

# Der Rheumapatient beim Hausarzt

## Welche Laborwerte sind sinnvoll?

Eine differenzierte und zielgerichtete Labordiagnostik ist heutzutage aus der Rheumatologie nicht mehr wegzudenken. Sie dient nicht nur dazu, eine Diagnose stellen zu können, sondern erlaubt auch, die Krankheitsaktivität und die Prognose zu beurteilen, Komplikationen frühzeitig zu erkennen und die Therapie zu steuern. Welche Aussagen dank Laborwerten in welchen Situationen möglich sind und wann deren Aussagekraft eher gering ist, wird in diesem Beitrag dargestellt.

ULRICH BONSE-GEUKING, SUSANNE SCHNEIDER UND  
MARTIN FEUCHTENBERGER

### Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine der häufigsten entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen mit einer Prävalenz von rund 1 Prozent in den westlichen Industrienationen. Sie ist gekennzeichnet durch eine chronische Synovialitis und

führt bei verzögerter Diagnosestellung oder inadäquater Behandlung zu irreparablen Gelenkschäden, frühzeitiger Berufsunfähigkeit und Pflegebedürftigkeit sowie vorzeitiger Sterblichkeit. Klinisch findet sich eine Arthritis häufig betont im Hand-/Fingerskelett in Verbindung mit Morgensteifigkeit (typischerweise für mehr als 30–60 min).

Über Jahrzehnte hinweg galt der Rheumafaktor (RF) als der wichtigste serologische Marker für die RA. Hierbei handelt es sich um Autoantikörper gegen den Fc-Teil von Immunglobulinen. Sensitivität und Spezifität liegen jeweils bei etwa 70 Prozent für die RA. Ein positiver RF findet sich in Abhängigkeit vom Alter allerdings auch bei 5 bis 15 Prozent der gesunden Normalbevölkerung, wobei mit zunehmendem Alter die Prävalenz ansteigt.

In den letzten Jahren wurde mit den Antikörpern gegen citrullinierte Peptide (Anti-Citrullinated-Peptide-Antibody, ACPA) ein mittlerweile fest etablierter und sehr nützlicher serologischer Marker für die RA eingeführt (1). Die Citrullinierung von Peptiden ist ein physiologischer Vorgang und findet sich im Rahmen des Abbaus von Eiweißstoffen wie zum Beispiel bei Entzündungen. Die Bildung von ACPA bei der RA dagegen stellt einen Bruch in der Immuntoleranz dar und ist stets pathologisch (2). ACPA besitzen eine Sensitivität vergleichbar mit der des RF, sie sind aber bezüglich der Spezifität (weit über 90% für die RA) dem RF klar überlegen. Sowohl der Nachweis von RF als auch von ACPA kann dabei der Erstmanifestation einer RA um viele Jahre vorausgehen (3, 4).

Für die Abklärung von Patienten mit (Poly-)Arthralgie beziehungsweise -Arthritis empfiehlt sich die Bestimmung von Rheumafaktor, ACPA und ANA (Immunfluoreszenz).

Nur etwa zwei Drittel der RA-Patienten sind für beide Marker positiv, das heisst RF und ACPA müssen nicht gleichzeitig nachweisbar sein. In den 2010 von der EULAR (European League Against Rheumatism) und dem ACR (American College of Rheumatology) publizierten neuen Klassifikationskriterien für die RA hat die Serologie (CRP/BSG, RF und ACPA) stark an Gewicht gewonnen (vgl. *Abbildung*) (5). Indes sind 20 bis 30 Prozent aller RA-Patienten negativ für den RF («seronegativ»), sodass ein negativer RF beziehungsweise negative ACPA eine RA nicht ausschliessen, ein allein positiver RF (v.a. niedrig titrig) diese aber auch nicht beweist!

Neben dem diagnostischen besitzen RF und ACPA auch einen prognostischen Wert. So ist das Vorliegen von ACPA insbesondere bei gleichzeitig hohem RF mit einem raschen Fortschreiten der Gelenkerstörung und nicht selten auch mit extraartikulären Manifestationen (Lungenbeteiligung etc.)

