

ANA-DIAGNOSTIK: UPDATE

Klinische Aussagekraft im Fokus

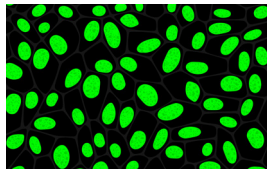
HINTERGRUND

Die Abklärung systemischer autoimmuner rheumatischer Erkrankungen (SARD) stellt durch die vielfältigen Erscheinungsformen in der Praxis oft eine Herausforderung dar. Die Suche nach ANA (antinukleären Antikörpern) ist dabei eines der zentralen diagnostischen Verfahren. Im Labor existieren verschiedenste Methoden zur Bestimmung mit eigenen Vor- und Nachteilen. Wir kombinieren diese Messmethoden nun neu, um mit möglichst effizientem Einsatz die größtmögliche Aussagekraft zu erzielen.

DIAGNOSTIK BISHER

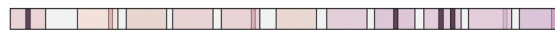
Screening Immunfluoreszenz (ANA-IIFT)

› Titer $\geq 1:320$



Bestätigungsdiagnostik ENA-IgG-Immunoblot

› möglichst Klärung des ursächlichen Antikörpers



Vorteile Immunoblot

- › bessere Einordnung positiver Ergebnisse der Fluoreszenz mit dem spezifischeren Immunoblot
- › effiziente Testung vieler einzelner Autoantikörper in einem Immunoblot

Nachteile ANA-IIFT und Immunoblot

- › ANA-IIFT: z. T. schlechte Erfassung der Antikörper in der IIFT (v. a. SS-A/Ro60+Ro52, Jo-1, AMA aber auch rRNP)
- › falsch-negative Befunde möglich
- › Immunoblot: zusätzl. Testung von Antikörpern, die auf Grund des Musters nicht unbedingt zu erwarten wären
- › falsch-positive Befunde möglich

Zur Minimierung falsch-negativer bzw. falsch-positiver Befunde werden 2 Neuerungen eingeführt.

DIAGNOSTIK AKTUELL

1. ANA-Mix zusätzlich im Screening

Die 15 relevantesten Antikörper bei Kollagenosen werden mittels ELISA-ähnlichem Test gleichzeitig in einer Mischung getestet. Ein positives Ergebnis weist undifferenziert nach, dass mindestens einer positiv ist.

- › Bestätigungsdiagnostik wird i. d. R. nur bei erwartbaren Antikörpern initiiert (Mix positiv)
- › falsch-negative Ergebnisse deutlich unwahrscheinlicher
- › belastbare Ersteinschätzung mittels Likelihood-Ratio, wie wahrscheinlich eine Kollagenose vorliegt

2. Bevorzugung ELISA-ähnlicher Tests vor Immunoblot bei der Bestätigungsdiagnostik

Immunoblots werden i. d. R. nur bei Mischmustern verwendet, um ein breiteres Spektrum zu testen.

- › Minimierung unspezifischer Ergebnisse durch zielgerichtete Testung der vermuteten Antikörper

Beispielbefund positives Screening mit ENA-Nachweis	Antinukleäre Antikörper (ANA-IIFT)		positiv !	negativ	32490 x 2	
	ANA-Titer:		> 1:1000 ++ Titer	< 1:100		
	ANA-Muster:		Zentromeres Fluoreszenzmuster mit groben Granula der Interphase-Zellkerne (AC-3). Ursächlich können CENP-B (w. auch -A/C) Antikörper sein. Musterassoziation mit der limitierten kutanen systemischen Sklerose (bei gleichzeitigem Raynaud besonders stark). Seltener auch mit Sjögren Syndrom, SLE oder primär bilärer Cholangitis (PBC). CENP-C kann nicht ENA-differenziert werden.			
	ANA-Mix (ELIA)		3.5 +	Ratio < 0.7, GZ 0.7-1.0	32492	
	U1RNP, SS-A/Ro(60+52 kDa), SS-B/La, CENP-B, Scl-70, Jo-1, Fibrillarin, RNA Pol III, Rb-P-Protein, PM-Scl, PCNA, Mi-2, Scl und dsDNA		Ein positiver ANA-Mix tritt bei Patienten mit einer Kollagenose im Durchschnitt 20.6x wahrscheinlicher auf als bei Gesunden (Likelihood Ratio: Claessens J et al. 2016). Liegt zusätzlich ein (hoch-)positives ANA-Muster vor, steigt das Risiko, bei der ANA-IIFT negativ ist es eher geringer einzustufen.			
	ANA-Folgediagnostik (ENA)					
	Centromer B-Ak (CENP-B) [ELIA]		129 +	U/ml	< 7, GZ 7-10	 32493

Hinweis

Da wir im Labor meist einen IIFT-Muster geführten Diagnostikpfad nutzen, kann es bei speziellen Fragestellungen sinnvoll sein, telefonisch oder schriftlich Rücksprache zu halten, wenn Sie eine spezielle Erkrankung in Verdacht haben. Dann können besonders relevante Antikörper direkt mit abgeklärt werden, da nie alle Antikörper sofort getestet werden. Weiterhin ist es auf Grund von GKV-Vorgaben nicht immer möglich, alle in Frage kommenden Antikörper zu testen. Hier empfehlen wir eine Folge-einsendung auf im Befund erwähnte aber noch nicht getestete Antikörper.

