

Rheumatoide Arthritis

Gut zu Wissen



Rheumatoide Arthritis (RA)

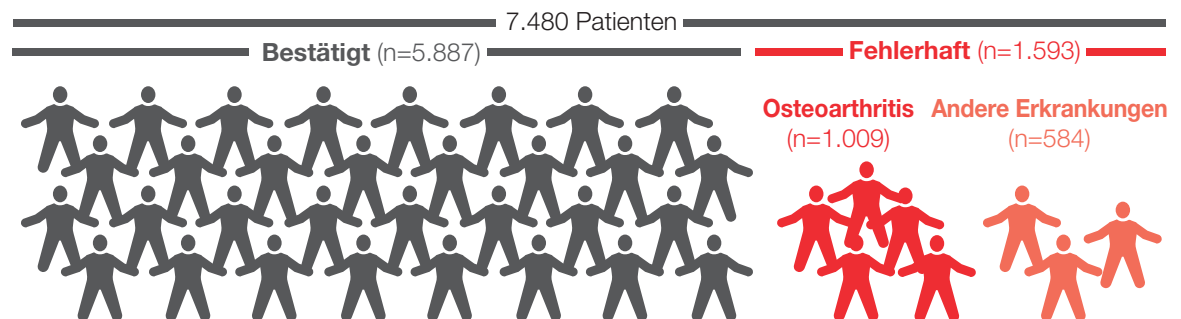
- Hat eine weltweite Prävalenz von ungefähr 1 %^{1,2}
- Ist eine progressive Autoimmunerkrankung, die zur Zerstörung von Gelenken führt^{2,3}
- Frühzeitiger Behandlungsbeginn kann ein Fortschreiten stoppen und die Lebensqualität verbessern²⁻⁴
- Differenzialdiagnose von Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen (z. B. Osteoarthritis) ist unerlässlich für die Wahl der richtigen Therapie²
- Die durchschnittliche Zeit zwischen erstem Auftreten von Symptomen und Beginn einer Therapie beträgt ca. 12 Monate¹¹
- Die ACR/EULAR Klassifikationskriterien für RA beinhalten die klinische Untersuchung sowie verschiedene serologische Marker⁶



Häufig falsch diagnostiziert

Die Neubewertung von 7.480 Patienten mit Erstdiagnose RA ergab:⁷

- 21 % (n=1.593) haben eine falsche Diagnose erhalten
- Die Mehrzahl der Patienten mit Fehldiagnose litt an Osteoarthritis (n=1.009)



ACPA / anti-CCP Antikörper



Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA)

- Die Begriffe „anti-CCP Antikörper“ und „ACPA“ werden synonym verwendet⁸
- ACPA sind gegen citrullinierte Proteine v.a. in entzündetem Synovialgewebe gerichtet⁵
- ACPA sind sehr spezifisch für RA und unterstützen die Differenzialdiagnose^{2,3,5,6}
- Vorhandensein von ACPA bei RA-Patienten ist mit früherer und schwerer Gelenkszerstörung sowie einem höheren Risiko für extraartikuläre Krankheitsmanifestationen assoziiert^{2,3}
- ACPA können bereits Jahre vor dem Auftreten erster Symptome nachgewiesen werden^{2,5,6}
- Zyklische citrullinierte Peptide (CCP) gelten als bestes Antigen für ACPA Tests und sind in den ACR/EULAR Kriterien von 2010 enthalten^{6,8}



Zweite Generation zyklischer citrullinierter Peptide (CCP2) – das „Goldstandard-Antigen“ für ACPA Tests⁸

- CCP2 wurde anhand einer Bibliothek von 12 Millionen citrullinierten Peptiden aus synovialen Proteinen entwickelt⁸
- Die meisten Hersteller von ACPA Tests verwenden patentiertes CCP2, ein Hersteller verwendet CCP3⁹



Klinische Performance von anti-CCP Antikörper Tests

	Voll auto-matisiert	verwendetes Peptid	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	LR (+)*	Falsch Positive**
EliA™ CCP Test	+	CCP2	74	96	18,63	198
Elecsys Anti-CCP Test	+	CCP2	74	94	11,37	297
AxSYM Anti-CCP Test	+	CCP2	76	91	7,24	446
Architect Anti-CCP Test	+	CCP2	83	90	7,98	495
QUANTA Lite™ CCP3 Test	–	CCP3	72	94	11,83	297
QUANTA Lite™ CCP3.1 Test	–	CCP3	71	92	8,44	396
Anti-CCP-ELISA (IgG) Test	–	CCP2	72	96	17,95	198
Axis-Shield Anti-CCP Test	–	CCP2	67	95	13,27	248
Immunoscan CCPlus® Test	–	CCP2	67	94	11,40	297
EDIA™ anti-CCP Test	–	CCP2	72	94	11,96	297

* Positive Likelihood-Ratio ** Annahme: 5.000 getestete Patienten/Jahr und eine RA-Prävalenz von 1 %
Basierend auf einer Meta-Analyse von 83 publizierten Studien⁹

Welche Folge hat eine unterschiedliche Spezifität der ACPA-Tests?

