

CAT: Reumafactor

Author	Apr. Tom Spiritus
Supervisor	Prof. Dr. Xavier Bossuyt
Search verified by	Dr. Johan Frans
Date	6/5/2003
Expiry date	6/5/2005

Clinical bottom line

In een geselecteerde populatie kan de reumafactor in beperkte mate bijdragen tot het stellen van de diagnose van reumatoïde artritis (RA). Seronegatieve RA-patiënten hebben een betere prognose dan seropositieve patiënten maar opvolgen van de reumafactor is niet nuttig. Indien een patiënt met RA initieel seronegatief is kan men wel een tweede bepaling uitvoeren na 6 tot 12 maanden. Het uitvoeren van twee testen voor het opsporen van de reumafactor wordt in vraag gesteld. De beste serologische diagnostiek voor reumatoïde artritis is de combinatie van het opsporen van de reumafactor en een anti-CCPII bepaling. Beide testen zijn complementair: 35-45% van de patiënten die seronegatief zijn voor reumafactor zijn anti-CCPII positief. Positiviteit van beide testen is zeer specifiek voor RA.

Clinical/ Diagnostic scenario

De voornaamste indicatie voor het aanvragen van de reumafactor is een patiënt met gewrichtsklachten met als mogelijke diagnose reumatoïde artritis (RA). De prevalentie van RA bedraagt ongeveer 1% (3 maal hogere prevalentie bij vrouwen dan bij mannen).

De voornaamste differentieeldiagnosen zijn:

- spondylartropathie (vb. psoriatisch, spondylitis ankylopoietica, inflammatory bowel disease)
- polyarticulaire kristalartropathie
- fibromyalgie
- virale artritis (vb. parvovirus, rubella)
- reactieve artritis (vb. post-infectieus)
- bindweefselziekten (vb. systemische lupus erythematosus, sclerodermie)
- andere aandoeningen die zich presenteren met gewrichtsklachten

Gewrichtsbeschadigingen bij patiënten met RA treden al vroeg in het ziekteproces op, nog voor ze klinisch waarneembaar zijn. Behandeling met disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) kan verdere beschadiging vertragen. De laatste jaren is duidelijk geworden dat deze behandeling zo snel mogelijk moet worden gestart (binnen de drie maanden).³ Gezien de kostprijs en de nevenwerkingen van deze behandeling wordt een **betrouwbare vroegdiagnostiek steeds belangrijker**.

De diagnose van RA steunt op het in combinatie voorkomen van meerdere kenmerken. De 'gouden standaard' om een patiënt te classificeren als zijnde RA-patiënt zijn de American College of Rheumatology (ACR) criteria:⁴

1. Ochtendstijfheid gedurende meer dan een uur
2. Artritis van 3 of meer gewrichtsgebieden
3. Artritis van de handgewrichten
4. Symmetrische artritis
5. Reumatoïde noduli
6. **Reumafactor:** "Demonstration of abnormal amounts of serum rheumatoid factor by any method for which the result has been positive in <5% of normal control subjects"
7. Radiografische veranderingen

Een patiënt heeft reumatoïde artritis indien aan minimum 4 van deze 7 criteria is voldaan. Criteria 1 tot 4 komen slechts in aanmerking indien ze aanwezig zijn gedurende minstens 6 weken. De reumafactor is dus evenwaardig als de andere 6 criteria voor het stellen van de diagnose van RA. De sensitiviteit en de specificiteit van de ACR-criteria bedragen respectievelijk 91 en 89%, waarbij het klinisch oordeel van experts als gouden standaard is genomen. Tijdens een vroeg stadium zijn de klinische kenmerken meestal weinig uitgesproken en is een betrouwbare diagnose stellen vaak moeilijk.

Questions

1. Is de reumafactor een goede laboratoriumtest voor het uitsluiten of bevestigen van reumatoïde artritis?
2. Kan de reumafactor gebruikt worden om de prognose van een patiënt te bepalen, is het nuttig om de reumafactor op te volgen?
3. Welke laboratoriumtest(en) uitvoeren voor de bepaling van de reumafactor?
4. Kunnen andere laboratoriumtesten een aanvulling geven van de serologische diagnostiek bij RA?

Search terms

Zoektermen: "rheumatoid factor" [MESH], "Arthritis, rheumatoid" [MESH], "diagnosis" [MESH], anti-CCP, cyclic citrullinated peptide, antiperinuclear factor, clinical utility, reumatoïde artritis
Databases: Medline, National Guideline Clearinghouse, Cochrane Library, Sumsearch, google, ACR (www.rheumatology.org), HTA: Health Technology Assessment Database (incl. DARE), CCOHTA (Canadian Coordinating Office for HTA), Diagnostic Guidelines of the Ministry of Health Services Canada

