

Laborärzte Singen

Prof. Dr. med. J. Blessing

Dr. med. F. Blessing

Dr. med. L. Hehmann und Kollegen

Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin,
Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie

Virchowstraße 10 c

78224 Singen

Tel.: 07731-9956-0

Fax: 07731-9826831

www.labor-blessing.de

AK gegen Cyklisches Citrulliniertes Peptid

CCP

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einer Prävalenz von 0.5-1% die häufigste entzündlich rheumatische Erkrankung.

Die Diagnose erfolgt überwiegend klinisch, häufig anhand der **ARA-Kriterien** (American College of Rheumatology): Morgensteifigkeit, Arthritis von mindestens 3 Gelenken, Arthritis der Hand-, Fingergrund- und Mittelgelenke, symmetrischer Gelenkbefall, subkutane Rheumaknoten, typische radiologische Gelenkveränderungen, positiver Rheumafaktor (RF). Die überwiegend klinischen Kriterien sind zur Frühdiagnose nur bedingt geeignet.

Seromarker der Rheumatoiden Arthritis (RA)

Beim klassischen **Rheumafaktor (RF)** handelt es sich um IgM-Antikörper (AK) gegen die Fc-Region von humanem oder tierischem IgG. Der Test zeigt bei akzeptabler Sensitivität von 70-80% nur eine mäßige Spezifität: 3-5% positive Ergebnisse werden auch bei Gesunden gefunden, bei älteren Patienten (>70 J) sogar in bis zu 10-30%. Bei anderen differentialdiagnostisch relevanten Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises finden sich positive Rheumafaktoren in 5 - >50%.

Andere Antikörper, z.B. **Antiperinukleäre Faktoren (APF)**, **Anti-Keratin-AK (AKA)** konnten sich in der Routinediagnostik nicht

durchsetzen (zu geringe Spezifität und/oder hoher methodischer Aufwand).

Weitere etablierte Antikörper kommen auch bei der RA vor, insbesondere bei Patienten mit schweren extraartikulären Manifestationen (ANA in bis zu 30%, SS-A bis 4%, pANCA in bis zu 32%, selten auch AK gegen dsDNA oder Histone), sind jedoch eigentlich typisch für andere Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (z.B. SLE u.a. Kollagenosen).

CCP

Die **Citrullinierung von Proteinen** (durch posttranslationale Umwandlung der Aminosäure Arginin zu Citrullin) ist unter anderem auch ein Mechanismus zum Abbau von Proteinen und **spielt eine wichtige Rolle beim Zelltod**. Entsprechende Prozesse finden auch in der entzündlich veränderten Synovia statt.

Bei Patienten mit RA kommt es vermehrt auch zur Bildung von Antikörpern gegen verschiedene Epitope citrullinierter Proteine. Diese **T-Zell-abhängige Antikörperbildung** wird u.a. durch das HLA-System modifiziert. Eine genetische Prädisposition bestimmter HLA-Haplotypen (HLA-DR4) für die Rheumatoide Arthritis ist bereits seit längerem bekannt.

Die AK gegen citrullinierte Proteine scheinen auch pathophysiologische Bedeutung für den Unterhalt der chronisch entzündlichen Prozesse in der Synovia bei RA zu besitzen.

Diagnostische CCP-Tests der 1. Generation waren zunächst abgeleitet vom Filaggrin (Protein zum cross-linking von Keratinfilamenten, gemeinsames Antigen von APF und AKA). Die tatsächlich vorhandenen bzw. relevanten citrullinierten Antigene in der entzündlich veränderten Synovia bei RA sind jedoch im einzelnen nicht bekannt. Es zeigte sich, dass mit dem Einsatz von synthetisch hergestellten citrullinierten Proteinen deutlich bessere Ergebnisse zu erzielen waren (aktuelle **CCP-Tests der 2. Generation**).

Die Sensitivität des Tests ist vergleichbar dem klassischen RF bei jedoch **deutlich überlegener Spezifität** (positive Reaktionen nur in 1% bei Gesunden, bis zu 12% bei anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises). Hohe Titer werden fast nur bei RA

gesehen. Ca. 50% der RF-negativen RA-Patienten sind positiv für CCP.

Die HCV-assoziierte Arthritis ist in bis zu 44% RF-positiv, jedoch praktisch immer CCP-negativ.

Die **Antikörper treten frühzeitig auf** (in 25% der Fälle schon 1-9 Jahre vor Auftreten erster klinischer Symptome) **und besitzen prognostische Bedeutung** (d.h. sie sind assoziiert mit erosiv fortschreitender Erkrankung).

Das gemeinsame Auftreten von CCP und RF gilt als hochspezifisch für die RA.

Die **Kombination von CCP und RF** ist optimal zur Diagnose bzw. Differentialdiagnose der RA und zur Einschätzung der Prognose. Patienten mit Anti-CCP und Rheumafaktor entwickeln mehr radiologisch erkennbare Schäden, die Krankheit progrediert schneller und die Prognose ist schlechter.

Neueren Untersuchungen zufolge hat die der rheumatoiden Arthritis zugrunde liegende Entzündung auch Effekte auf die Blutgefäße. Vor allem Männer weisen beim Vorhandensein des Rheumafaktors u/o Anti-CCP -auch ohne Anzeichen für eine rheumatische Erkrankung- ein **erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf** (vergleichbar mit Risikofaktoren wie Diabetes und Hypertonie).

Untersuchungsmaterial

Anti- CCP können sowohl aus Serum bzw. Vollblut wie auch aus Plasma bestimmt werden.

Abrechnung

AK gegen CCP sind auch **als Kassenleistung** abrechenbar, hierbei ist jedoch zu beachten, daß diese Untersuchung für Kassenpatienten **nur einmal im Krankheitsfall** (d.h. einmal pro Jahr) berechnungsfähig ist. Für Privatpatienten gilt diese Einschränkung nicht.