

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Universität zu Köln
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Benzing

***Repetitive administration of rituximab can achieve
and maintain clinical remission in patients with
MCD or FSGS***

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Thomas Osterholt, M. Sc.
aus Bergisch Gladbach

promoviert am 23. Februar 2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. P. Brinkkötter
2. Gutachter: Professor Dr. med. P. Borchmann

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift 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 Erstellung der kumulativen Dissertation habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten. Die Mitwirkungen bei der Publikation sind im Abschnitt „*author contributions*“ sowie Abschnitt 3.2 dargestellt.

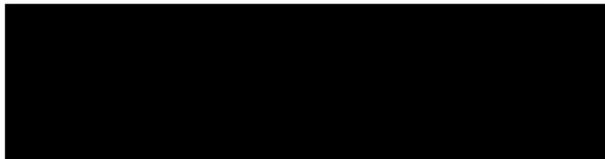
Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang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

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

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 16.11.2023



Unterschrift:

¹Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

Danksagung

Ich möchte meinen Dank an das gesamte Team der Koautorinnen und Koautoren sowie allen Mitwirkenden am FOrMe-Register aussprechen, mit denen der Aufbau einer neuen Wissensplattform für die Behandlung der FSGS und MCD erst möglich war. Ich freue mich auf viele weitere spannende Projekte!

Besonders möchte ich Herrn Prof. Dr. Paul Brinkkötter danken. Mit seiner ansteckenden Begeisterungsfähigkeit für wissenschaftliche Fragestellungen sowie seinen zahlreichen interessanten Ideen, schafft er es immer wieder, neues Interesse an Forschung zu wecken, auch wenn gerade der Frust überwiegt. Danke für Deine Motivation, die nette Betreuung, die großartige Unterstützung und die tollen Ideen!

Weiter möchte ich meinem Freundeskreis danken, der mich trotz vieler Dienste und Zweitstudium, müde oder genervt, teilweise seit nun fast 30 Jahren erträgt.

Zuletzt danke ich meiner Familie und meiner Lebensgefährtin. Ich danke Euch sehr für Eure Unterstützung, Halt und Fürsorge zu allen Zeiten.

Für Alf und Pitufu

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 7 |
| 1. ZUSAMMENFASSUNG | 8 |
| 2. EINLEITUNG | 10 |
| 2.1. Epidemiologie der FSGS und MCD | 10 |
| 2.2. Einteilung der FSGS und MCD | 11 |
| 2.2.1. Primäre und sekundäre MCD | 11 |
| 2.2.2. Einteilung der MCD nach Therapieansprechen und Krankheitsaktivität | 12 |
| 2.2.3. Primäre, sekundäre und genetische FSGS | 14 |
| 2.2.4. Histopathologische Einteilung der FSGS | 15 |
| 2.2.5. Einteilung der FSGS nach Therapieansprechen und Krankheitsaktivität | 16 |
| 2.3. Therapie der primären FSGS und MCD | 17 |
| 2.3.1. Therapie der MCD | 17 |
| 2.3.2. Therapie der FSGS | 19 |
| 2.3.3. Der monoklonale Antikörper Rituximab | 20 |
| 2.3.4. Behandlung der MCD und FSGS mit Rituximab | 20 |
| 2.4. Fragestellung und Ziel der Arbeit | 24 |
| 3. PUBLIKATION | 26 |
| 3.1. Supplemental Files | 38 |
| 3.2. Darstellung der Eigenleistung des Promovierenden | 43 |
| 4. DISKUSSION | 44 |
| 4.1. Einordnung in den Gesamtkontext | 44 |
| 4.2. Initialtherapie der MCD und FSGS mit Rituximab | 45 |
| 4.3. Sekundärtherapie der MCD und FSGS mit Rituximab | 46 |
| 4.3.1. Langfristige Therapie der MCD und FSGS mit Rituximab | 48 |
| 5. ERGEBNISSE | 52 |

| | | |
|-----------|-----------------------------|-----------|
| 6. | LITERATURVERZEICHNIS | 54 |
| 7. | ANHANG | 67 |
| 7.1. | Abbildungsverzeichnis | 67 |
| 7.2. | Tabellenverzeichnis | 67 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|---|
| ACTH | Adrenocorticotropes Hormon |
| ACTN4 | Alpha-actinin-4 |
| AE | <i>adverse event</i> |
| ANCA | Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper |
| APOL1 | Apolipoprotein L1 |
| CD | <i>Cluster of Differentiation</i> |
| CLCF-1 | <i>Cardiotrophin-Like Cytokine Factor-1</i> |
| CMV | Cytomegalievirus |
| CNI | Calcineurininhibitor |
| COVID-19 | <i>coronavirus disease 2019</i> |
| EBV | Epstein-Barr-Viren |
| eGFR | <i>estimated glomerular filtration rate</i> |
| ESRD | <i>end stage renal disease</i> |
| FSGS | fokale und segmentale Glomerulosklerose |
| HCV | Hepatitis C Virus |
| HIV | Humanes Immundefizienzvirus |
| HIVAN | <i>HIV-associated nephropathy</i> |
| IgA | Immunglobulin A |
| IgE | Immunglobulin E |
| IL | Interleukin |
| IQR | <i>Interquartile Range</i> |
| KDIGO | <i>Kidney Disease - Improving Global Outcomes</i> |
| KI | Konfidenzintervall |
| MCD | <i>Minimal-Change-Disease</i> |
| MGN | Membranöse Glomerulonephritis |
| MMF | Mycophenolat-Mofetil |
| NF-AT | <i>Nuclear factor of activated T-cells</i> |
| NOS | <i>Not-otherwise-specified</i> |
| NPHS | Nephrin 1 |
| NSAR | Nicht-steroidale Antiphlogistika |
| PCP | Pneumocystis Jirovecii |
| PTPRO | <i>Receptor-type tyrosine-protein phosphatase O</i> |
| SAE | <i>Serious-Adverse-Event</i> |
| SARS-CoV2 | <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2</i> |
| SD | Standardabweichung |
| suPAR | <i>Soluble Urokinase Receptor</i> |
| TRPC6 | <i>Transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6</i> |
| VZV | Varizella Zoster Virus |

1. Zusammenfassung

Die fokale und segmentale Glomerulosklerose (FSGS) und die *Minimal-Change-Disease* (MCD) sind Glomerulopathien, welche mit der Entwicklung eines nephrotischen Syndroms einhergehen. Die primären Formen dieser Erkrankungen werden als ein Krankheitskontinuum verstanden, bei der die MCD in eine FSGS übergehen kann.

MCD und FSGS zählen zu den seltenen Erkrankungen. Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Die primären Formen werden immunsuppressiv behandelt. Zum Einsatz kommen Steroide, Calcineurininhibitoren (CNI) und Mycophenolat-Mofetil (MMF). Weitere therapeutische Optionen, welche seltener eingesetzt werden, umfassen Cyclophosphamid und Levamisol.

Zunehmende Bedeutung erfährt die Therapie mit Rituximab, welche im klinischen Alltag derzeit häufig als letzte medikamentöse Eskalationsstufe betrachtet wird. Hierbei handelt es sich um einen monoklonalen CD-20 Antikörper, welcher neben direkten Effekten am Podozyten zu einer effektiven B-Zell-Depletion führt. Die Gründe für den Einsatz umfassen unzureichendes Ansprechen sowie Intoleranz und Nebenwirkungen der bisherigen Therapie. Mit Rituximab können Remissionsraten von 80,3% bei der MCD sowie 53,6% bei der FSGS erreicht werden. Gleichzeitig verbleibt eine signifikante Rezidivrate in 27,6% - 47% nach Rituximabtherapie. Langfristige Therapieoptionen sind für diese, teilweise noch sehr jungen Patienten mit einer langen Lebenserwartung, notwendig. Ob eine erneute Applikation mit Rituximab sicher und effektiv ist, ist unbekannt und wird von der Leitlinienkommission als mögliche Forschungsfrage angemerkt.

In unserer Studie wurden retrospektiv 13 Patienten aus dem FOrMe-Register sowie der Klinik II für Innere Medizin und Nephrologie der Uniklinik Köln identifiziert, welche mehrfach mit Rituximab bei FSGS und MCD behandelt worden sind. Die Gabe von Rituximab erfolgte nach klinischer Notwendigkeit, zumeist im Falle eines Rezidivs. Durch den Einsatz von Rituximab konnte eine deutliche Verbesserung der Krankheitsaktivität mit einer kompletten Remission in 72% der Fälle und einer partiellen Remission in 26% der Fälle zum Zeitpunkt von 3 und 6 Monaten nach Rituximabgabe erreicht werden. Hierunter kam es zu einer deutlichen Reduktion der Proteinurie von 5073 mg (IQR 3508 – 7786 mg) auf 270 mg (IQR 45 – 860 mg) nach 3 Monaten bzw. 94 mg (IQR 30 – 360 mg) nach 6 Monaten. Es zeigte sich über den medianen Beobachtungszeitraum von 110 Monaten kein Gewöhnungseffekt und somit eine gleichbleibende Effektivität der Behandlung. Es konnten keine altersabhängigen Effekte festgestellt werden. Mit dem Einsatz von Rituximab wurde das rezidivfreie Überleben von 4,5 Monaten (KI 3 – 10 Monate) auf 21 Monate (KI 16 – 32 Monate) im Vergleich zur vorangegangenen Immunsuppression signifikant verbessert. Unterschiede der rezidivfreien

einjährigen Überlebensrate waren zwischen den jeweiligen Rituximabapplikationen nicht ersichtlich und es bestand somit kein Hinweis auf eine verkürzte Wirksamkeit im Verlauf. Es konnte kein Einfluss auf das rezidivfreie Überleben durch eine Erhaltungstherapie mit MMF bzw. CNI nachgewiesen werden. Die eGFR blieb über den beobachteten Zeitraum stabil, sodass das primäre Ziel, die Stabilisierung der Nierenfunktion, hierdurch erreicht werden konnte. Die vorherige Immunsuppression konnte in 77% der Fälle reduziert und in 38% der Fälle komplett beendet werden. Die Nebenwirkungsrate lag mit 0,02 adverse Events/Jahr deutlich unter denen aus pädiatrischen Kohorten, ist aber aufgrund des retrospektiven Ansatzes anfällig für einen Recall Bias. Durch den rezidivbasierten Einsatz konnte im Vergleich zu einer kontinuierlichen B-Zell-Depletion eine Verringerung der Immunsuppressiva-Exposition bei gleichzeitiger Kostenersparnis erreicht werden.

Zusammengefasst handelt es sich bei dieser Studie um die erste Studie, die explizit den Langezeitverlauf einer Rituximabtherapie bei FSGS und MCD untersucht. Mit einem medianen Follow-Up von 110 Monaten (IQR 81–135) und einem Behandlungszeitraum von kumuliert 110 Jahren konnte in diesem schwer behandelbaren Kollektiv durch den Einsatz von Rituximab eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens bei gleichbleibender eGFR erzielt werden. Ohne den Eintritt eines Gewöhnungseffektes wurden wiederholt Remissionen erreicht. Nebenwirkungen waren selten, aufgrund des retrospektiven Studiendesigns jedoch wahrscheinlich beeinflusst von Recall-Bias.

2. Einleitung

Die *Minimal Change Disease* (MCD) und die fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS) sind Podozytopathien, die mit der Entwicklung eines nephrotischen Syndroms einhergehen. Auch wenn die primären Erkrankungen in der Literatur häufig als separate Entitäten beschrieben werden, findet sich zunehmende Evidenz, beide Erkrankungen als ein Krankheitskontinuum zu betrachten, bei dem eine MCD in eine FSGS übergeht¹⁻³. Gemein ist beiden Erkrankungen, neben der klinischen Präsentation, die globale Verschmelzung der Podozytenfortsätze sowie die Theorie, dass sie durch einen bisher unbekanntem löslichen Faktor hervorgerufen werden^{1,3}. Das Ausmaß der Podozytenschädigung beeinflusst den Krankheitsverlauf und den Übergang der MCD zur FSGS maßgeblich.

MCD und FSGS weisen in ihrer Klassifikation und Behandlung viele Gemeinsamkeiten auf. Unbehandelt führen beide Erkrankungen langfristig zur Niereninsuffizienz und anderen Komorbiditäten. Bei Erwachsenen ist die Evidenz der Behandlung von MCD und FSGS bis heute häufig auf kleinste Fallserien und Studien begründet, was sie zu einem interessanten Feld für weitere Forschung macht.

Mit Etablierung des **FOrMe**-Registers (*The German Focal Segmental Glomerulosclerosis and Minimal Change Disease Registry*, www.forme-register.de) an der Uniklinik Köln wurde hierfür erstmalig eine deutschlandweite Basis geschaffen⁴.

2.1. Epidemiologie der FSGS und MCD

Die weltweite Inzidenz beträgt bei MCD 0,6/100.000/Jahr und bei FSGS 0,8/100.000/Jahr⁵. Sie zählen daher zu den seltenen Erkrankungen⁶. In den letzten Jahren wurde eine Zunahme der Inzidenz der FSGS festgestellt^{7,8} sowie ein zunehmender Anteil an Patienten, die aufgrund einer FSGS terminal niereninsuffizient werden⁹.

Während die MCD vorwiegend, jedoch nicht ausschließlich, jüngere Menschen betrifft, ist die FSGS im gesamten Altersspektrum prävalent^{10,11}. Bei der MCD sind Männer etwas häufiger betroffen als Frauen^{12,13}. Auch bei der FSGS sind Männer vermehrt erkrankt und weisen dabei eine höhere Proteinurie, eine schlechtere Remissionsrate und ein geringeres renales Überleben bei gleichzeitig vermindertem Gesamtüberleben auf¹⁴.

Zudem weisen Patienten mit FSGS eine höhere Anzahl an Begleiterkrankungen auf und generieren signifikant höhere Jahrestherapiekosten als gematchte Patienten ohne FSGS¹⁵.

2.2. Einteilung der FSGS und MCD

Die Einteilung von FSGS und MCD kann anhand der Ätiologie in primäre und sekundäre Formen erfolgen. Weiterhin ist eine Einteilung nach Therapieansprechen und Verlaufsform möglich. Die FSGS wird zudem in histopathologische Muster untergegliedert.

Die folgenden Unterabschnitte stellen die Einteilung der FSGS und MCD genauer dar.

2.2.1. Primäre und sekundäre MCD

Als primäre Formen einer MCD werden Erkrankungen bezeichnet, die idiopathisch auftreten. Auch wenn die primäre Form der MCD die häufigste Variante darstellt, müssen sekundäre Ursachen ausgeschlossen werden.

Bis heute besteht Unklarheit über Ätiologie und Pathogenese der primären MCD. Initiale Mutmaßungen umfassten dysregulierte T-Zellen sowie freigesetzte Zytokine¹⁶⁻¹⁸. Ursächlich hierfür war die Beobachtung, dass Kinder nach Maserninfektionen Remission erreichten, zudem ein Ansprechen auf Cyclophosphamid und Prednison bestand und ein Zusammenhang zwischen MCD und Hodgkin-Lymphomen beobachtet wurde¹⁸.

Neben dysregulierten T-Zellen existiert die Hypothese eines möglichen Permeabilitätsfaktors, der bisher nicht identifiziert worden ist¹⁹.

Hohe Spiegel von Interleukin (IL)-13 konnte bei Ratten das Bild eines nephrotischen Syndroms hervorrufen¹¹. Obwohl Kinder mit aktiver MCD signifikant erhöhte IL-13 Spiegel aufweisen²⁰, werden bei Menschen jedoch nie so hohe IL-13-Spiegel wie im entsprechenden Rattenmodell erreicht¹⁹. CD 80 wurde als mögliches Oberflächenantigen für die Entwicklung einer MCD diskutiert^{17,19,21}. Als weiterer Kandidat des löslichen Permeabilitätsfaktors wird Hämopexin angeführt¹⁹.

In den letzten Jahren wurde die Rolle der B-Zellen als mögliche pathogene Ursache der MCD vermehrt in den Fokus gerückt, da ein Ansprechen der Erkrankung auf den Wirkstoff Rituximab beobachtet worden war¹¹.

Es verdichten sich Hinweise, dass die primäre Form der MCD bei einigen Patienten durch Autoantikörper gegen Nephtrin, einem Protein der Schlitzmembran²², ausgelöst sein könnte²³. Bei Patienten mit nachgewiesenen Anti-Nephtrin-Antikörpern unterscheiden sich die Antikörpertiter von Patienten in Remission von denen mit aktiver Erkrankung. Patienten mit Nachweis von Anti-Nephtrin-Antikörpern weisen eine kürzere Remissionsdauer auf als Patienten, die keinen Nachweis von Anti-Nephtrin-Antikörpern haben²³. Bei transplantierten Patienten mit FSGS und Rekurrenz im Transplantat konnten ebenfalls Anti-Nephtrin-Antikörper nachgewiesen werden²⁴. Auch wenn die externe Validierung mittels größerer Kohorten noch

aussteht, könnte hierdurch die zuvor beschriebene Rolle von B-Zellen und das beschriebene Ansprechen auf B-Zell-depletierende Medikamente bei einigen Patienten erklärt werden.

Neben der primären MCD existieren sekundäre Formen der MCD. Sekundäre Ursachen umfassen Neoplasien, Medikamente, Infektionen, allergische Reaktionen sowie andere glomeruläre Erkrankungen²⁵.

Zu den häufigsten malignen Ursachen einer MCD zählen Hodgkin- und Non-Hodgkin Lymphome. Als Komplikation eines Hodgkin-Lymphoms wird die MCD in 1:2000 bis 1:10.000 Fällen beschrieben und scheint mit dem Therapieansprechen der Grunderkrankung zu korrelieren. Die Assoziation zu anderen malignen Grunderkrankungen ist weniger ausgeprägt, sollte aber bei der Diagnosestellung berücksichtigt werden²⁵.

Medikamentöse Ursachen umfassen Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Interferone, Lithium, Penicillamin, Tamoxifen, Antibiotika, Enalapril und viele weitere Medikamente²⁵. Grundsätzlich kann die medikamentenassoziierte MCD unterteilt werden in eine direkte Schädigung der Glomerula (z.B. durch Lithium oder Interferone) oder durch eine Hypersensitivitätsreaktion. Die häufigste Form ist hierbei die NSAR-assoziierte MCD. Sie geht zumeist mit einer ausgeprägten akuten Nierenschädigung in Kombination mit einem nephrotischen Syndrom einher. Es zeigen sich histopathologisch interstitielle Infiltrate mit dominierenden T-Zellen, welche gelegentlich von Eosinophilen, Makrophagen und Plasmazellen begleitet werden. Auch hier findet sich eine Fußfortsatzretraktion²⁶. Interferone können als Nebenwirkung ebenfalls zu einer MCD führen^{25,27–29}. Lithium kann zu einer direkten Schädigung der Podozyten führen und mit der Entwicklung einer MCD zusammenhängen^{25,30–34}. Infektiöse Erkrankungen wie Syphilis, HIV, Mycoplasmeninfektion²⁵ aber auch COVID-19 und Impfstoffe gegen COVID-19 können mit einer sekundären MCD assoziiert sein^{35–39}.

Auch atopische Erkrankungen sind mit der Entwicklung einer MCD assoziiert, obwohl kein direkter Pathomechanismus bisher gefunden wurde. Circa 50% aller Patienten mit MCD weisen erhöhte IgE Antikörper auf²⁵. Zuletzt findet sich die sekundäre Form der MCD bei anderen Grunderkrankungen wie IgA-Nephropathie, Lupus-Nephritis, HIV-assoziiierter Nephropathie (HIVAN) und weiteren einzelnen Erkrankungen²⁵.

2.2.2. Einteilung der MCD nach Therapieansprechen und Krankheitsaktivität

Neben der Einteilung in primäre und sekundäre Formen der MCD ist eine Einteilung nach Therapieansprechen und Krankheitsaktivität möglich. Die Klassifikation nach Therapieansprechen ist jedoch nur für die primären Varianten der MCD sinnvoll. Sie erfolgt bei der MCD gemäß der *Kidney Disease - Improving Global Outcomes* (KDIGO) Leitlinie anhand der Proteinurie in folgende Kategorien⁴⁰:

1. Steroid-resistente MCD: Persistenz einer Proteinurie > 3,5g/d oder Protein-Kreatinin-Ratio > 3500mg/g mit weniger als 50 % Reduktion von der Baseline-Proteinurie trotz Einnahme von 1mg/kg/d Prednison oder 2mg/kg jeden 2. Tag für einen Zeitraum > 16 Wochen.
2. Häufig rezidivierende (*frequently-relapsing*) MCD: Zwei oder mehr Rezidive in 6 Monaten oder 4 oder mehr Rezidive in 12 Monaten.
3. Steroidabhängige (*steroid-dependent*) MCD: Rezidiv, das während oder innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung der Glucocorticoidtherapie auftritt.

Auch wenn diese Kategorie nicht direkt in der KDIGO Leitlinie aufgeführt ist, wird im klinischen Alltag auch bei adulten Patienten analog zur pädiatrischen Klassifikation weiterhin wie folgt unterschieden:

4. Steroid-sensible MCD: Ansprechen der MCD auf Glucocorticoide, welche nicht die o.g. Kriterien erfüllen. Diese Form entspricht einer unkomplizierten Verlaufsform.
5. *Infrequently-relapsing* MCD: weniger als 2 Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Auftreten der Erkrankung oder weniger als 4 Rezidive in 12 Monaten in jedem weiteren 12 Monate dauernden Intervall ⁴⁰.

Diese Klassifizierungen bieten den Vorteil einer genaueren Einteilung bei rezidivierenden Verlaufsformen sowie die Dokumentation eines guten Ansprechens auf Steroide für weiterbehandelnde Ärzte.

