

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Knorpel-Stoffwechsel: Cartilage
Oligomeric Matrix Protein (COMP)
als "Prognostikum" der
Gelenksknorpel-Destruktion**

Haberhauer G, Dunky A, Feyertag J

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2003; 10 (1), 17-21

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Knorpel-Stoffwechsel: Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) als „Prognostikum“ der Gelenkknorpel-Destruktion

G. Haberhauer, J. Feyertag, A. Dunky

Knorpelzerstörung ist das Resultat eines molekularen Prozesses im Gewebe. Während dieses Zerstörungsprozesses werden knorpelspezifische Substanzen – kleine Proteinfragmente – in die Gelenkflüssigkeit freigesetzt. Diese Proteine, wie z. B. Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP), sind auch im Blut nachweisbar und können somit zum Monitoring der Knochenzerstörung bei Gelenkerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis und traumatischen Veränderungen verwendet werden. Die Serumspiegel von COMP korrelieren eng mit dem Schweregrad der Knorpelzerstörung, aber auch mit klinischen Gelenkscores und radiologisch nachweisbaren Anzeichen der Knorpelerosion. Sie sind jedoch nicht mit entzündlichen Laborparametern wie ESR und CRP korreliert. Stark erhöhte Serum-COMP-Werte sind ein Prädiktor einer raschen Progression der Knorpelzerstörung. Die Bestimmung von Serum-COMP mittels ELISA stellt eine neue, nichtinvasive, in vitro-Methode zur Feststellung des Schweregrades der Knorpelzerstörung dar und dient auch dem Therapiemonitoring in Rheumatologie, Orthopädie und Traumatologie.

Cartilage degradation is a result of a process at the molecular level of the tissue. During such degradation process, cartilage specific substances, small protein fragments, are released into the joint fluid. These proteins, such as Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP), subsequently appear in the blood circulation and can be used to monitor the progress of cartilage degradation in joint diseases such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis and trauma. COMP serum levels are highly correlated to the severity of cartilage degradation and also to the clinical joint scores and radiological signs of cartilage erosion, but not to elevated laboratory features of inflammation, such as ESR and CRP. Highly increased serum-COMP values are predictive of a rapidly progressive destruction of the cartilage in the joints. The determination of serum COMP by ELISA is a novel, non-invasive, in vitro method for assessing the severity of cartilage degradation and therapy monitoring in rheumatology, orthopaedics and traumatology. *J Miner Stoffwechs* 2003; 10: 17–21.

Biochemische Serum-Marker, mit denen das aktuelle Ausmaß der Gelenkknorpel-Destruktion und somit die wesentliche Krankheitsaktivität bei Arthritiden und Arthrosen einfach und nicht-invasiv bestimmt werden können, bedeuten einen eindeutigen Fortschritt für die Rheumatologie, Orthopädie, Traumatologie und Sportmedizin.

Zur rechtzeitigen Erkennung von erosiven Gelenkdestruktionen, zur Risikoabschätzung in Frühphasen, zur (individuellen) Verlaufskontrolle, zur Therapieerfolgskontrolle und auch als zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel sind entsprechende spezifische Parameter von wesentlicher Bedeutung.

Aufbau des Gelenkknorpels

Das Knorpelgewebe besteht morphologisch aus rund-ovalen Zellen, den Chondrozyten, und einer lichtmikroskopisch homogen erscheinenden Grundsubstanz, der sogenannten extrazellulären Matrix [1].

Die Knorpel-Matrix besteht aus 2 Hauptphasen: Einer flüssigen Phase (Wasser und Elektrolyte) und einer festen

Phase (Kollagene, große und kleine Proteoglykane, nicht-kollagene Glykoproteine u. a., siehe Tabelle 1). Jede Phase hat bestimmte mechanische und physiologische Eigenschaften, welche insgesamt die Entität des Gelenkknorpel-Gewebes repräsentieren.

Die Hauptkomponenten der festen Phase der extrazellulären Knorpelmatrix sind Kollagen Typ II und Aggrecane. Beide gelten als spezifische Knorpelbestandteile.

Knorpel-Kollagene

Kollagen Typ II ist der dominante Knorpel-Kollagentyp, welcher die fibrilläre Grundstruktur der extrazellulären Matrix bildet. Kollagen Typ II ist ein Homotrimer. Seine Synthese erfolgt in gleicher Weise wie von anderen Glykoproteinen durch die Chondrozyten. Im Knorpel sind die Kollagen Typ II-Moleküle kovalent durch Pyrimidine (crosslinks) netzartig verbunden.

