

Antikörper gegen cyclische Citrullinpeptide (CCP-Ak) – hochspezifischer Markerantikörper und Prognosefaktor bei rheumatoider Arthritis (rA)

1 Analyt

2 Indikation

3 Untersuchungsmethode

4 Untersuchungsmaterial und Stabilität

5 Wertigkeit des Analyten

6 Interpretation der Befunde

7 Informationen zur Abrechnung

8 Literatur

1 Analyt

In Seren von Patienten mit rheumatoider Arthritis ließen sich mittels Immunfluoreszenztests häufig sog. „perinukleäre Faktoren“ oder auch Keratin-Antikörper nachweisen. Die Häufigkeit dieser Antikörper war stark methodenabhängig und variierte zwischen unterschiedlichen Studien stark. Als Zielantigen dieser Antikörper konnte das Protein Filaggrin identifiziert werden, ein in verhornenden Epithelien vorkommendes Protein, das an der Aggregation und der Ausbildung von Disulfidbrücken zwischen intermediären Keratinfilamenten während der Verhornung epidermaler Zellen beteiligt ist. Die relevanten Epitope dieses Proteins enthalten – aufgrund posttranslationaler Modifikation von Arginin-Resten des Filaggrins durch die Peptidylarginin-Deimidase – die nichtessentielle Aminosäure Citrullin und liegen häufig in cyclischen Formen vor, die z. T. auch im Rahmen der Apoptose entstehen.

Das Filaggrinprotein lässt sich für spezifische Autoantikörpernachweise nur schwer in reiner Form darstellen. Man erkannte darüber hinaus, dass die relevanten Antikörper auch mit anderen, nicht aus Filaggrin stammenden cyclischen citrullinierten Peptiden reagierten. Für den Einsatz in der Diagnostik zeigte sich, dass ein aus der Filaggrin-Sequenz im Bereich der Aminosäuren 306–324 (Arg312 → Cit) entnommenes Peptid gut geeignet war. Dieses Peptid kam als Antigen zum Nachweis von CCP-Antikörpern zum Einsatz. In den mittlerweile erhältlichen Tests der zweiten und dritten Generation werden modifizierte Peptide verwendet, die eine noch höhere Testsensitivität und -spezifität ermöglichen.

Antikörper gegen cyclische Citrullinpeptide werden zusammen mit Ak gegen mutiertes (MCV) und nicht mutiertes citrulliniertes (Sa) Vimentin sowie citrulliniertes Fibrinogen auch unter dem Begriff ACPA (anti citrullinated peptide antibodies) subsumiert.

2 Indikation

Die Differentialdiagnostik der entzündlichen rheumatischen Erkrankungen und Kollagenosen stützt sich auf klinische Kriterien sowie auf den Nachweis von Autoimmunphänomenen. Allerdings ist sowohl die klinische Präsentation in dieser nosologisch heterogenen Gruppe von Erkrankungen als auch der Nachweis bestimmter Autoantikörper oft vieldeutig. Eine eindeutige Diagnose, speziell im Frühstadium einer Erkrankung, ist daher oft nicht möglich.

In vielen Fällen lassen sich bei diesen Erkrankungen Rheumafaktoren nachweisen. Dies gilt vor allem für die chronische Polyarthrit (cP), bei der der Rheumafaktor (RF) zwar häufig (75 – 90 %) vorkommt, zur Diagnosefindung wegen seiner geringen Krankheitsspezifität (< 45 %) aber wenig hilfreich ist. RF ist oft auch bei anderen Kollagenosen, sehr häufig bei bakteriellen, viralen oder parasitären Infektionen, bei Leber- und Lungenerkrankungen sowie bei gesunden Personen (bis zu 18 %) nachweisbar. Gemäß europäischer Leitlinie wird bei Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis die Bestimmung der CCP-Ak zur Primärdiagnostik empfohlen – neben der Bestimmung der BSG, von CRP und des Rheumafaktors.

3 Untersuchungsmethode

Die Bestimmung der CCP-Antikörper erfolgt mittels Chemilumineszenzassay.

4 Untersuchungsmaterial und Stabilität

Die Bestimmung kann aus 1 ml Serum, EDTA-Plasma oder Heparin-Plasma durchgeführt werden. Die Probe ist 3 Tage bei 2 – 8 °C stabil.

Bei Patienten unter Therapie mit hohen Biotin-Dosen (> 5 mg/Tag) sollte die Probennahme mindestens 8 Stunden nach der letzten Applikation erfolgen.

5 Wertigkeit des Analyten

Antikörper gegen Cyclische citrullinierte Peptide (CCP) weisen eine hohe Spezifität für die Rheumatoide Arthritis (rA) auf (97%). Ihre Sensitivität beträgt für die frühe **Rheumatoide Arthritis** 58 %, für die etablierte Erkrankung 55 – 72 %. Sie treten häufig bereits in frühen Krankheitsstadien, teilweise sogar mehr als 10 Jahre vor Einsetzen klinischer Symptome auf. Der Nachweis von CCP-Antikörpern bei Rheumatoider Arthritis korreliert signifikant mit der Schwere des Krankheitsverlaufes sowie mit der Entwicklung von Gelenksdestruktionen. Die Konzentration der CCP-Ak korreliert jedoch nicht mit der klinischen Aktivität der Erkrankung. So findet man keine klare Korrelation zum Disease Activity Score 28, zum C-reaktiven Protein oder zur Erythrozyten-Sedimentationsrate (BSG).

