

Johan Rönnelid, med dr, överläkare, enheten för klinisk immunologi, klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Uppsala universitet/Akademiska sjukhuset (johan.ronnellid@klinimm.uu.se)

Lars Klareskog, professor, överläkare, enheten för reumatologi, reumatologiska kliniken, Karolinska institutet/Karolinska Universitetssjukhuset Solna (lars.klareskog@medks.ki.se)

Thomas Skogh, professor, överläkare, institutionen för klinisk medicin, reumatologiska kliniken, Örebro universitet/Universitetssjukhuset i Örebro (thomas.skogh@orebroll.se)

Björn Svensson, docent, f d överläkare, reumatologsektionen, medicinkliniken, Helsingborgs lasarett (bjoern.svensson@swipnet.se)

Antikroppar mot citrullinerade proteiner – genombrott i reumatologisk diagnostik

Reumatoid artrit (RA) förekommer hos 0,5–1 procent av den vuxna befolkningen och drabbar i Sverige årligen ca 25 personer/100 000 invånare. Totalt är RA ungefär dubbelt så vanlig hos kvinnor som hos män. I unga år är RA en kvinnodominerad sjukdom, men könsskillnaden beträffande incidens minskar med stigande ålder. Risken att drabbas av RA påverkas av både multipla genetiska faktorer och miljöfaktorer. Det mest kända genetiska sambandet gäller »shared epitope« (SE), ett antal allela gener i HLA-DRB1-lokus som kodar för samma eller likartad aminosyrasekvens i en del av HLA-molekylen. Förekomst av SE har koppling till risken att drabbas av RA men är framför allt associerad till sjukdomens svårighetsgrad och förlopp. Beträffande miljöfaktorer finns många studier som pekar på ett samband mellan rökning och seropositiv RA.

Histologiskt karakteriseras RA av en tumörliknande tillväxt av ledhinnan med överväxt på ledbrosk och ben (pannusbildning), nybildning av blodkärl och infiltration av leukocyter i ledhinna och ledhåla. Den okontrollerade ledhinnetillväxten tycks betingas både av ökad produktion av tillväxtfaktorer och proinflammatoriska mediatorer och av defekt reglerad programmerad celledöd (apoptos). Nedbrytningen av brosk och ben startar tidigt i anslutning till pannus.

I typiska fall debuterar RA smygande med symmetrisk svullnad och smärta/ömheter i småleder (fingrar, tår), handleder, axlar, knän och fotleder. Sjukdomen medför en lång rad konsekvenser i form av fysisk funktionsnedsättning, trötthet, nedsatt arbetsförmåga, minskad livskvalitet och höga kostnader för såväl patienten som samhället. Sjukdomsförloppet vid RA kan inte förutsägas i det individuella fallet. Vissa patienter har en aggressivt förlöpande destruktiv sjukdom, som inte svarar på gängse bromsmedicinering (»disease-modifying anti-rheumatic drugs« eller DMARD), medan andra svarar utmärkt, och i några fall kan sjukdomen till och med gå i spontan remission. Eftersom en gammaldags försiktig behandlingsstrategi i flertalet fall inte kan förhindra utveckling av kronisk leddskada och eftersom vi inte med säkerhet kan selektera fallen med godartat spontanförlopp rekommenderas numera tidigt insatt potent farmakoterapi till alla patienter med nydebuterad RA.

Den amerikanska reumatologföreningens (ACR) klassifikationskriterier från 1987 ([1]; Fakta 1) har i praktiken också

Sammanfattat



Antikroppar mot citrullinerade proteiner (anti-CP) är en nyligen beskriven grupp autoantikroppar med mycket hög diagnostisk specificitet för reumatoid artrit (RA).

De senast utvecklade anti-CP-testen har en diagnostisk sensitivitet för RA som gör dem jämförbara med traditionella test för reumatoid faktor.

Introduktionen av anti-CP är ett viktigt tillskott till reumatologisk laboratoriediagnostik tack vare testens betydligt högre specificitet och prediktiva värde.

