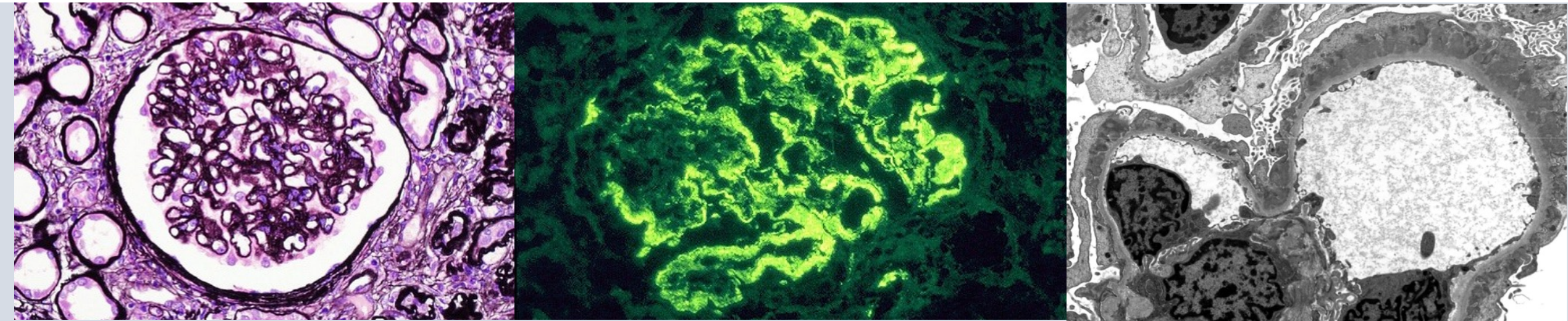


Membranöse Nephropathie



Andreas Kistler
Kantonsspital Frauenfeld

Fallvignette

Eine 67-jährige Patientin wird hausärztlich zugewiesen wegen progredienter Ödeme seit einem Monat und 4+ Proteinurie im Streifentest. Keine Vorerkrankungen, bisher keine Medikamente. St. n. Nikotin 20 py, Vorsorgekoloskopien mit 51 u 62 Jahren blande.

Status:

1.64m, 76 kg

128/74 mmHg, P72

Labor Blut:

eGFR 72ml/min/1.73m²

Albumin 24 g/l

Urin:

Proteinurie 6.8g/d

Sediment blande

Wie klären Sie ab?

- a) Serologien (HBV, HCV, HIV, ANA); Biopsie planen
- b) Serologien (HBV, HCV, HIV, ANA, PLA2R); Biopsie je nach Ergebnis
- c) Serologien (HBV, HCV, HIV, ANA, PLA2R, THSD7A); Biopsie je nach Ergebnis

Brauchen wir für die Diagnose einer pMN
noch eine Biopsie?

Performance von PLA2R-Ak als diagnostischer Test für pMN

- Sensitivität: 60-80% für primäre MN

Lu, PLOS On2 2014; Dai, Sci Rep 2015; Li, Front Med 2018

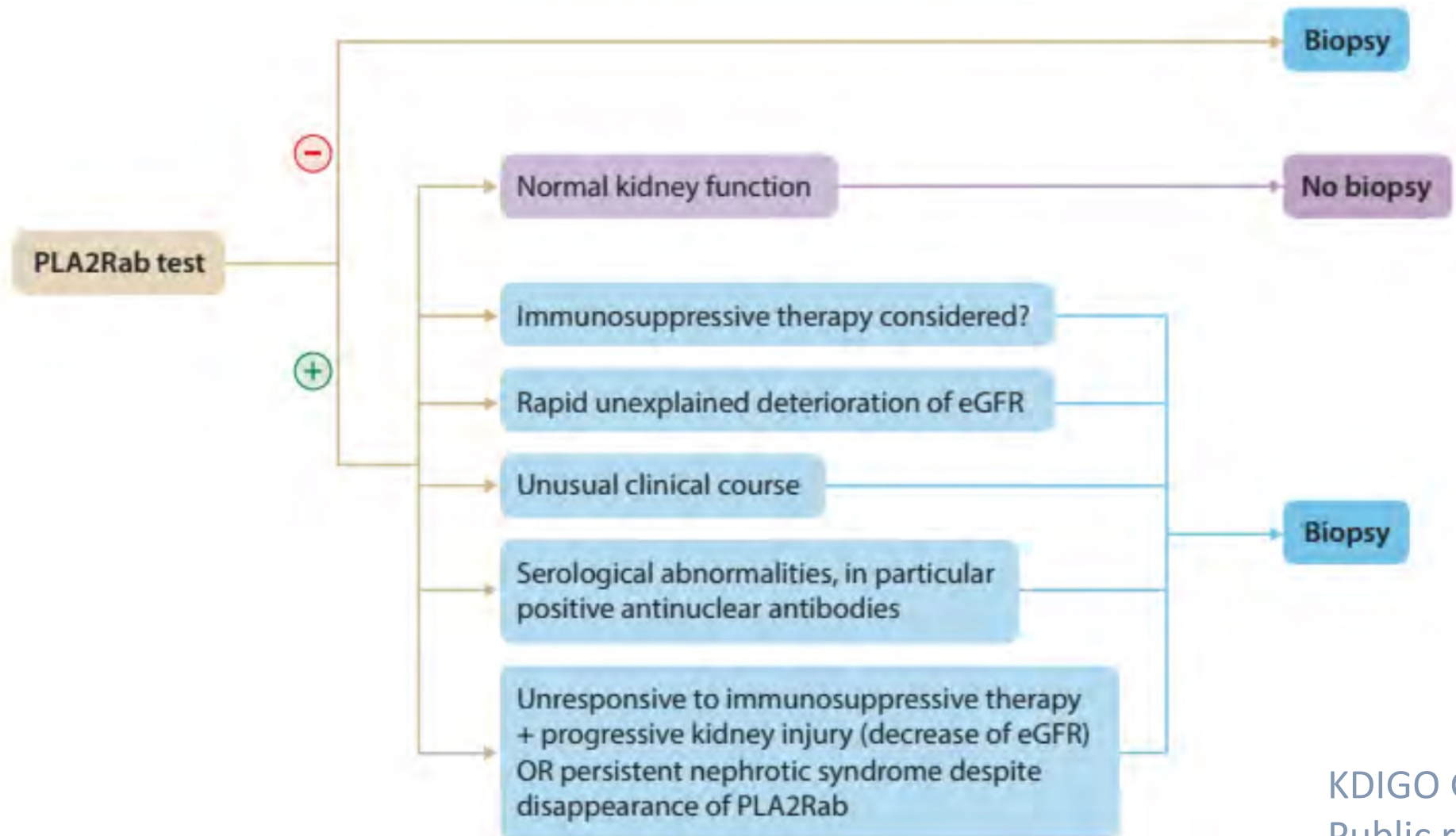
- Spezifität

- 100% gegenüber gesunden Kontrollen
- >99% gegenüber anderen glomerulären Erkrankungen

Brauchen wir für die Diagnose einer pMN noch eine Biopsie?

- Bobart, *Kidney Int* 2019:
 - PLA2R-Ak in 838 Pat getestet, 143 positiv, 7 Tpl, 4 nicht biopsiert -> 132
 - 97 ohne mögliche sekundäre Ursache
 - GFR >60: 2/60 mit zusätzlicher histologischer Diagnose (FSGS und DNP)
 - GFR <60: 5/37 mit zusätzlicher histologischer Diagnose (AIN, DNP, ATN, FSGS, crescentic GN)
- Wiech, *Modern Path* 2019:
 - 12/194 PLA2R-positive MN Pat hatten histologisch eine zusätzliche Diagnose in der Histologie (5 interstitielle Nephritis, 5 DNP, 2 IgAN)
 - eGFR signifikant tiefer in Pat mit zusätzlicher Diagnose

Brauchen wir für die Diagnose einer pMN noch eine Biopsie?



Fallvignette

Eine 67-jährige Patientin wird hausärztlich zugewiesen wegen progredienter Ödeme seit einem Monat und 4+ Proteinurie im Streifentest. Keine Vorerkrankungen, bisher keine Medikamente. St. n. Nikotin 20 py, Vorsorgekoloskopien mit 51 u 62 Jahren blande.

Status:

1.64m, 76 kg

128/74 mmHg, P72

Labor Blut:

eGFR 72 ml/min/1.73m²

Albumin 24 g/l

Urin:

Proteinurie 6.8g/d

Sediment blande

Wie klären Sie ab?

a) Serologien (HBV, HCV, HIV, ANA); Biopsie planen

b) Serologien (HBV, HCV, HIV, ANA, PLA2R); Biopsie je nach Ergebnis

c) Serologien (HBV, HCV, HIV, ANA, PLA2R, THSD7A); Biopsie je nach Ergebnis

Fallvignette

Szenario A

Der anti-PLA2R-Titer beträgt 1:640.

Wie klären Sie weiter ab (Szenario A)?

- a) Routine-Vorsorge (Mammographie und PAP) empfehlen
- b) Routine-Vorsorge empfehlen, Rx Thorax
- c) Routine-Vorsorge empfehlen, Rx Thorax, Koloskopie vorziehen
- d) Routine-Vorsorge empfehlen, Rx Thorax, Koloskopie, Sono Abdomen
- e) Routine-Vorsorge empfehlen, Koloskopie, CT Thorax und Abdomen

Fallvignette

Szenario A

Der anti-PLA2R-Titer beträgt 1:640.

Szenario B

Die PLA2R-Ak waren negativ. Die Biopsie zeigt eine membranöse Nephropathie ohne histologische Zeichen einer sekundären Genese. Die THSD7A-Antikörper sind positiv mit 1:320

Wie klären Sie weiter ab (Szenario B)?

- a) Routine-Vorsorge (Mammographie und PAP) empfehlen
- b) Routine-Vorsorge empfehlen, Rx Thorax
- c) Routine-Vorsorge empfehlen, Rx Thorax, Koloskopie vorziehen
- d) Routine-Vorsorge empfehlen, Rx Thorax, Koloskopie, Sono Abdomen
- e) Routine-Vorsorge empfehlen, Koloskopie, CT Thorax und Abdomen

Performance von PLA2R-Ak als diagnostischer Test für pMN

- Sensitivität: 60-80% für primäre MN
Lu, PLOS On2 2014; Dai, Sci Rep 2015; Li, Front Med 2018
- Spezifität: abhängig von der Kontroll-/Gesamtpopulation!
 - 100% gegenüber gesunden Kontrollen
 - >99% gegenüber anderen glomerulären Erkrankungen
 - Gegenüber sekundärer MN etwas variabel...

Secondary cause	Number tested	PLA2R pos	Spec for pMN
LN V	40	1	0.98
Tumor	23	5	0.79
HBV	30	4	0.87

Daten aus 8 Studien (aus Metaanalyse von Dai et al. Sci Rep 2015)

PLA2R und Ausschluss sekundäre MN...

	Number of patients	PLA2R	
		Biopsy	Serum
iMN	13	+	+
	3	+	-
	1	-	+
	3	-	-
iMN relapse or PP	4	+	+
	3	+	-
	1	-	-
Secondary MN	HepB1	+	+
	HepB2	+	-
	Sarc 1	+	+

PP, persistent proteinuria; HepB, hepatitis B; Sarc, sarcoidosis.

Svoboda, NDT 2013

	Number	Renal PLA ₂ R(+)
Idiopathic MN	102	86 (84%)
Secondary MN		
HBV-MN	39	25 (64%)
LN-V ^a	38	1 (2.6%)
Non-MN diseases		
IgA	24	0
MCD	8	0
FSGS	8	0
HBV-GN ^b	17	0
Non-V LN ^c	31	0

Xie, AJN 2015
(staining Biopsie)

A Case of Phospholipase A₂ Receptor-Positive Membranous Nephropathy Preceding Sarcoid-Associated Granulomatous Tubulointerstitial Nephritis

Masa Knehtl, MD,^{1*} Hanna Debiec, PhD,^{2*} Prochore Kamgang, MD,¹
Patrice Callard, MD,^{3,4} Jacques Cadranel, MD, PhD,^{4,5} Pierre Ronco, MD, PhD,^{1,2,4}
and Jean-Jacques Boffa, MD, PhD^{1,2,4}

