

Pitfalls in der Autoimmundiagnostik



Initiated and supported by **Phadia**

Fallen in der Autoimmundiagnostik

- Der Fluch des englischer Geistlichen Thomas Bayes
- Weniger ist oft mehr
- Fehlende Standardisierung von Tests



Mehr Cartoons unter:
www.rippenspreizer.com

Thomas Bayes

- 1702-1761, englischer Geistlicher
- 1742 wurde Bayes Fellow of the Royal Society of London obwohl er zeitlebens keine wissenschaftliche Arbeit publizierte.
- 1764 erschien sein Aufsatz „*Essay towards solving a problem in the doctrine of chances*” mit dem Bayes’schem Theorem



Das Bayes Theorem

$$p(A|B) = \frac{p(A) \cdot p(B|A)}{p(A) \cdot p(B|A) + p(\bar{A}) \cdot p(B|\bar{A})}$$

Die A posteriori Wahrscheinlichkeit ist eine Funktion der a priori Wahrscheinlichkeit

Die Vorhersagekraft eines Tests hängt vor allem von der Häufigkeit der Erkrankung ab.

Autoimmunerkrankungen sind selten

Prävalenz von Autoimmunerkrankungen	
Chronische Polyarthrititis	1 %
SLE	25-27 / 100 000
Sklerodermie	1 / 100 000
Myositis/Dermatomyositis	< 1 / 100 000
M. Wegener	5 / 100 000
APS	1 %

Häufigkeiten von Antinukleären Antikörpern

SLE	95-100
Mixed connective tissue disease	100
Systemische Sklerose	85-98
Poly-/Dermatomyositis	40-78
Primäres Sjögren-Syndrom	50-95
Rheumatoide Arthritis	20-40
Felty-Syndrom	60-100
Juvenile chronische Arthritis	24-67
Psoriasis-Arthritis	circa 15
Panarteriitis nodosa	15-25
Diverse Neoplasien	10-30
Sarkoidose	5-30
Chronisch-aktive Hepatitis	25-33
Lungenfibrose, fibrosierende Alveolitis	20-40
Myasthenia gravis	40-60
Gesunde Verwandte von SLE-Patienten	circa 25
Gesunde über 60 Jahre	5-30
Gesunde unter 60 Jahre	0-5

Und in der Praxis ...

Häufigkeit Lupus	0,015%	1%	10%	50%
Sensitivität ANAs bei Lupus	99%	99%	99%	99%
Häufigkeit ANA in der Normalbevölkerung	5%	5%	5%	5%
Vorhersagewert von pos. ANA für SLE	0,15%	9%	52%	87%

- Die Aussagekraft eines Tests hängt vor allem von der richtigen Patientenauswahl ab
- Je seltener die Erkrankung desto häufiger sind falsch positive Ergebnisse

Häufige Fehlschlüsse

$$p(A|B) \neq p(B|A)$$

- Wenn jeder SLE Patient ANA's hat, heißt das nicht, daß jeder Patient mit ANA's auch SLE hat.

Sensitivität allein ist nicht alles!!

- Bei seltenen Erkrankungen können auch sensitive Tests mehr schaden als Nutzen



Was ist normal?

- Normalwerte sind definiert als 95% Perzentile einer gesunden Population
- Bei 20 Tests beträgt die Wahrscheinlichkeit eines pathologischen Tests 74%

