

**BIOLOGISCHE GEZONDHEIDSRISICO'S  
KWALITEIT VAN LABORATORIA**

**COMMISSIE VOOR KLINISCHE BIOLOGIE  
EXPERTENCOMITE**

**EXTERNE KWALITEITSEVALUATIE  
VOOR ANALYSES KLINISCHE BIOLOGIE**

**DEFINITIEF GLOBAAL RAPPORT**

**NIET-INFECTIEUZE SEROLOGIE**

**RF/anti-CCP**

**ENQUETE 2023/1**

**Sciensano/ Niet-infectieuze serologie/50-NL**

Biologische gezondheidsrisico's  
Kwaliteit van laboratoria  
J. Wytsmanstraat, 14  
1050 Brussel | België

[www.sciensano.be](http://www.sciensano.be)

<b>EXPERTENCOMITE</b>
-----------------------

<b>Sciensano</b>					
Secretariaat		TEL:	02/642.55.22	FAX:	02/642.56.45
		e-mail	<a href="mailto:ql_secretariat@sciensano.be">ql_secretariat@sciensano.be</a>		
Dr. ir. S. Broeders	Enquêtecöördinator	TEL:	02/642.52.25		
		e-mail:	<a href="mailto:sylvia.broeders@sciensano.be">sylvia.broeders@sciensano.be</a>		
Dr. K. Vernelen	Vervanger enquêtecöördinator	TEL:	02/642.55.29		
		e-mail:	<a href="mailto:kris.vernelen@sciensano.be">kris.vernelen@sciensano.be</a>		
<b>Experten</b>	<b>Instelling</b>				
Dr. C. Bonroy	UZ Gent				
Dr. X. Bossuyt	UZ Leuven				
Apr. S. Goletti	IBC Bruxelles				
Apr. L. Lutteri	CHU Liège				
Apr. S. Schouwers	G.Z.A.				
Dr. L. Van Hoovels	OLVZ Aalst				
Dr. M. Vercammen	AZ Sint Jan Brugge				

Een draft versie van dit rapport werd voorgelegd aan de experten op 09/05/2023.

Dit rapport werd besproken in de vergadering van het (*ad hoc*) expertencomité van 26/05/2023.

**Verantwoordelijkheden:**

Tijdens deze vergadering werd het (*ad hoc*) expertencomité voor advies geraadpleegd over de inhoud van het globaal rapport, de interpretatie van de resultaten, de evaluatiecriteria en de organisatie van de volgende evaluaties. De verantwoordelijkheid voor de selectie van de gebruikte stalen en het definitieve ontwerp van de studie wordt door de dienst Kwaliteit van laboratoria van Sciensano genomen.

**Autorisatie van het rapport** : door Broeders Sylvia, enquêtecöördinator

**Publicatiedatum** : 11/10/2023

Alle rapporten zijn te raadplegen op onze website:

<https://www.sciensano.be/nl/kwaliteit-van-laboratoria/eke-niet-infectieuze-serologie>

## INHOUDSTAFEL

INTERPRETATIE VAN HET INDIVIDUELE RAPPORT .....	4
BEPALEN VAN RF EN ANTI-CCP ANTISTOFFEN .....	7
EKE-SPECIFIEKE INFORMATIE .....	7
STAALINFORMATIE EN DEELNAME.....	8
<i>Staalinformatie</i> .....	8
<i>Deelname</i> .....	8
RESULTATEN.....	9
<i>Resultaten RF</i> .....	10
<i>Resultaten anti-CCP</i> .....	15
BESPREKING VAN DE RESULTATEN & CONCLUSIE .....	19

## INTERPRETATIE VAN HET INDIVIDUELE RAPPORT

Naast dit globale rapport, heeft u ook toegang tot een individueel rapport via de toolkit.

Hieronder vindt u informatie, die u kan helpen om dit rapport te interpreteren.

De positie van uw kwantitatieve resultaten wordt enerzijds gegeven in vergelijking met alle resultaten van alle deelnemers en anderzijds in vergelijking met de resultaten van de deelnemers die dezelfde methode als u gebruiken.

De volgende informatie wordt gegeven:

- Uw resultaat (R)
- Uw methode
- De globale mediaan ( $M_G$ ):  
de centrale waarde van de resultaten bekomen door alle laboratoria voor alle methodes samen.
- De globale standaarddeviatie ( $SD_G$ ):  
maat voor de spreiding van de resultaten bekomen door alle laboratoria voor alle methodes samen.
- De globale mediaan van uw methode ( $M_M$ ):  
de centrale waarde van de resultaten bekomen door de laboratoria die dezelfde methode als u gebruiken.
- De standaarddeviatie van uw methode ( $SD_M$ ):  
maat voor de spreiding van de resultaten bekomen door de laboratoria die dezelfde methode als u gebruiken.
- De variatiecoëfficiënt CV (uitgedrukt in %) voor alle laboratoria en voor de laboratoria die dezelfde methode als u gebruiken:  
 $CV_M = (SD_M / M_M) * 100$  (%) en  $CV_G = (SD_G / M_G) * 100$  (%).
- De Z-score:  
het verschil tussen uw resultaat en de mediaan van uw methode (uitgedrukt als een veelvoud van de SD):  $Z_M = (R - M_M) / SD_M$  en  $Z_G = (R - M_G) / SD_G$ .  
Het resultaat wordt geciteerd indien  $|Z_M| > 3$ .
- De U-score:  
de relatieve afwijking van uw resultaat t.o.v. de mediaan van uw methode (uitgedrukt in %):  
 $U_M = ((R - M_M) / M_M) * 100$  (%) and  $U_G = ((R - M_G) / M_G) * 100$  (%).  
Het resultaat wordt geciteerd indien  $|U_M| > d$ , waarbij "d" de vaste limiet is van de betrokken parameter, met name het % maximaal toegelaten afwijking t.o.v. de mediaan van de methode.
- Een grafische interpretatie van de positie van uw resultaat (R), enerzijds in vergelijking met alle resultaten van alle deelnemers, anderzijds in vergelijking met de resultaten van de deelnemers die dezelfde methode als u gebruiken, gebaseerd op de methode van Tukey, voor elke parameter en voor elk geanalyseerd staal.