Je geringer die Spezifität, desto höher ist die Anzahl der falsch positiven Testergebnisse¹⁰.

Rheumafaktoren (RF)



RF Isotypen – neue Erkenntnisse dank eines etablierten Markers

- RF beschreibt Antikörper gegen die Fc Region von Immunglobulin G (IgG)¹²
- RF IgM ist der am besten etablierte RF Isotyp für RA-Patienten, jedoch RF IgA und RF IgG können ebenfalls vorkommen^{13, 14}
- ACPA und RF IgM Testung sind Teil der 2010 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für RA⁶
- Alle RF Isotypen können Jahre vor den ersten Krankheitssymptomen auftreten¹⁵
- Positivität für nur einen RF Isotyp ist häufig nicht mit RA assoziiert¹⁶
- Positivität für mehr als einen RF Isotyp ist mit einem höheren Risiko für RA verbunden^{3, 16–19}
- Doppel-Positivität für RF IgM und RF IgA wurde bei 52 % aller RF positiven RA-Patienten, jedoch nur bei 4 % der Nicht-RA-Patienten gefunden^{3, 20}
- Doppel-Positivität für RF IgM und RF IgA bietet eine hohe diagnostische Sicherheit für RA^{3, 20}



Differenzierung und Messung einzelner RF Isotypen ist methodenabhängig

- Auf Festphase basierende RF Tests, z. B. Fluoreszenz Enzym Immunoassays (FEIA), können über spezifische Konjugate die verschiedenen RF Isotypen unterscheiden^{20–22}
- Latex Agglutination (Waalser-Rose), nephelometrische und turbidimetrische RF-Tests können nicht zwischen Isotypen unterscheiden. Keiner dieser Tests ist spezifisch für IgM
- Nur Tests die spezifische RF IgM nachweisen können, erfüllen die ACR/EULAR Klassifikationskriterien von 2010¹

	Festphasen Test (z. B. FEIA)			Waalser-Rose / Latex Agglutinationstest			Nephelometrischer Test		Turbidimetrischer Test	
	RF IgM	RF IgA	RF IgG							
Differenzierung von RF Isotypen		✓		✗			✗		✗	
	Lichtquelle	Lichtsensor	Visuelle Analyse	IgG	RF IgM	RF IgA	RF IgG	Enzymkonjugat anti-human IgM	Enzymkonjugat anti-human IgA	Enzymkonjugat anti-human IgG

Abbildung 1: Übersicht der verschiedenen RF Testmethoden und die Möglichkeit damit individuelle RF Isotypen zu messen^{20–22}



Die Messung der individuellen RF Isotypen kann zusätzliche klinische Informationen liefern

- Hohe Titer von **RF IgM** korrelieren mit der Krankheitsaktivität und dem Auftreten von extraartikulären Symptomen^{2, 23}
- Hohe Titer von **RF IgA** sind prognostische Marker für einen schwereren Verlauf und schlechtes Ansprechen auf TNF- α Inhibitoren^{3, 23, 25}

RF Nachweis mittels Festphasentest und Nephelometrie



Verwendete Tests

- EliA RF IgM Test – FEIA zur Bestimmung von RF IgM^{21, 22}
- Nephelometrischer RF Test – Bestimmung von RF ohne Isotypen-Differenzierung^{21, 22}



Probenkohorte

- 53 RA-Patienten (inklusive RA-Patienten in Behandlung und in Remission)
- 70 Patienten mit autoimmunen und nicht-autoimmunen Erkrankungen als Kontrolle



Klinische Performance

	Cut-off [IU/ml]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	LR(+)*	PPV**
EliA RF IgM Test	5,0 [#]	49,1	91,4	5,72	0,81
Nephelometrischer RF Test	15,9 [#]	45,3	87,1	3,52	0,73
Bei stratifizierter Spezifität von 91,4 %^{##}					
EliA RF IgM Test	5,0	49,1	91,4	5,72	0,81
Nephelometrischer RF Test	23,1	39,6	91,4	4,62	0,78

*Positive Likelihood-Ratio **Positiver Vorhersagewert

[#]Vom Hersteller empfohlener Cut-off ^{##}Unter Verwendung von Analyze-it, Graphpad Prism 4

