

# Autoantikörper in der Rheumatologie

Thomas Vogt<sup>a</sup>, Stephan Regenass<sup>b</sup>, Andreas Schlumpf<sup>c</sup>, Alan Tyndall<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Rheumatologische Universitätsklinik, Felix Platter-Spital, Basel,

<sup>b</sup> Immunologisches Labor, Rheumatologische Universitätsklinik, Felix Platter-Spital, Basel,

<sup>c</sup> Facharzt für Allgemeinmedizin FMH, Basel



## Quintessenz

- Die Bestimmung von Antikörpern (AK) dient in der Rheumatologie meist zur Erhärtung eines klinischen Verdachtes. Für die Diagnosestellung ist die Klinik entscheidend.
- Nur die Mischkollagenose (mixed connective tissue disease, MCTD) und das Antiphospholipid-Syndrom sind direkt durch das Vorhandensein eines bestimmten AK definiert.
- Ein neuer Test mit dem Akronym «CCP» (citruiniertes zyklisches Peptid) steht für die Diagnostik der rheumatoiden Arthritis (RA) zur Verfügung. Dieser AK ist ähnlich sensitiv wie der Waaler-Rose-Test auf Rheumafaktoren (RF), jedoch deutlich spezifischer.
- Autoantikörper stellen isoliert meist keine Basis für eine Diagnose dar. Man findet sie in der gesunden Bevölkerung besonders im höheren Alter, und sie kommen auch bei einer Vielzahl von nicht-rheumatologischen Erkrankungen vor.
- Zur Abklärung einer unklaren Erkrankung ist eine Stufendiagnostik sinnvoll. Hauptgefahr ungezielter Laboruntersuchungen ist die Generierung von zusätzlichen Abklärungen, welche letztlich meist unergiebig sind, den Patienten jedoch physisch, psychisch und pekuniär stark belasten können. In den meisten Fällen wird ein unspezifischer labortechnischer Rundumschlag höchstens zur Verwirrung beitragen.

## Summary

### Autoantibodies in rheumatology

- *In rheumatology antibody determination is usually performed to confirm a clinically suspect diagnosis. The clinical findings are the deciding factor in diagnosis.*
- *Only mixed connective tissue disease (MCTD) and antiphospholipid antibody syndrome are directly defined by the presence of a specific antibody.*
- *A new test with the acronym "CCP" (citruinised cyclic peptide) is available for diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). CCP displays sensitivity similar to testing for RF (e.g. by Waaler-Rose test), but is markedly more specific.*
- *Diagnosis cannot usually be based on autoantibodies in isolation. They are found in the healthy population particularly in advanced age, and also occur in many non-rheumatological disorders.*
- *In assessing an unclear disease situation a stepwise diagnosis is helpful. The main risk attaching to unspecific laboratory tests is that they generate additional assessments which are ultimately unproductive but may impose a severe physical, mental and financial strain on the patient. In the majority of cases unspecific laboratory testing will only add to the confusion.*


## Einführung

Antikörper (AK) sind wichtige Bestandteile der körpereigenen Abwehr. Unter noch nicht klar definierten Umständen kann es zur Bildung von sogenannten Autoantikörpern (Auto-AK) gegen körpereigenes Gewebe kommen. Die Messung von Auto-AK ist seit dem 1948 entdeckten Lupus-erythematoses-Zell-Phänomen (LE-Test) Bestandteil der Diagnostik von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.

Auto-AK können Rezeptoren besetzen, die Zerstörung von körpereigenem Gewebe veranlassen oder als Immunkomplexe in Gefässen abgelagert werden [1]. Auto-AK können Krankheiten verursachen oder lediglich als Epiphänomene eines möglicherweise krankhaften Zustandes im Blut vorhanden sein. Immer wieder werden neue Auto-AK beschrieben. Die meisten davon werden zurzeit nur in der Forschung eingesetzt. Diese Arbeit soll dem Nichtrheumatologen ermöglichen, bei rheumatologischen Fragestellungen eine sinnvolle Auswahl der verfügbaren Bestimmungen von Auto-AK treffen zu können.

