

Vroege opsporing reuma binnen handbereik

Reuma is een ziekte met talloze verschijningsvormen. Hoe vroeger reumatische aandoeningen worden gediagnosticeerd, des te beter dat is voor de patiënt. De weinig specifieke reumafactorbepaling was lange tijd de enige beschikbare bloedtest om de diagnose te ondersteunen. De ontdekking van specifieke reuma-antistoffen en een test om die aan te tonen in bloed bieden een veelbelovend alternatief.

'Reuma', noemen we het in de volksmond. Die benaming betreft niet één ziekte, maar een verzameling van meer dan honderdvijftig verschillende aandoeningen van het bewegingsapparaat met een andere oorzaak dan een blessure of een ongeval. Reumatische aandoeningen gaan gepaard met ontstekingsverschijnselen in botten, gewrichten, spieren en/of pezen (zie tabel). Vaak leiden ze tot ernstige chronische pijn, stijfheid en een verminderd bewegingsvermogen. Volgens recente cijfers van het Reumafonds heeft één op de tien Nederlanders last van reumatische klachten. Tot nu toe bestaan er nog geen geneesmiddelen die reuma daadwerkelijk kunnen genezen. Wel lukt het inmiddels om de progressie van veel reumatische aandoeningen in te dammen en de klachten binnen de perken te houden. Dit is mogelijk geworden dankzij een behandeling met ontstekingsremmende medicijnen, zoals *anti-Tumor Necrosis Factor* (anti-TNF). Een probleem blijft echter dat van de meeste vormen van reuma de precieze oorzaak nog onbekend is. Wel is duidelijk dat bij veel van de aandoeningen – zeker in het geval van 'ontstekingsreuma' zo-

als reumatoïde artritis en de ziekte van Bechterew – de oorzaak ligt in een op hol geslagen afweersysteem. Het gaat om een auto-immuunziekte, waarbij het afweersysteem zogeheten autoantistoffen aanmaakt tegen zichzelf, wat leidt tot ontstekingsreacties in weefsels. Waardoor het afweersysteem ontregeld raakt, is nog steeds niet bekend. Bij reumatoïde artritis lijken genen in het spel te zijn, terwijl ook andere factoren zeker een rol spelen. Vermoed wordt dat die genen *getriggerd* kunnen worden door virussen, bacteriën of hormonen.

Reumafactor

De diagnose van RA wordt meestal gesteld aan de hand van klinische criteria zoals ochtendstijfheid, gewrichtsschade, reumatische knobbels en erosies of ontkalking in hand- of polsgewricht. De reumafactor is tot nu toe de enige serologische marker voor reuma. Hierbij wordt in een zogeheten latexfixatietest het bloedmonster onderzocht op de aanwezigheid van bepaalde soorten eiwitten; het gaat om autoantistoffen, voornamelijk immunoglobulines van het type IgM. Hoewel de term 'reumafactor' anders doet vermoeden, is deze test niet specifiek voor RA.

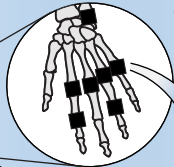
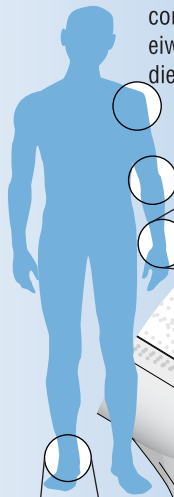
Op de eerste plaats is de autoantistof niet bij alle RA-patiënten aantoonbaar en worden slechts bij 30-70 procent van de RA-patiënten verhoogde hoeveelheden gevonden. Dit leidt dus tot een vergrote kans op vals-negatieve testuitslag. Aan de andere kant is de reumafactor ook verhoogd bij sommige infectie- en ontstekingsziekten die helemaal niets met reuma van doen hebben. Sterker nog, bij 1 tot 5 procent van alle *gezonde* mensen zitten er reumafactoren in het bloed. Dit percentage stijgt met de jaren: bij bijna 20 procent van de gezonde bejaarden komen de autoantistoffen voor. Daardoor pakt de test dus dikwijls vals-positief uit.