Zur Einteilung der MCD nach dem Therapieansprechen wird eine zusätzliche Einteilung nach Krankheitsaktivität benötigt. Hierbei erfolgt eine Unterscheidung in komplette Remission, partielle Remission und Rezidiv anhand folgender Kriterien:

1. Komplette Remission:
 - a. Reduktion der Proteinurie auf < 0,3g/d oder Eiweiß-Kreatinin-Ratio <300mg/g
 - b. und stabiles Serumkreatinin
 - c. und Serum-Albumin > 3,5 g/dl
2. Partielle Remission:
 - a. Reduktion der Proteinurie auf 0,3-3,5g/d oder Eiweiß-Kreatinin-Ratio <300mg/g – 3500mg/g
 - b. und Reduktion >50% von der ursprünglichen Proteinurie
3. Rezidiv:
 - a. Proteinurie >3,5g/d oder Eiweiß-Kreatinin-Ratio >3500mg/g nachdem eine komplette Remission eingetreten ist

Durch diese Definitionsart ergeben sich Lücken, die sich im klinischen Alltag als problematisch herausstellen. Nach Definition der KDIGO ist ein Rezidiv aus einer partiellen Remission heraus nicht möglich, da zuvor in jedem Fall eine komplette Remission eingetreten sein muss. Ebenso

ist ein Wiederanstieg der Proteinurie aus einer kompletten Remission in einen subnephrotischen Bereich, vereinbar mit dem einer partiellen Remission, formal kein Rezidiv, da die Proteinurie in diesem Falle weniger als 3,5g/d beträgt. Dadurch werden in der klinischen Sprache gelegentlich auch diese beiden Fälle als Rezidiv bezeichnet.

2.2.3. Primäre, sekundäre und genetische FSGS

Der Begriff fokal segmentale Glomerulosklerose beschreibt zunächst ein histopathologisches Muster. Die Unterteilung erfolgt gemäß der KDIGO Leitlinie von 2021 in primäre, sekundäre und genetische Formen⁴⁰.

Die Kategorisierung kann anhand klinischer und pathologischer Charakteristika erfolgen^{40,41}. Hinweise auf das Vorliegen einer primären Form sind das Vollbild eines nephrotischen Syndroms mit Proteinurie > 3,5g/d, Hypalbuminämie <30g/l, sowie eine diffuse Fußfortsatzverschmelzung („*foot process effacement*“).

Fehlt dieses nephrotische Syndrom ist bei einer Proteinurie > 3,5g/d ohne Hypalbuminämie oder einer bei Proteinurie < 3,5g, unabhängig des Albuminspiegels, eine sekundäre Form in Betracht zu ziehen⁴⁰.

Diese Unterscheidung ist für die weitere Therapie von grundsätzlicher Bedeutung, da nur primäre Formen immunsuppressiv behandelt werden⁴⁰.

Bei den primären Formen wird ein zirkulierender Faktor als möglicher Auslöser der Erkrankung betrachtet, welcher jedoch bisher nicht identifiziert wurde⁴². Potenzielle Faktoren sind der *Soluble Urokinase Receptor* (suPAR)⁴²⁻⁴⁵, *Cardiotrophin-Like Cytokine Factor-1* (CLCF-1) und Anti-CD40-Antikörper⁴². Auch hier existieren erste Hinweise auf eine mögliche Assoziation zu Anti-Nephrin-Antikörpern⁴⁶. Aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse ist ihre Rolle in der Krankheitsentstehung bisher nicht abschließend geklärt^{19,44}.

Sekundäre Formen einer FSGS können in maladaptive, virale und medikamentenassoziierte Formen unterteilt werden^{40,41,47}. Bei den maladaptiven Formen wird zwischen einer normalen und einer reduzierten Nephronanzahl unterschieden⁴⁰. Eine reduzierte Nephronanzahl kann aus einer Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht, vesiko-urethralem Reflux mit konsekutiver Zerstörung der Glomerula, Oligomeganephronie, einseitige Nierenagenesie, einseitige Nephrektomie, Sichelzellerkrankung oder einer chronischen Allograft Nephropathie entstehen. Eine maladaptive FSGS mit normaler Nephronanzahl liegt bei Obesitas-assoziiierter Glomerulopathie (*obesity-related glomerulopathy*), Hypertonie, diabetischer Nephropathie und auf dem Boden anderer primärer Glomerulonephritiden vor^{40,47}.

Medikamentöse Ursachen umfassen Pamidronat, Interferon, Lithium, Calcineurin- und mTor-Inhibitoren, Heroin, anabole Steroide und direkt antiviral wirksame Substanzen^{40,47,48}.

Zu den viralen Ursachen einer sekundären FSGS zählt das Humane Immundefizienz-Virus (HIV). Andere FSGS-assoziierte Viren sind Zytomegalieviren (CMV), Epstein-Barr-Viren (EBV), Hepatitis-C-Viren (HCV), Parvovirus B19 und SARS-CoV2⁴⁹⁻⁵³.

Die genetischen Formen der FSGS werden zwischen Formen mit ausschließlich renaler Beteiligung und syndromalen Formen unterschieden. Bekanntere Mutationen umfassen NPHS1/2, ACTN4, TRPC6, PTPRO⁴¹. Eine zunehmende Bedeutung erfährt die homozygoten APOL1-Mutationen, für die zielgerichtete Behandlungsansätze evaluiert werden⁵⁴.

2.2.4. Histopathologische Einteilung der FSGS

Neben der Einteilung in primäre, sekundäre und genetische Varianten ist eine Einteilung anhand des histopathologischen Musters der Nierenbiopsie möglich.

Die Einteilung erfolgt hierbei sowohl bei den primären als auch bei den sekundären Formen in die Kategorien „*Not-otherwise-specified (NOS)*“, „*perihilar*“, „*cellular*“, „*tip*“, und „*collapsing disease-variants*“⁵⁵. Die Abfolge kann hierarchisch betrachtet werden, da für einige Diagnosen andere Varianten ausgeschlossen sein müssen. Die folgenden Ausführungen stammen allesamt aus dem Vorschlag zur Klassifikation von D'Agati et al. aus dem Jahr 2004, die den meisten pathologischen Begutachtungen zugrunde liegt. Sie sollen die jeweiligen histopathologischen Charakteristika in Kürze zusammenfassen:⁵⁶

- a) Die „*collapsing-variant*“ hat immer Vorrang vor allen anderen Varianten. Beim Vorliegen von nur einer „*collapsing-variant*“ in der Biopsie sind alle anderen Varianten untergeordnet und es erfolgt eine Klassifikation als „*collapsing-variant*“. Charakterisiert ist sie durch mindestens einen kollabierten Glomerulus mit überlagerter Podozytenhypertrophie und Podozytenhyperplasie⁵⁶. Es besteht eine Assoziation zu viralen Erkrankungen (u.a. HIV, CMV, EBV, Parvovirus B19), Medikamenten (insbesondere Pamidronat und Interferone⁵⁷) und Ischämien^{50,55}. Patienten mit einer „*collapsing-variant*“ weisen im amerikanischen Raum eine schlechtere eGFR und höhere Proteinurie bei Diagnosestellung auf und haben eine schlechtere Prognose hinsichtlich des renalen Überlebens. Diese Variante findet sich gehäuft in „*black-communities*“⁵⁸. Nach Adjustierung für Baselinecharakteristika und Behandlungsschemata ist die Prognose für die „*collapsing-variant*“ jedoch nicht schlechter als bei anderen Varianten, sodass die ethnien-spezifische Behandlungsunterschiede im amerikanischen Raum als Ursache der schlechten Prognose als Einflussfaktor vermutet werden⁵⁹.
- b) Die „*tip-variant*“ kann nur diagnostiziert werden, wenn keine „*collapsing-variant*“ in der Nierenbiopsie vorliegt. Mindestens eine segmentale Läsion wird benötigt, die den Tubuluspol betrifft, wobei entweder eine Adhäsion zwischen dem Büschel und der

Bowman-Kapsel am Tubuluslumen oder -hals oder eine Konfluenz von Podozyten mit parietalen oder tubulären Epithelzellen am Tubuluslumen oder -hals vorliegt^{55,56}. Ferner hat diese Variante weniger Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose. Sie ist assoziiert mit dem niedrigsten Kreatininwert bei Diagnosestellung und der geringsten Progressionsrate zur terminalen Niereninsuffizienz⁵⁸. Der Krankheitsverlauf ähnelt der einer MCD⁶⁰.

- c) Die „*cellular-variant*“ kann nur nach Ausschluss einer „*tip-*“ und einer „*collapsing-variant*“ erfolgen. Sie ist gekennzeichnet durch einen Glomerulus mit endokapillärer Hyperzellularität, die mindestens 25% des Glomerulus betreffen und zu einem Verschluss des Kapillarlumens führt⁵⁶. Die Fußfortsätze der Podozyten sind stark abgeflacht⁵⁵. Die Prognose ist hinsichtlich des Erreichen einer Remission zwischen „*collapsing-variant*“ und „*tip-variant*“ anzusehen⁶¹. Sie ist die seltenste Variante und am ehesten mit einer primären Form der FSGS assoziiert⁵⁵.
- d) Die „*perihilar-variant*“ kann nach Ausschluss von „*tip-*“, „*collapsing-*“ und „*cellular-variant*“ erfolgen. Ein Glomerulus muss eine perihiläre Hyalinose mit und ohne Sklerose ausweisen. Zudem müssen mehr als 50% der Glomeruli mit segmentalen Läsionen eine perihiläre Sklerose/Hyalinose aufweisen⁵⁶. Diese Variante kommt bei primärer FSGS, jedoch auch häufig bei sekundären Formen, bedingt durch Nephronverlust oder Hypertension, vor^{55,56}.
- e) Sollten die vorgenannten Kriterien keine Zuordnung zu einer Variante ermöglichen, wird diese als „*Not-otherwise-specified*“ (NOS) bezeichnet. Sie ist die häufigste Variante und sowohl mit primären als auch mit sekundären Formen der FSGS assoziiert⁵⁵. Die NOS hat eine intermediäre Prognose hinsichtlich der Remissionswahrscheinlichkeit⁶⁰.

Trotz dieser sehr differenzierten lichtmikroskopischen Klassifikation durch die Pathologie ist diese Einteilung der FSGS nicht für die Therapie entscheidend und erlaubt keine direkten Rückschlüsse auf ein eventuelles Therapieansprechen oder den individuellen Verlauf der Erkrankung. Das wichtigste pathologische Merkmal ist das Ausmaß der Fußfortsatzretraktion der Podozyten, welches richtungsweisend für die Therapieentscheidung ist, da diese am ehesten die Unterscheidung zwischen primären und sekundären Formen ermöglicht^{40,41}.

2.2.5. Einteilung der FSGS nach Therapieansprechen und Krankheitsaktivität

Die Einteilung der FSGS nach Therapieansprechen erfolgt ähnlich zur MCD. Die Definition der kompletten und partiellen Remission ist identisch zur Definition der MCD.

Bei der FSGS wird, im Gegensatz zur MCD, auch ein Anstieg der Proteinurie > 50% der Baseline-Proteinurie als Rezidiv gewertet, was die vorhin ausgeführte Definitionslücke schließt (siehe Abschnitt 2.2.2)⁴⁰.

Abhängig vom Therapieansprechen erfolgt eine Einteilung in steroid-resistente bzw. steroid-abhängige FSGS analog zu den Kriterien bei der MCD⁴⁰.

Bei der FSGS erfolgt zusätzlich die Einteilung in Calcineurininhibitor (CNI) - abhängige und CNI-resistente Formen.

Die CNI-abhängige Form ist durch ein Rezidiv während oder innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung einer CNI-Therapie bezeichnet, die länger als 12 Monate durchgeführt worden ist. Als CNI-resistente Form werden Verlaufsformen bezeichnet, bei denen eine Proteinurie >3,5 g/Tag oder 3.500mg/g Kreatinin sowie eine Reduktion von <50% der Baseline-Proteinurie unter adäquaten Spiegeln und einer Therapiedauer von 4-6 Monaten beobachtet wird⁴⁰.

Die Behandlung der letzten Variante ist zumeist herausfordernd.

2.3. Therapie der primären FSGS und MCD

Bei beiden primären Erkrankungen wird eine autoimmune Genese angenommen. Folglich spielen immunsuppressive bzw. immunmodulatorische Medikamente eine Hauptrolle.

Die Therapiemöglichkeiten sollen in diesem Abschnitt getrennt diskutiert werden, obwohl eine große Überschneidung besteht. Die Therapie mit Rituximab erfolgt aufgrund der Relevanz für die die Publikation zusammengefasst in einem separaten Abschnitt.

2.3.1. Therapie der MCD

Die Therapie der MCD erfolgt seit den 1950er Jahren mit Steroiden^{62,63}. Hierunter zeigten sich zunächst gute Remissionsraten. Langzeitfolgen einer immunsuppressiven Therapie führten jedoch insbesondere bei Erkrankungen mit rezidivierendem Verlauf mit der Notwendigkeit einer kontinuierlichen oder wiederholten Steroidtherapie zu Todesfällen⁶⁴. Bis heute ist die initiale Therapie mit Steroiden bei pädiatrischen und adulten Patienten Mittel der Wahl. Hierbei werden Steroiddosen von 1mg/kg Körpergewicht mit einer Maximaldosis von 80mg/Tag appliziert⁴⁰. Die Evidenz zur Therapie der MCD mit Steroiden bleibt jedoch weiterhin niedrig⁶⁵. Insbesondere sind Langzeitfolgen einer Steroidtherapie wie Cushing-Syndrom, Osteoporose und Diabetes Mellitus bei rezidivierenden oder steroidabhängigen Verläufen zu vermeiden.

Therapeutische Optionen abseits von Steroiden bestehen im Einsatz von Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus, vormals FK-506, oder Cyclosporin sowie Cyclophosphamid.

Calcineurininhibitoren verhindern eine T-Zell-Aktivierung durch Inhibition von intrazellulärem Calcineurin. Hierdurch kommt es zu einer verminderten Translokation von NF-AT in den Nukleolus und somit zu einer verminderten Produktion von notwendigen kostimulatorischen Molekülen für die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen^{66,67}. Langfristig können sich jedoch durch den Einsatz von CNIs Nebenwirkungen einstellen, welche die Entstehung von Diabetes Mellitus, Hypertonie, infektiöse und maligne Erkrankungen sowie Neurotoxizität und Nephrotoxizität umfassen⁶⁸⁻⁷⁰. Bei Folgebiopsien zeigen sich in 25% der Biopsate bereits Manifestationen eines CNI-Schadens nach einer medianen Therapiedauer von 30 Monaten⁷⁰.

Bei der Behandlung der MCD kann bei Kontraindikationen gegen Steroide primär eine Therapie mit Cyclosporin erfolgen^{40,71}. Hierbei liegen für die Erstlinientherapie jedoch kaum größere randomisierte klinische Daten vor^{40,72,73}. In der pädiatrischen Population hingegen finden sich mehrere Evidenzen zur Erstlinientherapie^{40,73-75}.

Zwar existieren Therapieschemata mit fixen Dosierungen, jedoch hat sich im klinischen Alltag eine Dosierung nach Talspiegel mit einem Zielwert von 100-170 ng/l etabliert⁴⁰.

Neben Cyclosporin kann Tacrolimus als Erstlinientherapie bei der MCD eingesetzt werden. Tacrolimus zeigte zuletzt in der MinTac-Studie eine vergleichbare Effektivität zur Steroidtherapie in der Behandlung der MCD⁷⁶.

Gepoolte Daten einer Metaanalyse der Cochrane-Datenbank lassen schlussfolgern, dass durch den Einsatz von CNI zur Behandlung einer MCD eine gleich gute Effektivität wie bei der Steroidbehandlung erzielt werden kann, jedoch bei reduziertem Risiko für das Auftreten von Cushing-Syndrom sowie Akne und unklarem Effekt für das Auftreten von Diabetes mellitus, Hypertonie oder akuter Nierenschädigung⁶⁵.

Eine andere therapeutische Option ist Cyclophosphamid, welches alleine oder in Kombination mit Steroiden eine Remission ermöglichen kann^{40,77-80}. Cyclophosphamid hat kurzfristige und langfristige Nebenwirkungen, die bei der Therapieentscheidung bedacht werden müssen. Akute Nebenwirkungen umfassen eine akut hämorrhagische Zystitis, Übelkeit, Erbrechen sowie Haarverlust. Langfristig besteht ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen und Infertilität bei Männern und Frauen⁸¹.

Durch gepulste Verabreichung kann die Kumulativdosis reduziert werden, sodass insbesondere das Risiko für Infertilität bei dieser Anwendung geringer ist⁸².

Zuletzt kann Mycophenolat-Mofetil (MMF) zur Behandlung der MCD eingesetzt werden und erzielt ähnliche Remissionsraten⁸³.

Zur besseren Übersicht wird auf die Rolle von Rituximab in den Unterabschnitten 2.3.3. und 2.3.4. separat eingegangen.

2.3.2. Therapie der FSGS

Die FSGS wird in ihrer primären Variante immunsuppressiv behandelt. Patienten mit primärer, sekundärer und genetischer Varianten erhalten ferner eine supportive Therapie⁸⁴.

Die initiale Therapie erfolgt analog zur MCD mit Steroiden. Die Ansprechrate bis zur Vollremission beträgt 32-47% der Fälle, 19-29% erreichen eine partielle Remission und rund 34-53% zeigen kein Ansprechen auf die Immunsuppression⁸⁵⁻⁸⁷. Die Prednisondosis beträgt initial 1mg/kg Körpergewicht. Das Ansprechen, gemessen an der Reduktion der Proteinurie, ist entscheidend für die langfristige Prognose des renalen Überlebens^{86,88,89}. Eine prolongierte immunsuppressive Therapie ist hierbei mit besseren Ansprechraten verbunden⁸⁹.

Bei der Behandlung der FSGS kommen wie bei der MCD Calcineurininhibitoren zum Einsatz. Leider existieren wenige randomisierte, kontrollierte Studien in der Erwachsenenpopulation. Die meisten Studien wurden bei Patienten mit steroidresistentem nephrotischen Syndrom durchgeführt^{90,91}. Eine Cochrane-Metanalyse zeigt, dass die Hinzunahme von CNI zu einer niedrig dosierten Prednisontherapie zwar zu keinem signifikant höheren Anteil an kompletten Remissionen führt, jedoch zu einem signifikant höheren Anteil von Patienten mit partieller Remission oder einem höheren Anteil eines kumulierten Endpunktes aus partieller und kompletter Remission^{90,91}. Ein signifikanter Einfluss auf die Verdopplungszeit des Serumkreatinins konnte nicht nachgewiesen werden^{90,91}. Die KDIGO Leitlinie empfiehlt den Einsatz von Cyclosporin bei der Therapie der steroidresistenten FSGS zur Reduktion der Proteinurie mit der Intention die eGFR zu erhalten. Hierbei stützt sich die Leitlinienkommission vor allem auf 2 kleinere Studien, die auch in die Metaanalyse eingeflossen sind und empfehlen eine Therapie mit einer Dauer > 6 Monaten^{40,92,93}. In einer Beobachtungsstudie konnte bei 52,2% der Patienten eine (Teil-)Remission mit Tacrolimus bei Betroffenen mit steroidresistenter FSGS erreicht werden⁹⁴.

Bei Kontraindikationen gegen Steroide sowie CNI besteht die Möglichkeit einer Therapie mit MMF⁹⁵⁻⁹⁷. Es zeigten sich bei Kindern und adulten Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Therapie mit Cyclosporin und Dexamethason, verglichen zu einer Therapie mit MMF und Dexamethason⁹⁶. Da die Studie jedoch deutlich *underpowered* war und das Design kritisiert wurde, wurde die Therapie der FSGS mit MMF aus der Leitlinienempfehlung entfernt und sollte Fällen vorbehalten werden, bei denen andere Therapien nicht ausreichend angesprochen haben⁴⁰.

Weitere Reservetherapien umfassen ACTH⁹⁸, Plasmaseparationen oder eine Lipidapherese. Als neue Therapie bei APOL1-assoziiertes FSGS wird Inaxaplin, ein Inhibitor des APOL1-Ionenkanals, als eine therapeutische Möglichkeit bei homozygoten Anlageträgern evaluiert. In einer Phase 2a Studie wurde eine Reduktion der Proteinurie von - 44% (95% CI, -56.3% bis

-28.3%) beobachtet⁵⁴. Eine Phase 3 Studie ist ausstehend. Hierbei werden insbesondere langfristige Auswirkungen auf das renale Überleben untersucht.

2.3.3. Der monoklonale Antikörper Rituximab

Nachdem in den vorherigen Abschnitten auf die häufigsten immunsuppressiven Therapien bei Behandlung der MCD und FSGS eingegangen wurde, werden in diesem Abschnitt vorwiegend die Eigenschaften von Rituximab als Therapeutikum vorgestellt.

Rituximab ist ein chimärer anti-CD20-Antikörper. Das Oberflächenmerkmal CD20 findet sich auf B-Zellen, jedoch nicht bei Stamm- oder Plasmazellen⁹⁹. Durch die Bindung von Rituximab an CD20 werden die B-Zellen durch direkte Signale, komplementvermittelte und antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität zerstört^{99,100}. Rituximab wurde initial zur Behandlung von Lymphomen entwickelt und im weiteren Verlauf auch bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt⁹⁹. Bekannte nephrologische Erkrankungen, welche bereits erfolgreich mit Rituximab behandelt werden, sind die ANCA-assoziierten Vaskulitiden¹⁰¹⁻¹⁰⁵, die Lupus-Nephritis¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ und die Membranöse Glomerulonephritis¹⁰⁹.

Die Nebenwirkungen werden in akute und langfristige Nebenwirkungen unterteilt. Als kurzfristige Nebenwirkungen werden grippeähnliche Allgemeinsymptome sowie allergische Reaktionen beschrieben. Bis zu 10% der Patienten entwickeln ein Zytokin-Freisetzungssyndrom mit Hypotension und Bronchospasmus bei der ersten Infusion. Fatale Outcomes sind jedoch sehr selten. Bei malignen Grunderkrankungen mit hoher Tumorzelllast kann ein Tumorlysesyndrom auftreten⁹⁹.

Langfristig können infektiöse Erkrankungen bei bis zu 35% der Patienten beobachtet werden^{99,110-112}. Hierbei sind Reaktivierungen von Hepatitiden, VZV oder Tuberkulose aber auch opportunistische Infektionen mit CMV sowie die Pneumocystis Jirovecii Pneumonie (PCP) von Bedeutung^{110,111,113}. Insbesondere Patienten mit verminderten Immunglobulinspiegeln haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen¹¹⁰. Durch den prophylaktischen Einsatz von Trimethoprim und Sulfamethoxazol kann eine deutliche Reduktion des Auftretens von PCP erreicht werden¹¹⁴. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie empfiehlt daher eine medikamentöse Prophylaxe unter einer Therapie mit Rituximab^{114,115}.

