

Zinnige Diagnostiek

Laboratoriumdiagnostiek bij gewrichtsklachten en verdenking Reumatoïde Artritis (RA): Reumafactor en anti-CCP antistoffen

- 1. Verricht geen laboratoriumonderzoek naar anti-CCP of Reumafactor bij een lage kans op RA, met name niet bij afwezigheid van artritis.**

Reumatoïde Artritis (RA) is een relatief veel voorkomende autoimmuunziekte (geschatte prevalentie 0,5 - 1%), maar de incidentie (nieuwe gevallen) is slechts 0.03%. De diagnose RA is grotendeels een klinische diagnose. Op dit moment zijn er geen laboratoriumtesten beschikbaar die met voldoende zekerheid de diagnose RA kunnen verwerpen bij een lage verdenking op deze diagnose: een negatief resultaat sluit een reumatologische aandoening met onvoldoende zekerheid uit (sensitiviteit ~70%). De diagnose RA moet dus initieel aannemelijk worden gemaakt met gericht (lichamelijk) onderzoek naar de gewrichtsklachten, met name door het vaststellen van artritis. In de eerste lijn is de bepaling van Reumafactor en/of anti-CCP antistoffen dus vrijwel nooit zinvol, omdat alleen een sterke klinische verdenking al voldoende is voor een verwijzindicatie naar de reumatoloog.

- 2. Bepaal bij klinische verdenking RA in ieder geval anti-CCP antistoffen, eventueel aangevuld door Reumafactor.**

Indien het klinisch beeld passend is bij RA heeft laboratoriumonderzoek meerwaarde voor het ondersteunen van de diagnose en prognose. RA is een auto-immuunziekte, waarbij in het bloed biomarkers aangetoond kunnen worden in de vorm van Reumafactor en antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten (anti-CCP). Reumafactor is een veel gebruikte bepaling, maar na de ontdekking van de even sensitieve, maar veel specifiekere anti-CCP test is het van belang om bij verdenking op RA in ieder geval anti-CCP antistoffen te bepalen. Beide testen zijn opgenomen in de classificatie criteria voor RA. Voor Reumafactor en nog sterker voor anti-CCP geldt dat hoe hoger de concentratie van antistoffen is, hoe groter de kans op RA. Daarom is niet alleen de aanwezigheid van deze antistoffen, maar ook de hoogte van de concentratie van belang.

- 3. Screening met anti-CCP of Reumafactor van mensen zonder gewrichtsklachten heeft geen zin.**

Uit longitudinale studies blijkt dat anti-CCP antistoffen bij ongeveer 40% van de patiënten met RA aantoonbaar zijn voordat de patiënt klinische symptomen ontwikkelt. De tijdsduur tussen het ontstaan van anti-CCP antistoffen en klachten wordt geschat op ongeveer 5 jaar met een grote spreiding van 0,1 tot 13 jaar. Echter, op dit moment zijn er nog geen preventieve behandelmogelijkheden om RA te voorkomen of te vertragen. Bovendien is er nog onvoldoende prospectief onderzoek uitgevoerd naar het moment waarop er zou moeten worden gestart met behandelen. Belangrijker is dat tot 5% van de gezonde bevolking ook RF en/of CCP antistoffen heeft. Brede screening zal derhalve leiden tot vrijwel alleen fout positieven. Daarom heeft het geen zin om te screenen met anti-CCP (of Reumafactor) bij mensen zonder gewrichtsklachten. Vroegtijdige diagnostiek en behandeling van RA direct ná het ontstaan van artritis klachten heeft wel een gunstig effect op de morbiditeit.

4. Bepaal Reumafactor en/of anti-CCP antistoffen niet voor het monitoren van ziekte activiteit

De aanwezigheid van Reumafactor en met name anti-CCP antistoffen ten tijde van diagnose is een sterke voorspeller voor minder gunstig verloop van de ziekte, zoals lagere kans op DMARD-vrije remissie en hogere kans op progressieve gewrichtsschade (10). De correlatie tussen de aanwezigheid van deze antistoffen en ziekteactiviteit tijdens therapie is echter zwak: ziekteactiviteit moet met name klinisch worden bepaald. Het meten van Reumafactor en/of anti-CCP antistoffen tijdens behandeling heeft daarom geen meerwaarde.

5. Vergelijk geen patiëntresultaten uit verschillende laboratoria zonder gedetailleerde informatie over de gebruikte methode

Ondanks dat de naamgeving van de testen ("anti-CCP" en "Reumafactor") identiek gevoerd worden door laboratoria, kunnen de resultaten voor de betreffende parameters verschillend zijn. Dit wordt veroorzaakt doordat er gebruik gemaakt wordt van apparatuur en methoden geleverd door verschillende fabrikanten met onderling beperkte afstemming. Met name voor Reumafactor, maar ook voor anti-CCP, geldt dat uitwisseling van de resultaten uit verschillende laboratoria niet, of slechts met gedetailleerde informatie over de gebruikte methode en relevante afkapwaarden, kan plaatsvinden .

Referenties

Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creeden J "A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for Rheumatoid Arthritis" in Autoimmune diseases, 2011

Nishimura et al "Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis" in Annals of Internal Medicine, 2007, 146;797-808

van der Linden et al "Long-term Impact of delay in assessment of patients with early arthritis" in Arthritis & Rheum, 2010;62;3537-3546

Schellekens et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest 101, 273-281 (1998)

Coenen et al. Technical and diagnostic performance of 6 assays for the measurement of citrullinated protein/peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Clin Chem 53, 498-504 (2007)

Bossuyt X, et al " Likelihood ratios as a function of antibody concentration for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor" Ann Rheum Dis, 2009;68;287-289
Coenen et al "Technical and Diagnostic Performance of 6 Assays for the Measurement of Citrullinated Protein/Peptide Antibodies in the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis" in Clin Chem, 2007;53;498-504

van der Linden et al " Toward a data-driven evaluation of the 2010 American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism criteria for Rheumatoid Arthritis: Is it

sensible to look at levels of Rheumatoid factor?" in *Arthritis & Rheum*, 2011;63;1190-1199

Nielen et al; "Specific autoantibodies precede the symptoms of Rheumatoid Arthritis. A study of serial measurements in blood donors" in *Arthritis & Rheum*, 2004;50;380-386

10. Combe et al. "EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT)" in *Ann Rheum Dis*, 2007;66;34-45

Landmann T et al "The continuous measurement of anti-CCP-antibodies does not help to evaluate the disease activity in anti-CCP-antibody-positive patients with rheumatoid arthritis." in *Clin Rheumatol* 2010 Dec;29(12):1449-53

Janssens HJEM, Lagro HAHM, Van Peet PG, Gorter KJ, Van der Pas P, Van der Paardt M†, Woutersen-Koch H. "NHG-Standaard Artritis(Eerste versie)" in *Huisarts Wet* 2009;52(9):439-53.

13. Aletaha D, et al "2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative" in *Arthritis Rheum* 2010;62;2569-2581