

*Systemischer Lupus Erythematodes:
Früherkennung und Labordiagnostik
in der Praxis*

Position Statement

TEILNEHMER:

**LÄ DR. MED. DANIELA BUHL, LUZERN; PRIV.DOZ. DR. GEORG ENDLER, WIEN;
PROF. DR. MED. RUDOLF GRUBER, REGENSBURG;
OA DR. MED. CHRISTOPH ROBIER, GRAZ**

1. EINLEITUNG & DEFINITION

Der Systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine heterogene Autoimmunerkrankung multifaktorieller, unbekannter Ätiologie, die 1941 erstmals als eine den Kollagenosen (Bindegewebserkrankungen; CTDs, connective tissue diseases) zugehörige Krankheit beschrieben wurde [Klemperer et al., 1941]. Die Erkrankung tritt zwar relativ selten auf, kann allerdings einen schweren Verlauf nehmen, da ein breites Spektrum an Organen in Mitleidenschaft gezogen werden kann. Somit sind die Symptome vielfältig und zu Beginn der Erkrankung nur schwer zu klassifizieren. Betroffen sind vor allem Haut, Gelenke, Niere, andere innere Organe, das ZNS und die Gefäßwände.

Die genaue Ätiologie ist multifaktoriell, aber noch nicht im Detail geklärt. Neben exogenen Faktoren scheint eine genetische Disposition vorhanden zu sein, so prädisponieren wahrscheinlich die Haplotypen B8/DR-3 und B7/DR-2 sowie Komplementdefekte für einen SLE. Einen entscheidenden Faktor in der Immunpathogenese spielen die Ablagerungen von Immunkomplexen an den Glomeruli, den epidermalen Basalmembranen der Plexus choroideus sowie an den kleinen und mittleren Arterien der Haut, Lunge, Gelenke und des ZNS. Zudem kommt es zu einer gestörten Phagozytose und damit verbundener verlängerter Exposition intrazellulärer und nukleärer Antigene, wobei in der Folge durch eine polyklonale B-Zell-Aktivierung Autoantikörper synthetisiert werden. Durch Ablagerung der Immunkomplexe in den Gefäßwänden verschiedener Organe wird zudem eine Komplement- und Thrombozytenaktivierung ausgelöst. Pathophysiologisches Korrelat ist folglich eine Vaskulitis, die Gefäßverschlüsse mit entsprechender Organschädigung nach sich zieht. Hinzu kommen eine reduzierte Anzahl regulatorischer T-Zellen sowie eine gestörte Elimination autoreaktiver B- und T-Zellen.

Die Planung der therapeutischen Intervention im Rahmen eines SLE orientiert sich an der Krankheitsaktivität und den unterschiedlichen Manifestationen, deren Schwere die Gesamtprognose für den Patienten entscheidend bestimmt. Der frühzeitigen Diagnose eines systemischen Lupus resp. der Organschädigungen kommt eine entscheidende Bedeutung zu.

Epidemiologie

Gemäß Datenlage weist die Prävalenz des systemischen Lupus markante Unterschiede auf, deren Ursache zum einen die unterschiedliche Methodik zur Diagnosestellung betreffen, zum anderen auf sozioökonomische Faktoren zurückgeführt werden. Weltweit sollen etwa 0,5 % der Bevölkerung betroffen sein [Mahler et al., 2011], die Prävalenz in Europa wird mit 25–27 pro 100.000 Einwohner angegeben, in Deutschland mit etwa 37 pro 100.000, wobei dies rechnerisch für Deutschland etwa 30.000 an SLE erkrankte Personen ergibt [Brinks et al., 2014]. Die Inzidenz des systemischen Lupus wird auf 6–8 pro 100.000 Einwohner und Jahr geschätzt [Manger, 2013].

Der SLE betrifft vorwiegend junge Frauen, das Gesamtverhältnis von Frauen zu Männern liegt bei 4:1, wobei Patienten mit spanisch-südamerikanischer und afroamerikanischer Abstammung häufiger und schwerer betroffen sind als Personen kaukasischen Ursprungs [Dall’Era et al., 2013; Brinks et al., 2014].

Verlauf & Prognose

Der Krankheitsverlauf des SLE ist durch Schübe und Remissionen charakterisiert. Ein Teil der Patienten weist chronische Manifestationen auf, andere Patienten können über lange Zeiträume asymptomatisch bleiben. Der klinische Verlauf ist variabel mit einem breiten Spektrum von Organmanifestationen, wobei eine Lupusnephritis bei etwa 50% der Patienten auftritt [Kuhn et al., 2015].

In den vergangenen Jahren zeigte sich hinsichtlich der langfristigen Prognose von SLE-Patienten eine signifikante Verbesserung: Lag die 10-Jahresüberlebensrate 1955 noch bei 0%, konnte diese mittlerweile insbesondere bedingt durch eine frühere Diagnosestellung bzw. ein verbessertes therapeutisches Management auf 92% gesteigert werden [Chehab et al., 2011; Cervera et al., 2003; EASI, 2013].

2. KLINISCHE DIAGNOSTIK UND LABORDIAGNOSTIK

Für den SLE liegen Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR, Tabelle 1) vor, die das (anamnestische) Vorliegen von zumindest vier von 11 Kriterien (seriell oder simultan) für die Diagnose verlangen.

Die Diagnose wird basierend auf charakteristischen klinischen Symptomen an Haut, Gelenken, Nieren und Zentralnervensystem sowie serologischen Parametern wie antinukleären Antikörpern (ANA), insbesondere gegen dsDNA (doppelsträngige DNA) gestellt [Bertsias et al., 2012], wobei die SLE-spezifischen Autoantikörper richtungsweisend für die Diagnose sein können, falls weniger als vier der geforderten ACR-Kriterien erfüllt sind.

Der Verdacht auf das Vorliegen eines SLE wird verstärkt, wenn neben den klassischen Symptomen auch bestimmte Autoantikörper, z. B. gegen dsDNA, gegen das Smith-Antigen (Sm), gegen Phospholipide oder gegen ribosomale Proteine (Rib-P) gefunden werden.

3. LABORDIAGNOSTIK

Antinukleäre Antikörper umfassen mehr als 100 verschiedene Autoantikörper, deren gesamtes Spektrum bislang im Detail noch nicht bekannt ist. Sie sind nicht nur an Pathomechanismen beteiligt, sondern bilden die Grundlage für die Diagnose des SLE und anderer Bindegewebserkrankungen (CTDs).

Bei klinischem Verdacht auf systemischen Lupus erythematoses ist die Bestimmung antinukleärer Antikörper immer noch der diagnostische Goldstandard [Mahler et al., 2014]. Antinukleäre Antikörper



Tabelle 1
SLE-Klassifikationskriterien des ACR

Schmetterlingserythem	fixiertes Erythem, flach oder erhaben im Bereich der Wangen, meist unter Aussparung der Nasolabial-Falte
Diskoides Erythem	erythematös erhabene Hautflecken mit adhärennten keratotischen Anteilen und follikulärem Verschluss; atrophische Narben können in älteren Läsionen auftreten
Photosensibilität	Hautrötungen, die infolge einer ungewöhnlichen Reaktion auf Sonnenlicht auftreten
Orale Ulzerationen	orale oder nasopharyngeale Ulzerationen, gewöhnlich schmerzlos
Arthritis	nicht-erosive Arthritis an 2 oder mehr Gelenken
Serositis	Pleuritis oder Perikarditis
Renale Manifestationen	persistierende Proteinurie >0,5 g/d oder Zylindrurie/Erythrozyturie
Neurolog. Manifestationen	Anfallsleiden oder Psychosen (nicht durch Medikamente oder metabolisch bedingt)
Hämatologische Manifestationen	a) hämolytische Anämie b) Leukozytopenie (<4 x 10 ⁹ /l, zwei- oder mehrmalig) c) Lymphozytopenie (<1,5 x 10 ⁹ /l, zwei oder mehrmalig) oder d) Thrombozytopenie (<100 x 10 ⁹ /l)
Immunologische Manifestationen	a) Nachweis von dsDNA- oder b) Sm- oder c) Phospholipid-Antikörpern
Antinukleäre Antikörper	hochtrig (>1:320)

Hochberg, 1997

stehen für die Gesamtheit aller Autoantikörper gegen Antigene im Zellkern, im Zytoplasma und in der Mitose, korrekterweise als **Anticelluläre Autoantikörper**=ACA bezeichnet [Agmon-Levin et al, 2014a]. Wegen des etablierten Begriffes ANA wird dieser weiterhin benutzt und inkludiert neben dem herkömmlichen nukleären heute auch das zytoplasmatische und mitotische Muster.

Labordiagnostik

1. Screeninglabor

Antinukleäre Antikörper (IFT) ggf. mit Angabe des Fluoreszenzmusters (ANA);
Differentialblutbild, Blutsenkung, Kreatinin, Urinstatus inkl. Sediment

2. Spezielle Laboruntersuchungen

anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-U1RNP; Phospholipidantikörper; Komplement (C3, C4, CH50)

3. Organbezogene Laboruntersuchungen – abhängig von der klinischen Symptomatik

z. B. GFR (Niere) und Leberenzyme

gegebenfalls weitere diagnostische Maßnahmen
z. B. Röntgen, Ultraschall

*mod. nach AWMF, 2013 und persönliche Anmerkungen
von Dr. Daniela Buhl, Kantonsspital Luzern*

Für die SLE-Erkrankung charakteristisch sind typische ANA-Muster und erhöhte ANA-Titer in der indirekten Immunfluoreszenz (IFT).

Bei positivem Nachweis sollten ANA je nach diagnostischer Fragestellung weiter differenziert werden. Zudem wird die quantitative Bestimmung von anti-dsDNA empfohlen. Signifikante anti-dsDNA-Spiegel (bei IF: Titer erhöht, bei Immunoassays: Werte über cut-off) gelten als bestätigende Faktoren einer SLE-Diagnose [Kumar et al., 2009]. Neben den Antikörpern gegen dsDNA gibt es weitere, hochspezifische Marker-Antikörper wie z. B. anti-Sm mit einer Prävalenz von ca. 30%, Rib-P und PCNA (proliferating cell nuclear antigen).

