

## De diagnostische accuratesse van de anticitrullinebepaling voor het vaststellen van reumatoïde artritis door de huisarts

A.K.Boer, H.H.Weekamp, C.P.van der Lugt, M.A.F.J.van de Laar en G.van der Sluijs Veer

Zie ook het artikel op bl. 69.

**Doel.** Vaststellen of het meten van antistoffen tegen citrulline toegevoegde waarde heeft bij het stellen van de diagnose 'reumatoïde artritis' ('RA') in de huisartsenpraktijk.

**Opzet.** Retrospectief.

**Methoden.** Gedurende een halfjaar (mei-december 2004) werden alle sera die naar het laboratorium waren ingezonden voor een reumafactorbepaling (RF-IgM) ook onderzocht op de aanwezigheid van antistoffen die binden aan gecitrullineerd fibrinogeen (anticitrulline). Met behulp van deze zelf ontwikkelde test werden in totaal 691 sera van huisartspatiënten gemeten. Om de classificerende diagnose van deze personen te achterhalen, werden de huisartsen benaderd om informatie te verstrekken over hun patiënten met betrekking tot de criteria van het American College of Rheumatology. De respons was 97,6%. Indien de patiënt de afgelopen twee jaar (december 2004-december 2006) werd verwezen naar een reumatoloog, was diens diagnose echter meegenomen in de analyse.

**Resultaten.** In totaal kon de classificerende diagnose 'RA' bij 28 huisartspatiënten (4%) worden gesteld. Bij slechts 25% van de bijbehorende sera werd anticitrulline aangetoond. Ook RF-IgM werd in slechts 25% van de sera aangetoond. Deze twee groepen overlaptten elkaar slechts gedeeltelijk. De bijbehorende positief en negatief voorspellende waarden van anticitrulline waren respectievelijk 36 en 96%.

**Conclusie.** Het aantonen van anticitrulline had geen toegevoegde waarde ten opzichte van de reumafactorbepaling voor de diagnostiek van RA in de huisartsenpraktijk.

Ned Tijdschr Geneesk. 2008;152:91-5

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische inflammatoire gewrichtsaandoening die wordt gekarakteriseerd door een chronische en eroderende polyarthritis. Indien patiënten geen therapie krijgen, ontstaat bij de meerderheid van hen binnen 2 jaar na de initiële presentatie irreversibele gewrichtsschade. Wanneer echter in een vroeg stadium gestart wordt met therapie, blijkt er minder en vaak zelfs geen ernstige gewrichtsschade te ontstaan. Het tijdig opsporen van RA is dus van groot belang. Het probleem is echter dat het niet altijd eenvoudig is gewrichtsontstekingsverschijnselen in de dagelijkse huisartsenpraktijk te herkennen en dat symptomen in het preklinische stadium van RA minder expliciet aanwezig zijn. Bovendien zal een huisarts veel meer patiënten zien met aandoeningen die gepaard gaan met pijn en gewrichtszwellingen dan verwacht mag worden op grond van de prevalentie van RA (1%).

Volgens de huidige richtlijnen kan de classificerende diagnose 'RA' pas worden gesteld als wordt voldaan aan minimaal 4 van 7 criteria van het American College of Rheumatology (ACR) (tabel). Vroege artritiden voldoen echter zelden aan deze eis. Vaak begint RA als een oligo- of zelfs monoarthritis. Daarnaast komen subcutane reuma-noduli slechts bij 10-15% van de RA-patiënten voor. Bovendien worden beeldvormende technieken vaak pas toegepast ná diagnosestelling om het stadium van RA te kunnen vaststellen. Hoewel de naam anders doet vermoeden, is de aanwezigheid van reumafactor niet eenduidig met RA gecorreleerd. 'Reumafactor' (RF) is de verzamelnaam voor autoantistoffen (IgM, IgG en IgA) die gericht zijn tegen lichaamseigen IgG. Bij klinische presentatie kan bij slechts 30% van de patiënten RF-IgM worden aangetoond.<sup>2,3</sup> De sensitiviteit is dus veel te laag voor een ideale screeningstest. Aan de andere kant worden fout-positieve resultaten gevonden. Die variëren van 5% bij volwassenen tot 25% bij oudere personen, wat illustreert dat ook de specificiteit sterk te wensen overlaat.<sup>2</sup> In de Nederlandse NHG-richtlijn staat dan ook dat alleen bij een sterk vermoeden van RA een positieve reumafactor bijdraagt aan de diagnose.<sup>1</sup>

