

## Serologische Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis – Möglichkeiten der Früherkennung und Differenzierung

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einer Prävalenz von ca. 0,6-1 % und einer Inzidenz von ca. 30 pro 100.000 Einwohner die häufigste chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung mit Altersgipfel um das 50. Lebensjahr, wobei Frauen etwa drei- bis viermal häufiger betroffen sind. Als systemische Erkrankung geht die RA mit progredienter Gelenkdestruktion und -deformität einher (s. Abb. 1).



Abb. 1

Je nach Schweregrad können extraartikuläre Manifestationen mit Befall der Haut, Gefäße und innerer Organe auftreten. Die RA führt somit – unzureichend behandelt – im Langzeitverlauf in der Regel zu einer signifikanten Verminderung der Lebensqualität, verbunden mit einem Ansteigen der Morbidität und Mortalität der Patienten. Eine frühzeitige Diagnose und geeignete Therapie der RA ist daher von entscheidender Bedeutung für die Prognose.

Die serologische Antikörperdiagnostik ist von zunehmender Bedeutung in der Früherkennung und Differenzierung der Rheumatoiden Arthritis und spielt eine wesentliche Rolle bei den Klassifikationskriterien (s. Tab. 2). Autoantikörper treten im Krankheitsverlauf oft frühzeitig, zum Teil bei noch asymptomatischen Patienten auf. Der Rheumafaktor (RF) ist hierbei der bekannteste diagnostische Marker bei der RA. Der IgA-RF korreliert mit einem erosiven Verlauf der Erkrankung; er ist jedoch nur mit einer Sensitivität von 44% nachweisbar. Der

IgM-RF ist der klassische Autoantikörper und ist mit einer Sensitivität von 60-80 % vorhanden (1). Bei einem asymptomatischen Patienten ohne klinischen Hinweis auf eine RA kann der gleichzeitige Nachweis von RF IgM und RF IgA als Risikofaktor für eine spätere Manifestation einer RA angesehen werden (2).

Antikörper gegen citrullinierte Antigene (ACPA) sind die serologischen Marker der RA mit der höchsten diagnostischen Spezifität und Sensitivität (s. Tab. 1).

	Rf IgM	Rf IgA	Anti-CCP2	Anti-MCV
RA Sensitivität	60-80%	44%	39-94%	69,5-82%
RA Spezifität	80-95%	84%	81-100%	90,3-98%
Früh-RA Sensitivität	15-30%	29-39%	25-58%	57-71%
Korrelation mit Aktivität	fraglich	ja	nein	ja
Korrelation mit Outcome	ja	ja	ja	ja
Assoziation zu extraartikulärer Manifestation	ja	ja	ja	ja

Tab. 1

Am besten untersucht und kommerziell sowie automatisierbar verfügbar sind CCP (cyclic citrullinated peptides) und MCV (mutated citrullinated vimentin), wobei MCV bei der Diagnostik einer Früh-RA und hinsichtlich einer Korrelation mit der Krankheitsaktivität Vorteile gegenüber CCP hat (3). Der Stellenwert der ACPA in der Diagnostik der RA ist in Tabelle 2 erkennbar. Diese ist anzuwenden wenn:

- mindestens ein Gelenk klinisch eine Synovitis aufweist,
- keine andere Erkrankung die Symptome erklärt und
- (noch) nicht RA-typische Erosionen im Röntgen vorliegen.

RA ist klassifizierbar bei einem Score  $\geq 6$ . Ein hoher serologischer RF- oder ACPA-Titer liegt bei  $\geq 3X$  ULN vor. Die Symptomdauer beinhaltet persistierende Beschwerden. Hohe Akut-Phasen-Proteine sind BSG, CRP, sofern über den Normalwerten des lokalen Labors.