Der ANA-IFT besitzt eine sehr hohe Sensitivität, die bei einem aktiven SLE bis zu 98% erreichen kann. Da sich die beim ANA-IFT nachweisbaren Antikörper auch bei Erkrankungen außerhalb des rheumatischen Formenkreises finden können, ist die Spezifität als gering einzustufen.

Lange Zeit hatte man die ANA auf Grund ihrer ursprünglichen Gewinnung in zwei Hauptgruppen unterteilt. Zum einen die in einer Salzlösung extrahierbaren nukleäre Antigene (ENA) und die wasserunlöslichen DNA- und Histon-Autoantikörper.

ENAs wurden ursprünglich aus den Zellkernen mittels Kochsalzlösung extrahiert [Fishbein et al., 1979], Auto-Antikörper gegen das Smith-Antigen, das als SLE-spezifisch betrachtet wird, konnte als erstes Anti-ENA 1966 detektiert werden [Tan & Kunke, 1966]. Nachfolgend wurde eine Reihe weiterer ENA-Subtypen identifiziert.



Tabelle 2
Klinisch relevante ANAs und Sensitivität/Spezifität in der Identifizierung von Autoimmunerkrankungen

Autoantikörper	assoziierte CTD	Sensitivität	Spezifität
ANA	SLE	93	57
	Sjögren-Syndrom	48	52
	SS	85	54
	PM/Dermatomyositis	61	63
	Raynaud-Phänomen	64	41
Spezifische ANA			
Anti-dsDNA	SLE	57	97
Anti-Sm	SLE	25–30	hoch*
Anti-SSA/Ro	Sjögren-Syndrom, subkutaner kutaner SLE, neonataler Lupus	8–70	87
Anti-SSB/La	Sjögren-Syndrom, subkutaner kutaner SLE, neonataler Lupus	16–40	94
Anti-U3-RNP	SS	12	96
Antizentromer	begrenzter kutaner SS	65	99,9
Scl-70	SS	20	100
Jo-I	PM	30	95

*Genaue Daten nicht verfügbar

Colglazier & Sutej, 2005; Habash-Beseio et al., 2005



ziert (Ribonukleoproteine RNP; SSA/Ro, SSB/La, Scl-70, Jo-1 und PM1) [Asherson, 19959; Tan, 1967; Clark & Tomasi, 1969; Mattioli & Reichlin, 1974; Alspaugh et al., 1976; Wolfé et al., 1977]. ENAs sind sehr erkrankungsspezifisch für Kollagenosen, allerdings bestehen innerhalb der verschiedenen Kollagenosen und ENA-Spezifitäten weitgehende Überlappungen (Tabelle 2).

Anti-dsDNA-Antikörper korrelieren mit der Krankheitsaktivität, insbesondere der renalen Beteiligung, und sind daher neben der Diagnosestellung auch zur Einschätzung von Verlauf und Prognose der SLE-Patienten von Bedeutung.

Sm-Antikörper besitzen eine sehr hohe Krankheitspezifität, sind jedoch nur bei bis zu 30% kaukasischer Patienten nachweisbar und nicht mit dem Verlauf der Erkrankung assoziiert. Der Nachweis von Antikörpern gegen Ro (SS-A) und La (SS-B) ist oft mit einigen klinischen Manifestationsformen wie neonataler Lupus, kongenitaler Herzblock, subakut kutaner Lupus und Leukopenie assoziiert. Dabei ist zu beachten, dass vor allem Ro (SS-A)-Antikörper auch bei asymptomatischen Personen in bis zu 0,5% der Bevölkerung auftreten. Ohne eindeutige Klinik ist daher ein positiver Antikörperbefund alleine nicht diagnostisch relevant.

Daneben treten bei etwa einem Drittel der SLE-Patienten Anti-Phospholipid-Antikörper wie z. B. Lupus-Antikoagulans (LA), IgG und IgM-Antikörper gegen Cardiolipin (aCL) und IgG und IgM-Antikörper gegen β 2-Glykoprotein 1 auf, die mit einem erhöhten Risiko an arteriellen und venösen Thrombosen sowie erhöhter Schwangerschaftsmorbidität einhergehen.

Im Falle des Vorliegens einer signifikanten Hämaturie oder Proteinurie ist die Durchführung weiterer Untersuchungen einschließlich einer Nierenbiopsie obligat.

3.1. Fazit des ANA-Screeningverfahrens mittels IFT

Unterstützend zur klinischen Symptomatik leistet der ANA-Test eine wertvolle Ergänzung, wenngleich die Spezifität in der Erkennung des systemischen Lupus im Vergleich zu Patienten mit anderen rheumatischen bzw. Autoimmunerkrankungen, die als Differentialdiagnose in Betracht kommen, lediglich 57% beträgt [Colglazier et al., 2005].

Zur ANA-Bestimmung wird die indirekte Immunfluoreszenz auf HEp-2-Zellen (humane Epithelzelle der Linie 2) gemäß den letzten Empfehlungen des American College of Rheumatology (ACR) unverändert als Goldstandard für die Diagnose des SLE empfohlen [Meroni & Schur, 2010]. Die HEp-2-Zelllinie ist durch einen großen Zellkern sowie rege Zellteilung charakterisiert, so dass sämtliche Phasen des Zellzyklus und somit mehr Fluoreszenzmuster identifiziert werden können als mit dem früher meist verwendeten Leberschnitten [Agmon-Levin et al., 2014; Tabelle 3]; die zugehörigen klinisch relevanten Antigene sind weitestgehend definiert.

3.2. Fluoreszenzmuster, deren Zuordnung und Titerhöhe

Der korrekten Interpretation der IF-ANA-Ergebnisse kommt große Bedeutung zu und muss stets im Kontext mit der Symptomatik bzw. den Krankheitszeichen

erfolgen. Im Rahmen der IF-ANA-Testung werden folgende Parameter befundet:

1. Das Fluoreszenzmuster (Kern-, zytoplasmatische und Mitose-Muster),
2. die Titerhöhe bei Positivität

Die ANA-Titer stellen die Höhe der Antikörperkonzentration dar, wobei niedrige Titer diagnostisch nicht richtungsweisend sind, da diese auch bei gesunden Personen mittleren und höheren Alters vorkommen. Entscheidend ist daher die Klinik.

Obwohl die weit verbreitete IF-ANA-Testung nach wie vor als Goldstandard bezeichnet wird, besteht aufgrund der oben beschriebenen niedrigen Spezifität der Methode die Gefahr von falsch-positiven Ergebnissen.

FEIA/ELISA (Fluorescence enzyme immunoassay/ enzyme linked immunosorbent assay)

Dies sind automatisierte Testverfahren zur Detektion der klinisch relevanten Autoantikörper. Es werden dabei – meist rekombinante – Antigene auf eine Festphase aufgebracht und die im Serum zirkulierenden Autoantikörper mit einem speziellen Analysegerät automatisch oder manuell quantitativ bestimmt. Vorteil dieser Methode ist der Wegfall der subjektiven Testaus-

wertung durch das Laborpersonal und die oft höhere Spezifität dieser Testverfahren. Die Testperformance hängt jedoch stark von den in der Festphase verwendeten Antigenen ab.

3.3. Fallstricke im Labor

In jedem Labor, das Autoantikörperdiagnostik anbietet, müssen auf einem Kompetenzlevel das homogene, granuläre, nukleoläre und zentromere Muster differenziert werden [Chan et al., 2015]. Von dem klassischen, mit dsDNA-Antikörpern assoziierten homogenen Muster muss das mit dem dicht-feingranulären (dense fine speckled, DFS), mit DFS70-Antikörpern assoziierten Muster, abgegrenzt werden [Dellavance et al., 2005; Mariz et al., 2011], das in der Routinediagnostik relativ häufig gefunden wird. DFS70-Antikörper liegen bei ANA-positiven Personen in hohen Prävalenzen vor: Dabei zeigt sich gemäß Studien an gesunden Individuen eine Häufigkeit von 5–11% – somit sind DFS70-Antikörper die am häufigsten detektierbare ANA-Entität bei nicht erkrankten Kollektiven [Conrad et al., 2014; Mahler et al., 2012b]. Andererseits sind die Anti-DFS-Antikörper bei Kollagenosen eher selten (<2%) als alleinige Autoantikörper vertreten. Am häufigsten findet man sie beim Sjogren-Syndrom (ca. 6%), dies aber immer vergesellschaftet mit den spezifischen SSA- oder SSB-Antikörpern.

Tabelle 3
Häufige erkennbare Muster auf der HEp-2-Zelle angelehnt an die internationalen Empfehlungen von 2014

Muster deutsch nach Herold et al., 2015	Muster auf HEp-2-Zelle nach Agmon-Levin et al., 2014a	Mögliche Zielantigene	relevante Krankheitsassoziationen
Muster im Zellkern Häufig erkannte Muster	Nuclear patterns; Most commonly recognised patterns		
homogen	homogeneous	dsDNA, Histone, Nucleosome	SLE, medikamentös induzierter LE
grob granulär	coarse speckled	U1nRNP, Sm hnRNP und andere nukleäre Matrixproteine	MCTD, SLE bisher keine
fein granulär	fine speckled	Ro/SSA (Ro52, Ro60), La/SSB, Ku, Mi-2 CENP-A/B/C	SjS, SLE SSc (v. a. CREST)
zentromer nukleolär	centromere nucleolar	Fibrillarin, PM/Scl, RNA Polymerase I, Th/To	SSc, PM/SSc-Overlap
Muster im Zytoplasma Häufig erkannte Muster	Cytoplasmatic patterns; Most commonly recognised patterns		
Zytoplasma dicht granulär (diffus)	diffuse	rib-P, Jo-1, andere t-RNA-Synthetasen, SRP	SLE, PM, Anti-Synthetase-Syndrom Anti-Synthetase-Syndrom
Zytoplasma fein granulär	fine speckled	Jo-1	
Zytoplasma positiv passend zu AMA		PDH (AMA-M2)	PBC

mod. nach Herold et al., 2015



DFS70-Autoantikörper werden in modernen Kollagenose Screening-Assays nicht detektiert und können somit nicht zu falsch positiven Ergebnisse führen.