Knehtl, AJKD 2010

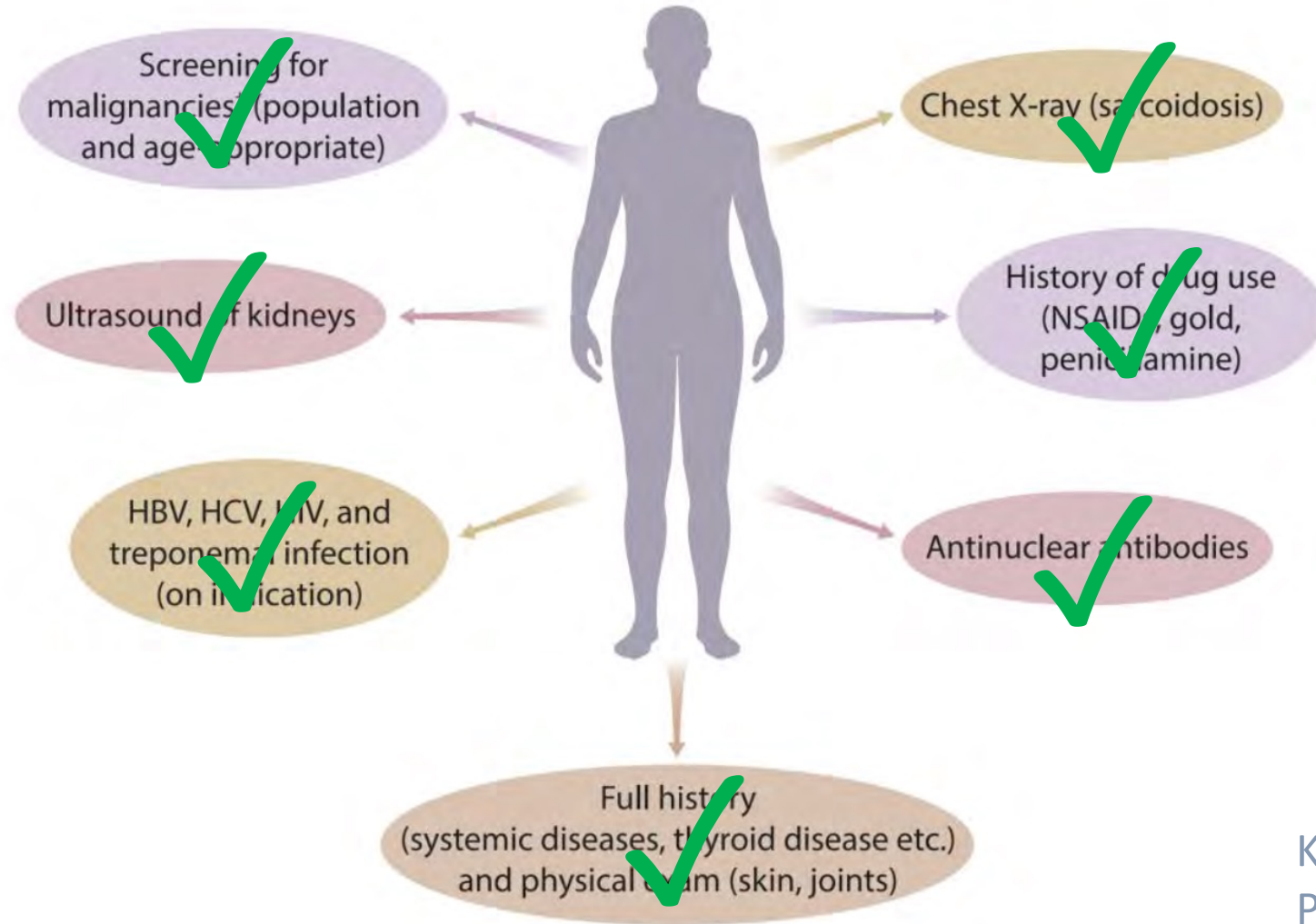
Idiopathic	64/85 (2.5)
Secondary	14/80 (2.5)
total	
SLE	0/33
Sjögren's	1/6 (3)
MCTD	0/2
ANCA	0/4
Sarcoidosis	3/4 (2.3)
Neoplasm	3/12 (2.3)
IgG4-RSD	0/1
HBV	0/3
HCV	7/11 (2.6)
Syphilis	0/2
RA	0/1
HIV	0/1

Larsen, Modern Path 2013
(staining Biopsie)

PLA2R-Ak bei sekundärer MN

- PLA2R bei MN und Malignom whs. Koinzidenz
 - Detection bias des Malignoms?
 - Hohe Malignom-Inzidenz in entsprechender Altersgruppe
 - PLA2R-MN hat andere histologische Charakteristika als sekundäre MN, auch bei Patienten mit Malignom (IgG4-Prädominanz; isoliert subepitheliale Depots)
 - (aber dennoch denkbar, dass ein Tumor in gewissen Fällen eine PLA2R-MN auslösen könnte)
- Idem bei LN V und PLA2R, aber sehr viel seltener
- Aber: ***HBV (HCV) und Sarkoidose als mögliche Auslöser einer PLA2R-assoziierten MN?***

Suche nach sekundären Ursachen einer MN



KDIGO GN guidelines
Public review draft

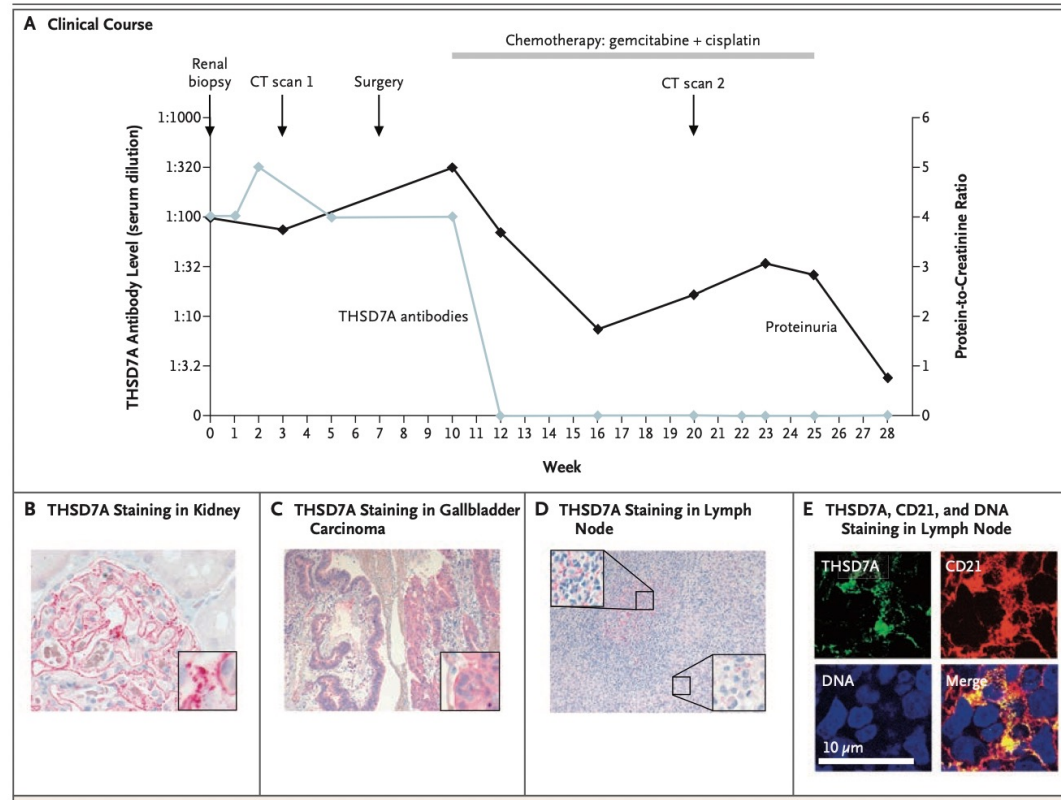
= *inbegriffen im „Basispaket nephrologische Erstabklärung“*

Tumorsuche bei MN je nach Antigen

A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy

TO THE EDITOR: An association between membranous nephropathy and malignant tumors has been known for decades.¹ It was hypothesized that circulating, preformed immune complexes containing tumor antigens deposit in the glomeruli and induce membranous nephropathy; however, this hypothesis no longer appears to explain how subepithelial immune deposition occurs.² The in situ binding of antibodies to endogenous antigens, which is strongly supported

7/25 (28%) aller THSD7A⁺ MN Pat. hatten einen Tumor



Aber:

- Hoxha, JASN 2016:
 - Tu bei 8/40 (20%) aller THSD7A⁺ MN
- Zaghrini, Kidney Int 2019:
 - Tu bei 8/49 (16%) aller THSD7A⁺ MN
- Caza, Kidney Int 2021:
 - Ein Tumor fand sich bei
 - 4/37 (10.8%) aller THSD7A⁺
 - 35/829 (4.2%) aller PLA2R⁺
 - 30/91 (33%) aller NELL-1⁺
 (total 111 Tumor-assoziierte MN)

Fallvignette

Szenario A

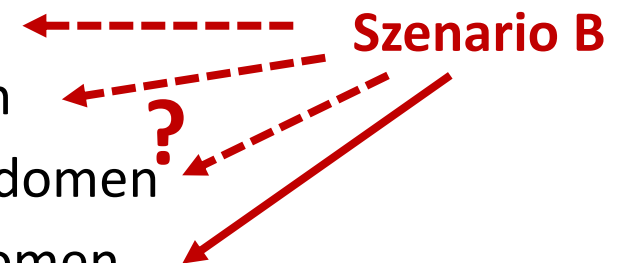
Der anti-PLA2R-Titer beträgt 1:640.

Szenario B

Die PLA2R-Ak waren negativ. Die Biopsie zeigt eine membranöse Nephropathie ohne histologische Zeichen einer sekundären Genese. Die THSD7A-Antikörper sind positiv mit 1:320.

Wie klären Sie weiter ab (separat je Szenario)?

- a) Routine-Vorsorge (Mammographie und PAP) empfehlen
- b) Routine-Vorsorge empfehlen, Rx Thorax **Szenario A**
- c) Routine-Vorsorge empfehlen, Rx Thorax, Koloskopie vorziehen
- d) Routine-Vorsorge empfehlen, Rx Thorax, Koloskopie, Sono Abdomen
- e) Routine-Vorsorge empfehlen, Koloskopie, CT Thorax und Abdomen



„Neue“ MN-Antigene

Antigen	Publiziert	Häufigkeit / Assoziation	Histologie	Zirkulierende Ak
PLA2R	2009	75% aller pMN Ca. 20% aller Tu-MN (Koinzidenz?) Assoziation HBV?	IgG4-dominant Depots isoliert subepithelial	Ja Kommerzieller Test
THSD7A	2014	3% aller pMN; Assoziation mit Tumoren	IgG4-dominant, Depots isoliert subepi	Ja, komm. Test
Exostosin 1/2	2019	15-33% aller Pat mit LN V Starke Assoziation mit SLE / Sjögren Prognostisch günstig bei LN V	Full house stainin nicht IgG4-dominant tubuloretikuläre Einschlüsse depots subendo + mesangial	Nein / nicht nachweisbar
NELL-1	2020	4% aller PLA2R- u THSD7A-neg MN; 2% aller MN 27% aller Tu-assoziierten MN NELL-1 pos 33% aller NELL-1 pos. haben Tumor	oft segmental meist IgG1-prädominant	Ja
Semaphorin 3B	2020	Selten Mehrheitlich Kinder	variabel nicht IgG4-dominant IgG in TBM	Ja
NCAM-1	2020	2% aller pMN Pat 6.6% aller LN V Pat Neurologische Manifestationen	variabel	Ja
HTRA1	2021	1.4% aller MN-Fälle 1/14 AAV; 1/14 St.n. SCLC	IgG4-dominant Depots isoliert subepithelial	Ja
Protocadherin 7	2021	2-4% aller MN-Fälle (10/132 PLA2R neg. Fälle) Variable Assoziationen (Tu, Sjögren, Sarkoidose)	variabel nicht IgG4-dominant	Ja

Primär

Sekundär

Alloimmun

Tumor

Infekte

„Kollagenosen“

Medi

PLA2R

Koinzidenz?