Der Abbau von Kollagen Typ II (Aggrecane und andere Knorpel-Matrix-Moleküle) erfolgt durch proteolytische Enzyme, wie z. B. die sog. Matrix-Metallo-Proteinasen (MMP) MMP-1, -2, -3, -7, -8, -13, Gelatinasen und Stromalysine. Die MMPs werden u. a. durch TNF-alpha und IL-1 stimuliert. Physiologische Inhibitoren der MMPs sind die von Chondrozyten und Synovialzellen sezernierten „Tissue Inhibitors of MMPs“ (TIMPs). Eine medikamentöse Hemmung kann dzt. durch TNF-alpha- und IL-1-Antagonisten erfolgen.

Die Kollagen-Typen IX und XI existieren zusammen mit dem Kollagen Typ II und gelten ebenfalls als knorpelspezifisch. Die Masse des Kollagens Typ IX macht nur ca. 1% aller Knorpel-Kollagene aus. Es ist an der Oberfläche von Kollagen Typ II-Fibrillen gebunden und spielt eine wichtige Rolle in der Stabilisierung des 3D-Kollagen-Knorpel-Netzwerkes. Jegliche Funktionsstörung von Kollagen Typ IX kann zur Knorpeldegeneration führen.

Tabelle 1: Komponenten der extrazellulären Gelenkknorpel-Matrix

Hauptmasse (> 95%):

Wasser (+ Elektrolyte)
Kollagen Typ II
Aggrecane (große Proteoglykane)

Sonstiges (< 5%):

Kollagen Typen I, V, VI, IX, XI
Pyrimidine (crosslinks)
Hyaluronan (GAG)
Kleine Proteoglykane:
Biglycan
Decorin
Fibromodulin
Matrix-Proteine:
Cartilage oligomeric matrix protein (COMP)
Cartilage intermediate layer protein (CILP)

Korrespondenzadresse: OA Dr. Günther Haberhauer, 5. Medizin. Abteilung mit Rheumatologie im Wilhelminenspital der Stadt Wien, A-1171 Wien, Montleartstraße 37, E-Mail: guenther.haberhauer@5me.wil.magwien.gv.at

Kollagen Typ VI bildet davon gut unterscheidbare Mikrofibrillen, welche in der Umgebung von Chondrozyten konzentriert sind.

Aggrekane

Aggrekane sind große Proteoglykane, die aus einem zentralen (Kern-) Protein (CORE-Protein) und Glukosaminoglykan- (GAG) Seiten-Ketten, welche kovalent an das Protein gebunden sind, bestehen. Das CORE-Protein alleine hat ein Molekulargewicht von ca. 230 kd und besteht aus 3 Globulin-Domänen (G1, G2, G3) und einer interglobulinen Domäne (IGD) zwischen G1 und G2, sowie 2 GAG-Bindungs-Domänen (große Chondroitin-Sulfat- und kleinere Keratan-Sulfat-Domäne). Das Gesamt-Molekulargewicht kann 2.200 kd erreichen.

Die G1-Domäne besitzt Kontaktstellen für „crosslinks“ und Hyaluronan (die Aggregations-Vorgänge beruhen auf Interaktionen von Proteoglykanen mit Hyaluronan, welches im Knorpel in relativ geringer Konzentration vorkommt). Im Bereich der IGD können verschiedene Proteinase (MMPs, Aggrekanase, Serin-Proteasen etc.) angreifen. Die G2-Domäne ist Aggrekan-spezifisch. Die G3-Domäne am C-terminalen Ende besteht aus 3 Modulen, dem EGF-ähnlichen-, dem Lektin- und dem Komplement-regulierenden Protein-Modul.

Andere Matrix-Proteine

Der Knorpel besteht aber auch aus einer Reihe von nicht-kollagenen und nicht-aggrekanen Matrix-Glykoprotein-Molekülen. Einige von ihnen sind GAG-substituiert, wie z. B. Biglykan (Chondroitin-Sulfat), Decorin (Chondroitin-Sulfat) und Fibromodulin (Keratan-Sulfat). Diese werden auch als kleine Proteoglykane bezeichnet. Decorin und Fibromodulin können an Kollagen binden und regulieren die Kollagen-Fibrillogenese. Decorin bindet auch TGF-beta und spielt u. a. eine wichtige Rolle bei der Steuerung des Zellwachstums.