In combinatie met bovengenoemde klinische criteria kan de diagnose 'reuma' uiteindelijk toch vaak met zekerheid worden gesteld. Maar omdat die klinische factoren in een vroeg stadium van reuma veel minder evident zijn, wordt de aandoening vaak pas laat geconstateerd. Dat is onwenselijk omdat al vroeg in het ziekteproces onherstelbare gewrichtsbeschadiging optreedt. Hoe eerder met een behandeling kan worden gestart des te groter de kans om de gewrichtsontstekingen te remmen of te stoppen.

	aard	voorbeelden
Ontstekingsreuma	langdurige gewrichtsontstekingen	<ul style="list-style-type: none">• reumatoïde artritis• ziekte van Bechterew• systemische lupus erythematosus (SLE)
Slijtagereuma	degeneratie van gewrichtskraakbeen	<ul style="list-style-type: none">• osteoartritis (verzwakt kraakbeen)• spondylitis (aangetaste tussenwervelschijven / halswervels)
Weke-delenreuma	overbelasting van weefsel rond gewrichten	<ul style="list-style-type: none">• fibromyalgie (spieraandoening)• tendinitis (peesontsteking)

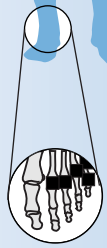
Nieuwe reumamarker blijkt krachtige voorspeller

Reumatoïde artritis is een auto-immuunziekte, waarbij een overactief afweersysteem leidt tot chronische gewrichtsontstekingen. In het bloed komen vaak verhoogde concentraties voor van een IgM-afweereiwit, ook wel reumafactor genoemd. Het eiwit is echter niet specifiek voor reuma. Nieuwe bloedtests tonen antistoffen aan die wél specifiek zijn voor reuma.

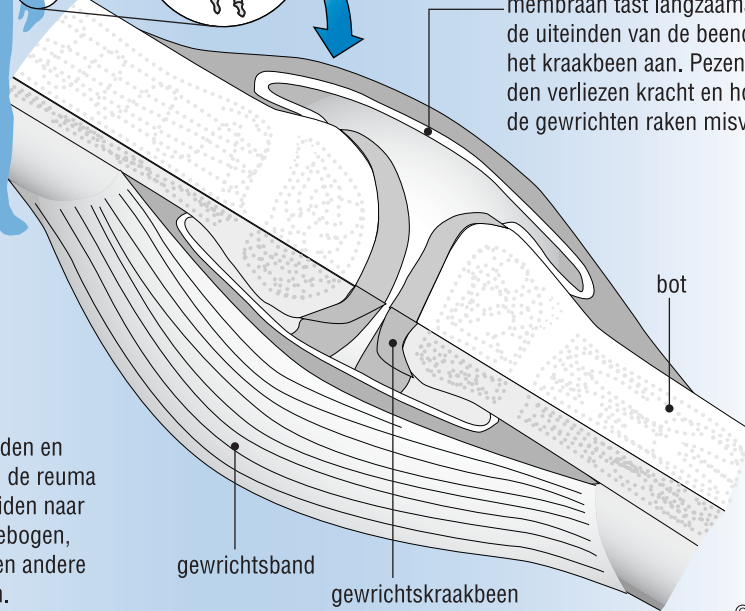


Gewoonlijk manifesteert de ziekte zich het eerst in kleinere gewrichten in vingers, pols en tenen.

Een ontsteking van de synoviale membraan tast langzaam ook de uiteinden van de beenderen en het kraakbeen aan. Pezen en banden verliezen kracht en houvast en de gewrichten raken misvormd.



Vanuit handen en voeten kan de reuma zich uitbreiden naar polsen, ellebogen, schouder en andere gewrichten.