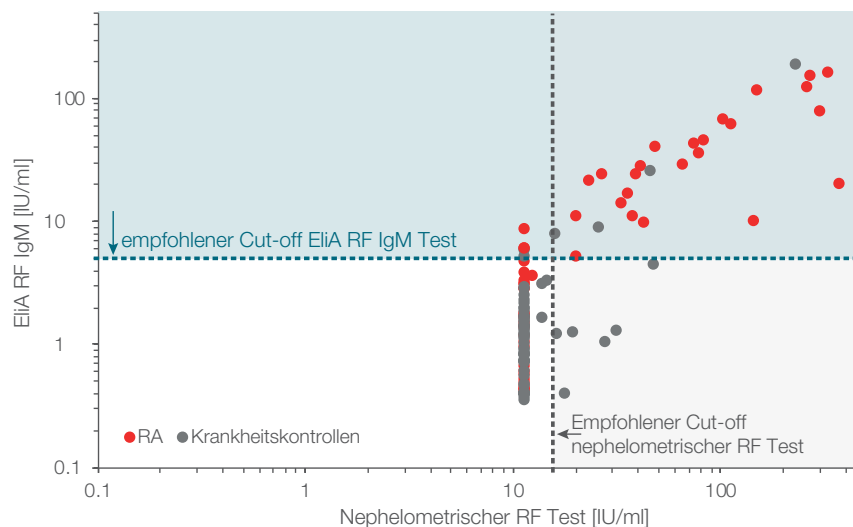


Abbildung 2: Korrelation zwischen EliA RF IgM Test und einem nephelometrischen RF Test. Zur besseren Darstellung sind logarithmische Achsen verwendet (Daten aus interner Studie)



Zusammenfassung und Schlussfolgerung

- In dieser Studie zeigt der EliA RF IgM Test die bessere klinische Performance im Vergleich zum nephelometrischen RF Test, deutlich erkennbar an der höheren Sensitivität, Spezifität, LR(+) und PPV
- Diese Ergebnisse sind im Einklang mit zuvor veröffentlichten Studien, die gezeigt hatten, dass der EliA RF IgM Test eine bessere klinische Performance hat als nephelometrische RF Tests²⁶

Anti-CCP, RF IgM und RF IgA Testkombinationen

Verbesserung der diagnostischen Sicherheit für frühe RA-Patienten



Verwendete Tests

- EliA CCP Test
- EliA RF IgM Test
- EliA RF IgA Test



Probenkohorte

- 100 frühe RA-Patienten (Symptombdauer < 24 Monate)
- 149 Krankheitskontrollen (autoimmune und nicht-autoimmune Erkrankungen, Neoplasien, virale und bakterielle Infektionen)
- 51 gesunde Personen



Klinische Performance

	Sensitivität [%]	Spezifität Krankheitskontrollen [%]	LR (+)*	PPV**	Spezifität bei Gesunden [%]
EliA CCP Test	62,0	95,3	13,2	0,90	100,0
EliA RF IgM Test	62,0	90,6	6,6	0,82	98,0
EliA RF IgA Test	50,0	91,9	6,2	0,81	100,0
Doppel-Positivität					
EliA CCP Test x EliA RF IgM Test	56,0	98,7	41,7	0,97	100,0
EliA RF IgM Test x EliA RF IgA Test	46,0	95,3	9,8	0,87	100,0
Dreifach-Positivität					
EliA CCP Test x EliA RF IgM Test x EliA RF IgA Test	45,0	99,3	67,1	0,98	100,0

*Positive Likelihood-Ratio **Positiver Vorhersagewert

Daten aus interner Studie



Zusammenfassung und Schlussfolgerung

- Der EliA CCP Test hat eine höhere Spezifität bei gleicher Sensitivität als der EliA RF IgM Test
- Der EliA RF IgA Test hat eine niedrigere Sensitivität, jedoch höhere Spezifität als der EliA RF IgM Test
- Die Kombination der Testresultate erhöht die positive Likelihood-Ratio und den positiven Vorhersagewert
- Die höchsten positiven Likelihood-Ratios und positiven Vorhersagewerte werden bei Dreifach-Positivität erreicht, also wenn EliA CCP Test, EliA RF IgM Test und EliA RF IgA Test kombiniert werden

EliA: Immundiagnostik von höchster Qualität auf einer intuitiven, voll automatisierten und an Ihre Bedürfnisse angepassten Plattform



Phadia™ 200



Phadia™ 250



Phadia™ 2500

Erhöhen Sie die Wirtschaftlichkeit und Servicequalität mit der richtigen Plattformlösung.