HBV

THSD7A

HTRA1

EXT 1/2

NELL-1

NCAM-1

Semaphorin 3B

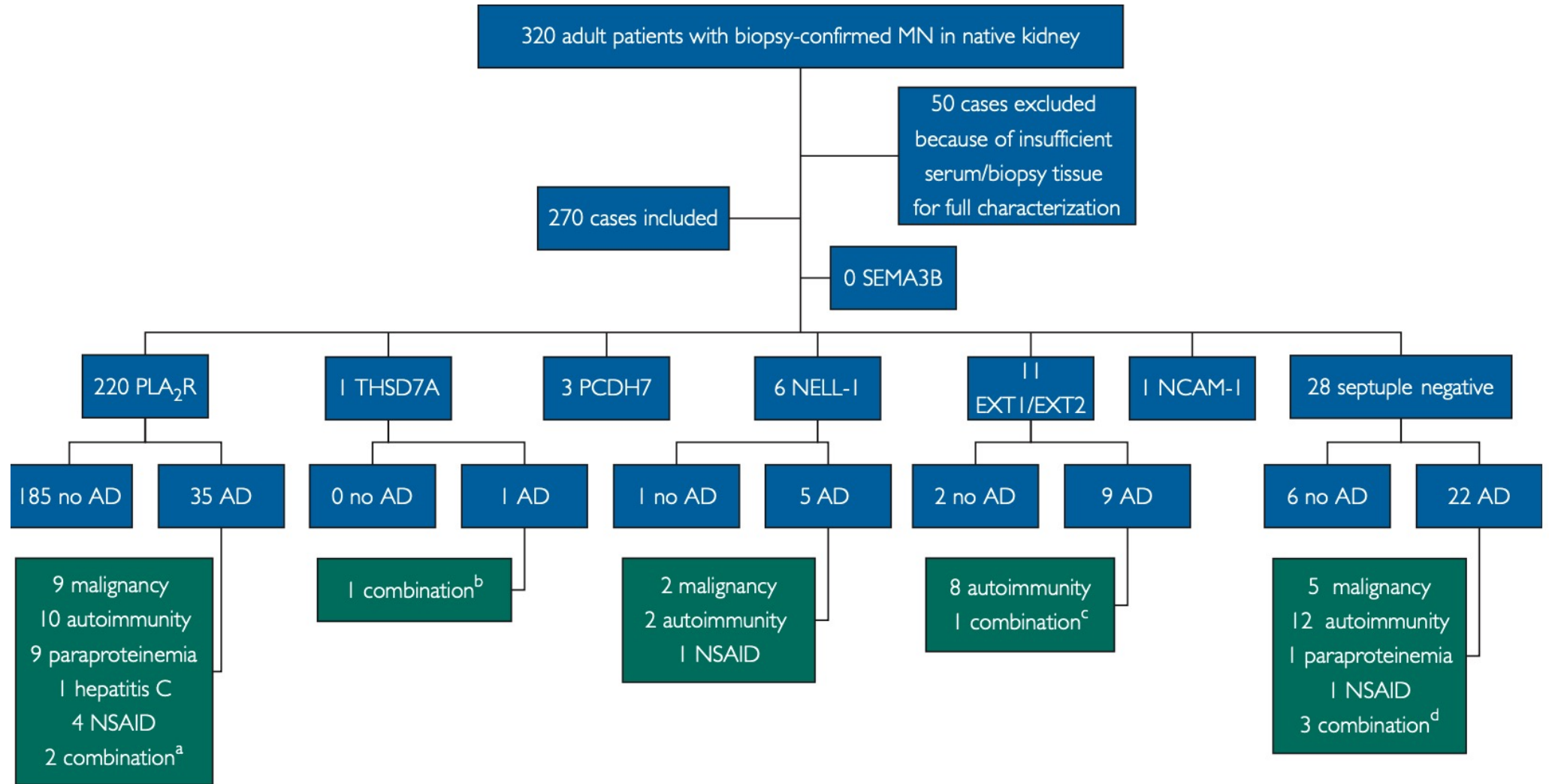
Protocadherin 7

De novo MN im
Transplantat

GVHD

NEP

Zielantigen-basierte MN-Klassifikation



Fallvignette

Szenario A

Die genannten Untersuchungen waren blande. Sie dosieren einen ACE-Hemmer auf. Nach 3 Monaten kontrollieren Sie die Patientin. Die Ödeme persistieren.

Status:

1.64m, 75 kg

117/69 mmHg, P72

Labor Blut:

eGFR 67 ml/min/1.73m²

Albumin 26 g/l

Urin:

Proteinurie 6.1 g/d

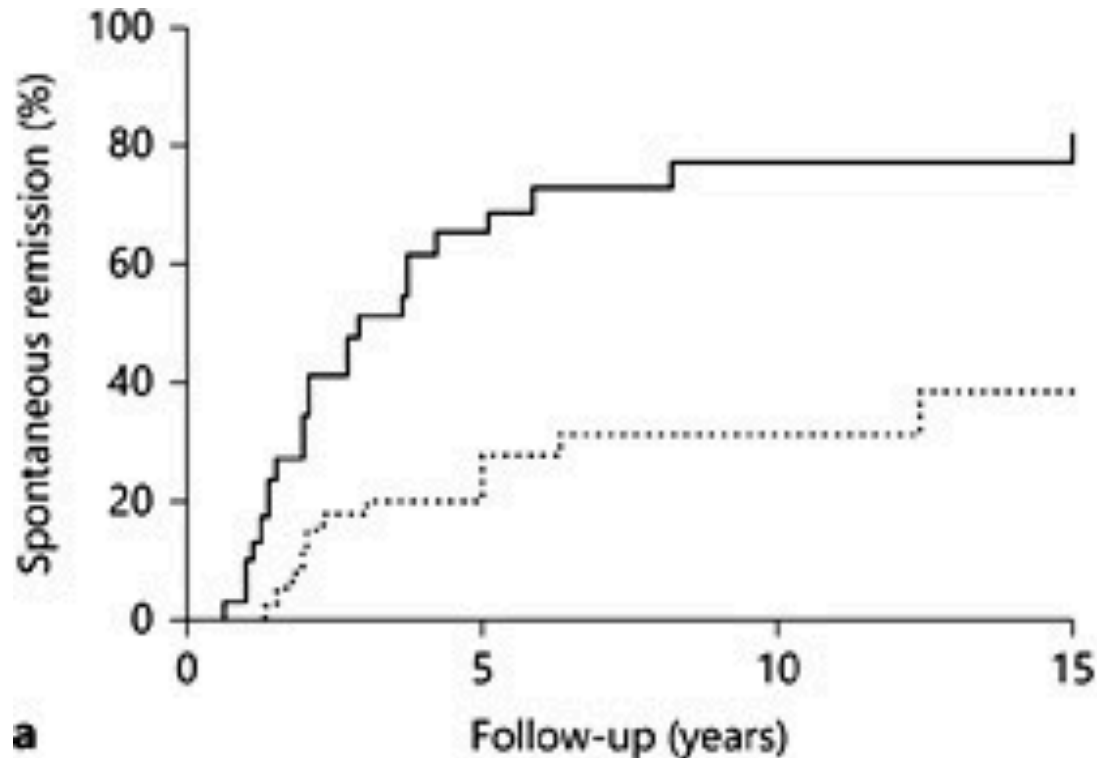
Sediment blande

Was empfehlen Sie der Patientin?

- a) Zuwarten für weitere 3 Monate
- b) Nochmal PLA2R-Titer bestimmen
- c) Rituximab (Dosis, Anzahl Gaben, Intervall?)
- d) Cyclophosphamid + Prednison nach Ponticelli-Schema
- e) Ciclosporin + Prednison

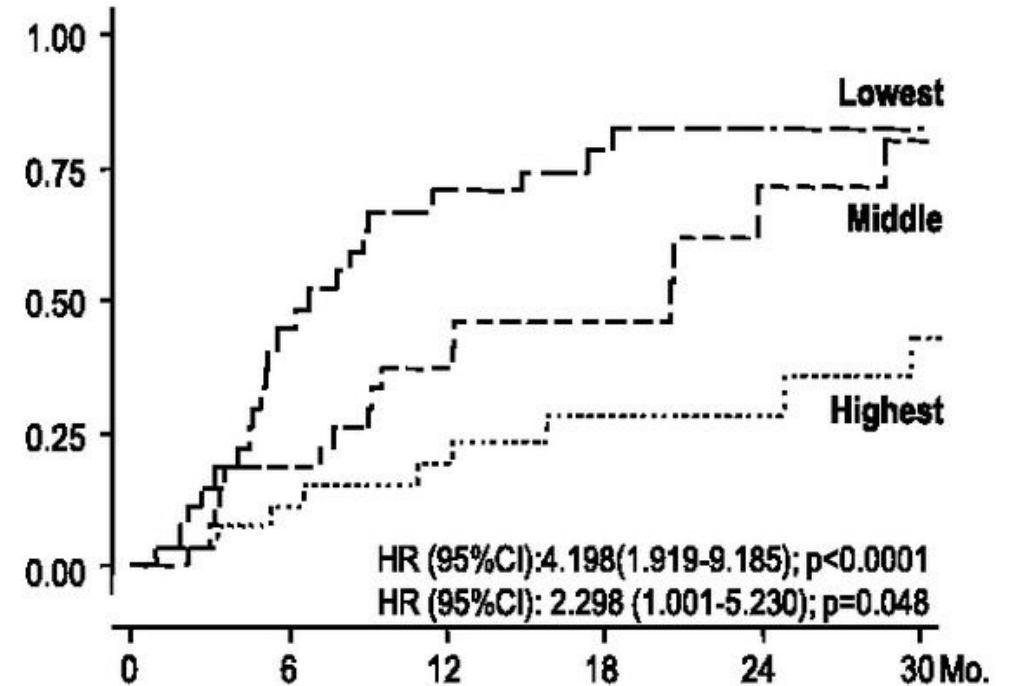
PLA2R-Titer und Prognose

Spontane CR oder PR:



Timmermans, AJN 2015

CR oder PR nach Rituximab:

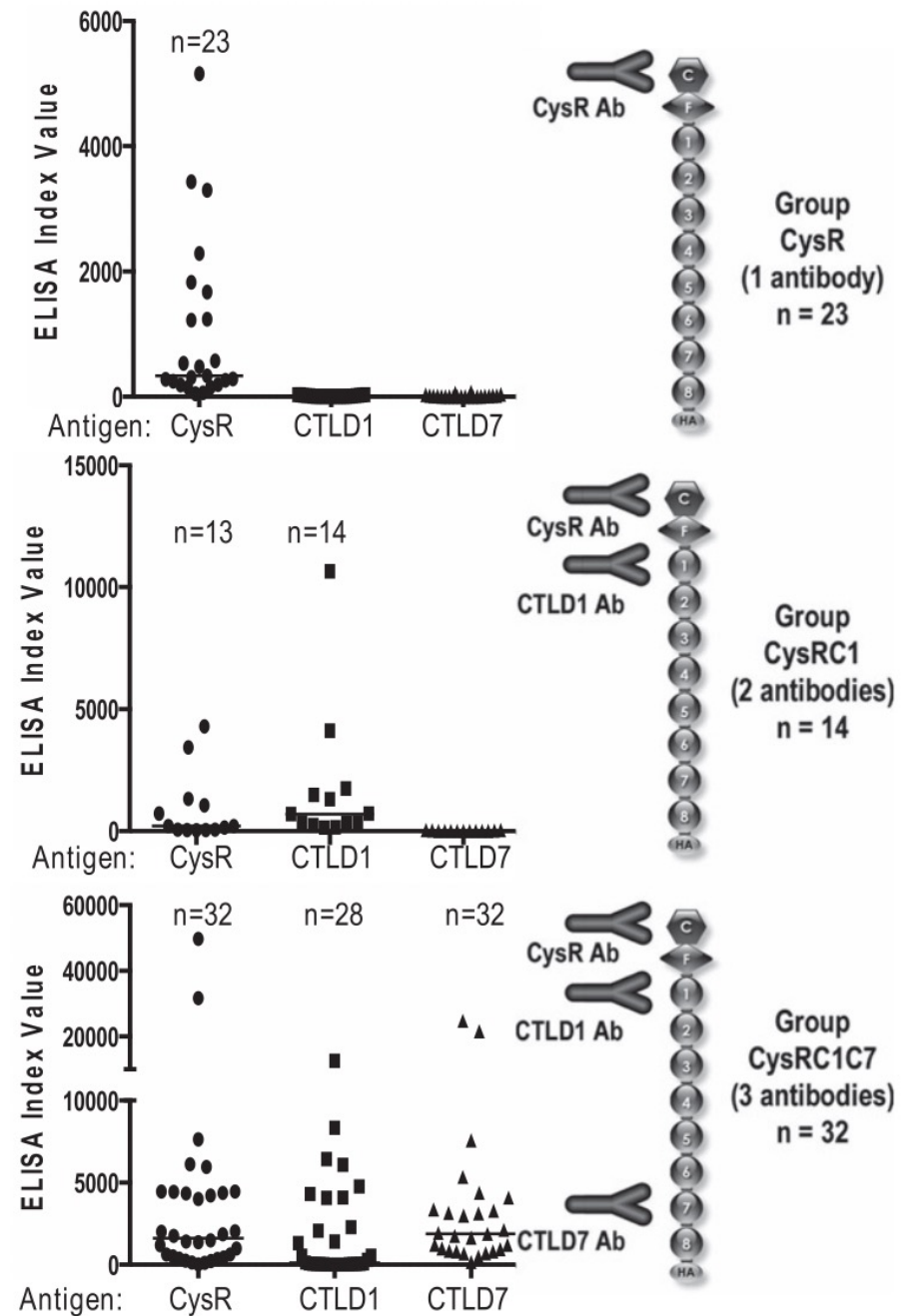
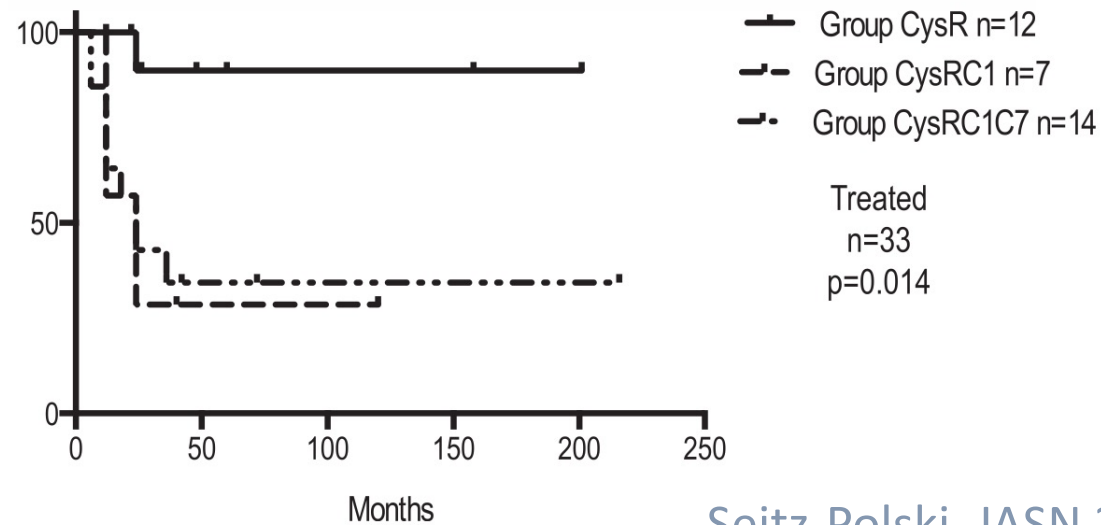
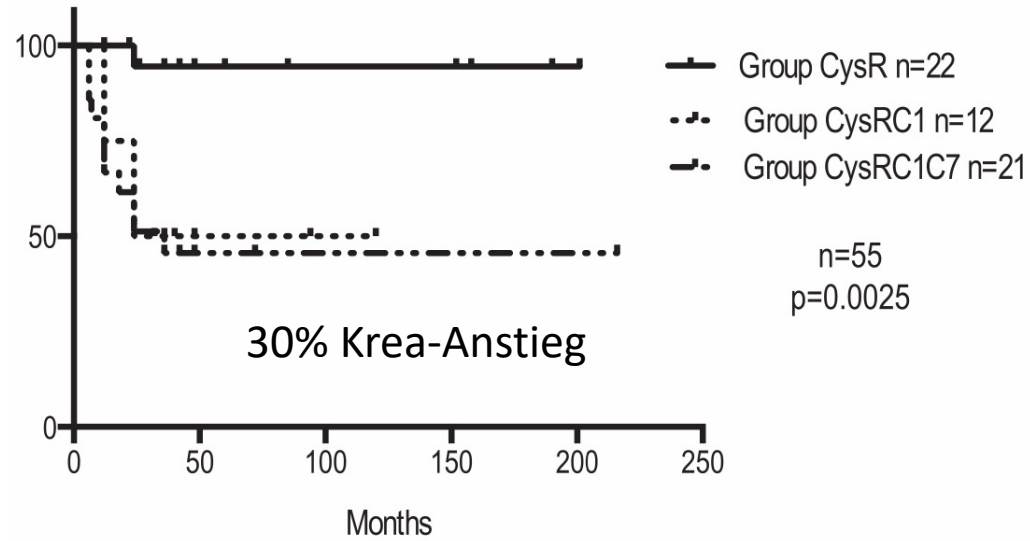