2.3.4. Behandlung der MCD und FSGS mit Rituximab

Zuletzt besteht auch die Möglichkeit einer Therapie der FSGS und MCD mit Rituximab.

Während in der pädiatrischen Population höhere Evidenz für die Behandlung eines nephrotischen Syndroms mit Rituximab besteht, sind Studien gleicher Qualität bei Erwachsenen noch ausstehend.

Bereits eine einmalige Infusion mit Rituximab kann bei Kindern zu einem verbesserten rezidivfreien Überleben führen¹¹⁶. Nicht-Unterlegenheit oder sogar verbessertes rezidivfreies Überleben konnte bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu Cyclophosphamid- und CNI-Therapie gezeigt werden^{117–122}.

Die Daten zur Behandlung von adulten Patienten mit MCD oder FSGS bestehen zumeist aus kleineren Case-Series mit für sich genommen niedriger Evidenz. Bei Erwachsenen kann Rituximab gemäß Leitlinie alternativ zu Cyclophosphamid, CNI und MMF bei „*frequently-relapsing*“ und steroidabhängiger MCD eingesetzt werden. Jedoch wird seitens der Leitlinienautoren die niedrige Evidenz der Empfehlung bemängelt. Sie zielen mit ihrer Empfehlung primär auf eine Reduktion der kumulierten Steroiddosis ab⁴⁰. Bei erwachsenen Patienten existieren zwei gängige Therapieschemata: Eins besteht aus einer viermaligen Applikation von 375mg/m² Körperoberfläche oder zwei Gaben von 1g Rituximab in einem Abstand von 14 Tagen. Explizit wird in der Leitlinie darauf hingewiesen, dass die Erfahrung mit Rituximab „limitiert ist und die Langzeiteffektivität und Langzeitrisiken in dieser Population unbekannt sind“⁴⁰.

In der Therapie der FSGS findet Rituximab gemäß der Leitlinie bei Erwachsenen zunächst keine Anwendung⁴⁰. Insgesamt finden sich auch hier primär Einzelfallberichte und Case-Series über den Einsatz bei Erwachsenen.

In den Jahren 2020 und 2021 wurden zwei unterschiedliche Metaanalysen zum Einsatz von Rituximab bei FSGS und MCD veröffentlicht^{123,124}, welche hier, soweit möglich, vergleichend dargestellt werden (siehe Tabelle 1).

| | Xue, C et al. (2021) ¹²⁴ | Hansrivijit, P et al. (2020) ¹²³ |
|--|--|--|
| Anzahl Patienten (MCD%, FSGS%) | 382 (89,8% MCD, 10,2% FSGS) | 221 (76,9% MCD, 23,1% FSGS) |
| MCD - komplette oder partielle Remission | n.b. | 80,3% (95% KI, 68,5–88,5%; I ² = 46,4%) |
| MCD – komplette Remission | 91,6% (95% KI, 80,8–98,8%; I ² = 68,4%) | 74,7% (95% KI, 62,5–84,0%; I ² = 15,5%) |
| MCD – partielle Remission | 5,8% (95% KI, 1,2–12,5%; I ² = 44,7%) § | 5,6% (95% KI, 9,9–24,8%; I ² = 0%) |
| FSGS – komplette oder partielle Remission | n.b. | 53,6% (95% KI, 15,8–87,6%, I ² = 74,4%) |

| | | |
|-----------------------------------|---|---|
| FSGS – komplette Remission | 43,0% (95% KI, 0,0–96,3%; I ² = 83,4%) | 42.9% (95% KI, 10,8–82,3%; I ² = 72.2%) |
| FSGS – partielle Remission | 5,8% (95% KI, 1,2–12,5%; I ² = 44,7%) § | 10.7% (95% KI, 7,0–59,2%; I ² = 59.3%) |
| MCD – Follow-Up Dauer | Medianes Follow Up 12 bis 43 Monate § | Mittelwert 27,6 (SD 13,5) Monate |
| FSGS – Follow-Up Dauer | Medianes Follow Up 12 bis 43 Monate § | Mittelwert 18,7 (SD 9,0) Monate |
| MCD – Rezidivrate | 27,6% (95% KI, 20,5–35,3%; I ² = 37,4%) | 35,9% (95% KI, 25,1–48,4%; I ² = 46,8%) |
| FSGS – Rezidivrate | 29,8% (95% KI, 6,3–58,9%; I ² = 40,8%) | 47,3% (95% KI, 25,4–70,2%; I ² = 35,4%) |

Tabelle 1 – Darstellung der Remissions- und Rezidivraten der systematischen Reviews von Xue, C et al. (2021) und Hansrivijit, P et al. (2020)

§ nur gepoolt mit FSGS und MCD berichtet

n.b. – nicht berichtet

Bei der Behandlung der MCD zeigen sich in der Metaanalyse gepoolt insgesamt sehr gute Ansprechraten. Eine komplette Remission wird in circa 75 - 92% der Fälle erreicht, eine partielle in rund 6%. Die Metanalyse von Xue et al. zeigt zwar höhere Remissionsraten, weist jedoch auch eine größere Heterogenität auf. Bei der Behandlung der FSGS kann von einer kompletten Remission konsistent bei ca. 43% der mit Rituximab behandelten Patienten ausgegangen werden. Eine partielle Remission wird durch die Hinzunahme von Rituximab in circa 6 - 11% der Fälle erreicht.

In beiden Metaanalysen finden sich im Mittel Rezidivraten für die MCD zwischen 27,6% bzw. 35,9%. Die Rezidivrate der FSGS beträgt im Mittelwert 29,8% bzw. 47,3%.

Insgesamt zeigt sich somit konsistent ein Ansprechen beider Erkrankungen auf die Rituximabtherapie, wobei die Erfolgsrate bei Patienten mit FSGS deutlich geringer ist als bei Patienten mit MCD. Die Rezidivrate ist jedoch mit Raten zwischen 28 - 47% von signifikanter Bedeutung für das weitere klinische Vorgehen.

Die eingeschlossenen Studien weisen in der Einzelevaluation ein Patientenkollektiv mit zumeist komplizierteren (häufig steroidabhängigen oder „*frequently-relapsing*“) Behandlungsverlauf mit dem Einsatz mehrerer anderer Immunsuppressiva auf, bevor eine Therapie mit Rituximab begonnen wurde.

Aufgrund der signifikanten Rezidivraten auch nach Rituximabtherapie wurden die Primärquellen ebenfalls nach Berichten über Therapien für die aufgetretenen Rezidive durchsucht

Die Behandlung der Rezidive steht in den Primärquellen nicht im Vordergrund und umfasst meist nur eine grobe Information über die Behandlung des ersten Rezidivs, meist ohne länger gehendes Follow-Up.

Es finden sich heterogene Therapieschemata sowie zwei prinzipielle Therapiestrategien für Patienten mit einem Rezidiv nach der ersten Rituximabtherapie:

- Der erste Therapieansatz kann als kontinuierliche B-Zell-Depletion über einen definierten Zeitraum zusammengefasst werden^{125–133}.
- Eine andere Herangehensweise ist die erneute Applikation im Falle einer klinischen Notwendigkeit^{132–136}.

Der folgende Abschnitt stellt die vorhandene Literatur über eine Rezidivbehandlung von Patienten, die bereits eine Rituximabtherapie erhalten hatten, dar:

Katsuno et al. beschreiben wiederholte Rituximabgaben, charakterisieren jedoch nicht das Ansprechen der Therapie sowie nach welchen Kriterien wiederholt Rituximab verabreicht wurde¹³⁷.

King et al. berichten fünf Patienten mehrfach mit Rituximab behandelt zu haben. Zwei von fünf Patienten erlitten ein frühes Rezidiv unter der erneuten Therapie mit Rituximab und erhielten keine weitere Therapie. Ein weiteres Rezidiv trat nach 10 Monaten auf und wurde nur mit Steroiden behandelt. Ein Patient erhielt 4 weitere Therapien mit Rituximab jeweils bei Rezidiven und ein weiterer Patient eine kontinuierliche B-Zell-Depletion alle 6 Monate¹³³.

Brown et al. konnten bei 3 Patienten mit Rezidiven mit einer erneuten Therapie mit Rituximab eine Remission erreichen¹³⁸.

In der Case-Series von Dekkers wurde bei einem von drei Patienten, welcher wiederholt mit Rituximab behandelt wurde, eine Resistenzentwicklung beobachtet. Genauere Informationen zur Behandlung der Rezidive enthält das Manuskript jedoch nicht¹³⁶.

In der bisher größten Case-Series von Guitard et al. wurden 13 Patienten, die zuvor eine komplette Remission erreicht hatten, einmalig erneut mit Rituximab behandelt und erreichten diese erneut. Bei 4 Patienten mit einer partiellen Remission konnte nach einer einzelnen Rituximabgabe erneut eine partielle Remission erzielt werden¹³⁵.

Bei 4 weiteren Patienten erfolgten wiederholte Gaben von Rituximab durch Bruchfeld et al. Bei 3 Patienten erfolgte ein Follow-Up, bei einer Person wurde kein Follow-Up berichtet. Von 3 Patienten mit Follow-Up wurde bei einer Patientin die Therapie auf fixe Intervalle umgestellt, 2 Patienten erzielten eine komplette Remission nach Rituximabtherapie¹³².

Die Studie von Munyentwali konnte bei 4 Patienten nach einer erneuten Rituximabgabe eine Remission nachweisen, bei einem Patienten war die Therapie jedoch nicht erfolgreich¹³⁴.

Kronbichler et al. führten bei einem Patienten eine erneute Induktion mit Rituximab durch, welche ebenfalls erfolgreich war¹³⁹.

Weiterhin wurden 3 Rezidive in der Studie von Hoxha et al. erfolgreich wiederholt mit Rituximab behandelt¹³⁰.

Zusammengefasst bestehen bei der adulten Population mit FSGS und MCD insgesamt 35 Fallberichte mit einer wiederholten Gabe zur erneuten Remissionsinduktion mit Rituximab. Diese hatten zumeist zu einem Wiedererreichen der Remission geführt. Genauere Angaben über die darauffolgende Remissionsdauer, den Umfang der Rituximabtherapie oder langfristige Auswirkungen auf Proteinurie und eGFR finden sich kaum, sodass diese Fallberichten keine Aussagen zu Langzeitwirkungen treffen können.

Anders als bei erwachsenen Patienten existieren für pädiatrische Patienten mehr Erfahrungen in der Induktions- und Langzeittherapie mit Rituximab. Die Langzeittherapie mit Rituximab kann bei Kindern zu einer Reduktion der Rezidivhäufigkeit führen und ermöglicht in vielen Fällen eine Reduktion der begleitenden Immunsuppression¹⁴⁰. Hierbei zeigte sich jedoch neben Infusionsreaktionen eine erhöhte Rate an infektiösen Komplikationen, Hypogammaglobulinämie sowie verminderte Immunantwort auf Impfungen¹⁴⁰. Bei 10,8% der behandelten Patienten trat ein *Serious-Adverse-Event* (SAE) auf¹⁴⁰.

2.4. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Wie zuvor ausgeführt, sind die primäre FSGS und MCD am ehesten als Autoimmunerkrankungen zu charakterisieren, die chronisch verlaufen und oftmals bereits in der Kindheit beginnen.

Vordergründig für die Therapie ist eine ausreichende Immunsuppression, um die Krankheit suffizient zurückzudrängen und das renale Überleben zu gewährleisten. Zu diesem Zweck kommen CNI, MMF, Cyclophosphamid sowie Steroide zum Einsatz. In einigen Fällen sind diese alleine oder in Kombination nicht ausreichend um die Erkrankung zu kontrollieren. In anderen Fällen kann eine Langzeittherapie mit diesen Medikamenten zu Nebenwirkungen führen, die eine weitere Therapie mit diesen Medikamenten unmöglich machen.

Der Einsatz von Rituximab wird von der aktuellen Leitlinienkommission als mögliches weiteres Therapeutikum genannt. Dabei wird jedoch auf die niedrige Evidenz hingewiesen und explizit weitere Untersuchungen der Effektivität und Langzeitnebenwirkungen einer Therapie mit Rituximab gefordert. Auch wenn die dargestellten Metaanalysen von Xue und Hansrivijit eine gute Effektivität der Primärbehandlung beider Erkrankungen darstellen, bleibt eine ausgeprägt hohe Quote an Rezidiven im Nachbeobachtungszeitraum der eingeschlossenen Studien bestehen. Für diese zumeist kompliziert behandelbaren Fälle sind weiterhin therapeutische Optionen notwendig. Ob eine Langzeittherapie mit Rituximab möglich ist, bleibt bis dato bei Erwachsenen unklar.

Das primäre Ziel dieser Arbeit liegt in der retrospektiven Untersuchung der Effektivität der wiederholten Gabe von Rituximab bei der Behandlung von MCD und FSGS. Weiterhin soll mit der Arbeit die Evidenz für die Effektivität und Nebenwirkungen der Langzeittherapie mit Rituximab, wie durch die Leitlinienkommission gefordert, erweitert werden mit einem besonderen Fokus auf diese schwersten, rezidivierenden Fälle und ihre Langzeittherapie legen.

Untergeordnet soll zudem beantwortet werden:

- Wie viele Patienten mit MCD und FSGS in einer westeuropäischen Population eine Therapie mit Rituximab, oder gar mehrfache Therapien, benötigen
- Welche demographischen Charakteristika bei mehrfach behandelten Patienten vorliegen
- Wie sich das rezidivfreie Überleben nach Beginn der Therapie mit Rituximab im Vergleich mit vorherigen Therapien entwickelt
- Welche Remissionsdauer insgesamt, aber auch in Abhängigkeit von Therapiezyklus, erreicht wird
- Die Abhängigkeit des rezidivfreien Überlebens von begleitender Immunsuppression neben Rituximab
- Ob ein langfristiger Erhalt der eGFR durch die Therapie mit Rituximab erreicht werden kann
- Welche Nebenwirkungen einer langfristigen Therapie mit Rituximab dokumentiert sind und
- Die Kosteneffizienz eines rezidivbasierten Vorgehens im Vergleich zu einer kontinuierlichen B-Zell-Depletion

3. Publikation

Osterholt T, Todorova P, Kühne L, et al.
„Repetitive administration of rituximab can achieve and maintain clinical remission in patients with MCD or FSGS”,
Sci Rep 2023; 13: 6980. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32576-7>.¹⁴¹

Osterholt T, Todorova P, Kühne L, et al.
„Repetitive administration of rituximab can achieve and maintain clinical remission in patients with MCD or FSGS”,
Sci Rep 2023; 13: 6980. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32576-7>.



OPEN Repetitive administration of rituximab can achieve and maintain clinical remission in patients with MCD or FSGS

Thomas Osterholt¹, Polina Todorova¹, Lucas Kühne¹, Rasmus Ehren², Lutz Thorsten Weber², Franziska Grundmann¹, Thomas Benzing^{1,3}, Paul Thomas Brinkkötter^{1,3} & Linus Alexander Völker¹

Minimal change disease (MCD) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) are glomerulopathies associated with nephrotic syndrome. Primary forms of these diseases are treated with various regimes of immunosuppression. Frequently relapsing or glucocorticoid-dependent courses remain challenging. Here, a B-cell-depleting strategy with rituximab represents a salvage option although data are sparse in the adult population. In particular, there is limited evidence on the efficacy of restoring remission after initial successful treatment with rituximab and whether patients benefit from an individualized, relapse-based approach. We identified 13 patients who received multiple therapies with rituximab from the FORMe-registry (NCT03949972), a nationwide registry for MCD and FSGS in Germany, or from the University Hospital of Cologne. Disease status, changes in serum creatinine, proteinuria, and time to relapse were evaluated. Relapse-free survival was compared to the patients' previous therapy regimens. Through all treatment cycles, an improvement of disease activity was shown leading to a complete remission in 72% and partial remission in 26% after 3 ($p < 0.001$) and 6 months ($p < 0.001$). Relapse-free survival increased from 4.5 months (95%-CI 3–10 months) to 21 months (95%-CI 16–32 months) ($p < 0.001$) compared to previous immunosuppression regimens with no loss in estimated glomerular filtration over time ($p = 0.53$). Compared to continuous B-cell depletion, an individualized relapse-based approach led to a reduced rituximab exposure and significant cost savings. Relapse-based administration of rituximab in patients with MCD/FSGS with an initial good clinical response did not result in a decreased efficacy at a median follow-up duration of 110 months. Thus, reinduction therapies may provide an alternative to continuous B-cell-depletion and reduce the long-term side effects of continuous immunosuppression.

Minimal change disease (MCD) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) are both common glomerulopathies although their absolute incidences are low at 0.8/100 000/year¹. It is critical to understand both MCD and FSGS as histopathologic patterns of glomerular and primarily podocyte injury that can be caused by various gene defects, underlying systemic diseases, and conditions as well as drugs and toxins². MCD is the most common pediatric glomerulopathy but also accounts for 10–15% of nephrotic syndromes (NS) in adults³. In contrast, FSGS is a glomerulopathy primarily in adults with an increasing incidence worldwide⁴. Both diseases can be classified into primary, secondary, and genetic variants, and some authors see a disease continuum of MCD to FSGS^{2,4}. In the pediatric population, these diseases are classified as primary and secondary; primary forms also include genetic variants. The distinction between primary and secondary forms is based on clinical features including the presence of nephrotic syndrome and electron microscopy indicating the extent of foot process effacement⁵. In MCD, nephrin autoantibodies have been shown to correlate with disease activity in a subset of patients⁶. Primary FSGS is most likely caused by presumed circulating soluble factors⁷. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) has been studied intensively in this context^{7–9}. Although suPAR levels

¹Department II of Internal Medicine and Center for Molecular Medicine Cologne, Faculty of Medicine, University Hospital of Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany. ²Faculty of Medicine, Pediatric Nephrology, Children's and Adolescents' Hospital, University Hospital of Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany. ³Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, University of Cologne, Cologne, Germany. ✉email: Paul.Brinkkoetter@uk-koeln.de

are elevated in various other diseases, recent observations showed that suPAR levels are higher in patients with FSGS compared to other glomerular disease, and increased levels of suPAR are associated with progression to ESKD¹⁰. Additionally, in patients with FSGS and high levels of suPAR, rituximab was shown to be ineffective¹¹. suPAR, together with other FSGS risk factors, may increase the pathogenicity of glomerular disease, for example by cooperating with a risk variant version of Apolipoprotein L1 (APO L1)^{12,13}. Other, less studied candidates are cardiostrophin-like cytokine factor 1 (CLCF1) and anti-CD-40 antibodies.

Broad immunosuppression represents the cornerstone of therapy for primary forms of MCD and FSGS with different response patterns. Steroids are most commonly used as induction therapy. Secondary therapies comprise calcineurin inhibitors such as cyclosporine (CsA) or tacrolimus (Tac), mycophenolate mofetil (MMF), cyclophosphamide (CYC) and rituximab (RTX)¹⁴. RTX in the treatment of MCD confers a complete remission rate of 74.7% (95% CI 62.5–84.0%) and a partial remission in 5.6% (95% CI 9.9–24.8%) of cases while 36% relapse in the follow-up. Patients with FSGS show overall remission rates of 53.6% (95% CI 15.8–87.6%) with a complete remission of 42.9% (95% CI 10.8–82.3%) and a partial remission rate of 10.7% (95% CI 7.0–59.2%)¹⁵.

Long-term treatment with RTX has been well-tolerated in patients with auto-immune disease such as rheumatoid arthritis¹⁶. Its repetitive use has been described in patients with refractory and relapsing systemic lupus erythematosus¹⁷ and ANCA vasculitis^{18–20}. Recently Shiha et al. showed that sequential therapies with RTX in pediatric nephrotic syndrome lead to a decreased relapse rate and a median remission of two years in the pediatric population but were associated with a high rate of adverse events mostly infusion reactions or infections but also 10.8% serious adverse events²¹. Chan et al. evaluated different RTX regimen in pediatric patients with steroid-dependent or frequently-relapsing nephrotic syndrome. Depending on the dosage of RTX and concomitant maintenance therapy, the relapse-free survival varied from 8.5 to 14.3 months with a reported adverse event rate of 16%, which consisted mostly of infusion-related adverse events²². In the CNI-dependent pediatric population, Ravani et al. reported a relapse-free survival of 5.6 months for the first RTX administration and 8.5 for further administrations of RTX with mostly infusion-related and no severe side effects²³.

In the pediatric nephrologic community, there is a trend towards an earlier use of RTX in the treatment of nephrotic syndrome. While glucocorticoids remain the initial therapeutic approach, relapsing or resistant forms are treated with MMF, CNI, CYC, RTX, levamisole, or combinations, and there is an increasing body of literature for RTX showing non-inferiority or even superiority compared to commonly used immunosuppressant drugs. A single intravenous infusion of RTX in low steroid-dose frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS) and steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) provided a benefit in relapse-free survival without steroids in children²⁴. Non-inferiority or even higher rates of relapse-free survival have been associated with the use of RTX compared to other second line immunosuppression such as CNI or CYC^{25–28}.

In the adult population, there is also increasing evidence for the use of RTX in MCD and FSGS but significant relapse rates, as stated before, remain an issue¹⁵. While various treatment regimens have been described for the first administration of RTX in MCD and FSGS, there is little information about further treatment after the initial successful therapy with RTX. For those patients, especially for those who do not tolerate other immunosuppressant medication, long-term treatment strategies with RTX are needed.

Therapeutic approaches in MCD and FSGS to RTX treatment can be summarized mainly as continuous B-cell depletion as part of maintenance therapy or reinduction therapy after disease relapse. In the first case, RTX is administered at a fixed interval, either every 3 to 6 months^{29–34} or B-cell-guided based on clinical needs^{35–37}. The verdict whether either one of these strategies is preferable is still out. Whether the initial effect of RTX induction therapy can be reproduced later in subsequent reinduction therapies as an alternative to continuous B-cell depletion with fixed intervals and/or guided by CD19-positive cell counts remains unclear. Especially in adult patients, there is little evidence to sequential therapies compared to children^{21,22}. Here, we add to the body of literature, evaluating the repetitive administration of RTX in adult patients with MCD and FSGS for induction and maintenance over a long period.

