

Das Praxislabor ist eine kostengünstige und patientenfreundliche Methode, um rasch und zuverlässig die richtige Diagnose zu stellen. Wird das Praxislabor behindert oder gar eliminiert, fördert dies die Kostenzunahme im Gesundheitswesen und schädigt die medizinische Grundversorgung. DoXMedical setzt sich mit allen Mitteln für das Fortbestehen des Praxislabors ein. Doch sind wir alle auch auf die Zusammenarbeit mit dem spezialisierten Grosslabor angewiesen,

das uns bei komplexeren Krankheitsbildern weiterhilft und eine exakte Diagnose ermöglicht. Weiter ist es für uns Praktiker wichtig, regelmässig über den aktuellen Stand der Labordiagnostik orientiert zu werden.

Wir danken dem Labor Dr. Güntert in Luzern für das Sponsoring dieser Beiträge, die von Frau Dr. Simone Schulze, einer ausgewiesenen Fachärztin für Labormedizin, redigiert werden.

Antikörper gegen zyklisches citrulliniertes Peptid (CCP)

Ein spezifischer Parameter in der Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung. Etwa 1 Prozent der Weltbevölkerung sind davon betroffen. Der bei Verdacht auf RA am häufigsten durchgeführte serologische Test war bislang die Bestimmung der Rheumafaktoren (RF). RF sind zwar sehr sensitiv, aber nur wenig spezifisch für die RA. Mit dem Anti-CCP-Antikörper konnte dagegen ein hochspezifischer Marker (bis zu 99%) für die RA in die Routine eingeführt werden. Zudem werden Antikörper gegen CCP sehr früh im Verlauf der Erkrankung beobachtet und haben einen hohen prognostischen Wert. Damit werden neue Perspektiven einer frühzeitigen, effektiven Therapie eröffnet.

Simone Schulze



Abbildung 1: Ulnare Deviation der Finger bei rheumatoider Arthritis

(Picture kindly provided by Prof. Alan Tyndall from Basel University)

Die rheumatoide Arthritis (RA), oft auch primär chronische Polyarthritis (PCP) genannt, ist eine der häufigsten Autoim-

funktionelle Gelenkschäden mit Einschränkungen der Lebensqualität, frühzeitiger Erwerbsunfähigkeit und erhöhter

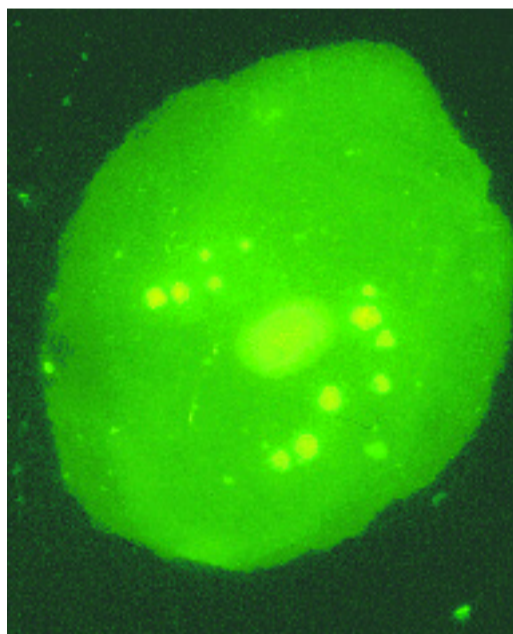
Mortalität. Da die RA wegen der schweren bleibenden Schäden möglichst früh und individuell therapiert werden soll, ist es wünschenswert, die Patienten möglichst früh zu diagnostizieren, um die Progredienz und Folgeerscheinungen der RA günstig zu beeinflussen. Derzeit basiert die Diagnose der RA auf den revidierten Kriterien der American College of Rheumatology (ACR) von 1987. Die ACR-Kriterien berücksichtigen folgende Aspekte:

1. Morgensteifigkeit der Gelenke über eine Stunde andauernd und über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen
2. Arthritis in drei oder mehr Gelenkregionen über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen
3. Arthritis in den Finger- und Handgelenken über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen
4. Beidseitige Entzündung von Gelenken (symmetrische Arthritis) über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen
5. Auftreten von Rheumaknoten
6. Serologischer Rheumafaktor-Nachweis im Blut
7. Typische Röntgenveränderungen (gelenknahe Osteoporose und/oder Erosionen an den betroffenen Gelenken).

