

# Rheumatoide Arthritis

Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid

WOLF D. KUHLMANN

*Laboratory Diagnostics & Cell Science, 56112 Lahnstein*

---

*Rheumatoide Arthritis* (RA) ist eine autoimmun bedingte, entzündliche Erkrankung der Gelenke. Im Vordergrund steht eine Synovitis, übergreifend auf Knorpel und Knochen. Der Verlauf ist chronisch und führt in der Regel zu destruirenden und deformierenden Gelenkentzündungen.

Die Diagnose der RA erfolgt in der Regel nach klinischen Gesichtspunkten. Zu den ersten Symptomen gehört eine schmerzhafte Schwellung der Fingergelenke mit morgendlicher Gelenksteife. Ursächlich steht eine entzündliche Erkrankung des Bindegewebes im Vordergrund, eine Entzündung der Gelenkschleimhaut, die auf Knorpel und Knochen übergreift. Zuerst sind symmetrisch die kleinen Gelenke betroffen, später werden auch die großen Gelenke erfaßt. Außer den Gelenken können im weiteren Krankheitsverlauf auch andere Organe (z.B. Herz, Lunge, Nerven, Augen) betroffen sein. Die Krankheit verläuft in der Regel schubweise. Da sich bereits nach kurzer Krankheitsdauer schwere Gelenkschäden entwickeln können, die sich durch eine frühzeitige Therapie verhindern oder verzögern lassen, kommt der frühzeitigen und sicheren Diagnose der RA eine wesentliche Bedeutung zu.

Die diagnostische Zuordnung von Patienten mit weniger deutlichen Krankheitszeichen ist in der Frühphase der Erkrankung schwierig. Der häufig eingesetzte klassische „Rheumafaktor“ (IgM-Rheumafaktor, IgM-RF) gilt wegen seiner begrenzten Krankheitsspezifität als nicht optimal für die serologische Frühdiagnose der RA. Der Rheumafaktor kann bei vielen Autoimmunerkrankungen, Infektionserkrankungen und in höherem Lebensalter auch bei gesunden Personen gehäuft auftreten.

## Diagnosekriterien

Klassifikations- und Diagnosekriterien für die RA basieren auf dem 1987 vom AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY aufgestellten Katalog mit überwiegendem Bezug auf klinische Symptome, die aber in frühen Krankheitsstadien stark variieren. Mit den 2010 weiter entwickelten ACR/EULAR Klassifikationskriterien werden insbesondere solche mit höherer Aussagekraft für die RA in frühen Krankheitsphasen berücksichtigt. Hier wird speziell der Biomarker **ACPA** adressiert (Antikörper gegen citrullinierte Proteine/Peptide), der zusätzlich zum IgM-RF als serologischer Marker aufgenommen wurde.

Citrullinierte Peptide sind Peptide (Proteine), bei denen Argininreste durch Desaminierung in Citrullinreste umgewandelt werden. Der katalytische Vorgang wird durch Peptidylargininendesaminasen gesteuert: Hydrolyse positiv geladener Aminogruppen der Aminosäure Argin zur neutralen Stoffgruppe Citrullin. Die Umwandlung von Arginin zu Citrullin ist entscheidend für die Entstehung des Zielantigens und der Auslösung einer Antikörperreaktion. ACPA hat sich in mehreren Studien als geeigneter Marker zur Früherkennung einer RA erwiesen und unterstützt den Rheumatologen bei der Entscheidung zu einem Therapiebeginn, bevor irreversible Gelenkschäden entstehen.

## Rheuma-Faktor, Filaggrin Antikörper, Anti-CCP Antikörper

Die Suche nach einem geeigneten Rheuma-Test hat über viele Jahrzehnte hinweg zahlreiche Publikationen und diagnostische Testverfahren hervorgebracht (CECIL RL et al., 1931; WAALER E, 1940; ROSE HM et al., 1949; PIKE RM et al., 1949). Populäre Methoden sind z.B. Latexagglutination, Waaler-Rose-Hämagglutination, Nephelometrie, ELISA- oder RIA-Assays. Der Nachweis des „Rheumafaktors“ (IgM-Rheumafaktor, IgM-RF) zählt noch immer als Standard für die Diagnose einer RA. Rheumafaktoren beim Menschen sind Autoantikörper (in der Regel vom IgM Isotyp, seltener auch vom IgG oder IgA Isotyp), die gegen den Fc-Teil des IgG Moleküls gerichtet sind. Der IgM-Rheumafaktor bleibt trotz Einschränkungen bezüglich seiner Spezifität in frühen Krankheitsstadien ein anerkannter Marker in allen rheumatologischen Leitlinien.

