

Membraneuze nefropathie en anti-PLA2R antistoffen

SKML nabespreking 31-01-19

Anne-Els van de Logt, nefroloog i.o. Radboud UMC

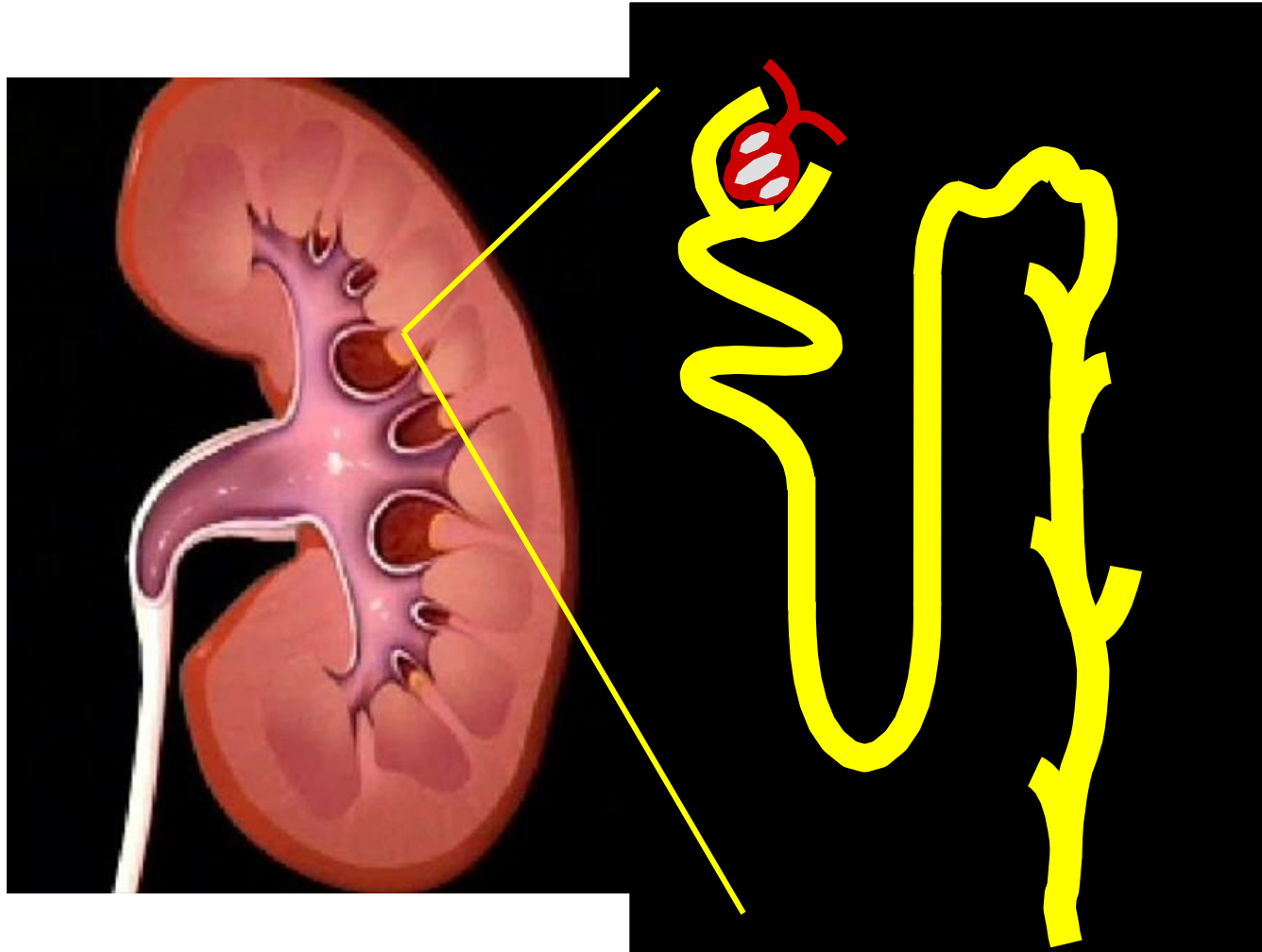
Disclosure belangen spreker

(potentiele) belangenverstremgeling	Geen
Voor deze bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk:	<ul style="list-style-type: none">••••

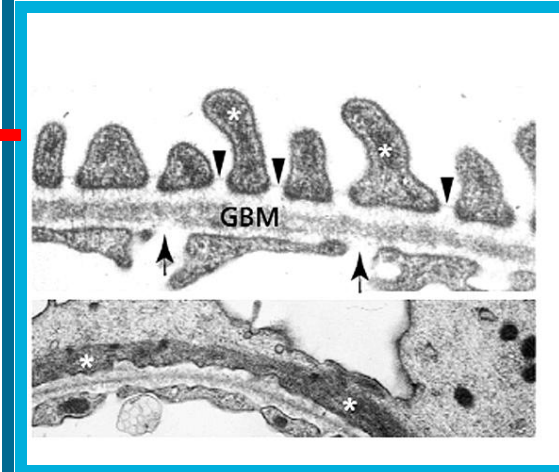
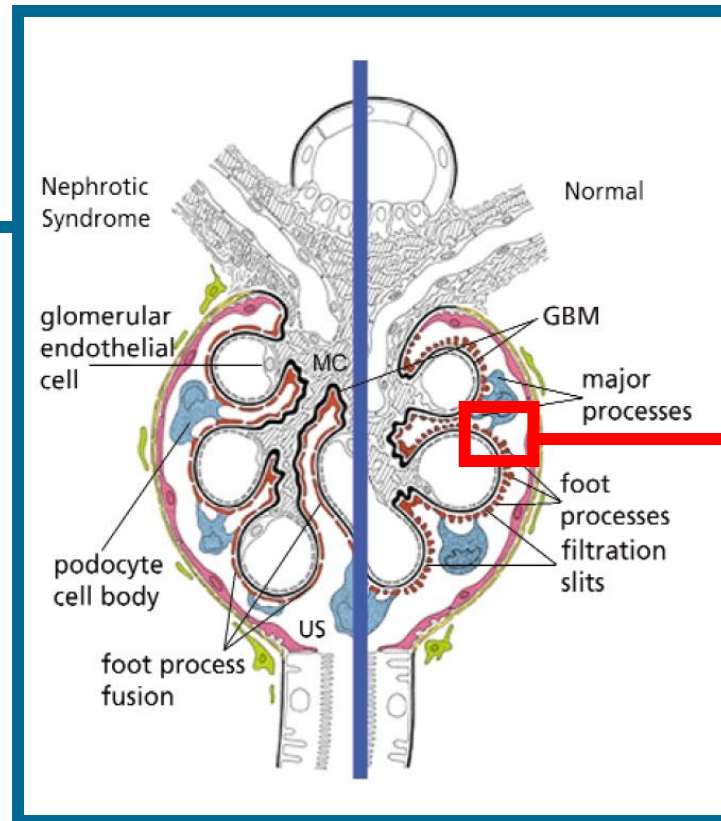
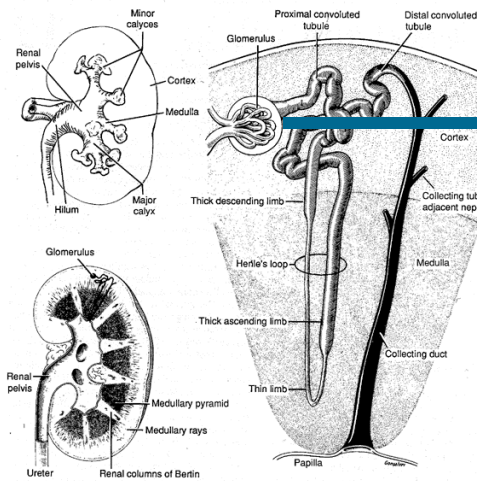
Inhoud

- Achtergrond nefrotisch syndroom en membraanefropathie
- Anti-PLA2R antistoffen in membraanefropathie
 - Bepalingen
 - Diagnostiek
 - Prognose en behandeling
- Epitop-specifieke antistoffen
- Conclusies
- Voorstel tot gebruik van elisa in diagnostiek en behandeling

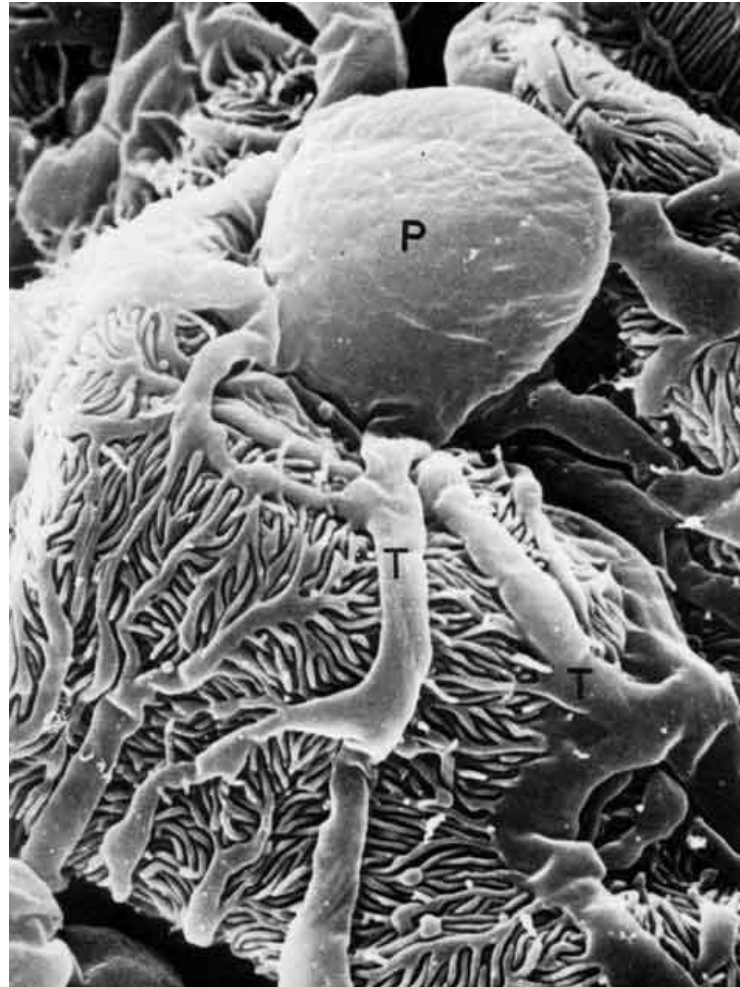
Achtergrond: nier anatomie



Achtergrond: anatomie: het nierfilter



Achtergrond: anatomie: de niercel (podocyt)



Nefrotisch syndroom

- Een verzamelnaam van ziekten, waarbij de nier is beschadigd en er eiwitlekkage in de urine ontstaat
- Hierbij zijn de nierfilters (podocyten) beschadigd, waardoor proteïnurie ontstaat ($> 3,5$ gram/dg) en het eiwit in het bloed (albumine) te laag wordt (< 30 g/l).
- Er lekken hierbij in principe geen cellen: geen hematurie of erythrocyten cilinders