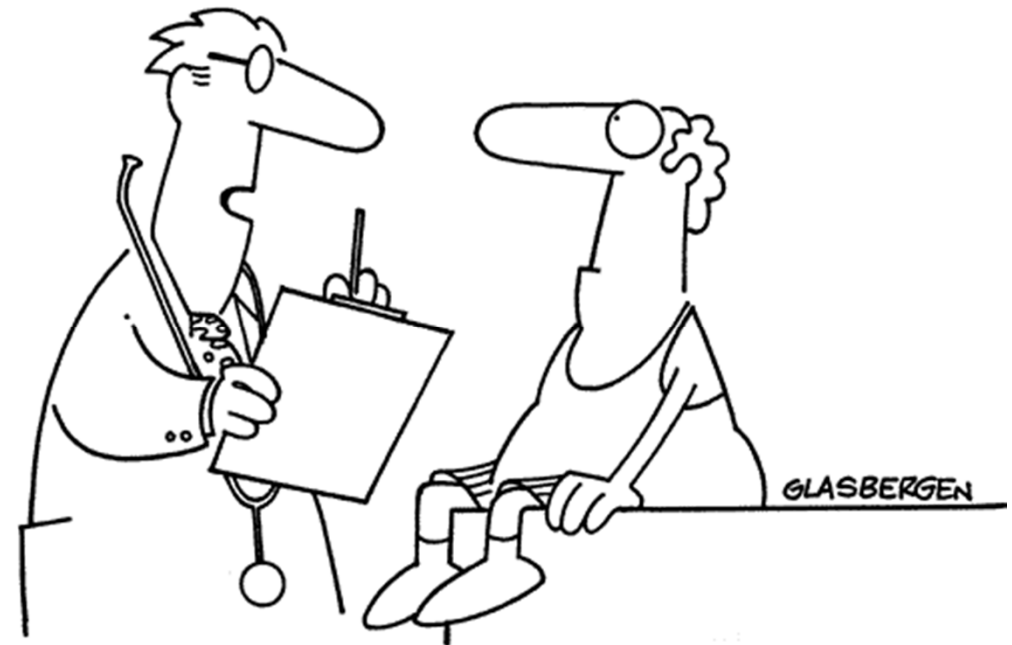


-> Es gibt keine Gesunden mehr, nur noch schlecht untersuchte Patienten!

Asymptomatischer Patient mit positiven Autoantikörpern

- Unspezifische Erhöhungen von Autoantikörpern sind relativ häufig in der normalen Bevölkerung (speziell: ANA, RF)
- Dzt. gibt es keine sinnvolle „Prophylaxe“
- Ausnahmen: c-ANCA, evtl. CCP

Copyright 2002 by Randy Glasbergen.
www.glasbergen.com



“We can’t find anything wrong with you, so we’re going to treat you for Symptom Deficit Disorder.”

Was tun mit „accidentellen“ ANAs?

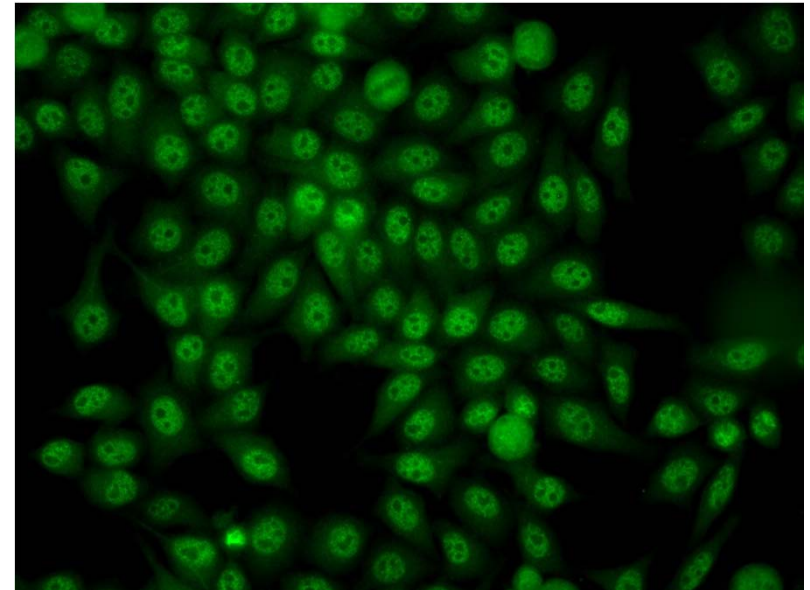
- Hayashi et al Mod Rheumatol (2008) 18:153–160
- 2180 gesunde Individuen wurden auf ANA getestet
- 566 waren ANA positiv (>1:40)
- 100 waren auch ENA positiv
- ~20% haben innerhalb von 5 Jahren eine Kollagenose entwickelt



-> Prophylaktisch testen bringt nichts

Was sagt uns dieses Bild?

