gezogen werden (ergänzende Tabelle S25 (120)).

Ähnlich verhält es sich mit nur einer RCT (n = 39), die Azathioprin mit vierteljährlicher Stoßtherapie mit Cyclophosphamid als Erhaltungstherapie verglich, wobei die Sicherheit der Evidenz aufgrund von Studieneinschränkungen und sehr großer Ungenauigkeit (nur eine Studie, breite KI) sehr gering ist (ergänzende Tabelle S26 (204)).

Die ALMS-Studie verglich Azathioprin mit MMF als Erhaltungstherapie bei Patienten mit proliferativen LN und zeigte eine erhöhte Rate eines zusammengesetzten "Behandlungsversagens"-Endpunkts und unerwünschter Wirkungen (z. B. Leukopenie) bei Patienten, die Azathioprin erhielten (16). Trotz der großen Stichprobengröße und der Tatsache, dass es sich um ein RCT handelte, wurde die Sicherheit der Evidenz aufgrund von Ungenauigkeit (wenige Ereignisse) und Studieneinschränkungen (unklare Zuteilungsverdeckung) auf mäßig herabgestuft.

Die Daten zum Einsatz von CNI, die ausschließlich in der Erhaltungstherapie eingesetzt werden, sind im Allgemeinen von geringer Sicherheit (Tabelle 4 (210–213)), und es fehlt an Informationen über die Zugabe von B-Zell-gerichteten Therapien in der Erhaltungsphase (214).

Werte und Präferenzen: Nach Einschätzung der Arbeitsgruppe würden die meisten gut informierten Patienten, die sich einer aggressiven Immunsuppression zur Kontrolle ihrer LN unterzogen haben, eine Erhaltungstherapie wählen, um zu versuchen, eine vollständige Remission zu erreichen und jedenfalls um Krankheitsschübe zu vermeiden, die eine erneute hochdosierte Immunsuppression erforderlich machen. Nach Ansicht der Arbeitsgruppe würden die meisten gut informierten Patienten angesichts der besseren Wirksamkeit von MPAA mit seinem allgemein günstigen Verträglichkeitsprofil im Vergleich zu Azathioprin MPAA als Erstbehandlung wählen.

Patienten, die während der Behandlung mit MPAA schwerwiegende unerwünschte Wirkungen hatten oder vorhaben, schwanger zu werden, könnten jedoch Azathioprin (oder einen CNI (keine Daten für Voclosporin)) MPAA vorziehen.

Ressourcenverbrauch und Kosten: Im Allgemeinen kann davon ausgegangen werden, dass die persönlichen und gesellschaftlichen Kosten für die Nichtanwendung der Erhaltungstherapie und das Risiko eines Krankheitsrückfalls nach einer Investition in die Ersttherapie höher sind als die Kosten für die Erhaltungsmedikamente. Abgesehen von den Medikamentenkosten ergeben sich die größten Auswirkungen auf die Ressourcen aus der Laborüberwachung der Lupusaktivität und der Immunsuppression sowie der Behandlung von Behandlungskomplikationen. Obwohl die Arzneimittelkosten für MPAA wesentlich höher sind als die für Azathioprin, gibt es nur wenige Kosten-Wirksamkeits-Analysen für die Erhaltungstherapie der LN (215).

Überlegungen zur Umsetzung: Neben der Verfügbarkeit und den Kosten von MPAA ist die Sicherheit während der Schwangerschaft ein wichtiges Kriterium für die Durchführung der Erhaltungstherapie. Es ist nicht ratsam, eine Schwangerschaft anzustreben, bevor die LN und der SLE eine gewisse Zeit gut kontrolliert sind, so dass ausreichend Gelegenheit besteht, die Patientinnen auf eine Therapie umzustellen, die während der Schwangerschaft sicher ist. Die Entscheidung über eine Schwangerschaft ist komplex, und die Erhaltungstherapie muss oft auf dieser Grundlage individuell angepasst werden. MPAA sind während der Schwangerschaft kontraindiziert und müssen rechtzeitig vor einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Cyclosporin wird sowohl von der Therapeutic Goods Administration (TGA) in Australien als auch von der FDA in den USA in die Kategorie C eingestuft, während Tacrolimus von der TGA in die Kategorie C eingestuft wird und von der FDA keiner Kategorie zugeordnet ist. Daten aus Tierversuchen zeigten mögliche unerwünschte Wirkungen, die offenbar dosisabhängig sind. In Bezug auf die Schwangerschaft beim Menschen bedeutet Kategorie C, dass ein Risiko nicht ausgeschlossen werden kann, aber die bisherigen Erfahrungen, vor allem bei Organtransplantat-Empfängerinnen, sind im Allgemeinen sowohl für Cyclosporin als auch für Tacrolimus positiv, wobei ein erhöhtes Auftreten von niedrigem Geburtsgewicht, aber keine fetalen Fehlbildungen festgestellt wurden. Niedrig dosiertes Azathioprin ist während der Schwangerschaft sicher.

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Sicherheit von Belimumab und Voclosporin während der Schwangerschaft vor, so dass seine Anwendung derzeit nicht empfohlen werden kann (216).

Begründung: Die Anwendung einer kombinierten immunsuppressiven Erhaltungstherapie bei LN der Klassen III/IV zur Konsolidierung des Ansprechens auf die erste

immunsuppressive Behandlung und zur Verhinderung eines Aufflammens der Krankheit wird durch Evidenz mit zumindest mäßiger Sicherheit unterstützt. Es gibt solidere Daten aus klinischen Studien an Patienten verschiedener Ethnien, die die Überlegenheit von MPAA gegenüber Azathioprin als Erhaltungstherapie belegen. Klinische Studien, in denen Belimumab als Anfangstherapie eingesetzt und dann 2-2,5 Jahre lang als Erhaltungstherapie fortgesetzt wurde, deuten auf ein geringeres Risiko für Krankheitsschübe hin. Diese Ergebnisse basieren auf Post-hoc-Analysen mit geringer Beweissicherheit.

11.8	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	1. Patienten, die mit einem dreifachen immunsuppressiven Regime behandelt werden, das zusätzlich zur immunsuppressiven Standardtherapie Belimumab oder einen CNI enthält, sollten das dreifache immunsuppressive Regime als Erhaltungstherapie weiterführen (Tabelle 4). 2. Azathioprin oder CNI (bevorzugt Tacrolimus) sollten als eine Alternative zu MPAA nach Abschluss der Induktionstherapie bei Patienten, die MPAA nicht vertragen oder die eine Schwangerschaft (bevorzugt AZA>CsA) planen, eingesetzt werden. 3. Glukokortikoide sollten während der Erhaltungstherapie auf die niedrigstmögliche Dosis reduziert werden, es sei denn, Glukokortikoide sind für extrarenale Lupusmanifestationen erforderlich; ein Absetzen der Glukokortikoide kann in Erwägung gezogen werden, wenn die Patienten ≥ 12 Monate lang eine komplette Nierenremission aufweisen. 4. Die Gesamtdauer der anfänglichen Immunsuppression und der kombinierten Erhaltungsimmunsuppression bei proliferativen LN sollte ≥ 36 Monate betragen.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100%	

Ad 1: In der Phase-3-Studie mit Belimumab bei LN (BLISS-LN) wurden die Patienten im Interventionsarm mit niedrig dosierten Glukokortikoiden und Belimumab plus entweder MPAA oder Azathioprin als Erhaltungsimmunsuppression behandelt, und die Behandlung wurde bis 100 Wochen nach Studienbeginn fortgesetzt, wobei der primäre Endpunkt in Woche 104 bewertet wurde (112). Es folgte eine offene Verlängerungsstudie von 28 Wochen, an der 257 der ursprünglich 448 in die BLISS-LN-Studie randomisierten Patienten teilnahmen, wobei die ursprünglich auf Plazebo randomisierten Patienten auf Belimumab umgestellt wurden (113). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass der mit der Belimumab-Behandlung verbundene Wirksamkeitsvorteil ohne Sicherheitsbedenken beibehalten wurde. Eine Post-hoc-Analyse ergab, dass Patienten, die mit dem Belimumab-haltigen Dreifach-Schema behandelt wurden, eine geringere Rate an unerwünschten Nierenereignissen sowie eine bessere Nierenfunktion aufwiesen (113,114).

In der Phase-3-Studie mit Voclosporin bei LN (AURORA 1) wurde die Behandlung 52 Wochen lang fortgesetzt und der primäre Endpunkt wurde in Woche 52 ermittelt (142). Patienten, die die Phase-3-Studie abschlossen, konnten die gleiche verblindete Therapie in einer zweijährigen Fortsetzungsstudie fortsetzen (AURORA 2; 116 von 179 Patienten im Voclosporin-Arm und 100 von 178 Patienten im Kontrollarm) (111). Die Ergebnisse der letztgenannten Studie zeigten eine anhaltende numerische Verringerung der Proteinurie unter der Voclosporin-Behandlung, jedoch ohne ein relevantes Signifikanzniveau zu erreichen, sowie eine stabile und ähnliche Nierenfunktion in beiden Gruppen, ohne dass es ein Sicherheitssignal gab.

In einer Studie mit 368 chinesischen Patienten, in der eine Dreifach-Immunsuppression mit Glukokortikoiden und Tacrolimus in fester Dosierung sowie MMF in reduzierter Dosierung mit Glukokortikoiden und sequenziellem Cyclophosphamid gefolgt von Azathioprin verglichen wurde, setzten die Patienten die Dreifach-Immunsuppression 24 Monate lang fort (107). Nach 24 Monaten wiesen die beiden Behandlungsarme ähnliche Komplettremissionsraten von annähernd 80 % auf, und die mit der dreifachen Immunsuppression behandelten Patienten zeigten eine Rezidiv-Rate von 5,47 % bei einer geringeren Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen (1,7 %) im Vergleich zu den Kontrollpatienten (8,9 %).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine dreifache Immunsuppression, die zusätzlich zur Standard-Immunsuppression Belimumab oder einen CNI enthält, 2-3 Jahre lang fortgesetzt werden kann.

Ad 2: Erfahrungen bei japanischen Patienten legen nahe, dass niedrig dosiertes Tacrolimus in einer Dosierung von 3 mg/d sicher und wirksam ist, wenn es als Langzeit-Erhaltungstherapie zusammen mit niedrig dosierten Glukokortikoiden verabreicht wird (211,217). In einer Studie mit 70 chinesischen Patienten, die nach einer Anfangstherapie mit Glukokortikoiden und entweder i.v. Cyclophosphamid oder Tacrolimus eine Remission erreichten, wurde die Erhaltungstherapie mit Tacrolimus (Zielwert für den Talblutspiegel von 4-6 ng/ml [5-7,4 nmol/l]) mit Azathioprin 2 mg/kg/d verglichen, beide in Kombination mit Prednison 10 mg/d. Während der 6-monatigen Nachbeobachtungszeit kam es bei 2 der mit Azathioprin behandelten Patienten zu einem Nierenrezidiv, bei keinem in der Tacrolimus-Gruppe (218).

Das Hinzufügen von Tacrolimus oder Cyclosporin zur Erhaltungstherapie erwies sich in Fallserien bei der Verringerung der Proteinurie bei Patienten mit unbefriedigender Unterdrückung der Proteinurie nach der Anfangstherapie mit Glukokortikoiden und MMF, insbesondere bei Patienten als wirksam, die in ihren Nierenbiopsien zu Beginn der Behandlung Merkmale von LN der Klasse V aufwiesen (207,209,223–225). Beim Hinzufügen von CNI zum Zweck der Verringerung der Proteinurie ist Vorsicht geboten. Es ist wünschenswert, dass ein histologischer Nachweis einer Podozytenschädigung vorliegt, damit die CNI-Therapie wahrscheinlich wirksam ist. Außerdem ist es ratsam, eine übermäßige Immunsuppression und chronische CNI-Nephrotoxizität zu vermeiden, insbesondere bei Patienten mit CKD.

Obwohl die meisten Studien an Patienten asiatischer Herkunft durchgeführt wurden, ist es sinnvoll, einen CNI für die Erhaltungstherapie bei allen Patienten in Betracht zu ziehen, die weder MPAA noch Azathioprin einnehmen können. Tacrolimus und Cyclosporin können auch während der Schwangerschaft sicher angewendet werden (Tabelle 4).

Die Dosis von Mycophenolatmofetil (MMF) in der frühen Erhaltungsphase beträgt ca. 750-1000 mg zweimal täglich, und für Mycophenolsäure (MPA) ca. 540-720 mg zweimal täglich. Die vorgeschlagenen Dosierungen beruhen weitgehend auf Daten aus den ALMS- und MAINTAIN-Studien (16,205). Wie bereits erwähnt, empfiehlt die Arbeitsgruppe die Beibehaltung dieser Dosierungen bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens. Aufgrund pharmakogenetischer Unterschiede variiert die Höhe der MPA-Exposition bei Patienten, die dieselbe Dosis MPAA erhalten, erheblich. Die Dosis von MPAA muss möglicherweise reduziert werden, wenn die Nierenfunktion erheblich beeinträchtigt ist, da Patienten mit CKD anfälliger für Nebenwirkungen von MPA sind. Obwohl es bisher nur unzureichende Daten gibt, um Empfehlungen für die therapeutische Arzneimittelüberwachung zu geben, kann die Messung der MPA-Exposition bei Patienten mit unbefriedigendem Ansprechen auf die Behandlung oder bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für Arzneimitteltoxizitäten aufweisen, hilfreich sein. Es gibt vorläufige Daten, die

Krankheitsschübe mit einem niedrigen MPA-Spiegel in Verbindung bringen, aber der optimale Medikamentenspiegel in den verschiedenen Phasen der klinischen Behandlung muss noch ermittelt werden (219).

Ad 3: Wie in der Empfehlung erörtert, stützt sich der direkte Vergleich zwischen MPAA und Azathioprin als Erhaltungstherapie bei LN, beide in Kombination mit niedrig dosierten Glukokortikoiden, hauptsächlich auf Daten aus der ALMS- und der MAINTAIN-Studie (16,205). Obwohl die Ergebnisse der MAINTAIN-Studie bei kaukasischen Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Zeit bis zum Krankheitsschub oder die langfristigen klinischen Ergebnisse zeigten, belegten die Daten der ALMS-Studie, die auf einer großen Stichprobe aus verschiedenen Ländern mit unterschiedlicher Abstammung basiert, die überlegene Wirksamkeit von MPAA im Vergleich zu Azathioprin. In beiden Studien wurde Azathioprin mit mehr unerwünschten Wirkungen wie Leukopenie und erhöhten Leberenzymwerten in Verbindung gebracht.—Bei Patienten, die MPAA aufgrund von Nebenwirkungen nicht vertragen, sind niedrig dosierte Glukokortikoide in Kombination mit Azathioprin eine wirksame immunsuppressive Erhaltungstherapie. Beobachtungsdaten aus einer Kohorte chinesischer Patienten zeigten, dass bei Patienten, die MPAA als Anfangstherapie erhielten, die Rate der Krankheitsschübe erhöht war, wenn die Gesamtdauer der MPAA <2 Jahre betrug (15,119), und dass die langfristige Erhaltungstherapie mit MPAA mit einer niedrigen Rate der Krankheitsschübe verbunden war (220). Obwohl die bisherigen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit MPAA bei der Erhaltungstherapie bevorzugen, ist Azathioprin insgesamt eine akzeptable Alternative, insbesondere in der späteren Phase der Langzeitbehandlung.

Ad 4: Eine längere Glukokortikoid-Exposition wird mit einer anhaltenden und signifikanten Zunahme von Organschäden und Morbidität in Verbindung gebracht (147,149). Am Ende der Anfangsphase der Behandlung wird für die meisten Patienten eine tägliche Prednisolon-Dosis (oder Äquivalent) von <7,5 mg angestrebt und diese sollte so weit wie möglich reduziert werden. Das Reduktionsschema und die Dauer der Glukokortikoid-Erhaltungstherapie variieren beträchtlich und basieren weitgehend auf der individuellen Einschätzung des Risikos eines Patienten, einen Krankheitsschub zu entwickeln, sowie auf dem Nutzen-Risiko-Verhältnis der jeweiligen Dosis der immunsuppressiven Medikamente. In einer kürzlich durchgeführten offenen kontrollierten Studie (Evaluation of the Discontinuation of Maintenance Corticosteroid Treatment in Quiescent Systemic Lupus [CORTICOLUP]-Studie) wurde bei 124 multiethnischen Patienten in Paris mit stabilem SLE (Anamnese von LN bei 34 % bzw. 41 %) die Fortsetzung der Prednisonbehandlung mit 5 mg täglich mit dem Absetzen der Behandlung verglichen (221). Die Ergebnisse zeigten eine signifikant erhöhte Schubrate über 52 Wochen Follow-up bei den Patienten, die Prednison absetzten (HR: 0,2 bei denjenigen, die Prednison 5 mg täglich fortführten, $P = 1/4 0,002$), und nur 45 von 63 Patienten in der Absetzgruppe blieben glukokortikoidfrei. Es ist anzumerken, dass das Absetzen der Glukokortikoide in dieser Studie für Patienten, die seit vielen Jahren Glukokortikoide einnahmen, möglicherweise zu abrupt erfolgte, so dass es sich bei den aufgetretenen "Schüben" in Wirklichkeit um Entzugsserscheinungen gehandelt haben könnte. Das Absetzen von Glukokortikoiden bei Patienten mit stabiler Erkrankung kann in Erwägung gezogen werden, sollte aber mit Vorsicht und unter sorgfältiger Überwachung auf einen Krankheitsschub erfolgen. Die Vermeidung von Glukokortikoiden in der Erhaltungstherapie wurde mit dem Einsatz von Rituximab versucht, aber die Evidenz zur Unterstützung dieses Ansatzes bleiben auf diese eine Kohorte beschränkt (188).

Ad 5: Die optimale Dauer der Erhaltungssimmunsuppression bei Patienten mit proliferativen LN ist nicht bekannt. Wird sie zu früh abgebrochen, kann es bei den Patienten zu einem Rückfall kommen, selbst wenn sie gut auf die Behandlung angesprochen haben. Eine verlängerte Erhaltungstherapie erhöht die Belastung durch die Immunsuppression und bietet möglicherweise nicht genügend anhaltenden Nutzen, um das Toxizitätsrisiko aufzuwiegen. Die Arbeitsgruppe empfiehlt, bei Patienten mit proliferativer LN, die ein komplettes Ansprechen auf die Nierenerkrankung erreicht haben und keine fortbestehenden extrarenalen Manifestationen aufweisen, eine Gesamtdauer der Immunsuppression (Initialtherapie plus Erhaltungstherapie) von 36 Monaten einzuhalten, und zwar auf der Grundlage der folgenden Erkenntnisse:

- In einer kürzlich durchgeführten klinischen Studie (Weaning of Immunosuppression in Nephritis of Lupus [WIN-Lupus]) aus Frankreich wurden 96 Patienten, die auf die Initialtherapie angesprochen hatten und bei denen die Proteinurie 2-3 Jahre lang unter 0,5 g/d lag, randomisiert, um die Immunsuppression über einen Zeitraum von 3 Monaten abzusetzen oder fortzusetzen. Die Beobachtungszeit lag bei 24 Monaten. Die Studie war nicht aussagekräftig genug, aber nach 2 Jahren traten in der Gruppe, die die Immunsuppression absetzte, mehr SLE-Schübe und tendenziell mehr Nierenrezidive auf (ergänzende Tabelle S27)(222).
- Bei chinesischen Patienten, die MMF als Initialtherapie erhielten, war das Absetzen von MMF früher als nach 2 Jahren Therapiedauer mit einem erhöhten Risiko eines Krankheitsschubs verbunden (15,119).
- Im dritten bis vierten Jahr der MMF-Erhaltungstherapie wurde ein Nierenschub mit niedrigen 12-Stunden-Talspiegeln in Verbindung gebracht, während Patienten mit Talspiegeln 12h nach Einnahme von etwa 2 mg/L in Remission blieben (223).
- Die Daten der ALMS-Erhaltungsphase zeigten eine relativ hohe Inzidenz von Therapieversagen (16%-32%) und Nierenschüben (13%-23%) trotz 36-monatiger Immunsuppression mit niedrig dosierten Glukokortikoiden und entweder MMF oder Azathioprin (16).
- In einer italienischen Kohorte wurde die Immunsuppression bei Patienten, die >12 Monate in kompletter Remission waren, beendet. 27 % erlitten einen Rückfall. Einer der Prädiktoren für ein erfolgreiches Absetzen der Behandlung war eine längere Dauer (Median 4 Jahre) der vorangegangenen immunsuppressiven Therapie (224).
- Trotz einer 36-monatigen Immunsuppression und einer 12-monatigen anhaltenden vollständigen klinischen Nierenremission wiesen 28 % bis 50 % der Patienten bei einer erneuten Nierenbiopsie weiterhin eine entzündliche histologische Aktivität auf (225–227). Patienten mit anhaltender histologischer Aktivität haben ein erhöhtes Risiko für einen LN-Schub nach Absetzen der Erhaltungssimmunsuppression, verglichen mit Patienten, die keine entzündliche Restaktivität in ihren Nieren aufweisen (226,227).
- Bei solchen Patienten kann die Proteinurie auf eine CKD statt einer aktiven Erkrankung hindeuten, und die Immunsuppression kann bei fehlender anhaltender Nierenentzündung beendet werden. (Patienten, die eine partielle Remission erreicht haben, erhalten meist auf unbestimmte Zeit eine Erhaltungssimmunsuppression. Nierenbiopsiestudien an solchen Patienten haben gezeigt, dass bei vielen von ihnen die histologische Aktivität abgeklungen ist, sie sich aber klinisch nur in einer Teilremission befinden, da eine Proteinurie weiterbesteht (225–227).)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass trotz Unklarheiten zur optimalen Dauer der Erhaltungssimmunsuppression bei proliferativen LN meist eine Therapie von mindestens 3 Jahren erforderlich ist. Die Ergebnisse des klinischen Ansprechens korrelieren nicht vollständig mit der histologischen Aktivität der LN. Eine erneute Nierenbiopsie kann in Erwägung gezogen werden, um die Entscheidung über die Fortsetzung oder das Absetzen der Dauerimmunsuppression zu treffen.

Ad 5: Erfahrungen bei japanischen Patienten legen nahe, dass niedrig dosiertes Tacrolimus in einer Dosierung von 3 mg/d sicher und wirksam ist, wenn es als Langzeit-Erhaltungstherapie zusammen mit niedrig dosierten Glukokortikoiden verabreicht wird (211,217). In einer Studie mit 70 chinesischen Patienten, die nach einer Anfangstherapie mit Glukokortikoiden und entweder i.v. Cyclophosphamid oder Tacrolimus eine Remission erreichten, wurde die Erhaltungstherapie mit Tacrolimus (Zielwert für den Talblutspiegel von 4-6 ng/ml [5-7,4 nmol/l]) mit Azathioprin 2 mg/kg/d verglichen, beide in Kombination mit Prednison 10 mg/d. Während der 6-monatigen Nachbeobachtungszeit kam es bei 2 der mit Azathioprin behandelten Patienten zu einem Nierenrezidiv, aber bei keinem in der Tacrolimus-Gruppe (218).

