

# Labordiagnostik – Was ist sinnvoll?

## *Wieviel Labor braucht der Rheumatologe?*

**Burkhard F. Leeb**

2020 Hollabrunn, Babogasse 20  
Tel, FAX: +43/2952/5201  
e.mail: leeb.rheuma@aon.at  
www.leeb-rheuma.at



Dank an Manfred HEROLD  
Universitätsklinik für Innere Medizin VI  
Rheumalabor  
A-6020 Innsbruck

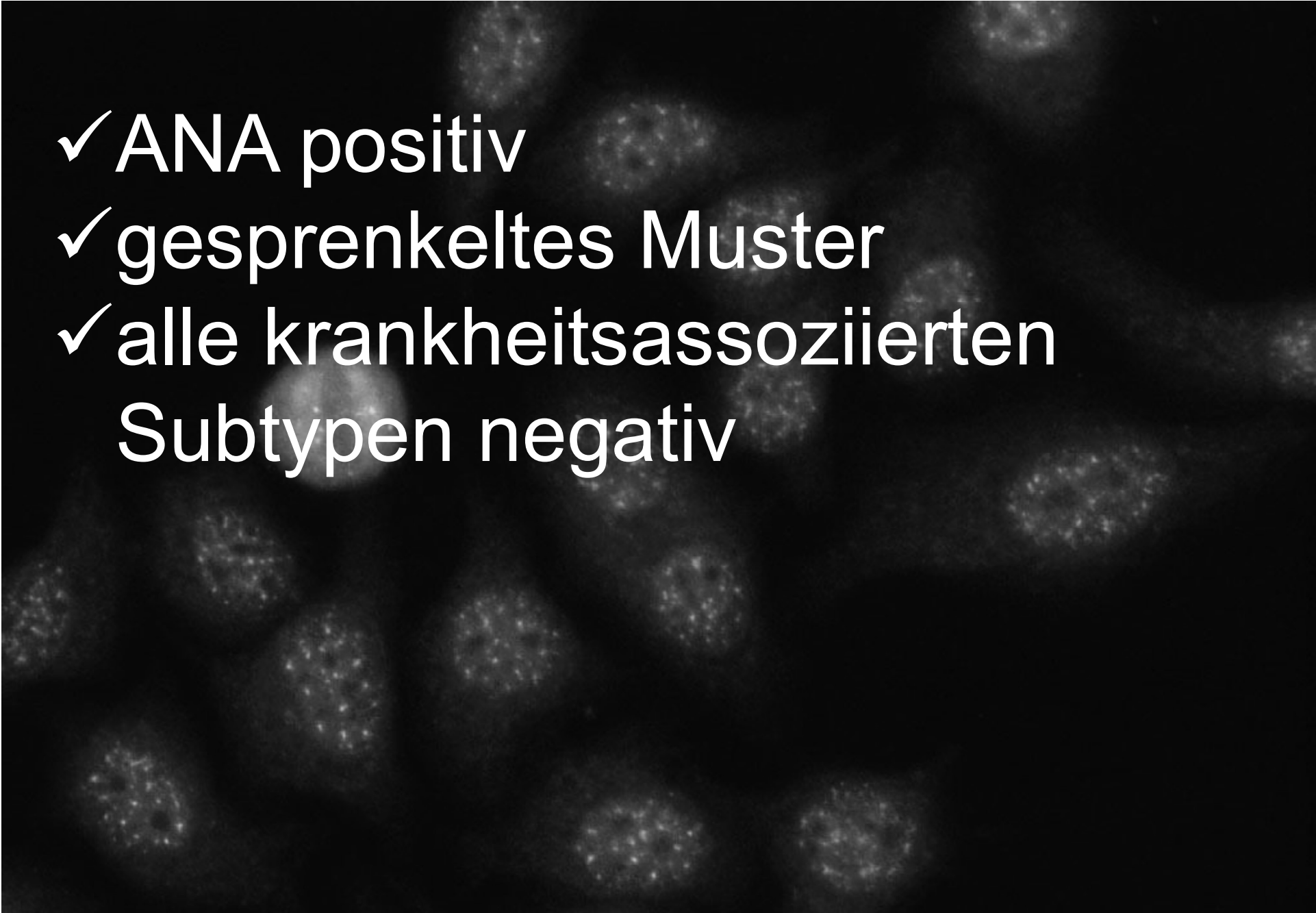
***♀, RC; geboren 1978, gesund***

Mutter und Großmutter haben Gelenkrheuma (“die Hände schauen schrecklich aus”).

RC konsultiert ihren Hausarzt mit der Frage, ob sie auch zu dieser Erkrankung neigt.

Hausarzt läßt Laborwerte mit RF und ANA bestimmen.



- 
- ✓ ANA positiv
  - ✓ gesprenkeltes Muster
  - ✓ alle krankheitsassoziierten Subtypen negativ

***♀, RC; geboren 1978, gesund***

Mutter und Großmutter haben Gelenkrheuma  
("die Hände schauen schrecklich aus").

RC konsultiert ihren Hausarzt mit der Frage,  
ob sie auch zu dieser Erkrankung neigt.

***ANA positiv → dennoch kein Hinweis für  
AI-Erkrankung***



# Labor in der Diagnostik rheumatischer Erkrankungen

- DD entzündlich – nicht entzündlich
- Ausschluß anderer Erkrankungen
- Autoantikörper
  - RF, anti-CP bei cP (RA)
  - RF negativ bei SpA (MB, PsA)
  - ANA & Subtypen bei Kollagenosen  
(SLE, SS, MCTD, anti-Synthetase, andere)
  - ANCA bei Vaskulitis

# Irrtum mit mglw. gravierenden Folgen:

Ein negatives Labor schließt eine entzündliche Gelenkerkrankung aus

Ein normales Laborergebnis kann  
Nichts ausschließen



Arthrose: kein spezifischer  
laborbefund

unauffälliges Labor spricht für  
die Diagnose

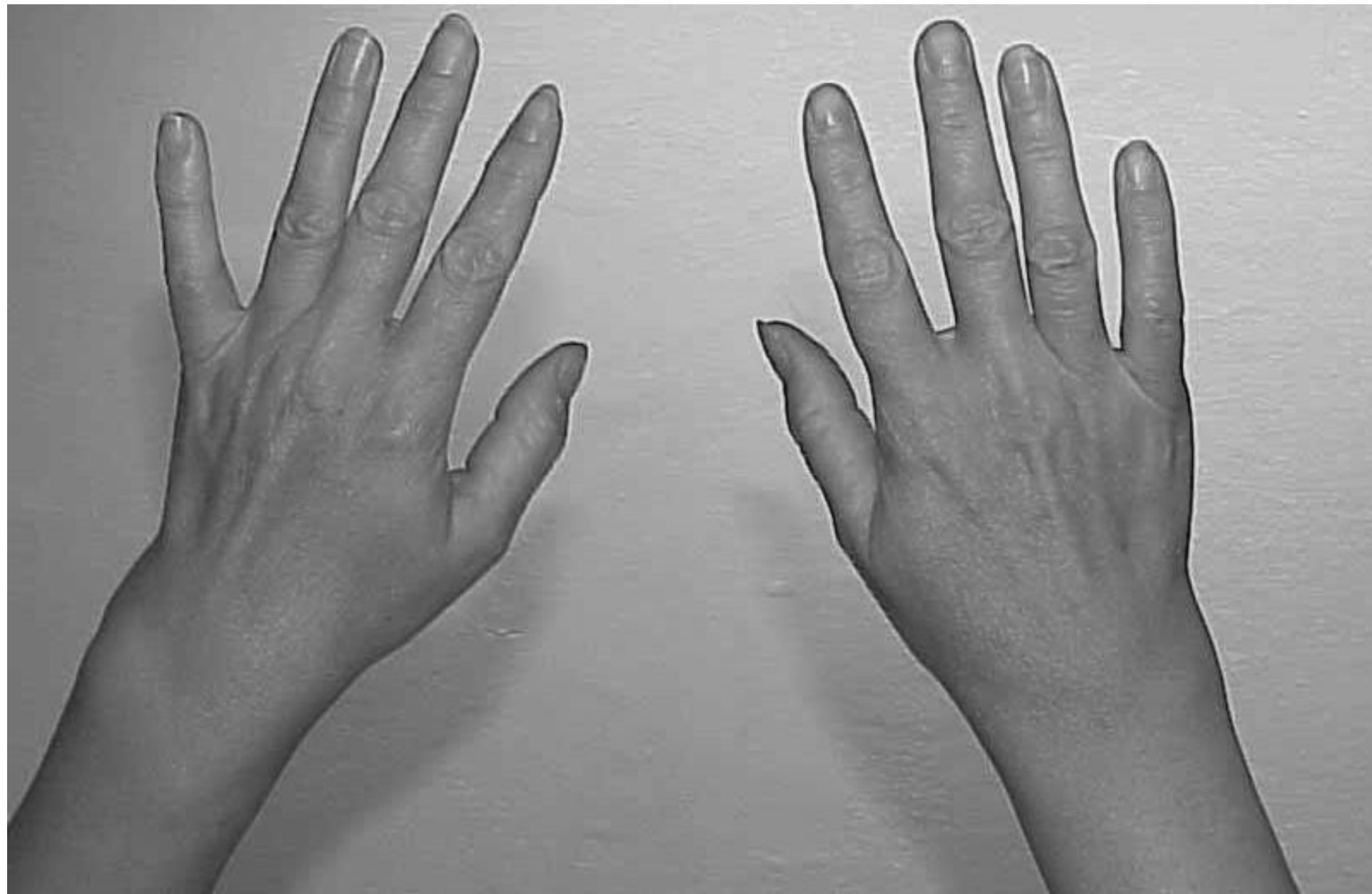


*LT, weibl, geb 1941; ED 08/2006 (!),*



# Entzündungsparameter

- BSG
- Blutbild mit Differential-BB
- Akute-Phase-Proteine (CRP)  
Serumeiweißelektrophorese
- Rheumafaktor, ACPA
- bei klinischem Verdacht andere Auto-Ak (zB ANA, ANCA)



