

## Ak anti zyklisches citrulliniertes Peptid (CCP) und rheumatoide Polyarthrit

E. Dayer, CONSILIA Sitten ; P.A. Buchard, SUVA Sitten

Die rheumatoide Polyarthrit (RP) ist eine chronische systemische Erkrankung, die durch eine gleichzeitige Entzündung der Gelenke gekennzeichnet ist. Sie verläuft in akuten Schüben. Langfristig verursacht sie eine strukturelle Erkrankung des Knorpels und des darunter liegenden Knochens und führt schliesslich zur Zerstörung des Gelenks.

Die Diagnose der RP wird nach klinischen, radiologischen und biologischen Kriterien gestellt. Die derzeit herangezogenen paraklinischen Kriterien sind wenig sensibel und für eine frühzeitige Erkennung der Erkrankung kaum von Nutzen. Im Anfangsstadium ist die Diagnose somit im wesentlichen klinisch; Sie beruht auf dem Vorhandensein einer morgendlichen Gelenksteifigkeit und peripheren Synovialitis, die symmetrisch mehr als drei Gelenke betrifft, wobei alle diese Symptome während mehr als sechs Wochen auftreten.

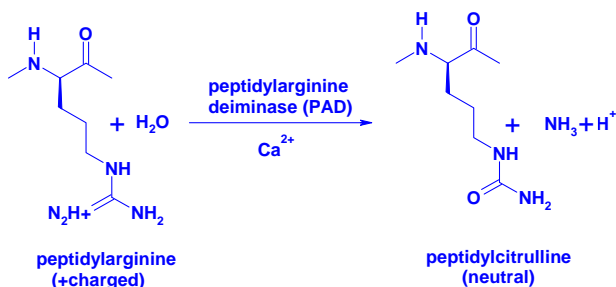
Inzwischen liegen wirksame therapeutische Hilfsmittel vor, mit denen der natürliche Krankheitsverlauf beeinflusst werden kann. Die frühzeitige Bestätigung der Diagnose ist somit von erheblichem Nutzen. Vor diesem Hintergrund wurde versucht, biologische Marker der beginnenden RP und prädiktive Faktoren für die strukturelle Erkrankung (anti-CCP-Antikörper) zu finden, welche in der klinischen Praxis leicht verwendet werden können.

Seit 1964 scheint der antiperinukleäre Faktor (APF) eine Rolle als PR-Marker zu spielen. Für seine genaue Beschreibung waren viele Jahre der Forschung und eingehende klinische Studien notwendig. Heute wird er unter seiner endgültigen Form als **Anti-körper anti zyklisches citrulliniertes Peptid (CCP)** bezeichnet.

### PHYSIOPATHOLOGIE

Zu Beginn hatte man den Inhalt der Keratohyalin granulae der oberflächlichen Zellen der Schleimhaut als Filaggrin identifiziert. In der Folge ermöglichten neue Techniken (Anti-Keratin-Antikörper, Anti-Sa) den Nachweis einer gemeinsamen Struktur, die im Zusammenhang mit der Autoimmunität der RP erkannt wird – der citrullinierten Proteine.

Citrullin ist eine nicht essentielle Aminosäure, die durch Deiminierung der Argininreste zahlreiche Proteine unter Wirkung der Peptid-Arginin-Deiminase (PAD) gebildet wird, welche in der Form PAD2 und PAD4 reichlich in der entzündeten Gelenkflüssigkeit der RP vorhanden ist.



Diese Enzyme verursachen eine Citrullinierung zahlreicher Synovialproteine, unter anderem des Fibrins. Die citrullinierten zyklischen Peptide, gebunden an die HLA-DR4 an der Oberfläche der Antigen präsentierenden Zellen, aktivieren die T-Lymphozyten. Ein besseres Verständnis der Autoimmunreaktion bei der RP ergibt sich aus der Analyse der genetischen Restriktion (geteiltes Epitop auf dem HLA-DR) und der Definition der citrullinierten Auto-Antigene.

### NACHWEIS DER ANTI-CCP

Der Rheumafaktor ist ein IgG anti-IgM. Dieses Immunglobulin wird durch konventionelle Methoden der Nephelometrie und Latextechniken nachgewiesen. Diese Methoden werden seit 50

Jahren angewandt, sind sensibel (75 %), weisen jedoch einen Mangel an Spezifität auf.

Die meisten Studien, bei denen die Sensibilität und die Spezifität des Rheumafaktors und der Anti-CCP für die RP-Diagnose verglichen wurden, verwendeten eine Technik der ersten Generation (CCP1). Die Sensibilität dieser beiden Marker ist vergleichbar (75%), wobei die Spezifität des Anti-CCP jedoch höher ist (90-95%). Die Verwendung der ELISA-Technik mehrerer Reagenzienhersteller (INOVA, Schield, Gm Diagnostica) führte bezüglich der Sensibilität zu noch besseren Resultaten [1].

### KLINISCHE ANWENDUNG

Die anfängliche klinische Manifestation der RP verläuft schleichend und erstreckt sich oftmals über mehrere Monate, bevor die Patienten die für die RP definierten Kriterien (ACR) erfüllen. In diesem Krankheitsstadium werden bei 50 % der Patienten, bei denen es später zu einer rheumatoiden Polyarthrit kommt, Anti-CCP nachgewiesen (siehe Tabelle).

Patienten mit Arthritis seit mehreren Wochen (n=515)				
	Sensibilität	Spezifität	VPP	VPN
Anti-CCP	48	96	84	81
IgM RF	44	90	64	81
Anti-CCP + IgM RF	39	98	91	78
Anti-CCP ou IgM RF	63	88	72	83

Die Spezifität der Anti-CCP bei der RP ist, wie oben beschrieben, hoch (95-98 %). Durch die Verwendung von tiefgefrorenem Serum konnte sogar nachgewiesen werden, dass diese Antikörper 2 bis 5 Jahre vor den ersten Gelenkmanifestationen vorhanden waren [2].

Die Anti-CCP-Antikörper wurden mit einer schlechten Prognose in Verbindung gebracht, am häufigsten bei den erosiven RP.

### INDIKATIONEN DER ANTI-CCP-BESTIMMUNG

Indirekte Marker für die Diagnose und Prognose der RP :

- **Frühzeitiger Marker der RP** : prädiktiv für den Verlauf hin zur RP im Vergleich zur indifferenzierten frühzeitigen Arthritis
- **Marker der erosiven RP**: die erosiven Formen der RP haben meistens Anti-CCP, wobei die Intensität der Erkrankung besser mit den IgM RF korreliert.
- 35% der **seronegativen RP (IgM RF -)** haben Anti-CCP

### MATERIAL UND TARIF

7,5 mL Blut oder Serum (Monovette® braun)  
 Tariv-Position 8110.00, CHF 40.00

### REFERENZEN

- [1] Schellekens G., et al: The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis and Rheum* 2000;43:155-63
- [2] Rantapää-Dahlqvist S., et al: Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA RF predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 2003;48:2741-9.

### ANSPRECHPARTNER

Dr Eric Dayer, Médecin-Chef Tel. 027 603 4840  
 E-mail : eric.dayer@consilia-sa.ch

Dr. Pierre-Alain Buchard, Médecin-Chef Tel. 027 603 2050

### ANALYSENAUFTRAG UND TRANSPORT

CONSILIA Laboratorien und medizinische Beratung AG  
 Tel. 0848 603 603