



Leiden University
Medical Center

C3G

‘de huidige stand van zaken rondom de diagnose en behandeling van C3G’

**Themadag NVN
2 September 2023**

Prof. Dr. Y.K. Onno Teng
Afd. Interne Geneeskunde - Nefrologie
LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM



*Center of Expertise for
Lupus- Vasculitis- and Complement-mediated
Systemic autoimmune diseases*

Waar hebben we het over? – Waar gaat dit over?

C3 glomerulopathie

C3 glomerulonefritis

Dense deposit disease – DDD

Membrano-proliferatieve glomerulonefritis - MPGN

Mesangio-proliferatieve glomerulonefritis – MSGN

Mesangio-cappilaire proliferatieve glomerulonefritis - MCGN

C3-dominante glomerulonefritis

... ..

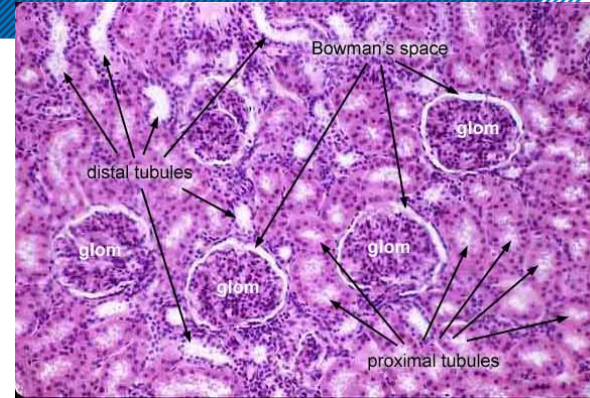
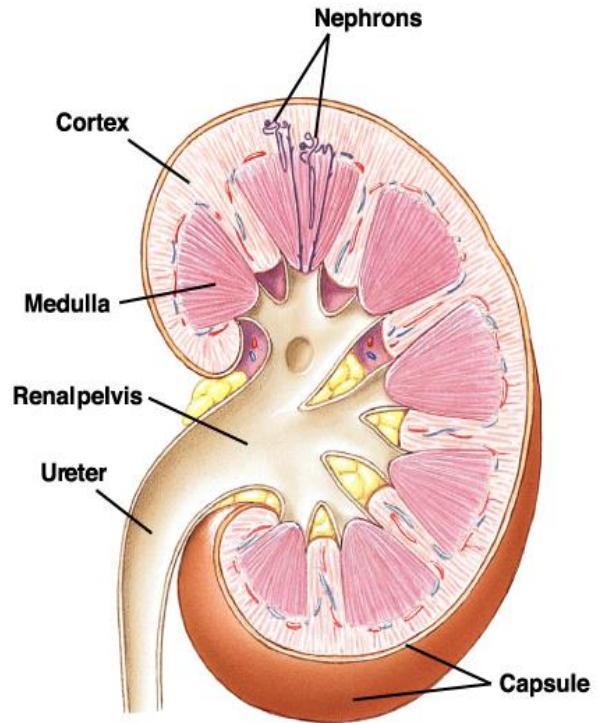
*‘Als wij niet willen dat jullie weten dat wij het niet snappen,
dan praten dokters Latijns’*

Overzicht presentatie: C3 glomerulonefritis

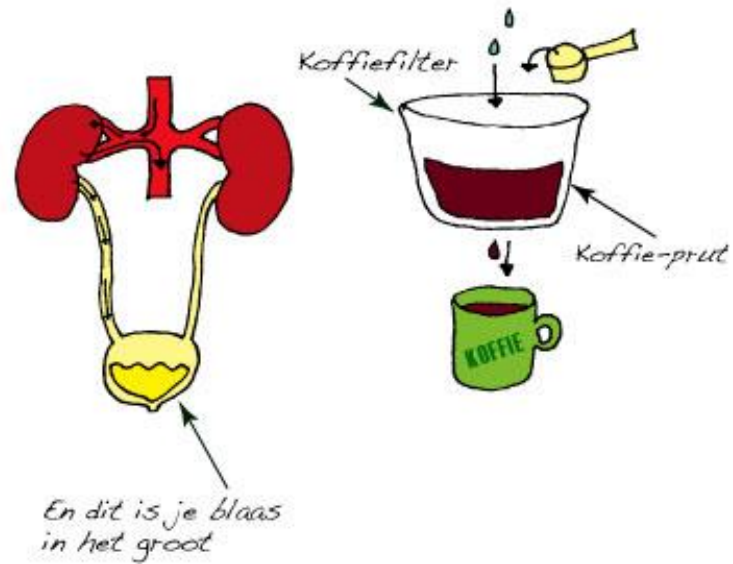
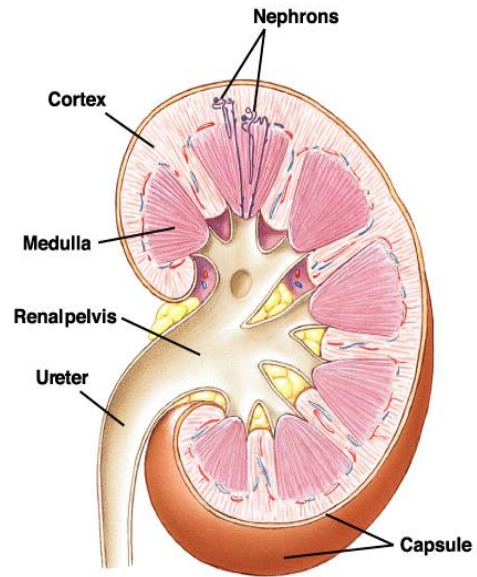
1. Wat is glomerulonephritis?
2. Wat is het complementsysteem (C3)?
3. En nu in combinatie ...
4. Wat kunnen we eraan doen?



