

Anti-CCP: ein spezifischer Test für die rheumatoide Arthritis

Luca Bernasconi^a, Stefan Schneider^b, Paul Hasler^b, Andreas R. Huber^a

Kantospital Aarau

^a Zentrum für Labormedizin, ^b Rheumaklinik

Quintessenz

Diagnostische und prognostische Eigenschaften von anti-CCP2:

- RF-ähnliche Sensitivität (61–75%): Ein negativer anti-CCP2-Test schliesst eine RA nicht aus.
- Hohe Spezifität (94–99%): Ein positiver anti-CCP2-Test spricht mit grosser Wahrscheinlichkeit für die Anwesenheit oder für eine zukünftige Entwicklung einer RA.
- Frühmarker: Der anti-CCP2-Test kann Jahre vor der Manifestation einer RA-Symptomatik positiv sein.
- RF-unabhängiger Marker: Der anti-CCP2-Test fällt in ca. 1/3 aller RF-seronegativen RA-Patienten positiv aus.
- Prognostischer Marker: Die Anwesenheit von CCP-Antikörpern ist mit der Entwicklung von Gelenkerosionen assoziiert.

Die rheumatoide Arthritis (RA), früher chronische Polyarthritiden genannt, ist eine progressive, entzündliche Erkrankung, die mit einer Prävalenz von 1% (ca. 70 000 Patienten in der Schweiz) zu den häufigsten Autoimmunerkrankungen gehört. Die RA geht mit einer chronischen Entzündung der Synovia einher, die zur Zerstörung der betroffenen Gelenke und einer funktionellen Behinderung der Patienten führen kann [1]. Obwohl die Ätiologie unklar bleibt, wurde das Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen der RA in den letzten Dekaden vertieft, was zur Entwicklung neuer Medikamente führte. Heutzutage stehen dem Kliniker zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten in Form von Antikörpern und löslichen Rezeptoren gegen proinflammatorische Zytokine (z.B. TNF- α) zur Verfügung. Der gezielte und aggressive Einsatz dieser Medikamente kann den Krankheitsverlauf verändern und das Outcome deutlich verbessern [2]. Eine entscheidende Rolle für den therapeutischen Erfolg spielen die frühzeitige Diagnosestellung und die Identifizierung der Patienten mit einem prognostisch schlechten Verlauf. Das Ziel ist es, eine effiziente Therapie einzuleiten, bevor irreversible Schäden (Erosionen) auftreten.

Zur Diagnose der RA können die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) herangezogen werden. Diese wurden 1987 letztmals revidiert und stützen sich auf klinische, radiologische und serologische Beobachtungen [3]. Allerdings ist man in der Praxis häufig mit der Tatsache konfrontiert, dass die ACR-Klassifikationskriterien besonders im Frühstadium der Krankheit nicht erfüllt werden. Aus diesem Grunde

würde ein hochspezifischer Frühmarker dem Arzt bei der RA-Diagnosestellung bedeutend helfen.

Der Rheumafaktor (RF) wurde bisher als einziger serologischer Krankheitsmarker in die ACR-Kriterien integriert. Der RF spielt bei der Diagnosestellung der RA eine entscheidende Rolle, da er bei einem beachtlichen Teil der RA-Patienten positiv ausfällt (Sensitivität 60–80%). Jedoch fehlt es dem RF an Spezifität, und er wird häufig auch bei anderen entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, bei Infekten und mit fortschreitendem Lebensalter zunehmend auch bei Gesunden nachgewiesen. Das bisher spezifischste Autoantikörpersystem richtet sich gegen citrullinierte Epitope. Dazu gehören die Antikörper gegen «cyclisches citrulliniertes Peptid» (anti-CCP) [4].

Anti-CCP: altbekannter oder neuer Parameter?

Eine Vielzahl an diagnostisch relevanten RA-spezifischen Antikörpern wurde in den letzten vier Dekaden beschrieben. Bereits 1964 entdeckten Nienhuis et al. in menschlichen Epithelzellen der Wangenschleimhaut den antiperinukleären Faktor (APF) [5]. Fünfzehn Jahre später wiesen Young et al. als erste Keratin-Antikörper (AKA) bei RA-Patienten mittels indirekter Immunfluoreszenz auf Rattenösophagus nach [6]. AFP und AKA wurden später zur gleichen gegen Filaggrine gerichteten Antikörperfamilie eingeteilt, was zur Bezeichnung Anti-Filaggrin-Antikörper (AFA) führte [7]. Obwohl sie eine sehr hohe Krankheitsspezifität (95–100%) aufweisen, konnten sich die AFA als serologischer Marker für RA wegen der limitierten Sensitivität (ca. 50%) und der mangelnden Standardisierung im klinischen Alltag nicht durchsetzen.

