



Dr. med. Bernhard Schlüter  
Centrum für Laboratoriumsmedizin  
– Zentrallaboratorium –  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
D-48149 Münster  
Tel.: 0251 83-4721  
Fax: 0251 83-4725  
bernhard.schluter@ukmuenster.de  
www.klich.uni-muenster.de

**Rheuma ist...**

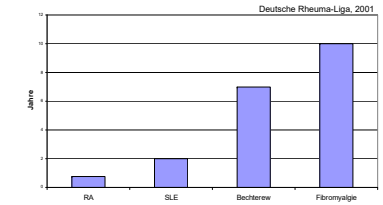
- ... eine Symptomdiagnose
- Schmerz im Bewegungsapparat + Funktionsbeeinträchtigung + organbezogene Symptome
- ... eine häufige Ursache für Arztbesuche
- ... ein wesentlicher Kostenfaktor im Gesundheitswesen

Gezielte Therapie erfordert exakte Diagnose!

**Rheumatologische Systematik**



**Diagnostische Latenz**



**Aufgaben der Labordiagnostik**

Unterstützung des behandelnden Arztes in der

- Früh- und Differenzialdiagnostik
- Unterscheidung entzündliches / nicht-entzündliches Rheuma
- Beurteilung der Entzündungsaktivität
- Überwachung des Therapieerfolgs
- Prognosebeurteilung

**Systemische Rheumaerkrankungen**

Für die Labordiagnostik wichtige Aspekte:

- Entzündungsprozesse
- Immunpathologische Mechanismen
- Autoimmunität
- Genetische Prädisposition

**Übersicht diagnostischer Laborparameter**

- Entzündungsmarker**  
BSG, Blutbild, Serumproteinelektrophorese, CRP
- Autoantikörper**  
RF, ACPA, ANA, Antiphospholipid-AK, ANCA
- Komplement**  
C3 und C4
- Synovia-Analyse**  
Leukozyten, Kristalle
- Genetische Marker**  
HLA-B27
- Mikrobiologie**  
(in)-direkter Keimnachweis

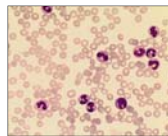
**Erhöhte Blutsenkung**

- Unspezifischer Suchtest
- Auslöser: Infektion/Autoimmunität/Tumor/Nekrose
- Variable Sensitivität (keine Ausschlussdiagnostik I)
- Diagnostisches Kriterium bei Polymyalgia rheumatica
- Tragehit



**Blutbildveränderungen**

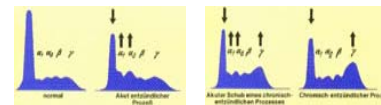
- Leukozytose
- reaktive Linksverschiebung
- Thrombozytose
- Anämie



Leukopenie mit und ohne Thrombopenie möglich (SLE, Sjögren- und Felty-Syndrom, UAW I)

**Proteinelektrophorese**

- DD akute vs. chronische Entzündung
- Erkennung einer Hypergammaglobulinämie
- ggf. Hinweise auf Krankheitsursache



**C-Reaktives Protein**

- Diagnostisch wichtigstes Akutphaseprotein
- Kurze Serum-Halbwertszeit (20 h)
- Gute Zeitauflösung entzündlicher Prozesse
- Klinische Unspezifität
- Variable Sensitivität

CRP bei RA in Frühphase überwiegend negativ!

CRP-Anstieg kann bei Kollagenosen fehlen: hohe CRP-Werte sprechen hier für Infektion!

**Steckbrief: Rheumatoide Arthritis**

- Entzündliche systemische Bindegeweberkrankung
- Volkskrankheit (Prävalenz ca. 1 %)
- Erosive Arthritis im Vordergrund
- Extraartikuläre Manifestationen
- Meist chronisch-progredienter Verlauf
- Geschlechtsverhältnis F:M = 3:1
- Beginn häufig im mittleren Lebensalter
- Ursache unbekannt, familiäre Häufung

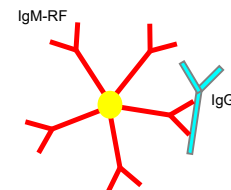
**RA: Klassifikationskriterien (ACR 1987)**

- Morgensteifigkeit
- Symmetrische Arthritis
- Hand- und Fingergelenke
- > 3 Gelenkregionen
- Rheumaknoten
- Gelenknahe Osteoporose/Erosionen
- Rheuma-Faktor positiv



Für Frühdiagnostik nur bedingt tauglich!

