

# Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA) bei der Rheumatoiden Arthritis

Daniela Benz<sup>a</sup>, Ingmar Heijnen<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rheumatologische Universitätsklinik, Universitätsspital, Basel

<sup>b</sup> Medizinische Immunologie, Labormedizin, Universitätsspital, Basel

## Einleitung

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einer Prävalenz von ca. 1% die häufigste entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung. Eine frühzeitige Diagnose und Therapie dieser Erkrankung ist von entscheidender Bedeutung für die Prognose. Neben Anamnese, klinischem Befund sowie bildgebenden Verfahren ist die serologische Laboruntersuchung die dritte Säule bei der Diagnose der RA. Neben dem Nachweis des traditionellen Rheumafaktors (RF) ist in den letzten Jahren die Bestimmung von sogenannten Antikörpern gegen citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA) als fester Bestandteil der Laboruntersuchung etabliert worden. ACPA kommen bei der Mehrheit der Patienten mit RA vor, weisen zusätzlich eine hohe Spezifität für diese Krankheit auf und können oft schon vor der klinischen Manifestation der RA im Patientenserum nachgewiesen werden [1]. Die Bestimmung dieser Antikörper ist daher von grosser Bedeutung in der Früherkennung und Differenzierung der RA [2].

## ACPA

ACPA sind Antikörper, die mit Proteinen und Peptiden reagieren, welche Citrullin, eine modifizierte Form der Aminosäure Arginin, enthalten. Die Umwandlung von Proteinen in eine citrullinierte Form ist ein wesentlicher physiologischer Prozess bei der Regulation der Zelldifferenzierung und dem programmierten Zelltod (Apoptose). Zellreste werden in der Regel effizient durch Phagozyten und andere Zellen aufgeräumt, so dass das Immunsystem normalerweise nicht in Kontakt kommt mit solchen citrullinierten Proteinen. Es wird heute vermutet, dass bei bestimmten Personen apoptotische Zellen in entzündeten Gelenken nicht effizient beseitigt werden können, was zu einem Überschuss an extrazellulären citrullinierten Proteinen und Peptiden führt. Bei einer geringen Zahl dieser Individuen können in Abhängigkeit von bestimmten MHC-Klasse-II-Allelen (HLA-Konstellationen) solche modifizierten Peptide an das Immunsystem exponiert werden, was zu einer Immunantwort – in diesem Fall einer Autoimmunantwort – mit entsprechender Bildung von ACPA führt. Diese Prozesse können letztendlich zur Bildung von Immunkomplexen führen, welche die für die RA typische chronische Entzündungsreaktion aufrechterhalten [3].

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

## ACPA-Tests

Zum Nachweis von ACPA wurden zunächst synthetische zyklische Citrullinpeptide (CCP) eingesetzt, die vom Protein Filaggrin abgeleitet waren. Die zweite und aktuelle Test-Generation (CCP2) basiert auf einer Mischung verschiedener citrullinierter Peptide, was zu einer höheren Sensitivität und Spezifität führt [4]. Die akkumulierte Sensitivität und Spezifität des CCP2-Tests sowie des RF sind in Tabelle 1 dargestellt. Bedauerlicherweise sind die CCP2-Tests nicht standardisiert: es sind derzeit eine Vielzahl unterschiedlicher Tests verfügbar. Manche Test-Hersteller verwenden alternative citrullinierte Proteine und Peptide, wie mutiertes citrulliniertes Vimentin (MCV) oder Fibrinogen, als Substrat für ihre Tests. Aufgrund dieser Testvielfalt sollten die quantitativen ACPA-Resultate verschiedener Labors nicht miteinander verglichen werden. Direkte Gegenüberstellungen konnten aber zeigen, dass keiner der verfügbaren ACPA-Tests eine höhere Sensitivität als der CCP2-Test bei stratifizierter Spezifität hat, so dass der CCP2-Test heute als Standard gilt [5].

## Wann sollten ACPA bestimmt werden?

Die Indikation zur Durchführung des Tests besteht immer dann, wenn die RA in die Differentialdiagnose miteingeschlossen ist. Der Test ist somit sinnvoll bei der Abklärung jeder noch unklaren Arthritis, sei sie mono-, oligo- oder polyarthritisch, die länger als 6 Wochen andauert.

Um falsch-positive Befunde zu vermeiden, sollte die Bestimmung von ACPA jedoch möglichst nicht als Screening erfolgen, z.B. bei unklaren entzündlichen Krankheitsbildern ohne Vorliegen einer Synovitis.

Im Jahr 2010 wurde der Nachweis von ACPA erstmalig in die Klassifikationskriterien für die RA aufgenommen, erarbeitet vom American College of Rheumatology (ACR) und von der European League Against Rheumatism (EULAR) [6]. Nun sind sowohl RF wie auch ACPA Teil der Klassifikationskriterien (Tab. 2), was die diagnostische Relevanz erhöht. Bis zu 1/3 aller RF-negativen RA-Patienten weisen ACPA auf, was zeigt, dass die beiden Antikörper unabhängig voneinander auftreten können [7].