Nefrotisch syndroom: symptomen

- Vaakst voorkomend is oedeem. Dit kan meerdere vormen aannemen
 - Dikke ogen met wallen met vocht, met name 's ochtends.
 - Pitting oedeem aan de benen
 - Vocht in de borstholte: 'vocht achter de longen'
 - Vocht in de buikholte: 'ascites'
- Hypertensie
- Hyperlipidemie
- Soms nierfunctie achteruitgang met progressie naar eindstadium nierfalen



Oorzaken nefrotisch syndroom

Primaire nierziekten:

- Minimal change ziekte
- Focale segmentale glomerulosclerose (FSGS)
- Membraneuze nefropathie (MN)

Secundaire nierziekten:

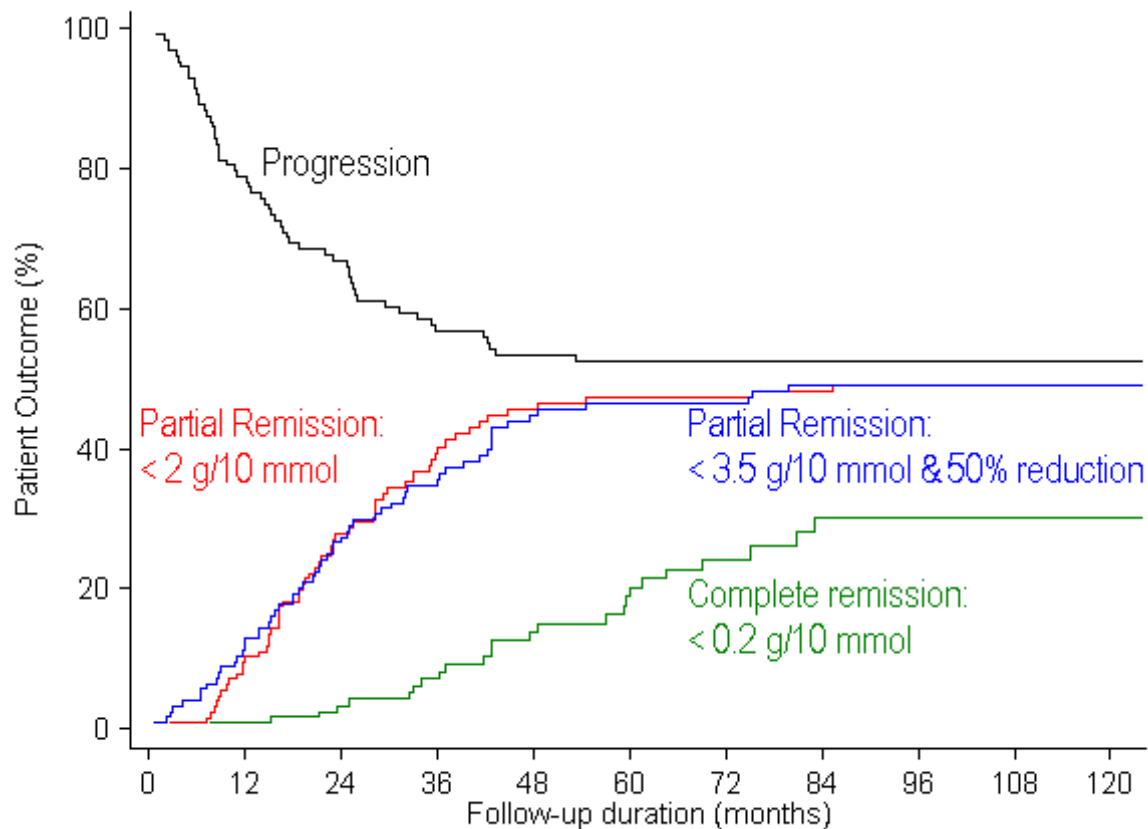
- Infecties (hepatitis B, HIV)
- Auto-immuunziekten (SLE, sarcoidosis, M. Sjögren)
- Obesitas
- Medicatie (NSAIDs, goud)
- Maligniteiten (non-Hodgkin lymfoom)

Achtergrond membraneuze nefropathie

- Meest voorkomende oorzaak bij volwassenen in NL
- Incidentie \approx 10/ miljoen/ jaar
→ 160 nieuwe patiënten/ jaar in NL
- 30% onderliggende oorzaak
(infectie, maligniteit, systeemziekte)
- 70% renaal gelimiteerde auto-immuunziekte,
70-80 % PLA2R-gerelateerd

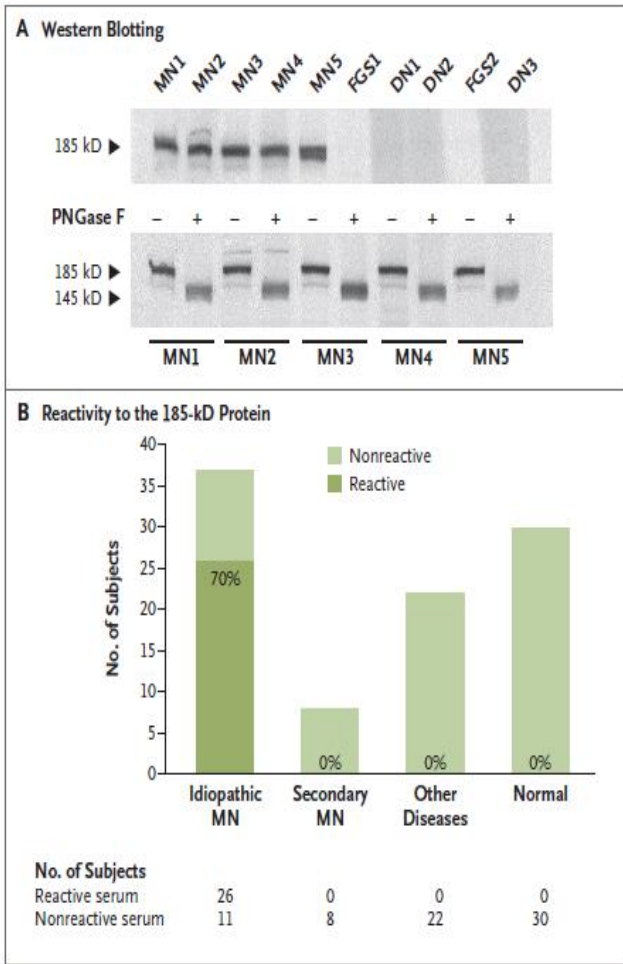
Natuurlijk beloop

Met lange follow-up: “rule of halves”

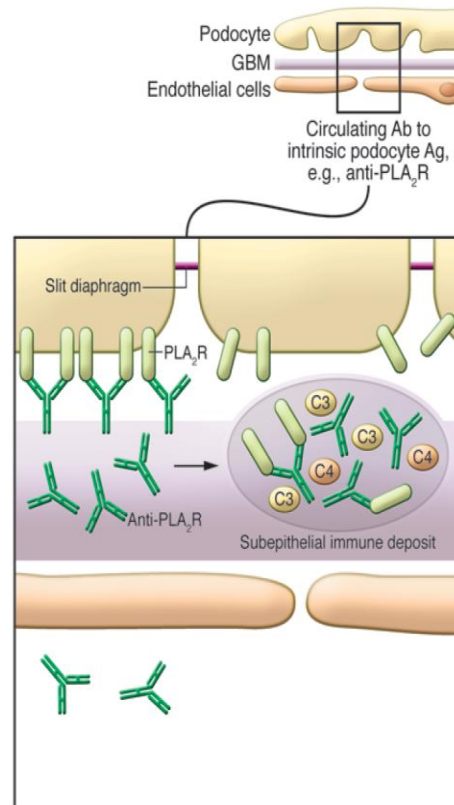


Van den Brand et al. CJASN 2011

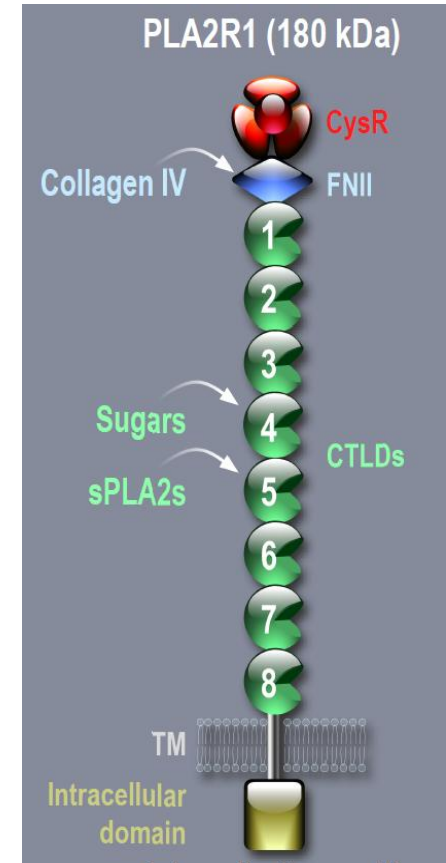
MN: 'renal limited' auto-immuunziekte



Beck, New Engl J Med 2009



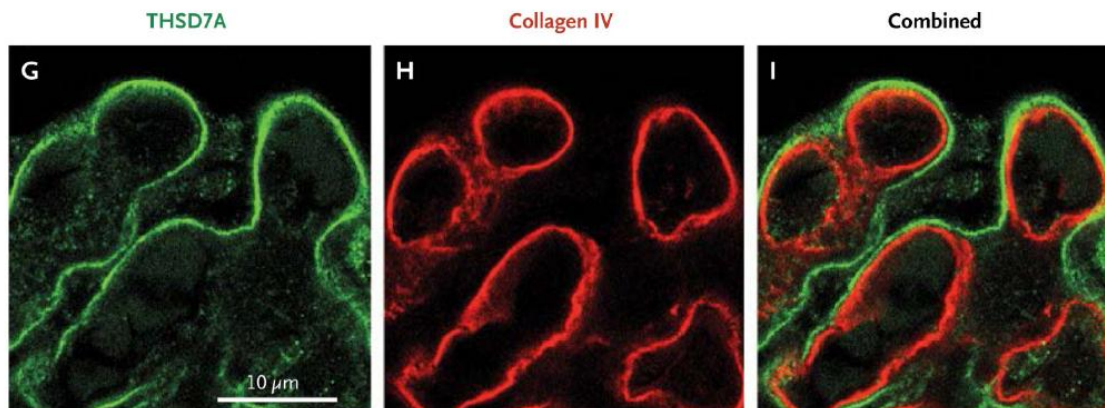
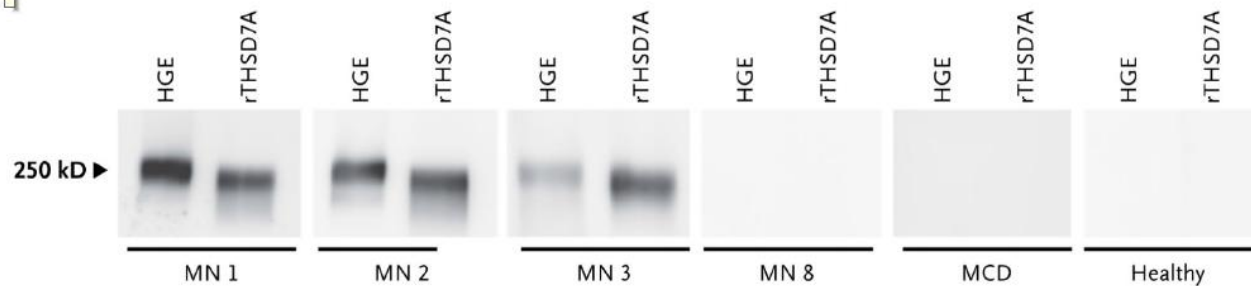
Beck, J Clin Invest 2014