**R** : uw resultaat

**$M_{M/G}$**  : mediaan

**$H_{M/G}$**  : percentielen 25 en 75

**$I_{M/G}$**  : interne limieten ( $M \pm 2.7$  SD)

**$O_{M/G}$**  : externe limieten ( $M \pm 4.7$  SD)

De globale grafiek en deze van uw methode worden uitgedrukt volgens dezelfde schaal, op deze wijze zijn beide vergelijkbaar. Deze grafieken geven u een ruw geschatte indicatie van de positie van uw resultaat (R) t.o.v. de medianen ( $M_{MG}$ ).

U kan meer details vinden in de brochures die beschikbaar zijn op onze website op het volgende adres:

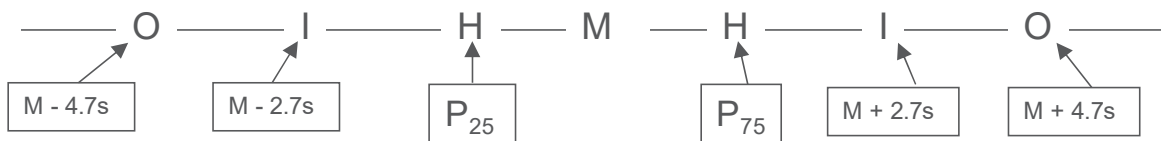
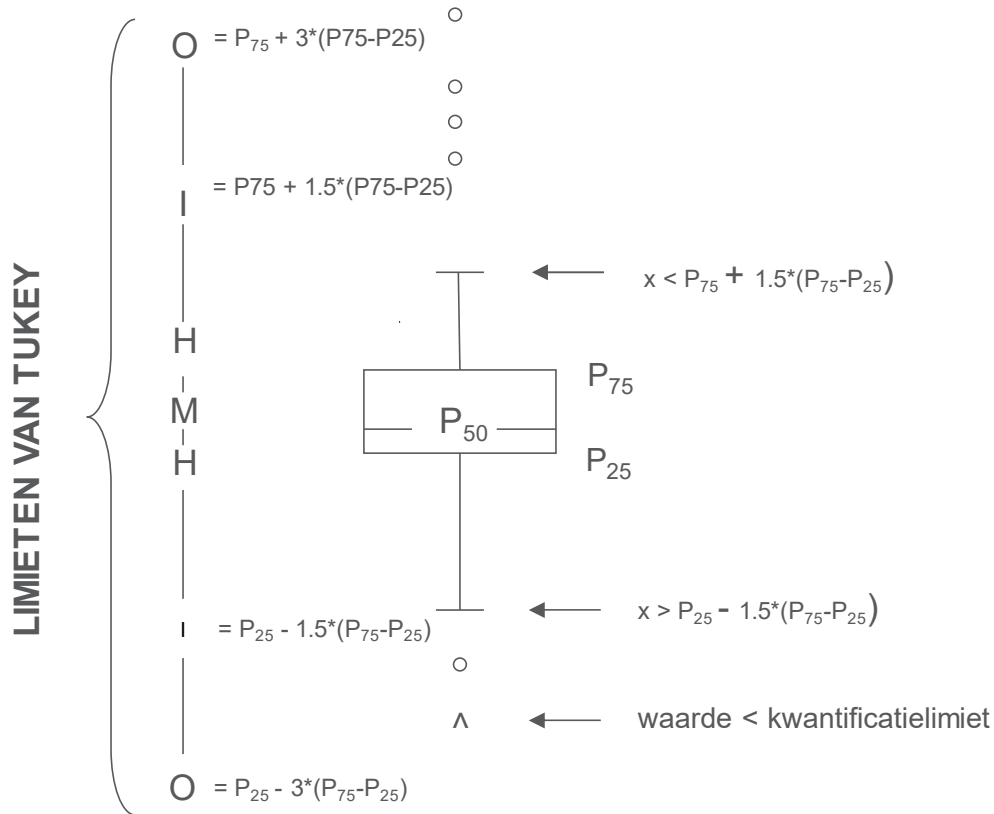
[Klinische gezondheid | EKE klinische biologie | sciensano.be](#)

- Algemene informatiebrochure EKE
- Statistische methoden gebruikt voor EKE
- Verwerking van gecensureerde waarden

**Grafische voorstelling**

Naast de tabellen met de resultaten, wordt er soms een grafische voorstelling van de resultaten als “box en whisker plot” toegevoegd. Zij bevat de volgende elementen voor methoden met minstens 6 deelnemers:

- een rechthoek die gaat van percentiel 25 ( $P_{25}$ ) tot percentiel 75 ( $P_{75}$ )
- een centrale lijn die de mediaan van de resultaten voorstelt ( $P_{50}$ )
- een ondergrens die de kleinste waarde voorstelt  $x > P_{25} - 1.5 * (P_{75} - P_{25})$
- een bovengrens die de grootste waarde voorstelt  $x < P_{75} + 1.5 * (P_{75} - P_{25})$
- alle punten buiten dit interval worden voorgesteld door een cirkel.



