

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 57, S. 89; Ausgabe 12 / 2023

Neue Therapieansätze bei der IgA-Nephropathie [CME]

Zusammenfassung

Die IgA-Nephropathie (IgAN, Morbus Berger) ist die häufigste primäre Glomerulonephritis. Sie ist eine Autoimmunerkrankung, bei der sich IgA-haltige Immunkomplexe im glomerulären Mesangium ablagern und dort zu degenerativen Prozessen führen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel. Bei 20-30% der Patienten mit größerer Proteinurie und/oder eingeschränkter Nierenfunktion bei Diagnosestellung entwickelt sich innerhalb von 20 Jahren eine „terminale“ Niereninsuffizienz.

Die medikamentöse Basisbehandlung besteht aus einer guten Blutdruckeinstellung und der Einnahme einer maximal tolerierten Dosis eines Hemmstoffs des Renin-Angiotensin-Systems. Wahrscheinlich werden auch die SGLT2-Hemmer künftig eine größere therapeutische Rolle spielen. Versuche, die IgAN systemisch immunsuppressiv zu behandeln, haben eine ungünstige Nutzen-Risiko-Relation gezeigt und sind allenfalls eine „Rescue“-Therapie bei raschem Funktionsverlust der Nieren.

Nefcon ist eine neue, orale Formulierung von Budesonid, das erst im Ileum freigesetzt wird. Es soll dort im Bereich der Payerschen Plaques die Synthese von falsch gebildetem IgA hemmen – eine der Ursachen der IgAN – und auf Grund seiner Pharmakokinetik weniger Nebenwirkungen haben als systemische Glukokortikosteroide. Eine 9-monatige Behandlung verringerte statistisch signifikant die Abnahme der errechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und verminderte auch längerfristig die Proteinurie im Vergleich zu Plazebo (NefigArd-Studie).

Sparsentan ist ein neuer dualer Rezeptorantagonist (Endothelin und Angiotensin-II). Er verminderte über 2 Jahre Behandlung ebenfalls signifikant die Proteinurie und verzögerte gering die Abnahme der eGFR im Vergleich zu Irbesartan (PROTECT-Studie).

In beiden Studien wurden auch positive Effekte auf klinische Endpunkte gemessen, bei allerdings kleinen Patientenzahlen. Da die IgAN oft über viele Jahre verläuft, sind diese Beobachtungen nur eine Momentaufnahme. Beide Studien wurden von pharmazeutischen Unternehmern maßgeblich unterstützt.

Die IgA-Nephropathie ist die häufigste primäre Glomerulonephritis. Die Prävalenz beträgt bei Asiaten 45 und bei Menschen mit „kaukasischer“ Abstammung 31 pro 1 Mio. Einwohner; bei Afrikanern ist sie seltener ^[1]. In den USA ist die IgAN als Seltene Erkrankung („orphan disease“, „rare disease“) klassifiziert, in Europa nicht. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Es sind seltene familiäre Fälle von IgAN dokumentiert, meist handelt es sich aber um sporadische Erkrankungen ^[2]. Sekundäre

Formen der IgAN kommen vor in Assoziation mit Infekten (HBV, HCV, HIV, Tuberkulose u.a.), bei entzündlichen Darm- und rheumatologischen Erkrankungen, sowie einigen Malignomen.

Die Diagnose wird meist in der 3. oder 4. Lebensdekade gestellt, z.B. im Rahmen einer Hypertonieabklärung oder eines pathologischen Harnbefunds (Hämaturie, Proteinurie). Bei 40-50% der Betroffenen tritt in zeitlichem Zusammenhang mit einer Infektionserkrankung eine Makrohämaturie auf. Aufmerksamen Hausärzten kommt bei der Diagnose somit eine große Bedeutung zu. Letztlich kann diese nur mittels Nierenbiopsie mit immunhistologischem Nachweis typischer Immunkomplexe im glomerulären Mesangium sicher gestellt werden^[2].