Ruggenti, JASN 2015

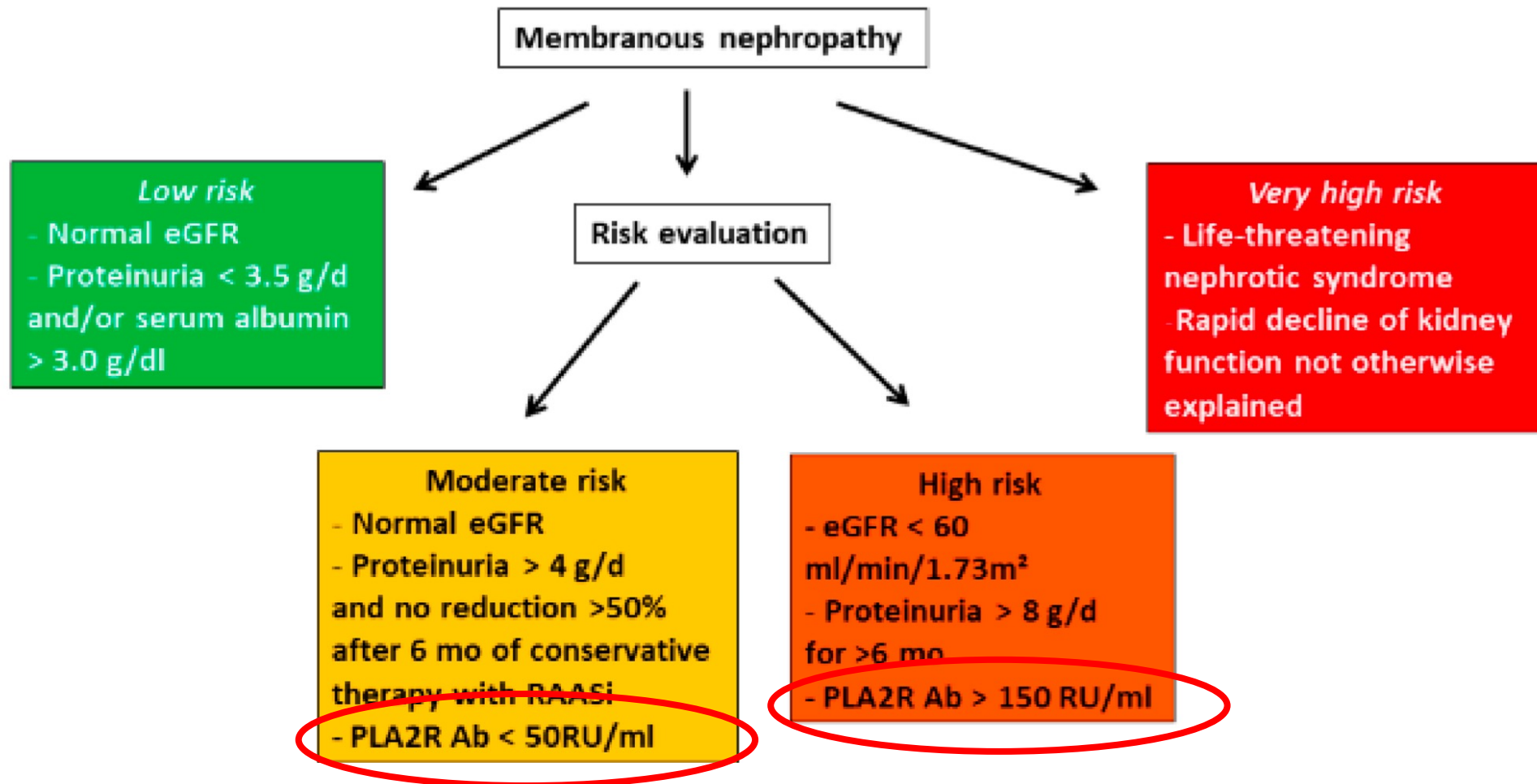
Intrazelluläre Antigene

- Autoantikörper gegen intrazelluläre Antigene (Aldosereduktase, SOD2, α -Enolase) finden sich bei einem Teil der MN-Patienten, unabhängig vom PLA2R- und THSD7A-Status
- Höchstwahrscheinlich Folge (und nicht Ursache) einer schwereren Podozytenschädigung
- SOD2- und α -Enolase-Autoantikörper sind mit schlechterer Prognose assoziiert
- Zusätzlicher prädiktiver Wert gegenüber Höhe des anti-PLA2R-Titers noch etwas unklar / fraglich

Epitope spreading



Prognostische Evaluation bei PLA2R-MN



Fallvignette

Szenario A

Die genannten Untersuchungen waren blande. Sie dosieren einen ACE-Hemmer auf. Nach 3 Monaten kontrollieren Sie die Patientin. Die Ödeme persistieren.

Status:

1.64m, 75 kg

117/69 mmHg, P72

Labor Blut:

eGFR 67 ml/min/1.73m²

Albumin 26 g/l

Urin:

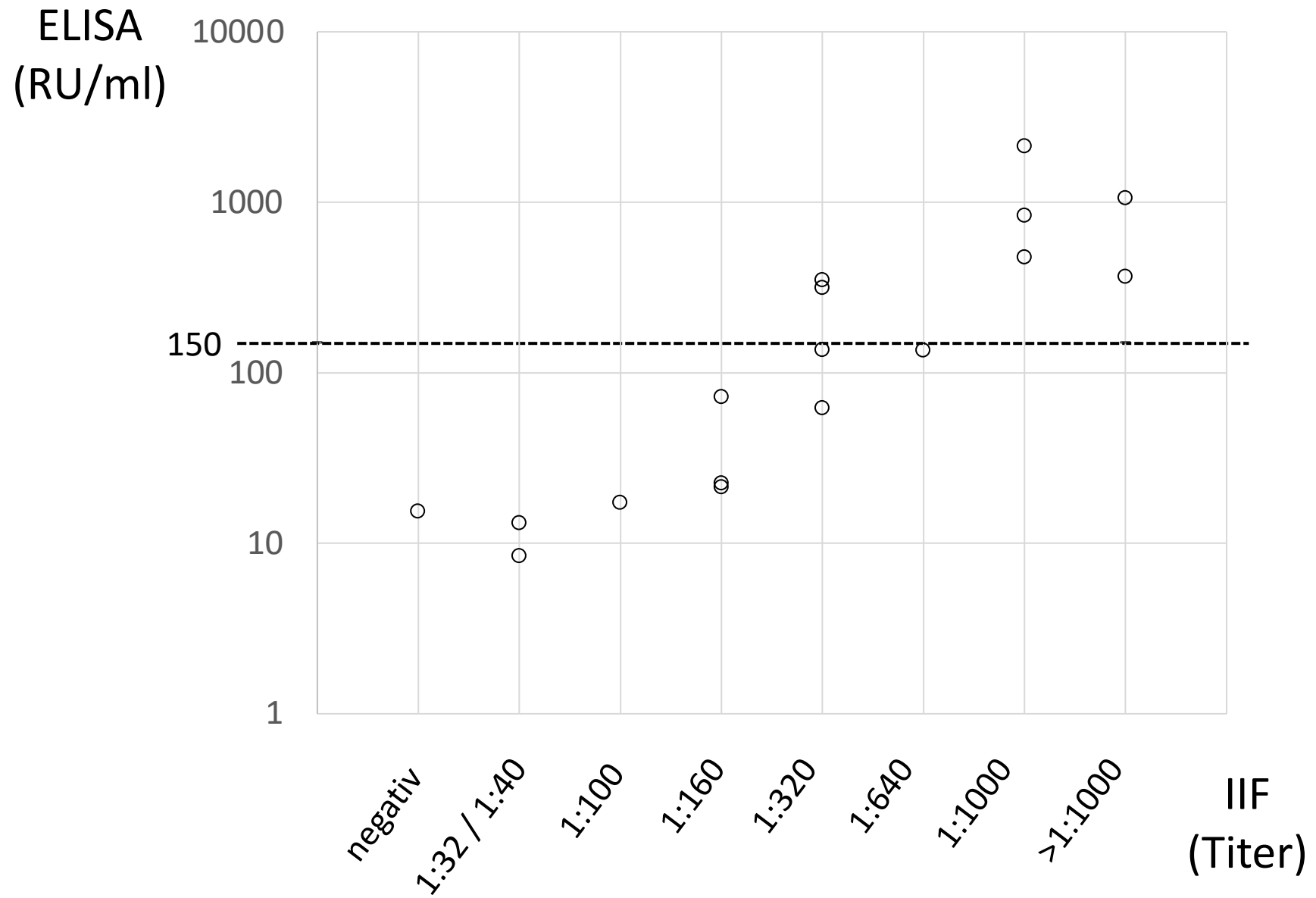
Proteinurie 6.1 g/d

Sediment blande

Was empfehlen Sie der Patientin?

- a) Zuwarten für weitere 3 Monate
- b) Nochmal PLA2R-Titer bestimmen**
- c) Rituximab (Dosis, Anzahl Gaben, Intervall?)
- d) Cyclophosphamid + Prednison nach Ponticelli-Schema
- e) Ciclosporin + Prednison

PLA2R-Serologie: ELISA vs. IIF



Eigene Daten (George Haddad)

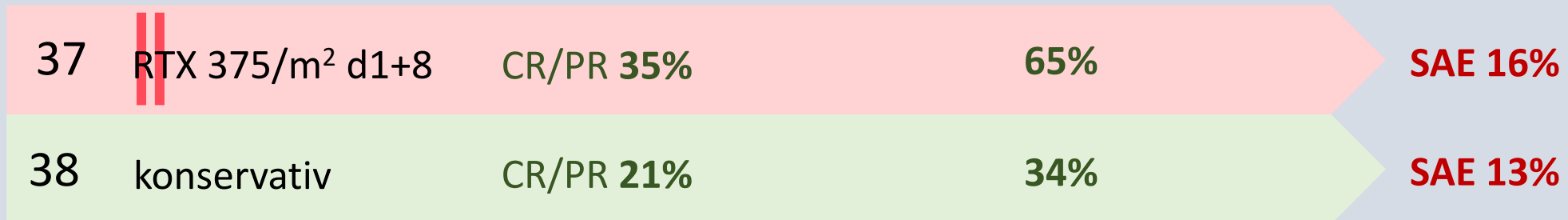
Immunsuppressive Therapie der MN

Cyclophosphamide (cyclical)	<ul style="list-style-type: none">• Methylprednisolone 1 g i.v. for 3 consecutive days at start of month 1, 3, and 5• Prednisone 0.5 mg/kg/d in months 1, 3, and 5• Cyclophosphamide 2.5 mg/kg/d in months 2, 4, and 6[‡]
Cyclophosphamide (continuous)	<ul style="list-style-type: none">• Methylprednisolone 1 g i.v. for 3 consecutive days at start of month 1, 3, and 5• Prednisone 0.5 mg/kg/d every other day in months 1–6, with taper thereafter• Cyclophosphamide 1.5 mg/kg/d in months 1–6[‡]
Rituximab	<ul style="list-style-type: none">• Rituximab 1 g i.v. administered twice within 2 weeks*• Rituximab 375 mg/m² given 1–4 times at weekly intervals
Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none">• Tacrolimus 0.05–0.1 mg/kg/d, target trough level 3–8 µg/ml, duration 12 months[†]
Cyclosporine	<ul style="list-style-type: none">• Cyclosporine 3.5 mg/kg/d, target trough level 125–225 µg/ml[†]