In zahlreichen Studien an großen Kollektiven (z. T. > 3.000 Patienten) konnte die hohe Spezifität (86 bis > 99 %, meist > 95 %) und Sensitivität (68 – 91 %, meist > 78 %) von CCP-Antikörpern für die Diagnose der **chronischen Polyarthritis** eindrucksvoll belegt werden.

Bei cP-Patienten findet sich eine hohe Konkordanz von RF und anti-CCP (85 – 90%). Dagegen ist bei RF-positiven Patienten mit anderen Erkrankungen CCP-Ak nur selten (SLE mit Gelenkserosionen, juvenile Arthritis je ca. 15 – 20%), bei Infektionskrankheiten und anderen Kollagenosen nur in Ausnahmefällen (< 3 %) nachweisbar. Die gemeinsame Bestimmung von CCP-Ak und RF gibt somit wertvolle Hinweise darauf, ob ein positiver Rheumafaktor-Nachweis durch eine cP oder durch andere Ursachen bedingt ist.

Der Nachweis von CCP-Ak ist darüber hinaus von besonderer Bedeutung für die Frühdiagnostik der cP (Sensitivität > 80 %) sowie bei unvollständigen klinischen Manifestationen, insbesondere bei RF-negativen Patienten. Der prädiktive Wert für die Entwicklung einer cP bei positivem anti-CCP liegt zwischen 0,91 und 0,96.

Nur sehr selten finden sich CCP-Antikörper bei anderen Kollagenosen (z. B. bei SLE, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom) oder Arthropathien anderer Genese.

CCP-Ak/ACPA zählen zu den ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis (2010)

geschwollen bzw. schmerzhaft	Serologie	akute Phase Parameter	Symptombdauer	Punkte
<input type="checkbox"/> ≤ 1 (mittel)großes*	<input type="checkbox"/> RF und CCP-Ak negativ	<input type="checkbox"/> CRP und BSG normal	<input type="checkbox"/> < 6 Wochen	0
<input type="checkbox"/> 2 – 10 (mittel)große*		<input type="checkbox"/> CRP oder BSG erhöht	<input type="checkbox"/> ≥ 6 Wochen	1
<input type="checkbox"/> 1 – 3 kleine**	<input type="checkbox"/> RF oder CCP-Ak niedrig positiv			2
<input type="checkbox"/> 4 – 10 kleine**	<input type="checkbox"/> RF oder CCP-Ak hoch positiv			3
<input type="checkbox"/> > 10 Gelenke; ≥ 1 kleines**				5

*) Schulter-, Ellenbogen-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenk

***) Handwurzel, Metakarpo-/Metatarsophalangeal- und proximale Interphalangeal-Gelenke

Wenn nach den Items in der Tabelle mindestens 6 Punkte (letzte Spalte) erfüllt sind, kann die Erkrankung als RA klassifiziert werden. In den Spalten gilt jeweils nur der höchste Punktwert (z. B. ergeben 4 kleine [3 Pkt.] und 2 mittlere Gelenke [1 Pkt.] 3 Punkte). Rheumafaktor oder CCP-Ak werden als hoch positiv gewer-

tet, wenn deren Wert über dem 3-fachen des oberen Referenzwertes liegt. Das Kriterium einer akut-Phase-Reaktion ist erfüllt, wenn CRP oder BSG erhöht sind. Bei der BSG sind physiologisch erhöhte Werte (Alter, Geschlecht, Schwangerschaft) zu berücksichtigen und im Zweifelsfalle nicht zu werten.

Prognostische Bedeutung von CCP-Ak:

CCP-Ak positive Patienten weisen nach mehrjähriger Krankheitsdauer signifikant häufiger radiologische Läsionen auf als CCP-Ak negative Patienten. Die Gegenwart von CCP-Antikörpern korreliert somit mit der Entstehung von Gelenkerosionen. Die Bedeutung der CCP-Antikörper-Bestimmung zur Verlaufs- und Therapiekontrolle bei cP wird gegenwärtig untersucht.

6 Interpretation der Befunde

Referenzbereich < 17 kU/L

7 Informationen zur Abrechnung

Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide

↗ EBM Ziffer 32489

↗ GOÄ-Ziffer 3877

8 Literatur

L. Thomas, Labor und Diagnose, 8. Auflage (2012), S. 1428 f.

Schneider M., Lelgemann M., Abholz H.-H., Blumenroth M., Flügge C., Gerken M., Jäniche H.,

Kunz R., Krüger K., Mau W., Specker, C. Zellner M.: DGRh-Leitlinie Management der frühen

rheumatoiden Arthritis, 3. Auflage 2011, Steinkopf-Verlag Darmstadt