

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II

Nephrologie und allgemeine Innere Medizin

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Thomas Benzing

**Rituximab als neue Therapieoption bei der primären Minimal-Change-  
Glomerulopathie und fokal segmentalen Glomerulosklerose  
des Erwachsenen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

**Marco Witthus**

aus Herford

Promoviert am 26. Juni 2013

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln  
2013

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Th. Krieg

1. Berichterstatterin: Frau Professor Dr. med. C. E. Kurschat

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. J. W. U. Fries

### **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 28.02.2013

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten und Krankengeschichten wurden von mir und Frau Dr. med. Tülay Kisner in der Klinik II für Innere Medizin der Universität zu Köln ermittelt und ausgewertet.

## Danksagung

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Thomas Benzing danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Klinik unter der Betreuung von Frau Professor Dr. med. Christine E. Kurschat durchführen können.

Frau Professor Dr. med. Christine E. Kurschat gebührt ganz besonderer Dank für die intensive Betreuung meiner Doktorarbeit. Ihre geduldige Anleitung, freundschaftliche Führung und allzeit herzliche Art waren für mich eine äußerst wichtige Unterstützung.

Ein großes Dankeschön auch an Herrn Dr. rer. nat. Martin Höhne der mir, bei für mich scheinbar unüberwindbaren Computerproblemen, immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Außerordentlicher Dank gilt meiner Familie. Meinen Eltern danke ich für die Ermöglichung des Studiums, sowie ihren allzeit liebevollen Beistand. Meiner Frau Melanie danke ich für ihr unermüdliches Vertrauen und fortwährende Ermutigung auch in schweren Situationen.

Meiner Familie.

# Inhaltsverzeichnis

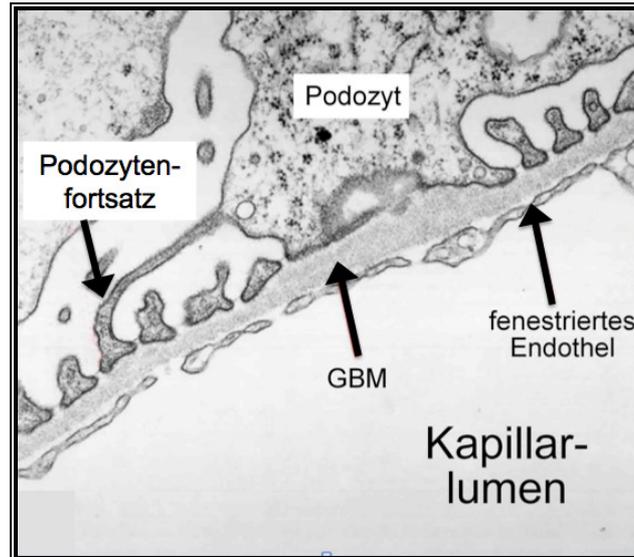
Inhaltsverzeichnis.....	7
1 Einleitung.....	3
1.1 Gemeinsamkeiten der Minimal-Change-Glomerulopathie und der fokal segmentalen Glomerulosklerose .....	3
1.2 Minimal-Change-Glomerulopathie.....	5
1.3 Fokal segmentale Glomerulosklerose .....	6
1.4 Therapie der primären Minimal-Change-Glomerulopathie und fokal segmentalen Glomerulosklerose .....	9
1.5 Rituximab - eine neue Therapieoption beim steroidabhängigen und steroidresistenten nephrotischen Syndrom des Erwachsenen .....	15
2 Ziel der Untersuchung.....	21
3 Material und Methoden .....	22
3.1 Patientenauswahl.....	22
3.2 Einschlusskriterien .....	22
3.3 Erfassung der Patientendaten.....	23
3.4 Definitionen .....	24
3.5 Behandlung.....	25
3.6 Nachbeobachtung .....	25
3.7 statistische Auswertung.....	26
4 Ergebnisse.....	27
4.1 Patientencharakteristika .....	27
4.2 Proteinurieverlauf .....	29

4.3	Nierenfunktion .....	33
4.4	Erhaltungstherapie .....	34
4.5	Nebenwirkungen der Rituximabtherapie .....	35
5	Diskussion .....	36
5.1	Ansprechen auf die Therapie .....	36
5.2	Reduktion der Immunsuppressiva .....	39
5.3	Erhalt der Nierenfunktion.....	40
5.4	Relapsrate.....	40
5.5	Dosierung von Rituximab .....	42
5.6	Steuerung der Therapie durch CD19-Messungen.....	43
5.7	Potentieller Wirkungsmechanismus .....	43
5.8	Nebenwirkungen der Rituximabtherapie .....	45
5.9	Therapiekosten .....	46
5.10	Limitationen der vorliegenden Studie .....	47
6	Zusammenfassung .....	49
7	Literaturverzeichnis.....	50
8	Anhang .....	64
8.1	Tabellenverzeichnis.....	64
8.2	Abbildungsverzeichnis.....	64

# 1 Einleitung

## 1.1 Gemeinsamkeiten der Minimal-Change-Glomerulopathie und der fokal segmentalen Glomerulosklerose

Die Minimal-Change-Glomerulopathie („minimal change disease“, MCD) und die fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) gehören neben der membranösen Glomerulonephritis zu den primären Glomerulopathien, die sich mit einem nephrotischen Syndrom manifestieren. Das nephrotische Syndrom ist durch eine Proteinurie von mehr als 3,5 g/Tag, eine Hypalbuminämie, Ödeme und eine Hyperlipidämie gekennzeichnet. Beide Erkrankungen können idiopathisch oder als Folge einer identifizierbaren, zugrunde liegenden Ursache auftreten. Vor allem bei therapierefraktären Erkrankungen im Kindesalter spielen genetische Formen eine Rolle. Im Erwachsenenalter ist die Frequenz von eindeutig nachweisbaren genetischen Ursachen allerdings deutlich geringer so dass hier im Gegensatz zum pädiatrischen Patientengut keine generelle genetische Testung empfohlen wird [10, 55, 73]. Trotz der zum Teil deutlichen Unterschiede im Therapieansprechen und der Prognose werden beide Krankheiten wegen der ähnlichen klinischen Präsentation und vermuteter Gemeinsamkeiten in der Pathogenese häufig unter dem Begriff „idiopathisches nephrotisches Syndrom“ zusammengefasst. Sowohl die MCD als auch die FSGS sind durch eine spezifische Schädigung des glomerulären Filters mit konsekutiver Proteinurie charakterisiert und gehören beim Erwachsenen zu den häufigsten Ursachen eines nephrotischen Syndroms [43]. Die Erkrankungen werden zu den Podozytopathien gezählt, da dem nephrotischen Syndrom in beiden Fällen eine primäre Schädigung der Podozyten zu Grunde liegt [27–29]. Podozyten bilden den äußeren, der Urinseite zugewandten Teil der dreischichtigen glomerulären Filtrationsbarriere (Abb. 1). Sie sitzen direkt der glomerulären Basalmembran auf. Die Kapillarinnenseite ist durch das fenestrierte Endothel, welches der glomerulären Basalmembran aufliegt, ausgekleidet. Die Podozyten umschließen als viszerale Epithelzellen die glomerulären Kapillaren annähernd lückenlos [105].



**Abbildung 1: Aufbau des glomerulären Filters aus drei Schichten. 1. fenestriertes Endothel auf der Kapillarinenseite, 2. Glomeruläre Basalmembran (GBM) 3. Podozyten auf der Außenseite. Modifiziert nach [12] und mit freundlicher Genehmigung von Springer-Verlag GmbH.**

Die Schädigung der Podozyten resultiert in elektronenmikroskopisch sichtbaren morphologischen Veränderungen, in Form einer Verschmelzung der Fußfortsätze welche zu einer abnormen Permeabilität des glomerulären Filters und klinisch zu einem nephrotischen Syndrom führt [79, 66, 112]. Im Gegensatz zur membranösen Glomerulonephritis zeigen sich bei der MCD und FSGS in der Regel keine relevanten immunhistochemisch nachweisbaren Komplement- oder Immunkomplexablagerungen.

Die zum Teil schwerwiegenden Komplikationen des nephrotischen Syndroms, mit gehäuften thrombembolischen Ereignissen, schweren Infektionen, Hyperlipoproteinämie und progredientem Nierenfunktionsverlust bei persistierender Proteinurie machen sowohl bei der MCD als auch bei der FSGS eine suffiziente Induktions- und Erhaltungstherapie zur Kontrolle der Proteinurie notwendig [86, 78]. Bei beiden Erkrankungen basiert die Initialtherapie neben supportiven Maßnahmen auf der Gabe von Kortikosteroiden, welche bisweilen bei der MCD und häufiger bei der FSGS wegen resistenter Verläufe durch spezifische immunsuppressive Medikamente ergänzt werden müssen.

Wegen der Gemeinsamkeiten beider Erkrankungen besteht eine fortlaufende Debatte, ob es sich bei der primären MCD und der FSGS um Varianten ein und derselben Erkrankung oder um pathogenetisch getrennte Erkrankungen handelt [70]. Diese Theorie unterstützend wird im klinischen Alltag nicht selten beobachtet, dass Patienten mit einer zuvor nierenbiopsisch diagnostizierten Minimal-Change-Glomerulopathie bei mangelndem Ansprechen auf Steroide erneut nierenbiopsiert werden und nun FSGS-typische Veränderungen aufwiesen. Ob es sich hier in der Tat um ein Krankheitskontinuum, also einen Progress einer MCD zu einer FSGS handelt oder ob aufgrund der lichtmikroskopisch fokalen Natur der FSGS in der initialen Biopsie die sklerotischen Läsionen nicht erfasst wurden (sogenannter „sampling error“), ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung [84].

### 1.2 Minimal-Change-Glomerulopathie

Die Minimal-Change-Glomerulopathie ist die häufigste Ursache des nephrotischen Syndroms im Kindesalter. Aber auch im Erwachsenenalter wird diese Erkrankung bei 10-15% aller Patienten mit nephrotischem Syndrom nachgewiesen [13, 109]. In der Regel kommt es, trotz gelegentlicher Fälle mit akutem Nierenversagen, zu keiner oder nur zu einer geringen Einschränkung der Nierenfunktion.

Klinisch im Vordergrund steht das in der Regel rasch auftretende nephrotische Syndrom, welches schwerwiegende Komplikationen wie vor allem eine deutlich erhöhte Rate an thrombembolischen Komplikationen durch den renalen Verlust von Gerinnungsmediatoren, eine nur schwer therapierbare Hypercholesterinämie und eine durch erniedrigte Serumimmunglobuline, reduzierte Komplementaktivität und veränderte zelluläre Immunität bedingte Infektanfälligkeit mit sich bringt [107].

Im Kindesalter ist das differentialdiagnostische Spektrum des nephrotischen Syndroms eingeschränkt, weshalb die Diagnose in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle klinisch gestellt werden kann. Hingegen ist beim

Erwachsenen zur Diagnosesicherung eine histologische Untersuchung mittels Nierenbiopsie notwendig. Bei in der Regel unauffälliger konventioneller Lichtmikroskopie zeigen sich elektronenmikroskopisch Verschmelzungen der podozytären Fußfortsätze [96]. Dies führt durch eine Affektion des glomerulären Filters zur Entstehung der Proteinurie. Unterschieden wird zwischen einer primären (idiopathischen) und sekundären Form MCD. Die sekundäre Form kann zum Beispiel als Folge eines spezifischen Auslösers (Medikamente, Infektionen, Allergien, Neoplasien) auftreten.

Die exakte Pathogenese ist sowohl bei der primären als auch bei den sekundären Formen unbekannt. Aufgrund klinischer Beobachtungen z.B. einer Auslösung der Erkrankung durch Infekte, einer Ausheilung durch Masern und experimenteller Ergebnisse wird angenommen, dass die MCD Folge einer systemischen T-Zelldysfunktion ist (Shalhoub Hypothese) [95]. So konnte bei immundefizienten Mäusen nach Gabe unreifer CD 34-positiver Stammzellen von betroffenen Patienten eine Proteinurie und Verschmelzung der podozytären Fußfortsätze erzeugt werden [94]. Es wird ferner postuliert, dass es durch die gestörte zelluläre Immunität zu einer gesteigerten Freisetzung von spezifischen Zytokinen oder Permeabilitätsfaktoren kommt, welche zur direkten Podozytenschädigung führen. Diese Faktoren sind experimentell übertragbar und verursachen im Rattenmodell eine Proteinurie. Eine genaue Identifizierung dieser Faktoren ist bisher aber nicht möglich gewesen [19, 2, 3].

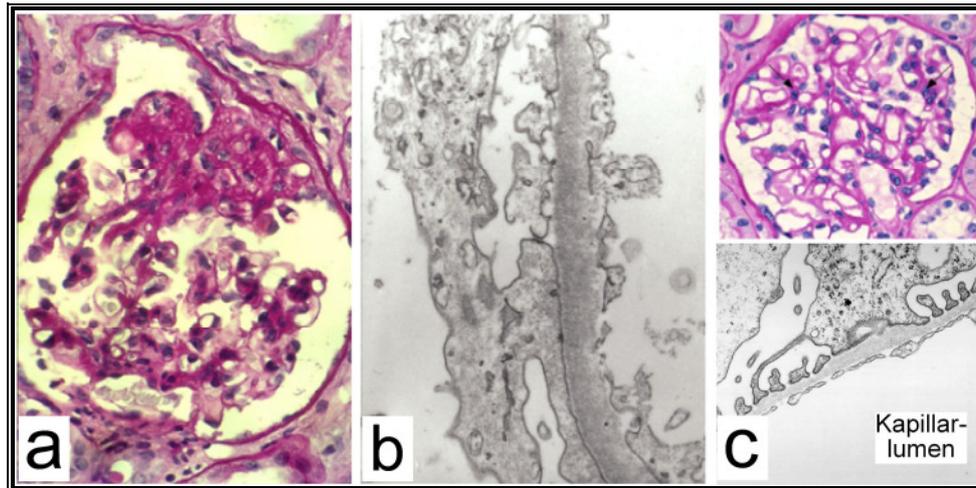
### **1.3 Fokal segmentale Glomerulosklerose**

Der Begriff „fokal segmentale Glomerulosklerose“ beschreibt eine histologische Läsion, wobei dies nicht mit einem eindeutigen Krankheitsbild gleichzusetzen ist. Das histologische Erscheinungsbild kann entweder Folge einer primären glomerulären Erkrankung sein, was der eigentlichen Entität der primären FSGS entspricht, oder es liegt eine fortgeschrittene vernarbende Nierenerkrankung anderer Genese beziehungsweise ein funktioneller Nephronverlust zugrunde, was zur Differenzierung als sekundäre FSGS bezeichnet wird.

Lichtmikroskopisch ist die sekundäre FSGS zwar oftmals nicht von der primären Form abzugrenzen. Sie unterscheidet sich allerdings erheblich in der Pathogenese, Klinik und Therapie und hat deswegen mit der primären Erkrankung nichts zu tun und muss von dieser abgegrenzt werden. Die Ursache einer sekundären FSGS ist ein vorausgegangener Nephronverlust jeglicher Genese (kongenitaler Reflux, hämolytisch-urämisches Syndrom, Vaskulitiden, systemischer Lupus erythematodes, IgA-Nephropathie, HIV-Erkrankung, Toxine und Medikamente wie z.B. Heroin, Interferon, Pamidronat) und wird durch die konsekutive Hyperperfusion der verbliebenen Nephrone bedingt. Im Gegensatz zur primären FSGS kommt es bei der sekundären FSGS häufig zu einer Proteinurie im subnephrotischen Bereich (1–2 g/Tag) und nicht zur vollen Ausprägung eines nephrotischen Syndroms. Die sekundäre FSGS kann sich mit und ohne Nierenfunktionseinschränkung präsentieren und wird in der Regel nicht immunsuppressiv behandelt [25].

Bei der primären FSGS kommen immunsuppressive Therapien zum Einsatz. In Deutschland ist die primäre FSGS im Erwachsenenalter die zweithäufigste Ursache des nephrotischen Syndroms. In den USA ist sie die häufigste zur terminalen Niereninsuffizienz führende primär glomeruläre Erkrankung. Bemerkenswerterweise zeigt die Prävalenz der FSGS in den vergangenen Jahren in den Industrieländern eine dauerhafte Zunahme [59].

