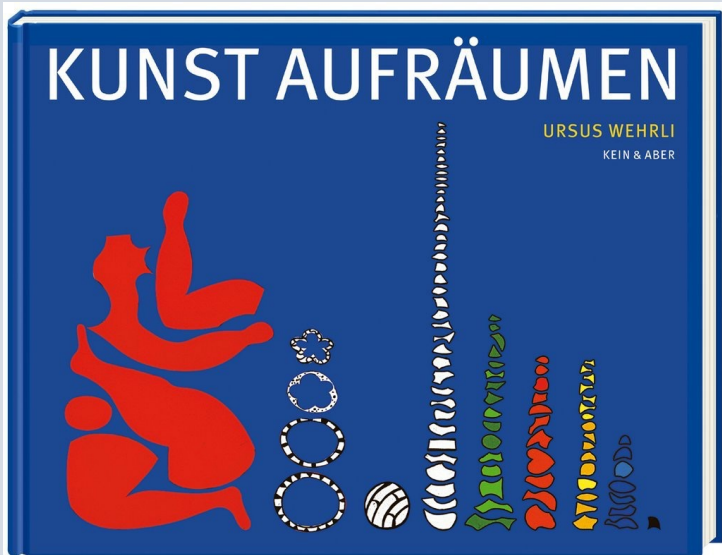


Von morphologischer Beschreibung zu molekularem Verständnis:

Präzisionsmedizin in der Therapie der Glomerulonephritiden

PD Dr. med. Andreas D. Kistler
Chefarzt Medizinische Klinik
Kantonsspital Frauenfeld





Programm

- Glomerulonephritis aufräumen: eine kleine Orientierungshilfe im Dschungel der Glomerulonephritiden
- Praktisches Vorgehen anhand von drei Fallbeispielen
- Neues zur Pathophysiologie und Therapie von Glomerulonephritiden anhand dreier Beispiele

Ätiopathogenese / Grunderkrankung

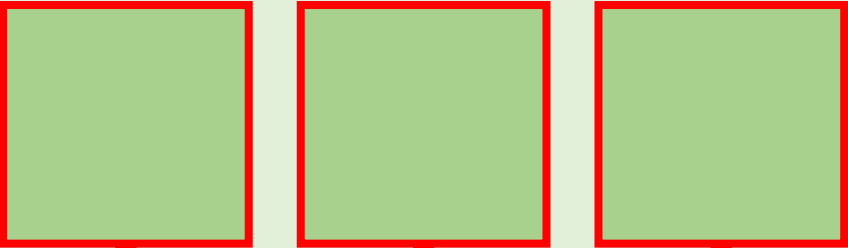


Histopathologie

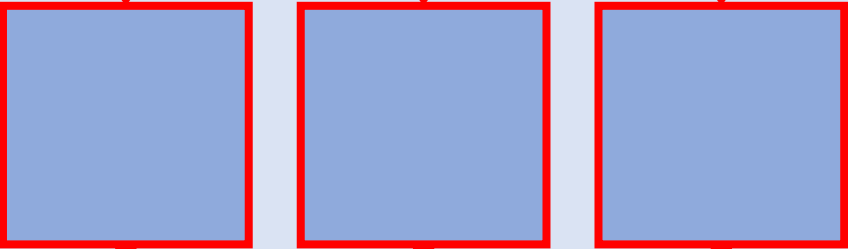


Klinik

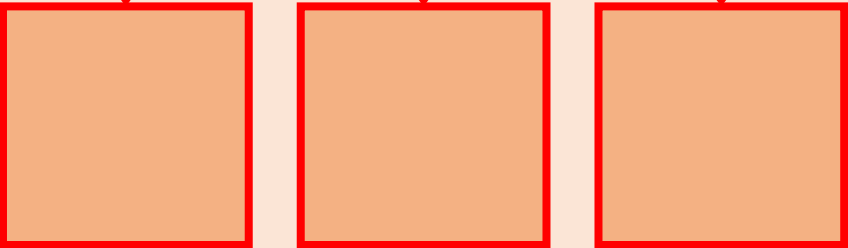
Ätiopathogenese / Grunderkrankung



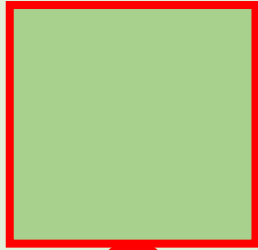
Histopathologie



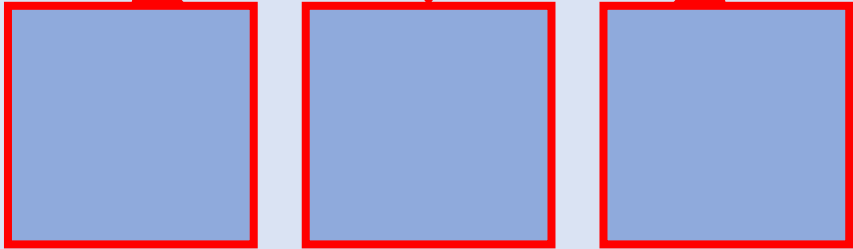
Klinik



Ätiopathogenese / Grunderkrankung

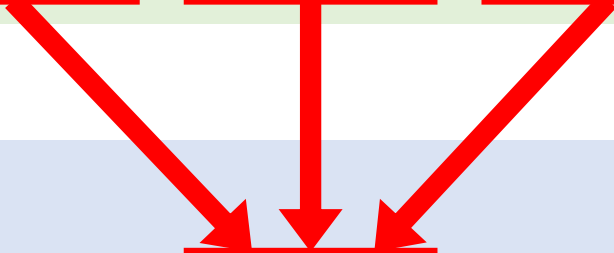
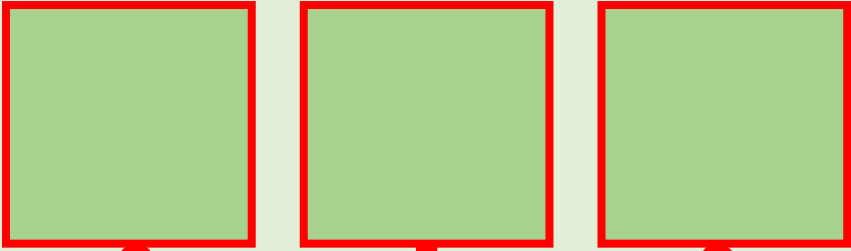


Histopathologie

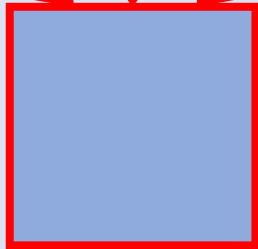


Klinik

Ätiopathogenese / Grunderkrankung



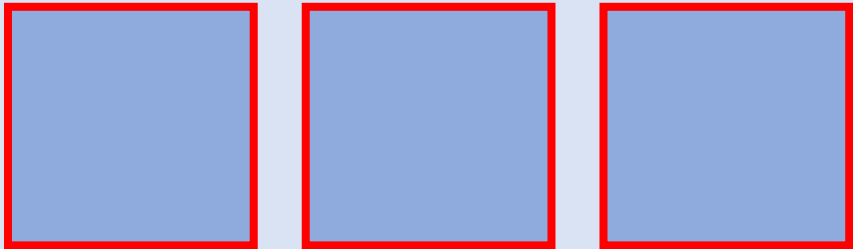
Histopathologie



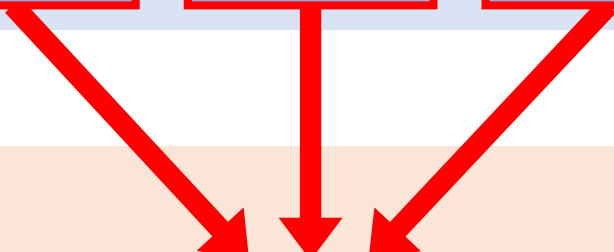
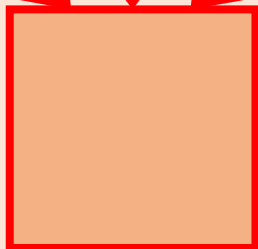
Klinik

Ätiopathogenese / Grunderkrankung

Histopathologie

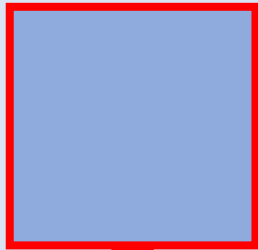


Klinik

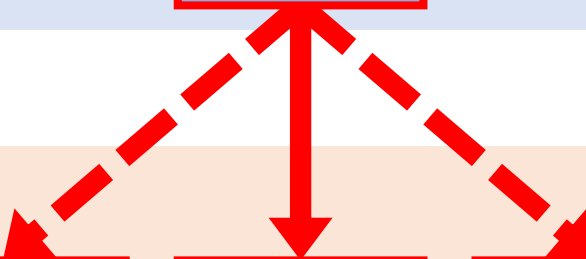
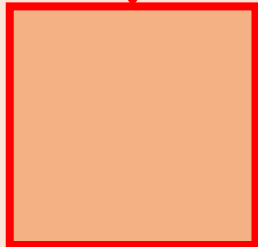
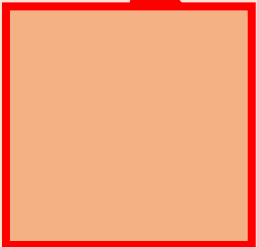


