

August 08/11: ANA-Nachweis durch indirekte Immunfluoreszenz und EliA® CTD Screen

Kernaussagen:

- Bei gleicher Spezifität war die Sensitivität von indirekter Immunfluoreszenz geringer als die Sensitivität von EliA CTD Screen.
- Ein positives Ergebnis bei EliA CTD Screen wies eine höhere Likelihood Ratio auf als ein positives Ergebnis bei indirekter Immunfluoreszenz, d.h. der EliA CTD Screen hat eine höhere klinische Aussagekraft im Sinne einer Einschlussdiagnostik, ein positives Ergebnis deutet also mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer Kollagenose hin.
- Andererseits ist die negative Likelihood Ratio von IIF auf HEp-2 erwartungsgemäß geringer als die von EliA CTD Screen, d.h. der IIF auf HEp-2 hat eine höhere klinische Aussagekraft im Sinne einer Ausschlussdiagnostik, ein negatives Ergebnis deutet mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Kollagenose hin.

Op De Beeck K, Vermeersch P, Verschueren P, Westhovens R, Mariën G, Blockmans D, Bossuyt X

Detection of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and by solid phase assay

(Nachweis von antinukleären Antikörpern durch indirekte Immunfluoreszenz und Festphasen-Assay)

Autoimmun Rev (2011), doi:10.1016/j.autrev.2011.06.005

Hintergrund: Für den Nachweis von antinukleären Antikörpern wird die Methode der indirekten Immunfluoreszenz (IIF) mehr und mehr durch Festphasen-Assays ersetzt bzw. ergänzt. In der vorliegenden Studie wird IIF auf HEp-2000-Zellen (die SS-A/Ro überexprimieren) mit EliA CTD Screen verglichen.

Zusammenfassung: Die Studienkohorte bestand aus 236 Patienten mit unterschiedlichen Bindegeweberkrankungen, 149 gesunden Blutspendern, 139 Patienten mit chronischem Müdigkeitssyndrom und 134 weiteren Krankheitskontrollen.

Die Sensitivität von EliA CTD Screen lag bei 74 % für systemischen Lupus erythematodes, bei 72 % für systemische Sklerose, bei 89 % für das primäre Sjögren-Syndrom, bei 100 % für Mischkollagenose und bei 39 % für entzündliche Myopathie. Die Positivität betrug bei den Blutspendern, bei den Patienten mit chronischem Müdigkeitssyndrom und bei den weiteren Krankheitskontrollen weniger als 4 %. Bei Messung mit Hilfe von IIF auf HEp-2 war unter diesen Kontrollen allerdings ein großer Anteil positiv in Bezug auf antinukleäre Antikörper. 18 % der weiteren Krankheitskontrollen wurden bei einem Cut-off-Titer von 1:160 positiv getestet, und selbst bei einer Verdünnung von 1:640 waren noch 6 % positiv.

Die negativen Likelihood Ratios bei einem Screening-Cut-off von 1:40 waren ausreichend ($< 0,1$) für SLE, Sklerodermie und Sjögren-Syndrom. Die positiven Likelihood Ratios waren ausreichend (> 10) für SLE, Sklerodermie und Mischkollagenose (MCTD), allerdings erst bei einem Cut-off von $> 1:640$. Bei EliA CTD Screen ergaben sich für die Bindegeweberkrankheiten mit Ausnahme von Sklerodermie positive Likelihood Ratios höher als 10. Bei einem Cut-off-Titer, bei dem die IIF dieselbe Spezifität erzielt wie EliA CTD Screen, war die Sensitivität von IIF deutlich niedriger. Mit EliA CTD Screen wird ein Teil der Kollagenosepatienten erkannt, der bei der IIF-Methode unerkannt bleibt. Andererseits werden bei der Festphasenmethode ebenfalls einige Patienten nicht erkannt, die durch IIF ermittelt werden. Dabei handelt es sich meist um Patienten, die andere als die im CTD Screen enthaltenen Antikörper besitzen.

Im Allgemeinen zeigte sich bei einem positiven Testergebnis von EliA CTD Screen eine höhere Likelihood Ratio für systemische rheumatische Erkrankungen als bei einem positiven Ergebnis eines indirekten Immunfluoreszenztests. Ein negatives Testergebnis bei indirekter Immunfluoreszenz wies jedoch eine niedrigere Likelihood Ratio auf als ein negatives Testergebnis bei EliA CTD Screen. Dies deutet darauf hin, dass der negative Vorhersagewert für indirekte Immunfluoreszenz höher war als für EliA CTD Screen.

Schlussfolgerungen: Im Vergleich zur indirekten Immunfluoreszenz ist EliA CTD Screen überlegen in Bezug auf Spezifität, Sensitivität bei gleicher Spezifität, positive Likelihood Ratio und positiven Vorhersagewert. Bei der indirekten Immunfluoreszenz werden hingegen eine bessere negative Likelihood Ratio und ein besserer negativer Vorhersagewert erzielt als bei EliA CTD Screen.

Kommentar: In Europa und insbesondere in den USA ist eine Tendenz zu beobachten, im ersten Schritt eines ANA-Screenings die IIF auf HEp-2 als Standardmethode vorzuschreiben. Die geringe Spezifität und Standardisierung dieser Methode wird in Kauf genommen mit dem Argument, es sei am wichtigsten, möglichst viele Patienten zu erkennen. Die Folge davon ist eine alarmierend hohe Anzahl von falsch positiven Ergebnissen, insbesondere in Labors mit einem hohen Anteil an Nicht-Spezialisten als Einsender. In dieser Studie wurde gezeigt, dass ein positives Ergebnis auf HEp-2 bei einem Titer von weniger als 1:640 keinen starken Hinweis auf eine Bindegeweberkrankung liefert, da die positive Likelihood Ratio zu niedrig ist. Aus diesem Grund ist die IIF weniger geeignet als Hinweistest bei der Diagnose, sondern eher für den *Ausschluss* von SLE, Sjögren-Syndrom oder Sklerodermie, weil bei einem negativen IIF-Test diese Krankheiten sehr unwahrscheinlich sind.

