

Antikroppar mot cyklisk citrullinerad peptid indikerar reumatoid artrit



LOTTA LJUNG, överläkare
lotta.ljung@vll.se
AGNETA UDDHAMMAR, med dr,
överläkare, vid tiden för studien
verksamhetschef

**SOLBRITT RANTAPÅÄ-DAHL-
QVIST**, professor, överläkare;
samtliga reumatologiska klini-
ken i Västerbotten, Norrlands
universitetssjukhus, Umeå

Reumatoid artrit (RA) är en kronisk systemisk inflammations sjukdom med stor risk för funktionsnedsättning och ökad komorbiditet över tid för de drabbade patienterna. Reumatoid artrit är en av de vanligaste autoimmuna sjukdomarna, med en prevalens på 0,5–1 procent. I de inflammerade lederna destrueras brosk och lednära benvävnad, men också andra organ, såsom blodkärl, hjärta och lungor, kan drabbas.

Vi vet i dag att tidig behandling har stor betydelse för sjukdomens långtidsprognos. Moderna terapistrategier vid reumatoid artrit syftar till att minimera inflammationen och därmed minska risken för leddestruktioner. Flera studier har visat att om sjukdomsmodifierande behandling påbörjas tidigt förbättras också möjligheten att få sjukdomen i remission eller att dämpa dess aktivitet [1, 2]. Detta förutsätter dock tidig diagnos.

Befintliga klassifikationskriterier från ACR (American Congress of Rheumatology) [3] består av en kombination av anamnestiska uppgifter, statusfynd, förekomst av reumatoid faktor (RF) och påvisande av leddestruktion med röntgen. Dessa kriterier är uppställda efter patienter med etablerad sjukdom, men vid tidig reumatoid artrit är deras sensitivitet för sjukdomen låg. Andra användbara markörer för att diagnostisera tidig reumatoid artrit har därför eftersökts.

Antikroppar mot CCP jämfört med RF

Analys av antikroppar mot cyklisk citrullinerad peptid (anti-CCP) är den i kliniskt bruk vanligaste av flera metoder som analyserar antikroppar mot citrullinerade proteiner/peptider (ACPA). Anti-CCP har i upprepade studier visat sig ha bättre specificitet för reumatoid artrit än RF utan förlust av sensitivitet [4–6]. Antikroppar mot CCP finns dessutom ofta påvisbara vid insjuknandet eller redan före, vilket ökar användbarheten vid tidig sjukdom [7]. Flera studier har också visat att förekomst av anti-CCP är en prediktor för högre inflammatorisk aktivitet, erosiv sjukdom och behov av mer kraftfull DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drug)-terapi [8, 9]. Flertalet patienter med ledsymtom handläggs inom primärvården. Om sjukdomssymtom och statusfynd ta-

TABELL I. Diagnoser vid nybesöket respektive senaste diagnos vid uppföljning två senare.

	Diagnos vid nybesöket	Diagnos efter två år
Seropositiv RA	34	57 (varav 2 avlidna)
Seronegativ RA	12	20
Palindrom-RA	0	3
Inflammatorisk polyartrit, ospecificerad artrit eller polyartrit	68	20
Inflammatorisk systemsjukdom, juvenil idiopatisk artrit eller vaskulit	11	9
Primärt Sjögrens syndrom eller misstänkt primärt Sjögrens syndrom	8	8
Polymyalgia rheumatica, misstänkt polymyalgia rheumatica eller temporaliserit	17	14 (varav 2 avlidna)
Reaktiv artrit eller inflammatorisk ryggsjukdom	8	7
Psoriasisartrit	23	23 (varav 1 avliden)
Ledvärk	92	6
Annat, ej inflammatoriskt tillstånd (artros, kristallartrit, entesopati, myalgi)	96	6
Avslutad uppföljning vid reumatologiska kliniken	–	196
Summa	369	369

lande för artrit kan kombineras med en laboratorieanalys med hög sensitivitet för reumatoid artrit ökar sannolikt chansen för snabb remiss till reumatolog och snabb handläggning vid reumatologisk klinik.