Pathogenetisch kommt es bei der primären FSGS ähnlich der MCD, zu einer elektronenmikroskopisch sichtbaren Verschmelzung der podozytären Fußfortsätze, welche diffus und somit auch in lichtmikroskopisch normal erscheinenden Glomerula auftritt. Das Ausmaß der Podozytenschädigung scheint im Gegensatz zur MCD jedoch ausgeprägter oder langfristiger zu sein, so dass es neben Mesangialzellproliferationen zunehmend zu einer irreversiblen Podozytenschädigung mit Zelltod kommt [88]. Da Podozyten terminal differenzierte Zellen mit begrenztem Regenerationspotenzial sind, führt ein schwerer Podozytenschaden mit progredientem Podozytenverlust zu einem anhaltenden Defekt der Filtrationsbarriere. Durch den Podozytenverlust in einzelnen glomerulären Kapillarschlingen kommt es zur fokalen Ablagerung von hyalinem Material, gefolgt von einer Sklerose (Abb. 2).



**Abbildung 2: Histopathologie (a) und elektronenmikroskopischer Befund (b) der FSGS im Vergleich zu einem gesunden Glomerulum (c). Lichtmikroskopisch zeigen sich innerhalb eines Glomerulums einzelne geschädigte Kapillarsegmente mit Sklerosierungen, Ablagerung von hyalinem Material und kollabierten Kapillaren und Areale mit relativ normaler glomerulärer Struktur. Elektronenmikroskopisch zeigt sich eine Verschmelzung der Podozytenfortsätze. Modifiziert nach [12] und mit freundlicher Genehmigung von Springer-Verlag GmbH.**

Analog zur Pathogenese der MCD gibt es auch bei der erworbenen Form der primären FSGS Hinweise auf eine gestörte T-Zell-Funktion, welche zur vermehrten Produktion von podozytotoxischen Faktoren führt [88, 91]. Beispielsweise zeigten kürzlich bei Patienten mit einer primären FSGS durchgeführte Untersuchungen bei über zwei Drittel der Patienten erhöhte Werte des löslichen Urokinase-Rezeptors (soluble urokinase receptor, suPAR) im Vergleich zur Kontrollgruppe [110, 111]. Ein definitiver Beweis für eine direkte Podozytotoxizität des Faktors und damit unmittelbaren Beteiligung an der Pathophysiologie der erworbenen primären FSGS konnte bisher allerdings nicht erbracht werden.

Die Identifizierung einer Reihe von Podozytenstrukturgenen hat dazu beigetragen, die Pathogenese der angeborenen (genetischen) Formen der FSGS beim Kind aufzudecken. So führen eine ganze Reihe von bisher identifizierten Mutationen in diesen Podozytenstrukturgenen zum kongenitalen nephrotischen Syndrom oder zu steroidrefraktären Formen der FSGS beim Kind [55, 10, 73]. Die Aufschlüsselung von Gendefekten beim steroidrefraktären nephrotischen Syndrom des Kindes (z.B. Mutationen im Podocin-Gen NPHS2

und WT1-Gen) sind von großer klinischer Bedeutung, da diese genetisch bedingten Formen der FSGS nicht auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen. Entsprechende genetische Untersuchungen bei der FSGS des Erwachsenen sind jedoch derzeit aufgrund der sehr hohen Kosten und der geringen Frequenz von eindeutig nachweisbaren genetischen Ursachen nicht indiziert.

Während die MCD bezüglich der Nierenfunktion in der Regel benigne verläuft, ist die FSGS häufig von einem Nierenfunktionsverlust begleitet, welcher ohne Therapie bis zur Dialysepflichtigkeit fortschreitet. Im Gegensatz zur MCD zeigen über 50% der Patienten bei Erstpräsentation bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion [25]. Komplizierend bei der FSGS ist, dass sie besonders im Falle einer fehlenden Remission eine hohe Rezidivrate nach Nierentransplantationen aufweist. Transplantierte Organe können durch eine Rezidiv der primären FSGS im Transplantat rasch verloren gehen [21].

### **1.4 Therapie der primären Minimal-Change-Glomerulopathie und fokal segmentalen Glomerulosklerose**

Die geringe Rate an frühen Spontanremissionen sowie die Komplikationen und die hohe Mortalität eines unbehandelten nephrotischen Syndroms sind die Rationale für den Einsatz immunsuppressiver Medikamente zur Therapie der MCD [6]. Zusätzlich ist eine suffiziente Therapie für alle Patienten mit einer primären FSGS besonders wichtig, da hier sowohl die Gefahr einer progredienten Nierenschädigung bis zur terminalen Niereninsuffizienz als auch die Rate einer Rezidiv nach Transplantation hoch ist.

Die meisten Therapiestudien bei der MCD wurden an Kindern durchgeführt. Bei Erwachsenen steht bis heute nur eine beschränkte Anzahl an Daten zur Verfügung. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Therapiestudien an Erwachsenen handelt es sich um retrospektive Untersuchungen. Somit gründen viele Therapieempfehlungen für Erwachsene auf pädiatrisch erhobenen Daten.

1999 wurden erstmalig evidenzbasierte Leitlinien zur Behandlung der MCD bei Erwachsenen publiziert [9].

Therapeutisch spricht die MCD bei etwa drei Viertel der Erwachsenen initial gut auf orale Kortikosteroide an, was 2007 und 2009 in Übersichtsarbeiten nochmals bestätigt werden konnte [109, 37, 47]. Hauptpfeiler der Therapie der FSGS sind eine konsequente antiproteinurische und renoprotektive Therapie in Kombination mit einer immunsuppressiven Strategie primär ebenfalls bestehend aus Kortikosteroiden. Auch zur Induktionstherapie der FSGS stehen bisher keine randomisierten kontrollierten Studien zur Verfügung. Allerdings zeigte eine 2008 publizierte Cochrane-Metaanalyse, dass der Einsatz von Steroiden als Initialtherapie, basierend auf mehreren Beobachtungsstudien, gut begründbar ist [11].

Bemerkenswerterweise ist das Ansprechen auf die initiale Kortikosteroidtherapie bei beiden Erkrankungen der bedeutendste prognostische Faktor [109]. Bei gutem initialen Therapieansprechen ist der klinische Verlauf der MCD und FSGS bezüglich der Nierenfunktion für gewöhnlich benigne. Der Datenlage zufolge wird praktisch keiner der Patienten, die mit einer kompletten Remission auf die Steroidinduktionstherapie ansprechen, im Verlauf terminal niereninsuffizient [109, 22]. Basierend auf den aktuellen Leitlinien der „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) von 2012 wird zur Induktionstherapie der ersten Episode einer primären MCD oder FSGS die Remissionsinduktion mittels Steroidmonotherapie (1mg/kg Körpergewicht Prednisonäquivalent pro Tag) für mindestens vier Wochen empfohlen.

Die Dauer der hochdosierten Induktionstherapie ist abhängig vom Zeitpunkt des Erreichens einer Remission. Die Therapie sollte in der vollen Dosierung bis zum Erreichen einer Remission für mindestens vier Wochen, maximal aber für 16 Wochen fortgeführt werden [56]. Im Falle des Erreichens einer kompletten Remission wird eine schrittweise Reduktion der Kortikosteroide über drei bis sechs Monate empfohlen [56]. Sowohl bei der MCD als auch bei der FSGS sprechen Erwachsene im Vergleich zu pädiatrischen Patienten aber deutlich

langsamer auf die Induktionstherapie an, was häufig hohe Kortikosteroiddosen über einen längeren Zeitraum notwendig macht. Während pädiatrische MCD-Patienten in der Regel innerhalb von zwei Wochen auf die Therapie mit einer kompletten Remission ansprechen, brauchen etwa die Hälfte der erwachsenen MCD-Patienten im Mittel vier Wochen und ca. 25% sogar 12-16 Wochen bis zum Erreichen einer kompletten Remission [76, 33, 75, 64].

Bei etwa einem Viertel der erwachsenen MCD-Patienten zeigt sich nach 16 Wochen, trotz ausreichend hoch dosierter Steroidtherapie kein Erreichen einer Remission, was als Steroidresistenz bezeichnet wird [109]. Hier wird zum Ausschluss einer sich im Verlauf entwickelnden oder in der initialen Biopsie nicht erfassten FSGS eine erneute Nierenbiopsie empfohlen [84, 109]. Bei der FSGS sind im Vergleich zur MCD in der Regel noch längere Zeiträume von Glukokortikoidgaben zum Erreichen einer kompletten Remission notwendig. Während bei der MCD die Ansprechraten auf die Steroidinduktionstherapie mit etwa 80% kompletten Remissionen hoch sind, zeigen nur knapp 20% der FSGS-Patienten komplette und etwa 40% partielle Remissionen. Die Rate an primär steroidresistenten Verlaufsformen ist bei der FSGS mit etwa 40% ebenfalls höher als bei der MCD [104, 75, 64]. Obwohl bei einem geringen Teil dieser steroidresistenten Patienten eine genetische Form der FSGS vorliegt, wird eine routinemäßige genetische Testung bei fehlender Familienanamnese wegen der geringen Häufigkeit (0-3% der Erwachsenen mit einer FSGS) und der Vielzahl der möglichen Gene in diesem Patientengut nicht empfohlen [7, 15, 36, 46].

Von den FSGS-Patienten, die nicht auf die immunsuppressive Therapie ansprechen, entwickeln über 80% innerhalb von 10 Jahren eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Zudem zeigen FSGS-Patienten mit einer bereits anfänglich eingeschränkten Nierenfunktion ein schlechteres renales Überleben. So wurden in einer Untersuchung 83% der Patienten mit einer Serumkreatininkonzentration über 1,3mg/dl bei Erstpräsentation im Verlauf von zehn Jahren dialysepflichtig oder mussten einer Nierentransplantation unterzogen werden. Hingegen zeigten die FSGS-Patienten mit einem besseren Serumkreatinin ein fast hundertprozentiges renales Überleben nach zehn

Jahren [61]. Da die primäre FSGS ohne Therapie nahezu immer zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz führt, wird dennoch empfohlen, praktisch alle Patienten mit primärer FSGS nach Ausschluss von Kontraindikationen einer immunsuppressiven Therapie vornehmlich mit Steroiden zuzuführen.

Trotz der relativ hohen Ansprechraten der MCD auf die Induktionstherapie neigt die Erkrankung bei Erwachsenen unter dem Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie oder nach deren Absetzen zu Rezidiven, welche eine oftmals nebenwirkungsreiche Therapieeskalation erforderlich machen. So erleiden etwa 50 bis 75% der initial auf Steroide ansprechenden MCD-Patienten ein Wiederauftreten des nephrotischen Syndroms (sogenannter „Relaps“), was wiederholte Induktionstherapien mit Steroiden erfordert [106]. Kommt es während des Ausschleichens der Steroidtherapie zu einem Relaps oder ist der Patient auf eine Steroidtherapie zur Remissionserhaltung angewiesen, handelt es sich um eine steroidabhängige Verlaufsform. Bei etwa 30% der erwachsenen MCD-Patienten kommt es zu mindestens zwei Episoden eines Relaps innerhalb von sechs Monaten, was als häufig wiederkehrende MCD („frequent-relapsing“) bezeichnet wird [106]. Abbildung 3 fasst die zur Verlaufsbeurteilung der MCD und FSGS wichtigen Begriffsdefinitionen zusammen.

Begriff	Definition
partielle Remission (PR)	Abfall der Proteinurie auf 0,2–2 g/g Kreatinin, mit stabiler GFR bzw. Abfall der Proteinurie auf 0,2–3,5 g/g Kreatinin und Reduktion auf <50% der Ausgangsproteinurie
komplette Remission (CR)	Abfall der Proteinurie auf <200 mg/g Kreatinin und Albumin >35 g/l
Relaps	Anstieg der Proteinurie >3,5 g/g Kreatinin bei vorheriger kompletter Remission
häufig-wiederkehrende MCD oder FSGS "frequent-relapsing"	mindestens 2x Relaps innerhalb von 6 Monaten
steroidabhängige FSGS oder MCD "steroid-dependent"	2x Relaps während/innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung der Kortikosteroidtherapie
steroidresistente FSGS oder MCD "steroid-resistant"	kein/minimaler Abfall der Proteinurie nach 16 Wochen unter adäquater Kortikosteroidtherapie

**Abbildung 3: Definitionen für das Therapieansprechen und die Verlaufsformen der MCD und FSGS. Modifiziert nach [56]**

Auch die primäre FSGS neigt zu Rezidiven. Nach dem Erreichen einer kompletten Remission haben FSGS-Patienten ein geringeres Risiko, einen Relaps zu erleiden (36% der Patienten) als Patienten mit einer partiellen Remission bei denen die Relapsrate mit über 50% der Fälle hoch ist [90, 104, 18, 85]. Aber auch bei einer partiellen Remission ist die Prognose bezüglich der Nierenfunktion deutlich besser als beim Spontanverlauf, weshalb selbst das Erreichen einer partiellen Remission ein wichtiges therapeutisches Ziel bei der Behandlung der primären FSGS darstellt [104].

Die längerfristige Gabe von hochdosierten Kortikosteroiden in der Induktionstherapie sowie das bei Erwachsenen häufig verzögerte Ansprechen und die ausgeprägte Relapsneigung bringen bei beiden Erkrankungen meist hohe kumulative Steroiddosen und zum Teil therapielimitierende Nebenwirkungen für die betroffenen Patienten mit sich (akzelerierte Osteoporose, Infektionen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, psychiatrische Erkrankungen, Nebennierenrindeninsuffizienz) [72].

Bei steroidrefraktären, steroidabhängigen und häufig wiederkehrenden Verläufen primär empfohlene Immunsuppressiva sind bei der MCD das Alkylanz Cyclophosphamid und bei der MCD und FSGS der Calcineurininhibitor Ciclosporin A [56]. Unter einer oralen Cyclophosphamidtherapie zeigt sich häufig ein gutes Ansprechen der kompliziert verlaufenden MCD mit Remissionsraten von bis zu 75%. Allerdings ist nach der Datenlage regelhaft eine längerfristige Therapiedauer zur Remissionserhaltung und Verhinderung eines Relaps notwendig [64, 76, 6, 106, 82]. Limitationen für den länger dauernden Einsatz von Cyclophosphamid ergeben sich aber aufgrund des Infertilitätsrisikos bei Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter sowie durch die potentielle Knochenmarksdepression und das erhöhte Malignomrisiko unter der Therapie.

Alternativ kommt sowohl bei der kompliziert verlaufenden MCD als auch bei der FSGS vor allem Ciclosporin A zum Einsatz, das zusätzlich zu den immunsuppressiven Eigenschaften einen direkten antiproteinurischen Effekt auf die Podozyten aufweist [65, 68]. Die Remissionsraten für Ciclosporin A liegen

bei der MCD zwischen 50% für steroidrefraktäre und 70-90% für steroidabhängige und häufig wiederkehrende Verläufe [82, 71, 39, 69]. Bei steroidresistenten FSGS-Verläufen zeigen sich unter der Therapie mit Ciclosporin A, je nach Literatur, Remissionsraten von 20 bis 70% [18, 84]. Nach dem Erreichen einer Remission unter Calcineurininhibitoren wird sowohl bei der MCD als auch bei der FSGS wegen des hohen Risikos häufig wiederkehrender Schübe eine ein- bis zweijährige Erhaltungstherapie mit langsamer Dosisreduktion empfohlen [71, 67]. Einschränkungen für den langfristigen Gebrauch von Calcineurininhibitoren ergeben sich jedoch durch das Nebenwirkungsprofil dieser Medikamentenklasse, vor allem durch die potentielle Nephrotoxizität, die Aggravierung oder Neuentwicklung einer arteriellen Hypertonie und eines Diabetes mellitus.