Antistoffen bij MN: aTHSD7A

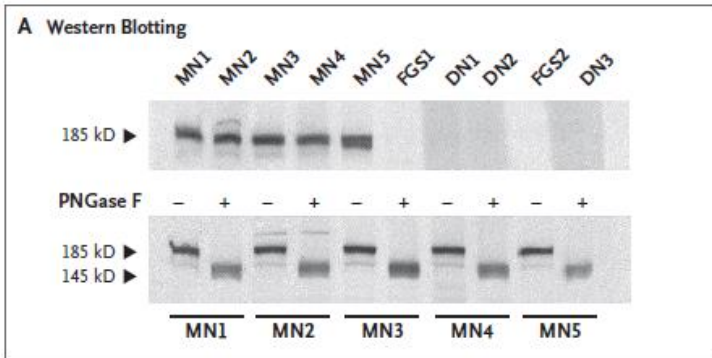
Tomas et al. NEJM 2014: 2-5 % of patients with aPLA2R negative MN

A Western Blot with Recombinant THSD7A



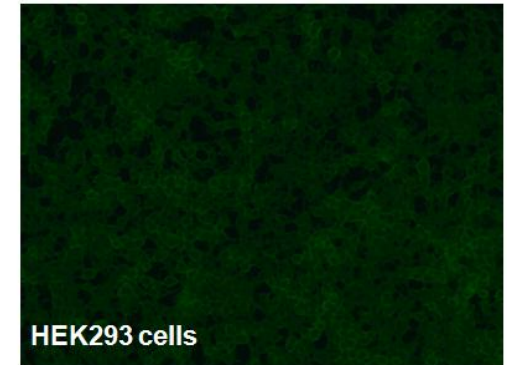
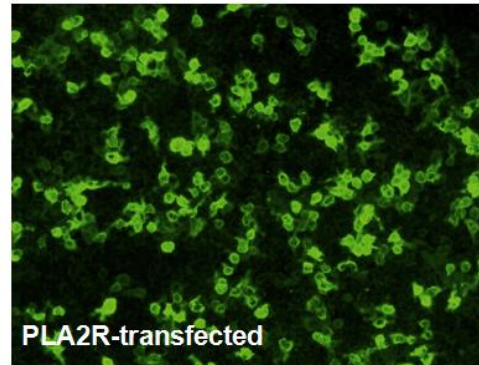
Anti-PLA2R: verschillende bepalingen

Western Blot



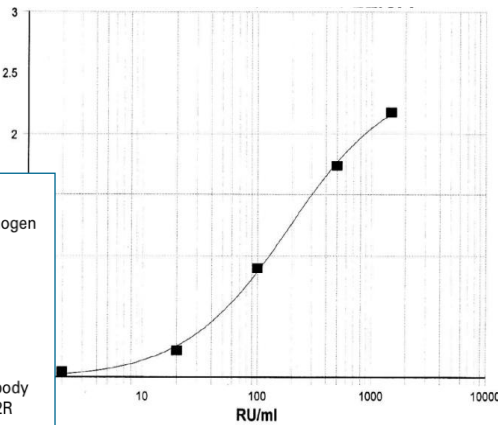
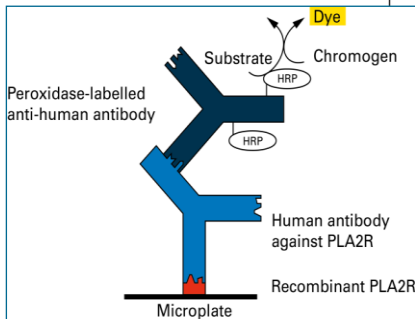
Beck et al. NEJM 2009

Immunofluorescence (IIFT)



©Euroimmun AG

Elisa



©Euroimmun AG

Kanigicherla in house ELISA

(73% positives)

Discrepantie tussen bepalingen: ELISA minder sensitief!

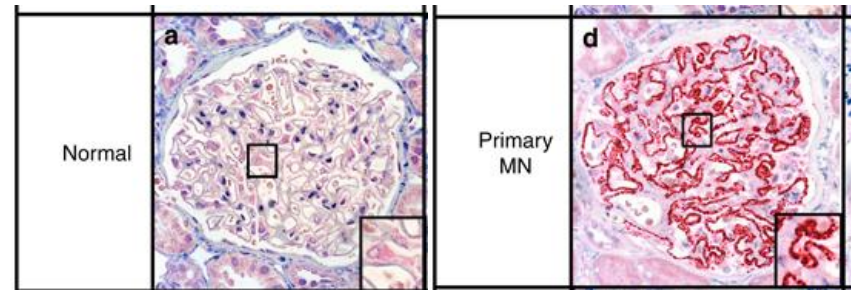
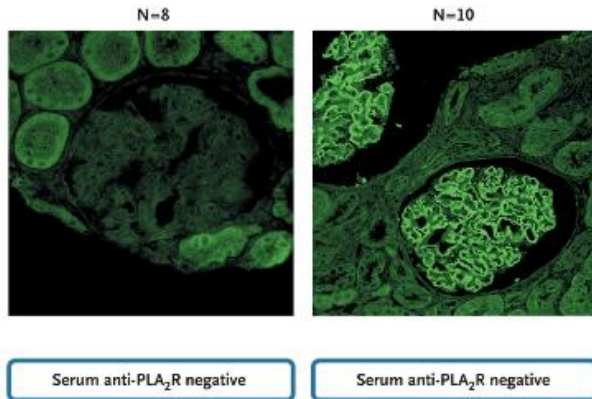
	IFT +	IFT -
ELISA +	82	2
ELISA -	5	28
Agreement 94%		

Hofstra et al 2012

	IFT +	IFT -
ELISA +	250	0
ELISA -	9	86
Agreement 97%		

Hoxha et al 2016

Discrepantie: serum antistoffen en antigeen in nierbiopt



	DIA-D	
	Bx +	Bx-
Serum +	21	3
Serum -	10	8

	Bx +	Bx-
Serum +	60	0
Serum -	1	12

Debiec et al. NEJM 2011

Hoxha et al. KI 2012

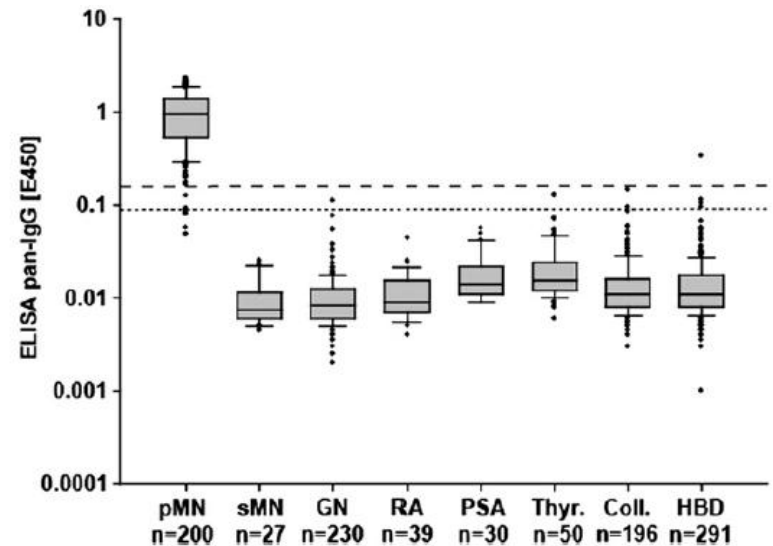
Anti-PLA2R en diagnostiek

Specificiteit voor diagnose membraanuze nefropathie: 98-100%

	Number of patients tested for PLA ₂ R-antibodies		
	Negative	Positive	Total
Biopsy-proven MGN*	48	52	100
Secondary form of MGN*	17	0	17
Non-membranous glomerulonephritis*	90	0	90
Healthy controls*	153	0	153