Andere Matrix-Proteine sind frei von GAG, wie z. B. das „cartilage oligomeric matrix protein“ (COMP), das „cartilage intermediate layer protein“ (CILP) und das „human cartilage glykoprotein 39“ (YKL-40). CILP ist ein relativ neuer Knorpelmarker, dessen Vorkommen auf die Mittelschicht des Knorpels limitiert ist. Es wird vermehrt bei Arthrosen freigesetzt, außerdem besteht auch noch eine ungeklärte Assoziation zur Chondrokalzinose.

YKL-40 wird sowohl von Chondrozyten als auch von Synovialzellen synthetisiert. Erhöhte Spiegel finden sich

sowohl bei Patienten mit Rheumatoid-Arthritis, als auch bei Arthrosen, leider aber auch bei erhöhten Leberenzymen (geringe Spezifität).

Marker des Knorpel-Stoffwechsels

Einerseits bei der Synthese und andererseits beim Abbau von Gelenkknorpel im Rahmen von Traumen, degenerativen und entzündlichen Prozessen gelangen vermehrt Knorpelmatrix-Bestandteile zunächst in die Synovial-Flüssigkeit und anschließend in den Blutkreislauf, wo einige von ihnen als Marker der Knorpel-Synthese bzw. -Destruction quantitativ erfaßt werden können (Tabelle 2, 3) [2].

Die Spezifität und die Sensitivität der einzelnen, derzeit zur Verfügung stehenden biochemisch erfaßbaren Knorpelabbau-Marker sind unterschiedlich und Gegenstand von Diskussionen.

Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP)

Eine sehr gute Spezifität und Sensitivität für die Gelenkknorpeldestruktion, sowohl bei entzündlichen als auch bei degenerativen Erkrankungen, hat das im Serum (und in der Synovia) nachweisbare „Cartilage Oligomeric Matrix Protein“ (COMP). Es ist zur Zeit einer der am meisten verwendeten diesbezüglichen Marker.

COMP wurde erstmalig 1992 als extrahierbarer und mittels ELISA meßbarer Knorpelbestandteil beschrieben [3]. Es ist ein 524 kd homopentamerisches Glykoprotein der extrazellulären Matrix, welches aus 5 identen Untereinheiten (mit je 755 Aminosäuren) besteht, welche an deren N-terminalen Enden durch Disulfid-Brücken gekoppelt sind. Das C-terminale Ende jeder Untereinheit besitzt die Möglichkeit, mit dem 3D-Kollagenetzwerk in Verbindung zu treten. Jedes Monomer besteht aus einer N-terminalen, Cystein-reichen Domäne, 4 EGF-ähnlichen Domänen, 8 Calmodulin-ähnlichen Wiederholungs-Sequenzen und einer C-terminalen Globulin-Domäne. COMP ist das Produkt eines einzelnen Gens und mit den Thrombospondinen verwandt [4]. Genetisch bedingte COMP-Struktur-Mutanten (es sind dzt. bereits mehr als 12 bekannt) können zu Pseudoachondrodysplasie und multipler epiphysärer Dysplasie (Dysostosis enchondralis epiphysaria, Morbus Ribbing) führen. Sie sind mit einer Mutation in der Ca-bindenden Domäne des COMP-Gens assoziiert [5–9].

COMP findet sich (in weit geringerem Ausmaß) auch in Sehnen, Bändern, Menisci und in der Synovialmembran, in Strukturen, die ebenfalls bei entzündlichen und degenerativen Gelenkprozessen angegriffen werden können [4, 10, 11]. Sehr niedrige COMP-Konzentrationen finden sich im Rippen- und Trachea-Knorpel [4]. Es wird von humanen fetalen und erwachsenen Chondrozyten, fetalen Sehnen- und Bänder-Fibroblasten und von Synovial-Fibroblasten (von Gesunden, Arthrose- und Arthritis-Patienten)

Tabelle 2: Biochemische Marker des Knorpel-Stoffwechsels

1. Synthese-Marker:

Hyaluronan (GAG)
Chondroitin-Sulfat-Epitope (846, 3B3, 7D4)
C-terminales Prokollagen-Typ II-Propeptid (PIICP)
N-terminales Prokollagen-Typ II-Propeptid (PIIANP)
YKL-40 (human cartilage glykoprotein 39)
Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs)

