

## Vier Jahre Nationale S1-Leitlinie „ANCA-assoziierte Vaskulitis“ – Wo stehen wir mit der Diagnostik?

Seit 2017 gibt es eine erste deutsche S1-Leitlinie zur ANCA-assoziierten Vaskulitis. Dennoch hat sich die Diagnostik-Empfehlung bislang nicht flächendeckend durchgesetzt. Sehr häufig entspricht das Anforderungsprofil den Empfehlungen verschiedener internationaler Konsensus. Dabei sprechen klare medizinische Gründe für die nationale Leitlinie!

### Warum sind ANCA-assoziierte Vaskulitiden wichtig?

Zu den **ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV)** gehören die

- MPA – mikroskopische Polyangiitis
- GPA – Granulomatose mit Polyangiitis (ehemals M. Wegener)
- EGPA – eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (ehemals Churg-Strauss-Syndrom).

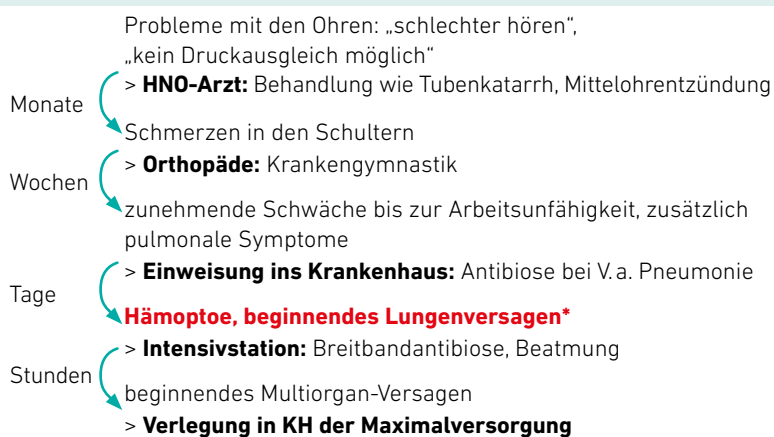
AAV gehören mit einer Prävalenz von 150/1 Million zu den seltenen Erkrankungen. Dennoch erfordern sie eine besondere Aufmerksamkeit, da sie zu einem der wenigen diagnostischen Notfälle in der Autoimmunologie werden können. Wie die meisten anderen Autoimmunerkrankungen nehmen zwar auch die AAV oft einen jahrelangen chronischen Verlauf. Die anfängliche Symptomatik wird wegen der Differenzialdiagnosen mit sehr viel höheren Prävalenzen jedoch oft nicht als Beginn einer AAV erkannt. **Treten die ersten spezifischen Symptome auf, ist das Zeitfenster bis zum Organversagen oft nur kurz** (siehe Fallbeispiel unten).

**Umso wichtiger ist dann eine schnelle und sensitive Diagnostik!**

**ANCA-assoziierte Vaskulitis – selten, aber wichtig!**

**Notfall!**

### Fallbeispiel (Lothar Z., 54 Jahre):



### Klassische Symptome der GPA:

- Beginn oft über Jahre im Kopfbereich (Sinusitis, Nasenbluten, **Mittelohrentzündung** etc.)
- Bewegungsapparat (**Gelenk- und Muskelschmerzen**)
- Allgemeinsymptome (Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Fieber, **Schwäche**)
- Augenentzündung „rotes Auge“ (Episkleritis)
- Atemwege (Reizhusten, Luftnot, auffälliges Röntgenbild, **Bluthusten** etc.)
- Niere (Proteinurie renaler Bluthochdruck bis zum Nierenversagen)
- **Multiorganversagen**


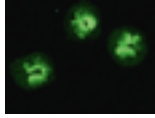
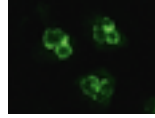
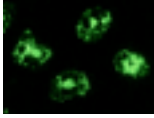
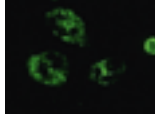

\*ANCA-Diagnostik: cANCA und Proteinase-3-Ak positiv > **Granulomatose mit Polyangiitis**

**Abb 1. Eigenes Fallbeispiel mit typischem Symptomverlauf** (vgl. mit „Klassische Symptome der GPA“ rechts). Erstmals an eine AAV gedacht wurde mit Auftreten der Hämoptoe. Bei telefonischer Befundübermittlung des positiven cANCA/PR3-Ak begannen bereits weitere Organe zu versagen. Der Patient überlebte nach einwöchiger Intensiv-Therapie mit künstlichem Koma.