## Situation in der Praxis

Die oft gehörte Frage der Patientinnen und Patienten, ob sie an «Rheuma» leiden, erfordert neben der Aufklärung über den Unterschied zwischen Arthrose und Arthritis in der Regel nur die Bestimmung einer Blutsenkungsreaktion und eines CRP. Bei fehlendem klinischem Verdacht ergeben normale Werte ausreichende Sicherheit für den Ausschluss einer entzündlich-rheumatischen Krankheit.

Bei unklaren Systemkrankheiten sind Grundkenntnisse der gesuchten Krankheit und eine differenzierte Sicht verlangt. Oft lohnt es sich, vor einer Abklärung das Denkmodell des Patienten zu erfragen, dies erspart manche unnötige Untersuchung. Bei der Auswahl der zu bestimmenden Auto-AK können ein telefonisches Konsilium mit einem Rheumatologen, ein Anruf im Labor oder Tabelle 1  hilfreich sein.

Im Sinne der empfohlenen Stufendiagnostik kann ein Serumröhrchen im Labor oder im Praxistiefkühlfach aufbewahrt und bei Bedarf für nachträgliche Bestimmungen verwendet wer-

Tabelle 1. Sinnvolle Antikörperbestimmungen bei Verdacht auf spezifische rheumatologische Krankheiten.

	RF	CCP	ANA	Ds-DNA	Sm	Scl-70	Ro/SSA	La/SSB	RNP	Jo-1	Histone	ACL	Lupus-Ac	Beta-2-GP-I	Zentromer
Rheumatoide Arthritis	X	X													
Systemischer Lupus erythematodes			X	(X)	(X)		X	(X)	(X)		(X)	(X)	(X)	(X)	
Sjögren-Syndrom	X		X				X	(X)							
Mixed connective tissue disease			X						(X)						
Antiphospholipid-Syndrom			(X)									X	X	X	
Undifferenzierte Kollagenose	X		X	(X)			X					(X)	(X)	(X)	
Dermatomyositis, Polymyositis			X				(X)		(X)	X					
Systemische Sklerose			X			(X)			(X)						X

Abkürzungen: RF = Rheumafaktoren, ACL = Anticardiolopin, Lupus-Ac = Lupus-Antikoagulans, X = Bestimmung primär sinnvoll, (X) = Bestimmung nur sinnvoll, wenn ANA positiv.

den. Aus Qualitätsgründen empfehlen wir aber, wenn möglich neue Analysen jeweils mit frischem Material durchführen zu lassen.

Auto-AK sind meist entweder für das Vorliegen einer rheumatologischen Krankheit nicht absolut spezifisch, oder sie schliessen bei fehlendem Nachweis eine entzündlich-rheumatologische Krankheit nicht aus [2]. Trotz der Qualitätsbestrebungen von Laboratorien bestehen Unterschiede zwischen den angebotenen Tests, oft fehlen verbindliche Standards. Der Nachweis von Auto-AK kann nur im klinischen Kontext beurteilt werden [3]. Als Zufallsbefund erhobene Auto-AK bilden ohne entsprechende Klinik keine Basis für eine Diagnose.

Die Aussagekraft eines Testresultates für die Diagnose einer gesuchten Erkrankung hängt von der Prävalenz der Erkrankung unter den gegebenen (regionalen und klinischen) Umständen ab. Diese Prävalenz entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass die gesuchte Krankheit überhaupt vorliegt (die sogenannte Vortestwahrscheinlichkeit). Ob ein positives Testresultat die sogenannte Nachtestwahrscheinlichkeit gegenüber der Vortestwahrscheinlichkeit verbessert, ist vor allem von der Sensitivität und Spezifität der durchgeführten Untersuchung abhängig. Tests in der Rheumatologie sind oft wenig spezifisch oder wenig sensitiv. Zusätzlich ist die Verbesserung der Sensitivität direkt mit einer Verschlechterung der Spezifität verbunden (und umgekehrt). Deshalb sollte bei diesen eher seltenen Krankheiten schon vor der Anordnung eines Tests auf Auto-AK ein klinischer Verdacht auf das Vorliegen der gesuchten Erkrankung bestehen, damit mit dem Resultat eine sinnvolle Aussage möglich wird. In den meisten Fällen trägt ein unspezifischer labortechnischer Rundumschlag höchstens zur Verwirrung bei. Hauptgefahr ungezielter Laboruntersuchungen ist die Generierung von zusätzlichen Abklärungen, welche

letztlich meist unergiebig sind, den Patienten jedoch physisch, psychisch und pekuniär nicht unerheblich belasten können.