<b>GELLENKE (0-5)</b>	
1 großes Gelenk	0
2-10 große Gelenke	1
1-3 kleine Gelenke (große Gelenke werden nicht gezählt)	2
4-10 kleine Gelenke (große Gelenke werden nicht gezählt)	3
>10 Gelenke (wenigstens ein kleines Gelenk)	5
<b>SEROLOGIE (0-3)</b>	
Negative RF <u>UND</u> negative ACPA	0
Niedrig positive RF <u>ODER</u> niedrig positive ACPA	2
Hoch positive RF <u>ODER</u> hoch positive ACPA	3
<b>SYMPTOMDAUER (0-1)</b>	
<6 Wochen	0
≥6 Wochen	1
<b>AKUTE PHASENPROTEINE (APR) (0-1)</b>	
Normales CRP <u>UND</u> normale BSG	0
Abnormales CRP <u>ODER</u> abnormale BSG	1

Tab. 2

Während sich die Rheumafaktoren als klassische Autoimmunparameter vor allem gegen den Fc-Teil des Immunglobulin-G richten, erkennen ACPA eine ganze Reihe von citrullinierten Proteinen wie Fibrinogen, Fillagrin, Vimentin und Enolase. Was neben der Citrullinierung (Veränderung der geladenen Aminosäure Arginin in die untypische Aminosäure Citrullin) der „gemeinsame Nenner“ dieser unterschiedlichen Zielantigene ist, ist noch unklar. In jedem Fall entstehen citrullinierte Proteine physiologisch bei Vorgängen der Apoptose (programmierter Zelltod).

Warum das Immunsystem der rheumatoiden Arthritis aber diese Moleküle als fremd erkennt, ist ebenfalls unklar. Möglicherweise steht dies in Verbindung mit Rauchen, da hier Apoptose-Vorgänge in der Lunge ausgelöst werden.

Andere serologische RA-Marker wie z. B. RA33-Ak, anti-Sa-Ak,  $\alpha$ -Enolase haben sich in der Praxis nicht bewährt und werden deshalb in der Routine nicht verwendet. Eine neue Entwicklung auf dem Gebiet der serologischen Diagnostik der RA ist ein POCT zur Früherkennung, mittels dessen gleichzeitig der RF und ACPA (MCV) bestimmt werden kann (4). Ein gezielter Einsatz dieser Autoantikörper in der frühen Diagnostik bei entzündlichen Gelenkerkrankungen (kleine Gelenke an Händen und Füßen meist am Anfang betroffen, Morgensteifigkeit, Allgemeinsymptome, evtl. BSG-Beschleunigung und CRP-Erhöhung) kann heute ganz entscheidend zur Frühdiagnose beitragen und es ermöglichen, dass der bestmögliche Zeitpunkt einer Therapieeinleitung (weniger als 6 Monate nach der Diagnose) erreicht werden kann.

**Weitere Informationen:**

Prof. Dr. Gerd Burmester  
 Dr. Dr. Karl Egerer  
 Fachbereich Autoimmundiagnostik  
 Tel.: +49 (30) 40 50 26-451  
 gerd.burmester@laborberlin.com  
 karl.egerer@laborberlin.com



**Das Wichtigste auf einen Blick**

- Die alleinige Bestimmung der RF zur Diagnostik der RA ist nicht sinnvoll, da der RF auch bei anderen Entzündungserkrankungen (z.B. Kollagenosen) positiv sein kann
- ACPA sind die serologischen Marker der RA mit der höchsten Krankheitsspezifität und -sensitivität
- Die Bestimmung der ACPA kann zudem zur prognostischen Einschätzung und frühen Therapieentscheidungsfindung beitragen

**Literatur**

1) Rheumatoid factor revisited. Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Curr Opin Rheumatol 16: 246-253 (2004)	2) Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E et al. Arthritis Rheum 48: 2741-2749 (2007)	3) The serological diagnosis of rheumatoid arthritis. Egerer K, Feist E, Burmester GR. Dtsch Aertzbl Int 106: 159-163 (2009)	4) Immediate determination of ACPA and rheumatoid factor – a novel point of care test. Renger F, Bang H, Feist E et al. Arthritis Res Ther 12: R120 (2010).
---	---	--	---

**Impressum**

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin  
 Tel. +49 (30) 405026-100 • E-Mail bulletin@laborberlin.com  
 Verantwortlicher im Sinne des Medienrechts: Dr. Florian Kainzinger  
 Redaktion: Prof. Dr. Gerd Burmester, Dr. Dr. Karl Egerer  
 Veröffentlicht: Berlin, 09. Juli 2013