Das Hinzufügen von Tacrolimus oder Cyclosporin zur Erhaltungstherapie erwies sich in Fallserien bei der Verringerung der Proteinurie bei Patienten mit unbefriedigender Unterdrückung der Proteinurie nach der Anfangstherapie mit Glukokortikoiden und MMF als wirksam, insbesondere bei Patienten, die in ihren Nierenbiopsien zu Beginn der Behandlung Merkmale von LN der Klasse V aufwiesen (207,209,223–225). Beim Hinzufügen von CNI zum Zweck der Verringerung der Proteinurie ist Vorsicht geboten. Es ist wünschenswert, dass ein histologischer Nachweis einer Podozytenschädigung vorliegt, damit die CNI-Therapie wahrscheinlich wirksam ist. Außerdem ist es ratsam, eine übermäßige Immunsuppression und chronische CNI-Nephrotoxizität zu vermeiden, insbesondere bei Patienten mit CKD.

Obwohl die meisten Studien an Patienten asiatischer Herkunft durchgeführt wurden, ist es sinnvoll, einen CNI für die Erhaltungstherapie bei allen Patienten in Betracht zu ziehen, die keine MPAA oder Azathioprin einnehmen können. Tacrolimus und Cyclosporin können auch während der Schwangerschaft sicher angewendet werden (Tabelle 4).

Die Dosis von Mycophenolatmofetil (MMF) in der frühen Erhaltungsphase beträgt ca. 750-1000 mg zweimal täglich, und für Mycophenolsäure (MPA) ca. 540-720 mg zweimal täglich. Die vorgeschlagenen Dosierungen beruhen weitgehend auf Daten aus den ALMS- und MAINTAIN-Studien (16,205). Wie bereits erwähnt, empfiehlt die Arbeitsgruppe die Beibehaltung dieser Dosierungen bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens. Aufgrund pharmakogenetischer Unterschiede variiert die Höhe der MPA-Exposition bei Patienten, die dieselbe Dosis MPAA erhalten, erheblich. Die Dosis von MPAA muss möglicherweise reduziert werden, wenn die Nierenfunktion erheblich beeinträchtigt ist, da Patienten mit CKD anfälliger für Nebenwirkungen von MPA sind. Obwohl es bisher nur unzureichende Daten gibt, um Empfehlungen für die therapeutische Arzneimittelüberwachung zu geben, kann die Messung der MPA-Exposition bei Patienten mit unbefriedigendem Ansprechen auf die Behandlung oder bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für Arzneimitteltoxizitäten aufweisen, hilfreich sein. Es gibt vorläufige Daten, die Krankheitsschübe mit einem niedrigen MPA-Spiegel in Verbindung bringen, aber der optimale Medikamentenspiegel in den verschiedenen Phasen der klinischen Behandlung muss noch ermittelt werden (219).

11.2.4 Therapie der isolierten Klasse V LN

11.9	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Die Behandlung von Patienten mit isolierter Klasse-V-LN sollte wie in Abbildung 10 dargestellt, erfolgen.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100%	

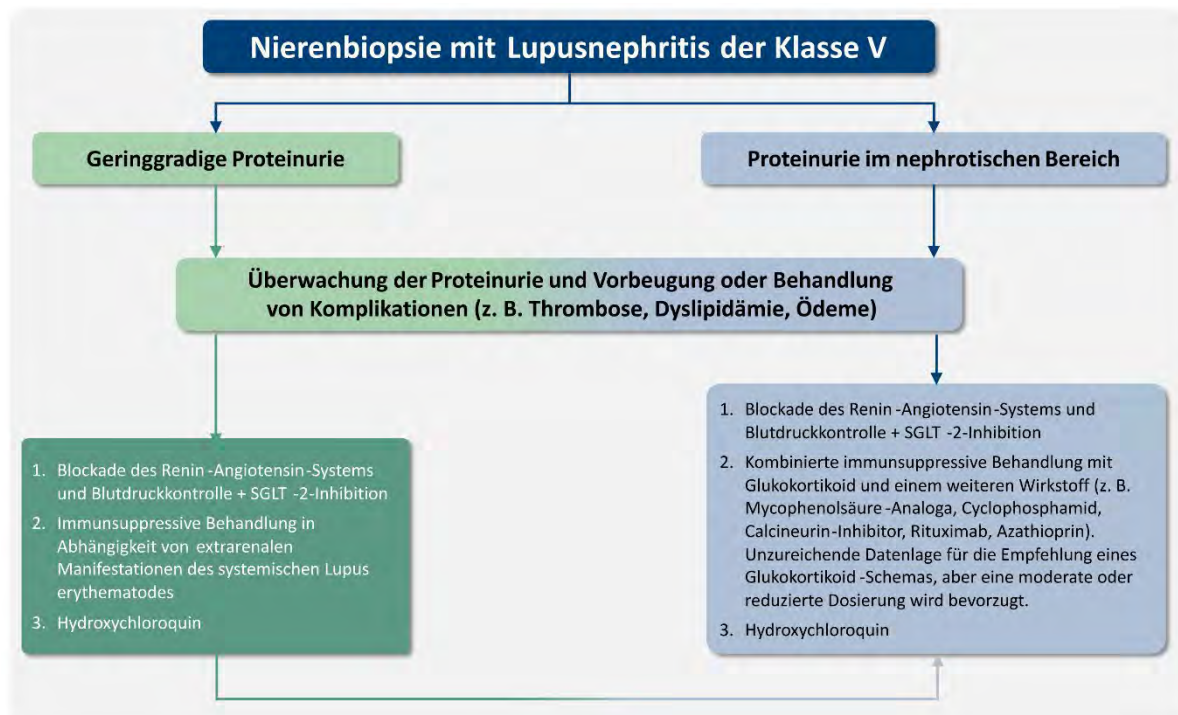


Abbildung 5. Behandlung von Patienten mit reiner Klasse-V-Lupusnephritis.

LN der Klasse V machen 5-10 % aller LN-Fälle aus. Die Daten zur klinischen Behandlung beruhen auf sehr wenigen RCTs mit kleinen Stichprobengrößen, Post-hoc-Subanalysen, Analysen von gepoolten Daten und Beobachtungsstudien. Die Behandlung von LN der Klasse V ohne Proliferation in der Nierenhistologie richtet sich nach dem Schweregrad der Proteinurie. Langfristige Nachbeobachtungsdaten zeigen, dass 10-30 % der Patienten mit Klasse-V-LN eine CKD entwickeln, wobei das Risiko einer fortschreitenden CKD mit dem Schweregrad der Proteinurie assoziiert ist. Im Gegensatz zur primären membranösen Nephropathie bildet sich eine große Proteinurie bei LN der Klasse V in der Regel nicht spontan zurück. Außerdem erhöhen große Proteinurie und nephrotisches Syndrom das Risiko für Infektionen, kardiovaskuläre Morbidität und Thrombosen (228–231). Eine kleine RCT zeigte, dass eine Remission unter Prednison plus Cyclophosphamid (60 %) oder Prednison plus Cyclosporin (84 %) deutlich wahrscheinlicher war als mit Prednison allein (27 %). Cyclophosphamid hielt die Remission länger aufrecht (keine Rezidive innerhalb eines Jahres) als bei CNI-Behandlung (40 % erlitten ein Rezidiv innerhalb eines Jahres nach Absetzen des CNI) (150). Gepoolte Daten aus 2 Studien zeigten, dass Prednison plus entweder Cyclophosphamid oder MMF eine ähnliche Wirksamkeit bei der Senkung der Proteinurie nach 6 Monaten der Behandlung hatten (232). Andere Studien mit relativ kleinen Stichprobengröße berichteten über Ansprechraten von 40-60% von Glukokortikoiden in Kombination mit

Azathioprin (27,223), oralem Cyclophosphamid (233), i.v. Cyclophosphamid (150,234), MPAA (26,27,168,234–236), CNIs (150,168,237–240) und Rituximab (188,241). Eine Dreifach-Immunsuppression mit Glukokortikoiden, Tacrolimus und niedrig dosiertem MPAA führte bei Patienten mit LN der Klasse V zu einer höheren Komplettremissionsrate als bei Kontrollen, die mit Glukokortikoiden und hoch dosiertem Cyclophosphamid, gefolgt von Azathioprin, behandelt wurden (33. 1% vs. 7,8%) (19). Auch Tacrolimus erwies sich als ebenso wirksam, wenn es zusammen mit Glukokortikoiden als Initialtherapie bei Patienten mit gemischter LN der Klasse V und Klasse III/IV verwendet wurde, deren Proteinurie-Ansprechen nach der Erstbehandlung mit Prednisolon und MMF als suboptimal beurteilt wurde (212). In der Phase-3-Studie mit Voclosporin (AURORA) wiesen 14 % der Patienten eine reine Klasse V LN auf (242). Bei 31 Patienten mit LN Klasse V betrug die mediane Zeit bis zur Senkung der Proteinurie auf $\leq 0,5$ mg/mg (50 mg/mmol) bei den mit Voclosporin (in Kombination mit Glukokortikoiden und MMF) behandelten Patienten 3,6 Monate verglichen mit 8,3 Monaten bei der Kontrollgruppe (Placebo in Kombination mit Glukokortikoiden und MMF) (HR 1,93, P 1/4 0,167) (243). In der BLISS-LN-Studie hatten 16 % der Patienten eine LN Klasse V (36 Patienten, die mit Belimumab behandelt wurden, und 36 Patienten, die mit Placebo behandelt wurden). Die Ergebnisse der Post-hoc-Analyse deuten darauf hin, dass Belimumab bei Patienten mit Proteinurie im nephrotischen Bereich nicht so wirksam ist wie bei Patienten mit weniger schwerer Proteinurie, obwohl es die Inzidenz nierenschädigender Folgen verringern könnte. Der allgemeine Anstieg der PERR und der kompletten Ansprechrate (CRR), wenn Belimumab zur Standardtherapie hinzugefügt wurde, wurde Patienten mit einer proliferativen histologischen Komponente zugeschrieben, während bei Patienten mit Klasse-V-LN kein Behandlungsunterschied in Verbindung mit Belimumab beobachtet wurde (PERR: OR: 0,65; 95% CI: 0,23-1,86; CRR: OR: 0,83; 95% CI: 0,27-2,62) (114). Es mangelt an belastbaren Daten zur Behandlung der LN Klasse V, insbesondere bei Patienten mit nephrotischem Syndrom. Die bisherigen Daten sprechen eher für eine Kombination von Glukokortikoiden mit MPAA, einem CNI oder Kurzzeit-Cyclophosphamid als für andere Optionen.

Neben allgemeinen Methoden zur Senkung der Proteinurie, wie z. B. Blockade des Renin-Angiotensin-Systems, SGLT2-Inhibitoren und sorgfältiger Blutdruckkontrolle, ist MMF eine vernünftige erste Wahl zur Behandlung von Patienten mit Klasse V und Proteinurie im nephrotischen Bereich. Bei Unwirksamkeit empfehlen wir Cyclophosphamid für die nächsten 6 Monate, um eine langfristige Remission zu erreichen, aber auch eine langfristige CNI- oder Rituximab-Behandlung kann versucht werden, wenn der Patient zuvor Cyclophosphamid erhalten hat oder angesichts der damit verbundenen Toxizitäten nicht bereit ist, das Medikament einzunehmen. Die Entscheidung, ob eine Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten oder Steroiden bei Patienten mit Proteinurie über 1 g/24 h, aber im nicht-nephrotischen Bereich begonnen werden sollte, muss individuell getroffen werden, wobei der Schweregrad und das Fortschreiten der Proteinurie sowie die Risiken und der Nutzen der Behandlung berücksichtigt werden müssen. Bei Patienten, deren Proteinurie trotz Behandlung fortbesteht, sollten geeignete Maßnahmen zur Vorbeugung von Venenthrombosen in Betracht gezogen werden (siehe Kapitel 1).

11.2.5 Beurteilung des Therapieansprechens der LN

11.10	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Definitionen für das Therapieansprechen bei LN sind in Abbildung 11 dargestellt	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100%	

Tabelle 6. Häufig verwendete Definitionen für das Ansprechen auf die Therapie bei Lupusnephritis. * Bei Kindern <18 Jahren ist ein vollständiges Ansprechen definiert als Proteinurie <0,5 g/1,73 m²/d oder <300 mg/m²/d auf der Grundlage einer 24-Stunden-Urinprobe. UPCR, Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnis.

Kriterien	Definition
Vollständiges Ansprechen *	- Reduktion der Proteinurie < 0,5 g/g (50 mg/mmol), gemessen als UPCR aus einer 24-Stunden-Urinsammlung - Stabilisierung oder Verbesserung der Nierenfunktion (+/- 10%-15% des Ausgangswertes) - Innerhalb von 6-12 Monaten nach Beginn der Therapie, kann aber auch länger als 12 Monate dauern
Primäre Wirksamkeit – Nieren-Ansprechen	- UPCR ≤ 0,7 g/g (70 mg/mmol) - eGFR, die nicht schlechter als 20% unter dem Wert vor Auftreten des Schubes lag oder ≥ 60 ml/min pro 1,73m² - Keine Anwendung einer Rescuetherapie bei Behandlungsversagen
Partielles Ansprechen	- Verringerung der Proteinurie um mindestens 50% und auf <3 g/g (300 mg/mmol), gemessen als UPCR aus einer 24-Stunden-Urinsammlung - Stabilisierung oder Verbesserung der Nierenfunktion (+/- 10%-15% des Ausgangswertes) - Innerhalb von 6-12 Monaten nach Beginn der Therapie
Kein Ansprechen der Nieren	Ausbleiben eines teilweisen oder vollständigen Ansprechens innerhalb von 6-12 Monaten nach Therapiebeginn

Alle derzeit verwendeten Kriterien des Ansprechens in klinischen LN-Studien beinhalten eine Verbesserung der Proteinurie und eine Stabilisierung oder Verbesserung der Nierenfunktion. Mehrere Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass das langfristige Nierenüberleben bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, deutlich günstiger ist (116,244–246). Es gibt jedoch keine allgemein anerkannten Kriterien für das erforderliche Maß an Verbesserung, was einen direkten Vergleich verschiedener klinischer Studien erschwert.

Die Definitionen in Tabelle 6 werden häufig verwendet, wobei sich die "Ausgangsnierenfunktion" auf den Wert vor dem Krankheitsschub bezieht, der bei Patienten ohne dokumentierte Vorgeschichte nicht bekannt ist. Langfristige Daten aus zwei großen europäischen LN-Studien zeigten, dass günstige Nierenergebnisse durch das Erreichen einer Proteinurie von 0,7-0,8 g/d nach 12 Monaten Therapie vorhergesagt wurden, was auch von anderen Berichten unterstützt wird (118,247–249). Diesbezüglich war die PERR in Woche 104 der primäre Endpunkt in der BLISS-LN-Studie (112).

Ein weiterer Vorbehalt ist der fehlende Konsens über den geeigneten Zeitpunkt für die Beurteilung des Ansprechens. Aus logistischen und wirtschaftlichen Gründen wird in großen klinischen Studien das Ansprechen häufig nach 6-12 Monaten bewertet, aber die Verbesserung der Proteinurie und der eGFR ist im Laufe der Zeit kontinuierlich, und die Rate

der Verbesserung variiert erheblich zwischen den Patienten. Außerdem gibt es deutliche Unterschiede bei den Nierenfunktionseinschränkungen zu Beginn der Erkrankung. Daher variiert die Zeit bis zum Erreichen der vorgegebenen Proteinurie- und eGFR-Grenzwerte, entweder absolut oder relativ zum Ausgangswert, erheblich (12,14,15,151,237,250,251). Der in den Definitionen in Tabelle 6 angegebene Zeitrahmen für die Bewertung des Ansprechens bezieht sich auf die Zeitpunkte, die in klinischen Studien bewertet werden. Dieser Zeitrahmen bedeutet nicht, dass man den Ablauf der angegebenen Zeiträume abwarten müsste, bevor man Entscheidungen über die Behandlung trifft. Stattdessen sollten die Patienten fortlaufend bewertet werden, um sicherzustellen, dass eine kontinuierliche Verbesserung eintritt, und bei Patienten, die nicht zufriedenstellend auf die aktuelle Therapie ansprechen, sollten frühzeitig alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden.

Außerhalb einer formalen klinischen Studie schlägt die Arbeitsgruppe vor, dass bei Patienten, die eine kontinuierliche Besserung zeigen, eine Frist von 18-24 Monaten bis zum Erreichen einer vollständigen Remission angemessen ist. Aus einer Post-hoc-Analyse der großen ALMS-Studie wurde ein mögliches Instrument zur Vorhersage des Nierenoutcomes abgeleitet. Diese Analyse deutet darauf hin, dass eine Normalisierung der Komplementwerte und eine 25-prozentige Verringerung der Proteinurie nach 8-wöchiger Behandlung ein positives Nierenoutcome vorhersagen kann (252).

Der SLE ist eine systemische Erkrankung, und die Niere sollte nicht komplett isoliert von anderen klinischen Manifestationen betrachtet werden. Viele klinische Parameter wurden in den bisher durchgeführten Studien nicht detailliert untersucht, sind aber auf individueller Ebene relevant, wie z. B. die systemische Aktivität des SLE (z. B. der Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index [SLEDAI]), die Kontrolle des Blutdrucks, die Reduktion von Ödemen, die Verbesserung von Urinsediment, Hämoglobin und Serum-Albumin sowie serologische Parameter, einschließlich der Anti-dsDNA-Antikörper und Serumkomplementwerte. Wenn die Lupus-Serologie auffällig ist, kann man mit einer Verbesserung durch die LN-Therapie rechnen, obwohl viele Patienten trotz Sistieren der Proteinurie weiterhin nachweisbare Anti-dsDNA-Antikörper und/oder niedrige Komplementwerte aufweisen. Eine extrarenale Lupusaktivität, die eine Fortsetzung oder einen Wechsel der Therapie erfordert, kann auch dann bestehen bleiben, wenn sich die Nierenwerte verbessern. Insgesamt wird das Ansprechen derzeit im Wesentlichen nach klinischen Parametern beurteilt. Mehrere Datensätze deuten darauf hin, dass eine persistierende intrarenale Lupusaktivität trotz Abklingen der Proteinurie und der eGFR bestehen bleiben kann (225–227). Eine erneute Nierenbiopsie kann daher zur Bestätigung des Ansprechens der Nieren sinnvoll sein, insbesondere bevor wichtige Behandlungsentscheidungen wie für das Absetzen der Immunsuppression getroffen werden (10). Eine ganzheitliche Behandlung sollte auch Überlegungen zum Fortschreiten der CKD und zum Management von CV-Risikofaktoren sowie zur Minimierung anderer langfristiger unerwünschter Wirkungen umfassen.

11.2.6 Management bei unzureichendem Therapieansprechen

11.11	Empfehlung	Neu 2024
EK	Bei unzureichendem Therapieansprechen sollte folgender Algorithmus angewendet werden: 1. Überprüfung der Therapieadhärenz unter anderem durch Überprüfung der Dosierung und Einnahme der immunsuppressiven Medikamente durch Messung der Plasmaspiegel, falls verfügbar (z. B. Überprüfung des Mycophenolatspiegels, Überprüfung der Infusionsaufzeichnungen von Cyclophosphamid) 2. Wiederholung der Biopsie bei Verdacht auf Chronizität oder andere Diagnosen (z. B. thrombotische Mikroangiopathie) 3. Bei anhaltender immunologischer Krankheitsaktivität (Aktivitätsindex) die Umstellung auf ein alternatives Erstlinienregime 4. In refraktärer Situation, d.h. wenn Patienten nicht auf eines der Erstlinienregimes ansprechen, sollten folgende Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden: ○ zusätzliche Gabe von B-Zell gerichteten Therapien (z.B. Rituximab, Obinutuzumab u.a.) ○ Verlängerung der i.v. Cyclophosphamid-Behandlung ○ Aufnahme in klinische Studien (CAR-Tcell, Daratumumab, Teclistamab, u.a.)	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100%	

Es ist schwierig, unbefriedigendes Therapieansprechen zu definieren, da es keine belastbaren Daten gibt, mit denen sich der Verlauf des individuellen Ansprechens einer Person vergleichen ließe, und es muss ein Gleichgewicht zwischen einer ausreichenden Zeitspanne für das Patienten-Ansprechen und das Risiko eines anhaltenden Nephronenverlustes gefunden werden. So ist eine ausbleibende Besserung oder Verschlechterung trotz einer 3-4-wöchigen Behandlung eindeutig unbefriedigend und rechtfertigt eine frühzeitige Prüfung möglicher Ursachen für das Nichtansprechen und ein frühzeitiges Eingreifen. Auf der Grundlage einer Post-hoc-Analyse von Daten aus der ALMS-Studie wurde ein Zeitrahmen von zwei Monaten vorgeschlagen, um eine Verbesserung zu sehen (252), aber eine Verschlechterung muss auf individueller Basis in Bezug auf Verlauf und Schweregrad bewertet werden.

Es ist daher unerlässlich, die Therapietreue regelmäßig zu überprüfen. Die Rolle der mangelnden Therapieadhärenz bei unbefriedigendem Ansprechen auf die Behandlung kann nicht hoch genug eingeschätzt werden. Die Prävalenz der Non-Adhärenz bei SLE-Patienten könnte bei über 60 % liegen (253–256). Es ist daher unerlässlich, die Therapietreue regelmäßig zu überprüfen. Die Umstellung von oraler Immunsuppression auf i.v. Cyclophosphamid sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine Non-Adhärenz vermutet wird oder bekannt ist.

Die Evidenz für eine refraktäre Situation bei der initialen Standardbehandlung der LN wird durch die unterschiedlichen Definitionen von (refraktärem) Therapieansprechen, die Diskrepanz zwischen Nierenhistologie und Laborwerten, den Legacy-Effekt früherer Therapien (Der Legacy-Effekt beschreibt langfristige positive Auswirkungen einer Therapie, die erst später im Krankheitsverlauf beobachtet werden und daher in klinischen Studien zu Anfang nicht erfasst werden) und den Einfluss anderer Faktoren als die SLE-Krankheitsaktivität auf Outcome-Parameter wie Proteinurie und Nierenfunktion beeinträchtigt. Die verfügbaren

Daten zur Behandlung der refraktären Erkrankung stammen größtenteils aus unkontrollierten Beobachtungskohortenstudien mit unterschiedlichen Einschlusskriterien und relativ kleinen Stichprobengrößen.

Die Rolle des Wechsels zwischen verschiedenen Therapieschemata wurde formal nicht untersucht. In einer US-Studie, in der Mycophenolat mit i.v. Cyclophosphamid verglichen wurde, wurden Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein Ansprechen (definiert als Verbesserung um 30 %) zeigten, auf den anderen Behandlungsarm umgestellt (103). Eine andere Studie berichtete über die Wirksamkeit von MMF bei Patienten, die nach einer Cyclophosphamid-Behandlung refraktär waren oder einen Rückfall erlitten hatten (257). Allerdings konnte ein Legacy-Effekt der vorherigen Therapie nicht ausgeschlossen werden. Eindeutige Beweise für die Wirksamkeit eines Therapiewechsels liegen nicht vor.