## Merksätze

- ❖ Für die Abklärung von Patienten mit (Poly-)Arthralgie beziehungsweise -Arthritis empfiehlt sich die Bestimmung von Rheumafaktor, ACPA und ANA (Immunfluoreszenz). Ein negativer RF und negative ACPA schliessen eine rheumatoide Arthritis nicht aus!
- ❖ Bei Verdacht auf eine Kollagenose empfiehlt sich die Bestimmung von ANA. Weniger die Höhe des Titers als vielmehr die Klinik in Verbindung mit positiven ANA (> 1 : 320) bestimmt hierbei die Dringlichkeit einer Überweisung.
- ❖ Bei Spondylarthritiden mit Beschwerdebeginn vor dem 45. Lebensjahr und/oder Rückenschmerzen mit entzündlichem Charakter wie Schmerzmaximum in der zweiten Nachthälfte mit Erwachen, morgendlicher Steifigkeit im Achsenskelett, Besserung bei Bewegung, gutem Ansprechen auf NSAR und alternierendem Gesässchmerz empfiehlt sich die Bestimmung von HLA-B27.
- ❖ Eine Infektion mit *Borrelia burgdorferi* als mögliche Ursache für muskuloskeletale Beschwerden wird in der Praxis häufig stark überschätzt.

**Tabelle 1:**  
**Übersicht Kollagenosen und Spondylarthritiden**

Kollagenosen	Spondylarthritiden
❖ systematischer Lupus erythematoses (SLE)	❖ axiale Spondylarthritis Spondylitis ankylosans (M. Bechterew)
❖ Sjögren-Syndrom	❖ reaktive Arthritis
❖ progressiv-systemische Sklerose (Sklerodermie)	❖ Psoriasisarthritis
❖ Poly-/Dermatomyositis	❖ enteropathieassoziierte Spondylarthritis
❖ Mischkollagenose (Sharp-Syndrom)	❖ undifferenzierte Spondylarthritis

vergesellschaftet. Positivität für RF und/oder ACPA steht also für einen aggressiven Verlauf der RA (6, 7). Bei RF > 400 IU/ml empfiehlt sich zusätzlich die gezielte Testung auf Kryoglobuline.

**Kollagenosen**

Bei den Kollagenosen steht häufig der Befall parenchymatöser Organe neben einer häufig zeitgleich bestehenden Gelenkbeteiligung im Vordergrund (Tabelle 1). Typischerweise sind Antikörper gegenüber nukleären, nicht gewebespezifischen Antigenen (ANA) nachweisbar (8). Die Angabe der Höhe von ANA erfolgt in Form von Verdünnungsstufen, sogenannten Titern (z.B. 1:80 [niedrig] oder 1:1240 [hoch]). Dabei gibt das Fluoreszenzmuster bereits erste Hinweise auf das erkannte Zielantigen im Kern. Im nächsten Schritt erfolgt

die exakte Bestimmung des gebundenen Zielantigens mittels ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay).

Bei Verdacht auf eine Kollagenose empfiehlt sich die Bestimmung von ANA. Ein negativer Befund schließt einen arzneimittelinduzierten oder systemischen Lupus erythematoses, eine progressiv systemische Sklerose (Sklerodermie) oder eine Mischkollagenose (Sharp-Syndrom) weitgehend aus.

Die Bezeichnung der Antikörper leitet sich ab vom Namen der Zielstruktur (z.B. CENP: centromeres Protein), der Krankheitsbezeichnung (Scl-70: Sklerodermie) oder dem Namen des Patienten, bei dem die Antikörper erstmals nachgewiesen wurden (Sm: Smith). ANA finden sich sehr häufig beim systemischen Lupus erythematoses (SLE), der progressiv-systemischen Sklerose (PSS, früher Sklerodermie), der Mischkollagenose und dem arzneimittelinduzierten Lupus. Bei fehlendem Nachweis von ANA ist eine der genannten Erkrankungen sehr wenig wahrscheinlich. Bei der Dermato-/Polyomyositis dagegen finden sich ANA nur bei 50 bis 60 Prozent der Patienten. ANA können nicht nur bei den Kollagenosen, sondern auch bei der Autoimmunhepatitis, passager bei Infektionskrankheiten (z.B. Mykoplasmeninfektionen) oder bei der Einnahme bestimmter Medikamente nachgewiesen werden.