Daarbij komt dat ongeveer 15% van de personen die aan de ACR-criteria voldoen, uiteindelijk toch geen RA zal krijgen. De parameters die het ontstaan van RA enigszins kunnen voorspellen, zijn (a) de duur van de ziekte (> enkele maanden); (b) klachten in meerdere gewrichten; (c) het vrouwelijke geslacht; (d) een positieve reumafactor; (e) een grote inflammatoire activiteit. Onderzoek van de laatste

Medisch Spectrum Twente, Postbus 50.000, 7500 KA Enschede.  
Afd. Klinische Chemie: hr.dr.A.K.Boer, klinisch chemicus in opleiding;  
mw.H.H.Weekamp, arts; hr.G.van der Sluijs Veer, klinisch chemicus.  
Afd. Reumatologie: hr.prof.dr.M.A.F.J.van de Laar, reumatoloog.  
Hr.C.P.van der Lugt, huisarts te Haaksbergen.  
Correspondentieadres: hr.G.van der Sluijs Veer  
(g.vandersluijsveer@ziekenhuis-mst.nl).

Criteria van het American College of Rheumatology (ACR) voor de classificatie van reumatoïde artritis; ook de NHG-standaard 'Reumatoïde artritis' is gebaseerd op deze ACR-criteria<sup>1\*</sup>

- ochtendstijfheid gedurende minimaal 1 uur
- artritis simultaan aanwezig in 3 of meer gewrichtsgroepen (links of rechts in de PIP-gewrichten, MCP-gewrichten, pols, elleboog, knie, enkel, MTP-gewrichten)
- artritis van tenminste één handgewricht: pols, MCP of PIP
- symmetrische artritis
- subcutane reuma-noduli
- reumafactor aantoonbaar
- radiologische veranderingen (op röntgenfoto van de hand of pols, of voorvoet)

PIP-gewricht = proximale interfalangeale gewricht; MCP-gewricht = metacarpofalangeale gewricht; MTP-gewricht = metatarsofalangeale gewricht.

\*Indien minimaal 4 van onderstaande criteria aanwezig zijn, spreekt men van reumatoïde artritis; de bovenste 4 criteria moeten tenminste 6 weken aanwezig zijn.

jaren laat zien dat hier nog een zesde parameter aan kan worden toegevoegd: (f) de aanwezigheid van antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten, zoals fibrine en filaggrine. Vooral antistoffen die binden aan cyclisch gecitrullineerde peptiden (CCP) blijken een voorspeller te zijn voor het ontstaan van RA.<sup>2 3</sup>

Reumafactor is dus niet de enige serologische marker voor RA. Reeds in de jaren zestig van de vorige eeuw werd in dit tijdschrift de zogenaemde antiperinucleaire factor (APF) beschreven.<sup>4</sup> APF was weliswaar vrij specifiek voor RA, maar de sensitiviteit was laag. In 1995 werd aangetoond dat APF het structureiwit filaggrine herkent. Daarna werd ontdekt dat de bindingsplaatsen voor deze antistoffen worden gevormd door een posttranslationale modificatie, de deaminering van het aminozuur arginine naar citrulline. Op basis van deze gegevens is een ELISA ontwikkeld, waarbij een CCP wordt gebruikt als antigeen.<sup>3</sup> De test werd daarna verbeterd en is sinds 2002 als anti-CCP2-test verkrijgbaar. De studies die verricht zijn met deze test laten een zeer hoge specificiteit van circa 95% zien, met een redelijke sensitiviteit van 68%.<sup>5</sup> Bovendien toont een aantal studies aan dat antistoffen tegen CCP2 al vele jaren vóór het optreden van de eerste symptomen kunnen worden waargenomen bij (een deel van de) RA-patiënten.<sup>2 3</sup>