De Nieren



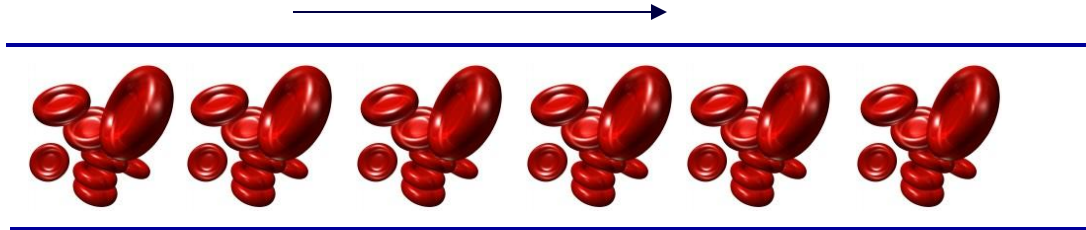
De Nieren



Werking van nier

Bloedstroom: cellen, vocht, opgeloste stoffen

bloedvat



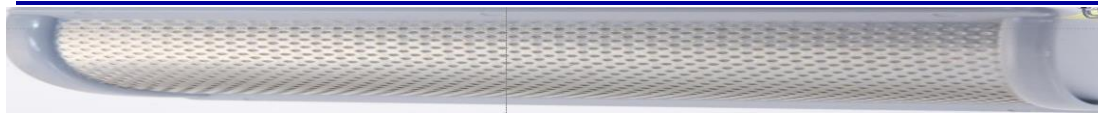
Werking van nier

Bloedstroom: cellen, vocht, opgeloste stoffen

bloedvat



nierfilter



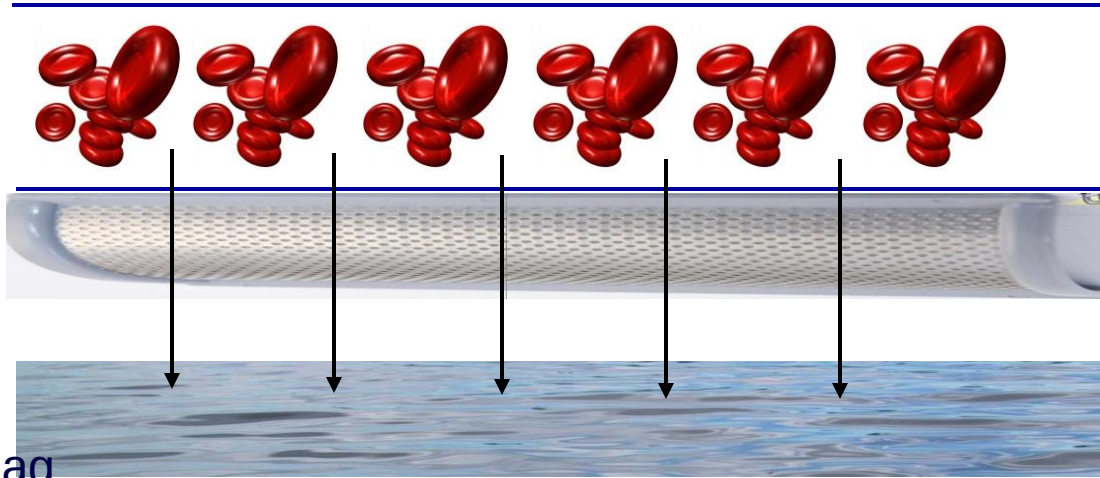
Werking van nier

Bloedstroom: cellen, vocht, opgeloste stoffen

bloedvat

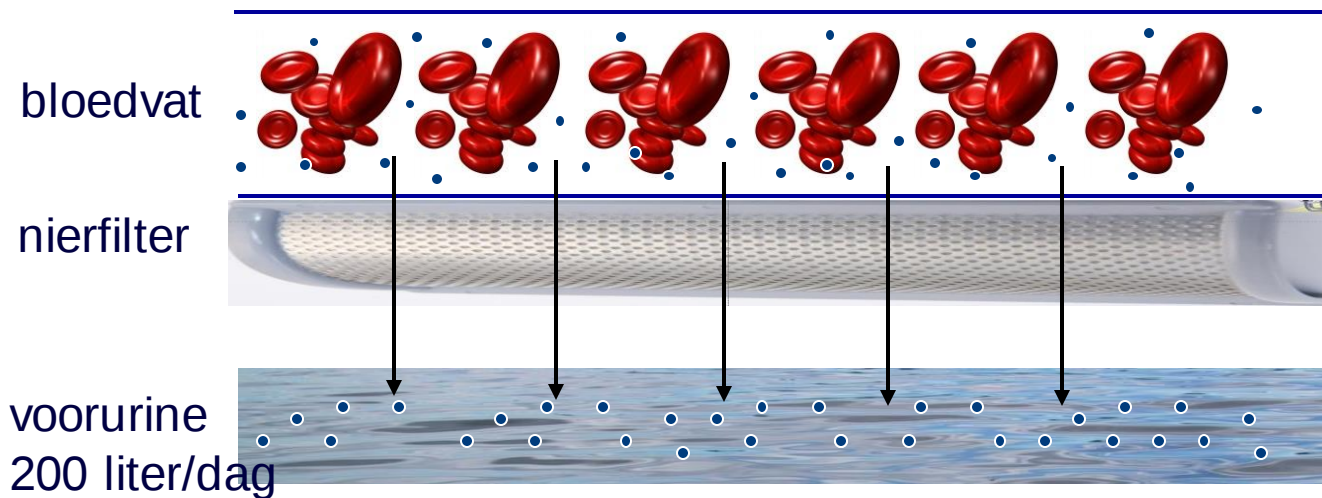
nierfilter

voorurine
200 liter/dag



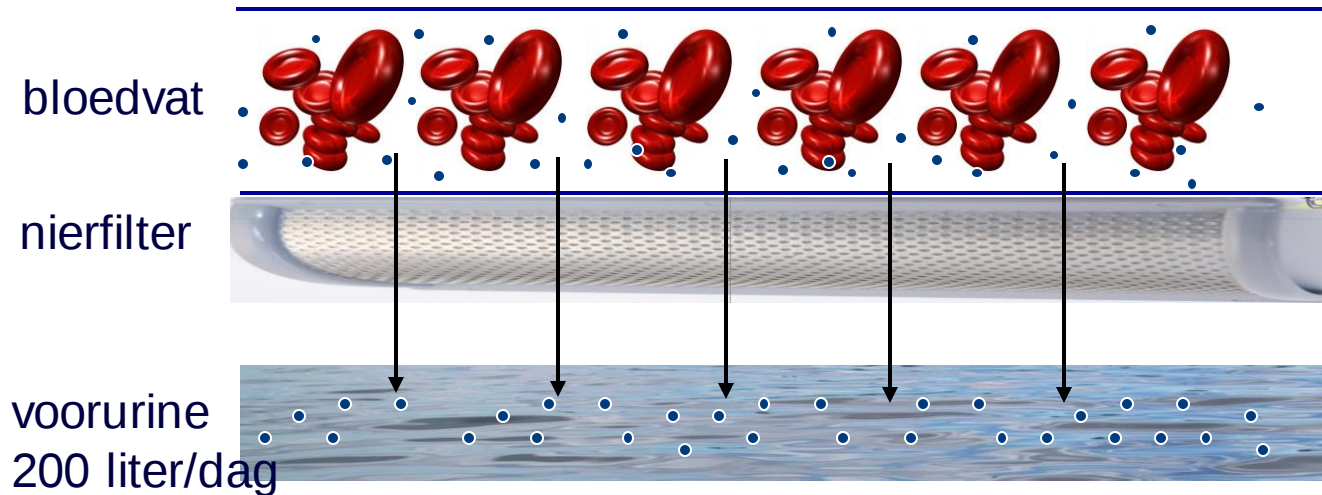
Werking van nier

Bloedstroom: cellen, vocht, opgeloste stoffen



Werking van nier

Bloedstroom: cellen, vocht, opgeloste stoffen



Heropname in bloed
(198 liter)

Urine
(2 liter)

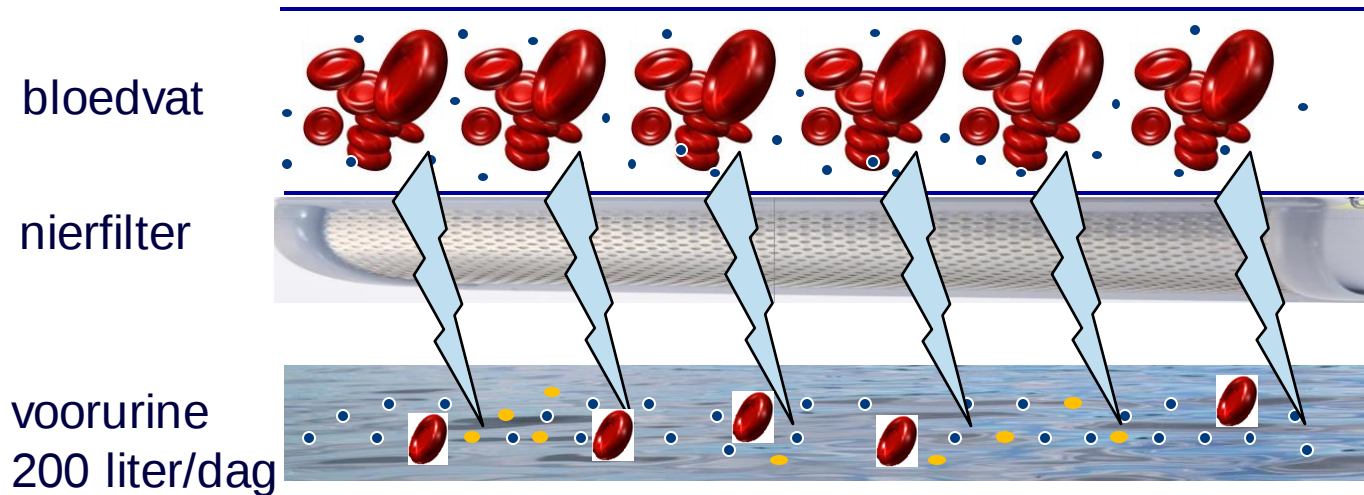


Nierproblemen – het urine-sediment



Nierproblemen in SLE

Bloedstroom: cellen, vocht, opgeloste stoffen

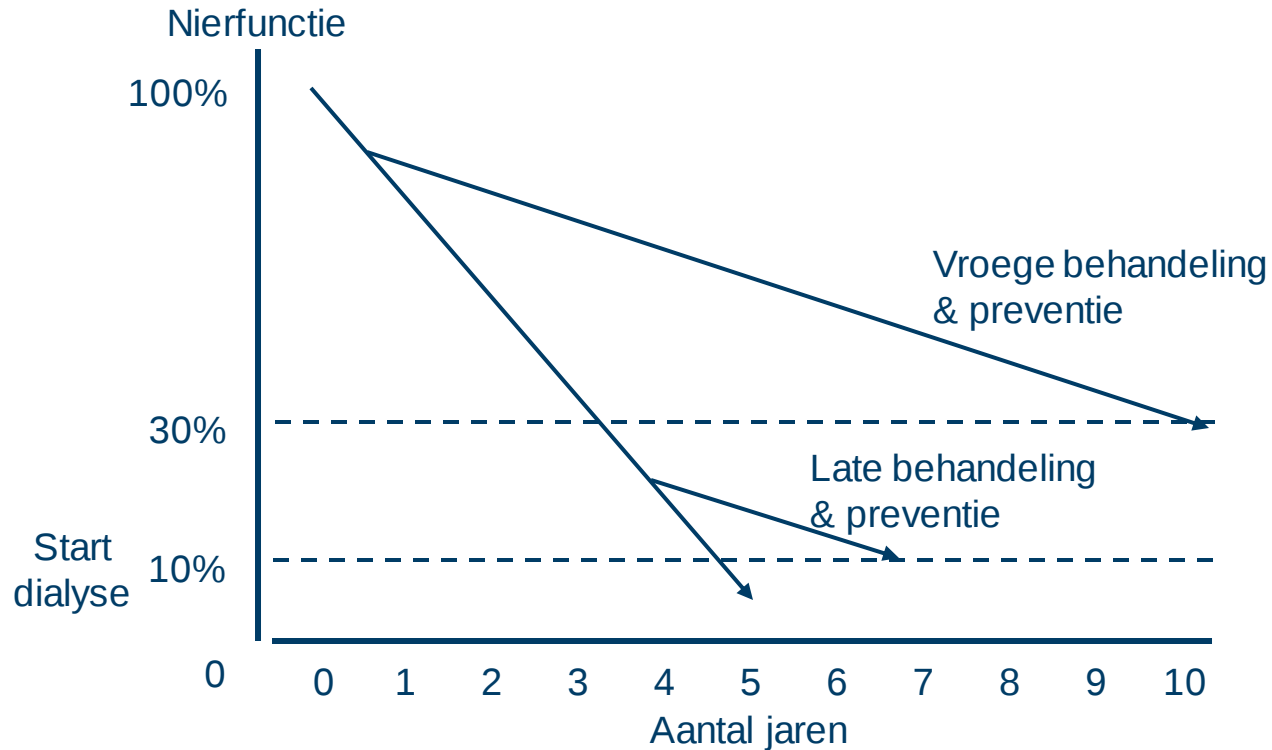


Heropname in bloed
(198 liter)

Urine
(2 liter)



Nierproblemen over de tijd heen



Wanneer leidt nierschade tot klachten?