Ätiopathogenese / Grunderkrankung

Histopathologie



Klinik



Ätiopathogenese / Grunderkrankung



Histopathologie



Klinik

Nephrotisches Syndrom

Asymptomatische
Proteinurie

Asymptomatische
Mikrohämaturie

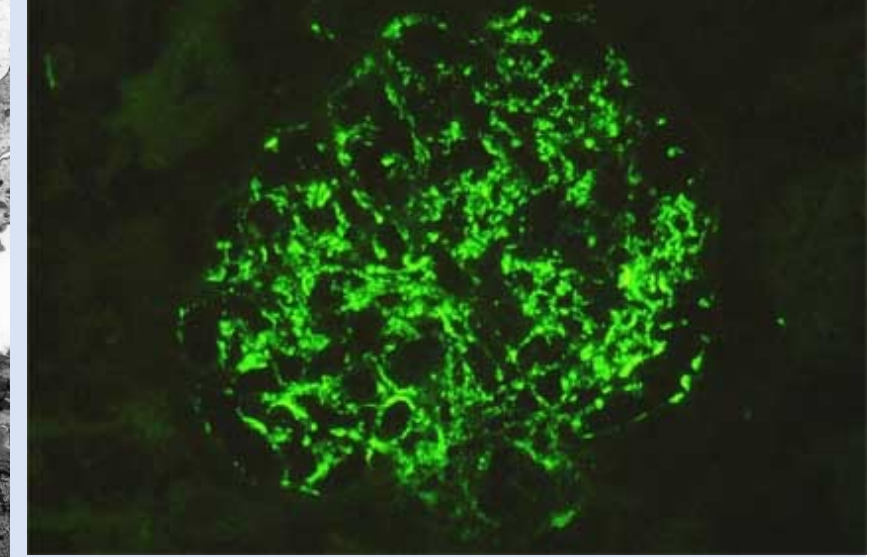
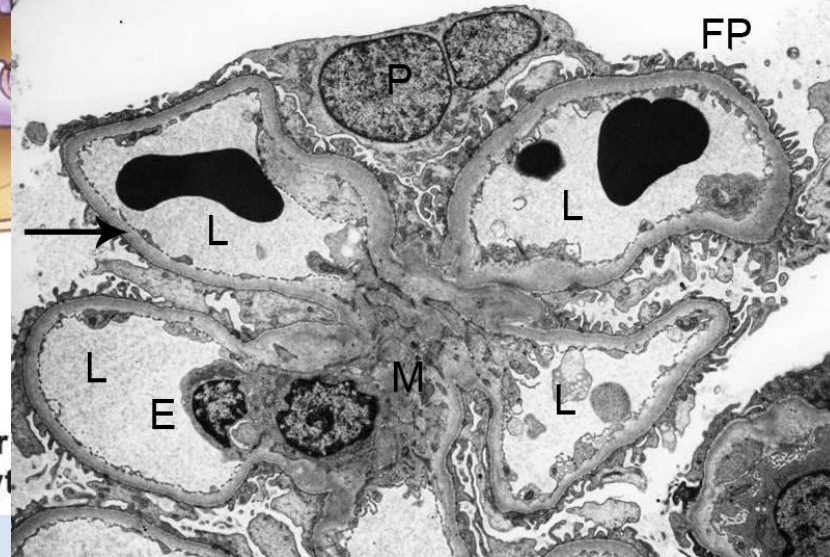
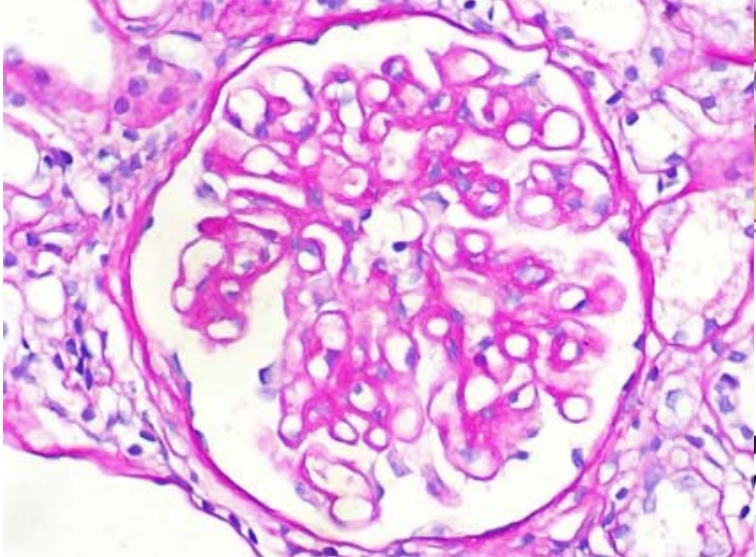
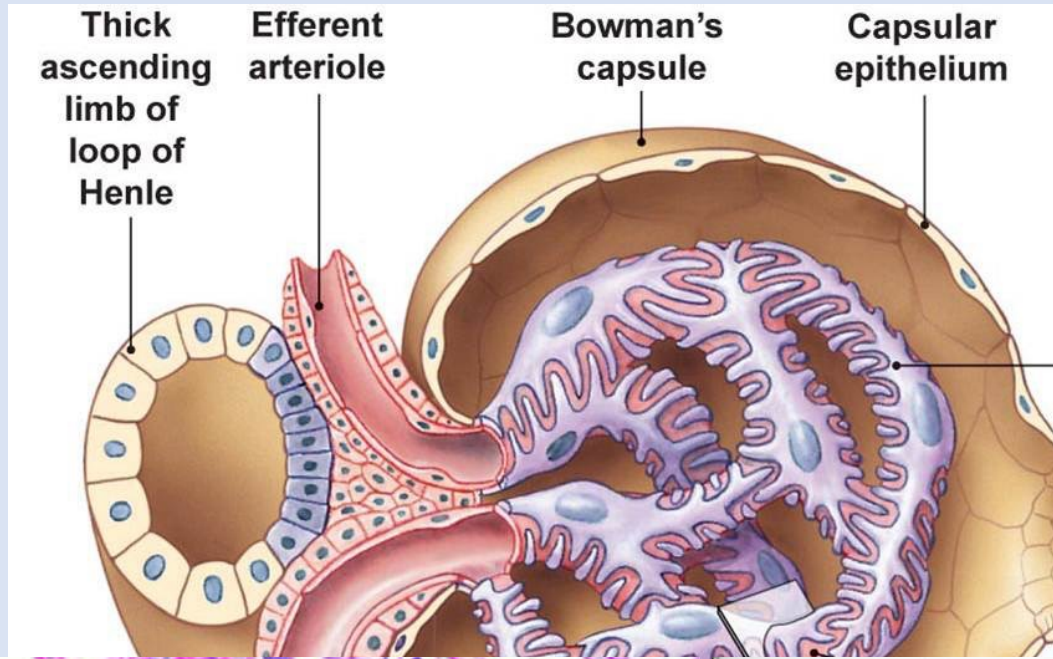
Nephritisches Syndrom

akute
GN

chronische
GN

RPGN

Histopathologie



Ätiopathogenese / Grunderkrankung

genetisch

maladaptiv
metabolisch

medikamentös
toxisch

Infekt-
assoziiert

autoimmune
System-
erkrankung

para-
neoplastisch

idiopathisch /
primär



Histopathologie

Minimal
change
Nephropathie

FSGS

Membranöse
Nephropathie

mesangial
proliferative
GN (inkl. IgAN)

membrano-
proliferative
GN

diffus
proliferative
GN

extrakapillär
proliferative
GN



Klinik

Nephrotisches Syndrom

Asymptomatische
Proteinurie

Asymptomatische
Mikrohämaturie

Nephritisches Syndrom

akute
GN

chronische
GN

RPGN

Fallvignette: 64-jähriger Patient

- Seit 3 Monaten progrediente Unterschenkelödeme
- Therapie mit Torasemid und Lisinopril bei Vd. a. Herzinsuffizienz
- Unauffällige Echokardiographie
- Unauffällige angiologische Abklärung

Spez. Gewicht	1.015
pH	5
Eiweiss	+++
Glucose	neg.
Ketone	neg.
Urobilinogen	neg.
Bilirubin	neg.
Blut	neg.
Lc	neg.

Blut:

Kreatinin	62 - 106	µmol/l	83
geschätzte GFR	>= 90	ml/min/1.73m ²	86 (1)
Albumin	32 - 46	g/l	28 L

Urin:

Protein		g/l	1.15
Protein/Kreatinin	< 11.3 mg/mm...		593.1 H

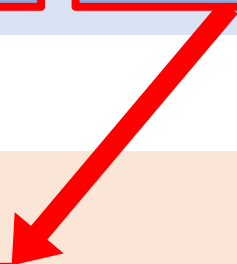
Ätiopathogenese / Grunderkrankung



Histopathologie

Diagnose

B 2015.4156: Nierenbiopsiezylinder mit membranöser Glomerulonephritis Stadium II



Klinik

Nephrotisches Syndrom

Asymptomatische
Proteinurie

Asymptomatische
Mikrohämaturie

Nephritisches Syndrom

akute
GN

chronische
GN

RPGN

Ätiopathogenese / Grunderkrankung

genetisch

maladaptiv
metabolisch

medikamentös
toxisch

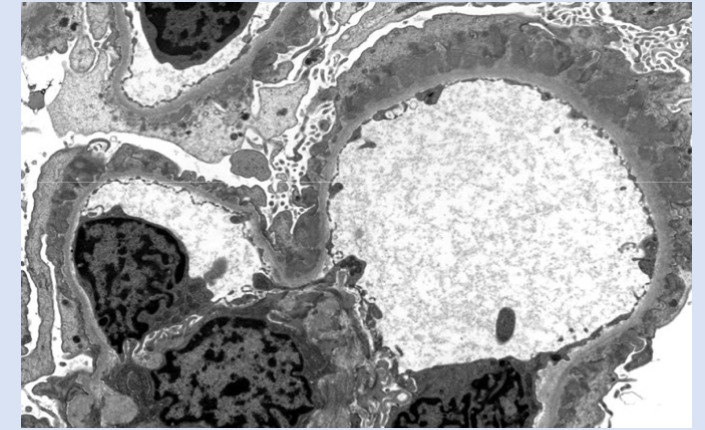
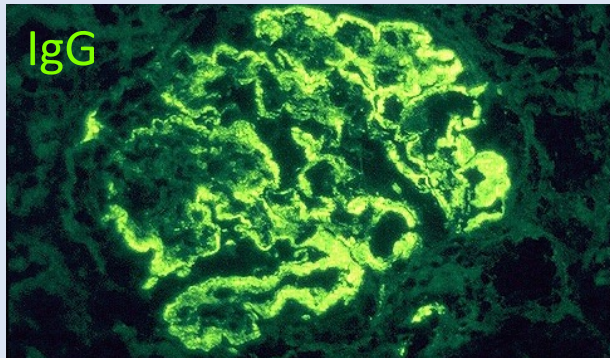
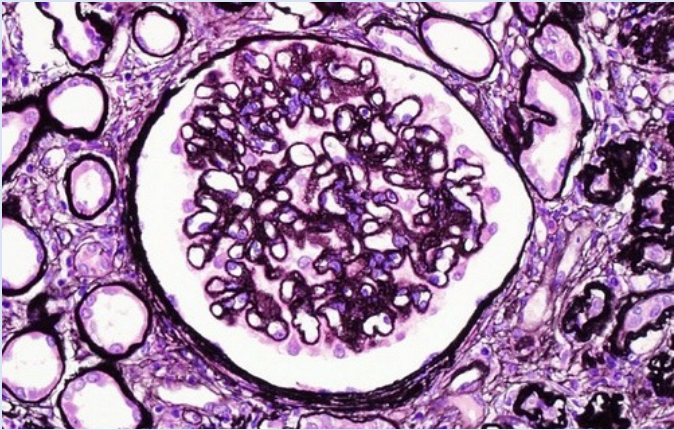
Infekt-
assoziiert

