

**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 2024/1

Sciensano/ Niet-infectieuze serologie/53-NL

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

www.sciensano.be

EXPERTENCOMITE

Sciensano					
Secretariaat		TEL:	02/642.55.22	FAX:	02/642.56.45
		e-mail	ql_secretariat@sciensano.be		
Dr. ir. S. Broeders	Enquêtecöördinator	TEL:	02/642.52.25		
		e-mail:	sylvia.broeders@sciensano.be		
Dr. K. Vernelen	Vervanger enquêtecöördinator	TEL:	02/642.55.29		
		e-mail:	kris.vernelen@sciensano.be		
Experten	Instelling				
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 10/04/2024.

Dit rapport werd besproken in de vergadering van het (*ad hoc*) expertencomité van 24/05/2024.

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 : 20/06/2024

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>	14
BESPREKING VAN DE RESULTATEN & CONCLUSIE	18

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:

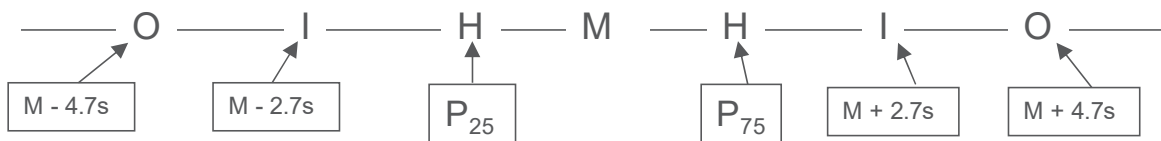
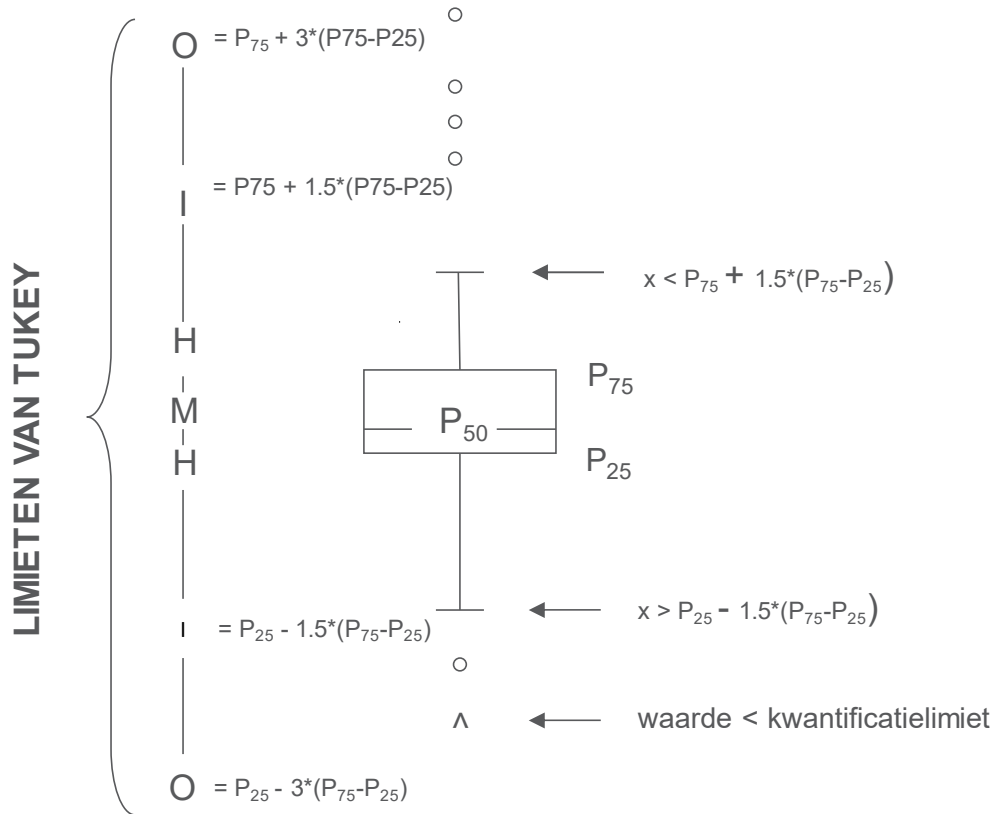
[Klinische gezondheid | EKE klinische biologie | sciensano.be](#)

- 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 2024/1 werd op 11 maart 2024 verstuurd naar de laboratoria. De afsluitingsdatum voor het indienen van de resultaten was 25 maart 2024. De niet-gevalideerde individuele rapporten waren beschikbaar in de toolkit op 5 april 2024. De resultaten werden besproken en gevalideerd tijdens de vergadering van het expertencomité op 24 mei 2024.