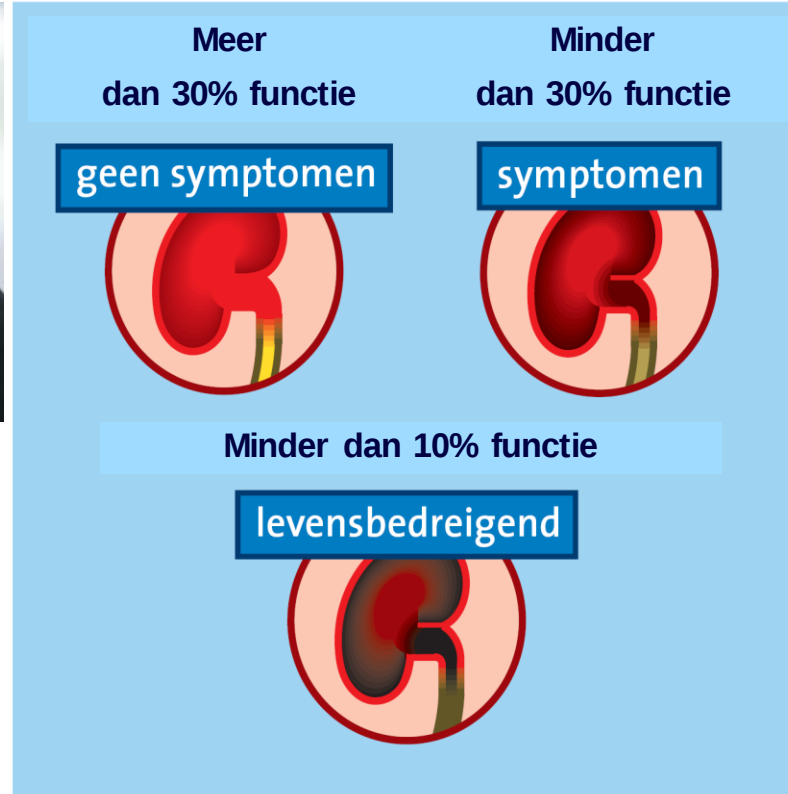


Versijnselen

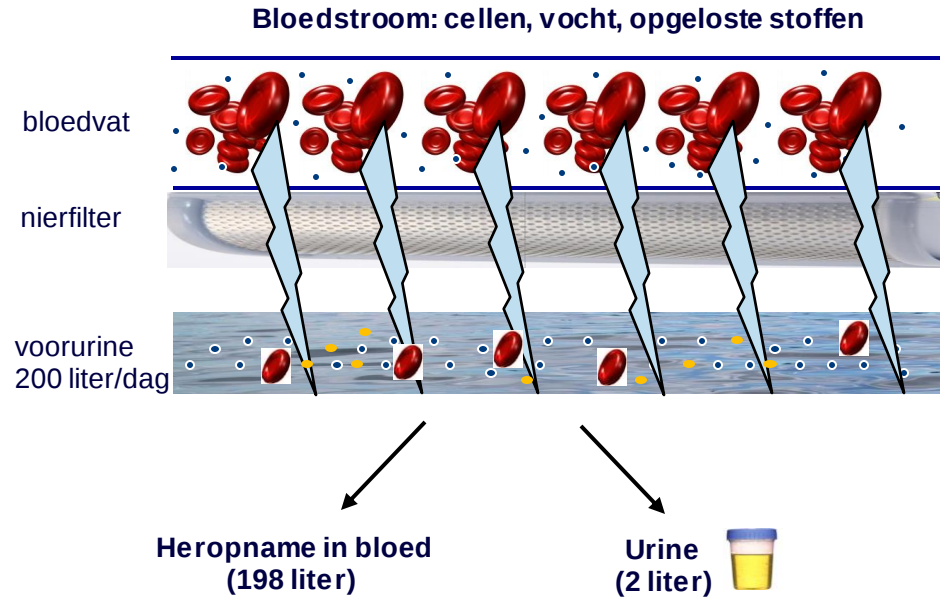
- Geen

Laboratoriumafwijkingen

- Microscopisch bloed in de urine
- Eiwitverlies in de urine
- Nierfunctieverlies



Managen van nierproblemen in SLE



**B
L
O
E
D
D
R
U
K**

Vermijd hoge bloeddruk:

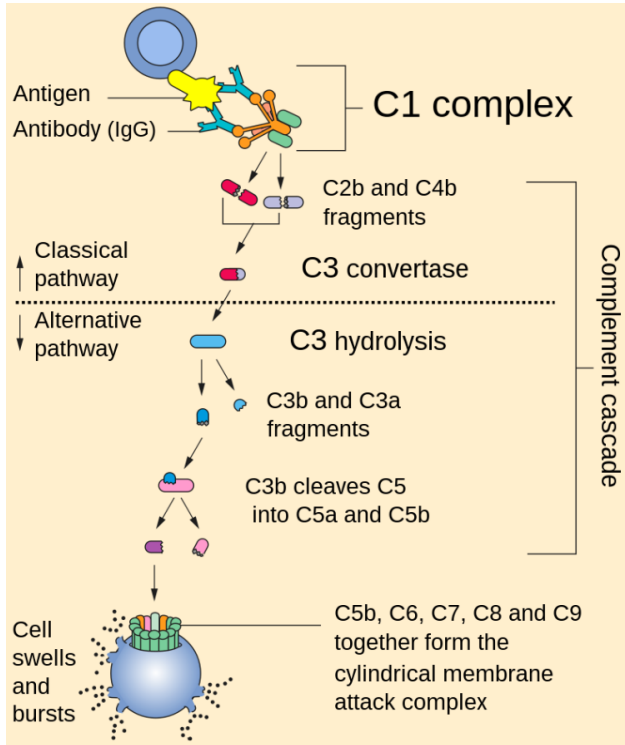
- Dieet: weinig zout
- Voldoende beweging
- Bloeddrukverlagers
- Behandel de oorzaak



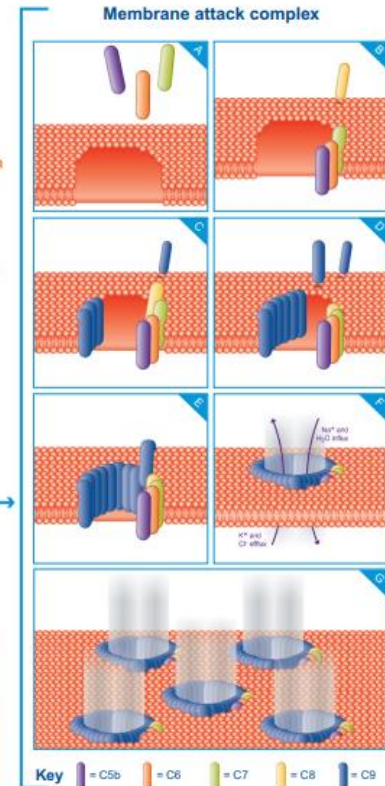
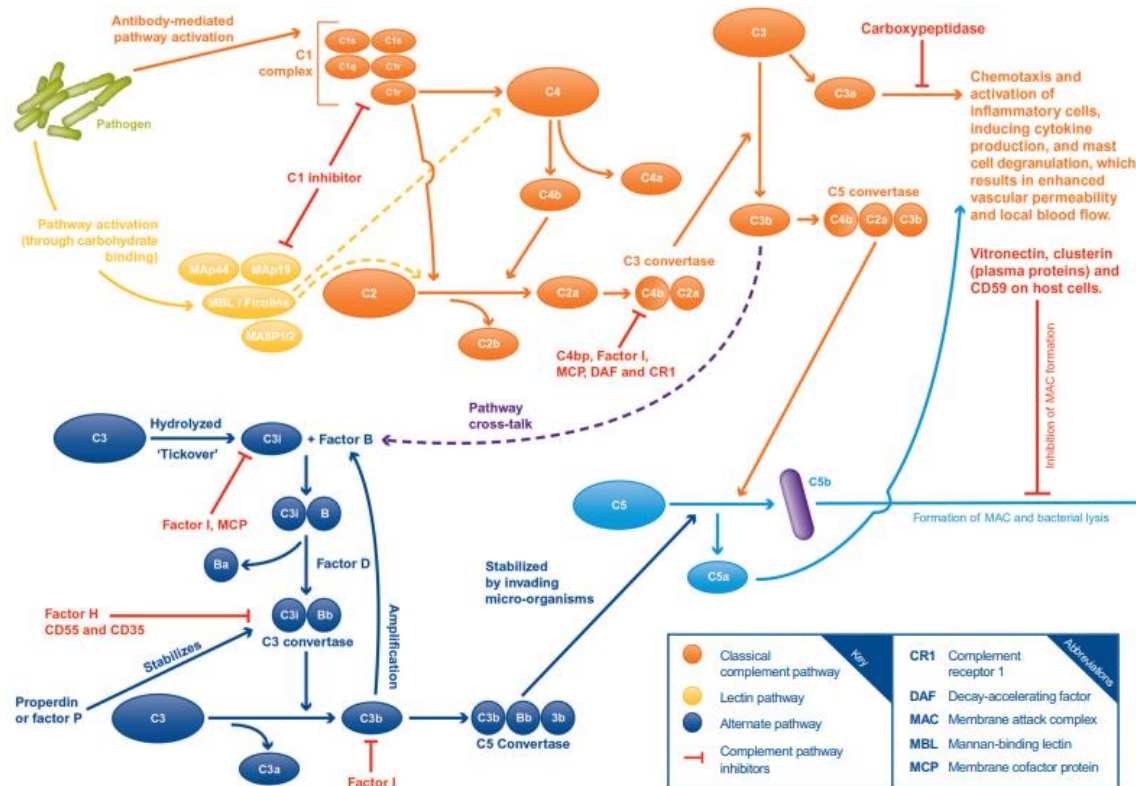
Overzicht presentatie: C3 glomerulonefritis