Relevant Article(s)/ References

1. GUIDELINES: Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46(2):328-346.
2. GUIDELINES: Management of early rheumatoid arthritis: a national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2000.
3. GUIDELINES: Guidelines for the initial evaluation of the adult patient with acute musculoskeletal symptoms. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis & Rheumatism* 1996;39:1-8.
4. GUIDELINES: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. *Arthritis & Rheumatism* 1988;31:315-324.
5. REVIEW: Clinical Epidemiology: Diagnostic and Prognostic Tests. Ward MM. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(2):104-109.
6. REVIEW: Vroegdiagnostiek van reumatoïde artritis met een test op basis van een specifiek antigeen: cyclisch gecitrullineerd peptide. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147(5):191-194.
7. REVIEW: Clinical Utility of Common Serum Rheumatologic Tests. Lane SK, Gravel JW. *American Family Physician* 2002;65(6):1073-1080.
8. REVIEW: Autoantibodies Associated with Rheumatic Diseases. Griesmacher A, Peichl P. *Clin Chem Lab Med* 2001;39(3):189-208.
9. REVIEW: Selection and Use of Laboratory Tests in the Rheumatic Diseases. Barland P, Lipstein E. *The American Journal of Medicine* 1996;100 (suppl 2A).
10. REVIEW: Rheumatic disease: Choosing the most useful diagnostic tests. Shmerling RH. *Geriatrics* 1996;51(11):22-32.
11. REVIEW: The Rheumatoid Factor: An Analysis of Clinical Utility. Shmerling RH, Delbanco TL. *The American Journal of Medicine* 1991;91:528-534.
12. REVIEW: Serologische diagnostiek bij reumatoïde artritis. Van Leeuwen MA, Limburg PC. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135(48):2267-2269.
13. ORIGINAL: Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. Venrooij WJ, Hazes JM, Visser H. *The Netherlands journal of medicine* 2002; 60(10):383-388.
14. ORIGINAL: How to Diagnose Rheumatoid Arthritis Early. A Prediction Model for Persistent (Erosive) Arthritis. Visser H, Le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46(2):357-365.
15. ORIGINAL: Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. Bas S, Pergener TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-lombard P, Guerne PA. *Rheumatology* 2002;41:809-814.
16. ORIGINAL: Rheumatoid Factor Is the Major Predictor of Increasing Severity of Radiographic Erosions in Rheumatoid Arthritis. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46(4):906-912.
17. ORIGINAL: Clinical utility of diagnostic tests for rheumatoid factor. Ulvestad E, Kanestrom A, Madland TM, Thomassen E, Haga HJ. *Scand J Rheumatol* 2001;30:87-91.
18. ORIGINAL: Diagnostic accuracy of the Anti-Citrulline Antibody Assay for Rheumatoid Arthritis. Bizzaro N., Mazzanti G., Tonutti E., Villalta D, Tozzoli R. *Clin Chem* 2001;47(6):1089-1093.
19. ORIGINAL: The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Schellekens GA, Visser H et al. *Arthritis & Rheumatism* 2000;43(1):155-163.
20. ORIGINAL: How useful is the Rheumatoid Factor? An analysis of Sensitivity, Specificity, and Predictive Value. Shmerling RH, Delbanco TL. *Arch Intern Med* 1992;152:2417-2420.
21. ORIGINAL: The Latex Test Revisited. Rheumatoid Factor Testing in 8287 Rheumatic Disease Patients. Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK. *Arthritis & Rheumatism* 1991;34(8):951-960.
22. REFERENCE BOOK: Arthritis and allied conditions, a textbook of rheumatology 14th ed. 2001. Rheumatoid factor. p 1223-1236.
23. REFERENCE BOOK: Kelly's textbook of Rheumatology 6th ed. 2001. Rheumatoid factor. p 151-158.
24. NHG-standaard voor reumatoïde artritis. <http://nhg.artsennet.nl/standaarden/M41/std.htm>

25. ABSTRACT: Ability of second-generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. Saraux A, Berthelot JM, Le Goff P, Youinou P. Arthritis Res Ther 2003;5(suppl 1):24.

25. Boordtabellen LAG UZ-Leuven

Critical Appraisal

1. Is de reumafactor een goede test voor het uitsluiten of bevestigen van reumatoïde artritis?

De ACR-criteria stellen dat men voor het opsporen van de reumafactor een methode moet gebruiken met een specificiteit van > 95% (minder dan 5% positieve resultaten in een gezonde controlepopulatie). Bij deze specificiteit bedraagt de gevoeligheid van de reumafactor voor RA ongeveer 75%.²² Dit geeft een positieve likelihood ratio (LR+) van 15, en een negatieve likelihood ratio (LR-) van 0.26.

Indien men de reumafactor zou gebruiken om te screenen (prevalentie 1%) voor RA dan zou men zeer veel fout positieve resultaten krijgen wat geïllustreerd wordt door de lage positief predictieve waarde. (PPW=13%, NPW=99.7%). Screenen of ongericht aanvragen van de reumafactor is dus niet aangewezen, ook niet voor het uitsluiten van de ziekte gezien het voorkomen van seronegatieve RA.