Technische Daten

Produkt	Artikel-Nr.	Packungsgröße	Cut-off			Kurzname
			negativ	grenzwertig	positiv	
EliA CCP Well	14-5515-01	4 x 12 Wells	< 7 U/ml	7-10 U/ml	> 10 U/ml	cp
EliA RF IgM Well	14-5600-01	4 x 12 Wells	< 3,5 IU/ml	3,5-5,0 IU/ml	> 5,0 IU/ml	Mrf
EliA RF IgA Well	14-5601-01	4 x 12 Wells	< 14 IU/ml	14-20 IU/ml	> 20 IU/ml	Arf

Referenzen

- Aletaha D, Blum S. Therapeutic implications of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2016;2(1):e000009.
- Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care*. 2018;45(2):237-55.
- de Brito Rocha S, Baldo DC, Andrade LEC. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):2.
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77.
- Bizzaro N. Antibodies to citrullinated peptides: a significant step forward in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(2):150-7.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.
- Santos-Moreno P, Villarreal-Peralta L, Gomez-Mora D, Castillo E, Malpica A, Castro C, et al. Osteoarthritis is the Most Frequent Cause of Rheumatoid Arthritis Misdiagnosis in a Rheumatology Center. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017;25:S219.
- van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):391-8.
- Mathsson Alm L, Fountain DL, Cadwell KK, Madrigal AM, Gallo G, Poorafshar M. The performance of anti-cyclic citrullinated peptide assays in diagnosing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(1):144-52.
- Simundic AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC*. 2009;19(4):203-11.
- Barhamain AS, Magliah RF, Shaheen MH, Munassar SF, Falemban AM, Alshareef MM, et al. The journey of rheumatoid arthritis patients: a review of reported lag times from the onset of symptoms. *Open Access Rheumatol*. 2017;9:139-50.
- Johnson PM, Faulk WP. Rheumatoid factor: its nature, specificity, and production in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1976;6(3):414-30.
- Williams DG, Moyes SP, Mageed RA. Rheumatoid factor isotype switch and somatic mutation variants within rheumatoid arthritis synovium. *Immunology*. 1999;98(1):123-36.
- Falkenburg WJJ, van Schaardenburg D. Evolution of autoantibody responses in individuals at risk of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(1):42-52.
- Rantapaa-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.
- Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Elevation of only one rheumatoid factor isotype is not associated with increased prevalence of rheumatoid arthritis—a population based study. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(3):190-1.
- Halldorsdottir HD, Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. A prospective study on the incidence of rheumatoid arthritis among people with persistent increase of rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(2):149-51.
- Jaskowski TD, Hill HR, Russo KL, Lakos G, Szekanecz Z, Teodorescu M. Relationship between rheumatoid factor isotypes and IgG anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *J Rheumatol*. 2010;37(8):1582-8.
- Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers*. 2013;35(6):727-34.
- Jonsson T, Steinsson K, Jonsson H, Geirsson AJ, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1998;18(3):119-22.
- Hamilton RG. Methods (In Vitro and In Vivo): Nephelometry and Turbidimetry. In: Mackay IR, Rose NR, Ledford DK, Lockey RF, editors. *Encyclopedia of Medical Immunology: Allergic Diseases*. New York, NY: Springer New York; 2014. p. 484-6.
- Bas S, Perneger TV, Kunzle E, Vischer TL. Comparative study of different enzyme immunoassays for measurement of IgM and IgA rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):505-10.
- de Angelis V, Meroni PL. *Autoantibodies*. 2nd ed. Amsterdam ; Boston: Elsevier; 2007. xxiv, 838 p.
- Mikulic TR, O'Dell JR, Stoner JA, Parrish LA, Arend WP, Norris JM, et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):3776-82.
- Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C, Avalle S, Epis OM, Klersy C, et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):302-7.
- Sieghart D, Platzer A, Studenic P, Alasti F, Grundhuber M, Swiniarski S, et al. Determination of Autoantibody Isotypes Increases the Sensitivity of Serodiagnostics in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2018;9:876.

Erfahren Sie mehr auf thermofisher.com/elia und allergyai.com

© 2020 Thermo Fisher Scientific Inc. Alle Rechte vorbehalten. Alle Warenzeichen sind das Eigentum von Thermo Fisher Scientific und seiner Tochtergesellschaften, falls nicht anders angegeben. Rechtmäßiger Hersteller: Phadia AB, Uppsala, Schweden.

Thermo Fisher Diagnostics GmbH, Munzinger Str. 7, D-79111 Freiburg, Tel. +49 761 47 805 0, Fax +49 761 47 805 338

Thermo Fisher Diagnostics Austria GmbH, Dresdner Str. 89, A-1200 Wien, Tel. +43 1 2702020, Fax +43 1 270202020

Thermo Fisher Diagnostics AG, Sennweidstr. 46, CH-6312 Steinhausen, Tel. +41 43 343 4050, Fax +41 43 343 4051

101533.AI.EU2.DE.v1.20 84215138