1. Wat is glomerulonephritis?
2. Wat is het complementsysteem (C3)?
3. En nu in combinatie ...
4. Wat kunnen we eraan doen?

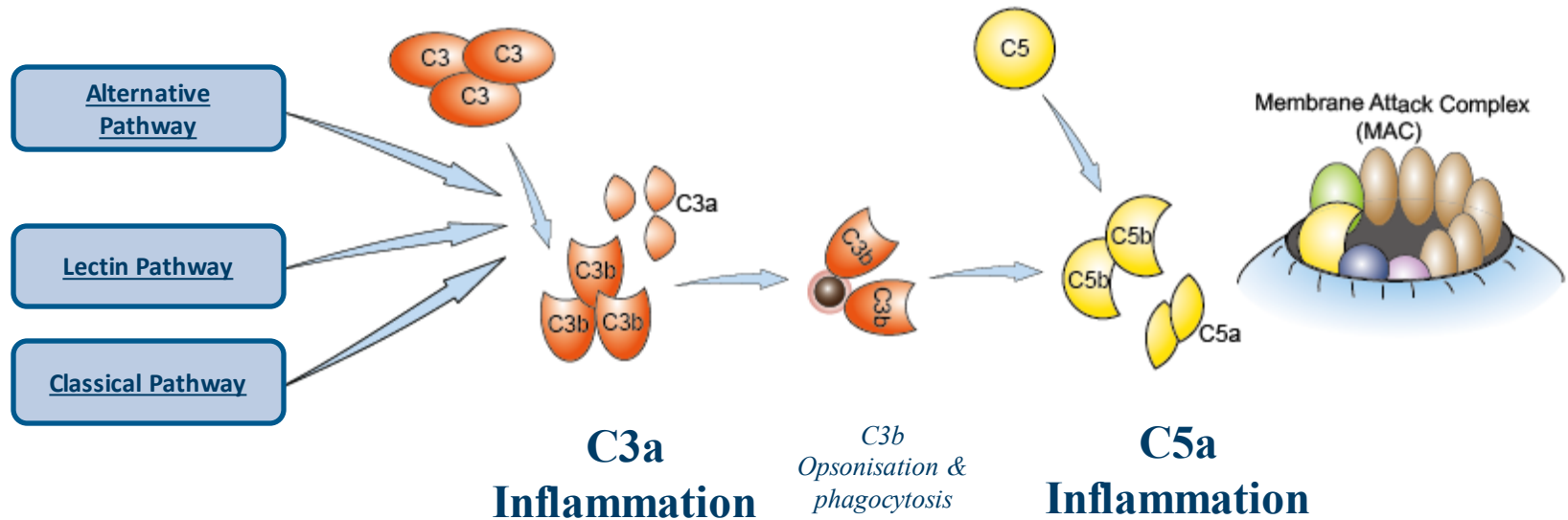
Het complement system – evolutionaire afweer