De reumafactor dient te worden aangevraagd op een geselecteerde populatie. Een voorbeeld voor gericht aanvragen van de reumafactor vinden we terug in een flowchart ([addendum 1](#)) overgenomen uit Guidelines for the initial evaluation of the adult patient with acute musculoskeletal symptoms.³

“Reumafactor dient te worden aangevraagd indien er minstens een matige verdenking bestaat op RA: symmetrische gewrichtspijn met inflammatoire symptomen of tekens.” De prevalentie van RA bij patiënten met niet-traumatische gewrichtsaandoeningen bedraagt ongeveer 5% (behalve bij vrouwen jonger dan 45 jaar, bij wie RA 16% van de niet-traumatische gewrichtsaandoeningen uitmaakt).²⁴ Over de exacte prevalentie in een meer geselecteerde populatie, namelijk patiënten met gewrichtsklachten die doen denken aan RA (polyartralgie), bestaan er geen gegevens (De prevalentie in de arthritis clinic, Wichita, Kansas bedraagt 16%).²¹

De specificiteit van de reumafactor in een patiëntenpopulatie is echter lager dan de specificiteit in een gezonde populatie. Vals-positieve reumafactor wordt immers terug gevonden bij verschillende aandoeningen zoals blijkt uit onderstaande tabel:^{8,10}

Disease	Frequency
Rheumatoid arthritis	50-90%
Systemic lupus erythematosus	15-35%
Sjögren syndrome	75-95%
Systemic sclerosis	20-30%
Cryoglobulinemia	40-100%
Mixed connective tissue disease	50-60%
Bacterial infections	5-60%
Viral infections	20-90%
Parasitic infections	15-65%
Chronic liver diseases	15-70%
Chronic inflammatory lung diseases	10-50%
Chronic sarcoidosis	5-30%
Neoplasia	5-25%
Healthy<50 years	<5%
Healthy>70 years	10-50%

Hierbij komt nog dat de sensitiviteit tijdens een vroeg stadium van RA lager is (60% tijdens de eerste 6 maanden).^{7,8} Dus de reumafactor is het minst gevoelig in een vroeg stadium waar nog niet alle klinische kenmerken duidelijk aantoonbaar zijn en de test het meest zou bijbrengen voor de clinicus. Een echt betrouwbare vroegdiagnostiek is dus niet mogelijk (indien gevoeligheid = 60% en specificiteit = 88%⁴, LR+=5, LR-=0.45, voor een prevalentie van 16%: NPW=92%, PPW=49%).

Besluit: in een geselecteerde populatie kan de reumafactor in beperkte mate bijdragen tot het stellen van de diagnose van RA.

2. Kan de reumafactor gebruikt worden om de prognose van een patiënt te bepalen, is het nuttig om de reumafactor op te volgen?

De groep van seropositieve patiënten hebben een ernstigere vorm van RA en een slechtere prognose dan de groep van seronegatieve patiënten.

Dit werd bevestigd door drie recente prospectieve studies.⁵ De grootste van deze studies was de Norfolk Arthritis Register Study.¹⁶ In deze studie werden 439 patiënten (waarvan 413 RA-patiënten volgens de ACR criteria) gedurende 5 jaar opgevolgd. De toename in de Larsen score (een maat voor de radiografische ernst, in deze studie blind beoordeeld door 2 verschillende radiologen) na vijf jaar was 2.3 maal hoger in de RF-positieve groep (reciproke titer >160 latexagglutinatie) dan in de RF-negatieve groep. Het effect was minder uitgesproken in de groep met zwak positieve reumafactor (reciproke titer 40-160) met een 1.5 maal hogere toename in Larsen score. "Een hoge reumafactor titer bij de eerste consultatie is een krachtige voorspeller voor radiografische achteruitgang in RA-patiënten"

Het is echter niet duidelijk of dit nu therapeutische consequenties voor de individuele patiënt heeft; maw. moet een seropositieve RA-patiënt een aggresievere behandeling krijgen dan een seronegatieve RA-patiënt? 'Seropositieve patiënten komen **mogelijk** in aanmerking voor krachtigere therapie"

De meest recente richtlijnen van de ACR (Guidelines for the management of Rheumatoid Arthritis 2002 update) stellen dat er bij patiënten met ongunstige prognostische factoren een agressievere behandeling dient te worden ingesteld:

"Poor prognosis is suggested by earlier age at disease onset, **high titer of RF**, elevated ESR, and swelling of >20 joints. Extraarticular manifestations of RA may also indicate a worse prognosis. Since studies have demonstrated that treatment with DMARDs may alter the disease course in patients with recent-onset RA, particularly those with unfavourable prognostic factors, aggressive treatment should be initiated as soon as the diagnosis has been established"

"Based on considerations of safety, convenience, and cost, many rheumatologists select hydroxychloroquine or sulfasalazine first, but for the patient with very active disease or with indicators of a poorer prognosis, methotrexate or combination therapy would be preferred".

Opvolgen van de reumafactor is niet aangewezen:

Guidelines for the management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update:¹

De ACR heeft criteria vooropgesteld om de klinische verbetering in RA te evalueren. Deze zogenaamde ACR20 criteria worden gebruikt in klinische studies maar niet in de dagelijkse praktijk. Deze criteria bevatten geen reumafactor bepaling (wel een bepaling van CRP of ESR, en verschillende klinische parameters). De reumafactor dient enkel uitgevoerd te worden om de diagnose te stellen en als onderdeel van de 'baseline evaluation'. Indien de reumafactor initieel negatief is kan de bepaling herhaald worden na 6 tot 12 maanden.

Clinical Utility of Common Serum Rheumatologic Tests:⁷

"Reumafactor bepalingen zijn niet nuttig bij het opvolgen van de ziekteactiviteit. Eenmaal een patiënt een positieve reumafactor heeft, is het herhalen van de test zinloos"

Arthritis and allied conditions, a textbook of rheumatology 14th E:²²

"Hoewel de ziekteactiviteit enige correlatie vertoont met de reumafactor titer zijn traditionele parameters zoals het aantal van gezwollen en gevoelige gewrichten, algemeen klinisch onderzoek, en CRP of ESR beter bruikbaar in het opvolgen van de ziekteactiviteit."