Methods

To further substantiate the role of RTX in the treatment of relapsed MCD or FSGS, we performed a retrospective analysis of patients with an informed written consent in the German MCD/FSGS registry (FOrMe registry (NCT03949972)³⁸) and mostly treated at the University Hospital of Cologne between 2010 and 2021, a central european tertiary care center with a catchment area of about 5,000,000 inhabitants. Approval was obtained from the Institutional Ethics Committee of the University Hospital Cologne (No. 21 – 1013_1 and No. 21 – 1568 – *retro*). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the good clinical practice guidelines of the International Conference on Harmonization. All adult (≥ 18 years) patients with biopsy-proven primary MCD or FSGS from the FOrMe-registry or the University Hospital of Cologne were included if they had received at least two cycles of RTX between 2010 and 2021. A therapy cycle hereby was defined as a single dose or multiple consecutive doses (up to 4×375 mg/m² body surface area one week apart) of RTX administered for induction of remission or in one case for the initial switching from previous immunosuppression in an CNI-dependent patient who experienced side effects from the latter. The dosage and number of administrations was at the discretion of the treating physician. The previous immunosuppression could be continued or withdrawn by the treating physician after the administration of RTX.

Previous immunosuppressant medication was assessed. Laboratory values were extracted from our database. Proteinuria was measured in mg/d and mg/g creatinine and were used equivalently. Negative dipstick-results were also adjudicated for documenting remission. B-cell count was not routinely measured during therapy.

Classification as relapse of nephrotic syndrome (NS), partial remission (PR), or complete remission (CR) was extracted or made according to all available data in our database. Relapse, partial remission, and complete

remission were defined in accordance to the KDIGO Guidelines 2012 which applied at the time. Serum albumin was not routinely measured if the proteinuria was ≤ 3500 mg/g creatinine and not included in the definition.

Time to relapse was calculated from the beginning of first administration of RTX in the last cycle. To compare the efficacy of RTX with previous treatment regimens of those patients, documented time to relapse before the first administration of RTX was assessed and compared to the time to relapse after the use of RTX. Subgroup analyses were performed in patients who received maintenance therapy with either MMF or CNI after the administration of RTX and in patients with FSGS and MCD. In a case with primary steroid resistance, we evaluated this treatment response to glucocorticoids as relapse at month zero.

Statistical analysis. For statistical analysis we used R Statistics 4.1³⁹ with additional packages *dplyr* for data-wrangling⁴⁰, *ggplot2* for plotting visualization⁴¹, *lubridate* for datetime calculations⁴², *psych-package* for descriptive data⁴³ and *survival*⁴⁴ for survival analyses. The test for normal distribution was performed using the Shapiro test. Categorical data were analyzed using the Fisher's exact test. Ordinal data were compared using the Wilcoxon rank sum test and paired ordinal data were compared using the Wilcoxon signed rank test. Time to relapse was analyzed using the cox-proportional-hazard and Kaplan-Meier estimators. All group comparisons were two-sided with a significance level of $\alpha = 0.05$. Subgroup analyses were performed comparing first, second, and further cycles but also in patients who received their first cycle before and after the age of 31, which represented the median age at first induction with RTX.

Results

Patient baseline characteristics. We identified 263 patients with MCD or FSGS. Patients with renal transplantation or secondary disease were excluded. 112 patients were treated for primary FSGS or MCD during this 10-year period. Eighty-four (75%) were treated without RTX and 28 adult patients had been treated with RTX (see Fig. 1). Of those, 15 patients had received only one cycle of RTX. Six (40%) patients showed an improved disease status, 7 (47%) remained in the same disease status and the remaining 2 (13%) patients were lost to follow-up at month 6 ($p = 0.06$).

The other 13 patients had received more than one cycle and were included in this study. Ten patients (77%) were diagnosed with MCD and three (23%) with FSGS. Analog to the pediatric classification, 15% of patients were each clinically classified as infrequently relapsing nephrotic syndrome (IRNS) or frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS), 46% as steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS), and 23% as steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS)¹⁴.

The median age at diagnosis was 11 years (IQR 7–46). The median age at the first cycle of therapy was 31 years (IQR 18–49). All patients had received at least steroids and CNI as previous therapies. Additionally, 9/13 (69%) had been treated with MMF, 3/13 (23%) with CYC, and 2/13 (15%) had been treated with various other immunosuppressants reflecting a population in which standard therapy and combinations of aforementioned drugs had failed.

Baseline creatinine at the administration of RTX was 0.98 mg/dL (IQR 0.71–1.25 mg/dL) with an eGFR of 93 mL/min/1.73m² (IQR 70–102). The eGFR was calculated with the FAS-formula to estimate GFR in both pediatric and adult patients¹⁵. Fifty-four percent were classified as CKD stage 1, 27.3% as stage 2 and each 9.1% as CKD stage 3 and 4. Patient specifics are detailed in Table 1.

In 7/13 patients a whole exome sequencing was performed. In these 7 patients no pathogenic mutation was detected. Six (46%) of the patients had received only 2 cycles of RTX, 3 (23%) received 3 cycles, and 2 (15%) received 4 cycles. The remaining 15% were two patients who had received 6 and 8 cycles, respectively (see Fig. 1).

A total of 43 cycles of RTX were administered. Of these, the first and second cycle were mandatory for inclusion and accounted for 26 cycles. Seven of 43 cycles were attributed to a third readministration, 4 for a fourth readministration, 2 each for fifth and sixth and 1 each for seventh and eighth readministration (see Table 2). The median dose per cycle was 2000 mg RTX [IQR 1000–2000 mg]. This did not differ between the number of cycles. Most inductions were indicated to treat a relapse with full manifestation of nephrotic syndrome. Six administrations occurred in the setting of increasing proteinuria in the subnephrotic range but did not meet the criteria for relapse. One initial administration of RTX was in a CNI-dependent frequently relapsing patient who had developed CNI-toxicity and required alternative immunosuppression. The patient relapsed later and received a reinduction with RTX.

Overall efficacy. Considering all 43 cycles, 62% of all administrations led to a complete remission and 33% to a partial remission after 3 months. Five percent of induction therapies ($n = 2$) did not lead to a measurable response after 3 months. After 6 months, 72% of RTX cycles led to a complete remission, 26% to a partial remission and 2% ($n = 1$) to no change in disease status. Disease status after 3 and 6 months was significantly different from the baseline before RTX therapy ($p < 0.001$ for both time points) while there was no statistically significant difference between months 3 and 6 ($p = 0.55$).

To compare the efficacy of repeated RTX cycles, we analyzed each cycle number separately (e.g. first cycle, second cycle, third cycle). The effect of improvement of disease status could be observed at three months for the first, second ($p < 0.001$), third ($p < 0.004$), and following cycles ($p < 0.001$). Six months after the cycle, the disease status significantly improved in the first, second, third, and following cycles ($p < 0.001$ for each timepoint). Conversely, comparing the responses at comparable timepoints of all cycles (e.g. month 3 for cycle 1,2,3, and following) did not show a significant difference in the quality of response to treatment between cycles.

A robust reduction of proteinuria before RTX therapy from initially 5073 mg (IQR 3508–7786 mg) to a median of 270 mg (IQR 45–860 mg) after 3 months after the RTX administration ($p < 0.001$) and a median of 94 mg (IQR 30–360 mg) after 6 months ($p < 0.001$) was observed for all cycles (see Supplemental Fig. S1).

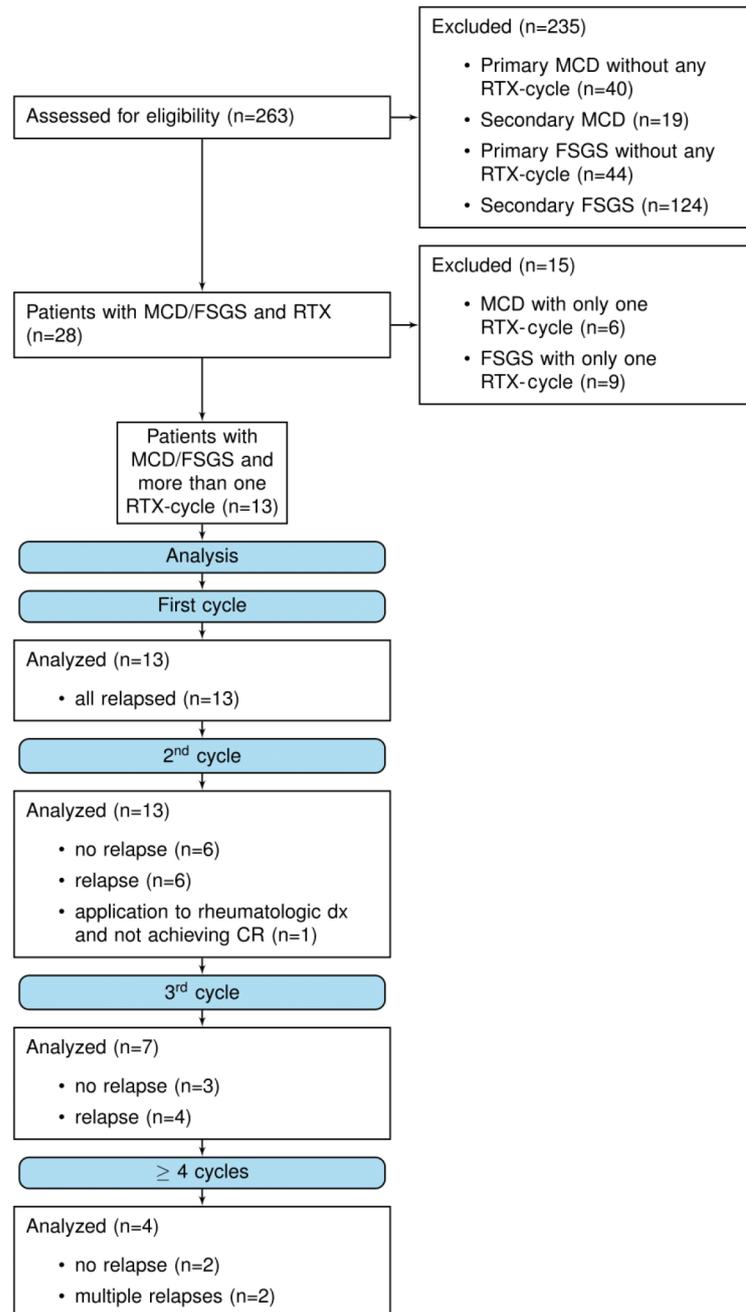


Figure 1. Consort flow diagram.

Median follow-up duration after the initial administration of RTX was 110 months (IQR 81–135) with a minimum of 5.5 months after the last administration of RTX.

We observed a prolongation of relapse-free survival from 4.5 months (CI 3–10 months) to 21 months (CI 16–32 months) compared to the previous immunosuppression ($p < 0.001$) (see Fig. 2). Using the Kaplan-Meier estimators and Cox proportional hazard, we examined the remission duration in patients who received multiple administrations of RTX.

| Total number of patients | n = 13 |
|--|-----------------------------------|
| Disease, n (%) | MCD 10/13 (77%) FSGS 3/13(23%) |
| Classification, n (%) | |
| IRNS | 2/13 (15%) |
| FRNS | 2/13 (15%) |
| SDNS | 6/13 (46%) |
| SRNS | 3/13 (23%) |
| Previous therapies | |
| Steroids | 13/13 (100%) |
| CNI | 13/13 (100%) |
| MMF | 9/13 (69%) |
| Cyclophosphamide | 3/13 (23%) |
| Other | 2/13 (15%) |
| Gender female/male | 5 (38%) / 8 (62%) |
| Age at diagnosis in years, median (IQR) | 11 (IQR 7–46) |
| Age at first induction with RTX in years, median (IQR) | 31 (IQR 18–49) |
| Baseline creatinine before RTX in mg/dL median (IQR) | 0.98 (IQR 0.71–1.25) |
| eGFR FAS before RTX mL/min, median (IQR) | 93 (IQR 70–102) |
| CKD stage (FAS) | |
| Stage 1 | 6/13 (46%) |
| Stage 2 | 3/13 (23%) |
| Stage 3 | 1/13 (8%) |
| Stage 4 | 1/13 (8%) |
| Initial stage not available | 2/13 (15%) |

Table 1. Patient characteristics.

| Administered RTX cycles | |
|---|------------------|
| Total | 43 |
| 1st cycle | 13/43 |
| 2nd cycle | 13/43 |
| 3rd cycle | 7/43 |
| Four or more cycles | 10/43 |
| Follow up duration in months, median (IQR) | 110 (IQR 81–135) |
| Number of induction therapies per patient, median (IQR) | 3 (IQR 2–4) |
| Relapse rate after cycle, n (%): | |
| Relapse after 1st cycle | 12/13 (92%) |
| Relapse after 2nd cycle | 7/13 (54%) |
| Relapse after 3rd cycle | 4/7 (57%) |
| Relapse after 4th cycle | 2/4 (50%) |
| Relapse after 5th to 8th cycle | 5/6 (83%) |
| Median relapse-free survival in months after RTX cycle | |
| First | 17 |
| Second | 51 |
| Subsequent | 21 |

Table 2. Treatment and relapse rates.

We calculated the one-year relapse-free survival rate, which was 58.7% (CI 36.6–94.3%) with the first administration, 83.9% (CI 65.7–100%) with the second administration and 80% (CI 62.1–100%) with any subsequent administrations. No differences in relapse-free survival were observed with respect to the number of cycles ($p = 0.15$) (see Fig. 3).

After 6 months, 9 of 13 patients showed a similar disease status in each reinduction cycle. One patient suffered from an early relapse in the third cycle, one patient did not achieve previous disease status and remained in PR instead of previous CR. One patient with initial steroid-resistant MCD received one cycle of RTX and

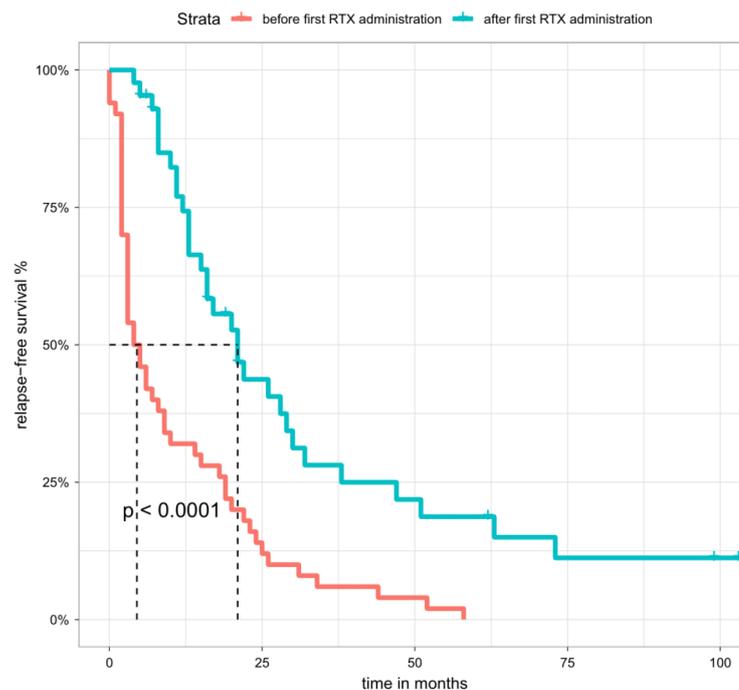


Figure 2. Overall median relapse-free survival improved significantly after the initiation of RTX compared to previous immunosuppression regimens. Patients who were steroid-dependent or steroid-resistant and thus directly relapsed were marked as censored at month 0.

achieved PR. After one further cycle due to an independent rheumatoid arthritis and persistent proteinuria in the subnephrotic range, this patient improved from PR to CR and remained in remission. Individual clinical responses are shown in Supplemental Table S1, a summary is provided in Table 3.

Three patients maintained their previous immunosuppression, but showed a reduced frequency of relapses. In all other cases (10/13), a reduction of steroids or steroid-sparing immunosuppression was possible. The immunosuppressive regimen (removal of steroid-sparing agents or steroids) could be reduced in 5 out of 13 patients. They remained on one further steroid-sparing agent that had not maintained a longer remission before the first administration of RTX. Five out of 13 patients were free of other immunosuppressive agents.

We investigated whether renal function remained stable throughout the cycles by analyzing creatinine levels and eGFR. For both eGFR ($p = 0.73$) and creatinine ($p = 0.53$), no differences were shown between the cycles indicating no decline in renal function.

In a direct comparison of patients who were first treated with RTX before the populations median age of 31 years (< 31 ($n = 7$) and after ≥ 31 years ($n = 6$)), no differences could be shown ($p = 0.74$) (see Fig. 4). Furthermore, we could not observe a difference in relapse-free survival comparing patients who received MMF ($p = 0.08$) or CNI ($p = 0.47$) as maintenance therapy (see Supplemental Figs. S3 and S4) or comparing patients with FSGS and MCD ($p = 0.15$, (see Supplemental Fig. S2).

Reported side effects. In general, there were few side effects of RTX therapy. One patient developed shingles. One patient showed an infusion-associated allergic reaction that was treated with antihistamines. One patient developed mesenteric ischemia most likely attributed to hypercoagulable state in the initial phase of the nephrotic syndrome.

Discussion

Treating frequent relapses and resistant courses of MCD and FSGS remains clinically challenging. Different therapeutic approaches have been reported. Despite the paucity of randomized clinical trials, an increasing body of literature supports the use of RTX either to achieve continuous B-cell-depletion or as intermittent reinduction therapy after relapse or in case of increasing proteinuria^{29–32,35,35–37,46}.

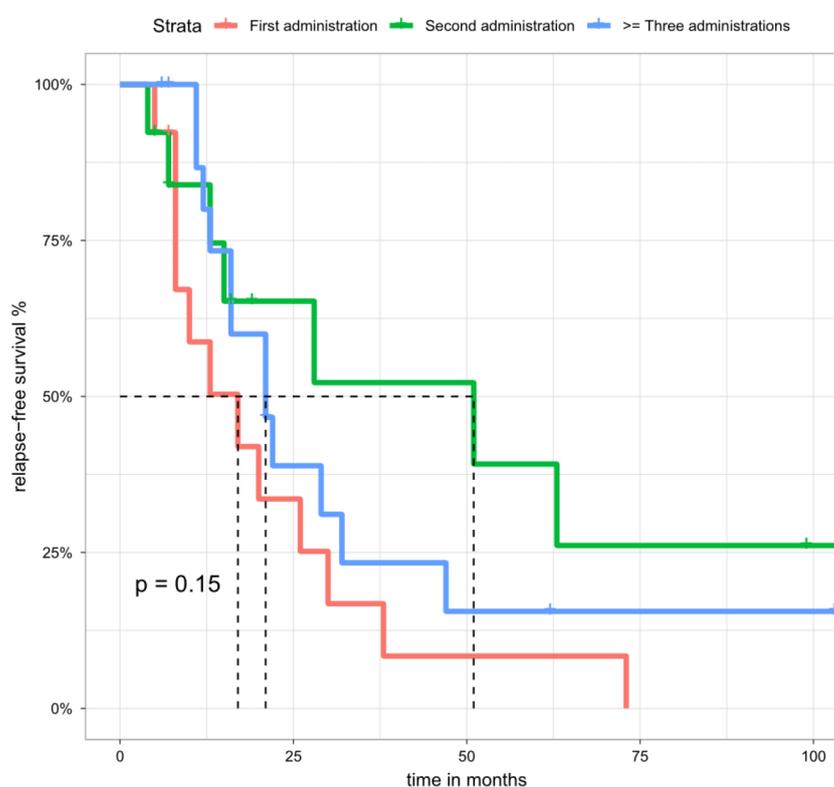


Figure 3. Kaplan Meier estimate showing the relapse-free survival of MCD/FSGS patients treated with RTX. There was no difference in relapse-free survival between first, second or third/subsequent courses ($p = 0.15$). Median relapse-free survival is 17 months for the first application, 51 for the second course and 21 months for subsequent courses.

Here, we summarize 13 patients with biopsy-proven MCD or FSGS who were treated mostly at the University Hospital of Cologne between 2010 and 2021. In our retrospective cohort, most patients had received various immunosuppressants such as steroids, CNI, MMF, and CYC mostly due to complicated disease courses before receiving RTX and thus belonged to a high-risk (and mostly multidrug-dependent to multidrug-resistant) population in MCD and FSGS with the need for alternative and long-term treatment options. Steroids, CNI, and CYC can cause long-term side effects in patients such as iatrogenic Cushing's syndrome, diabetes mellitus, malignancy, and nephrotoxicity^{47–50}. Therefore, especially in young adult patients, strategies are needed to reduce long-term sequelae and provide alternative treatment options in patients at risk of relapse without immunosuppression. RTX is generally expected to achieve at least 4 months of B-cell depletion. Thus a single administration may not be sufficient for long-term treatment⁵¹.

In this cohort, administration of RTX led to a significantly improved disease status with a complete remission rates of 72% and 26% for partial remission after 6 months of therapy. These remission rates are consistent with previous findings^{15,21}. The median time to relapse increased from 4.5 months to 21 months after the initiation of RTX ($p < 0.001$) and was comparable to pediatric sequential long-term treatment²¹.

In contrast to regimens with continuous B-cell depletion in which RTX is applied every 6 months, RTX was given only if a disease relapse occurred. The median relapse-free survival with this approach was 21 months supporting a watch-and-wait approach rather than a continuous B-cell depletion, resulting in a relapse-free survival comparable to uncomplicated MCD/FSGS courses^{52,53}. Simulating a fixed RTX administration every 6 months in our cohort resulted in 219 RTX cycles compared to 43 observed. We conclude that an individualized approach can significantly reduce RTX exposure ($p < 0.001$).

With respect to the treatment costs (2x 1000mg extracted from Mabthera® 1400mg Lsg 2735.44€) this approach reduced the cost by 962,874.88€ in this cohort of thirteen patients. Furthermore with respect to the COVID-19 pandemic, this strategy did not impose an unnecessary risk of immunosuppression on patients who might have suffered from a fatal course of COVID-19⁵⁴.