**Overeenkomstige limieten in geval van een normale verdeling**

## **BEPALEN VAN RF EN ANTI-CCP ANTISTOFFEN**

### **EKE-SPECIFIEKE INFORMATIE**

Het staal voor de EKE 2023/1 werd op 6 maart 2023 verstuurd naar de laboratoria. Het staal diende tevens ter analyse voor de EKE 2023/2 (ANA). De afsluitingsdatum voor het indienen van de resultaten was 27 maart 2023. De niet-gevalideerde individuele rapporten waren beschikbaar in de toolkit op 12 april 2023. De resultaten werden besproken en gevalideerd tijdens de vergadering van het expertencomité op 26 mei 2023. De gevalideerde individuele rapporten en het definitieve globale rapport waren respectievelijk beschikbaar in de toolkit en op onze website op 11 oktober 2023.

## **Staalinformatie**

Alle deelnemers aan de EKE 2023/1 ontvingen een vloeibaar serumstaal **SN/19347** afkomstig van een patiënt met primair Sjögren Syndroom. Wij danken Dr. L. Van Hoovels (OLVZ, Aalst) voor het bezorgen van het staalmateriaal.

Het staal werd vooraf goedgekeurd door de leden van het expertencomité en als volgt beoordeeld: positief voor reumafactor (RF) en negatief voor anti-cyclisch gecitrullineerd peptide (anti-CCP) antistoffen.

Dit zijn tevens de als consensus vastgelegde resultaten.

Gezien de consensus onder de expertresultaten, kan het staal als homogeen verdeeld beschouwd worden.

## **Deelname**

In totaal hebben 119 Belgische laboratoria deelgenomen aan de EKE.



## RESULTATEN

In totaal hebben 115 laboratoria (96.6%) een RF bepaling uitgevoerd. Alle laboratoria gebruikten slechts één methode.

99 laboratoria (83.2%) hebben een anti-CCP bepaling uitgevoerd. Alle laboratoria gebruikten slechts één methode.

Tabel 1: Overzicht van het aantal laboratoria dat een RF of anti-CCP analyse, of een combinatie hiervan, heeft uitgevoerd

	<b>N</b>
RF + Anti-CCP	95
RF	20
Anti-CCP	4

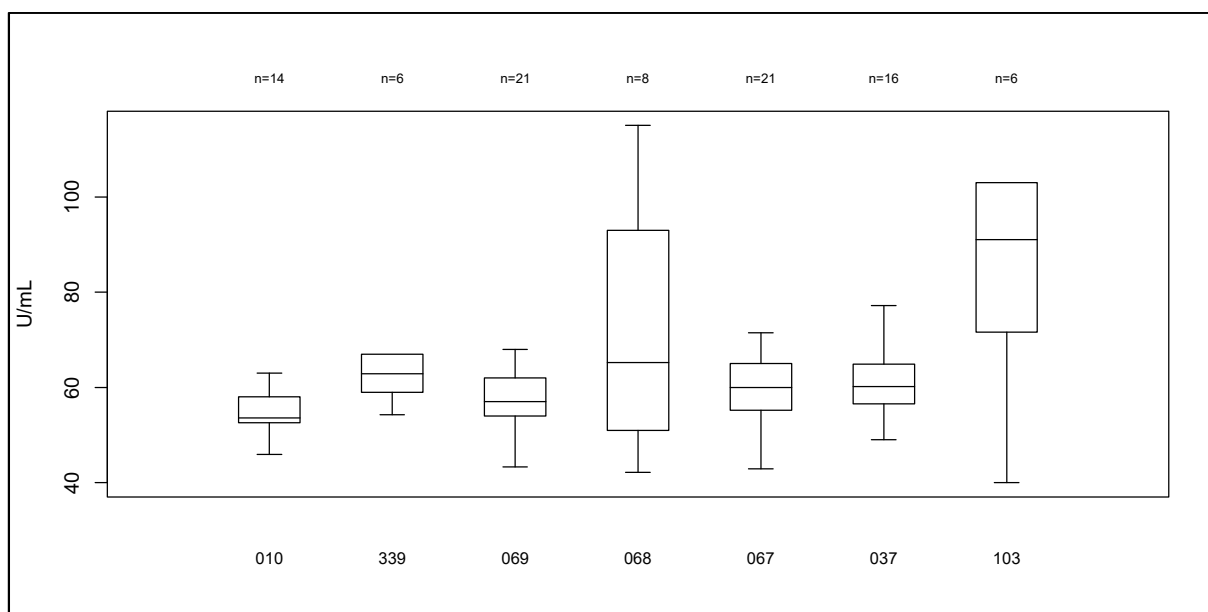
## Resultaten RF

In totaal hebben 115 laboratoria (96.6%) een RF bepaling uitgevoerd. Alle deelnemers gebruikten één methode. De vier laboratoria die geen RF analyse uitvoerden, gaven aan deze in routine uit te zenden naar een extern laboratorium.

Tabel 2: Individuele resultaten van de RF bepaling uitgedrukt in IU/ml. De resultaten werden enkel statistisch verwerkt voor de methoden met  $\geq 6$  deelnemers.