Spätere Studien zeigten, dass die Zielepitope dieser Antikörper aus citrullinierten Resten bestehen, die aus der Aminosäure Arginin durch ein Enzym (Peptidylarginin-Deiminase, PAD) zu Citrullin umgewandelt wurden (Abb. 1) [8, 9]. Da nicht das Filaggrin selber, sondern die citrullinierten Reste für die Antikörperbindung notwendig sind, werden heute zu deren Nachweis synthetische zyklische Citrullinpeptide eingesetzt [10]. Das führte zur Umbenennung der Autoantikörper in zyklische citrullinierte Peptide (anti-CCP).

Für die Entwicklung der ersten kommerziellen ELISA-Generation wurden zyklisierte Citrullinpeptide aus menschlichem Filaggrin eingesetzt (anti-CCP1), während die aktuelle ELISA-Generation (anti-CCP2) eine Mischung verschiedener citrullinierter Peptide enthält, die dem Test eine erheblich höhere Sensitivität und fast hundertprozentige Spezifität gewähren.

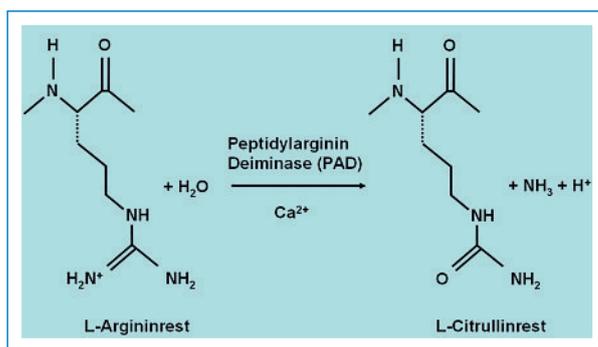


Abbildung 1

Schematische Darstellung der chemischen Umwandlung von Arginin zu Citrullin, katalysiert durch die Peptidylarginin-Deiminase (PAD), auch Citrullinierung oder Deimination genannt.

pathien bei chronischen HCV-Infektionen, Polymyalgia rheumatica) [13–15].

Es muss jedoch dem Arzt bewusst sein, dass ein negatives anti-CCP2-Resultat (ähnlich wie ein negativer RF) wegen seiner mässigen Sensitivität eine RA nicht ausschliesst.

Gegenüber dem RF besitzt der anti-CCP2-Test ein ergänzendes diagnostisches Potenzial. Bis zu 1/3 aller RF-seronegativen RA-Patienten weisen Antikörper gegen CCP auf, was die Unabhängigkeit der RF- und CCP-Antikörpersysteme beweist [12]. Eine sinnvolle Diagnostik wird daher durch die gleichzeitige Bestimmung beider Parameter unterstützt.

Anti-CCP2: als prädiktiver und prognostischer Parameter

CCP-Antikörper lassen sich häufig vor dem Eintreten der typischen RA-Symptomatik nachweisen. Aktuelle Studien zeigen, dass der anti-CCP2-Test sehr früh (bis zu 14 Jahre) vor der Manifestation der arthritischen Symptome positiv sein kann und dadurch die Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko, eine RA zu entwickeln, erlaubt [16, 17]. Diese Beobachtungen führten zum Entwurf neuer Kriterien, mit denen eine Risikoabschätzung der zukünftigen RA-Erkrankung bei Patienten mit undifferenzierter Arthritis durchgeführt werden kann [18, 19]. Eine vereinfachte Version solcher Prädiktionskriterien wurde von Yanome et al. vorgeschlagen. Sie erlaubt dem Arzt aufgrund vier diagnostischer Kriterien (anti-CCP2, RF, CRP, «mehr als drei geschwollene Gelenke») eine akkurate Risikoabschätzung bei Patienten, die innerhalb von 24 Monaten seit Beginn arthritischer Symptome zum ersten Mal untersucht werden (Spezifität 98%; positiver prädiktiver Wert 95%) [20].

Schliesslich lässt sich der anti-CCP2-Test auch als prognostischer Marker gut einsetzen. Die Wertigkeit des anti-CCP2-Tests, erosive Gelenkläsionen im Frühstadium der RA zu prognostizieren, wurde anhand verschiedener Verlaufsstudien bestätigt. Die Anwesenheit von CCP-Antikörpern und RF im Serum von RA-Patienten ist signifikant mit einer ausgeprägten radiologischen Progression assoziiert [21].