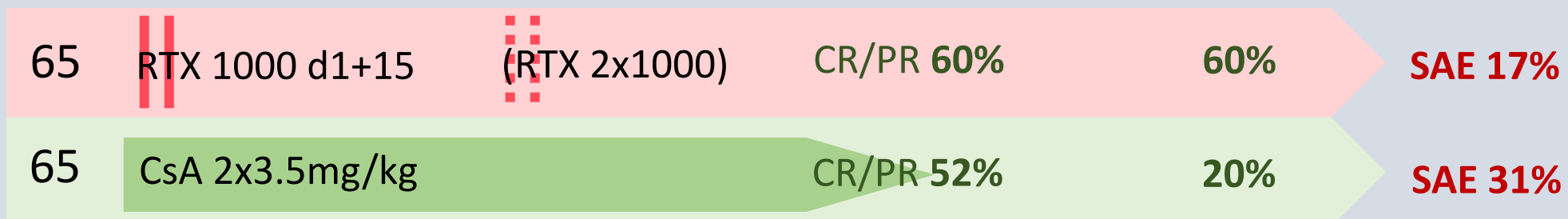
0 6 12 (17) 24 Monate



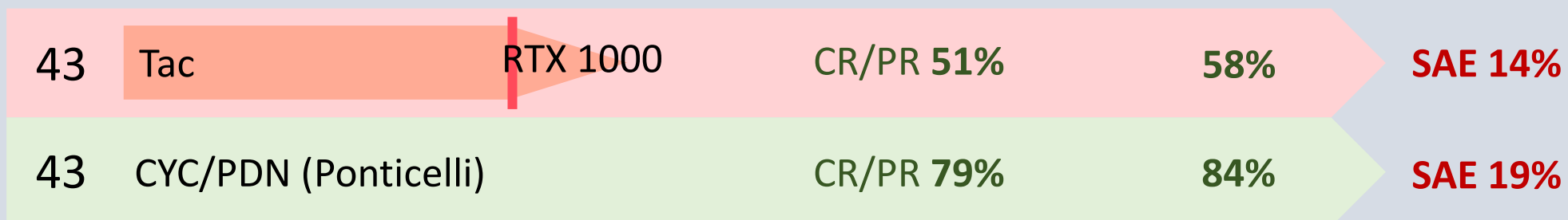
GEMRITUX



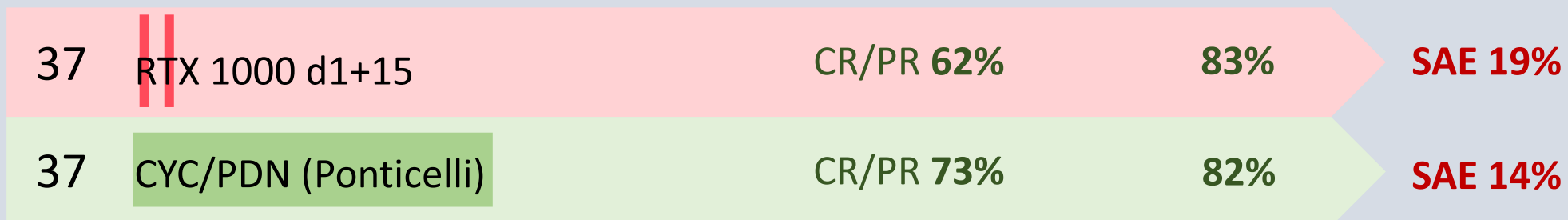
MENTOR



STARMEN



RI-CYCLO



Rituximab vs. CYC: safety

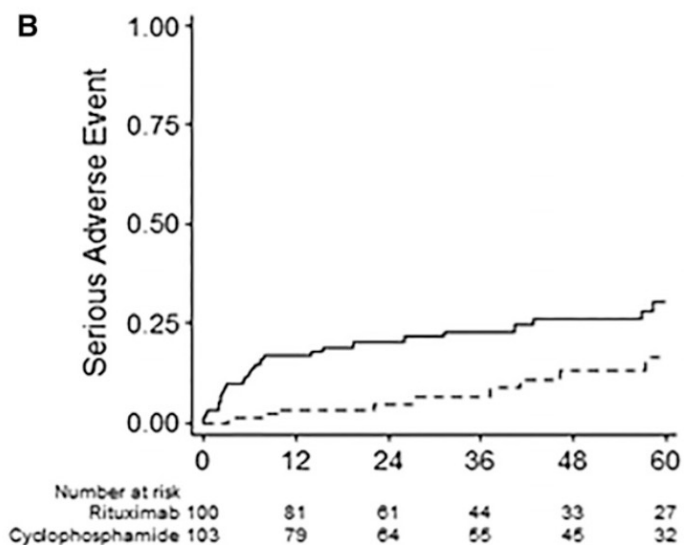
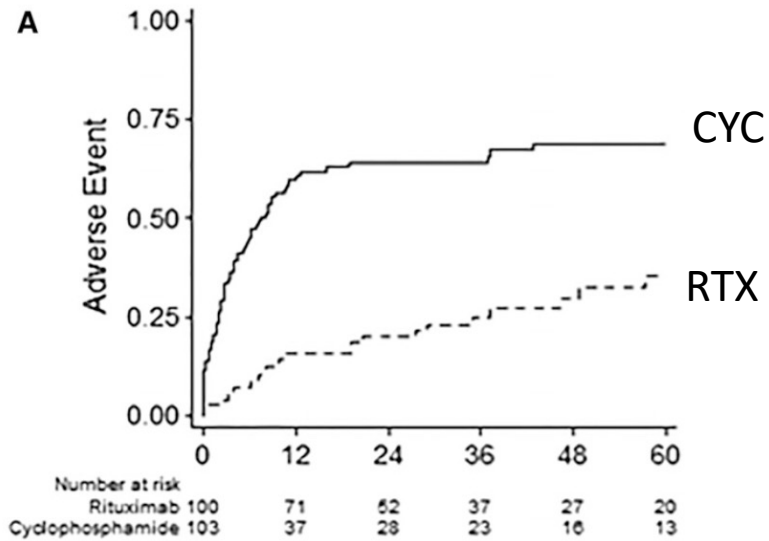
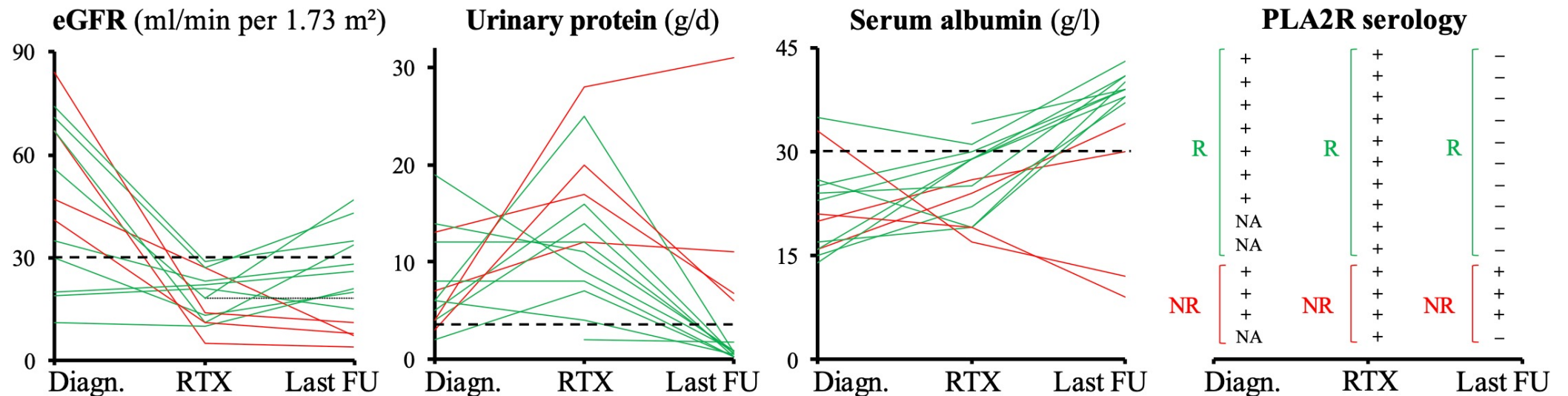


Table 2. Serious events

Type of event	Total No.		Likely/Possibly Related		Unrelated	
	RTX	ST-CP	RTX	ST-CP	RTX	ST-CP
Fatal	4 ^a	9	0	5	4	4
Sepsis from the respiratory tract	0	3	0	3	0	0
Cancer ^a	1 ^a	2	0	2	1	0
Cardiovascular	3	2	0	0	3	2
Death from unknown cause	0	2	0	0	0	2
Nonfatal	7	37 ^b	0	33 ^b	7	4
Myelotoxicity	0	6 ^c	0	6 ^c	0	0
Anemia	0	1	0	1	0	0
Leukopenia	0	6 ^d	0	6 ^d	0	0
Thrombocytopenia	0	1	0	1	0	0
Malignancy	2	6	0	6 ^d	2	0
Blood cancers	0	3	0	3	0	0
Solid cancers	2	3	0	3	2	0
Major cardiovascular events	5	4	0	0	5	4
Thromboembolic events	0	7 ^d	0	7 ^d	0	0
Pulmonary thromboembolism	0	3	0	3	0	0
Deep venous thrombosis	0	4	0	4	0	0
Infections	0	8 ^c	0	8 ^c	0	0
Respiratory tract	0	3	0	3	0	0
Urinary tract	0	1	0	1	0	0
Sepsis from the urinary tract	0	1	0	1	0	0
Cytomegalovirus	0	3	0	3	0	0
Other events	0	6 ^a	0	6 ^a	0	0
Osteonecrosis	0	1	0	1	0	0
Hemorrhagic cystitis	0	1	0	1	0	0
Diarrhea	0	2	0	2	0	0
Nausea	0	2	0	2	0	0
Total no. of fatal and nonfatal events	11	46 ^b	0	38 ^b	11	8
Patients with fatal or nonfatal events ^e	9	30	0	22	9	8

Fazit Rituximab bei pMN

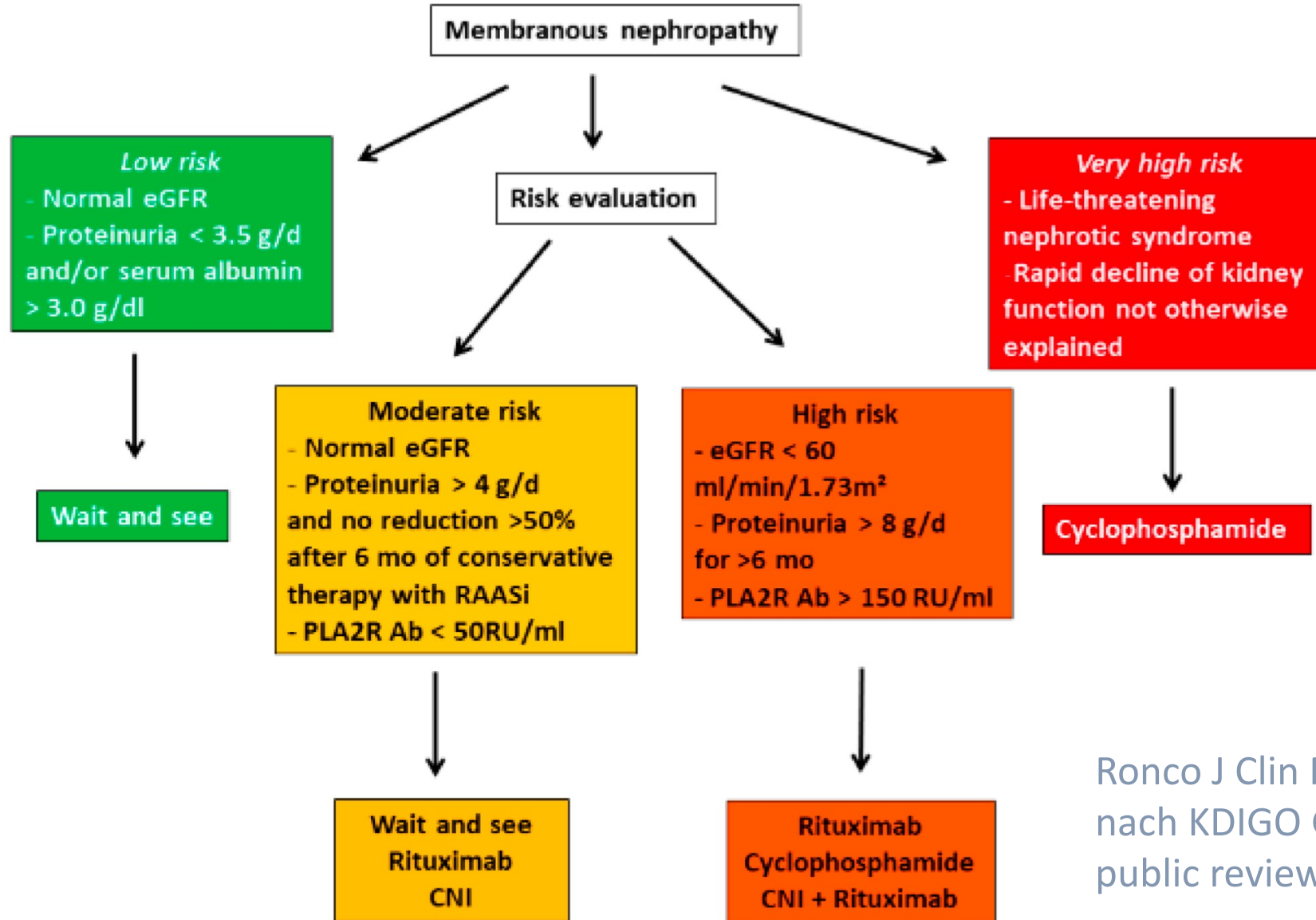
- + Gutes Ansprechen (60-80% CR/PR nach 24 Monaten)
- + Länger anhaltender Effekt als CNI
- + Auch bei schwerer Niereninsuffizienz möglich