IIFT, n= 360, specificiteit 100%

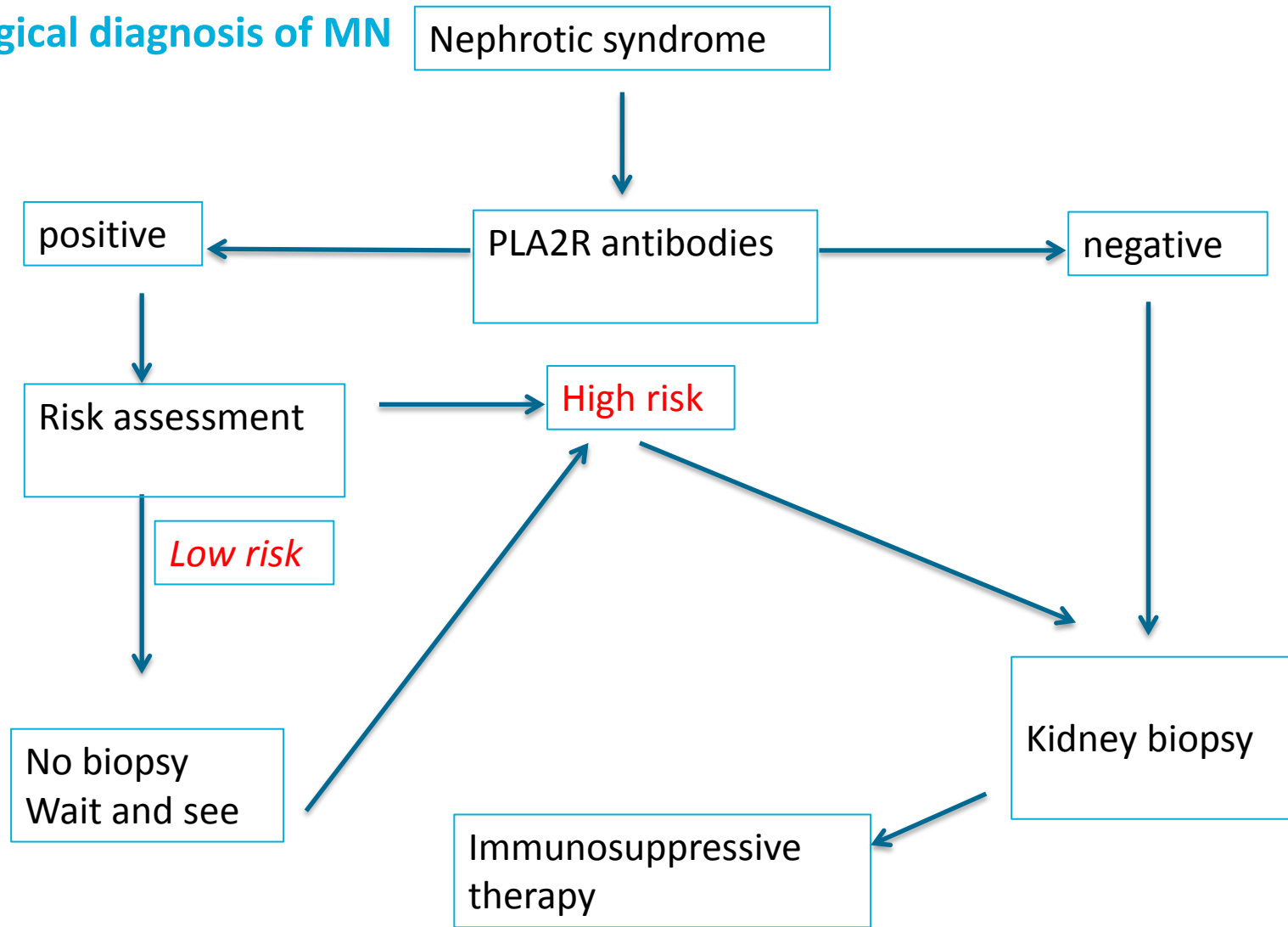
Hoxha et al, NDT 2011



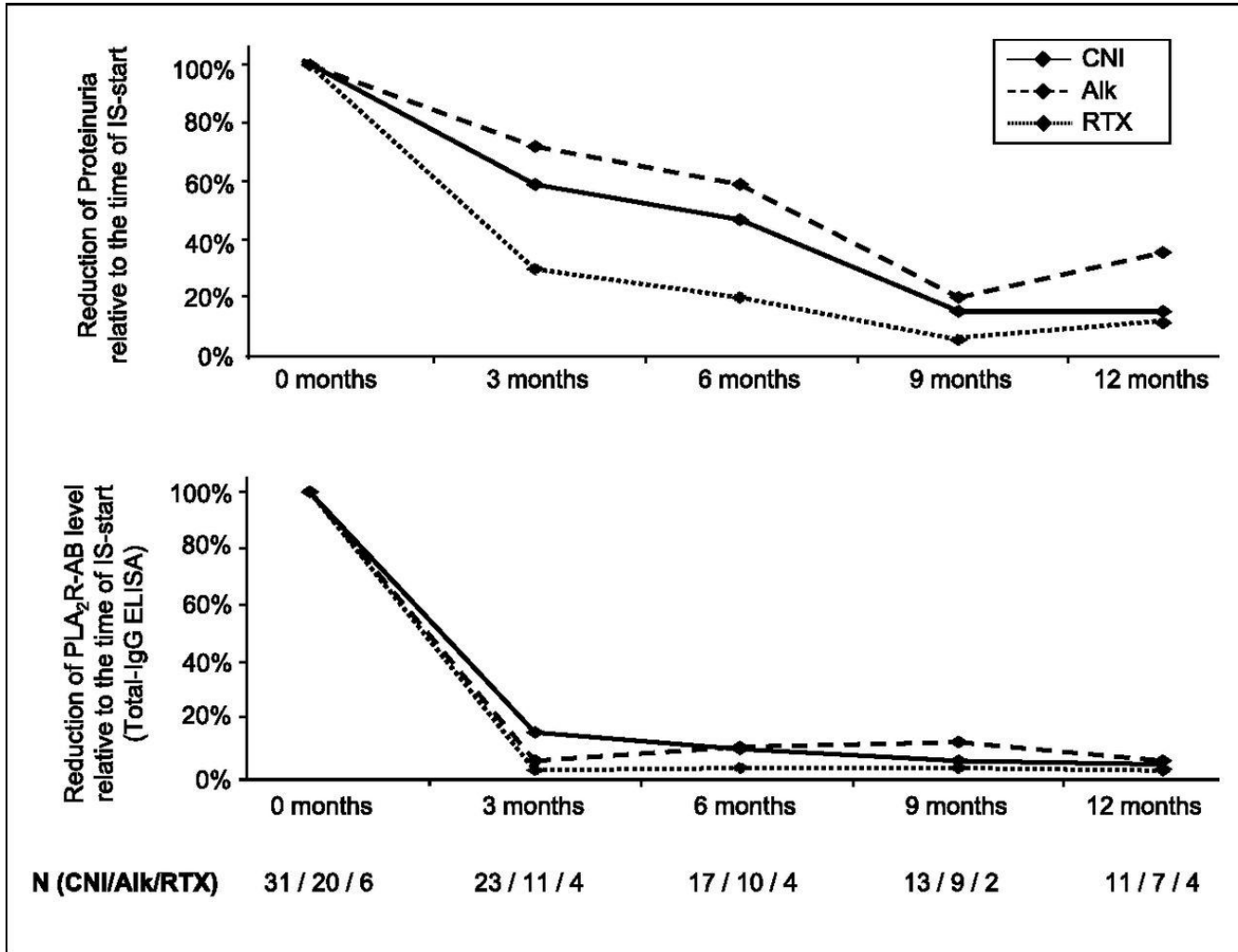
ELISA, n= 1063, specificiteit 90 - 99.9%

Dährnich et al, Clin Chim Acta 2013

Serological diagnosis of MN



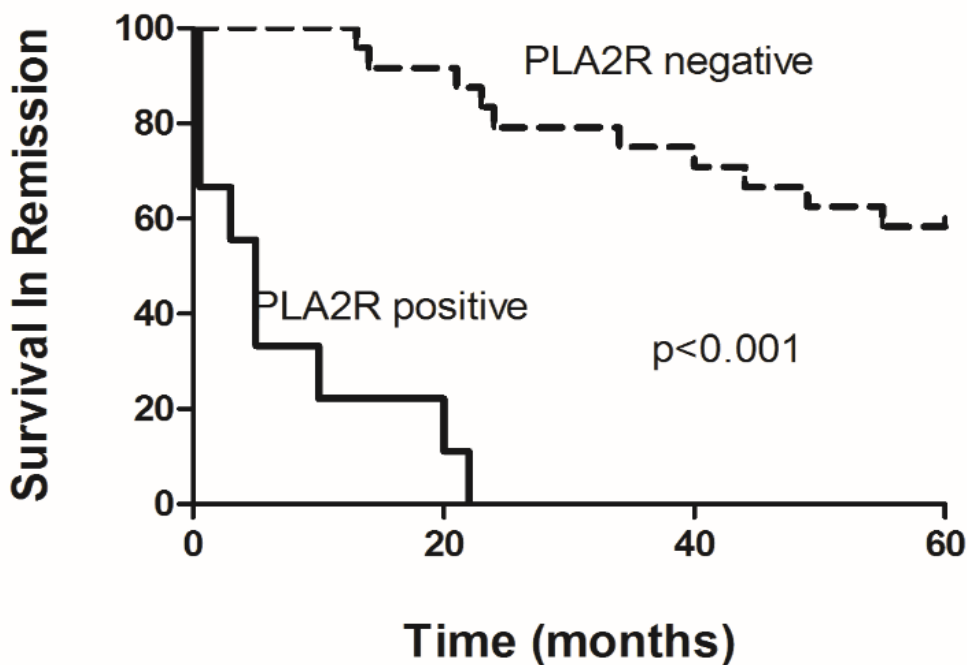
Verdwijnen aPLA2R antilichamen >> proteïnurie



Elion Hoxha et al. JASN
2014;25:1357-1366



Anti-PLA2R: bruikbaar als biomarker?



aPLA2R aan het einde van cyclofosfamide behandeling (12 maanden) voorspelt uitkomst

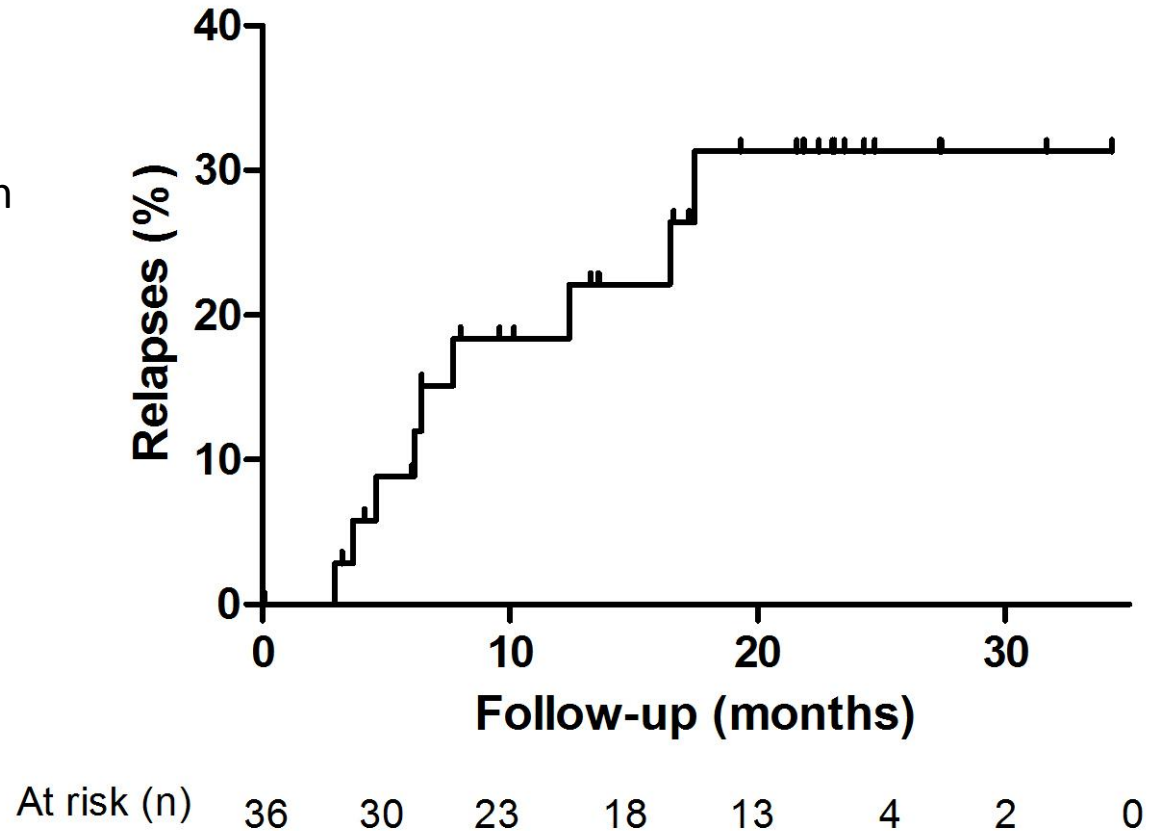
PLA2R positive	9	2	0	0
PLA2R negative	24	22	18	14

