

## Autoantikörper gegen citrullinierte Antigene (ACPA) - serologische Marker zur Früherkennung und Diagnosesicherung der Rheumatoiden Arthritis

### Einleitung

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einer Prävalenz von ca. 1 % in den westlichen Industrienationen die häufigste chronisch-entzündliche rheumatische Erkrankung. Dabei sind Frauen dreimal häufiger betroffen als Männer. Die RA zählt neben den Kollagenosen zu den systemischen Autoimmunerkrankungen und ist durch eine progrediente und irreversible Gelenkdestruktion charakterisiert. Daneben können zahlreiche andere Organe wie Herz, Gefäße, Lunge, Nerven u. a. betroffen sein, die den systemischen Charakter der Erkrankung verdeutlichen. Eine unbehandelte RA kann somit zu schweren Schäden und erhöhter Morbidität und Mortalität führen. Nur die frühe und sichere Diagnose und eine rechtzeitige, geeignete Therapie können den Prozess der Gelenkzerstörung verzögern oder sogar stoppen.



**Abb.1** Die RA beginnt üblicherweise mit schmerzhaften Schwellungen verschiedener Gelenke. Mit am häufigsten betroffen sind die kleinen Gelenke der Hände, vor allem die Fingergrund- und -mittelgelenke.

### Bedeutung der serologischen Diagnostik

Eine ganz wesentliche Bedeutung bei der Diagnosestellung der frühen RA hat die serologische Antikörperdiagnostik, die auch Bestandteil der aktuellen internationalen Klassifikationskriterien ist. Dazu zählen die Rheumafaktoren (RF) und die Autoantikörper (AAk) gegen citrullinierte Proteine/Peptide (ACPA), mit deren Hilfe die RA in vier von fünf Fällen frühzeitig eindeutig identifiziert werden kann. Die Bedeutung der RF-Bestimmung wurde bereits in der Diagnostik-Info 224 dargestellt.

**ACPA gelten als hochspezifische und prognostische Marker der Rheumatoiden Arthritis.**

Aufgrund der geringen Spezifität der Rheumafaktoren reichen diese als Differenzierungshilfe zwischen RA und anderen Erkrankungen nicht aus. Die Spezifität der ACPA für eine

RA (95 - 99 %) übertrifft die der Rheumafaktoren bei Weitem. Die bekanntesten und auch am besten untersuchten ACPA sind die Antikörper gegen CCP (cyclische citrullinierte Peptide) und MCV (mutiertes citrulliniertes Vimentin). Die Citrullinierung ist eine posttranslationale Modifikation von Proteinen durch Umwandlung der Aminosäure Arginin in Citrullin. Sie stellt eigentlich einen physiologischen Prozess dar und spielt u.a. bei der Keratinisierung der Haut oder bei Vorgängen der Apoptose (programmierter Zelltod) eine Rolle. Bei Patienten mit RA richten sich die ACPA gegen citrullinierte Proteine, die von befallenen Gelenkschleimhäuten exprimiert werden und führen dadurch zu einer chronischen Gelenkentzündung mit Knorpel- und Knochenzerstörung.

#### • CCP-Autoantikörper

CCP-AAk als diagnostische Marker einer RA weisen eine Spezifität von ca. 98 % und eine Sensitivität von ca. 80 % auf. CCP-AAk sind auch in bis zu 60 % bei einer RF-negativen RA nachweisbar. Umgekehrt sind bei 15-20 % der RA-Patienten nur RF nachweisbar. CCP-AAk sind bei Kollagenosen und anderen Arthropathien nur selten zu finden und gelten als frühe Marker-Antikörper, da sie der Erkrankung um Jahre (bis zu 10 Jahre) vorausgehen können. Weiterhin besitzen CCP-AAk eine prognostische Bedeutung für die Entwicklung einer erosiven RA, das heißt, bei solchen Patienten ist ein deutlich aggressiverer Verlauf mit mehr Gelenkzerstörung zu erwarten.

**Achtung:** CCP-AAk korrelieren nicht eindeutig mit der Krankheitsaktivität der RA, so dass sie als Verlaufsparemeter nicht geeignet sind.