De definitieve individuele rapporten en het definitieve globale rapport waren respectievelijk beschikbaar in de toolkit en op onze website op 20 juni 2024.

Staalinformatie

Alle deelnemers aan de EKE 2024/1 ontvingen een vloeibaar serumstaal **SN/20470** afkomstig van een patiënt met reumatoïde artritis. Wij danken Prof. Dr. R.-L. Humbel (ex-expert, Luxemburg) voor het bezorgen van het staalmateriaal.

Het staal werd vooraf goedgekeurd door de leden van het expertencomité en als volgt beoordeeld: negatief/zwak positief voor reumafactor (RF) en sterk positief 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 115 Belgische laboratoria deelgenomen aan de EKE.

RESULTATEN

In totaal hebben 109 laboratoria (94.8%) een RF bepaling uitgevoerd. Alle laboratoria gebruikten slechts één methode.

94 laboratoria (81.7%) 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

	N
RF + Anti-CCP	88
RF	21
Anti-CCP	6

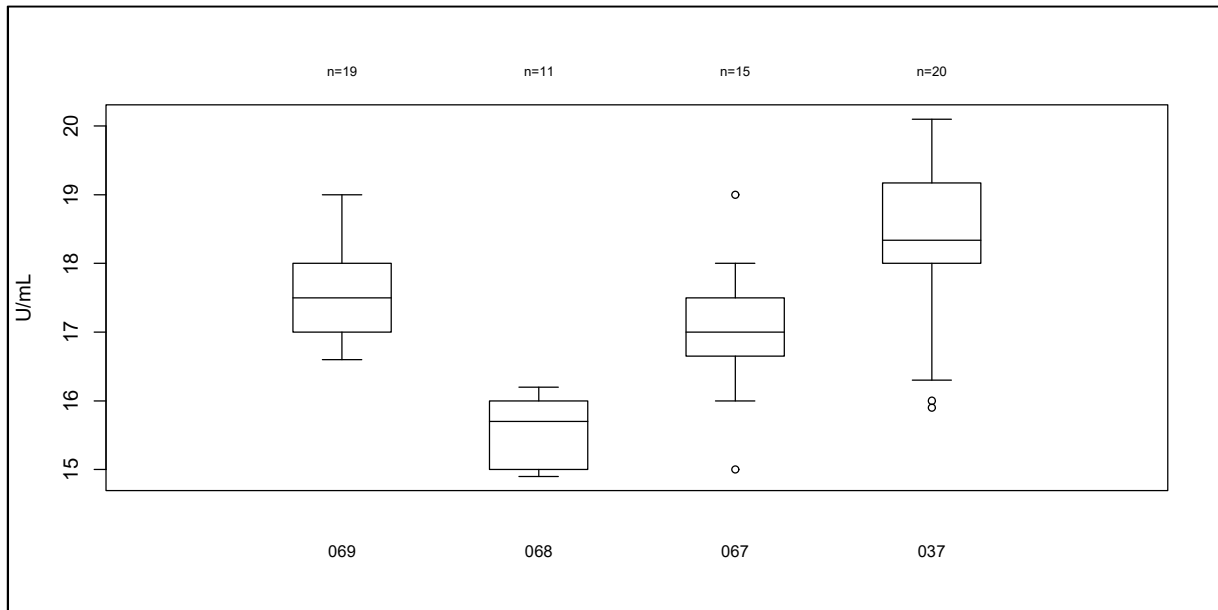
Resultaten RF

In totaal hebben 109 laboratoria (94.8%) een RF bepaling uitgevoerd. Alle deelnemers gebruikten één methode. De zes 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 ≥ 6 deelnemers.