Bech et al, CJASN 2014

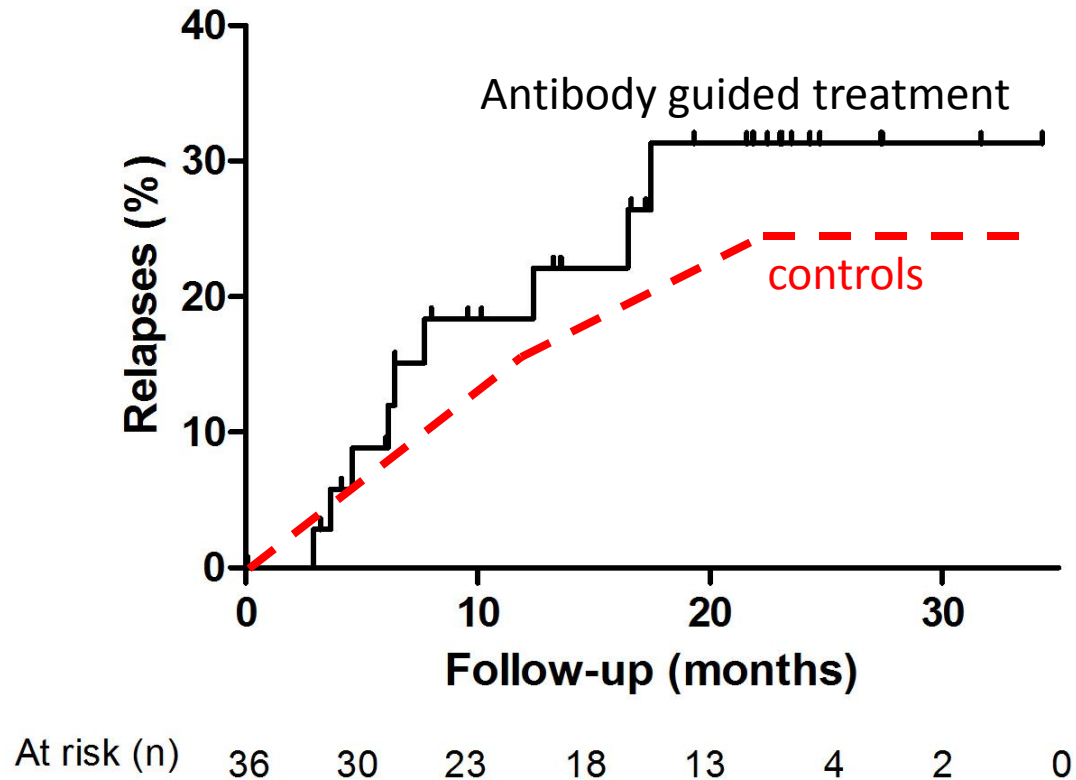
Antibody guided –therapie: pilot data

70-80 % patiënten
behandeld < 24 weken

Relapse rate: 32%



Vergelijking met historische controles



Branten, AJKD 2007/van den Brand, JASN 2014

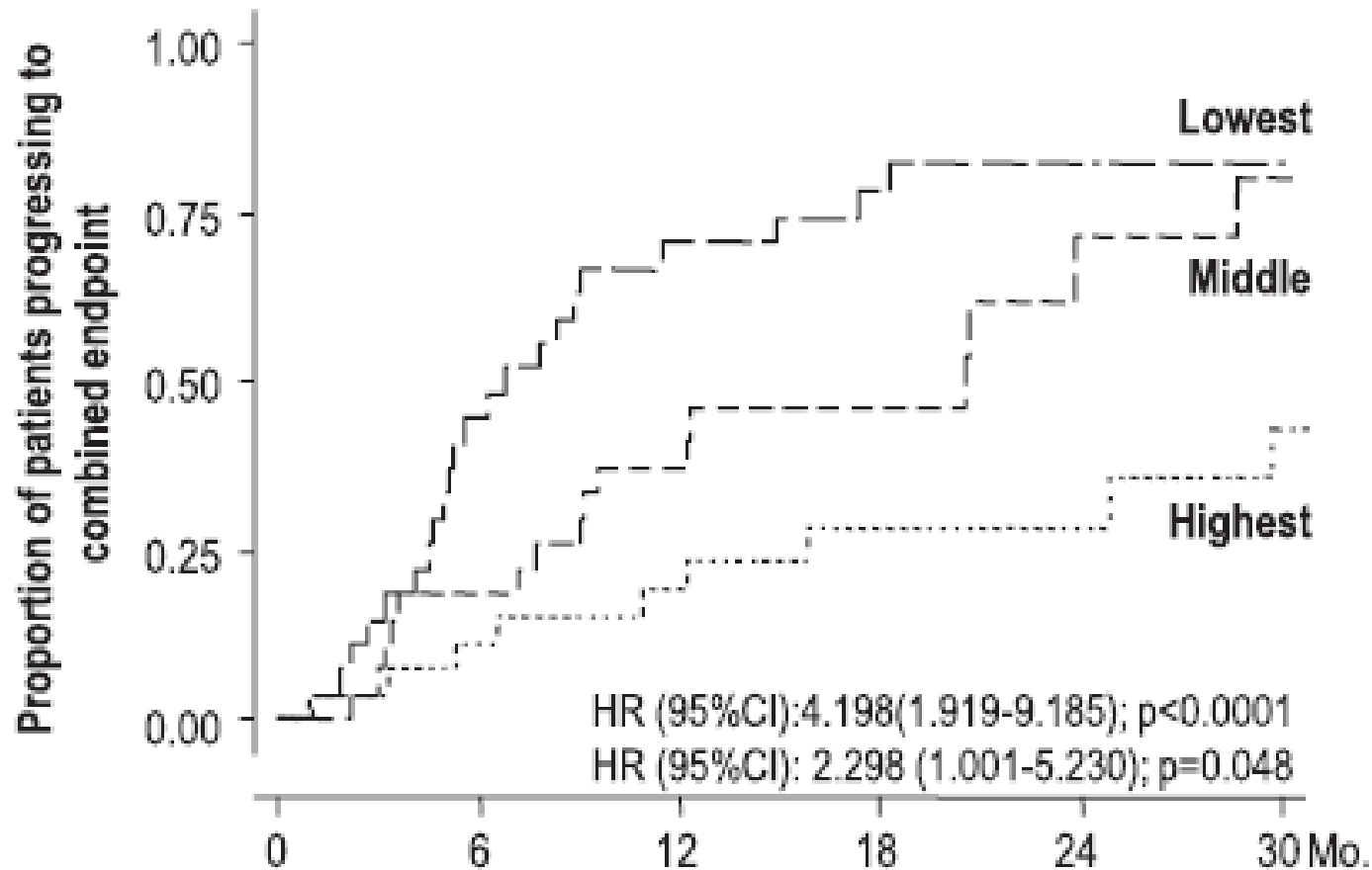
Voordeel van kwantitatieve assays?

Lage titer: grote kans op spontane remissie

Outcome	low (n=26)	medium (n= 26)	high (n=27)	p-value
Part.remission	11	8	11	ns
Compl.remission	7	9	8	ns
Renal failure	1	3	5	ns
Spont. remission	10	8	1	<0.01