METHODE	RESULTATEN (IU/ml) (Aantal resultaten >1)	M (IU/ml)	SD (IU/ml)	CV (%)	N
Abbott - Alinity RF	45.9 - 47 - 52.5 - 52.6 - 53 - 53.2 - 53.3 - 53.9 - 57 - 57.9 - 58 - 62.8 - 63 - 160*	53.6	4.0	7.5	14
Abbott - Architect RF	47 - 58 - 64 - 68.9				4
Abbott - Quantia RF	58.7 - 60.3				2
Beckman Coulter - RF(447070)	20 - 34.6				2
Beckman Coulter - RF Latex	54.3 - 59 - 61.8 - 64 - 67 - 142.2*	62.9	5.9	9.4	6
DiAgam - Rheumatoid factor	81 - 102.3				2
OCD (Johnson & Johnson) - RF reagent	47.7 - 48 - 51 - 60 - 61.1				5
Roche - RFII - 05480167	43.3 - 49 - 49.4 - 53.7 - 54(2) - 54.3 - 56(2) - 56.4 - 57(3) - 58.4 - 61 - 62(2) - 65 - 65.3 - 66.2 - 68	57.0	5.9	10.4	21
Roche - RFII - 08058628	42.2 - 43 - 59 - 60.4 - 70 - 71 - 115* - 234*	65.2	31.1	47.8	8
Roche - RFII - 20764574	42.9 - 48(2) - 54 - 55 - 55.2 - 56 - 57 - 58 - 60(4) - 61 - 62 - 65 - 66.1 - 67 - 71.5 - 182* - 192*	60.0	7.26	12.1	21
Roche - Tina Quant RF II	61				1
Siemens Healthineers - Atellica CH RF	49 - 53 - 54.1 - 56.1 - 57(2) - 59 - 60 - 60.4 - 62(2) - 63 - 66.8 - 70.9 - 73 - 77.2	60.2	6.2	10.3	16
Siemens Healthineers - Dimension Vista RF	103 - 149				2
Siemens Healthineers - N Latex RF	40 - 71.6 - 88.7 - 93.3 - 103 - 437*	91.0	23.3	25.6	6
The Binding Site - RF Optilite	48.6 - 50.2 - 173.4*				3
ThermoScientific/Phadia - EliA RF IgM	13				1
<b>Totaal aantal resultaten</b>					<b>114</b>

\* Afwijkende waarden: deze werden niet verwijderd uit de statistische verwerking daar er hier gebruik gemaakt wordt van robuuste statistiek, daardoor hebben deze resultaten geen of weinig invloed op de berekende scores



Figuur 1: Boxplot van de RF resultaten voor de methoden met  $\geq 6$  deelnemers

Volgende methoden worden weergegeven in de boxplot: Abbott - Alinity RF (010), Beckman Coulter - RF Latex (339), Roche - RFII - 05480167 (069), Roche - RFII - 08058628 (068), Roche - RFII - 20764574 (067), Siemens Healthineers - Atellica CH RF (037), Siemens Healthineers - N Latex RF (103).

De afwijkende waarden (cf \* Tabel 2) worden niet weergegeven in de boxplot.

Tabel 3: Semi-kwantitatieve resultaten van de RF bepaling

METHODE	RESULTATEN	N
Siemens Healthineers - RapiTex RF	Zwak positief (titer = 2.0 - cut-off 1.0)	1
<b>Totaal aantal resultaten</b>		<b>1</b>

Alle laboratoria (99.1%), op één na (Beckman Coulter - RF(447070): 20 IU/ml - cut-off 20 IU/ml) rapporteerden een **correct positief** resultaat voor de RF analyse. 25 deelnemers rapporteerden een zwak positief resultaat, 89 een sterk positief resultaat.

Er moet opgemerkt worden dat de gebruikte cut-off waarden tussen methoden soms vrij ver uit elkaar liggen. Tevens is dit soms het geval binnen eenzelfde methode, al lijkt er een evolutie te zijn naar het gebruik van de cut-off van de firma. Deze variaties kunnen echter leiden tot een verschillende interpretatie van de bekomen resultaten. Er wordt de laboratoria aangeraden om hun cut-off waarde te verifiëren.

Tabel 4: Overzicht van de gebruikte cut-off waarden per methode

<b>METHODE</b>	<b>Cut-off waarden laboratoria</b> (Aantal laboratoria >1)	<b>Cut-off waarde firma</b>	<b>Eenheid</b>
Abbott - Alinity RF	30(13) - 50	30	IU/ml
Abbott - Architect RF	10 - 30(3)	30	IU/ml
Abbott - Quantia RF	30(2)	30	IU/ml
Beckman Coulter - RF	20(2)	20	IU/ml
Beckman Coulter - RF Latex	14(4) - 20(2)	14	IU/ml
DiAgam - Rheumatoid factor	20(2)	20	IU/ml
OCD (Johnson & Johnson) - RF reagent	12(5)	12	IU/ml
Roche - RFII - 05480167	13(6) - 14(14) - 42	14	IU/ml
Roche - RFII - 08058628	14(8)	14	IU/ml
Roche - RFII - 20764574	12 - 13 - 14(19)	14	IU/ml
Roche - Tina Quant RF II	14	14	IU/ml
Siemens Healthineers - Atellica CH RF	14(13) - 15 - 15.9 - 40	14	IU/ml
Siemens Healthineers - Dimension Vista RF	15 - 25	15	IU/ml
Siemens Healthineers - N Latex RF	15(3) - 15.9 - 28.99 - 40	15.9	IU/ml
Siemens Healthineers - RapiTex RF	1.0 (titer)	20	IU/ml
The Binding Site - RF Optilite	10 - 12.5 - 14	10	IU/ml
ThermoScientific/Phadia - EliA RF IgM	5	<3.5neg/>5.0 pos	IU/ml

In deze EKE wordt voor de evaluatie geen onderscheid gemaakt tussen een zwak en sterk positief resultaat voor de RF analyse, beiden worden als correct beschouwd. Het is echter aanbevolen om de ACR/EULAR 2010 RA classificatie criteria (zie bijlage) ook te gebruiken bij het rapporteren van EKE resultaten. 17 laboratoria rapporteerden hun resultaat (8 zwak positief, 9 sterk positief) hier, niet in overeenstemming met deze criteria.

