



## Anti-PLA2R-ELISA (IgG)



- **Hohe Sensitivität und maximale Spezifität für primäre membranöse Nephropathie (MN)**
- **Ideal zur Differenzierung der primären und sekundären MN**
- **Antikörpertiter erlaubt Einschätzungen zu Therapieerfolg, Krankheitsverlauf und Rückfallrisiko**

### Technische Daten

<b>Antigen</b>	Rekombinanter Phospholipase-A2-Rezeptor			
<b>Kalibrierung</b>	Quantitativ, in relativen Einheiten pro Milliliter (RE/ml)			
	Kalibrationsserum 1:	2 RE/ml	Kalibrationsserum 4:	500 RE/ml
	Kalibrationsserum 2:	20 RE/ml	Kalibrationsserum 5:	1500 RE/ml
	Kalibrationsserum 3:	100 RE/ml		
	Empfohlener oberer Grenzwert des Normalbereiches (Cut-off): 20 RE/ml			
<b>Probenverdünnung</b>	Serum oder Plasma; 1:101 in Probenpuffer			
<b>Reagenzien</b>	Gebrauchsfertig, Ausnahme: Waschpuffer (10x)			
<b>Testablauf</b>	30 min / 30 min / 15 min. Raumtemperatur. Vollautomatisierbar			
<b>Messung</b>	450 nm, Referenzwellenlänge zwischen 620 nm und 650 nm			
<b>Packungsformat</b>	96 einzeln abbrechbare Reagenzgefäße inkl. aller Reagenzien			
<b>Bestell-Nr.</b>	EA 1254-9601 G			

### Klinische Bedeutung

Die primäre MN ist eine chronische entzündliche Erkrankung der Nierenkörperchen, die mit zunehmender Nierenfunktions-einschränkung einhergeht. Der zugrundeliegende Autoimmunmechanismus, nachgewiesen und beschrieben im Jahr 2009, beruht auf der Reaktion von Autoantikörpern (AAK) mit den Phospholipase-A2-Rezeptoren (PLA2R), die in humanen Nierenkörperchen auf der Oberfläche der Podocyten exprimiert werden. Dies führt zur Schädigung der Podocyten und zum Übertritt von Eiweiß in den Primärharn (Proteinurie). Die primäre MN ist die häufigste Nierenerkrankung mit nephrotischem Syndrom. Je größer die Proteinurie, desto höher ist das langfristige Risiko für Nierenversagen mit erheblicher Morbidität und Mortalität, insbesondere in Zusammenhang mit thromboembolischen und kardiovaskulären Komplikationen. Die primäre MN kommt in allen ethnischen Gruppen und bei beiden Geschlechtern vor, bei Männern über 40 Jahren und weißer Hautfarbe häufiger. Bei jüngeren Frauen sollte bei Verdacht auf eine primäre MN eine Lupusnephritis in Erwägung gezogen werden. Bei Kindern ist die primäre MN wesentlich seltener (2%–3% aller kindlichen Nierenerkrankungen). Die primäre MN ist von der sekundären MN abzugrenzen, die als Sekundärerkrankung bei Infektionen, bei Applikation von Pharmaka, Drogen oder Toxinen, bei Kollagenosen und anderen Autoimmunerkrankungen sowie bei Tumoren auftreten kann und durch Therapie der Grunderkrankung Besserung erfährt. Die Behandlung der primären MN zielt auf eine Verbesserung der Prognose ab, insbesondere im Hinblick auf das nephrotische Syndrom und die Hypertonie.

### Stellenwert

AAK der Klasse IgG gegen Phospholipase-A2-Rezeptoren (PLA2R) sind hochspezifisch für den Nachweis einer primären MN und können im Serum von bis zu 70%–75% der Patienten nachgewiesen werden. Der ELISA erlaubt die qualitative und quantitative Bestimmung humaner AAK der Klasse IgG gegen PLA2R. Anhand des Anti-PLA2R-Antikörpertiters lässt sich der Erfolg einer Therapie beurteilen. Der serologische Befund mit Anstieg, Rückgang oder Verschwinden geht dem klinischen Bild voran. Somit hat die Bestimmung der Antikörpertiter einen hohen prädiktiven Wert zur Vorhersage einer klinischen Remission oder eines Rezidivs sowie zur Risikoeinschätzung nach Nierentransplantation.



## Referenzbereich

Bei 191 Seren gesund erscheinender Blutspender wurden die Spiegel der Anti-PLA2R-Antikörper mit dem EUROIMMUN-Anti-PLA2R-ELISA (IgG) untersucht. Die mittlere Konzentration der Antikörper gegen PLA2R betrug 0,4 RE/ml, mit Werten von 0,0 bis 5,0 RE/ml. Bei einem Cut-off von 20 RE/ml war keiner der Blutspender anti-PLA2R-positiv.