Hofstra, JASN 2012; in house ELISA

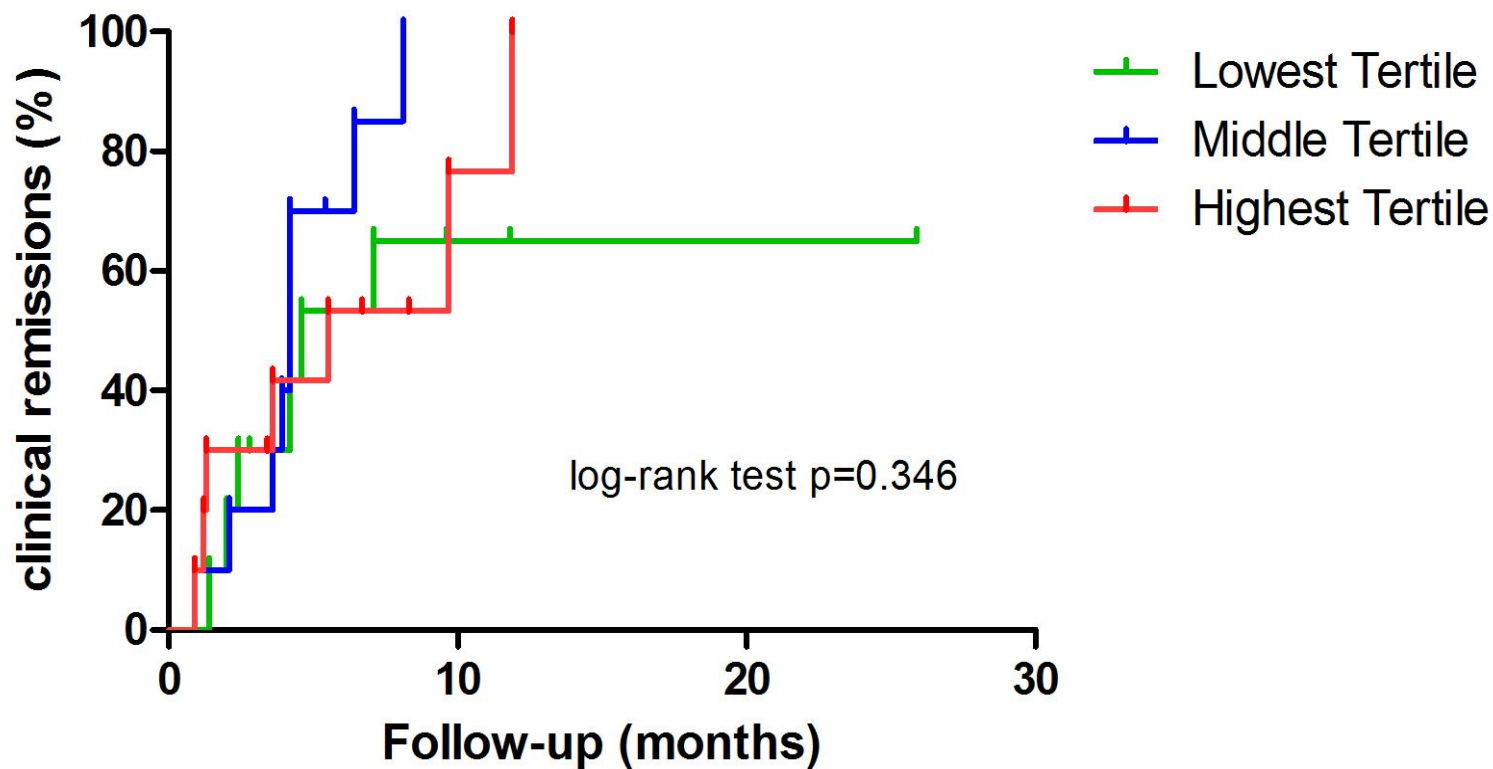
Rituximab niet effectief bij hoge titer



Ruggenti, JASN 2015

Cyclofosfamide is effectief ongeacht de titer

FIGURE 1: Cumulative incidence of remission

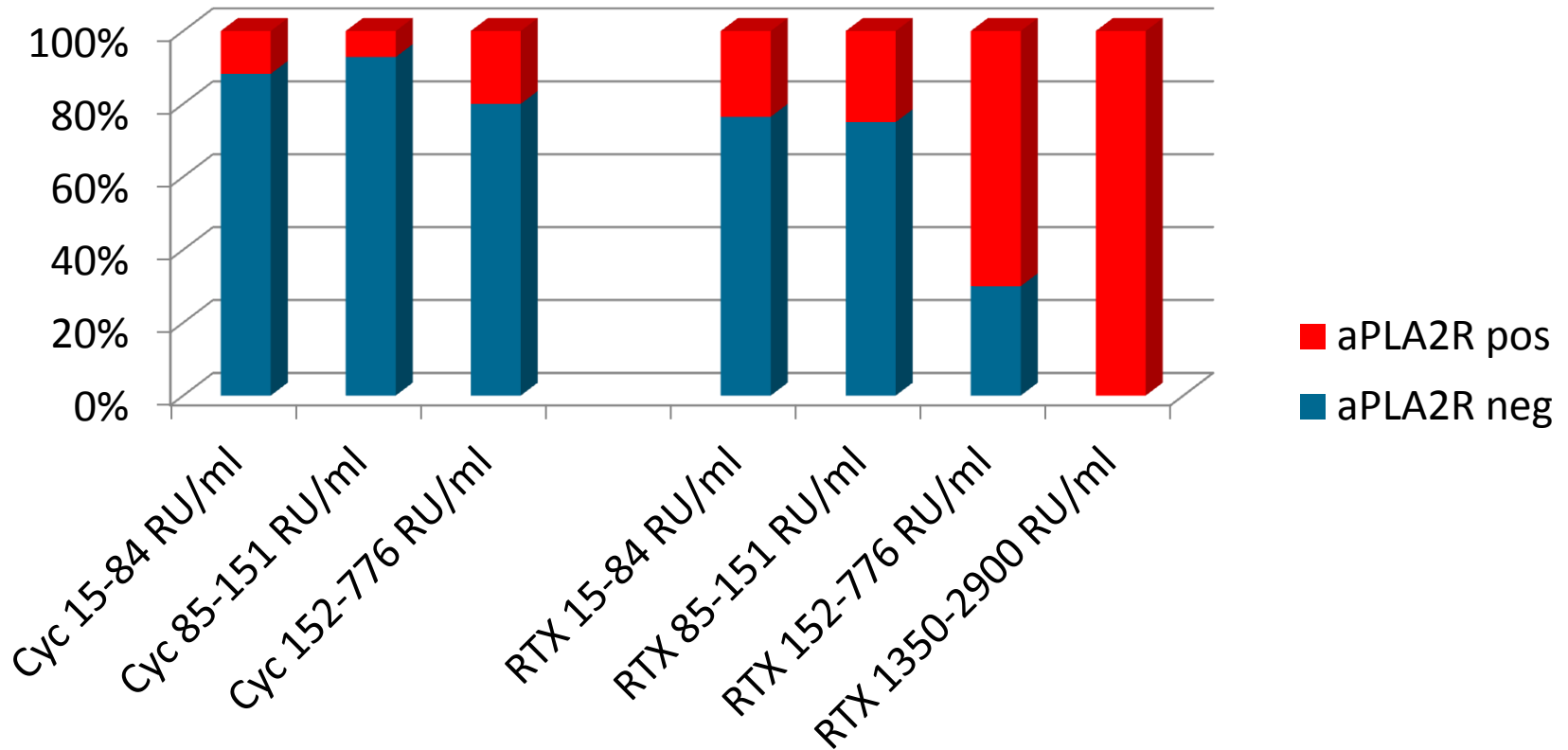


van de Logt SA-PO 631, kidney week 2016

Onderzoeksvraag

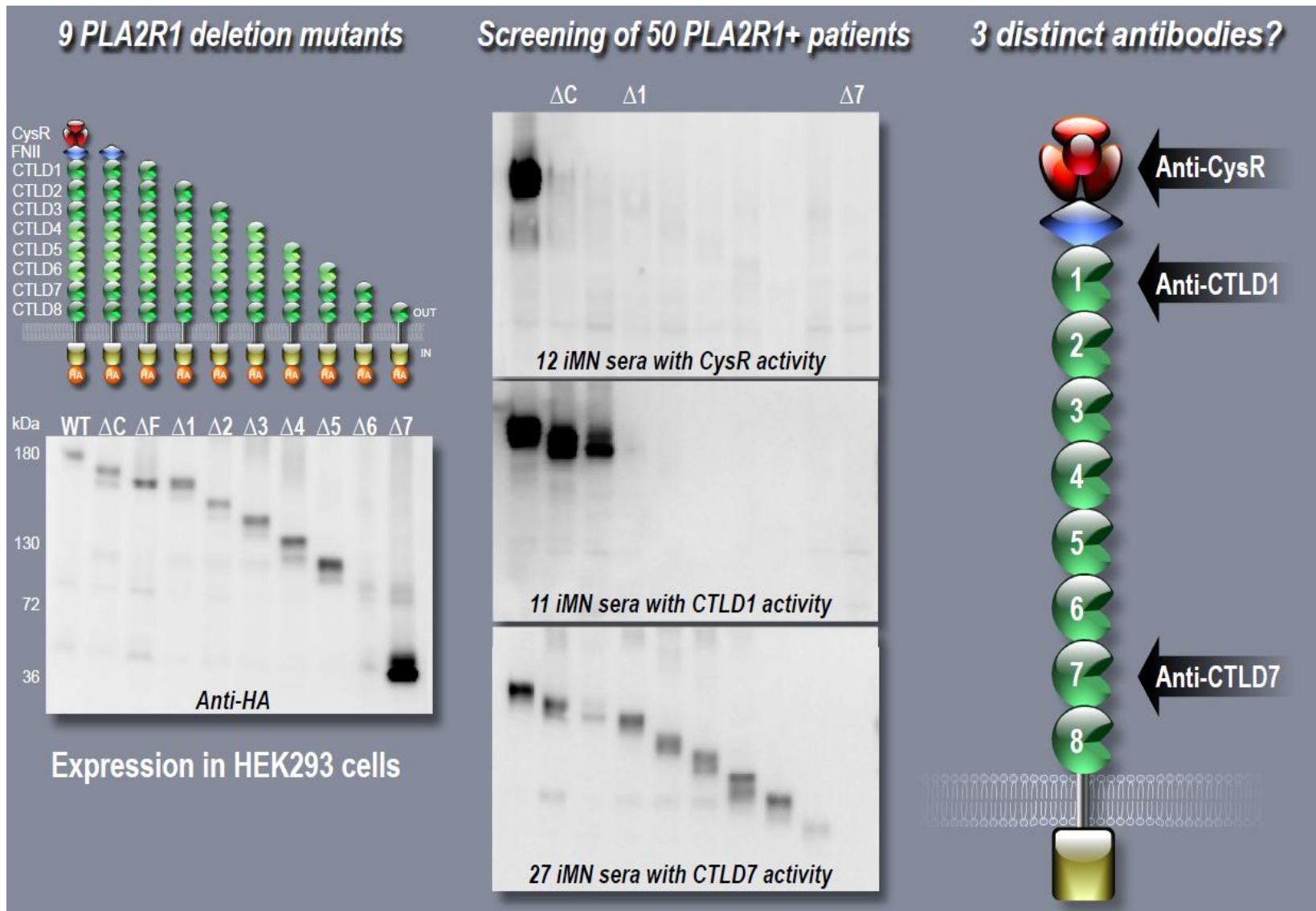
Is rituximab minder effectief dan cyclofosfamide in het induceren van een immunologische en klinische remissie bij patiënten met MN en een hoge aPLA2R titer?

Resultaten: verdwijnen aPLA2R na 6 maanden



van de Logt et al, KI 2018

Epitope-specifieke antistoffen



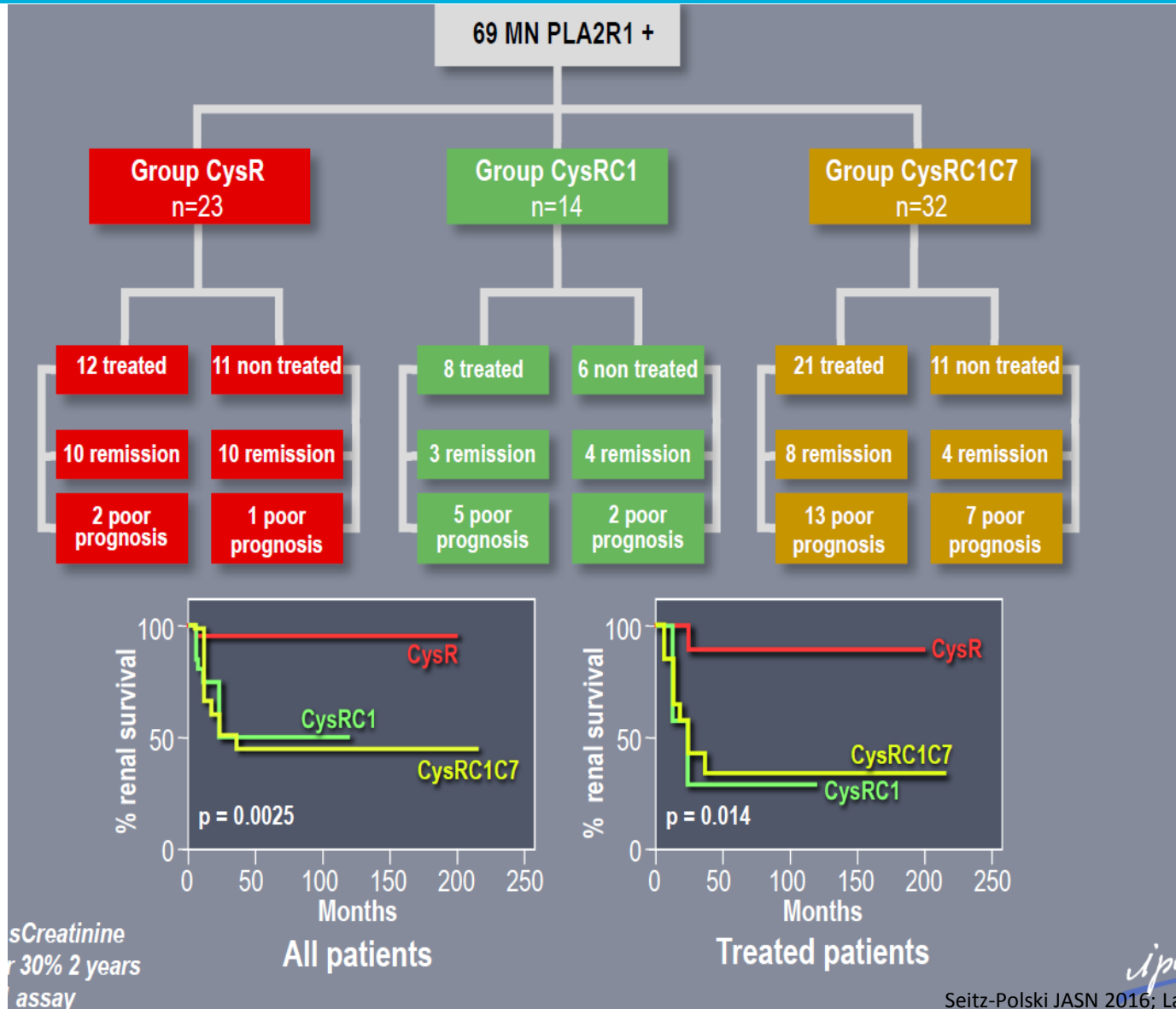
Seitz-Polski JASN 2016; Lambeau ASN 2016

