

## Diagnostische Pfade in der Laboratoriumsmedizin

### Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA), früher auch als primär chronische Polyarthrit (PCP) bezeichnet, ist eine chronisch entzündliche, in Schüben verlaufende Systemerkrankung, deren Ursache immer noch weitgehend unbekannt ist.

Auch wenn sich die Erkrankung primär im Bereich der Gelenke abspielt, kann es auch zu schweren Begleiterkrankungen der inneren Organe kommen. Die rheumatoide Arthritis ist in Deutschland die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung (Prävalenz 0,5 bis 1 Prozent) und tritt bei Frauen zwei bis dreimal häufiger auf als bei Männern.

Für die betroffenen Patienten kann die Erkrankung schwerwiegende Folgen haben, da 70 Prozent der RA-Erkrankten innerhalb von zwei Jahren radiologisch feststellbare Knochen- und Knorpeldestruktionen entwickeln. Mehr als 50 Prozent der Patienten sind nach fünfjährigem Krankheitsverlauf berufsunfähig. Leider sind die anfänglichen Symptome genauso wie die Laborbefunde nicht immer eindeutig. Da eine frühzeitige Therapie aber den chronisch destruktiven Verlauf günstig beeinflussen kann, ist die schnelle und sichere Diagnose der RA von großer Bedeutung.

Der Ausgangspunkt für die Diagnostik der rheumatoiden Arthritis ist immer die Anamnese und die klinische Untersuchung des Patienten. Hierbei geht es insbesondere um die Arthritiden der Hand-, Finger- und Fußgelenke. Daneben können auch Einzelgelenke bzw. Gelenkgruppen – meist asymmetrisch – betroffen sein. Für die Klassifikation der Erkrankung, die meist zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auftritt, wurde 2010 von dem ACR (American College of Rheumatology) und der EULAR (European League Against Rheumatism) ein Kriterienkatalog mit Score-Punkten entwickelt (Tab. 1).



#### Bewertung mit Score-Punkten

Die Anzahl der befallenen Gelenke, die serologischen Laborparameter und Entzündungsmarker sowie die Dauer der Symptome werden mit Punkten

bewertet. Getestet werden sollten nur Patienten, die mindestens ein Gelenk mit einer klinisch objektivierbaren Synovitis haben und bei denen die Synovitis nicht anders erklärt werden kann.

ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für RA		Tab. 1 Punkte-Score
<b>A. Gelenkbeteiligung</b>		
1	großes Gelenk	0
2-10	große Gelenke	1
1-3	kleine Gelenke (mit/ohne Beteiligung von großen Gelenken)	2
4-10	kleine Gelenke (mit/ohne Beteiligung von großen Gelenken)	3
> 10	Gelenke (davon mindestens 1 kleines Gelenk)	5
<b>B. Serologie</b>		
Negative RF und negative ACPA		0
Niedrig-positive RF oder niedrig-positive ACPA		2
Hoch-positive RF oder hoch-positive ACPA		3
<b>C. Dauer der Symptome</b>		
< 6 Wochen		0
> 6 Wochen		1
<b>D. Entzündungsmarke</b>		
Unauffälliges CRP und unauffälliges BSG		1
Erhöhtes CRP oder beschleunigte BSG		

Nach den Klassifikationskriterien sind für eine sichere Diagnose der rheumatoiden Arthritis mindestens sechs von maximal zehn Punkten notwendig.

Für die Laboratoriumsdiagnostik stehen sowohl Entzündungsmarker wie auch RA-typische Autoantikörper für die Frühdiagnostik zur Verfügung. Dies gilt in besonderem Maße auch für bestimmte Sonderformen der RA, wie der juvenilen ideopathischen Arthritis, dem Felty-Syndrom oder dem Morbus Still. An erster Stelle der Diagnostik stehen die Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA) aufgrund ihrer hohen Spezifität (> 95 Prozent) und guten Sensitivität (ca. 75 Prozent).

Unter citrullinierten Peptiden (CP) werden Peptide verstanden, bei denen die Aminosäure Arginin in Citrullin umgewandelt wurde. Unter dem Begriff anti-CCP-Antikörper kommen in der Diagnostik artifizielle zyklische citrullinierte Peptide (CCP) zum Einsatz, mit denen die Spezifität der Immunoassays erheblich gesteigert werden konnte. Auch Tests auf der Basis von mutiertem citrulliniertem Vimentin als Zielantigen (Anti-MCV ELISA) kommen zum Einsatz.