Bezüglich der Entzündungsaktivität findet sich nicht selten eine vergleichsweise ausgeprägte Beschleunigung der BSG bei relativ blandem CRP. Deshalb empfiehlt sich die Durchführung beider Tests. Beim SLE kommt es aufgrund einer Ablagerung von Antigen-Antikörperkomplexen zu einer Aktivierung des Komplementsystems mit Abfall von Komplementfaktoren. Speziell eine Erniedrigung des C3 spricht für eine Aktivität des SLE.

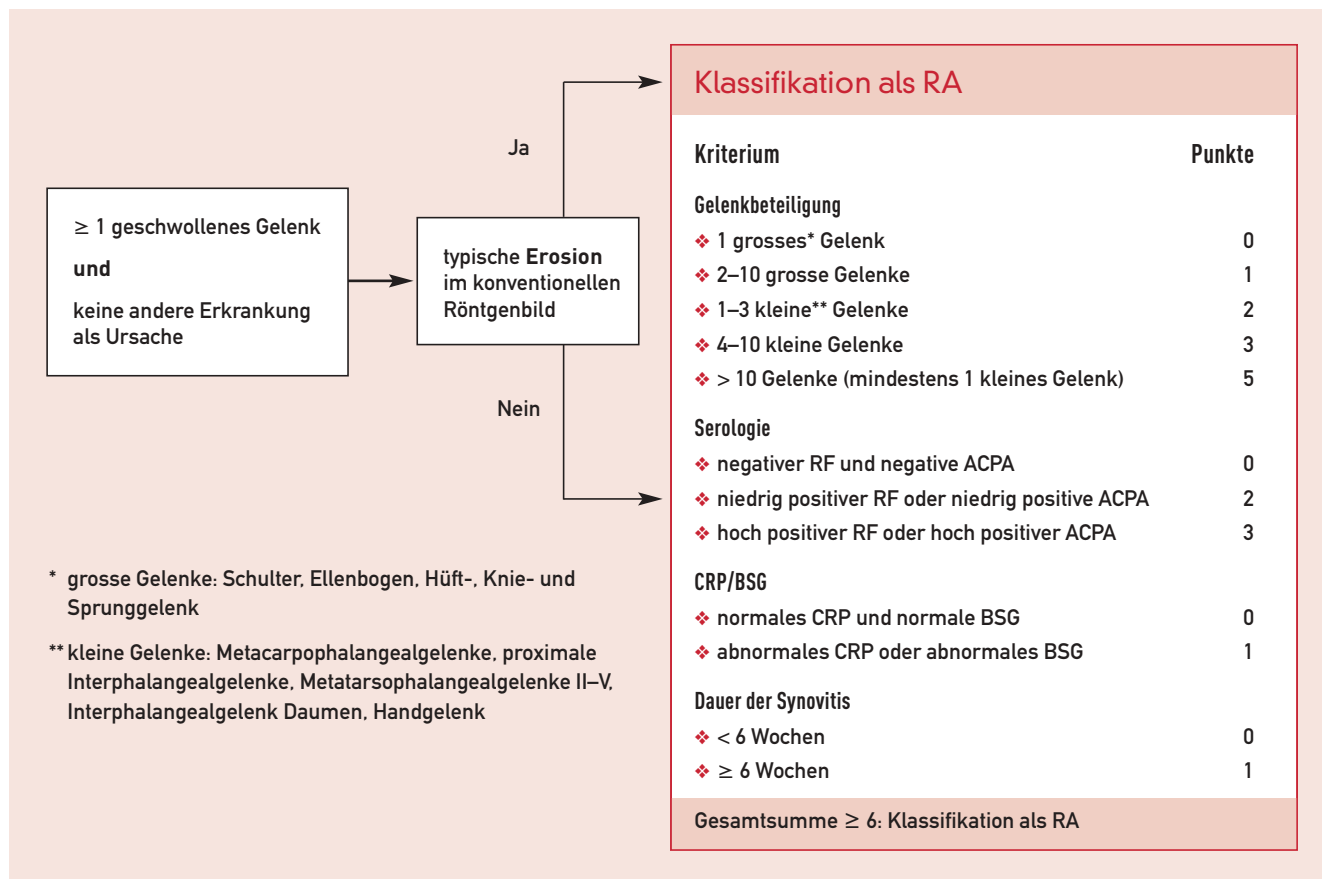


Abbildung: ACR- und EULAR-Klassifikationskriterien 2010 der rheumatoiden Arthritis.

Der Nachweis eines spezifischen Autoantikörpers gibt nicht nur Hinweise auf die zugrunde liegende Erkrankung (Tabelle 2), sondern häufig auch auf eine spezifische Organbeteiligung im Verlauf der Erkrankung (Tabelle 3). Darüber hinaus lässt der Nachweis bestimmter Autoantikörper einen Rückschluss auf die Ätiologie zu. So weisen Antikörper gegen Histone oder Einzelstrang-DNA auf einen medikamentös verursachten SLE hin. In dieser Situation wird man als Konsequenz auf entsprechende Risikomedikamente prüfen.

Titer ab 1:320 mit spezifischem Fluoreszenzmuster und/oder Nachweis eines definierten Autoantigens im ENA-Test (Tabelle 2) bedürfen einer fachrheumatologischen Abklärung. Weniger die Höhe des Titers als vielmehr die Klinik in Verbindung mit positiven ANA (> 1:320) bestimmt hierbei die Dringlichkeit der Vorstellung (Beispiel: ANA: 1:320, dsDNA-AK 108 IU/ml, nephritisches Sediment = Notfall!).