Korrespondenz:

Dr. sc. nat. L. Bernasconi
Zentrum für Labormedizin
Abteilung Immunologie
Kantonsspital Aarau
CH-5001 Aarau
luca.bernasconi@ksa.ch

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Tabelle 1. Übersicht der Sensitivität und der Spezifität des anti-CCP2-Tests (Daten aus 144 unabhängigen Studien zwischen 2002 und Januar 2008) [11].

Patienten- gruppe	n	CCP2 (+)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
RA Total	16065	11485	71,5	–
Früh RA	4379	2677	61,1	–
Etablierte RA	11528	8671	75,2	–
Kontrollen	17808	831	4,7	95,3
Kranke (Nicht-RA)	13591	789	5,8	94,2
Gesunde	4217	42	1	99

Anti-CCP2: als diagnostischer Parameter

Die diagnostische Effizienz des anti-CCP2-Tests wurde aufgrund von 144 unabhängigen, zwischen 2002 und 2008 publizierten Studien extrapoliert (Tab. 1) [11]. Die Spezifität des anti-CCP2-Tests im Vergleich zu gesunden und erkrankten Kontrollpatienten beträgt 99% bzw. 94%. Die Sensitivität bei etablierten RA-Patienten ist ca. 75%, in der Frühphase der Erkrankung beträgt sie bereits ca. 61%. Der anti-CCP2-Test ist somit bezüglich seiner Sensitivität dem RF gleichwertig, weist aber eine erheblich höhere Spezifität für die RA auf.

Demzufolge werden nur selten CCP-Antikörper bei anderen, RA-ähnlichen Krankheiten (z.B. palindromische Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis) und entzündlichen Zuständen (Sjögren-Syndrom, systemische Sklerodermie, primäre biliäre Zirrhose, Arthritis psoriatica) beobachtet. Ausserdem ermöglicht die hohe Spezifität des Tests eine effiziente Diskriminierung zwischen RA und anderen, meist anti-CCP2-negativen arthritischen Erkrankungen, bei denen der RF positiv ausfällt (z.B. erosiver systemischer Lupus erythematodes, Arthro-

Empfohlene Literatur

– Van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibody, a marker for the early detection of rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1143:268–85.

Anti-CCP: Ein spezifischer Test für die rheumatoide Arthritis /

Anti-CCP: test spécifique de l'arthrite rhumatoïde

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

Références recommandées

- 1 Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358:903–11.
- 2 Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2167–79.
- 3 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315–24.
- 4 van Venrooij WJ, Zendman AJ, Pruijn GJ. Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2006;6:37–41.
- 5 Nienhuis RL, Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis*. 1964;23:302–5.
- 6 Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J*. 1979;2:97–9.
- 7 Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessière C, Girbal E, Durieux JJ, Serre G. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest*. 1995;95:2672–9.
- 8 Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest*. 1998;101:273–81.
- 9 Girbal-Neuhausser E, Durieux JJ, Arnaud M, Dalbon P, Sebbag M, Vincent C, et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues. *J Immunol*. 1999;162:585–94.
- 10 Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*. 2000;43:155–63.
- 11 van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibody, a marker for the early detection of rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1143:268–85.
- 12 Vallbracht I, Helmke K. Additional diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005;4:389–94.
- 13 Mediawake R, Isenberg DA, Schellekens GA, van Venrooij WJ. Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:67–8.
- 14 Liu FC, Chao YC, Hou TY, Chen HC, Shyu RY, Hsieh TY, et al. Usefulness of anti-CCP antibodies in patients with hepatitis C virus infection with or without arthritis, rheumatoid factor, or cryoglobulinemia. *Clin Rheumatol*. 2008;27:463–7.
- 15 Lopez-Hoyos M, Ruiz de Alegria C, Blanco R, Crespo J, Peña M, Rodriguez-Valverde V, et al. Clinical utility of anti-CCP antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology*. 2004;43:655–7.
- 16 Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, 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.
- 17 Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004;50:380–6.
- 18 van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum*. 2007;56:433–40.
- 19 Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Odegård S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, van der Heijde D, Landewé R, Kvien TK. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:212–7.
- 20 Yamane T, Hashiramoto A, Tanaka Y, Tsumiyama K, Miura Y, Shiozawa K, Chihara K, Shiozawa S. Easy and accurate diagnosis of rheumatoid arthritis using anti-cyclic citrullinated peptide 2 antibody, swollen joint count, and C-reactive protein/rheumatoid factor. *J Rheumatol*. 2008;35:414–20.
- 21 Machold KP, Stamm TA, Nell VP, Pflugbeil S, Ale-taha D, Steiner G, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology*. 2007;46:342–9.