Blutspender (n=191)		
Perzentil	99.	100.
Cut-off	3,8 RE/ml	5,0 RE/ml

## Reproduzierbarkeit

Zur Kontrolle der Reproduzierbarkeit wurden die Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizienten mit 3 Seren ermittelt. Den Intra-Assay-Variationskoeffizienten liegen jeweils 20 Bestimmungen, den Inter-Assay-Variationskoeffizienten jeweils 3 Bestimmungen in 10 verschiedenen Testansätzen zugrunde.

Serum	Intra-Assay-Variation, n=20		Inter-Assay-Variation, n=3 x 10	
	Mittelwert (RE/ml)	VK (%)	Mittelwert (RE/ml)	VK (%)
1	26	3,4	28	4,2
2	97	1,7	99	6,4
3	861	5,7	878	10,3

## Sensitivität und Spezifität

Bei 198 Seren von Patienten mit primärer membranöser Nephropathie (MN), 545 Seren eines Kontrollkollektivs mit anderen Erkrankungen (z. B. Lupus Typ V, ANCA-assoziierte Vasculitis, systemischer Lupus erythematodes, Systemsklerose, Sjögren-Syndrom) und bei 291 Seren gesund erscheinender Blutspender wurden die Anti-PLA2R-Antikörperkonzentrationen mit dem EUROIMMUN-Anti-PLA2R-ELISA (IgG) bestimmt. Der ELISA erzielte eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 99,9%. Grenzwertige Proben wurden bei der Berechnung berücksichtigt.

Kollektiv (n=1034)	n	Positiv / grenzwertig im Anti-PLA2R-ELISA (IgG)
Primäre MN <sup>1,2,3</sup>	198*	190
<b>Sensitivität</b>	<b>198</b>	<b>96%</b>
Andere Nephritiden <sup>1,2</sup>	230	0
Andere Autoimmunerkrankungen	315	0
Gesunde Blutspender	291	1
<b>Spezifität</b>	<b>836</b>	<b>99,9%</b>

\*Anti-PLA2R-positive Seren von Patienten mit primärer MN

<sup>1</sup>R. Stahl, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Deutschland.

<sup>2</sup>J. Wetzels, Universität Radboud, Nijmegen, Niederlande.

<sup>3</sup>G. Lambeau, CNRS, Universität Nizza-Sophia Antipolis, Frankreich.

	Ergebnisse diskrepanter Seren im Kollektiv pMN							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Anti-PLA2R-IgG-positiv IIFT	1:100	1:100	1:100	1:32	1:32	1:32	1:32	1:10
Anti-PLA2R-IgG-negativ ELISA (RE/ml)	10	6	5	13	7	3	3	6

Kollektiv primäre MN (n=198)	IIFT			
	positiv	grenzwertig	negativ	
EUROIMMUN-Anti-PLA2R-ELISA (IgG)	positiv	188	0	0
	grenzwertig	2	0	0
	negativ	8	0	0

## Literatur

1. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009 Jul 2;361(1):11-21.
2. Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer U, Steinmetz O, Fechner K, Helmchen U, Stahl RAK. An Immunofluorescence Test for Phospholipase-A2-Receptor Antibodies and its Clinical Usefulness in Patients with Membranous Glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011, 26: 2526-2532.
3. Dähnrich C, Komorowski L, Probst C, Seitz-Polski B, Esnault V, Wetzels JF, Hofstra JM, Hoxha E, Stahl RA, Lambeau G, Stöcker W, Schlumberger W. Development of a standardized ELISA for the determination of autoantibodies against human M-type phospholipase A2 receptor in primary membranous nephropathy. *Clin Chim Acta.* 2013 Jun 5;421:213-8.
4. Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt H, Panzer U, Stahl RA. PLA2R antibody levels and clinical outcome in patients with membranous nephropathy and non-nephrotic range proteinuria under treatment with inhibitors of the renin-angiotensin system. *PLoS One.* 2014 Oct 14;9(10):e110681.
5. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F, Suardi F, Gagliardini E, Orisio S, Benigni A, Ronco P, Remuzzi G. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Oct;26(10):2545-58.
6. Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt HO, Tomas NM, Helmchen U, Panzer U, Stahl RA. Spontaneous remission of proteinuria is a frequent event in phospholipase A2 receptor antibody-negative patients with membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Nov;30(11):1862-9.