Historisch war der Nachweis von **Filaggrin-Autoantikörpern** mittels Immunfluoreszenz ein erster Schritt zu höherer Spezifität und Sensitivität in der Rheumaserologie. Diese Autoantikörper, anfangs als *Anti-perinukleärer Faktor* bzw. als *Keratin-Antikörper* bezeichnet, haben die Suche nach dem antigenen Zielantigen der RA maßgeblich geprägt. In nachfolgenden Untersuchungen wurde gezeigt, dass **citrullinierte Formen des Filaggrins** das antigene Target darstellen und dabei nur die **Citrullylreste** (nicht das Filaggrin) bedeutend sind.

Für den Nachweis von ACPA können Immunoassays eingesetzt werden, die verschiedene synthetische Peptide als Antigen verwenden. Anti-CCP und Anti-MCV (mutiertes citrulliniertes Vimentin) Assayformate werden in der Routinediagnostik am häufigsten verwendet. Für die Diagnostik der frühen RA werden Anti-CCP und Anti-MCV Antikörper in Bezug auf Spezifität als gleichwertig erachtet. Eine Kombination beider Nachweisverfahren kann sogar die Spezifität erhöhen.

Für den Anti-CCP Test der neuesten Generation kommen synthetische Peptide mit Ringstruktur zur Anwendung (cyclische citrullinierte Peptide. Die für die RA relevanten Autoantikörper werden deshalb als **cyclische Citrullinpeptid-Antikörper (Anti-CCP)** bezeichnet. Im Gegensatz zum klassischen Rheumafaktor (IgM-RF) bieten die Ergebnisse eines Anti-CCP Immunoassays eine klare Entscheidungshilfe für den klinisch tätigen Arzt.

### Anti-CCP Immunoassays

Antikörper gegen CCP werden schon in sehr frühen Stadien einer sich entwickelnden RA gebildet, so dass ein positiver Anti-CCP Test mit grosser Wahrscheinlichkeit auf die Entwicklung einer RA hinweist. Ein negativer Anti-CCP Test schliesst zwar eine RA nicht vollständig aus, der Anti-CCP Test ermöglicht aber eine effizientere Diagnostik als die klassische Serodiagnostik mit dem IgM-Rheumafaktor. Anti-CCP Immunoassays sind daher für die Diagnose einer RA in der Frühphase unverzichtbar geworden:

- Quantitative Bestimmung von spezifischen IgG Antikörpern gegen cyclisches citrulliniertes Peptid,
- Hohe Spezifität (> 96%) und hohe Sensitivität (68%) für die Diagnose einer RA, oft Jahre vor der Krankheitsmanifestation und bei noch nicht nachweisbarem Rheumafaktor (IgM-RF),
- hohe Relevanz für die Frühdiagnose bei oft noch uncharakteristischer Symptomatik mit prognostischem Wert und wichtig bezüglich einer Therapieentscheidung zur Vorbeugung von irreversiblen Gelenkschäden,

- Abgrenzung zu anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, z.B. bei Verdacht auf eine systemische Autoimmunerkrankung (Kollagenosen, u.a. Lupus erythematodes etc.) oder andere entzündliche Arthritiden.