Our data confirm that patients initially treated with RTX can be successfully re-treated repeatedly without diminishing efficacy. Repeated administration of RTX achieved comparable results to the first cycle after relapse. Thus, repeated cycles of RTX appear to be a viable therapeutic option for patients who have not responded well

| Disease Status/Cycle | Overall | Second | >= Three |
|---|-------------------|------------------|-------------------|
| Before induction | | | |
| NR | 35 (81.4%) | 9 (69.2%) | 17 (100%) |
| PR | 7 (16.3%) | 4 (30.8%) | 0 (0%) |
| CR | 1 (2.3%) | 0 (0) | 0 (0%) |
| After 3 months | | | |
| NR | 2 (4.8%) | 1 (7.7%) | 1 (6.2%) |
| PR | 14 (33.3%) | 5 (38.5%) | 3 (18.8%) |
| CR | 26 (61.9%) | 7 (53.8%) | 12 (75.0%) |
| After 6 months | | | |
| NR | 1 (2.3%) | 1 (7.7%) | 0 (0%) |
| PR | 11 (25.6%) | 4 (30.8%) | 3 (17.6%) |
| CR | 31 (72.1%) | 8 (61.5%) | 14 (82.4%) |
| Proteinuria in mg/d or mg/g creatinine (median/IQR) | | | |
| At induction | 5073 (3508–77859) | 4680 (1570–6684) | 5862 (4483–11618) |
| After 3 months | 270 (45–860) | 212 (54–601) | 200 (34–1654) |
| After 6 months | 94 (31–360) | 94 (83–270) | 101 (32–323) |

Table 3. Disease status and proteinuria after RTX cycle. *CR* complete remission, *NR* nephrotic-range, *PR* partial remission.

to other classes of immunosuppressants or who experience drug-related toxicities. We found no evidence of RTX resistance or differential response patterns with increasing disease duration in terms of remission duration, eGFR, and disease status after reinduction. Therefore, this strategy can be used to reduce costs and the exposure to RTX significantly without a loss of efficacy.

While in the pediatric cohort with sequential RTX treatment, adverse events occurred at a rate of 0.2 per person-years, we observed an adverse event retrospectively over a period of cumulative 110 patient-years in only 3/13 patients²¹. This was probably influenced by recall bias.

B-cell-guided treatment may be an alternative approach to reduce RTX exposure. However, stable disease can also be achieved after B-cell reconstitution⁵⁵. RTX has demonstrated efficacy even in patients without measurable B-cells⁵⁶. Therefore B-cell-guided therapy could lead to an too early treatment on one hand and a delayed treatment on the other hand. With the discovery of anti-nephrin autoantibodies in MCD there may be a potential biomarker for guiding therapy in anti-nephrin-antibody-positive patients⁶. Alternatively, in patients without a biomarker, weekly dipstick urine analysis can be used to self-monitor disease status. A re-treatment could be scheduled without delay reducing the risk of complications from nephrotic syndrome.

The small number of patients is an important limitation of this study. We did not find differences in relapse-free survival between FSGS and MCD or maintenance therapy with MMF or CNI in contrast to observations in the pediatric population. With respect to different age groups, comparing the older half of patients at the first administration of RTX compared to the younger half, we did not observe any age-related differences in the response to long-term treatment. Therefore, the use of RTX also seems to show a similar, non-age-dependent effect in the adult cohort.

Further limitations of our study are the retrospective nature of our study with outcome parameters reported at irregular intervals. In addition, most patients had good kidney function at the time of the first administration of RTX. A subgroup analysis of patients with marked renal impairment was not possible due to the small number of cases. Compared to prospective studies, our adverse event reports were most likely influenced by recall bias.

We cannot safely conclude that an individualized approach may not lead to an increase in adverse outcomes due to relapses of nephrotic syndrome (e.g. increase in thromboembolic events). On the other hand, maintenance therapy puts the patient at risk for infectious and malignant complications that need to be balanced with the risk of relapse of nephrotic syndrome. A refinement in the weekly monitoring of dipstick urine might be an approach to detect recurrence early. Further insights into the pathomechanism of FSGS and MCD, especially with respect to potential biomarkers such as anti-nephrin antibodies and suPAR may lead to a more individualized treatment approach and help identify patients with no or little benefit from therapy¹¹. With respect to primary RTX resistance, advanced anti-CD20 antibodies have anecdotally been used in MCD and FSGS, but their role remains ill-defined in relation to RTX^{57,58}. Due to the low incidence of MCD and FSGS, particularly of complicated courses and the wide variability in clinical courses, a meaningful prospective randomized trial seems hard to envision in the adult population, placing particular emphasis on the impact of real-world data and clinical registries with biosampling³⁸.

Conclusion

In conclusion, in adult patients with MCD and FSGS who require long-term treatment options with RTX, repetitive administrations of RTX were not associated with a habituation effect and led to high percentage of complete or partial remission comparable to larger pediatric studies. The renal function remained stable over the treatment

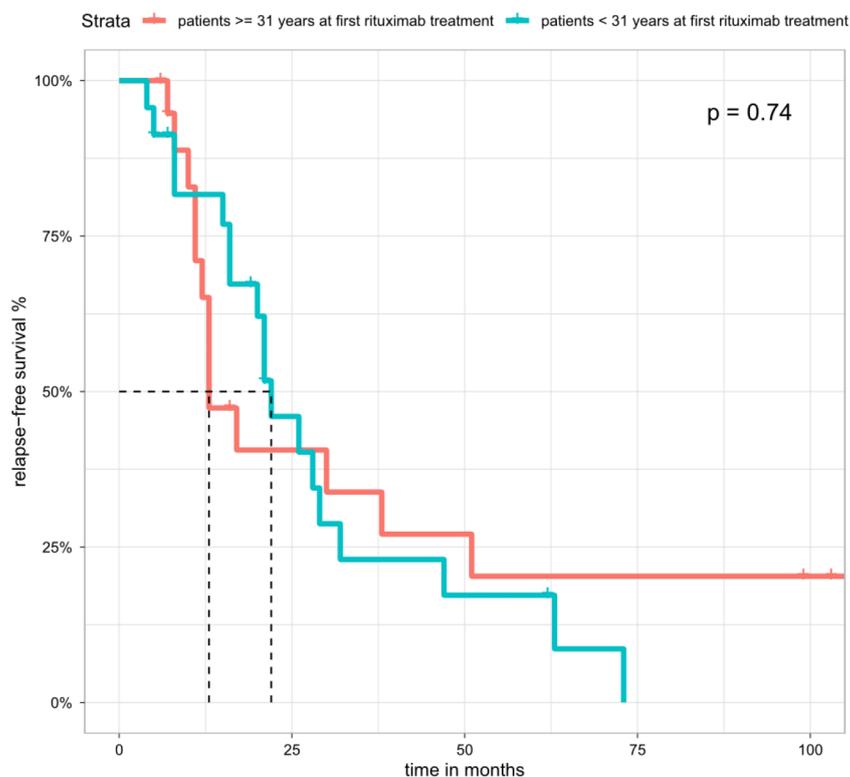


Figure 4. Kaplan-Meier estimate showing the relapse-free survival of MCD/FSGS patients treated with RTX stratified by age at first induction with RTX. Patients with first induction at the age ≥ 31 years did not show any significant difference from patients who were diagnosed before the age of 31.

period. This approach led to a prolongation of relapse-free survival compared to previous treatment regimens over a median follow-up duration of 110 months.

An individualized approach significantly reduced the costs and the cumulative exposure to RTX compared to continuous B-cell depletion.

The data presented here make an argument for an individualized approach to RTX maintenance therapy in complicated courses of MCD and FSGS. Due to the paucity of randomized clinical trials in the adult population, clinical registries provide an important source of information for research on rare diseases.

Data availability

The datasets used and/or analysed during the current study available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 15 October 2022; Accepted: 29 March 2023

Published online: 28 April 2023

References

- McGrogan, A., Franssen, C. F. M. & de Vries, C. S. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: A systematic review of the literature. *Nephrol. Dial. Transpl. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. Euro. Renal Association* **26**, 414–430. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq665> (2011).
- de Vriese, A. S., Wetzels, J. F., Glassock, R. J., Sethi, S. & Fervenza, F. C. Therapeutic trials in adult fsgs: Lessons learned and the road forward. *Nat. Rev. Nephrol.* **17**, 619–630. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00427-1> (2021).
- Vivarelli, M., Massella, L., Ruggiero, B. & Emma, F. Minimal change disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **CJASN** **12**, 332–345. <https://doi.org/10.2215/CJN.05000516> (2017).
- Maas, R. J., Deegens, J. K., Smeets, B., Moeller, M. J. & Wetzels, J. F. Minimal change disease and idiopathic fsgs: Manifestations of the same disease. *Nat. Rev. Nephrol.* **12**, 768–776. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.147> (2016).
- de Vriese, A. S., Sethi, S., Nath, K. A., Glassock, R. J. & Fervenza, F. C. Differentiating primary, genetic, and secondary fsgs in adults: A clinicopathologic approach. *J. Am. Soc. Nephrol.* **29**, 759–774. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017090958> (2018).
- Watts, A. J. *et al.* Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology. *J. Am. Soc. Nephrol.* **33**, 238–252. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021060794> (2022).

7. Wei, C. *et al.* Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat. Med.* **17**, 952–960. <https://doi.org/10.1038/nm.2411> (2011).
8. Wei, C. *et al.* Circulating supar in two cohorts of primary fsgs. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 2051–2059. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012030302> (2012).
9. Hayek, S. S. *et al.* Soluble urokinase receptor and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1916–1925. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506362> (2015).
10. Winnicki, W. *et al.* Diagnostic and prognostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (supar) in focal segmental glomerulosclerosis and impact of detection method. *Sci. Rep.* <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50405-8> (2019).
11. Hladunewich, M. A. *et al.* Efficacy of rituximab in treatment-resistant focal segmental glomerulosclerosis with elevated soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and activation of podocyte β 3 integrin. *Kidney Int. Rep.* **7**, 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.10.017> (2022).
12. Freedman, B. I., Kopp, J. B., Sampson, M. G. & Susztak, K. Apol1 at 10 years: Progress and next steps. *Kidney Int.* **99**, 1296–1302. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.013> (2021).
13. Cerdeña, J. P., Tsai, J. & Grubbs, V. Apol1, black race, and kidney disease: Turning attention to structural racism. *Am. J. Kidney Dis.* **77**, 857–860. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.11.029> (2021).
14. Outcomes, K. D. I. G. Kdigo 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* **100**, S1–S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021> (2021).
15. Hansrivijit, P., Cheungpasitporn, W., Thongprayoon, C. & Ghahramani, N. Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease in adults: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* **21**, 134. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01797-7> (2020).
16. van Vollenhoven, R. F. *et al.* Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in ra patients. *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 1496–1502. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201956> (2013).
17. Catapano, F., Chaudhry, A. N., Jones, R. B., Smith, K. G. C. & Jayne, D. W. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol. Dial. Transplant.* **25**, 3586–3592. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq256> (2010).
18. Cartin-Ceba, R. *et al.* Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (wegener's): Ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum.* **64**, 3770–3778. <https://doi.org/10.1002/art.34584> (2012).
19. Charles, P. *et al.* Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain anca-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase iii trial (mainritsan2). *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 1143–1149. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212878> (2018). Clinical Trial, Phase III Journal Article Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Competing interests: BT has received consulting and speaking fees (Roche, LFB, Grifols, GSK). MH has received personal fees from Roche. AK has received personal fees and non-financial support from Roche. XP has received speaking fees and honoraria (Pfizer, LFB, Roche) and a research grant (Pfizer). [arXiv:2969.5500](https://arxiv.org/abs/2969.5500).
20. Smith, R. M. *et al.* Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatism* **64**, 3760–3769. <https://doi.org/10.1002/art.34583> (2012). Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't, [arXiv:2272.9997](https://arxiv.org/abs/2272.9997).
21. Sinha, A. *et al.* Sequential rituximab therapy sustains remission of nephrotic syndrome but carries high risk of adverse effects. *Nephrol. Dial. Transpl.* <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac228> (2022).
22. Chan, E.Y.-H. *et al.* Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney Int.* **97**, 393–401. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.033> (2020).
23. Ravani, P. *et al.* Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* **84**, 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.211> (2013).
24. Ravani, P. *et al.* Rituximab for very low dose steroid-dependent nephrotic syndrome in children: A randomized controlled study. *Pediatr. Nephrol.* **35**, 1437–1444. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04540-4> (2020).
25. Basu, B. *et al.* Efficacy of rituximab vs tacrolimus in pediatric corticosteroid-dependent nephrotic syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* **172**, 757–764. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1323> (2018).
26. Webb, H., Jaureguiberry, G., Dufek, S., Tullus, K. & Bockenbauer, D. Cyclophosphamide and rituximab in frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **31**, 589–594. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3245-9> (2016).
27. Mathew, G. *et al.* Efficacy of rituximab versus tacrolimus in difficult-to-treat steroid-sensitive nephrotic syndrome: An open-label pilot randomized controlled trial. *Pediatr. Nephrol.* <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05475-8> (2022).
28. Liu, S. *et al.* The efficacy and safety of rituximab for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front. Pediatr.* **9**, 728010. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.728010> (2021).
29. Cortazar, F. B., Rosenthal, J., Laliberte, K. & Niles, J. L. Continuous b-cell depletion in frequently relapsing, steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin. Kidney J.* **12**, 224–231. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy067> (2019).
30. Ramachandran, R. *et al.* Persistent cd-19 depletion by rituximab is cost-effective in maintaining remission in calcineurin-inhibitor dependent podocytopathy. *Nephrology (Carlton)* **24**, 1241–1247. <https://doi.org/10.1111/nep.13554> (2019).
31. Taguchi, S. *et al.* Efficacy of repeat-dose rituximab maintenance therapy for minimal change disease in adults. *Clin. Exp. Nephrol.* **24**, 1132–1139. <https://doi.org/10.1007/s10157-020-01943-3> (2020).
32. Takei, T. *et al.* Effect of single-dose rituximab on steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28**, 1225–1232. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs515> (2013).
33. Iwabuchi, Y., Takei, T., Moriyama, T., Itabashi, M. & Nitta, K. Long-term prognosis of adult patients with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome following rituximab treatment. *Medicine* **93**, e300. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000000300> (2014).
34. Hoxha, E., Stahl, R. A. K. & Harendza, S. Rituximab in adult patients with immunosuppressive-dependent minimal change disease. *Clin. Nephrol.* **76**, 151–158. <https://doi.org/10.5414/CN107092> (2011).
35. Guitard, J. *et al.* Rituximab for minimal-change nephrotic syndrome in adulthood: Predictive factors for response, long-term outcomes and tolerance. *Nephrol. Dial. Transplant.* **29**, 2084–2091. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu209> (2014).
36. Munyentwali, H. *et al.* Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int.* **83**, 511–516. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.444> (2013).
37. Bruchfeld, A. *et al.* Rituximab for minimal change disease in adults: Long-term follow-up. *Nephrol. Dial. Transplant.* **29**, 851–856. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft312> (2014).
38. Völker, L. A. *et al.* A newly established clinical registry of minimal change disease and focal and segmental glomerulosclerosis in Germany. *Nephrol. Dial. Transpl.* **34**, 1983–1986. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz046> (2019) [arXiv:3100.6002](https://arxiv.org/abs/3100.6002).
39. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (2021).
40. Wickham, H., François, R., Henry, L. & Müller, K. *dplyr: A Grammar of Data Manipulation* (2022). <https://dplyr.tidyverse.org>, <https://github.com/tidyverse/dplyr>.
41. Wickham, H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis* (Springer-Verlag, 2016).
42. Grolemund, G. & Wickham, H. Dates and times made easy with lubridate. *J. Stat. Softw.* **40**, 1–25 (2011).

43. Revelle, W. *psych: Procedures for Psychological, Psychometric, and Personality Research*. Northwestern University, Evanston, Illinois (2022). R package version 2.2.5.
44. Therneau, T. M. *A Package for Survival Analysis in R* (2022). R package version 3.3-1.
45. Pottel, H. *et al.* An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol. Dial. Transplant.* **31**, 798–806. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv454> (2016).
46. Kong, W. Y., Swaminathan, R. & Irish, A. Our experience with rituximab therapy for adult-onset primary glomerulonephritis and review of literature. *Int. Urol. Nephrol.* **45**, 795–802. <https://doi.org/10.1007/s11255-012-0206-0> (2013).
47. Fung, J. J. *et al.* Adverse effects associated with the use of fk 506. *Transpl. Proc.* **23**, 3105–3108 (1991).
48. Grossman, R. M. Long-term safety of cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch. Dermatol.* **132**, 623. <https://doi.org/10.1001/archderm.1996.03890300039008> (1996).
49. Fraiser, L. H., Kanekal, S. & Kehrler, J. P. Cyclophosphamide toxicity: characterising and avoiding the problem. *Drugs* **42**, 781–795. <https://doi.org/10.2165/00003495-199142050-00005> (1991).
50. Travis, L. B. *et al.* Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-hodgkin's lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* **87**, 524–530. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.7.524> (1995).
51. Kneitz, C., Wilhelm, M. & Tony, H. P. Effective b cell depletion with rituximab in the treatment of autoimmune diseases. *Immunobiology* **206**, 519–527. <https://doi.org/10.1078/0171-2985-00200> (2002) arXiv:1260.7727.
52. Lee, H. *et al.* Predictors of relapse in adult-onset nephrotic minimal change disease. *Medicine* **95**, e3179. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003179> (2016).
53. Nakayama, M. *et al.* Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* **39**, 503–512. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.31400> (2002).
54. Levavi, H., Lancman, G. & Gabrilove, J. Impact of rituximab on covid-19 outcomes. *Ann. Hematol.* **100**, 2805–2812. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04662-1> (2021).
55. Sellier-Leclerc, A.-L. *et al.* Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood—follow-up after cd19 recovery. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 1083–1089. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr405> (2012).
56. Webendorfer, M. *et al.* Rituximab induces complete remission of proteinuria in a patient with minimal change disease and no detectable b cells. *Front. Immunol.* **11**, 586012. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.586012> (2020).
57. Del Vecchio, L., Allinovi, M., Rocco, P. & Brando, B. Rituximab therapy for adults with nephrotic syndromes: Standard schedules or b cell-targeted therapy?. *J. Clin. Med.* <https://doi.org/10.3390/jcm10245847> (2021).
58. Basu, B. Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.* **370**, 1268–1270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1308488> (2014).

Acknowledgements

We acknowledge Cornelia Böhme, Jasmin Garha, and Susan Thielking for their support in the FOrMe-Registry. We acknowledge support for the Article Processing Charge from the DFG (German Research Foundation, 491454339) Foundation: clinical research unit (KFO 329, BR 2955/8-1 to PTB, LV, LTW, FG, and BE 2212/23-1 and 2212/24-1 to TB). Additional support was provided from the consortium STOP-FSGS by the German Ministry for Science and Education (BMBF 01GM1901E to PTB and TB).

Author contributions

T.O.—conducted research, performed statistical analysis, performed statistical analysis, wrote and revised the manuscript. P.T.—conducted research. L.K.—conducted research. R.E.—conducted research. L.T.W.—conducted research and reviewed the manuscript. F.G.—conducted research and revised the manuscript. T.B.—conducted research and revised the manuscript. P.T.B.—conceptualized the study, conducted research, wrote and revised the manuscript. L.A.V.—conceptualized the study, conducted research, wrote and revised the manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32576-7>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to P.T.B.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2023