# Rheumafaktor (Rf)

**Prinzip:** Reaktion des RF (= Ig) mit der Fc-Region von humanem oder tierischem (Kaninchen) IgG

**Vorkommen (%):**

|                              |                |
|------------------------------|----------------|
| Rheumatoide Arthritis        | 70 - 90        |
| SLE                          | 15 - 35        |
| chronische Hepatopathien     | 15 - 70        |
| virale Infekte               | 15 - 65        |
| Parasitosen                  | 20 - 90        |
| Neoplasien                   | 5 - 25         |
| <b>Gesunde &lt; 50 Jahre</b> | <b>&lt; 5</b>  |
| <b>Gesunde &gt; 50 Jahre</b> | <b>10 - 25</b> |

---

## Auto-Ak zur Diagnose RA (cP)

| <b>Antikörper</b> | <b>Sensitivität</b> | <b>Spezifität</b> |
|-------------------|---------------------|-------------------|
| Rf                | 70-80%              | 70-85%            |
| ACPA              | 70-80%              | 91-99%            |

*Sensitivität*

*richtig positiv bei Patienten*

*Spezifität*

*richtig negativ bei Referenzpersonen*

# ACPA

*anti citrullinated peptide/protein antibodies*

|                                                                        |                                                 |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>anti CCP/CCP2/CCP3</b><br>citrulliniertes Peptidgemisch             | am häufigsten verwendet                         |
| <b>anti MCV</b><br>mutiertes citrulliniertes Vimentin                  | vergleichbar mit CCP                            |
| <b>anti Sa</b><br>citrulliniertes Vimentin                             | geringere Sensitivität<br>höhere (?) Spezifität |
| <b>RA/CP</b><br>citrullinierte Peptide von humanem<br>Immunoglobulin G | ≈ Sensitivität<br>? Spezifität                  |

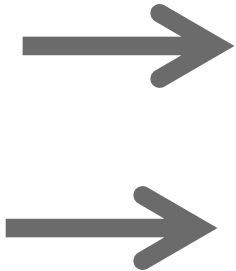
# LEITLINIEN für die Praxis

Rheumatoide Arthritis  
Psoriasisarthritis  
Spondyloarthritis

Kurzfassung  
2013



Tab. 3: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis 2010



| ACR/EULAR-Klassifikation für die RA |                                                                | Score |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------|
| A                                   | Gelenkbeteiligung                                              |       |
|                                     | 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 mind. 1 kleines Gelenk)                    | 5     |
| B                                   | Serologie (mindestens 1 Testergebnis erforderlich)             |       |
|                                     | negativer RF und negative CCP-AK                               | 0     |
|                                     | niedrig positiver RF oder negative CCP-AK                      | 2     |
|                                     | hoch positiver RF oder hoch positive CCP-AK**                  | 3     |
| C                                   | akute Phasereaktion (mind. 1 Testergebnis erforderlich)        |       |
|                                     | unauffälliges CRP <u>und</u> unauffällige BSG                  | 0     |
|                                     | unauffälliges CRP <u>oder</u> unauffällige BSG                 | 1     |
| D                                   | Dauer der Beschwerden                                          |       |
|                                     | < 6 Wochen                                                     | 0     |
|                                     | ≥ 6 Wochen                                                     | 1     |

\* große Gelenke: Schulter, Ellbogen, Hüftgelenk, Knie, Fußknöchel;  
+ kleine Gelenke: Handwurzel-, Metakarpophalangeal-, proximale Interphalangeal-, Metatarsophalangealgelenke; \*\* über dem dreifachen Normwert

Klassifikation als RA bei ≥ 6 Punkten möglich



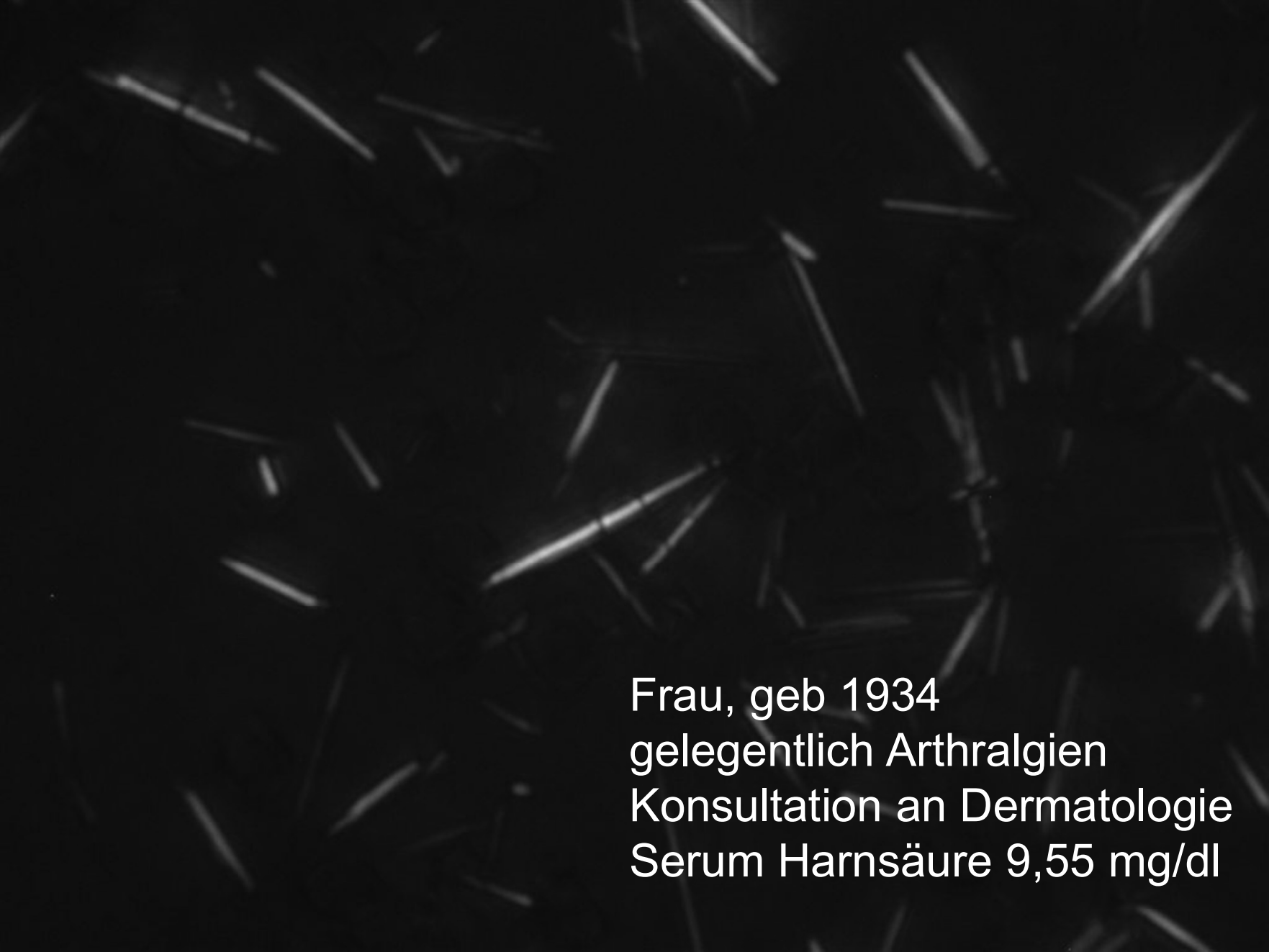


# *Gicht*

- Männer : Frauen  $\approx$  7:1 bis 9:1
- $\sim$  1% der Männer in westlichen Ländern
- häufigste entzündliche Gelenkerkrankung bei  $\sigma > 40$
- Prävalenz eher steigend
- Serum Hs Konzentration wichtigster einzelner Risikofaktor
- Häufigkeit der Hyperurikämie: bis 25% der Erwachsenen
- Manifestation: bei jedem 10. Hyperurikämiker
- andere Risikofaktoren: Übergewicht, Alter, Alkohol u.a.



Frau, geb 1934  
gelegentlich Arthralgien  
Konsultation an Dermatologie  
Serum Harnsäure 9,55 mg/dl

A black and white polarized light micrograph showing numerous needle-shaped, negatively birefringent crystals, characteristic of monosodium urate, against a dark background. The crystals are distributed throughout the field of view, with some appearing as bright, elongated needles and others as shorter, more fragmented pieces.