Schon in sehr frühen Stadien der RA können die ACPA die Erkrankung mit einer diagnostischen Sensitivität von bis zu 90 Prozent nachweisen. Dies gelingt teilweise sogar schon zehn Jahre vor dem Auftreten der klinischen Symptome. Obwohl es Arbeiten über eine Abhängigkeit des ACPA-Titers zur Krankheitsaktivität gibt, sind klare Evidenzen für die Notwendigkeit einer Verlaufskontrolle nicht vorhanden.

Dieser Tatsache trägt auch die unter der EBM-Ziffer 32489 festgelegte Bestimmungshäufigkeit Rechnung, die eine Anforderung nur einmal im Krankheitsfall zulässt.

### Nachweisgenauigkeit hat sich erhöht

Vor der Einführung der ACPA erfolgte die Diagnosestellung der rheumatoiden Arthritis hauptsächlich mit Hilfe des Rheumafaktors (RF). Rheumafaktoren sind Autoantikörper, die an das Fc-Stück von IgG-Molekülen binden. Meist handelt es sich hierbei um einen IgM-Isotyp. Er kommt am häufigsten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis vor. Allerdings, und das ist auch der Grund warum die ACPA den Rheumafaktor als Hauptkriterien bei der RA verdrängt haben, kommen Rheumafaktoren transient auch noch bei einer Reihe von Virusinfektionen (z. B. Hepatitis) und weiteren Autoimmunerkrankungen (Sjögren-Syndrom, MCTD, systemische Sklerose etc.) vor. Darüber hinaus gibt es auch den Begriff einer „seronegativen rheumatoiden Arthritis“, wenn bei einer klinisch diagnostizierten RA kein Rheumafaktor-Nachweis gelingt. Durch Einsatz von modernen, immunophelometrischen Verfahren hat sich im Vergleich zum veralteten Waaler-Rose-Test die Nachweisgenauigkeit für den Rheumafaktor jedoch deutlich erhöht.

Die höchste Wahrscheinlichkeit (> 90 Prozent) für das Vorliegen einer RA hat man heute, wenn ACPA und Rheumafaktor positiv ausfallen. Sind ausschließlich die ACPA positiv (seronegative RA), beträgt die Wahrscheinlichkeit immer noch 80 Prozent und auch bei der alleinigen Positivität des Rheumafaktors liegt bei verdächtiger Klinik mit noch 70-prozentiger Wahrscheinlichkeit eine RA vor.

Unterstützt werden die positiven serologischen Befunde natürlich auch durch den Nachweis erhöhter Entzündungsmarker. Ein negativer Befund senkt die Erkrankungswahrscheinlichkeit

jedoch deutlich, schließt sie aber nicht gänzlich aus.

Die Präanalytik der RA-Marker ist unproblematisch, da sowohl die ACPA wie auch der Rheumafaktor über zehn Tage auch bei Raumtemperatur stabil sind.