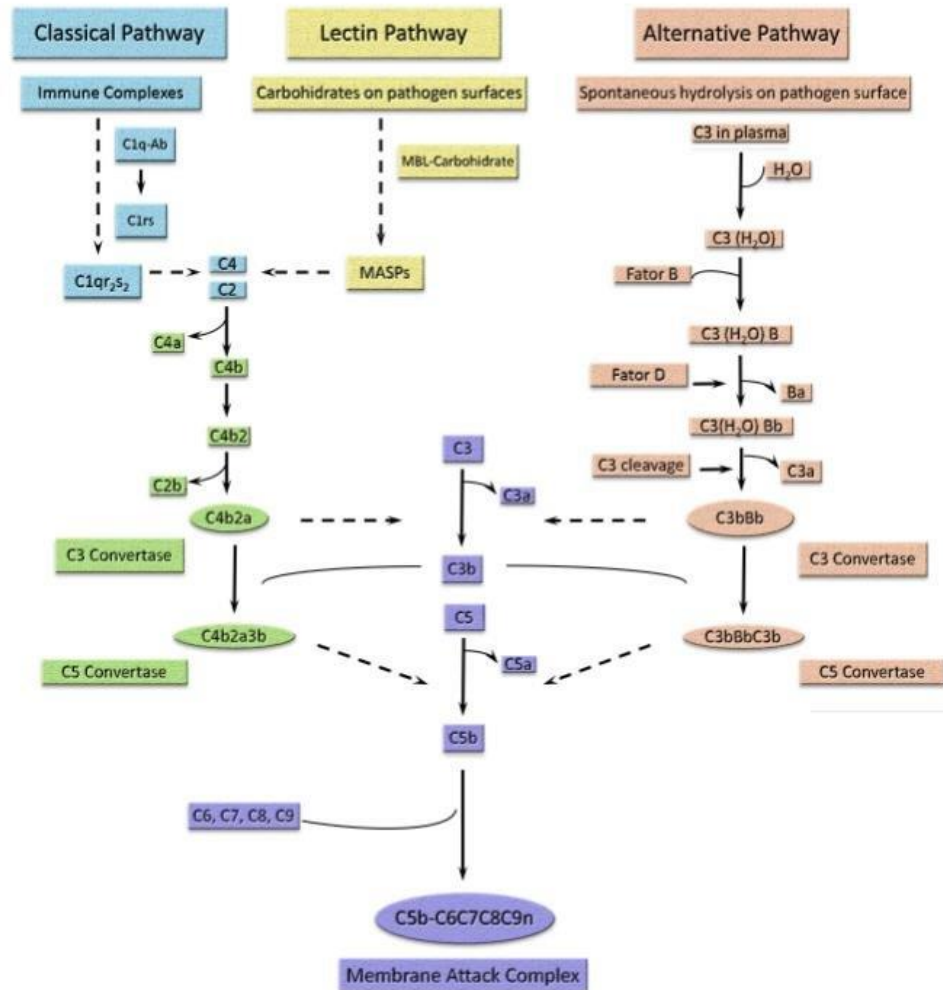


De complexiteit van het complement systeem

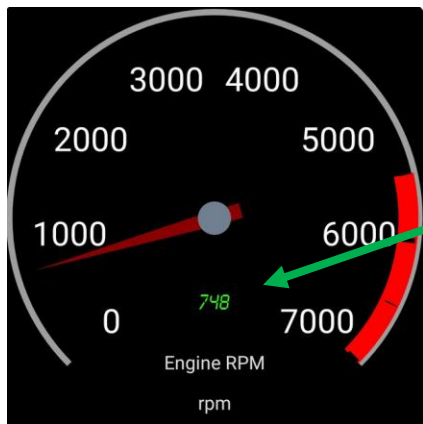


Overzicht van het complement systeem





Het complement, zo simpel als autorijden



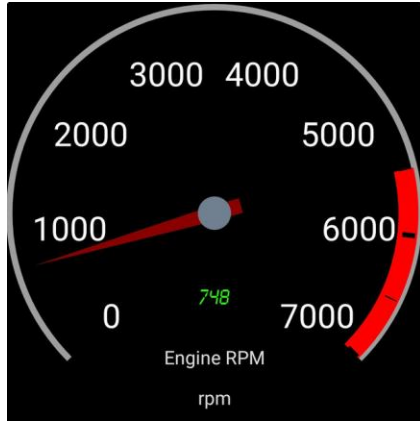
‘Stationair’
Complement



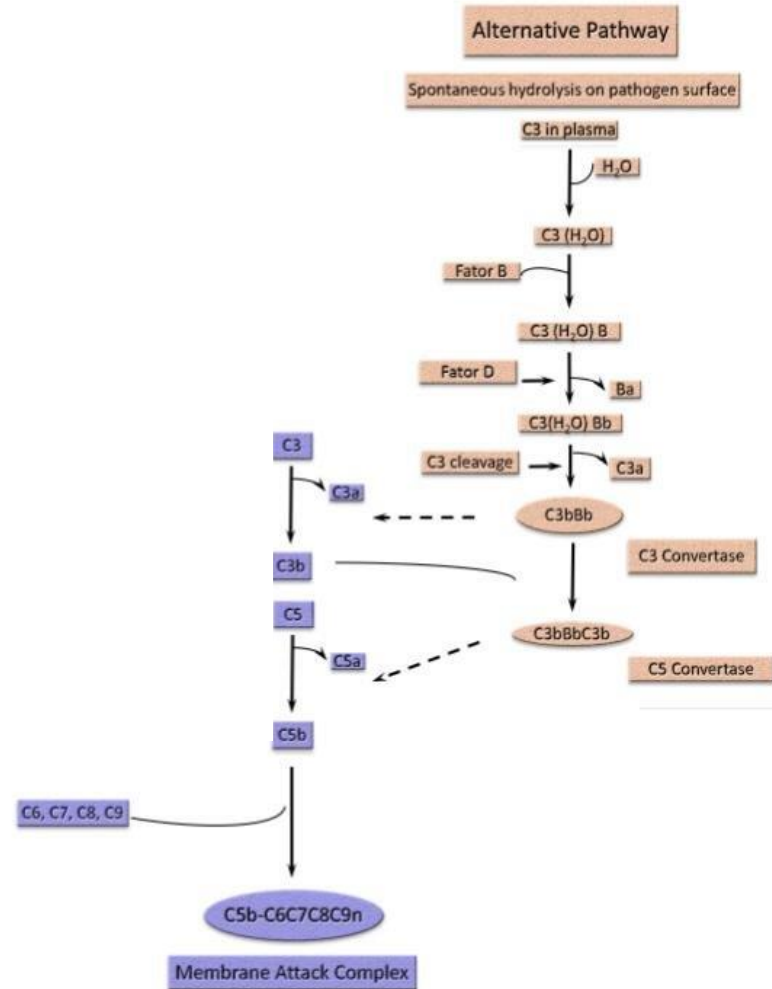
Complement remming

Complement activatie





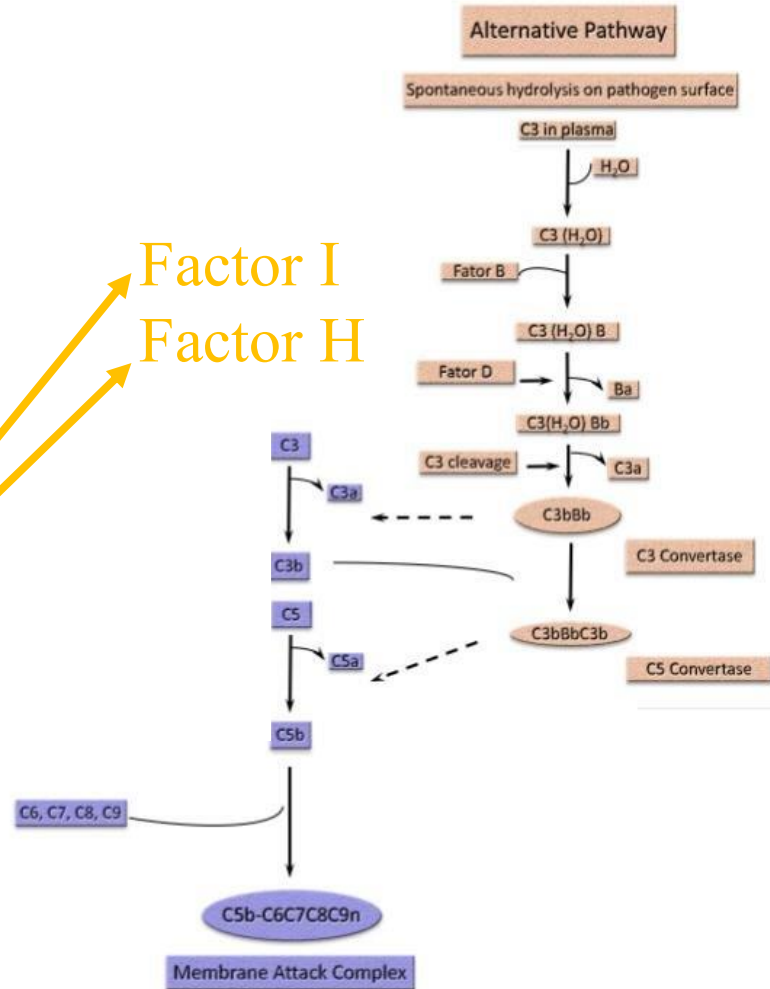
‘Stationair’
Complement





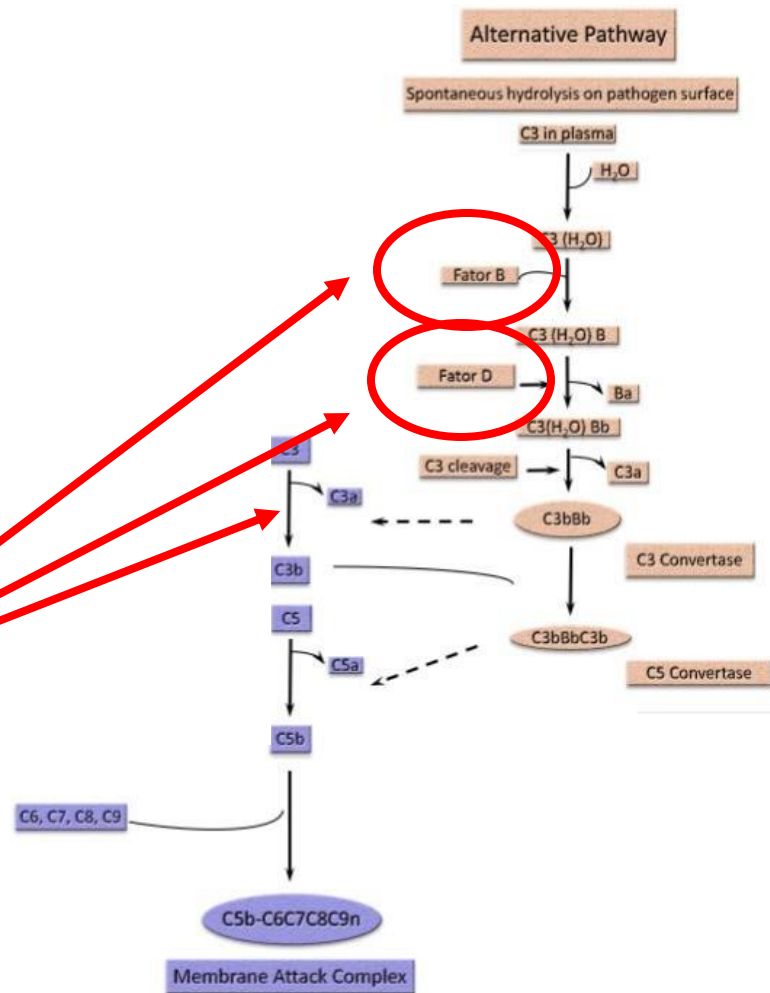
Complement remming

Factor I
Factor H





Complement activatie



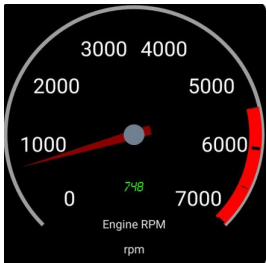
Overzicht presentatie

1. Wat is glomerulonephritis
2. Wat is het complementsysteem (C3)
3. En dan alles in combinatie ... is net als autorijden...

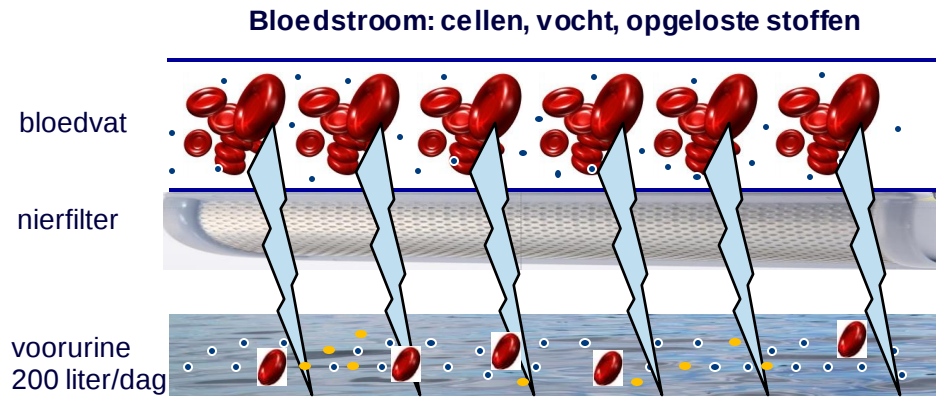


Complement & nierproblemen - 1

Complement in balans



‘Stationair’
Complement



Heropname in bloed
(198 liter)

Urine
(2 liter)

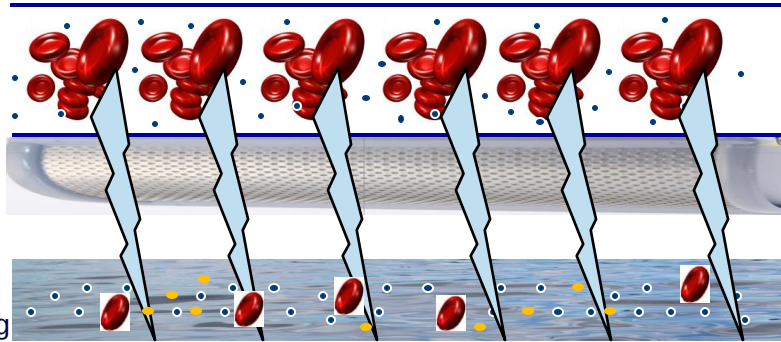


Complement & nierproblemen - 2

Complement in balans

Want er is ook nog een rem!