METHODE	RESULTATEN (IU/ml) (Aantal resultaten >1)	M (IU/ml)	SD (IU/ml)	CV (%)	N
Abbott - Alinity RF*	15.0 - 16.8 - 17.0(2) - <20(9) - 21.0 - 21.5 - 23.2 - 23.3				17
Abbott - Architect RF	18.0 - <20.0 - 25.6				3
Beckman Coulter - RF(447070)	<20.0				1
Beckman Coulter - RF Latex	14.5 - 15.39 - 17 - 18(2)				5
DiAgam - Rheumatoid factor	20.39 - 27.9				2
OCD (Johnson & Johnson) - RF reagent	14 - 14.3 - 14.9 - 15 - 17				5
Roche - RFII - 05480167	16.6 -16.7(2) - 17(4) - 17.2(2) - 17.5 - 17.7 - 17.8 - 17.9 - 18(3) - 18.2 - 19(2)	17.5	0.7	4.2	19
Roche - RFII - 08058628	14.9(2) - 15(2) - 15.6 - 15.7 - 15.8 - 16(2) - 16.1 - 16.2	15.7	0.7	4.7	11
Roche - RFII - 20764574	15 - 16(2) - 16.6 -16.7 -16.9 - 17(4) - 17.1 - 17.9 - 18(2) - 19	17.0	0.6	3.7	15
Roche - Tina Quant RF II	16				1
Siemens Healthineers - Atellica CH RF	15.9 - 16 - 16.3 - 17.474 - 18(5) - 18.278 -18.4 - 18.5 - 19(3) - 19.34 - 19.6 - 20 - 20.1 - 21	18.3	0.9	4.7	20
Siemens Healthineers - Dimension Vista RF	15				1
Siemens Healthineers - N Latex RF	14.8 - 16.7 - 16.8 - 17.9 - 18				5
The Binding Site - RF Optilite	18.15 - 19.1 - 20				3
ThermoScientific/Phadia - EliA RF IgM	15				1
Totaal aantal resultaten					109

* Geen statistische evaluatie gezien het aantal gecensureerde waarden



Figuur 1: Boxplot van de RF resultaten voor de methoden met ≥ 6 deelnemers

Volgende methoden worden weergegeven in de boxplot: Roche - RFII - 05480167 (069), Roche - RFII - 08058628 (068), Roche - RFII - 20764574 (067), Siemens Healthineers - Atellica CH RF (037).

De methode Abbott - Alinity RF werd niet opgenomen in de boxplot wegens het aantal gecensureerde waarden. De afwijkende waarden zijn aangeduid met \circ . De afwijkende waarde 21 IU/ml voor Siemens Healthineers - Atellica CH RF (037) werd niet opgenomen in de boxplot.

107 laboratoria (98.2%) rapporteerden een **correct** resultaat voor de RF analyse. 25 deelnemers rapporteerden een **negatief** resultaat en 82 een **zwak positief** resultaat.

Beide interpretaties werden hier als correct aanzien daar de interpretatie sterk afhangt van de gebruikte methode. Zo hebben bijvoorbeeld de meerderheid van de Abbott gebruikers een negatief resultaat gerapporteerd tov een zwak positief resultaat voor de Roche gebruikers. Dit hangt nauw samen met de variatie in cut-off tussen de verschillende fabrikanten (cut-off Abbott = 30.0 tov Roche = 14.0; Tabel 3) aangezien de nominale waarden van dezelfde grootorde zijn. Tevens brengt de variatie in de door de laboratoria effectief gebruikte cut-off ook een variatie van interpretatie binnen eenzelfde methode mee. Zo zijn de afwijkende interpretaties tov de meerderheid binnen één methode grotendeels te wijten aan een aanpassing van de cut-off tov deze aangegeven door de fabrikant.