Die IgAN wird als Autoimmunerkrankung angesehen, als Folge einer Fehlregulation der IgA-Immunantwort. Nach einer gängigen Hypothese müssen mehrere Faktoren zusammenkommen: 1. Bildung von (falschen) IgA1-Molekülen mit verringriger O-Galaktosylierung (Gd-IgA1) in lymphatischen Geweben oder dem Knochenmark, 2. Bildung von Autoantikörpern gegen zirkulierendes Gd-IgA1, 3. Bildung von Immunkomplexen aus Gd-IgA1 und den Autoantikörpern, 4. Ablagerung der Immunkomplexe im glomerulären Mesangium mit Induktion inflammatorischer Prozesse, u.a. Aktivierung des Komplementsystems, mesangiale Proliferation und Fibrosierung. Eine besondere Bedeutung bei der Entstehung von Gd-IgA1 wird dem Lymphgewebe im Darm (GALT = „Gut Associated Lymphoid Tissue“; Peyersche Plaques im Ileum) zugemessen.

Der klinische Verlauf der IgAN ist sehr variabel. Patienten ohne oder mit geringer Proteinurie (<0,5 g/d) haben ein geringes Risiko, dass sich die Nierenfunktion rasch erheblich verschlechtert. Patienten mit größerer Proteinurie und/oder bereits erhöhten Serum-Kreatininwerten entwickeln in 20-30% innerhalb von 20 Jahren eine „terminale“ Niereninsuffizienz^[2]. Als prognostisch ungünstig gelten erhöhte Blutdruckwerte (>140/90 mm Hg), Proteinurie >1 g/d, Hämaturie, eine bereits reduzierte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bei Diagnosestellung und bestimmte histologische Befunde: **Mesangiale Hyperzellularität, Endokapilläre Proliferation, Segmentale Glomerulosklerose, T**ubuläre Atrophie/interstitielle Fibrose und glomeruläre „**Crescents**“ (Halbmonde) = MEST-C-Score. Die Wahrscheinlichkeit der Progression kann mit Hilfe spezieller Risikorechner abgeschätzt werden^[3].

Bislang kann die IgAN nicht geheilt werden. Die Leitlinien der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) empfehlen eine Basistherapie mit sehr guter Einstellung des Blutdrucks (Ziel: <125/75 mm Hg) und die Einnahme der maximal tolerierten Dosis eines Hemmstoffs des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS; ACE-, Angiotensin-II-Hemmer) zur Reduzierung des intraglomerulären Drucks und der Proteinurie. Darüber hinaus werden Kochsalzrestriktion, Nichtrauchen, Gewichtskontrolle und regelmäßige Bewegung empfohlen^[4]. Die Rolle der SGLT2-Hemmer („**Sodium-GLucose coTransporter2**“; z.B. Dapa- oder Empagliflozin) wird in den Leitlinien noch nicht beurteilt, ist aber vielerorts bereits Teil der Basistherapie. Durch eine gute Basistherapie kann die Proteinurie und der jährliche Verlust der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) deutlich reduziert werden^[5].

Versuche, die IgAN als Autoimmunerkrankung systemisch mit Methylprednisolon zu behandeln, z.B. in der deutschen STOP-IgAN-Studie unter der Leitung von Jürgen Floege aus Aachen, haben eine ungünstige Nutzen-Risiko-Relation gezeigt^[6]. Derzeit wird eine systemische Immunsuppression nur

als „Rescue therapy“ bei ausgewählten Patienten mit rascher Abnahme der Nierenfunktion (rapid progressive IgAN) oder einem nephrotischen Syndrom angewendet^[4].

Kürzlich wurden im Lancet zwei randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) mit neuen Therapieprinzipien publiziert, deren Ergebnisse auf einen Fortschritt in der Therapie der IgAN hinweisen. In den Studien wurde immunsuppressiv mit einer speziellen Präparation des bekannten synthetischen Glukokortikosteroide Budesonid (Nefeccon) behandelt^{[7] [8]}, und in anderen mit dem neuen Arzneistoff Sparsentan^{[9] [10]}.

Nefeccon: Dies ist eine neue, verkapselte und patentierte Formulierung von Budesonid, die erst im Ileum im Bereich der Peyerischen Plaques den Wirkstoff freisetzt und der aufgrund eines hohen „First-pass“-Metabolismus nur geringfügig systemisch wirksam sein soll. Die Entstehung von Gd-IgA1 soll lokal vermindert werden, ohne dass bedeutsame systemische Nebenwirkungen von Budesonid auftreten.