Im Rahmen der serologischen Diagnostik systemischer Autoimmunerkrankungen ist der Nachweis antinukleärer Antikörper essentiell. DFS70-Antikörper sind eine ANA-Spezifität/-Entität, die hinsichtlich dieser Erkrankungen eine negative Assoziation aufweist und oft zu falsch positiven Laborbefunden im IFT führt.

Die Durchführung der IF ist arbeitsintensiv, subjektiv und Bias-anfällig [Copples et al., 2012; Van et al., 2009; Tan et al., 1999; Peterson et al., 2009; Sack et al., 2009]. Daneben werden die IF-Ergebnisse durch eine Reihe anderer Variablen wie Hep-2-Substrat, Konjugat oder Art der verwendeten Mikroskope usw. beeinflusst [Tan et al., 1999; Burlingame & Peebles, 2006; Egner, 2000; Fenger et al., 2004; Bradwell et al., 2006; Emlen & O'Neill, 1997]. Eine Standardisierung wird heute durch die Automatisierung der Objektträgerpipettierung und Verwendung computergesteuerter Hochleistungsmikroskope angestrebt.

3.4. Problematik unkorrekter, positiver IFT-Ergebnisse

Während im Verlauf der Einführung der IF-Testung in den 1960er-Jahren die ANA-Testmethode beinahe ausschließlich von Rheumatologen und Immunologen angefordert wurde, greift mittlerweile eine Vielzahl von Ärzten anderer Fachgebiete darauf zurück. Diese Praxisveränderungen sind prinzipiell zu begrüßen, da so eine frühere Diagnose zu erwarten ist. Sie implizieren aber enorme Auswirkungen auf die Vortestwahrscheinlichkeit und erhöhen folgerichtig die Notwendigkeit weiterer spezifischer ANA-Tests [Mahler et al., 2014].

Die Problematik falsch positiver Laborergebnisse und falscher Diagnosen/Therapien durch die schlechte Spezifität der ANA-Diagnostik mittels IFT in Verbindung mit einer geringen Vortestwahrscheinlichkeit zeigte eine retrospektive Studie, die den klinischen Benefit eines positiven ANA-Tests außerhalb des rheumatologischen Settings untersuchte. Das Ziel der Studie lag darin, die klinische Aussagekraft eines positiven ANA-Testergebnisses unter realen Bedingungen zu evaluieren, indem die endgültige Diagnose von Patienten, die für die Auswertung eines positiven ANA-Testergebnisses an ein tertiäres Rheumatologiezentrum überwiesen wurden, überprüft wurde. In die Auswertung wurden 232 Patienten einbezogen, die aufgrund eines positiven ANA-Testergebnisses weiter überwiesen wurden, wobei nachfolgend die PPV (positive predictive values; positive Vorhersagewerte) für ein „positives ANA-Testergebnis“ in Bezug auf sämtliche antinukleären Antikörper-assoziierten rheumatischen Erkrankungen, insbesondere für SLE errechnet wurden.

Der PPV eines positiven ANA-Testergebnisses betrug 2,1% für Lupus und 9,1% für alle anderen ANA-assoziierten rheumatischen Erkrankungen zusammen. Als häufigste Ursache für die Durchführung der ANA-Testung wurden Schmerzen (54/232, 23,2%) angegeben.

Die Studienergebnisse belegen, dass über 90% jener Patienten, die aufgrund eines positiven ANA-Testergebnisses weiter überwiesen wurden, keinerlei klinische Evidenz einer ANA-assoziierten rheumatischen Erkrankung zeigten. Der ungünstige PPV einer positiven ANA-Testung mittels IFT in dieser Patientenkohorte ist größtenteils auf die nicht rationale Indikationsstellung für die Tests bei Patienten mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit für ANA-assoziierte rheumatische Erkrankungen zurückzuführen [Abeles & Abeles, 2013].

Ein außerhalb des rheumatischen Settings positives ANA-Testergebnis aus einer Immunfluoreszenzbestimmung besitzt selbst unter Verwendung hoher Cut-off-Titer (>1:640) einen niedrigen PPV hinsichtlich ANA-assoziiierter rheumatischer Erkrankungen. Dies kann eine Reihe nachteiliger Folgen nach sich ziehen wie weitere Follow-up-Untersuchungen und sogar inadäquate Therapien. Darüber hinaus zeigten die Daten, dass die ANA-Testanforderung durch Nicht-Rheumatologen häufig in klinischen Szenarien vorgenommen wird, die keinerlei Anzeichen oder klinischen Verdacht auf eine echte Bindegewebserkrankung nahelegen. [Abeles & Abeles, 2013]

Einige Patienten mit positivem ANA-Testergebnis werden vom Hausarzt fälschlicherweise als SLE-Patienten diagnostiziert. Die Risiken der Überdiagnose implizieren eine unangemessene Behandlung mit potentiell gefährlichen Medikamenten, unnötige Überweisungen [Gamez-Nava et al., 1998; Gran & Nordvag, 2000] bzw. weitere laborchemische Untersuchungen [Suarez-Almazor et al., 1998] sowie gesundheitsökonomische und emotionale Konsequenzen.

Eine Studie von Narain et al. [2004] evaluierte die Treffsicherheit von zuweisenden Ärzten hinsichtlich der Diagnose von Autoimmunerkrankungen, wobei 476 Patienten (75 von Rheumatologen, 401 von Ärzten aus anderen Fachgebieten überwiesen) durch ein Spezialzentrum für Autoimmunerkrankungen hinsichtlich SLE, progressiver systemischer Sklerose, Sjögren-Syndrom, Polymyositis/Dermatomyositis nachuntersucht bzw. die Positivität hinsichtlich antinukleärer AK mittels IFT getestet wurden.

Als Indikatoren einer korrekten Zuweisungsdiagnose wurden Sensitivität, Spezifität sowie positive und negative Vorhersagewerte (PPV, NPV) berechnet. Die meisten Patienten wurden mit der Verdachtsdiagnose eines Lupus Erythematodes zugewiesen (56%).

Über alle untersuchten Autoimmunerkrankungen fand sich eine 49%ige Übereinstimmung zwischen der

Zuweisungs- und der Finaldiagnose, wobei diese für zuweisende Rheumatologen höher lag als für Nicht-Rheumatologen.

Von den 263 Patienten mit vermutetem SLE wurde bei 125 eine andere Diagnose gestellt; 29% (n=76) der Patienten mit der Zuweisungsdiagnose SLE erwiesen sich als ANA-seropositiv, ohne an einer Kollagenose zu leiden, davon erhielten 39 Patienten eine Kortikosteroidtherapie.

Die niedrige Rate der Übereinstimmung zwischen den Zuweisungs- und endgültigen Diagnosen bestätigt die Schlussfolgerung, dass Autoimmunerkrankungen wie der SLE leicht überdiagnostiziert werden können. Der einzige Faktor, der die Anzahl an Fehldiagnosen beeinflussen konnte, war die Fachrichtung bzw. Erfahrung des zuweisenden Arztes, wobei die Treffsicherheit auch bei zuweisenden Rheumatologen relativ gering ausfiel, wenngleich diese die korrekte Diagnose mit einer höheren Wahrscheinlichkeit stellten. Ähnlich ungünstige Kongruenzraten zwischen Hausärzten und konsultierten Rheumatologen hinsichtlich eines breiten Spektrums rheumatologischer Diagnosen fanden sich auch in einer kanadischen Studie [Gamez-Nava et al., 1998].

Die Mehrzahl der Patienten der Narain-Studie wiesen als alleiniges SLE-Verdachtskriterium eine positive ANA-Testung in der Immunfluoreszenz auf, jedoch besitzt eine ANA-Positivität in der IFT bei fehlender Symptomatik bzw. Abwesenheit klinischer Anzeichen einen nur limitierten diagnostischen Nutzen [Clegg et al., 1991]. Altersabhängig zeigen 3–13% gesunder, asymptomatischer Individuen eine Seropositivität hinsichtlich antinukleärer Antikörper [Tan et al., 1997; Manoussakis et al., 1987; Fields et al., 1989], da eine Vielzahl anderer Bedingungen einschließlich bakterielle/virale Infektionen, Autoimmunthyreoiditis und Medikamente zu positiven Ergebnissen der ANA-Testung führen kann [Tan et al., 1997; Shiel & Jason, 1989].

Viele Patienten mit positivem ANA-Immunfluoreszenz-Testergebnis werden vorschnell als SLE-Patienten diagnostiziert. Die Risiken der Fehldiagnose implizieren eine unangemessene Behandlung mit potentiell gefährlichen Medikamenten, unnötige Überweisungen [Gamez-Nava et al., 1998; Gran & Nordvag, 2000] bzw. weitere laborchemische Untersuchungen [Suarez-Almazor et al., 1998] sowie gesundheitsökonomische und emotionale Konsequenzen. Von einem generellen Screening auf antinukleäre Antikörper ist daher definitiv abzuraten.

3.5. IFT im Vergleich zu Festphasen Assays (EliA CTD Screen)

Als Alternative kommen bei Laborzuweisungen mit geringer Vortestwahrscheinlichkeit unter anderem auch automatisierte *Festphase Assays* zum Einsatz, die den Nachweis antinukleärer Antikörper mittels indirekter Immunfluoreszenz zunehmend ergänzen oder sogar ersetzen [Op De Beeck et al., 2011].

Ein von Thermo Fisher Scientific entwickelter, vollautomatisierter Screening-Assay auf Kollagenosen umfasst 17 unterschiedliche Autoantigene (dsDNA, SSA/Ro (52 + 60), SSB/La, U1-RNP (RNP-70, A, C), Sm, Zentromer B, Jo-1, Scl-70, Rib-P, Fibrillarin, RNA Pol III, PM-Scl, PCNA und Mi-2).

In einer Studie wurde die diagnostische Performance dieses Testsystems der indirekten ANA-Immunfluoreszenz-Testung mittels Untersuchung von 236 Seren von Patienten mit autoimmunen Bindegeweberkrankungen, 149 Proben gesunder Blutspender sowie 139 Patienten mit chronischer Müdigkeit bzw. 134 Disease Controls gegenübergestellt [Op De Beeck et al., 2011].