In der Folge gehen wir auf antinukleäre AK (ANA), AK gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA), Antiphospholipid-AK, Rheumafaktoren und deren Stellenwert in der Diagnose rheumatologischer Erkrankungen ein. Die antineutrophilen antizytoplasmatischen AK (ANCA) werden an dieser Stelle nicht besprochen.

### Antinukleäre Antikörper

Die ANA sind eine heterogene Gruppe von AK [4]. Oft sind sie gegen Anteile des Zellkerns gerichtet, wie die bei der Entdeckung gewählte Bezeichnung suggeriert. In der Zwischenzeit zählen zu dieser Gruppe auch gut charakterisierte zytoplasmatische Antigene, die diagnostisch relevant sind (z.B. Antikörper gegen Mitochondrien, ribosomales Protein P, Transfer-RNA-Synthetasen und weitere). Der Nachweis von ANA erfolgt heute üblicherweise mittels indirekter Immunfluoreszenz auf einer definierten Tumorzelllinie (Hep2: ursprünglich ein Larynxkarzinom). Das Resultat wird semiquantitativ als Titer angegeben. Die Angabe eines Bindungsmusters kann für die Wahl von Bestätigungstests (ENA, siehe unten) nützliche Hinweise geben.

Fällt bei einer postulierten rheumatologischen Autoimmunerkrankung der ANA-Test negativ aus, sollte die Diagnose zumindest kritisch reevaluiert werden. Meistens gelten Titer über 1:160 in bezug auf den Krankheitswert als positiv. Die Titerhöhe lässt jedoch keine sichere Aussage auf den diagnostischen Wert des Resultates zu. Bei passender Klinik können tiefere Werte klinisch relevant sein, und bei gesunden Personen kann man gelegentlich auch höhere ANA-Titer finden.

### Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA)

Das Akronym «ENA» ist eine historische Bezeichnung für AK gegen Bestandteile des Zellkerns. Heute sind nicht alle Antigene, welche von diesen AK erkannt werden, im Zellkern lokalisiert, weil die ursprüngliche Bedeutung auf eine heterogene Gruppe von AK ausgeweitet wurde. Diese gehen meistens mit positiven ANA einher und können Hinweise auf spezifische Krankheitsbilder geben. Zu dieser Gruppe gehören im heutigen Alltagsgebrauch AK gegen das Sm-Antigen, gegen RNP (Ribonukleoproteine), Ro/SSA, La/SSB, Scl-70, Jo-1, Histone, das Zentromer, im weiteren Sinne aber auch gegen die (native) Doppelstrang-DNA (Anti-DNA). Weitere Antikörper ergänzen diese Gruppe, ihr Stellenwert und die Interpretation der Resultate sind jedoch meist noch unsicher. Die Abkürzungen leiten sich teils von Patientennamen, Laborbeschreibungen, Beziehungen zu Krankheiten und Bezeichnungen der Zielantigene ab. Im Labor sind Anti-Zentromer-AK, stark mit der Diagnose einer systemischen Sklerose verbunden, schon in der Immunfluoreszenz zuverlässig diagnostizierbar. Umgekehrt können AK gegen Jo-1 (als Hinweis auf eine Sonderform der Myositis) oder gegen Ro/SSA (Hinweis auf das Sjögren-Syndrom) in der indirekten Immunfluoreszenzmikroskopie übersehen werden und sollten deshalb bei entsprechendem Verdacht auch bei negativen ANA direkt gesucht werden.