autoimmune
System-
erkrankung

para-
neoplastisch

idiopathisch /
primär

Membranöse Nephropathie



Nephrotisches Syndrom

Asymptomatische
Proteinurie

Asymptomatische
Mikrohämaturie

Nephritisches Syndrom

akute
GN

chronische
GN

RPGN

Klinik

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

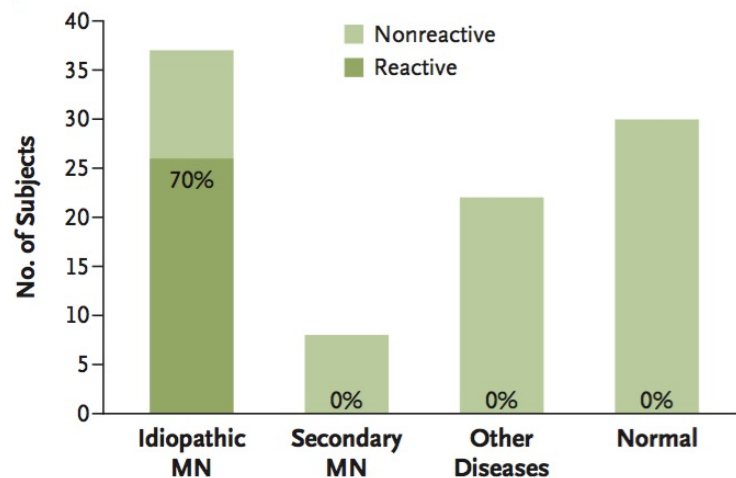
JULY 2, 2009

VOL. 361 NO. 1

M-Type Phospholipase A₂ Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy

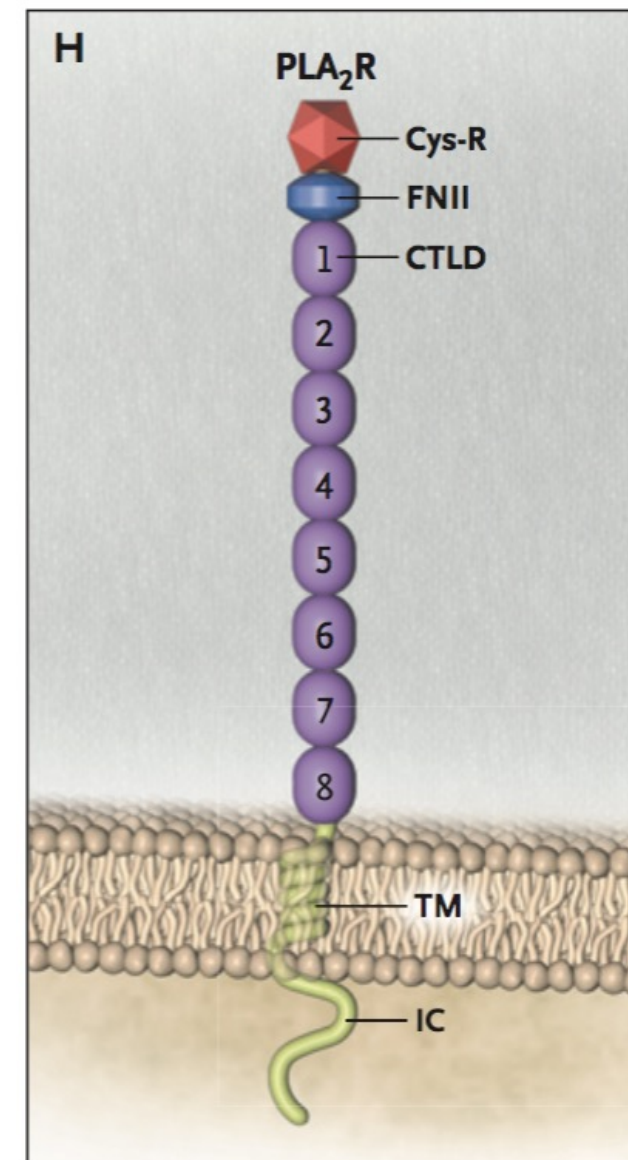
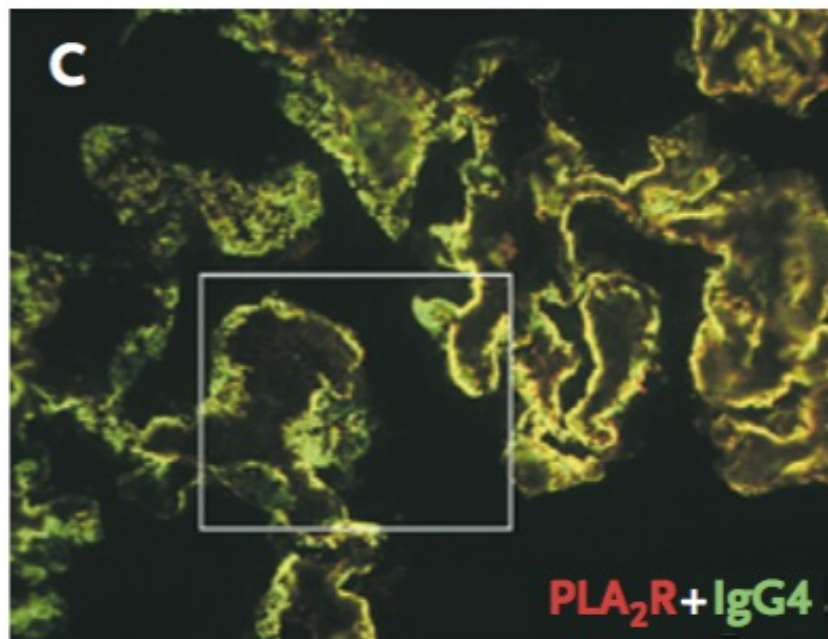
Laurence H. Beck, Jr., M.D., Ph.D., Ramon G.B. Bonegio, M.D., Gérard Lambeau, Ph.D., David M. Beck, B.A., David W. Powell, Ph.D., Timothy D. Cummins, M.S., Jon B. Klein, M.D., Ph.D., and David J. Salant, M.D.

B Reactivity to the 185-kD Protein



No. of Subjects

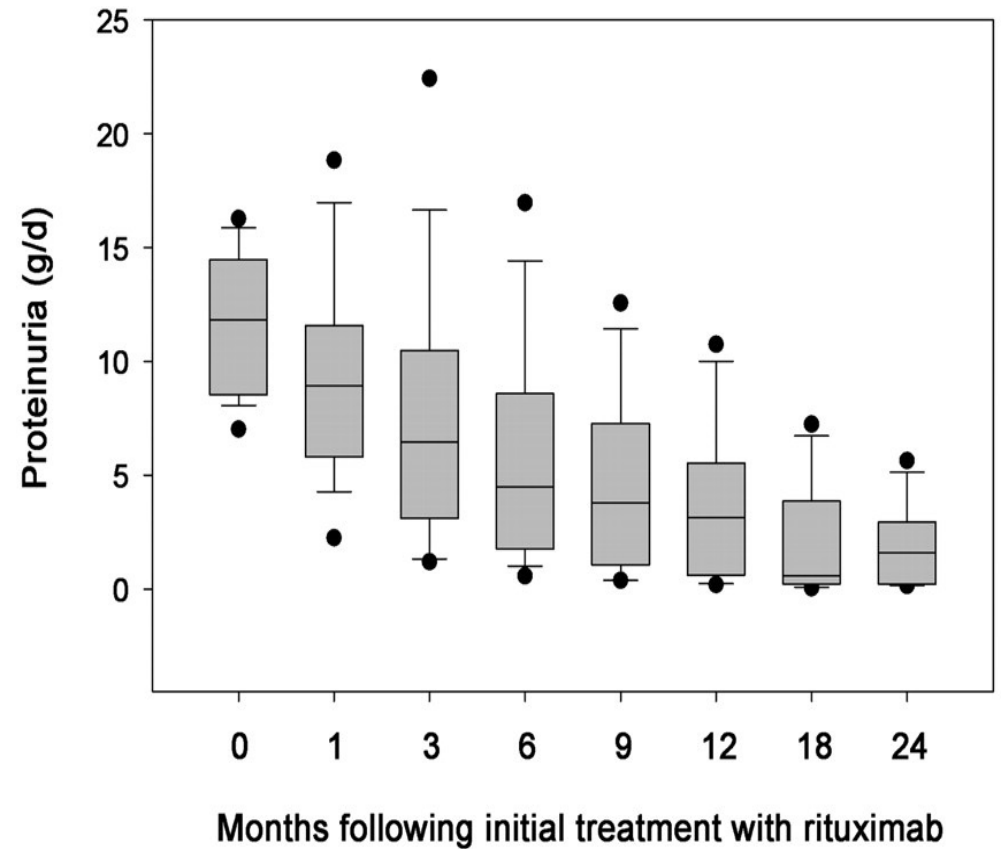
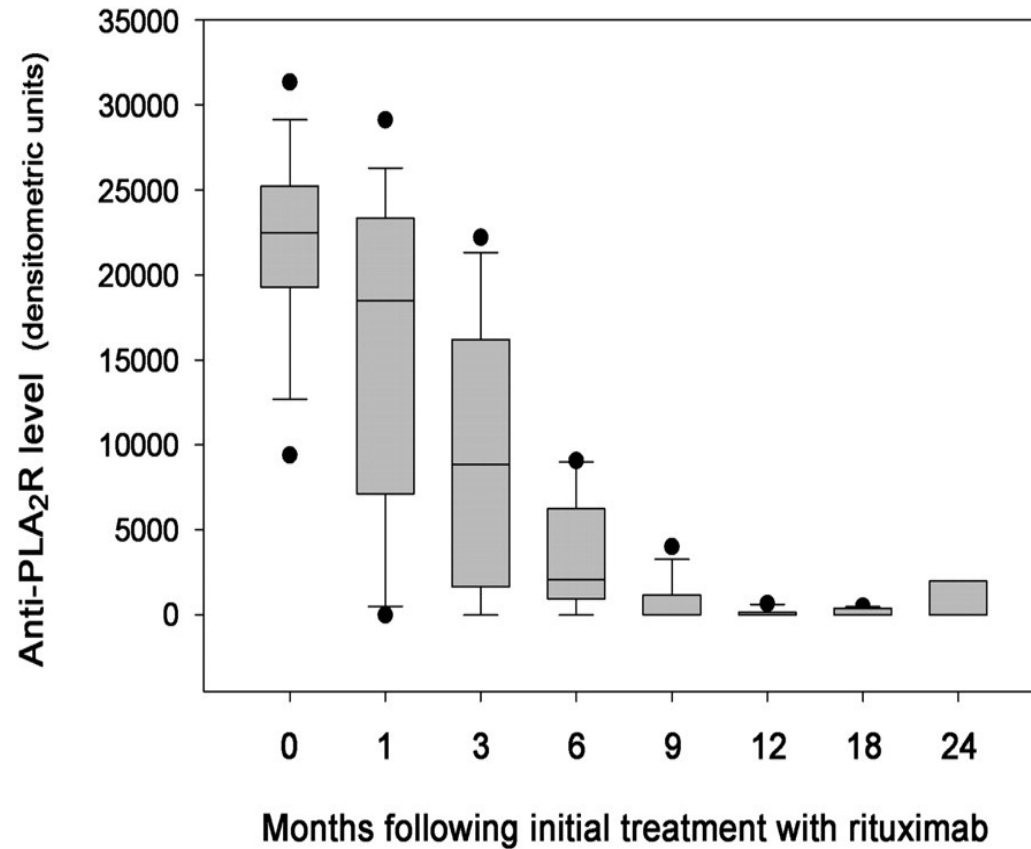
Reactive serum	26	0	0	0
Nonreactive serum	11	8	22	30



