



Serologische Marker für die primäre membranöse Nephropathie

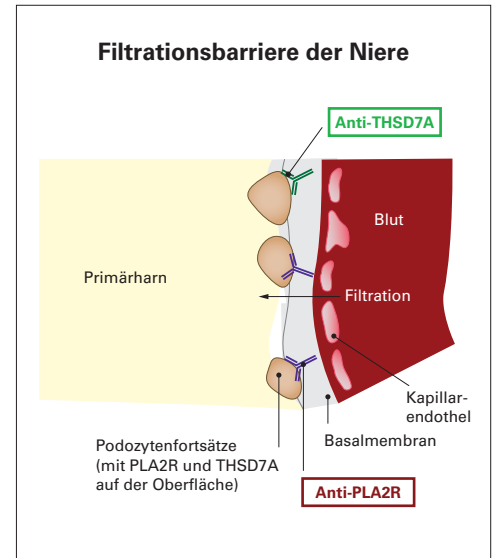


- **Anti-PLA2R-Autoantikörper: Marker mit höchster Spezifität und Sensitivität**
- **Anti-THSD7A-Autoantikörper: Ergänzender Marker vor allem bei anti-PLA2R-negativen Patienten**
- **Weltweit exklusive qualitative und quantitative Testsysteme (ELISA, ChLIA und IIFT) zur Bestimmung der zwei Marker**

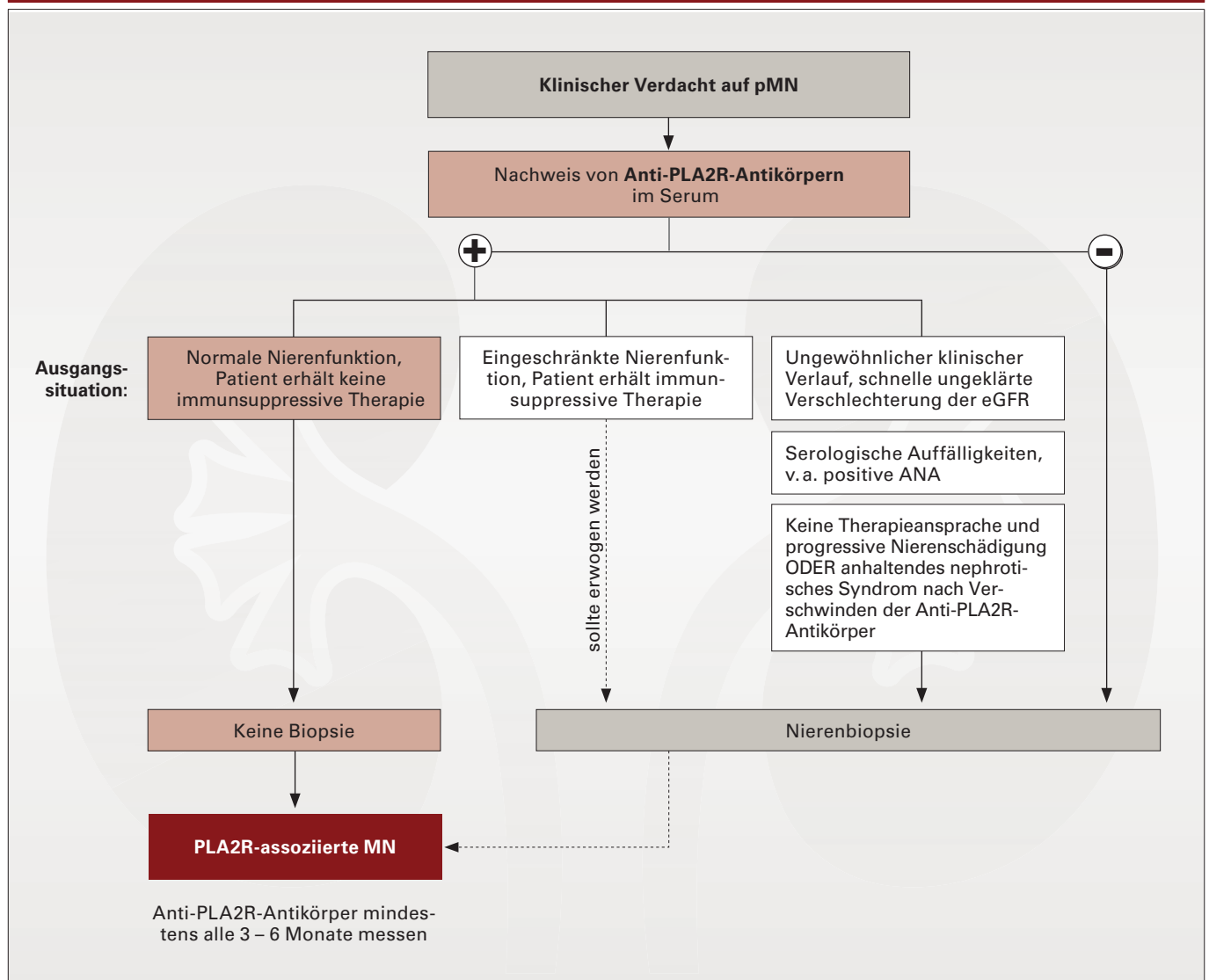
Biomarker für die primäre membranöse Nephropathie (pMN)

