

# C3 Glomerulopathie: Patiententagung in Iowa im Oktober 2021

Im Oktober 2021 fand eine virtuelle Vorlesungsreihe der C3G-Experten aus Iowa (USA) als Ersatz für die jährliche Patiententagung, die die Klinik seit 16 Jahren jährlich veranstaltet. Die Vorträge (in Englisch) kann man sich als Videos jederzeit hier anschauen:

[https://morl.lab.uiowa.edu/event/C3G\\_DDD-family-conference](https://morl.lab.uiowa.edu/event/C3G_DDD-family-conference)

Wir haben das Wichtigste in Deutsch zusammengefasst.

## Das Zentrum für C3-Glomerulopathie in Iowa

Das Zentrum heißt offiziell „Molecular Otolaryngology & Renal Research Laboratories“ – hier wird seit ca. 30 Jahren das gesamte Wissen über C3-Glomerulopathie konzentriert gesammelt und hier werden die meisten US-amerikanischen C3G-Patienten behandelt. Hier wurde auch die bisher größte Datenbank zu C3G gesammelt (nicht nur Befunde, sondern auch tatsächlich Gewebe- und Blutproben). Hier werden einige Tests kostenlos gemacht, da dadurch auch ihre Datenbank wächst. Und je größer die Datenbank, desto besser kann man die Krankheit weiter erforschen und verstehen.

Pharma-Unternehmen, die Medikamente für die Behandlung von C3G entwickeln, haben hier die besten Chancen, genug Patienten für Studien zu finden, wenn sie ihre Neuentwicklungen in klinischen Studien testen wollen. Klingt nach „Ausbeuten“, ist aber gleichzeitig eine einmalige Chance für die Patienten, rechtzeitig behandelt zu werden, denn es gibt bisher KEINE zugelassene Therapie für C3-Glomerulopathie, also, auch keine Medikamente, die wirklich helfen. Und bisher landen die meisten C3G-Patienten früher oder später an der Dialyse. Das kann sich aber mit den neuen Medikamenten ändern, nur dann muss man auch das Risiko eingehen, an den Studien teilzunehmen.

Der Gründer des Iowa-C3G-Zentrums – Dr. Richard Smith - ist selbst Vater einer (mittlerweile dialysepflichtigen) C3G-Patientin. Er war ursprünglich (vor ca. 30 Jahren) ein HNO-Arzt (daher ist das C3G-Zentrum in Iowa an ein HNO- und Nierenzentrum angegliedert), aber er wollte seiner Tochter helfen und vertiefte sich in das Thema „Komplementensystem“. Er forschte selbst, engagierte weitere Forscher und fand Geldgeber für seine Forschung.

## Vortrag 1: Grundlagen des Komplementensystems, Diagnose C3-Glomerulopathie (Dr. Richard Smith)

Der Vortrag beginnt mit der Erklärung, was eine gesunde Niere leisten muss und warum eine C3G-Niere das nicht mehr schafft. Anschließend wird gezeigt, wie die Diagnose C3G gestellt wird und wie man andere Erkrankungen vorher ausschließt. Die ersten Symptome sind:

- Blut im Urin (Hämaturie),
- Eiweiß im Urin (Proteinurie) und
- Bluthochdruck.
- Oft kommen noch Ödeme hinzu.

Manchmal hat man nur eines der Symptome, denn die Werte (Eiweiß, Blut, Blutdruck) schwanken sehr und an guten Tagen sind sie kaum zu entdecken. Diese Symptome kommen allerdings auch bei anderen Nierenkrankheiten vor. Wichtig ist daher die Nierenbiopsie: Es werden dabei 2 kleine Stückchen aus den Nieren rausgeholt und durch 3 Verfahren analysiert:

- Lichtmikroskopie

- Immunfluoreszenz (Einfärbung)
- Elektronenmikroskopie

Wenn durch Immunfluoreszenz festgestellt wird, dass es Ablagerungen gibt und dass sie überwiegend aus C3-Komponenten bestehen (es können sich aber auch andere Immunkomplexe wie IgA, IgG, IC usw. ablagern), dann kann man von C3-Glomerulopathie sprechen.