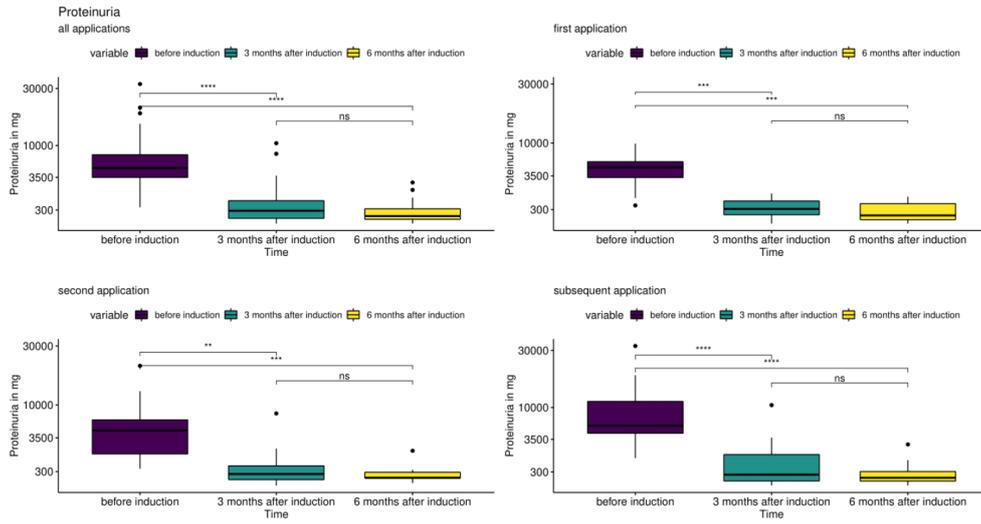
3.1. Supplemental Files

Supplemental Table S1. Supplemental Table 1 showing individual responses (CNI=calcineurin-inhibitors, CR=complete remission, CYC=cyclophosphamide, L=Levamisole, MMF=mycophenolate-mofetil, NR=nephrotic-range, PR=partial remission, ST=steroids)

| Patient | Sex | Age at diagnosis | Disease | Classification | Rituximab Cycle No. | Classification before Rituximab | Classification 3 Months after Rituximab | Classification 6 Months after Rituximab | Duration of Remission (months) | Serum-Creatinine | eGFR FAS (ml/min) | Previous therapies |
|---------|-----|------------------|---------|----------------|---------------------|---------------------------------|---|---|--------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| A | m | 7 | MCD | SDNS | 1 | CR | CR | CR | 26 | 1.16 | 72 | ST,CNI |
| A | | | | | 2 | PR | CR | CR | 19 | 0.82 | 115 | MMF |
| B | f | 10 | MCD | SDNS | 1 | PR | CR | CR | 38 | 0.81 | 93 | ST, CNI, |
| B | | | | | 2 | PR | PR | CR | 89 | 0.69 | 109 | MMF, CYC |
| C | f | 58 | FSGS | SRNS | 1 | NR | PR | PR | 7 | 3.08 | 19 | ST, CNI, |
| C | | | | | 2 | PR | CR | CR | 103 | 0.65 | 91 | TNF-Blockers |
| D | m | 35 | MCD | SDNS | 1 | NR | PR | PR | 13 | 0.98 | 99 | ST, CNI |
| D | | | | | 2 | NR | PR | PR | 7 | 0.87 | 111 | MMF |
| E | m | 8 | MCD | IRNS | 1 | NR | CR | CR | 73 | 0.95 | 102 | ST, CNI, |
| E | | | | | 2 | PR | CR | CR | 5,5 | 0.66 | 146 | CYC |
| F | f | 60 | FSGS | SRNS | 1 | NR | PR | CR | 10 | 1.62 | 35 | ST, CNI, MMF |
| F | | | | | 2 | NR | CR | CR | 16 | 1.43 | 40 | |
| G | f | 4 | MCD | SRNS | 1 | NR | PR | PR | 8 | 1.33 | 69 | ST,CNI, |
| G | | | | | 2 | NR | PR | PR | 63 | 0.97 | 94 | MMF, CYC, L |
| G | | | | | 3 | NR | PR | PR | 62 | 1.25 | 61 | |
| H | m | 46 | FSGS | IRNS | 1 | NR | CR | CR | 30 | | | ST, CNI, |
| H | | | | | 2 | NR | PR | PR | 7 | | | MMF |
| H | | | | | 3 | NR | PR | PR | 103 | | | |
| I | m | 31 | MCD | FRNS | 1 | NR | PR | PR | 17 | | | ST, CNI |
| I | | | | | 2 | NR | PR | PR | 51 | 1.20 | 70 | MMF |
| I | | | | | 3 | NR | PR | PR | 6 | | | |
| J | f | 2 | MCD | SDNS | 1 | PR | CR | CR | 20 | 0.61 | 150 | ST, CNI, |
| J | | | | | 2 | NR | CR | CR | 28 | 0.67 | 112 | MMF |
| J | | | | | 3 | NR | CR | CR | 21 | 0.63 | 119 | |
| J | | | | | 4 | NR | CR | CR | 29 | 0.76 | 99 | |
| K | m | 7 | MCD | SDNS | 1 | PR | CR | CR | 8 | 0.60 | 102 | ST,CNI |
| K | | | | | 2 | NR | NR | NR | 4 | 0.56 | 113 | MMF |
| K | | | | | 3 | NR | NR | CR | 16 | 0.53 | 119 | |
| K | | | | | 4 | NR | CR | CR | 21 | 0.99 | 98 | |
| L | m | 59 | MCD | SDNS | 1 | NR | CR | CR | 8 | | | ST, CNI |
| L | | | | | 2 | NR | CR | CR | 13 | 1.49 | 42 | |
| L | | | | | 3 | NR | CR | CR | 12 | | | |
| L | | | | | 4 | NR | CR | CR | 11 | 1.70 | 41 | |
| L | | | | | 5 | NR | NaN | CR | 11 | 1.58 | 44 | |
| L | | | | | 6 | NR | CR | CR | 13 | 2.74 | 25 | |
| M | m | 11 | MCD | FRNS | 1 | NR | PR | CR | 5 | 0.59 | 107 | ST, CNI, |
| M | | | | | 2 | NR | CR | CR | 15 | 0.5 | 131 | MMF |
| M | | | | | 3 | NR | CR | CR | 47 | 0.57 | 136 | |
| M | | | | | 4 | NR | CR | CR | 22 | 0.75 | 126 | |
| M | | | | | 5 | NR | CR | CR | 21 | 0.85 | 114 | |
| M | | | | | 6 | NR | CR | CR | 32 | 0.92 | 105 | |
| M | | | | | 7 | NR | CR | CR | 16 | 0.91 | 106 | |
| M | | | | | 8 | NR | CR | CR | 7 | 1.04 | 96 | |

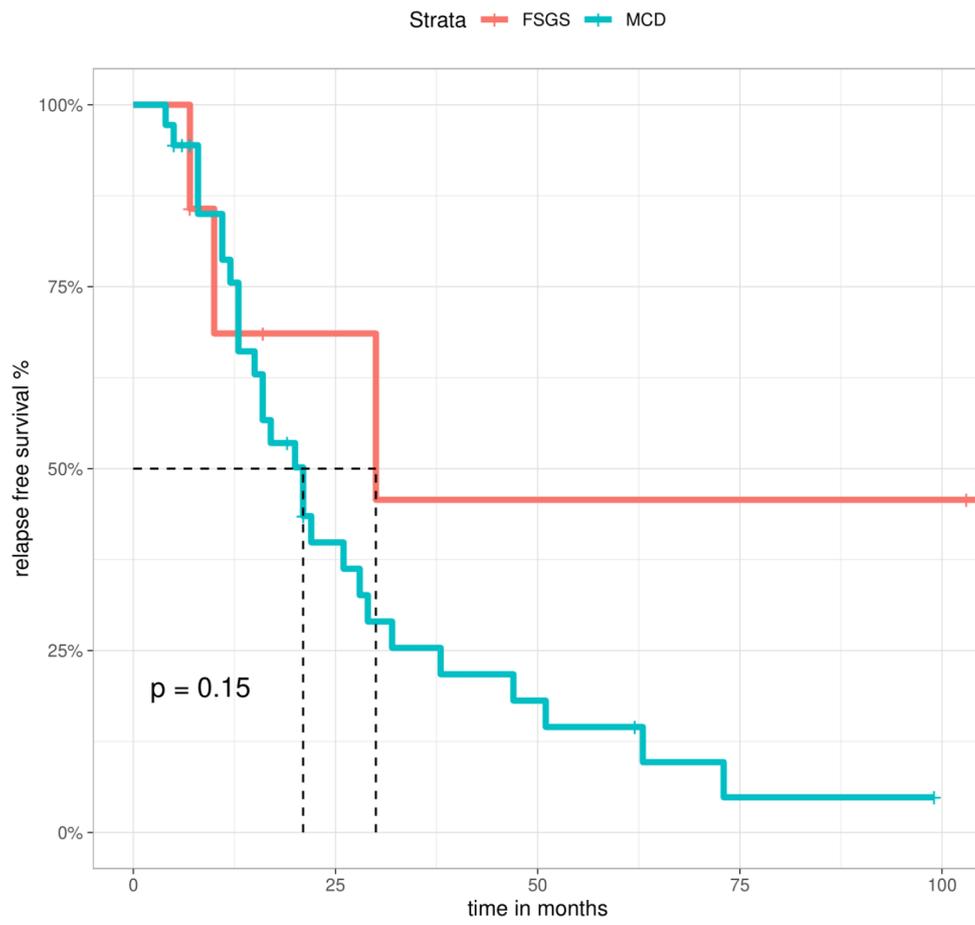
Supplemental figure 1

Supplemental Figure S1. Level of proteinuria overall and for individual cycle



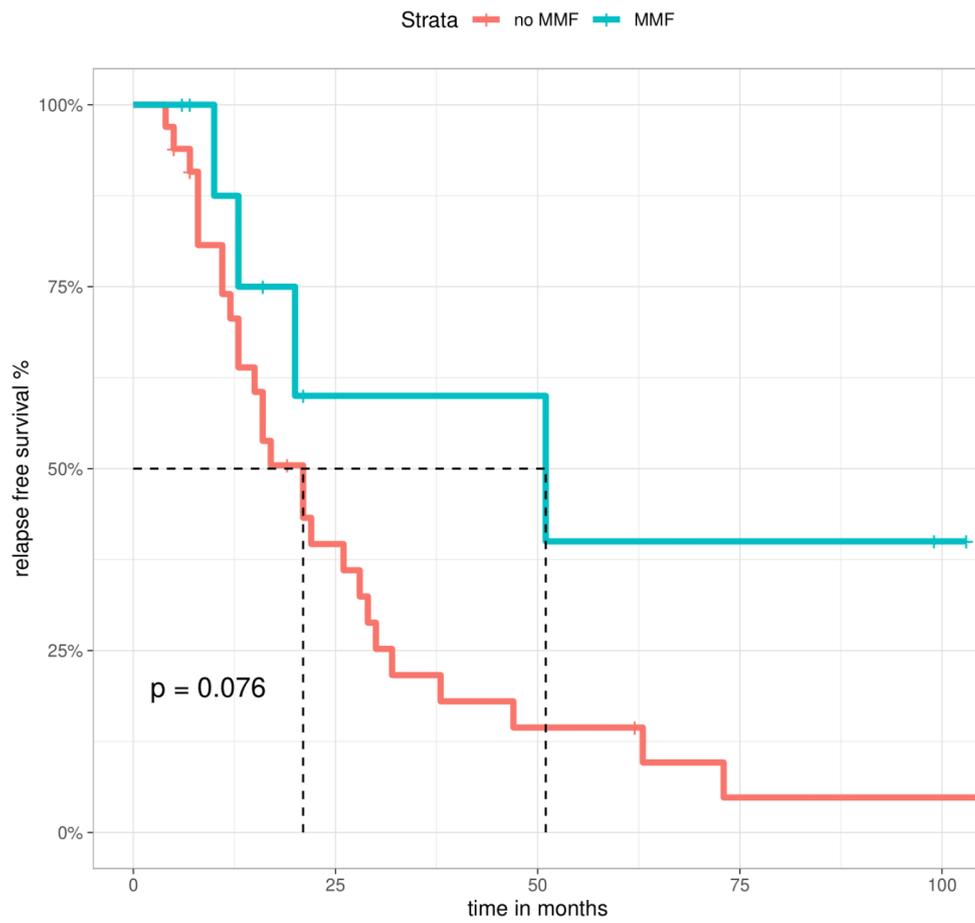
Supplemental figure 2

Supplemental Figure S2. Relapse-free survival by histology



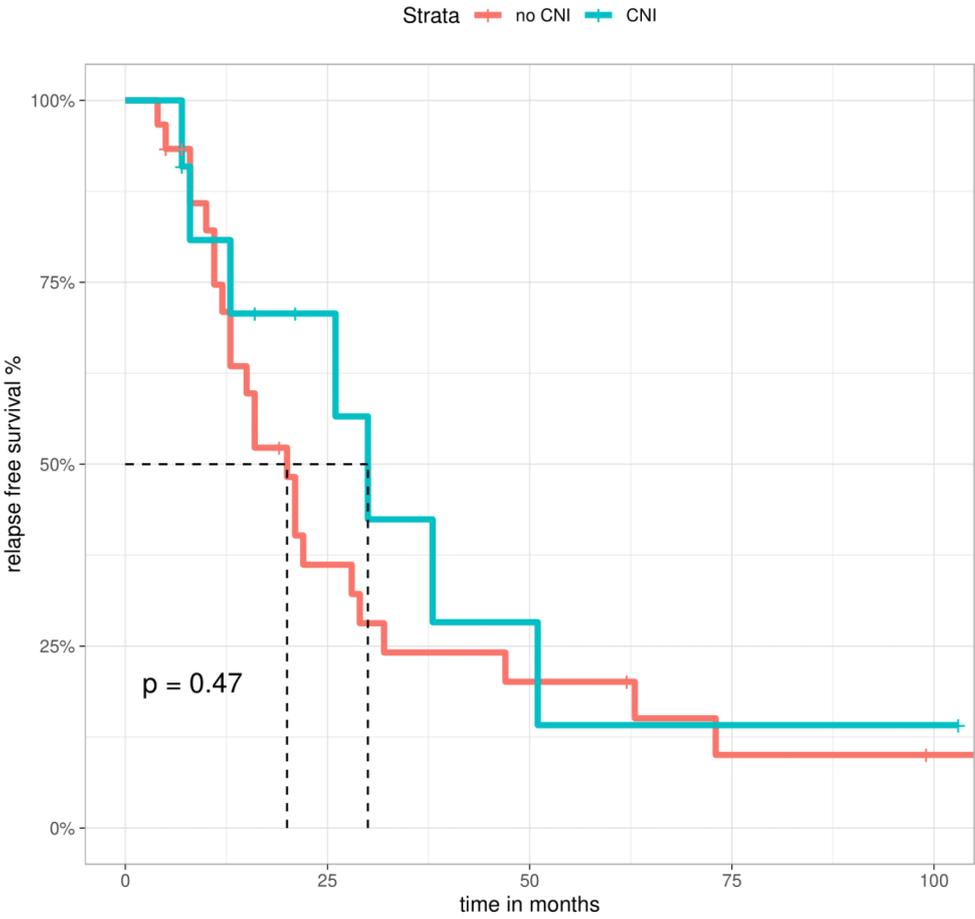
Supplemental figure 3

Supplemental Figure S3. Relapse-free survival after rituximab based on MMF-maintenance therapy



Supplemental figure 4

Supplemental Figure S4. Relapse-free survival after rituximab based on CNI-maintenance therapy



3.2. Darstellung der Eigenleistung des Promovierenden

Die Betreuung der Patienten, die Erhebung der Daten, die Literaturrecherche, die statistische Analyse, die Darstellungen der Visualisierungen, die Erstellung und Revision des Manuskriptes wurden von Thomas Osterholt durchgeführt.

Frau Dr. med. Polina Todorova, Herr Dr. med. Lucas Kühne und Herr Dr. med. Rasmus Ehren haben Patienten innerhalb des FOrMe-Registers, welches Teil der Datengrundlage ist, eingeschlossen und betreut. Herr Prof. Dr. med. Lutz T. Weber, Frau Dr. med. Franziska Grundmann und Herr Prof. Dr. med. Thomas Benzing haben den initialen Manuskriptentwurf revidiert und wirken beim FOrMe-Register mit. Herr Prof. Dr. med. Paul Thomas Brinkkötter und Herr PD Dr. med. Linus Alexander Völker hatten die Idee zur Durchführung der Studie und revidierten und ergänzten das Manuskript.

4. Diskussion

4.1. Einordnung in den Gesamtkontext

Die Behandlung von MCD und FSGS ist weiterhin herausfordernd. Insbesondere rezidivierende oder steroidabhängige Verlaufsformen erfordern eine differenzierte Therapie⁸⁴. Rezidivierende Verläufe treten in bis zu 80 % der adulten Fälle mit MCD und FSGS auf¹⁴². Daher sollte die Betrachtung insbesondere in den rezidivierenden und steroidabhängigen Fällen bevorzugt als eine lebenslang bestehende Autoimmunerkrankung als eine akute Erkrankung verstanden werden. Hierbei spielt die Rezidivprophylaxe durch eine adäquate Immunsuppression eine entscheidende Rolle.

Während in der pädiatrischen Population mehrere große, teilweise randomisierte Studien zum Einsatz von Immunsuppressiva vorliegen, ist die Evidenz bei Erwachsenen größtenteils gering und randomisierte kontrollierte Studien fehlen häufig⁹⁰.

Die therapeutischen Optionen umfassen zumeist nur nebenwirkungsreiche Medikamente, welche sowohl akut als auch langfristig zu schweren Komplikationen führen können. Aus diesem Grund ist eine Weiterentwicklung der bisherigen Therapieregime dringend geboten. Rituximab ist möglicherweise eine alternative Therapieoption zu den bisher eingesetzten Medikamenten. Derzeit wird Rituximab zumeist als „Rescue-Therapie“ bei unzureichend kontrollierten Verlaufsformen eingesetzt, die zumeist trotz ausgereizter „klassischer“ Immunsuppressiva rezidivieren oder bei Patienten, bei denen die traditionellen Substanzklassen aufgrund von Unverträglichkeiten, Folgeschäden oder zu hohen Kumulativdosen nicht mehr zur Verfügung stehen.

Um die langfristige Effektivität der Rituximabtherapie zu evaluieren, wurde eine retrospektive Studie im Zeitraum 2010 – 2021 an der Uniklinik Köln durchgeführt.

Auch wenn das erste subjektive Gefühl entsteht, dass es sich hierbei um ausgesprochen seltene Verlaufsformen handelt, beobachteten wir, dass über einen Zeitraum von 11 Jahren ein Drittel aller Patienten der Uniklinik Köln mit primärer FSGS und MCD eine Rituximabtherapie benötigten. Diese wurde zumeist, wie zuvor beschrieben, aufgrund ausgereizter Immunsuppression oder Unverträglichkeit initiiert und erfolgte in dieser Kohorte als Dritt- oder Viertlinientherapie. Aus diesem Kollektiv benötigten 46% aller Patienten eine wiederholte Rituximabtherapie. Insgesamt ist diese Studie somit für rund 15,5% aller Patienten mit MCD oder FSGS von Bedeutung.

In den letzten Monaten mehren sich Hinweise auf eine antikörpervermittelte Genese der MCD und FSGS. Mit der Entdeckung der Anti-Nephrin-Antikörper durch Watts et. al. und ersten externen Validierungen dieser Beobachtungen könnte ein Paradigmenshift in der Behandlung

der MCD und möglicherweise auch der FSGS erfolgen^{23,24,143,144}. Hierdurch wäre eine vermehrte Hinwendung zu einer gegen B-Zellen gerichteten Therapie zu erwarten. Bestand vormals primär die Hypothese dysregulierter T-Zellen, welche durch eine Therapie mit CNI und MMF behandelt wurden, würde nun die Rituximabtherapie einen höheren Stellenwert in Erst- und Folgelinien erhalten.

Die Therapie von antikörpervermittelten Erkrankungen ist in der Nephrologie bereits im Bereich der ANCA-assoziierten Vaskulitiden sowie der Membranösen Glomerulonephritis (MGN) etabliert und Erfahrungen aus diesen Bereichen müssten zukünftig auf eine Übertragbarkeit auf die Therapie der MCD und FSGS untersucht werden. Hier führte die Erprobung von Rituximab im klinischen Alltag bereits zu einer zunehmenden Verdrängung „traditioneller“ Immunsuppressiva, sodass in Deutschland vorwiegend eine B-Zell depletierende Therapie zur Behandlung dieser Erkrankungen eingesetzt wird.

4.2 Initialtherapie der MCD und FSGS mit Rituximab

Bis heute ist die Therapie mit Steroiden bei Erwachsenen und Kindern das Mittel erster Wahl. Bei der MCD zeigen sich hierunter gute Ansprechraten. Das Ansprechen bei der FSGS ist in geringerem Maße ausgeprägt und bedarf meist einer prolongierten Therapie. Rituximab bietet im Falle einer Etablierung als antikörpervermittelte Erkrankungen eine Alternative zur prolongierten und komplikativen Steroidtherapie und ist geeignet die Kumulativdosis zu reduzieren. Ähnlich der Behandlung der MGN nach Entdeckung der M-Type Phospholipase A2 Rezeptor (PLA2R) und Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A (THSD7A) wäre eine Wandlung von einer CNI-basierten Therapie auf eine Rituximab-basierte Therapie zu erwarten^{109,145,146}. Durch den MENTOR-Trial wurden CNI im europäischen Behandlungsalltag fast vollständig durch Rituximab verdrängt. Bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden wird häufig Rituximab als Erstlinientherapie eingesetzt und reduziert somit die kumulative Steroiddosis.^{102,104,147,148}

Einzelfallberichte zum Einsatz Rituximab bei der Erstlinientherapie der adulten MCD zeigen hierbei vielversprechende Resultate^{149,150}.

Kritisch hinterfragt werden muss jedoch der Einsatz von Rituximab in der Erstlinientherapie aufgrund der durchaus langen Dauer der Immunsuppression im Vergleich zu einer Steroidtherapie. Patienten mit MCD sprechen zumeist rasch auf eine Steroidtherapie an, sodass nicht in jedem Fall eine langfristige Immunsuppression von mehreren Monaten notwendig ist. Eine Risikostratifizierung für oder gegen einen rezidivierenden Verlauf wäre bei Erstmanifestation wünschenswert, um die Entscheidung für oder gegen Steroide möglichst früh treffen zu können.

Ob eine Differenzierung der Verlaufsformen anhand des Vorhandenseins von Anti-Nephrin-Antikörpern oder deren Titer möglich ist, wird sich zukünftig zeigen.

Auch ist im Falle einer primären Induktion mit Rituximab derzeit noch kein optimales Therapieschema bekannt. Derzeit wird zumeist 4x 375mg/m² Körperoberfläche oder 2x 1g Rituximab verabreicht. Im Kontext der MGN wurde jedoch beobachtet, dass bereits eine einmalige Gabe von Rituximab zur B-Zell-Depletion führte. Eine B-Zell-gesteuerte Therapie zeigte sich ähnlich effektiv im Vergleich zum 4x 375mg/m² Körperoberflächen-Schema bei gleichzeitiger Reduktion der Kumulativdosis¹⁵¹. Vor dem Hintergrund des schnellen Ansprechens einer MCD auf Steroide, kann es möglich sein, dass bereits eine geringe therapeutische Menge von Rituximab ausreichend ist, um die pathologische Antikörperproduktion suffizient zu unterdrücken und somit eine Remission zu erzielen. Bei Kindern war eine einmalige zusätzliche Gabe von Rituximab mit verlängerter Rezidivfreiheit assoziiert und würde eine Ähnlichkeit zur Beobachtung bei der MGN vermuten lassen¹¹⁶. Die optimale Therapiedauer mit Steroiden zur Überbrückung bis zur B-Zell- oder Antikörperdepletion ist nicht geklärt, sollte aber zukünftig prospektiv untersucht werden, um die Steroidexposition und mögliche Folgeschäden zu minimieren. Ob eine Überlegenheit einer vollständigen B-Zell-Depletion, die Suppression von Antikörpern oder eine klinische Remission als Ziele einer Rituximabtherapie langfristig mit einem besseren Outcome vergesellschaftet sind, muss durch weitere Studien überprüft werden.

Da auch trotz einer Therapie mit Rituximab weiterhin Rezidive in 30 – 50% der Fälle auftreten, stellt sich die Frage, ob durch den frühzeitigen Einsatz von Rituximab ein Effizienzverlust eintritt, dass diese therapeutische Option im Laufe der Jahre verloren geht und man dieses Medikament daher zunächst zurückhält.