Nefeccon ist seit 2021 in den USA und seit 2022 auch bedingt in der EU für Erwachsene mit primärer IgAN und hohem Progressionsrisiko zugelassen (Kinpeyo[®]). Laut Gelber Liste beträgt der Apothekenverkaufspreis für 120 Hartkapseln à 4 mg 9.756 €^[11], dies entspricht Jahrestherapiekosten von ca. 117.000 €. Vergleichbare Präparate für die Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen kosten übrigens weniger als 2% hiervon.

Nefeccon wurde in der NeflgArd-Studie^[7] zwischen 2018 und 2021 an 132 Zentren von 20 Ländern in den Regionen Asien-Pazifik, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt. An Planung, Durchführung, Datenauswertung und -präsentation wurde war der Hersteller Calliditas Therapeutics maßgeblich beteiligt.

Studiendesign: NeflgArd war eine doppelt verblindete, plazebokontrollierte Phase-III-Studie, in der Patienten mit primärer IgAN zusätzlich zu einer Basistherapie im Verhältnis 1:1 entweder oral 16 mg Nefeccon/d oder Plazebo erhielten. Eingeschlossen werden konnten erwachsene Patienten mit bioptisch gesicherter IgAN, einer eGFR zwischen 35 und 90 ml/min/1,73 m² und persistierender Proteinurie (Protein/Kreatinin-Ratio im Urin = UPCR: $\geq 0,8 \text{ g/g}$ oder Proteinurie $\geq 1 \text{ g/24 h}$), trotz optimaler RAAS-Hemmung. Zu den Ausschlusskriterien zählten u.a. eine schlecht kontrollierte arterielle Hypertonie (RR $\geq 140/90 \text{ mm Hg}$), Diabetes mellitus (HbA1c $> 8\%$), sekundäre Formen der IgAN oder andere Glomerulonephritiden.

Die Studienmedikation wurde über 9 Monate eingenommen, gefolgt von einer 15-monatigen Nachbeobachtungsphase. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der zeitlich gewichtete Verlauf der eGFR über 2 Jahre. Zu den sekundären Endpunkten zählten u.a. ein klinischer Kombinationsendpunkt, bestehend aus $> 30\%$ Abnahme der eGFR, persistierende eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Nierentransplantation sowie Tod durch die Nierenerkrankung.

Ergebnisse: Von den 364 Studienteilnehmern waren 240 (66%) Männer, 76% „weiß“ („kaukasischer“ Abstammung) und 23% Asiaten. Das mittlere Alter betrug 42,5 Jahre. Die Krankheitsdauer seit

Diagnosestellung betrug im Mittel 2,5 Jahre (Spanne: 0,6-6,8 Jahre), der mittlere Blutdruck 125/79 mm Hg. Mit RAAS-Hemmern wurden 94% behandelt (42% ACE-, 53% Angiotensin-II-Hemmer), davon 80% mit mindestens der Hälfte der Höchstdosis. Im Mittel betrug die eGFR 55 ml/min/1,73 m², die UPCR 1,16 g/g, die Proteinurie 2,23 g/24h, und 69% hatten eine Mikrohämaturie. Die beiden Gruppen waren in den Basischarakteristiken weitgehend ausgeglichen, im Nefcon-Arm hatten allerdings mehr Patienten einen Diabetes (9% vs. 4%) bzw. „Prädiabetes“ (39% vs. 27%).

Die Studienmedikation wurde im Nefcon-Arm von 87% und im Plazebo-Arm von 91% über die gesamten 9 Monate eingenommen. Eine Nachbeobachtung von 2 Jahren lag bei 90% vor. In diesem Zeitraum nahm die eGFR mit Nefcon um 2,47 und mit Plazebo um 7,52 ml/min/1,73 m² ab (Differenz: 5,05 ml/min/1,73 m²; 95%-Konfidenzintervall = CI: 3,24-7,38; p < 0,0001). Dieser Vorteil erreichte sein Maximum nach 12 Monaten und hielt auch nach dem Absetzen von Nefcon an.