### Antiphospholipid-Antikörper

Antiphospholipid-AK haben keine Verbindung zur ANA-Positivität. Sie müssen deshalb bei in Frage stehendem Antiphospholipid-AK-Syndrom, zum Beispiel im Rahmen der Abklärung von Thrombosen und Aborten, immer spezifisch gesucht werden. Diese AK reagieren oft spezifisch mit dem Phospholipid bindenden Beta-2-Glykoprotein I (Beta-2-GP-I). Mit einem funktionellen Test kann zusätzlich das sogenannte Lupus-Antikoagulans nachgewiesen werden. Oft ist nur einer dieser Antikörper nachweisbar. Bei Krankheitsverdacht kann der Nachweis oder Ausschluss erst sicher erfolgen, wenn Antikardiolipin-AK, Beta-2-GP-I-AK und das Lupus-Antikoagulans bestimmt und negativ (Ausschluss) oder mindestens einer davon positiv (Nachweis) ist.

### Rheumafaktoren

Rheumafaktoren (RF) sind AK gegen das Fc-Fragment von IgG-AK. Sie kommen bei der rheumatoiden Arthritis, aber auch bei anderen rheumatologischen und vielen nichtrheumatischen Erkrankungen vor. Die Resultate sind von der verwendeten Bestimmungsmethode abhängig

und können von Labor zu Labor stark variieren. Retrospektive Messungen konnten bei Blutspendern das Auftreten von RF und von Anti-CCP-Antikörpern (CCP, citrulliniertes zyklisches Peptid, siehe unten) längere Zeit vor der Krankheitsmanifestation nachweisen [5].

Klassischerweise erfolgt die Messung von Rheumafaktoren mit dem Latextest (Agglutination von Latexpartikeln) oder dem Waaler-Rose-Test (Agglutination von Schaferythrozyten, welche mit IgG beladen sind). Beide messen nur IgM-RF. IgA-RF können zum Beispiel mittels ELISA gemessen werden, der Stellenwert dieser Bestimmung für die Klinik ist noch nicht völlig geklärt.

### CCP-Antikörper

Für die Diagnostik der rheumatoiden Arthritis standen seit Jahren weitere Tests zur Verfügung (Anti-Keratin, Anti-perinukleärer Faktor, Anti-Filaggrin, Anti-Sa). Diese beruhen alle auf dem Nachweis von AK gegen Proteine mit der Aminosäure Citrullin, die durch eine Modifikation aus der Aminosäure Arginin entsteht. Werden citrullinierte Proteine, etwa im Rahmen einer Entzündung, freigesetzt, so kann die immunologische Toleranz gebrochen werden und eine Immunisierung gegen körpereigenes Protein erfolgen. Ein zuverlässiger Nachweis von Anti-Citrullin-AK wurde mit der Entwicklung von CCP-Tests erreicht. Mit den heutigen Tests der zweiten Generation sind die von unterschiedlichen Laboratorien erhaltenen Resultate qualitativ ähnlich, obwohl die verwendeten Einheiten nicht standardisiert sind.

Der CCP-Test weist eine ähnliche Sensitivität (ungefähr 75%) auf wie die RF und fällt deshalb bei Patienten mit rheumatoider Arthritis etwa gleich häufig positiv aus. Die Spezifität liegt wesentlich höher (rund 98% vs. 75%), somit werden wesentlich seltener falschpositive CCP-Resultate beobachtet.

Heute besteht das Ziel in der Rheumatologie darin, mittels früher und «aggressiver» Therapie Gelenkschäden zu verhindern. Voraussetzung dafür ist eine zuverlässige Diagnose – zu einem früheren Zeitpunkt als bisher. Eine Möglichkeit, wie man ein erhöhtes Risiko für Gelenkschäden unter Einbezug von RF und Anti-CCP-AK erfassen kann, wurde vor kurzem beschrieben [6]. Hochpositive CCP-Auto-AK und RF mit hohem Titer korrelieren mit einem rascheren Fortschreiten von radiologischen Läsionen. Damit kommt dem Befund auch eine prognostische Bedeutung zu. Wenn beide Tests hochpositiv ausfallen, entspricht dies einer Konstellation mit hoher diagnostischer Spezifität für eine persistierende und destruierende Arthritis und somit einem Argument für eine entschiedene Therapie.