2. Abbau-Marker:

Core-Protein-Fragmente
Keratan-Sulfat-Epitope (5D4, AN9P1)
Pyridinoline (crosslinks)
Kollagen Typ II-Neoepitope (COL2-3/4m, COL2-1/4N1)
C-terminales Telopeptid-Typ II Kollagen (CTX-II)
Kollagen Typ II-alpha-Ketten-Fragmente
Cartilage oligomeric matrix protein (COMP)
Cartilage intermediate layer protein (CILP)
Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) (z. B. MMP-13)

Tabelle 3: Spezifität der Knorpelumsatzmarker (Abk. siehe Tabelle 2)

A. Kollagen Typ II:

PIICP, PIIANP, Pyridinoline, COL2-3/4m, COL2-1/4N1, CTX-II

B. Aggrekane:

Chondroitin-, Keratan-Sulfat-Epitope, Core-Protein-Fragmente

C. Nicht-kollagene Proteine:

Hyaluronan, YKL-40, TIMPs, COMP, CILP, MMPs

sezerniert [12]. Normale Synovialzellen können *in vitro* nach Stimulation mit TGF-beta vermehrt COMP synthetisieren. Diese Werte sind jedoch im Vergleich zur COMP-Synovialkonzentration bei Rheumatoid-Arthritis sehr gering und liegen in der Größenordnung 1:100 [13].

COMP ist daher einerseits ein Marker für den Knorpelabbau, andererseits aber auch für die Synovialis-Synthese.

Biologische Funktion von COMP

COMP ist vorwiegend in der territorialen Matrix um Chondrozyten lokalisiert [3]. Seine biologische Funktion ist nach wie vor nicht vollständig geklärt. COMP ist sicherlich wesentlich an der Chondrogenese beteiligt [3]. Es reguliert möglicherweise die korrekte Kollagen-Fibrillen-„Montage“ im 3D-Netzwerk, hat aber mit den vervollständigten Fasern keinen Kontakt. Bei Erkrankungen, die mit Knorpeldestruktion einhergehen, ist ein beschleunigtes Zugrundegehen von Knorpel-Bestandteilen stets nur mit einer insuffizienten Reparatur gekoppelt.

COMP im Gelenks-Knorpel

Im Gelenks-Knorpel existiert COMP als intaktes 524 kd Protein, als oligomerisches Fragment von 150 kd (= N-terminales Fragment der pentamerischen Domäne), als monomeres nicht-reduzierbares Fragment mit einem Molekulargewicht von 67–94 kd (= C-terminales Fragment ohne Verbindungsstelle zur N-terminalen Domäne) und seltener als kleines 43–67 kd-Protein. Diese Fragmente entstehen durch die lytische Aktivität u. a. von MMPs und Serin-Proteasen.

Sowohl bei Gesunden, als auch bei Rheumatoid-Arthritis (RA)- und Arthrose (OA)-Patienten existieren alle 3 COMP-Hauptfraktionen nebeneinander. Gewebsverteilung und Konzentration sind allerdings unterschiedlich. Intaktes COMP dominiert im normalen Knorpel, gemeinsam mit wenigen monomeren und sehr wenigen oligomeren Fragmenten. Bei OA-Patienten entspricht die Gesamt-COMP-Konzentration der von Gesunden, allerdings findet sich in der Verteilung ein höherer Fragment-Anteil. Auch die COMP-Verteilung im Knorpel ist unterschiedlich zu der von Gesunden: COMP ist in tieferen Knorpelzonen vermindert und in oberflächlichen Zonen vermehrt. Bei RA-Patienten ist intaktes COMP extrem vermindert und eine große proportionale Verschiebung zu kleinen COMP-Fragmenten erkennbar. Die örtliche COMP-Verteilung bei RA entspricht jener der OA.

Beim Abbau von Gelenksknorpel durch einen pathologischen (entzündlichen, traumatischen, degenerativen) Prozeß gelangt COMP zunächst in die Synovial-Flüssigkeit und anschließend – da es im Gegensatz zu anderen Knorpelumsatzmarkern kaum in den Lymphknoten angesammelt wird – in den Blutkreislauf, wo es als Marker der Knorpelzerstörung quantitativ mittels ELISA erfaßt werden kann [2].