Die UPCR blieb mit Plazebo unverändert, besserte sich mit Nefcon ab 3 Monaten deutlich (-17%), erreichte nach 12 Monaten ein Maximum (-49%) und nahm danach wieder etwas zu: nach 2 Jahren -30% im Vergleich zum Studienbeginn. Der Effekt von Nefcon auf die Proteinurie war unabhängig vom Ausmaß der Proteinurie zu Beginn der Studie. Nach 2 Jahren hatten 12% bzw. 21% Hinweise auf eine fortschreitende Niereninsuffizienz (Definition: eGFR-Minderung von > 30%; Hazard Ratio: 0,45; CI: 0,26-0,75) und der Anteil der Patienten ohne Mikrohämaturie betrug 59% bzw. 39%.

Unerwünschte Ereignisse (UAE) traten während der 9-monatigen Behandlung vermehrt mit Nefcon auf (87% vs. 69%); darunter waren periphere Ödeme (17% vs. 4%), hypertensive Blutdruckwerte (12% vs. 3%), Muskelkrämpfe (12% vs. 4%), Akne (11% vs. 1%) und Kopfschmerzen (10% vs. 8%). Dies spricht für eine doch relevante systemische Wirkung von Nefcon. Beim Körpergewicht, dem HbA1c und bei den Blutdruckwerten nach 2 Jahren bestanden keine Unterschiede. Infektionen traten gleich häufig auf (35% vs. 31%; überwiegend COVID-19). Es gab keine behandlungsbedingten Todesfälle; wegen UAE wurde die Therapie bei 9% bzw. 2% abgebrochen.

Der Autor des begleitenden Kommentars ^[12] schätzt, dass durch Nefcon die Verschlechterung der Nierenfunktion um ca. 50% gebremst wurde. Das Medikament greife in den Pathomechanismus der IgAN ein und sei daher als „disease-modifying therapy“ anzusehen. Wie oft und wie lange Nefcon gegeben werden sollte, müssten weitere Studien zeigen. Er weist darauf hin, dass die IgAN keine gutartige Erkrankung ist und oft eine aktive Therapie erforderlich ist, um eine Dialysebehandlung zu verzögern oder zu verhindern. Wie in der Rheumatologie könne das Konzept einer frühen und aggressiven Therapie zu einem Paradigmenwechsel führen.

Sparsentan ist ein „Dual Acting Receptor Antagonist“. Es hemmt sowohl den Endothelinrezeptor Typ A (ET_AR) als auch den Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 (AT1). Beide spielen eine wichtige Rolle bei der Progression von Nierenerkrankungen (Vasokonstriktion, Zellproliferation, Entzündung, Apoptose und Fibrose). Durch die erweiterte Rezeptorblockade sollen diese Prozesse noch stärker gebremst werden als mit Hemmung des RAAS alleine. Sparsentan wurde gerade auch in der DUPLEX-Studie bei der fokalen segmentalen Glomerulosklerose getestet ^[13]. Auf Grund von vorab publizierten Interimsanalysen der PROTECT-Studie wurde es im März 2023 in den USA als „orphan drug“ beschleunigt zugelassen für Erwachsene mit IgAN und hohem Risiko für eine schnelle

Krankheitsprogression. Der Handelsname ist Filspari[®]; die Jahrestherapiekosten liegen bei > 100.000 US\$; [14]). In der EU ist das Medikament nicht zugelassen. Sparsentan ist embryo- und hepatotoxisch. Es bestehen entsprechende Kontraindikationen (Schwangerschaftswunsch, erhöhte Transaminasen).

Sparsentan wurde zwischen 2018 und 2021 in der PROTECT-Studie an 134 Zentren in 18 Ländern in Amerika, Asien und Europa geprüft (9, 10); sie ist eine doppelt verblindete Phase-III-Studie mit aktiver Kontrolle.

Studiendesign: PROTECT war eine doppelt verblindete, kontrollierte Phase-III-Studie, in der Patienten mit primärer IgAN zusätzlich zu einer Basitherapie im Verhältnis 1:1 entweder 400 mg Sparsentan oder 300 mg Irbesartan einmal täglich erhielten. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit bioptisch gesicherter IgAN und einer Proteinurie $\geq 1,0 \text{ g/24 h}$ trotz optimierter RAAS-Hemmung. Die Patienten mussten eine mindestens 3-monatige Behandlung mit der maximal tolerierten Dosis eines RAAS-Hemmers haben und einen Blutdruck $< 150/100 \text{ mm Hg}$. Zu den Ausschlusskriterien zählten u.a. IgA-Vaskulitis (Purpura Schönlein-Henoch), andere chronische Nierenerkrankungen oder Behandlung mit einem Immunsuppressivum innerhalb der 3 Monate vor dem Screening sowie bedeutsame hepatische, zerebrovaskuläre oder kardiovaskuläre Komorbiditäten.