Het meten van antistoffen die binden aan citrulline zou dus zeer nuttig kunnen zijn bij het vroegtijdig opsporen van RA-patiënten, bijvoorbeeld al in de huisartsenpraktijk. Vanwege de hoge kosten lenen commerciële tests zich minder voor grootschalige screeningsonderzoeken. Daarom hebben wij zelf een anticitrullinebepaling ontwikkeld, die tot 10 maal goedkoper is dan de bestaande commerciële tests. Als antigeen hebben wij gekozen voor gecitrullineerd fibrino-

geen, waaraan anticitrullineantistoffen goed kunnen binden.<sup>6 7</sup> Bovendien is fibrinogeen de in water oplosbare precursor van fibrine, dat in gecitrullineerde vorm als eerste fysiologische substraat werd ontdekt in de synovia van RA-patiënten,<sup>6</sup> en dat mogelijk zelfs het pathologische aangrijppingspunt is van anticitrullineantistoffen.<sup>8</sup> Naar wij weten is dit de eerste studie die de rol van anticitrulline bestudeert in de eerstelijnsdiagnostiek.

## PATIËNTEN EN METHODE

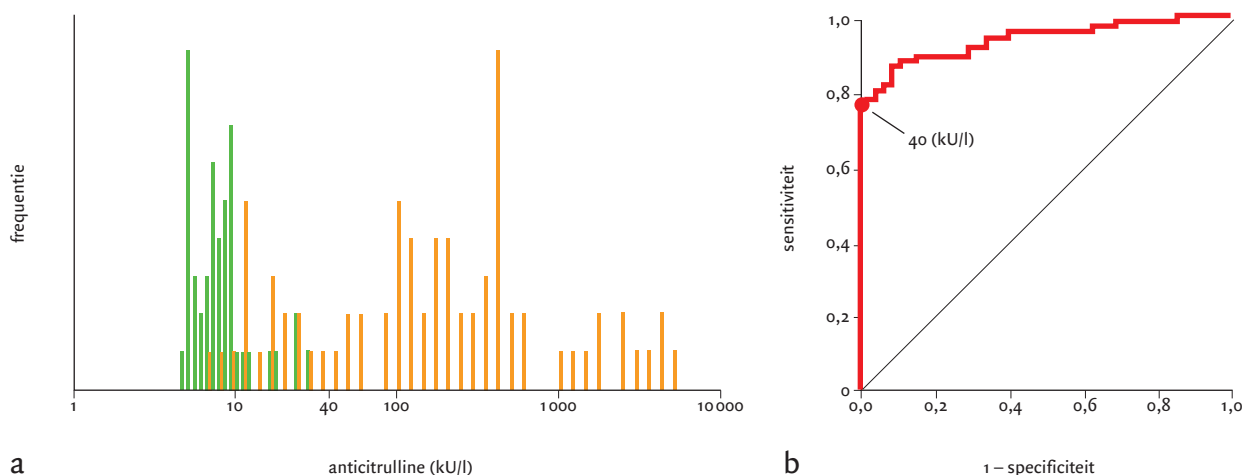
Om de klinische waarde van de anticitrullinebepaling voor de huisartsendiagnostiek te kunnen vaststellen hebben wij in de periode mei-december 2004 alle ingestuurde sera voor een reumafactorbepaling (RF-IgM) behalve op RF-IgM ook onderzocht op de aanwezigheid van anticitrullineantistoffen (zie hieronder).