COMP-ELISA

Der ELISA zur Bestimmung von COMP in humanem Serum ist ein Festphasen-Enzym-Immunoassay basierend auf der Direkt-Sandwich-Technik, bei der zwei monoklonale Antikörper gegen verschiedene Antigen-Determinanten des COMP-Moleküls gerichtet sind. Es können somit sowohl intaktes COMP, als auch COMP-Fragmente quantitativ gut erfaßt werden. Die 1:10-verdünnten Proben werden bei 450 nm Wellenlänge gemessen. Der Meßbereich liegt zwischen 4–32 U/l. Sofern die Meßergebnisse nicht

als individuelle (Ausgangs-) Werte angesehen werden, gelten Serum-Konzentrationen > 10–12 U/l prinzipiell als erhöht. Plasma ist für die Bestimmung von COMP nicht geeignet.

Ein quantitativer Zusammenhang zwischen der gemessenen COMP-Konzentration im Serum und der Knorpelzerstörung konnte durch Einbeziehung radiologischer Scores gezeigt werden: Erhöhtes COMP zeigt vermehrten Knorpelabbau an, sehr hohes COMP zeigt rasch progressiven Knorpelabbau und damit eine starke Gelenkszerstörung an.

Tiermodelle

Dieses Phänomen konnte im Tier-Modell für Kollagen-induzierte Arthritis gezeigt werden: Die COMP-Ausgangswerte stiegen ab dem 15. bis zum 28. Tag nach dem Induktionszeitpunkt sprunghaft und mit der Arthritisaktivität konform an. Die COMP-Serum-Spiegel korrelierten hoch signifikant mit dem Arthritis-Score und auch histopathologisch mit den Zeichen der Knorpelerosionen [13].

Bei Ratten stieg der COMP-Spiegel nur bei histologisch verifizierter Knorpel-Destruktion, nicht aber bei generalisierter Entzündung (gekennzeichnet durch hohe BSG und CRP-Spiegel) an. In einer anderen tierexperimentellen Untersuchung konnte gezeigt werden, daß COMP-Serumspiegel bei chronisch verlaufenden Arthritiden signifikant höher waren als bei Arthritiden in Abheilung [14, 15].

COMP bei Rheumatoid-Arthritis (RA)

Sowohl im Serum, als auch in der Synovia sind bei der RA im Vergleich zu OA eindeutig höhere COMP-Spiegel zu messen. COMP zeigt die tatsächliche (radiologisch meßbare) RA-Progression/Erosivität, unabhängig von der aktuellen Akute-Phase-Reaktion (erhöhte Werte von BSG, CRP, MMP-1, MMP-3, sE-Selectin, sICAM, Rheumafaktoren etc.) an. Insbesondere bei Männern mit RA korreliert COMP gut mit den klinischen Aktivitätsparametern [16].

Der Serum-COMP-Spiegel bei RA reflektiert die Knorpelzerstörung und kaum die (systemische) Entzündung. Es konnte mehrfach gezeigt werden, daß COMP bei der RA einen verlässlichen Marker für die aktuelle Gelenksdestruktion darstellt. Patienten mit rasch progressiv verlaufender RA haben bereits zu Beginn der Erkrankung hohe Serumspiegel, welche in weiterer Folge im Sinne eines Therapieeffektes mäßig bis stark abfallen können [17]. Die höchsten COMP-Serumwerte findet man bei Beteiligung großer Gelenke, wie Knie und Hüften.

Die COMP-Serumspiegel waren bei Patienten mit aggressiver RA (Notwendigkeit einer totalen Hüft-Endoprothese innerhalb von 3–4 Jahren) deutlich höher als bei Vergleichs-Patienten mit weniger aggressiver RA (fehlende Notwendigkeit einer Gelenksendoprothetik im Beobachtungszeitraum).

Hohe COMP-Spiegel erlauben daher auch Rückschlüsse auf eine schlechte Prognose durch rasche Gelenksdestruktion, welche durch entsprechende aggressivere Therapien rechtzeitig beeinflußt werden sollte. Es ist ein signifikant besserer Marker für aggressive RA-Verlaufsformen als HLA-DRB1 [18].