Deshalb werden bei fortgeschrittener interstitieller Fibrose, vaskulärer Erkrankung oder fortgeschrittener Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate  $<40\text{ml/Min}/1,73\text{m}^2$ ) als therapeutische Alternative auch primär Antimetabolite wie Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil (MMF) eingesetzt. In den letzten Jahren konnten die Erkenntnisse über eine Therapie mit MMF bei der MCD um einige erfolgreiche Einzelfallberichte erweitert werden [34, 98]. Eine kürzlich publizierte randomisierte Studie zum Einsatz von MMF gegenüber Ciclosporin A bei der steroidresistenten FSGS konnte allerdings keinen Vorteil zeigen [38].

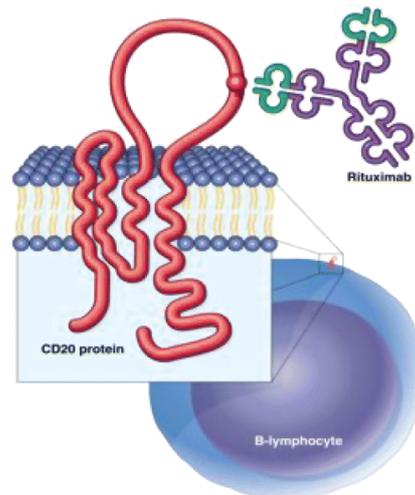
Ein nicht unerheblicher Anteil von Patienten erreicht auch nach Ausschöpfung der leitliniengerechten Therapie inklusive Kombinationstherapien dieser Medikamente keine stabile Remission oder neigt zu häufigen Rezidiven. Für diese Patienten existieren neben einer supportiven Therapie, bestehend aus Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern, Diuretika, Statinen und Antikoagulantien bisher keine spezifischen Empfehlungen.

## **1.5 Rituximab - eine neue Therapieoption beim steroidabhängigen und steroidresistenten nephrotischen Syndrom des Erwachsenen**

Die bisher zur Behandlung des nephrotischen Syndroms eingesetzten, teilweise unspezifisch wirkenden Immunsuppressiva zeigen bei vielen Patienten schwere und therapielimitierende Nebenwirkungen (Infektionen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Nephrotoxizität). Die auftretenden Schwierigkeiten bei der Induktion und Erhaltung einer stabilen Remission der MCD und FSGS haben in den letzten Jahren die Suche nach Therapiealternativen, vor allem nach selektiveren immunmodulierenden Medikamenten zur Behandlung des komplex verlaufenden nephrotischen Syndroms vorangetrieben.

Neue Untersuchungen zeigen, dass bei der Immunpathogenese des therapierefraktären nephrotischen Syndroms nicht nur eine T-Zell-Dysfunktion (Shalhoub Hypothese), sondern auch eine gestörte B-Zell-Immunität eine Rolle spielt. Beispielsweise konnten neuere pädiatrische Untersuchungen bei der MCD eine Vermehrung der B-Zellfraktion unter Steroidgabe sowie eine vermehrte B-Zell-Aktivität während eines Rezidivs der MCD zeigen [54, 53, 40]. Die Hypothese, dass B-Zellen zumindest eine additive Rolle in der Pathogenese des nephrotischen Syndroms spielen, konnte ferner durch weitere Untersuchungen unterstützt werden [91, 19, 2, 3, 44, 57, 113].

Durch diese Beobachtungen ist in den letzten Jahren die Option einer B-Zell-spezifischen Therapie mit Hilfe des monoklonalen Antikörpers Rituximab für Patienten mit kompliziert verlaufendem nephrotischen Syndrom in den Fokus gerückt. Rituximab ist ein in Zellkulturen von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters („chinese hamster ovary“, CHO) gentechnisch produzierter monoklonaler chimärer Antikörper (Mensch/Maus). Dieser besitzt eine hohe Affinität für das von B-Zellen exprimierte „Cluster of Differentiation 20-Antigen“ (CD20-Antigen). Dieses integrale Membranprotein wird von frühen Prä-B-Zellen bis zur Differenzierung in Plasmazellen exprimiert, wobei reife Plasmazellen, Stammzellen und Pro-B-Zellen CD20-negativ sind (Abb. 4).



**Abbildung 4: Auf B-Vorläuferzellen exprimiertes CD20-Molekül als integrales Membranprotein und der sich bindende chimäre monoklonale Antikörper Rituximab. Nach [80] und freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons.**

Wahrscheinlich handelt es sich bei dem CD20-Protein um einen Calciumkanal, der den Eintritt in den Zellzyklus und die Zelldifferenzierung von B-Zellen reguliert. Nach der Bindung von Rituximab an CD20 kommt es zu einer raschen B-Zell-Depletion durch eine CD20-induzierte direkte Apoptose, eine aus der C1q-Bindung resultierenden komplementvermittelten Zellyse, und einer Fc $\gamma$ -Rezeptor-induzierten antikörperabhängigen Zytotoxizität [80]. Diese B-Zell-Depletion hält sechs bis neun Monate, bei einigen Patienten auch länger an.

Da die Bestimmung von CD20 als Marker der B-Zell-Aktivierung im peripheren Blut sehr aufwendig ist, hat sich klinisch zur Kontrolle der B-Zelldepletion die Bestimmung des auf B-Zellen ebenfalls vorhandenen CD19 etabliert. Nicht nur im Blut, sondern auch im Gewebe konnte nach der Applikation von Rituximab eine Abnahme, jedoch keine vollständige Elimination von B-Zellen nachgewiesen werden [102].

Bei hoher interindividueller Variabilität verhalten sich die Serumspiegel und Halbwertszeiten von Rituximab proportional zur Dosis, wobei in einer Studie über eine verlängerte Halbwertszeit bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz berichtet wurde [23]. Zu den häufigen infusionsassoziierten Nebenwirkungen zählt Fieber und Schüttelfrost (43%), Hypotension (10%) und Bronchospasmus (8%), welche mit einer entsprechenden und heute üblichen

prophylaktischen Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden und Paracetamol in deutlich reduzierter Häufigkeit auftreten [80]. Schwere Infusionsreaktionen (Tumorlysesyndrom bzw. Zytokin-Freisetzungssyndrom) treten fast ausschließlich bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen und hoher Tumorlast auf. Selten kommt es zur Entwicklung von humanen anti-chimären Antikörpern (HACA), welche zum Wirkungsverlust und zu schweren Infusionsreaktionen führen können [103].

Nach der Therapie besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen und die Möglichkeit einer Aktivierung latenter Infektionen, weshalb vor der Therapie entsprechende Erkrankungen ausgeschlossen werden sollten und nach der Therapie auf die Möglichkeit der Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion geachtet werden muss.

In der Literatur gibt es einzelne Berichte über das Auftreten der JC-Virus-assoziierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bei Patienten die mit Rituximab behandelt wurden. In der Regel wurden diese Patienten auch mit weiteren immunsuppressiven Zytostatika behandelt, weshalb ein Kausalzusammenhang mit Rituximab nicht als gesichert eingestuft werden kann [16]. Neben der gewünschten B-Zelldepletion kann es zu Thrombozytopenien und Leukozytopenien kommen.

Rituximab wurde anfangs für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III–IV und von CD20-positiven diffusen großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen zugelassen. Neben diesen klassischen Indikationen spielt Rituximab mittlerweile auch bei der Therapie von verschiedenen Autoimmunerkrankungen eine entscheidende Rolle. So ist es beispielsweise als Biologikum in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der therapierefraktären rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen zugelassen [97].

Inzwischen wird Rituximab aber auch als zugelassene und nicht zugelassene (sogenannter „off-label use“) Therapieform bei immer mehr nephrologischen Erkrankungen angewandt. Entsprechend ist Rituximab bei der Behandlung von ANCA-assoziierten Vaskulitiden (granulomatöse Polyangiitis und

mikroskopische Polyangiitis) in den USA zugelassen [51]. Daneben spielt Rituximab ebenso als nicht zugelassene Therapie bei vielen weiteren nephrologischen Indikationen eine heute häufig nicht mehr zu ersetzende Rolle. So wird es beispielsweise in der Therapie der refraktären Lupusnephritis, der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura und des hämolytisch urämisches Syndroms (TTP und HUS), der idiopathischen membranösen Glomerulonephritis und der Empfängerconditionierung vor blutgruppeninkompatiblen Nierentransplantationen eingesetzt [20, 45, 108, 14].

2006 wurde erstmals eine Einzelfallbeschreibung über die erfolgreiche Behandlung eines Kindes mit therapierefraktärer rekurrenter FSGS nach Nierentransplantation publiziert. Nach erfolgloser Behandlung mit Plasmapherese, MMF, Tacrolimus und Ciclosporin konnte durch Rituximab eine rasche und anhaltende Remission induziert werden [81]. An diese Publikation schlossen sich weitere zum Teil vielversprechende Einzelfallberichte und kleinere Fallserien über die Behandlung des steroidresistenten und steroidabhängigen nephrotischen Syndroms beim Kind an [74, 8, 62]. Guignonis et al. behandelten in einer erstmalig multizentrischen Studie 22 pädiatrische und erwachsene Patienten im Alter zwischen sechs und 22 Jahren mit Rituximab, die ein steroidabhängiges oder steroidresistentes nephrotisches Syndrom aufwiesen. Unter der Therapie konnte bei guter Verträglichkeit bei 19 Patienten (85%) die immunsuppressive Therapie ohne Rezidiv der Proteinurie abgesetzt werden. Ein Rezidiv des nephrotischen Syndroms im weiteren Verlauf war in dieser Untersuchung mit einem Anstieg der CD19-positiven B-Lymphozyten assoziiert [41]. Den steroidsparenden Effekt einer Rituximabtherapie belegte eine neuere multizentrische Analyse von 75 pädiatrischen Patienten mit einem steroidabhängigen Verlauf. Hier konnte nach der Gabe von Rituximab bei 77% der Patienten die Therapie mit Kortikosteroiden beendet werden. Allerdings kam es nach Absetzen der Basisimmunsuppression zu einer relativ hohen Relapsrate [50]. Neben diesen hoffnungsvollen Daten konnte eine kürzlich publizierte nicht-verblindete klinische Studie an 31 Kindern mit steroidresistentem nephrotischen Syndrom keinen Vorteil einer zusätzlichen Rituximabtherapie im Vergleich zur alleinigen

Standardbehandlung nachweisen [63]. Ergebnisse von größeren kontrollierten, randomisierten, doppelt-verblindeten Studien die den Effekt einer Rituximabtherapie bei der Behandlung des kindlichen steroidresistenten oder steroidabhängigen nephrotischen Syndroms untersuchen, fehlen bisher, weshalb die Therapie bis heute als Reservetherapie bei komplexen Verläufen gilt.

Beim Erwachsenen wird Rituximab bereits erfolgreich bei der Therapie der rekurrenten FSGS nach Nierentransplantation eingesetzt [83]. François et al. berichteten 2007 erstmals über die Wirksamkeit von Rituximab bei der häufig wiederkehrenden MCD („frequent relapsing“) bei einem erwachsenen Patienten mit Primärmanifestation der MCD im Kindesalter [32].

Mittlerweile existieren mehrere Einzelfallbeschreibungen, kleinere Fallserien und retrospektive Studien für den Einsatz von Rituximab beim Erwachsenen sowohl zur Induktion einer Remission bei der MCD und FSGS [30, 4, 48, 100, 49], als auch zum Erhalt einer Remission [62] und zur Behandlung eines Relaps [92, 49]. Bezüglich der Erfolgsrate wiesen verschiedene Untersuchungen zum Teil recht unterschiedliche Ergebnisse auf. Gulati et al. konnten in einer Fallserie mit pädiatrischen und erwachsenen Patienten bei der steroidresistenten MCD ein besseres Ansprechen (41,2% komplette und 23,5% partielle Remissionsraten) als bei der steroidresistenten FSGS (12,5% komplette und 18,7% partielle Remissionsraten) zeigen. Zudem zeigte sich ein Trend zu suffizienteren Ansprechraten bei steroidabhängigen als bei steroidresistenten Verlaufsformen. Bei 83,3% der Patienten mit steroidabhängigem Syndrom zeigte sich 12 Monate nach der Therapie noch eine stabile Remission. Insgesamt drei steroidresistente Patienten und ein steroidabhängiger Patient wurden in der Studie bei einem Rezidiv erfolgreich mit erneuten Rituximabgaben behandelt [42].

Bei den meisten bisher veröffentlichten Fällen handelte es sich nicht um eine Rituximab-Monotherapie, sondern um eine zusätzlich zur bereits bestehenden Immunsuppression verabreichten Medikation. In einigen Fällen konnte die immunsuppressive Therapie (z.B. Calcineurininhibitoren und Steroide) im

Verlauf abgesetzt werden. Die Therapie wurde in der Regel gut von den Patienten vertragen und es wurden bisher keine schweren Nebenwirkungen berichtet [42].

Bei Erwachsenen gibt es bis heute nur wenige Untersuchungen zum Einsatz von Rituximab beim steroidabhängigen oder steroidrefraktären nephrotischen Syndrom des Erwachsenen. Deshalb existiert derzeit keine allgemeine Therapieempfehlung. In der vorliegenden Arbeit wurde daher der klinische Verlauf aller Patienten untersucht, die aufgrund einer MCD oder FSGS in unserem Zentrum Rituximab erhielten.

## 2 Ziel der Untersuchung

Die Therapie der Minimal-Change-Glomerulopathie (MCD) und fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) stellt wegen der nicht selten auftretenden steroidresistenten, steroidabhängigen und relapsierenden Verläufe eine Herausforderung dar. Die derzeit verfügbaren Behandlungsregime sind oft ineffektiv und haben ein teilweise gravierendes Nebenwirkungsspektrum. Deshalb ist die Suche nach effektiveren und nebenwirkungsärmeren Therapiealternativen Gegenstand der aktuellen Forschung. Vielversprechend ist der Einsatz des monoklonalen Antikörpers Rituximab beim kompliziert verlaufenden nephrotischen Syndrom. Allerdings gibt es bisher nur wenig klinische Daten zur Effektivität dieser Therapie.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Effekt der Gabe von Rituximab bei Patienten mit steroidabhängiger oder steroidresistenter MCD und FSGS untersucht. Insbesondere sollte geprüft werden, inwiefern Rituximab den klinischen Verlauf der Erkrankungen bei den einzelnen Patienten günstig beeinflussen kann.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Patientenauswahl

Diese Arbeit berichtet retrospektiv über alle konsekutiv behandelten Patienten im Zeitraum zwischen Januar 2009 und November 2012 mit der Diagnose einer steroidabhängigen oder steroidresistenten MCD oder FSGS, die in der nephrologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik II der Universitätsklinik Köln mit Rituximab therapiert wurden. Es wurden keine Patienten mit entsprechender Diagnose und/oder Therapie ausgeschlossen oder nicht in die Auswertung aufgenommen. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Patientendaten in pseudonymisierter Form entsprechend den Richtlinien der Ethikkommission Köln ausgewertet.

### 3.2 Einschlusskriterien

Alle in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten erfüllten die folgenden Kriterien:

1. Nierenbioptisch gesicherte Diagnose einer fokal segmentalen Glomerulosklerose oder Minimal-Change-Glomerulopathie
2. Urineiweißausscheidung größer als 1g/g Kreatinin zum Zeitpunkt der Rituximabgabe
3. Krankheitsverlauf, welcher auf eine ausreichend hoch dosierte Kortikosteroidtherapie sowie auf ergänzende immunsuppressive Therapieregime unzureichend angesprochen hat
4. Keine vorausgehende Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab
5. Ausschluss einer floriden Infektion vor Rituximabgabe
6. Dokumentierte Rituximabgabe und regelmäßige Nachbeobachtung

7. Ausgiebige Evaluation auf sekundäre Ursachen einer MCD oder FSGS mittels klinischer, laborchemischer und serologischer Tests sowie radiologischer Untersuchungen
8. Ausschluss von Begleiterkrankungen wie Infektionen oder Systemerkrankungen, die den Verlauf des nephrotischen Syndroms beeinflussen könnten.