Frau, geb 1934  
gelegentlich Arthralgien  
Konsultation an Dermatologie  
Serum Harnsäure 9,55 mg/dl

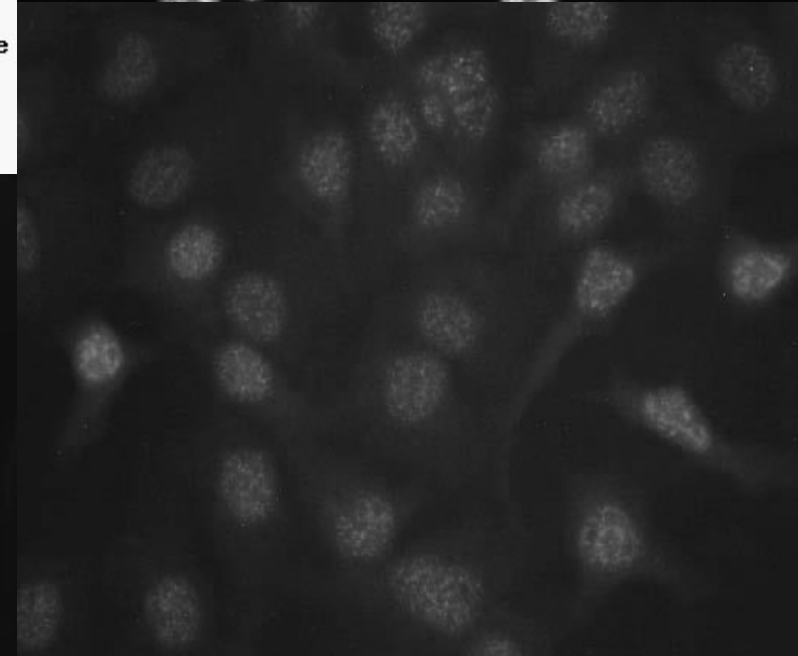
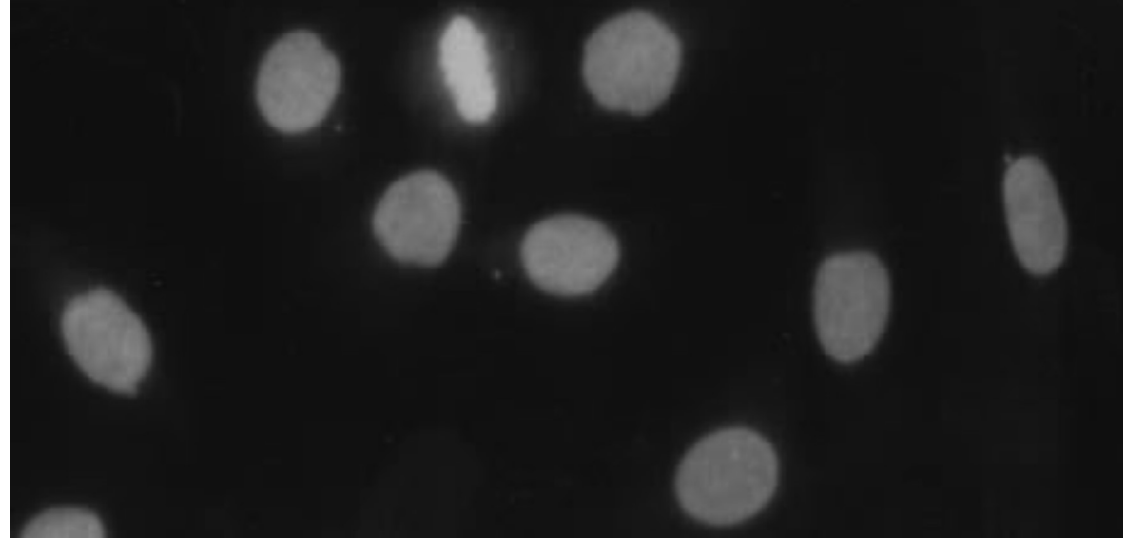
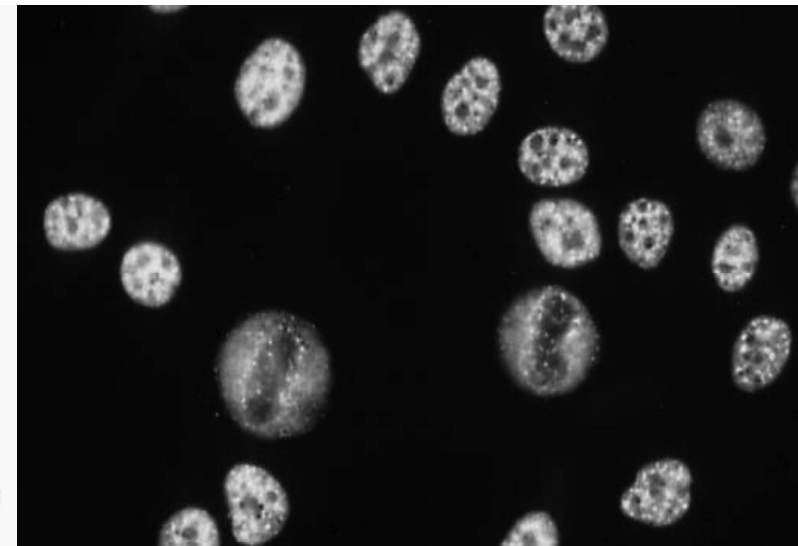
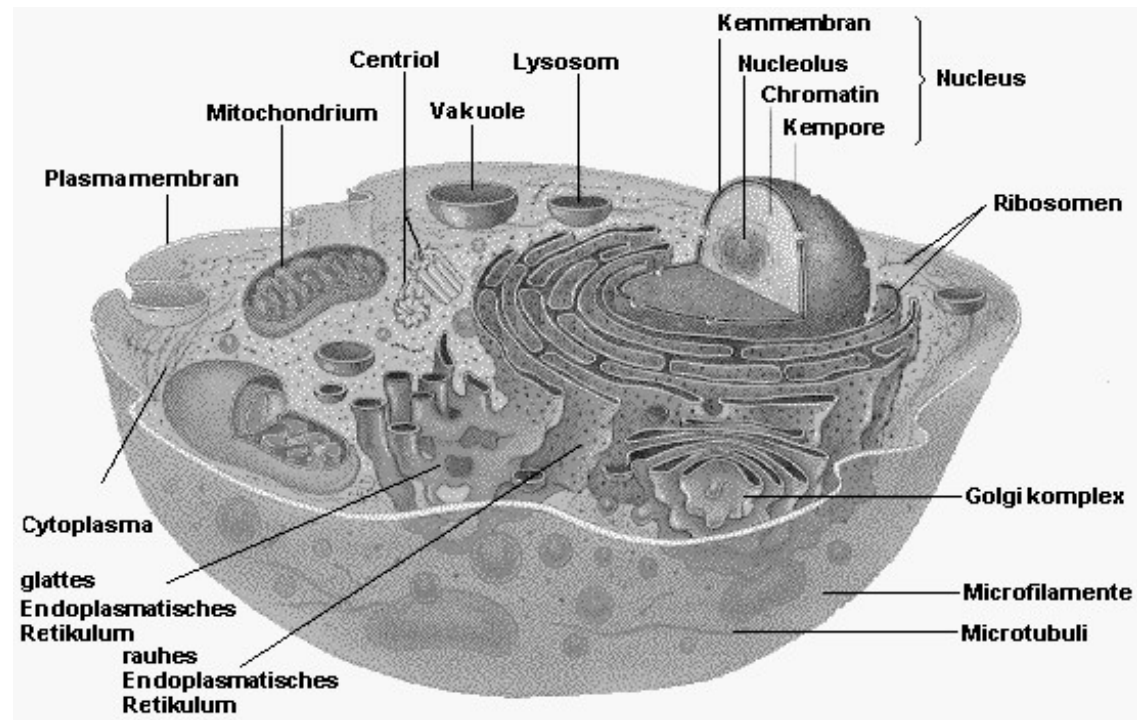
# Autoantikörper

| Typ              | rheumatische Erkrankung               |
|------------------|---------------------------------------|
| Rheumafaktor     | chronische Polyarthrit (cP, RA)       |
| ACPA, andere ANA | chronische Polyarthrit (cP, RA)       |
| dsDNA-Ak, Sm     | SLE, MCTD, andere                     |
| U1-RNP-Ak        | SLE                                   |
| SS-A-, SS-B-Ak   | MCTD, SLE, Sklerodermie, Polymyositis |
| Scl-70-Ak        | Sjögren Syndrom, SLE                  |
| Centromer-Ak     | Sklerodermie                          |
| Jo-1-Ak          | CREST, Sklerodermie                   |
| ANCA (p-, c-)    | Poly-, Dermatomyositis                |
|                  | Vaskulitidis                          |

# Autoantikörper

- ✓ Zeichen einer Autoimmunerkrankungen
- ✓ Auto-Ak = Ak gegen körpereigene Strukturen
  - Ak gegen Gewebe (Muskel glatt & quergestreift, Nebenniere, Schilddrüse, Parotis)
  - Ak gegen Zellen (Inselzellen, Parietalzellen)
  - Ak gegen Bestandteile des Zellkerns (ANA, ANCA)
  - Ak gegen Moleküle (Rf, ACPA, Thyreoglobulin, TSH-Rezeptor)
- ✓ Autoantikörper  $\neq$  Autoimmunerkrankung
- ✓ Autoantikörper nur bei AI-Verdacht bestimmen!