Bloedstroom: cellen, vocht, opgeloste stoffen



Complement
activatie

Heropname in bloed
(198 liter)

Urine
(2 liter)

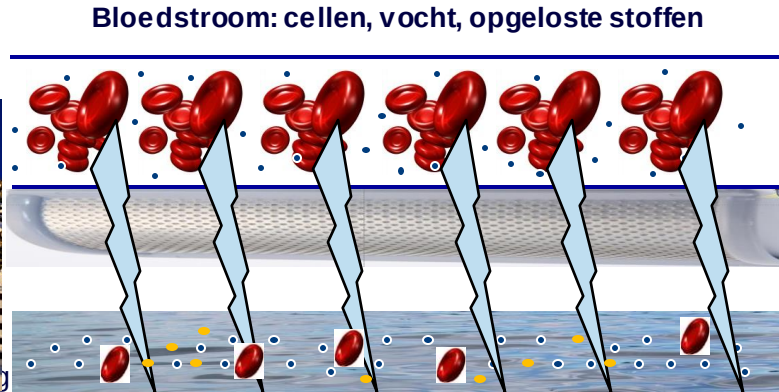


Complement & nierproblemen - 3

Complement-geassocieerde Nierziekten



Complement
remming



Heropname in bloed
(198 liter)

Urine
(2 liter) 



Waar hebben we het over? – Waar gaat dit over?

C3 glomerulopathie
C3 glomerulonefritis
C3-dominante glomerulonefritis
Dense deposit disease – DDD

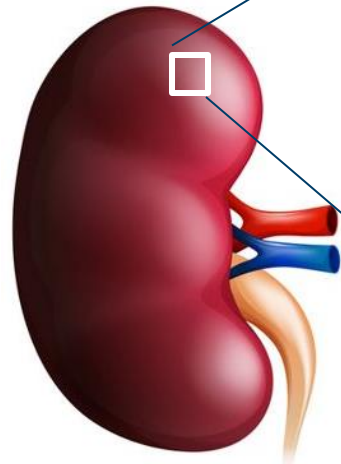
Door gebrek aan complement-remming
Depositie van centrale complement-eiwit C3
In de nier

Membrano-proliferatieve glomerulonefritis - MPGN

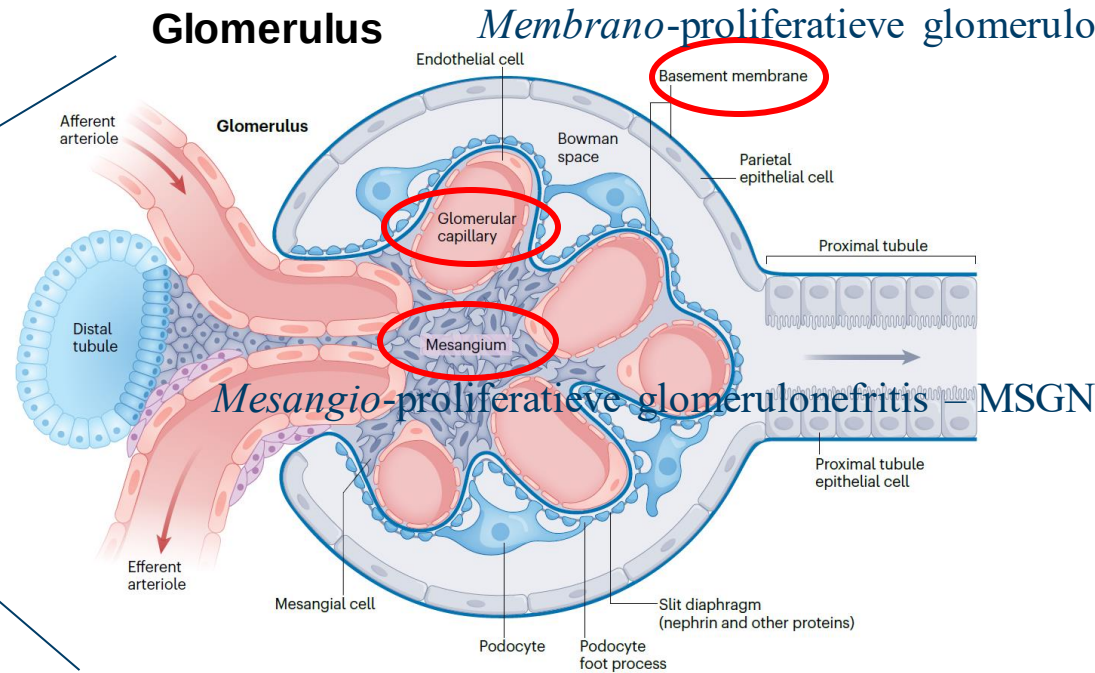
Mesangio-proliferatieve glomerulonefritis – MSGN

Mesangio-cappilaire proliferatieve glomerulonefritis - MCGN

... ..



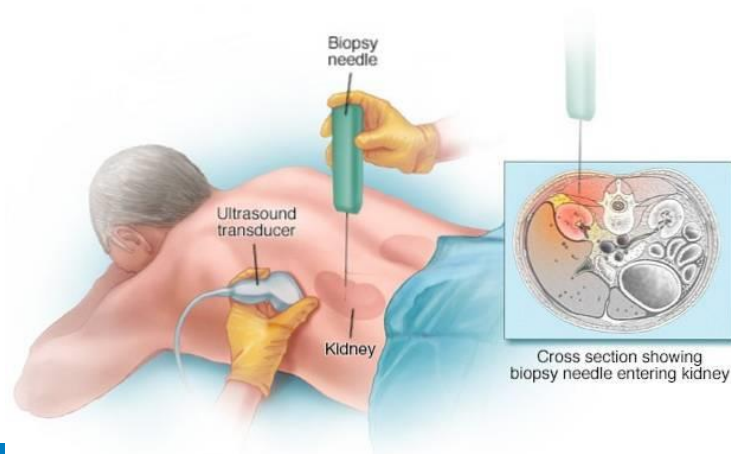
Nier



Mesangio-capillaire proliferatieve glomerulonefritis - MCGN

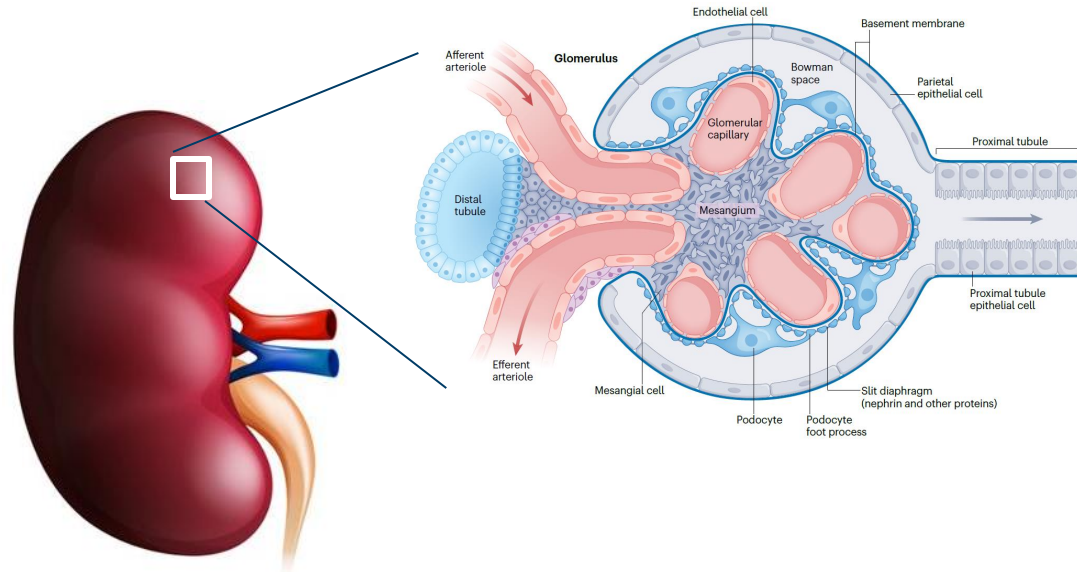
De diagnose C3G stellen: nierbiopsie

- A. Je moet iets weten over de nierfilter
 - B. Je moet iets weten over de nierfunctie
 - C. Je moet iets weten over het complementsysteem
 - D. En dan bevestigen in het nierweefsel
- A. Urine analyseren: urine-sediment
 - B. Bloedonderzoek: kreatinine
 - C. Bloedonderzoek: complementeiwitten (C3 concentratie) maar ook functie (alternatieve route [AP] en klassieke route [CP])
 - D. Het nierbiopt