Wie bereits erwähnt, muss in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Kollagenose eine spezifische Organdiagnostik erfolgen. Hier sei zum Beispiel an die Kreatinkinase (CK) bei der Polymyositis erinnert (diagnostisch abzugrenzen von der Polymyalgia rheumatica, bei der sich keine Erhöhung der CK findet) und natürlich an das Kreatinin, die glomeruläre Filtrationsrate, das Urinsediment und die Proteinurie. Im Urinsediment gilt neben Zylindern der Nachweis von Akanthozyten (aufgrund der glomerulären Passage in charakteristischer Weise deformierte Erythrozyten) als hochspezifisch für einen glomerulären Ursprung der Erythrozyturie zum Beispiel im Rahmen einer Glomerulonephritis (sogenanntes «aktives Sediment»).

**Spondylarthritis**

Bei den Spondylarthritis (Tabelle 1) unterscheidet man eine axiale (Befall von Iliosakralgelenken, Wirbelsäule) und eine periphere Verlaufsform (Befall peripherer Gelenke) (9, 10). Speziell bei der axialen Spondylarthritis spielen genetische Parameter in der Routinediagnostik eine wichtige Rolle. So findet sich das HLA-B27 (Human Leucocyte Antigen) bei über 90 Prozent aller Patienten mit einer Spondylitis ankylosans (M. Bechterew) und bei 40 bis 70 Prozent aller Patienten mit einer reaktiven Arthritis. Auch bei der Psoriasis-

arthritis ist das HLA-B27 mit einer entzündlichen Wirbelsäulenmanifestation assoziiert.

Insbesondere bei Beschwerdebeginn vor dem 45. Lebensjahr und/oder Rückenschmerzen mit entzündlichem Charakter wie Schmerzmaximum in der zweiten Nachthälfte mit Erwachen, morgendlicher Steifigkeit im Achsenskelett, Besserung bei Bewegung, gutem Ansprechen auf NSAR und alternierendem Gesässschmerz empfiehlt sich die Bestimmung von HLA-B27.

Das HLA-B27 findet sich bei lediglich 6 Prozent der gesunden Normalbevölkerung. Da es sich beim HLA-B27 um einen genetisch fixierten Marker handelt, ist eine Verlaufskontrolle nicht sinnvoll.