Vid utredning av misstänkt RA inom primärvården rekommenderar vi att analys av anti-CP ersätter reumatoid faktor som förstahandstest.

kommit att fungera som diagnostiska kriterier för RA. Vid nydebuterad sjukdom är dock ACR-kriterierna okänsliga. Många fall av odifferentierad artrit som inte uppfyller ACR-kriterierna för RA har ett aggressivt förlopp med snabbt uppträdande leddskada och försämrad funktion. Att enbart luta sig mot dagens RA-kriterier medför risk för sen diagnos och försenad behandlingsstart med adekvat terapi. Här finns ett behov av nya metoder för att tidigt kunna diagnostisera både de patienter som uppfyller RA-kriterierna och de patienter som inte formellt uppfyller RA-kriterierna men som ändå har dålig prognos och därför behöver tidig antireumatisk terapi.

Reumatoid faktor (RF) och andra autoantikroppar

Påvisande av autoantikroppar är viktigt vid diagnostik av RA och andra autoimmuna sjukdomar. Samtidigt förekommer överanvändning av sådana analyser. Många gånger begärs för säkerhets skull analys av en lång rad olika autoantikroppar som »reumatologisk screening«. Den diagnostiska specificiteten är dock begränsad för många autoantikropsanaly-

II Fakta 1

Klassifikationskriterier för reumatoid artrit

Minst fyra av följande sju kriterier ska vara uppfyllda, och symtomen ska ha debuterat minst sex veckor innan diagnosen ställs.

1. Morgonstelhet >1 timme.
2. Artrit i minst tre (av 18 definierade) ledområden.
3. Artrit i hand (metakarpofalangealleder, proximala interfalangealleder) eller handled.
4. Symmetrisk artrit.
5. Subkutana reumatiska noduli.
6. Positivt RF-test (med metod som ger positivt resultat hos ≤5 procent av en frisk kontrollgrupp).
7. Typiska röntgenförändringar (usurer eller periartikulär urkalkning).

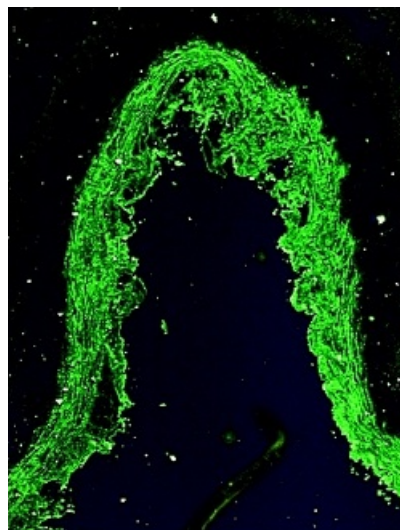
Enligt amerikanska reumatologföreningen, ACR [1].

ser, vilket vid sådan användning leder till ett stort antal falskt positiva analys svar med påföljande onödig vidareutredning/vidareremittering och omotiverat höga kostnader. Detta är särskilt påtagligt vid analys av reumatoid faktor (RF). RF påvisas inte bara hos 65–80 procent av alla RA-patienter. Även andra inflammatoriska reumatiska sjukdomar som Sjögrens syndrom, SLE och kryoglobulinemi, flera infektionssjukdomar och upp till 5 procent bland friska är RF-positiva. Bland oselekerade primärvårdspatienter, där flertalet inte har RA, blir det positiva prediktiva värdet av påvisad RF således mycket lågt. Detta problem hanteras bäst med adekvat klinisk diagnostik, eftersom korrekt patientselektion för provtagning är det bästa sättet att höja RF-analysens positiva prediktiva värde. Fortfarande är den kliniska diagnostiken viktigast för att fastställa RA eller annan behandlingskrävande artrit. Samtidigt finns det behov av laboratoriediagnostik med högre diagnostisk specificitet än RF.

Antikroppar mot citrullinerade proteiner (anti-CP)

År 1964 rapporterades att s k antiperinukleär faktor (APNF), dvs autoantikroppar riktade mot antigener i exfolierade epitelceller från buckal slemhinna, var en högspecifik serologisk markör för RA [2]. 15 år senare beskrevs s k antikeratinantikroppar (AKA) (Figur 1) som ett mer specifikt men mindre sensitivt test för RA än RF [3]. Varken APNF eller AKA har fått någon större praktisk användning i klinisk rutin. År 1993 påvisade Guy Serre och medarbetare i Toulouse att AKA reagerade med proteinet filaggrin [4]; senare visades detta gälla även för APNF. Walter van Venrooij och medarbetare i Nijmegen visade 1998 att APNF och AKA reagerar med epitoper som utgörs av citrullininnehållande peptider [5].