**Rheuma-Faktor**



**Latextest**

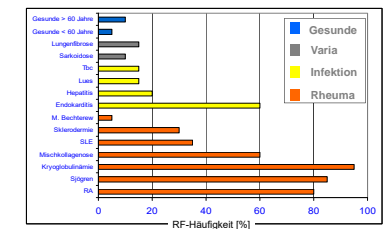


**RF: klinische Relevanz**

- Diagnostischer Marker für rheumatoide Arthritis
- Prognostische Bedeutung  
Ungünstig: frühzeitiger Nachweis bzw. hohe Titer
- Kein Marker für aktuelle Entzündungsaktivität
- Serielle Bestimmungen bei positivem Test verzichtbar

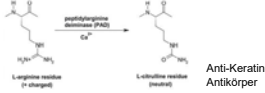
Bei juveniler RA meist negativ!

**RF: Sensitivität und Spezifität**



### ACPA: neue RA-Marker

- Antigen: Cyclische Citrullinierte Peptide
- Epitoperkennung auf verschiedenen enzymatisch modifizierten Proteinen (z.B. Filaggrin, Fibrin, Vimentin)



- 17 -

### ACPA: klinische Relevanz

- Vergleichbare Sensitivität zum RF
- Signifikant höhere Spezifität als RF
- Für Frühdiagnostik der RA geeignet
- Bei 1/3 der RF-negativen frühen RA-Fälle positiv
- Prognostische Relevanz
- Assoziation mit erosivem Verlauf
- Kombinierte Bestimmung mit RF vorteilhaft
- Verbesserte positive und negative Prädiktion

- 18 -

### Neue RA-Klassifikationskriterien 2010

Table 3. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis

	Score
Target population (Who should be tested?) Patients who	
1) have or have 1 year with definite clinical arthritis (swelling)	1
2) with the criteria for further refinement for another disease	2
Classification criteria for RA (new-based algorithm) add score of categories A, B, C	
A. Joint involvement	
1. Large joints	0
2-10 joints	1
1-3 small joints (with or without involvement of large joints)	2
4-10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
10 joints (at least 1 hand or wrist)	4
B. Serology (at least 1 test result is needed for classification)	
Negative RF and negative ACPA	0
Low-positive RF or low-positive ACPA	1
High-positive RF or high-positive ACPA	2
C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification)	
Normal CRP and normal ESR	0
Abnormal CRP or normal ESR	1
D. Duration of symptoms	
<6 weeks	0
≥6 weeks	1

Definitive RA bei einem Score  $\geq 6$  (von 10 möglichen Punkten)

- 19 -

### Prädiktionsmodell für eine frühe RA

Quelle: GGH Lössler, 2011

Klinische Symptome	Serologie			
	RF +	CCP-Ak +	RF und CCP-Ak +	
Symptome in mehr als 2 Gelenkregionen				
Dauer $\geq 6$ Wochen				
Morgenschteife $\geq 30$ min				
Wahrscheinlichkeit für persistierende Arthritis:	46%	71%	80%	92%
daraus werden erosiv:	52%	78%	86%	95%

Setting: spezialisierte Ambulanz für Patienten mit Früharthritis in NL  
Eingeschlossen waren Patienten, die von dem betreffenden Hausarzt auf Grund von mindestens zwei der folgenden Symptome überwiesen wurden waren: Gelenkschmerz, Gelenkschwellung, Bewegungseinschränkung der Gelenke. Alle Patienten wurden innerhalb von 2 Wochen nach Überweisung von einem Rheumatologen untersucht (Visser 2002).

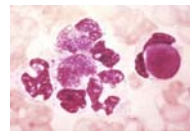
- 20 -

### Steckbrief: Systemischer Lupus Erythematoses

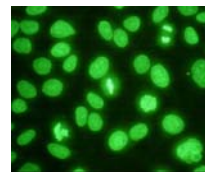
- Systemischer Multiorganbefall
- Betroffen vor allem (Schleim-)Haut, Niere, ZNS
- Symmetrische, nicht-erosive Polyarthritiden
- Zahlreiche Autoimmunphänomene
- Prävalenz ca. 0,05 % (5 auf 10.000)
- Frauen bis zu 10x häufiger betroffen
- Manifestation meist im mittleren Lebensalter
- Ursache unbekannt, familiäre Häufung