Membranöse Nephropathie

- Ätiologie
 - Ca. 75% primär (25% sekundär)
 - Ca. 75% aller primären MN anti-PLA2R-Ak-vermittelt
- Natürlicher Verlauf
 - Im Verlauf von 10 Jahren zu je ca. 1/3 spontane Remission / anhaltendes nephrotisches Syndrom / terminales Nierenversagen
- Therapie
 - Primär “konservativ“ (ACE-Hemmer / Sartan)
 - Bei hohem Risiko für Progression / schwerem nephrot. Sy. Immunsuppression:
 - Cyclophosphamid + Steroide
 - Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus)
 - Rituximab

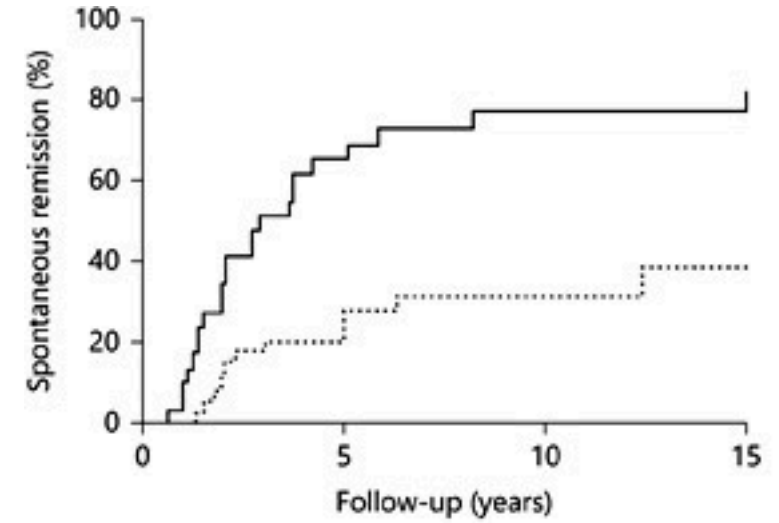
PLA2R-Antikörper und Proteinurie: zeitliche Dynamik unter Therapie



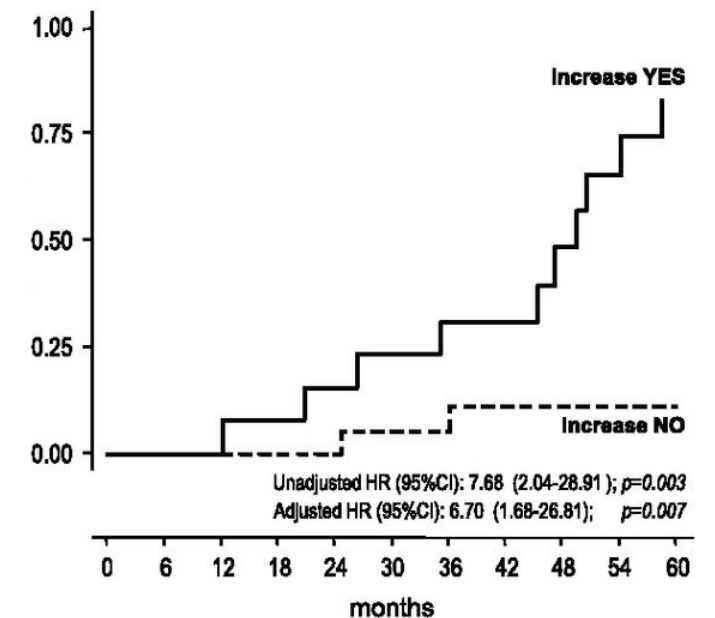
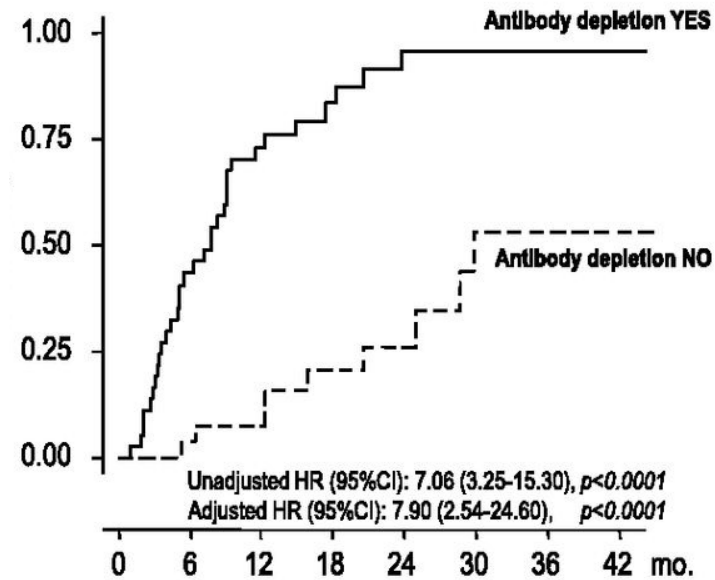
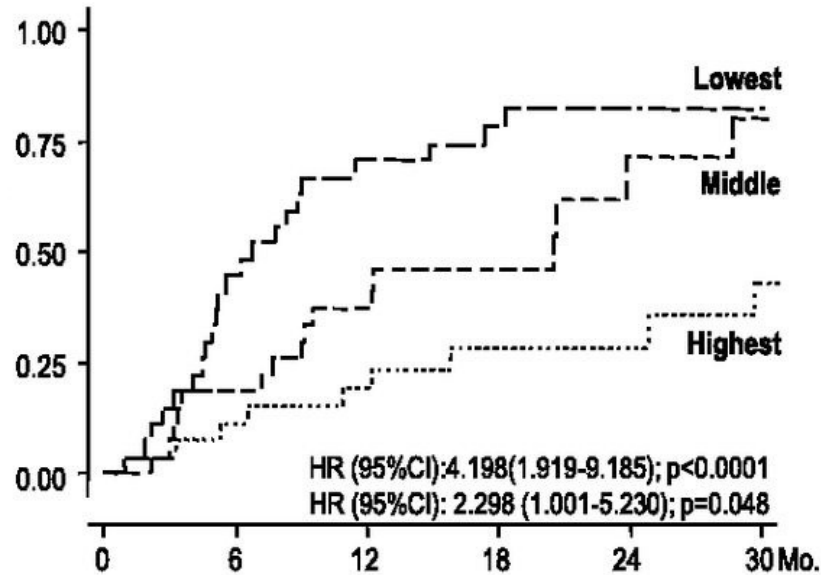
Spontane Remission viel häufiger bei tiefem anti-PLA2R-Titer

Therapieerfolg (Rituximab) hängt vom PLA2R-Titer vor Therapie sowie dem Titer-Verlauf unter Therapie ab