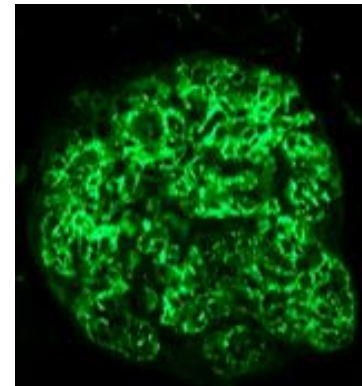
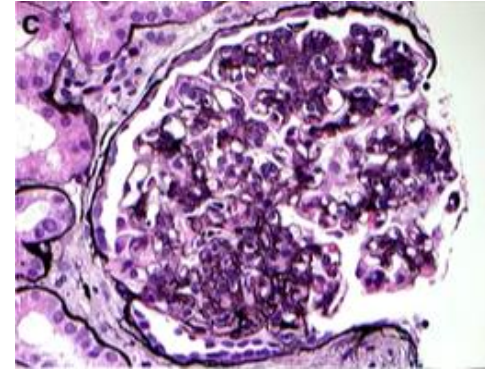


Het nierbiopt onder de microscoop

Glomerulus



Nier



Hoe vaak komt het nu voor?

C3G is een ultra-zeldzame ziekte (*zeldzaam is minder dan 1 op 2000 individuen*)

→ Prevalentie: 14-140 patienten op 1 miljoen individuen (*oftewel 1 op 7000-70.000 individuen*)

→ Incidentie: Per jaar 1-3 nieuwe patienten per 1 miljoen individuen (*oftewel 36-50 nieuwe patienten in NL*)

Overzicht presentatie: C3 glomerulonefritis

1. Wat is glomerulonephritis?
2. Wat is het complementsysteem (C3)?
3. En nu in combinatie ...
4. Wat kunnen we eraan doen?

Hoe kom ik er vanaf?

De diagnose is stap 1 ...

C3 glomerulopathie
C3 glomerulonefritis
C3-dominante glomerulonefritis
Dense deposit disease – DDD

Membrano-proliferatieve glomerulonefritis - MPGN

Mesangio-proliferatieve glomerulonefritis – MSGN

Mesangio-cappilaire proliferatieve glomerulonefritis - MCGN

... maar kan nooit zonder stap 2:

De onderliggende oorzaak identificeren



Gebrek aan
Complement
remming

Oorzaken van het gebrek aan complement-remming

A. Het lichaam maakt **(anti-)stoffen** tegen complement-remmers:

→ *anti-factor H*

→ *anti-Factor I*

→ *anti-C3: 'C3 nephritic factor'*

→ *anti-C4: 'C4 nephritic factor'*

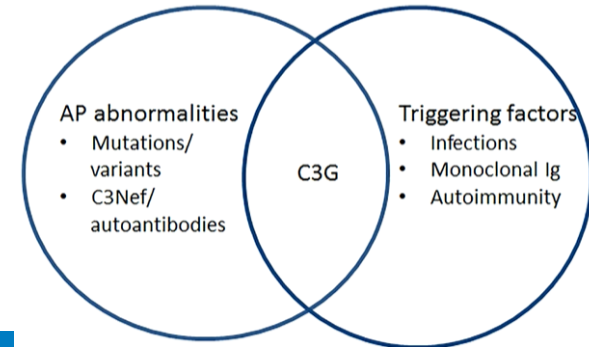
→ *anti-C5: 'C5 nephritic factor'*

B. Er is een **genetisch** defect (vaak aangeboren dus) waardoor de complement-remmers niet goed gebouwd zijn

C. Er is een **'externe' trigger** waardoor het complement-activatie voort duurt



Complex disease



De behandeling van C3G

Driving without breaks ...



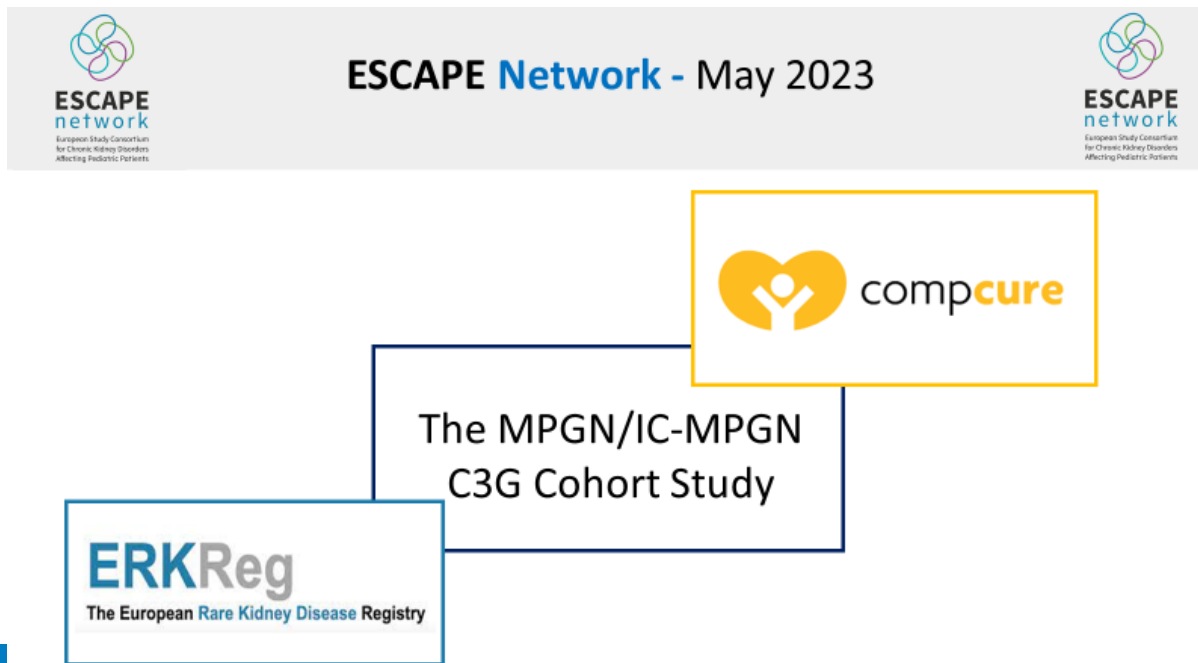
DE VUISTREGELS

- A. Er is (nog) geen oorzakelijke behandeling
- B. Daarom boven alles: beïnvloed de omstandigheden
- C. Behandel de oorzaak

... requires different rules!

Vuistregel A: Er is (nog) geen oorzakelijke behandeling

- Onderzoek noodzakelijk – Europees consortium COMPCURE
 - door de Europese Reference Networks
 - gefinancierd door Deense C3G patientenvereniging



Vuistregel A: Er is (nog) geen oorzakelijke behandeling

1. Registry eCRF entries: ERKReg Subregistry

- At enrolment
- Annually At time of any change in treatment and
- three months thereafter

2. Sampling for Biobank:

- At enrolment
- Annually

3. Submitting histopathology slides:

- At enrolment
- In case of re-biopsy

Complementary centralized diagnostic services offered by Comp cure:

- ✓ Complement/autoimmune panels in reference laboratories (Bergamo, Gdansk, Heidelberg/Jena, Madrid, Paris)
- ✓ Centralized genetic screening
- ✓ Reference pathology



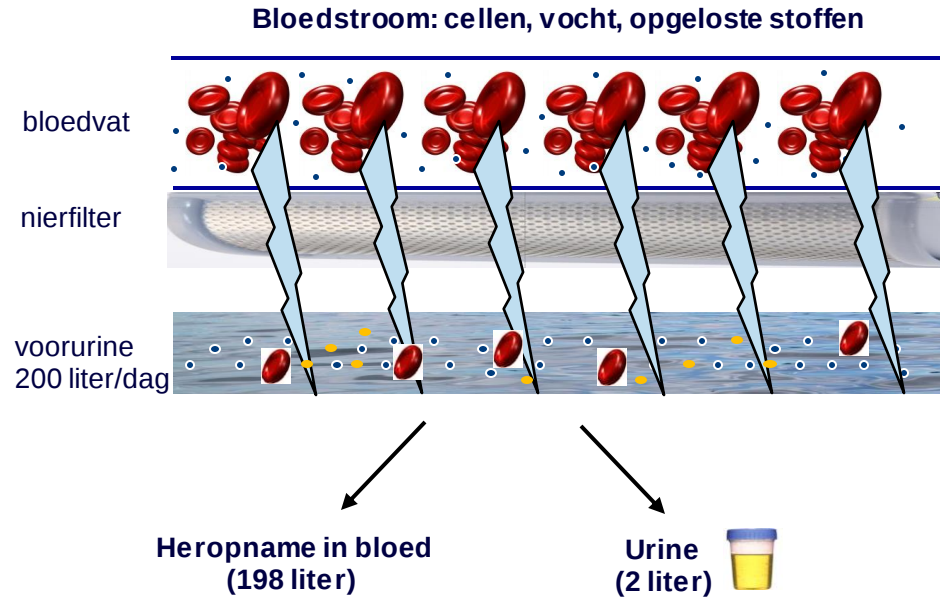
Vuistregel A: Er is (nog) geen oorzakelijke behandeling