Hanset, KI Reports 2020

- Latenz bis Effekt eintritt (6-12 Monate)
- Keine Langzeitdaten zu CKD-Progression

Immunsuppressive Therapie der MN

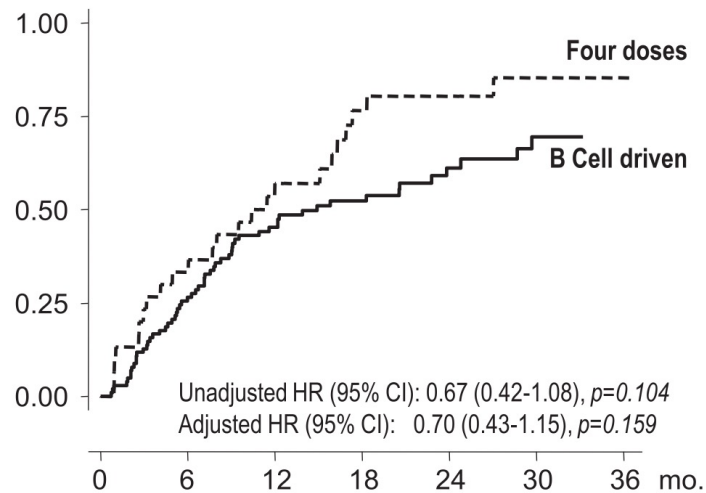


Ronco J Clin Med 2021
nach KDIGO GN guidelines
public review draft

Rituximab: Dosierung

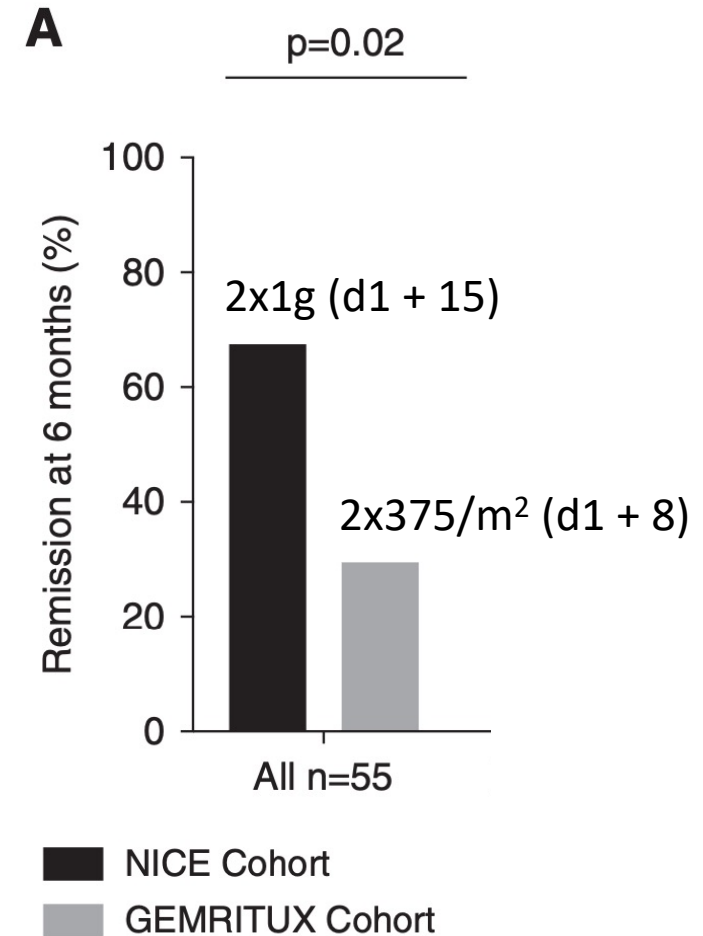
CD19-driven vs. 4x375mg/m²:

Van den Brand JASN 2017	Single dose RTX (n=70)	Four doses RTX (n=30)
	HR	HR
Partial remission	0.51	0.76
Complete remission	1.14	1.48
Renal failure	1.12	0.85



Ruggenti, JASN 2015

2x1g vs. 2x375/m²:



Rituximab: Dosierung

- CD19-driven gegenüber 4 x 375mg/m² whs. unterlegen
- 2 x 1g vs. 2 x 375/m² whs. überlegen
- Mentor: total 2-4 x 1g

Fazit („opinion“):

- 2 x 1g (d1 u 15) gemäss MENTOR
- ggf. wiederholen nach 6 Monaten

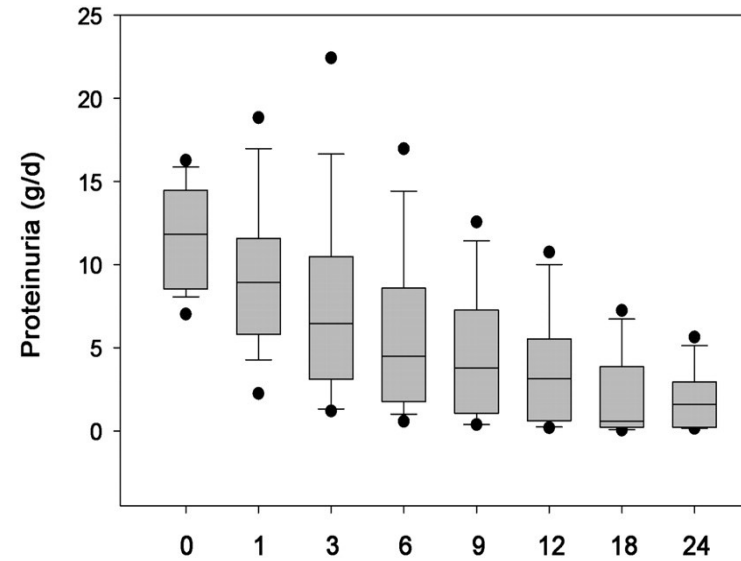
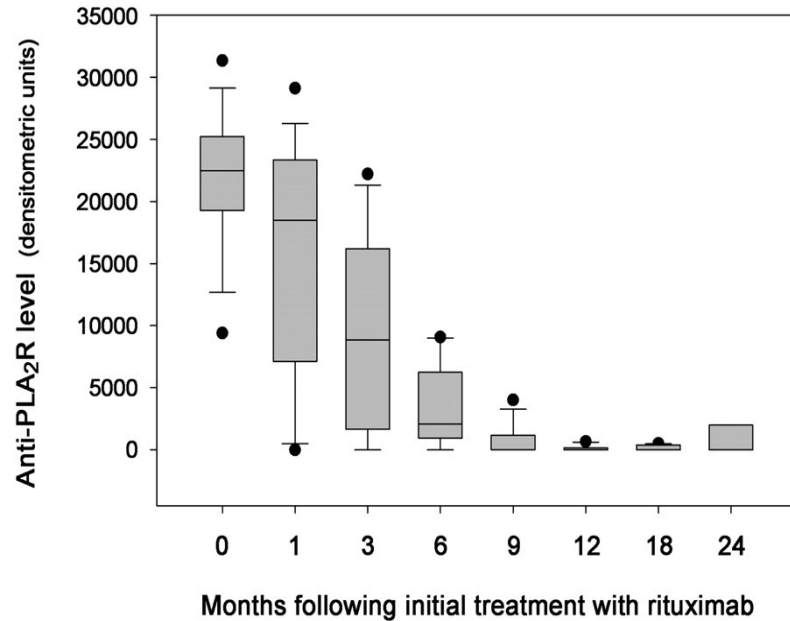
Fallvignette

Sie haben 2x1g Rituximab gegeben. Nach 6 Monaten persistiert das nephrotische Syndrom mit Proteinurie 4.8 g/d, Serumalbumin 29 g/l.

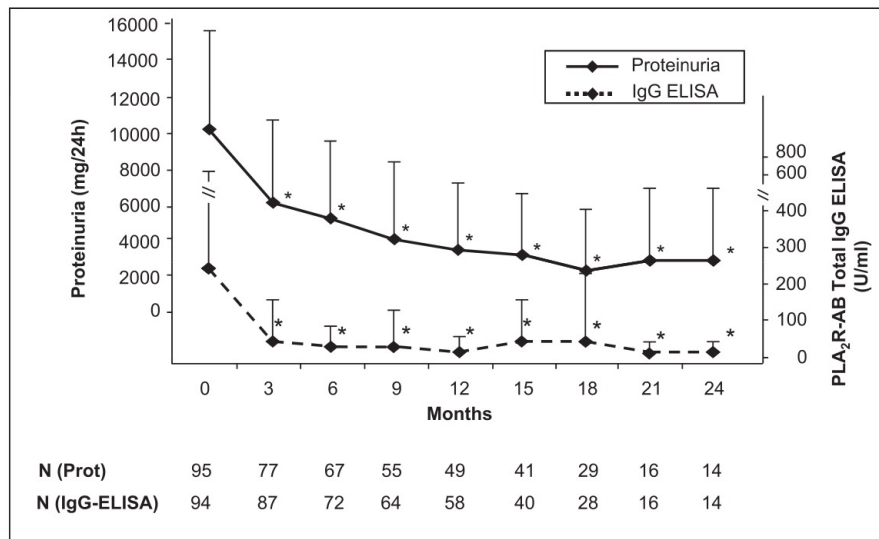
Wie weiter?

- a) Zuwarten, Kontrolle in 3 Monaten
- b) Nochmal Rituximab (Dosis?)
- c) PLA2R-Ak bestimmen
- d) Wechsel auf Cyclophosphamid + Prednison nach Ponticelli-Schema
- e) Wechsel auf Ciclosporin + Prednison

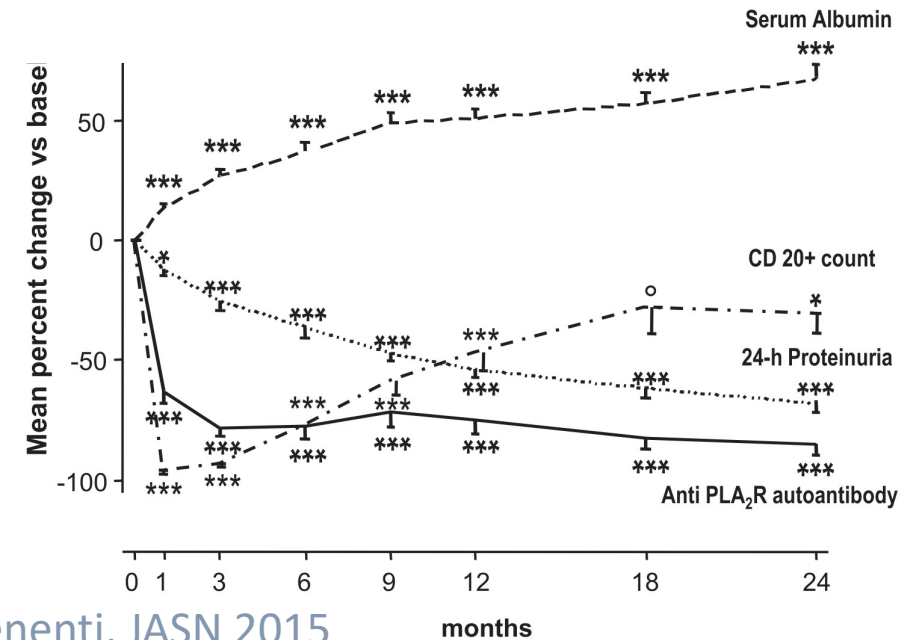
PLA2R-Titer und Proteinurie unter Therapie