Meist geht einem Rezidiv ein erneuter Titer-Anstieg voraus



Timmermans, AJN 2015



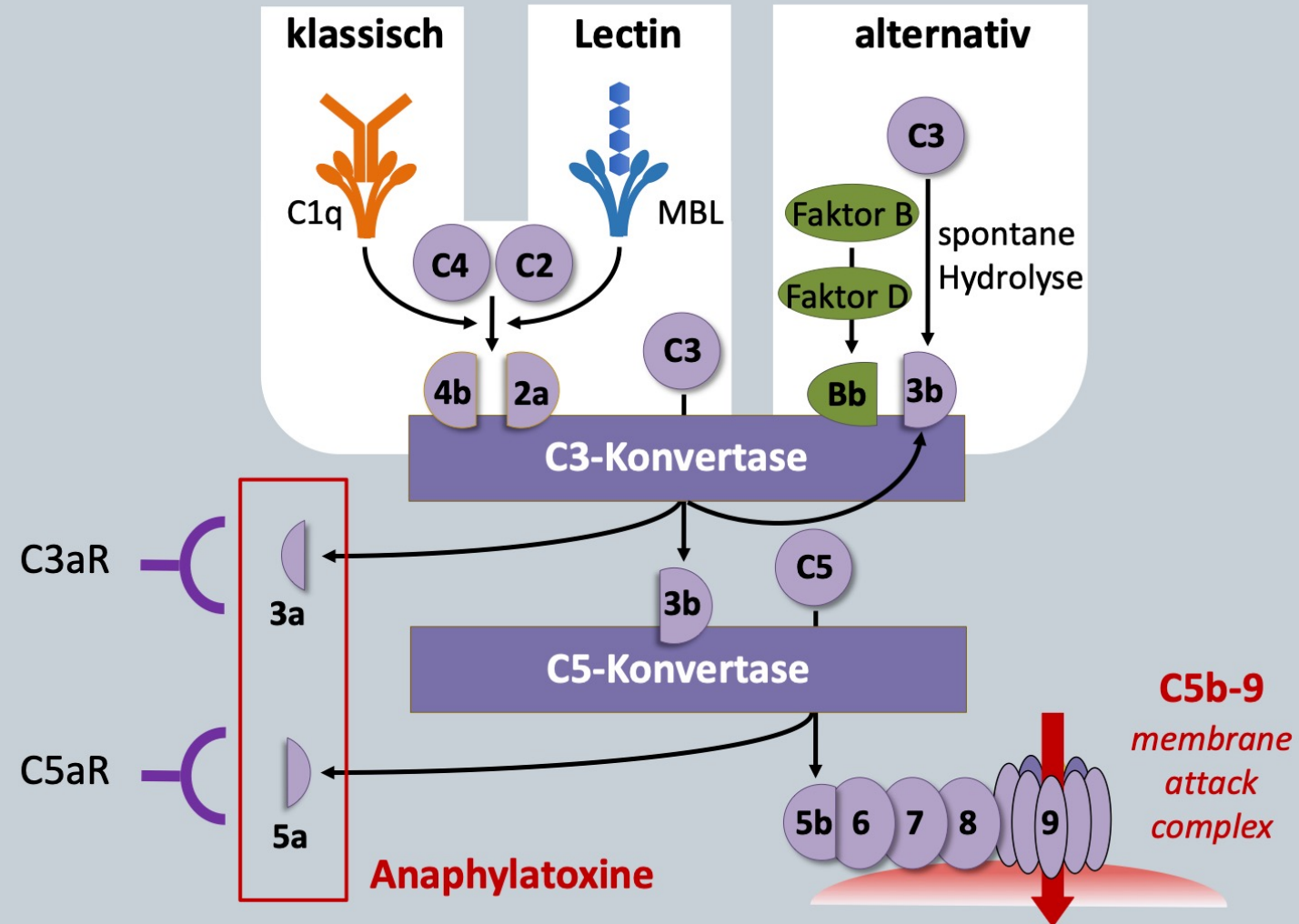
Ruggenti, JASN 2015

PLA2R-Antikörper: klinische Implikationen

- Können eine membranöse Nephropathie als primär definieren (Suche nach Ursachen einer sekundären MN entfällt)
- Können mitunter die Nierenbiopsie ersetzen (Sensitivität ca. 75%, Spezifität 99% für primäre MN)
- Titer hat prognostische Aussagekraft und unterstützt therapeutische Entscheide („Biomarker“):
 - Beginn Immunsuppression vs. Verlaufsbeobachtung unter ACEI / ARB
 - Dauer Immunsuppression; Zweittherapie bei Therapieresistenz?
 - ggf. früherer Wiederbeginn Immunsuppression / erneute Rituximab-Gabe bei starkem Titeranstieg?

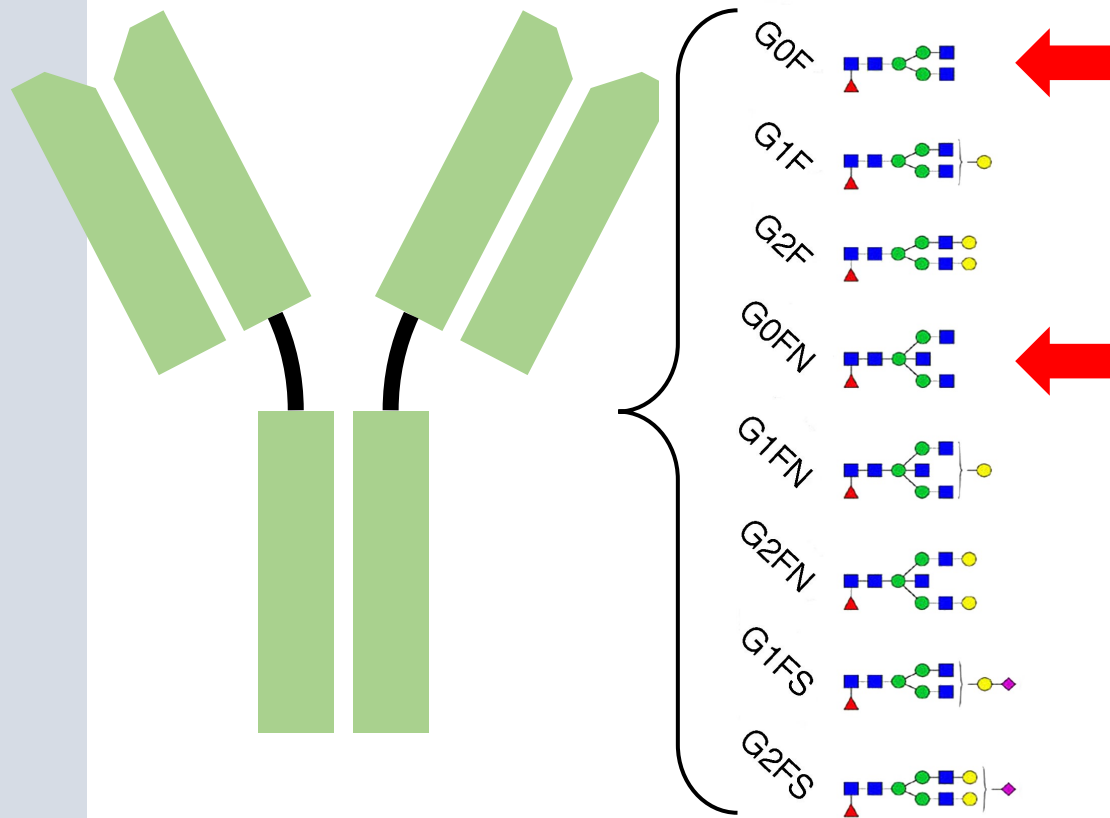
Wie führen PLA2R-Autoantikörper zu glomerulärer Schädigung und Proteinurie?

- In Biops
- Anti-PLA
- IgG4 ist

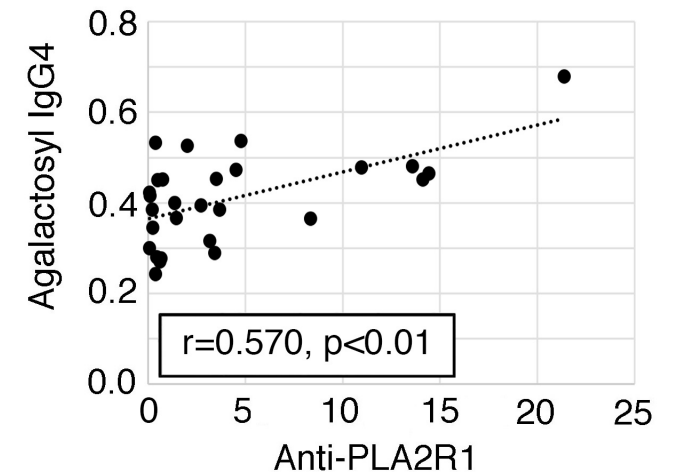
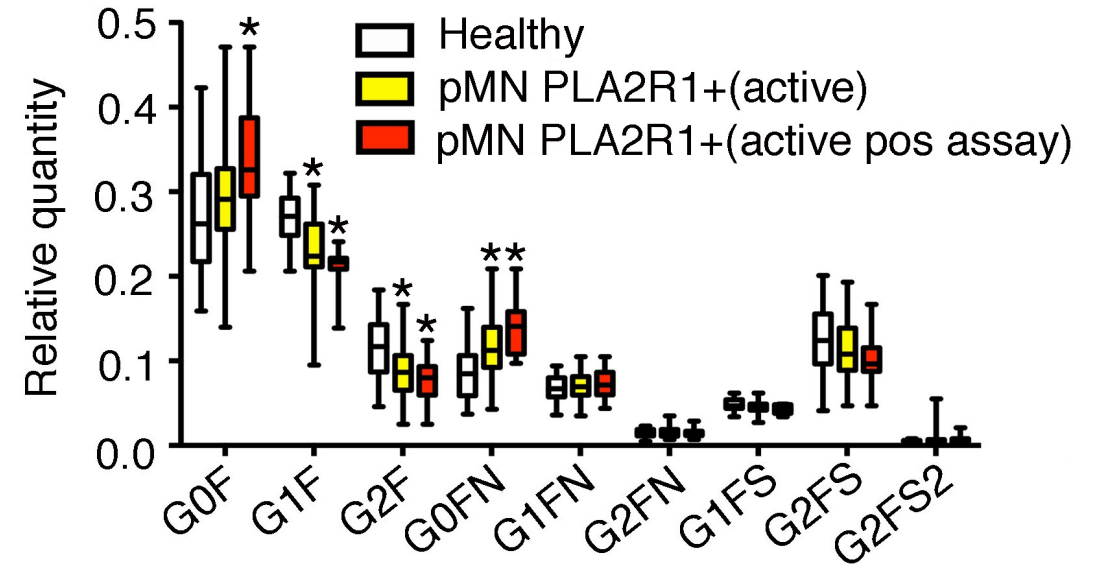