Die in der Studie erzielte Sensitivität für SLE war beim EliA CTD Screen 74%, bei der IFT unter Verwendung eines Cut-Offs von 1:160 90%. Etwa 24% der in der IFT positiven SLE-Patienten waren im CTD Screen negativ, umgekehrt wurde bei 6% der SLE-Patienten nur im CTD Screen ein positives Testergebnis erzielt. Aufgrund der hohen Spezifität des Screening-Tests waren die positiven likelihood ratios höher als bei der IFT mit HEP-2 Zellen.

Wenn man beide Testverfahren rechnerisch, wie in der Studie beschrieben, auf die gleiche Spezifität einstellen würde, wäre die Sensitivität für eine Kollagenose beim Kollagenose Screening-Test höher als bei der IFT.

Bei geringen Vortestwahrscheinlichkeiten, wie sie etwa bei Zuweisungen von nicht spezialisierten Zentren oft auftreten, kann der höhere positiv prädiktive Wert des Kollagenose Screening-Tests viele falsch positive Befunde verhindern und dadurch unnötige, teure Nachuntersuchungen ersparen.

- Insgesamt zeigte EliA CTD Screen eine hohe Spezifität.
- Bei rechnerisch äquivalenter Spezifität erreichte der EliA CTD Screen eine höhere Sensitivität als die indirekte Immunfluoreszenz.
- Die quantitativen CTD Screen-Testergebnisse (ausgegeben als Ratios) korrelieren laut Studie positiv mit der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Kollagenose.

Die derzeitigen Empfehlungen unterstützen sowohl die Verwendung der IFT als auch alternative neuere Methoden (wie EliA), um Screenings bei Kollagenoseverdacht durchzuführen. Da die IFT den Nachweis von zahlreichen weiteren, zellulären Antigenen ermöglicht, die in Screening-Tests nicht im vollen Umfang enthalten sind, wird bis auf Weiteres bei Laborzuweisungen von spezialisierten, rheumatologischen Zentren die IFT als Screeningmaßnahme die Referenzmethode bleiben.

Die meisten ANA-Testungen werden von Allgemeinmedizinern und Nicht-Rheumatologen im diagnostischen Kontext einer Vielzahl von klinischen Szenarien

veranlasst [Mahler et al., 2012]. In Anbetracht der geringen Spezifität der ANA-Testung mittels IFT können bei Patienten mit geringer Vortestwahrscheinlichkeit Festphase Assays wie der CTD Screen als alternative oder zusätzliche Testvariante zum Einsatz gebracht werden [Abeles & Abeles, 2013; Agmon-Levin et al., 2014b].

In Ergänzung zur oben genannten Studie [Op De Beeck et al., 2011] wurden weitere Erkenntnisse und Auswertungen zum Vergleich der IFT mit einem automatisierten Festphase-Screening-Assay EliA CTD Screen zur Diagnose von Bindegewebserkrankungen gegenübergestellt [Bossuyt & Fieuws, 2014]: Bei Verwendung des CTD Screen ergab sich gegenüber der IFT (insbesondere bei einer cut-off-Verdünnung von 1:80) eine höhere Spezifität, wohingegen die Sensitivität bei SLE zugunsten der IF höher ausfiel. Die beste Testperformance wurde bei einem kombinierten Einsatz aus IFT und Festphase Assay erzielt. Dabei konnte eine positive likelihood ratio von 35–50 bei doppelter Positivität von CTD Screen und IFT und eine negative likelihood ratio von 0,03–0,11 bei Doppel-Negativität festgestellt werden. In Hinblick auf den Nachweis eines systemischen Lupus erwies sich die Verwendung beider Tests (IFT + CTD Screen in Kombination) als beste Strategie.

Auch in einer rezenten Untersuchung wurde der EliA CTD Screen der indirekten Immunfluoreszenz auf Hep-2-Zellen gegenübergestellt, um den klinischen Nutzen des CTD Screen zusätzlich zur bzw. ohne IFT zu bewerten [Robier et al., 2015].

Untersucht wurden 1708 zur ANA-Testung bestimmte konsekutive Serumproben im Parallelverfahren mittels ECS (EliA CTD Screen)+IFT, wobei positive Screening-Ergebnisse in Hinblick auf Antikörperidentifikation nachfolgend auch durch quantitative Fluoreszenzimmunassays und/oder Immunoblots getestet wurden. ECS-negative Proben wurden nur im Falle homogener und zytoplasmatischer IF-Muster mittels der Bestätigungstests weiter untersucht. Abschließend erfolgte eine Evaluierung der generierten Daten hinsichtlich systemischer rheumatischer Erkrankungen: Bei 1344 (78,8%) Proben wurde eine Konkordanz zwischen ECS und IFT beobachtet, wobei EliA CTD Screen in Bezug auf anti-dsDNA-, -SSA/Ro, -SSB/La, -U1RNP und -Jo-1-Antikörper eine bessere Detektionsrate erreichte, wohingegen sich die indirekte Immunfluoreszenz mit Ausnahme eines Patienten mit anti-Centromer-B-AK ausschließlich hinsichtlich Identifikation von Antikörpern, die nicht im ECS-Panel integriert sind (Anti-Histon, -Nukleosom und -PL-12-Antikörper) als überlegen erwies. Der EliA CTD Screen erzielte eine Sensitivität von 100% für das Sjögren-Syndrom (vs IFT: 94%), die systemische Sklerose und das Sharp-Syndrom, demgegenüber zeigte die indirekte Immunfluoreszenz im Vergleich zum CTD Screen eine höhere diagnostische Sensitivität in Hinblick auf SLE (100 vs 80%), undifferenzierte Bindegewebserkrankung (100

vs 75%), Raynaud-Syndrom (89 vs 57%) und limitierte Sklerodermie (100 vs 88,9%).

Die Studienergebnisse legen nahe, dass der EliA CTD Screening-Test ein adäquates Diagnose-Instrument für das Screening antinukleärer Antikörper repräsentiert. Da einige Antigene im ECS-Panel nicht abgedeckt sind und die Detektion mancher Antigene auch durch die indirekte Immunfluoreszenz nicht immer gelingt, kann das sequentielle oder parallel geführte Screening mit EliA CTD Screen + IFT bei starkem klinischen Verdacht auf eine Bindegewebserkrankung eine rationale und angemessene diagnostische Herangehensweise darstellen.

In einer weiteren Untersuchung wurde das Testsystem QUANTA Flash CTD Screen Plus, ein vollautomatisierter Immunoassay, der Antikörper gegen dsDNA, Sm/RNP, Ro52, Ro60, SS-B, Scl-70, Zentromer, Mi-2, Ku, Th/To, RNA Pol III, Pm/Scl, PCNA, Jo-1 und ribosomal-P identifiziert, der IFT-Methode gegenübergestellt. Die Ergebnisse zeigen im Performance-Vergleich, ähnlich wie zuvor beim EliA CTD Screen beschrieben, eine signifikant höhere Spezifität beim automatisierten Screening-Assay im Vergleich zur IFT.

Bizzaro et al. [2014] verglichen die diagnostische Performance beider automatisierter Festphase Assays zur Detektion antinukleärer Antikörper anhand von 325 Kollagenose-Patienten miteinander. QUANTA Flash CTD Screen Plus und EliA CTD Screen zeigten dabei ähnliche Testeigenschaften (Sensitivität und Spezifität 86,8% und 81,0% für QF resp. 84,9% und 90,1% für EliA).

Für SLE waren die ermittelten Sensitivitäten beider Testsysteme exakt gleich (83,6%), wobei in der Kontrollgruppe (Serum von Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis oder mit Infektionskrankheiten) deutlich weniger falsch positive Ergebnisse beim EliA CTD Screen auftraten.

3.6. Bestimmung von dsDNA-Autoantikörpern

IgG-Antikörper gegen Doppelstrang-DNA gelten als Markerantikörper für SLE und zählen zu den AC-R Kriterien. Anti-dsDNA-Antikörper können wie viele Autoantikörper bereits vor Beginn der klinischen Erkrankung vorhanden sein, werden aber auch erst bei schweren Manifestationen wie Glomerulonephritis [Eriksson et al., 2011; Winfield et al., 1977] nachgewiesen.

Als Methoden zur Bestimmung von Antikörpern gegen dsDNA kommen neben dem IF zur Anwendung:

- *CLIFT*: Indirekte Bestimmung mittels indirekter Immunfluoreszenz mit *Crithidia luciliae* als Substrat; der Test muss manuell von einem entsprechend geschulten Laborpersonal durchgeführt werden und besitzt eine hohe diagnostische Spezifität bei geringer Sensitivität.
- *Enzymimmunoassays*: Automatisierbare Testverfahren, die – je nach Anbieter – sowohl hochavide

(=klinisch relevante) als auch niedrig averse Antikörper erfassen. Bedingt durch die Vielzahl an verfügbaren Testsystemen kann es zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Messung von Serumproben kommen.

- *Farr-assay*: Ein Test mit radioaktiv markierter DNA, der vor allem hochavide Antikörper erfasst und daher sehr spezifisch ist. Der Test ist zeitaufwändig, technisch schwierig durchzuführen und erfordert radioaktives Material, er wird deshalb in der Routine nur mehr selten durchgeführt [Holman et al., 1959].

CLIFT

Durch Ergebnisse von CLIFT-Assays wurde gezeigt, dass 40–80% der Patienten mit SLE, abhängig von der Krankheitsaktivität bzw. dem Schweregrad der Erkrankung, Antikörper gegen dsDNA entwickeln [Isenberg et al., 2007; Kavanaugh et al., 2002; Cervera et al., 1993].