# ANA-Suchtest: iIF auf HEp-2 Zellen



# Diagnosekriterien SLE

## (revidiert 1982 und 1997)

- |                                                 |                                    |
|-------------------------------------------------|------------------------------------|
| 1 Schmetterlingserythem                         | 9 Blutbildveränderungen            |
| 2 Diskoide<br>Hautveränderungen                 | a) hämolytische Anemie             |
| 3 Photosensibilität                             | b) Leukopenie                      |
| 4 Orale oder<br>nasopharyngeale<br>Ulzerationen | c) Lymphopenie                     |
| 5 nichterosive Arthritis                        | d) Thrombozytopenie                |
| 6 Serositis                                     | 10 Immunologische<br>Veränderungen |
| 7 Nierenbeteiligung                             | a) anti-dsDNA                      |
| 8 ZNS Beteiligung                               | b) anti-Sm                         |
|                                                 | c) antiphospholipid Antikörper     |
|                                                 | 11 antinukleäre Antikörper (ANA)   |

---

*Diagnose gesichert bei 4 oder mehr Kriterien*

---

Tan EM et al. Arthritis Rheum 1982; 25:1271-7. Hochberg MC Arthritis Rheum 1997; 40:1725

# Diagnosekriterien MCTD

(Mischkollagenose; MCT, Mixed Connective Tissue Disease, Sharp Syndrom)

1 ANA vom Typ U1-RNP Ak

2 typische klinische Manifestationen von mindestens 2 Systemerkrankungen wie SLE, Sklerodermie, Myositis, cP (RA)

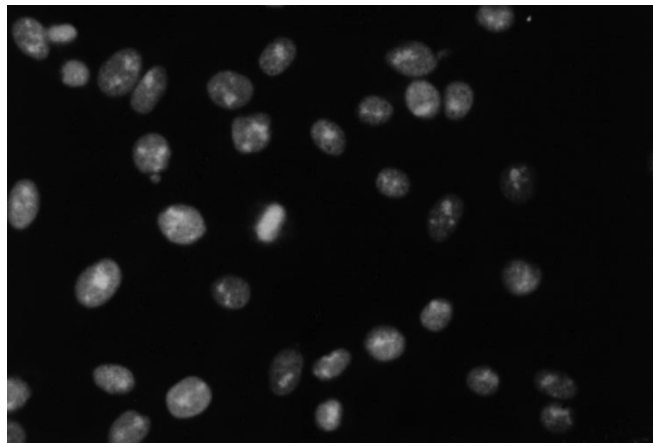
3 mindestens 3 der folgenden Hauptsymptome  
Raynaud-Phänomen, Sklerodermie, geschwollene Finger („puffy fingers“), proximale Muskelschwäche (Myositis typisch), Synovitis



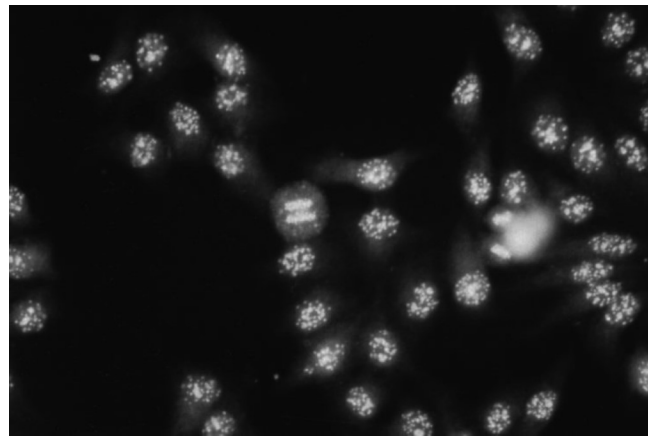
# ANA bei systemischer Sklerose

>90%

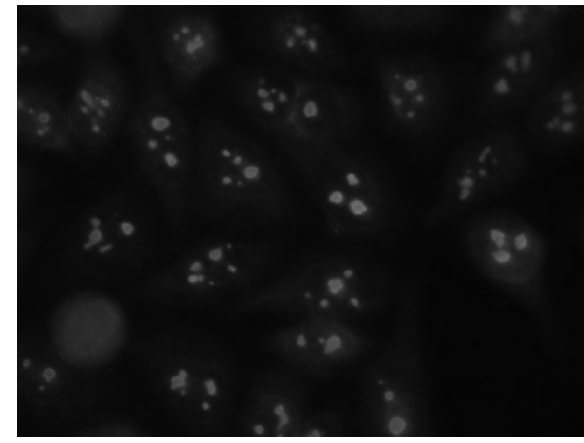
charakteristische iIF-Muster auf Hep-2



homogen & nucleolär  
Scl-70 (anti-Topoisomerase I)



anti-centromer (ACA)



nucleolär  
anti NOR-90

# Sjögren-Syndrom

## Autoimmune Exokrinopathie mit Sicca-Syndrom

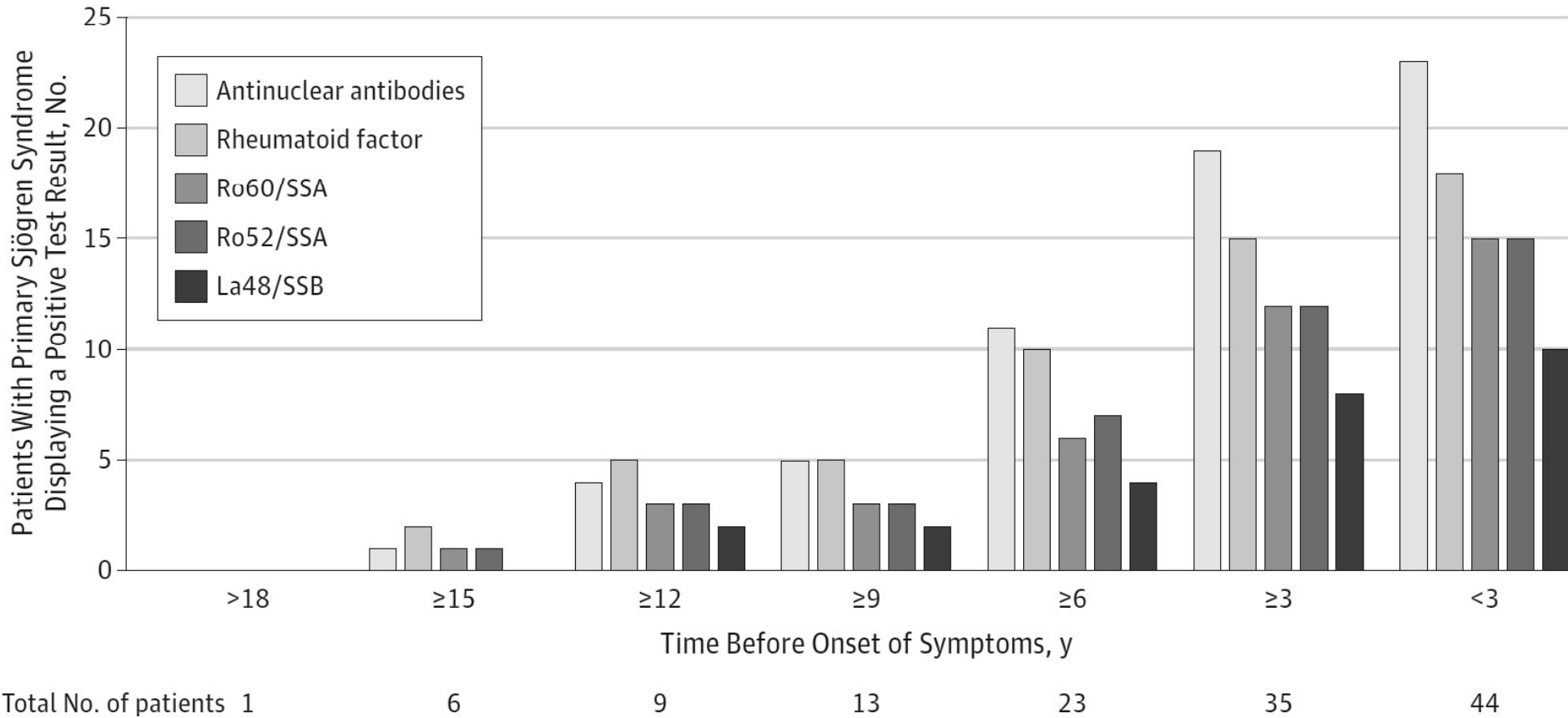
*Klassifikationskriterien* (Europäische Studiengruppe 1993)

1. Okuläre Symptome (mindestens 1 von 3)
  - > 3 Monate anhaltendes tägliches Trockenheitsgefühl
  - > 3 Monate wiederkehrendes Sandkorngefühl im Auge
  - > 3 Monate Benutzung von künstlicher Tränenflüssigkeit
2. Orale Symptome (mindestens 1 von 3)
  - > 3 Monate anhaltendes tägliches Mundtrockenheit
  - > 3 Monate Schwellung der Speicheldrüsen (rezidivierend oder persistierend)
  - > 3 Monate Benutzung von Getränken als Schluckhilfe
3. Augensymptome (mindestens 1 von 2)
  - pathologischer Schirmertest (< 5 mm/5 min); pathologischer Rose-Bengal-Wert
4. Lippenbiopsie Agglomerat von > 50 mononukleären Zellen je 4mm
5. Speicheldrüsenbefall (mindestens 1 von 3)
  - ~~Speicheldrüsenzintigraphie, Sialographie der Parotis, Speicheldrüsenfluß reduziert (< 1.5 g/2 Minuten)~~
6. Autoantikörper (mindestens 1 von 3) ANA; SS-A/Ro oder SS-B/La; Rheumafaktor