- Onderzoek noodzakelijk – LUMC Diagnostisch Zorgpad i.s.m. COMPCURE
 - Klinische typering: Nier, oogarts, kinderarts
 - Histologische typering: Nefro-patholoog
 - Genetische typering: Klinisch-geneticus
 - Multidisciplinair Overleg met als doel een 'oorzakelijke diagnose' te stellen



*Center of Expertise for
Lupus- Vasculitis- and Complement-mediated
Systemic autoimmune diseases*

Vuistregel B: Beïnvloed de omstandigheden



**B
L
O
E
D
D
R
U
K**

Vermijd hoge bloeddruk:

- Dieet: weinig zout
- Voldoende beweging
- Bloeddrukverlagers
- Behandel de oorzaak



Vuistregel C: Behandel de oorzaak



Vuistregel C: Behandel de oorzaak



Vuistregel C: Behandel de oorzaak



Vuistregel C: Behandel de oorzaak



Vuistregel C: Behandel de oorzaak



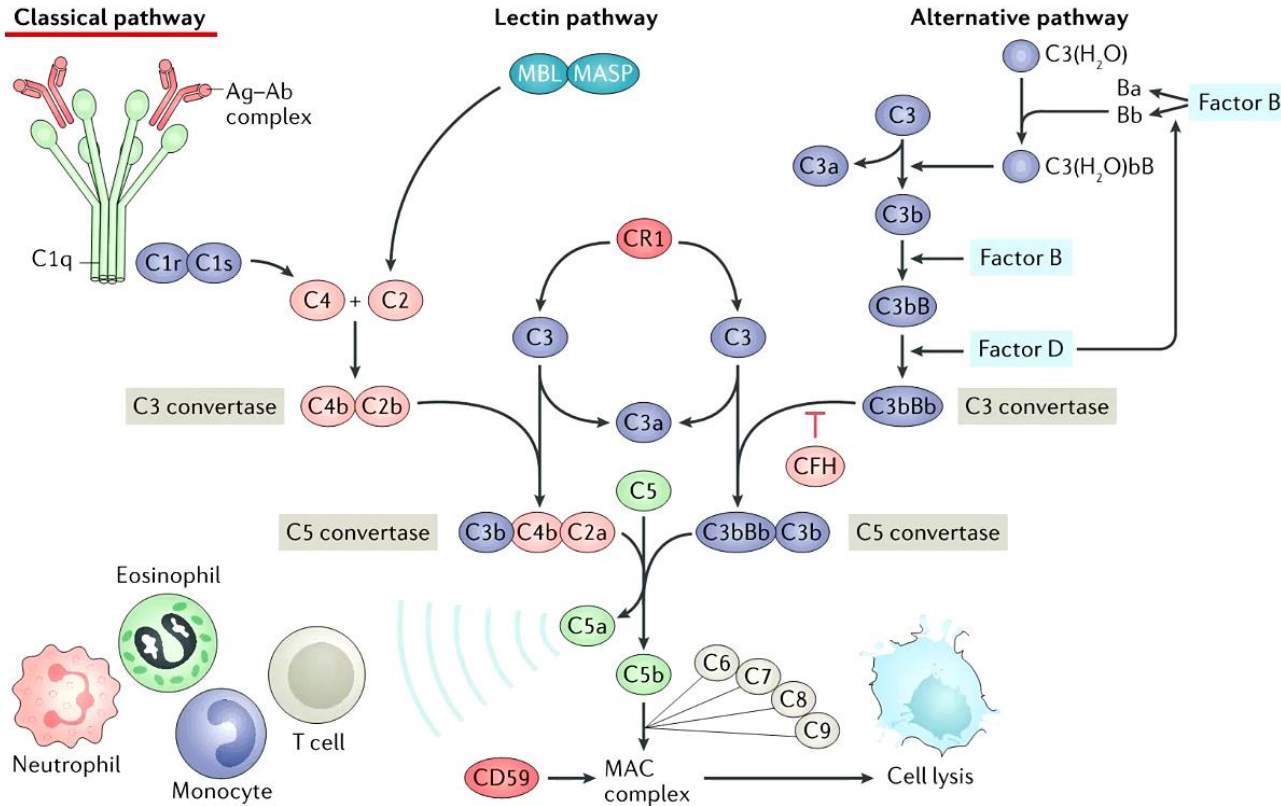
Algemene immuunsuppressie

Cellcept

Prednison

...etcetera (tacrolimus, rituximab, ...)

Vuistregel C: Behandel de oorzaak ... de toekomst



Take Home Messages - THoMs

- C3G – complement-gerelateerde ziekte
- Het complementsysteem is net als autorijden
- Ultra-zeldzame ziekte waar nog veel stappen voor vooruitgang te maken zijn





Vragen:

- *Kun je diagnose DDD hebben ook al is 't niet in het bloed aan te tonen (complement)?*
- *Klopt 't dat de ziekte latent aanwezig is, maar geactiveerd kan worden door ieder willekeurig virus? Kan 't ook getriggerd worden door streptokokken?*
- *Wanneer afstoting doordat ziekte actief is, dan is opnieuw transplanteren niet mogelijk, klopt dat?*
- *Wel als je de nier verliest door chronische afstoting toch?*
- *Is er wat bekend wat DDD op lange termijn kan doen met je ogen? Ik heb nu "drusen", maar zie nog goed. Ik slik Areds 2 ter preventie, is er nog meer wat je kan doen?*
- *Ik kreeg als kind bijna 40 jaar geleden de diagnose Mesangio Capillaire Glomerulus Nefritis Type 2. Er was toen weinig over bekend. Na een biopsie werd de diagnose gesteld.. Is het zo dat ik MCGN type 2, DDD, C3, altijd zal hebben? Is het een soort auto immuun ziekte die de nier "aanvalt"?*

LUMC, Leiden, The Netherlands

Dept. of Nephrology

Drs. J. van Leeuwen

Mme. S. Kamerling

Drs. M. van Schaik

Drs. E.J. Arends

Drs. O.W. Bredewold

Dr. A. Ray

Dr. M.F. van Essen

Prof. dr. A.F. Cohen

Prof. dr. C. van Kooten

Prof. dr. T.J. Rabelink

Dept. of Pulmonology

Dr. M.K. Ninaber

Dept. of Pathology

Dr. J. Kers

Dept. of Clinical Chemistry

Dr. B.A. Wevers

Dept. of Clinical Epidemiology

Prof. Dr. O.M. Dekkers

Dept. of Rheumatology

Dr. H.U. Scherer

Dr. D.W. van der Woude

Prof. dr. R.E.M. Toes

Prof. dr. T.W.J. Huizinga

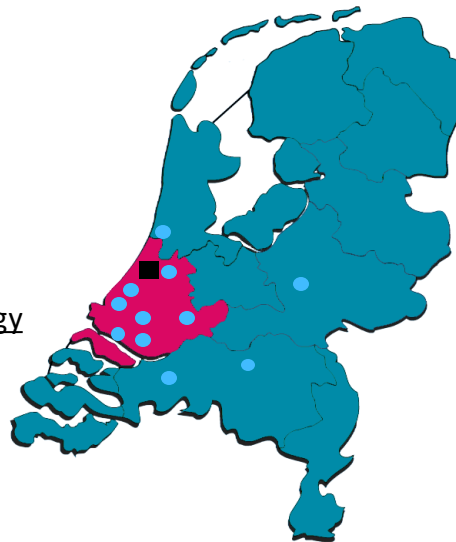
Dept. of ENT

Dr. A.P.M. Langeveld

Dept. of Immunology

Dr. L.T. Trouw

Prof. Dr. van Dongen



Regional Network of Expertise

Haga Hospital, The Hague:

Dr. D. Soonawala, Dr. R.G. Goekoop

Haaglanden Medical Center, The Hague:

Dr. N. Hommes, Dr. E. Scholten

Reinier de Graaf Hospital, Delft:

Dr. H. Boom, Dr. M. Luth-de Witt

Groene Hart Hospital, Gouda:

Dr. D. Ijpelaar

Spaarne Hospital, Haarlem:

Dr. J. van der Heijde, Dr. P. Klarenbeek

Alrijne Hospital, Leiderdorp:

Dr. B. Gabreels, Dr. J.T. Jonker

IJsselland Hospital, Rotterdam:

Dr. H. Kleinveld

Amphia Hospital, Breda:

Dr. R. van Etten

Maasstad Hospital:

Dr. A.E. Berden, Dr. M. Kok

Jeroen Bosch Hospital:

Dr. J. Stolk, Dr. E. Hoogeveen

Rijnstate Hospital:

Dr. C. Rothuizen