The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility:¹¹

"Hoewel de titer van de reumafactor kan dalen onder invloed van therapie is dit geen algemeen aanvaarde maatstaf van klinische verbetering."

Besluit: seronegatieve RA-patiënten hebben een betere prognose dan seropositieve patiënten maar opvolgen van de reumafactor is niet nuttig. Indien een patiënt met RA initieel seronegatief is kan men wel een tweede bepaling uitvoeren na 6 tot 12 maanden.

3. Welke laboratoriumtest(en) uitvoeren voor de bepaling van de reumafactor?

RF kan met behulp van verschillende methoden worden aangetoond. Alle testen berusten op het principe dat RF per definitie de eigenschap heeft te binden aan het Fc-deel van humaan IgG en in de meeste gevallen ook aan IgG van bepaalde diersoorten.

Noch de ACR-criteria, noch de andere guidelines stellen welke techniek men moet gebruiken om reumafactor op te sporen.

De meest gebruikte testmethodes zijn:

- agglutinatietesten die gebruik maken van konijnen IgG: Waaler-Rose en afgeleide testen (waaronder RAHA: reumatoid arthritis hemagglutination assay en Serodia RA)
- agglutinatietesten die gebruik maken van latexpartikels gecoat met humaan IgG waaronder nefelometrische bepaling. Nefelometrische bepaling heeft als voordelen: betere reproduceerbaarheid, automatiseerbaar, een volledig kwantitatief resultaat ipv. een titer.

Met deze methodes wordt enkel IgM-RF gedetecteerd.

- ELISA: IgM, IgA, IgG. Met deze methode kan een onderscheid gemaakt worden tussen de verschillende RF-isotypen. Aanvullende bepaling van IgA- en IgG-RF zal het percentage patiënten dat RF-positief is echter nauwelijks verhogen.¹²

Veel laboratoria bieden twee testen aan voor het opsporen van de reumafactor omdat de specificiteit toeneemt indien beide testen positief zijn.¹² Er is echter geen enkele guideline die zegt dat men twee testen moet gebruiken, net zoals er geen enkele guideline is die expliciet zegt dat men slechts één test moet gebruiken.

Clinical utility of diagnostic tests for rheumatoid factor:¹⁷

In deze studie heeft men bij 471 patiënten (waaronder 148 met RA) de reumafactor nefelometrisch en met de Waaler-Rose bepaald. Bij een gegeven cutoff was de sensitiviteit en specificiteit van de nefelometrische bepaling hoger (AUC 0.911 vs 0.852). De auteurs besluiten hieruit dat het niet langer nuttig is om beide testen uit te voeren: "De algemene praktijk om beide testen te gebruiken voor de bepaling van de reumafactor is niet aanbevolen. Gezien een fractie van patiënten geen reumafactor ontwikkelt, zijn fout negatieve resultaten obligaat. De reumafactor is een mogelijks nuttige maar geen obligate marker voor RA. Het risico van een fout negatief reumafactor resultaat is daarom voorspelbaar en accepteerbaar gezien RA een klinisch gedefinieerd syndroom is"

Besluit: het uitvoeren van twee testen voor het opsporen van de reumafactor wordt in vraag gesteld.

4. Kunnen andere laboratoriumtesten een aanvulling geven van de serologische diagnostiek bij RA?

- Anti-perinucleaire factor (PNF): wordt aangetoond met een immunofluorescentietest op van donors verkregen wangslimvliescellen, die op een glaasje worden uitgestreken. Indirecte immunofluorescentie maakt keratohyalijne granules rond de kern van deze wangslimvliescellen zichtbaar bij aanwezigheid van PNF. Sensitiviteit: 49-87%, specificiteit 73-99%. De PNF is niet opgenomen in de ACR-criteria en is nooit een veel gebruikte test geweest.

De praktische uitvoering brengt problemen met zich mee: vinden van een geschikte donor (slechts 10% van de bevolking heeft voldoende keratohyalijne granules in de wangslimvliescellen en komt in aanmerking), collectie en wassen van de wangslimvliescellen op de dag van de uitvoering, problemen van standaardisatie en aflezing die subjectief is en veel ervaring vergt.

- Hoewel de anti-perinucleaire factor reeds beschreven werd in 1964, werd pas in 1995 bekend dat het bijbehorende antigeen gecitrullineerd filaggrine is. Er is aangetoond dat de citrullinegroepen op het filaggrinemolecuul de oorzaak waren dat antistoffen van RA-patiënten met dit eiwit reageerden. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van een ELISA met als antigeen een cyclisch gecitrullineerd peptide, de zogenaamde anti-CCP-test, beschikbaar sinds 2000. Sensitiviteit: 41-68%, specificiteit: 91-98%. Sedert begin 2002 is een verbeterde anti-CCP-II-test beschikbaar met een hogere sensitiviteit. Van deze test zijn er op dit ogenblik nog niet veel data beschikbaar.

Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis:¹³

1261 patiënten waarvan 390 RA-patiënten, 95 gezonde pp, 776 disease controls (bindweefselziekten,

artrose, reactieve artritis, infecties). Sensitiviteit: 82%, specificiteit: 98.3%.

Ability of second-generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCPII) to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis:²⁵

270 early arthritis patiënten (waarvan de finale diagnose van reumatoïde artritis werd gesteld bij 98 patiënten door een panel van vijf reumatologen 2-4 jaar later). De mogelijkheid van de CCPI en CCPII-test om RA te voorspellen bij de eerste consultatie werd nagegaan. Sensitiviteit 57% CCPII (47% CCPI), specificiteit 94% CCPII (93% CCPI)

De bijsluiter (niet gepubliceerde data) van de anti-CCPII test:

1583 patiënten waarvan 311 RA-patiënten, 330 gezonde pp, 942 disease controls. Sensitiviteit: 70%, specificiteit: 99% bij gezonde pp en 97% bij disease controls.

Indien specificiteit=97% en sensitiviteit=70%, dan LR+ = 23 en LR- = 0.31, indien prevalentie = 16%: PPW = 82%.

De anti-CCPII bepaling is een laboratoriumtest voor RA met een **hogere specificiteit** dan de reumafactor. Bovendien zullen anti-CCP antistoffen reeds aanwezig zijn in een vroege fase van de ziekte (vaak zelfs lang voor het optreden van de eerste verschijnselen) en daardoor bruikbaar voor vroegdiagnostiek (en aansluitend vroegere behandeling) van de ziekte. De eerste data wijzen er ook op dat anti-CCP antistoffen een prognostische waarde hebben, dit dient echter nog bevestigd te worden.

De performantie van de serologische diagnostiek verhoogt indien naast een anti-CCP bepaling ook een RF-bepaling wordt uitgevoerd:

Diagnostic accuracy of the Anti-Citrulline Antibody Assay for Rheumatoid Arthritis:¹⁸

330 serumstalen (98 RA-patiënten, 58 gezonde personen, overigen reumatische en infectieuze aandoeningen. Vergelijking anti-CCPI en nefelometrische reumafactorbepaling). De specificiteit voor de anti-CCP bepaling bedroeg 97,8% en de specificiteit van positieve anti-CCPI en positieve reumafactor bedroeg 99,6%, de sensitiviteit indien beide testen positief waren bedroeg 33%. Dit geeft LR+ = 82.

Besluit: de beste serologische diagnostiek is een combinatie van het opsporen van de reumafactor en een anti-CCPII bepaling. Beide testen zijn complementair: 35-45% van de patiënten die seronegatief zijn voor reumafactor zijn anti-CCP positief. Positiviteit voor zowel reumafactor als anti-CCPII is zeer specifiek voor RA.

Comments

Situatie UZLeuven:

Op dit ogenblik worden 3 laboratoriumtesten uitgevoerd voor de serologische diagnostiek van RA:

- RA-latex: nefelometrische bepaling die gebruik maakt van latexpartikels met humaan IgG; iedere werkdag tijdens de diensturen uitgevoerd op Immage[®] nefelometer, het resultaat wordt uitgedrukt in internationale eenheden, cutoff 20 IU/ml (waarde opgegeven door Beckmann; op 108 gezonde vrijwilligers bij meer dan 95% < 20 IU/ml).

- Serodia-RA: minimum eenmaal per week uitgevoerd, het resultaat wordt gerapporteerd als reciproke titer, cutoff 8 (eindverdunding 1/80).

- Anti-perinucleaire factor: ongeveer eenmaal per maand uitgevoerd (13 keer uitgevoerd in 2002).

Aanvragers: [addendum 2](#)

Om na te gaan of het nodig is om zowel de Serodia als de RA-latex uit te voeren voor het opsporen van de reumafactor werden beide testen vergeleken:

We vinden, bij de gebruikte cutoff waarden, een hogere sensitiviteit bij de Serodia en een hogere specificiteit bij de RA-latex. Positiviteit voor beide testen heeft een hogere specificiteit (en hogere LR+) voor RA dan positiviteit voor één van beide.

Resultaten: [addendum 3](#)