### Labordiagnostische Notwendigkeiten bei der AAV

- ANCA im IFT **Anti-Neutrophilen-Cytoplasma-Antikörper im Immun-Fluoreszenz-Test**
- MPO-/PR3-Ak im EIA **Myeloperoxidase- und Proteinase3-Ak im Enzym-Immuno-Assay**

Abb. 2

|                                | cANCA   | typische pANCA   | atypische pANCA   |
|--------------------------------|---|--|---|
| Ethanol-fixierte Granulozyten  |  |  |  |
| Formalin-fixierte Granulozyten |  |  |  |
| Vorkommen                      | GPA (ehem. M. Wegener)<br><b>aber auch:</b> MPA, EGPA, CED, SLE, medik.-induziert | MPA <b>aber auch:</b> GPA, EGPA, CED, SLE, medik.-induziert                        | CED, PSC, autoimmune Lebererkrankungen bzw. Pankreatitis                            |

**Abb. 2. ANCA-Diagnostik Immunfluoreszenztest (IFT)** Positive Befunde auf Ethanol-fixierte Granulozyten müssen auf Formalinfixierte Granulozyten weiter differenziert werden. Die für eine AAV diagnostisch relevanten ANCA bestätigen sich hier typischerweise mit einer zytoplasmatischen Fluoreszenz, während die sogenannten atypischen pANCA (eher hinweisend auf autoimmune Leber- oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen) für gewöhnlich negativ ausfallen.


CED: Chronisch-entzündliche Darmerkrankung, SLE: systemischer Lupus erythematoses, PSC: primär sklerosierende Cholangitis

Bei einer GPA (ehemals M.Wegener) werden zwar vornehmlich cANCA mit Spezifität PR3-Ak beobachtet, jedoch können auch pANCA oder MPO-Ak nachgewiesen werden. Ebenso wird bei der Mikroskopischen Polyangiitis zwar meistens die Kombination pANCA und MPO-Ak gefunden, jedoch immer wieder auch cANCA oder PR3-Ak (siehe Tabelle 1).

Deshalb sollten auch bei klinischem Verdacht auf eine spezielle AAV **immer:**

- c- und pANCA
- PR3- und MPO-Ak

angefordert werden!



Tab. 1

|   | cANCA (%) | PR3-Ak (%) | pANCA(%) | MPO-Ak(%) |
|---|-----------|------------|----------|-----------|
| <b>GPA</b><br>Granulomatose mit Polyangiitis              | 50–90     | 69–90      | 5–25     | 8–12      |
| <b>MPA</b><br>Mikroskopische Polyangiitis                 | 5–30      | 3–6        | 40–89    | 48–86     |
| <b>EGPA</b><br>Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis | 10–20     | 9          | 20–70    | 69        |

**Tab. 1 Antikörperverteilung bei den verschiedenen Formen der AAV**

Die Zahlen belegen eindrücklich die Notwendigkeit, bei Verdacht auf eine AAV unabhängig von der Form grundsätzlich beide ANCA-Spezifitäten bzw. beide EIA anzufordern, da es in nicht unerheblichem Maße diagnostische Überschneidungen gibt. Sie zeigen ebenfalls die mittlerweile vergleichbar guten Sensitivitäten von ANCA- und EIA-Testung. Nicht darstellbar in dieser weitverbreiteten Tabellenform ist die Erfassung unterschiedlicher Patientengruppen durch EIA und IFT, so dass trotz vergleichbarer Gesamt-Sensitivität die Wichtigkeit der parallelen Anforderung von EIA und IFT regelhaft unterschätzt wird.