munerkrankungen. Das bedeutet, dass ähnlich wie bei den Kollagenosen pathologische Autoimmunprozesse als krankheitsauslösend betrachtet werden. Die RA manifestiert sich typischerweise als Entzündung der Synovialmembran, die zu schmerzhaften Schwellungen der Gelenke und zu Gelenksteife führt. Extraartikuläre Organmanifestationen betreffen insbesondere Herz, Lunge, Leber, Nieren, Augen und Blutgefässe. Weltweit sind etwa 0,5 bis 1 Prozent der Bevölkerung betroffen; Frauen dreimal häufiger als Männer. Die RA ist damit aufgrund ihrer Häufigkeit, ihres chronischen Verlaufs und der Progression von grosser individueller und sozialer Bedeutung. Ein grosser Teil der Betroffenen entwickelt progrediente strukturelle und/oder

Abbildung 2: Perimukleärer Faktor (APF) in bukkalen Schleimhautzellen

(Picture kindly provided by Dr. Dr. Pierre Youinou, Centre Hospitalier Régional et Universitaire, Brest, Cedex, France)



Autoantikörper identifiziert worden, die spezifischer für die Diagnose der RA sind.

Rheumafaktor (RF)

Der bei Verdacht auf eine RA am häufigsten durchgeführte serologische Test war bislang die Bestimmung der Rheumafaktoren (RF). Dabei handelt es sich um Antikörper, vorwiegend der Klasse IgM, aber auch IgG und/oder IgA, die mit dem Fc-Fragment von IgG reagieren und im Serum von 60 bis 80 Prozent der RA-Patienten auftreten. RF sind zwar sehr sensitiv, aber nur wenig spezifisch für die RA, da sie auch bei gesunden Personen, bei Patienten mit verschiedenen Infektionen oder mit anderen Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel systemischem Lupus Erythematoses, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie und so weiter auftreten können. Trotz seiner niedrigen Spezifität wird der Rheumafaktor häufig in der Diagnostik verwendet. Darauf deutet auch die Klassifizierung der RA in «seronegativ» und «seropositiv» hin. Allerdings liegt die Prävalenz der RF im Frühstadium der RA bei nur 40 bis 50 Prozent, was vor allem hinsichtlich der Differenzialdiagnose gegenüber seronegativen Spondylarthropathien oder der Arthritis psoriatica ein Problem darstellt.

Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide (anti-CCP)

Neben den Rheumafaktoren finden sich im Blut von Patienten mit einer RA häufig andere krankheitstypische Antikörper. Von Bedeutung sind Autoantikörper gegen das Protein Filaggrin, das ausschliesslich in Epithelzellen exprimiert

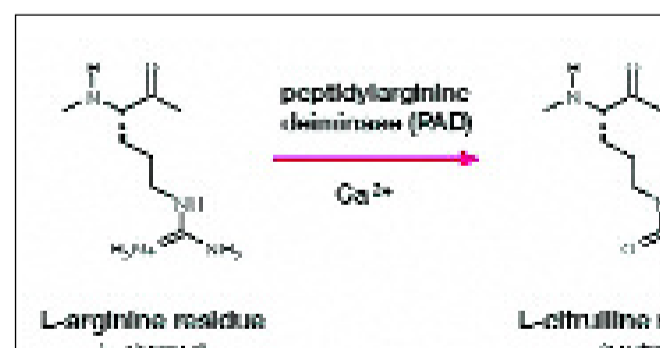


Abbildung 3: Deiminyerung von Arginin: Bei der Generierung von RA-relevanten Epitopen wird Arginin durch die Peptidylarginin-Deiminase in Citrullin umgewandelt.

(Picture kindly provided by Abbott AG; Broschüre, AK2203/uk AxSYM Anti-CCP)

Tabelle:

Autoantikörper bei der RA

	Sensitivität für RA	Spezifität für RA	Bedeutung
CCP	68–85%	88–99%	Spezifische Marker der RA; auch bei RF-negativen Patienten, präsymptomatisch nachweisbar, prognostisch wertvoll
RF	70–80%	81% Auch bei vielen anderen Autoimmunerkrankungen, Infekten und Gesunden	ACR-Kriterium

Antikörper gegen zyklisches citrulliniertes Peptid (CCP)

wird und dort strukturbildende Funktionen (Vernetzung von Zytokeratin-Filamenten) hat. Diese werden als Filaggrin/Keratohyalin-Antikörper (AKA, AFA) oder als perinukleärer Faktor (APF) bezeichnet (Abbildung 2).