- Es handelt sich um einen Arzt?
- Es handelt sich um eine Frau?
- Der Patient hat Verwandte mit SLE?
- Es handelt sich um eine ältere Person?



Fehlende Standardisierung



Variable Methoden

- Indirekte Immun-floureszenz
- ELIA
- Chemilumineszenz
- Bioplex
- Line Blots

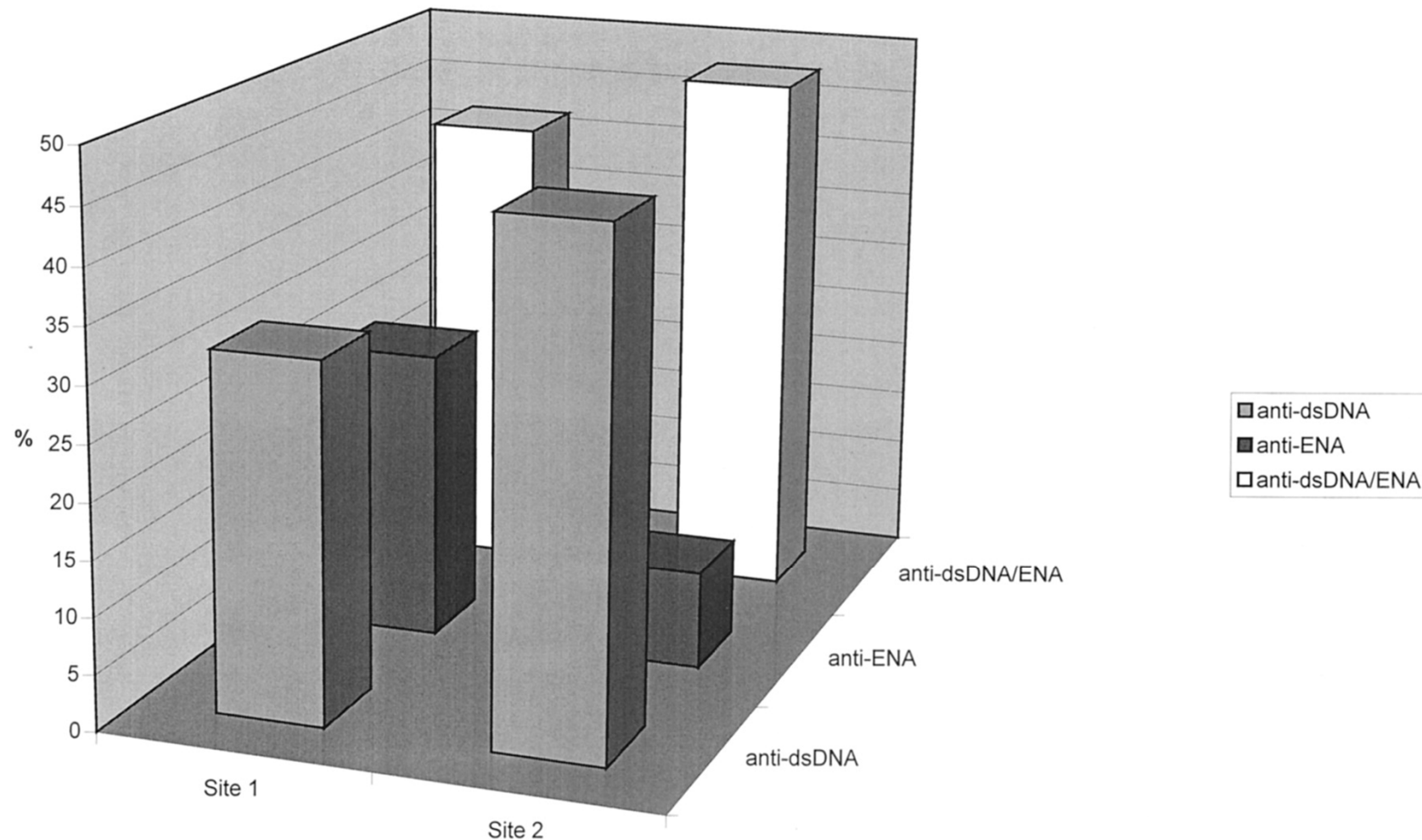
Variable Antigene

- Human
- Human rekombinant
- Affe/Hamster Maus
- Vögel
- Einzeller
- Synthetisch
- Usw.

Variabilität der Resultate

A. ANCA patterns observed in the interassay study (n = 50)				
pANCA +				