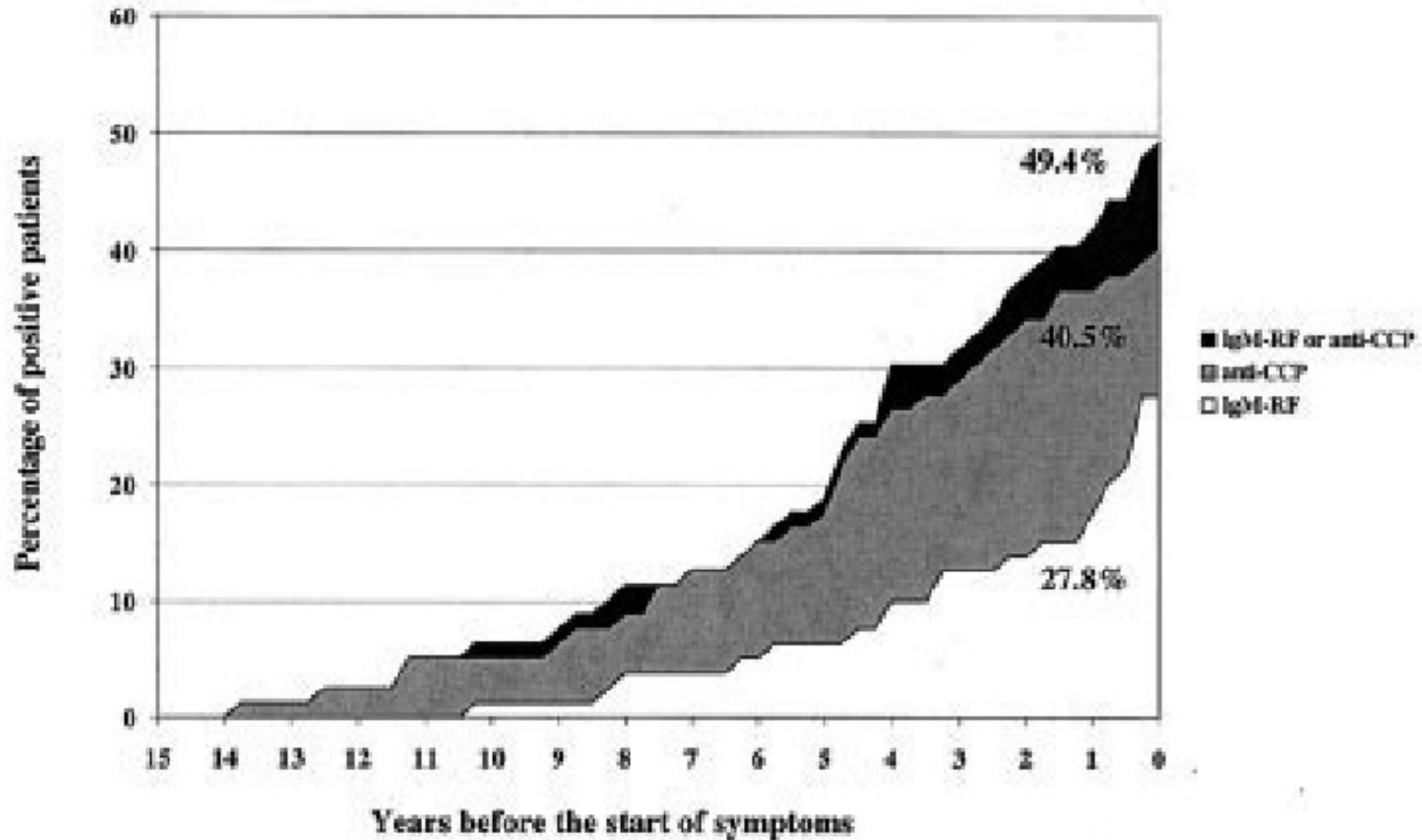
Primäres Sjögren-Syndrom: mindestens 4 von 6 Hauptkriterien mit SS-A oder SS-B

Sekundäres Sjögren-Syndrom: Symptom 1 oder 2 kombiniert mit 2 der restlichen 3

Figure. Cumulative Number of Patients With Primary Sjögren Syndrome With Autoantibodies Before Clinical Onset



# IgM-Rf & anti-CCP vor Beginn der cP (RA)



Nielen MMJ et al . Specific autoantibodies precede the symptoms of RA. Arthritis Rheum 2004;50:380-386

# Autoantikörper

*Nachweis vor Beginn einer klinischen Symptomatik*

## Antikörper

## Krankheit

Rf, anti-Filaggrin, anti-CCP

chronische Polyarthrit

anti-Jo1

Myositis

ANA und Subtypen

Lupus erythematoses

Rf, ANA, SSA, SSB

Sjögren Syndrom

AMA-M2

primär bilhiäre Cirrhose

anti-Gliadin

Zöliakie

---

*Kurki P et al. Arthritis Rheum 1992;35:914-917*

*Miller et al. 1990*

*Arbuckle MR et al. N Eng J Med 2003;349:1526-1533*

*Jonsson R et al. JAMA 2013;310:1854-5*

*Metcalf JV et al. Lancet 1996;348:1399-1402*

*Catassi C et al. Lancet 1994;343:200-203*

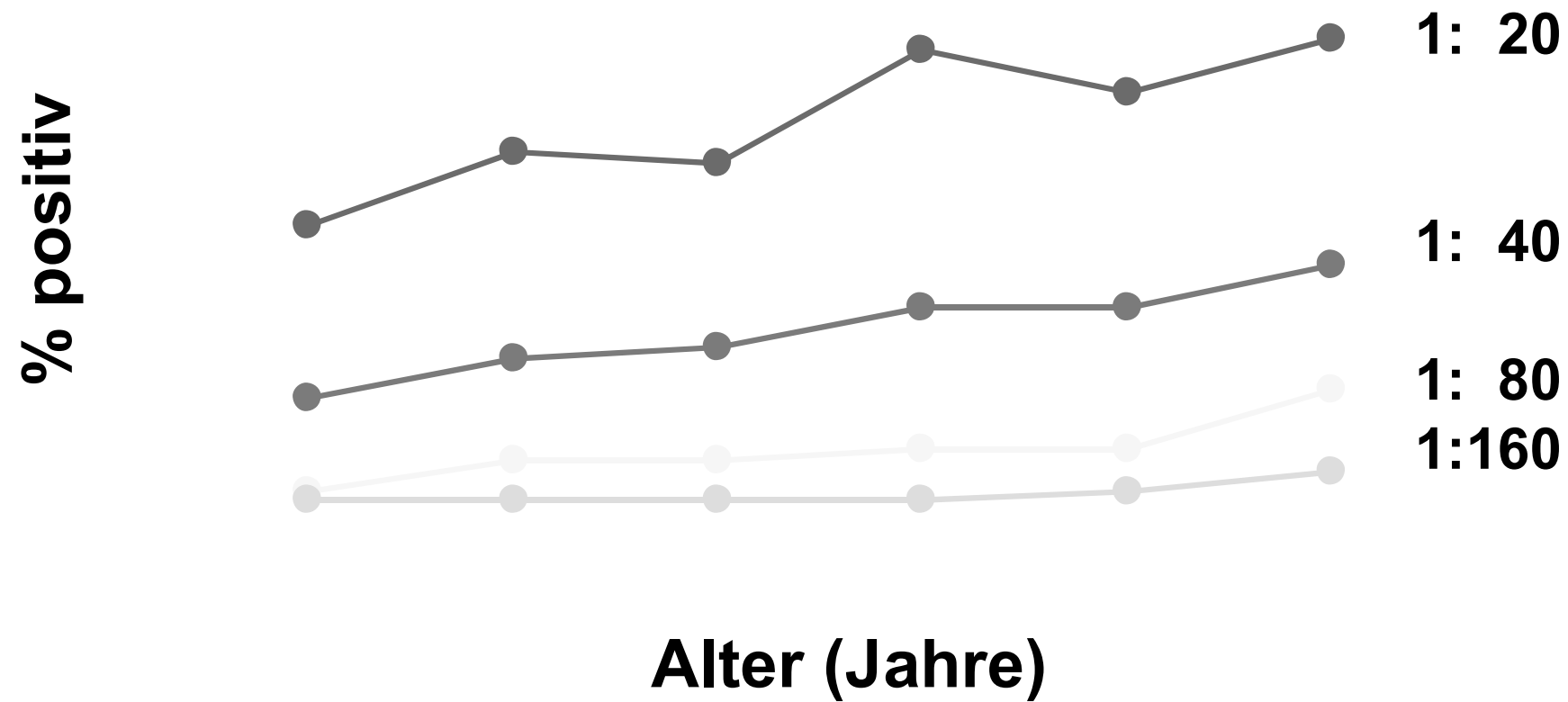
# Autoantikörper

*Konzentration vs Krankheitsaktivität*

| <b><i>Auto-Ak</i></b> | <b><i>Korrelation</i></b> |
|-----------------------|---------------------------|
| Rf (IgA, IgM)         | nein ?                    |
| ACPA (anti-CCP, MCV)  | nein                      |
| dsDNA                 | ja                        |
| anti-Ro/SS-A          | nein                      |
| anti-La/SS-B          | nein                      |
| c-ANCA                | ja (?)                    |