Gemäß den Empfehlungen der EASI-Gruppe in Deutschland und Österreich [Herold et al., 2015] sollten bei positivem ANA-Resultat und klinischem Verdacht auf einen SLE auch dsDNA-Antikörper bestimmt werden. Im Rahmen der Bestimmung von anti-dsDNA-Antikörpern zeigt der CLIFT-Assay (Crithidia luciliae Immunofluoreszenz-Test) eine hohe diagnostische Spezifität, alternativ verwendete Methoden können eine niedrigere Spezifität aufweisen. Daneben wird empfohlen, zur Verlaufsbeobachtung der Krankheitsaktivität beim SLE durch quantitative dsDNA-Bestimmung immer dieselbe Methode zu verwenden. Falls dem Labor die klinische Verdachtsdiagnose eines SLE bekannt ist, kann die ergänzende Untersuchung auf dsDNA-Antikörper sinnvoll sein, da dsDNA-Antikörper in der Zuordnung der Symptome ein ergänzendes Kriterium für SLE bilden [Tan, 1982; Hochberg, 1997; Petri et al., 2012].

Der CLIFT-Test besitzt zwar eine hohe Spezifität, seine Sensitivität kann jedoch sehr niedrig ausfallen [Villalta et al., 2005; Kim et al., 2007]. Daneben wird er als nicht-quantitativer Assay im Rahmen des SLE-

Monitorings als wenig geeignete Methode eingestuft [Antico et al., 2010], weshalb in der Praxis oft vollautomatisierte Festphase Assays zur Anwendung kommen.

In den letzten Jahren wurde eine neue Generation von Enzymimmunoassays für die anti-dsDNA-Antikörper-Bestimmung entwickelt, die durch Verwendung hoch gereinigter Antigene und eine Optimierung der Testparameter besser zur Erkennung mittel- und hochavider Antikörper geeignet sind.

Eine Studie [Antico et al., 2010] bewertete die diagnostische Performance von vier unterschiedlichen dsDNA-Tests (LIAISON dsDNA [CLIA], EliA dsDNA [FEIA], Orgentec anti-dsDNA [ELISA], DIASTAT [ELISA]) hinsichtlich anti-dsDNA-Antikörper-Nachweis im Vergleich zum Farr-Test und CLIFT-Assay.

Der höchste positiv prädiktive Wert wurde mit 97,4% mit dem EliA dsDNA-Test erzielt, positive Testergebnisse deuten damit mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen eines SLE hin (Tabelle 4).

Eine weitere Studie unter Einschluss von 50 SLE-Patienten und einer Kontrollgruppe mit 20 Gesunden und 39 Patienten mit anderen AI-Erkrankungen überprüfte die diagnostische Treffsicherheit von vier kommerziellen Anti-dsDNA-Immunoassays (anti-dsDNA Farr RIA, Bindazyme anti-dsDNA, Farrzyme, EliA dsDNA) im Vergleich zu einem Biosensorchip mit kovalenter, Chip-immobilisierter dsDNA. Die ROC (Receiver-Operator Characteristic)-Analysen für die vier Liganden-Assays und den SPR-Biosensor zeigten eine insgesamt zufriedenstellende diagnostische Gesamtgenauigkeit, wobei drei Methoden diagnostische Effizienz (DE)-Werte >0,8 (Bindazyme, EliA und SPR) und zwei (Farrzyme und Farr RIA) DE-Werten <0,8 aufwiesen [Fiegel et al., 2010].

Immunoassays

Für Immunoassays bzw. ELISA als Nachweisverfahren für dsDNA-Autoantikörper wurde im Vergleich zu CLIFT wiederholt eine geringere Spezifität gezeigt [Julkunen et al., 2012; Haugbro et al., 2004; Launay et

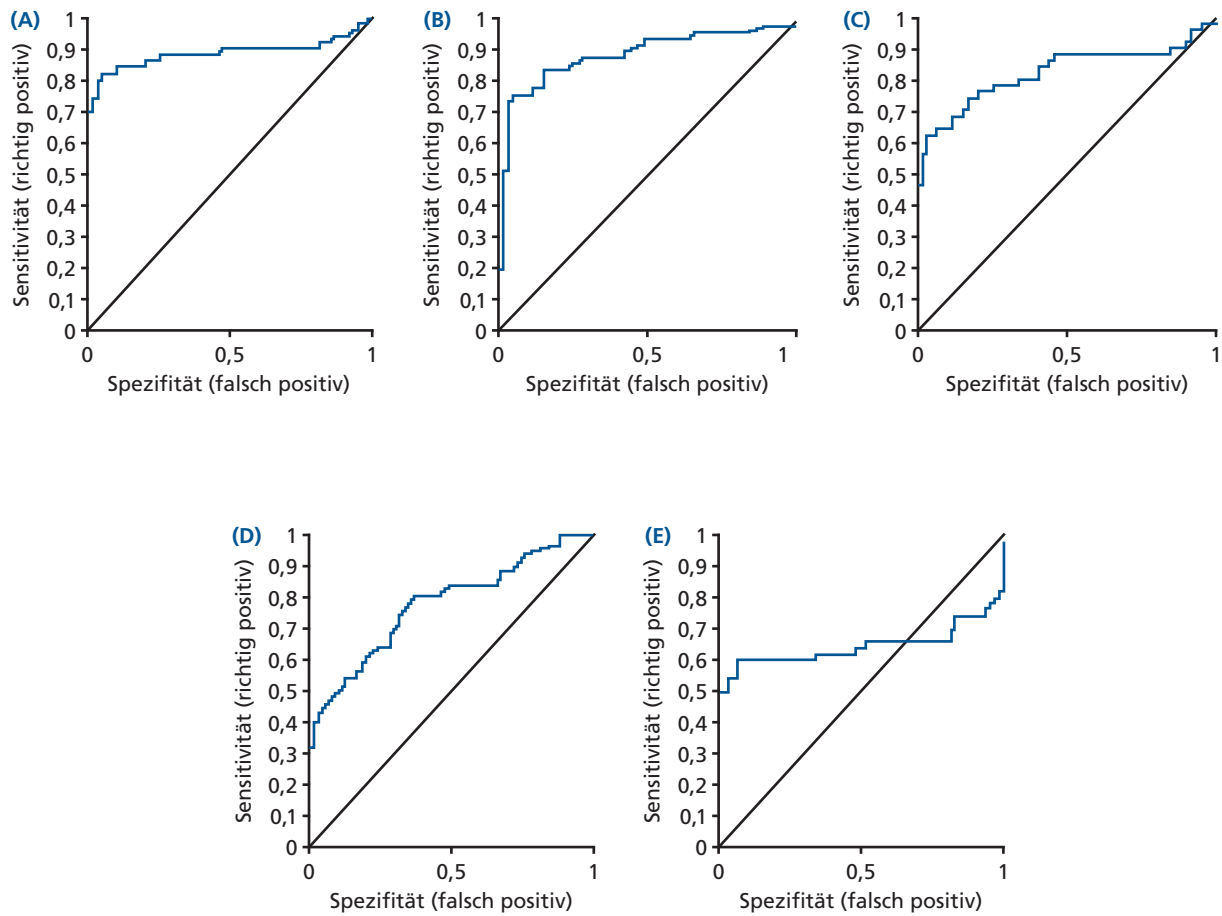
Tabelle 4
Sensitivität (SE), Spezifität (SP), positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV), Effizienz und Post-Test-Wahrscheinlichkeit (PtP) der verschiedenen Anti-dsDNA-Assays

Methode	SE (%)	SP (%)	PPV (%)	NPV (%)	Effizienz (%)	PtP (%)
A (CLIA)	84,6	82,9	78,6	87,8	83,6	78,6
B (FEIA)	73,0	97,7	97,4	83,1	87,7	97,4
C (ELISA)	82,7	96,5	95,5	88,3	91,0	95,5
D (ELISA extrahiert)	84,6	94,3	93,6	89,3	91,0	93,6
E (CLIFT)	55,8	96,5	93,5	74,7	79,5	93,5
F (Farr)	78,8	90,9	87,2	85,3	86,1	87,2

CLIA: chemiluminescent immunoassay; CLIFT: Crithidia luciliae immunofluorescence test; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; FEIA: fluorometric enzyme immunoassay

Antico et al., 2010

Abbildung 1
ROC-Kurven aller untersuchten Assay-Methoden



A = Bindazyme, B = EliA, C = SPR biosensor, D = Farr, E = Farrzyme

Fiegl et al., 2010



al., 2010; Eaton et al., 1983; Isenberg et al., 1987]. Die SLICC-12-Kriterien implementierten diesen Umstand und empfahlen einen ELISA-cut-off, der doppelt so hoch liegt wie der „Labor-Referenzwert“ [Petri et al., 2012].

In einer Untersuchung (n=178) wurden vier alternative Anti-dsDNA-Assays (CLIFT, EliA, FIDIS, EUROLINE) evaluiert, die den CLIFT-Assay ergänzen oder möglicherweise ersetzen könnten [Enocsson et al., 2015] und in Akkordanz zu den SLICC-Kriterien hinsichtlich der diagnostischen Spezifität und Sensitivität bewertet. Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom (pSS) und rheumatoider Arthritis (RA; n=95) fungierten als Kontrollkollektiv; daneben wurden Kontrollseren von 100 Blutspendern analysiert.

Den höchsten Prozentsatz Anti-dsDNA positiver SLE-Patienten (Sensitivität) erreichte mit 35 % der EliA Test, die geringste Sensitivität fand sich unter CLIFT (24%) (Abbildung 2).