Två år senare presenterade samma grupp ett ELISA-baserat test för att påvisa antikroppar mot en syntetisk cyklisk citrullinerad peptid (CCP) med 98 procents specificitet för RA. Intressant nog gällde denna höga specificitet inte bara när patienterna jämfördes med friska kontroller utan också när de jämfördes med kontrollserum från patienter med andra reumatiska sjukdomar och olika infektioner [6]. Man jämförde alltså RA-patienter med patientgrupper som ingår i oselekerade primärvårdspopulationer där RA kan misstänkas. I denna situation hade anti-CCP betydligt bättre specificitet än RF, den laboratorieundersökning som dithills varit i stort sett



Figur 1. Påvisande av antikeratinantikroppar med indirekt immunfluorescens på vävnadssnitt av råttmatstrupe (serumspädning 1:10). Bilden visar den typiska skiktade färgningen av hornlagret innerst i matstrupen.

Tabell I. Samvariation mellan förekomst av reumatoid faktor, RF, (agglutinationsteknik) och antikroppar mot citrullinpeptid (CCP2-test) bland 337 patienter med tidig RA. Siffror framför parentes anger antal patienter, siffror inom parentes anger procent av samtliga patienter.

	Anti-CCP-negativa	Anti-CCP-positiva	Totalt
RF-negativa	125 (34 procent)	19 (6 procent)	144 (39 procent)
RF-positiva	42 (11 procent)	187 (50 procent)	229 (61 procent)
Totalt	167 (45 procent)	206 (55 procent)	373 (100 procent)

allenarådande. Citrullinerade proteiner uppkommer genom en kalciumberoende enzymatisk konvertering av aminosyran arginin. Enligt en nyligen framförd hypotes sker citrullineringen intracellulärt i döende (apoptotiska) celler under inverkan av peptidylarginindeiminaser (PAD) [7].

Då det föreligger en språkförbistring med flera jämförbara metoder med olika namn föreslår vi beteckningen anti-CP som ett samlingsnamn för alla analysmetoder där antikroppsförekomst mot någon form av citrullinerade peptider eller proteiner undersöks utifrån en klinisk RA-frågeställning.

Patofysiologisk betydelse

Citrullinerat fibrin och citrullinerat vimentin i apoptotiska makrofager [7] kan vara viktiga måltavlor för ett immun svar hos patienter med synovit. Citrullinerade epitoper exponeras i synovialvävnad hos RA-patienter [8] och kan därför tänkas utlösa en autoimmun reaktion. Också vid andra artritformer har citrullinerade proteiner påvisats i leder. Hos möss med kollageninducerad artrit kan citrullinerade proteiner påvisas i synovialvävnad, utan förekomst av immun svar mot citrullinerade peptider. Hos musstammar med defekt reglerad B-cellsapoptos har immunisering mot citrullinerade proteiner påvisats, och hos möss som gjorts transgena för HLA-DRB1/SE har man visat att T-celler aktiveras till immun svar i kontakten med citrullinerade peptider [9].

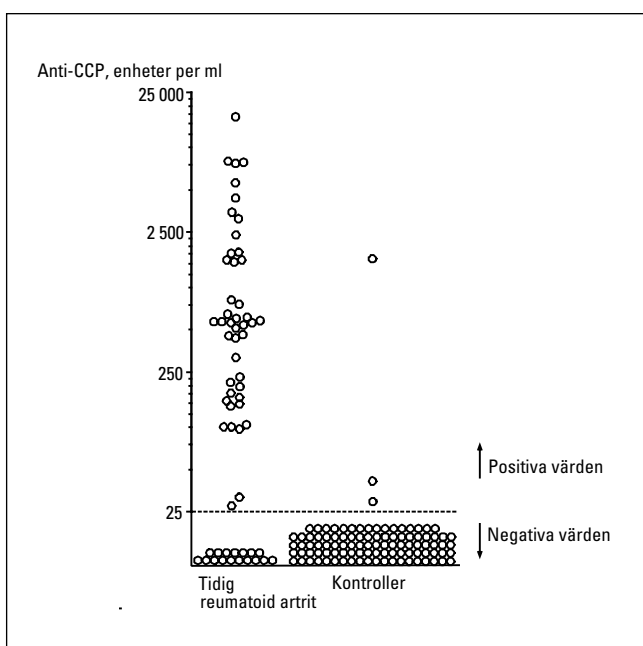
Diagnostiskt och prognostiskt värde

Flera färskaste studier har bekräftat att anti-CP har mycket hög diagnostisk specificitet för RA. De senaste lanserade metoderna för bestämning av antikroppar mot citrullinerade peptider (anti-CCP2) och mot citrullinerat filaggrin har ungefär samma sensitivitet som traditionella RF-test och en specificitet på 96–98 procent [10, 11].

