



## Cyclische Citrullin-Peptid-Autoantikörper

<b>Akronym</b>	CCP
<b>Material</b>	<u>Serum</u> , <u>EDTA-</u> , <u>Heparin-</u> oder <u>Citrat-Plasma</u> , 1 mL
<b>Referenzbereich</b>	< 7 U/mL Grauzone 7 - 10
<b>Methode</b>	ImmunoCap (Phadia)
<b>Qualitätskontrolle</b>	<u>Zertifikat</u>
<b>Siehe auch</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ <u>Arthritis, rheumatoide</u></li><li>▶ <u>Autoantikörper (Übersicht)</u></li><li>▶ <u>CCP-Autoantikörper - Marker der Rheumatoiden Arthritis</u> (Laborinformation 2004)</li><li>▶ <u>Autoantikörper-Tabelle - Kollagenosen, Arthritis, Vaskulitis</u> (Laborinformation 2004)</li></ul>
<b>Anforderungsschein</b>	<u>Download</u> und <u>Analysenposition</u>
<b>Auskünfte</b>	<u>Immunpathologie</u>
<b>Analysenkosten</b>	EBM, GOÄ
<b>Indikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Ein negativer ACPA-Test und noch weniger ein negativer IgM-RF-Test schließen eine Rheumatoide Arthritis (RA) nicht aus.</li><li>▶ Ein positiver ACPA-Test spricht wegen seiner hohen Krankheitsspezifität mit großer Wahrscheinlichkeit für die Existenz oder für die absehbare Entwicklung einer RA.</li><li>▶ Der ACPA-Test kann nach allen vorliegenden Daten die serologischen Diagnostik der RA effizienter gestalten.</li></ul>
<b>Immunpathologie</b>	<p>Cyclisches Citrullin-Peptid (CCP) ist ein synthetisches zyklisiertes, von Filaggrin abgeleitetes Peptid (siehe <u>Filaggrin-Autoantikörper</u>). Die Citrullin-Reste des Filaggrin entstehen <i>in vivo</i> durch die posttranslationale Modifikation von Arginin-Resten durch die Peptidylarginindeimidase. Die Sequenz eines der antigenen Peptide wurde der Filaggrinsequenz im Bereich der Aminosäuren 306 - 324, Arg<sup>312</sup> → Cit entnommen (SHQEST-x-GRSRGRSGRS; x = Citrullin). Die Sequenz der anderen Peptide ist nicht veröffentlicht.</p> <p>Für die Reaktion mit den Antikörpern ist nicht das citrullinierte Filaggrinprotein an sich, sondern nur ein Citrullylrest notwendig. Bei der Deiminierung des Arginins wird der positiv geladene Guanidinrest hydrolysiert und die protonenhaltige Iminogruppe durch ein neutrales Sauerstoffatom ersetzt. Im Verbund eines Peptids oder Proteins bestimmt das sauerstofftragende Citrullylepitop die Reaktion mit den Antikörpern, d. h., Antikörper von RA-Patienten können grundsätzlich mit allen möglichen im Körper vorkommenden citrullinierten Peptiden oder Proteinen reagieren, wobei die Reaktionsstärke durch die benachbarten Aminosäurereste moduliert wird. Die Antikörper sind nicht für Filaggrin spezifisch, sondern für Citrullin im Kontext einer Peptidkette, was insofern von Bedeutung ist, als im Entstehungsort dieser Antikörper, dem entzündlichen Pannus der Synovialmembran, Filaggrine nicht vorkommen. Hier wurden als mögliche Autoantigene citrullinierte Fibrinsegmente identifiziert, die ebenfalls von den Antikörpern erkannt werden. So könnten im Verlauf eines rheumatischen Entzündungsprozesses Arginylreste von Proteinen der Synovialmembran möglicherweise durch die in Monozyten und Makrophagen vorkommenden Peptidylarginindeiminasen zu Citrullylresten deiminiert werden, die dann als neu geformte B-Zellepitope immunkompetenten Zellen präsentiert, bei einer entsprechenden genetischen Disposition, eine Autoimmunantwort auslösen.</p>
<b>Vorkommen</b>	Für ein kommerzielles Elisa der ersten Generation (CCP1) wurden zyklisierte Citrullinpeptide verwendet, die noch von einem Sequenzmotiv aus dem C-Terminus des humanen Filaggrins abgeleitet waren. Die Sensitivität dieses CCP1-Assays lag bei 40 - 68 %, die Spezifität erreichte