- 21 -

### Anti-Nukleäre Antikörper



LE-Zellphänomen in vitro



Indirekter Immunfluoreszenztest an Hep2-Zellen

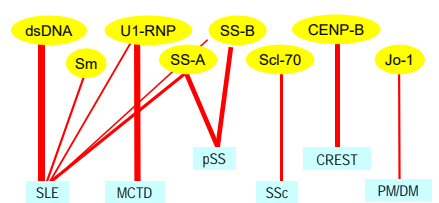
- 22 -

### ANA: klinische Relevanz

- Diagnostischer Marker für SLE (u.a. Kollagenosen)
- Hohe Sensitivität
- Aktiver SLE bei negativen ANA unwahrscheinlich!
- Eingeschränkte Spezifität
- u.a. bei RA, Autoimmunopathien, Tumoren, Medikamente
- Bei Älteren in 5-10% positiv ohne Krankheitswert
- ANA-Titer korreliert nicht mit Krankheitsaktivität
- Serielle Bestimmung bei positivem Test meist verzichtbar

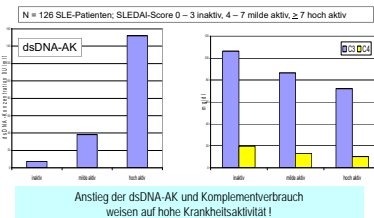
- 23 -

### ANA: Differenzierung nach Antigen



- 24 -

### Aktivitätsmarker: dsDNA-AK und Komplement



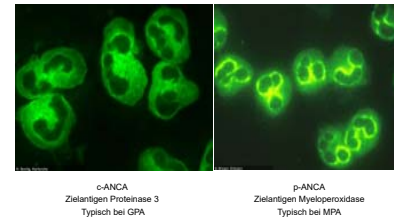
- 25 -

### Steckbrief: Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)

- (früher: Morbus Wegener)
- Nekrotisierende Vaskulitis unbekannter Ursache
  - Granulombildung in der Gefäßwand („Granulomatose“)
  - Mehrorganbefall (Lunge, Niere, HNO, Haut, Gelenke)
  - Prävalenz ca. 0,01 % (1 auf 10.000)
  - Hohe Rezidivneigung
  - Unbehandelt schlechte Prognose

- 26 -

### Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antigene



- 27 -

### ANCA: klinische Relevanz

- Marker für primäre Vaskulitiden kleiner Gefäße
- Bei GPA meist c-ANCA mit Spezifität für Proteinase 3
- Hohe Krankheitsspezifität und variable Sensitivität
- ANCA-Titer korreliert oft mit Krankheitsaktivität
- Einsatz zur Verlaufs- und Therapiekontrolle
- Prognostische Relevanz
- ANCA-Persistenz trotz Therapie  $\Rightarrow$  hohe Rezidivgefahr

- 28 -

### Steckbrief: Morbus Bechterew

- Oligoarthritis  $\pm$  Achsenskelettbefall  $\pm$  Sakroiliitis
- Extraartikuläre Manifestationen
- Prävalenz ca. 0,5 %
- Manifestation meist im jüngeren Lebensalter
- ca. 70 % Männer
- Seronegativ = RF-negativ
- Assoziation mit dem genetischen Merkmal HLA-B27

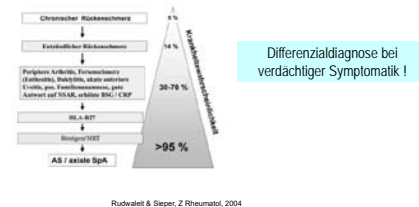
- 29 -

### Genetisches Risiko durch HLA-B27

Gruppe	B27+ [%]	Rel. Risiko
M. Bechterew	90	91
M. Reiter	79	38
Reaktive Arthritis	60 - 80	15 - 40
Arthritis bei CED	50	10
Psoriasis-Arthritis	20 - 60	4 - 15
RA	8	1
Gesunde	9	1

- 30 -

### HLA-B27: klinische Relevanz



- 31 -

### Fazit

- Den Rheumatest gibt es nicht!
- Labormedizinische Parameter weisen Entzündung, Autoimmunität und eine genetische Prädisposition nach.
- Sensitivität und Spezifität dieser Parameter sind testabhängig.
- Die rheumatologische Diagnose wird daher immer im Kontext von Klinik und Labor gestellt.

- 32 -