**Patiënten.** In totaal zijn 691 sera van personen bij wie een huisarts de aanvrager was, geanalyseerd; 135 patiënten waren reeds doorverwezen naar een reumatoloog, die hen had beoordeeld aan de hand van de ACR-criteria. Omdat vroege artritiden soms nog niet aan de ACR-criteria voldoen, hebben wij in december 2006 (twee jaar na bloedafname) gecontroleerd of patiënten alsnog waren verwezen naar de reumatoloog en bepaald wat de beoordeling volgens de ACR-criteria was. In deze follow-upperiode van twee jaar bleken 11 patiënten alsnog aan de ACR-criteria te voldoen.

Om de diagnose ('RA' versus 'niet-RA') van de overige huisartspatiënten te achterhalen hebben wij alle aanvragen-de huisartsen (n = 84) gevraagd om informatie te verstrekken over de ACR-criteria van hun patiënten. In totaal wilden 82 huisartsen meewerken aan dit onderzoek, waarmee van 616 huisartspatiënten (89%) de diagnose kon worden achterhaald.

**Methode.** Om de antistoffen tegen citrulline (anticitrulline) te kunnen meten hebben wij een zogenaamd 'time-resolved fluoroimmunoassay' ontwikkeld, dat is gebaseerd op eerder gepubliceerde bevindingen.<sup>6</sup> Als antigeen werd gecitrullineerd fibrinogeen gebruikt. De technische details van dit assay hebben wij eerder beschreven voor onze reumafactorbepaling.<sup>9</sup> De eenheid waarin de concentratie wordt uitgedrukt is, bij gebrek aan een (inter)nationale standaardisatie, zodanig gekozen dat het 95e percentiel van bloedbankdonoren exact 20 kU/l is.

De vergelijking tussen deze anticitrullinebepaling en een commerciële CCP2-bepaling (Biognost BVBA; Heule, België) is uitgevoerd volgens het internationaal erkende EP9-A2-protocol van het Clinical and Laboratory Standards Institute.<sup>10</sup> Om te voorkomen dat de aanwezigheid van reumafactor de methodevergelijking zou beïnvloeden, zijn hierbij evenveel RF-IgM-negatieve als -positieve sera geanalyseerd, binnen zowel de anticitrullinenegatieve als -positieve groep.



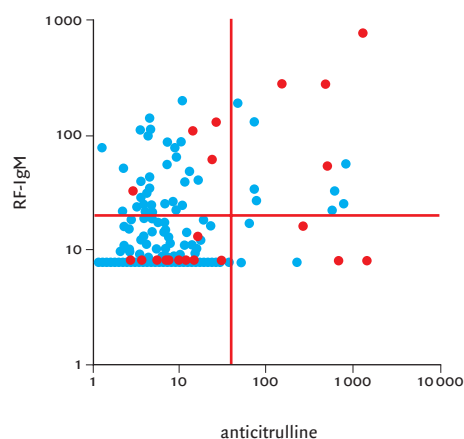
FIGUUR 1. Karakterisering van de anticitrullinetest met behulp van sera van bloedbankdonoren en van patiënten met onbehandelde, maar klinisch en röntgenologisch bewezen reumatoïde artritis (RA). (a) Frequentieverdeling van testuitslagen voor sera van een referentiegroep van gezonde personen bestaande uit bloedbankdonoren (groen) en van RA-patiënten (oranje); (b) 'receiver operating characteristics' (ROC)-analyse van anticitrulline met sera van deze 2 groepen ten opzichte van de klinische diagnose 'RA'. De oppervlakte onder de grafiek (SD) is 0,94 (0,02). De optimale afkapgrens (maximale specificiteit) ligt bij 40 kU/l.

