

Biochemici van de Katholieke Universiteit Nijmegen hebben een nieuwe reumatest ontwikkeld. De test geeft veel minder vals-positieve uitslagen dan de oude vertrouwde reumafactor. De test kan bijdragen aan de vroege diagnose van reumatoïde artritis.

Nieuwe reumatest geeft

Reumatoïde artritis (RA) treft in Nederland één op honderd mensen. Als gevolg van een ongewenste reactie, opgewekt door hun eigen immuunsysteem, raakt de slijmvliesbekleding in gewrichtsholten beschadigd. Er ontstaan ontstekingen die, afhankelijk van de duur en agressiviteit, het gewrichtskraakbeen en onderliggende bot aantasten. Daardoor hebben reumapatiënten pijn, gezwollen gewrichten en kunnen ze op den duur steeds minder goed bewegen. RA is nog niet te genezen. De therapie richt zich op symptoombestrijding, het zo goed mogelijk handhaven van functies en gewrichtsvervangende operaties. Wel is de afgelopen tien jaar de medicamenteuze behandeling verbeterd. Met een nieuwe generatie ontstekingsremmers, zoals anti-TNF en methotrexaat, zijn de ontstekingen beter onder controle te houden. Hoe eerder deze middelen worden ingezet, hoe langzamer de ziekte voortschrijdt en hoe

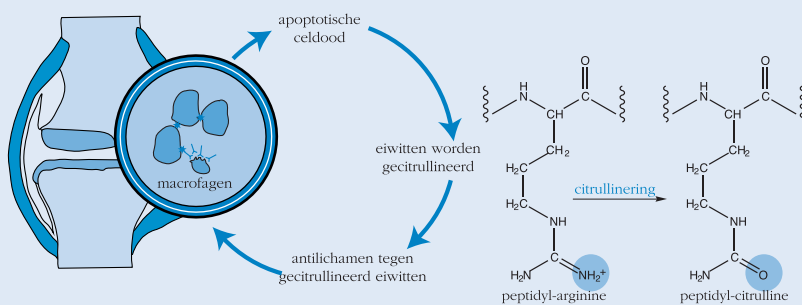
langer mensen met reuma zelfstandig kunnen functioneren.

Meer zekerheid
Een vroegtijdige diagnose van RA is daarom van groot belang. Ook is het nodig om RA te onderscheiden van andere gewrichtsklachten en -ziekten. Daarom hanteren reumatologen een aantal diagnostische criteria die samen moeten uitwijzen of iemand daadwerkelijk reumatoïde artritis heeft. Al zestig jaar draagt de 'reumafactor' bij aan het stellen van de diagnose RA. De test geldt als de Gouden standaard, maar kent veel beperkingen. Biochemicus prof. dr. Walther van Venrooij legt uit waarom. "Het grootste bezwaar is dat de reumafactor onvoldoende specifiek is: je meet antilichamen tegen immunoglobuline G, maar die zijn a-specifiek omdat ze bij allerlei ontstekingen worden aangemaakt. Bovendien heeft vijf procent van gezonde mensen en maar liefst vijftien procent van alle mensen boven de 75 een positieve reuma-

factor. Het klinisch beeld moet zo duidelijk op RA wijzen, dat gerichte medicatie verantwoord is."

De nieuwe test die de onderzoeksgroep van Van Venrooij heeft ontwikkeld, biedt meer zekerheid: een positieve uitslag wijst met 99 procent zekerheid op reuma. De test legt een specifieke stap bloot in de complexe keten van gebeurtenissen die RA tot gevolg heeft. Voor de ontwikkeling van RA is, behalve aanleg, een gebeurtenis van buitenaf nodig. "En dat kan van alles zijn," doceert Van Venrooij. "Het afweersysteem kan bijvoorbeeld de aanval op de eigen gewrichtscellen inzetten na een infectie of wellicht na een val op de knie." Bij zo'n incident gaan veel cellen dood. Ze gaan in apoptose, het biologisch zelfmoordmechanisme van cellen. Gewoonlijk ruimt het lichaam deze stervende cellen op zonder betrokkenheid van het immuunsysteem. Maar bij mensen met een bepaalde genetische en hormonale predispositie lukt dat onvoldoende: het immuun-

Auto-immunreactie



Vicieuze cirkel

Als cellen beschadigd zijn, moeten ze worden afgevoerd. Dat gebeurt via apoptose. Gewoonlijk ruimt het lichaam deze stervende cellen op zonder betrokkenheid van het immuunsysteem. Kenmerkend voor reumatoïde artritis is dat het immuunsysteem de stervende cellen wél 'ziet'. Hierbij spelen geactiveerde macrofagen een belangrijke rol. Als die sterven treedt een vrij zeldzame modificatie van eiwitten op; de zogenoemde citrullinerig. Dit is een vrij zeldzame modificatie van eiwitten. In de zijketen van het aminozuur arginine komt een zuurstofatoom op de plaats van de basische NH_2^+ -groep. Deze gecitrullineerde eiwitten worden als 'vreemd' herkend door het afweersysteem, dat daarop vervolgens weer reageert. De ontstekingsreactie raakt in een vicieuze cirkel.

meer zekerheid



Foto: UMC Nijmegen

Röntgenopnamen

Links: gezonde voet.
Rechts: gewrichten
zijn ernstig aange-
tast en de voet is
misvormd

systeem 'ziet' de stervende cellen wél en dat heeft een gewrichtsontsteking tot gevolg, met productie van specifieke antistoffen.