Belege für den Einsatz von Rituximab bei refraktären LN stammen aus offenen Beobachtungsstudien, die über Ansprechraten von 50-80 % berichteten (180,220,258–269), sowie aus einer Metaanalyse von 31 Studien mit 1112 Patienten, die vollständige und partielle Ansprechraten von 46 % bzw. 32 % nach Zugabe von Rituximab ergaben (270). Die Rolle neuerer Biologika, wie Obinutuzumab oder Belimumab, deren Wirksamkeit auf die LN in rezenten klinischen Phase 3 Studien nachgewiesen wurde, bedarf weiterer Untersuchungen in Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen (189,271,272). Ähnlich deuten Daten aus Beobachtungskohorten auf die Wirksamkeit von CNIs in Kombination mit Glukokortikoiden und/oder MMF bei Patienten mit refraktärer oder rezidivierender LN hin (208,210,273–277). Andere Therapien, die derzeit untersucht werden, könnten potenzielle Optionen für refraktäre LN bieten, wie z. B. Daratumumab, die chimäre Anti-CD19-Antigenrezeptor-T-Zelltherapie (CAR-T) oder bispezifische Ak wie Teclistamab (278,279).

11.2.7 Behandlung von LN-Rezidiven

Rezidive der LN sind häufig und ein wichtiger Prädiktor für ein schlechtes langfristiges Überleben der Niere (280–283). Es wurde von LN-Schubraten von 10-50 % berichtet (284). Wird keine vollständige Remission erreicht, erhöht sich das Risiko eines nachfolgenden Rückfalls (98,116,285). Bei Patienten, die eine vollständige Remission bzw. eine partielle Remission erreichten, wurden Rückfallquoten von 39 % bzw. 64 % festgestellt. Die Zeit bis zum Rezidiv nach vollständigem Ansprechen betrug 36 Monate, verglichen mit 18 Monaten nach partiellem Ansprechen (98). In ähnlicher Weise wurde bei chinesischen Patienten, die nach der ersten Therapie keine vollständige Remission erreichten, eine HR von 6,2 für einen Rückfall berichtet (116).

11.12	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Nach Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission sollte ein LN-Rezidiv mit derselben Initialtherapie behandelt werden, mit der das ursprüngliche Ansprechen erreicht wurde, oder mit einer alternativen empfohlenen Erstlinientherapie.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100%	

Es gibt keine Daten, die sich auf die Behandlung von LN-Rezidiven allein konzentrieren. Es besteht jedoch allgemein Einigkeit darüber, dass sich die Behandlung eines LN-Schubs nicht wesentlich von der Behandlung einer *de novo* aktiven LN unterscheidet und dass die Therapieoptionen die gleichen wie oben beschrieben sind. Obwohl die Daten einer kürzlich durchgeführten Transkriptomstudie an gepaarten seriellen Nierenbiopsien noch nicht für die

direkte Entscheidungsfindung der klinischen Behandlung geeignet sind, zeigen sie leichte Unterschiede in der Expression von Entzündungsgenen in der Niere zwischen der Ersterkrankung und einem LN-Rezidiv (286). Alle klinischen LN-Studien, in denen Induktionstherapien für LN getestet werden, schließen beide Arten von Patienten ein. Obwohl diese Überlegungen die Grundlage für die o.g. Empfehlung bilden, gibt es bei der Therapiewahl mehrere Vorsichtsmaßnahmen:

- Wenn Patienten in der Vergangenheit mit Cyclophosphamid behandelt wurden, ist es wichtig, die lebenslange Exposition zu berechnen.
- Die Ovarialinsuffizienz wurde mit dem Alter (und der Oozytenreserve) und der kumulativen Dosis in Verbindung gebracht, wobei eine anhaltende Amenorrhoe bei bis zu 50 % der Patientinnen im Alter von >32 Jahren mit einer kumulativen Exposition von > 8 g/m² auftritt (287,288). Das Risiko einer zukünftigen Malignität steigt nach einer Gesamtexposition von 36 g, so dass Cyclophosphamid ab diesem Wert besser vermieden werden sollte.
- Wenn Patientinnen während der Schwangerschaft ein Rezidiv erleiden, sind die Behandlungsmöglichkeiten eingeschränkt.
- Die Vorlieben und/oder Verträglichkeit der Patienten für das ursprüngliche Behandlungsschema sollte berücksichtigt werden. Auch die Adhärenz sollte bei der Wahl der Behandlung berücksichtigt werden.
- Die Krankheitsaktivität sollte überprüft werden, da eine Proteinurie Ausdruck einer CKD sein kann.

Der letzte Punkt ist entscheidend, aber komplex. Die gleichen klinischen Kriterien, die für die Diagnose von *de novo* LN verwendet werden, gelten auch für die Diagnose von LN-Schüben, wenn keine Nierenbiopsie durchgeführt wurde. Das heißt, ein Schub wird im Allgemeinen dann angenommen, wenn die Proteinurie über einen bestimmten Schwellenwert hinaus ansteigt, mit oder ohne aktives Harnsediment oder Verschlechterung der Nierenfunktion. Ohne Histologie ist es manchmal schwierig festzustellen, ob eine Zunahme der Proteinurie auf eine aktive entzündliche Nierenschädigung zurückzuführen ist, oder das Fortschreiten einer chronischen Schädigung widerspiegelt, die während vorangegangener Episoden aktiver LN aufgetreten ist, da es häufig zu Diskrepanzen zwischen klinischen Befunden und histologischen Befunden kommt (10,11). Der zeitliche Verlauf und die Größe der Veränderungen der Proteinurie können dabei helfen, einen raschen Anstieg zu erkennen, wobei große Veränderungen häufig auf eine aktive Erkrankung hinweisen. Die Bestimmung der SLE-Serologie (z. B. Komplement, Anti-dsDNA) kann die Diagnose eines Schubs unterstützen, muss aber im Zusammenhang mit früheren serologischen Trends bewertet werden. Eine Veränderung von normal zu abnormal ist hilfreicher als serologische Befunde, die immer normal oder immer abnormal sind. In Anbetracht der Risiken einer Immunsuppression ist eine erneute Nierenbiopsie zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bzw. der chronischen Schädigung wichtig, um Behandlungsentscheidungen zu treffen, wenn die Diagnose eines Schubes unsicher bleibt (289).

Anstatt mit der Einleitung einer Therapie zu warten, bis es zum Schub kommt, haben einige Forscher eine präventive Behandlung untersucht, um einen Schub zu verhindern. In einer Studie in den Niederlanden wurde die "frühzeitige Behandlung" von 16 Patienten mit der konventionellen Behandlung von 23 Patienten verglichen, deren Anti-dsDNA-Spiegel um 25 % gestiegen war (290). In der Gruppe mit frühzeitiger Behandlung wurde Prednison um 30 mg/d erhöht und über 18 Wochen auf den Ausgangswert zurückgeführt. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von <2 Jahren traten in der früh behandelten Gruppe 2 schwere

Rückfälle (12,5%, beides LN-Rückfälle) auf, verglichen mit 20 Rezidiven (87%) von denen 7 schwerwiegend waren (1 Nierenrückfall) bei den konventionell behandelten Patienten. In einer prospektiven Studie in den USA wurden 41 Patienten, die sowohl einen Anstieg der Anti-dsDNA-Antikörper als auch einen Abfall des C3a aufwiesen, nach dem Zufallsprinzip entweder mit Prednison (30 mg/d, schrittweise über 4 Wochen) oder mit Placebo behandelt. Während einer kurzen Nachbeobachtungszeit (90 Tage) kam es bei keinem der mit Prednison behandelten Patienten zu einem schweren Schub, wohl aber bei sechs Placebo-Patienten wovon drei Nierenschübe waren (291). Eine kürzlich veröffentlichte retrospektive Studie an chinesischen Patienten mit LN deutet darauf hin, dass eine moderate Erhöhung der immunsuppressiven Behandlungsdosis wirksam war, um Schübe an den Nieren und außerhalb der Nieren zu verhindern, ohne dass es zu übermäßigen behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen kam (219).

Insgesamt deuten alle diese Daten darauf hin, dass ein drohender LN-Schub zumindest bei einigen Patienten verhindert werden kann, aber es sind größere RCTs mit ausreichender Dauer erforderlich, bevor dieser Ansatz empfohlen werden kann.

11.3 Besondere Situationen

11.3.1 Lupus Nephritis und thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

11.13	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Patienten mit LN und thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) sollten entsprechend der zugrunde liegenden Ätiologie der TMA, wie in Abbildung 6 dargestellt, behandelt werden.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100%	

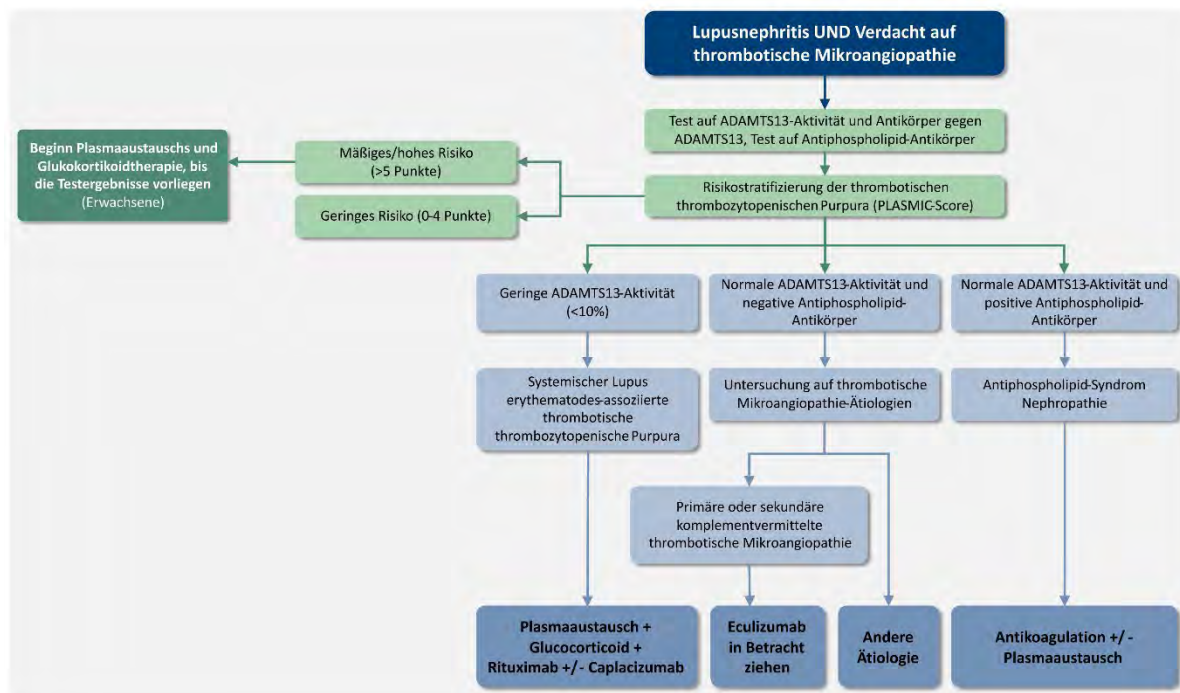


Abbildung 6. Behandlung von Patienten mit Lupusnephritis und thrombotischer Mikroangiopathie TMA. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4:e157-e164 (292). ADAMTS13, eine Desintegrin- und Metalloproteinase mit einem Thrombospondin-Typ-1-Motiv 13.

Die TMA ist eine histopathologische Beschreibung der vaskulären Endothelschädigung, die auf verschiedene Ursachen zurückzuführen ist (293). Die für Patienten mit LN wichtigsten Ursachen für TMA sind thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP), Antiphospholipidsyndrom (APS) und komplementvermittelte TMA. Patienten mit Lupus können jedoch auch eine TMA aufgrund eines hämolytisch-urämisches Syndroms, von Infektionen, Medikamenten oder bösartigen Erkrankungen entwickeln (294,295). Eine schnelle Diagnose und eine sofortige Behandlung ist dabei sehr wichtig. Einige der serologischen und genetischen Tests, die für eine spezifische Diagnose erforderlich sind, wie z. B. die Aktivität von ADAMTS13 (Desintegrin- und Metalloproteinase mit Thrombospondin-Typ-1-Motiv, Mitglied 13) oder das Vorhandensein von Anti-ADAMTS13-Antikörpern bei TTP, Antiphospholipid-Antikörper und Komplementuntersuchungen, sind jedoch möglicherweise nicht verfügbar, und selbst wenn sie verfügbar sind, dauert es oft lange, bis Ergebnisse vorliegen (Abbildung 13). Bei Verdacht auf eine TTP kann ein Score (PLASMIC; Platelet count, combined hemoLysis variable, absence of Active cancer, absence of Stem-cell or solid-organ transplant) zu Hilfe gezogen werden (292). Wenn der Score ein mittleres bis hohes TTP-Risiko definiert, sollten Erwachsene mit einem Plasmaaustausch und Glukokortikoiden behandelt werden, während auf die Untersuchungsergebnisse gewartet wird. Bei Kindern ist TTP seltener, und ein Plasmaaustausch wurde mit erheblicher Morbidität in Verbindung gebracht (296), so dass es akzeptabel ist, den Plasmaaustausch für 24-48 Stunden aufzuschieben, bis das ADAMTS13-Ergebnis vorliegt, um zu bestätigen, dass das Verfahren indiziert ist (297).

TMA aufgrund einer Lupus-assoziierten TTP: Die Diagnose TTP ist hauptsächlich Patienten mit TMA und niedriger ADAMST13-Aktivität ($\leq 10\%$) vorbehalten (293,298). Die Behandlung einer bestätigten TTP bei LN unterscheidet sich nicht von der Behandlung der

erworbenen TTP und umfasst einen Plasmaaustausch (299,300), hochdosierte Glukokortikoide (301,302), Rituximab (303–306), und/oder Caplacizumab (von Willebrand-Faktor-Inhibitor; Abbildung 6) (307,308).

TMA aufgrund von APS: Antiphospholipid-Antikörper (aPLA) werden bei etwa 30 % der Patienten mit SLE gefunden und können mit venösen und/oder arteriellen makro- oder mikrovaskulären Thrombosen, Thrombozytopenie, Schwangerschaftskomplikationen und neurologischen Beschwerden in Verbindung gebracht werden. Renale Komplikationen des APS können sich als Nierenarterienthrombose oder -stenose, Nierenvenenthrombose oder Schädigung des Nierenmikrogefäßsystems, auch bekannt als APS-Nephropathie, manifestieren (309). Es gibt nur wenige Daten zur therapeutischen Effizienz von Eculizumab bei der aPL assoziierten TMA, wie weiter unten erläutert. In einer retrospektiven Studie mit 97 Patienten mit Nieren-TMA wurden 62,9 % positiv auf aPLA, 38,1 % positiv auf Lupus-Antikoagulanzen und 13,4 % auf APS getestet (310). Die Raten für ein vollständiges und teilweises Ansprechen lagen bei 38,1 % bzw. 22,6 % nach 12 Monaten immunsuppressiver Behandlung. 37 von 61 Patienten mit aPLA erhielten auch eine Antikoagulation, und antikoagulierte Patienten wiesen eine höhere vollständige Ansprechrate auf (59,5 % gegenüber 30,8 %). Daher ist es sinnvoll, die APS-Nephropathie mit einer langfristigen Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten zu behandeln. Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) werden nicht empfohlen, da sie Warfarin bei der Verhinderung thromboembolischer Ereignisse in dieser Situation unterlegen waren (311,312).

Das katastrophale APS ist durch eine oft rasch einsetzende Thrombose gekennzeichnet, die mehrere Organe betrifft und mit einer hohen Sterblichkeit verbunden ist. Die Behandlung umfasst sowohl eine Voll-Antikoagulation als auch eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie (313). Bei katastrophalem APS wird häufig ein Plasmaaustausch eingesetzt (314), welcher in retrospektiven Studien mit einer verbesserten Überlebensrate der Patienten assoziiert ist (315). Es gibt alternativ Berichte über die potenzielle Wirksamkeit von Rituximab bei katastrophalem APS (316,317). Es wurde gezeigt, dass die Komplementaktivierung an der Pathogenese der durch aPLA induzierten Gewebeschädigung beteiligt ist, und es gibt neue Hinweise auf die Wirksamkeit von Eculizumab bei der Behandlung von katastrophalem APS (318–320).

Komplement-vermittelte TMA und atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS): Viele Fälle einer renalen TMA mit einer ADAMTS13-Aktivität von >10 % und negativem aPLA entsprechen einer komplementvermittelten TMA. Diese Patienten sollten idealerweise in Komplementstudien untersucht werden, wenn diese zur Verfügung stehen (321,322). aHUS ist eine seltene und schwere Form der TMA, die durch eine Dysregulation des alternativen Komplementsystems zu einer übermäßigen Produktion des terminalen Komplementkomplexes C5b-C9b führt und eine Schädigung der Endothelzellen auslöst, die vor allem das Nierengefäßsystem in den Arteriolen und interlobulären Arterien betrifft. Die komplementvermittelte TMA bei LN spricht nicht gut auf einen Plasmaaustausch oder eine Immunsuppression mit Glukokortikoiden und Cyclophosphamid an und lässt sich möglicherweise am besten mit einem Komplementinhibitor wie Eculizumab behandeln, wobei die optimale Dosis und Dauer umstritten bleiben (323–325). Die bisher vorliegenden begrenzten Daten zeigen eine hohe Ansprechrate mit einer Auflösung der TMA bei 68 % der Patienten mit sekundärem aHUS (326). Daten von 31 erwachsenen Patienten (26 mit Plasmatherapie und 5 Plasmatherapieresistente Patienten zusätzlich mit Eculizumab behandelt) zeigten eine vollständige Erholung der Nieren bei 4 von 5 der mit Eculizumab behandelten Patienten (327). Über die Wirksamkeit der Eculizumab-Behandlung wurde auch

bei Patienten mit Lupus und heterozygoter Deletion im Gen für den Komplementfaktor H CFHR1-CFHR3 berichtet, die eine TMA aufwiesen. Eine Übersichtsarbeit mit 20 untersuchten Patienten zeigte eine Nierenerholungsrate von 85 % bei Patienten mit SLE und/oder APS nach Behandlung mit Eculizumab (328). Ein aktueller Bericht über 9 Patienten mit TMA bei SLE und/oder APS zeigte, dass sich die Nierenfunktion bei der Hälfte der Patienten nach einer vierwöchigen Behandlung mit Eculizumab um 25 % verbesserte, und 2 von 3 Patienten waren nicht mehr dialysepflichtig (329). Ein weiterer aktueller Bericht über 11 Patienten mit TMA und LN zeigte Mutationen des komplementregulatorischen Proteins bei 6 Patienten und ein Ansprechen auf die Behandlung mit Eculizumab bei 10 Patienten (319).

Vor der Einführung von Eculizumab war der Plasmaaustausch und/oder die Plasmainfusion die einzige Behandlung für aHUS, die bei weniger als der Hälfte der Patienten wirksam war und bei Patienten mit Mutationen des Membran-Cofaktor-Proteins nur wenig Nutzen brachte (302,330,331). Da der Einschluss in Komplementstudien einige Zeit in Anspruch nehmen kann, ist die Einleitung eines Plasmaaustausches während der Wartezeit oder bei eingeschränktem Zugang zu Eculizumab gerechtfertigt. Zu den Gründen und Zielen der Plasmainfusion und des Plasmaaustausches gehören der Ersatz fehlender oder mutierter zirkulierender Komplementregulatoren wie des komplementregulatorischen Faktor H (CFH) und die Entfernung von Antikörpern gegen komplementregulatorische Proteine oder mutierte Faktoren, die eine Rolle bei der abnormen Komplementaktivierung spielen. Die Wirksamkeit von Plasmaaustausch und Plasmainfusion ist unterschiedlich und die Dauer der Therapie hängt vom Ansprechen auf die Behandlung ab (332–334). Daten von 31 erwachsenen Patienten (26 mit Plasmatherapie und 5 Plasmatherapieresistente Patienten zusätzlich mit Eculizumab behandelt) zeigten eine Erholung der Nierenfunktion bei etwa 40 % der Patienten, die eine Plasmatherapie erhielten (327).

11.3.2 Schwangerschaft bei Patientinnen mit LN

11.14	Empfehlung	Neu 2024
EK	1. Patientinnen mit aktiver LN sollten eine Schwangerschaft vermeiden solange die Krankheit aktiv ist, und für mindestens 6 Monate nach Erreichen einer Remission der LN inaktiv geworden ist, sowie unter einer Behandlung mit potenziell teratogenen Medikamenten. 2. Um das Risiko von Schwangerschaftskomplikationen zu verringern, sollte die Behandlung mit Hydroxychloroquin während der Schwangerschaft fortgesetzt werden. Mit niedrig dosiertem Aspirin sollte vor der 16. SSW begonnen werden. 3. Glukokortikoide, Hydroxychloroquin, Azathioprin, Tacrolimus und Cyclosporin gelten als sichere immunsuppressive Behandlungen während der Schwangerschaft. 4. Der Einsatz von Rituximab oder Belimumab in der Schwangerschaft kann erwogen werden	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100%	

Ad 3: Unerwünschte Schwangerschaftsfolgen wie Präeklampsie, Frühgeburt und Fötusverlust sind bei Patientinnen mit aktiver LN häufiger (335,336). Häufig verwendete Medikamente zur LN-Induktion und Erhaltungstherapie, insbesondere Cyclophosphamid und MPAA, sind für den Fötus toxisch bzw. teratogen. Eine Diskussion über akzeptable Verhütungsmethoden sollte daher im Rahmen der Einleitung einer Behandlung von LN

stattfinden. Aufgrund des erhöhten Thromboserisikos bei Patientinnen mit SLE und Antiphospholipid-Antikörpern sollten östrogenhaltige Verhütungsmittel vermieden oder minimiert werden. Einige Organisationen haben eine Checkliste mit Risikofaktoren vorgeschlagen, um eine Schwangerschaft bei Patientinnen mit Lupus zu planen und zu beraten (337).

Hydroxychloroquin gilt als sicher in der Schwangerschaft und kann die Rate an Frühgeburten und intrauterinen Wachstumsverzögerungen verringern, während das Absetzen von Hydroxychloroquin mit einem LN-Schub in Verbindung gebracht wurde. Hydroxychloroquin sollte daher fortgesetzt oder sogar neu begonnen werden, wenn eine LN-Patientin schwanger wird (43,48,338). Niedrig dosiertes Aspirin (≤ 100 mg/d) kann das Risiko einer Präeklampsie und intrauterinen Wachstumsverzögerung verringern und kann bei Schwangerschaftsbeginn eingenommen werden (339,340). Die Häufigkeit eines LN-Schubes in der Schwangerschaft wird mit 11 % bis 28 % angegeben und ist höher, wenn die Patientinnen Komplementverbrauch oder hohe Anti-dsDNA-Antikörpertiter aufweisen (335). Aktive LN während der Schwangerschaft können mit Glukokortikoiden plus Azathioprin und/oder einem CNI (Ausnahme Voclosporin) behandelt werden, obwohl der Einsatz von Glukokortikoiden im ersten Trimester mit einem erhöhten Risiko für Schwangerschaftsdiabetes und Gaumenspalten verbunden ist. Eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin kann fortgesetzt werden. MPAA muss abgesetzt oder auf Azathioprin umgestellt werden. Obwohl es neue Daten über die Verwendung von Belimumab in der Schwangerschaft gibt (216), ist dieses Medikament als Kategorie C eingestuft und kann derzeit nicht für die Verwendung in der Schwangerschaft empfohlen werden. In den Verschreibungsinformationen des Herstellers wird darauf hingewiesen, dass Voclosporin aufgrund des Alkoholgehalts der Medikamentenformulierung bei schwangeren Frauen nicht angewendet werden sollte; es liegen jedoch keine ausreichenden Daten vor, um festzustellen, ob ein arzneimittelassoziiertes Risiko für schwerwiegende Geburtsfehler, Fehlgeburten oder nachteilige mütterliche oder fötale Ergebnisse besteht. Daten aus Tierstudien zeigten embryotoxische Wirkungen, aber keine behandlungsbedingten fetalen Missbildungen.