### 3.3 Erfassung der Patientendaten

Bei jedem Patienten, der die Einschlusskriterien erfüllte, wurden die folgenden Daten aus der jeweiligen Patientenakte extrahiert und ausgewertet:

1. Demographische und klinische Daten (Geschlecht, Alter, Alter bei Rituximabgabe, Körpergewicht, Größe)
2. Nierenbioptisch gesicherte Diagnose
3. Dauer und Art der Immunsuppression vor der Rituximabtherapie
4. Art und Dosis der immunsuppressiven Erhaltungstherapie und das jeweilige Ansprechen der Patienten auf die bisherige Therapie
5. Dauer der Proteinurie vor der Rituximabtherapie.
6. Laborchemische Daten: zum Zeitpunkt der Rituximabinfusion und nach der Therapie: Blutbild, Serumelektrolyte, klinische Chemie (Gesamteiweiß, Albumin, Transaminasen, Lipidprofil, Serumkreatinin, Harnstoff, Harnsäure und C-reaktives Protein), Gesamteiweiß und Albumin im morgendlichen Spontanurin. Besonderes Augenmerk bei der Nacherfassung der klinischen und laborchemischen Daten wurde hier auf die Monate drei, sechs, neun, zwölf und achtzehn nach der Rituximabtherapie gelegt.

Sämtliche Blut- und Urinproben der Patienten wurden im Zentrallabor des Institutes für Klinische Chemie des Klinikums der Universität zu Köln untersucht. Die Bestimmung des Serumkreatinins erfolgte hier im Analysensystem „Modular P-Modul“ der Firma Roche Diagnostics mittels

Creatinin Plus-Test (enzymatische Methode). Die Albuminbestimmung erfolgte ebenfalls im „Modular P-Modul“ mittels Albumin plus-Test (BCG-Methode) der Firma Roche Diagnostics. Die Erfassung der Proteinkonzentration aus dem Spot-Urin am Morgen erfolgte mit der Bestimmungsmethode U/CSF Protein der Firma Roche Diagnostics. Wegen der hohen Variabilität und der damit verbundenen Ungenauigkeit der Daten wurde auf eine Erfassung der Proteinurie im 24-Stunden-Sammelurin verzichtet.

### 3.4 Definitionen

Analog zur „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“(KDIGO)-Definition wurden Patienten, die trotz adäquat dosierter Steroidtherapie (1mg pro mg Körpergewicht pro Tag) keine oder eine nur minimale Reduktion der Proteinurie nach vier Monaten zeigten als steroidresistent definiert. Als steroidabhängig wurden Patienten mit einem Wiederanstieg der Anstieg der Proteinurie auf über 3,5 g/g Kreatinin während oder nach Abschluss einer Steroidtherapie bezeichnet. Eine komplette Remission (CR) wurde definiert als ein Abfall der Proteinurie auf unter 200 mg/g Kreatinin. Als partielle Remission (PR) wurde ein initial nephrotisches Syndrom mit Reduktion der Proteinurie auf 0,2–2 g/g Kreatinin oder eine Reduktion auf unter 50% der Ausgangsproteinurie bezeichnet. Ein Relaps lag vor, wenn bei vorheriger kompletter Remission ein Anstieg der Proteinurie auf über 3,5 g/g Kreatinin nachweisbar war (Abb. 5).

Begriff	Definition
partielle Remission (PR)	Abfall der Proteinurie auf 0,2–2 g/g Kreatinin, mit stabiler GFR bzw. Abfall der Proteinurie auf 0,2–3,5 g/g Kreatinin und Reduktion auf <50% der Ausgangsproteinurie
komplette Remission (CR)	Abfall der Proteinurie auf <200 mg/g Kreatinin und Albumin >35 g/l
Relaps	Anstieg der Proteinurie >3,5 g/g Kreatinin bei vorheriger kompletter Remission

Abbildung 5: Begriffsdefinitionen für das Therapieansprechen bei MCD und FSGS. Modifiziert nach [56]

## 3.5 Behandlung

Nach Ausschluss von absoluten und relativen Kontraindikationen (z.B. Hepatitis B, latente oder floride Infektionen) und ausführlicher Aufklärung der Patienten über die für diese Indikation nicht zugelassene Therapie („off-label use“) mit Rituximab sowie die Risiken und Nebenwirkungen der Therapie erhielten die Patienten Rituximab intravenös (i.v.). Zur Vermeidung von Infusionsreaktionen, erfolgte jede Gabe mittels ansteigender Infusionsgeschwindigkeit beginnend mit 50ml/Stunde über insgesamt vier Stunden. Zudem erhielten die Patienten eine Prämedikation, bestehend aus 1g Paracetamol oral, 4mg Dimetinden intravenös und 8mg Dexamethason i.v. Während der Rituximabinfusion wurden die Patienten regelmäßig bezüglich der Symptome einer Infusionsreaktion (Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag) anamnestiziert und untersucht. Ergänzend wurden die Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck) der Patienten engmaschig überwacht.

## 3.6 Nachbeobachtung

Alle Patienten wurden im Anschluss an die Therapie in regelmäßigen Abständen in der nephrologischen Ambulanz der medizinischen Klinik II der Universitätsklinik Köln nacherfasst. Neben der im Rahmen der Grunderkrankung und deren Therapie notwendigen Diagnostik und Behandlung wurden im speziellen in den Monaten drei, sechs, neun, zwölf und achtzehn für die Verlaufsbeurteilung wichtige klinische Daten und laborchemische Befunde erhoben. In der klinischen Verlaufsuntersuchung der Patienten wurde das Hauptaugenmerk auf mögliche Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie (z.B. Infektionen) und auf das Vorhandensein und Ausmaß von Ödemen gelegt.

### 3.7 statistische Auswertung

Neben der deskriptiven Statistik zur Ermittlung der Mittelwerte, Standardabweichungen und prozentualen Veränderungen erfolgte die statistische Auswertung und Prüfung der Signifikanz der Daten mit Hilfe des t-Tests für verbundene (abhängige) Stichproben. Ein p-Wert von kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant bewertet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

Zwischen Januar 2009 und November 2012 wurden insgesamt sechs erwachsene Patienten mit einem steroidresistenten oder steroidabhängigen nephrotischen Syndrom auf dem Boden einer MCD oder FSGS mit Rituximab behandelt. Es wurden keine Patienten mit entsprechender Diagnose und/oder Therapie ausgeschlossen oder nicht in die Auswertung aufgenommen. Die Patienten wurden abhängig vom Datum der Erstgabe der Rituximabinfusion aufsteigend nummeriert.

Das mittlere Alter der behandelten Patienten betrug 45 Jahre (31-59 Jahre). Das Geschlechterverhältnis war mit je drei Frauen und drei Männern ausgeglichen. Der Kreatininmittelwert vor Beginn der Rituximabtherapie lag bei 1,4mg/dl. Die mittlere glomeruläre Filtrationsrate (MDRD-Formel) aller Patienten lag bei 67,00 ml/min./1,73m<sup>2</sup>. Drei der sechs Patienten wiesen eine nierenbiopsisch gesicherte MCD auf. Bei Patient 3 konnte bereits initial eine primäre FSGS mittels Nierenbiopsie gesichert werden. Bei zwei weiteren Patienten (Patient 2 und Patientin 6) wurde im Rahmen der Erstmanifestation des nephrotischen Syndroms zunächst eine MCD histologisch gesichert. Allerdings zeigte sich in der wegen des therapierefraktären Verlaufs durchgeführten zweiten Nierenbiopsie jeweils der Befund einer FSGS. Patientin 6 präsentierte sich zu Beginn ihrer Erkrankung mit einem schweren, therapierefraktären nephrotischen Syndrom und einem akuten dialysepflichtigen Nierenversagen vor Beginn der Rituximabtherapie. Tabelle 1 fasst die klinischen Charakteristika der Patienten zu Therapiebeginn zusammen.

Tabelle 1: klinische Charakteristika der Patienten vor dem Beginn der Rituximabtherapie

Patient Nr.	Alter bei Rituximabgabe	Geschlecht	Diagnose	Dauer der IS vor Rituximabgabe (in Monaten)	vorherige IS	Ansprechen auf Steroide	Anzahl der Relapse vor Rituximab	Proteinurie vor Rituximab (in Monaten)
1	32	weiblich	MCD	96	CsA/Pred/MMF	steroidabhängig	5	1
2	50	männlich	MCD--> FSGS	24	CsA/Tac/MMF/Pred	steroidabhängig	2	1
3	51	männlich	FSGS	6	CsA/Pred	steroidresistent	0	12
4	47	männlich	MCD	14	CsA/Pred	steroidresistent	0	14
5	31	weiblich	MCD	156	CsA/Pred	steroidresistent	3	1
6	59	weiblich	MCD--> FSGS	5	CsA/Tac/Pred	steroidresistent	0	6
MW und SD	45,0 ± 11,19			50,17 ± 62,10				

IS: Immunsuppression, CsA: Ciclosporin; Tac: Tacrolimus, AZA: Azathioprin, MMF: Mycophenolat mofetil, Pred: Prednison  
 FSGS: focal segmentale Glomerulosclerose, MCD: Minimal-Change-Glomerulopathie, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Bei allen Patienten waren zuvor verschiedene immunsuppressive Regime frustan versucht worden, um die Erkrankung zu kontrollieren. Die jeweilige Dauer der immunsuppressiven Vortherapie zeigte eine Schwankungsbreite zwischen fünf Monaten und 13 Jahren ( $50,17 \pm 62,10$  Monate, Mittelwert und Standardabweichung (MW $\pm$ SD)).

Die Dauer der Proteinurie über 1g/g Kreatinin vor der Rituximabgabe lag in drei Fällen bei einem Monat, bei einer Patientin bei sechs Monaten und bei zwei Patienten bei jeweils 12 und 14 Monaten. Die Höhe der Ausgangsproteinurie vor Therapiebeginn mit Rituximab schwankte zwischen 1,2g/g Kreatinin und 9,8g/g Kreatinin ( $4395,83 \pm 3314,66$ mg/g Kreatinin). So wurden Patientin 1 und Patientin 5, bei denen eine langjährige, häufig wiederkehrende MCD bekannt war, nach einem steroidresistenten Wiederanstieg der Proteinurie, bereits bei einer Urineiweißausscheidung von 1,2 und 1,3g/g Kreatinin behandelt, um den auftretenden Relaps so früh wie möglich zu behandeln. Hingegen wurde bei Patientin 6 Rituximab anfänglich im Rahmen eines akuten Nierenversagens bei einer Proteinurie von 9,8g/g Kreatinin eingesetzt.

Da es bisher nur wenige spezifische Daten bezüglich des effektivsten Dosisregimes gibt, wurde kein einheitliches Dosisregime bei den sechs untersuchten Patienten angewendet. Patient 5 wurde mit zwei Dosen Rituximab von je 375mg pro Quadratmeter Körperoberfläche behandelt. Patient 3 erhielt nur eine einmalige Gabe von 1 Gramm Rituximab. Alle anderen Patienten

erhielten zweimalig je 1 Gramm Rituximab im Abstand von 14 bis 21 Tagen. Mit Ausnahme einer Patientin betrug der Nachbeobachtungszeitraum für alle weiteren Patienten mindestens 18 Monate. Tabelle 2 fasst wichtige Laborparameter und die applizierte Rituximabdosis der Patienten vor Beginn der Rituximabtherapie zusammen.

**Tabelle 2: wichtige Laborparameter der Patienten vor Beginn der Rituximabtherapie und Rituximabdosis**

Patient Nr.	Kreatinin (in mg/dl)	eGFR nach MDRD (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Proteinurie (in mg/g Kreatinin)	Albumin (in g/l)	Cholesterin (in mg/dl)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Rituximabdosis
1	0,82	86	1194	40	287	24,7	2 x 1g
2	1,25	65	4297	35	247	27,5	2 x 1g
3	1,54	51	9787	37	470	24,4	1 x 1g
4	1,00	85	3250	36	235	25,9	2 x 1g
5	0,73	99	1292	40	206	23,1	2 x 637,5mg
6	3,08	16	6555	25	378	26,2	2 x 1g
MW und SD	1,40 ± 0,87	67,00 ± 30,23	4395,83 ± 3314,66	35,50 ± 5,54	303,83 ± 100,93	25,30 ± 1,55	

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, BMI: Body Mass Index  
MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

## 4.2 Proteinurieverlauf

Bezüglich des Proteinurieverlaufs reagierten alle sechs Patienten mit einem Ansprechen auf die Gabe von Rituximab. Nach drei Monaten konnte für alle Patienten ein kumulativer prozentualer Abfall der Proteinurie von  $81,85 \pm 19,53\%$  (MW $\pm$ SD) im Vergleich zu den Ausgangswerten beobachtet werden. Nach sechs Monaten präsentierte sich ein prozentualer Gesamtabfall der Proteinurie um  $83,10 \pm 15,81\%$  und nach neun Monaten um  $86,60 \pm 15,40\%$ . Eine anhaltende Reduktion der Proteinurie zeigte sich auch noch nach zwölf ( $76,26 \pm 32,47\%$ ) und achtzehn Monaten ( $86,26 \pm 9,61\%$ ).

Bei allen Patienten konnte eine Remission induziert werden (Abb. 6). Bei den Patienten 1 und 5, beide mit der Diagnose einer langjährigen, kompliziert verlaufenden MCD, konnte nach der Rituximabgabe eine komplette Remission

induziert werden (Abfall der Proteinurie auf unter 200 mg/g Kreatinin). Die Patienten 2, 3, 4 und 6 zeigten eine partielle Remission ( $<0,2\text{--}3,5$  g/Tag und  $<50\%$  der Ausgangsproteinurie).

Fünf der sechs Patienten sprachen innerhalb der ersten drei Monate oder rascher mit einer partiellen oder kompletten Remission auf die Therapie an. Bei Patient 3 mit einer FSGS kam es im Vergleich zu den anderen Patienten zu einem verzögerten Ansprechen. Nach drei Monaten ergab sich hier lediglich ein Abfall der Proteinurie um 43% und nach sechs Monaten um 60%. Erst neun Monate nach der Therapie erreichte dieser Patient eine partielle Remission mit einem Abfall der Proteinurie um 81,8%. Dieser Patient hatte als Einziger eine nur einmalige Gabe von Rituximab erhalten. Bei Patientin 1 kam es 23 Monate nach der Rituximabbehandlung unter der Reduktion der Ciclosporindosis zu einem Wiederanstieg der Proteinurie. Hier konnte aber ein Abfall der Proteinurie durch eine Erhöhung der Ciclosporindosis und kurzzeitigen Gabe von Kortikosteroiden erreicht werden. Nach dem erneuten Erreichen einer kompletten Remission erhielt die Patientin 28 Monate nach der Erstgabe eine wiederholte Rituximabtherapie. In der Folge konnte die Steroidtherapie erfolgreich ausgeschlichen und die Ciclosporindosis unter einer fortbestehenden Remission deutlich reduziert werden.

Bei Patient 2 kam es nach dem Erreichen einer partiellen Remission unter einer unregelmäßigen Einnahme der immunsuppressiven Erhaltungstherapie jeweils 9 und 22 Monate nach der ersten Rituximabgabe zu einem Relaps mit ausgeprägter Proteinurie. Der Patient erhielt jeweils erneut eine Rituximabbehandlung worauf es in beiden Fällen zur raschen Induktion einer partiellen Remission kam.

Tabelle 3 zeigt das Ansprechen aller Patienten auf die Rituximabtherapie mittels Darstellung des prozentualen Abfalls der Proteinurie. Abbildung 6 stellt den Proteinurieverlauf der einzelnen Patienten nach der Rituximabinfusion dar.