Beck, JASN 2011

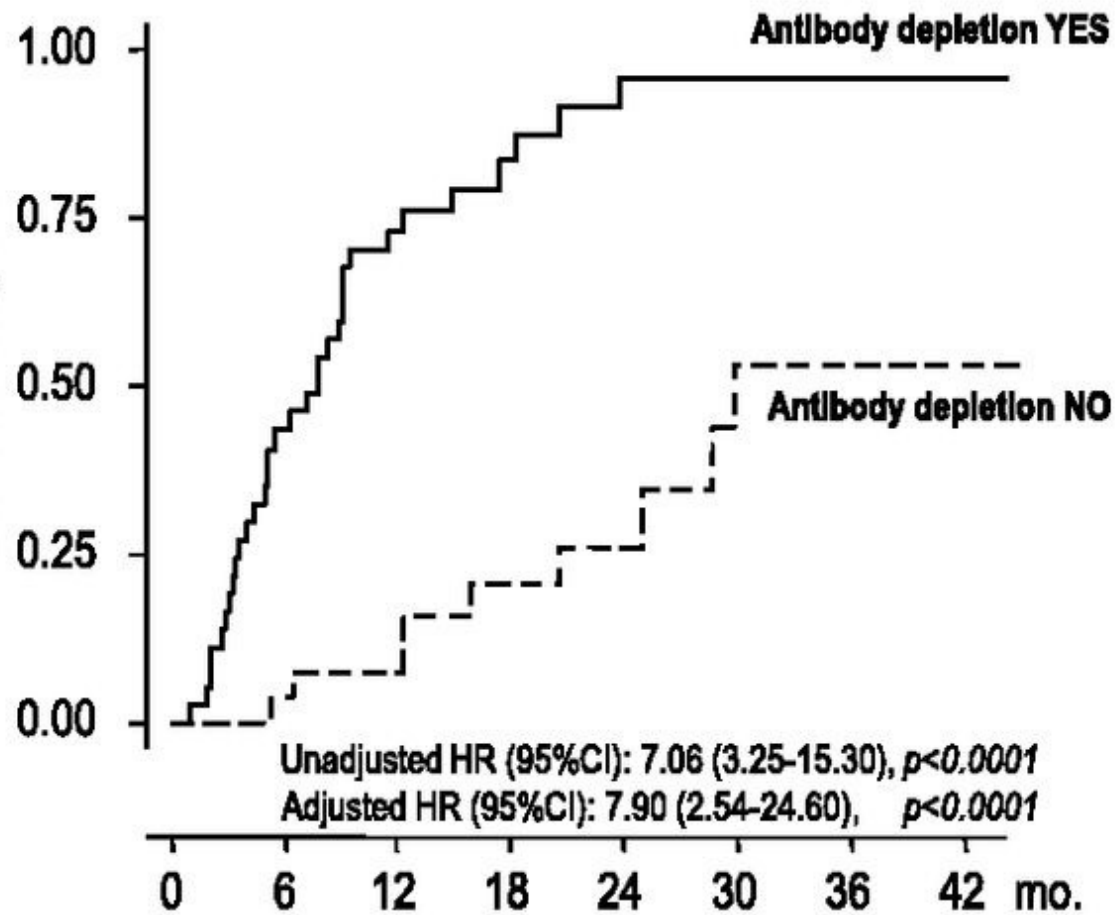


Hoxha, JASN 2014



Ruggenti, JASN 2015

PLA2R-Ak-Depletion nach 6 Monaten ist prädiktiv für Ansprechen auf Rituximab



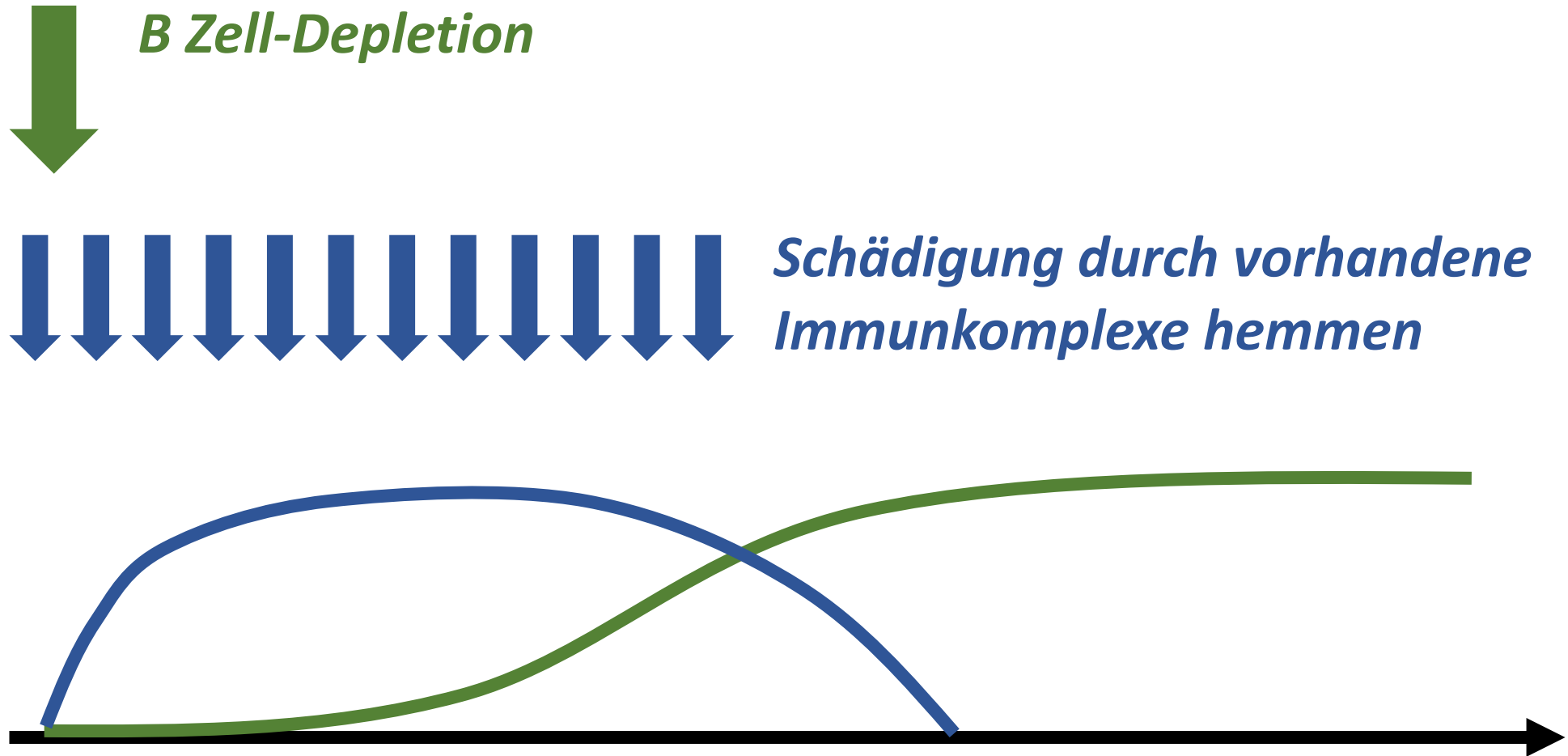
Fallvignette

Sie haben 2x1g Rituximab gegeben. Nach 6 Monaten persistiert das nephrotische Syndrom mit Proteinurie 4.8 g/d, Serumalbumin 29 g/l.

Wie weiter?

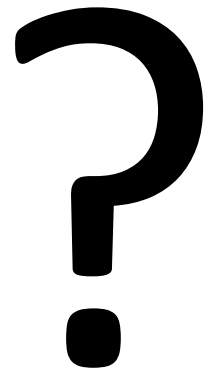
- a) Zuwarten, Kontrolle in 3 Monaten
- b) Nochmal Rituximab (Dosis?)
- c) **PLA2R-Ak bestimmen**
- d) Wechsel auf Cyclophosphamid + Prednison nach Ponticelli-Schema
- e) Wechsel auf Ciclosporin + Prednison

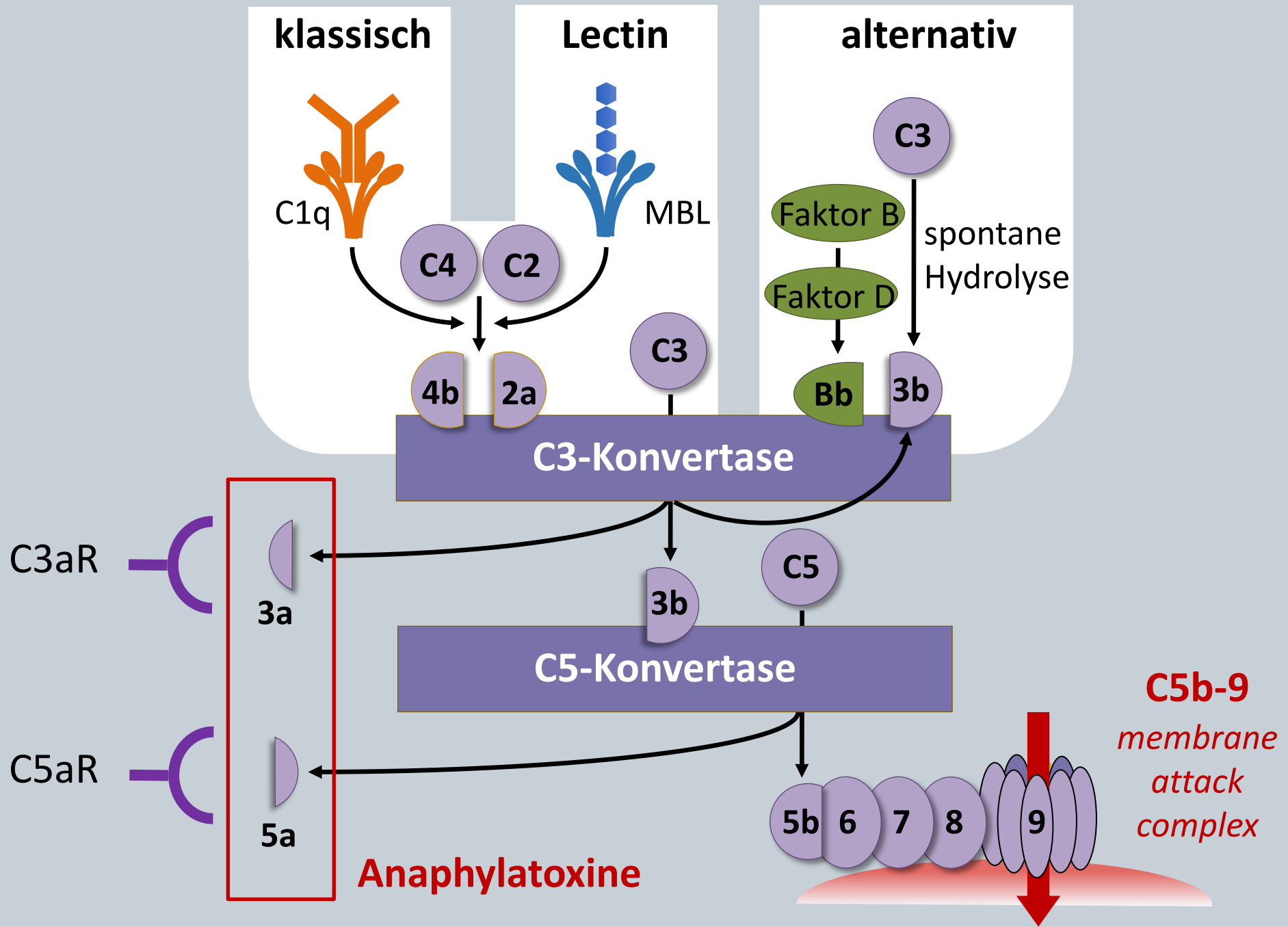
Therapie pMN: Ausblick / Vision



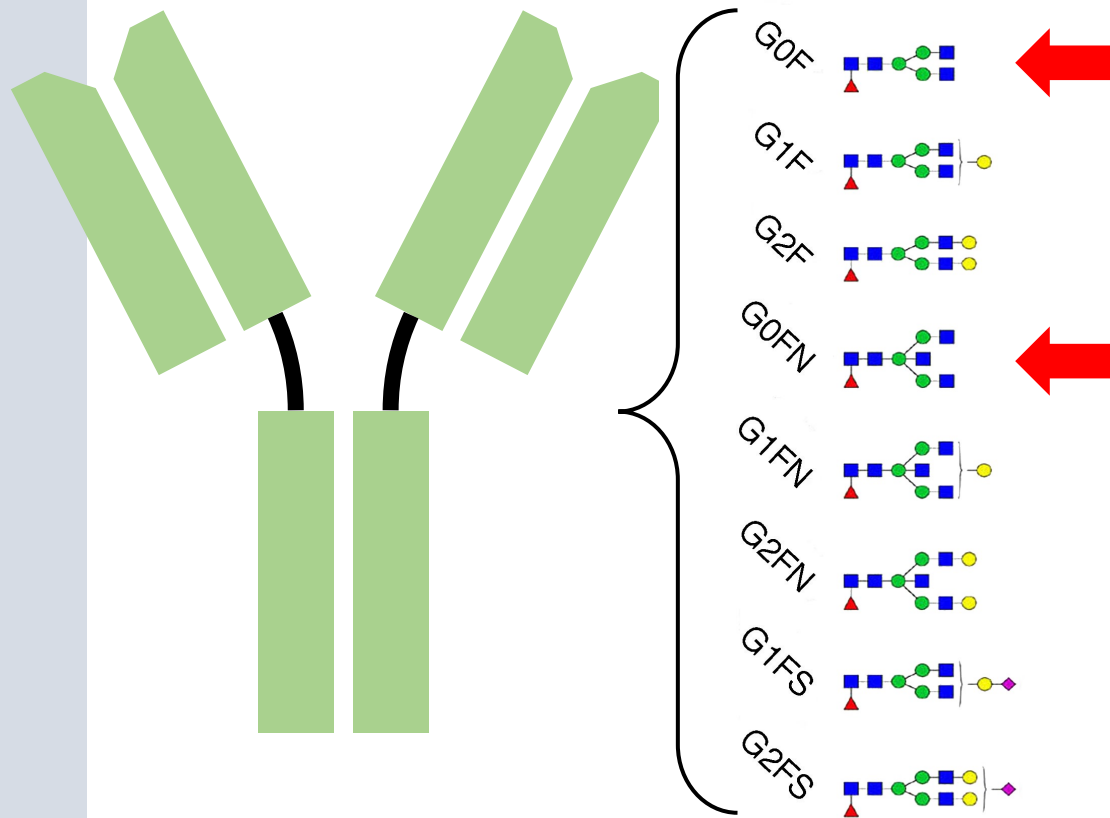
Wie führen PLA2R-Autoantikörper zu glomerulärer Schädigung und Proteinurie?