Hydroxychloroquin, Tacrolimus, niedrig dosiertes Azathioprin und Prednison gehen nur in begrenztem Maße in die Muttermilch über und gelten als sicher für das Stillen. MPAA sind kontraindiziert, wenn Patientinnen stillen (341).

11.3.3 Therapie der Lupusnephritis bei Kindern

11.15	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Pädiatrische Patienten mit LN sollen wie Erwachsene eine immunsuppressive Therapie unter Berücksichtigung von Dosisanpassung, Wachstum, Fertilität und psychosozialen Faktoren erhalten.	
Leitlinienadoption:	KDIGO 2024	
	Konsensstärke: 100%	

Etwa 20 % der SLE-Erkrankungen werden vor dem 18. Lebensjahr diagnostiziert, dabei sind genetische Faktoren beim SLE im Kindesalter bedeutend (342–344). Es gibt Hinweise darauf, dass der SLE in der pädiatrischen Population oft schwerer verläuft. Bei jugendlichen Patienten mit SLE und isolierter Proteinurie sollte eine orthostatische oder posturale Proteinurie ausgeschlossen werden, da dieses Phänomen in dieser Bevölkerungsgruppe häufig beobachtet wurde (345,346).

Es gibt nur wenige groß angelegte RCTs für die Behandlung von Kindern mit LN, und ein Großteil der aktuellen Literatur berichtet über die Ergebnisse von Therapien für Erwachsene, die bei dieser Patientengruppe angewendet wurden. Die Daten reichen nicht aus, um die Überlegenheit eines bestimmten Behandlungsschemas in Bezug auf seine Wirksamkeit zu bestätigen. Kürzlich berichtete Langzeitdaten von 92 Patienten mit histologisch nachgewiesener LN, die vor dem 18. Lebensjahr auftraten und im Zeitraum 2001-2020 vorgestellt wurden, zeigten Überlebensraten ohne fortgeschrittene CKD, Nierenversagen oder Tod von 94,2 %, 92,7 % bzw. 83,2 % nach 5, 10 bzw. 20 Jahren. Die Induktionstherapie erfolgte mit Glukokortikoid und MPAA (36 %) oder Cyclophosphamid (34 %), während MPAA in 55 % der Fälle die immunsuppressive Erhaltungsmedikation darstellten (347). Bei der Behandlung von pädiatrischem Lupus müssen mehrere Aspekte, wie Adhärenzprobleme, welche eine i.v.-Medikation bevorzugen lassen, Wachstum, weswegen eine Begrenzung der Glukokortikoid-Exposition anzustreben ist, Fertilität, insbesondere bei pubertierenden Patienten, was eine Begrenzung der Cyclophosphamid-Exposition nach sich ziehen kann, sowie psychosoziale Faktoren in Bezug auf die Schule und die Sozialisierung mit Gleichaltrigen berücksichtigt werden. Behandlungsentscheidungen für Hyperlipidämie sind risikostratifiziert und Statine können Kindern ab 8 Jahren verabreicht werden. Kinder mit LN sollten von pädiatrischen Nephrologen und Rheumatologen mit SLE-Fachkenntnissen betreut werden. Dabei kann zudem das Fachwissen anderer Experten wie klinischer Psychologen, Psychiater oder Sozialarbeiter hilfreich sein.

11.3.4 Transplantation

Die Nierentransplantation wird der Dialyse vorgezogen. Die Ergebnisse einer Nierentransplantation sind mit denen von Patienten vergleichbar, die aufgrund einer anderen Art von Nierenerkrankung ein Nierenversagen entwickelt haben (348,349). Transplantierte SLE-Patienten haben eine niedrigere Sterblichkeitsrate als Lupuspatienten, die an der Dialyse bleiben (350). Da die klinischen Ergebnisse bei Patienten mit kürzerer Dialysedauer besser sind (351,352), kann die Transplantation durchgeführt werden, sobald die Krankheit zum Stillstand gekommen ist. Obwohl die Lupusaktivität nach der Entwicklung eines Nierenversagens tendenziell abnimmt, können die Patienten immer noch einen Schub erleiden (353), weshalb eine regelmäßige Überwachung erforderlich ist. LN können bei Nierentransplantaten erneut auftreten, aber das Risiko ist gering, und ein Erkrankungsschub führt in der Regel nicht zum Verlust des Transplantats (354–356). Eine wichtige Überlegung ist, dass bei Patienten mit Antiphospholipid-Antikörpern eine Gerinnung des Dialysezugangs oder eine Thrombose des Transplantats auftreten könnte, sodass eine prophylaktische Antikoagulation erforderlich sein kann (357–359).

11.4 Empfehlungen für die Forschung

- Identifizierung und Validierung von Biomarkern für die Nierenhistologie, mit denen die Reaktion des Gewebes auf die Behandlung in Echtzeit verfolgt werden kann, um das Management der Immunsuppression zu unterstützen.
- Identifizierung und Validierung von Biomarkern für einen drohenden LN-Schub, mit deren Hilfe entschieden werden kann, ob eine präemptive immunsuppressive Therapie angezeigt ist.
- Klassifizierung von LN auf der Grundlage der molekularen Pathogenese und der Histologie im Gegensatz zur Histologie allein. Diese Klassifizierung könnte idealerweise

in Verbindung mit neuen, gezielten Therapien für LN verwendet werden, um die am besten geeignete Behandlung auszuwählen

- Die Festlegung von Kriterien für das Ansprechen der LN, die das Abklingen der Krankheitsaktivität auf Gewebeebene widerspiegeln und auch das langfristige Überleben der Nieren und das Überleben der Patienten ohne Nierenersatztherapie vorhersagen.
- Festlegung von Kriterien für die Dauer der Aufrechterhaltung der Immunsuppression und für das sichere Absetzen der Therapie.
- Es werden RCTs benötigt, um die folgenden Fragen zu untersuchen:
 - Was ist die optimale Therapie für Patienten mit schwerer LN der Klassen III/IV (d.h. Patienten mit schwerer akuter Nierenerkrankung und/oder deutlich abnormalem SCr-Wert oder eGFR), die bisher von den meisten klinischen Studien ausgeschlossen wurden?
 - Was ist die optimale Therapie für reine Klasse-V-LN?
 - Verbessern Antimalariamittel das Ansprechen von LN auf die Behandlung und/oder helfen sie, die Krankheitsruhe aufrechtzuerhalten und Schübe zu verhindern?
 - Spielt die Komplementinhibition eine Rolle bei der Behandlung von LN?
 - Welches sind die optimalen oder prioritären Therapien für LN bei Kindern?
 - Wie sehen die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile von CNI, einschließlich der optimalen Medikamentenexposition bei der Erst- oder Erhaltungstherapie von LN aus? Was sind die langfristigen Auswirkungen einer solchen Behandlung?
 - Welches sind die optimalen Glukokortikoid-Reduktionsprotokolle für die Behandlung von LN?
 - Wie wirken sich B-Zell-gerichtete Therapien, die während der Erhaltungsphase eingeleitet werden, auf die Häufigkeit von Krankheitsrückfällen aus?

11.5 Literatur

1. Alarcon GS, McGwin G, Petri M, Reveille JD, Ramsey-Goldman R, Kimberly RP, et al. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus*. 2002;11(2):95–101.
2. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, Alarcon GS, Friedman AW, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*. 2002;11(3):152–60.
3. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcon GS, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):753–63.
4. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics.” *Med Baltim*. 2004 Jan;83(1):1–17.

5. Alexander T, Sewerin P, Strangfeld A, Schulte M, Borchert J, Garcia TB, et al. Real-World Prevalence, Incidence and Management of Systemic Lupus Erythematosus in Germany: A Retrospective Claims Data Analysis. *Rheumatol Ther.* 2025 Jan 8;
6. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013 Aug;65(8):2154–60.
7. Sule S, Fivush B, Neu A, Furth S. Increased risk of death in pediatric and adult patients with ESRD secondary to lupus. *Pediatr Nephrol.* 2011 Jan;26(1):93–8.
8. Yap DY, Tang CS, Ma MK, Lam MF, Chan TM. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transpl.* 2012 Aug;27(8):3248–54.
9. Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, Alarcon GS, Fischer MA, Winkelmayr WC, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2669–76.
10. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, Lococo B, Recalde C, Fazini B, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transpl.* 2017 Aug 1;32(8):1338–44.
11. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, Gunnarsson I. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med.* 2014;1(1):e000018.
12. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009 May;20(5):1103–12.
13. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986 Mar 6;314(10):614–9.
14. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Oct 19;343(16):1156–62.
15. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK, Hong Kong Nephrology Study G. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Apr;16(4):1076–84.
16. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011 Nov 17;365(20):1886–95.
17. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;46(8):2121–31.

18. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1992 May 21;326(21):1373–9.
19. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):18–26.
20. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD. The Natural History of the Renal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *J Lab Clin Med*. 1964 Apr;63:537–50.
21. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018 Apr;93(4):789–96.
22. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int*. 2007 Mar;71(6):491–5.
23. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Feb;15(2):241–50.
24. Galindo-Izquierdo M, Rodriguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, Lopez-Longo FJ, Calvo-Alen J, Olive A, et al. Characterization of Patients With Lupus Nephritis Included in a Large Cohort From the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). *Med Baltim*. 2016 Mar;95(9):e2891.
25. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Burgos PI, Hachuel L, Boggio G, Wojdyla D, et al. Mestizos with systemic lupus erythematosus develop renal disease early while antimalarials retard its appearance: data from a Latin American cohort. *Lupus*. 2013 Aug;22(9):899–907.
26. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15(6):366–70.
27. Mejia-Vilet JM, Cordova-Sanchez BM, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. Immunosuppressive treatment for pure membranous lupus nephropathy in a Hispanic population. *Clin Rheumatol*. 2016 Sep;35(9):2219–27.
28. Siso A, Ramos-Casals M, Bove A, Brito-Zeron P, Soria N, Munoz S, et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus*. 2008 Apr;17(4):281–8.
29. Zavala-Miranda MF, Perez-Arias AA, Márquez-Macedo SE, Comunidad-Bonilla RA, Romero-Diaz J, Morales-Buenrostro LE, et al. Characteristics and outcomes of a Hispanic lupus nephritis cohort from Mexico. *Rheumatology*. 2023 Mar 1;62(3):1136–44.
30. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):238–41.

31. Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Feb;13(1):77–80.
32. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxo A, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):577–83.
33. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2009 Jan 15;61(1):29–36.
34. Fessler BJ, Alarcon GS, McGwin G, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum*. 2005 May;52(5):1473–80.
35. Pakchotanon R, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. More Consistent Antimalarial Intake in First 5 Years of Disease Is Associated with Better Prognosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2018 Jan;45(1):90–4.
36. Pokroy-Shapira E, Gelernter I, Molad Y. Evolution of chronic kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus over a long-period follow-up: a single-center inception cohort study. *Clin Rheumatol*. 2014 May;33(5):649–57.
37. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin G, Danila MI, Zhang J, Bastian HM, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun 15;61(6):830–9.
38. Shaharir SS, Ghafor AH, Said MS, Kong NC. A descriptive study of the factors associated with damage in Malaysian patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2014 Apr;23(4):436–42.
39. Hodis HN, Quismorio FP, Wickham E, Blankenhorn DH. The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1993 Apr;20(4):661–5.
40. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, Rahman P, Urowitz MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000 Sep;27(9):2142–5.
41. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001 Jan;28(1):102–8.
42. Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, Franceschini N, Howard AG, Clowse MEB, et al. Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):855–60.
43. Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M, Julliac B, Gouyon JB, Dallay D, et al. Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant

- women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study. *Lupus*. 2015 Nov;24(13):1384–91.
44. Liu E, Liu Z, Zhou Y. Feasibility of hydroxychloroquine adjuvant therapy in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Biomed Res India*. 2018 01;29:980–3.
 45. Serre J, Buob D, Boffa JJ. Hydroxychloroquine-induced podocytopathy mimicking Fabry disease. *BMJ Case Rep*. 2019 May 13;12(5):e228876.
 46. Sperati CJ, Rosenberg AZ. Hydroxychloroquine-induced mimic of renal Fabry disease. *Kidney Int*. 2018 Sep;94(3):634.
 47. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1991 Jan 17;324(3):150–4.
 48. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):20–8.
 49. Feldman CH, Hiraki LT, Winkelmayer WC, Marty FM, Franklin JM, Kim SC, et al. Serious infections among adult Medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jun;67(6):1577–85.
 50. Zheng ZH, Zhang LJ, Liu WX, Lei YS, Xing GL, Zhang JJ, et al. Predictors of survival in Chinese patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2012 Sep;21(10):1049–56.
 51. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients. *Arthritis Care Res Hoboken*. 2018 Mar;70(3):481–5.
 52. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye Lond*. 2017 Jun;31(6):828–45.
 53. Dima A, Jurcut C, Chasset F, Felten R, Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X211073001.
 54. Fasano S, Messiniti V, Iudici M, Coscia MA, Ciccio F. Hydroxychloroquine daily dose, hydroxychloroquine blood levels and the risk of flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2023;10:e000841.
 55. Cunha C, Alexander S, Ashby D, Lee J, Chusney G, Cairns TD, et al. Hydroxychloroquine blood concentration in lupus nephritis: a determinant of disease outcome? *Nephrol Dial Transpl*. 2018 Sep 1;33(9):1604–10.
 56. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Med Baltim*. 2003 Sep;82(5):299–308.

57. Fors Nieves CE, Izmirly PM. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Apr;18(4):21.
58. Tselios K, Gladman DD, Sheane BJ, Su J, Urowitz M. All-cause, cause-specific and age-specific standardised mortality ratios of patients with systemic lupus erythematosus in Ontario, Canada over 43 years (1971-2013). *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):802–6.
59. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Avina-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res Hoboken*. 2014 Apr;66(4):608–16.
60. Steiman AJ, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period. *Arthritis Care Res Hoboken*. 2012 Apr;64(4):511–8.
61. Lichtnekert J, Anders HJ. Lupus nephritis-related chronic kidney disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2024 Nov;20(11):699–711.
62. Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2019 Mar;28(3):334–46.
63. Goceroglu A, Rahmattulla C, Berden AE, Reinders ME, Wolterbeek R, Steenbergen EJ, et al. The Dutch Transplantation in Vasculitis (DUTRAVAS) Study: Outcome of Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Glomerulonephritis. *Transplantation*. 2016 Apr;100(4):916–24.
64. Petri M, Allbritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol*. 1992 Feb;19(2):265–9.
65. Vananuvat P, Suwannalai P, Sungkanuparph S, Limsuwan T, Ngamjanyaporn P, Janwityanujit S. Primary prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Dec;41(3):497–502.
66. Suyama Y, Okada M, Rokutanda R, Min C, Sasse B, Kobayashi D, et al. Safety and efficacy of upfront graded administration of trimethoprim-sulfamethoxazole in systemic lupus erythematosus: A retrospective cohort study. *Mod Rheumatol*. 2016 Jul;26(4):557–61.
67. Murdaca G, Orsi A, Spano F, Faccio V, Puppo F, Durando P, et al. Vaccine-preventable infections in Systemic Lupus Erythematosus. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Mar 3;12(3):632–43.
68. Canney M, Atiquzzaman M, Cunningham AM, Zheng Y, Er L, Hawken S, et al. A Population-Based Analysis of the Risk of Glomerular Disease Relapse after COVID-19 Vaccination. *J Am Soc Nephrol*. 2022 Dec;33(12):2247–57.
69. Mageau A, Timsit JF, Perrozziello A, Ruckly S, Dupuis C, Bouadma L, et al. The burden of chronic kidney disease in systemic lupus erythematosus: A nationwide epidemiologic study. *Autoimmun Rev*. 2019 Jul;18(7):733–7.
70. Perez-Arias AA, Márquez-Macedo SE, Pena-Vizcarra OR, Zavala-Miranda MF, Romero-Díaz J, Morales-Buenrostro LE, et al. The influence of repeated flares in response

- to therapy and prognosis in lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2023 Mar 31;38(4):884–93.
71. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2550–8.
72. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update*. 2008 Dec;14(6):543–52.
73. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone*. 2006 Aug;39(2):253–9.
74. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum*. 2006 Jun 15;55(3):420–6.
75. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Aug;44(1):47–54.
76. Mok CC, Tse SM, Chan KL, Ho LY. Estimation of fracture risk by the FRAX tool in patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year longitudinal validation study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221074451.
77. Center for Metabolic Bone Diseases. Fracture Risk Assessment Tool. <https://www.sheffield.ac.uk>. Zugriff am 25.4.2024.
78. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Aug;69(8):1521–37.
79. Zhang Y, Milojevic D. Protecting Bone Health in Pediatric Rheumatic Diseases: Pharmacological Considerations. *Paediatr Drugs*. 2017 Jun;19(3):193–211.
80. Choi MY, Flood K, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. A review on SLE and malignancy. *Best Pr Res Clin Rheumatol*. 2017 Jun;31(3):373–96.
81. Goobie GC, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancies in systemic lupus erythematosus: a 2015 update. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Sep;27(5):454–60.
82. Tessier-Cloutier B, Clarke AE, Pineau CA, Keeling S, Bissonauth A, Ramsey-Goldman R, et al. What investigations are needed to optimally monitor for malignancies in SLE? *Lupus*. 2015 Jul;24(8):781–7.
83. Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, Manna R, Maoz-Segal R, Kivity S, et al. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2013 Sep;32(9):1301–7.

84. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Salvati D, Gentili M, Antoniazzi S, et al. Human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Epidemiology*. 2014 Jan;25(1):155–6.
85. Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR. Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med*. 1977 Jan;62(1):12–30.
86. Hu W, Chen Y, Wang S, Chen H, Liu Z, Zeng C, et al. Clinical-Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Apr 7;11(4):585–92.
87. Lewis EJ. Chapter 8. Lupus Podocytopathy. In: Lewis EJ, Schwartz MM, Korbet SM, Chan TM, editors. *Lupus Nephritis*, 2nd ed. Oxford University Press; 2010.
88. Oliva-Damaso N, Payan J, Oliva-Damaso E, Pereda T, Bomback AS. Lupus Podocytopathy: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019 Sep;26(5):369–75.
89. Gutierrez S, Petiti JP, De Paul AL, Torres AI, Mukdsi JH. Lupus-related podocytopathy. Could it be a new entity within the spectrum of lupus nephritis? *Nefrologia*. 2012;32(2):245–6.
90. Han TS, Schwartz MM, Lewis EJ. Association of glomerular podocytopathy and nephrotic proteinuria in mesangial lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15(2):71–5.
91. Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jan;16(1):175–9.
92. Shea-Simonds P, Cairns TD, Roufosse C, Cook T, Vyse TJ. Lupus podocytopathy. *Rheumatol Oxf*. 2009 Dec;48(12):1616–8.
93. Wang SF, Chen YH, Chen DQ, Liu ZZ, Xu F, Zeng CH, et al. Mesangial proliferative lupus nephritis with podocytopathy: a special entity of lupus nephritis. *Lupus*. 2018 Feb;27(2):303–11.
94. Hu WX, Chen YH, Bao H, Liu ZZ, Wang SF, Zhang HT, et al. Glucocorticoid with or without additional immunosuppressant therapy for patients with lupus podocytopathy: a retrospective single-center study. *Lupus*. 2015 Sep;24(10):1067–75.
95. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibanez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003 Sep;30(9):1955–9.
96. Donadio JV, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med*. 1978 Nov 23;299(21):1151–5.
97. Gourley MF, Austin HA, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996 Oct 1;125(7):549–57.
98. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone

- improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med.* 2001 Aug 21;135(4):248–57.
99. Steinberg AD, Kaltreider HB, Staples PJ, Goetzl EJ, Talal N, Decker JL. Cyclophosphamide in lupus nephritis: a controlled trial. *Ann Intern Med.* 1971 Aug;75(2):165–71.
100. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):61–4.
101. Rathil M, Goyal A, Jaryal A, Sharma A, Gupta PK, Ramachandran R, et al. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int.* 2016 Jan;89(1):235–42.
102. Li X, Ren H, Zhang Q, Zhang W, Wu X, Xu Y, et al. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transpl.* 2012 Apr;27(4):1467–72.
103. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005 Nov 24;353(21):2219–28.
104. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2008 Oct;19(10):2001–10.
105. Ye F, Wang S, Wang M, Wang H, Guo F, Li G, et al. Clinical analysis of multi-target treatment for complex lupus nephritis. *Am J Transl Res.* 2022;14(1):687–92.
106. Zhang Y, Han H, Chu L. Neuropsychiatric Lupus Erythematosus: Future Directions and Challenges; a Systematic Review and Survey. *Clin Sao Paulo.* 2020;75:e1515.
107. Zhang H, Liu Z, Zhou M, Liu Z, Chen J, Xing C, et al. Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2017 Dec;28(12):3671–8.
108. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019 Jan;95(1):219–31.
109. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2021 May 29;397(10289):2070–80.
110. Arriens C, Teng YKO, Ginzler EM, Parikh SV, Askanase AD, Saxena A, et al. Update on the Efficacy and Safety Profile of Voclosporin: An Integrated Analysis of Clinical Trials in Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res Hoboken.* 2022 Aug 30;

111. Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, Satirapoj B, Santillán AEZ, Levchenko O, et al. Safety and Efficacy of LONG-TERM Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2024 Jan;76(1):59–67.
112. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020 Sep 17;383(12):1117–28.
113. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Contreras G, Teng YKO, Curtis P, et al. Safety and Efficacy of Belimumab in Patients with Lupus Nephritis Open-Label Extension of BLISS-LN Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(11):1620–30.
114. Rovin BH, Furie R, Teng YKO, Contreras G, Malvar A, Yu X, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int.* 2022 Feb;101(2):403–13.
115. Yu X, Chen N, Xue J, Mok CC, Bae SC, Peng X, et al. Efficacy and Safety of Belimumab in Patients With Lupus Nephritis: Subgroup Analyses of a Phase 3 Randomized Trial in the East Asian Population. *Am J Kidney Dis.* 2023 Mar;81(3):294–306 e1.
116. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Lai KN, Li FK. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus.* 2005;14(4):265–72.
117. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ, Collaborative Study G. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan;3(1):46–53.
118. Dall’Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2015 May;67(5):1305–13.
119. Yap DY, Ma MK, Mok MM, Tang CS, Chan TM. Long-term data on corticosteroids and mycophenolate mofetil treatment in lupus nephritis. *Rheumatol Oxf.* 2013 Mar;52(3):480–6.
120. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet.* 1992 Sep 26;340(8822):741–5.
121. Sesso R, Monteiro M, Sato E, Kirsztajn G, Silva L, Ajzen H. A controlled trial of pulse cyclophosphamide versus pulse methylprednisolone in severe lupus nephritis. *Lupus.* 1994 Apr;3(2):107–12.
122. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 29;6:CD002922.