COMP und RA-Therapie

Die COMP-Serum-Konzentration fällt unter suffizienter RA-Therapie ab. Bei RA-Patienten zeigte sich unter einer Therapie mit TNF-alpha-Blocker nach 3 Monaten eine große

Variabilität der COMP-Ausgangswerte und nach 6 und 12 Monaten aber ein signifikanter Abfall der COMP-Werte, wobei sich keine eindeutigen Korrelationen zu klinischen Respondern und Nicht-Respondern ergaben. Ähnliche Ergebnisse, jedoch ein etwas rascherer COMP-Abfall, zeigte sich unter einer erfolgreichen Therapie mit IL-1-Antagonisten.

Nach eigenen Untersuchungen haben RA-Patienten unter anhaltender low dose-Steroidtherapie (fast ausschließlich) konstant niedrigere COMP-Werte. Im Gegensatz dazu zeigen nicht mit Steroiden therapierte RA-Patienten erhöhte und stark schwankende COMP-Serumspiegel. Nach Beginn einer Steroidmedikation kommt es spätestens innerhalb von 1–2 Monaten zum deutlichen Abfall der COMP-Ausgangswerte und beim Beenden dieser Therapie in gleicher Weise zum Anstieg; COMP-Korrelationen zu Entzündungsparametern (BSG, CRP) bestanden auch hier nicht [14, 19].

Seronegative Arthritiden

Bei den reaktiven Arthritiden finden sich beim akuten Krankheitsbeginn, bei hoher Akute-Phase-Reaktion, mäßig erhöhte COMP-Werte, die in weiterer Folge in einigen Wochen offensichtlich im Sinne einer initial raschen Knorpelreparation wieder absinken. Zu diesem Zeitpunkt ist röntgenologisch noch keine Gelenksdestruktivität zu erkennen. Bei chronischen Verlaufsformen, nach 6–12 Monaten, steigen die COMP-Werte (bei einer nun erkennbaren Gelenks-erosivität) wieder an [16, 20–24]. Nach eigenen Beobachtungen bleibt hier eine initiale, höher dosierte Steroidmedikation ohne jegliche Auswirkungen auf den individuellen, fast immer normalen COMP-Ausgangswert.

Die COMP-Serumspiegel sollen bei Psoriasisarthritis weit höher liegen als bei destruierender RA [25]. Hier scheinen noch weitere und umfangreichere Untersuchungen erforderlich, um Einzelbeobachtungen zu manifestieren. Bei allen von uns untersuchten Kollagenose-Patienten fanden sich ungeachtet von Erkrankungsdauer, Therapie und aktuellem systemischem Entzündungsgrad keine erhöhten COMP-Werte.

Arthrose (OA)

Bei familiärer OA (Arg519-Cys-Mutation im Typ II Prokollagen Gen COL2A1) wurden (100 % Konkordanz!) erhöhte COMP-Werte gefunden, welche ebenfalls zu 100 % mit dem Schweregrad und der Anzahl der betroffenen Gelenke korrelierten. Erhöhte COMP-Serumspiegel finden sich auch bei primären und sekundären (posttraumatischen) Arthrosen gegenüber Gesunden und korrelieren gut mit dem Schweregrad. Hohe Spiegel sind ausgezeichnete Prognose-Marker bei Früh-Arthrosen vorwiegend großer Gelenke. COMP ist ein guter Marker für den bereits veränderten Knorpelstoffwechsel am Beginn von Arthrosen [26–29].

Bei Gonarthrosen steigen die Serum-COMP-Werte signifikant mit dem Schweregrad der Gelenkszerstörung (gemessen mit szintigraphischer Aktivität) an.

Traumatologie

Erhöhte COMP-Werte bei Knie-Traumen und Knie-Bänderrissen können als ungünstige Prognose-Marker gewertet werden. Es konnte für posttraumatische Gonarthrosen mehrfach gezeigt werden, daß anhaltend erhöhte COMP-Serumspiegel prognostisch ungünstig sind, da innerhalb eines Jahres weitere progrediente Destruktionen (ver-

ursacht durch eine veränderte lokale Immunantwort?) zu erwarten sind [30–33].

Sportmedizin

Bei 7/8 Marathon-Läufern wurden während des 42 km-Laufes ansteigende COMP-Konzentrationen gemessen, welche sich innerhalb von 24 h nach Ende des Laufes wieder normalisierten. Die Werte lagen in ähnlichen Bereichen wie bei Patienten mit Gelenksverletzungen oder Arthrosen [34]. COMP scheint auch in der Sportmedizin ein guter Marker für einen veränderten Gelenksstoffwechsel und/oder die Gelenksdestruktion zu sein.