I en finsk analys av serum insamlade från friska personer 1973–1977 visades att förekomst av anti-filaggrin predicerade insjuknande i RF-positiv RA före utgången av 1989 med

Tabell II. Skillnad i kliniska variabler mellan anti-CCP2-positiva och -negativa patienter med tidig RA (<12 månaders sjukdomsduration vid inklusion) under fem års uppföljning. Av 279 inkluderade patienter var 161 anti-CCP-positiva och 118 anti-CCP-negativa vid inklusion i studien. I samtliga jämförelser med signifikanta skillnader uppvisade gruppen med anti-CCP2 det sämre resultatet. Jämförelsen är gjord med Mann-Whitneys U-test. VAS (visuell analog skala) är en standardiserad metod där patienterna skattar subjektiva variabler. DAS 28 (disease activity score, inkluderande 28 leder) är en metod för att gradera sjukdomsaktivitet och HAQ (health assessment questionnaire) ett sätt att bedöma funktionsgrad med hjälp av ett frågeformulär. NS= icke signifikant. *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001.

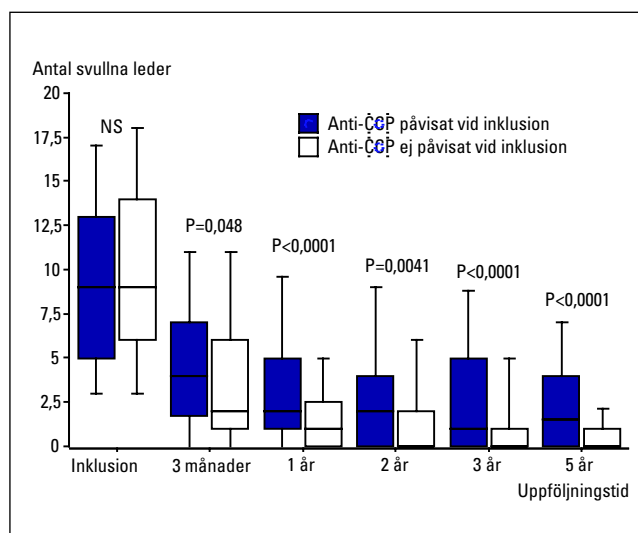
	Inklusion	3 månader	1 år	2 år	3 år	5 år
C-reaktivt protein (CRP)	NS	NS	NS	NS	*	*
SR	NS	**	**	*	**	NS
VAS-smärta	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Global VAS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
HAQ	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Läkares bedömning av sjukdomsaktivitet	NS	**	**	**	***	***
Antal svullna leder	NS	*	***	**	***	***
Antal ömma leder	NS	NS	NS	NS	**	*
DAS 28	NS	NS	*	*	*	*
Förändring av DAS (jämfört med inklusion)	–	NS	NS	*	*	**



Figur 2. Undersökning av anti-CP (mätt som anti-CCP2) hos 61 RA-patienter vid diagnos och hos 99 friska kontroller. Patienterna har därefter följts under fem år, och de som utvecklat andra leddiagnoser har exkluderats.

en oddskvot (OR) på 5,4; 95 procents konfidensintervall (CI) 2,2–13. Solbritt Rantapää-Dahlqvist och medarbetare [12] fann att anti-CCP kan förekomma långt före RA-debut och att ett positivt test är en mycket stark prediktor för utveckling av RA (positivt test <1,5 år före diagnos: OR 31,4; CI 7,2–136,4; $\geq 1,5$ år före diagnos: OR 29,6; CI 6,7–129,3). Hos de anti-CCP-positiva patienter som hade någon av HLA-typerna inom HLA-DRB1/SE förstärktes det prediktiva värdet av anti-CCP till OR 67 (CI 8–539) [13]! Även vid tidiga ospecificerade artrit, som (ännu) inte uppfyllde ACR-kriterierna, predicerade anti-CCP utveckling av RA [14, 15].