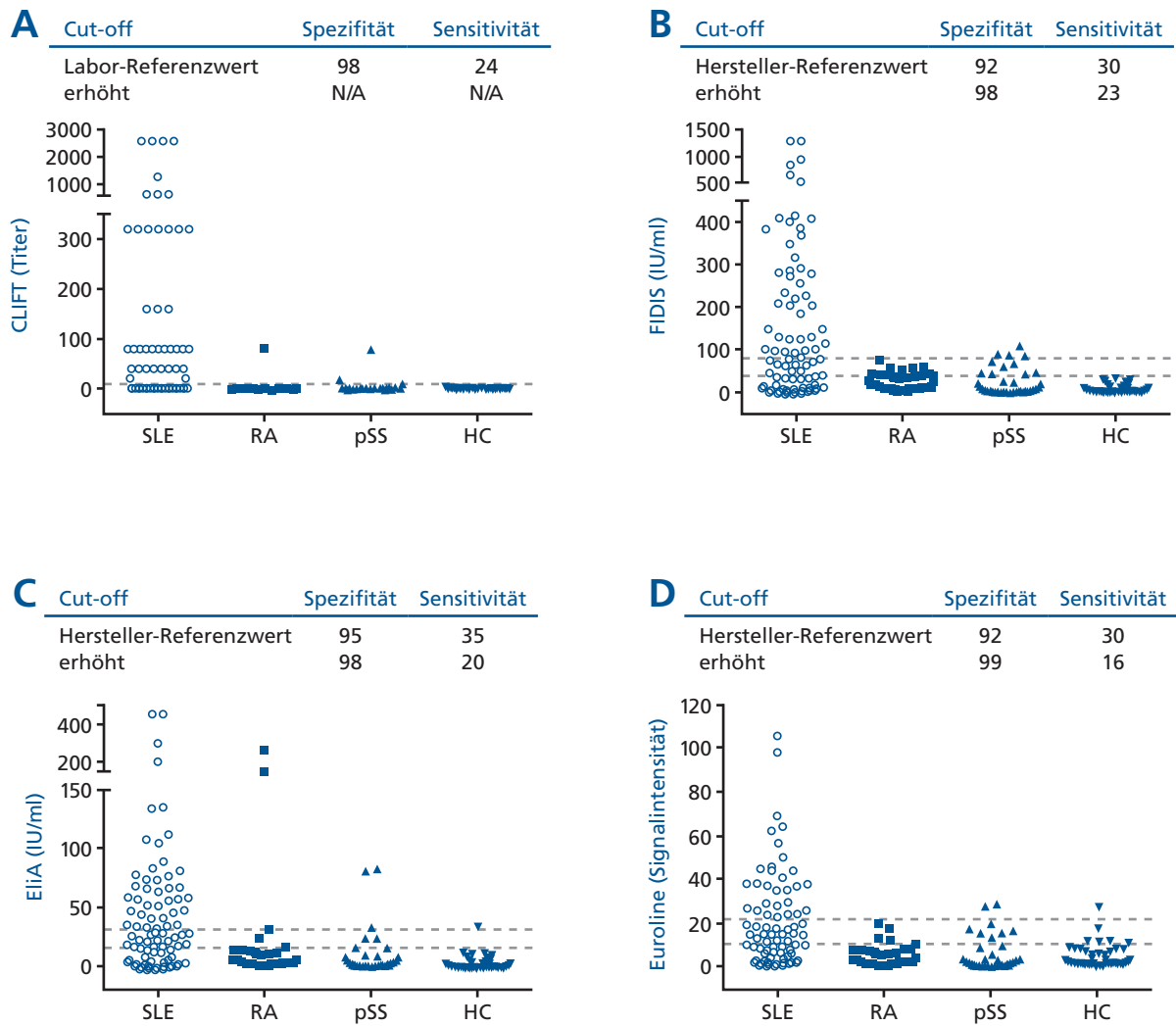
Eine ROC-Analyse ergab die größte AUC für EliA (0,712), gefolgt von EUROLINE (0,621), CLIFT (0,614) und FIDIS (0,571).

Patienten, welche die ACR 7-Kriterien (renale Beteiligung) erfüllten, waren mit höherer Wahrscheinlichkeit Anti-dsDNA-positiv unter EliA und FIDIS.

Ferner wurde untersucht, ob die Anti-dsDNA-Konzentrationen die Krankheitsaktivität im Verlauf individuell widerspiegeln, daher verglich man die Anti-dsDNA-Level in Phasen höchster und niedrigster Aktivität der Erkrankung: EliA detektierte die Steigerung der Krankheitsaktivität bei sieben Patienten, während CLIFT die Anhebung der Aktivität bei fünf und EUROLINE bei zwei Patienten ergab.

Die relativ geringe SLE-Sensitivität aller in der Studie verwendeten Assays ist vermutlich auch auf die geringe durchschnittliche Krankheitsaktivität und den geringen Prozentsatz an renaler Beteiligung aller SLE-Patienten zurückzuführen. Die in dieser Untersuchung vorgenommene Erhöhung des cut-off-Limits resultierte in einer Spezifitätserhöhung, die letztlich mit CLIFT vergleichbar war. Erstaunlicherweise waren Nierenerkrankungen nur mit den Testsystemen FIDIS und EliA signifikant assoziiert, jedoch nicht mit CLIFT.

Abbildung 2
Anti-dsDNA bei SLE-Patienten und Kontrollgruppen gemessen
mittels CLIFT (A), FIDIS (B), EliA (C) und EUROLINE (D)



RA: rheumatoide Arthritis; pSS: primäres Sjögren-Syndrom; HC: gesunde Kontrollen; N/A: nicht anwendbar

Enocsson et al., 2015

Basierend auf Studienergebnissen zeigen sich eine große Variabilität zwischen den Anti-dsDNA-Assays. Eine Anpassung an die hohe Spezifität des CLIFT kann durch Anhebung der Assay Cut-Offs erreicht werden.

Bedeutung der dsDNA-Autoantikörper bei SLE-Exazerbationen bzw. in der Beurteilung der Krankheitsaktivität

Die Messung von dsDNA-Autoantikörper-Spiegeln im Verlauf des Follow-ups von SLE-Patienten kann einen wertvollen Beitrag zu therapeutischen Anpassungen leisten. In diesem Zusammenhang bewertete eine Studie [Hillebrand et al., 2013], ob Patienten vor Beginn von SLE-Exazerbationen mittels Farr- und EliA-Assay gemessene Veränderungen der Anti-Dop-

pelstrang-DNA-Level aufweisen. Zudem wurde untersucht, welcher Assay die höchste Spezifität und den höchsten PPV hinsichtlich Progredienz erzielt, wobei anti-dsDNA-Anstiege $\geq 25\%$ als klinische Signifikanzgrenze herangezogen wurden.

18 von 48 Patienten erlitten einen oder mehrere Schübe, insgesamt konnten 22 Exazerbationen (jeweils begleitet von einem anti-dsDNA-Anstieg $\geq 25\%$) mit einem oder beiden Assays identifiziert werden. Lediglich zehn Exazerbationen zeigten konkordante Spiegelveränderungen in beiden Assays, die anti-dsDNA-Veränderungen selbst hatten einen nur sehr geringen prädiktiven positiven Wert für SLE-Exazerbationen, allerdings fiel die Spezifität der anti-dsDNA-Spiegelverschiebungen für Patienten mit Exazerbationen unter EliA höher aus als unter dem Farr-Assay.

Trotz der eingeschränkten Assoziation zwischen anti-dsDNA-Veränderungen und SLE-Exazerbationen zeigt die Studie dennoch, dass die anti-dsDNA-Testung – im entsprechenden Setting eingesetzt – weiterhin eine unterstützende Funktion im klinischen Entscheidungsprozess besitzt.

Darüber hinaus ist die EliA Methode dem Farr-Assay als anti-dsDNA-Testmethode im Follow-up von SLE-Patienten aufgrund hoher Spezifität, des geringen zeitlichen Aufwands und der fehlenden Radioaktivität überlegen. [Hillebrand et al., 2013]

Den Stellenwert von anti-dsDNA als serologischen Biomarker zur Beurteilung der Krankheitsaktivitäts-Scores bei SLE zeigt auch eine retrospektive Untersuchung, in der sich EliA-dsDNA im Monitoring einer großen Patientenkohorte als zumindest ebenso nützlich erwies wie CLIFT, allerdings als schnelle und quantitative, vollständig automatisierte Methode über erhebliche Vorteile verfügt [López-Hoyos et al., 2005].

Prognostische Bedeutung von dsDNA-Autoantikörpern in Hinblick auf einen möglichen SLE-Ausbruch

Autoantikörper sind typischerweise viele Jahre vor der Diagnose eines SLE zu finden und beeinflussen die pathologischen Veränderungen des SLE in direkter Weise [Reichlin & Harley, 2002]. Daneben scheint das Auftreten von Autoantikörpern bei SLE-Patienten einem vorhersehbaren Ablauf zu folgen, der mit progressiver Akkumulation spezifischer Auto-AK vor Krankheitsbeginn bei noch asymptomatischen Patienten assoziiert ist.

Im Rahmen einer Studie, die den Beginn und die Progression der Auto-Antikörper-Entwicklung vor der klinischen Diagnosestellung evaluierte, wurden DNA-Antikörper mittels Festphase Assay (VareliA) gescreent [Arbuckle et al., 2003]. Die Studienergebnisse zeigen, dass der klinischen Vollmanifestation eines SLE komplexe immunologische Veränderungen vorausgehen, die üblicherweise viele Jahre vor der endgültigen Diagnose aktiv sind.

Als erste Autoantikörper sind oft antinukleäre, anti-Ro und Anti-Phospholipid-AK zu finden, gefolgt von

anti-ds-DNA-, anti-Sm sowie antinukleären Ribonukleoprotein-Antikörpern, wobei die Anzahl der unterschiedlichen Auto-Antikörper bis zum Zeitpunkt der endgültigen Diagnose bzw. der ersten therapeutischen Intervention weiter ansteigt.

Das Vollbild des systemischen Lupus erythematoses bildet den Zenit sämtlicher autoimmuner Anomalien, an deren Beginn möglicherweise lediglich solitäre immunologische Ereignisse stehen, die im weiteren Verlauf akkumulieren und sich schließlich als klinische Erkrankung manifestieren.

3.7. Zusätzliche relevante Autoantikörper in der Diagnostik des SLE

Der systemische Lupus erythematoses ist bislang jene Autoimmunerkrankung mit der größten Anzahl (etwa 180) detektierbarer Autoantikörper [Yaniv et al., 2015].

In Hinblick auf deren Prävalenz bzw. der klinischen Assoziation mit der Krankheitsaktivität oder mögliche Schäden am Endorgan verfügen Autoantikörper über eine starke Variabilität. Manche Autoantikörper gelten als SLE-spezifisch, wohingegen die meisten auch im Rahmen anderer Erkrankungen beobachtet werden. Im Krankheitsverlauf des SLE stellt das Monitoring mancher Autoantikörper-Spiegel eine wichtige Maßnahme dar.