Total	20 (40)	4 (18)	34 (68)	25 (50)
cANCA +	0	1	0	6
ANCA+(pANCA+/cANCA+)	20 (40)	9 (18)	34 (68)	31 (62)
Noninterpretable patterns	0	16	5	3
B. ANCA patterns observed in the interobserver study (n = 50)				
	Prevalence, n (%)			
	San Diego	Iowa City	Leuven	Torino
Ethanol+/formalin+	1	1	3	0
Ethanol+/formalin–	23 (46)	20 (40)	22 (44)	32 (64)
cANCA +	4	10	6	3
Clinical Chemistry 50: 1422-1425, 2004; 10.1373				

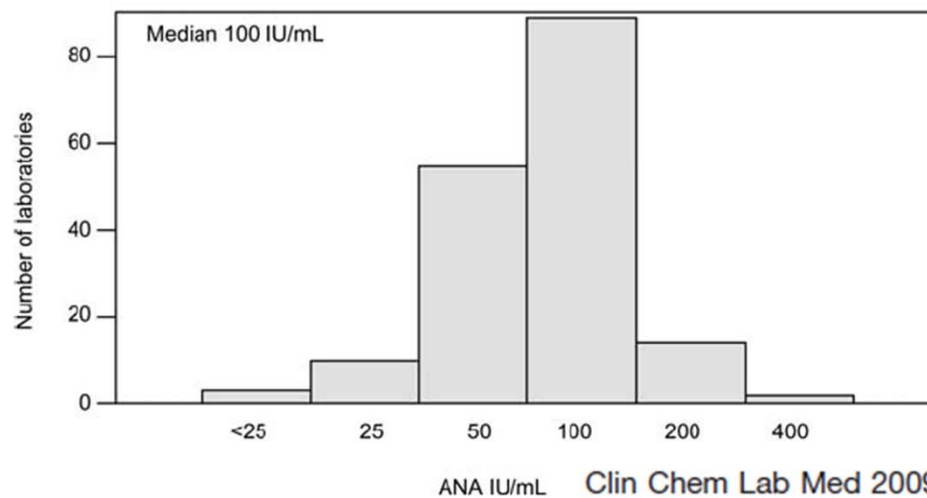
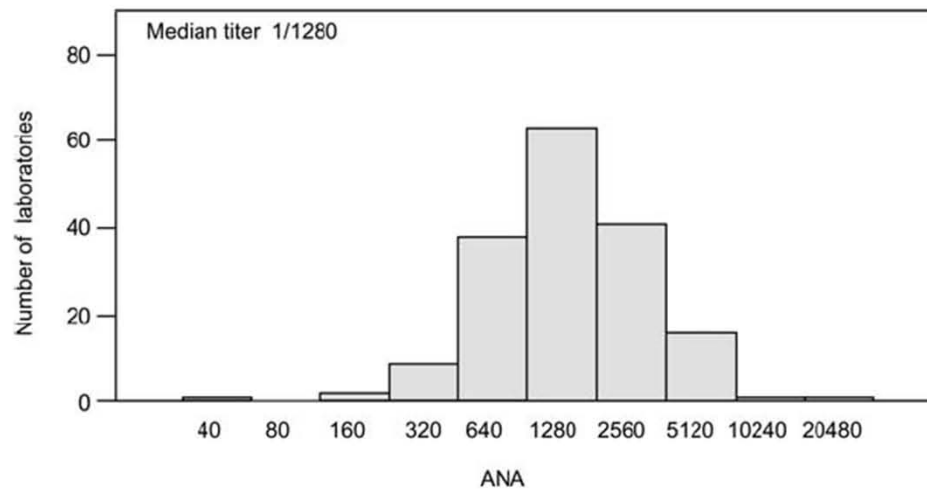
Vergleich Hep2: homogenes Muster unterschiedliche Testsysteme