Tabel 5: Overzicht van de verkeerde interpretaties in functie van de ACR/EULAR 2010 RA classificatie criteria

<b>Methode</b>	<b>Waarde (IU/ml)</b>	<b>Gebouwde cut-off</b>	<b>Interpretatie labo</b>	<b>Interpretatie EULAR</b>
Abbott - Alinity RF	53.18	30.0	Sterk positief	Zwak positief
	53.0	30.0	Sterk positief	Zwak positief
	62.79	30.0	Sterk positief	Zwak positief
	53.9	30.0	Sterk positief	Zwak positief
Abbott - Architect RF	64.0	30.0	Sterk positief	Zwak positief
	58.0	30.0	Sterk positief	Zwak positief
Abbott - Quantia RF	60.3	30.0	Sterk positief	Zwak positief
DiAgam - Rheumatoid factor	47.7	12.0	Zwak positief	Sterk positief
Roche - RFII - 05480167	49.0	14.0	Zwak positief	Sterk positief
	62.0	42.0	Sterk positief	Zwak positief
Roche - RFII - 20764574	42.9	14.0	Zwak positief	Sterk positief
	58.0	14.0	Zwak positief	Sterk positief
Siemens Healthineers - Atellica CH RF	57.0	14.0	Zwak positief	Sterk positief
	62.0	14.0	Zwak positief	Sterk positief
	62.0	14.0	Zwak positief	Sterk positief
Siemens Healthineers - N Latex RF	88.7	40.0	Sterk positief	Zwak positief
	103.0	28.99	Zwak positief	Sterk positief

Tabel 6: Aantal Z- en U-citatie voor de methoden met  $\geq 6$  deelnemers.

<b>METHODE</b>	<b>N</b> $ Z  \geq 3$	<b>N</b> $U \geq d (=15\%)$
Abbott - Alinity RF	1	3
Beckman Coulter - RF Latex	1	1
Roche - RFII - 05480167	/	3
Roche - RFII - 08058628	1	4
Roche - RFII - 20764574	2	6
Siemens Healthineers - Atellica CH RF	/	4
Siemens Healthineers - N Latex RF	1	3

## Resultaten anti-CCP

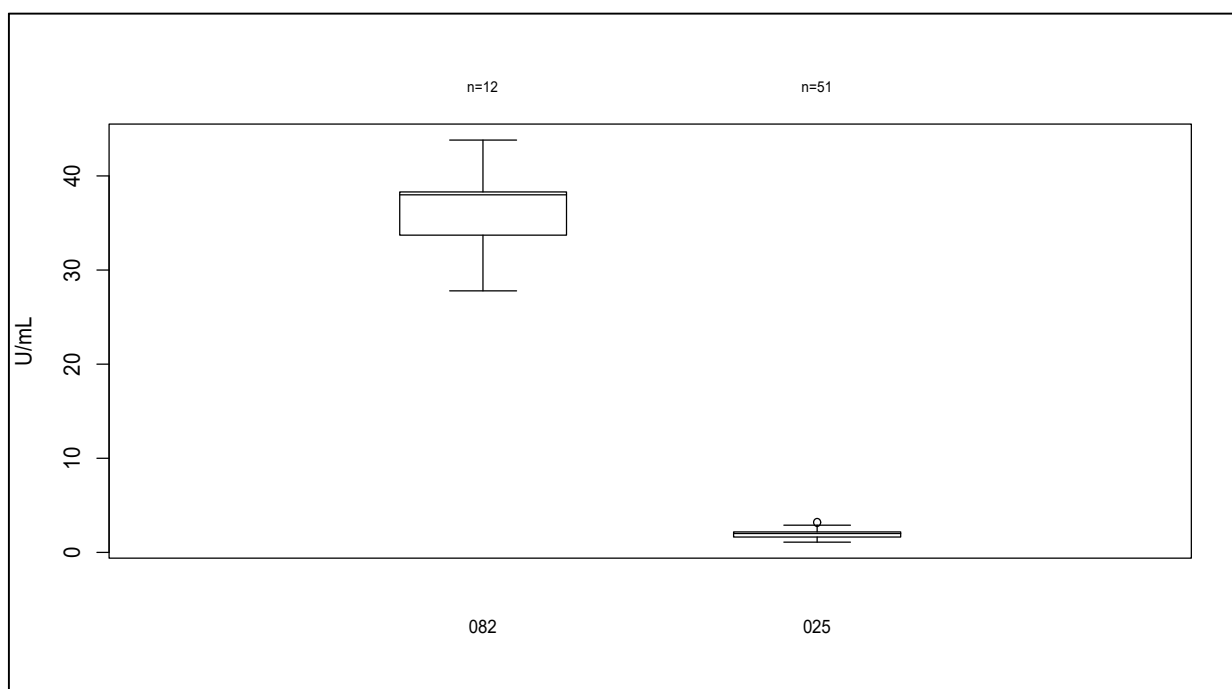
99 laboratoria (83.2%) hebben een anti-CCP bepaling uitgevoerd. Alle laboratoria gebruikten slechts één methode. Van de 20 deelnemers die geen anti-CCP analyse hebben uitgevoerd, gaven 17 aan deze uit te sturen naar een extern laboratorium en één deelnemer meldde een technisch probleem.