En svensk populationsbaserad incidensstudie bekräftade att anti-CCP med hög specificitet (>96 procent) också differentierar mellan RA och andra artritformer [16], och i den svenska TIRA-kohorten visades att andelen anti-CCP-positiva patienter ökade med antalet uppfyllda ACR-kriterier [17]. En beräkningsmodell med anti-CCP som en av flera oberoende variabler har presenterats för att förutsäga sjukdomsutveckling. Med denna kan man beräkna vilka patienter som



Figur 3. Prognostisk betydelse för anti-CP (mätt som anti-CCP2) avseende antal svullna leder vid olika tidpunkter bland 279 patienter med tidig RA följda under upp till fem år. Grupperna är jämförda med Mann-Whitneys U-test.

har störst risk att utveckla självbegränsande artrit, bestående icke-erosiv artrit eller bestående erosiv artrit [18].

Figur 2 visar resultatet av anti-CCP-analys i 61 prov tagna från patienter vid Karolinska Universitetssjukhuset i samband med diagnos av nydebuterad RA och från 99 friska kontroller. Här hade testet en sensitivitet på 72 procent. Förekomsten av anti-CCP förefaller vara stabil, och bara ett fåtal patienter ändrar sin fenotyp under åren efter diagnosen [17]. I en undersökning från Karolinska Universitetssjukhuset följdes 279 patienter med tidig RA (sjukdomsduration <12 månader vid inklusion) under fem år med totalt 1 068 provtagningar. Här var 58 procent anti-CCP-positiva vid inklusionstillfället, och bara två (1,7 procent) av de initialt anti-CCP-negativa blev under uppföljningstiden positiva medan åtta (5 procent) av de initialt anti-CCP-positiva vid något tillfälle blev seronegativa. Vi fann inget samband mellan dessa förändringar och sjukdomsmått eller förändrad sjukdomsaktivitet.

Det finns en stark, men inte fullständig, överlappning mellan förekomst av anti-CP och RF. Detta exemplifieras i Tabell I med data från en kohort av 373 patienter ur BARFOT, en långtids observationsstudie av nydebuterad RA i södra Sverige. Även om majoriteten av patienterna har eller saknar båda antikropparna har flera oberoende undersökningar påvi-

sat patientgrupper som uppvisar förekomst av antingen RF eller anti-CP, vardera gruppen omfattande 5–15 procent av samtliga undersökta RA-patienter. Trots att serumnivåer av anti-CCP inte förefaller korrelera med sjukdomsaktivitet, korrelerar förekomst av anti-CCP vid sjukdomsdebut med ett aggressivare sjukdomsförlopp och med framtida leddestruktion [11, 15, 17, 19–22]. I den longitudinella undersökningen av 279 patienter i Stockholm hade gruppen anti-CCP-positiva patienter tecken på högre sjukdomsaktivitet över tid än gruppen som saknade denna antikropp trots att grupperna från början inte skildes åt (Tabell II; Figur 3; manuskript under utarbetande). I den ovan nämnda BARFOT-studien fann man att förekomst i serum av anti-CCP2 inom ett år efter sjukdomsdebuten var en betydande oberoende prediktor för progress av leddestruktion, mätt med s k Larsen-score, efter två års observation [22].

Anti-CP eller RF?

Bör analys av anti-CP ersätta eller komplettera RF? Något entydigt svar finns inte, vilket delvis beror på i vilket sammanhang analyserna är aktuella [15, 23]. I tillägg till de existerande kommersiella anti-CCP-testen (där samtliga utnyttjar ett och samma patenterade antigen) kan vi förvänta oss fler motsvarande metoder för rutinbruk. RF-analys är jämförelsevis billig och kan också etableras med egna metoder på laboratoriet.

Enligt vår mening har anti-CP-analys ett mervärde framför RF för RA-diagnostik i såväl primärvården som specialistvården. Metoderna har jämförbar sensitivitet, men tack vare sin betydligt högre diagnostiska specificitet och sitt därmed betydligt högre positiva prediktiva värde föreslår vi att anti-CP ska ersätta RF vid misstanke om RA i primärvården. Inom specialistreumatologin bör dock anti-CP kompletteras med RF-bestämning av flera skäl, t ex med hänvisning till de rådande ACR-kriterierna där RF ingår. Även om dessa kriterier i framtiden skulle modifieras är det mycket viktigt att RF fortfarande analyseras; detta för att kunna jämföra framtida uppföljningar av RA med historiska material.