Methode	Waarde (IU/ml)	Gebouwde cut-off (IU/ml)	Interpretatie labo	Cut-off fabrikant (IU/ml)	Interpretatie fabrikant
Abbott - Alinity RF	23.2	20	Zwak positief	30	Negatief
Beckman Coulter - RF Latex	18.0	20	Negatief	14	Zwak positief
Siemens Healthineers - Atellica CH RF	15.9	15.9	Negatief	14	Zwak positief
	18.0	40			
Siemens Healthineers - N Latex RF	16.7	24.9	Negatief	15.9	Zwak positief

Twee laboratoria rapporteerden een sterk positief resultaat.

Eén van deze resultaten is te wijten aan een incorrecte toepassing van de ACR/EULAR 2010 RA classificatie criteria (zie bijlage) gebruikt voor de evaluatie van de EKE resultaten.

Methode	Waarde (IU/ml)	Gebouwde cut-off (IU/ml)	Interpretatie labo	Interpretatie EULAR
Roche - RFII - 20764574	17.9	14	Sterk positief	Zwak positief

Het andere resultaat (ThermoScientific/Phadia - EliA RF IgM), is een borderline sterk positief resultaat en hangt nauw samen met hoe de dubbele cut-off (onderlimiet tov bovenlimiet), zoals aangegeven door de fabrikant, wordt gebruikt.

Tabel 3: Overzicht van de interpretaties en gebruikte cut-off waarden per methode

METHODE	Interpretatie laboratoria	N	Cut-off waarde laboratoria (Aantal laboratoria >1)	Cut-off waarde fabrikant	Eenheid
Abbott - Alinity RF	Negatief	16	30(16)	30	IU/ml
	Zwak positief	1	20		
Abbott - Architect RF	Negatief	3	20 - 30(2)	30	IU/ml
Beckman Coulter - RF	Negatief	1	20	20	IU/ml
Beckman Coulter - RF Latex	Zwak positief	4	14(4)	14	IU/ml
	Negatief	1	20		
DiAgam - Rheumatoid factor	Zwak positief	2	20(2)	20	IU/ml
OCD (Johnson & Johnson) - RF reagent	Zwak positief	5	12(5)	12	IU/ml
Roche - RFII - 05480167	Zwak positief	19	13(6) - 14(13)	14	IU/ml
Roche - RFII - 08058628	Zwak positief	11	14(11)	14	IU/ml
Roche - RFII - 20764574	Zwak positief	14	10 - 13 - 14(12)	14	IU/ml
	Sterk positief	1	14		
Roche - Tina Quant RF II	Zwak positief	1	14	14	IU/ml
Siemens Healthineers - Atellica CH RF	Zwak positief	18	14(16) -15 - 16	14	IU/ml
	Negatief	2	15.9 - 40		
Siemens Healthineers - Dimension Vista RF	Zwak positief	1	15	15	IU/ml
Siemens Healthineers - N Latex RF	Zwak positief	3	15 - 15.9(2)	15.9	IU/ml
	Negatief	2	24.9 - 40		
The Binding Site - RF Optilite	Zwak positief	3	10 - 12.5 - 14	10	IU/ml
ThermoScientific/Phadia - EliA RF IgM	Sterk positief	1	5.0	<3.5neg/>5.0 pos	IU/ml

Tabel 4: Aantal Z- en U-citaties voor de methoden met ≥ 6 deelnemers.

METHODE	N $ Z \geq 3$	N $U \geq d (=15\%)$
Siemens Healthineers - Atellica CH RF	1	0
Roche - RFII - 20764574	2	0