Schlußbemerkung

Zusammenfassend stellt COMP einen wertvollen Laborparameter dar, der das aktuelle und tatsächliche Ausmaß der Knorpelzerstörung, Erkrankungsprognosen („Prognostikum“) und Therapieerfolge (neben einigen differentialdiagnostischen Möglichkeiten) anzeigen kann. Systemische Entzündungsparameter wie BSG und CRP sagen dagegen nichts über das Ausmaß der Gelenkszerstörung aus, bzw. sind auch als prognostische Parameter in keiner Weise einsetzbar. COMP sollte zukünftig in keinem Rheumastatus fehlen. Zur Messung der Krankheitsprogredienz und/oder zur Therapieerfolgskontrolle scheinen 2–3-monatliche Kontrollen ausreichend zu sein, was auch aus ökonomischer Sicht vertretbar scheint.

Literatur:

1. Garnero P, Rousseau JC, Delmas PD. Molecular basis and clinical use of biochemical markers of bone, cartilage, and synovium in joint diseases. *Arthr Rheumat* 2000; 43: 953–68.
2. Di Cesare PE, Carlson CS, Stollermann ES, Hauser N, Tulli H, Paulsson M. Increased degradation and altered tissue distribution of cartilage oligomeric matrix protein in human rheumatoid and osteoarthritic cartilage. *J Orthop Res* 1996; 14: 946–55.
3. Hedbom E, Antonsson P, Hjerpe A, Aeschlimann D, Paulsson M, Rosa-Pimentel E, Sommarin Y, Wendel M, Oldberg A, Heinegaard D. Cartilage matrix proteins. An acidic oligomeric protein (COMP) detected only in cartilage. *J Biol Chem* 1992; 267: 6132–6.
4. Müller G, Michel A, Altenburg E. COMP (cartilage oligomeric matrix protein) is synthesized in ligament, tendon, meniscus and articular cartilage. *Connective Tissue Research* 1998; 39: 233–44.
5. Bleasel JF, Poole AR, Heinegard T, Saxne T, Holderbaum D, Ionescu M. Changes in serum cartilage marker levels indicate altered cartilage metabolism in families with the osteoarthritis-related type II collagen gene COL2A1 mutation. *Arthr Rheumat* 1999; 42: 39–45.
6. Briggs MD, Hoffmann SM, King LM, Olsen AS, Mohrenweiser H, Leroy JG, Mortier GR, Rimo DL, Lachman RS, Gaines ES, Cekleniak JA, Knowlton RG, Cohn DH. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia due to mutations in the cartilage oligomeric matrix protein gene. *Nat Genet* 1995; 10 (3): 330–6.
7. Chen H, Deere M, Hecht JT, Lawler J. Cartilage oligomeric matrix protein is a calcium-binding protein, and a mutation in its type 3 repeats causes conformational changes. *J Biol Chem* 2000; 275: 26538–44.
8. Deere M, Sanford T, Francomano CA, Daniels K, Hecht JT. Identification of nine novel mutations in cartilage oligomeric matrix protein in patients with pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia. *Am J Med Gen* 1999; 85: 486–90.
9. Ikegawa S, Ohashi H, Nishimura G, Kim KC, Sannohe A, Kimizuka M. Novel and recurrent COMP mutations in pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia. *Hum Genet* 1998; 103: 633–8.
10. Di Cesare P, Hauser N, Lehman D, Pasumarti S, Paulsson M. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) is an abundant component of tendon. *FEBS Letters* 1994; 354: 237–40.
11. Di Cesare PE, Carlson CS, Stollermann ES, Chen FS, Leslie M, Perris R. Expression of cartilage oligomeric matrix protein by human synovium. *FEBS Letters* 1997; 412: 249–52.
12. Hummel KM, Neidhart M, Vilim V, Hauser N, Aicher WK, Gay RE, Gay S, Häuselmann HJ. Analysis of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in synovial fibroblasts and synovial fluids. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 721–8.
13. Larsson E, Mussener A, Heinegard D, Klareskog L, Saxne T. Increased serum levels of cartilage oligomeric matrix protein and bone sialoprotein in rats with collagen arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1258–61.