Mittels der Elektronenmikroskopie wird die Form und die Dichte der Ablagerungen untersucht:

- Wenn sie diffus und nicht besonders dicht sind, dann ist es C3-Glomerulonephritis (=C3GN).
- Wenn es aber sehr dichte Ablagerungen an bestimmten Stellen gibt, dann spricht man von Dense Deposit Disease (=DDD).
- Wenn die sogenannten „Sichel“ oder „Halbmonde“ (=in Englisch: crescents) gefunden werden, dann sieht es schon ziemlich schlecht um die Nieren aus...

Die Bezeichnungen C3GN und DDD gibt es erst seit 2013. Es sind zwei Untertypen der C3-Glomerulopathie. Davor hieß die Krankheit MPGN Typ 2 (MPGN = Membran-proliferative Glomerulonephritis oder Mesangial-proliferative Glomerulonephritis).

Weitere Untersuchungen umfassen Analyse des Blutes auf die sogenannten Biomarker (Komplementenanalyse). Dazu gehören solche Werte wie:

- Grad der Aktivierung des klassischen und des alternativen Wegs des Komplementsystems (=der angeborene Teil des Immunsystems)
- Anzahl der löslichen Membran-Angriff-Komplexe (MAK) – auch sC5b-9 oder terminaler Komplementenkomplex genannt. Ist der Wert hoch, dann könnte man evtl. Soliris (Wirkstoff Eculizumab) als Therapie ausprobieren. ABER: Auch bei Patienten mit sC5b-9 im Normalbereich hat Soliris schon oft geholfen und umgekehrt: bei hohem sC5b-9 war Soliris oft auch unwirksam.
- das Vorhandensein von Autoantikörpern, die verhindern, dass das Komplementsystem zur Ruhe kommt: meistens C3Nefritsfaktor (C3Nef), C5-Nefritsfaktor (C5Nef) oder IgG(auto) anti Faktor H

Dieser Befund zeigt, ob das Komplementsystem tatsächlich übermäßig aktiv ist und ob es Autoantikörper gibt, die diesen Prozess antreiben. Der sC5b-9-Wert ist außerdem ein Zeichen dafür, dass die Nieren gerade von den aggressiven Membran-Angriff-Komplexen zerstört werden. Außerdem ist der erhöhte sC5b-9-Wert ein Merkmal der C3GN-Variante der Krankheit.

Zusätzlich wird das Blut auf C3-Komplement untersucht. Ist dieser Wert erhöht, dann geht man von einer Aktivierung des Komplementsystems aus. Wenn der C3G-Wert unter 50 liegt (normal wäre 80-120), dann ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass sich die Nierenfunktion bald verschlechtert. Bei DDD-Patienten kann der C3-Wert jedoch auch im Normalbereich liegen. Fazit ist, dass nur die Biopsie eine verlässliche Diagnostik ermöglicht.

Außerdem werden genetische Untersuchungen empfohlen: Gendefekte sind in 20% der Fälle die Ursache.

Im Vortrag wird sehr anschaulich das Komplementsystem erklärt: Es ist der angeborene Teil unseren Immunsystems, der für die Bekämpfung von Bakterien zuständig ist. Dieses System ist sehr mächtig, wir spüren seine „Arbeit“ durch Fieber, Entzündungen und Gliederschmerzen. Es ist effektiv und schnell, beschädigt dabei aber oft die eigenen Organe, wenn es zu lange nicht zur Ruhe kommt. Wenn die Gefahr vorbei ist, wird es normalerweise von einer Art „Bremsen“ zur Ruhe gebracht, um dem Körper nicht noch weiter zu schaden. Bei C3-Glomerulopathie sind diese „Bremsen“ (in

Fachsprache „Faktoren“ genannt) allerdings beschädigt (genetisch oder durch Autoantikörper), daher „arbeitet“ das Komplementsystem weiter, auch wenn keine Gefahr mehr da ist, und beschädigt dabei die eigenen Nieren und übrigens auch die Augen. Es wird also empfohlen, jährlich die Augen auf Drusen untersuchen zu lassen.