**Tabelle 3: Ansprechen der Patienten auf die Rituximabtherapie, prozentualer Abfall der Proteinurie nach 3, 6, 9, 12 und 18 Monaten und Art der immunsuppressiven Erhaltungstherapie**

Patient	Nacherfassungszeitraum (in Monaten)	initiales Ansprechen auf Rituximab	% Abfall der Proteinurie nach 3 Monaten	% Abfall der Proteinurie nach 6 Monaten	% Abfall der Proteinurie nach 9 Monaten	% Abfall der Proteinurie nach 12 Monaten	% Abfall der Proteinurie nach 18 Monaten	initiale Erhaltungstherapie nach Rituximab	aktuelle Erhaltungstherapie
1	46	CR	95,2	95,5	94,5	95,4	94,3	MMF/CsA/Pred	CsA
2	39	PR	83,3	73,0	61,8	19,8		MMF/Tac/Pred	MMF/Pred
3	36	PR	42,9	60,1	81,8	81,8	73,0	AZA/CsA/Pred	CsA
4	29	PR	90,5	92,9	94,9	84,4	87,9	CsA/Pred	CsA/Pred
5	25	CR	86,8	94,0	100,0	100,0	92,2	MMF/CsA/Pred	Tac/Pred
6	3	PR	92,4					Tac/Pred	Tac/Pred
MW und STABW	29,67 ± 15,02		81,85 ± 19,53	83,10 ± 15,81	86,60 ± 15,40	76,26 ± 32,47	86,26 ± 9,61		

% Abfall: prozentualer Abfall, MW: Mittelwert, STABW: Standardabweichung, CR: komplette Remission, PR: partielle Remission, CsA: Ciclosporin; Tac: Tacrolimus, AZA: Azathioprin, MMF: Mycophenolate mofetil, Pred: Prednison

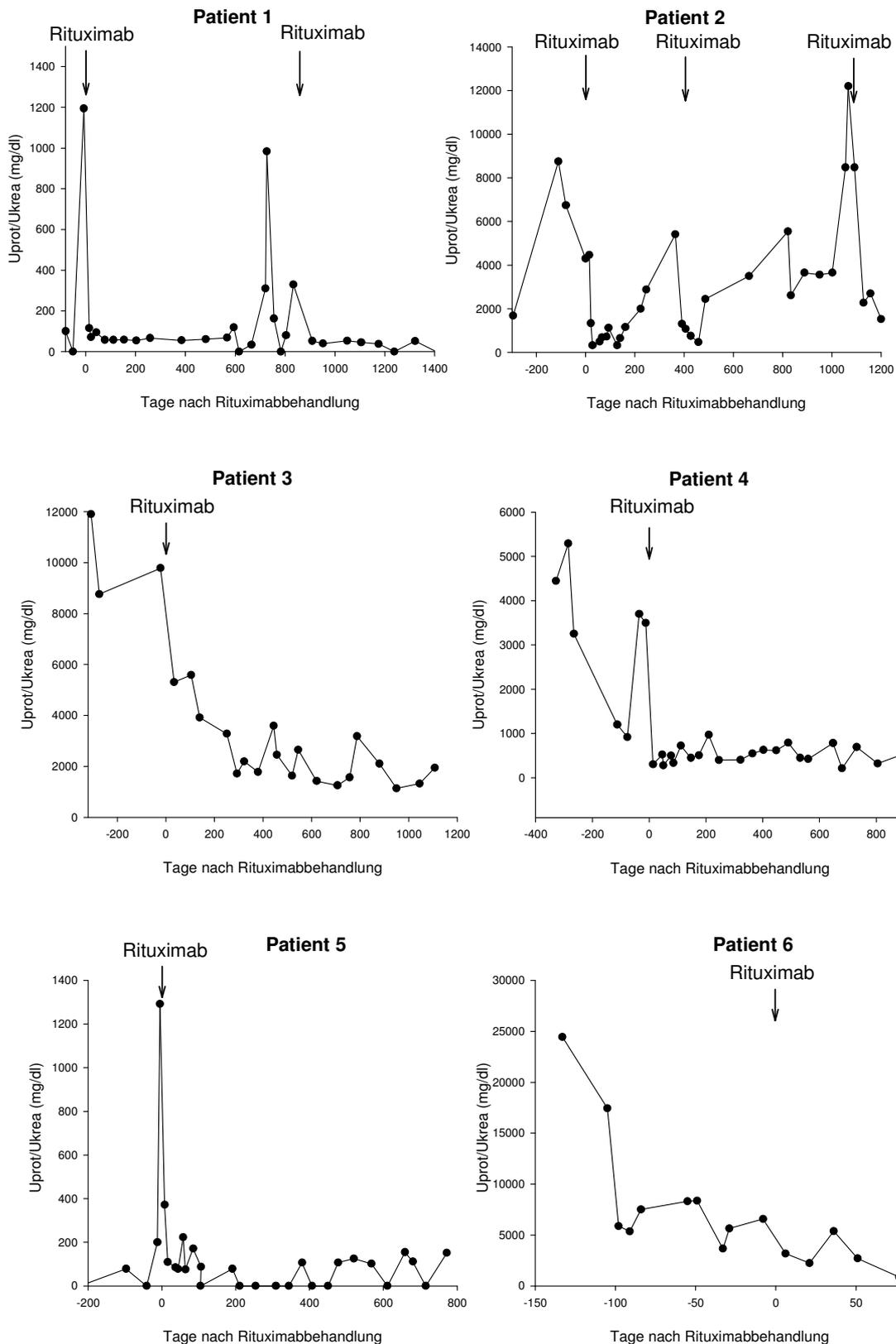


Abbildung 6: Verlauf der Proteinurie vor und nach Rituximabgabe

### 4.3 Nierenfunktion

Bis auf Patient 3 wiesen alle Patienten über den Nachverfolgungszeitraum eine stabile Nierenfunktion auf. Vor der Therapie betrug der Kreatininmittelwert  $1,40 \text{ mg/dl} \pm 0,87 \text{ (MW}\pm\text{SD)}$ . 18 Monate nach der Therapie lag der Kreatininmittelwert bei  $1,22 \text{ mg/dl} \pm 0,78 \text{ (MW}\pm\text{SD)}$ . Patientin 6 zeigte im Rahmen der Erstmanifestation des nephrotischen Syndroms ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen. Hier kam es nach der Rituximabinfusion nicht nur zu einem weiteren Abfall der Proteinurie sondern zu einer Normalisierung der Nierenfunktion und Reduktion der zuvor therapierefraktären Ödeme, so dass weitere Dialysebehandlungen nicht mehr notwendig waren. Abbildung 7 gibt einen Überblick über den Kreatininverlauf der Patienten nach der Rituximabtherapie.

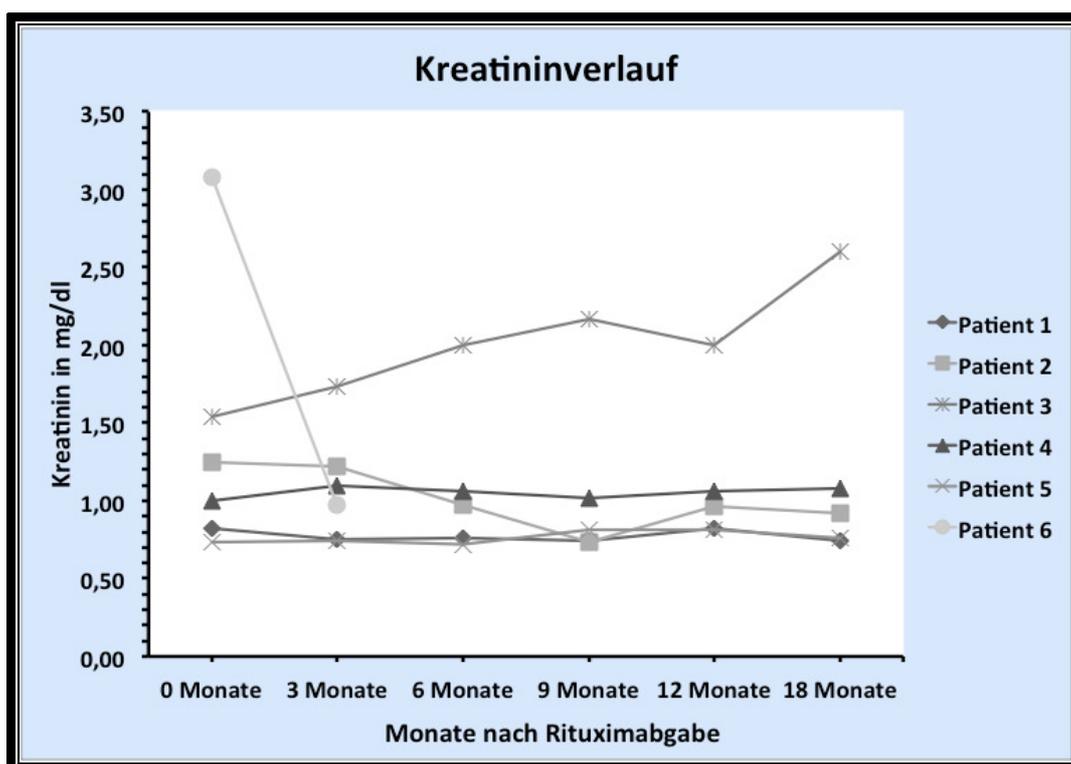


Abbildung 7: Kreatininverlauf nach Rituximabtherapie

#### 4.4 Erhaltungstherapie

Bei allen Patienten wurde nach der Applikation von Rituximab eine immunsuppressive Erhaltungstherapie fortgeführt. Die initiale Erhaltungstherapie nach der Rituximabinfusion bestand bei zwei Patienten (Patientin 1 und 5) aus Ciclosporin A, Mycophenolat mofetil und oralen Kortikosteroiden (Prednison), bei Patient 2 aus Tacrolimus, Mycophenolat mofetil und Prednison, bei Patient 3 aus Ciclosporin A, Azathioprin und Prednison, bei Patient 4 aus Ciclosporin A und Prednison und bei Patientin 6 aus Tacrolimus und Prednison. Die Steroiddosis konnte bei allen Patienten im Verlauf erfolgreich reduziert werden. Zudem konnte wegen der stabil verlaufenden Proteinurie bei den Patienten 1 und 3 die Steroidtherapie sowie zusätzlich bei Patient 3 die Proliferationshemmung mit Azathioprin und bei Patient 1 die Proliferationshemmung mit Mycophenolat mofetil komplett beendet werden. Insgesamt wurde die Anzahl der Immunsuppressiva pro Patient im Verlauf reduziert. Lediglich bei Patient 2 konnte die Menge an Immunsuppressiva wegen unzuverlässiger Medikamenteneinnahme und zweimaligem Relaps des nephrotischen Syndroms bisher nicht gesenkt werden. Die durchschnittliche Anzahl der Immunsuppressiva betrug vor der Therapie  $2,33 \pm 0,52$  (MW $\pm$ SD), am Ende des Nachbeobachtungszeitraums waren es  $1,67 \pm 0,52$ . Eine signifikante Reduktion der Menge der Immunsuppressiva (p-Wert = 0,04859) zeigte sich beim Vergleich der Immunsuppression am Anfang der Erhaltungstherapie am Ende des Nachbeobachtungszeitraums (siehe Tabelle 4). Allerdings war die Anzahl der Immunsuppressiva vor der Rituximabgabe und am Ende des Nachbeobachtungszeitraums nicht signifikant unterschiedlich (p-Wert = 0,10194).

**Tabelle 4: Art und Anzahl der Immunsuppressiva vor dem Beginn der Rituximabtherapie, initiale Erhaltungstherapie und Erhaltungstherapie am Ende des Nachbeobachtungszeitraums**

Patient	Anzahl der IS vor Rituximab	IS vor Rituximab	Anzahl der IS in der initialen Erhaltungstherapie	initiale Erhaltungstherapie nach Rituximab	Anzahl der IS in der aktuellen Erhaltungstherapie	aktuelle Erhaltungstherapie	T-Test Anzahl vorherige und aktuelle IS	T-Test Anzahl initiale und aktuelle IS
1	3	CsA/Pred/MMF	3	MMF/CsA/Pred	1	CsA		
2	3	CsA/Tac/MMF/Pred	3	MMF/Tac/Pred	2	MMF/Pred		
3	2	CsA/Pred	3	AZA/CsA/Pred	1	CsA	p-Wert =	p-Wert =
4	2	CsA/Pred	2	CsA/Pred	2	CsA/Pred	0,101939479	0,040859404
5	2	CsA/Pred	3	MMF/CsA/Pred	2	Tac/Pred		
6	2	CsA/Tac/Pred	2	Tac/Pred	2	Tac/Pred		
MW und STABW	2,33 ± 0,52		2,67 ± 0,52		1,67 ± 0,52			

IS = Immunsuppressiva; CsA: Ciclosporin; Tac: Tacrolimus, AZA: Azathioprin, MMF: Mycophenolat mofetil, Pred: Prednison  
 MW: Mittelwert, STABW: Standardabweichung

## 4.5 Nebenwirkungen der Rituximabtherapie

Generell wurde die Rituximabtherapie von den Patienten gut toleriert. Keiner der Patienten zeigte nach der entsprechenden Vortherapie mit 1g Paracetamol oral, 4mg Dimetinden i.v. und 8mg Dexamethason i.v. schwere Infusionsreaktionen. Ein Patient (Patient 4) entwickelte ein passageres stammbetontes Exanthem nach der ersten Infusion. Bei Patient 3 kam es eine Woche nach der ersten Rituximabininfusion zu einem selbstlimitierenden fieberhaften grippalen Infekt. Patient 2 entwickelte zudem eine prologierte Norovirusinfektion über 14 Tage mit der Notwendigkeit einer stationären Behandlung.

## 5 Diskussion

Trotz des Arsenal an verschiedenen potenten Immunsuppressiva bleibt die Therapie der MCD und FSGS wegen steroidresistenter Verläufe, häufiger Rezidive sowie gravierender Nebenwirkungen der derzeit verfügbaren Behandlungsregime im klinischen Alltag häufig schwierig. Deshalb sind zur Behandlung der komplizierten Verläufe neue effektivere und nebenwirkungsärmere Therapiealternativen notwendig. Eine vielversprechende Therapiealternative stellt der monoklonale Antikörper Rituximab dar. Rituximab wurde bereits bei Kindern mit steroidabhängigem nephrotischen Syndrom erfolgreich eingesetzt. Die bisherigen Erfahrungen mit Rituximab beim nephrotischen Syndrom des Erwachsenen sind limitiert aber aussichtsreich.

Diese retrospektive Beobachtungsstudie erfasst alle Patienten mit kompliziert verlaufender MCD oder FSGS, die in unserem Zentrum konsekutiv mit Rituximab behandelt wurden. Insbesondere wurde untersucht, inwiefern die Gabe von Rituximab den klinischen Verlauf der Erkrankungen des einzelnen Patienten günstig beeinflussen kann. Trotz des zuvor komplizierten Krankheitsverlaufs konnte nach der Gabe von Rituximab bei allen Patienten eine partielle oder komplette Remission des nephrotischen Syndroms induziert werden, wie bereits für einen Teil der Patienten aus unserem Zentrum beschrieben [58]. Jedoch zeigten sich bezüglich der absoluten Reduktion der Proteinurie, der Geschwindigkeit des Ansprechens, der Remissionserhaltung und des Verlaufs der Nierenfunktion einige Unterschiede innerhalb des analysierten Patientenguts.

### 5.1 Ansprechen auf die Therapie

Die Kurzeiteffekte der Rituximabtherapie waren bei den meisten Patienten überzeugend. Innerhalb von drei Monaten nach der Therapie konnte im gesamten Patientengut eine deutliche Reduktion der Proteinurie im Vergleich zu den Ausgangswerten beobachtet werden. Bis auf einen Patienten mit einem

verzögerten Ansprechen kam es bei allen Patienten nach drei Monaten zu einem Abfall der Proteinurie um mindestens 60%. Dies ist umso bemerkenswerter wenn man bedenkt, dass alle Patienten zuvor einen Krankheitsverlauf aufwiesen, welcher auf verschiedenste immunsuppressive Therapieregime nur unzureichend angesprochen hatte. Unsere Ergebnisse bestätigen die Untersuchungen von Ravani et al., die bei Kindern mit steroidabhängigem nephrotischen Syndrom drei Monate nach Rituximabgabe einen Abfall der Proteinurie um etwa 70% im Vergleich zur Standardimmunsuppression feststellen konnten [87]. In einer Studie mit erwachsenen Patienten zeigten 71,4% der mit Rituximab behandelten MCD-Patienten im Mittel nach drei Monaten eine komplette Remission [60]. Dagegen zeigten andere Studien an Erwachsenen divergente Ergebnisse. Sugiura et al. konnten in einem deutlich heterogeneren Patientengut eine geringere Reduktion der Proteinurie verzeichnen [100]. Dies könnte an dem im Vergleich zu unserer Studie hohen Anteil an FSGS-Patienten liegen, denn FSGS-Patienten scheinen schlechter auf die Rituximabtherapie anzusprechen [30].