**Infektassoziierte Arthritisformen**

Die Häufigkeit der Borreliose wird als Ursache für auf den Bewegungsapparat bezogene Beschwerden gemeinhin überschätzt. Das liegt besonders daran, dass je nach regionalem Durchseuchungsgrad der Zeckenpopulationen mit Borrelien und Exposition der Wirte 5 bis 35 Prozent der gesunden Normalbevölkerung Antikörper gegenüber Borreliantigenen aufweisen. Die Veranlassung einer serologischen Diagnostik setzt deshalb stets eine für eine Borrelieninfektion spezifische Klinik (z.B. Acrodermatitis chronica atrophicans, Meningoradikuloneuritis, Lyme-Arthritis) voraus (11, 12). Erst dann empfiehlt sich ein ELISA als Suchtest, dem gegebenenfalls ein spezifischerer Immunoblot folgt. Bei einer behandlungspflichtigen Borreliose finden sich typischerweise neben der klassischen Klinik sehr hohe Titer gegenüber zahlreichen Borreliantigenen. Eine positive Borrelienserologie für IgG beweist nicht das Vorliegen einer (behandlungspflichtigen) Borreliose, sondern belegt lediglich, dass ein Erregerkontakt stattgefunden hat. Arthralgie, Myalgie oder «chronic fatigue» gelten nicht als Falldefinition und rechtfertigen alleine folglich keine Borrelienserologie (oder gar Therapie). Zudem ist in der Regel keine Verlaufskontrolle der Borrelienserologie nach einer Antibiose erforderlich. Die Persistenz von IgM (häufig gegen ospC) bedeutet nicht zwingend auch Persistenz von Borrelien (Dauerformen wurden bisher nur in vitro beschrieben).

Tabelle 2:

**Nachweis verschiedener Autoantikörper bei Kollagenosen**

	SLE	Mischkollagenose	Progressiv-systemische Sklerose	Dermato-/Polymyositis	Sjögren-Syndrom
ANA	+++	+++	+++	+	+++
dsDNA	+++	++	-	-	-
SM*	++	+	-	-	-
U1RNP*	+	+++	+	+	-
Rib. P	++	-	-	-	-
SS-A*	++	+	+	-	+++
SS-B*	++	+	+	-	+++
Scl-70*	-	-	+++	-	-
Zentromer*	-	-	+++	-	-
Jo-1*	-	-	-	++	-
Cardiolipin	+++	+	+	-	+

\*ENA-Antikörper (gegen extrahierbare nukleäre Antigene) nach (13)

Tabelle 3:

**Organmanifestationen und Ätiologie in Abhängigkeit vom Autoantikörperprofil bei SLE**

dsDNA	bei hohem Titer Hinweis auf Nierenbeteiligung
P (ribosomale Proteine)	ZNS-Lupus (Psychose, Depression ...), Nierenbeteiligung
Cardiolipin	Thrombosen, Aborte, Thrombozytopenie (Antiphospholipidsyndrom)
Sm (Spliceosom-Protein-Komponenten)	ZNS-, Nierenbeteiligung
Histon und ssDNA-AK	medikamentös-induzierter SLE
G-CSF	Neutropenie
mRNP (Ribonukleoprotein)	Myositis, Raynaud
SS-A (Ro, zytoplasmatisches Glykoprotein)	Sjögren-Syndrom, Fotosensitivität, neonatales Lupussyndrom mit AV-Blockierung, subakuter kutaner LE
SS-B (La, zytoplasmatisches RNA-Protein)	Sjögren-Syndrom

Neben Bakterien können auch Viren eine infekassozierte Arthritis auslösen. Hier sei an Parvovirus B19 erinnert, das sowohl im Kindes- wie auch im Erwachsenenalter Arthritiden auslösen kann. Im Erwachsenenalter fehlt allerdings im Gegensatz zum Kindesalter häufig das Erythema infectiosum. Aufgrund des myelotropen Charakters besteht nicht selten gleichzeitig eine Anämie.