Auch wenn in dieser Studie nicht explizit die Wiederholung von Rituximabgaben nach der Erstlinientherapie untersucht wurde, sind jedoch die Ergebnisse dieser Studie auch auf diesen Fall übertragbar. Wir konnten zeigen, dass eine wiederholte und langfristige Therapie mit Rituximab ohne Gefahr eines Verlustes der Effektivität bei gleichzeitigem Erhalt der Nierenfunktion möglich ist. Aus diesem Grund bestehen derzeit keine Hinweise für das Zurückhalten bzw. Aufsparen der Therapie für einen späteren Einsatz und gegen die Erstlinientherapie sprechen.

4.3 Sekundärtherapie der MCD und FSGS mit Rituximab

Derzeit ist die frühzeitige Identifikation von rezidivierenden Verlaufsformen derzeit noch nicht möglich. Ob ein Patient durch eine kurze Steroidtherapie ausreichend ist oder ob eine langfristige Therapie notwendig ist, kann nicht abgesehen werden. Um keine unnötig langanhaltende Immunsuppression einzuleiten, kann zunächst ein Therapieversuch mit kurz wirksamen Steroiden als Initialtherapie sinnvoller sein, um durch den klinischen Verlauf

Patienten zu identifizieren, die tatsächlich eine langfristige Immunsuppression zur Verhinderung von Folgeschäden durch die Grunderkrankung benötigen. Auch in diesen Fällen könnte zukünftig ein frühzeitiger Einsatz von Rituximab erfolgen. Derzeit befindet sich Rituximab häufig noch an letzter Stelle in der Therapieabfolge, obwohl die Leitlinienkommission mittlerweile auch bei adulten Patienten mit MCD bereits einen früheren Einsatz bei steroidabhängigen oder häufig rezidivierenden Fällen zulässt. Im Falle einer weiteren Validierung einer antikörpervermittelten Genese bei einigen Patienten, wäre insbesondere bei Patienten mit einem Antikörpernachweis eine frühzeitige und gezieltere Therapie durch den Einsatz von Rituximab möglich und gegebenenfalls einer CNI-Therapie vorzuziehen. In der untersuchten Kohorte erfolgte der Einsatz von Rituximab häufig als Dritt- oder Viertlinientherapie und konnte die Effektivität in der Sekundärtherapie bestätigen. Hierbei zeigte sich in der Gesamtheit ein erfreuliches Ansprechen in 70% (19/28 Patienten) aller Patienten und somit ein Ergebnis, welches dem Bereich des unteren Konfidenzintervalls der Metaanalysen von Xue und Hansrivijit entspricht^{123,124}. Jedoch muss betont werden, dass es sich in unserer Studie um Patienten mit schwersten Verlaufsformen und diversen Vortherapien handelte. Möglicherweise könnte ein größerer Effekt in der direkten Zweitlinientherapie nach der initialen Steroidtherapie durch den früheren Einsatz erzielt werden.

Obwohl laut Leitlinie ein Zweitlinieneinsatz von Rituximab bei der MCD möglich ist, fand diese in der Behandlung der FSGS aufgrund unzureichender Evidenz noch keinen Einzug in die Leitlinie. In den Metaanalysen zeigt sich eine große Heterogenität der Ergebnisse, bei insgesamt geringeren Remissionsraten der FSGS im Vergleich zur MCD.

Diese niedrigeren Remissionsraten in der Sekundärtherapie müssen jedoch mit Hinblick auf die besonderen Herausforderungen bei der Durchführung von Studien bei Patienten mit FSGS kritisch betrachtet werden:

Eine große Herausforderung bei der Durchführung von Studien bei Patienten mit FSGS liegt in der sicheren Differenzierung zwischen primären und sekundären Formen. Zum einen kann diese Schwierigkeit zu einem fälschlichen Einschluss von Patienten mit sekundären Formen führen, die von keiner Immunsuppression profitieren. Ihr Ergebnis fließt als wirkungslose Therapie in die Analysen mit ein und kann somit die Ergebnisse negativ verfälschen.

Zum anderen muss die Definition einer kompletten und partiellen Remission der FSGS und somit auch der Endpunkte von Studien in diesem Feld generell diskutiert werden. Auch wenn die Definition für die Steuerung der Initialtherapie nach Erstdiagnose gut geeignet ist, stellt sich die Frage, ob bei zunehmender Sklerose die komplette Remission mit einer Proteinurie von <300mg/g Albumin ein realistisches Therapieziel und damit ein realistischer Studienendpunkt ist.

Insbesondere bei primären antikörpervermittelten Formen müssen individuelle Therapieziele erarbeitet und definiert werden. Hierbei sollte zwischen Autoimmunaktivität und Sklerose

infolge der Grunderkrankung genauer differenziert werden. Alternativ kann in diesen Fällen der Remissionsstatus anhand einer Nadir-Proteinurie unter maximaler B-Zell- und Antikörperdepletion bestimmt werden, die als individuelles Therapieziel für die Therapiesteuerung verwendet wird. Dieses alternative Vorgehen soll anhand eines Beispiels erläutert werden:

Bei Patient X kann eine antikörpervermittelte FSGS nachgewiesen werden. Dieser erhält nun eine Rituximabtherapie, nach der weder B-Zellen noch Autoantikörper nachweisbar sind. Aufgrund der fortgeschrittenen Sklerose liegt nun bei diesem Patienten die minimal mögliche Proteinurie bei 1,5 g/g Kreatinin mit einem geringen Schwankungsbereich von +/- 300mg. Durch eine Eskalation der Immunsuppression oder Fortführung anderer Immunsuppressiva wäre in diesem Zustand keine zusätzliche Reduktion der Proteinurie zu erwarten, da diese nun nicht mehr Ausdruck einer aktiven autoimmunen Schädigung der Podozyten wäre. Vielmehr würde die Verabreichung, beispielsweise von CNI, langfristig zu einem CNI-Schaden und damit zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Bei der aktuellen starren Definition einer kompletten Remission durch die KDIGO würde man sich in diesem Beispiel trotz ausreichender Immunsuppression durch Rituximab mit einer zu diesem Zeitpunkt maximalen Unterdrückung der Krankheitsaktivität schwertun, eine CNI-Therapie abzusetzen, da die Kriterien einer kompletten Remission nicht erreicht wurden. Ein individualisiertes Therapieziel hingegen würde eine unnötige Immunsuppression bei gleichzeitig gleichbleibender Nephroprotektion ermöglichen. Die Definition des Therapiezieles „Remission“ könnte z.B. anhand von sequenziell erhobenen Proben erfolgen und die Überschreitung des individuellen Mittelwerts + 2 Standardabweichungen als ein Rezidiv gewertet werden. Die Therapieeinleitung, -Wiederholung oder -Intensivierung würde erst beim Überschreiten dieses Grenzwertes als Ausdruck einer Krankheitsaktivität erfolgen. Hierdurch könnte eine Weiterentwicklung in Richtung einer individualisierten Medizin erfolgen und zukünftig durch gleitende Grenzwerte die Effektivität im Gesamtkollektiv genauer untersucht werden.

4.3.1. Langfristige Therapie der MCD und FSGS mit Rituximab

Unabhängig, ob Rituximab zunächst vermehrt in der Erst- oder Zweitlinie eingesetzt wird, stellt sich die Frage nach der Effektivität und Verträglichkeit einer langfristigen Therapie mit Rituximab bei diesen Erkrankungen. Da hierzu kaum Daten verfügbar sind, wurde diese retrospektive Analyse durchgeführt. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl eine Sekundärtherapie als auch eine langfristige, wiederholte Therapie mit Rituximab bei Patienten mit MCD oder FSGS zu einer erneuten, erfolgreichen Reinduktion mit vergleichbarer Effektivität wie bei der Erstbehandlung führt. Wir konnten über einen medianen Nachsorgezeitraum von 110 Monaten eine stabile eGFR beobachten, sodass anzunehmen ist, dass Therapie mit Rituximab geeignet ist, das renale Überleben zu verlängern. Es konnte

eine ausgeprägte Reduktion des rezidivfreien Überlebens in dieser schwer zu behandelnden Kohorte dargestellt werden, bei gleichzeitig um den Faktor 10 niedrigeren Nebenwirkungsraten im Vergleich zu pädiatrischen Kohorten¹⁴⁰. Dies demonstriert die Effektivität der Behandlung von Rituximab im Vergleich zu den Vortherapie bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Einschränkend muss jedoch angeführt werden, dass die niedrige Rate an Nebenwirkungen durch die retrospektive Erhebung der Nebenwirkungen, im Sinne eines *Recall Bias*, beeinflusst sein kann.

Limitierend muss zudem angeführt werden, dass der Einsatz von Rituximab bei den untersuchten Patienten erst in der Dritt- oder Viertlinie erfolgte. Auch wenn nicht explizit Patienten mit Erstlinien- oder Zweitlinientherapie untersucht wurden, ist eine Übertragbarkeit aufgrund der gleichen Pathomechanismen jedoch wahrscheinlich.

Unklar ist weiterhin der optimale Therapieansatz der langfristigen Therapiesteuerung. Hierbei stehen vier unterschiedliche therapeutische Vorgehensweise zur Verfügung: Die erste ist eine klinisch gesteuerte Therapie. Dieser Ansatz wurde in der in der Studie untersuchten Kohorte verfolgt. Bei dieser erfolgte eine Wiederholung der Therapie mit Rituximab ausschließlich beim Auftreten eines Rezidivs. Alternative beschriebene Ansätze sind eine B-Zell-gesteuerte Therapie durch wiederholte Messungen der B-Zellen mit Einleitung einer erneuten Therapie nach Wiederauftreten von B-Zellen oder eine Therapie mit dem Ziel einer kontinuierlichen B-Zell-Depletion mit starren Dosierungsintervallen. Zuletzt besteht zukünftig möglicherweise die Option einer antikörpergetriggerten Therapie.

Kontinuierliche B-Zell Depletion durch feste Intervalle

In vorausgegangenen Case-Series war bei Patienten mit rezidivierenden Verläufen in den berichteten Fällen zumeist eine kontinuierliche B-Zell-Depletion durchgeführt worden. Bei der kontinuierlichen B-Zell-Depletion wurden in regelmäßigen Abständen (zumeist um die 6 Monate) erneut Gaben von Rituximab verabreicht.

Auch wenn dieser Ansatz eines fixen Intervalls für ausgewählte Patienten (z.B. Patient L mit einem beinahe konstanten Rezidivintervall von 11 Monaten) passend sein könnte, ist das feste Intervall für die meisten Patienten bei einer Rekonstitutionszeit der B-Zellen von rund 6 Monaten bei einer gleichzeitig medianen Zeit bis zum Rezidiv von 21 Monaten unpassend, da sich keine Notwendigkeit einer kontinuierlichen B-Zell-Depletion ergab.

B-Zell gesteuerte Therapie

Die alternative Steuerung anhand von B-Zell-Zahlen würde, basierend auf empirischen Daten der Dauer von Gabe bis B-Zell-Rekonstitution, zu ähnlichen Infusionsintervallen führen. In einer pädiatrischen Kohorte stiegen die B-Zellen bereits nach 6 Monaten wieder an und hatten

sich nach 12 Monaten vollständig erholt¹⁵². Auch wenn Rezidive unter B-Zell-Depletion selten vorkommen und zumeist eine Rekonstitution der B-Zellen einem Rezidiv vorausgeht, wäre eine B-Zell-gesteuerte Therapie mit einer deutlich verlängerten Zeit unter immunsuppressiver Therapie verglichen mit dem untersuchten Ansatz, höheren Kumulativdosen von Rituximab und unnötiger Immunsuppression einhergegangen.

Klinisch gesteuerte Therapie

Im direkten Vergleich zu der B-Zell-gesteuerten Therapie und der kontinuierlichen B-Zell-Depletion ist die rezidivgesteuerte Therapie, wie in dieser Studie untersucht, im Vergleich die Therapie mit der geringsten kumulativen Rituximabdosis sowie die kostengünstigste. Sie minimiert die Zeit unter Immunsuppression und ist somit geeignet, Infektionskomplikationen zu minimieren. Empirisch betrachtet lagen im Median in unserer Kohorte 15 Monate zwischen dem Wiederanstieg der B-Zellen und Rezidiv. Bedauerlicherweise stehen aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie keine Antikörpertiter im Verlauf zur Verfügung, sodass nicht untersucht werden kann, ob in dieser zusätzlichen Zeit keine Antikörpertiter trotz Wiederherstellung einer B-Zell-Antwort vorlagen oder ob Antikörpertiter möglicherweise zu niedrig waren, um ein Rezidiv hervorzurufen.

Durch den rezidivbasierten Ansatz war jedoch eine B-Zell vermittelte Antikörperantwort auf Infektionen möglich, was gegebenenfalls die Nebenwirkungsrate reduzieren konnte. Die Reduktion des Infektionsrisikos durch dieses Vorgehen geht jedoch mit einem erhöhten Risiko einher, Komplikationen durch das Rezidiv des nephrotischen Syndroms zu erleiden. Hierbei sind insbesondere thromboembolische Ereignisse von großer Relevanz. Eine verbesserte Früherkennung eines Rezidivs, z.B. durch semiquantitative wöchentliche Urinteststreifen, könnte zukünftig einen frühzeitigeren Therapiebeginn ermöglichen und somit die Folgeschäden durch das nephrotische Syndrom reduzieren.

Zuletzt konnte durch den rezidivbasierten Einsatz in der untersuchten Kohorte eine signifikante Reduktion der Rituximabgaben erreicht und Krankheitsausgaben eingespart werden. In fixierten 6 Monatsintervallen wären in dieser Kohorte 219 Rituximabgaben im Gegensatz zu den tatsächlich verabreichten 43 Gaben verabreicht worden. Unter Vernachlässigung von Personalkosten konnten in dieser kleinen Kohorte bereits 962.874€ reine Medikamentenkosten eingespart werden.

Zusammengefasst führt daher der rezidivbasierte Ansatz bei der Mehrheit der Patienten zu einer reduzierten Kumulativdosis und niedrigeren Kosten. Insbesondere für ressourcenarmen Regionen wäre dieser kostensparende Ansatz zu bevorzugen.

Antikörpertitergesteuerte Therapie

Gegebenenfalls wird zukünftig auch eine Therapiesteuerung anhand von Antikörpern möglich sein. Durch diese konnte in der Therapie der Granulomatose mit Polyangiitis und der Mikroskopischen Polyangiitis eine Reduktion der Rituximabgaben bei gleicher Wirksamkeit gezeigt werden¹⁴⁸. Diese würde verglichen mit kontinuierlicher B-Zell-Depletion oder klinischer Steuerung die für den Patienten individuellste Therapie ermöglichen. Durch diese Art der Behandlung wäre eine Reduktion der Komplikationen durch ein Rezidiv bei gleichzeitiger Vermeidung unnötiger Immunsuppression möglich. Hierfür benötigt es jedoch standardisierte Testverfahren und Referenzwerte, die derzeit noch nicht verfügbar sind, um standortübergreifende Vergleiche zu ermöglichen. Zur Definition von einheitlichen Cut-Offs sind Registerdaten mit longitudinalen Biosamplingproben gut geeignet und können so zukünftig eine Weiterentwicklung bestehender Therapieschemata ermöglichen.

Umgang mit resistenten Verläufen

Derzeit ist unklar, wie therapieresistente Verläufe optimal behandelt werden können. Auch hier werden neue Kenntnisse über Antikörperstatus möglicherweise einen besseren Einblick in die Erkrankung ermöglichen. Eine exakte serologische und molekulare Charakterisierung dieser Patienten ist notwendig, um Argumente für oder gegen eine antikörpervermittelte Genese dieser Fälle zu validieren. Sollte sich herausstellen, dass die Erkrankungspersistenz Ausdruck einer unzureichenden B-Zell-Depletion oder persistierender Antikörper ist, sollten neuere anti-CD-20-Antikörper wie Ofatumumab und Obinutuzumab erprobt werden, die bereits bei pädiatrischen Patienten in rituximabresistenten Fällen ihre Wirksamkeit gezeigt haben^{153–155}. Ebenso sind die Ergebnisse der gegen CD-38 gerichteten Therapie mit Felzartamab in rituximabresistenten MGN ausstehend und möglicherweise auch auf diese therapieresistente Varianten übertragbar.

5. Ergebnisse

Die letzten Entwicklungen in der Forschung der MCD und FSGS sind bahnbrechend und stellen bisherige Therapieschemata infrage. Der gegen CD-20 gerichteten Therapie wird zukünftig eine besondere Rolle zukommen und die Entwicklung einer differenzierten, individualisierten Therapie im Gegensatz zu einer dogmatischen Therapie ermöglichen. Bei der Studie „*Repetitive administration of rituximab can achieve and maintain clinical remission in patients with MCD or FSGS*“ wurde erstmalig die langfristige und wiederholte Therapie mit Rituximab bei Patienten mit FSGS und MCD betrachtet. Diese konnte zeigen, dass die langfristige Therapie von MCD und FSGS mit Rituximab bei adulten Patienten mit keinem Gewöhnungseffekt assoziiert war und eine stabile eGFR über einen beobachteten Zeitraum von im Median 110 Monaten ermöglichte. Die Behandlung mit Rituximab führte zu einem großen Anteil kompletter und partieller Remissionen konnte das rezidivfreie Überleben, bei gleichzeitiger Reduktion der begleitenden Immunsuppression, verlängern.

Die meisten Therapien wurden vor Etablierung eines regelhaften Biosamplings an der Uniklinik Köln durchgeführt, sodass eine Korrelation zu möglichen Autoantikörpertitern in dieser Population nicht vollständig überprüft werden kann. Sollte sich zukünftig herausstellen, dass es sich bei MCD und FSGS um primär antikörpervermittelte Erkrankungen handelt, erhielte die langfristige Therapie mit Rituximab einen neuen Stellenwert in der Behandlung. Mit dieser Studie können wir dazu beitragen, bereits jetzt langfristige Verläufe unter Rituximabtherapie bei diesen seltenen Erkrankungen einschätzen zu können und den Effekt auf den Erhalt der renalen Funktion sowie Therapienebenwirkungen über einen langen Zeitraum zu charakterisieren.

Ob eine klinische oder eine antikörpertitergesteuerte Therapie überlegen ist, sollte zukünftig idealerweise durch prospektive Studien zu untersuchen werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Maas RJ, Deegens JK, Smeets B, Moeller MJ, Wetzels JF. Minimal change disease and idiopathic FSGS: manifestations of the same disease. *Nat Rev Nephrol* 2016; **12**: 768–76. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.147>.
- 2 Tullus K. Why FSGS keeps being presented as a disease although it is not. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2023. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad128>.
- 3 Moeller M, Brinkkötter P. Minimal-Change-Nephropathie (MCD) und fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS). *Nephrologe* 2020; **15**: 347–55. <https://doi.org/10.1007/s11560-020-00458-y>.
- 4 Völker LA, Ehren R, Grundmann F, Benzing T, Weber LT, Brinkkötter PT. A newly established clinical registry of minimal change disease and focal and segmental glomerulosclerosis in Germany. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2019; **34**: 1983–86. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz046>.
- 5 McGrogan A, Franssen CFM, Vries CS de. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011; **26**: 414–30. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq665>.
- 6 orpha.net. Nephrotisches Syndrom, idiopathisches. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=357502.
- 7 Hommos MS, Vriese AS de, Alexander MP, et al. The Incidence of Primary vs Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Clinicopathologic Study. *Mayo Clin Proc* 2017; **92**: 1772–81. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.09.011>.
- 8 Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: A comparison of renal biopsy findings from 1976–1979 and 1995–1997. *American Journal of Kidney Diseases* 1997; **30**: 621–31. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(97\)90485-6](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(97)90485-6).
- 9 Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *American Journal of Kidney Diseases* 2004; **44**: 815–25. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.07.008>.
- 10 Gipson DS, Troost JP, Lafayette RA, et al. Complete Remission in the Nephrotic Syndrome Study Network. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2016; **11**: 81–89. <https://doi.org/10.2215/CJN.02560315>.
- 11 Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; **12**: 332–45. <https://doi.org/10.2215/CJN.05000516>.
- 12 Fenton A, Smith SW, Hewins P. Adult minimal-change disease: observational data from a UK centre on patient characteristics, therapies, and outcomes. *BMC Nephrol* 2018; **19**: 207. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0999-x>.

- 13 Keskar V, Jamale TE, Kulkarni MJ, Kiggall Jagadish P, Fernandes G, Hase N. Minimal-change disease in adolescents and adults: epidemiology and therapeutic response. *Clin Kidney J* 2013; **6**: 469–72. <https://doi.org/10.1093/ckj/sft063>.
- 14 Beckwith H, Lightstone L, McAdoo S. Sex and Gender in Glomerular Disease. *Semin Nephrol* 2022; **42**: 185–96. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2022.04.008>.
- 15 Kalantar-Zadeh K, Baker CL, Copley JB, et al. A Retrospective Study of Clinical and Economic Burden of Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS) in the United States. *Kidney Int Rep* 2021; **6**: 2679–88. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.07.030>.
- 16 Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *Journal of the American Society of Nephrology* 2013; **24**: 702–11. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070734>.
- 17 Kim SH, Park SJ, Han KH, et al. Pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome: an immunological concept. *Korean J Pediatr* 2016; **59**: 205–11. <https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.5.205>.
- 18 Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *The Lancet* 1974; **2**: 556–60. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91880-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91880-7).
- 19 Maas RJ, Deegens JK, Wetzels JF. Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014; **29**: 2207–16. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu355>.
- 20 Cheung W, Wei C-L, Seah C-C, Jordan SC, Yap H-K. Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; **19**: 627–32. <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1438-8>.
- 21 Ishimoto T, Shimada M, Araya CE, Huskey J, Garin EH, Johnson RJ. Minimal change disease: a CD80 podocytopathy? *Semin Nephrol* 2011; **31**: 320–25. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.06.002>.
- 22 Patrakka J, Tryggvason K. Nephrin--a unique structural and signaling protein of the kidney filter. *Trends Mol Med* 2007; **13**: 396–403. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.06.006>.
- 23 Watts AJB, Keller KH, Lerner G, et al. Discovery of Autoantibodies Targeting Nephrin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology. *Journal of the American Society of Nephrology* 2022; **33**: 238–52. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021060794>.
- 24 Hattori M, Shirai Y, Kanda S, et al. Circulating nephrin autoantibodies and posttransplant recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2022; **22**: 2478–80. <https://doi.org/10.1111/ajt.17077>.
- 25 Glassock RJ. Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18 Suppl 6**: vi52-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg1060>.