Epitooop-specifieke antistoffen

Comparison between the 3 groups

	CysR	CysRC1	CysRC1C7	p value
Age	48±12	54±16	61±15	0.008
Sex	19M/4F	10M/4F	25M/7F	ns
Anti-PLA2R1 titer (EIV)	3175 (394-8043)	1625 (367-5947)	4288 (210-50,817)	ns
Proteinuria (g/g)	3.0 (0.3-5.1)	3.0 (0.8-10.6)	5.0 (0.3-24.0)	0.02
sCreatinine (μmol/L)	92 (45-149)	96 (43-280)	100 (59-926)	ns
Follow-up (months)	36 (12-201)	44 (12-133)	33 (12-216)	ns
Spontaneous remission	10/23 (43%)	4/14 (29%)	4/32 (12%)	0.03
Hemodialysis	0/23	2/14	10/32	0.01

Epitooop-specifieke antistoffen



Seitz-Polski JASN 2016; Lambeau ASN 2016

Natural history of iMN and epitope spreading associated with severity: a working hypothesis

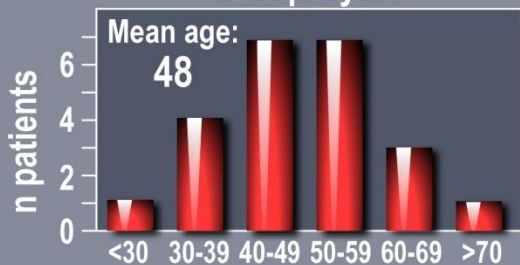
First event

No evolution

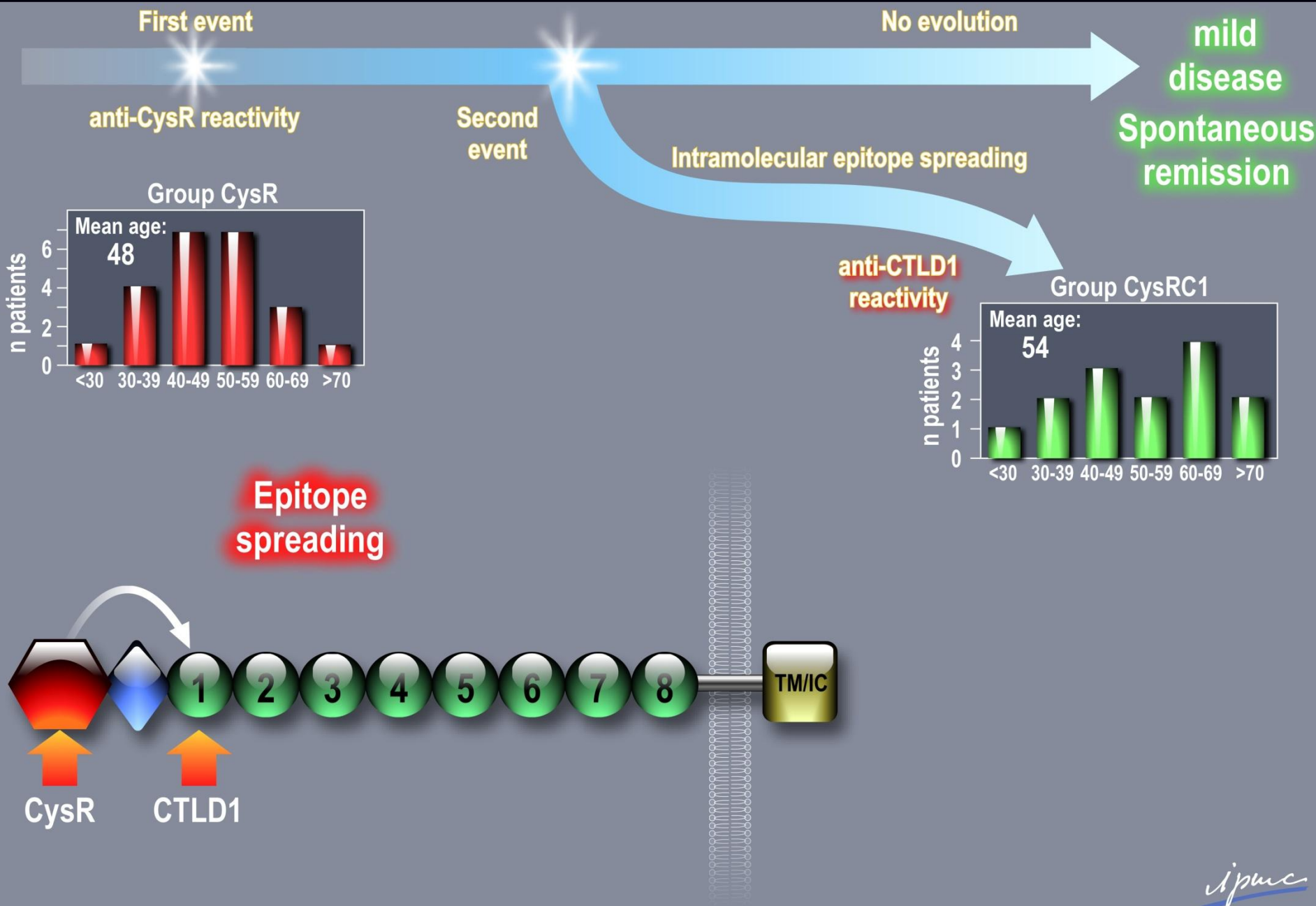
mild disease
Spontaneous remission

anti-CysR reactivity

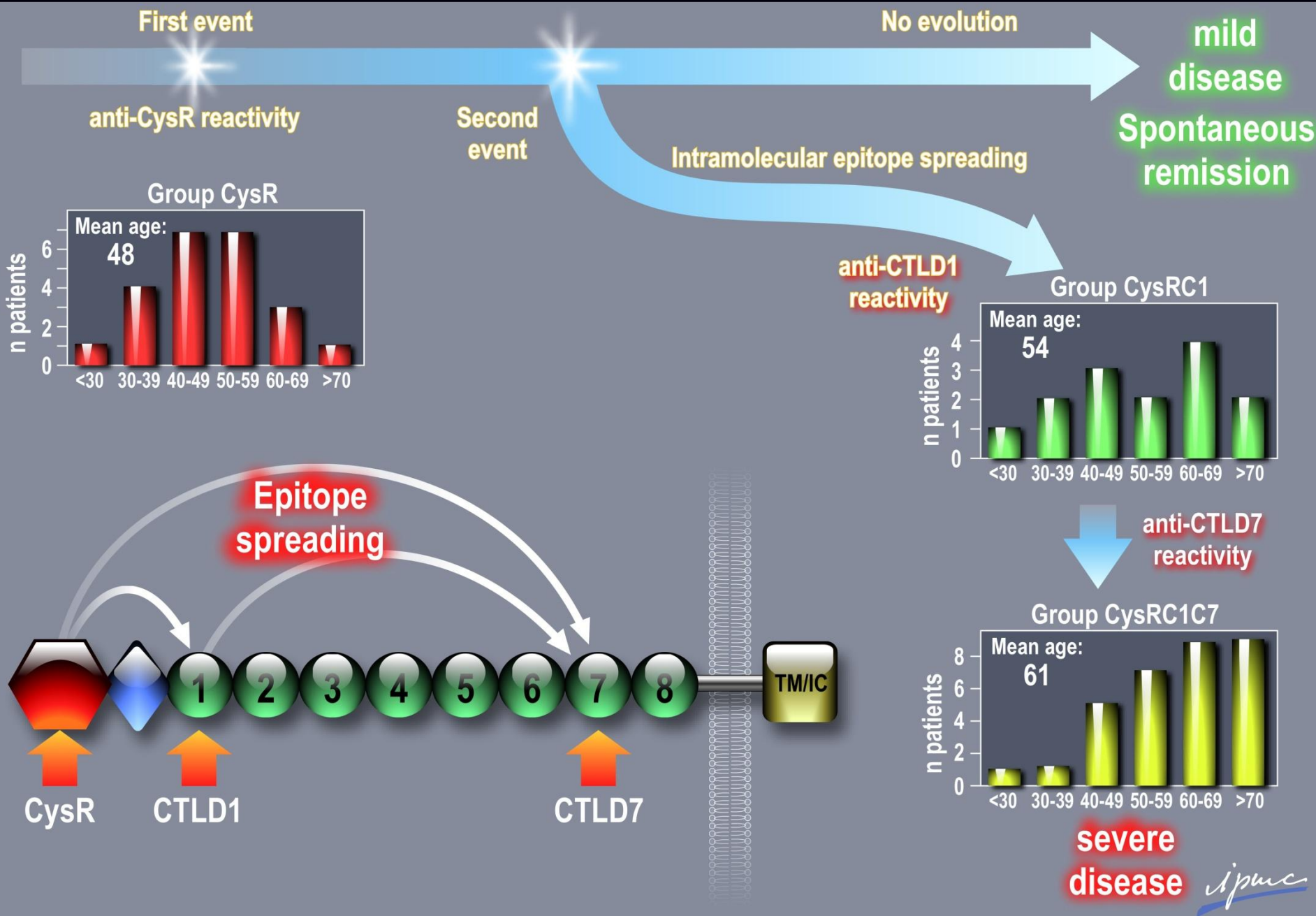
Group CysR



Natural history of iMN and epitope spreading associated with severity: a working hypothesis

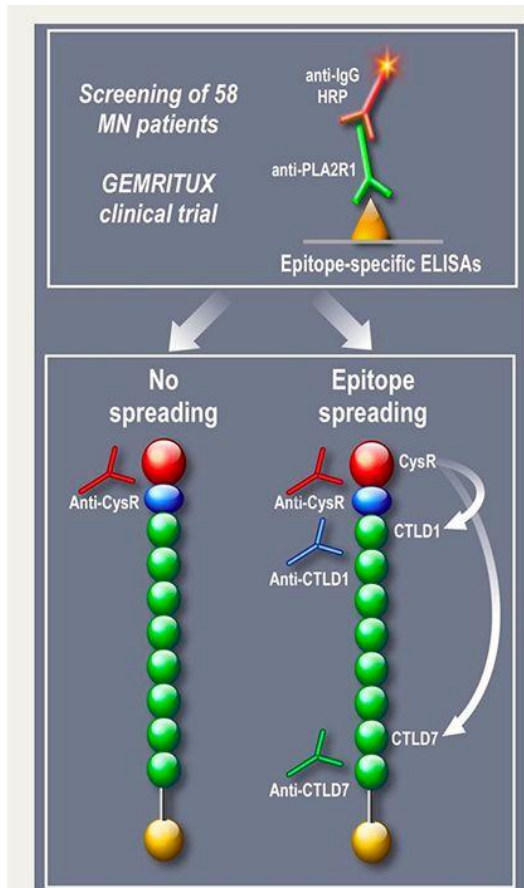


Natural history of iMN and epitope spreading associated with severity: a working hypothesis



Epitope-specifieke antistoffen als predictor?