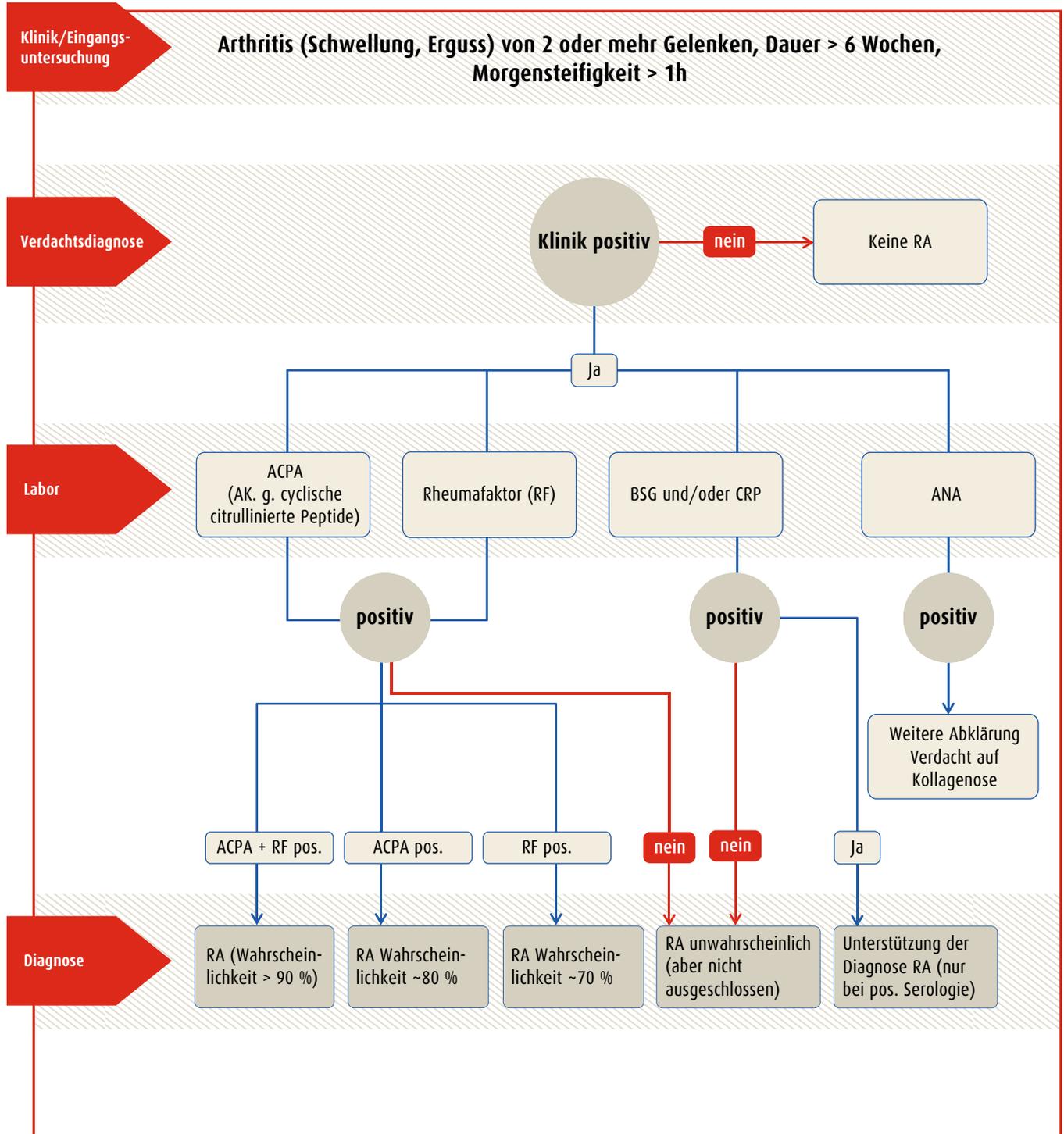
Erwähnt werden muss allerdings auch, dass Rheumafaktoren bei der Bestimmung anderer spezifischer Antikörper mit Immunoassays häufig ein schwerwiegendes technisches Problem darstellen und deshalb vor der Bestimmung durch Adsorbenzien gebunden werden müssen.

Zur Vervollständigung der Differenzialdiagnostik sollte durch die zusätzliche Bestimmung der Antinukleären Antikörper (ANA) und Anticytoplasmatischen Antikörper (ANCA) das Vorliegen einer Kollagenose bzw. Vaskulitis ausgeschlossen werden.

Da die Pathogenese der RA heute am ehesten auf eine Fehlsteuerung des zellulären Immunsystems zurückgeführt wird, gibt es vergleichbar mit der Zöliakie, auch bei der RA bestimmte Assoziationen mit HLA-Allelen (HLA DR\*0401, 0404). Diese aufwendigen Bestimmungen sollten aber erst nach Rücksprache mit dem Facharzt für Laboratoriumsmedizin unter Einhaltung des Gendiagnostikgesetzes durchgeführt werden. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang auch immer wieder die Rolle des Rauchens, das bei bestimmten HLA-Konstellationen das Risiko eine rheumatoide Arthritis zu entwickeln, deutlich erhöhen soll.

---

■ Dr. Andreas Bobrowski, Laborarzt, Lübeck



Nach „Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade“, W. Hofmann, J. Aufenanger, G. Hoffmann (Hrsg.), De Gruyter Verlag, 2. Auflage, 2014