Resultaten anti-CCP

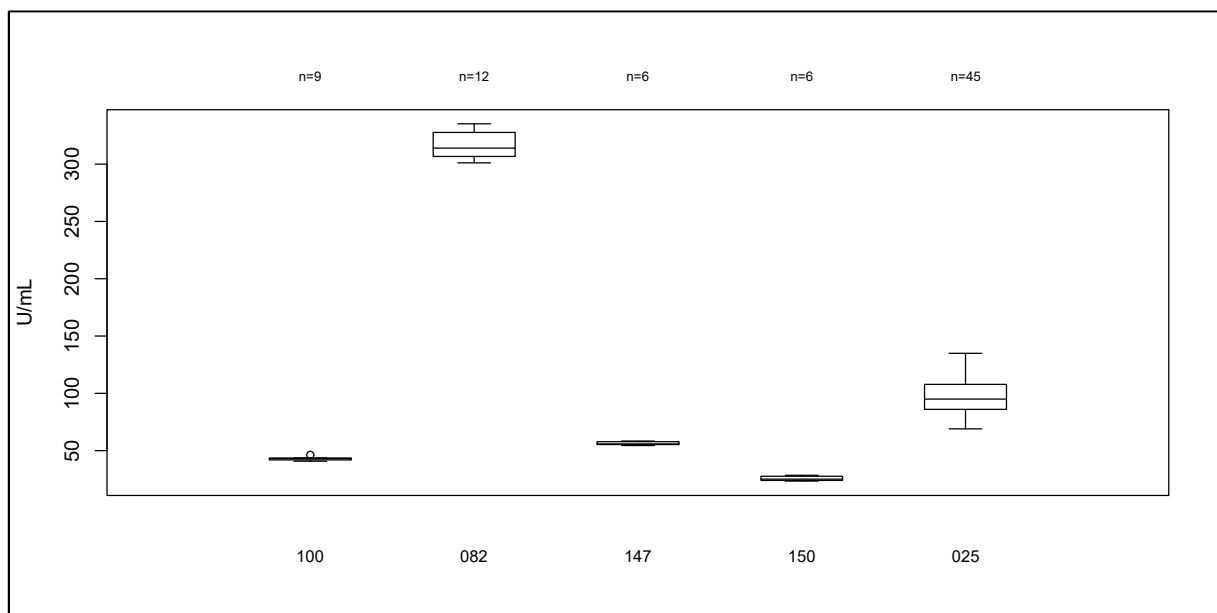
94 laboratoria (81.7%) hebben een anti-CCP bepaling uitgevoerd. Alle laboratoria gebruikten slechts één methode. Van de 21 deelnemers die geen anti-CCP analyse hebben uitgevoerd, gaven 18 aan deze in routine uit te sturen naar een extern laboratorium.

Tabel 5: Individuele resultaten voor de bepaling van de anti-CCP antistoffen. De resultaten werden enkel statistisch verwerkt voor de methoden met ≥ 6 deelnemers.

METHODE	RESULTATEN (U/ml) (Aantal resultaten >1)	M (U/ml)	SD (U/ml)	CV (%)	N
Abbott - Architect/Alinity Anti-CCP	41 - 41.645 - 42 - 42.6 - 43.2 - 43.5192 - 43.6 - 43.76 - 46.3	43.2	1.2	2.7	9
DiaSorin - Anti-CCP ^a	8.8				1
Diesse Diagnostica - Anti-CCP ^b	70.8				1
EUROIMMUN - Anti-CCP ELISA (IgG) ^c	25 - 50.2				2
Inova Diagnostics - Quanta Flash CCP3	48.18 - 52.8 - 53.4 - 57.52 - 67.34				5
Inova Diagnostics - Quanta Lite CCP3 IgG ELISA ^d	163				1
Menarini Diagnostics - Zenit CCP ELISA ^e	3.35				1
Orgentec - anti-CCP hs	75.4				1
Roche - Elecsys Anti-CCP	301 - 306(2) - 307 - 312(2) - 316 - 320 - 326 - 329 - 335 - 363.2	314	15.6	5.0	12
Siemens Healthineers - Atellica IM Anti-CCP IgG	54.493 - 55.4 - 55.6 - 56.5 - 58 - 58.4	56.1	1.9	3.4	6
Siemens Healthineers - Immulite 2000 Anti-CCP IgG	23.5 - 24 - 25.3 - 25.4 - 27.7 - 28.6	25.4	2.7	10.8	6
Technogenetics (Menarini Diagnostics/IDS) - Zenit RA CCP/ISYS CCP ^b	48.9				1
ThermoScientific/Phadia - EliA CCP	69 - 71 - 78(2) - 80(2) - 81 - 81.1 - 83(3) - 86 - 87(2) - 88(2) - 92(2) - 92.8 - 93(2) - 94 - 95 - 97 - 99 - 100(2) - 102 - 103(2) - 105 - 106 - 107 - 108 - 109(2) - 110 - 113 - 114 - 116 - 121(2) - 125(2) - 135	95	16.3	17.2	45
	RESULTATEN (AU/ml) (Aantal resultaten >1)	M (AU/ml)	SD (AU/ml)	CV (%)	
Technogenetics (Menarini Diagnostics/IDS) - Zenit RA CCP/ISYS CCP	47.2				1
	RESULTATEN (RU/ml) (Aantal resultaten >1)	M (RU/ml)	SD (RU/ml)	CV (%)	
Technogenetics (Menarini Diagnostics/IDS) - Zenit RA CCP/ISYS CCP ^b	52.7				1