Tabel 7: Individuele resultaten voor de bepaling van de anti-CCP antistoffen. De resultaten werden enkel statistisch verwerkt voor de methoden met  $\geq 6$  deelnemers.

METHODE	RESULTATEN (U/ml) (Aantal resultaten >1)	M (U/ml)	SD (U/ml)	CV (%)	N
Abbott - Architect/Alinity Anti-CCP <sup>a</sup>	<0.5(4) - 0.5(2) - 0.58 - 0.6(2) - 1.0				10
DiaSorin - Anti-CCP <sup>b</sup>	<1.0				1
EUROIMMUN - Anti-CCP ELISA (IgG) <sup>c</sup>	1.8				1
Inova Diagnostics - Quanta Flash CCP3	<1.2(2) - <1.21(3)				5
Inova Diagnostics - Quanta Lite CCP3 IgG ELISA <sup>d</sup>	2.97				1
Orgentec - anti-CCP hs	5.1				1
Roche - Elecsys Anti-CCP	27.8 - 30.4 - 32.7 - 34.8 - 36.4 - 38(3) - 38.23 - 38.4 - 38.8 - 43.8	38.0	3.4	8.9	12
Siemens Healthineers - Atellica IM Anti-CCP IgG	<0.5(4) - <1.0				5
Siemens Healthineers - Immulite 2000 Anti-CCP IgG <sup>a</sup>	<1.5(6)				6
Technogenetics (Menarini Diagnostics/IDS) - Zenit RA CCP <sup>e</sup>	< 2.1 - < 5.0				2
ThermoScientific/Phadia - EliA CCP	1.1 - 1.2(3) - 1.3 - 1.4(4) - 1.5(3) - 1.6 - 1.7(3) - 1.8(5) - 1.9(4) - 2.0(4) - 2.1(6) - 2.2(4) - 2.3(5) - 2.5 - 2.6(2) - 2.7(2) - 2.9 - 3.2*	2.0	0.4	20.4	51
	<b>RESULTATEN (AU/ml)</b> (Aantal resultaten >1)	<b>M</b> (AU/ml)	<b>SD</b> (AU/ml)	<b>CV</b> (%)	
Diesse Diagnostica - Anti-CCP	11.5				1
Menarini Diagnostics - Zenit CCP ELISA <sup>f</sup>	0.1				1
	<b>RESULTATEN (CU)</b> (Aantal resultaten >1)	<b>M</b> (CU)	<b>SD</b> (CU)	<b>CV</b> (%)	
Inova Diagnostics - Quanta Flash CCP3	<4.6				1
<b>Totaal aantal resultaten</b>					<b>98</b>

<sup>a</sup> Geen statistische verwerking gezien het aantal gecensureerde waarden. <sup>b</sup> Verkeerde methode: de correcte methode is DRG Diagnostics. <sup>c</sup> Verkeerde eenheden: de correcte eenheden voor deze methode zijn 'RU/ml'. <sup>d</sup> Verkeerde eenheden: de correcte eenheden voor deze methode zijn 'units'. <sup>e</sup> Verkeerde eenheden: de correcte eenheden voor deze methode zijn 'AU/ml'. <sup>f</sup> Verkeerde methode en eenheden: de correcte methode is Zenit RA CPP en de correcte eenheden voor deze methode zijn 'AU/ml' of 'ratio'.

\* Afwijkende waarde



Figuur 2: Boxplot van de anti-CCP resultaten voor de methoden met  $\geq 6$  deelnemers

Volgende methoden worden weergegeven in de boxplot: Roche - Elecsys Anti-CCP (082), ThermoScientific/Phadia - EliA CCP (025)

De afwijkende waarde (cf \* Tabel 7) is aangeduid met ○.

De methoden Abbott - Architect/Alinity Anti-CCP en Siemens Healthineers - Immulite 2000 Anti-CCP IgG werden niet opgenomen in de boxplot wegens het aantal gecensureerde waarden.

Tabel 8: Semi-kwantitatieve resultaten van de bepaling van anti-CCP antistoffen

METHODE	RESULTATEN	N
Menarini Diagnostics - Zenit CCP ELISA	Negatief (Index 0.21 - cut-off 1.0)*	1
<b>Totaal aantal resultaten</b>		<b>1</b>

\* Verkeerde eenheden: de correcte eenheden voor deze methode zijn 'ratio'

87 laboratoria (87.9%) beschouwden het staal **correct** als **negatief**. Twaalf deelnemers (12.1%) rapporteerden een positief resultaat (3 sterk positief, 9 zwak positief). Allen gebruikten de Roche - Elecsys Anti-CCP methode.



Ook voor de anti-CCP methoden zijn de cut-off waarden vrij uiteenlopend.