© MU 2003

het Jan van Breemen Instituut in Amsterdam (hét reuma-onderzoekscentrum van Nederland) kwam naar voren dat de tweede generatie anti-CCP test een hoge nauwkeurigheid en een grote voorspellende waarde heeft, ook bij patiënten met vroege reumatoïde artritis én bij patiënten die negatief reageerden op de reumafactor-test. Bakkeren: "Ik verwacht dat de reumafactor-test in de toekomst steeds meer terrein zal gaan verliezen op deze nieuwe reumatest. Helemaal verdwijnen zal de reumafactor echter niet, omdat hij bruikbaar blijft wanneer je patiënten wilt screenen op een auto-immuunziekte, dus voordat je weet of het om reuma gaat."

Veelbelovend alternatief

Al zo'n veertig jaar geleden is men begonnen met de ontwikkeling van verbeterde reumatests. Dat leidde tot methoden om de zogeheten *anti-perinucleaire factor* (APF) te bepalen of *anti-keratine antistoffen* (AKA) te meten. Beide tests zijn weliswaar specifiek, maar helaas niet bijzonder sensitief voor reumatoïde artritis. Ook zijn de tests (immunofluorescentie) behoorlijk bewerkt en brede toepassing in het lab hebben ze niet gevonden. Veel betere perspectieven zijn er voor een recenter alternatief, de aan de KU Nijmegen ontwikkelde test die is gebaseerd op het aantonen van antistoffen tegen zogeheten *cyclisch gecitrullineerde peptiden* (CCP). De Nijmeegse onderzoekers vonden in het serum van

RA-patiënten IgG-antistoffen tegen deze CCPs (zie ook *Diagned* juli 2002, pag 8-9). Op grond daarvan ontwikkelden ze een bloedtest, waarbij in een ELISA de antistoffen tegen CCPs worden aangetoond. Sinds kort is een tweede generatie beschikbaar. "Het belang van deze test voor de diagnostiek is bijzonder groot," aldus dr. D. Bakkeren, klinisch chemicus van het Máxima Medisch Centrum te Eindhoven. "De tweede generatie van de anti-CCP-test heeft een specificiteit van bijna honderd procent. Bijkomend voordeel is dat reumatoïde artritis met deze test al in heel vroeg stadium is op te sporen. De reumafactor-test geeft dan te vaak een vals-negatieve uitkomst. Bovendien blijkt de nieuwe test een grote prognostische waarde te hebben om bij reumapatiënten de ernst van 'gewrichtserosie' te voorspellen." Op dit moment is de reumafactor nog de serologische standaard, maar het lijkt slechts een kwestie van tijd voordat deze test definitief is ingehaald. Uit een recente vergelijkende studie van het CLB en

Ontwikkelingen

Voor patiënten bij wie geen reumafactoren in het bloed worden aangetroffen, is ook nog een andere test voorhanden. Het betreft een screening op *weefselantigenen* waarvan bekend is dat ze samenhangen met verschillende reumatische aandoeningen. Weefselantigenen (HLA's) komen voor in het celmembraan van kernhoudende cellen en van bloedplaatjes. Er bestaat een aantal verschillende varianten HLA en afhankelijk van de variant behoort iemand tot een bepaalde weefselgroep. Net zoals iemand ook tot een bepaalde bloedgroep behoort. Het blijkt dat het weefselantigen HLA-B27 voorkomt bij ruim 90 procent van de mensen die lijden aan de ziekte van Bechterew. Via een test op de aanwezigheid van HLA-B27 kan daardoor een goede prognose worden gegeven voor het verloop van deze aandoening. ●

Arthur van Zuylen

Met dank aan dr. D. Bakkeren, klinisch chemicus van het Máxima Medisch Centrum te Eindhoven.

Specificiteit bijna 100 procent met tweede generatie anti-CCP