	RESULTATEN (CU) (Aantal resultaten >1)	M (CU)	SD (CU)	CV (%)	
Inova Diagnostics - Quanta Flash CCP3	222.2				1
Totaal aantal resultaten					94

^a Verkeerde methode: de correcte methode is DRG Diagnostics. ^b Verkeerde eenheden: de correcte eenheden voor deze methode zijn 'AU/ml'. ^c Verkeerde eenheden: de correcte eenheden voor deze methode zijn 'RU/ml'. ^d Verkeerde eenheden: de correcte eenheden voor deze methode zijn 'units'. ^e Verkeerde eenheden: de correcte eenheden voor deze methode zijn 'ratio'.



Figuur 2: Boxplot van de anti-CCP resultaten voor de methoden met ≥ 6 deelnemers

Volgende methoden worden weergegeven in de boxplot: Abbott - Architect/Alinity Anti-CCP (100), Roche - Elecsys Anti-CCP (082), Siemens Healthineers - Atellica IM Anti-CCP IgG (147), Siemens Healthineers - Immulite 2000 Anti-CCP IgG (150), ThermoScientific/Phadia - EliA CCP (025)

De afwijkende waarde is aangeduid met \circ . De afwijkende waarde 363.2 U/ml voor Roche - Elecsys Anti-CCP (082) werd niet opgenomen in de boxplot.

91 laboratoria (96.8%) beschouwden het staal **correct** als **sterk positief** voor anti-CCP antistoffen.

Drie deelnemers (3.2%) rapporteerden een zwak positief resultaat. Dit is te wijten aan een incorrecte toepassing van de ACR/EULAR 2010 RA classificatie criteria (zie bijlage) gebruikt voor de evaluatie van de EKE resultaten.

Methode	Waarde (U/ml)	Gebruikte cut-off	Interpretatie labo	Interpretatie EULAR
Siemens Healthineers - Atellica IM Anti-CCP IgG	55.4	5.0	Zwak positief	Sterk positief
Siemens Healthineers - Immulite 2000 Anti-CCP IgG	24.0	4.0	Zwak positief	Sterk positief
	25.3			

Eén laboratorium rapporteerde een negatief resultaat (DiaSorin - Anti-CCP -> DRG Diagnostics).

Ook voor de anti-CCP methoden blijven de gebruikte cut-off waarden uiteenlopend.

Tabel 6: Overzicht van de gebruikte cut-off waarden per methode

METHODE	Cut-off waarde laboratoria (Aantal laboratoria >1)	Cut-off waarde fabrikant	Eenheid
Abbott - Alinity Anti-CCP	5.0(8)	5.0	U/ml
Abbott - Architect Anti-CCP	3.0	5.0	U/ml
DiaSorin - Anti-CCP ^a	10.0	/	/
Diesse Diagnostica - Anti-CCP	/	<12neg/>18pos	AU/ml
EUROIMMUN - Anti-CCP ELISA (IgG)	5.0(2)	5.0	RU/ml
Inova Diagnostics - Quanta Flash CCP3	5.0 - 5.28 - 5.3(3)	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
Orgentec - anti-CCP hs	20.0	20.0	U/ml
Roche - Elecsys Anti-CCP	16.9 - 17.0(10) - 17.1	17.0	U/ml
Siemens Healthineers - Atellica IM Anti-CCP IgG	5.0(6)	5.0	U/ml
Siemens Healthineers - Immulite 2000 Anti-CCP IgG	4.0(5) - 10.0	4.0	U/ml
Technogenetics (Menarini Diagnostics/IDS) - Zenit RA CCP/ISYS CCP	5.0(3)	5.0	AU/ml
ThermoScientific/Phadia - EliA CCP	5.0 - 6.9 - 7.0(25) - 10.0(17) - 14.0	<7neg/>10pos	U/ml

^a Verkeerde methode: de correcte methode is DRG Diagnostics (cut-off 10 U/ml). /: niet gerapporteerd

Tabel 7: Aantal Z- en U-citaties voor de methoden met ≥ 6 deelnemers.