Konklusion

Introduktionen av anti-CP är ett mycket värdefullt tillskott till reumatologisk diagnostik. Analys av anti-CP bör ersätta användningen av RF som förstahandsanalys vid utredning av misstänkt RA. Om sjukhistoria och klinisk ledundersökning inger misstanke om RA bör den preliminära utredningen inför remiss till reumatolog inkludera analys av anti-CP.

Konsekvensen av att ersätta RF-analys med anti-CP-analys, enligt detta förslag, förväntas ge bättre precision i diagnostiken av RA. Därmed fokuserar såväl primärvård som specialistvård på adekvat omhändertagande av de patienter som löper störst risk för behandlingskrävande inflammatorisk ledsjukdom.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Arnett FC, Edworthy SM, Block DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
4. Simon M, Girbal E, Sebbag M, Gomes-Daudrix V, Vincent C, Salama G, et al. The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called »antikern antibodies«, autoantibodies specific for rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1993;92:1387–93.
5. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273–81.
6. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155–63.

7. Vossenaar ER, Radstake TR, van der Heijden A, van Mansum MA, Dieteren C, de Rooij DJ, et al. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. *Ann Rheum Dis* 2004;63:373-81.
8. Baeten D, Peene I, Union A, Meheus L, Sebbag M, Serre G, et al. Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid arthritis synovium: relevance to antifilaggrin autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2001;44:2255-62.
10. van Venrooij WJ, van de Putte LB, van den Hoogen FH. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in early rheumatoid arthritis: comment on the editorial by Scott. *Arthritis Rheum* 2003;48:857. [Author reply 857-8.]
11. Vittecoq O, Incauragarat B, Jouen-Beades F, Legoedec J, Letourneur O, Rolland D, et al. Autoantibodies recognizing citrullinated rat filaggrin in an ELISA using citrullinated and non-citrullinated recombinant proteins as antigens are highly diagnostic for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2004;135:173-80.
12. Rantapää-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;48:2741-9.
13. Berglin E, Padyukov L, Sundin U, Hallmans G, Stenlund H, van Venrooij WJ, et al. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R303-8.
14. Jansen AL, van der Horst-Bruinsma I, van Schaardenburg D, van de Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:2074-6.
15. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004;50:709-15.
16. Söderlin MK, Kastbom A, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Strandberg G, Skogh T. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) and levels of cartilage matrix protein (COMP) in very early arthritis: relation to diagnosis and disease activity. *Scand J Rheumatol* 2004;33:185-8.
17. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during three years in early rheumatoid arthritis (the TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004;63:1085-9.
18. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-65.
19. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1831-5.
20. Forslind K, Vincent C, Serre G, Svensson B. Antifilaggrin antibodies in early rheumatoid arthritis may predict radiological progression. *Scand J Rheumatol* 2001;30:221-4.
21. Vincent C, Nogueira L, Sebbag M, Chapuy-Regaud S, Arnaud M, Letourneur O, et al. Detection of antibodies to deiminated recombinant rat filaggrin by enzyme-linked immunosorbent assay: a highly effective test for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2051-8.
22. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B. Prediction of radiological outcome in early RA in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004;63:1090-5.
23. Scott DL. The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria. *Arthritis Rheum* 2002;46:286-90.



Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Antibodies directed against citrullinated proteins (anti-CP) constitute a newly defined group of autoantibodies with very high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis (RA). The most recently developed assays have a sensitivity comparable to that of traditional tests for Rheumatoid Factor (RF). Due to its considerably higher specificity, the authors recommend that anti-CP antibody analysis should replace the RF test in primary healthcare when investigating cases of clinically suspect RA.

Johan Rönnelid, Lars Klareskog, Thomas Skogh, Björn Svensson
 Correspondence: Johan Rönnelid, Avd för klinisk immunologi, Rudbecklaboratoriet C5, SE-751 85 Uppsala, Sweden (johan.ronnelid@klinimm.uu.se)