14. Joosten LA, Helsen MM, Saxne T, Heinegard D, van de Putte LB, van den Berg WB. Synergistic protection against cartilage destruction by low dose prednisolone and interleukin-10 in established murine collagen arthritis. *Inflamm Res* 1999; 48: 48–55.
15. Vingsbo-Lundberg C, Saxne T, Olsson H, Holmdahl R. Increased serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in chronic erosive arthritis in rats. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 544–50.
16. Marti C, Neidhart M, Gerber T, Hauser N, Michel BA, Häuselmann HJ. Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP): Die Rolle eines nichtkollagenen Knorpel-Matrix-Proteins als Marker der Krankheitsaktivität und Gelenkszerstörung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Arthrose. *Z Rheumatol* 1999; 58: 79–87.
17. Fex E, Eberhard K, Saxne T. Tissue-derived macromolecules and markers of inflammation in serum in early rheumatoid arthritis: relationship to development of joint destruction in hands and feet. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 847–9.
18. Wollheim FA, Eberhardt KB, Johnson U, Saxne T. HLA DRB1 typing and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) as predictors of joint destruction in recent-onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 847–9.
19. Haberhauer G, Kittl EM, Bauer K, Dunky A. Serum COMP but not CRP increased three months after steroid withdrawals in Rheumatoid Arthritis – indication of reactivation of cartilage degradation without increase of inflammation. *Z Rheumatol* 2001; 60 (Suppl 1): I/53.
20. Forslind K, Eberhardt K, Jonsson A, Saxne T. Increased serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein. A prognostic marker in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 593–8.
21. Lindqvist E, Saxne T. Cartilage macromolecules in knee joint synovial fluid. Markers of the disease course in patients with acute oligoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 751–3.
22. Mansson B, Carey D, Alini M, Ionescu M, Rosenberg LC, Poole AR, Heinegard D, Saxne T. Cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Differences between rapid and slow progression of disease identified by serum markers of cartilage metabolism. *J Clin Invest* 1995; 95: 1071–7.
23. Mansson B, Geborek P, Saxne T. Cartilage and bone macromolecules in knee joint synovial fluid in rheumatoid arthritis: relation to development of knee or hip joint destruction. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 91–6.
24. Saxne T, Glennas A, Kvien TK, Melby K, Heinegard D. Release of cartilage macromolecules into the synovial fluid in patients with acute and prolonged phases of reactive arthritis. *Arthr Rheumat* 1993; 36: 20–5.
25. Mansson B, Gülfe A, Geborek P, Heinegard D, Saxne T. Release of cartilage and bone macromolecules into synovial fluid: differences between psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 27–31.
26. Conroizer T, Saxne T, Fan CS, Mathieu P, Tron AM, Heinegard D. Serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein and bone sialoprotein in hip osteoarthritis: a one year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 527–32.
27. Garnero P, Piperno M, Gineyts E, Christgau S, Delmas PD, Vignon E. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 619–26.
28. Peterson IF, Boegard T, Dahlstrom J, Svensson B, Heinegard D, Saxne T. Bone scan and serum markers of bone and cartilage in patients with knee pain and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 33–9.
29. Salminen H, Perälä M, Lorenzo P, Saxne T, Heinegard D, Säämänen AM, Vuorio E. Up-regulation of cartilage oligomeric matrix protein at the onset of articular cartilage degeneration in a transgenic mouse model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1742–8.
30. Clark AG, Jordan JM, Vilim V, Renner JB, Dragomir AD, Luta G, Kraus VB. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity. *Arthr Rheumat* 1999; 42: 2356–64.
31. Kuhne SA, Neidhart M, Everson MP, Häntzschel H, Fine PR, Gay S, Häuselmann HJ, Gay RE. Persistent high serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in a subgroup of patients with traumatic knee injury. *Rheumatol Int* 1998; 18: 21–5.
32. Lorenzo P, Bayliss MT, Heinegard D. A novel cartilage protein (CILP) present in the mid-zone of human cartilage increases with age. *J Biol Chem* 1998; 273: 23436–8.
33. Peterson IF, Boegard T, Svensson B, Heinegard D, Saxne T. Changes in cartilage and bone metabolism identified by serum markers in early osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 46–50.
34. Neidhart M, Müller-Ladner U, Frey W, Bosserhoff AK, Colombani PC, Frey-Rindova P, Hummel KM, Gay RE, Häuselmann H, Gay S. Increased serum levels of non-collagenous matrix proteins (cartilage oligomeric matrix protein and melanoma inhibitory activity) in marathon runners. *Osteoarthr & Cart* 2000; 8: 222–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)