123. Mehra S, Usdadiya JB, Jain VK, Misra DP, Negi VS. Comparing the efficacy of low-dose vs high-dose cyclophosphamide regimen as induction therapy in the treatment of proliferative lupus nephritis: a single center study. *Rheumatol Int.* 2018 Apr;38(4):557–68.
124. Mitwalli AH, Al Wakeel JS, Hurraib S, Aisha A, Al Suwaida A, Alam A, et al. Comparison of high and low dose of cyclophosphamide in lupus nephritis patients: a long-term randomized controlled trial. *Saudi J Kidney Transpl.* 2011 Sep;22(5):935–40.
125. Sabry A, Abo-Zenah H, Medhat T, Sheashaa H, Mahmoud K, El-Huseini A. A comparative study of two intensified pulse cyclophosphamide remission-inducing regimens for diffuse proliferative lupus nephritis: an Egyptian experience. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(1):153–61.
126. El-Shafey EM, Abdou SH, Shareef MM. Is mycophenolate mofetil superior to pulse intravenous cyclophosphamide for induction therapy of proliferative lupus nephritis in Egyptian patients? *Clin Exp Nephrol.* 2010 Jun;14(3):214–21.
127. Mendonca S, Gupta D, Ali S, Gupta P. Mycophenolate mofetil or cyclophosphamide in indian patients with lupus nephritis: Which is better? A single-center experience. *Saudi J Kidney Transpl.* 2017 Oct;28(5):1069–77.
128. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrol Carlton.* 2005 Oct;10(5):504–10.
129. Sedhain A, Hada R, Agrawal RK, Bhattarai GR, Baral A. Low dose mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in the induction therapy of lupus nephritis in Nepalese population: a randomized control trial. *BMC Nephrol.* 2018 Jul 11;19(1):175.
130. Parikh SV, Pendergraft WF, Tumlin JA, Saxena R, Solomons N, Huizinga RB. Treatment of active lupus nephritis with voclosporin: 48 week data from the AURA-LV study [abstract no:4]. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(5):A2.
131. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, Byron M, Ding L, Kanaparthi S, et al. Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jan;73(1):121–31.
132. Liu T, Neuner R, Thompson A, Pottackal G, Petullo D, Liu J, et al. Clinical pharmacology considerations for the approval of belimumab for the treatment of adult patients with active lupus nephritis: A regulatory perspective. *Lupus.* 2022 Apr;31(4):424–32.
133. Mohara A, Perez Velasco R, Praditsitthikorn N, Avihingsanon Y, Teerawattananon Y. A cost-utility analysis of alternative drug regimens for newly diagnosed severe lupus nephritis patients in Thailand. *Rheumatol Oxf.* 2014 Jan;53(1):138–44.
134. Tse KC, Tang CS, Lam MF, Yap DY, Chan TM. Cost comparison between mycophenolate mofetil and cyclophosphamide-azathioprine in the treatment of lupus nephritis. *J Rheumatol.* 2009 Jan;36(1):76–81.

135. Wilson EC, Jayne DR, Dellow E, Fordham RJ. The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis. *Rheumatol Oxf.* 2007 Jul;46(7):1096–101.
136. Mandrik O, Fotheringham J, Ren S, Tice JA, Chapman RH, Stevenson MD, et al. The Cost-Effectiveness of Belimumab and Voclosporin for Patients with Lupus Nephritis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022 Mar;17(3):385–94.
137. Bell CF, Huang SP, Cyhaniuk A, Averell CM. The cost of flares among patients with systemic lupus erythematosus with and without lupus nephritis in the United States. *Lupus.* 2022;32(2):301–9.
138. Meacock R, Dale N, Harrison MJ. The humanistic and economic burden of systemic lupus erythematosus : a systematic review. *Pharmacoeconomics.* 2013 Jan;31(1):49–61.
139. Sahay M, Saivani Y, Ismal K, Vali PS. Mycophenolate versus Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *Indian J Nephrol.* 2018 Feb;28(1):35–40.
140. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatol Oxf.* 2010 Jan;49(1):128–40.
141. Mejia-Vilet JM, Arreola-Guerra JM, Cordova-Sanchez BM, Morales-Buenrostro LE, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. Comparison of Lupus Nephritis Induction Treatments in a Hispanic Population: A Single-center Cohort Analysis. *J Rheumatol.* 2015 Nov;42(11):2082–91.
142. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4):1215–26.
143. Dall’Era M, Solomons N, Federico R, Truman M. Comparison of standard of care treatment with a low steroid and mycophenolate mofetil regimen for lupus nephritis in the ALMS and AURA studies. *Lupus.* 2019 Apr;28(5):591–6.
144. Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, Eberhard BA, Punaro M, Ilowite N, et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res Hoboken.* 2012 Mar;64(3):375–83.
145. Bandhan IH, Islam MN, Ahmad HI, Ahmedullah AK. Outcome of low-dose prednisolone use for the induction of remission in lupus nephritis patients. *Int J Rheum Dis.* 2022 Feb;25(2):121–30.
146. Bharati J, Rathi M, Ramachandran R, Sharma A, Kumar V, Kohli HS, et al. Comparison of Two Steroid Regimens in Induction Therapy of Proliferative Lupus Nephritis: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Nephrol.* 2019 Oct;29(5):373–5.
147. Zeher M, Doria A, Lan J, Aroca G, Jayne D, Boletis I, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus.* 2011 Dec;20(14):1484–93.

148. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, Villar I, Garcia M, Delgado S, et al. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmun Rev.* 2014 Feb;13(2):206–14.
149. Ruiz-Arruza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Ugarte A, Erdozain JG, et al. Restrictive Use of Oral Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus and Prevention of Damage Without Worsening Long-Term Disease Control: An Observational Study. *Arthritis Care Res Hoboken.* 2018 Apr;70(4):582–91.
150. Austin HA, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2009 Apr;20(4):901–11.
151. McKinley A, Park E, Spetie D, Hackshaw KV, Nagaraja S, Hebert LA, et al. Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: an underused therapeutic option. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Nov;4(11):1754–60.
152. Mok CC, Ho CT, Chan KW, Lau CS, Wong RW. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):1003–13.
153. Yee CS, Crabtree N, Skan J, Amft N, Bowman S, Situnayake D, et al. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jan;64(1):111–3.
154. Access Trial Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov;66(11):3096–104.
155. Yee CS, Gordon C, Dostal C, Petera P, Dadoniene J, Griffiths B, et al. EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2004 May;63(5):525–9.
156. Ciancio G, Miller J, Gonwa TA. Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation.* 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S191–200.
157. Alexander S, Fleming DH, Mathew BS, Varughese S, Jeyaseelan V, Tamilarasi V, et al. Pharmacokinetics of concentration-controlled mycophenolate mofetil in proliferative lupus nephritis: an observational cohort study. *Ther Drug Monit.* 2014 Aug;36(4):423–32.
158. Kittanamongkolchai W, Rukrung C, Supasiri T, Lertjirachai I, Somparn P, Chariyavilaskul P, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil for the treatment of severely active lupus nephritis. *Lupus.* 2013 Jun;22(7):727–32.
159. Lertdumrongluk P, Somparn P, Kittanamongkolchai W, Traitanon O, Vadcharavivad S, Avihingsanon Y. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in severe lupus nephritis. *Kidney Int.* 2010 Aug;78(4):389–95.
160. Neumann I, Fuhrmann H, Fang IF, Jaeger A, Bayer P, Kovarik J. Association between mycophenolic acid 12-h trough levels and clinical endpoints in patients with autoimmune disease on mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transpl.* 2008 Nov;23(11):3514–20.

161. van Gelder T, Berden JH, Berger SP. To TDM or not to TDM in lupus nephritis patients treated with MMF? *Nephrol Dial Transpl.* 2015 Apr;30(4):560–4.
162. Rovin BH, Parikh SV, Hebert LA, Chan TM, Mok CC, Ginzler EM, et al. Lupus nephritis: induction therapy in severe lupus nephritis--should MMF be considered the drug of choice? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Jan;8(1):147–53.
163. Sakai R, Kurasawa T, Nishi E, Kondo T, Okada Y, Shibata A, et al. Efficacy and safety of multitarget therapy with cyclophosphamide and tacrolimus for lupus nephritis: a prospective, single-arm, single-centre, open label pilot study in Japan. *Lupus.* 2018 Feb;27(2):273–82.
164. Yang TH, Wu TH, Chang YL, Liao HT, Hsu CC, Tsai CY, et al. Cyclosporine for the treatment of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol.* 2018 Apr;89(4):277–85.
165. Busque S, Cantarovich M, Mulgaonkar S, Gaston R, Gaber AO, Mayo PR, et al. The PROMISE study: a phase 2b multicenter study of voclosporin (ISA247) versus tacrolimus in de novo kidney transplantation. *Am J Transpl.* 2011 Dec;11(12):2675–84.
166. Rovin BH, Parikh SV, Huizinga B, et al. Management of lupus nephritis with voclosporin: an update from a pooled analysis of 534 patients [Abstract PO1917]. *J Am Soc Nephrol.* 2020;Abstract Supplement:P594.
167. van Gelder T, Huizinga RB, Noukens J, et al. Use of therapeutic drug monitoring does not add clinical value for voclosporin in patients with lupus nephritis [Abstract PO1918]. *J Am Soc Nephrol.* 2020;(bstract Supplement):P594.
168. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Siu YP, Tong KH, To CH, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):30–6.
169. Kamanamool N, Ingsathit A, Rattanasiri S, Ngamjanyaporn P, Kasitanont N, Chawanasuntorapoj R, et al. Comparison of disease activity between tacrolimus and mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a randomized controlled trial. *Lupus.* 2018 Apr;27(4):647–56.
170. Mok CC, Ho LY, Ying SKY, Leung MC, To CH, Ng WL. Long-term outcome of a randomised controlled trial comparing tacrolimus with mycophenolate mofetil as induction therapy for active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Aug;79(8):1070–6.
171. Li L, Du Y, Ji J, Gao Y, Shi XQ. Analysis of the safety and efficacy of tacrolimus combined with glucocorticoid in the treatment of lupus nephritis. *Pak J Med Sci.* 2022 Jun;38(5):1285–91.
172. Zhang X, Liu P, Zhang Z. Analysis of the Clinical Effects of the Combination of Mycophenolate Mofetil with Either Tacrolimus or Cyclophosphamide. *Clin Sao Paulo.* 2020;75:e1820.
173. Zheng Z, Zhang H, Peng X, Zhang C, Xing C, Xu G, et al. Effect of Tacrolimus vs Intravenous Cyclophosphamide on Complete or Partial Response in Patients With Lupus Nephritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022 Mar 1;5(3):e224492.

174. van Vollenhoven RF, Navarra SV, Levy RA, Thomas M, Heath A, Lustine T, et al. Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: a Phase III study extension. *Rheumatol Oxf.* 2020 Feb 1;59(2):281–91.
175. Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW, et al. Safety and Efficacy of Belimumab Plus Standard Therapy for Up to Thirteen Years in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jul;71(7):1125–34.
176. Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017 May;69(5):1016–27.
177. Struemper H, Murtaugh T, Gilbert J, Barton ME, Fire J, Groark J, et al. Relative Bioavailability of a Single Dose of Belimumab Administered Subcutaneously by Prefilled Syringe or Autoinjector in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2016 May;5(3):208–15.
178. Yapa SW, Roth D, Gordon D, Struemper H. Comparison of intravenous and subcutaneous exposure supporting dose selection of subcutaneous belimumab systemic lupus erythematosus Phase 3 program. *Lupus.* 2016 Nov;25(13):1448–55.
179. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen SL, et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Feb;66(2):379–89.
180. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T, Jacobson SH, Henriksson EW, van Vollenhoven RF. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Apr;56(4):1263–72.
181. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, Bijl M, Jayne D, Furie RA, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum.* 2013 Sep;65(9):2368–79.
182. Rovin BH, Martinez A, Analia A, Fragoso I, Zuta A, Furie R, et al. A Phase 2 randomized controlled study of obinutuzumab with mycophenolate and corticosteroids in proliferative lupus nephritis. Abstract FR-OR136,. In 2019.
183. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum.* 2012 Nov;64(11):3660–5.
184. Karim MY, Pisoni CN, Khamashta MA. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus--what's hot and what's not! *Rheumatol Oxf.* 2009 Apr;48(4):332–41.
185. Li EK, Tam LS, Zhu TY, Li M, Kwok CL, Li TK, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatol Oxf.* 2009 Aug;48(8):892–8.

186. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr 15;61(4):482–7.
187. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus.* 2009 Aug;18(9):767–76.
188. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug;72(8):1280–6.
189. Furie RA, Rovin BH, Garg JP, Santiago MB, Aroca-Martínez G, Zuta Santillán AE, et al. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2025 Feb 7;
190. Dyadyk AI, Bagriy AE, Yarovaya NF, et al. Results of long-term randomised study of immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous glomerulonephritis [abstract]. *Nephrol Dial Transpl.* 2001;16(6):A64–A64.
191. Grootscholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, van den Wall Bake AW, de Glas-Vos JW, Bijl M, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2006 Aug;70(4):732–42.
192. Wang HY, Cui TG, Hou FF, Ni ZH, Chen XM, Lu FM, et al. Induction treatment of proliferative lupus nephritis with leflunomide combined with prednisone: a prospective multi-centre observational study. *Lupus.* 2008 Jul;17(7):638–44.
193. Zhang M, Qi C, Zha Y, Chen J, Luo P, Wang L, et al. Leflunomide versus cyclophosphamide in the induction treatment of proliferative lupus nephritis in Chinese patients: a randomized trial. *Clin Rheumatol.* 2019 Mar;38(3):859–67.
194. Clark WF, Lindsay RM, Cattran DC, Chodirker WB, Barnes CC, Linton AL. Monthly plasmapheresis for systemic lupus erythematosus with diffuse proliferative glomerulonephritis: a pilot study. *Can Med Assoc J.* 1981 Jul 15;125(2):171–4.
195. Doria A, Piccoli A, Vesco P, Vaccaro E, Marson P, De Silvestro G, et al. Therapy of lupus nephritis. A two-year prospective study. *Ann Med Interne Paris.* 1994;145(5):307–11.
196. Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH, Fichman M, Metzger AL, Schroeder JO, et al. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher.* 1998;13(4):163–6.
197. Clark WF, Williams W, Cattran DC, Balfe JW, Chodirker WB, Koval JJ. A controlled trial of chronic plasma exchange therapy in S.L.E. nephritis [abstract]. *Kidney Int.* 1984;25(1):161.
198. Rovin BH, van Vollenhoven RF, Aranow C, Wagner C, Gordon R, Zhuang Y, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the

- Efficacy and Safety of Treatment With Sirukumab (CNTO 136) in Patients With Active Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Sep;68(9):2174–83.
199. Jayne D, Appel G, Chan TM, et al. LB0003: A randomized controlled study of laquinimod in active lupus nephritis patients in combination with standard of care. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:A164.
200. Jayne D, Rovin B, Mysler EF, Furie RA, Houssiau FA, Trasieva T, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Apr;81(4):496–506.
201. Rovin BH, Caster DJ, Cattaran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 Feb;95(2):281–95.
202. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum.* 1998 May;41(5):831–7.
203. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, Wasko MC, Cash JM, Gallatin A, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis Rheum.* 1995 Aug;38(8):1120–7.
204. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O’Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2004 Mar 4;350(10):971–80.
205. Houssiau FA, D’Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2010 Dec;69(12):2083–9.
206. Kaballo BG, Ahmed AE, Nur MM, Khalid IO, Abu-Aisha H. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for maintenance treatment of lupus nephritis. *Saudi J Kidney Transpl.* 2016 Aug;27(4):717–25.
207. Aragon E, Resontoc LP, Chan YH, Lau YW, Tan PH, Loh HL, et al. Long-term outcomes with multi-targeted immunosuppressive protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus.* 2016 Apr;25(4):399–406.
208. Choi CB, Won S, Bae SC. Outcomes of multitarget therapy using mycophenolate mofetil and tacrolimus for refractory or relapsing lupus nephritis. *Lupus.* 2018 May;27(6):1007–11.
209. Kasitanon N, Boripatkosol P, Louthrenoo W. Response to combination of mycophenolate mofetil, cyclosporin A and corticosteroid treatment in lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Int J Rheum Dis.* 2018 Jan;21(1):200–7.
210. Karasawa K, Uchida K, Kodama M, Moriyama T, Nitta K. Long-term effects of tacrolimus for maintenance therapy of lupus nephritis: a 5-year retrospective study at a single center. *Rheumatol Int.* 2018 Dec;38(12):2271–7.

211. Yap DY, Ma MK, Mok MM, Kwan LP, Chan GC, Chan TM. Long-term data on tacrolimus treatment in lupus nephritis. *Rheumatol Oxf*. 2014 Dec;53(12):2232–7.
212. Yumura W, Suganuma S, Uchida K, Moriyama T, Otsubo S, Takei T, et al. Effects of long-term treatment with mizoribine in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol*. 2005 Jul;64(1):28–34.
213. Zavada J, Sinikka Pesickova S, Rysava R, Horak P, Hrnčir Z, Lukac J, et al. Extended follow-up of the CYCLOFA-LUNE trial comparing two sequential induction and maintenance treatment regimens for proliferative lupus nephritis based either on cyclophosphamide or on cyclosporine A. *Lupus*. 2014;23(1):69–74.
214. Moroni G, Doria A, Mosca M, Alberighi ODC, Ferraccioli G, Todesco S, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2006 Sep;1(5):925–32.
215. Nee R, Rivera I, Little DJ, Yuan CM, Abbott KC. Cost-Utility Analysis of Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine Based Regimens for Maintenance Therapy of Proliferative Lupus Nephritis. *Int J Nephrol*. 2015;2015:917567.
216. Juliao P, Wurst K, Pimenta JM, Gemzoe K, Landy H, Moody MA, et al. Belimumab use during pregnancy: Interim results of the belimumab pregnancy registry. *Birth Defects Res*. 2023 Jan 15;115(2):188–204.
217. Tanaka H, Watanabe S, Aizawa-Yashiro T, Oki E, Kumagai N, Tsuruga K, et al. Long-term tacrolimus-based immunosuppressive treatment for young patients with lupus nephritis: a prospective study in daily clinical practice. *Nephron Clin Pr*. 2012;121(3–4):c165–73.
218. Chen W, Liu Q, Chen W, Tang X, Fu P, Liu F, et al. Outcomes of maintenance therapy with tacrolimus versus azathioprine for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Lupus*. 2012 Aug;21(9):944–52.
219. Yap DYH, Kwan LPY, Ma MKM, Mok MMY, Chan GCW, Chan TM. Preemptive immunosuppressive treatment for asymptomatic serological reactivation may reduce renal flares in patients with lupus nephritis: a cohort study. *Nephrol Dial Transpl*. 2019 Mar 1;34(3):467–73.
220. Yap DYH, Tang C, Ma MKM, Mok MMY, Chan GCW, Kwan LPY, et al. Longterm Data on Disease Flares in Patients with Proliferative Lupus Nephritis in Recent Years. *J Rheumatol*. 2017 Sep;44(9):1375–83.
221. Mathian A, Pha M, Haroche J, Cohen-Aubart F, Hie M, Pineton de Chambrun M, et al. Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Mar;79(3):339–46.
222. Jourde-Chiche N, Costedoat-Chalumeau N, Baumstarck K, Loundou A, Bouillet L, Burtsey S, et al. Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Oct;81(10):1420–7.

223. Yap DYH, Tam CH, Yung S, Wong S, Tang CSO, Mok TMY, et al. Pharmacokinetics and pharmacogenomics of mycophenolic acid and its clinical correlations in maintenance immunosuppression for lupus nephritis. *Nephrol Dial Transpl.* 2018 Sep 11;35(5):810–8.
224. Moroni G, Longhi S, Giglio E, Messa P, Ponticelli C. What happens after complete withdrawal of therapy in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Aug;31(4 Suppl 78):S75-81.
225. Alvarado AS, Malvar A, Lococo B, Alberton V, Toniolo F, Nagaraja HN, et al. The value of repeat kidney biopsy in quiescent Argentinian lupus nephritis patients. *Lupus.* 2014 Jul;23(8):840–7.
226. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, De Rosa G, Fuentes F, Nagaraja HN, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int.* 2018 Oct;94(4):788–94.
227. Malvar A, Alberton V, Lococo B, Ferrari M, Delgado P, Nagaraja HN, et al. Kidney biopsy-based management of maintenance immunosuppression is safe and may ameliorate flare rate in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2020 Jan;97(1):156–62.
228. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med.* 1987 Nov;83(5):877–85.
229. Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, Queffeuilou G, Piette JC, Isnard-Bagnis C, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transpl.* 2002 Oct;17(10):1771–8.
230. Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol.* 2009 Apr;5(4):212–20.
231. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Ng WL, Wong WS. Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus.* 2009 Oct;18(12):1091–5.
232. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int.* 2010 Jan;77(2):152–60.
233. Chan TM, Li FK, Hao WK, Chan KW, Lui SL, Tang S, et al. Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosuppression. *Lupus.* 1999;8(7):545–51.
234. Cramer CH, Mills M, Valentini RP, Smoyer WE, Haftel H, Brophy PD. Clinical presentation and outcome in a cohort of paediatric patients with membranous lupus nephritis. *Nephrol Dial Transpl.* 2007 Dec;22(12):3495–500.
235. Borba EF, Guedes LK, Christmann RB, Figueiredo CP, Goncalves CR, Bonfa E. Mycophenolate mofetil is effective in reducing lupus glomerulonephritis proteinuria. *Rheumatol Int.* 2006 Oct;26(12):1078–83.

236. Spetie DN, Tang Y, Rovin BH, Nadasdy T, Nadasdy G, Pesavento TE, et al. Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2004 Dec;66(6):2411–5.
237. Tse KC, Lam MF, Tang SC, Tang CS, Chan TM. A pilot study on tacrolimus treatment in membranous or quiescent lupus nephritis with proteinuria resistant to angiotensin inhibition or blockade. *Lupus.* 2007;16(1):46–51.
238. Chen W, Tang X, Liu Q, Chen W, Fu P, Liu F, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2011 Feb;57(2):235–44.
239. Szeto CC, Kwan BC, Lai FM, Tam LS, Li EK, Chow KM, et al. Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatol Oxf.* 2008 Nov;47(11):1678–81.
240. Yap DY, Yu X, Chen XM, Lu F, Chen N, Li XW, et al. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. *Nephrol Carlton.* 2012 May;17(4):352–7.
241. Chavarot N, Verhelst D, Pardon A, Caudwell V, Mercadal L, Sacchi A, et al. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: A multicenter retrospective study. *Med Baltim.* 2017 Jul;96(27):e7429.
242. Arriens C, Polyakova S, Adzerikho I, Randhawa S, Solomons N. OP0277 Aurora phase 3 study demonstrates voclosporin statistical superiority over standard of care in lupus nephritis (LN). *BMJ Publishing Group Ltd*; 2020.
243. Saxena A, Caster D, Almaani S, et al. Long-term use of voclosporin in patients with Class V lupus nephritis: Results from the AURORA 2 Continuation Study. Abstract Number 0355, ACR Convergence 2022. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(Suppl 9).
244. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec;50(12):3934–40.
245. Korbet SM, Lewis EJ, Collaborative Study G. Severe lupus nephritis: the predictive value of a $\geq 50\%$ reduction in proteinuria at 6 months. *Nephrol Dial Transpl.* 2013 Sep;28(9):2313–8.
246. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group.* *Am J Kidney Dis.* 2000 May;35(5):904–14.
247. Tamirou F, D’Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):526–31.

248. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, Mackay M, Rovin B, Cervera R, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000123.
249. Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, Daffre D, Lopes AC, Borba EF, et al. Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus Sci Med.* 2017;4(1):e000213.
250. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, Drosos AA, Skopouli FN, Boletis JN, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int.* 2000 Jan;57(1):258–64.
251. Touma Z, Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment. *J Rheumatol.* 2014 Apr;41(4):688–97.
252. Dall'Era M, Stone D, Levesque V, Cisternas M, Wofsy D. Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide. *Arthritis Care Res Hoboken.* 2011 Mar;63(3):351–7.
253. Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Factors associated with refractory renal disease in patients with systemic lupus erythematosus: the role of patient nonadherence. *Arthritis Care Res.* 2000 Dec;13(6):406–8.
254. Costedoat-Chalumeau N, Pouchot J, Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Leroux G, Marra D, et al. Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Best Pr Res Clin Rheumatol.* 2013 Jun;27(3):329–40.
255. Marengo MF, Waimann CA, de Achaval S, Zhang H, Garcia-Gonzalez A, Richardson MN, et al. Measuring therapeutic adherence in systemic lupus erythematosus with electronic monitoring. *Lupus.* 2012 Oct;21(11):1158–65.
256. Petri M, Perez-Gutthann S, Longenecker JC, Hochberg M. Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status. *Am J Med.* 1991 Oct;91(4):345–53.
257. Rivera F, Merida E, Illescas ML, Lopez-Rubio E, Frutos MA, Garcia-Frias P, et al. Mycophenolate in refractory and relapsing lupus nephritis. *Am J Nephrol.* 2014;40(2):105–12.
258. Bang SY, Lee CK, Kang YM, Kim HA, Suh CH, Chung WT, et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:565039.
259. Contis A, Vanquaethem H, Truchetet ME, Couzi L, Rigotherier C, Richez C, et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: a chart review. *Clin Rheumatol.* 2016 Feb;35(2):517–22.

260. Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martinez-Berriotxo A, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev.* 2012 Mar;11(5):357–64.
261. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, Soto-Vega E, Beltran-Castillo A, Jimenez-Hernandez M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus.* 2010 Feb;19(2):213–9.
262. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, Ceccarelli F, Conti F, De Vita S, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Aug;33(4):449–56.
263. Iwata S, Saito K, Hirata S, Ohkubo N, Nakayamada S, Nakano K, et al. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018 Apr;27(5):802–11.
264. Koike R, Harigai M, Atsumi T, Amano K, Kawai S, Saito K, et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2009;19(4):351–7.
265. Kotagiri P, Martin A, Hughes P, Becker G, Nicholls K. Single-dose rituximab in refractory lupus nephritis. *Intern Med J.* 2016 Aug;46(8):899–901.
266. Melander C, Sallee M, Trolliet P, Candon S, Belenfant X, Daugas E, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar;4(3):579–87.
267. Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol.* 2016;26(1):80–6.
268. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopulos O, Portales-Perez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R83.
269. Weidenbusch M, Rommele C, Schrotte A, Anders HJ. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transpl.* 2013 Jan;28(1):106–11.
270. Alshaiki F, Obaid E, Almuallim A, Taha R, El-Haddad H, Almoallim H. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol.* 2018 Jul;5(2):118–26.
271. Ostendorf L, Burns M, Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, et al. Targeting CD38 with Daratumumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020 Sep 17;383(12):1149–55.
272. Roccatello D, Fenoglio R, Caniggia I, Kamgaing J, Naretto C, Cecchi I, et al. Daratumumab monotherapy for refractory lupus nephritis. *Nat Med.* 2023 Aug;29(8):2041–7.

273. Fei Y, Wu Q, Zhang W, Chen H, Hou Y, Xu D, et al. Low-dose tacrolimus in treating lupus nephritis refractory to cyclophosphamide: a prospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Feb;31(1):62–8.
274. Jesus D, Rodrigues M, da Silva JAP, Ines L. Multitarget therapy of mycophenolate mofetil and cyclosporine A for induction treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus*. 2018 Jul;27(8):1358–62.
275. Mok CC, To CH, Yu KL, Ho LY. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: a 12-month prospective study. *Lupus*. 2013 Oct;22(11):1135–41.
276. Ogawa H, Kameda H, Amano K, Takeuchi T. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus*. 2010 Feb;19(2):162–9.
277. Sheikholeslami M, Hajjalilo M, Rasi Hashemi SS, Malek Mahdavi A, Gojazadeh M, Khabbazi A. Low dose cyclosporine A in the treatment of resistant proliferative lupus nephritis. *Mod Rheumatol*. 2018 May;28(3):523–9.
278. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2124–32.
279. Alexander T, Krönke J, Cheng Q, Keller U, Krönke G. Teclistamab-Induced Remission in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2024 Sep 5;391(9):864–6.
280. Arriens C, Chen S, Karp DR, Saxena R, Sambandam K, Chakravarty E, et al. Prognostic significance of repeat biopsy in lupus nephritis: Histopathologic worsening and a short time between biopsies is associated with significantly increased risk for end stage renal disease and death. *Clin Immunol*. 2017 Dec;185:3–9.
281. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transpl*. 2007 Sep;22(9):2531–9.
282. Mosca M, Bencivelli W, Neri R, Pasquariello A, Batini V, Puccini R, et al. Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2002 Apr;61(4):1502–9.
283. Parikh SV, Nagaraja HN, Hebert L, Rovin BH. Renal flare as a predictor of incident and progressive CKD in patients with lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Feb;9(2):279–84.
284. Morris HK, Canetta PA, Appel GB. Impact of the ALMS and MAINTAIN trials on the management of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transpl*. 2013 Jun;28(6):1371–6.
285. Hanaoka H, Iida H, Kiyokawa T, Takakuwa Y, Kawahata K. Early achievement of deep remission predicts low incidence of renal flare in lupus nephritis class III or IV. *Arthritis Res Ther*. 2018 May 2;20(1):86.

286. Mejia-Vilet JM, Parikh SV, Song H, Fadda P, Shapiro JP, Ayoub I, et al. Immune gene expression in kidney biopsies of lupus nephritis patients at diagnosis and at renal flare. *Nephrol Dial Transpl.* 2019 Jul 1;34(7):1197–206.
287. Ioannidis JP, Katsifis GE, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002 Oct;29(10):2129–35.
288. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus.* 2004;13(9):673–8.
289. Parikh SV, Alvarado A, Malvar A, Rovin BH. The Kidney Biopsy in Lupus Nephritis: Past, Present, and Future. *Semin Nephrol.* 2015 Sep;35(5):465–77.
290. Bootsma H, Spronk P, Derksen R, de Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1995 Jun 24;345(8965):1595–9.
291. Tseng CE, Buyon JP, Kim M, Belmont HM, Mackay M, Diamond B, et al. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Nov;54(11):3623–32.
292. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017 Apr;4(4):e157–64.
293. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014 Aug 14;371(7):654–66.
294. Ahmed S, Siddiqui RK, Siddiqui AK, Zaidi SA, Cervia J. HIV associated thrombotic microangiopathy. *Postgrad Med J.* 2002 Sep;78(923):520–5.
295. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Feb 7;13(2):300–17.
296. Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M, Besbas N, Frieling M, et al. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014 Oct;29(10):1967–78.
297. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016 Jan;31(1):15–39.
298. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012 Aug;158(3):323–35.
299. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic

- thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*. 1991 Aug 8;325(6):393–7.
300. von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher*. 2002 Aug;6(4):320–8.
301. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ, Haemostasis, Thrombosis Task Force BC for S in H. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol*. 2003 Feb;120(4):556–73.
302. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*. 1991 Aug 8;325(6):398–403.
303. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provot F, Malot S, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med*. 2012 Jan;40(1):104–11.
304. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol*. 2007 Feb;136(3):451–61.
305. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2011 Aug 18;118(7):1746–53.
306. Westwood JP, Thomas M, Alwan F, McDonald V, Benjamin S, Lester WA, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv*. 2017 Jun 27;1(15):1159–66.
307. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2016 Feb 11;374(6):511–22.
308. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):335–46.
309. Tektonidou MG. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: From Pathogenesis to Treatment. *Front Immunol*. 2018;9:1181.
310. Sciascia S, Yazdany J, Dall’Era M, Fenoglio R, Radin M, Aggarwal I, et al. Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: a multicentre cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):1004–6.
311. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018 Oct;17(10):1011–21.

312. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018 Sep 27;132(13):1365–71.
313. Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 May;28(3):218–27.
314. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016 Jun;31(3):149–62.
315. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gomez-Puerta JA, Ramos-Casals M, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2568–76.
316. Dioszegi A, Tarr T, Nagy-Vincze M, Nanasy-Vass M, Veisz R, Bidiga L, et al. Microthrombotic renal involvement in an SLE patient with concomitant catastrophic antiphospholipid syndrome: the beneficial effect of rituximab treatment. *Lupus*. 2018 Aug;27(9):1552–8.
317. Rymarz A, Niemczyk S. The complex treatment including rituximab in the Management of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome with renal involvement. *BMC Nephrol*. 2018 Jun 8;19(1):132.
318. Guillot M, Rafat C, Buob D, Coppo P, Jamme M, Rondeau E, et al. Eculizumab for catastrophic antiphospholipid syndrome-a case report and literature review. *Rheumatol Oxf*. 2018 Nov 1;57(11):2055–7.
319. Ruffatti A, Tarzia V, Fedrigo M, Calligaro A, Favaro M, Macor P, et al. Evidence of complement activation in the thrombotic small vessels of a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome treated with eculizumab. *Autoimmun Rev*. 2019 May;18(5):561–3.
320. Tinti MG, Carnevale V, Inglese M, Molinaro F, Bernal M, Migliore A, et al. Eculizumab in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Clin Exp Med*. 2019 Aug;19(3):281–8.
321. Angioi A, Fervenza FC, Sethi S, Zhang Y, Smith RJ, Murray D, et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney Int*. 2016 Feb;89(2):278–88.
322. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017 Mar;91(3):539–51.
323. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 6;368(23):2169–81.

324. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015 May;87(5):1061–73.
325. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar N. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol.* 2019 Nov;34(11):2261–77.
326. Cavero T, Rabasco C, Lopez A, Roman E, Avila A, Sevillano A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transpl.* 2017 Mar 1;32(3):466–74.
327. Cao M, Leite BN, Ferreira T, Calvo M, Fernandez C, Alonso A, et al. Eculizumab Modifies Outcomes in Adults with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome with Acute Kidney Injury. *Am J Nephrol.* 2018;48(3):225–33.
328. de Holanda MI, Porto LC, Wagner T, Christiani LF, Palma LMP. Use of eculizumab in a systemic lupus erythematosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clin Rheumatol.* 2017 Dec;36(12):2859–67.
329. Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Aug;49(1):74–83.
330. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood.* 2006 Aug 15;108(4):1267–79.
331. Loirat C, Sonsino E, Hinglais N, Jais JP, Landais P, Fermanian J. Treatment of the childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma. A multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol.* 1988 Jul;2(3):279–85.
332. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009 Apr;24(4):687–96.
333. Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, Copelovitch L. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Res.* 2014 May;3(2):34–45.
334. Reid VL, Mullan A, Erwig LP. Rapid recovery of membrane cofactor protein (MCP; CD46) associated atypical haemolytic uraemic syndrome with plasma exchange. *BMJ Case Rep.* 2013 Sep 4;2013:bcr2013200980.
335. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Lu S, Reeves E, Petri M, et al. Kidney Outcomes and Risk Factors for Nephritis (Flare/De Novo) in a Multiethnic Cohort of Pregnant Patients with Lupus. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun 7;12(6):940–6.
336. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Aug;199(2):127 e1-6.

337. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):476–85.
338. Kroese SJ, de Hair MJH, Limper M, Lely AT, van Laar JM, Derksen R, et al. Hydroxychloroquine Use in Lupus Patients during Pregnancy Is Associated with Longer Pregnancy Duration in Preterm Births. *J Immunol Res*. 2017;2017:2810202.
339. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Feb;216(2):121-128 e2.
340. Xu TT, Zhou F, Deng CY, Huang GQ, Li JK, Wang XD. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens Greenwich*. 2015 Jul;17(7):567–73.
341. Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatol Oxf*. 2023 Apr 3;62(4):e48–88.
342. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2007 Sep 6;357(10):977–86.
343. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res Hoboken*. 2012 Dec;64(12):1787–93.
344. Wenderfer SE, Ruth NM, Brunner HI. Advances in the care of children with lupus nephritis. *Pediatr Res*. 2017 Mar;81(3):406–14.
345. Chandar J, Gomez-Marin O, del Pozo R, Sanders L, Montane B, Abitbol C, et al. Role of routine urinalysis in asymptomatic pediatric patients. *Clin Pediatr Phila*. 2005 Feb;44(1):43–8.
346. Sebestyen JF, Alon US. The teenager with asymptomatic proteinuria: think orthostatic first. *Clin Pediatr Phila*. 2011 Mar;50(3):179–82.
347. Chan EY, Yap DY, Wong WT, Wong WH, Wong SW, Lin KY, et al. Long-Term Outcomes of Children and Adolescents With Biopsy-Proven Childhood-Onset Lupus Nephritis. *Kidney Int Rep*. 2023 Jan;8(1):141–50.
348. O'Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Lafayette RA, Winkelmayer WC. Kidney Transplantation Outcomes across GN Subtypes in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Feb;28(2):632–44.
349. Park ES, Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Renal outcome after kidney-transplantation in Korean patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2018 Mar;27(3):461–7.

350. Jorge A, Wallace ZS, Lu N, Zhang Y, Choi HK. Renal Transplantation and Survival Among Patients With Lupus Nephritis: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019 Feb 19;170(4):240–7.
351. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, Wang Z, Baird B, Barenbaum L, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transpl.* 2005 Jan;20(1):167–75.
352. Plantinga LC, Patzer RE, Drenkard C, Kramer MR, Klein M, Lim SS, et al. Association of time to kidney transplantation with graft failure among U.S. patients with end-stage renal disease due to lupus nephritis. *Arthritis Care Res Hoboken.* 2015 Apr;67(4):571–81.
353. Cheigh JS, Kim H, Stenzel KH, Tapia L, Sullivan JF, Stubenbord W, et al. Systemic lupus erythematosus in patients with end-stage renal disease: long-term follow-up on the prognosis of patients and the evolution of lupus activity. *Am J Kidney Dis.* 1990 Sep;16(3):189–95.
354. Contreras G, Mattiazzi A, Guerra G, Ortega LM, Tozman EC, Li H, et al. Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Jul;21(7):1200–7.
355. Pham PT, Pham PC. Graft loss due to recurrent lupus nephritis in living-related kidney donation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Sep;6(9):2296–9.
356. Ponticelli C, Moroni G, Glassock RJ. Recurrence of secondary glomerular disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 May;6(5):1214–21.
357. Bataille S, Burtey S, Decourt A, Frere C, Henneuse A, Aillaud MF, et al. [Antiphospholipids antibodies and hemodialysis: a frequent association linked to arteriovenous fistula thrombosis]. *Nephrol Ther.* 2015 Feb;11(1):27–33.
358. Morales JM, Serrano M, Martinez-Flores JA, Perez D, Serrano A. Antiphospholipid Syndrome and Renal Allograft Thrombosis. *Transplantation.* 2019 Mar;103(3):481–6.
359. Wagenknecht DR, Fastenau DR, Torry RJ, Becker DG, LeFor WM, Carter CB, et al. Risk of early renal allograft failure is increased for patients with antiphospholipid antibodies. *Transpl Int.* 2000;13 Suppl 1:S78-81.

Kapitel 12

Anti-glomeruläre Basalmembran-Antikörper-vermittelte Glomerulonephritis (anti-GBM-GN)

Kapitel 12 Anti-glomeruläre Basalmembran-Antikörper-vermittelte Glomerulonephritis (anti-GBM-GN)

Inhalt von Kapitel 12

12.0	Empfehlungen.....	12-2
12.1	Diagnose der Anti-GBM Glomerulonephritis	12-2
12.2	Therapie.....	12-4
12.3	Transplantation.....	12-8
12.4	Forschungsempfehlungen	12-8
12.5	Literatur	12-9

Dieses Kapitel behandelt die Diagnostik und Therapie der anti-glomerulären Basalmembran-Antikörper vermittelten Glomerulonephritis. Zugrunde gelegt wurden die Empfehlungen der Leitlinie von KDIGO 2021. Den Empfehlungen wurde Literatur aus einer Recherche von Leitlinien/systematischen Reviews/Metaanalysen zugrunde gelegt.

Die Anti-glomeruläre Basalmembran (GBM)-Antikörper-GN ist eine seltene glomeruläre Autoimmunerkrankung mit einer Inzidenz von 0,5-1 pro Million Einwohner. Sie wird durch Autoantikörper gegen die nicht-kollagene Domäne der $\alpha 3$ -Kette des Typ-IV-Kollagens verursacht. Die Anti-GBM-GN kann entweder als isolierte Nierenkrankheit oder als pulmorenales Syndrom (Goodpasture-Syndrom) auftreten. Bei der Anti-GBM-GN handelt es sich in der Regel um eine rapid progressive GN, bei der bei etwa 80 % der Patienten die Hälfte oder mehr der Glomeruli Halbmonde aufweisen (1). Das Goodpasture-Syndrom tritt bei 40-60 % der Patienten auf. Die Nierenbeteiligung kann von einer massiven, potenziell tödlichen Lungenblutung begleitet sein (2). Die Anti-GBM-Erkrankung mit Lungenbeteiligung tritt häufiger bei Männern (etwa 80 %) und typischerweise in der zweiten Lebensdekade auf (3). Die isolierte Anti-GBM-GN kommt nicht eindeutig überwiegend bei Männern vor und kann auch bei älteren Menschen auftreten (4). Unbehandelt hat die Anti-GBM-Erkrankung eine sehr hohe Morbidität und Mortalität, wobei fast alle Patienten ein Nierenversagen erleiden. Bei Patienten mit Goodpasture-Syndrom lag die Sterblichkeitsrate vor Einführung der Immunsuppression bei 96 % und trotz der Behandlung mit Immunsuppression bei 47 % (5). Die meisten Patienten starben an respiratorischer Insuffizienz (3). Der Eckpfeiler der Behandlung ist die schnelle Entfernung der hoch-pathogenen Autoantikörper und die Unterdrückung ihrer Nachproduktion, um weitere Nieren- und Lungenschäden zu verhindern. Dieses Kapitel enthält Behandlungsempfehlungen für Erwachsene (≥ 18 Jahre), die eine Anti-GBM-GN mit oder ohne Lungenbeteiligung haben.

12.0 Empfehlungen

12.1	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Die Diagnose einer anti-glomerulären Basalmembran (GBM)-Erkrankung soll unverzüglich bei allen Patienten mit Verdacht auf RPGN evaluiert werden (Abbildung 1).	
12.2	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei allen Patienten mit Anti-GBM-GN soll die Einleitung einer Immunsuppression mit Cyclophosphamid, Glukokortikoiden und Plasmapherese erfolgen. Besteht bei Erstvorstellung bereits Dialysepflicht, der Nachweis von 100 % Halbmonden oder >50 % globale Glomerulosklerose in einer adäquaten Biopsie und es liegt <u>keine</u> Lungenbeteiligung vor, dann soll keine immunsuppressive Therapie durchgeführt werden.	
12.3	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	1. Die Behandlung der Anti-GBM-Erkrankung sollte bei Verdacht (d.h. vor definitiver Bestätigung der Diagnose) unverzüglich eingeleitet werden. 2. Der Plasmaaustausch sollte so lange durchgeführt werden, bis keine Anti-GBM-Antikörper Titer mehr nachweisbar sind (siehe Tabelle 1). 3. Cyclophosphamid oral sollte für 3 Monate und Glucocorticoide für etwa 6 Monate verabreicht werden (siehe Tabelle 1) 4. Eine Erhaltungstherapie der Anti-GBM-Erkrankung ist in der Regel nicht erforderlich 5. Patienten mit GN, die Anti-GBM- und ANCA-positiv sind, sollten mit einer Erhaltungstherapie wie bei Patienten mit AAV behandelt werden 6. Bei refraktärer Anti-GBM-Erkrankung kann Rituximab erwogen werden. 7. Bei Anti-GBM-Erkrankung kann Imlifidase (Einzeldosis) erwogen werden.	
12.4	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Eine Nierentransplantation bei Patienten mit Nierenversagen aufgrund einer Anti-GBM-GN sollte verschoben werden bis Anti-GBM-Antikörper ≥6 Monate lang nicht mehr nachweisbar sind.	

12.1 Diagnose der Anti-GBM Glomerulonephritis

12.1	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Die Diagnose einer anti-glomerulären Basalmembran (GBM)-Erkrankung soll unverzüglich bei allen Patienten mit Verdacht auf RPGN evaluiert werden (Abbildung 1).	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

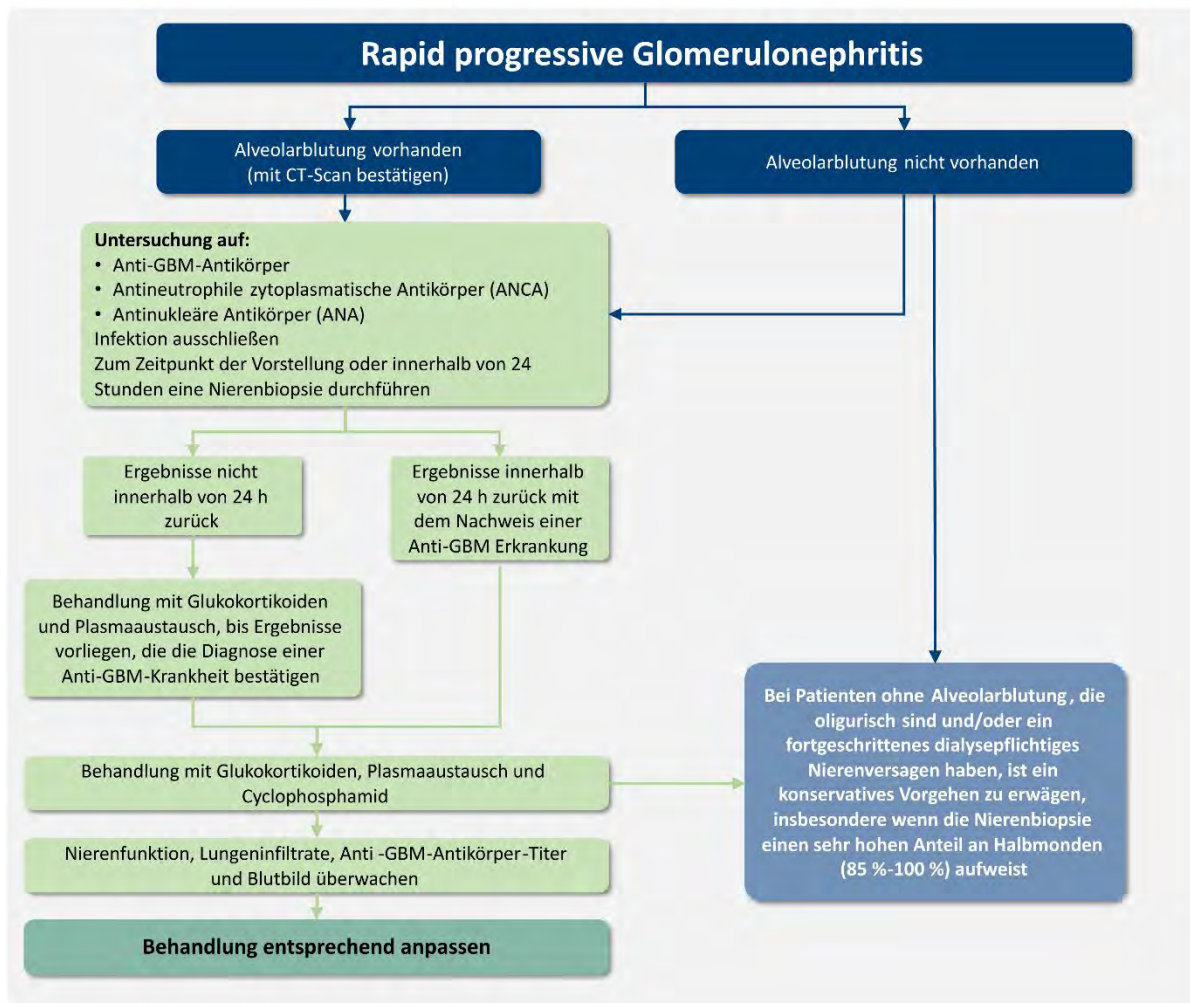


Abbildung 1. Diagnose und Therapie der Anti-GBM-GN. CT, Computertomographie; GBM, glomeruläre Basalmembran.