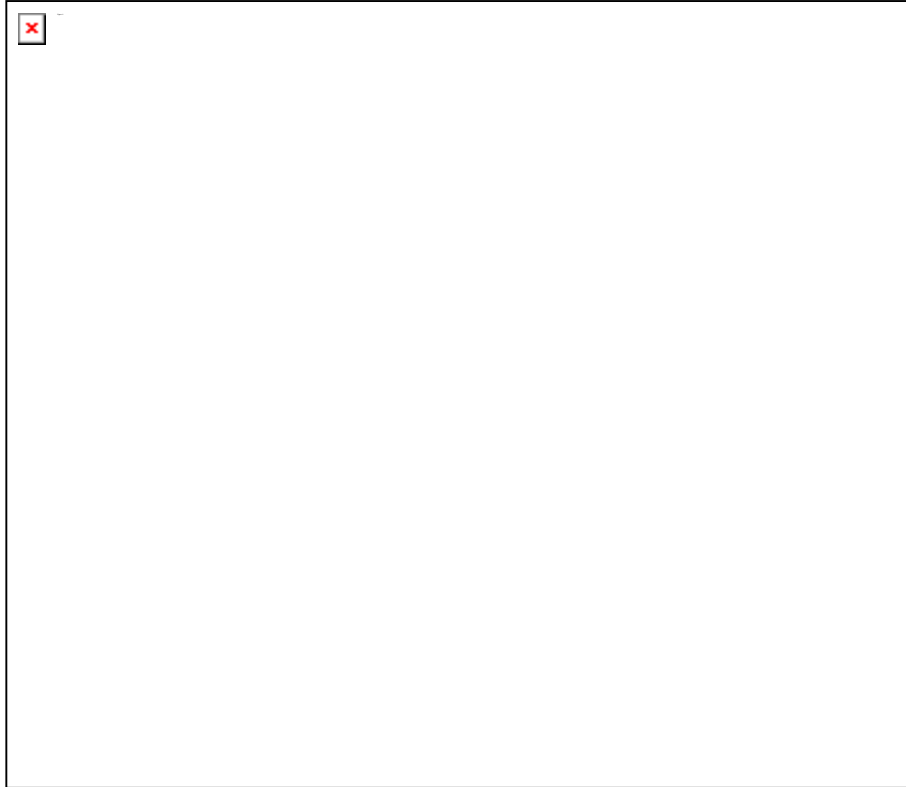
De beste diagnostiek zou echter bestaan uit de combinatie van het opsporen van de reumafactor en de anti-CCPII test. Dit heeft echter financiële implicaties: [addendum 4](#)

To do/ Actions

1. Anti-perinucleaire factor vervangen door anti-CCP
2. Frequentie van uitvoering van de anti-CCP test vastleggen in samenspraak met de reumatologen
3. Bedrag bepalen dat aangerekend moet worden aan de patiënt

Modified from: Sackett DL., *Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM*, Churchill Livingstone, 2000

Addendum 1: flowchart



Addendum 2: aanvraagpatroon reumafactor in 2002

	RA-latex (N)	RA-latex (%)	Serodia (N)	Pos RA-Latex (%)	Pos Serodia (%)
Reumatologie	1210	35	1185	25	35
Algemeen interne	327	10	305	20	23
Neurologie	282	8	270	6	11
Pneumologie	256	7	226	9	19
Orthopedie	104	3	104	6	9
Nefrologie	169	5	161	11	16
Spoed	150	4	146	10	12
Infectieziekten	118	3	109	8	17
Dermatologie	116	3	97	4	8
Fysische geneeskunde	83	2	83	2	12
Pediatrie	77	2	61	10	13
Hematologie	76	2	71	14	24
Geriatric	73	2	68	10	10
Gastro-entero	57	2	46	25	28
Immunologie	50	1	49	2	12
Cardiologie	40	1	37	15	8
Endocrinologie	25	1	24	12	13
Gezwellziekten	16	0	16	6	6
Overige	222	6	201	10	13
Totaal	3441	100	3249	16	23

In 2002 waren er 239 patiënten waarbij meer dan 1 keer de reumafactor werd bepaald. Het gaat om 469 bijkomende stalen (13,6 % van het totale aantal stalen, 56% van deze 469 stalen van de afdeling reumatologie).

	PNF (N)	PNF (%)	Pos PNF (N)	Pos PNF (%)
Extra-muros	89	56	8	9
Reumatologie	41	26	4*	10
Overige	28	18	1**	4
Totaal	158	100	13	8

* Alle 4 RA; ook alle 4 reumafactor positief

** Geen reumafactor bepaling; diagnose onbekend

Addendum 3: vergelijking Serodia en RA-latex

In de periode mei 2001 tot jan 2002 werden 1657 stalen vergeleken waarop zowel Serodia als RA-latex werden uitgevoerd:

	Totaal	Pos RA-latex	Pos serodia	Pos Serodia, neg RA-latex			Pos RA-latex, neg Serodia	
				Totaal	1/8	1/16		>1/16
Stalen (N)	1657	268	354	112	63	31	18	26
Stalen (%)	100	16	21	7	4	2	1	1,6
Stalen van RA-patiënten (N)				30	18	11	1	0

Van de 138 stalen waar er een discordantie was tussen de Serodia en de RA-latex werden de klinische gegevens van de patiënt opgevraagd:

	RA	geen RA	PPW (%)
RA-latex pos, Serodia neg (N=26)	0	26	0
Serodia pos, RA-latex neg (N=112)	30	82	27

Indien enkel de 46 stalen werden bekeken die aangevraagd werden door reumatologen:

	RA	geen RA	PPW (%)
RA-latex pos, Serodia neg (N=3)	0	3	0
Serodia pos, RA-latex neg (N=43)	23	20	53

Indien enkel de 92 stalen werden bekeken die aangevraagd werden door niet reumatologen:

	RA	geen RA	PPW (%)
RA-latex pos, Serodia neg (N=23)	0	23	0
Serodia pos, RA-latex neg (N=69)	7	62	10

Opmerking: bij de meeste van deze 30 RA-patiënten was de diagnose reeds jaren gekend. Van 17 patiënten waren er vorige reumafactorbepalingen in het LIS beschikbaar: bij 13 patiënten was de RA-latex positief bij één of meerdere van deze bepalingen, bij 3 patiënten was er één bepaling beschikbaar waarbij zowel RA-latex en Serodia negatief waren en bij één patiënt waren er herhaaldelijke bepalingen (11) gebeurd waarbij de RA-latex steeds negatief was en de Serodia meestal positief (7/11).