METHODE	N Z ≥ 3	N U ≥ d (=20%)
Roche - Elecsys Anti-CCP	1	0
ThermoScientific/Phadia - EliA CCP	0	9

BESPREKING VAN DE RESULTATEN & CONCLUSIE

88 deelnemende laboratoria (76.5%) voerden zowel een RF als een anti-CCP analyse uit. 83 (94.3%) rapporteerden een correct resultaat voor zowel de RF als de anti-CCP bepaling. Van de vijf afwijkende resultaten, zijn er vier (1 RF en 3 anti-CCP) die te wijten zijn aan een incorrecte toepassing van de ACR/EULAR 2010 RA classificatie criteria (zie bijlage) gebruikt voor de evaluatie van de EKE resultaten. 21 laboratoria (18.3%) voerden enkel een RF bepaling uit en rapporteerden allen een correct resultaat. Van de zes laboratoria (5.22%) die enkel een anti-CCP analyse uitvoerden, rapporteerden vijf een correct resultaat.

Het foutieve negatieve resultaat voor anti-CCP werd bekomen met de DRG Diagnostics - anti-CCP ELISA methode (ingegeven door de deelnemer onder DiaSorin - Anti-CCP). Uit de voorbije EKE jaren blijkt dat deze methode zeer lage nominale waarden geeft tov andere methoden wat vaak ook leidt tot een afwijkende interpretatie. We raden de deelnemer aan de methode te herevalueren.

Tabel 8: Overzicht van de gerapporteerde RF en anti-CCP interpretaties

RF	Anti-CCP	N	%
Zwak positief	Sterk positief	61	53.0
Zwak positief	Zwak positief	3 ^a	2.6
Zwak positief	/	18	15.7
Negatief	Sterk positief	22	19.1
Negatief	/	3	2.6
Sterk positief	Sterk positief	2 ^b	1.7
/	Sterk positief	5	4.4
/	Negatief	1	0.9

^a Drie anti-CCP resultaten niet correct geklasseerd volgens EULAR. ^b Eén RF resultaat niet correct geklasseerd volgens EULAR en één resultaat limiet zwak/sterk positief. /: niet uitgevoerd. De gegevens weergegeven in het blauw worden beschouwd als foutief.

De boxplot, die de bekomen resultaten weergeeft voor de RF bepaling voor methoden met ≥ 6 deelnemers, toont aan dat de methoden wat betreft nominale waarden in dezelfde grootorde liggen. De spreiding van de RF resultaten varieert van 3.7% tot 4.7%.

Voor de anti-CCP analyse toont de boxplot dat de Roche methode, zoals steeds, een veel hogere nominale waarde geeft. De spreiding voor de verschillende anti-CCP methoden varieert van 2.7% tot 17.2%.

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 fabrikant (81.7% voor RF, 88.3% voor anti-CCP). Mogelijk is de geziene variatie te wijten aan het feit dat sommige deelnemers de door de fabrikant voorgeschreven cut-off hanteren terwijl anderen een in-house gevalideerde cut-off gebruiken. Dit is natuurlijk toegestaan, echter gezien dit een afwijking betreft van de toepassing van de assay, behoort dit volgens de IVDR reglementering tot een 'lab developed test', en moeten hiervoor de nodige validatieprocessen in acht genomen worden. Dit is uiteraard belangrijk gezien de rechtstreekse impact op interpretatie van laboratoriumresultaten en diagnosestelling van RA.