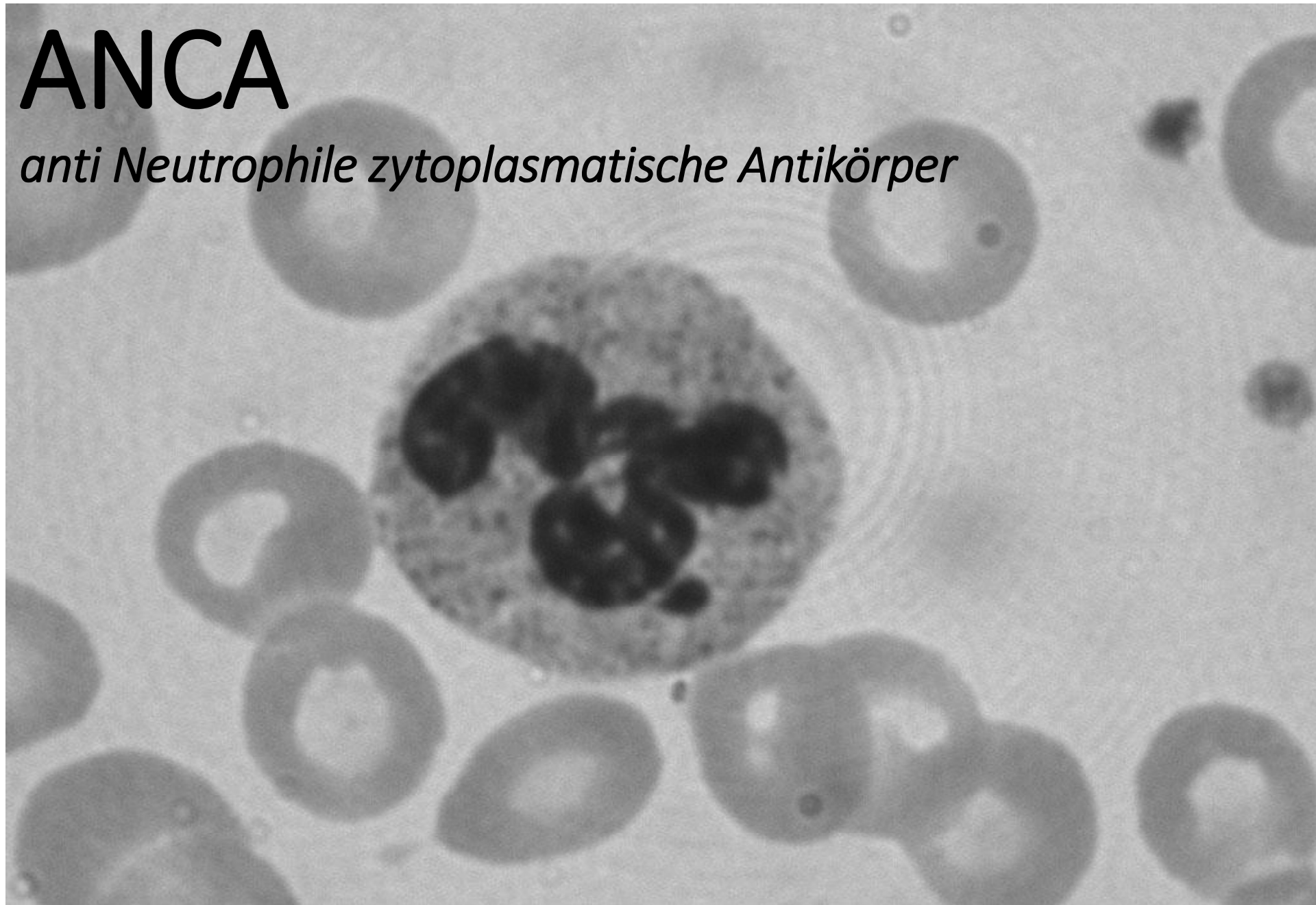
# ANA

## (2500 gesunde Blutspenderinnen)



# ANCA

*anti Neutrophile zytoplasmatische Antikörper*



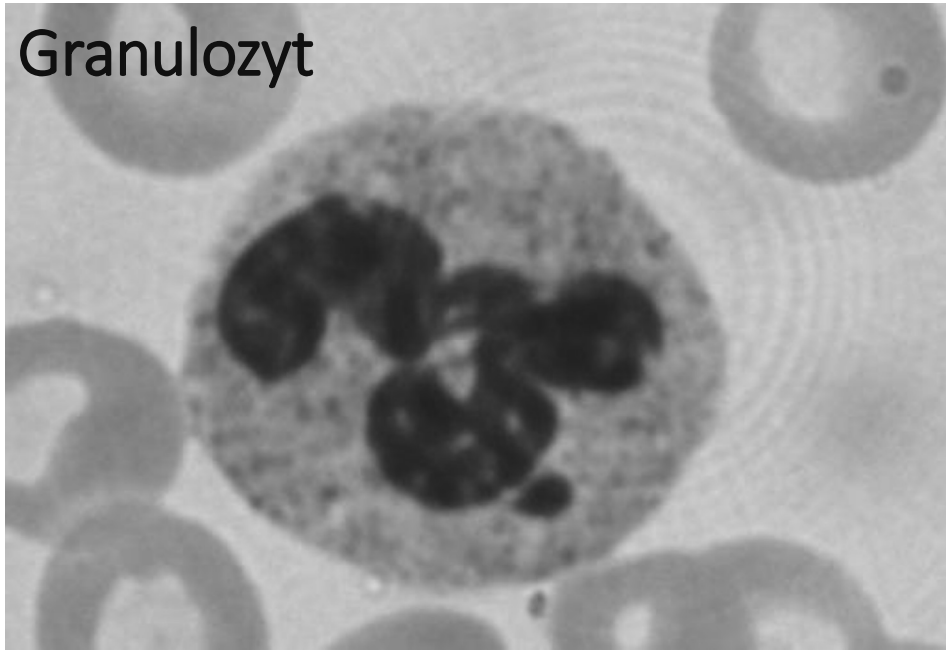


**Tab. 3** Differentialdiagnose systemischer Vaskulitiden anhand verschiedener Laborparameter

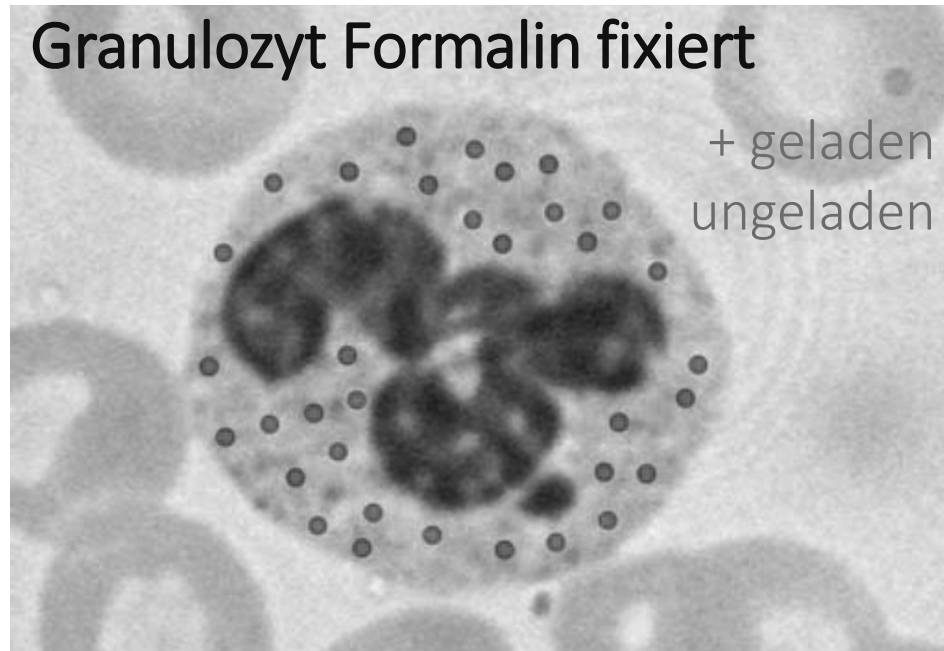
|                                                        | Komple-<br>ment | Autoantikörper/<br>Immunglobulin-<br>abnormität             | Infektiöse<br>Erreger |
|--------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Riesenzellarteriitis                                   | n               | Ø                                                           | Ø                     |
| Takayasu Arteriitis                                    | n               | Ø                                                           | Ø                     |
| Morbus Kawasaki                                        | n-↓             | Ø                                                           | Ø                     |
| Polyarteriitis nodosa                                  | n-↓             | Ø                                                           | HBV: 10%              |
| Wegenersche<br>Granulomatose                           | n-↑             | PR3-ANCA:<br>Lokalisierte WG: 50%<br>Generalisierte WG: 95% | Ø                     |
| Mikroskopische<br>Polyangiitis                         | n-↑             | MPO-ANCA:<br>40–80%                                         | Ø                     |
| Churg-Strauss-Syndrom                                  | n-↑             | Meist MPO-ANCA:<br>10–70%                                   | Ø                     |
| Purpura Schönlein<br>Henoch                            | n-↓             | IgA↑:<br>50%                                                | Ø                     |
| Essentielle kryoglobuli-<br>nämische Vaskulitis        | n-↓             | ANA, RF, u. a.,<br>Kryoglobulin                             | HCV:<br>80–90%        |
| Kutane leukozyto-<br>klastische Angiitis               | n-↓             | Ø                                                           | Ø                     |
| Sekundäre Vaskulitis<br>bei Kollagenosen,<br>z. B. SLE | n-↓             | ANA, ENA, ACLA,<br>RF, u. a.                                | Ø                     |

n normal, ↑ erhöht, ↓ erniedrigt. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Häufigkeit des Befundes bei der entsprechenden Vaskulitis