Die membranöse Nephropathie (MN) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Nierenkörperchen (Glomeruli), die einen sehr unterschiedlichen Verlauf nehmen kann. Ein Drittel der Patienten hat keine großen Nierenfunktionseinschränkungen und es kommt ohne Medikamente zu einer Spontanremission, ein Drittel zeigt keine symptomatischen Veränderungen und weist eine beständige Proteinurie auf und bei einem Drittel verschlechtern sich die Symptome stark – sie entwickeln ein nephrotisches Syndrom und benötigen eine Nierentransplantation. Als Goldstandard für die Diagnose einer MN gilt in der Regel die Nierenbiopsie. Diese invasive Methode ist jedoch für die Patienten belastend und erlaubt keine Differenzialdiagnose zwischen primärer (pMN) und sekundärer (sMN) membranöser Nephropathie (MN als Folge einer anderen Grunderkrankung).

2009 identifizierten Beck et al. den **Phospholipase-A2-Rezeptor (PLA2R)**, der in der Zellmembran von Podocyten gesunder Glomeruli exprimiert wird, als spezifisches Zielantigen für Autoantikörper bei pMN.¹ Durch den Nachweis der Anti-PLA2R-Antikörper kann die Diagnose einer pMN mit hoher Genauigkeit gestellt werden – in einigen Fällen sogar ohne Biopsie (siehe Abbildung unten).² 2014 beschrieben Tomas et al. ein weiteres Zielantigen von Autoantikörpern in Patienten mit pMN: **THSD7A (thrombospondin type-1 domain-containing 7A)**.³



Diagnostischer Leitfaden bei Verdacht auf primäre membranöse Nephropathie²



Modifiziert nach KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int 100(4S):S1-S276 (2021).

Anti-PLA2R-Autoantikörper

- Wichtigster serologischer Marker für die pMN
- Spezifität über 99 %, Prävalenz ca. 80 %
- Der serologische Anti-PLA2R-Nachweis ermöglicht Differenzialdiagnose, Verlaufskontrolle, Therapieüberwachung, Prognosestellung sowie Risikoabschätzung nach Transplantation

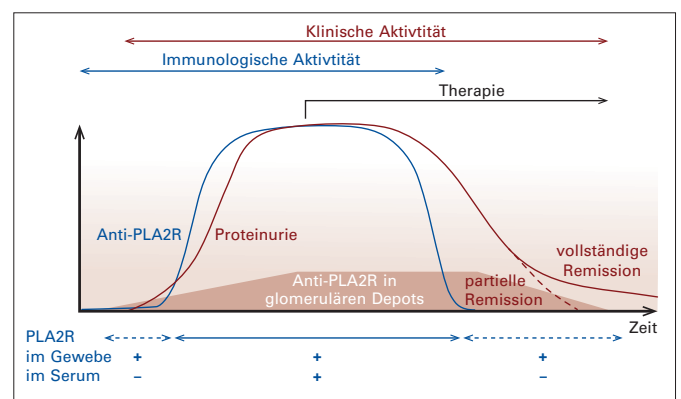
Seit der Entdeckung der Anti-PLA2R-Antikörper als hochspezifische Marker der pMN und der Entwicklung serologischer Nachweissysteme sind die Antikörper Gegenstand zahlreicher Forschungsprojekte geworden. Veröffentlichungen zeigen, dass die Serumantikörper eine Spezifität von nahezu 100 % und eine Prävalenz von 70–80 % bei pMN aufweisen.⁴ Die Sensitivitäten unterscheiden sich je nach Nachweismethode und liegen beim indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT; 83,2 %) und Chemilumineszenz-Immunoassay (ChLIA; 83,9 %) etwas höher als beim ELISA (73,5 %). ELISA und ChLIA ermöglichen eine quantitative Bestimmung der Antikörperkonzentration, wie es u. a. für die Verlaufskontrolle und Therapieüberwachung erforderlich ist.^{5, 6}