Ann. N.Y. Acad. Sci. 1050: 327–339 (2005)

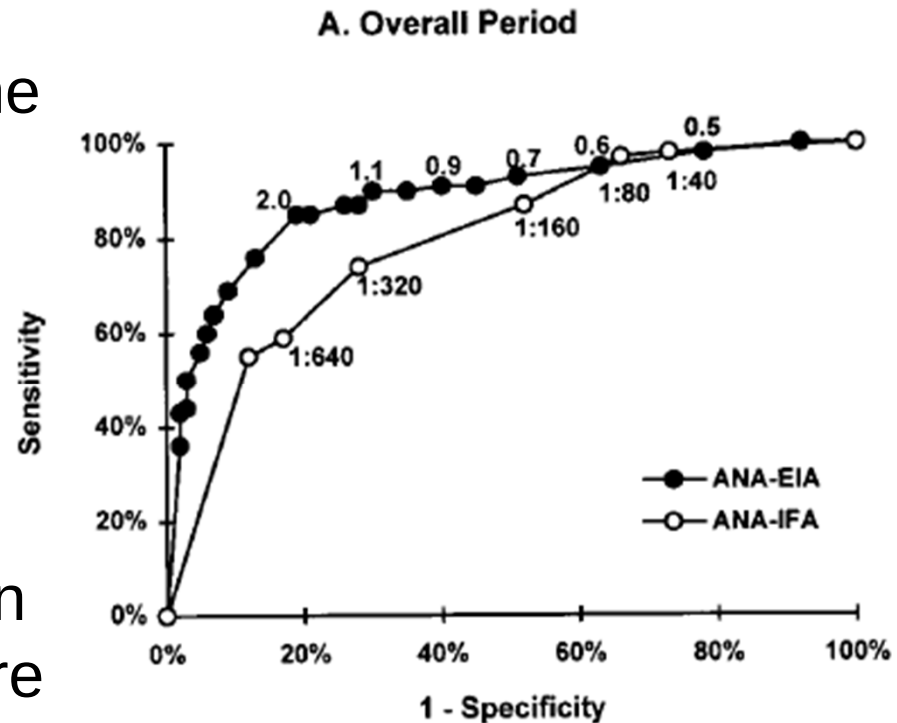
Initiated and supported by **Phadia**

Variable Rundversuchsergebnisse



Aber

- Trotz hoher Assay-variabilität ist die klinische Aussagekraft bemerkenswert ähnlich.
- Unterschiedliche Testergebnisse bedeuten nicht zwangsläufig andere Diagnosen