- 26 Mérida E, Praga M. NSAIDs and Nephrotic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2019; **14**: 1280–82. <https://doi.org/10.2215/CJN.08090719>.
- 27 Aravindan A, Yong J, Killingsworth M, Suranyi M, Wong J. Minimal change disease with interferon-beta therapy for relapsing remitting multiple sclerosis. *Clinical Kidney Journal* 2010; **3**: 132–34. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfp162>.
- 28 Nakao K, Sugiyama H, Makino E, et al. Minimal change nephrotic syndrome developing during postoperative interferon-beta therapy for malignant melanoma. *Nephron* 2002; **90**: 498–500. <https://doi.org/10.1159/000054740>.
- 29 Nishimura S, Miura H, Yamada H, Shinoda T, Kitamura S, Miura Y. Acute onset of nephrotic syndrome during interferon-alpha retreatment for chronic active hepatitis C. *J Gastroenterol* 2002; **37**: 854–58. <https://doi.org/10.1007/s005350200141>.
- 30 Graziani R, Monti M, Sejdiu B, et al. Minimal change disease during lithium therapy: case report. *G Ital Nefrol* 2019; **36**.
- 31 Oliveira JL de, Da Silva Júnior GB, Abreu KLS de, et al. Lithium nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2010; **56**: 600–06. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000500025>.
- 32 Richman AV, Masco HL, Rifkin SI, Acharya MK. Minimal-change disease and the nephrotic syndrome associated with lithium therapy. *Ann Intern Med* 1980; **92**: 70–72. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-92-1-70>.
- 33 Tam VK, Green J, Schwieger J, Cohen AH. Nephrotic syndrome and renal insufficiency associated with lithium therapy. *American Journal of Kidney Diseases* 1996; **27**: 715–20. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(96\)90108-0](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(96)90108-0).
- 34 Tandon P, Wong N, Zaltzman JS. Lithium-Induced Minimal Change Disease and Acute Kidney Injury. *N Am J Med Sci* 2015; **7**: 328–31. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.161252>.
- 35 Chandra P, Roldao M, Drachenberg C, et al. Minimal change disease and COVID-19 vaccination: Four cases and review of literature. *Clin Nephrol Case Stud* 2022; **10**: 54–63. <https://doi.org/10.5414/CNCS110924>.
- 36 D'Agati VD, Kudose S, Bomback AS, Adamidis A, Tartini A. Minimal change disease and acute kidney injury following the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Kidney Int* 2021; **100**: 461–63. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.035>.
- 37 Komaba H, Wada T, Fukagawa M. Relapse of Minimal Change Disease Following the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Am J Kidney Dis* 2021; **78**: 469–70. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.006>.
- 38 Lebedev L, Sapojnikov M, Wechsler A, et al. Minimal Change Disease Following the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Am J Kidney Dis* 2021; **78**: 142–45. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.03.010>.

- 39 Morlidge C, El-Kateb S, Jeevaratnam P, Thompson B. Relapse of minimal change disease following the AstraZeneca COVID-19 vaccine. *Kidney Int* 2021; **100**: 459. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.005>.
- 40 KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; **100**: S1-S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.
- 41 Vriese AS de, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol* 2018; **29**: 759–74. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017090958>.
- 42 Königshausen E, Sellin L. Circulating Permeability Factors in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Review of Proposed Candidates. *Biomed Res Int* 2016; **2016**: 3765608. <https://doi.org/10.1155/2016/3765608>.
- 43 Wei C, Trachtman H, Li J, et al. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *Journal of the American Society of Nephrology* 2012; **23**: 2051–59. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012030302>.
- 44 Kronbichler A, Saleem MA, Meijers B, Shin JI. Soluble Urokinase Receptors in Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Review on the Scientific Point of View. *J Immunol Res* 2016; **2016**: 2068691. <https://doi.org/10.1155/2016/2068691>.
- 45 Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011; **17**: 952–60. <https://doi.org/10.1038/nm.2411>.
- 46 Avillach C, Wang Q, Watts AJ, Weins A. Anti-Nephrin Antibody as a Potential Etiology in Primary Focal Segmental Sclerosis (FSGS). TH-OR24 — 2023.
- 47 Kim JS, Han BG, Choi SO, Cha S-K. Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: From Podocyte Injury to Glomerulosclerosis. *Biomed Res Int* 2016; **2016**: 1630365. <https://doi.org/10.1155/2016/1630365>.
- 48 Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, et al. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010; **21**: 163–72. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009040450>.
- 49 Chandra P, Kopp JB. Viruses and collapsing glomerulopathy: a brief critical review. *Clin Kidney J* 2013; **6**: 1–5. <https://doi.org/10.1093/ckj/sft002>.
- 50 Muehlig AK, Gies S, Huber TB, Braun F. Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis in Viral Infections. *Front Immunol* 2021; **12**: 800074. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.800074>.
- 51 George JA, Khoza S. SARS-CoV-2 Infection and the Kidneys: An Evolving Picture. *Adv Exp Med Biol* 2021; **1327**: 107–18. https://doi.org/10.1007/978-3-030-71697-4_8.
- 52 Magoon S, Bichu P, Malhotra V, et al. COVID-19-Related Glomerulopathy: A Report of 2 Cases of Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney Med* 2020; **2**: 488–92. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.05.004>.

- 53 Sharma Y, Nasr SH, Larsen CP, Kemper A, Ormsby AH, Williamson SR. COVID-19-Associated Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Report of 2 Cases. *Kidney Med* 2020; **2**: 493–97. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.05.005>.
- 54 Egbuna O, Zimmerman B, Manos G, et al. Inaxaplin for Proteinuric Kidney Disease in Persons with Two APOL1 Variants. *N Engl J Med* 2023; **388**: 969–79. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202396>.
- 55 D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; **365**: 2398–411. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1106556>.
- 56 D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; **43**: 368–82. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.10.024>.
- 57 Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 1164–72. <https://doi.org/10.1681/ASN.V1261164>.
- 58 D'Agati VD, Alster JM, Jennette JC, et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013; **8**: 399–406. <https://doi.org/10.2215/CJN.06100612>.
- 59 Laurin L-P, Gasim AM, Derebail VK, et al. Renal Survival in Patients with Collapsing Compared with Not Otherwise Specified FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; **11**: 1752–59. <https://doi.org/10.2215/CJN.13091215>.
- 60 Stokes MB, Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, D'Agati VD. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004; **65**: 1690–702. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00563.x>.
- 61 Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2006; **70**: 1783–92. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001903>.
- 62 LUETSCHER JA, DEMING QB. Treatment of nephrosis with cortisone. *J Clin Invest* 1950; **29**: 1576–87. <https://doi.org/10.1172/JCI102399>.
- 63 THORN GW, MERRILL JP, SMITH S, ROCHE M, FRAWLEY TF. Clinical studies with ACTH and cortisone in renal disease. *AMA Arch Intern Med* 1950; **86**: 319–54. <https://doi.org/10.1001/archinte.1950.00230150002001>.
- 64 Coggins CH. Adult minimal change nephropathy: experience of the collaborative study of glomerular disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1986; **97**: 18–26.
- 65 Azukaitis K, Palmer SC, Strippoli GF, Hodson EM. Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; **3**: CD001537. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001537.pub5>.

- 66 Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without. *J Immunol* 2013; **191**: 5785–91. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1390055>.
- 67 Ho S, Clipstone N, Timmermann L, et al. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; **80**: S40-5. <https://doi.org/10.1006/clin.1996.0140>.
- 68 Fung JJ, Alessiani M, Abu-Elmagd K, et al. Adverse Effects Associated With the Use of FK 506. *Transplant Proc* 1991; **23**: 3105–08.
- 69 Grossman RM. Long-term Safety of Cyclosporine in the Treatment of Psoriasis. *Arch Dermatol* 1996; **132**: 623. <https://doi.org/10.1001/archderm.1996.03890300039008>.
- 70 Sinha A, Sharma A, Mehta A, et al. Calcineurin inhibitor induced nephrotoxicity in steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian J Nephrol* 2013; **23**: 41–46. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.107197>.
- 71 Fujiwara A, Hirawa N, Kobayashi Y, et al. Efficacy of cyclosporine combination therapy for new-onset minimal change nephrotic syndrome in adults. *Clin Exp Nephrol* 2014; **19**: 240–46. <https://doi.org/10.1007/s10157-014-0975-0>.
- 72 Matsumoto H, Nakao T, Okada T, et al. Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. *Intern Med* 2004; **43**: 668–73. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.43.668>.
- 73 Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; **72**: 1429–47. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002553>.
- 74 Tejani A, Suthanthiran M, Pomrantz A. A randomized controlled trial of low-dose prednisone and ciclosporin versus high-dose prednisone in nephrotic syndrome of children. *Nephron* 1991; **59**: 96–99. <https://doi.org/10.1159/000186526>.
- 75 Hoyer PF, Brodeh J. Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A: a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**: 1151–57. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005090922>.
- 76 Medjeral-Thomas NR, Lawrence C, Condon M, et al. Randomized, Controlled Trial of Tacrolimus and Prednisolone Monotherapy for Adults with De Novo Minimal Change Disease: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2020; **15**: 209–18. <https://doi.org/10.2215/CJN.06180519>.
- 77 Uldall PR, Feest TG, Morley AR, Tomlinson BE, Kerr DN. Cyclophosphamide therapy in adults with minimal-change nephrotic syndrome. *The Lancet* 1972; **1**: 1250–53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(72\)90978-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(72)90978-6).
- 78 Li H, Shi X, Shen H, et al. Tacrolimus versus intravenous pulse cyclophosphamide therapy in Chinese adults with steroid-resistant idiopathic minimal change nephropathy:

- a multicenter, open-label, nonrandomized cohort trial. *Clin Ther* 2012; **34**: 1112–20.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.03.008>.
- 79 Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK. Intravenous pulse cyclophosphamide—a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; **8**: 1–3. <https://doi.org/10.1007/BF00868243>.
- 80 Al-Khader AA, Lien JW, Aber GM. Cyclophosphamide alone in the treatment of adult patients with minimal change glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1979; **11**: 26–30.
- 81 Haubitz M. Acute and long-term toxicity of cyclophosphamide. *Transplantationsmedizin* 2007; **19**: 26.
- 82 Martin F, Lauwerys B, Lefèbvre C, Devogelaer JP, Houssiau FA. Side-effects of intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus* 1997; **6**: 254–57.
<https://doi.org/10.1177/096120339700600307>.
- 83 Rémy P, Audard V, Natella PA, et al. An open-label randomized controlled trial of low-dose corticosteroid plus enteric-coated mycophenolate sodium versus standard corticosteroid treatment for minimal change nephrotic syndrome in adults (MSN Study). *Kidney Int* 2018; **94**: 1217–26. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.07.021>.
- 84 Diefenhardt P, Osterholt T, Brinkkötter P. Nephrotisches Syndrom: Überblick und Basis. *Dtsch Med Wochenschr* 2022; **147**: 332–36. <https://doi.org/10.1055/a-1334-2135>.
- 85 Agarwal SK, Dash SC, Tiwari SC, Bhuyan UN. Idiopathic adult focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathological study and response to steroid. *Nephron* 1993; **63**: 168–71. <https://doi.org/10.1159/000187177>.
- 86 Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: Clinical Course and Response to Therapy. *American Journal of Kidney Diseases* 1994; **23**: 773–83. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80128-4](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80128-4).
- 87 Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. *J Am Soc Nephrol* 2012; **23**: 1769–76. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012040389>.
- 88 Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *The American Journal of Medicine* 1987; **82**: 938–44. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90155-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90155-0).
- 89 Ponticelli C, Villa M, Banfi G, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *American Journal of Kidney Diseases* 1999; **34**: 618–25. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70384-7](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70384-7).
- 90 Hodson EM, Sinha A, Cooper TE. Interventions for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; **2**: CD003233.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003233.pub3>.

- 91 Braun N, Schmutzler F, Lange C, et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; **2008**: CD003233. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003233.pub2>.
- 92 Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; **56**: 2220–26. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00778.x>.
- 93 Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; **43**: 1377–84. <https://doi.org/10.1038/ki.1993.194>.
- 94 Ramachandran R, Kumar V, Rathi M, et al. Tacrolimus therapy in adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014; **29**: 1918–24. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu097>.
- 95 Cattran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A, Briggs W. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004; **62**: 405–11. <https://doi.org/10.5414/cnp62405>.
- 96 Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011; **80**: 868–78. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.195>.
- 97 Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rathi M, et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; **23**: 1926–30. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm538>.
- 98 Hogan J, Bombback AS, Mehta K, et al. Treatment of idiopathic FSGS with adrenocorticotrophic hormone gel. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013; **8**: 2072–81. <https://doi.org/10.2215/CJN.02840313>.
- 99 Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005; **31**: 456–73. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2005.05.007>.
- 100 Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol* 2010; **47**: 115–23. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2010.01.011>.
- 101 Gopaluni S, Smith RM, Lewin M, et al. Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; **18**: 112. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1857-z>.
- 102 Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; **363**: 211–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909169>.

- 103 Smith RM, Jones RB, Guerry M-J, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; **64**: 3760–69. <https://doi.org/10.1002/art.34583>.
- 104 Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; **363**: 221–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909905>.
- 105 Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; **371**: 1771–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404231>.
- 106 Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; **64**: 1215–26. <https://doi.org/10.1002/art.34359>.
- 107 Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev* 2012; **11**: 357–64. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.009>.
- 108 Weidenbusch M, Römmele C, Schröttle A, Anders H-J. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013; **28**: 106–11. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs285>.
- 109 Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; **381**: 36–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814427>.
- 110 Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis* 2011; **15**: e2-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.03.025>.
- 111 Nixon A, Ogden L, Woywodt A, Dhaygude A. Infectious complications of rituximab therapy in renal disease. *Clin Kidney J* 2017; **10**: 455–60. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx038>.
- 112 Varley CD, Winthrop KL. Long-Term Safety of Rituximab (Risks of Viral and Opportunistic Infections). *Curr Rheumatol Rep* 2021; **23**: 74. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01037-3>.
- 113 Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, Limper AH. Pneumocystis pneumonia in patients treated with rituximab. *Chest* 2013; **144**: 258–65. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0477>.
- 114 Park JW, Curtis JR, Jun KI, et al. Primary Prophylaxis for Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Patients Receiving Rituximab. *Chest* 2022; **161**: 1201–10. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.11.007>.

- 115 Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Cotrimoxazol zur Prophylaxe und Therapie von Infektionen in der Rheumatologie. https://dgrh.de/dam/jcr:cdba75ca-8d70-4005-b37e-9b560745bb00/221130_Cotrimoxazol%20zur%20Prophylaxe%20und%20Therapie%20von%20Infektionen_formatiert.pdf (accessed Jul 03, 2023).
- 116 Ravani P, Lugani F, Pisani I, et al. Rituximab for very low dose steroid-dependent nephrotic syndrome in children: a randomized controlled study. *Pediatric Nephrology* 2020; **35**: 1437–44. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04540-4>.
- 117 Basu B, Sander A, Roy B, et al. Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2018; **172**: 757–64. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1323>.
- 118 Webb H, Jaureguiberry G, Dufek S, Tullus K, Bockenbauer D. Cyclophosphamide and rituximab in frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2016; **31**: 589–94. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3245-9>.
- 119 Mathew G, Sinha A, Ahmed A, et al. Efficacy of rituximab versus tacrolimus in difficult-to-treat steroid-sensitive nephrotic syndrome: an open-label pilot randomized controlled trial. *Pediatric Nephrology* 2022. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05475-8>.
- 120 Liu S, Gui C, Lu Z, Li H, Fu Z, Deng Y. The Efficacy and Safety of Rituximab for Childhood Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr* 2021; **9**: 728010. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.728010>.
- 121 Ruggenenti P, Ruggiero B, Cravedi P, et al. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* 2014; **25**: 850–63. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013030251>.
- 122 Iijima K, Sako M, Nozu K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; **384**: 1273–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60541-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60541-9).
- 123 Hansrivijit P, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ghahramani N. Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2020; **21**: 134. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01797-7>.
- 124 Xue C, Yang B, Xu J, et al. Efficacy and safety of rituximab in adult frequent-relapsing or steroid-dependent minimal change disease or focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J* 2021; **14**: 1042–54. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa191>.

- 125 Cortazar FB, Rosenthal J, Laliberte K, Niles JL. Continuous B-cell depletion in frequently relapsing, steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Kidney J* 2019; **12**: 224–31. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy067>.
- 126 Ramachandran R, Bharati J, Rao I, et al. Persistent CD-19 depletion by rituximab is cost-effective in maintaining remission in calcineurin-inhibitor dependent podocytopathy. *Nephrology (Carlton)* 2019; **24**: 1241–47. <https://doi.org/10.1111/nep.13554>.
- 127 Taguchi S, Ohtake T, Mochida Y, et al. Efficacy of repeat-dose rituximab maintenance therapy for minimal change disease in adults. *Clin Exp Nephrol* 2020; **24**: 1132–39. <https://doi.org/10.1007/s10157-020-01943-3>.
- 128 Takei T, Itabashi M, Moriyama T, et al. Effect of single-dose rituximab on steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013; **28**: 1225–32. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs515>.
- 129 Iwabuchi Y, Takei T, Moriyama T, Itabashi M, Nitta K. Long-term prognosis of adult patients with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome following rituximab treatment. *Medicine (Baltimore)* 2014; **93**: e300. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000300>.
- 130 Hoxha E, Stahl RAK, Harendza S. Rituximab in adult patients with immunosuppressive-dependent minimal change disease. *Clin Nephrol* 2011; **76**: 151–58. <https://doi.org/10.5414/CN107092>.
- 131 Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, González E, et al. Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 1317–23. <https://doi.org/10.2215/CJN.00570109>.
- 132 Bruchfeld A, Benedek S, Hilderman M, Medin C, Snaedal-Jonsdottir S, Korkeila M. Rituximab for minimal change disease in adults: long-term follow-up. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014; **29**: 851–56. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft312>.
- 133 King C, Logan S, Smith SW, Hewins P. The efficacy of rituximab in adult frequently relapsing minimal change disease. *Clin Kidney J* 2017; **10**: 16–19. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw100>.
- 134 Munyentwali H, Bouachi K, Audard V, et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int* 2013; **83**: 511–16. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.444>.
- 135 Guitard J, Hebral A-L, Fakhouri F, et al. Rituximab for minimal-change nephrotic syndrome in adulthood: predictive factors for response, long-term outcomes and tolerance. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014; **29**: 2084–91. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu209>.

- 136 Dekkers MJ, Groothoff JW, Zietse R, Betjes MGH. A series of patients with minimal change nephropathy treated with rituximab during adolescence and adulthood. *BMC Res Notes* 2015; **8**: 266. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1255-0>.
- 137 Katsuno T, Masuda T, Saito S, et al. Therapeutic efficacy of rituximab for the management of adult-onset steroid-dependent nephrotic syndrome: a retrospective study. *Clin Exp Nephrol* 2019; **23**: 207–14. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1630-y>.
- 138 Brown LC, Jobson MA, Payan Schober F, et al. The Evolving Role of Rituximab in Adult Minimal Change Glomerulopathy. *Am J Nephrol* 2017; **45**: 365–72. <https://doi.org/10.1159/000464475>.
- 139 Kronbichler A, König P, Busch M, Wolf G, Mayer G, Rudnicki M. Rituximab in adult patients with multi-relapsing/steroid-dependent minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: a report of 5 cases. *Wien Klin Wochenschr* 2013; **125**: 328–33. <https://doi.org/10.1007/s00508-013-0366-7>.
- 140 Sinha A, Mathew G, Arushi A, et al. Sequential rituximab therapy sustains remission of nephrotic syndrome but carries high risk of adverse effects. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2023; **38**: 939–49. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac228>.
- 141 Osterholt T, Todorova P, Kühne L, et al. Repetitive administration of rituximab can achieve and maintain clinical remission in patients with MCD or FSGS. *Sci Rep* 2023; **13**: 6980. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32576-7>.
- 142 Korbet SM, Whittier WL. Management of Adult Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; **14**: 911–13. <https://doi.org/10.2215/CJN.01920219>.
- 143 Chebotareva N, Vinogradov A, Birukova Y, et al. A pilot study of anti-nephrin antibodies in podocytopathies among adults. *Nephrology (Carlton)* 2023. <https://doi.org/10.1111/nep.14249>.
- 144 Hengel FE, Dehde S, Lucas R, et al. Anti-Nephrin Antibodies in Minimal Change Disease. P286. Berlin, 2023.
- 145 Tomas NM, Beck LH, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014; **371**: 2277–87. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409354>.
- 146 Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; **361**: 11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810457>.
- 147 Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2021; **384**: 599–609. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023386>.
- 148 Charles P, Terrier B, Perrodeau É, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission:

- results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018; **77**: 1143–49. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212878>.
- 149 Fenoglio R, Sciascia S, Beltrame G, et al. Rituximab as a front-line therapy for adult-onset minimal change disease with nephrotic syndrome. *Oncotarget* 2018; **9**: 28799–804. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25612>.
- 150 Guan N, Zhang M, Chen R, Xie Q, Hao C-M. Rituximab as Initial Therapy in Adult Patients With Minimal Change Disease. *Kidney Int Rep* 2023; **8**: 1102–04. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.02.1070>.
- 151 Cravedi P, Ruggenti P, Sghirlanzoni MC, Remuzzi G. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2007; **2**: 932–37. <https://doi.org/10.2215/CJN.01180307>.
- 152 Colucci M, Carsetti R, Cascioli S, et al. B Cell Reconstitution after Rituximab Treatment in Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* 2016; **27**: 1811–22. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050523>.
- 153 Basu B. Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2014; **370**: 1268–70. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1308488>.
- 154 Ravani P, Bonanni A, Ghiggeri GM. Randomised controlled trial comparing ofatumumab to rituximab in children with steroid-dependent and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome: study protocol. *BMJ Open* 2017; **7**. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013319>.
- 155 Wang C, Liverman RS, Garro R, et al. Ofatumumab for the Treatment of Childhood Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology* 2017; **32**: 835–41. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3621-8>.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Keine Abbildungen außerhalb der Publikation

7.2. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1 – Darstellung der Remissions- und Rezidivraten der systematischen Reviews (Seite 21-22)