Voor de validering hebben wij behalve van bovengenoemde sera van de huisartspatiëntengroep ook gebruikgemaakt van sera afkomstig van bloedbankdonoren (n = 50) en van goed gedocumenteerde, maar onbehandelde RA-patiënten (n = 77). De sera van de laatste groep werden gebruikt in een eerder beschreven onderzoek.<sup>11</sup>

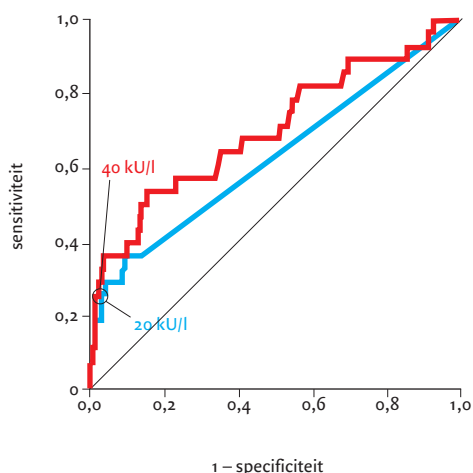
## RESULTATEN

Figuur 1 laat zien dat met onze anticitrullinebepaling gezonde personen (bloedbankdonoren) en onbehandelde patiënten met RA van elkaar kunnen worden onderscheiden. Bij een afkapwaarde van 40 kU/l is de specificiteit van de onderzochte anticitrullinebepaling 100% bij een sensitiviteit van 77%. Dat is vergelijkbaar of zelfs beter dan de gerapporteerde testeigenschappen voor commerciële bepalingen die antistoffen tegen citrulline meten.<sup>2-3-5</sup> De samenstelling van de huisartsenpopulatie is echter anders. In totaal kon de diagnose 'RA' bij 28 huisartspatiënten (4%) worden gesteld.

Figuur 2 laat echter zien dat de spreiding in anticitrullineconcentraties groot is, en dat er in de huisartspraktijk geen duidelijke scheiding bestaat tussen patiënten met een RA-diagnose en personen met een andere diagnose. Om de optimale afkapgrens vast te stellen hebben wij een zogenaamde 'receiver operator characteristics' (ROC)-analyse uitgevoerd, waarbij de specificiteit en sensitiviteit worden berekend bij oplopende afkapgrenzen. Voor huisartspatiënten zijn de optimale afkapgrenzen voor anticitrulline en RF-IgM respectievelijk 40 en 20 kU/l (figuur 3). Met deze



FIGUUR 2. Correlatie tussen anticitrulline en reumafactor (RF-IgM) zoals bepaald in de sera van patiënten die waren ingestuurd door de huisarts wegens vermoeden van reuma. De gegevens van patiënten zonder (blauw) en patiënten met reumatoïde artritis (rood) zijn afzonderlijk weergegeven. De rode lijnen geven de afkapgrenzen weer voor anticitrulline (40 kU/l) en RF-IgM (20 kU/l).



FIGUUR 3. 'Receiver operating characteristics'(ROC)-analyses van anticitrulline en reumafactor (RF-IgM) voor de klinische diagnose 'reumatoïde artritis' (RA) in sera die door huisartsen zijn ingezonden. Er hadden 28 (4%) patiënten RA. De oppervlakten onder de grafiek (SD) waren 0,62 (0,06) (rood) voor anticitrulline en 0,70 (0,06) voor reumafactor (blauw), en er was hiertussen geen statistisch significant verschil.

grenzen wordt echter slechts 25% van de RA-patiënten binnen de huisartspopulatie opgespoord. Hier staat wel tegenover dat de specificiteit 98% is en dat er dus weinig fout-positieve testuitslagen zijn.

De maximale spreiding tussen beide methoden (7,8% bij de afkappgrens van 40 kU/l) is kleiner dan de toegestane fout voor serologische RA-markers van 13,5%.<sup>12</sup> Bovendien zijn beide tests even sensitief en specifiek voor RA. In de daartoe onderzochte sera vonden wij namelijk voor de anticitrullinebepaling een sensitiviteit van 80% en een specificiteit van 84%, en voor de anti-CCP2-test een sensitiviteit van 80% en een specificiteit van 86%. Vergeleken met de anti-CCP2-bepaling levert onze anticitrullinetest dus dezelfde informatie tegen lagere materiële kosten.