Beim Vergleich der Remissionsraten auf die Rituximab-Induktionstherapie der vorliegenden Untersuchung mit den bisher publizierten Arbeiten zeigen sich abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung und dem jeweiligen Krankheitsverlauf der Patienten uneinheitliche Resultate. Aufgrund des in der Studie analysierten, recht heterogenen Patientenguts ist eine diesbezügliche Aufarbeitung nach den jeweiligen Diagnosen und des bisherigen Krankheitsverlaufs sinnvoll.

In der durchgeführten Analyse zeigten zwei Patienten mit der Diagnose einer steroidabhängigen oder steroidresistenten MCD nach der Gabe von Rituximab eine komplette Remission. Ein weiterer Patient mit einer MCD und alle Patienten mit einer FSGS sprachen indes mit einer partiellen Remission auf die Therapie an. Trotz der niedrigen Fallzahl zeigt sich hier eine Tendenz zu einem effektiveren Therapieansprechen der MCD im Vergleich zur FSGS. Beim Studium der vorhandenen Literatur bestätigt sich diese Beobachtung. Eine Studie, welche immunsuppressivaabhängige Patienten mit einer MCD untersuchte, konnte bei fünf von sechs Patienten eine komplette und bei einem

Patienten eine partielle Remission erreichen [49]. Hingegen konnten Fernandez-Fresnedo et al. bei nur zwei von acht Patienten mit einer steroidresistenten primären FSGS eine partielle und bei keinem der Patienten eine komplette Remission nachweisen [30]. Eine weitere kürzlich veröffentlichte Arbeit präsentierte ebenfalls ein besseres Ansprechen bei MCD-Patienten (10 von 10 komplette Remissionen) und weniger überzeugende Ergebnisse bei Patienten mit einer FSGS (2 von 4 komplette Remissionen) [100]. Die Tatsache, dass in den meisten bisher publizierten Untersuchungen, wie auch in der vorliegenden Arbeit nur eine geringe Anzahl von Patienten mit einer FSGS auf die Therapie anspricht, unterstreicht die Unterschiede in den klinischen Verläufen und der Prognose bei der FSGS und suggeriert die Existenz von verschiedenen, bisher nicht genauer charakterisierten Untergruppen in diesem Patientengut. Bisher ist es jedoch nicht möglich, anhand von klinischen oder laborchemischen Parametern ein Ansprechen des individuellen FSGS-Patienten auf die Rituximabtherapie sicher vorherzusagen.

Das in vielen Studien gezeigte bessere Ansprechen von steroidabhängigen Verlaufsformen einer MCD oder FSGS im Vergleich zu steroidresistenten Erkrankungen konnte, am ehesten wegen der geringeren Patientenzahl, in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden [77, 63, 87, 42].

Beim Blick auf den Proteinurieverlauf nach der Rituximabgabe (Abbildung 6) fällt auf, dass alle untersuchten MCD-Patienten im Vergleich zu den FSGS-Patienten deutlich rascher mit der Proteinurie abfallen und alle FSGS-Patienten am Ende der Beobachtungsphase eine höhere absolute Proteinurie aufweisen als die MCD-Patienten. Dieses, sich auch in anderen Untersuchungen bestätigende, verzögerte und teilweise insuffiziente Ansprechen könnte durch die unterschiedliche Pathophysiologie der beiden Erkrankungen erklärbar sein. Im Vergleich zur MCD kommt es bei der FSGS zu einem deutlich schwereren und damit irreversiblen Podozytenschaden. Die vom Ausprägungsgrad geringeren podozytären Schäden bei der MCD besitzen in der Regel noch das Potential zur raschen Regeneration. Zudem werden FSGS Patienten häufig in einem späteren Krankheitsstadium therapiert, welches wegen der bereits vorhandenen Fibrose schlechter auf eine Therapie anspricht [88, 96].

## 5.2 Reduktion der Immunsuppressiva

Durch die Analyse der vorliegenden Patienten ergeben sich Hinweise auf einen Effekt von Rituximab als remissionserhaltendes Therapeutikum mit dem Potential, die begleitende Immunsuppression, meist bestehend aus Steroiden und einem Calcineurininhibitor, zu reduzieren. Trotz der unterschiedlichen Ansprechraten konnte in dem beschriebenen Patientengut nach der Gabe von Rituximab und dem konsekutivem Rückgang der Proteinurie die durchschnittliche Anzahl der Immunsuppressiva pro Patient in der Erhaltungstherapie reduziert werden. Beim Vergleich der Immunsuppression am Anfang der Erhaltungstherapie und am Ende des Nachbeobachtungszeitraums zeigte sich eine signifikante Reduktion der Menge der Immunsuppressiva. Bei zwei Patienten war es möglich die Steroidtherapie komplett auszuschleichen. Die höhere Wahrscheinlichkeit einer Reduktion oder einer Beendigung von Immunsuppressiva in der Erhaltungstherapie nach Gabe von Rituximab wird auch in den bisher verfügbaren Fallserien und Studien bestätigt [87, 26]. So könnte eine Induktionstherapie mit Rituximab dazu beitragen eine stabile Remission zu induzieren und zu erhalten und somit die häufig gravierenden und therapielimitierenden Nebenwirkungen der immunsuppressiven Standardtherapie zu reduzieren. In einer kürzlichen Untersuchung von Patienten im Kindes- und jungen Erwachsenenalter konnte die zusätzliche Immunsuppression bei Patienten mit einer MCD spätestens acht Monate nach der Gabe von Rituximab sogar komplett ausgeschlichen werden. Nach zwölf Monaten zeigte die überwiegende Mehrzahl der Patienten eine stabile komplette Remission. Bei den untersuchten FSGS-Patienten war es nicht möglich die Immunsuppression auszuschleichen [26]. Eine Vorhersage darüber, bei welchen Patienten die Immunsuppression sicher und ohne Entwicklung eine Relaps ausgeschlichen werden kann ist anhand der bisher verfügbaren Daten aber noch nicht möglich.

### 5.3 Erhalt der Nierenfunktion

Im Gegensatz zu vielen anderen Fallserien und Studien zeigt die überwiegende Mehrzahl der in unserem Zentrum mit Rituximab behandelten Patienten über den relativ langen Nachbeobachtungszeitraum von im Mittel 29 Monaten eine stabile Nierenfunktion [77]. Dies könnte an dem verhältnismäßig guten Ansprechen und der langfristigen Reduktion der Proteinurie in unserem Patientengut liegen und unterstreicht die prognostische Bedeutung des Erreichens einer Remission für den Erhalt der Nierenfunktion. So ist mittlerweile bekannt, dass eine persistierende Proteinurie über eine verstärkte tubuläre Rückresorption der Proteine und Induktion verschiedener pathophysiologischer Vorgänge im proximalen Tubulus zur Ausbildung einer tubulointerstitiellen Fibrose und Atrophie und damit progredienten Nierenfunktionsverschlechterung führt [1]. Da die überwiegende Mehrzahl der FSGS-Patienten, welche nicht auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen eine terminale Niereninsuffizienz entwickelt [61], ist selbst das Erreichen einer partiellen Remission ein wichtiges therapeutisches Ziel zur Erhaltung der Nierenfunktion bei der primären FSGS [104]. Dies ist ein wichtiges Argument für den Einsatz von Rituximab als nicht-zugelassene Zweitlinientherapie bei sonst aussichtslosen Krankheitsverläufen.

### 5.4 Relapsrate

Trotz des überwiegend guten Primäransprechens der analysierten Patienten, bleibt die Remissionserhaltung nach erfolgreicher Behandlung mit Rituximab bei vielen Patienten eine Herausforderung. Analog zu mehreren bisher publizierten Studien [49, 30, 60] kam es auch im vorliegenden Patientengut während des Nachbeobachtungszeitraums bei einem Patienten nach neun und 22 Monaten und bei einer Patientin nach 23 Monaten zu einem Relaps. Eine wiederholte Gabe von Rituximab konnte aber entweder eine erneute Remission induzieren oder eine zuvor erreichte Remission erhalten. Dies entspricht den bisher publizierten Erfahrungen, so dass spekuliert werden kann, dass

Rituximab auch bei wiederholten Gaben, z.B. zur Behandlung eines Relaps eine effektive Therapie darstellt.

Trotz des Auftretens von Rezidiven zeigte sich bei vielen Patienten eine stabile und häufig lang anhaltende Remission. Dies wird auch durch die bisher verfügbaren Studien an Erwachsenen bestätigt [49, 60, 26]. Untersuchungen an Patienten mit systemischem Lupus erythematodes konnten zeigen, dass es nach der Gabe von Rituximab durch eine Depletion von B-Gedächtniszellen (memory B-cells) und der damit verbundenen verminderten Aktivität der interagierenden autoreaktiven T-Zellen zu einer anhaltenden Rekonstitution eines zuvor fehlregulierten Immunsystems kommt [5]. Diese Rekonstitution der Homöostase des Immunsystems nach einer B-Zell-depletierenden Therapie ist eine mögliche Erklärung für die Beobachtung, dass einige Patienten eine stabile und dauerhafte Remission erreichen.

Ein besonderer Vorteil bei der Therapie mit Rituximab, von dem ein Patient aus der vorliegenden Studie in besonderem Maße profitiert hat, bietet sich durch den immunologischen Langzeiteffekt, der besonders vorteilhaft bei Non-Adherence ist. Bei diesem Patienten konnte bei unregelmäßiger Einnahme der immunsuppressiven Erhaltungstherapie und dadurch auftretenden Rezidiven nach einer erneuten Gabe von Rituximab jeweils eine länger anhaltende Remission induziert werden.

Ein Vergleich der Effektivität von verschiedenen Immunsuppressiva bei der Erhaltung einer stabilen Remission nach Rituximabgabe wurde in einer prospektiven nicht-randomisierten Untersuchung zwischen Mycophenolat mofetil (MMF) und Ciclosporin A durchgeführt. Hier zeigte sich in einem pädiatrischen Patientengut mit steroidabhängigem nephrotischen Syndrom nach 18 Monaten eine Überlegenheit von Ciclosporin A im Vergleich zu MMF in der Erhaltung einer stabilen Remission nach einmaliger Rituximabgabe [35]. Die Effektivität einer Kombinationstherapie aus Calcineurininhibitoren und MMF in der Erhaltung einer Remission, die in der vorliegenden Arbeit bei drei Patienten eingesetzt wurde, ist bisher noch nicht genauer untersucht.

## 5.5 Dosierung von Rituximab

Aufgrund der bisher in den Veröffentlichungen verwendeten unterschiedlichen Dosierungen ist aktuell noch unklar, in welcher Dosis und wie oft Rituximab angewendet werden soll. Die bisher am häufigsten verwendeten Schemata waren entweder die Einmalgabe oder die für die Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassene viermalige Applikation in wöchentlichem Abstand. In der vorliegenden Arbeit zeigte ein FSGS-Patient ein besonders langsames Ansprechen und erreichte erst neun Monate nach der Induktionstherapie eine partielle Remission unter einem langsam fortschreitenden Nierenfunktionsverlust. Dieser Patient hatte als einziger in der untersuchten Kohorte eine nur einmalige Gabe von Rituximab ( $375\text{mg}/\text{m}^2$ ) erhalten. Ob eine einmalige Gabe von Rituximab allerdings mit einer schlechteren oder verzögerten Ansprechrate assoziiert ist, konnte bisher nicht gezeigt werden [100]. Es existieren jedoch neuere Berichte über eine gehäufte Relapsrate bei Patienten mit einer nur einmaligen Gabe von Rituximab [50]. Bei Erwachsenen ist eine einmalige Rituximabinfusion ( $375\text{mg}/\text{m}^2$ ) zwar in der Lage die peripheren B-Zellen komplett zur depletieren [92], allerdings kommt es hier zu einem früheren Wiederanstieg der CD19-Zellen als bei wiederholten Rituximabgaben [52]. Die Frage, ob eine Mehrfachgabe der Einmalgabe überlegen ist, muss in weiteren Studien geklärt werden.

Bemerkenswerterweise belegen die bisher durchgeführten Untersuchungen, dass Rituximab sogar im Rahmen eines nephrotischen Syndroms zu einer kompletten B-Zell-Depletion und zum Erreichen einer kompletten Remission führen kann, obwohl angenommen werden muss, dass ein nicht unerheblicher Teil des 145 Kilodalton (kD) wiegenden Antikörpers nach der Infusion mit dem Urin ausgeschieden wird [101]. Eventuell ist diese veränderte Pharmakokinetik ein zusätzlicher Grund für die Beobachtung, dass eine besonders hohe Ausgangsproteinurie mit einem schlechten Therapieansprechen assoziiert ist.

## 5.6 Steuerung der Therapie durch CD19-Messungen

Bezüglich der Bedeutung einer durchflusszytometrischen (FACS = fluorescence activated cell sorting) Analyse für die Vorhersage des Relapsrisikos existieren kontroverse Daten. In einer Studie an 30 pädiatrischen Patienten präsentierten 19 während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 17,4 Monaten trotz kompletter Repopulation der B-Lymphozyten keinen Relaps. Bei den 11 Patienten, die einen Relaps aufwiesen, trat das Rezidiv bei einem Kind trotz fortbestehender kompletter B-Zell-Depletion und bei sechs Patienten während der Phase der B-Zell-Repopulation auf [93]. Möglicherweise kommt es trotz peripherer B-Zelldepletion in diesen Fällen zu einem Relaps, da es nach der Applikation von Rituximab im Gewebe zwar zu einer Abnahme, aber häufig zu keiner vollständigen Elimination der B-Population kommt [102].

Eine weitere pädiatrische Studie an 22 Patienten zeigte eine Abhängigkeit der Relapsrate von dem Ausmaß der initialen B-Zelldepletion. Allerdings wiesen auch hier einige Patienten trotz eines kompletten Wiederanstiegs der B-Zellpopulation keinen Relaps auf [41]. Eine definitive Schlussfolgerung bezüglich der Aussagekraft der Messung peripherer B-Zellen mittels CD19 auf das Relapsrisiko ist aufgrund dieser Beobachtungen nicht möglich. Auch wird durch diese Daten nicht klar, ob bei einem Anstieg der peripheren B-Zellen zur Verhinderung eines Relaps eine erneute prophylaktische Rituximabgabe erfolgen sollte. Der Nutzen einer anhand der peripheren B-Zellzahl gesteuerten maßgeschneiderten Therapie mit wiederholten Zyklen sollte deswegen in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien untersucht werden, da bei wiederholten Rituximabgaben die Gefahr von vermehrten Nebenwirkungen (z.B. Hypogammaglobulinämien) besteht [17].

## 5.7 Potentieller Wirkungsmechanismus

Das bei vielen Patienten beobachtete exzellente Ansprechen wirft einige Fragen bezüglich des bis dato nicht bekannten Wirkungsmechanismus einer Therapie mit Rituximab beim nephrotischen Syndrom auf. Bezüglich der

Pharmakodynamik einer B-Zell-depletierenden Therapie mit Rituximab bei der MCD und FSGS gibt es bisher einige Erkenntnisse, welche unter anderem durch neue Aspekte in der Aufschlüsselung der Immunpathogenese des therapierefraktären nephrotischen Syndroms gewonnen werden konnten. Neben der mittlerweile klassischen Hypothese einer T-Zell-Dysfunktion (Shalhoub Hypothese) gibt es unterschiedliche Hinweise auf eine gestörte B-Zell-Immunität als zusätzlichen Faktor bei der Pathogenese. Beispielsweise enthüllten pädiatrische Untersuchungen bei der MCD eine Vermehrung der B-Zellfraktion unter Steroidgabe, sowie eine vermehrte B-Zell-Aktivität während eines Rezidivs einer MCD [54, 53, 40]. Die Hypothese einer zumindest additiven Rolle von B-Zellen in der Pathogenese des nephrotischen Syndroms konnte ferner durch in vitro-Untersuchungen an T-Lymphozyten von MCD-Patienten untermauert werden. Diese zeigten eine erhöhte Produktion von Interleukin (IL)-13 und eine Hochregulation von Interleukin (IL)-13-mRNA [57, 113]. IL-13 ist ein von Th2-T-Helferzellen produziertes Zytokin. Th2-Zellen wiederum steuern die Immunantwort von B-Zellen, die zur Antikörperproduktion und allergischen Reaktionen führt.