ablagerungen

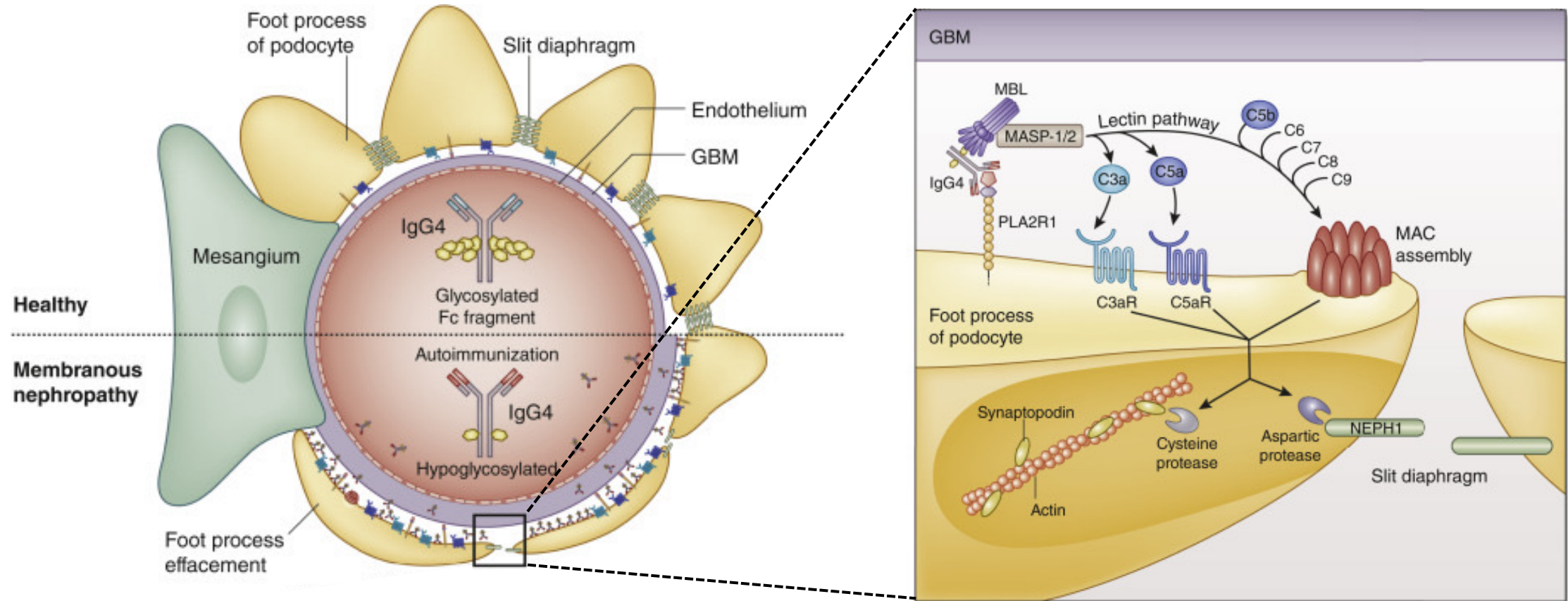
Wie führen PLA2R-Autoantikörper zu glomerulärer Schädigung und Proteinurie?



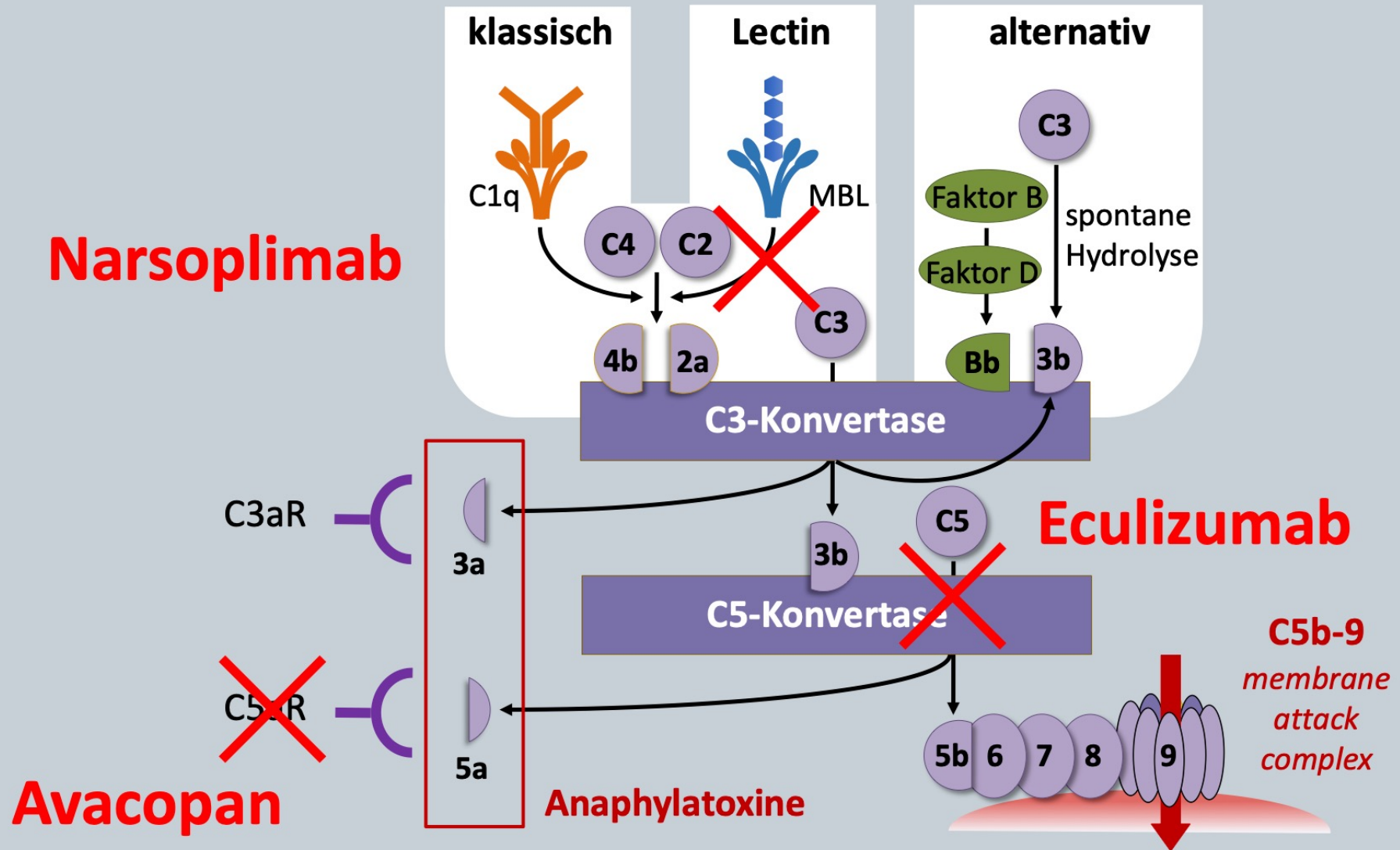
Haddad et al., JCI 2021



Wie führen PLA2R-Autoantikörper zu glomerulärer Schädigung und Proteinurie?



Therapeutische Implikationen...?



Fallvignette: 19-jährige Patientin

- Seit 2 Wochen progrediente Unterschenkelödeme

Kreatinin	(III) 44 - 80	µmol/l	155 H
eGFR CKD-EPI	>= 90	ml/min/1.73m ²	42 L (6)
Albumin	35 - 52	g/l	23 L

Spez. Gewicht			1.015
pH	5.0 - 7.0		8 H
Leukocyten	bis 20	Lc/µl	neg
Nitrit			neg
Albumin (Empf.: 0.25)		g/l	5 H
Glucose (Empf.: 2.2)		mmol/l	norm
Ketone (Empf.: 1.5)		mmol/l	neg
Bilirubin (Empf.:17)		µmol/l	neg
Urobilinogen(Empf.:17)		µmol/l	norm
Haemoglobin	bis 10	Ec/µl	250 H
Erythrocyten	bis 2	/Ges.	m'haft H
Leukocyten	bis 4	/Ges.	5-10 H
Albumin im Urin	< 20	mg/l	2257.00 H
Albumin/Krea im Urin	< 2.26	mg/mmol Krea	1020.8 H
Protein		g/l	3.40
Protein/Kreatinin	< 11.3	mg/mmol	1537.8 H

Ätiopathogenese / Grunderkrankung



Diagnose

Nierenbiopsiezylinder: Glomerulonephritis mit membranoproliferativem Muster und extrakapillären Proliferaten, vereinbar mit membranoproliferativer Glomerulonephritis mit Immunkomplexen (siehe Text). Zeichen einer akuten tubulären Schädigung.