### Mit welchen Antikörpertests kann die Diagnose einer rheumatologischen Erkrankung unterstützt werden?


Nur die Mischkollagenose (mixed connective tissue disease, MCTD) und das Antiphospholipid-Syndrom sind durch das Vorhandensein von AK definiert. In den meisten anderen Fällen ist der AK-Nachweis für die Diagnose (bezogen auf die Klassifikationskriterien) nicht zwingend, und eine Diagnose darf auch ohne einen solchen AK-Nachweis gestellt werden [7].

### Welchen Nutzen kann man aus dem Vorliegen eines unerwartet positiven (oder seltener: negativen) AK-Tests ziehen?

Bei fehlender Krankheit oder nicht passendem Krankheitsbild sollte das Testresultat im zeitlichen Abstand zur Erstbestimmung verifiziert werden. Viele Bestimmungen können unspezifisch und passager positiv ausfallen, speziell

auch durch interkurrente Infektionen, Tumoren usw. Es ist bekannt, dass eine vorhandene Autoimmunerkrankung (z.B. der Schilddrüse) oder verschiedene Hepatitisformen mit positiven ANA einhergehen können. Positive ANA-Werte können neben den Kollagenosen auch bei vielen Infektionen, Tumoren und bei rheumatoider Arthritis gefunden werden. Positive IgM-RF und positive CCP-AK können lange vor dem Auftreten einer rheumatoiden Arthritis positiv sein. Diese Tests können vor allem zur Früherkennung und -behandlung nützlich sein. Beim Sjögren-Syndrom können stark positive RF gefunden werden, ohne dass eine rheumatoide Arthritis vorliegt.

Die Messung von Antiphospholipid-AK wird kaum je ohne entsprechende Klinik durchgeführt, ein positives Resultat kann auch nur bei entsprechender Anamnese oder Befunden sinnvoll interpretiert werden.

Die AK-Profile, welche in der Regel für die Diagnose einzelner rheumatologischer Krankheiten hilfreich sein können, werden in der Folge tabellarisch dargestellt (Tab. 1, 2 )

**Tabelle 2. Mögliche Verbindung zu entzündlich-rheumatologischen Erkrankungen bei Vorliegen von positiven Antikörpern (nach Ausschluss anderer Ursachen wie chronische Infektionen, Malignome usw.).**

	RF	CCP	ANA	Ds-DNA	Sm	Scl-70	Ro/SSA	La/SSB	RNP	Jo-1	Histone	ACL	Lupus-Ac	Beta-2-GP-I	Zentromer
Rheumatoide Arthritis	X	X	X												
Systemischer Lupus erythematoses	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X	X	
Sjögren-Syndrom	X		X	X	X		X	X	X						
Mixed connective tissue disease	X		X	X	X		X	X	X			X	X	X	
Antiphospholipid-Syndrom			X									X	X	X	
Undifferenzierte Kollagenose	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	
Dermatomyositis, Polymyositis			X						X	X					
Systemische Sklerose	X		X			X			X						X

#### Literatur

- Lipsky PE, Diamond B. Autoimmunity and autoimmune diseases. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, et al. Harrison's principles of internal medicine. 16<sup>th</sup> edition. Columbus, OH: McGraw-Hill; 2004.
- Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon D, Homburger HA. Guidelines for clinical use of antinuclear antibody test and test for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:71–81.
- Sturges A, Edmonds J. Improving the effectiveness of autoantibody testing in the clinic. Autoimmun Rev. 2002;1:273–8.
- Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. Arthritis Rheum. 2002;47:434–44.
- Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2003;48:2741–9.
- Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes J. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum. 2002;46:357–65.
- Wiik A, Gordon TP, Kavanaugh AF, Lahita RG, Reeves W, van Venrooij WJ, et al. Cutting edge diagnostics in rheumatology: the role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology. Arthritis Rheum. 2004;51:291–8.

Korrespondenz:  
Dr. med. Thomas Vogt  
Rheumatologische  
Universitätsklinik  
Felix Platter-Spital  
Burgfelderstrasse 101  
CH-4012 Basel  
[thomas.vogt@fps-basel.ch](mailto:thomas.vogt@fps-basel.ch)