Neuere Forschungen haben gezeigt, dass die Spezifität dieser Autoantikörper für die RA durch die Generierung von Citrullin-enthaltenden Epitopen bedingt ist, das heisst, die seltene Aminosäure Citrullin ist ein wesentlicher Bestandteil der antigenen Epitope. Die Aminosäure Citrullin entsteht durch enzymatische Deiminierung von Arginin und stellt somit eine posttranslationale Modifikation dar (Abbildung 3), welche vom Immunsystem als fremd erkannt wird. Dies führte zur Entwicklung des vollsynthetisch hergestellten zyklisch citrullinierten Peptids, welches in allen derzeit im Markt befindlichen ELISAs zum Einsatz kommt. Daher werden die gemessenen Autoantikörper auch als Anti-CCP-Antikörper bezeichnet, abgeleitet von «cyclic citrullinated peptide».

Es konnte schnell gezeigt werden, dass die Anti-CCP-Antikörper hinsichtlich Spezifität den Rheumafaktoren (RF) weit überlegen sind. Studienabhängig wurden Spezifitäten für die RA zwischen 88 und > 99 Prozent bei Sensitivitäten von 65 bis

85 Prozent ermittelt. Auto-AK gegen CCP sind auch in etwa einem Drittel aller RF-negativen Patienten mit einer RA zu finden. Eine weitere Besonderheit ist auch das sehr frühe Auftreten, schon viele Jahre vor der Erstdiagnose der Erkrankung und auch vor dem Auftreten klinischer Symptome. Damit werden ganz neue Perspektiven einer frühzeitigen effektiven Therapie eröffnet.

Weiterhin sind die Anti-CCP-Antikörper prognostisch relevant. Patienten mit Anti-CCP-Antikörpern entwickeln signifikant mehr radiologisch nachweisbare Gelenkschäden als anti-CCP-negative Patienten. Das heisst, dass neben anderen Parametern wie einer initial hohen Krankheitsaktivität und Funktionseinschränkung, frühen erosiven Veränderungen und dem Nachweis des HLA-DR4 Shared Epitope sich die Anti-CCP-Antikörper als wesentliche Kriterien einer ungünstigen Prognose herausgestellt haben. Im Gegensatz zum RF sind Anti-CCP-Antikörper auch nur selten bei anderen Arthritiden, Kollagenosen oder anderen Erkrankungen zu finden (Tabelle).

Zusammenfassung und Empfehlung für die Diagnostik

Auch wenn die Auto-AK gegen CCP noch

nicht in die Klassifikationskriterien der RA aufgenommen wurden, sollten sie zum Screening bei Verdacht auf eine RA in jedem Fall bestimmt werden. Selbst bei bereits vorliegender Positivität für RF ist die Bestimmung von Anti-CCP-Antikörpern zu empfehlen, da die Kombination beider Autoantikörper absolut spezifisch für die RA ist und somit die individuelle Therapieentscheidung in der Frühform der RA erleichtert. Etwa 30 bis 40 Prozent aller Rheumafaktor-negativen RA-Patienten sind für CCP-Antikörper positiv. Umgekehrt wird ein Teil der anti-CCP-negativen Patienten mittels Nachweis der RF erfasst. Die künftige Entwicklung könnte in Richtung Multiparametertests gehen, in dem mehrere Autoantikörper gleichzeitig gemessen werden. Das Ziel ist, Kombinationen zu definieren, die eine deutlich höhere Spezifität für die RA haben als Einzelbestimmungen. ♦

Dr. med. Simone Schulze
 Fachärztin für Laboratoriumsmedizin
 Labor Dr. Güntert
 Alpenquai 14
 6002 Luzern
 E-Mail: ssschulze@laborguentert.ch

Literatur:

- Bizzaro N. et al.: Diagnostic Accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin. Chem.* 47: 6, 1089–1093 (2001).
- Schellenkes G. et al.: The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 43: 155–163 (2000).
- Baeten D. et al.: Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum* 44: 2255–2262 (2001).
- Wener MH.: Rheumatoid Factors. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*, NR Rose et al., American Society of Microbiology Press, 961–972 (2002).
- Nienhuis RL., Mandema E.: A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; perinuklear factor. *Ann Rheum Dis.* 23: 302–5 (1964).
- Nowak UM., Newkirk MM.: Rheumatoid factors: good or bad for you? *Int Arch Immunol* 138, 180–188 (2005).
- Rantapää-Dahlqvist S., de Jong BAW., 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* 48, 2744–2749 (2003).
- Ates A., Karaaslan Y., Aksaray S.: Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clin Rheumatol* May 3 (2006).