CLINICAL AND DIAGNOSTIC LABORATORY IMMUNOLOGY, Mar. 1997, p. 185-188

Mögliche Strategien zur Vermeidung von Fallen

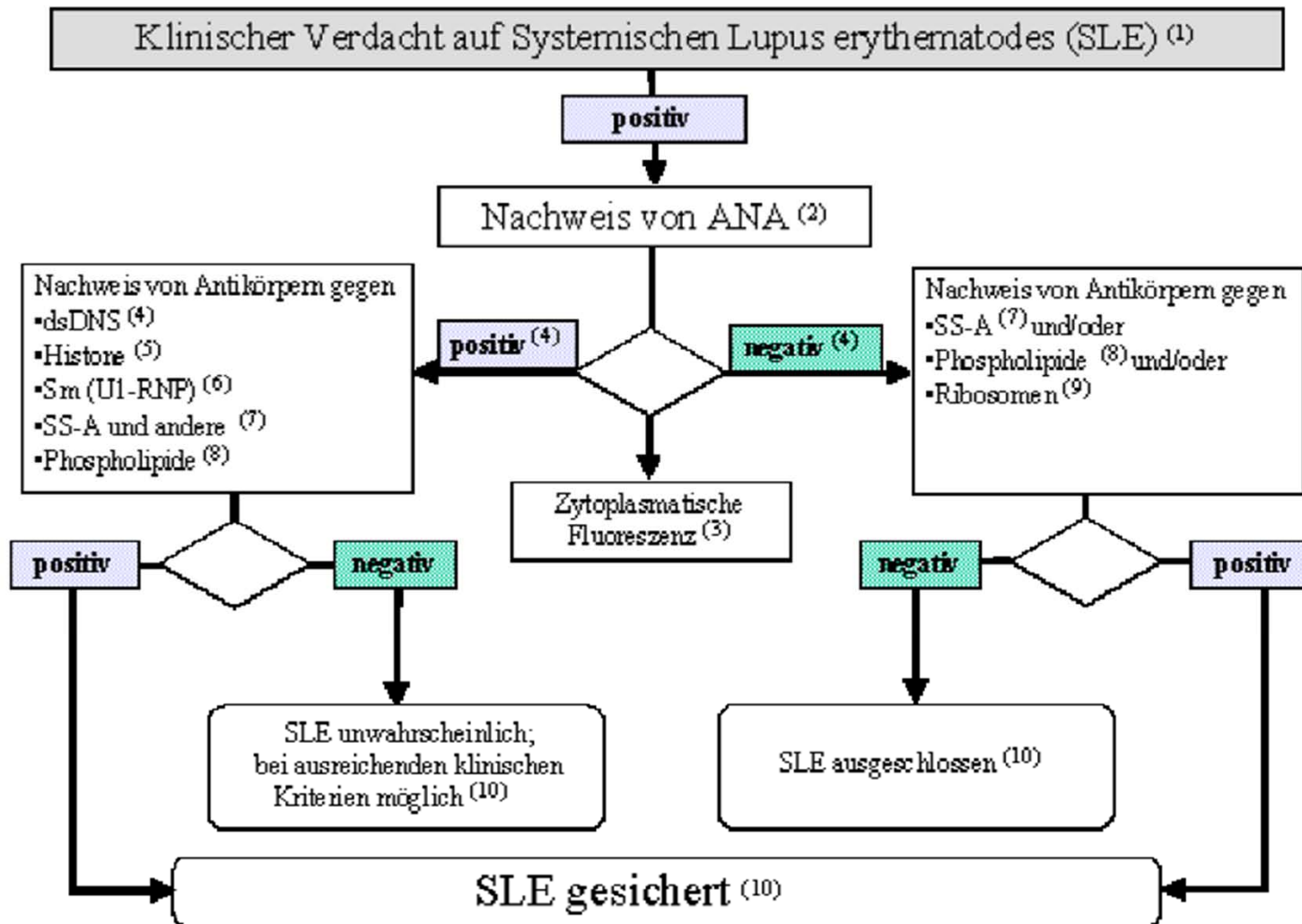
- Erhöhen der A priori Wahrscheinlichkeit eines positiven Tests
- Erhöhung der Spezifität
- Kommunikation unklarer Ergebnisse



Der Fluch des Thomas Bayes



- Erhöhen der Treffsicherheit von Zuweisungen
 - durch symptomorientierte Anforderung von AutoAK statt Einzelanforderungen?
- Erhöhung der Spezifität
 - Mehrstufige Analysen (Screening und Bestätigungstests)?
 - Ev. Angabe von Entscheidungsbereichen statt Referenzwerten?