Syftet med vår studie var att utvärdera sensitiviteten och specificiteten av anti-CCP-analys jämfört med RF-analys hos patienter med misstänkt artrit som remitteras till reumatologiska kliniken i Västerbotten. Vi frågade oss om anti-CCP-analys kan ge mer information för att ställa rätt diagnos vid första undersökningen och hur korrekt den diagnosen var vid senare uppföljning.

METOD

Analys av anti-CCP och RF utfördes på samtliga individer remitterade till reumatologiska kliniken i Umeå åren 2004 och 2005, där det av remissen framkom misstanke om artritsjukdom. Journalanteckningarna från nybesök och eventuella återbesök till och med två år efter nybesöket granskades avseende primär diagnos och eventuell senare revidering av diagnosen som ställdes vid första besöket. Förekomst av anti-

SAMMANFATTAT

Snabbt insatt behandling förbättrar prognosen vid reumatoid artrit men förutsätter tidig diagnos.

Antikroppar mot cyklisk citrullinerad peptid (CCP) har i denna kliniska uppföljning högre sensitivitet och speci-

ficitet för nydebuterad reumatoid artrit än reumatoid faktor.

Analys av anti-CCP bör väljas före reumatoid faktor inför remiss till reumatologisk enhet eller för differentialdiagnostik vid artritsjukdom.

CCP (ELISA, Euro-Diagnostica) och/eller RF (Waalser-Rose-agglutinationstest) vid nybesöket relaterades sedan till dels den diagnos som ställdes vid nybesöket, dels diagnosen vid uppföljningen analyserad via journalhandlingar två år senare.

Resultaten av antikroppsanalyserna jämfördes inom kohorten och relaterades till huruvida RA-diagnos ställts eller inte. Patienterna följdes upp enligt klinikens rutiner. De individer som inte hade artritssjukdom eller annan behandlingskrävande reumatisk sjukdom avslutades vid kliniken. Övriga följdes upp med återbesök eller gavs möjlighet att själva kontakta kliniken vid behov. Inga särskilda direktiv för uppföljningen gavs, utan detta avgjordes av respektive läkare utifrån dennes bedömning av den enskilde patienten.

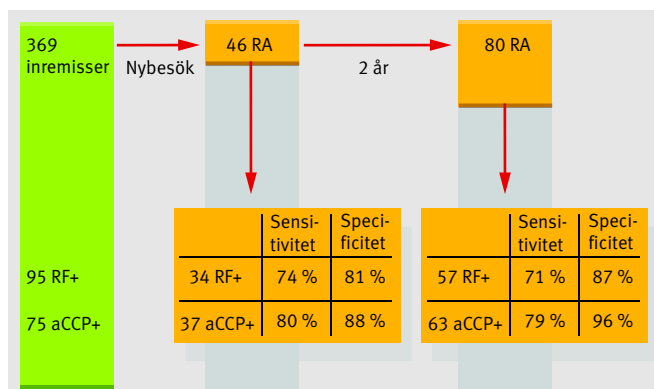
RESULTAT

I utvärderingen ingick 369 patienter, varav 65 procent (n=239) kvinnor och 35 procent (n=130) män. Primärvården svarade för 79 procent av remisserna; övriga kom från andra sjukhuskliniker (medicin-, ortoped-, handkirurg-, neurolog-, hud-, öron-, näs- och hals-, infektions-, onkolog- respektive gynekologklinik). Patienternas medelålder var 52,2 år (kvinnor 54,5 år, män 51,5 år). Den yngsta var 18 år och den äldsta 87 år vid nybesöket.