## Literatur

- Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Funovits J., Felson D.T., Bingham C.O., 3rd, Birnbaum N.S., Burmester G.R., Bykerk V.P., Cohen M.D., Combe B., Costenbader K.H., Dougados M., Emery P., Ferraccioli G., Hazes J.M., Hobbs K., Huizinga T.W., Kavanaugh A., Kay J., Kvien T.K., Laing T., Mease P., Menard H.A., Moreland L.W., Naden R.L., Pincus T., Smolen J.S., Stanislawska-Biernat E., Symmons D., Tak P.P., Upchurch K.S., Vencovsky J., Wolfe F. & Hawker G. (2010) 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* **69**, 1580-1588.
- Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., McShane D.J., Fries J.F., Cooper N.S., Healey L.A., Kaplan S.R., Liang M.H., Luthra H.S. & et al. (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **31**, 315-324.
- Bang H., Egerer K., Gauliard A., Luthke K., Rudolph P.E., Fredenhagen G., Berg W., Feist E. & Burmester G.R. (2007) Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **56**, 2503-2511.
- Cecil R.L., Nicholls E.E. & Stainsly W.J. (1931) The etiology of rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci* **181**, 12.
- Dörner T., Egerer K., Feist E. & Burmester G.R. (2004) Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol* **16**, 246-253.
- Egerer K., Feist E. & Burmester G.R. (2009) The serological diagnosis of rheumatoid arthritis: antibodies to citrullinated antigens. *Dtsch Arztebl Int* **106**, 159-163.
- Feist E., Egerer K. & Burmester G.R. (2007) [Autoantibody profile in rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol* **66**, 212-214, 216-218.
- Fraser K.J. (1988) The Waaler-Rose Test: anatomy of the eponym. *Semin Arthritis Rheum* **18**, 61-71.
- Girbal-Neuhauser E., Durieux J.J., Arnaud M., Dalbon P., Sebbag M., Vincent C., Simon M., Senshu T., Masson-Bessiere C., Jolivet-Reynaud C., Jolivet M. & Serre G. (1999) 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* **162**, 585-594.
- Hill J.A., Southwood S., Sette A., Jevnikar A.M., Bell D.A. & Cairns E. (2003) Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1\*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* **171**, 538-541.
- Kroot E.J., de Jong B.A., van Leeuwen M.A., Swinkels H., van den Hoogen F.H., van't Hof M., van de Putte L.B., van Rijswijk M.H., van Venrooij W.J. & van Riel P.L. (2000) The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **43**, 1831-1835.
- Makrygiannakis D., af Klint E., Lundberg I.E., Lofberg R., Ulfgren A.K., Klareskog L. & Catrina A.I. (2006) Citrullination is an inflammation-dependent process. *Ann Rheum Dis* **65**, 1219-1222.
- Masson-Bessiere C., Sebbag M., Girbal-Neuhauser E., Nogueira L., Vincent C., Senshu T. & Serre G. (2001) The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. *J Immunol* **166**, 4177-4184.
- Nienhuis R.L. & Mandema E. (1964) A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* **23**, 302-305.

- Nogueira L., Sebbag M., Vincent C., Arnaud M., Fournie B., Cantagrel A., Jolivet M. & Serre G. (2001) Performance of two ELISAs for antifilaggrin autoantibodies, using either affinity purified or deimmunized recombinant human filaggrin, in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **60**, 882-887.
- Pike R.M., Sulkin S.E. & Coggeshall H.C. (1949a) Concerning the nature of the factor in rheumatoid-arthritis serum responsible for increased agglutination of sensitized sheep erythrocytes. *J Immunol* **63**, 447-463.
- Pike R.M., Sulkin S.E. & Coggeshall H.C. (1949b) Serological reactions in rheumatoid arthritis. I. Factors affecting the agglutination of sensitized sheep erythrocytes in rheumatoid-arthritis serum. *J Immunol* **63**, 441-446.
- Rose H.M., Ragan C., Pearce E. & Lipman M.O. (1949) Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med* **68**, 1-11.
- Schellekens G.A., de Jong B.A., van den Hoogen F.H., van de Putte L.B. & van Venrooij W.J. (1998) Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* **101**, 273-281.
- Schellekens G.A., Visser H., de Jong B.A., van den Hoogen F.H., Hazes J.M., Breedveld F.C. & van Venrooij W.J. (2000) The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* **43**, 155-163.
- Schneider M. & Krüger K. (2013) Rheumatoid arthritis-early diagnosis and disease management. *Dtsch Arztebl Int* **110**, 477-484.
- 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. (2011) *Interdisziplinäre Leitlinie. Management der frühen rheumatoiden Arthritis (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.)*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag.
- Sebbag M., Simon M., Vincent C., Masson-Bessiere C., Girbal E., Durieux J.J. & Serre G. (1995) The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* **95**, 2672-2679.
- Sutton B., Corper A., Bonagura V. & Taussig M. (2000) The structure and origin of rheumatoid factors. *Immunol Today* **21**, 177-183.
- Vasishta A. (2002) Diagnosing early-onset rheumatoid arthritis: the role of anti-CCP antibodies. *Am Clin Lab* **21**, 34-36.
- Waalder E. (1940) On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Path Microbiol Scand* **17**, 172-188.
- Wöhler F., Müller W. & Hofmann A. (1960) On the nature of the rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* **19**, 163-166.
- Young B.J., Mallya R.K., Leslie R.D., Clark C.J. & Hamblin T.J. (1979) Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J* **2**, 97-99.

**Hinweis: Diese Information ersetzt nicht das Gespräch mit Ihrem Arzt.**