#### BESCHOUWING

Voor de huisartsenpopulatie (geheel gezonde patiënten en goed getypeerde RA-patiënten) die in onze studie is onderzocht, heeft de anticitrullinebepaling een zeer goed discriminerend vermogen. Deze prestaties komen overeen met die van reeds gepubliceerde studies, die veelal gebruikmaken van geselecteerde patiëntengroepen.<sup>2-3</sup> De huisartsenpraktijk bestaat echter uit minder specifieke groepen. De prevalentie van RA in de huisartsenpraktijk is laag en het percentage patiënten met aspecifieke klachten over pijn en gewrichtszwellingen is relatief hoog. Bovendien presenteert een patiënt zich meestal in een vroeg stadium van RA,

waarbij sommige symptomen, zoals de aanwezigheid van serummarkers, minder expliciet aanwezig kunnen zijn. Voor dit onderzoek hebben wij gedurende een halfjaar alle sera die door huisartsen met de aanvraag 'RF' waren ingestuurd onderzocht op RF-IgM en anticitrulline. Vanzelfsprekend is men hierbij afhankelijk van het aanvraagbeleid van de huisarts. Vroeg een huisarts ten onrechte een bepaling van reumafactor aan, dan zal ook de anticitrullinetest voor die patiënt waarschijnlijk niet geïndiceerd zijn geweest. Wanneer echter een huisarts het, wellicht ten onrechte, niet zinvol vond een reumafactor aan te vragen, kwam de patiënt niet in dit onderzoek terecht. Omdat reumafactor in de ACR-criteria is opgenomen, zijn wij van mening dat er van onderdiagnostiek van RF-IgM geen sprake is. De gevonden lage prevalentie van RA van 4% in onze groep van huisartspatiënten suggereert naar onze mening zelfs eerder overdiagnostiek.

Figuur 3 laat duidelijk zien dat de bepaling van anticitrulline en RF-IgM een geringe toegevoegde waarde heeft voor de huisartsenpraktijk. Beide curven wijken slechts in beperkte mate af van de diagonaal, wat aangeeft dat de tests in de huisartsendiagnostiek vrijwel niet discrimineren tussen RA en niet-RA. De sensitiviteit van de anticitrulline- en RF-IgM-test is respectievelijk 36 en 29% (bij een specificiteit van 95%). Door het aspecifieke klachtenpatroon in het begin van RA bestaat het gevaar dat huisartspatiënten met RA in een vroeg stadium worden gemist. In de afgelopen 2 jaar bleken 11 als 'niet-RA' gediagnosticeerde patiënten echter alsnog RA te hebben gekregen. Deze 'nieuwe' diagnosen zijn in de huidige analyse meegenomen. Van deze patiënten hadden er 4 een positieve RF-IgM- (> 20 kU/l) en 2 een positieve anticitrullineconcentratie (> 40 kU/l). Daarnaast hadden 2 personen zowel een positieve RF-IgM- als een positieve anticitrullinewaarde. Omdat vroege artritiden nog negatief kunnen zijn voor antistoffen tegen citrulline en RF-IgM, suggereren diverse auteurs dat de combinatie van beide tests een hogere sensitiviteit heeft voor RA.<sup>2-3</sup> In onze huisartsenpopulatie worden echter bij slechts 39% van de RA-patiënten deze beide antistoffen aangetoond. Bij het merendeel van de RA-patiënten blijft RA dus een puur klinische diagnose. Wij vinden het daarom niet zinvol om de anticitrullineconcentratie routinematig te meten voor eerstelijns-RA-diagnostiek. Omdat onze test dezelfde informatie geeft als de anti-CCP2-bepaling, en omdat ook anderen hebben aangetoond dat de aanwezigheid van antistoffen tegen gecitrullineerd fibrinogeen dezelfde klinische waarde heeft als die van antistoffen tegen CCP2,<sup>6</sup> achten wij het evenmin zinvol om de anti-CCP2-concentratie routinematig te meten voor eerstelijnsdiagnostiek. De aanbeveling uit de NHG-standaard 'Alleen bij gerede verdenking op RA draagt een positieve reumafactor bij aan de diagnose' geldt naar onze mening evenzeer voor de anticitrullinebepaling.<sup>1</sup>

Rond deze tijd verschijnt de nieuwe consensus over RA-

diagnostiek van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Hopelijk zal ook in deze consensus het belang worden onderstreept van een gedegen klinische anamnese voordat de concentratie van reumafactor of anticitrullineantistoffen wordt bepaald. Onderzoek in de toekomst zal moeten uitwijzen of de aanbevelingen ook het gewenste effect hebben gehad.