Nittiofem patienter var positiva för RF och 75 hade antikroppar mot CCP. Fyrtiosex patienter fick diagnosen reumatoid artrit vid nybesöket (Tabell I). Av dessa hade 37 antikroppar mot CCP, och 34 hade positiv RF. Antalet patienter med RA-diagnos ökade under uppföljningen till 80, inräknat två patienter med planerad uppföljning som avlidit under uppföljningen och tre som under tvåårsuppföljningen fått diagnosen palindrom-RA. Medelvärde för tiden från nybesöket till dess att RA-diagnos ställdes var 3,7 månader, med en spridning från 0 till 24 månader. Både sensitiviteten och specificiteten var högre för anti-CCP än för RF vid båda tidpunkterna för utvärderingen (Figur 1).

Tolv patienter hade antikroppar mot CCP vid nybesöket men fick under uppföljningen ingen RA-diagnos. Nio av dessa var två år efter nybesöket fortfarande aktuella på kliniken: fyra med ospecificerad artrit/polyartrit (varav en med metastaserad cancersjukdom och misstänkt paramalign artritssjukdom), en med diagnos i gruppen inflammatoriska systemsjukdomar, en med psoriasisartrit och tre som fortfarande följdes med diagnosen ledvärk. De tre patienter som avslutades vid kliniken hade ospecificerad artrit (en) respektive ledvärk (två).

Trettioåtta patienter med positiv RF fick ingen RA-diagnos,



Figur 1. Antal individer med diagnostiserad reumatoid artrit (seropositiv RA, seronegativ RA och palindrom-RA) efter nybesöket och två år senare. Sensitivitet och specificitet för den initiala analysen av RF respektive anti-CCP (aCCP) vid dessa tidpunkter räknat på samtliga patienter inremitterade på misstanke om artritssjukdom (369 individer), negativa/positiva analyser och RA-diagnos/ej RA-diagnos.

och 20 av dessa hade avslutats vid kliniken vid tvåårsuppföljningen (Tabell II). Fem patienter som hade planerad uppföljning på kliniken hade avlidit under uppföljningstiden. Två av dem hade diagnostiserad RA och var RF- och anti-CCP-positiva. Två patienter med den initiala diagnosen seronegativ RA hade under uppföljningen blivit seropositiva för RF och därför fått ändrad diagnos.

Överlappningen mellan förekomst av RF och anti-CCP var stor inom RA-gruppen. Av de 80 patienter som under uppföljningen fick RA-diagnos hade 53 båda typerna av antikroppar (Tabell II).

DISKUSSION

Utvärderingen visade att i denna patientgrupp, patienter med ledsymtom som föranlett remiss till reumatologisk klinik, hade anti-CCP högre sensitivitet och specificitet än RF för tidig reumatoid artrit. Analys av anti-CCP bör därför vara förståndsundersökning vid utredning av misstänkt tidig artritssjukdom. Angelägenheten av att snabbt påbörja behandling är också störst i den anti-CCP-positiva gruppen, eftersom det finns visat att den har sämre prognos.

Analys av anti-CCP efter remittering

I detta patientmaterial analyserades anti-CCP som regel först efter remitteringen, då analysen just kommit i kliniskt rutin-

TABELL II. Diagnoser vid tvåårsuppföljningen av individer med positivt utfall av RF-analys och anti-CCP-analys vid nybesöket.

	Positiv RF	Positivt anti-CCP
Seropositiv RA	55 (varav 2 avlidna)	53 (varav 2 avlidna)
Seronegativ RA	0	7
Palindrom-RA	2	3
Inflammatorisk polyartrit, ospecificerad artrit eller polyartrit	4	4
Inflammatorisk systemsjukdom, juvenil idiopatisk artrit eller vaskulit	1	1
Primärt Sjögrens syndrom eller misstänkt primärt Sjögrens syndrom	4	0
Polymyalgia rheumatica, misstänkt polymyalgia rheumatica eller temporaliserit	2	0
Reaktiv artrit eller inflammatorisk ryggsjukdom	2	0
Psoriasisartrit	2	1
Ledvärk	3	3
Annat, ej inflammatoriskt tillstånd (artros, kristallartrit, entesopati, myalgi)	0	0
Avslutade vid reumatologiska kliniken	20	3
Summa	95	75