Link zum Vortrag 1:

<https://uicapture.hosted.panopto.com/Panopto/Pages/Viewer.aspx?id=8642dcdd-c826-4dca-b53d-adb2010bd2a8>

## **Vortrag 2: Wie wird C3-Glomerulopathie (MPGN Typ 2) behandelt und welche Medikamente werden entwickelt (Dr. Carla Nester).**

Wenn man die oben beschriebenen Symptome hat – Blut und Eiweiß im Urin, niedrigen C3-Wert, Bluthochdruck, Ödeme – warten die Ärzte trotzdem mindestens 12 Wochen ab, bis eine Biopsie verordnet wird, denn es gibt noch die sogenannte „Postinfektiöse Glomerulonephritis“, die sich sowohl in den Symptomen als auch in der Biopsie kaum von der C3G unterscheidet.

Das Iowa-Zentrum sammelt ganz viele Daten von C3G-Patienten aus der ganzen Welt. Damit schaut man, wie sich die Krankheit im Laufe der Jahre bei wem entwickelt, welche Faktoren den Ausgang beeinflussen etc. Diese Analyse nennt man „Natural History“. Folgendes Erkenntnisse konnten bisher gesammelt werden:

- Bei 50% der C3G-Patienten versagen die Nieren im Laufe der ersten 10 Jahre nach der Diagnose (also, sie müssen an die Dialyse).
- Nur bei ca. 64% der Patienten ist der C3-Wert niedrig. Also, auch mit einem guten C3-Wert ist man noch nicht gesund.
- Zu den typischen Symptomen von C3-Glomerulopathie (Hämaturie und Proteinurie) zählen noch folgende: Bluthochdruck in ca. 70% der Fälle, Ödeme bei 43%, Anämie bei 38%, Drusen in Augen und erhöhter Harndrang bei 80% der Patienten (sogar bei Kindern). Bei 75% gibt es die sog. systemischen Symptome wie z.B. Müdigkeit.
- Nach Transplantation findet man in 90% der Fälle auch in der neuen Niere C3-Ablagerungen. Das heißt jedoch nicht, dass die Krankheit die neue Niere bereits angreift. Die C3G-Komponenten zirkulieren immer noch im Blut und setzen sich an der neuen Niere ab. Wenn man nach der Transplantation keine Symptome hat (Proteinurie, aber besonders wichtig Hämaturie), dann ist C3-Glomerulopathie wahrscheinlich noch nicht zurück.

### **Therapie:**

Im Oktober 2021 veröffentlichte KDIGO die neueste Leitlinie, in der im Kapitel 8 C3-Glomerulopathie und MPGN beschrieben werden: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2021-GD-Guideline-Executive-Summary.pdf>

Hier ist die Zusammenfassung der Empfehlungen:

1. Bei milden Symptomen (Eiweiß im Urin <1g/Tag, kein nephrotisches Syndrom, Nierenfunktion normal): Blutdrucksenker
2. Bei Ödemen (nephrotisches Syndrom) mit fast normaler Nierenfunktion Blutdrucksenker und Cortison (für begrenzte Zeit).
3. Wenn man >1g/Tag Eiweiß im Urin ausscheidet, die Nierenfunktion nicht mehr normal ist, aber es noch keine „Sichel“ in der Biopsie gibt, dann kommt noch die Immunsuppression durch Mycophenolat Mofetil (MMF, auch CellCept genannt) hinzu.

4. Wenn sich die Nierenfunktion weiter verschlechtert und die Sichelmuster in der Biopsie zu sehen sind, dann kommen zusätzlich zu Blutdrucksenkern und Cortison noch Cyclophosphamid (anstelle von MMF) hinzu.
5. Wenn die Nierenfunktion unter 30% liegt, werden wieder nur Blutdrucksenker empfohlen.

Bei allen diesen 5 Stufen steht in der Leitlinie, dass die sogenannte „Supportive care“ (unterstützende Behandlung) geleistet werden soll. Damit ist unter anderem die Ernährung gemeint (Salzreduktion, mehr Obst und Gemüse), Schmerzlinderung, psychologische Betreuung etc.

**Für alle über 50:** Sehr oft ist bei Senioren die sogenannten Paraproteine (Antikörper IgG, IgA, usw.) der Grund für MPGN. Die Behandlung dieser Paraproteine verlängert die Erhaltung der Nierenfunktion.