#### • MCV-Autoantikörper

MCV-AAk haben eine ähnliche diagnostische Bedeutung wie die CCP-AAk, erweitern jedoch das diagnostische Spektrum. So besitzen MCV-AAk gegenüber den CCP-AAk bei gleicher Spezifität (95 % versus 96 % in Bezug auf Blutspender) eine höhere Sensitivität insbesondere bei einer frühen RA (71 % versus 58 %). Besonders bedeutsam erscheinen jedoch die Studien skandinavischer Arbeitsgruppen, die eine signifikante Korrelation der MCV-AAk-Titer mit dem Schweregrad der RA sowie der Krankheitsaktivität (DAS28-disease activity score) zeigen konnten. Des Weiteren wiesen Patienten mit einer aktiven RA signifikant höhere MCV-AAk-Titer auf als Patienten mit einer milden RA. Hingegen waren die CCP-AAk in beiden Gruppen nahezu identisch.

Nicht zuletzt aufgrund der höheren Sensitivität, aber auch der Erfassung unterschiedlicher Autoantigene, sind nicht in allen Fällen MCV- und CCP-AAk gleichzeitig nachweisbar. Patienten mit positiven MCV-AAk und negativen CCP-AAk zeigen einen aggressiveren Verlauf als jene, bei denen beide Autoantikörper negativ sind.

**Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 (0)30 770 01-220.**

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht		
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich	
<b>Rheumafaktor Klasse IgA, IgM i.S.</b>				
Rheumafaktor Klasse IgM i.S.	0,3	IU/ml	< 20,0	
Rheumafaktor Klasse IgA i.S.	6,2	IU/ml	< 20,0	
CCP-AAk (Cycl. Citrull. Peptid) i.S.	<b>8,46</b>	Ratio	< 1,00	
MCV-AAk i.S. (ELISA)	<b>983</b>	U/ml	< 20	
Interpretation				
CCP- und MCV-AAk gelten als frühe diagnostische Marker der Rheumatoiden Arthritis (RA) mit einer Spezifität von ca. 97 %. Gleichzeitig gelten sie als prognostischer Marker bezüglich der Entwicklung einer erosiven RA. CCP-AAk sind nicht zur Verlaufskontrolle geeignet, da eine Positivität im Krankheitsfall bestehen bleibt, MCV-AAk dagegen korrelieren oft mit der Krankheitsaktivität und können somit zur Verlaufskontrolle herangezogen werden.				

Abb. 2 Musterbefund

### Indikation

- Verdacht auf Rheumatoide Arthritis (RA)
- Diagnostik der RA im Frühstadium
- Differentialdiagnostik von Kollagenosen mit
- Begleitarthritiden
- Prognose der Gelenkerstörung

### Material

1 ml Serum oder Vollblut  
Der Transport ins Labor ist nicht zeitkritisch und kann per Postversand erfolgen.

### Abrechnung

Eine Abrechnung ist bei gegebener Indikation im kassen- und privatärztlichen Bereich gegeben. Bei RA unter immunsuppressiver oder immunmodulierender Langzeit-Basistherapie sind die Laborleistungen nach Abschnitt 32.2 budgetbefreit nach Ziffer 32023.

Laut aktuellem EBM können CCP-AAk nur einmal im Krankheitsfall auf Kosten der Gesetzlichen Krankenkasse analysiert werden, wobei der Krankheitsfall das aktuelle und die drei nachfolgenden Quartale umfasst.

### Sie wollen sich einen Vortrag dazu ansehen?

Zu diesem Thema steht Ihnen in unserem Videoarchiv ein Übersichtsvortrag zur Verfügung. Der Zugang ist ohne Anmeldung und kostenfrei möglich.

**inflammatioTHEK** [www.inflammatio.de](http://www.inflammatio.de)

### Literatur

- Dejaco C, Klotz W, Larcher H, Duftner C, Schirmer M, Herold M: Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R119
- Bang H, Egerer K, Gauliard A et al.: Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2503–11
- Soós L, Szekanez Z, Szabo Z et al.: Clinical evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin by ELISA in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 1658–63
- Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC et al.: Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 36–45
- Conrad C, Schöbner W, Hiepe F: Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen. Pabst Science Publishers. 2012