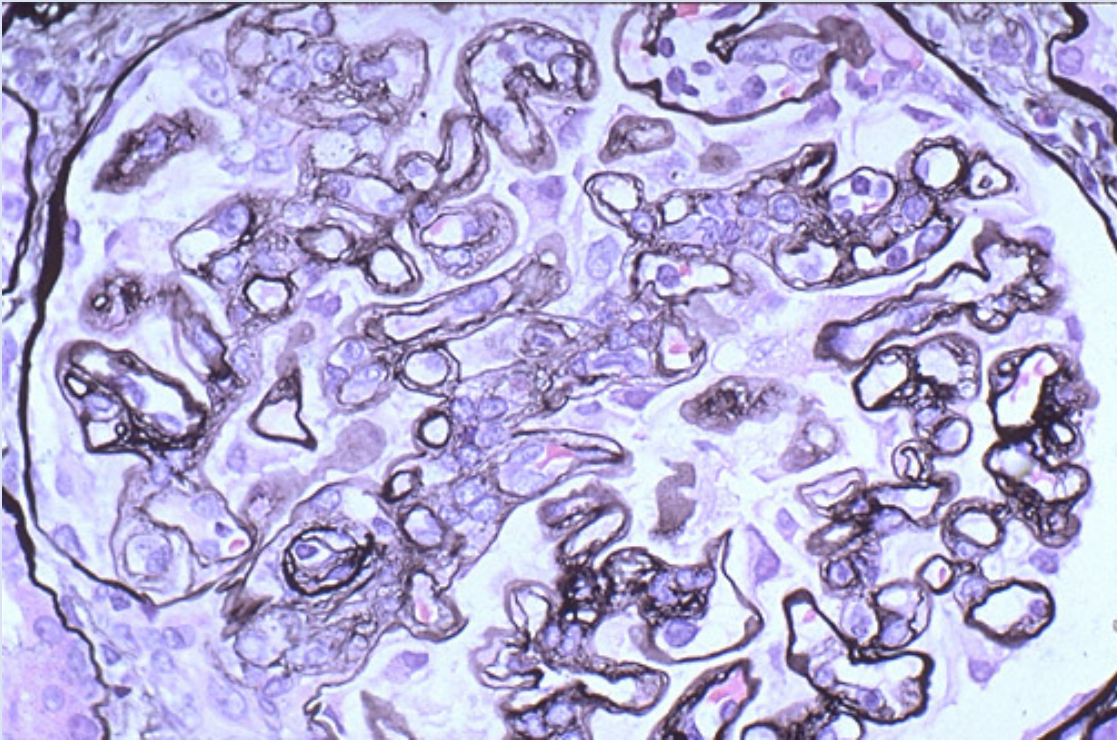


Klinik

Nephritisch-nephrotisches Syndrom

Ätiopathogenese / Grunderkrankung

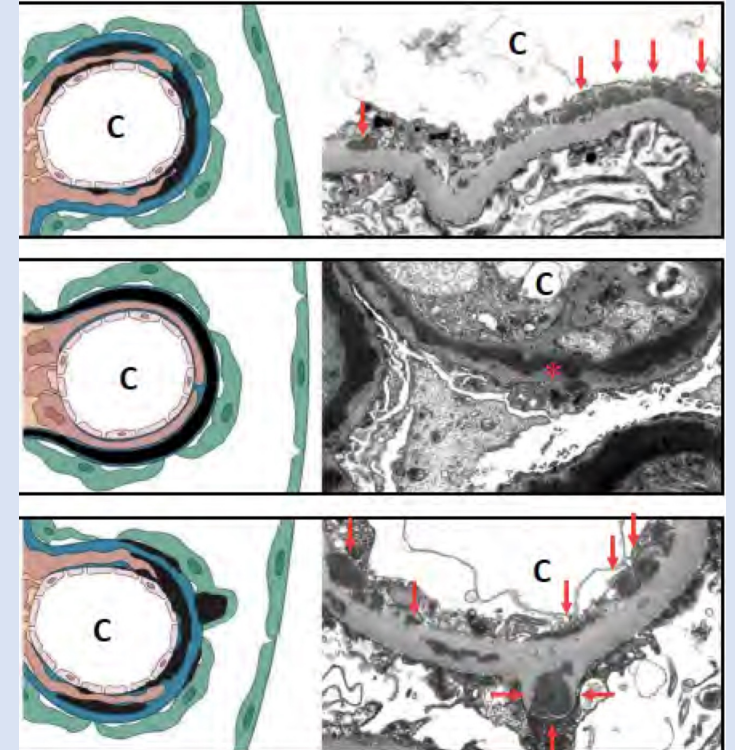
MPGN: traditionelle morphologische Einteilung anhand Elektronenmikroskopie



Typ I:
subendotheliale
Depots

Typ II:
intramembranöse
Depots

Typ III: subendo- +
subepitheliale
Depots



Klinik

Ätiopathogenese / Grunderkrankung

Immunkomplex-vermittelt:

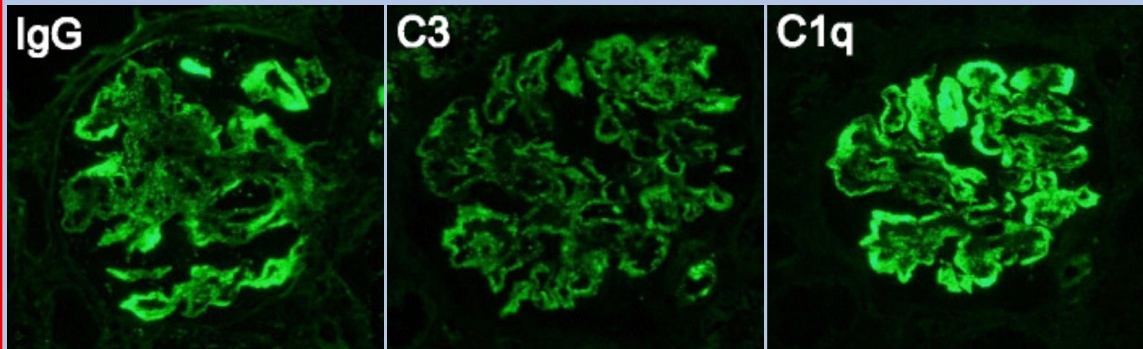
- Chronische Infektionen
- Autoimmunerkrankungen (SLE, Sjögren)

Aktivierung des alternativen Komplementwegs:

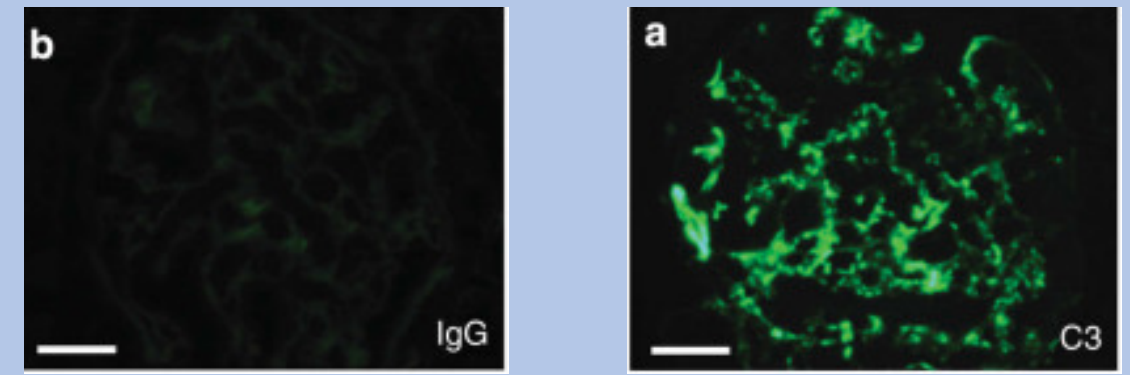
- Genetische Defekte
- Autoantikörper
- Paraprotein

MPGN: neue Einteilung anhand Immunfluoreszenz

Immunkomplex-vermittelt



C3-Glomerulonephritis



Klinik

Fallvignette: 19-jährige Patientin

- **PA: Posthämorrhagischer Hydrocephalus**
 - Frühgeburt in der 26. SSW
 - St. n. Peritonitis bei VP-Shunt 2012
 - St. n. Laparoskopie und Begleit Appendektomie
 - St. n. externer Liquor-Shuntableitung 04.-17.05.2012
 - Shuntwechsel auf VA-Shunt rechts, Codman Hakim Ventil
- **Verlauf:**
 - LP: nur leicht erhöhtes Protein, normale Zellzahl
 - Dennoch Entfernung des Shuntes mit Nachweis von *Moraxella osloensis* und *cutibacterium acnes* in den intraoperativ entnommenen Kulturen
 - Antibiotische Therapie mit Ceftriaxon, danach Beginn Steroide
 - Weitestgehende Erholung innerhalb von 4 Monaten
- **Beurteilung: Shuntnephritis**

Fallvignette: 63-jährige Patientin

- Seit 3 Wochen progrediente Müdigkeit, Myalgien und Arthralgien
- Seit 3 Monaten Rhinitis, Husten, Konjunktivitis

Kreatinin	44 - 80	µmol/l	458 H	Spez. Gewicht			1.005
eGFR CKD-EPI	>= 90	ml/min/1.73m ²	8 (1)	pH	5.0 - 7.0		6.5
Harnsäure	150 - 350	µmol/l	383 H	Leukocyten	bis 20	Lc/µl	500 H
C-reaktives Protein	< 5	mg/l	21 H	Nitrit			neg
				Albumin (Empf.: 0.25)		g/l	0.75 H
				Glucose (Empf.: 2.2)		mmol/l	norm
				Ketone (Empf.: 1.5)		mmol/l	neg
				Bilirubin (Empf.:17)		µmol/l	neg
				Urobilinogen(Empf.:17)		µmol/l	norm
				Haemoglobin	bis 10	Ec/µl	250 H
				Erythrocyten	bis 4	/Ges.	>40 H
				Leukocyten	bis 4	/Ges.	31-40 H
				Albumin im Urin	< 20	mg/l	458.7 H
				Albumin/Krea im Urin	< 2.26	mg/mmol Krea	116.2 H
				Protein		g/l	0.67
				Protein/Kreatinin	< 11.3	mg/mmol	169.7 H

Ätiopathogenese / Grunderkrankung

ANCA-Vaskulitis

- MPO- / PR3-ANCA
- MPA / GPA / EGPA / renal limitiert

ANCA (IIF)	
ANCA (Titer)	640
MPO-ANCA sens.	70+
PR3-ANCA sens.	0



B 2016.36853: Nierenbiopsiezylinder mit diffus extrakapillär proliferativer, nekrotisierender und sklerosierender Glomerulonephritis, vereinbar ANCA-assoziiierter Glomerulonephritis. Herdförmige interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie. Mässige Arterioloehyalinose und Intimafibrose und Elastose von Arterien. Siehe Text.



Klinik

Nephrotisches Syndrom

Asymptomatische
Proteinurie

Asymptomatische
Mikrohämaturie

Nephritisches Syndrom

akute
GN

chronische
GN

RPGN

Ätiopathogenese / Grunderkrankung

ANCA-Vaskulitis

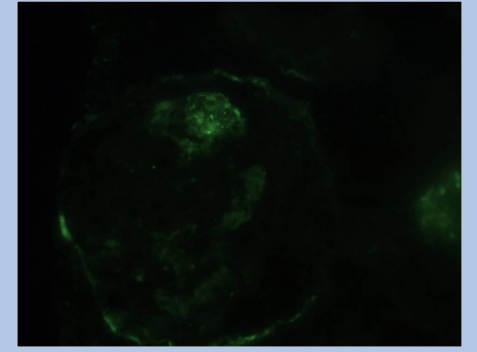
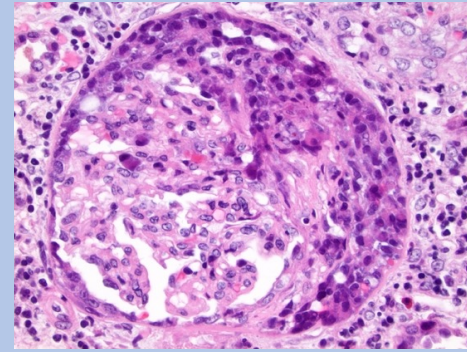
- MPO- / PR3-ANCA
- MPA / GPA / EGPA / renal limitiert

ANCA (IIF)	
ANCA (Titer)	640
MPO-ANCA sens.	70+
PR3-ANCA sens.	0

Extracapillär-proliferative GN:

- Immunkomplex-vermittelt
- anti-GBM-Ak
- pauci-immun (ANCA)