De huisartsen in de regio van het Medisch Spectrum Twente participeren belangeloos.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 28 maart 2007

- 8 Takizawa Y, Suzuki A, Sawada T, Ohsaka M, Inoue T, Yamada R, et al. Citrullinated fibrinogen detected as a soluble citrullinated autoantigen in rheumatoid arthritis synovial fluids. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:1013-20.
- 9 Sluijs Veer G van der, Soons JW. A time-resolved fluoroimmuno assay of the IgM-rheumatoid factor. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1992;30:301-5.
- 10 Method comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline. 2nd ed. NCCLS document EP9-A2. Wayne: NCCLS; 2002.
- 11 Knijff-Dutmer E, Drossaers-Bakker W, Verhoeven A, Sluijs Veer G van der, Boers M, Linden S van der, et al. Rheumatoid factor measured by fluoroimmunoassay: a responsive measure of rheumatoid arthritis disease activity that is associated with joint damage. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:603-7.
- 12 Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999;59:491-500.

---

### Abstract

#### **The diagnostic accuracy of anti-citrullin antibody assessment in the diagnosis of patients suspected of rheumatoid arthritis by a general practitioner**

**Objective.** To determine whether assessment of antibodies directed against citrullin provides additional value in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) in general practice.

**Design.** Retrospective.

**Methods.** In a 6-month period in 2004 (May-December), all sera sent to our laboratory for assessment of rheumatoid factor (RF-IgM), were also analysed for the presence of antibodies directed against citrullinated fibrinogen (anti-citrullin). We analysed 691 sera sent in by general practitioners using a homemade assay. To determine the disease classification, general practitioners were asked to provide information pertaining to the American College of Rheumatology disease classification criteria. The response was 97.6%. For patients who were referred to a rheumatologist in the last 2 years (December 2004-December 2006), the diagnosis of the rheumatologist was also considered in the analysis.

**Results.** A total of 28 patients (4%) were diagnosed with rheumatoid arthritis. Only 25% of these patients were positive for anti-citrullin, and only 25% were positive for RF-IgM. These 2 groups only partially overlapped. The positive and negative predictive values of anti-citrullin were 36 and 96%, respectively.

**Conclusion.** The presence of anti-citrullin provided no additional value compared to rheumatoid factor in classifying RA in a general practice population.

*Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152:91-5

---

### Literatuur

- 1 Lagro HAHM, Bosch WJHM van den, Bohnen AM, Boogaard H van den, Flikweert S, Wiersma Tj. NHG-standaard Reumatoïde artritis. *Huisarts Wet.* 2002;45:534-43.
- 2 Mierau R, Genth E. Diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis, with special emphasis on laboratory analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44:138-43.
- 3 Venrooij WJ van, Putte LBA van de. Vroegdiagnostiek van reumatoïde artritis met een test op basis van een specifiek antigeen: cyclisch gecitrullineerd peptide. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003;147:191-4.
- 4 Nienhuis RLE, Mandema E. Een nieuwe serumfactor bij patiënten met reumatoïde artritis: de antiperinucleaire factor (APF). *Ned Tijdschr Geneesk.* 1965;109:1173-4.
- 5 Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:845-51.
- 6 Masson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, Nogueira L, Vincent C, Senshu T, et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. *J Immunol.* 2001;166:4177-84.
- 7 Nielen MM, Horst AR van der, Schaardenburg D van, Horst-Bruinsma IE van der, Stadt RJ van de, Aarden L, et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1199-204.