Des Weiteren wird spekuliert, dass der Effekt von Rituximab zumindest teilweise auf einer Depletion der CD20-tragenden Zellen oder einer Blockierung der B/T-Zell-Interaktion („Cross-talk“) begründet sei. Mit autoantigenpräsentierenden B-Zellen interagierende autoreaktive T-Zellen könnten so gleichzeitig mit den anti-CD20-opsonierten B-Zellen von inflammatorischen Zellen und Phagozyten entfernt werden [24].

Die bei der Pathogenese der MCD und FSGS mutmaßlich eine Rolle spielenden zirkulierenden podozytotoxischen Permeabilitätsfaktoren könnten entweder direkt von B-Lymphozyten freigesetzt werden (z.B. Immunglobuline) oder durch eine aberrante Interaktion zwischen B- und T-Lymphozyten sezerniert werden (z.B. Zytokine) [91, 19, 2, 3, 44].

Zusätzlich brachten kürzlich durchgeführte Untersuchungen interessante Hinweise auf eine direkte aktinzytoskelettstabilisierende Wirkung von Rituximab im Podozyten. Durch in vitro-Experimente konnte gezeigt werden, dass Serum

von Patienten mit einem Rezidiv einer FSGS nach Nierentransplantation eine Reduktion der acid sphingomyelinase-Aktivität und Herunterregulation des sphingomyelin phosphodiesterase acid-like-3b-Proteins in humanen Podozyten bewirkt. Diese Reaktion konnte durch Zugabe von Rituximab inhibiert werden [31].

### 5.8 Nebenwirkungen der Rituximabtherapie

Generell wurde die Rituximabtherapie von den Patienten gut vertragen. Keiner der Patienten zeigte schwere Infusionsreaktionen. Erstaunlicherweise wurden bis auf ein passageres stammbetontes Exanthem, einen fieberhaften grippalen Infekt und eine prolongierte Norovirusinfektion keine weiteren Nebenwirkungen und Infektionen während des im Mittel 29 monatigen Nachbeobachtungszeitraums beobachtet. Dies ist umso bemerkenswerter, wenn man bedenkt, dass die Patienten häufig noch unter einer zusätzlichen immunsuppressiven Erhaltungstherapie standen. Die geringe Rate an Nebenwirkungen und die gute Verträglichkeit der Therapie deckt sich mit den bisher publizierten Daten zu Nebenwirkungen bei erwachsenen Patienten, welche Rituximab bei MCD und FSGS erhielten. In einer Arbeit von El-Reshaid et al. wurden vor allem allergische Sofortreaktionen wie Pruritus, Hypotonie und Bronchospasmus beschrieben. Zudem kam es bei einem Patienten zu blutiger Diarrhoe und bei zwei Patienten zu einem transienten Anstieg der alkalischen Phosphatase [26]. Neben selbstlimitierenden Infusionsreaktionen kam es in einer weiteren Fallserie zu einer Bronchopneumonie [60]. Eine kürzlich publizierte Studie bei einhundert Patienten mit einem nephrotischen Syndrom auf dem Boden einer membranösen Glomerulonephritis zeigte eine ähnlich niedrige Rate an Nebenwirkungen [89].

Betrachtet man jedoch weitere Indikationsbereiche für den Einsatz von Rituximab wie etwa die ANCA-assoziierten Vaskulitiden [51, 99] so ergab sich eine deutlich höhere, zum Therapieabbruch führende Rate an Nebenwirkungen (Blutbildveränderungen, Pneumonien, Leberfunktionsstörungen). Die Ursache für diese unterschiedliche Nebenwirkungsrate bei verschiedenen Indikationen

ist unklar. Allerdings war das Durchschnittsalter der ANCA-Vaskulitis-Patienten im Vergleich zu den Patienten mit membranöser Glomerulonephritis deutlich höher. Zudem scheint die Grunderkrankung per se eine Rolle für die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen zu spielen. Denkbar wäre beispielsweise eine, im Vergleich zu anderen Indikationen, geringere Infektionshäufigkeit beim Einsatz von Rituximab im Rahmen eines nephrotischen Syndroms durch eine Reduktion der Proteinurie und damit verbundenen abnehmenden renalen Verlust von Immunglobulinen [78]. Kritisch angemerkt werden muss, dass wegen des erst kurzen Zeitraums in dem Rituximab beim therapierefraktären nephrotischen Syndrom eingesetzt wird, keine Erfahrungen über die Langzeitnebenwirkungen der Therapie in diesem Patientengut existieren. Die Vorteile der Rituximabbehandlung, das heißt das potentiell exzellente Ansprechen der Patienten auf die Therapie und die Reduktion der zusätzlichen Immunsuppression, müssen gegen die noch unbekannt potentiellen Langzeitnebenwirkungen abgewogen werden. Abzuwarten bleibt, inwieweit größere Studien die gute Verträglichkeit der Substanz bei dieser Indikation bestätigen können.

### 5.9 Therapiekosten

Rituximab ist im Vergleich zu den Standardimmunsuppressiva bis heute eine verhältnismäßig teure Therapie. Entsprechend entstehen je nach angewandtem Dosierungsschema Kosten von bis zu 10.000 Euro je Behandlungszyklus. Andererseits kommen auch durch die beim therapierefraktären nephrotischen Syndrom potentiell drohende terminale Niereninsuffizienz, die Komplikationen des nephrotischen Syndroms und die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie hohe Folgekosten auf das Gesundheitssystem zu, die den Kosten einer Rituximabbehandlung gegenübergestellt werden müssen. Ob die Antikörpergabe in der Therapie des nephrotischen Syndroms eine kosteneffektive Therapiealternative darstellt müssen kontrollierte Untersuchungen zeigen.

## 5.10 Limitationen der vorliegenden Studie

Limitationen bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie ergeben sich, analog zu den meisten bisher durchgeführten Fallserien durch die eingeschränkte Aussagekraft einer retrospektiven Beobachtungsstudie und die kleine Fallzahl der analysierten Patienten. Des Weiteren besteht in dieser wie auch in allen bisher publizierten Untersuchungen bei der Auswahl der Kohorte ein nicht zu unterschätzender systematischer Selektionsfehler („selection bias“), da ausschließlich Patienten mit einer besonders schwereren Verlaufsform der Erkrankung und ausgeprägtem Risikoprofil behandelt wurden. Durch die fehlende Berücksichtigung auch weniger schwer verlaufender Erkrankungsverläufe kann der Effekt der Therapie verzerrt, das heißt überschätzt oder unterschätzt werden. In Berichten über den Einsatz von neuen Therapeutika bei der Behandlung von Erkrankungen werden häufig einzelne, insuffizient ansprechende Patienten aus der Analyse ausgeschlossen („reporting bias“). In der vorliegenden Arbeit wurden allerdings sämtliche konsekutiv in unserem Zentrum behandelte Patienten mit in die Auswertung aufgenommen.

Zusammengefasst existieren bis heute nur wenige valide Daten, die den breiten und routinemäßigen Einsatz von Rituximab in der Indikation MCD und FSGS rechtfertigen würden. Allerdings geben sowohl die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit als auch die bisher veröffentlichten Einzelfallberichte und Fallserien Hinweise auf eine vielversprechende Therapieoption. Eine allgemeine Therapieempfehlung für Rituximab außerhalb von Studien kann derzeit aber noch nicht ausgesprochen werden. Zum definitiven Beweis der Wirksamkeit von Rituximab bei der MCD und FSGS sind kontrollierte randomisierte Studien erforderlich. Die Ergebnisse einer bereits abgeschlossenen aber noch nicht publizierten prospektiven offenen Studie (NEMO-Studie, Rituximab in Multirelapsing Minimal Change Disease or Focal Segmental Glomerulosclerosis), welche den Einsatz von Rituximab als remissionserhaltendes Medikament unter einem Ausschleichen der immunsuppressiven Therapie bei Kindern und Erwachsenen untersucht,

werden in Kürze erwartet (NCT00981838). Schwächen in der Aussagekraft dieser Studie werden sich jedoch weiterhin durch den nicht-randomisierten Charakter der Untersuchung ergeben.

Neben der Wirksamkeit müssen zukünftige Studien auch die noch offenen Fragen bezüglich der optimalen Patientenauswahl, der korrekten Dosisschemata, der langfristigen Therapiesicherheit und Kosteneffektivität sowie der Bedeutung der CD19-Analyse bei wiederholten Gaben in der Erhaltungstherapie klären.

## 6 Zusammenfassung

Trotz ihrer herausragenden klinischen Bedeutung stellt die Therapie der primären Minimal-Change-Glomerulopathie (MCD) und fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) des Erwachsenen wegen steroidresistenter und häufig-relapsierender Verläufe sowie der suboptimalen therapeutischen Effektivität derzeit verfügbarer Behandlungsregime und deren Nebenwirkungsspektrum eine Herausforderung dar. Deshalb ist die Suche nach effektiveren und nebenwirkungsärmeren Therapiealternativen Bestandteil gegenwärtiger Forschung. Aktuelle grundwissenschaftliche Arbeiten haben gezeigt, dass B-Lymphozyten eine wichtige Rolle bei der Pathogenese dieser Erkrankungen spielen. Daher mehren sich die Fallberichte über den erfolgreichen Einsatz einer B-Zell-depletierenden Therapie mit den monoklonalen Antikörper Rituximab bei der MCD und FSGS, vor allem im Kindesalter. Die bisherigen Erfahrungen über den Einsatz bei Erwachsenen sind limitiert und beschränken sich hauptsächlich auf Einzelfallbeschreibungen und kleine Fallserien, weshalb in der vorliegenden Arbeit alle in unserem Zentrum mit Rituximab behandelten Patienten und kompliziert verlaufender MCD oder FSGS retrospektiv untersucht wurden. Trotz des zuvor mangelnden Erfolgs unterschiedlicher Therapieregime zeigten alle mit Rituximab behandelten Patienten bei guter Verträglichkeit entweder eine komplette oder partielle Remission und eine teilweise lang anhaltende Reduktion der Proteinurie mit stabiler Nierenfunktion. Die immunsuppressive Erhaltungstherapie konnte folglich bei allen Patienten reduziert werden. Rituximab wies im untersuchten Patientengut eine überzeugende Wirksamkeit und Sicherheit auch bei der Behandlung von Erkrankungsrezidiven auf. Neben einer Bestätigung dieser vielversprechenden Ergebnisse sollten zukünftige randomisierte kontrollierte Studien vor allem die noch offenen Fragen bezüglich der optimalen Patientenauswahl, der korrekten Dosierung, der langfristigen Therapiesicherheit und Kosteneffektivität sowie der Bedeutung einer B-Zell-gesteuerten Therapie klären.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G (2006) How Does Proteinuria Cause Progressive Renal Damage? *JASN* 17:2974–2984
2. Aggarwal N, Batwara R, McCarthy ET, Sharma R, Sharma M, Savin VJ (2007) Serum permeability activity in steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome is abolished by treatment of Hodgkin disease. *Am J Kidney Dis* 50:826–829
3. Ali AA, Wilson E, Moorhead JF, Amlot P, Abdulla A, Fernando ON, Dorman A, Sweny P (1994) Minimal-change glomerular nephritis. Normal kidneys in an abnormal environment? *Transplantation* 58:849–852
4. Amemiya N, Takei T, Kojima C, Nokiba H, Itabashi M, Nitta K (2011) Induction of remission following a single dose of rituximab alone in a patient with minimal change nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 15:933–936
5. Anolik JH, Barnard J, Cappione A, Pugh-Bernard AE, Felgar RE, Looney RJ, Sanz I (2004) Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 50:3580–3590
6. Arneil GC, Lam CN (1966) Long-term assessment of steroid therapy in childhood nephrosis. *Lancet* 2:819–821
7. Aucella F, De Bonis P, Gatta G, Muscarella LA, Vigilante M, Di Giorgio G, D'Errico M, Zelante L, Stallone C, Bisceglia L (2005) Molecular analysis of NPHS2 and ACTN4 genes in a series of 33 Italian patients affected by adult-onset nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron Clin Pract* 99:c31–36
8. Bagga A, Sinha A, Moudgil A (2007) Rituximab in Patients with the Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *NEJM* 356:2751–2752
9. Bargman JM (1999) Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 70:S3–16
10. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A,

Dahan K, Gubler MC, Niaudet P, Antignac C (2000) NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 24:349–354

11. Braun N, Schmutzler F, Lange C, Perna A, Remuzzi G, Risler T, Willis NS (2008) Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* CD003233

12. Burst V, Benzing, T, Liebau, M Nephrotisches Syndrom. In: *Der Nephrologe*. <http://link.springer.com/article/10.1007/s11560-009-0312-x/fulltext.html>. (Zuletzt abgerufen am 24.02.2013)

13. Cameron JS (1996) Nephrotic syndrome in the elderly. *Semin Nephrol* 16:319–329

14. Caramazza D, Quintini G, Abbene I, Malato A, Saccullo G, Lo Coco L, Di Trapani R, Palazzolo R, Barone R, Mazzola G, Rizzo S, Ragonese P, Aridon P, Abbadessa V, Siragusa S (2010) Relapsing or refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: the role of rituximab. *Transfusion* 50:2753–2760

15. Caridi G, Bertelli R, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Di Duca M, Ghiggeri GM (2003) Podocin mutations in sporadic focal-segmental glomerulosclerosis occurring in adulthood. *Kidney Int* 64:365

16. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, Laubach J, Bawn SD, Gordon LI, Winter JN, Furman RR, Vose JM, Zelenetz AD, Mamtani R, Raisch DW, Dorshimer GW, Rosen ST, Muro K, Gottardi-Littell NR, Talley RL, Sartor O, Green D, Major EO, Bennett CL (2009) Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 113:4834–4840

17. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD (2012) Incidence of Hypogammaglobulinemia in Patients Receiving Rituximab and the Use of Intravenous Immunoglobulin for Recurrent Infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. doi: 10.1016/j.clml.2012.11.011

18. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL (1999) A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 56:2220–2226
19. Cho MH, Hong EH, Lee TH, Ko CW (2007) Pathophysiology of minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology (Carlton)* 12 Suppl 3:S11–14
20. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, Socié G, Stoppa A-M, Vandenberghe P, Fischer A, Morschhauser F, Salles G, Feremans W, Vilmer E, Peraldi M-N, Lang P, Lebranchu Y, Oksenhendler E, Garnier JL, Lamy T, Jaccard A, Ferrant A, Offner F, Hermine O, Moreau A, Fafi-Kremer S, Morand P, Chatenoud L, Berriot-Varoqueaux N, Bergougnoux L, Milpied N (2006) Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 107:3053–3057
21. Choy BY, Chan TM, Lai KN (2006) Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 6:2535–2542
22. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ (2004) Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 15:2169–2177
23. Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, Hurault de Ligny B, Niaudet P, Charpentier B, Souillou JP (1994) Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 330:7–14
24. Datta SK (2009) Anti-CD20 antibody is an efficient therapeutic tool for the selective removal of autoreactive T cells. *Nat Clin Pract Rheumatol* 5:80–82
25. Deegens JKJ, Steenbergen EJ, Wetzels JFM (2008) Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Neth J Med* 66:3–12

26. El-Reshaid K, Hakim A, Sallam H, Al-Attayah R (2012) Rituximab in treatment of idiopathic glomerulopathy. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 23:973
27. Farquhar M, Palade G (1961) Glomerular permeability. II. Ferritin transfer across the glomerular capillary wall in nephrotic rats. *J Exp Med* 114:699–716
28. Farquhar M, Wissig S, Palade G (1961) Glomerular permeability. I. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall. *J Exp Med* 113:47–66
29. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, Chang J-M, Choi HY, Campbell KN, Kim K, Reiser J, Mundel P (2008) The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 14:931–938
30. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, González E, Alexandru S, Delgado R, Ramos N, Egido J, Praga M (2009) Rituximab Treatment of Adult Patients with Steroid-Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis. *CJASN* 4:1317–1323
31. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguilon-Prada R, Jauregui AN, Li J, Mattiazzi A, Ciancio G, Chen L, Zilleruelo G, Abitbol C, Chandar J, Seeherunvong W, Ricordi C, Ikehata M, Rastaldi MP, Reiser J, Burke GW (2011) Rituximab Targets Podocytes in Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 3:85ra46–85ra46
32. François H, Daugas E, Bensman A, Ronco P (2007) Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult: first case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis* 49:158–161
33. Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, Morita S, Eto T, Tanaka K (1991) Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis* 17:687–692
34. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hirano D, Nishizaki N, Someya T, Ohtsuka Y,

Kaneko K, Shimizu T (2009) Mycophenolate mofetil therapy for childhood-onset steroid dependent nephrotic syndrome after long-term cyclosporine: extended experience in a single center. *Clin Nephrol* 72:268–273

35. Fujinaga S, Someya T, Watanabe T, Ito A, Ohtomo Y, Shimizu T, Kaneko K (2012) Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. *Eur J Pediatr*. doi: 10.1007/s00431-012-1913-3

36. Gigante M, Pontrelli P, Montemurno E, Roca L, Aucella F, Penza R, Caridi G, Ranieri E, Ghiggeri GM, Gesualdo L (2009) CD2AP mutations are associated with sporadic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant* 24:1858–1864

37. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin J-J, Trachtman H, Greenbaum LA (2009) Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 124:747–757

38. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, Moxey-Mims MM, Hogg RJ, Watkins SL, Fine RN, Hogan SL, Middleton JP, Vehaskari VM, Flynn PA, Powell LM, Vento SM, McMahan JL, Siegel N, D'Agati VD, Friedman AL (2011) Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 80:868–878

39. Goumenos DS, Kalliakmani P, Tsakas S, Savidaki I, Vlachojannis JG (2006) Cyclosporin-A in the treatment of nephrotic syndrome: the importance of monitoring C0 (trough) and C2 (two hours after its administration) blood levels. *Med Chem* 2:391–393

40. Grimbert P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D (2003) Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 18:245–248

41. Guignonis V, Dalocchio A, Baudouin V, Dehennault M, Camus CH-L, Afanetti M, Groothoff J, Llanas B, Niaudet P, Nivet H, Raynaud N, Taque S, Ronco P, Bouissou F (2008) Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases.