Tabel 9: Overzicht van de gebruikte cut-off waarden per methode

<b>METHODE</b>	<b>Cut-off waarden laboratoria</b> (Aantal laboratoria >1)	<b>Cut-off waarde firma</b>	<b>Eenheid</b>
Abbott - Alinity Anti-CCP	5.0(7)	5.0	U/ml
Abbott - Architect Anti-CCP	3.0 - 5.0(2)	5.0	U/ml
DiaSorin - Anti-CCP <sup>a</sup>	10.0	/	/
Diesse Diagnostica - Anti-CCP	12.0	<12neg/>18pos	AU/ml
EUROIMMUN - Anti-CCP ELISA (IgG)	5.0	5.0	RU/ml
Inova Diagnostics - Quanta Flash CCP3	5.2 - 5.25 - 5.28 - 5.3(2)	5.3 U/ml	U/ml
	20.0	20.0	CU
Inova Diagnostics - Quanta Lite CCP3 IgG ELISA	20.0	<20neg/>60pos	Units
Menarini Diagnostics - Zenit CCP ELISA	1.0	<0.95neg/>1.0pos	ratio
	5.0	25	U/ml
Orgentec - anti-CCP hs	20.0	20.0	U/ml
Roche - Elecsys Anti-CCP	16.99 - 17.0(10) - 17.1	17.0	U/ml
Siemens Healthineers - Atellica IM Anti-CCP IgG	5.0(5)	5.0	U/ml
Siemens Healthineers - Immulite 2000 Anti-CCP IgG	1.5 - 4.0(4) - 1.0	4.0	U/ml
Technogenetics (Menarini Diagnostics/IDS) - Zenit RA CCP	5.0(2)	5.0	AU/ml
ThermoScientific/Phadia - EliA CCP <sup>b</sup>	5.0 - 6.9 - 7.0(34) - 1.0(14)	<7neg/>10pos	U/ml

<sup>a</sup> Verkeerde methode: de correcte methode is DRG Diagnostics. <sup>b</sup> Eén laboratorium rapporteerde geen cut-off

Net zoals bij de RF analyse wordt er voor de anti-CCP analyse aanbevolen om de ACR/EULAR 2010 RA classificatie criteria (zie bijlage) te gebruiken bij het rapporteren van de resultaten. Van de 12 deelnemers die een positief resultaat rapporteerden, rapporteerden drie hun resultaat (sterk positief) niet in overeenstemming met deze criteria.

Tabel 10: Overzicht van de verkeerde interpretaties in functie van de ACR/EULAR 2010 RA classificatie criteria

Methode	Waarde (U/ml)	Gebouwde cut-off	Interpretatie labo	Interpretatie EULAR
Roche - Elecsys Anti-CCP	36.4	17.0	Sterk positief	Zwak positief
	32.7	17.0	Sterk positief	Zwak positief
	43.8	17.0	Sterk positief	Zwak positief

Tabel 11: Aantal Z- en U-citatie voor de methoden met  $\geq 6$  deelnemers.

METHODE	N $ Z  \geq 3$	N $U \geq d (=20\%)$
Roche - Elecsys Anti-CCP	1	2
ThermoScientific/Phadia - EliA CCP	/	19

## BESPREKING VAN DE RESULTATEN & CONCLUSIE

95 deelnemende laboratoria (79.8%) voerden zowel een RF als een anti-CCP analyse uit. 82 (86.3%) rapporteerden een correct resultaat voor zowel de RF als de anti-CCP bepaling, 12 (12.6%) rapporteerden een afwijkend resultaat voor de anti-CCP analyse (Roche - Elecsys Anti-CCP) en één (1.1%) voor de RF analyse. 20 laboratoria (16.8%) voerden enkel een RF bepaling uit en rapporteerden allen een correct resultaat. Ook de vier laboratoria (3.4%) die enkel een anti-CCP analyse uitvoerden, rapporteerden een correct resultaat.

Van de acht laboratoria die een afwijkende waarde rapporteerden voor de RF analyse (cf \* Tabel 2), vroegen zes een nieuw aliquot van het staal. Allen bekwamen een resultaat dat in lijn ligt met de resultaten binnen hun methode-groep.

De boxplot, die de bekomen resultaten weergeeft voor de RF bepaling voor methoden met  $\geq 6$  deelnemers, toont aan dat er geen significante verschillen zijn tussen de methoden. De spreiding van de RF resultaten varieert van 7.5% tot 47.8%.

Voor de anti-CCP analyse kan de boxplot niet geïnterpreteerd worden door het feit dat de Roche methode als enige een positief resultaat geeft. De spreiding voor de verschillende anti-CCP methoden varieert van 8.9% tot 20.4%.

Het verschil in anti-CCP resultaat tussen de Roche gebruikers (positief) en de andere gebruikers (negatief) heeft naar verder onderzoek geleid door de firma. Het EKE staal is onderzocht op mogelijke interferenties. De resultaten van de testen wijzen op de aanwezigheid van anti-streptavidine antilichamen in het staal. Deze antilichamen verstoren de reactie binnen de assay en kunnen een vals-positief resultaat veroorzaken. Interferentie door anti-streptavidine antilichamen is een bekend fenomeen maar ook heel zeldzaam (<0.7%) (1). De bijsluiter van de Elecsys anti-CCP assay vermeldt ook de mogelijkheid op interferentie met anti-streptavidine antilichamen:

“In rare cases, interference due to extremely high titers of antibodies to analyte-specific antibodies, streptavidin or ruthenium can occur. These effects are minimized by suitable test design.

For diagnostic purposes, the results should always be assessed in conjunction with the patient’s medical history, clinical examination and other findings.”