bruk och i mycket liten utsträckning användes inom primärvården. Anti-CCP-positivitet påverkade därför inte remissindikationen och remissbedömningen, vilket kan ha varit fallet för en del av de patienter med RF-positivitet som remitterades. Det är dock visat att förekomst av antikroppar mot CCP starkt predikerar utveckling av reumatoid artrit och kan därför vara tillräckligt skäl för remiss. Vid diagnostiserad artrit finns så gott som alltid indikation för remiss, och man behöver då inte invänta serologisvar. I dessa fall kan anti-CCP analyseras av remissmottagaren i differentialdiagnostiskt syfte.

Klinisk kunskap

Analysvar på både anti-CCP och RF fanns som regel redan vid nybesöket, men betydelsen av anti-CCP-positivitet i den kliniska vardagen var då inte lika uppenbar som den är i dag. Incitamentet till studien var just att få klinisk kunskap och erfarenhet av anti-CCP-analys i den kliniska situationen. För enstaka patienter hos vilka RF analyserats av remitterande läkare kan RF-svar ha funnits tillgängligt vid nybesöket även om svaret på anti-CCP-analysen inte hunnit anlända. Användning av ACR-kriterierna för diagnostik innebär dock att ett positivt RF-utfall uppfyller ett diagnostiskt kriterium, medan ett positivt anti-CCP inte gör det. Frånvaron av svar på anti-CCP-analysen bör därför i dessa enstaka fall inte ha påverkat diagnostiken i någon större utsträckning.

I vårt material återremitterades cirka en femtedel av pa-

tienterna med positiv RF, eftersom inflammatorisk ledsjukdom inte kunde konstateras. RF förekommer hos upp till 5 procent av normalbefolkningen, och frekvensen ökar med stigande ålder. Som jämförelse återremitterades endast ett fåtal patienter med positivitet för anti-CCP under de första två årens uppföljning.

KONKLUSION

En diskussion pågår för närvarande om huruvida anti-CCP ska ingå i de omarbetade kriterierna för RA-diagnostik, och fokus ligger nu på svårigheterna med diagnostiken vid tidig sjukdom [10-12]. I praktiken finns starka skäl för att analys av anti-CCP redan nu bör ersätta analys av RF vid misstänkt tidig RA som stöd för remittering till reumatologisk enhet. Mycket talar för att analyser av antikroppar mot CCP i framtiden kommer att få större betydelse vid RA-diagnostik, men en stor del av den kunskap vi har om behandling och prognostisering vid RA bygger på RF-positivitet/-negativitet. Analys av RF är också av intresse vid utredning av differentialdiagnoser till RA vid artritsjukdom. Därför är det ofta befogat att komplettera laboratorieutredningen med analys av RF på specialistenheten.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

- Verstappen SM, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, Borg EJ et al; Utrecht Arthritis Cohort Study Group. Five-year followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):1797-807.
- Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Möttönen T, Leirisalo-Repo M, Laasonen L, et al. Sustained remission and reduced radiographic progression with combination disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007; 34(2):316-21.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24.
- Rönnelid J, Klareskog L, Skogh T, Svensson B. Antikroppar mot citrullinerade proteiner – genombrott i reumatologisk diagnostik. *Läkartidningen.* 2004;101(50): 4092-6.
- Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):845-51.
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):797-808.
- Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2741-9.
- Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(4):453-8.
- Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis.* 2004;63(9):1085-9.
- Symmons DP. Classification criteria for rheumatoid arthritis – time to abandon rheumatoid factor? *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(5):725-6.
- Inanc M. Very early »Rheumatoid« arthritis cohorts: limited by selection. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(2):185-7.
- Liao KP, Batra KL, Chibnik L, Schur PH, Costenbader KH. Anti-CCP revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1557-61.