Die RAAS-Hemmer wurden bei Studienbeginn abgesetzt und die Dosis des Studienmedikaments nach Blutdruck und Verträglichkeit langsam auftitriert. Zieldosis waren 400 mg Sparsentan bzw. 300 mg Irbesartan einmal täglich in der Kontrollgruppe. Die Studie umfasste eine 114-wöchige Doppelblindphase. Dieser schloss sich optional eine 156-wöchige offene Weiterbehandlung an. Geplant ist also eine Nachbeobachtung von > 5 Jahren.

Primärer Studienendpunkt war die Abnahme der Proteinurie nach 36 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren Änderungen der eGFR und ein klinischer Kombinationsendpunkt, bestehend aus Niereninsuffizienz (Abnahme der eGFR von 40%, terminale Niereninsuffizienz) und Gesamtmortalität.

Der Hersteller Travere Therapeutics (San Diego) hat maßgeblich am Studiendesign, der Durchführung, Datenanalyse und -interpretation sowie dem Verfassen des Manuskripts mitgewirkt. Sechs Autoren sind Angestellte des Sponsors, und die Liste der Interessenkonflikte der übrigen 26 Autoren umfasst eine ganze, kleingedruckte Seite. Sechs Autoren zählen auch zu denen der NeflgArd-Studie.

Ergebnisse: In den Jahren 2018 bis 2021 wurden 406 Patienten eingeschlossen; 70% waren Männer, 67% „kaukasischer“ und 29% asiatischer Herkunft. Das mittlere Alter betrug 45 Jahre und die Krankheitsdauer seit Diagnosestellung 4 Jahre (Spanne 1-10 Jahre). Der mittlere Blutdruck lag bei Studienbeginn bei 128/82 mm Hg; 63% wurden mit einem RAAS-Hemmer in der maximal zulässigen Dosis behandelt, keiner mit einem SGLT2-Hemmer. Die eGFR betrug im Mittel 56 ml/min/1,73 m², die UPCR 1,25 g/g, die Proteinurie 1,8 g/24 h, und 55% hatten eine Mikrohämaturie. Die beiden Behandlungsarme waren nicht ganz ausbalanciert: im Irbesartan-Arm waren mehr Asiaten (33% bzw. 22%).

In beiden Gruppen wurden die Ziel-Dosierungen von fast allen Patienten erreicht und bei 17% bzw. 11% später reduziert. Im Sparsentan-Arm erhielten 174 Patienten (86%) die Studienmedikation über 110 Wochen, im Irbesartan-Arm 154 (76%). Die häufigsten Gründe für den Abbruch waren mangelnde Wirksamkeit oder Krankheitsprogression.

Nach 2 Jahren Behandlung war die Proteinurie im Vergleich zum Ausgangswert signifikant stärker mit Sparsentan zurückgegangen (UPCR: -42,8% vs. -4,4%; CI: -49,8 bis -35,0). Eine komplette Remission der Proteinurie (< 0,3 g/d) wurde bei 31% bzw. 11% erreicht, und der Anteil der Patienten mit einer Proteinurie < 1 g/d (Therapieziel der KDIGO) betrug 78% bzw. 53%. Auch die eGFR hatte mit Sparsentan signifikant geringer abgenommen als mit Irbesartan: 2,7 vs. 3,8 ml/min//1,73 m² pro Jahr; (Differenz: 1,1 ml/min/1,73 m² pro Jahr; CI: 0,1-2,1; p = 0,037).

Der kombinierte klinische Endpunkt wurde von 18 (Sparsentan) bzw. 26 Teilnehmern (Irbesartan) erreicht (9% vs. 13%; RR: 0,7; CI: 0,4-1,2). Eine „Rescue“-Immunsuppression wegen raschem Verlust der Nierenfunktion wurde häufiger im Irbesartan-Arm eingeleitet (8% vs. 3%).