- In Biopsien von MN Patienten finden sich Komplementablagerungen
- Anti-PLA2R-Ak sind vorwiegend Subklasse IgG4
- IgG4 ist nicht komplement-bindend

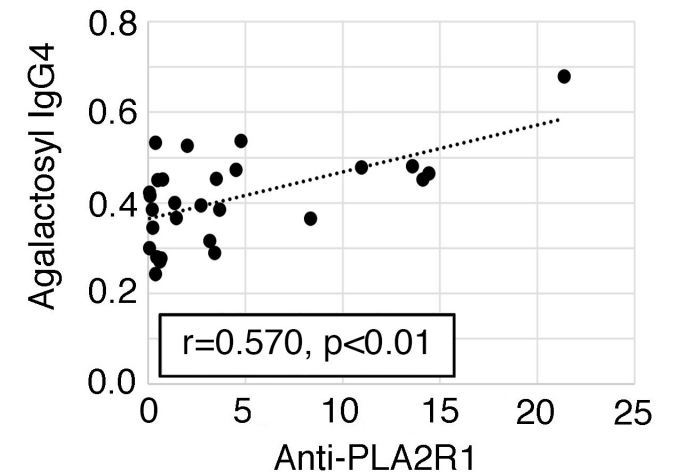
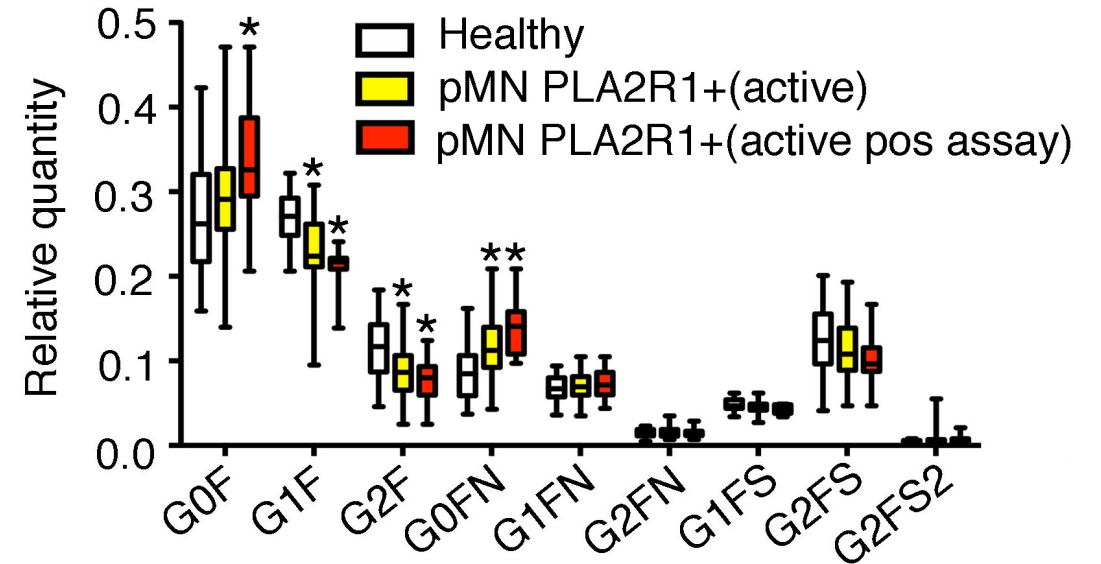




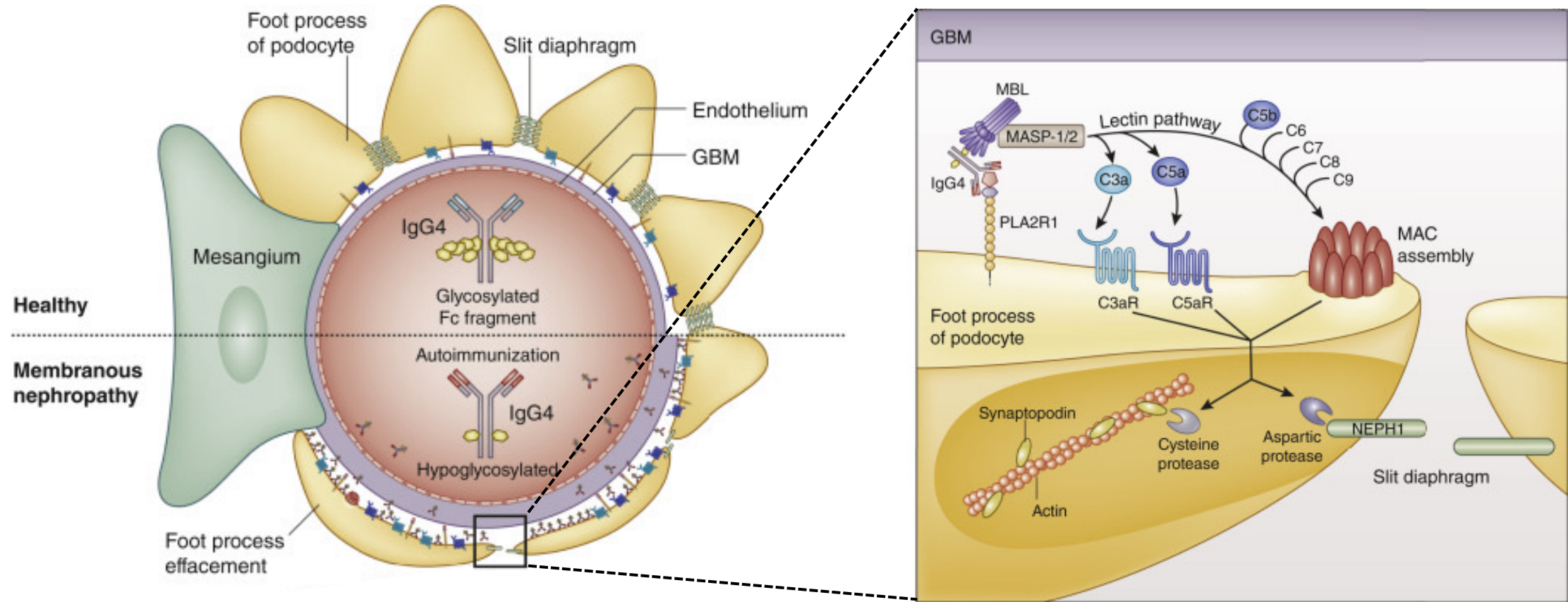
Wie führen PLA2R-Autoantikörper zu glomerulärer Schädigung und Proteinurie?



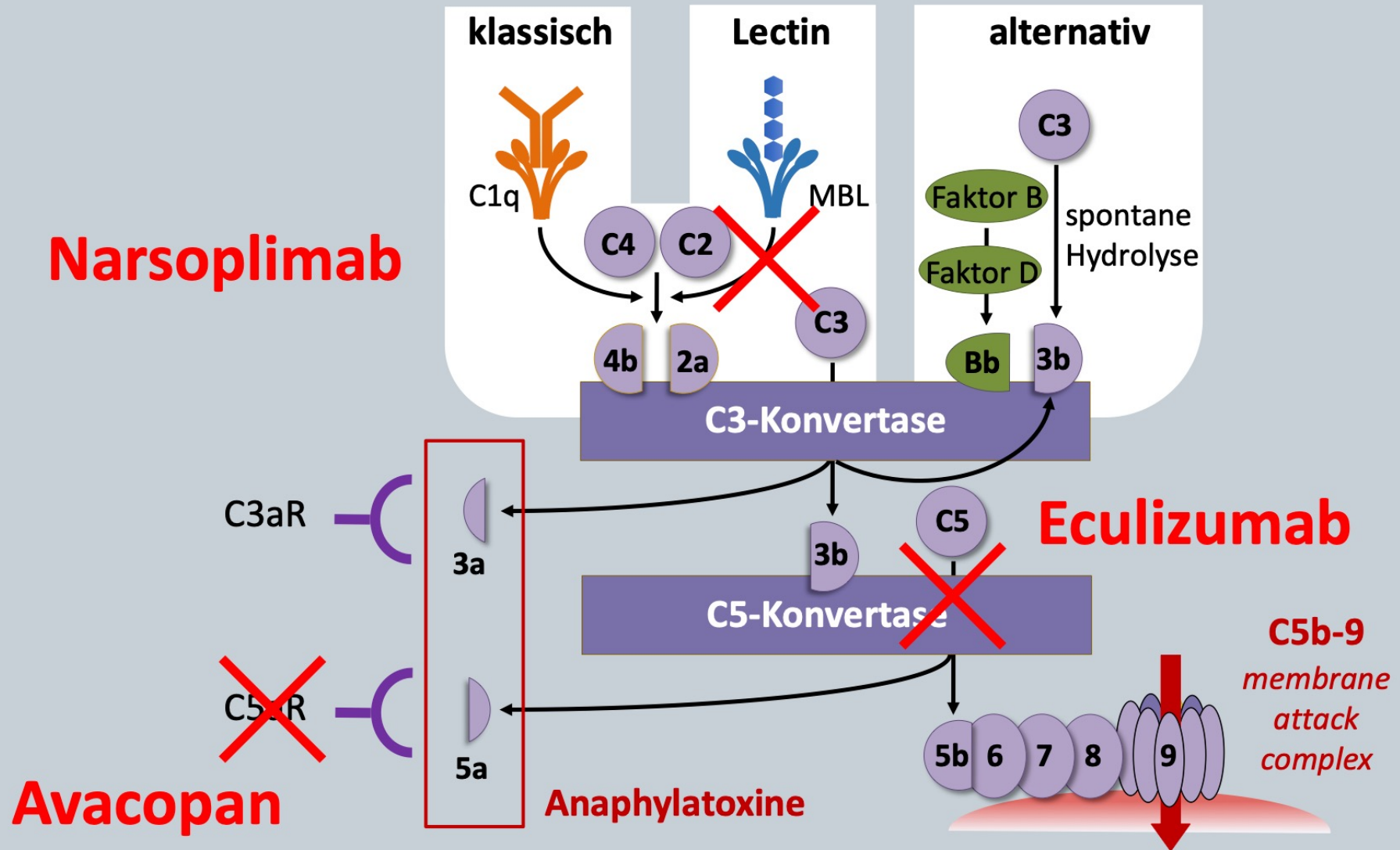
Haddad et al., JCI 2021



Wie führen PLA2R-Autoantikörper zu glomerulärer Schädigung und Proteinurie?



Therapeutische Implikationen...?



Therapie pMN: Ausblick / Vision



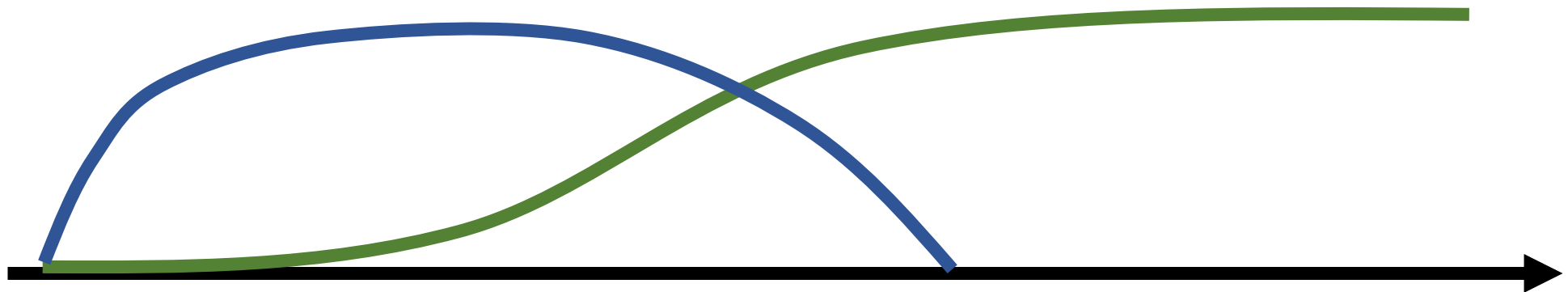
B Zell-Depletion

Vision: Antigen-spezifisch



Komplementblockade

Lectin; C3aR; C5aR



Zusammenfassung und Take Home Messages

- PLA2R-Serologie
 - Kann in ausgewählten Fällen die Biopsie ersetzen
 - Ist ein wichtiger prognostischer (Verlaufs-)Parameter vor und während / nach Therapie
- Suche nach „sekundären“ Ursachen inkl. Tumoren
 - „Basispackage“ bei allen (Anamnese, Status, HBV, HCV, ANA, Standard-Tu-Screening)
 - Bei THSD7A-pos. MN etwas intensivere Tumorsuche
- Neue Antigene
 - wenn möglich Färbung der Biopsie und nachfolgend spezifische Abklärungen
 - stay tuned!
- Rituximab wirkt gut, braucht aber Zeit und eine genügend hohe Dosis
- Zielgerichtete Therapie als Zukunft: stay tuned!

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

andreas.kistler@stgag.ch

www.nephrologie-thurgau.ch