In de klinische praktijk is de diagnose van reumatoïde artritis (RA) gebaseerd op (i) de aanwezigheid van klinische symptomen van actieve gewrichtsontsteking (d.i. een gezwollen gewricht bij klinisch onderzoek, hetgeen wijst op synovitis), (ii) laboratoriumanalyses zoals acute fase eiwitten en autoantistoffen en (iii) beeldvorming, die de gewrichtsontsteking of -schade aantoont. Deze diagnose wordt soms ook beschreven als 'klinische RA'. Nadat een RA diagnose wordt gesteld, start de arts typisch met een DMARD (disease-modifying antirheumatic drug) als eerstelijns therapie.

Een strikt diagnostisch fenotype van RA bestaat er echter niet, evenmin als diagnostische RA criteria. Net als voor andere reumatische systeemziekten, zijn er voor RA wel classificatie criteria opgesteld, maar deze zijn fundamenteel verschillend van diagnostische criteria. Classificatie criteria zijn opgesteld om homogene patiëntpopulaties te verkrijgen voor de inclusie in klinische en wetenschappelijke studies. Dit in tegenstelling tot diagnostische criteria, die in de routine praktijk gehanteerd dienen te worden om de juiste diagnose te stellen bij een individuele patiënt en de geschikte therapie in te stellen.

Bij gebrek aan diagnostische criteria, wordt voor de evaluatie en bespreking van de RF/anti-CCP EKE resultaten gebruik gemaakt van de RA classificatie criteria. Ondanks het fundamenteel verschil tussen classificatie en diagnose, hebben ze naar antistof interpretatie gemeen dat de likelihood voor RA (diagnose) of de RA score (classificatie) stijgt met hogere titers aan RF en anti-CCP. Als laboratorium kan men wel reeds bijdragen tot de diagnosestelling van RA, door op het laboratorium rapport niet alleen het laboratoriumresultaat (en de referentiewaarde) voor RF en anti-CCP te vermelden, maar tevens de corresponderende LR. Meer informatie rond deze toepassing en het klinisch belang kan men o.a. vinden in (1, 2).

In deze diagnostische context is het tevens van 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.

In de toolkit applicatie worden, voor het uitvoeren van de statistieken, de methoden gegroepeerd per eenheid (cf Tabel 5 voor anti-CCP). De ‘globale’ statistieken, op het individuele rapport, worden 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-citaties, 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 en de eenheden zoals vermeld op de bijsluiters te gebruiken. De toolkit zal hiervoor ook verder aangepast worden waar nodig.

Methoden waarvoor de eenheden vaak verkeerd worden ingegeven:

METHODE	Correcte eenheden
Diesse Diagnostica - Anti-CCP	AU/ml
EUROIMMUN - Anti-CCP ELISA (IgG)	RU/ml
Inova Diagnostics - Quanta Lite CCP3 IgG ELISA	Units
Menarini Diagnostics - Zenit CCP ELISA	U/ml of ratio
Technogenetics (Menarini Diagnostics/IDS) - Zenit RA CCP/ISYS CCP	AU/ml

Referenties

(1) Bossuyt & Van Hoovels, 2024 Reporting Likelihood Ratio in Autoimmune Serology: Just a Theory or Feasible in Practice? *Clinical Chemistry*, Volume 70, Issue 3, March 2024, Pages 482–485, <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvad222>

(2) Van Hoovels *et al.*, 2022 Multicentre study to improve clinical interpretation of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein/peptide antibodies test results. *RMD Open* 2022; 8:e002099. DOI:10.1136/rmdopen-2021-002099

Bijlage:

ACR/EULAR 2010 classificatie criteria voor reumatoïde artritis

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

GEWRICHTSAANTASTING	SCORE
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
DUUR VAN DE SYMPTOMEN	
< 6 weken	0
≥ 6 weken	1
SEROLOGIE	
Reumafactor en anti-CCP negatief	0
Reumafactor en/of anti-CCP zwak positief ¹	2
Reumafactor en/of anti-CCP sterk positief ²	3
INFLAMMATIE	
CRP en sedimentatiesnelheid normaal	0
CRP of sedimentatiesnelheid verhoogd	1

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

²Sterk 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 2024.

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.