Bakterielle Erreger von gastrointestinalen oder urogenitalen Infektionen können zu sogenannten reaktiven Arthritiden im Anschluss an eine Infektion führen. Bei gastrointestinalen Infektionen ist in erster Linie an Salmonellen, Campylobacter, Yersinien und Shigellen zu denken. Bei entsprechender Klinik empfiehlt sich primär der Direktnachweis des Erregers aus dem Stuhl. Bei bereits abgeklungenen Diarrhöen ist der Versuch des Direktnachweises nur noch wenig Erfolg versprechend.

Ein weiterer wichtiger Auslöser einer reaktiven Arthritis ist Chlamydia trachomatis. Hier gilt als diagnostischer Standard der Nachweis von Chlamydien-DNA in der ersten Portion des Morgenurins an drei aufeinanderfolgenden Tagen.

**Vaskulitis**

Vaskulitiden können primär oder sekundär im Rahmen anderer Grunderkrankungen, zum Beispiel im Rahmen eines SLE, einer Hepatitis B/C oder einer rheumatoiden Arthritis, auftreten. Labortechnisch fällt zunächst eine unspezifische humorale Entzündungsaktivität auf. Primäre Vaskulitiden sind zum Teil durch spezifische Autoantikörper gekennzeichnet. So finden sich etwa bei den sogenannten ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden Autoantikörper gegen Antigene neutrophiler Granulozyten. Die wichtigsten Zielantigene sind dabei die Proteinase 3 und die Myeloperoxidase. Die cANCA (zytoplasmatisches Fluoreszenzmuster) findet sich bei über 85 Prozent aller Patienten mit M. Wegener (Granulomatose mit Polyangiitis, GPA), die pANCA

(perinukleäres Fluoreszenzmuster) in 45 Prozent der Fälle von Churg-Strauss-Vaskulitis (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, EGPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA). Für die übrigen primären Vaskulitiden sind keine typischen Autoantikörper bekannt.

Grundsätzlich gilt, dass bei Verdacht auf eine systemische Vaskulitis angesichts des unter Umständen vital-bedrohlichen Verlaufs umgehend mit einer rheumatologischen Einrichtung Kontakt aufgenommen werden sollte. Dort sollte dann auch die spezifische und mitunter aufwendige (z.B. Kryoglobuline) immunologische Diagnostik zeitnah erfolgen. ❖

Ulrich Bonse-Geuking  
Susanne Schneider

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Martin Feuchtenberger  
Rheumatologie und Klinische Immunologie  
Kreiskliniken Altötting-Burghausen  
Krankenhausstrasse 1  
D-84489 Burghausen

Interessenkonflikte: keine deklariert

Literatur:

- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S: Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146 (11): 797-808.
- Vossenaar ER, Smeets TJ, Kraan MC, Raats JM, van Venrooij WJ, Tak PP: The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (11): 3485-3494.
- Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij WJ: Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (10): 2741-2749.
- Bizzaro N, Tozzoli R, Shoenfeld Y: Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheum* 2007; 56 (6): 1736-1744.
- Atetaha D, Neogi T, Silman AJ et al.: 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62: 2569-2581.
- Smolen JS et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (6): 964-975.
- Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW: How to Diagnose Rheumatoid Arthritis Early. A Prediction Model for Persistent (Erosive) Arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (2): 357-365.
- Lyons R, Narain S, Nichols C, Satoh M, Reeves WH: Effective use of autoantibody tests in the diagnosis of systemic autoimmune disease. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050: 217-228.
- Sieper J et al.: The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(Suppl 2): ii1-44.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sørensen IJ, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J: The Assessment of Spondylo-Arthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (1): 25-31.
- Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F: Lyme borreliosis. *Lancet* 2012; 379 (9814): 461-473.
- Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, Kristoferitsch W, O'Connell S, Ornstein K, Strle F, Gray J: Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (1): 69-79.
- Burmester GR, A. Pezzuto A: Taschenatlas der Immunologie – Grundlagen, Labor, Klinik Thieme Verlag, Stuttgart 1998.