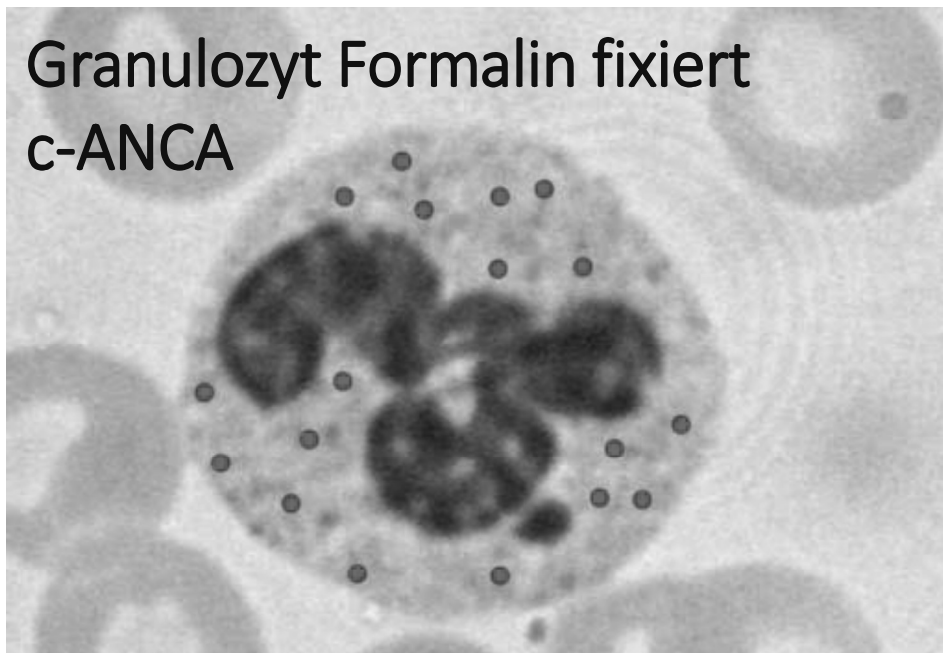
Granulozyt



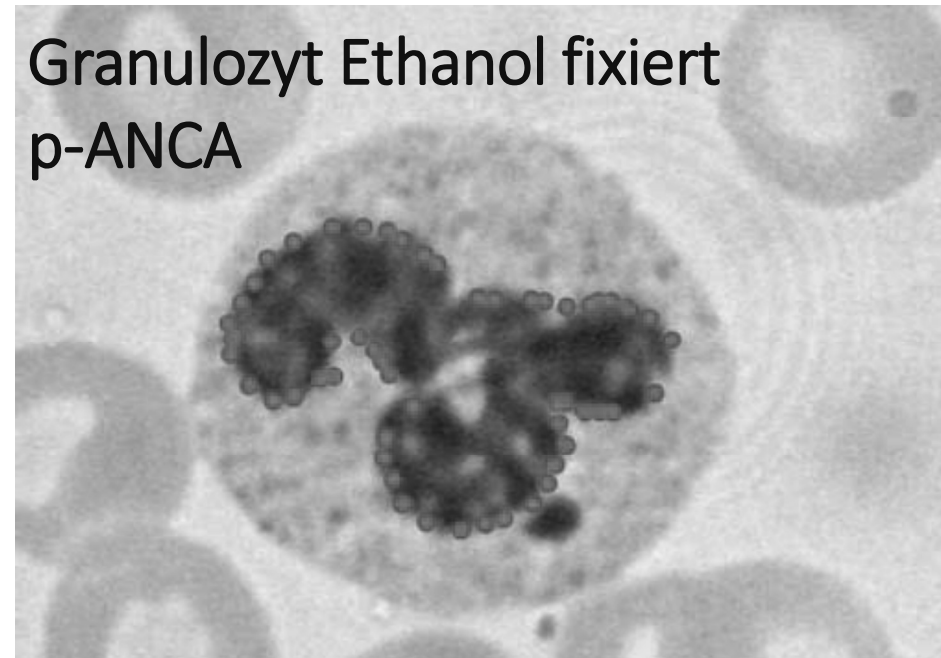
Granulozyt Formalin fixiert



Granulozyt Formalin fixiert  
c-ANCA



Granulozyt Ethanol fixiert  
p-ANCA



# ANCA

(antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)

| <i>Muster</i>  | <i>Krankheit</i>                                                                                                                                                     | <i>Anmerkung</i>                      |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| c-ANCA         | GPA (Wegener Granulomatose)<br>mikroskopische Polyangiitis<br>Churg-Strauss-Syndrom                                                                                  | spezifisch, Titer $\approx$ Aktivität |
| p-ANCA         | Churg-Strauss-Syndrom<br>mikroskopische Polyangiitis<br>Panarteriitis nodosa<br>nekrotisierende Glomerulonephritis<br>andere (cP, Hepatitis, monokonale Gammopathie) |                                       |
| atypische ANCA | Mb Crohn, Colitis ulcerosa<br>autoimmune Hepatitis<br>PBC, primär sklerosierende Cholangitis<br>RA (cP), SLE                                                         |                                       |

# Harnstatus

| Parameter       | Normalwert | Dimension |
|-----------------|------------|-----------|
| Leukozyten      | 0 - 10     | Zahl/ml   |
| Nitrit          | negativ    |           |
| pH              | 5 - 7      |           |
| Protein         | 0 - 120    | mg/l      |
| Glukose         | 0 - 30     | mg/dl     |
| Ketonkörper     | 0 - 2      | mg/dl     |
| Bilirubin       | negativ    |           |
| Erythrozyten    | negativ    | Zahl/ml   |
| relative Dichte | 1.020 -    |           |

# Labor im Krankheitsverlauf

- Beurteilung der Krankheitsaktivität
- Beurteilung Behandlungserfolg
- Beurteilung Compliance
- Ausschluß anderer Erkrankungen
- Ausschluß unerwünschter  
Nebenwirkungen

# Routinelabor bei Kontrollen

- BSG, CRP (Aktivität Entzündung)
- Blutbild (Aktivität Entzündung, Ausschluss NW)
- Nieren-, Leberwerte (Ausschluss NW)
- Harnsäure bei Gicht bzw. HS-senkender Therapie
- Harnstatus falls Nierenbeteiligung
- meist sinnlos: Auto-Ak zur Therapiekontrolle
- gelegentlich ANA bei Biologika

# Routinelabor bei Kontrollen

- BSG, CRP (Aktivität Entzündung)
- Blutbild (Aktivität Entzündung, Ausschluss NW)
- Nieren-, Leberwerte (Ausschluss NW)
- Harnsäure bei Gicht bzw HS-senkender Therapie
- Harnstatus falls Nierenbeteiligung
- meist sinnlos: Auto-Ak zur Therapiekontrolle
- gelegentlich ANA bei Biologika

# Disease Activity Score (DAS-28)

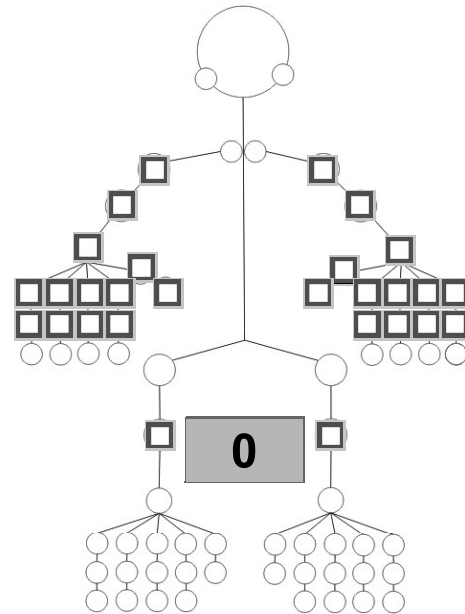
Name:

Vorname:

geb.:

Untersuchungsdatum:

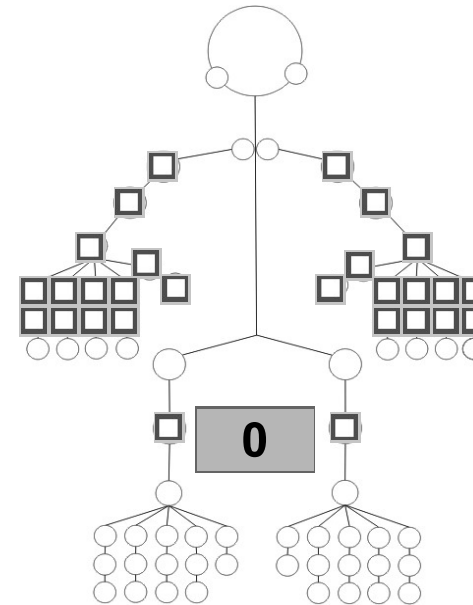
**druckschmerzhaft Gelenke**



**BSG (nach 1 Std. in mm)**

**1**

**geschwollene Gelenke**



**Patientenurteil (in mm)**

**0**

**DAS 28**

**0**

$$\text{DAS 28} = 0,56 \times \sqrt{\text{Anz-dG}} + 0,28 \times \sqrt{\text{Anz-gG}} + 0,70 \times \ln(\text{BSG}) + 0,0142 \times \text{Pat-Urteil}$$



# Routinelabor bei Kontrollen

- BSG, CRP (Aktivität Entzündung)
- Blutbild (Aktivität Entzündung, Ausschluss NW)
- Nieren-, Leberwerte (Ausschluss NW)
- Harnsäure bei Gicht bzw HS-senkender Therapie
- Harnstatus falls Nierenbeteiligung
- meist sinnlos: Auto-Ak zur Therapiekontrolle
- gelegentlich ANA bei Biologika

# Leberwerte

GOT (AST)

GPT (ALT)

$\gamma$ -GT

alkalische Phosphatase

Bilirubin

CHE

# Routinelabor bei Kontrollen

- BSG, CRP (Aktivität Entzündung)
- Blutbild (Aktivität Entzündung, Ausschluss NW)
- Nieren-, Leberwerte (Ausschluss NW)
- Harnsäure bei Gicht bzw HS-senkender Therapie
- Harnstatus falls Nierenbeteiligung
- meist sinnlos: Auto-Ak zur Therapiekontrolle
- gelegentlich ANA bei Biologika

# Routinelabor bei Kontrollen

- BSG, CRP (Aktivität Entzündung)
- Blutbild (Aktivität Entzündung, Ausschluss NW)
- Nieren-, Leberwerte (Ausschluss NW)
- Harnsäure bei Gicht bzw HS-senkender Therapie
- Harnstatus falls Nierenbeteiligung
- meist sinnlos: Auto-Ak zur Therapiekontrolle
- gelegentlich ANA bei Biologika

# Nierenwerte:

Harnsäure

Harnstoff

Kreatinin

Protein

# Leberwerte

GOT (AST)

GPT (ALT)

$\gamma$ -GT

alkalische Phosphatase

Bilirubin

*Sensitivität*

*83%*

*Spezifität*

*84% gegenüber nicht-Leberkranken*

*98% gegenüber Gesunden*

*Sensitivität*

*richtig positiv bei Patienten*

*Spezifität*

*richtig negativ bei Referenzpersonen*

# Routinelabor bei Kontrollen

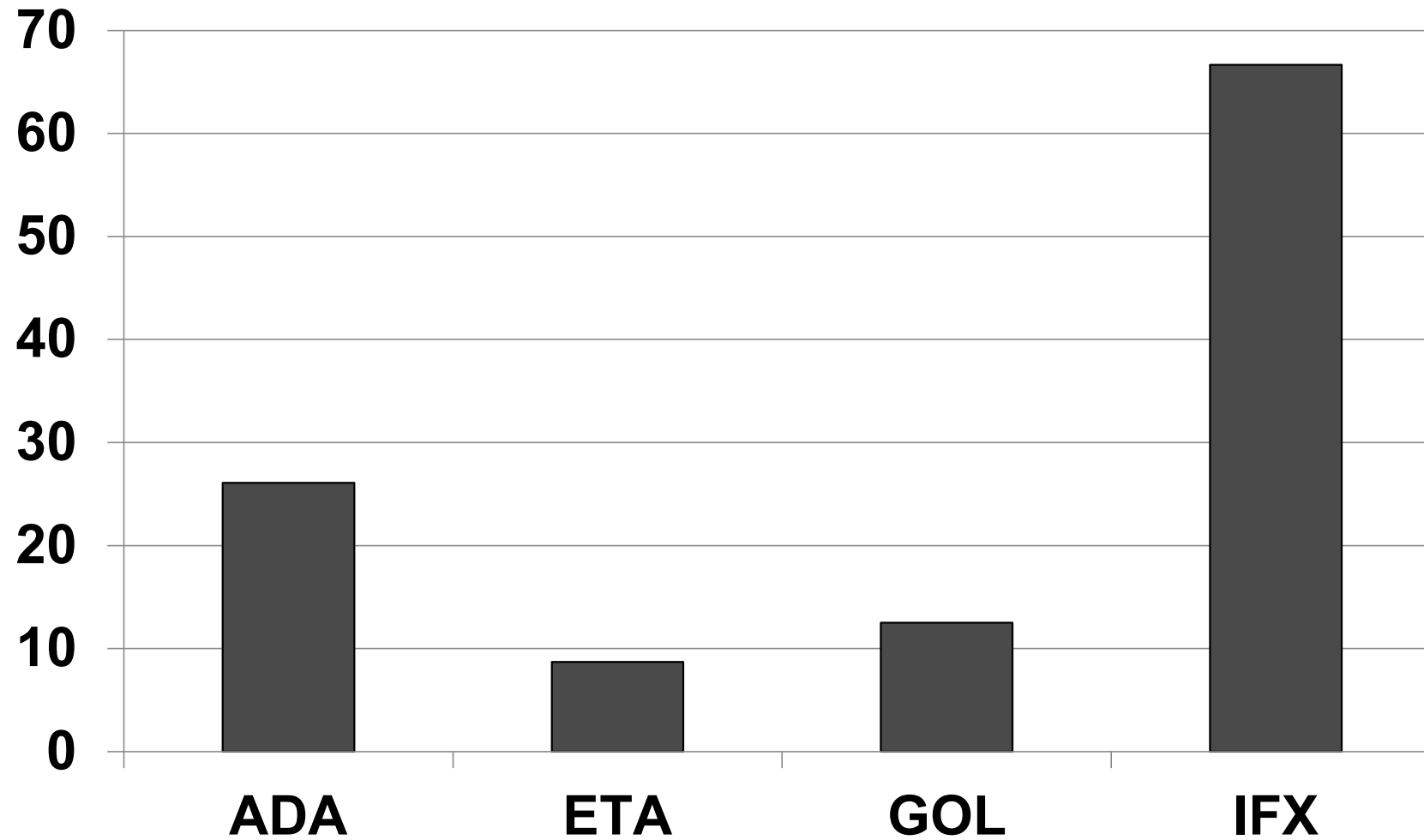
- BSG, CRP (Aktivität Entzündung)
- Blutbild (Aktivität Entzündung, Ausschluss NW)
- Nieren-, Leberwerte (Ausschluss NW)
- Harnsäure bei Gicht bzw HS-senkender Therapie
- Harnstatus falls Nierenbeteiligung
- meist sinnlos: Auto-Ak zur Therapiekontrolle
- gelegentlich ANA bei Biologika

# Routinelabor bei Kontrollen

- BSG, CRP (Aktivität Entzündung)
- Blutbild (Aktivität Entzündung, Ausschluss NW)
- Nieren-, Leberwerte (Ausschluss NW)
- Harnsäure bei Gicht bzw HS-senkender Therapie
- Harnstatus falls Nierenbeteiligung
- meist sinnlos: Auto-Ak zur Therapiekontrolle
- gelegentlich ANA bei Biologika



# **% ANA positive Patienten unter Therapie mit TNF-Hemmer**



# Lipide?

Cholesterin

HDL

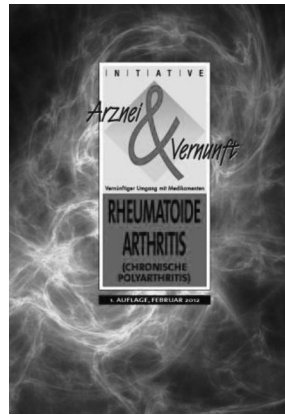
LDL

Triglyceride



# Rheumalabor

- keine krankheitsspezifischen Laborbefunde
- einfaches Routinelabor (Entzündung?)
- Harnsäure bei Gicht bzw Gichtverdacht
- Autoantikörper bei Verdacht auf AI-Erkrankung
- anti-DFS70 spricht gegen AI-Erkrankung
- sinnlos: auto-Ak zum Ausschluss Rheuma
- Harnstatus bei Verdacht auf Organbeteiligung



Tab. 1: Minimales Laborprogramm für Diagnose und Verlaufskontrolle bei RA.

|                        | Diagnose | Krankheitsverlauf |
|------------------------|----------|-------------------|
| RF <sup>B</sup>        | +        | -                 |
| ACPA                   | +        | -                 |
| BSG                    | +        | +                 |
| CRP                    | +        | +                 |
| Blutbild               |          | +                 |
| Kreatinin              |          | +                 |
| GPT (ALT)              |          | +                 |
| alkalische Phosphatase |          | +                 |

# Labor in der Rheumatologie:

- Beurteilung der Krankheitsaktivität
- Beurteilung des Behandlungserfolges
- Beurteilung Compliance
- Ausschluß anderer Erkrankungen
- Beurteilung der Verträglichkeit der Therapie
- Ausschluß von Nebenwirkungen