Pediatr Nephrol 23:1269–1279

42. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A (2010) Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:2207–2212

43. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH (1997) Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 30:621–631

44. Haffner D, Fischer D-C (2009) Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. *Pediatr Nephrol* 24:1433–1438

45. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi S-I, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM (2012) American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:797–808

46. He N, Zahirieh A, Mei Y, Lee B, Senthilnathan S, Wong B, Mucha B, Hildebrandt F, Cole DE, Cattran D, Pei Y (2007) Recessive NPHS2 (Podocin) mutations are rare in adult-onset idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:31–37

47. Hodson EM, Willis NS, Craig JC (2007) Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* CD001533

48. Hofstra JM, Deegens JKJ, Wetzels JFM (2007) Rituximab: effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 22:2100–2102

49. Hoxha E, Stahl RAK, Harendza S (2011) Rituximab in adult patients with immunosuppressive-dependent minimal change disease. *Clin Nephrol* 76:151–158

50. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M,

Iijima K (2013) Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 28:257–264

51. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, Van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DRW (2010) Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 363:211–220

52. Kemper MJ, Gellermann J, Habbig S, Krmar RT, Dittrich K, Jungraithmayr T, Pape L, Patzer L, Billing H, Weber L, Pohl M, Rosenthal K, Rosahl A, Mueller-Wiefel DE, Dötsch J (2012) Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 27:1910–1915

53. Kemper MJ, Meyer-Jark T, Lilova M, Müller-Wiefel DE (2003) Combined T- and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 60:242–247

54. Kemper MJ, Zepf K, Klaassen I, Link A, Muller-Wiefel DE (2005) Changes of lymphocyte populations in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome are more pronounced in remission than in relapse. *Am J Nephrol* 25:132–137

55. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, Lamerdin J, McCreedy P, Putaala H, Ruotsalainen V, Morita T, Nissinen M, Herva R, Kashtan CE, Peltonen L, Holmberg C, Olsen A, Tryggvason K (1998) Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1:575–582

56. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney international Supplement* 2:139–274

57. Kimata H, Fujimoto M, Furusho K (1995) Involvement of interleukin (IL)-13, but not IL-4, in spontaneous IgE and IgG4 production in nephrotic syndrome. *European Journal of Immunology* 25:1497–1501

58. Kisner T, Burst V, Teschner S, Benzing T, Kurschat CE (2012) Rituximab Treatment for Adults with Refractory Nephrotic Syndrome: A Single-Center Experience and Review of the Literature. *Nephron Clinical Practice* 120:c79–c85
59. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB (2004) Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 44:815–825
60. Kong WY, Swaminathan R, Irish A (2012) Our experience with rituximab therapy for adult-onset primary glomerulonephritis and review of literature. *Int Urol Nephrol*. doi: 10.1007/s11255-012-0206-0
61. Korbet SM (1998) Primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 9:1333–1340
62. Kurosu N, Sugiura H, Iwasaki C, Asamiya Y, Kojima C, Moriyama T, Itabashi M, Tsukada M, Takei T, Ogawa T, Yoshida T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K (2009) Successful Use of Single-Dose Rituximab for the Maintenance of Remission in a Patient with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Internal Medicine* 48:1901–1904
63. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, Benetti E, Murtas C, Messina G, Massella L, Porcellini MG, Montagna M, Regazzi M, Scolari F, Ghiggeri GM (2012) Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 23:1117–1124
64. Mak SK, Short CD, Mallick NP (1996) Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 11:2192–2201
65. Mathieson PW (2008) Proteinuria and immunity--an overstated relationship? *N Engl J Med* 359:2492–2494
66. Matsusaka T, Xin J, Niwa S, Kobayashi K, Akatsuka A, Hashizume H, Wang Q, Pastan I, Fogo AB, Ichikawa I (2005) Genetic Engineering of Glomerular Sclerosis in the Mouse via Control of Onset and Severity of Podocyte-Specific Injury. *JASN* 16:1013–1023

67. Meyrier A (2003) Treatment of idiopathic nephrosis by immunophilin modulation. *Nephrol Dial Transplant* 18 Suppl 6:vi79–86
68. Meyrier AY (2009) Treatment of focal segmental glomerulosclerosis with immunophilin modulation: when did we stop thinking about pathogenesis? *Kidney Int* 76:487–491
69. Meyrier A, Condamin MC, Broneer D (1991) 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* 35 Suppl 1:S37–42
70. Meyrier A, Niaudet P (2005) Minimal changes and focal-segmental glomerulosclerosis, 3rd edition. Oxford p. 439
71. Meyrier A, Noël LH, Auriche P, Callard P (1994) Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Société de Néphrologie. *Kidney Int* 45:1446–1456
72. Moghadam-Kia S, Werth VP (2010) Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. *Int J Dermatol* 49:239–248
73. Mucha B, Ozaltin F, Hinkes BG, Hasselbacher K, Ruf RG, Schultheiss M, Hangan D, Hoskins BE, Everding AS, Bogdanovic R, Seeman T, Hoppe B, Hildebrandt F (2006) Mutations in the Wilms' tumor 1 gene cause isolated steroid resistant nephrotic syndrome and occur in exons 8 and 9. *Pediatr Res* 59:325–331
74. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K (2008) Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 23:481–485
75. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, Ikeda K, Tanaka H, Fujimi S (2002) Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 39:503–512
76. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG (1986) Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up.

Kidney Int 29:1215–1223

77. Ochi A, Takei T, Nakayama K, Iwasaki C, Kamei D, Tsuruta Y, Shimizu A, Shiohira S, Moriyama T, Itabashi M, Mochizuki T, Uchida K, Tsuchiya K, Hattori M, Nitta K (2012) Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Intern Med* 51:759–762

78. Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, Hisada Y, Ohta S, Takaeda M, Wada T, Naito T, Ikeda K, Goshima S (1994) Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 24:427–436

79. Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M (2003) Cell Biology of the Glomerular Podocyte. *Physiol Rev* 83:253–307

80. Pescovitz MD (2006) Rituximab, an Anti-CD20 Monoclonal Antibody: History and Mechanism of Action. *American Journal of Transplantation* 6:859–866

81. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA (2006) Resolution of Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis Proteinuria after Rituximab Treatment. *New England Journal of Medicine* 354:1961–1963

82. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, Lama G, Zacchello G, Confalonieri R, Altieri P (1993) Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 8:1326–1332

83. Ponticelli C, Glassock RJ (2010) Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:2363–2372

84. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvarghi E, Gusmano R, Locatelli F (1993) A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43:1377–1384

85. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, Passerini P, Farina M, Grassi C, Baroli A (1999) Can prolonged treatment improve the

prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 34:618–625

86. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ (1994) Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 46:287–296

87. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, Benetti E, Scozzola F, Pasini A, Dalleria N, Sica F, Belingeri M, Scolari F, Ghiggeri GM (2011) Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:1308–1315

88. Reidy K, Kaskel FJ (2007) Pathophysiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 22:350–354

89. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, Perna A, Ruggiero B, Gaspari F, Rambaldi A, Marasà M, Remuzzi G (2012) Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 23:1416–1425

90. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM (1995) Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 25:534–542

91. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, Lovell H, Warady B, Gunwar S, Chonko AM, Artero M, Vincenti F (1996) Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 334:878–883

92. Sawara Y, Itabashi M, Kojima C, Tabata H, Kamei D, Kawanishi K, Moriyama T, Sugiura H, Tsukada M, Takei T, Ogawa T, Yoshida T, Arai J, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K (2009) Successful therapeutic use of a single-dose of rituximab on relapse in adults with minimal change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 72:69–72

93. Sellier-Leclerc A-L, Baudouin V, Kwon T, Macher M-A, Guérin V, Lapillonne H, Deschênes G, Ulinski T (2012) Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood--follow-up after CD19 recovery.

Nephrol Dial Transplant 27:1083–1089

94. Sellier-Leclerc A-L, Duval A, Riveron S, Macher M-A, Deschenes G, Loirat C, Verpont M-C, Peuchmaur M, Ronco P, Monteiro RC, Haddad E (2007) A humanized mouse model of idiopathic nephrotic syndrome suggests a pathogenic role for immature cells. *J Am Soc Nephrol* 18:2732–2739
95. Shalhoub RJ (1974) Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 2:556–560
96. Shirato I (2002) Podocyte process effacement in vivo. *Microsc Res Tech* 57:241–246
97. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, Moreland LW, O'Dell J, Winthrop KL, Beukelman T, Bridges SL Jr, Chatham WW, Paulus HE, Suarez-Almazor M, Bombardier C, Dougados M, Khanna D, King CM, Leong AL, Matteson EL, Schousboe JT, Moynihan E, Kolba KS, Jain A, Volkman ER, Agrawal H, Bae S, Mudano AS, Patkar NM, Saag KG (2012) 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:625–639
98. Siu Y-P, Tong MK-H, Leung Kay Tai, Kwan T-H, Au T-C (2008) The use of enteric-coated mycophenolate sodium in the treatment of relapsing and steroid-dependent minimal change disease. *J Nephrol* 21:127–131
99. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CGM, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U (2010) Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363:221–232
100. Sugiura H, Takei T, Itabashi M, Tsukada M, Moriyama T, Kojima C, Shiohira T, Shimizu A, Tsuruta Y, Amemiya N, Ogawa T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K (2011) Effect of Single-Dose Rituximab on Primary Glomerular

Diseases. *Nephron Clinical Practice* 117:c98–c105

101. Takei T, Nitta K (2011) Rituximab and minimal change nephrotic syndrome: a therapeutic option. *Clin Exp Nephrol* 15:641–647

102. Taylor RP, Lindorfer MA (2007) Drug insight: the mechanism of action of rituximab in autoimmune disease--the immune complex decoy hypothesis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3:86–95

103. Thurlings RM, Teng O, Vos K, Gerlag DM, Aarden L, Stapel SO, Van Laar JM, Tak PP, Wolbink GJ (2010) Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimaeric antibodies, and synovial tissue response to rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 69:409–412

104. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC (2005) Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 16:1061–1068

105. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J (2006) Hereditary Proteinuria Syndromes and Mechanisms of Proteinuria. *NEJM* 354:1387–1401

106. Tse K-C, Lam M-F, Yip P-S, Li F-K, Choy B-Y, Lai K-N, Chan T-M (2003) Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant* 18:1316–1320

107. Tune BM, Mendoza SA (1997) Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 8:824–832

108. Waldman M, Austin HA 3rd (2012) Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 23:1617–1630

109. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, D'Agati V, Appel G (2007) Adult Minimal-Change Disease: Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes. *CJASN* 2:445–453

110. Wei C, Möller CC, Altintas MM, Li J, Schwarz K, Zacchigna S, Xie L,

Henger A, Schmid H, Rastaldi MP, Cowan P, Kretzler M, Parrilla R, Bendayan M, Gupta V, Nikolic B, Kalluri R, Carmeliet P, Mundel P, Reiser J (2008) Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med* 14:55–63

111. Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ, McMahan JL, Radeva M, Heil KM, Trautmann A, Anarat A, Emre S, Ghiggeri GM, Ozaltin F, Haffner D, Gipson DS, Kaskel F, Fischer D-C, Schaefer F, Reiser J (2012) Circulating suPAR in Two Cohorts of Primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 23:2051–2059

112. Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, Sanden SK, Hussain S, Filipiak WE, Saunders TL, Dysko RC, Kohno K, Holzman LB, Wiggins RC (2005) Podocyte Depletion Causes Glomerulosclerosis: Diphtheria Toxin–Induced Podocyte Depletion in Rats Expressing Human Diphtheria Toxin Receptor Transgene. *JASN* 16:2941–2952

113. Yap HK, Cheung W, Murugasu B, Sim SK, Seah CC, Jordan SC (1999) Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J Am Soc Nephrol* 10:529–537

Ein Teil der in dieser Arbeit aufgeführten Daten wurde von unserem Zentrum bereits vorab publiziert: Kisner T, Burst V, Teschner S, Benzing T, Kurschat CE (2012) Rituximab Treatment for Adults with Refractory Nephrotic Syndrome: A Single-Center Experience and Review of the Literature. *Nephron Clinical Practice* 120:c79–c85

## 8 Anhang

### 8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: klinische Charakteristika der Patienten vor dem Beginn der Rituximabtherapie .....	28
Tabelle 2: wichtige Laborparameter der Patienten vor Beginn der Rituximabtherapie und Rituximabdosis .....	29
Tabelle 3: Ansprechen der Patienten auf die Rituximabtherapie, prozentualer Abfall der Proteinurie nach 3, 6, 9, 12 und 18 Monaten und Art der immunsuppressiven Erhaltungstherapie .....	31
Tabelle 4: Art und Anzahl der Immunsuppressiva vor dem Beginn der Rituximabtherapie, initiale Erhaltungstherapie und Erhaltungstherapie am Ende des Nachbeobachtungszeitraums.....	35

### 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau des glomerulären Filters. Modifiziert nach [12] und mit freundlicher Genehmigung von Springer-Verlag GmbH.....	4
Abbildung 2: Histopathologie (a) und elektronenmikroskopischer Befund (b) der FSGS im Vergleich zu einem gesunden Glomerulum (c). Modifiziert nach [12] und mit freundlicher Genehmigung von Springer-Verlag GmbH. ....	8
Abbildung 3: Definitionen für das Therapieansprechen und die Verlaufsformen der MCD und FSGS. Modifiziert nach [56] .....	12
Abbildung 4: Auf B-Vorläuferzellen exprimiertes CD20-Molekül als integrales Membranprotein und der sich bindende chimäre monoklonale Antikörper Rituximab. Nach [80] und freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons.....	16

Abbildung 5: Begriffsdefinitionen für das Therapieansprechen bei MCD und  
FSGS. Modifiziert nach [56] ..... 24

Abbildung 6: Verlauf der Proteinurie vor und nach Rituximabgabe ..... 32

Abbildung 7: Kreatininverlauf nach Rituximabtherapie ..... 33

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.