Anti-CysR = non spreading
 Anti-CysR + anti CTLD1/7 = spreading



	No spreading (n=20)	Spreading (n=38)
Age (yrs)	59 (44-62)	52(41-64)
Male/Female	15/5	27/11
PLA2Rab titer (RU/ml)	32 (18-54)	377 (76-747)
sCreatinine (μmol/l)	NA	NA
sAlbumin (g/l)	22 (20-26)	21 (18-25)
uPCR (g/g)	7.9 (3.5-8.5)	8.3 (6.2-10.4)

Seitz-Polski, JASN 2018

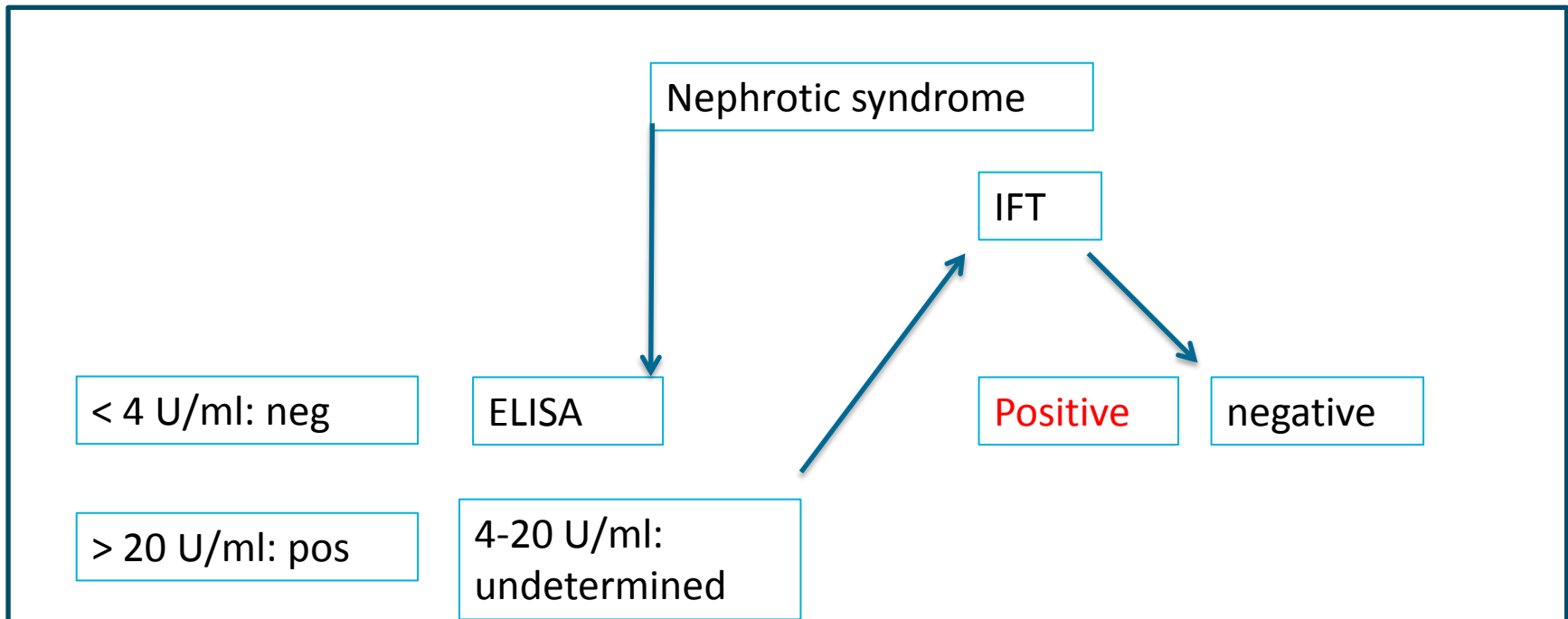
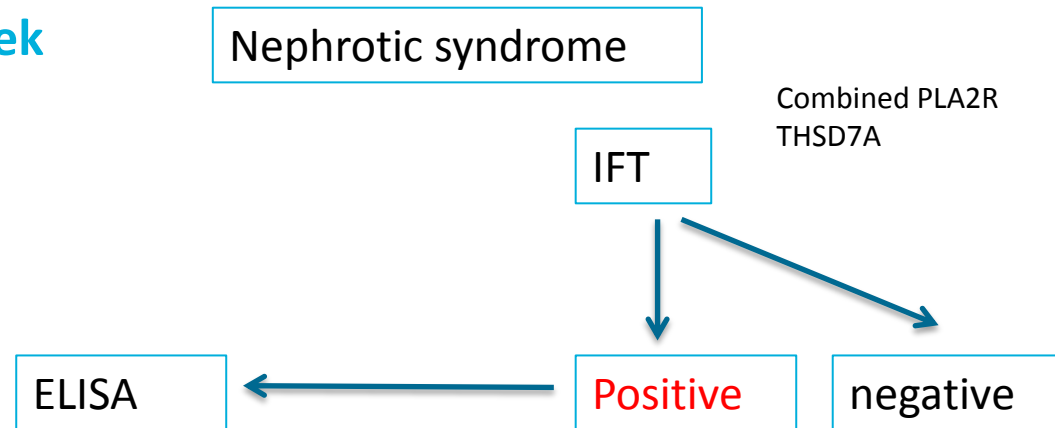
Conclusies (1)

- aPLA2R-antistoffen leveren een belangrijke verbetering in de diagnostiek en behandeling van MN
- Toegevoegde waarde van epitoom-specifieke antistoffen onduidelijk
- Verschillen tussen assays
- Verschillen tussen serum en nierbiopt
- Er zijn andere antistoffen

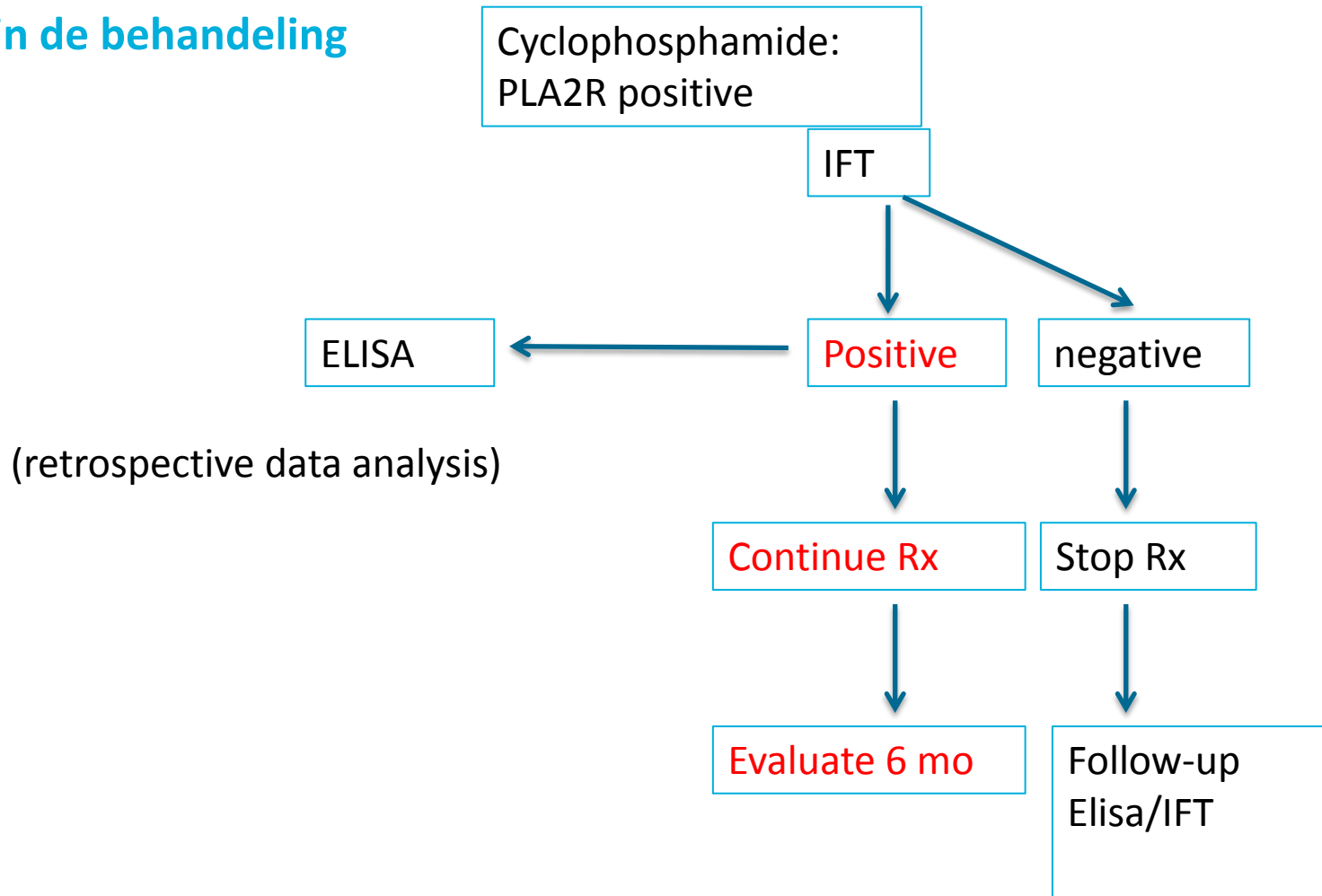
Conclusies (2)

- Gebruik van een kwantitatieve bepaling heeft voordelen
- Voorstel om op korte termijn te starten met een elisa, maar niet zonder IFT

ELISA in de diagnostiek



ELISA in de behandeling





ANY
QUESTIONS
?