## Konkurrierende diagnostische Empfehlungen

**Bis 2017 galt eine internationale Konsensus-Empfehlung aus 1999** (1), die 2003 (2) bestätigt wurde.

Damals waren die EIA-Teste dem IFT in Sensitivität und Spezifität noch deutlich unterlegen, weshalb folgerichtig primär die Untersuchung der ANCA im IFT empfohlen wurde. Lediglich positive ANCA-Ergebnisse wurden mittels Testung auf PR3- und MPO-Ak im EIA weiter differenziert. Mit der Weiterentwicklung der EIA-Teste **kann diese Empfehlung für die AAV als überholt gelten**. Möglicherweise verwirrend ist, dass für die ANCA-Diagnostik im Rahmen von chronisch entzündlichen Darm- oder Pankreas-Erkrankungen unverändert die primäre Untersuchung der ANCA im IFT gilt.

Die **deutsche S1-Leitlinie aus 2017** (3) empfiehlt hingegen die parallele Testung der ANCA im IFT und der MPO-/PR3-Ak im EIA. Ziel der Empfehlung ist die **schnelle und bestmögliche Diagnostik**. Zwar weisen die neuesten Testgenerationen von EIA und IFT vergleichbare Sensitivitäten und Spezifitäten auf, jedoch erkennen EIA und IFT in bis zu 10 % andere Patienten. Nur durch die **parallele Untersuchung der beiden Testsysteme** kann die derzeit maximal mögliche Sensitivität erreicht werden. Der Wegfall der Stufendiagnostik erspart zudem Zeit – ein wichtiger Faktor, wenn der Verdacht erst spät im Verlauf aufkommt und nur durch einen schnellen Therapiebeginn ein Multiorganversagen noch zu verhindern ist.

Etwas später im Jahr **2017 wurde ein neuer internationaler Konsensus** (4) veröffentlicht, der die ausschließliche Testung von MPO-/PR3-Ak im EIA empfiehlt. Eine Indikation für die ANCA-Testung im IFT wird nur noch in Ausnahmefällen gesehen. Die Zielsetzung hier ist eher technischer Natur – es geht um eine **bessere Vergleichbarkeit der Testsysteme**. Die Empfehlung basiert auf den Ergebnissen der internationalen EUVAS-Studie (5), die eine gute Vergleichbarkeit für EIA-Teste untereinander, nicht aber für IFTs untereinander zeigte. Allerdings wurden nur zwei IFTs miteinander verglichen, von denen einer nicht nach Standardbedingungen abgearbeitet wurde. Die Gesamt-Sensitivität bleibt bei diesem Regime unverändert, da hier lediglich die diagnostische Lücke der IFTs gegen die der EIAs getauscht wird.

## FAZIT:

- Der internationale Konsensus von 1999 hat mit der Weiterentwicklung der Testsysteme seine Aktualität für die AAV-Diagnostik verloren, gilt jedoch weiterhin für die ANCA-Diagnostik bei Leber- bzw. chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.
- Der internationale Konsensus von 2017 hat mit der Empfehlung, nur noch MPO-/PR3-Ak im EIA zu untersuchen, lediglich die bessere Vergleichbarkeit der Testergebnisse im Vergleich zum alten Konsensus zum Ziel.
- Die nationale Leitlinie hingegen erreicht mit der parallelen Testung von ANCA im IFT und MPO-/PR3-Ak im EIA das Ziel einer schnellen Diagnostik mit derzeit maximaler Sensitivität. Aus medizinischer Sicht ist die Leitlinien-Empfehlung damit alternativlos.

### Leitlinien-gerechte Diagnostik (3)

- Bei klinischem Verdacht auf eine ANCA-assoziierte Vaskulitis sollte die notwendige Diagnostik einschließlich einer ANCA-Testung rasch erfolgen
- Zum **ANCA-Nachweis** soll ein **IFT, kombiniert mit** antigenspezifischen Tests auf **PR3 und MPO** (in der Regel als EIA), durchgeführt werden