Verlaufskontrolle und Therapieüberwachung

Inzwischen ist bekannt, dass die Anti-PLA2R-Antikörpertiter mit der klinischen Aktivität der Erkrankung korrelieren. Bei erfolgreicher immunsuppressiver Therapie sinkt der Titer innerhalb kurzer Zeit ab, begleitet von einer zeitverzögerten Reduktion der klinischen Symptomatik (Proteinurie). Die Bestimmung des Antikörpertiters ist daher ein geeignetes Werkzeug zur Überwachung des Krankheitsstatus und der Ansprache des Patienten auf eine Therapie.^{7, 8}

Prognosestellung

Hohe Anti-PLA2R-Antikörperspiegel stellen außerdem einen Risikofaktor für einen ungünstigen Ausgang der Erkrankung (keine Remission) bzw. für die Notwendigkeit einer längeren Behandlungsdauer bis zur klinischen Remission dar. Vermutlich aufgrund der damit einhergehenden ausgeprägten Proteinurie, sind hohe Antikörperspiegel auch mit einem schnelleren Funktionsverlust der Niere assoziiert. Zudem scheint die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Remission für Patienten mit hohem Antikörpertiter geringer zu sein als für diejenigen mit verhältnismäßig niedrigem Titer. Dank seines prädiktiven Wertes kann der Marker die Therapieentscheidung des Arztes maßgeblich unterstützen.^{9–11}



Modifiziert nach Francis JM, et al. Am J Kidney Dis 68(1):138-47 (2016).

Risikoabschätzung nach Transplantation

Die regelmäßige Bestimmung des Anti-PLA2R-Antikörpertiters bei pMN-Patienten mit Nierentransplantaten kann darüber hinaus helfen, mögliche Rückfälle vorherzusehen. So gibt es Hinweise, dass hohe Titer sowohl vor als auch nach einer Transplantation mit einem erhöhten Risiko eines erneuten Krankheitsausbruchs assoziiert sind.^{12, 13}

Anti-THSD7A-Autoantikörper

- Ergänzender serologischer Marker
- Bis zu 10 % der anti-PLA2R-seronegativen pMN-Patienten sind anti-THSD7A-positiv
- Anti-THSD7A-Autoantikörper können mit bösartigen Tumoren assoziiert sein

Die Prävalenz von Anti-THSD7A-Antikörpern wird mit Werten von bis zu 10 % angegeben. Auch wenn Antikörper gegen PLA2R und THSD7A in seltenen Fällen parallel auftreten können, so wurden Anti-THSD7A-Antikörper vorwiegend in anti-PLA2R-seronegativen pMN-Patienten gefunden. Eine Untersuchung von Hoxha et al. (2016) lässt vermuten, dass sich die Klinik von anti-PLA2R- und anti-THSD7A-positiven pMN-Patienten insofern unterscheidet, als dass in anti-THSD7A-positiven Patienten häufiger bösartige Tumore gefunden wurden. In Ergänzung zu Anti-PLA2R-Antikörpern stellen Anti-THSD7A-Antikörper somit einen weiteren Marker in der serologischen Diagnostik der pMN dar, der aufgrund der hohen Spezifität, wie die Anti-PLA2R-Antikörper, auch ideal zur Abgrenzung von der sekundären MN geeignet ist. Die simultane Bestimmung von Anti-PLA2R- und THSD7A-Antikörpern erhöht darüber hinaus die serologische Trefferquote.^{3, 14–16}

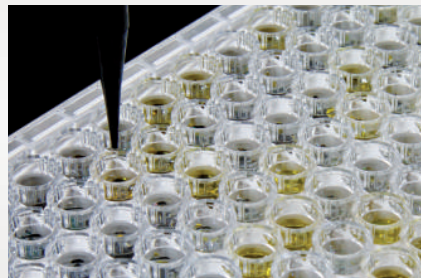


Weltweit exklusive Testsysteme von EUROIMMUN zum Nachweis von Anti-PLA2R- und Anti-THSD7A-Autoantikörpern