Es konnte gezeigt werden, dass Autoantikörper-Cluster mit einer Reihe prädiktiver SLE-Phänotypen einhergehen [To & Petri, 2005]:

- anti-Sm-Protein und anti-Ribosomal P mit Lupusnephritis,
- anti-DNA + anti-Ro + anti-La mit Sjögren-Syndrom sowie
- anti DNA + anti-Phospholipid-AK mit Thrombosen

Autoantikörper können ferner auch basierend auf ihrer unterschiedlichen Spezifität klassifiziert werden: So sind antiribosomale P-Protein-Antikörper hoch spezifisch für SLE mit einer starken Assoziation zu Lupusnephritis und einer Reihe neurologischer Manifestationen und Hirnabszessen.



*Empfehlungen zur Autoimmundiagnostik bei Verdacht auf Kollagenosen**

- *ANA, anti-dsDNA- und anti-ENA-Tests sollten sowohl bei Verdacht auf systemische Autoimmunerkrankungen (SARD, systemic autoimmune rheumatic disease) als auch auf andere Autoimmunerkrankungen in die Diagnostik aufgenommen werden.*
- *Der ANA-Nachweis ist der erste Schritt zur Labordiagnose systemischer Autoimmunerkrankungen.*
- *Aufgrund der hohen Prävalenz von antinukleären Antikörpern in der gesunden Bevölkerung sind ANA-Tests für ein generelles Screening auf Kollagenosen ungeeignet und sollten nur zur Bestätigung einer Verdachtsdiagnose herangezogen werden.*
- *Untersuchungen auf ANA dienen in erster Linie diagnostischen Zwecken und nicht dem Monitoring einer Erkrankung. Eine wiederholte Bestimmung ist nur in Ausnahmefällen, wie zum Beispiel bei Änderung des Krankheitsbildes, sinnvoll.*
- *Die indirekte Immunfluoreszenz (IF) ist die Referenzmethode zum Screening auf ANA. Alternative Methoden können verwendet werden, allerdings im Bewusstsein, dass die Ergebnisse dieser Assays von jenen der IF abweichen können. Bei dringendem klinischen Verdacht auf Vorliegen einer SARD sollte bei negativem Ergebnis einer alternativen Methode die ANA-Testung mit der IF wiederholt werden.*
- *Tests, die auf einer Mischung von definierten Antigenen beruhen, sollten nicht als ANA-Test oder ANA-Screening bezeichnet werden. Eine mögliche Alternativbezeichnung könnte zum Beispiel „Kollagenose-Screening-Test“ oder ähnlich sein.*
- *Bei positivem ANA-Resultat sollten bei klinischem Verdacht auf einen SLE auch dsDNA-Antikörper mittels automatisierbarer Assays bestimmt werden.*
- *Zur Verlaufsbeobachtung der Krankheitsaktivität beim SLE durch quantitative dsDNA-Bestimmung sollte immer die gleiche Methode verwendet werden.*
- *Im Rahmen der diagnostischen Abklärung sollte bei positiven ANA in Abhängigkeit von Fluoreszenzmuster, Titer und klinischer Fragestellung mit spezifischen Tests auf anti-ENA-Antikörper getestet werden, wobei die Test-Methode auf anti-ENA-AK im Befundbericht angegeben werden sollte. Im Falle einer Diskrepanz zum Ergebnis der Immunfluoreszenz oder der klinischen Verdachtsdiagnose sollte eine ergänzende Methode zur Anwendung kommen.*

* 2014 wurden in Zusammenarbeit von zwei großen internationalen Expertengruppen Empfehlungen zur Bestimmung von antinukleären Antikörpern herausgegeben. Nachfolgend und darauf basierend einigte sich die deutsche und österreichische Arbeitsgruppe für Standardisierung in der Autoimmundiagnostik (<http://www.easi-network.com>) auf einen Konsens, wie diese Empfehlungen im deutschen Sprachraum umgesetzt werden könnten [Herold et al., 2015].

- [AWMF, 2013] Tenbrock K, Horneff G. Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. 027-061 „Systemischer Lupus erythematosus“
- [EASI, 2013] Solis J, Witte T, Hiepe F, et al. Systemischer Lupus erythematosus. In: Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte. Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack. © 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich
- Abeles AM, Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. *Am J Med* 2013;126(4):342-8
- Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as antinuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014a;73:17-23
- Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Shoenfeld Y. Response to: 'Detection of antinuclear antibodies: added-value of solid phase assay?' by Bossuyt and Fieus. *Ann Rheum Dis* 2014b;73(3):e11
- Alsbaugh MA, Talal N, Tan EM. Differentiation and characterization of autoantibodies and their antigens in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1976;19:216
- Antico A, Platzgummer S, Bassetti D, et al.; Study Group on Autoimmune Diseases of the Italian Society of Laboratory Medicine (SIMeL). Diagnosing systemic lupus erythematosus: new-generation immunoassays for measurement of anti-dsDNA antibodies are an effective alternative to the Farr technique and the Crithidia luciliae immunofluorescence test. *Lupus* 2010;19(8):906-12
- Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(16):1526-33
- Asherson GL. Antibodies against nuclear and cytoplasmic cell constituents in systemic lupus erythematosus and other diseases. *Br J Exp Pathol* 1959;40:209
- Bertasio G, Cervera R, Boumpas D. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. In: Bijlsma J (ed.): EULAR textbook on rheumatic diseases. London: BMJ Group 2012;476-505
- Bizzaro N, Morozzi G, Pucci G. Clinical evaluation of QUANTA Flash CTD Screen Plus, a novel chemiluminescent immunoassay for the detection of autoantibodies in systemic autoimmune rheumatic diseases. Poster presented at the 9th International Congress on Autoimmunity 26-30th of March 2014, Nice, France
- Bossuyt X, Fieus S. Detection of antinuclear antibodies: added value of solid phase assay? *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):e10
- Bradwell AR, Hughes RG, Karim AR. Immunofluorescent antinuclear antibody tests. In: Detrick B, Hamilton RG, Folds JD, editors. Manual of clinical laboratory immunology. 7th ed. Washington: ASM press; 2006. p. 995-1006
- Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, et al. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus* 2014;23(13):1407-11
- Burlingame RW, Peebles C. Detection of Antibodies. In: Pollard KM, editor. Autoantibodies and autoimmunity: molecular mechanisms in health and disease. Weinheim: Wiley-VCH; 2006. p. 159-88
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299-308
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* 1993;72:113-24
- Chan EKL, Damoiseaux J, Garcia-De La Torre I, et al. Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014-2015. *Front Immunol* 2015 <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2015.00412>
- Chhab G, Fischer-Betz R, Schneider M. Entwicklung von Mortalität und Morbidität beim systemischen Lupus erythematosus. [Changes in mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol* 2011;70:480-5
- Clark GM, Tomasi MTB. Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1969, 102:117
- Clegg DO, Williams HJ, Singer JZ, et al. Early undifferentiated connective tissue disease. II: the frequency of circulating antinuclear antibodies in patients with early rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1991;18:1340-1343
- Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in rheumatic diseases: a practical review. *South Med J* 2005;98:185-191
- Conrad K, Röber N, Rudolph S, Mabler M. DFS70-Antikörper - Biomarker zum Ausschluss ANA-assoziiierter rheumatischer Erkrankungen. *J Lab Med* 2014;38:299-307
- Conrad K. DFS70. Negative Krankheitsassoziation. *Trillium Diagnostik* 2011;13(2):94
- Copple SS, Giles SR, Jaskowski TD, et al. Screening for IgG antinuclear autoantibodies by HEp-2 indirect fluorescent antibody assays and the need for standardization. *Am J Clin Pathol* 2012;137:825-30
- Dall'Era M. Chapter 21. Systemic lupus erythematosus. In: Imboden JB, Hellman DB, Stone JH. (Eds). *Current Rheumatology Diagnosis and Treatment*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2013. Accessed March 5, 2015
- Dellavance A, Viana VST, Leon EP, et al. The clinical spectrum of antinuclear antibodies associated with the nuclear dense fine speckled immunofluorescence pattern. *J Rheumatol* 2005; 32:2144-2149
- Eaton RB, Schneider G, Schur PH. Enzyme immunoassay for antibodies to native DNA. Specificity and quality of antibodies. *Arthritis Rheum* 1983;26:52-62
- Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000;53:424-32
- Emlen W, O'Neill L. Clinical significance of antinuclear antibodies: comparison of detection with immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. *Arthritis Rheum* 1997;40:1612-8
- Enocsson H, Sjöwall C, Wirestam L, et al. Four Anti-dsDNA Antibody Assays in Relation to Systemic Lupus Erythematosus Disease Specificity and Activity. *J Rheumatol* 2015;42(5):817-25
- Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, et al. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R30
- Fenger M, Wiik A, Hoier-Madsen M, et al. Detection of antinuclear antibodies by solid-phase immunoassays and immunofluorescence analysis. *Clin Chem* 2004;50:2141-7
- Fields RA, Toubbeh H, Searles RP, Bankhurst AD. The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol* 1989;16:623-625
- Fishbein E, Alarcon-Segovia D, Vega JM. Antibodies to histones in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1979;36:145
- Fiegel F, Buhl A, Jaekel HP, et al. Autoantibodies to double-stranded DNA - intermethod comparison between four commercial immunoassays and a research biosensor-based device. *Lupus* 2010;19(8):957-64
- Gamez-Nava JJ, Gonzalez-Lopez L, Davis P, Suarez-Almazor ME. Referral and diagnosis of common rheumatic diseases by primary care physicians. *Br J Rheumatol* 1998;37:1215-1219
- Gran JT, Nordvag BY. Referrals from general practice to an outpatient rheumatology clinic: disease spectrum and analysis of referral letters. *Clin Rheumatol* 2000;19:450-454
- Habash-Besiso DE, Steven HY, Glarich I, Goldberg JW. Serologic testing in connective tissue diseases. *Clin Med Res* 2005;3:190-193
- Hangbro K, Nossent JC, Winkler T, et al. Anti-dsDNA antibodies and disease classification in antinuclear antibody positive patients: the role of analytical diversity. *Ann Rheum Dis* 2004;63:386-94
- Herold M, Klotz W, Demel U, et al. Internationaler Konsens zur ANA-Bestimmung – was ändert sich im deutschen Sprachraum? *J Lab Med* 2015;39(3):145-152
- Hillebrand JJ, Bernolet Moens HJ, Mulder AH. Changes in Farr radioimmunoassay and ELISA fluorescence immunoassay anti-dsDNA in relation to exacerbation of SLE. *Lupus* 2013;22(11):1169-73
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725
- Isenberg DA, Dudency C, Williams W, et al. Measurement of anti-DNA antibodies: a reappraisal using five different methods. *Ann Rheum Dis* 1987;46:448-56
- Isenberg DA, Manson JJ, Ehrenstein MR, Rahman A. Fifty years of anti-ds DNA antibodies: are we approaching journey's end? *Rheumatology* 2007;46:1052-6
- Julkunen H, Ekblom-Kullberg S, Miettinen A. Nonrenal and renal activity of systemic lupus erythematosus: a comparison of two anti-C1q and five anti-dsDNA assays and complement C3 and C4. *Rheumatol Int* 2012;32:2445-51
- Kavanaugh AF, Solomon DH; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum* 2002;47:546-55
- Kim KH, Han JY, Kim JM, et al. Clinical significance of ELISA positive and immunofluorescence negative anti-dsDNA antibody. *Clin Chim Acta* 2007;380:182-185
- Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. Pathology of disseminated lupus erythematosus. *Arch Pathol (Chicago)* 1941;32:569-631
- Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, et al. The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112: 423-32
- Kumar Y, Bhatia A, Minz RW. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases: a journey revisited. *Diagn Pathol*. 2009;4:1
- Launay D, Schmidt J, Lepers S, et al. Comparison of the Farr radioimmunoassay, 3 commercial enzyme immunoassays and Crithidia luciliae immunofluorescence test for diagnosis and activity assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Chim Acta* 2010;411:959-64
- López-Hoyos M, Cabeza R, Martínez-Taboada VM, et al. Clinical disease activity and titers of anti-dsDNA antibodies measured by an automated immunofluorescence assay in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14(7):505-9
- Mabler, 2011 (wird noch ergänzt)
- Mabler M, Meroni PL, Bossuyt X, Fritzler MJ. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *J Immunol Res* 2014;315179
- Mabler M, Parker T, Peebles CL, et al. Anti-DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2012;39:2104-2110
- Manger B. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., Systemischer Lupus erythematosus: Eine Krankheit mit vielen Gesichtern. *Ärgerfen am 28. September 2013*
- Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP, et al. High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol* 1987;69:557-565
- Maris HA, Sato EI, Barbosa SH, et al. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63:191-200
- Matticli M, Reichlin M. Heterogeneity of RNA protein antigens reactive with sera of patients with systemic lupus erythematosus. Description of a cytoplasmic nonribosomal antigen. *Arthritis Rheum* 1974;17:421
- Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1420-2
- Narain S, Richards HB, Satoh M, et al. Diagnostic accuracy for lupus and other systemic autoimmune diseases in the community setting. *Arch Intern Med* 2004;164(22):2435-41
- Op De Beek K, Vermeersch P, Verschueren P, et al. Detection of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and by solid phase assay. *Autoimmun Rev* 2011;10(12):801-8
- Peterson LK, Wells D, Shaw L, Velez MG, Harbeck R, Dragone LL. Novel method for quantitative ANA measurement using near-infrared imaging. *J Immunol Methods* 2009;349:1-8
- Petri M, Orbai A, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86
- Reichlin M, Harley JB. Antibodies to Ro/SSA and La/SSB. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:467-80
- Robier C, Amouzadeh-Ghadikolai O, Stettin M, Reich G. Comparison of the clinical utility of the Elia CTD Screen to indirect immunofluorescence on Hep-2 cells. *Clin Chem Lab Med* 2015 Dec 17. pii: /j.cclm.ahead-of-print/cclm-2015-1051/cclm-2015-1051.xml. doi: 10.1515/cclm-2015-1051. [Epub ahead of print]
- Sack U, Conrad K, Csernok E, Frank I, Hiepe F, Krieger T, et al. Autoantibody detection using indirect immunofluorescence on HEp-2 cells. *Ann NY Acad Sci* 2009;1173:166-73
- Shiel WC Jr, Jason M. The diagnostic associations of patients with antinuclear antibodies referred to a community rheumatologist. *J Rheumatol* 1989;16:782-785
- Smith J, Onley D, Garey C, et al. Determination of ANA specificity using the UltraPlex platform. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1050:286-94
- Suarez-Almazor ME, Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JJ, et al. Utilization and predictive value of laboratory tests in patients referred to rheumatologists by primary care physicians. *J Rheumatol* 1998;25:1980-1985
- Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1601-1611
- Tan EM, Kunze HG. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1966, 96:464
- Tan EM, Smolen JS, McDougal JS, et al. A critical evaluation of enzyme immunoassays for detection of antinuclear autoantibodies of defined specificities. I. Precision, sensitivity, and specificity. *Arthritis Rheum* 1999;42:455-64
- Tan EM. An immunologic precipitin system between soluble nucleoprotein and serum antibody in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1967;46:735
- Tan EM. Autoantibodies to nuclear antigens (ANA): their immunobiology and medicine. *Adv Immunol* 1982;33:167-240
- To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2005;52(12): 4003-10
- Van BM, Van CC, Bossuyt X, et al. Current practices in antinuclear antibody testing: results from the Belgian External Quality Assessment Scheme. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:102-8
- Villalta D, Tozzoli R, Bizzaro N, et al. The relevance of autoantigenic source and cutoff definition in antichromatin (nucleosome) antibody immunoassay. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1050:176-184
- Winfield JB, Faiferman I, Koffler D. Avidity of anti-DNA antibodies in serum and IgG glomerular eluates from patients with systemic lupus erythematosus. Association of high avidity antinuclear DNA antibody with glomerulonephritis. *J Clin Invest* 1977;59:90-6
- Wolfe JF, Adelstein E, Sharp GC. Antinuclear antibody with distinct specificity for polymyositis. *J Clin Invest* 1977;59:176
- Yaniv G, Twig G, Shor DB, et al. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmun Rev* 2015;14(1):75-9