Tabel 12: Overzicht van de gerapporteerde RF en anti-CCP interpretaties

RF	Anti-CCP	N
Sterk positief	Negatief	58 <sup>a</sup>
Zwak positief	Negatief	24 <sup>b</sup>
Sterk positief	/	20
Sterk positief	Zwak positief*	8 <sup>c</sup>
/	Negatief	4
Sterk positief	Sterk positief*	3 <sup>d</sup>
Zwak positief	Zwak positief*	1 <sup>c</sup>
Negatief	Negatief	1

<sup>a</sup> Acht RF resultaten niet correct geklasseerd volgens EULAR. <sup>b</sup> Zeven RF resultaten niet correct geklasseerd volgens EULAR. <sup>c</sup> Eén RF resultaat niet correct geklasseerd volgens EULAR. <sup>d</sup> Drie anti-CCP resultaten niet correct geklasseerd volgens EULAR. /: niet uitgevoerd. De gegevens weergegeven in het blauw worden beschouwd als foutief. \* Resultaten van de Roche - Elecsys Anti-CCP gebruikers.

Het valt op te merken dat er voor beide parameters een grote variatie is in de gebruikte cut-off, al is er een evolutie naar een hoger gebruik van de cut-off van de firma. Mogelijk is dit te wijten aan het feit dat sommige deelnemers de cut-off van de bijsluiter overnemen terwijl anderen deze zelf bepalen. Dit kan een invloed hebben op de interpretatie van de resultaten en uiteindelijk de diagnosestelling of RA classificatie, gezien de onmiddellijke impact op de negatief/zwak positief/sterk positief serologische classificatie, inherent aan de ACR/EULAR 2010 RA classificatie criteria. Zo zal een verkeerd geklasseerd zwak positief resultaat voor RF in combinatie met een negatief resultaat voor anti-CCP leiden tot een lagere RA score (i.e. 2 in plaats van 3 voor een sterk positief RF en negatief anti-CCP resultaat). Het niet analyseren van de anti-CCP parameter in combinatie met een foutief geklasseerd zwak positief RF resultaat zal eenzelfde invloed hebben. Het is daarom van diagnostisch belang om de bepaling van beide serologische RA merkers RF en anti-CCP uit te voeren. De analyses mogen echter wel uitbesteed worden maar de resultaten van beide parameters moeten samen doorgegeven worden aan de reumatoloog.

Het belang van de gecombineerde interpretatie van het RF en anti-CCP test resultaat wordt tevens aangetoond met deze EKE. Het serum was afkomstig van een patiënt met primair Sjögren Syndroom (SS). Bij SS patiënten worden vaak hoge RF titers vastgesteld. RF heeft binnen deze patiëntengroep een prognostische waarde en hoge concentraties worden geassocieerd met een meer ernstig ziekteverloop. Belangrijk is de combinatie met een negatieve anti-CCP, hetgeen resulteert in lage likelihood ratio's voor RA (LR +/- 1).

In de toolkit applicatie werden nu, voor het uitvoeren van de statistieken, de methoden gegroepeerd per eenheid (cf ook Tabel 7 voor anti-CCP). De 'globale' statistieken, op het individueel rapport, werden berekend over de methoden die dezelfde eenheden gebruiken (en dus niet over alle methoden gebruikt in de EKE). Het is daarom belangrijk dat de deelnemers hun resultaten correct ingeven inclusief de methode, de cut-off en de eenheden. De correctheid en volledigheid van deze gegevens zijn van groot belang om de gegevens correct te kunnen evalueren alsook binnen een juiste methode-groep. Een verkeerd gerapporteerd resultaat kan een grote invloed hebben op de evaluatie van de andere deelnemers in de methode-groep. Ook al worden de deelnemers hier niet geëvalueerd aan de hand van de Z- en U-citatie, maar wel op basis van de gegeven interpretaties, is deze informatie nuttig voor een laboratorium om zich te vergelijken met andere deelnemers binnen zijn methode-groep. Wij vragen daarom aan de deelnemers om hier aandacht aan te besteden.

#### **Referentie:**

(1) Berth et al., 2018 Anti-streptavidin IgG antibody interference in anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) IgG antibody assays is a rare but important cause of false-positive anti-CCP results. Clin Chem Lab Med 2018; 56(8): 1263–1268. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-1153>

## Bijlage:

### ACR/EULAR 2010 classificatie criteria voor reumatoïde artritis

(Aletaha et al. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1580-8)

<b>GEWRICHTSAANTASTING</b>	<b>SCORE</b>
1 groot gewricht	0
2 - 10 grote gewrichten	1
1 - 3 kleine gewrichten	2
4 - 10 kleine gewrichten	3
Meer dan 10 gewrichten (minstens 1 klein gewricht)	5
<b>DUUR VAN DE SYMPTOMEN</b>	
< 6 weken	0
≥ 6 weken	1
<b>SEROLOGIE</b>	
Reumafactor en anti-CCP negatief	0
Reumafactor en/of anti-CCP zwak positief <sup>1</sup>	2
Reumafactor en/of anti-CCP sterk positief <sup>2</sup>	3
<b>INFLAMMATIE</b>	
CRP en sedimentatiesnelheid normaal	0
CRP of sedimentatiesnelheid verhoogd	1

<sup>1</sup>Zwak positief resultaat is een resultaat gelegen tussen de bovenste grens en 3x de bovenste grens van de referentiewaarden

<sup>2</sup>Sterk positief resultaat is een resultaat groter dan 3x de bovenste grens van de referentiewaarden

Om bij een patiënt de classificatie van reumatoïde artritis te weerhouden, moet de score ≥ 6 zijn.

---

EINDE

---

© Sciensano, Brussel 2023.

Dit rapport mag niet gereproduceerd, gepubliceerd of verdeeld worden zonder akkoord van Sciensano. De individuele resultaten van de laboratoria zijn vertrouwelijk. Zij worden door Sciensano niet doorgegeven aan derden, noch aan de leden van de Commissie, de expertencomités of de werkgroep EKE.