UAE wurden von 93% bzw. 88% der Patienten berichtet, darunter besonders Schwindel (15% vs. 6%) und Hypotonie (13% vs. 4%). UAE, die zum Behandlungsabbruch führten, waren gleich häufig (10% bzw. 9%). Eine bedeutsame Verschlechterung der Nierenfunktion als behandlungsbedingte UAE wurde mit Sparsentan bei 6% dokumentiert vs. 2% mit Irbesartan und Hyperkaliämien bei 16% bzw. 13%. Medikamenteninduzierte Leberschädigungen wurden nicht registriert.

Die Autoren vergleichen die erzielte Verringerung der jährlichen Abnahme der eGFR (-2,7 ml/min) mit dem Effekt aus Studien mit anderen Medikamenten, z.B. systemisches Methylprednisolon (-2,4 ml/min), Nefcon-Budesonid (-1,8 ml/min) oder SGLT2-Hemmer (Dapagliflozin: -1,2 ml/min; ^[15]). Dieser Vergleich weist schon darauf hin, dass sich die Wirksamkeit von Sparsentan in erster Linie mit der Kombination RAAS-Hemmer plus SGLT2-Hemmer messen lassen muss. Ob ein Vorteil dann noch erkennbar ist, muss sich in vergleichenden Studien zeigen.

Im begleitenden Kommentar zur PROTECT-Studie wird zu Recht darauf hingewiesen, dass die gewählten Endpunkte (zeitliche Abnahme der eGFR, Proteinurie, UPCR) zunächst nur Surrogatendpunkte sind ^[16]. In Anbetracht des langen Verlaufs bis zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz gibt es aber hierzu – zumindest bei der IgAN – keine Alternativen.

Literatur

1. Schena, F.P., und Nistor, I.: Semin. Nephrol. 2018, 38, 435. ([Link zur Quelle](#))
2. Cheung, C.K., und Barratt, J.: IgA nephropathy: Pathogenesis. UpToDate®. (Zugriff am 25.11.2023). ([Link zur Quelle](#))
3. Barbour, S.J., et al.: JAMA Intern. Med. 2019, 179, 942. ([Link zur Quelle](#))
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. Kidney Int. 2021, 100 Suppl., S1. ([Link zur Quelle](#))
5. Schimpf, J., et al.: Wien. Klin. Wochenschr. 2023, 135 (Suppl.5), S621. ([Link zur Quelle](#))

6. Rauen, T., et al. (STOP-IgAN = Supportive versus immunosuppressive therapy for the treatment of progressive IgA Nephropathy): N. Engl. J. Med. 2015, 373, 2225. ([Link zur Quelle](#))
7. Lafayette, R., et al. (NefIgArd = Efficacy and safety of nefecon in patients with primary IgA (Immunoglobulin A) nephropathy): Lancet 2023, 402, 859. ([Link zur Quelle](#))
8. Fellström, B.C., et al.: (NEFIGAN = The effect of nefecon® in patients with primary IgA nephropathy at risk of developing end-stage renal disease): Lancet 2017, 389, 2117. ([Link zur Quelle](#))
9. Rovin, B.H., et al. (PROTECT = A study of the effect and safety of sparsentan in the treatment of patients with IgA nephropathy): Lancet 2023, 402, 2077. ([Link zur Quelle](#))
10. Heerspink, H.J.L. et al.: (PROTECT = A study of the effect and safety of sparsentan in the treatment of patients with IgA nephropathy): Lancet 2023, 401, 1584. ([Link zur Quelle](#))
11. Gelbe Liste (Zugriff am 25.11.2023). ([Link zur Quelle](#))
12. Haraldsson, B.: Lancet 2023, 402, 827. ([Link zur Quelle](#))
13. Rheault, M.N., et al.: (DUPLEX = Study of sparsentan in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis): N. Engl. J. Med. 2023, Nov. 3. ([Link zur Quelle](#))
14. <https://pharmaphorum.com/news/travere-undercuts-key-rival-rare-kidney-disease-igan> (Zugriff am 25.11.2023). ([Link zur Quelle](#))
15. Wheeler, D.C., et al. (DAPA-CKD = A study to evaluate the effect of DAPAgliiflozin on renal outcomes and cardiovascular mortality in patients with Chronic Kidney Disease): Kidney Int. 2021, 100, 215. ([Link zur Quelle](#))
16. Reich, H.N., und Barbour, S.J.: Lancet 2023, 402, 2046 ([Link zur Quelle](#))