**Tabelle 1. Sensitivität und Spezifität von RF und CCP2-Test für RA [4, 14].**

	RF	CCP2-Test
RA-Sensitivität	69%	72%
RA-Spezifität	85%	95%
Früh-RA-Sensitivität	15–30%	62%

**Tabelle 2. ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der RA [6].**

Gelenkbeteiligung	Punkte
1 mittleres/grosses Gelenk betroffen	0
2–10 mittlere/grosse Gelenke betroffen	1
1–3 kleine Gelenke betroffen	2
4–10 kleine Gelenke betroffen	3
Mehr als 10 kleine Gelenke betroffen	5
<b>Serologie</b>	
Negativer RF und ACPA	0
Positiver RF und/oder ACPA in niedriger Konzentration (≤3faches der Norm)	1
Positiver RF und/oder ACPA in hoher Konzentration (>3faches der Norm)	3
<b>Dauer der Synovitis</b>	
<6 Wochen	0
≥6 Wochen	1
<b>Entzündungsparameter</b>	
CRP und BSG normal	0
CRP- und/oder BSG-Wert erhöht (über Normbereich)	1

Die Klassifikationskriterien sind anzuwenden, wenn eine eindeutige klinische Synovitis in mindestens einem Gelenk festgestellt wurde und die Synovitis nicht besser durch eine andere Erkrankung erklärt ist. Bei ≥6 Punkten gilt dann die Diagnose der RA als sicher. CRP = C-reaktives Protein; BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit.

## Interpretation des ACPA-Testergebnisses

Die Interpretation des Testergebnisses muss immer im Kontext mit der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer RA stehen. Ein negatives ACPA-Testergebnis schliesst die RA nicht aus, die Diagnose sollte immer auf der Basis der klinischen Manifestationen gestellt werden. Bei entsprechender Klinik macht der Nachweis von ACPA das Vorliegen einer RA sehr wahrscheinlich; dabei gilt, dass je höher das ACPA-Testresultat, umso wahrscheinlicher die Diagnose der RA ist. Mehrere Studien haben nämlich in den letzten Jahren gezeigt, dass bei zunehmenden ACPA-Levels die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer RA signifikant zunimmt [6]. Dementsprechend werden in den ACR/EULAR-Klassifikationskriterien 2010 (Tab. 2) für den Nachweis von ACPA in niedriger Konzentration nur 1 Punkt, für den Nachweis für ACPA in hoher Konzentration 3 Punkte vergeben. Bei Vorliegen einer Punktzahl von ≥6 in den Klassifikationskriterien, vorausgesetzt, es ist eine eindeutige klinische Synovitis vorhanden, welche

nicht besser durch eine andere Diagnose erklärt werden kann, gilt die Diagnose einer RA als sicher.

Die ACPA haben nicht nur einen diagnostischen, sondern auch einen prognostischen Wert. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass die ACPA prädiktiv sind für frühe erosive Gelenkveränderungen bei RA-Patienten, dass der Nachweis von ACPA mit einem rascheren radiologischen Fortschreiten einhergeht [8–13]. Diese Erkenntnisse haben auch Einfluss auf die Therapiestrategie.

## Zusammenfassung

Die Bestimmung von ACPA und RF sollte immer Teil der Diagnostik bei einer noch undifferenzierten Synovitis sein, die länger als 6 Wochen besteht. Der CCP2-Test gilt als heutiger Standard für den Nachweis von ACPA. Der Nachweis von ACPA macht das Vorliegen einer RA bei entsprechender Klinik sehr wahrscheinlich. Der Nachweis von ACPA ist in den 2010 erarbeiteten ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA enthalten. Die Bestimmung der ACPA kann zur prognostischen Einschätzung und therapeutischen Entscheidungsfindung beitragen.

## Literatur

- 1 Pruijn GJM, et al. The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:203–10.
- 2 Jansen AL, et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:2074–6.
- 3 Van Venrooij W, Pruijn GJ. An important Step towards completing the rheumatoid arthritis cycle. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:117–9.
- 4 Van Venrooij W, et al. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:391–8.
- 5 Vander Cruyssen, et al. Do all anti-citrullinated protein/peptide antibody tests measure the same? Evaluation of discrepancy between anti-citrullinated protein/peptide antibody tests in patients with and without rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:542–6.
- 6 Aletaha D, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580–8.
- 7 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.
- 8 de Vries-Bouwstra JK, et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1293–8.
- 9 Lindqvist E, et al. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:196–201.
- 10 Bas S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2003;42:677–80.
- 11 Meyer O, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:120.
- 12 Rönnelid J, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1744–9.
- 13 Finckh A, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis: bayes clears the haze. *Ann Intern Med.* 2007;146:816–7.
- 14 Egerer K, et al. Serologische Diagnostik der rheumatoiden Arthritis. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:159–63.