Experten-Meinungen



Ltd. Ärztin Dr. med.
Daniela BUHL

Ltd. Ärztin Dr. med. Daniela Buhl, Luzern

Im Bereich der Autoimmundiagnostik führte die Charakterisierung von neuen relevanten Antigenen und deren rekombinante Herstellung zu einer Neuorientierung. Nach wie vor hat sich aber die Kombination Screening auf ANA mittels indirekter Immunfluoreszenz (IIFT) und nachfolgender Differenzierung mittels Enzymimmunoassay (ELISA) oder Immunoblot entsprechend der Leitlinie (International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies; 2013) bewährt.

Priv.Doz. Dr. Georg Endler, Wien

Antinukleäre Antikörper sollten immer nur als Bestätigungsdiagnostik bei einer entsprechenden klinischen Symptomatik bestimmt werden und keinesfalls zum ungezielten Screening. Ein zufällig positiver ANA Befund ohne klinische Symptomatik hat außer teure Folgeuntersuchungen meist keine klinischen Konsequenzen.



Priv.Doz. Dr. Georg
ENDLER



Prof. Dr. med. Rudolf
GRUBER

Prof. Dr. med. Rudolf Gruber, Regensburg

Die enormen Fortschritte in der Autoantikörperdiagnostik helfen bei den Kollagenosen, allem voran dem SLE, zu einer schnellen Diagnose zu kommen. Damit kann bei den klinisch oft schwierig zu diagnostizierenden Krankheitsbildern rasch eine effektive Therapie eingeleitet werden. Schnelle spezifische Diagnostik und Therapiestart haben dazu beigetragen, dass in den letzten 50 Jahren die 10-Jahresüberlebensrate von 0% auf >90% gesteigert werden konnte.

OA Dr. med. Christoph Robier, Graz

Die Bestimmung antinukleärer Antikörper (ANA) ist ein unverzichtbarer Bestandteil der Diagnostik des SLE. Die indirekte Immunfluoreszenz auf der Hep-2-Zelle stellt gemäß aktuell gültigen Guidelines den Goldstandard im ANA-Screening dar. Automatisierte Immunoassays können dazu beitragen, das Screening zu optimieren und spielen im Monitoring mancher Antikörper (z. B. anti-dsDNA) eine wichtige Rolle.



OA Dr. med. Christoph
ROBIER

Vollautomatische und umfassende SLE-Diagnostik in Ihrem Labor

- **EliA CTD Screen:** Spezifisches Kollagenose-Screening mit 17 Autoantigenen¹
- **EliA dsDNA:** Bestimmung von hoch- und mittelaviden Autoantikörpern für Diagnostik und Monitoring²
- **EliA SmD^P:** Das zweite Leitantigen in den SLE-Klassifikationskriterien³ als hochspezifischer Peptidtest
- **EliA Rib-P:** Positiv bei 15 - 20%⁴ der SLE-Patienten – mittels IIF sonst nur eingeschränkt nachweisbar⁵
- **EliA PCNA:** Hochspezifischer Marker zur Unterstützung der SLE-Diagnostik⁵
- **Umfangreiches Portfolio:** Weitere EliA Tests zur Differenzierung unterschiedlicher Kollagenosen verfügbar

¹ Op De Beeck K et al. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 801-8 · ² Villalta D et al. *J Clin Lab Anal.* 2002;16(5):227-32 · ³ Petri M et al. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2677-86 · ⁴ Gerti L, Caponi L. *Autoimmunity* 2005; 38: 85-92 · ⁵ Mahler M et al. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11: 402
⁶ Mahler M, Fritzler MJ, *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1183: 267-87

thermoscientific.com/phadia/de

- Phadia GmbH, D-79111 Freiburg, Tel. +49 761 47 80 50
- Phadia Austria GmbH, A-1200 Wien, Tel. +43 1 270 20 20
- Phadia AG, CH-6312 Steinhausen, Tel. +41 43 343 40 50

CONNECTIVE TISSUE DISEASES

EliA[®]
Excellence in Autoimmunity