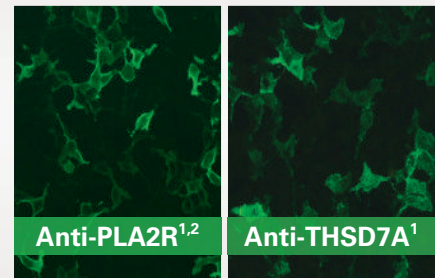
Anti-PLA2R-ChLIA (IgG) für IDS-i10



Anti-PLA2R-ELISA (IgG)



Anti-PLA2R-IIFT Anti-THSD7A-IIFT



¹Transfizierte Zellen ²Computerunterstützte Auswertung mit EUROPattern möglich

| Testsystem | Testname | Information | Bestellnummer |
|------------|--|---|---------------|
| ChLIA | Anti-PLA2R-ChLIA (IgG) | Rekombinantes Antigen | LA 1254 G |
| ELISA | Anti-PLA2R-ELISA (IgG) | Rekombinantes Antigen | EA 1254 G |
| IIFT | Anti-Phospholipase-A2-Rezeptor (PLA2R)-IIFT | Transfizierte Zellen | FA 1254-50 |
| | Anti-Phospholipase-A2-Rezeptor (PLA2R)-IIFT EUROPattern | Transfizierte Zellen; automatisierbare Immunfluoreszenz-Mikroskopie (EUROPattern) | FC 1254-50 |
| | Anti-THSD7A-IIFT | Transfizierte Zellen | FA 1254-51 |
| | IIFT: Membranöse-Nephropathie-Mosaik 1 | Transfizierte Zellen | FA 1254-1 |

Referenzen

¹Beck LH Jr, et al. **M-type phospholipase A₂ receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy.** N Engl J Med 361:11-21 (2009). / ²KDIGO. **KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases.** Kidney Int 100(4S):S1-S276 (2021). / ³Tomas NM, et al. **Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy.** N Engl J Med 371: 2277-2287 (2014). / ⁴Rodas LM, et al. **Antiphospholipase 2 receptor antibody levels to predict complete spontaneous remission in primary membranous nephropathy.** Clin Kidney J 12(1): 36-41 (2019). / ⁵Dährnich C, et al. **Development of a standardized chemiluminescence immunoassay for the detection of autoantibodies against human M-type phospholipase A2 receptor in primary membranous nephropathy.** Kidney Int Rep 5(2):182-188 (2019). / ⁶Hoxha E, et al. **A new chemiluminescence immunoassay for phospholipase A2 receptor 1 autoantibodies allows early identification of autoantibody recurrence in patients with membranous nephropathy.** Kidney Int Rep 6(4):928-935 (2021). / ⁷Beck LH Jr, et al. **Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy.** J Am Soc Nephrol 22(8):1543-50 (2011). / ⁸Hofstra JM, et al. **Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy.** Clin J Am Nephrol 6(6):1286-91 (2011). / ⁹Hofstra JM, et al. **Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy.** J Am Soc Nephrol 23(10):1735-43 (2012). / ¹⁰Hoxha E, et al. **Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy.** Clin J Am Soc Nephrol 25(6):1357-66 (2014). / ¹¹Timmermans SA, et al. **Evaluation of anti-PLA2R1 as measured by a novel ELISA in patients with idiopathic membranous nephropathy: a cohort study.** Am J Clin Pathol 142(1):29-34 (2014). / ¹²Gupta G, et al. **Pre-transplant phospholipase A2 receptor autoantibody concentration is associated with clinically significant recurrence of membranous nephropathy post-kidney transplantation.** Clin Transplant 30(4):461-9 (2016). / ¹³Seitz-Polski B, et al. **Prediction of membranous nephropathy recurrence after transplantation by monitoring of anti-PLA2R1 (M-type phospholipase A2 receptor) autoantibodies: a case series of 15 patients.** Nephrol Dial Transplant 29(12):2334-42 (2014). / ¹⁴Hoxha E, et al. **An indirect immunofluorescence method facilitates detection of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-specific antibodies in membranous nephropathy.** J Am Soc Nephrol 28(2):520-531 (2017). ¹⁵Iwakura T, et al. **Prevalence of enhanced granular expression of thrombospondin type-1 domain-containing 7A in the glomeruli of Japanese patients with idiopathic membranous nephropathy.** PLoS One 10(9):e0138841 (2015). ¹⁶Larsen CP, et al. **THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity.** Mod Pathol 29(4):421-6 (2016).

Weitere Informationen finden Sie auf www.pla2r.de