Bei Patienten mit Verdacht auf RPGN sollte dringend ein serologischer Test auf das Vorliegen von Anti-GBM-Antikörpern mit enzymatischen Immunoassays durchgeführt werden. Die Immunoassays für Anti-GBM-Antikörper können bei bis zu 10 % der Patienten negativ sein. Bei diesen Patienten kann die Diagnose nur durch eine Nierenbiopsie gestellt werden, die lineare IgG-Ablagerungen entlang der GBM zeigt (2,6). Die Diagnose einer diffusen alveolären Blutung wird in der Regel klinisch gestellt und durch eine hochauflösende CT-Untersuchung bestätigt. Eine Bronchoskopie und ein Lungenfunktionstest können nützlich sein, sind aber oft unnötig und können bei kritisch kranken und instabilen Patienten schwierig durchzuführen sein. Die Diagnose sollte unverzüglich gestellt und der Befund der Nierenbiopsie sollte vom Pathologen noch am Tag der Biopsie mitgeteilt werden (Abbildung 1).

12.2 Therapie

12.2	Empfehlung	Geprüft 2024
Empfehlungsgrad: A ↑ ↑	Bei allen Patienten mit Anti-GBM-GN soll die Einleitung einer Immunsuppression mit Cyclophosphamid, Glukokortikoiden und Plasmapherese erfolgen. Besteht bei Erstvorstellung bereits Dialysepflicht, der Nachweis von 100 % Halbmonden oder >50 % globale Glomerulosklerose in einer adäquaten Biopsie und es liegt <u>keine</u> Lungenbeteiligung vor, dann soll keine immunsuppressive Therapie durchgeführt werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021	
Qualität der Evidenz: niedrig ⊕⊕⊖⊖	KDIGO 2021 [Tabelle S64]	
	Konsensstärke: 100 %	

Diese Empfehlung legt einen relativ hohen Wert auf die Verhinderung der Sterblichkeit und des weiteren Verlusts der Nierenfunktion und einen relativ niedrigen Wert auf die potenziellen unerwünschten Ereignisse, die bei der empfohlenen intensiven Immunsuppression auftreten können. Angesichts der einheitlich schlechten Prognose einer unbehandelten Erkrankung ist zu erwarten, dass sich fast jeder Patient und Arzt für dieses Behandlungsschema entscheidet.

Wichtige Informationen

Abwägung von Nutzen und Schaden. Eine unbehandelte Anti-GBM-Erkrankung ist mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden. Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass die frühe Sterblichkeit bei Anti-GBM-Erkrankung durch Plasmaaustausch und Immunsuppression von 47 % (3) auf 8,5 % gesunken ist (4), und die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Behandlung liegt derzeit bei über 90 % (7). Im Gegensatz dazu hat sich die Nieren-Überlebensrate mit Plasmaaustausch und Immunsuppression zwar verbessert, ist aber nach wie vor relativ gering, was zum Teil auf die verzögerte Diagnose und den verzögerten Beginn der Behandlung zurückzuführen ist. Seit 2007 hat sich die 5-Jahres-Überlebensrate der behandelten Patienten von etwa 25 % auf 50 % verbessert, was wahrscheinlich sowohl auf eine frühere Diagnose als auch auf einen höheren Anteil von Patienten zurückzuführen ist, die mit Plasmaaustausch behandelt werden (7,8).

Der Plasmaaustausch in Kombination mit einer Immunsuppression ist lebensrettend und trägt dazu bei, ein Nierenversagen bei Patienten zu verhindern.

Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören Infektionen im Zusammenhang mit Immunsuppression und Blutungen nach dem Plasmaaustausch. Die Verabreichung von gefrorenem Frischplasma (FFP) nach dem Plasmaaustausch kann angezeigt sein, insbesondere bei Patienten mit Alveolarblutungen und nach einer Nierenbiopsie.

Sicherheit der Evidenz. Die Evidenz basiert hauptsächlich auf dem Vergleich von behandelten Patienten mit historischen Kontrollen; es gab nur eine RCT, die von sehr geringer Qualität ist. Das ERT hat keine systematische Überprüfung von Beobachtungsstudien vorgenommen. Die von der Arbeitsgruppe identifizierten Beobachtungsstudien zeigen jedoch, dass Patienten, die mit Immunsuppression und Plasmaaustausch behandelt werden, im Vergleich zu Patienten, die unvollständig oder gar nicht behandelt werden, einen starken Nutzen in Bezug auf Mortalität und Nieren haben. Aus diesen Gründen wurde die Qualität der Evidenz insgesamt als niedrig eingestuft.

Eine kleine RCT (n = 17) verglich den Plasmaaustausch mit der Standardbehandlung bei Patienten mit Anti-GBM-Erkrankung (ergänzende Tabelle S64 (9)). Die Qualität der Evidenz für kritische Endpunkte (Gesamtmortalität, Nierenversagen und Infektionen) war aufgrund von Studieneinschränkungen (unklare Randomisierung und Methoden zur Verblindung der Zuteilung) und sehr großer Ungenauigkeit sehr niedrig (nur eine Studie mit wenigen Patienten und sehr breiten KI, was auf eine geringe Sicherheit des Effekts hindeutet). Andere Endpunkte, wie z. B. Anti-GBM-Antikörper, wurden nicht als kritische und wichtige Endpunkte für die Leitlinie angesehen.

Werte und Präferenzen. Da eine unbehandelte Anti-GBM-GN und das Goodpasture-Syndrom mit einem hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko (Nierenversagen) verbunden sind, würden sich wahrscheinlich alle Patienten und Ärzten für eine Behandlung mit einer aggressiven immunsuppressiven Therapie entscheiden.

Ressourcenverbrauch und Kosten. Die Behandlung der Anti-GBM-Erkrankung und des Goodpasture-Syndroms ist teuer und ressourcenintensiv. Patienten mit Verdacht auf eine Anti-GBM-Krankheit benötigen im Idealfall ein spezialisiertes Zentrum mit Intensivpflege, Plasmaaustausch, Nephropathologie und akuter Hämodialyse. Die Kosten werden bis zu einem gewissen Grad ausgeglichen, wenn die Behandlung zum Erhalt der Nierenfunktion führt und die Patienten keine langfristige Nierenersatztherapie benötigen.

Überlegungen zur Umsetzung. Die Behandlung der Anti-GBM-Krankheit sollte bei den meisten Patienten so rasch wie möglich begonnen werden. Bei Patienten mit bestimmten klinischen und pathologischen Bedingungen ist die Chance auf Wiederherstellung und Erhalt der Nierenfunktion jedoch gering. Die Wiederherstellung der Nierenfunktion beträgt nur etwa 5 % bei Patienten mit einem hohen Anteil an Halbmonden (85-100 %) in der Nierenbiopsie, Oligurie und/oder dialysepflichtiger Nierenkrankheit (10). Bei diesen Patienten sollte die Entscheidung über die Einleitung einer Therapie mit geringer Chance auf eine Erholung der Nierenfunktion einer intensiven Immunsuppression mit potenziellen Nebenwirkungen gegenübergestellt werden. Eine Behandlung ist bei diesen Patienten jedoch notwendig, wenn sie eine Lungenblutung haben.

Die Anti-GBM-Erkrankung tritt häufiger bei kaukasischen Patienten auf. Bei chinesischen Patienten kommt die Erkrankung häufiger bei älteren Menschen vor (11). Lungenbeteiligungen treten häufiger bei Rauchern auf (12). Die Lungenbeteiligung kann mit besserem renalem Outcome assoziiert sein, wahrscheinlich aufgrund der früheren Diagnosestellung der Erkrankung bei Lungenbeteiligung (13). Das pulmorenale Syndrom tritt häufiger bei jungen Männern auf; eine isolierte Anti-GBM-Nephritis kann bei älteren Menschen und mit geringerer männlicher Prävalenz auftreten.

Begründung. Ziel der Behandlung ist es, die Nierenentzündung zu unterdrücken, die zirkulierenden pathogenen Autoantikörper zu entfernen (durch Plasmaaustausch) und die Bildung der Autoantikörper zu unterdrücken (durch Immunsuppression). Mit dieser Behandlung können fortschreitende Nierenschäden verhindert werden, jedoch können bereits bestehende chronische Nierenschäden nicht rückgängig gemacht werden. Die Behandlung führt in der Regel zu einem Sistieren der Alveolarblutung.

Die Bildung von Anti-GBM-Antikörpern sistiert nach einigen Monaten spontan und bei Patienten, die mit Plasmaaustausch und Immunsuppression behandelt werden, innerhalb weniger Wochen. Rezidive sind selten (meist bei Rauchern) und eine langfristige Erhaltung der Immunsuppression ist in der Regel nicht erforderlich. Wenn die Anti-GBM-Antikörper dauerhaft negativ sind, ist eine Nierentransplantation mit einer sehr geringen Rezidivquote verbunden.

12.3	Empfehlung	Modifiziert 2024
EK	1. Die Behandlung der Anti-GBM-Erkrankung sollte bei Verdacht (d.h. vor definitiver Bestätigung der Diagnose) unverzüglich eingeleitet werden. 2. Der Plasmaaustausch sollte so lange durchgeführt werden, bis keine Anti-GBM-Antikörper Titer mehr nachweisbar sind (siehe Tabelle 1). 3. Cyclophosphamid oral sollte für 3 Monate und Glucocorticoide für etwa 6 Monate verabreicht werden (siehe Tabelle 1) 4. Eine Erhaltungstherapie der Anti-GBM-Erkrankung ist in der Regel nicht erforderlich 5. Patienten mit GN, die Anti-GBM- und ANCA-positiv sind, sollten mit einer Erhaltungstherapie wie bei Patienten mit AAV behandelt werden 6. Bei refraktärer Anti-GBM-Erkrankung kann Rituximab erwogen werden. 7. Bei Anti-GBM-Erkrankung kann Imlifidase (Einzeldosis) erwogen werden.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

Tabelle 1. Behandlung der Anti-GBM-GN.

Intervention	Dosierung	Dauer der Behandlung
Plasmaaustausch	• 40-50 ml/kg ideales Körpergewicht täglich gegen 5% Albumin austauschen • Zugabe von gefrorenem Frischplasma am Ende des Plasmaaustauschs bei Patienten mit Alveolarblutungen und/oder nach einer Nierenbiopsie	Bis zirkulierende Anti-GBM-Antikörper nicht mehr nachgewiesen werden können; in der Regel 14 Tage
Cyclophosphamid	• 2-3 mg/kg oral (bei Patienten >55 Jahre auf 2 mg/kg reduzieren); die Erfahrungen mit intravenösem Cyclophosphamid in Pulsform sind begrenzt und die Wirksamkeit ist unsicher • Die Cyclophosphamid-Dosierung sollte bei Leukopenie reduziert (oder die Behandlung unterbrochen) werden. • Bei Patienten, die Cyclophosphamid nicht vertragen (oder nicht darauf ansprechen), kann Rituximab oder Mycophenolatmofetil versucht werden, aber die Erfahrungen sind begrenzt und die Wirksamkeit ungewiss	3 Monate
Glucokortikoide	• Methylprednisolon kann anfangs bis zu 1000 mg/d an 3 aufeinanderfolgenden Tagen gegeben werden. • Prednison 1 mg/kg per os • Bis Woche 6 auf 20 mg/Tag reduzieren	6 Monate
Imlifidase ?	• 0.25 mg/kg Imlifidase i.v.	einmalig

Ad 1. Da Anti-GBM-Antikörper pathogen sind, sollten sie so schnell wie möglich vollständig aus dem Kreislauf entfernt werden. Bei den meisten Patienten, die mit Plasmaaustausch in Kombination mit Immunsuppression behandelt werden, sind die Antikörper innerhalb von 8 Wochen beseitigt (4). Eine Beschleunigung der Anti-GBM-Entfernung könnte die Erholung der Nierenfunktion bei Anti-GBM-Krankheit verbessern. Wenn ein Verdacht auf eine Anti-GBM-Krankheit besteht, sollte die Behandlung unverzüglich (innerhalb von 24 Stunden) beginnen, noch bevor die Diagnose z.B. durch eine Nierenbiopsie definitiv bestätigt wird.

Ad 2. Durch den Plasmaaustausch werden Anti-GBM-Antikörper allmählich und relativ langsam (innerhalb mehrerer Wochen) aus dem Kreislauf eliminiert. Die

Plasmaaustauschtherapie muss in der Regel 2-3 Wochen lang durchgeführt werden, bis die Anti-GBM-Antikörper nicht mehr nachweisbar sind (4,14,15). Bei Patienten mit Alveolarblutung oder unmittelbar nach einer Nierenbiopsie sollte der Plasmaaustausch mit gefrorenem Frischplasma (FFP) erfolgen. Wenn Albumin verwendet wird, ist die Verabreichung von gefrorenem Frischplasma am Ende des Plasmaaustauschs gerechtfertigt.

Immunadsorption:

Durch Immunadsorption werden Anti-GBM-Antikörper wirksamer als durch Plasmaaustausch entfernt. Bei 10 Patienten mit Anti-GBM-Erkrankung, die mit Immunadsorption behandelt wurden, konnte die Dialysepflicht bei 3 von 6 Patienten erfolgreich aufgehoben werden (34).

Ad 3. Die Bildung von Anti-GBM-Antikörpern hört nach 6-9 Monaten nahezu regelhaft spontan auf (16). Nach den vorliegenden klinischen Erfahrungen scheinen jedoch die tägliche orale Gabe von Cyclophosphamid über 3 Monate und die allmähliche Reduzierung der Glukokortikoide, die innerhalb von 6 Monaten vollständig abgesetzt werden, bei den meisten Patienten geeignet zu sein, um die Bildung neuer Antikörper zu verhindern (4,17). Bei Patienten mit persistierenden Anti-GBM-Antikörpern nach dreimonatiger Cyclophosphamid-Behandlung wird die Fortsetzung der Behandlung entweder mit Azathioprin oder Mycophenolat (in Kombination mit Glukokortikoiden) empfohlen (18).

Da das Infektionsrisiko bei Patienten mit Nierenversagen, die mit Cyclophosphamid behandelt werden, hoch ist (19), kann eine Prophylaxe der Pneumocystis-Pneumonie mit Cotrimoxazol erwogen werden (18). Bei Patienten mit schweren Infektionen während der Behandlung mit Plasmaaustausch kann eine zusätzliche i.v.-Immunglobulintherapie erwogen werden. Intravenöses Immunglobulin sollte unmittelbar nach dem Plasmaaustausch verabreicht werden, um dessen Entfernung zu begrenzen, aber die Wirkung dieses Ansatzes ist ungewiss (20).

Ad 4. Rezidive der Anti-GBM-Krankheit sind ungewöhnlich (0 %-6 % der Fälle). Keiner der 41 in einer Studie beschriebenen Patienten mit Anti-GBM-Krankheit hatte rezidivierende Antikörper oder erlitt einen Rückfall nach mehr als 6 Monaten (14). Es wurde jedoch über einzelne Patienten mit Rückfällen viele Jahre nach dem ersten Auftreten der Krankheit berichtet (21–24). Wiederholte Rückfälle können bei Patienten auftreten, die nicht mit dem Rauchen aufhören oder Lungenreizstoffen ausgesetzt sind (25,26). Es wird keine weitere Behandlung von Patienten, die keine nachweisbaren Anti-GBM-Antikörper nach mehr als 6 Monaten haben, empfohlen. Vom Rauchen sollte dringend abgeraten werden.

Ad 5. Eine doppelte Positivität von Anti-GBM-Antikörpern und ANCA ist häufig. Etwa 5 % der Patienten mit AAV haben auch Anti-GBM-Antikörper, und bis zu einem Drittel der Patienten mit Anti-GBM-GN können ANCA-positiv sein (27).

Doppelt-positive Patienten können auch schwere Nierenfunktionseinschränkungen haben und haben oft Lungenblutungen bei der Erstvorstellung, aber sie haben eine größere Chance auf eine Erholung der Nieren von der Dialyse-Abhängigkeit als Patienten mit alleinigen Anti-GBM-Antikörpern. Im Gegensatz zu Patienten mit isolierten Anti-GBM-Antikörpern haben doppelt-positive Patienten eine ähnlich hohe Rückfallrate wie Patienten mit AAV und benötigen eine aggressive Frühbehandlung wie bei der Anti-GBM-Krankheit, gefolgt von einer Erhaltungsimmunosuppression wie bei AAV (Kapitel 9) (14).

Ad 6. Refraktäre Anti-GBM-Erkrankungen sind selten (<10 %) (22). Die Erfahrungen mit Rituximab bei Anti-GBM-Erkrankungen beschränken sich auf Fallberichte sowie auf zwei kleine Fallserien von insgesamt 8 Patienten, die nicht vollständig auf die Standardbehandlung ansprachen und mit Rituximab erfolgreich behandelt werden konnten (28) und 4

dialysepflichtige Patienten, die primär mit Rituximab anstelle von Cyclophosphamid als Erstlinientherapie für eine pulmonale Beteiligung behandelt wurden, ohne dass dies Auswirkungen auf die Nierenfunktion hatte (29).

MMF:

Es gibt mehrere Fallberichte von Patienten mit Anti-GBM-Erkrankung, die erfolgreich mit MPAA anstelle von Cyclophosphamid behandelt wurden (30–33). MPAA könnten anstelle von Cyclophosphamid bei Patienten eingesetzt werden, die Cyclophosphamid ablehnen oder nicht vertragen.

Ad 7. Imlifidase ist eine IgG-abbauende Endopeptidase aus *Streptococcus pyogenes* (IdeS), die menschliches IgG in F(ab)2- und Fc-Fragmente spaltet und die Antikörper- und Komplement-abhängige Zytotoxizität hemmt. Durch die Behandlung mit IdeS wurden die Anti-GBM-Antikörper bei drei Patienten mit Anti-GBM-Krankheit, die mit Dialyse behandelt wurden, sofort aus dem Blutkreislauf entfernt, aber keiner dieser Patienten erlangte eine suffiziente Nierenfunktion wieder (35). Eine klinische Pilotstudie mit 15 Patienten (10 dialysepflichtig, 5 mit eGFR 7-14ml/min) (Phase 2a), in der der Nutzen und die Sicherheit von IdeS bei der Anti-GBM-GN getestet wurden, zeigte, dass nach der Imlifidase-Infusion die Anti-GBM-Antikörperspiegel bei allen Patienten unter dem Referenzbereich lagen. Nach 6 Monaten waren 67 % (zehn von 15) nicht dialysepflichtig, ohne dass größere Sicherheitsprobleme auftraten. Dies ist ein signifikant höherer Wert im Vergleich zu 18 % (neun von 50) in einer historischen Kontrollkohorte (36). Diese Ergebnisse müssen nun in einer randomisierten kontrollierten Studie bestätigt werden (NCT05679401).

12.3 Transplantation

12.4	Empfehlung	Geprüft 2024
EK	Eine Nierentransplantation bei Patienten mit Nierenversagen aufgrund einer Anti-GBM-GN sollte verschoben werden bis Anti-GBM-Antikörper ≥ 6 Monate lang nicht mehr nachweisbar sind.	
Leitlinienadaptation:	KDIGO 2021	
	Konsensstärke: 100 %	

Das Überleben von Patienten mit Anti-GBM-Erkrankung nach einer Nierentransplantation ist vergleichbar mit dem von Patienten mit anderen Ursachen eines Nierenversagens (37). Das Wiederauftreten der Anti-GBM-Erkrankung kann bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation noch nachweisbare Anti-GBM-Antikörper haben, nach der Transplantation bis zu 50% betragen (38). Bei Patienten ohne nachweisbare Antikörper sind Rezidive jedoch sehr selten ($<3\%$) (17).

Anti-GBM-Antikörper bilden sich bei 5-10 % der Patienten mit Alport-Syndrom nach einer Nierentransplantation, aber eine Anti-GBM-Erkrankung ist weniger häufig. Wenn eine klinisch relevante Anti-GBM-GN auftritt, geschieht dies oft frühzeitig und führt zum Verlust des Transplantats (39).