## Literatur:

- (1) Savige J, Gillis D, Benson E et al. (1999) International consensus statement on testing and reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). Am J Clin Pathol 111:507–513
- (2) Savige J, Dimech W, Fritzler M et al. (2003) Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. Am J Clin Pathol 120:312–318. <https://doi.org/10.1309/WAEP-ADW0-K4LP-UHFN>
- (3) [doi.org/10.1007/s00393-017-0394-1](https://doi.org/10.1007/s00393-017-0394-1)
- (4) [www.nature.com/articles/nrrheum.2017.140](http://www.nature.com/articles/nrrheum.2017.140)
- (5) Ann Rheum Dis 2016, 0.1-7.Doe 10.1136/annrheum-dis-2016-209507

## Fazit

## Empfohlenes Anforderungsprofil

|                     | EBM     |         | GOÄ  |                |
|---------------------|---------|---------|--|----------------|
|                     | Ziffern | €       | Ziffern  | € (1,15-fach)  |
| <b>ANCA (IFT)*</b>  | 32496   | 10,10 € | 3826H2   | 19,44 €        |
|                     |         |         | bei Titerbestimmungen<br>im positiven Fall: 3853 | <b>34,19 €</b> |
| <b>PR3-Ak (EIA)</b> | 32496   | 10,10 € | 3874   | 30,16 €        |
| <b>MPO-Ak (EIA)</b> | 32496   | 10,10 € | 3873   | 30,16 €        |

\*Die EBM-Ziffer für den ANCA-IFT wird nur einmalig berechnet, unabhängig davon, ob isoliert ein p- bzw. c-ANCA oder aber beide Parameter gemeinsam angefordert wurden. Da es sich bei pANCA mit perinukleärer Fluoreszenz bzw. bei cANCA mit cytoplasmatischer Fluoreszenz lediglich um eine Beschreibung des Fluoreszenzmusters innerhalb der Granulozyten handelt, sind sie in einem gemeinsamen Untersuchungsgang zu beurteilen und folglich nur einmal abzurechnen. Durch die gemeinsame Anforderung von p- und c-ANCA entstehen folglich keine zusätzlichen Kosten!

Anders als im EBM gibt es bei der GOÄ-Bereich zwei Abrechnungsziffern, wenn im positiven Fall zur Titerbestimmung weitere Verdünnungsansätze durchgeführt werden müssen. Die erforderlichen Mehrfach-Bestimmungen werden etwas höher vergütet.

## Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen werden Sie gerne beraten.

**LADR Laborzentrum  
Baden-Baden**  
T: 07221 21 17-0

**LADR Laborzentrum  
Berlin**  
T: 030 30 11 87-0

**LADR Laborzentrum  
Braunschweig**  
T: 0531 310 76-100

**LADR Laborzentrum  
Bremen**  
T: 0421 43 07-300

**LADR Laborzentrum  
Hannover**  
T: 0511 901 36-0

**Hormonzentrum  
Münster**  
T: 0251 871 13-23

**LADR Laborzentrum  
an den Immanuel Kliniken,  
Hennigsdorf**  
T: 03302 20 60-100  
**Zweigpraxis Bernau,  
Zweigpraxis Rüdersdorf**

**LADR Laborzentrum  
Neuruppin**  
T: 03391 35 01-0

**LADR Laborzentrum  
Nord, Flintbek**  
T: 04347 90 80-100  
**Zweigpraxis Eutin**

**LADR Laborzentrum  
Nord-West, Schüttorf**  
T: 05923 98 87-100  
**Zweigpraxis Leer**  
T: 0491 454 59-0

**LADR Laborzentrum  
Paderborn**  
T: 05251 28 81 87-0

**LADR Laborzentrum  
Recklinghausen**  
T: 02361 30 00-0

**LADR Zentrallabor  
Dr. Kramer & Kollegen,  
Geesthacht**  
T: 04152 803-0

Partner des Labor-  
verbundes:  
**LIS Labor im Sommershof,  
Köln**  
T: 0221 93 55 56-0

**LADR Der Laborverbund  
Dr. Kramer & Kollegen GbR**  
Lauenburger Straße 67  
21502 Geesthacht  
T: 04152 803-0  
F: 04152 803-369  
interesse@LADR.de

Der Laborverbund dient  
ausschließlich der Präsen-  
tation unabhängiger  
LADR Einzelgesellschaften.