Uit deze gegevens kan afgeleid worden dat, bij de gebruikte cutoff waarden, de Serodia gevoeliger is dan de RA-latex maar dat de RA-latex iets specifieker is:

Totaal aantal stalen: 1657

Aantal stalen pos met beide methodes: 242	TP Serodia = Aantal TP RA-latex = X	FP Serodia = Aantal FP RA-latex = Y
Aantal stalen neg met beide methodes: 1277	TN Serodia = Aantal TN RA-latex = Z	FN Serodia = Aantal FN RA-latex = W
Aantal stalen pos met Serodia, neg RAL: 112	TP Serodia = Aantal FN RA-latex = 30	FP Serodia = Aantal TN RA-latex = 82
Aantal stalen pos met RAL, neg Serodia: 26	TP RA-latex = Aantal FN Serodia = 0	FP RA-latex = Aantal TN Serodia = 26

Totaal aantal TP Serodia = X + 30	Totaal aantal TP RA-latex = X + 0
Totaal aantal TN Serodia = Z + 26	Totaal aantal TN RA-latex = Z + 82
Totaal aantal FP Serodia = Y + 82	Totaal aantal FP RA-latex = Y + 26
Totaal aantal FN Serodia = W + 0	Totaal aantal FN RA-latex = W + 30

SP = TN/(TN + FP)

SP Serodia = $Z + 26 / Z + 26 + Y + 82 = Z + 26 / Z + Y + 108$

$$SP \text{ RA-latex} = Z + 82 / Z + 82 + Y + 26 = Z + 82 / Z + Y + 108$$

$$GV = TP / (TP + FN)$$

$$GV \text{ Serodia} = X + 30 / X + 30 + W$$

$$GV \text{ RA-latex} = X / X + 30 + W$$

Dit is echter in tegenspraak met de klassieke opvatting dat de RA-latex gevoeliger maar minder specifiek is dan de Waaler-Rose. Tenzij dat de Serodia gevoeliger is dan de Waaler-Rose. Dit wordt inderdaad gesuggereerd door de volgende gegevens in de periode van nov 1999 tot juli 2000 (vóór de invoering van de Serodia in feb 2001):

	Totaal	Pos RA-latex	Pos WaRo	Pos WaRo, neg RA-latex	Pos RA-latex neg WaRo
Aantal stalen (N)	1897	331	294	40	77
Aantal stalen (%)	100	17	15	2,1	4,1

Deze gegevens werden besproken met prof. Westhovens en er werd besloten om de Serodia en RA-latex te vergelijken op een groep 'early RA-patiënten' (cohort van dr. Verschueren).

Aan de hand van 40 patiënten met 'early RA' en 60 patiënten met reeds langer gekende RA werd de gevoeligheid berekend van de Serodia en de RA-latex:

	Pos serodia	Pos RA-latex	Allebei pos	Een van beide pos
Early RA patiënten (N=40)	30	26	26	30
RA patiënten (N=60)	43	35	35	43
Sensitiviteit (%)	73	61	61	73

Aan de hand van 102 patiënten op consultatie reumatologie (exclusie RA) werd de specificiteit berekend van de Serodia en de RA-latex:

	Neg serodia	Neg RA-latex	Één van beide neg	Allebei neg
Consultatie reumatologie (N=102)	90	93	96	87
Specificiteit (%)	88	91	94	85

Diagnose bij deze 102 patiënten:

Diagnose	N
Osteoartritis	24
Spondylarthropathie	12
Psoriatische artritis	11
Artralgiën	11
Systemische aandoening	7
Polymyalgia reumatica	4
SLE	4
Reactieve artritis	4
Rugpijn	4
Kristalarthropathie	3
Sclerodermie	2
Tendinitis	2
Fibromyalgie	2
Carpaal tunnel syndroom	2
Jicht	1
MCTD	1
Andere	8

$$LR+ \text{ Serodia} = 6.08$$

$$LR+ \text{ RA-latex} = 6.77$$

$$LR+ \text{ Serodia en RA-latex positief} = 10.16$$

$$LR- \text{ Serodia} = 0.31$$

$$LR- \text{ RA-latex} = 0.43$$

LR- Serodia en RA-latex negatief = 0.32

Bij een cutoff van 1/16 bedraagt de sensitiviteit van de Serodia 63% en de specificiteit 93%

LR+ Serodia = 9,00

LR- Serodia = 0.40

ROC-curve: AUC respectievelijk 0,825 en 0,773 (P=0,035) voor Serodia en RA-latex:



De anti-CCPII-bepaling werd ook beperkt geëvalueerd: 44 stalen van RA-patiënten (waaronder 33 stalen van early-RA-patiënten en 11 stalen van RA-patiënten waarbij de RA-latex negatief was):

	early RA (N=33)	RA (N=11)	Sensitiviteit (%)
Pos RA-latex	22	0	50
Pos Serodia-RA	26	3	66
Pos CCPII	24	6	68
Pos RA-latex of CCPII	27	6	75
Pos Serodia of CCPII	28	6	77
Pos RA-latex of Serodia	26	3	66

Er is wel degelijk interesse van de reumatologen voor de anti-CCPII-bepaling:

“dank u zeer voor de citrulline resultaten; het ware mijns inziens erg interessant SYSTEMATISCH een CCP bepaling te verrichten bij de nieuwe patienten binnen ons lopende untreated early arthritis (u-ECA) project. Alvorens een behandeling te starten proberen we namelijk een zo zuiver mogelijk beeld te krijgen van de diagnose en prognose; Kunnen jullie dat en zo ja hoe organiseren we dit praktisch?”
Dr. P. Verschueren

Addendum 4: financiële implicaties

Kostprijs van de verschillende testen (bron = boordtabellen 3^e kwartaal 2002):

	Totale Loonkost	Totale reagenskost	UZ-overhead kosten	Totale Kostprijs	Terugbetaling
Perinucleaire factor	8.5	0.81	0.88	10.2	RIZIV terugbetaling
RA-latex	3.82	1.53	0.88	6.24	RIZIV terugbetaling
Serodia	4.71	2.05	0.88	7.74	RIZIV terugbetaling
Anti-CCPII	?	5,375 x [1 + 20/N]	0.88	?	Geen terugbetaling

Een probleem is dat er op dit ogenblik geen terugbetaling bestaat voor de anti-CCP bepaling.

Wat zegt de nomenclatuur?

- Perinucleaire factor: "Antiweefselantilichamen – opzoeken door immunofluorescentie"

- RA-latex en Serodia-RA: "Reumafactor, kwantitatieve bepaling met verschillende technieken en gebruik makend van immunoglobulinen van verschillende species (maximum twee technieken)"

Op dit ogenblik zijn er twee laboratoria in België die de anti-CCP test uitvoeren: UZGent en het Brugmann ziekenhuis in Brussel. Het is moeilijk om in te schatten hoeveel aanvragen per jaar (enerzijds hoeveel stalen intern en hoeveel stalen extra muros?) er zouden zijn voor de anti-CCPII test.

De kostprijs van één anti-CCPII bepaling is sterk afhankelijk van het aantal bepalingen dat men in 1 run zou uitvoeren: men dient 1 blanco, 5 calibratoren, 1 positieve controle en 1 negatieve controle in duplo te bepalen bij iedere run. De cups kunnen niet individueel afgebroken worden en zijn verpakt in strips van 8 cups; men moet dus steeds een veelvoud van 8 cups gebruiken. Als cutoff geeft men >25 units, maar er wordt aanbevolen om patiënten met een waarde tussen 25 en 50 units opnieuw te testen op een later tijdstip (grijze zone).

De reagenskostprijs per patiëntenstaal wordt gegeven door volgende formule indien de stalen niet in duplo worden bepaald:

$$(516/96) \times [(N+16+4)/N] = 5,375 \times [1 + 20/N]$$

waarbij: 516 = prijs per kit inclusief BTW (euro)

96 = aantal cups per kit (12 x 8)

N = aantal patiëntenstalen in één run (omgekeerd evenredig met de frequentie van uitvoering en recht evenredig met het aantal aanvragen)

16 = aantal cups nodig voor controles, blanco en calibratoren

4 = statistisch gemiddeld aantal cups per run die niet gebruikt worden (factor valt weg indien N=80)

N	Reagenskost	Totale reagenskost	UZ-overhead kosten	Totale Loonkost**	Geschatte totale kostprijs
1	112,87	140,63	0,88	5,68	147,19
5	26,87	33,48	0,88	5,68	40,04
10	16,12	20,08	0,88	5,68	26,64
20	10,75	13,39	0,88	5,68	19,95
50	7,52	9,37	0,88	5,68	15,93
80	6,45	8,04	0,88	5,68	14,60

* Dit is de reagenskost x 1.246 (gemiddelde factor totale reagenskost/reagenskost voor BEPIII 3^e kwartaal 2002; deze factor is ondermeer te wijten aan onderhoud BEPIII-analyser, distributiekosten,...)

** Dit is de gemiddelde totale loonkost voor een test uitgevoerd op de BEPIII-analyser 3^e kwartaal 2002.

Scenario 1: vervanging van antiperinucleaire factor door anti-CCPII

De anti-CCPII bepaling zal steeds duurder zijn dan de antiperinucleaire factor.

Kostprijs PNF in 2002: 158 x 10.2 = 1611 euro

Kostprijs CCPII/jaar: gezien er geen terugbetaling is zal de patiënt de kosten moeten dragen

Scenario 2: afschaffen van antiperinucleaire factor, invoering van anti-CCPII, afschaffen van één van beide testen voor de reumafactorbepaling

Kostprijs Serodia in 2002 = 3249 x 7.74 = 25147 euro

Kostprijs RA-latex in 2002 = 3441 x 6,24 = 21472 euro

MAAR: dilemma; welke test zou men dan moeten afschaffen? De Serodia is diagnostisch gezien beter maar de RA-latex heeft ook heel wat voordelen: automatiseerbaar, snel, hoge reproduceerbaarheid, goedkoper, korte TAT (dagelijkse uitvoering van de Serodia zou de loonkost en in mindere mate de reagenskost aanzienlijk doen toenemen; raming totale kostprijs 12 euro), kwantificeerbaar resultaat in IU.

Scenario 3: afschaffen van de perinucleaire factor en doorsturen van de anti-CCP test