12.4 Forschungsempfehlungen

Mögliche Studieninhalte könnten bei der Anti GBM-Krankheit wie folgt aussehen:

1. Vergleich Rituximab besser +/- Cyclophosphamid plus Glukokortikoiden und Plasmaaustausch zur Induktion einer Remission bei Anti-GBM-Erkrankung
2. Vergleich MMF zu Cyclophosphamid plus Glukokortikoiden und Plasmaaustausch zur Induktion einer Remission bei Anti-GBM-Erkrankung
3. Vergleich Immunadsorption versus Plasmaaustausch plus Background-Immunsuppression zur Induktion einer Remission bei der Anti-GBM-Erkrankung
4. Vergleich Imlifidase zu Plasmaaustausch plus Background-Immunsuppression zur Induktion einer Remission bei der Anti-GBM-Erkrankung

12.5 Literatur

1. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003 Mar;63(3):1164–77.
2. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Jul 7;12(7):1162–72.
3. Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1973 Feb;3(2):74–89.
4. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ, Lockwood CM. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J Clin Res Ed.* 1986 Feb 1;292(6516):301–4.
5. Benoit FL, Rulon DB, Theil GB, Doolan PD, Watten RH. Goodpasture's Syndrome: A Clinicopathologic Entity. *Am J Med.* 1964 Sep;37:424–44.
6. Salama AD, Dougan T, Levy JB, Cook HT, Morgan SH, Naudeer S, et al. Goodpasture's disease in the absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies as detected by standard techniques. *Am J Kidney Dis.* 2002 Jun;39(6):1162–7.
7. Marques C, Carvelli J, Biard L, Faguer S, Provot F, Matignon M, et al. Prognostic Factors in Anti-glomerular Basement Membrane Disease: A Multicenter Study of 119 Patients. *Front Immunol.* 2019;10:1665.
8. van Daalen EE, Jennette JC, McAdoo SP, Pusey CD, Alba MA, Poulton CJ, et al. Predicting Outcome in Patients with Anti-GBM Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Jan 6;13(1):63–72.
9. Johnson JP, Moore J, Austin HA, Balow JE, Antonovych TT, Wilson CB. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Med Baltim.* 1985 Jul;64(4):219–27.
10. Alchi B, Griffiths M, Sivalingam M, Jayne D, Farrington K. Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease: clinicopathologic analysis of a two-centre cohort. *Nephrol Dial Transpl.* 2015 May;30(5):814–21.
11. Li FK, Tse KC, Lam MF, Yip TP, Lui SL, Chan GS, et al. Incidence and outcome of antiglomerular basement membrane disease in Chinese. *Nephrol Carlton.* 2004 Apr;9(2):100–4.
12. Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet.* 1983 Dec 17;2(8364):1390–3.

13. Lazor R, Bigay-Game L, Cottin V, Cadranel J, Decaux O, Fellrath JM, et al. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Med Baltim.* 2007 May;86(3):181–93.
14. McAdoo SP, Tanna A, Hruskova Z, Holm L, Weiner M, Arulkumaran N, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int.* 2017 Sep;92(3):693–702.
15. Lockwood CM, Boulton-Jones JM, Lowenthal RM, Simpson IJ, Peters DK. Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *Br Med J.* 1975 May 3;2(5965):252–4.
16. Flores JC, Taube D, Savage CO, Cameron JS, Lockwood CM, Williams DG, et al. Clinical and immunological evolution of oligoanuric anti-GBM nephritis treated by haemodialysis. *Lancet.* 1986 Jan 4;1(8471):5–8.
17. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001 Jun 5;134(11):1033–42.
18. uptodate.com, Zugriff am 18.03.2024.
19. Jefferson JA. Complications of Immunosuppression in Glomerular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Aug 7;13(8):1264–75.
20. Schmaldienst S, Mullner M, Goldammer A, Spitzauer S, Banyai S, Horl WH, et al. Intravenous immunoglobulin application following immunoadsorption: benefit or risk in patients with autoimmune diseases? *Rheumatol Oxf.* 2001 May;40(5):513–21.
21. Borza DB, Chedid MF, Colon S, Lager DJ, Leung N, Fervenza FC. Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1-kappa antibody autoreactive with the alpha1/alpha2 chains of type IV collagen. *Am J Kidney Dis.* 2005 Feb;45(2):397–406.
22. Huart A, Josse AG, Chauveau D, Korach JM, Heshmati F, Bauvin E, et al. Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: A nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. *J Autoimmun.* 2016 Sep;73:24–9.
23. Levy JB, Lachmann RH, Pusey CD. Recurrent Goodpasture's disease. *Am J Kidney Dis.* 1996 Apr;27(4):573–8.
24. Mehler PS, Brunvand MW, Hutt MP, Anderson RJ. Chronic recurrent Goodpasture's syndrome. *Am J Med.* 1987 Apr;82(4):833–5.
25. Gu B, Magil AB, Barbour SJ. Frequently relapsing anti-glomerular basement membrane antibody disease with changing clinical phenotype and antibody characteristics over time. *Clin Kidney J.* 2016 Oct;9(5):661–4.
26. Liu P, Waheed S, Boujelbane L, Maursetter LJ. Multiple recurrences of anti-glomerular basement membrane disease with variable antibody detection: can the laboratory be trusted? *Clin Kidney J.* 2016 Oct;9(5):657–60.

27. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 2004 Oct;66(4):1535–40.
28. Touzot M, Poisson J, Faguer S, Ribes D, Cohen P, Geffray L, et al. Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients. *J Autoimmun.* 2015 Jun;60:74–9.
29. Heitz M, Carron PL, Clavarino G, Jouve T, Pinel N, Guebre-Egziabher F, et al. Use of rituximab as an induction therapy in anti-glomerular basement-membrane disease. *BMC Nephrol.* 2018 Sep 20;19(1):241.
30. Garcia-Canton C, Toledo A, Palomar R, Fernandez F, Lopez J, Moreno A, et al. Goodpasture's syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transpl.* 2000 Jun;15(6):920–2.
31. Kiykim AA, Horoz M, Gok E. Successful treatment of resistant antiglomerular basement membrane antibody positivity with mycophenolic acid. *Intern Med.* 2010;49(6):577–80.
32. Mori M, Nwaogwugwu U, Akers GR, McGill RL. Anti-glomerular basement membrane disease treated with mycophenolate mofetil, corticosteroids, and plasmapheresis. *Clin Nephrol.* 2013 Jul;80(1):67–71.
33. Olivier M, Watson H, Lee D, Mohanlal V, Madruga M, Carlan S. Monotypic IgG1-kappa Atypical Anti-Glomerular Basement Membrane Nephritis: A Case Report. *Case Rep Nephrol Dial.* 2019 Apr;9(1):8–14.
34. Biesenbach P, Kain R, Derfler K, Perkmann T, Soleiman A, Benharkou A, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with immunoadsorption. *PLoS One.* 2014;9(7):e103568.
35. Soveri I, Molne J, Uhlin F, Nilsson T, Kjellman C, Sonesson E, et al. The IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* causes rapid clearance of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with refractory anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int.* 2019 Nov;96(5):1234–8.
36. Uhlin F, Szpirt W, Kronbichler A, Bruchfeld A, Soveri I, Rostaing L, et al. Endopeptidase Cleavage of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies in vivo in Severe Kidney Disease: An Open-Label Phase 2a Study. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2022 Apr;33(4):829–38.
37. Tang W, McDonald SP, Hawley CM, Badve SV, Boudville NC, Brown FG, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease is an uncommon cause of end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2013 Mar;83(3):503–10.
38. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transpl.* 2006 Nov;6(11):2535–42.
39. Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome. *Pediatr Transpl.* 2006 Sep;10(6):651–7.

Wichtige Forschungsfragen

Wichtige Forschungsfragen

Allgemein wichtige Forschungsfragen die Diagnostik und Therapie der Glomerulonephritiden betreffend sind hier dargestellt. Zudem enthält jedes Kapitel der unterschiedlichen Entitäten der GNs in dieser Leitlinie ein spezifischen Abschnitt zu wichtigen Forschungsfragen.

Neue Therapieoptionen und Biomarker

Im Angesicht der neuen aufkommenden Therapieoptionen wird es essenziell sein, Biomarker und bessere Prognose Scores zu finden, die uns helfen sollen, zum einen die Heterogenität der Erkrankungen besser zu definieren, aber auch Behandlungsindikationen für die unterschiedlichen neuen Therapieansätze festzulegen. Biomarker, die helfen würden, den Verlauf und auch das Ansprechen auf eine Therapieform zu definieren, wären von großem Nutzen. Es stellen sich des Weiteren viele Fragen bezüglich des exakten pathophysiologischen Mechanismus und des exakten Einflusses der verschiedenen Medikamente auf die Pathophysiologie.

Nicht zuletzt sind neue Erkenntnisse zu Biomarkern und genetischen Risikohaplotypen von hoher Wichtigkeit, um die Patienten anhand dieser Merkmale zu stratifizieren und Behandlungseffekte in diesen Subgruppen zu untersuchen.

Klinische Studien im Kindesalter

Im starken Kontrast zu der Fülle an klinischen, randomisiert, kontrollierten Studien im Bereich der adulten GN finden sich für die Behandlung der GN im Kindesalter nur sehr wenige, laufende Studien. Es sollte auf dem Boden der bestehenden Daten auch prospektive RCT im Kindesalter erfolgen.

Screening

Um eine Empfehlung für ein bevölkerungsweites Screening auf chronische Nierenerkrankungen in Deutschland auszusprechen, fehlen aktuell Studiendaten, jedoch sind hier zwingend prospektive Studien durchzuführen, um möglicherweise die Annahme von Cusick et al zu belegen, dass durch Screening-Untersuchungen Endstadien der CKD verhindert werden können und ein Screening somit auch kosteneffektiv sein könnte

Stellenwert der Nierenhistologie in Diagnose und Therapieansprechen

Identifizierung und Validierung von Biomarkern für die Nierenhistologie, mit denen die Reaktion des Gewebes auf die Behandlung in Echtzeit verfolgt werden kann, um das Management der Immunsuppression zu unterstützen.

Die Festlegung von Kriterien für das Ansprechen, die das Abklingen der Krankheitsaktivität auf Gewebeebene widerspiegeln und auch das langfristige Überleben der Nieren und das Überleben der Patienten ohne Nierenersatztherapie vorhersagen.

Festlegung von Kriterien für die Dauer der Aufrechterhaltung der Immunsuppression und für das sichere Absetzen der Therapie.

Endpunkte klinischer Studien

Eine Diskussion und weitere Studien über zukünftige Studienendpunkte in Bezug auf die Surrogatendpunkte (Proteinurie/Albuminurie, eGFR/eGFR-slope) im Bereich der Nephrologie und in Bezug auf die Weiterentwicklung von GN-Therapien sollte geführt werden. Nur dann ist eine klinische oder regulatorische Entscheidungsfindung in Bezug auf neue Therapiemöglichkeiten sinnvoll. Hier ist insbesondere auch die Perspektive der Patienten in Bezug auf die Lebensqualität von großer Bedeutung. Zudem ist in diesem Zusammenhang hervorzuheben, dass bereits die Verzögerung eines Progresses der chronischen Nierenschädigung von sehr großer Bedeutung in Bezug auf die Lebensqualität für Patienten sein können, insbesondere da im Bereich der Nephrologie auch viele pädiatrische Patienten oder junge Erwachsene betroffen sind.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Leitlinienkoordinator*in/Ansprechpartner*in

Leitlinienkoordinatorin und Leitliniensekretariat:

Prof. Dr. med. Julia Weinmann-Menke

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe. Beteiligte Fachgesellschaften / Organisationen / Patientenvertretungen / Experten / Panels.

Fachgesellschaft/Organisation/Verband	Name Mandatstragende
DGfN Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.	Prof. Dr. med. Julia Weinmann-Menke
	Prof. Dr. med. Hans-Joachim Anders
	Prof. Dr. med. Jürgen Floege
	Prof. Dr. med. Marion Haubitz
	Prof. Dr. med. Michael Oliver Steinmetz
	Prof. Dr. med. Sebastian Dölff
	Prof. Dr. med. Bernd Hohenstein
GPN Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e.V.	Prof. Dr. med. Dieter Haffner
DGKI Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin e.V.	Dr. med. Johannes Holle
	Prof. Dr. med. Jun Oh
DGRH Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Immunologie e.V.	Prof. Dr. med. Kirsten de Groot
	Prof. Dr. med. Andreas Schwarting
	Dr. Florian Schuch
DGI Deutsche Gesellschaft für Immunologie e.V.	Prof. Dr. med. Tobias Bopp
	Prof. Dr. med. Christian Kurts
BN Bundesverband Niere e.V.	Herr Martin Koczor
	Frau Isabelle Jordans

An der Leitlinienerstellung haben die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin nicht teilgenommen. Diese wurden zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt, konnten aber aufgrund relativ vieler Anfragen bei vergleichsweise wenig aktiven Mitgliedern keine Mandatsträger zur Leitlinienerstellung entsenden.

Patient*innen/Bürger*innenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern erstellt. Herr Martin Koczor und Frau Isabelle Jordans des Bundesverband Niere e.V. waren stimmberechtigt während des gesamten Zeitraums der Leitlinienerstellung an der Leitlinie beteiligt.

Methodische Begleitung

Bei der Erstellung wurde die Leitlinie durch Frau Dr. med. Monika Nothacker und Frau Frauke Schwiers, AWMF Leitlinienberater*in, methodisch begleitet.

Informationen zu dieser Leitlinie

Informationen zu dieser Leitlinie

Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 1.1 vom 27.02.2013).

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz

Eine ausführliche Beschreibung zur Literaturrecherche finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie. Die Grundlage für diese Leitlinienadaption bildet die bestehende internationale KDIGO Leitlinie „Glomerular disease“ <https://kdigo.org/guidelines/gd/>sowie ein Literaturrecherchen Update von 01-2019-05-2024 nennen.

Kritische Bewertung der Evidenz

Die Einstufung der Qualität der Evidenz und der Stärke einer Leitlinienempfehlung wurde wie folgt durchgeführt:

Die Bewertung der Qualität der Evidenz erfolgte für jedes Ergebnis über alle Studien hinweg. Die Gesamtqualität der Evidenz für jedes kritische und wichtige Ergebnis wurde anhand des GRADE-Ansatzes bewertet, der die Qualität der Evidenz für jedes Ergebnis bewertet. Für Ergebnisse, die auf Daten aus RCTs beruhen, wird die Qualität der Evidenz zunächst als hoch eingestuft. Bei Beobachtungsstudien wird die anfängliche Qualität der Evidenz als gering eingestuft. Die Qualität der Evidenz wurde in folgenden Fällen herabgestuft: Studieneinschränkungen; erhebliche Inkonsistenzen der Ergebnisse zwischen den Studien; Indirektheit der Ergebnisse, einschließlich der Unsicherheit über die in den Studien gemessene Population, Intervention und Ergebnisse sowie deren Anwendbarkeit auf die interessierende klinische Frage; Ungenauigkeit der Ergebnisse der Evidenzüberprüfung und Bedenken hinsichtlich einer Verzerrung durch Veröffentlichungen. Die endgültige Bewertung der Qualität der Evidenz für ein Ergebnis konnte hoch, moderat, niedrig oder sehr niedrig sein. Bei Beobachtungsstudien und anderen Studientypen ist es möglich, dass die Qualität der Evidenz nach den festgelegten Kriterien von einer niedrigen Qualität heraufgestuft wird. Weitere Einzelheiten zum GRADE-Ansatz für die Bewertung der Qualität der Evidenz wird ausführlich im Leitlinienreport dieser Leitlinie dargelegt.

Strukturierte Konsensfindung

Die Konsensusfindung erfolgte unter Moderation durch die AWMF mit dem Konsensusverfahren des nominalen Gruppenprozesses im Rahmen von 4 Konsensuskonferenzen. Zur optimalen Vorbereitung der Präsenz-Konsensusverfahren erfolgte eine vorausgehende DELPHI Abstimmung um Empfehlungen mit besonderem

Diskussionsbedarf bereits herauszuarbeiten. So konnte diesen dann auch prioritär Zeit eingeräumt werden, im Gegensatz zu den bereits klar konsensfähigen Empfehlungen.

Eine ausführliche Beschreibung der strukturierten Konsensfindung finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

Hinweise zur Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und/oder Empfehlungsgraden

Zweistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen nach GRADE

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol (fakultativ)
A	Starke Empfehlung	Soll/soll nicht erfolgen	↑↑ / ↓↓
B	Empfehlung	Sollte/sollte nicht erfolgen	↑ / ↓

Feststellung der Konsensstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten

Redaktionelle Unabhängigkeit

Redaktionelle Unabhängigkeit

Finanzierung der Leitlinie

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21010 gefördert.

Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen wurden mit dem AWMF-Formblatt von 2018 erhoben und von Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke und Dr. med. Monika Nothacker auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. Die Bewertungskriterien sowie die einzelnen Erklärungen sind im Leitlinienreport vermerkt.

- Als geringer Interessenkonflikt wurde Vorstandstätigkeit oder federführende Beteiligung z.B. bei Schulungstätigkeiten in einem bestimmten Verfahren oder einer bestimmten Behandlungsform gewertet.
- Als moderater Interessenkonflikt wurden Beratungs- Und Vortragstätigkeiten für bestimmte Diagnostische und therapeutische Verfahren/Anwendungen gewertet.
- Als hoher Interessenkonflikt wurden Eigentumsinteresse oder ein Aktienbesitz einzelner Firmen angesehen.

Ein moderater Interessenkonflikt hatte eine Stimmenthaltung zur Konsequenz. Ein hoher Interessenkonflikt führte zum Ausschluss von der Beratung und Abstimmung zum betreffenden Thema. Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, können die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die Diskussion zu den Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsenskonferenz gewertet werden.

Externe Begutachtung und Verabschiedung

Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde im Zeitraum von 01.02.2025 bis 28.02.2025 von den Vorständen der Beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab 03.03.2025 bis zur nächsten Aktualisierung voraussichtlich bis 03.03.2030 gültig. Die Gültigkeitsdauer beträgt maximal 5 Jahre und ist abhängig vom eingeschätzten Aktualisierungsbedarf.

Die DGfN beobachtet laufend die zu den Themen ihrer Leitlinien neu erscheinenden klinischen Studien und Grundlagen-Publikationen. Sie behält sich vor, vor Ablauf der zu einer veröffentlichten Leitlinie angesetzten Gültigkeitsdauer diese zu verlängern, wenn sich aus den inzwischen erschienenen Studien kein wesentlicher Änderungsbedarf für die Leitlinie ergibt, diese also inhaltlich weiterhin als richtig anzusehen ist und zu einer guten Praxis beitragen kann. Sie behält sich zudem vor die Leitlinie nach Erscheinen wichtiger Publikationen, welche die klinische Praxis verändern, diese Leitlinie in Teilen zu aktualisieren im Sinne einer „Living Guideline“.

Leitlinien-Sekretariat:

Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) e.V., Berlin

Großbeerenstraße 89

10963 Berlin

Telefon: +49 30 258 009 44

Telefax: +49 30 258 009 50

E-Mail: gs@dgfn.eu

Internet: www.dgfn.eu

Verwendete Abkürzungen

Verwendete Abkürzungen

AAV	ANCA assoziierte Vaskulitis
AAV	ANCA-assozierte Vaskulitis
ABCC	ATP-binding cassette transporter proteins
ACEi	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmers
ACR	Albumin-Kreatinin-Verhältnis
ADAMTS13	Desintegrin- und Metalloproteinase mit einem Thrombospondin-Typ-1-Motiv
ANA	antinukleäre Antikörper
ANCA	antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
anti-GBM-	Antiglomeruläre Basalmembran Antikörper-GN
AP50	Aktivierung des alternativen Komplementwegs
APOL1	Apolipoprotein L1
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
ART	antiretrovirale Therapie
ASH	American Society of Hematology
ATE	arteriellen Thromboembolie
b.i.d	zweimal täglich
BAFF	B-Zell-aktivierende Faktor
Bb	aktivierter Faktor B
BCG	Bromkresolgrün
BCP	Albuminmethode mit Bromkresolpurpur (BCP)
BCP	Bromkresolpurpur
BlyS	B-Lymphozyten-Stimulator
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
C3	Komplement 3
C3d	Komplementkomponente 3d
C3GN	Komplement 3 Glomerulonephritis
C4	Komplement 4
C4d	Komplementkomponente 4d
C4GN	C4-Glomerulopathie
CCB	Nicht-dihydropyridinische Kalziumkanalblocker
CCB	Kalziumkanalblocker
CFB	Komplementfaktor B
CFH	Komplementfaktor H
CFHR1-5	Komplementfaktor H-verwandtes Protein 1-5
CFHR5	Komplementfaktor H-verwandtes Protein 5
CFI	Komplementfaktor I
CH50	hämolytische Komplementaktivität 50%

CKD	Chronische Nierenkrankheit
CNI	Calcineurin-Inhibitoren (CNI)
CNS	Kongenitale nephrotische Syndrome
CT	Computertomographie
CVK	Kardiovaskulären Risikofaktoren
CYC	Cyclophosphamid
CYC	Cyclophosphamid
CYC	Cyclophosphamid
DDD	Dense Deposit Disease
DDD	Dens deposit Disease
DEARA	selektiver dualer ETA- und AT1-Rezeptorantagonist
DOAC	direkten oralen Antikoagulantien
dsDNS	anti-DoppelstrangDNA-AK
eGFR	errechnete glomeruläre Filtrationsrate
EGPA	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
ENaC	epithelialen Natriumkanal
ERA	Endothelin-Rezeptorantagonisten
FDA	Food and Drug Administration
FFP	Fresh Frozen Plasma
FR/SD	häufigen Rückfällen oder Steroidabhängigkeit
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
FSGS	Fokal segmentale Glomerulosklerose
G6PD	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
GBM	glomeruläre Basalmembran
GN	Glomerulonephritis
GN	Glomerulonephritis
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HE	Hämatoxylin-Eosin (HE) -Färbung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HIVAN	HIV-assoziierte Nephropathie
HR	hazard ratio
HUS	HUS, hämolytisch-urämisches Syndrom
i.v.	intravenös
IC	Immunkomplex
ICGM	Immunkomplex-vermittelte GN
IdeS	Imlifidase
Ig	Immunglobulin
IgA	Immunglobulin A

IgADIRGN	IgA-dominante infektassoziierte GN
IgAN	IgA-Nephropathie
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
ISN/RLP	International Gesellschaft für Nephrologie und die Renal Pathology Gesellschaft
LN	Lupusnephritis
max	Maximum
MCD	Minimal Change Disease
MCD	Minimal Change Disease
MFA	Mycophenolsäure
MGN	membranöser GN
MGRS	monoklonale Gammopathie von renaler Signifikanz
MLPA	Multiplex-Ligations-abhängige Sondenamplifikation
MMF	Mycophenolatmofetil
MPA	mikroskopische Polyangiitis
MPAA	Mycophenolsäureanaloga
MPGN	membranoproliferative Glomerulonephritis
MPO	Myeloperoxidase
MRA	Mineralocorticoid Rezeptor Antagonisten
MRA	Mineralokortikoidrezeptorantagonisten
NCGN	nekrotisierende, rasch progrediente Glomerulonephritis
NIH	onal Institutes of Health
NS	nephrotischen Syndrom
NS	nephrotischen Syndrom
p.o.	oral
PAS	Periodsäure-Schiff (PAS)-Färbung
PGNMID	proliferative GN mit monoklonalen Ig-Ablagerungen
PLA ₂ R	Phospholipase A2-Rezeptor
PR3	Proteinase 3
q2wk	alle 2 Wochen
q4wk	alle 4 Wochen
RAS	Renin-Angiotensin-System
RAS	Renin-Angiotensin-Systems
RCTs	Randomisierte kontrollierte Studien
RCTs	Randomisierte kontrollierte Studien
RCTs	Randomized clinical trials
s.c.	subkutan
SCr	Serumkreatinin
SGLT2i	Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitoren
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
sMAC	löslicher Membranangriffskomplex

SRNS	Steroidresistentes nephrotisches Syndrom
SSNS	Steroid sensitives nephrotisches Syndrom
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
TMP-SMX	Trimethoprim-Sulfameth-Oxazol
TTP	thrombotische thrombozytopenische Purpura
uPCR	Urin Protein kreatinin Ratio
VTE	venöse Thromboembolien

Versionsnummer:	1.0
Erstveröffentlichung:	2025/03/03
Überarbeitung von:	entfällt
Nächste Überprüfung geplant:	2030/03/03

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online