### **Neue Medikamente in der Entwicklung**

Es gibt momentan zwei vielversprechende Medikamente, die in Iowa in klinischen Studien getestet werden:

- Iptacopan von Novartis – es wirkt als Hemmer für den Faktor B auf der C3-Ebene der Komplementenkaskade, in Deutschland werden Patienten seit August 2021 an mehreren Zentren für die Studie rekrutiert: <https://klinischeforschung.novartis.de/doctor/chronische-nierenerkrankung-studie-clnp023b12301-appear-c3g/>
- Pegcetacoplan von Apellis (intramuskuläre Spritzen 2x pro Woche, ab 13 Jahren) – es beeinflusst direkt die C3-Ebene.

Beide waren in der Phase II sehr überzeugend: die Proteinurie (Eiweiß) reduzierte sich, der C3-Wert erhöhte sich.

Es gibt noch zwei weitere Medikamente, die in Phase II sind – hier ist der Vorteil, dass es keine Placebo-Gruppen gibt:

- Narsoplimab (intravenös jede Woche) und
- BioCryst (Tabletten 2x pro Tag).

Also, es gibt Hoffnung, dass in einigen Jahren, wenn alles gut läuft, ein oder zwei Medikamente für C3-Glomerulopathie die Marktreife erreichen. ABER: Es ist zu erwarten, dass sie nicht gleich gut allen helfen. C3G ist eine sehr inhomogene Erkrankung, es kann sein, dass das eine Medikament nur einigen hilft, den anderen dafür das andere. Man wird es ausprobieren müssen, bis Experten Biomarker finden, die die Wirkung evtl. vorhersagen können.

Link zum Vortrag: <https://uicapture.hosted.panopto.com/Panopto/Pages/Viewer.aspx?id=8fd7c836-07e2-49cd-a6c0-adb90183f31d>

---

### **Vortrag 3: Transplantationen und C3G (Dr. Christie Thomas)**

Bei der Entscheidung zur Transplantation sollte Folgendes berücksichtigt werden:

1. Wenn es einen Lebendspender gibt, der bereits ist, seine Niere zu schenken, dann sollte man sich an ein Transplantationszentrum wenden, lange bevor die Nieren versagen. Es sollte versucht werden, die Dialyse zu vermeiden, besonders bei Kindern.
2. Eine Niere von einem Lebendspender hält länger.

3. Wenn vor der Transplantation Soliris (Eculizumab) gegeben wurde, dann soll es weitergegeben werden, auch kurz bevor und vor allem nach der Transplantation.
4. Die Wiederkehr von C3-Ablagerungen in der neuen Niere nach der Transplantation liegt bei 90%. Das heißt aber NICHT, dass die Krankheit wieder da ist. Das heißt nur, dass C3-Komponenten, die immer noch im Blut zirkulieren, sich an der neuen Niere ablagern. Die Krankheit ist erst dann zurück, wenn man Blut im Urin findet.
5. Die neuen Nieren versagen im Fall von C3G-Patienten etwas häufiger als bei anderen Transplantierten. Trotzdem sollte man das versuchen. Der Unterschied liegt bei unter 10%.
6. Gute Chancen, dass C3-Glomerulopathie nicht zurückkommt, sind da, wenn vor der Transplantation die Krankheit wenig aktiv ist, und zwar: wenn der C3-Wert im Normalbereich ist, Autoantikörper (z.B. C3Nef) negativ sind und CH50-Wert normal ist.
7. Wenn man nach der Transplantation merkt, dass C3-Glomerulopathie wieder da ist (Blut und Eiweiß im Urin), dann könnten zunächst Immunsuppressiva höher dosiert werden. In Iowa wird in solchen Fällen auch mit Soliris (Eculizumab) behandelt. Ab 2022 werden Transplantierte auch in eine Studie mit einem neuen Medikament aufgenommen.
8. Zum Schluss gab es eine Empfehlung zur COVID-Impfung: Alle Immunsupprimierten sollen 7 Wochen nach der 2. Biontech-Impfung sich zum 3. Mal impfen lassen. Auch wenn man Antikörper entwickelt hat. Es ist kein Booster, sondern bei Immunsupprimierten Teil der Standardimmunisierung.

Link zum Vortrag: <https://uicapture.hosted.panopto.com/Panopto/Pages/Viewer.aspx?id=df4697b6-5f11-4ef5-a38e-adc101304e40>