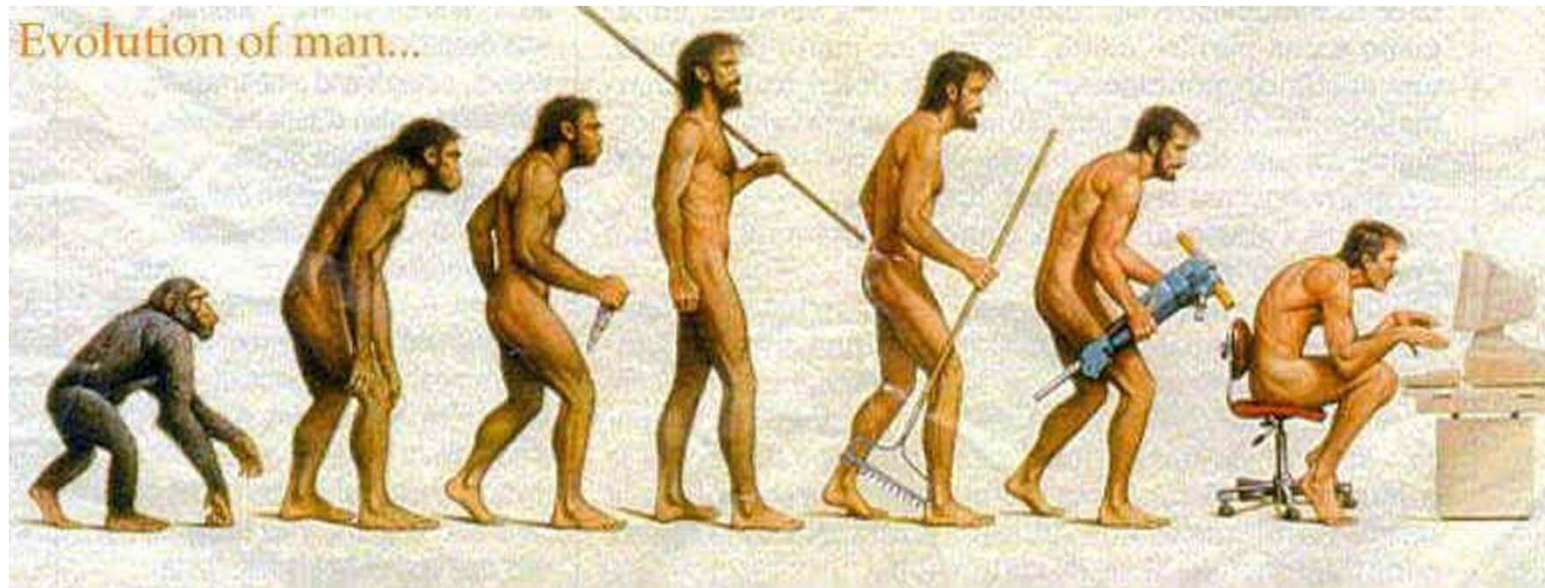
Weitere Empfehlungen zur Stufendiagnostik



- SLE: AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY 01/2009:
 - Screening mit Hep2 Zelle
 - Standardisierte Tests für ENA Subsets
 - Keine empfehlungen bzgl. Interpretation, Titer, getestete Antigene usw.
- ANCA-assoziierte Vasculitiden (Am J Clin Pathol 2003;120:312-318)
 - Screening mit Ethanol/Formalinfixierten Neutrophilen
 - Bestätigung mit PR3/MPO Elisa
 - Detaillierte Empfehlungen zur Interpretation und QC
- Zöliakie: AWMF-Leitlinien Nr. 068/019
 - TTG-IGA + Gesamt-IGA
 - Bei IGA Mangel TTG-IGG

Zusammenfassung I

- Autoimmunerkrankungen sind selten
- Die Autoantikörperdiagnostik ist (noch) nicht standardisiert



Aber ...

Es geht vor allem darum, was man mit den vorhandenen Werkzeugen macht