## Cyclische Citrullin-Peptid-Autoantikörper

97 %. Mit einem Assay der zweiten Generation (CCP2), das cyclische Citrullinpeptide unbekannter Sequenz enthält, ließ sich die Sensitivität auf 80 %, die Spezifität auf über 98 % steigern. Damit entspricht die Sensitivität des CCP2-Assays in etwa der des IgM-RF. Die Angaben über die Sensitivität der Assays sind von den untersuchten Patientenkollektiven und von dem Zeitpunkt der Untersuchung abhängig. Die Sensitivität kann nach zweijähriger Krankheitsdauer um 5 - 17 % höher liegen als in der für die Diagnose wichtigen Frühphase der ersten klinischen Symptome (< 6 Monate).

Bei etwa 85 % der ACPA-positiven Patienten finden sich auch IgM-RF, wobei allerdings keine nennenswerten Korrelationen zwischen der ACPA- und der IgM-RF-Konzentration bestehen. Dass bei bis zu einem Drittel der RF-IgM-negativen RA-Patienten ebenfalls ACPA vorkommen ist von diagnostischer Bedeutung. Die Mehrzahl der Untersucher favorisiert derzeit noch bei dem Verdacht auf eine RA die simultane Bestimmung von ACPA und IgM-RF zur Verbesserung der diagnostischen und prognostischen Effizienz.

### Prävalenz

Aufgrund ihrer hohen Spezifität für die RA finden sich ACPA selten bei anderen Erkrankungen. Ihre Prävalenz liegt deutlich unter 1 - 3 % bei gesunden Personen, bei systemischen Autoimmunerkrankungen wie SLE (jedoch wurden 20 % bei einer Assoziation mit erosiven Arthritiden angegeben), systemischer Sklerose, Sjögren-Syndrom und Vaskulitiden, ebenso bei anderen Erkrankungen wie reaktiver Arthritis, Fibromyalgie, Pseudogicht, Sarkoidose, M. Crohn, Colitis ulcerosa und bakteriellen, viralen oder parasitären Infektionen. In kleinen Studienkollektiven wurden bei Polymyalgia rheumatica, Spondylarthritis und anti-HCV-positiven Arthropathien keine Antikörper gefunden, höhere Prävalenzen fanden sich bei Patienten mit palindromischem Rheumatismus (11 - 56 %), Psoriasis-Arthritis (9 - 11 %), nicht näher definierten entzündlichen Arthritiden (11,5 %) und bei der juvenilen idiopathischen Arthritis (2 - 15 %), dort vor allem bei der polyartikulären Form, meist assoziiert mit IgM-RF und radiografisch darstellbaren Gelenkläsionen.

### Prognose

ACPA können nach bisherigen Daten als vielversprechende Marker der Frühphase einer RA angesehen werden, da sie sehr frühzeitig, nicht selten schon vor der Manifestation klinischer Symptome auftreten. Sie waren bei 30 - 40 % der späteren RA-Patienten schon bis zu 9 Jahre vor der Manifestation klinischer Symptome vorhanden. Das Risiko, unter diesen Umständen innerhalb von 5 Jahren an einer RA zu erkranken (positiver prädiktiver Wert) liegt bezogen auf die Gesamtbevölkerung bei 5 %, steigt bei Risikopatienten jedoch auf 60 - 70 % an, was auch mögliche therapeutische Überlegungen impliziert. Bei unklaren arthritischen Symptomen und positivem ACPA-Test besteht ein Risikofaktor von nahezu 40 für die Entwicklung einer RA in den nächsten drei Jahren. Von ACPA-positiven Patienten mit unklarer Anfangssymptomatik, die als noch undifferenzierte Arthritis eingestuft wurden, entwickelten 93 % innerhalb von 3 Jahren eine RA, von ACPA-negativen Patienten aber nur 25 %.

ACPA scheinen auch eine Prognose bezüglich erosiver und nicht erosiver Verlaufsformen der RA zu erlauben, die sich durch die Einbeziehung des IgM-RF in die Berechnungen noch verbessern lässt. Verlaufsstudien über Zeitintervalle von bis zu mehreren Jahren bestätigten die signifikante Korrelation von ACPA und ausgeprägteren, radiografisch nachweisbaren erosiven Gelenkläsionen.