Bij de reumatische gewrichtsontstekingen spelen geactiveerde macrofagen een belangrijke rol. Als die sterven treedt een vrij zeldzame modificatie van eiwitten op; de zogenoemde citrullinerig (zie illustratie). Een kleine verandering met grote gevolgen, Van Venrooij: "Op zo'n gecitrullineerd eiwit (CP) wappert een soort vlaggetje dat het immuunsysteem te kennen geeft: ik ben vreemd, ruim mij op!" De immunologische ontstekingsreactie trekt nieuwe macrofagen aan, die geactiveerd worden en ook weer sterven. De ontstekingsreactie raakt in een vicieuze cirkel, die enigszins te doorbreken is met ontstekingsremmers zoals methotrexaat of anti-TNF.

Specifiek en gevoelig
In 1996 vonden de Nijmeegse biochemici in serum van RA-patiënten IgG-antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten. En daarmee was de basis voor een reumatest gelegd. Ze ontwikkelden een Elisa en slaagden er uiteindelijk in een eiwit te vinden (CCP, cyclisch citrullinated

peptide) waarop het vlaggetje zodanig 'uitsteekt' dat de test de antistoffen uit het serum van RA-patiënten feilloos herkent. Van Venrooij: "Vergelijk het maar met een boom die in een dal staat. Die is moeilijker te zien dan een boom die boven op een berg staat. In onze test staan de CCP's als een boom op een kale rots, dus zeer goed zichtbaar." De anti-CCP-test kwam in 2000 op de markt. Inmiddels is een tweede generatie ontwikkeld. "De specificiteit daarvan is met bijna honderd procent buitengewoon hoog voor een auto-immuunziekte," stelt Van Venrooij. "En wat betreft gevoeligheid doet de test niet meer onder voor de reumafactor: tachtig van de honderd patiënten met reuma haalt hij eruit." Een tweede voordeel is dat de test RA in veel gevallen al in een vroeg stadium aantoonbaar maakt, aldus Van Venrooij. Leidse reumatologen hebben in februari onderzoek gepubliceerd waaruit blijkt dat de anti-CCP-test een onafhankelijke en specifieke parameter is voor de vroege diagnose van RA. "In Zweden heeft men de test toegepast op bewaarde bloedproeven van mensen met reuma. Tien procent van de sera was tien jaar voor het optreden van de eerste klachten al positief en zeventig procent was positief op het moment dat de eerste klachten ontstonden. De test is tot slot kwantitatief, waardoor de hoogte van titers is te be-

palen. Het lijkt er op dat de titer een maat is voor de agressiviteit van de ziekte."

In de praktijk

In een aantal gespecialiseerde reumacentra in Nederland wordt de test al gebruikt, naast de reumafactor. De Nijmeegse hoogleraar reumatologie prof. dr. Piet van Riel ziet voordelen bij de beoordeling van de beginfase van reuma, wanneer bijvoorbeeld nog maar één gewricht is aangedaan. "Er kan dan ook sprake zijn van een virusinfectie of iets dat van voorbijgaande aard is. In dat soort gevallen kan de test helpen de diagnose met meer zekerheid te stellen." Ook zijn Rotterdamse collega prof. dr. Mieke Hazes meent dat de test juist bij vroege reuma een aanvulling is op bestaande diagnostische criteria.

Maar voorspellend onderzoek -zoeken naar antistoffen voordat er ziekteverschijnselen zijn- is volgens Van Riel nog een brug te ver. "In de reumatologische praktijk diagnoseer je niet een labafwijking, maar een ziektebeeld bij een patiënt. Zolang we niet weten hoe we reumatoïde artritis kunnen voorkomen, is voorspellend onderzoek niet zinvol. Want medicijnen hebben ook bijwerkingen: daarom behandelen we geen mensen die nog geen klachten hebben." ●

Angela Rijnen

Begin mei ontving Walther van Venrooij de Carol Nachman Award voor de ontwikkeling van de anti-CCP-test. Deze internationale prijs voor reumaonderzoek is ingesteld door een vermogend inwoner van de Duitse stad Wiesbaden, zelf een reumapatiënt. Het geldbedrag van 40.000 euro besteedt Van Venrooij aan onderzoek van zijn groep.

Onafhankelijke
en specifieke
reumamarker ontdekt