*Pauci-immune
extracapillär-
proliferative
GN*



Klinik

Nephrotisches Syndrom

Asymptomatische
Proteinurie

Asymptomatische
Mikrohämaturie

Nephritisches Syndrom

akute
GN

chronische
GN

RPGN

Management ANCA-Vaskulitis



Remissionsinduktion

Cyclophosphamid

Rituximab

Remissionserhaltung

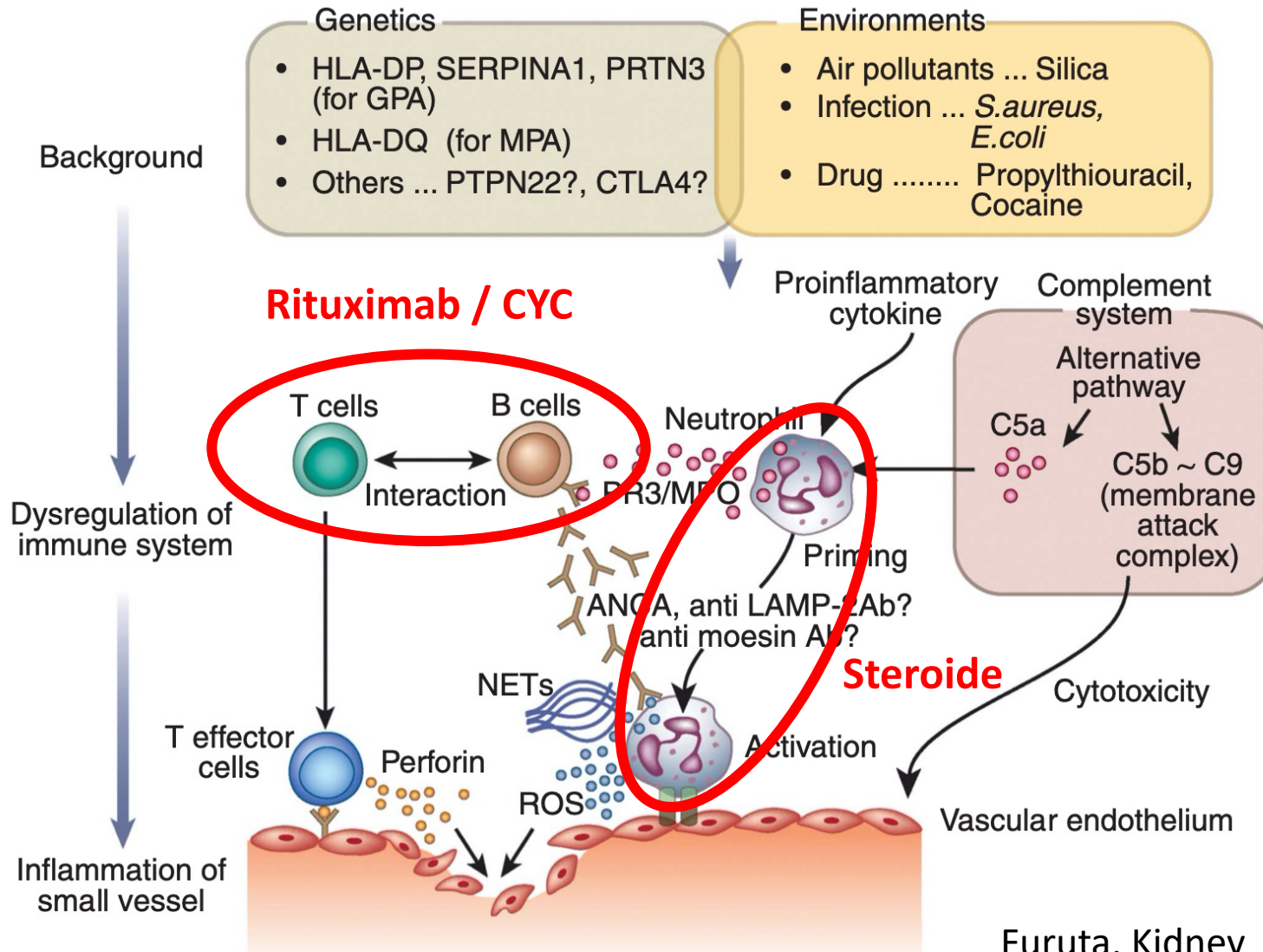
Azathioprin / MTX / MMF

Rituximab

Wahl der Immunsuppressiva und Dauer je nach Rezidivrisiko, Gewichtung der Nebenwirkungen und Verlauf ANCA-Titer

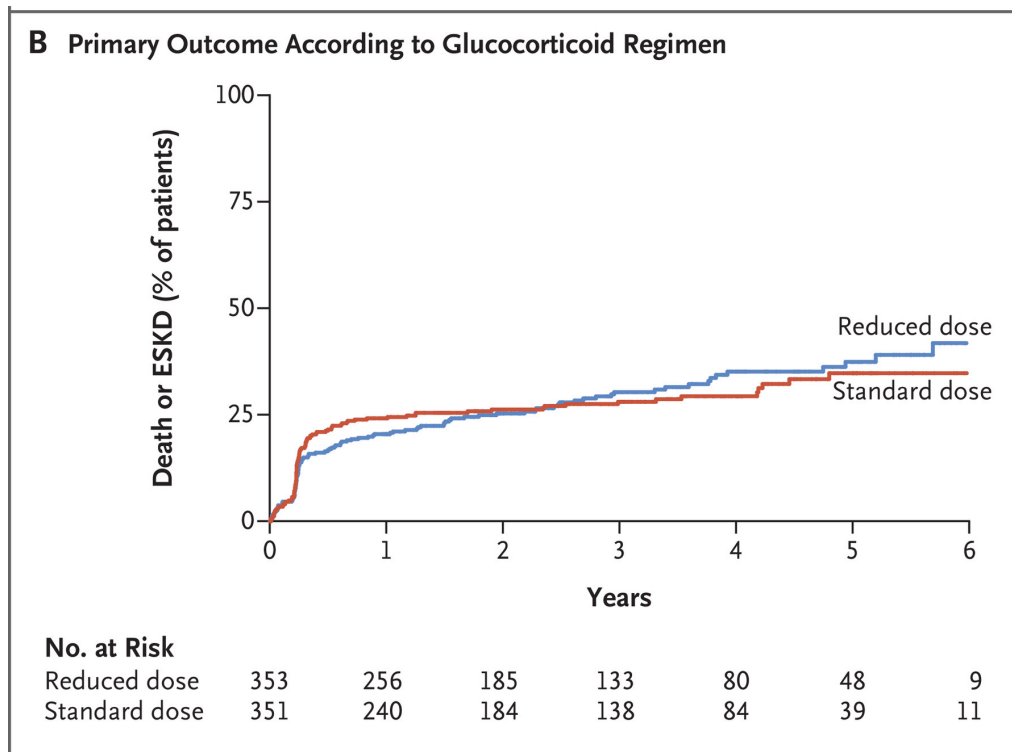
Steroide

Management ANCA-Vaskulitis

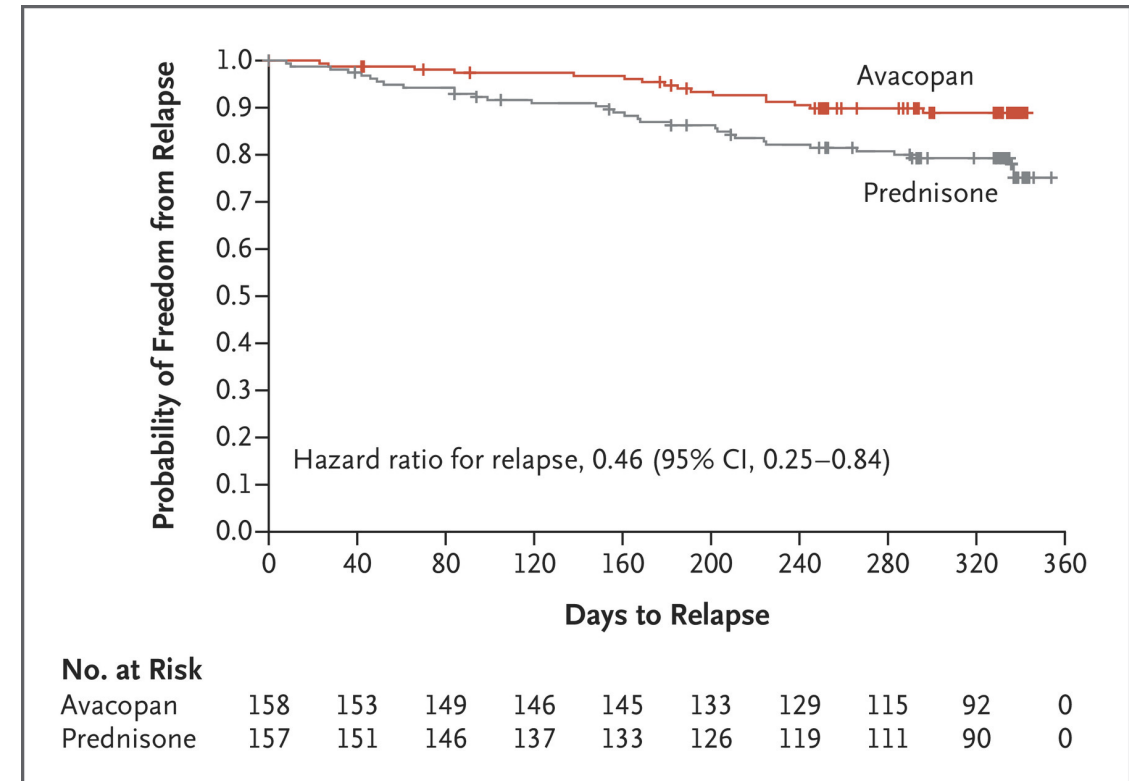


Steroide bei ANCA-Vaskulitis

PEXIVAS (Walsh, NEJM 2020):



ADVOCAT (Jayne, NEJM 2021):



End Point

Primary end points

Remission at wk 26 — no. (%)[†]

Avacopan (N=166)

Prednisone (N=164)

Difference (95% CI)

120 (72.3)

115 (70.1)

3.4 (–6.0 to 12.8)^{‡§}

Sustained remission at wk 52 — no. (%)[¶]

109 (65.7)

90 (54.9)

12.5 (2.6 to 22.3)^{‡||}

Zusammenfassung / Take home messages

- Orientierungshilfe Glomerulonephritis: 3 Ebenen
 - Ätiopathogenese / Grunderkrankung
 - Histopathologie
 - Klinisches Syndrom
- Wachsendes molekulares / mechanistisches Verständnis erlaubt zielgerichtete und individualisierte Therapie
- Komplementsystem als zentraler Mechanismus und Angriffspunkt für die Therapie
- Membranöse Nephropathie: Management revolutioniert durch PLA2R-Antikörper als diagnostischer und prognostischer Test
- Essentials für die Klinik:
 - Bilaterale Ödeme → Urinstatus (nephrotisches Syndrom?)
 - Proteinurie + Mikrohämaturie + GFR↓ = nephritisches Syndrom → rasche Abklärung!

Danke für die Aufmerksamkeit!

andreas.kistler@stgag.ch