ANA-DIAGNOSTIK: UPDATE

Klinische Aussagekraft im Fokus

BEURTEILUNG

Wie sind positive/negative Ergebnisse einzuordnen?

In erster Linie lässt sich anhand der ANA-IIFT und des ANA-Mix eine erste belastbarere Abschätzung treffen, wie wahrscheinlich eine Kollagenose ist. Dazu sollte, wenn vorhanden, das Ergebnis der ANA-Folgediagnostik (ENA) mit einbezogen werden.

Ist der IIFT mit hohem Titer positiv und passen dort vermutete Antikörper zu Einzeltestungen in der Folgediagnostik, ergibt sich der stärkste laborseitige Verdacht auf eine spezielle ANA-assoziierte Erkrankung. Weisen die unterschiedlichen Verfahren in unterschiedliche Richtungen, nimmt die Aussagekraft ab.

DIFFERENZIERTE SCHEMATISCHE INTERPRETATIONSHILFE

▼ STATISTIK

Vortestwahrscheinlichkeit

Die Bestimmung ist gut geeignet bei spezifischem Verdacht.
Ungerichtete Anforderungen erhöhen das Risiko unspezifischer Befunde.
Niedrigtitrige ANA-IIFT-Befunde finden sich auch bei Gesunden (in Dtl. bei ca. 30% der Allgemeinbevölkerung) oder im Rahmen eines Infekts.

Titerhöhe

Je höher der Titer, desto wahrscheinlicher ist in der Regel die pathogene Relevanz.

Alter

Je älter die Patienten sind, desto eher treten unspezifische ANA-Befunde auf – auch bei höheren Titern wie z. B. 1:320.
Je jünger die Patienten sind, desto eher sind bereits niedrige Titer relevant.

▼ BEFUNDE

Stellenwert ANA-IIFT, Immunoassay und Immunoblot

Höchste diagnostische Aussagekraft hat der Nachweis eines Musters in der ANA-IIFT mit dem Nachweis der typischen Antikörper im Immunoassay oder -blot. Nutzen Sie den ANA-Mix als Plausibilitätskontrolle für Immunoblot Ergebnisse.

Relevanteste Muster (IIFT)

AC-1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 19, 20, 21
(Kollagenosen/ANA-assoz. Erkr., PBC, AIH (+AC-4/5))

FAZIT

Das Laborergebnis allein reicht auch mit Optimierung der Autoimmundiagnostik i. d. R. nicht für eine Diagnose aus. Die Klinik des Patienten bleibt meist führend in der Beurteilung und sollte mit dem Labor in den gängigen Klassifikationskriterien beurteilt werden.

Bei Fragen zur neuen Vorgehensweise oder dem Thema im Allgemeinen rufen Sie uns gern an: t. 0341 22179 589

HINTERGRUNDWISSEN

ANA ist ein historisch geprägter Begriff, da die ersten ermittelten Autoantikörper v. a. gegen den Zellkern gerichtet waren. Heute wird auch der Ausdruck **ACA (anti-Zell-Antikörper)** verwendet, da weitere Zellbestandteile, wie Zytoplasma, Antikörperziel sein können. **ENA (extrahierbare nukleäre Antigene)** bezeichnen klar definierte Bestandteile der Zelle, gegen die die Antikörper gerichtet sind. Mittels solid-phase Assays (SPA) wie ELISA oder Immunoblot kann spezifisch auf das Vorliegen eines ENA-Antikörpertyps getestet werden (anders bei der indirekten Immunfluoreszenz (IIFT), wo i. d. R. verschiedene Antikörper in Frage kommen).

Nach wie vor ist in den Expertengremien eine initiale Fluoreszenzsuche nach ANA der Standard, da nicht für alle ANA die ENA bekannt sind und die Muster die in Frage kommenden Antikörper vorstratifizieren. Wichtige Gruppen, die Publikationen zum evidenzbasierten Vorgehen in der Autoimmundiagnostik veröffentlichen, sind dabei u. a. die ICAP, die EFLM und die EASI, deren Empfehlungen genauso wie die einschlägigen Leitlinien zu assoziierten Erkrankungen von uns geprüft und in die Diagnostik einbezogen werden.