

Anti-siklik Sitrüllinlenmiş Peptid/Protein (Anti-CCP) ve Romatoid Artrit Tanısındaki Değeri

[Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibody (Anti-CCP) and Diagnostic Value for Rheumatoid Arthritis]

ÖZET

Romatoid artrit (RA); etyolojisi belli olmayan, kronik eroziv sinovit ile karakterize, inflamatuvar multisistemik bir hastalıktır. Dünya genelinde prevalansı %1 civarındadır. RA tanısında bir takım klinik durumlar ile beraber serolojik belirteçlerin de önemi büyüktür. Günümüzde RA şüphesi olan hastalarda en yaygın kullanılan laboratuvar testi romatoid faktör (RF)'dür. RF, RA tanısında duyarlı ancak özgül olmayan bir parametredir. RA'nın erken tanısı, ilerleyici eklem hasarının önüne geçilebilmesi açısından önemli yer teşkil etmektedir. Antisiklik sitrulin peptid/protein (anti-CCP) son yıllarda erken tanı amacıyla kullanılan dikkate değer bir belirteç olarak göze çarpmaktadır. Sitrüllinlenmiş peptid/protein antikorları (ACPA) ailesinin en önemli üyesi olan anti-CCP, RA tanısında oldukça tatmin edici özgüllük değerleri göstermiştir. ACPA varlığının 2010 RA tanı kriterlerine dâhil edilmesiyle anti-CCP'nin önemli bir anlamda tescillenmiştir.

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory multisystem disease of unknown etiology characterized by chronic destructive synovitis. Its prevalence is about 1% all over the world. Serologic markers are also important beside some clinical situations upon RA diagnosis. Today, the most commonly used laboratory test is rheumatoid factor (RF) in patients with suspected RA. RF is sensitive but not a specific biomarker for diagnosing RA. Early diagnosis of RA is essential to prevent of progressive joint damage. In recent years, anticyclic citrullinated peptide/protein antibody (anti-CCP) attracts the attention as a remarkable biomarker for early diagnosis. Anti-CCP which is a family of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) family, showed quite satisfactory specificity in the diagnosis of RA. Due to the presence of ACPA was included to 2010 RA diagnostic criteria, in a manner of speaking, importance of anti-CCP was registered.

**Mehmet Ağılı¹,
Şafak Ekinci²,
Fevzi Nuri Aydın³,
İrfan Şener³,
Adem Parlak⁴,
Halil Yaman³**

¹Biyokimya Laboratuvarı,
Ağrı Asker Hastanesi, Ağrı,
Türkiye

²Ortopedi ve Travmatoloji
Servisi, Ağrı Asker
Hastanesi, Ağrı, Türkiye

³Tıbbi Biyokimya AD,
Gülhane Askeri Tıp
Akademisi, Ankara, Türkiye

⁴Aile Hekimliği Servisi, Ağrı
Asker Hastanesi, Ağrı,
Türkiye

Anahtar Kelimeler:

Romatoid Artrit, Anti-CCP,
Romatoid Faktör

Key Words:

Rheumatoid Arthritis, Anti-
CCP, Rheumatoid Factor

Sorumlu yazar/

Corresponding author:

Mehmet Ağılı,
Biyokimya Laboratuvarı, Ağrı
Asker Hastanesi, Ağrı,
Türkiye
mehmetagilli@yahoo.com

Gönderme Tarihi/Date of Submission: 26.02.2013, **Kabul Tarihi/Date of Acceptance:** 25.03.2013 **DOI:** 10.5455/pmb1-1361823179

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA); etyolojisi belli olmayan, eklemleri tutan, şekil bozuklukları ile seyredabilen, kronik, inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır (1). RA, dünyada tüm ırklarda görülür. Kadınları daha çok etkiler. En sık 30-50 yaşlar arasında görülür. Dünya genelinde prevalansı %1 civarındadır (2).

Laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri RA tanısında ve takibinde önemli rol oynamasına rağmen, tanı esas olarak klinik bulgular ile konulmaktadır. RA komplikasyonları semptomların

başlamasından sonraki aylar içerisinde görülebilmektedir. RA, tedavi edilmeyen vakalarda önemli ölçüde kalıcı eklem deformitelerine neden olmaktadır (3).

Günümüzde RA şüphesi olan hastalarda en yaygın kullanılan laboratuvar testi romatoid faktör (RF)'dür. RF, RA tanısında duyarlı ancak özgül olmayan bir parametredir. RA dışında otoimmün hastalıklarda, çeşitli enfeksiyonlarda ve sağlıklı bireylerde de saptanabilmektedir. Bu nedenle tanılarda değeri çok iyi bir parametre değildir.

RA'nın progresif eklem harabiyetinin önlenmesi amacıyla hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD)'ın efektif kullanılabilmesi için erken tanının önemi tartışmalıdır. Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid/protein (Anti-CCP) son yıllarda erken tanı amacıyla kullanılan dikkate değer bir belirteç olarak göze çarpmaktadır.

Anti-CCP

Anti-CCP, sitrüllin içeren sirküler bir peptide karşı oluşmuş Ig G tipi bir otoantikordur (4,5). Normal şartlarda peptid ya da proteinlerde bulunmayan sitrüllin, posttranslasyonel modifikasyon aracılığıyla arjininden amino grubunun ayrılması sonucu oluşur. İlk olarak Schellekens tarafından tanımlanmıştır (5).

RA tanısında RF'den daha özgül ve duyarlı bir parametre arayışı dikkati sitrüllinlenmiş proteinlere karşı gelişen antikorlar üzerinde yoğunlaştırmıştır. Antijen üzerindeki sitrüllin kısmı, antijenik determinantın temel parçasıdır (6). Sitrüllinlenmiş bu yapılara karşı üretilmiş otoantikorlar son zamanlarda tanı amacıyla kullanılmaktadır. Anti-perinükleer faktör ve anti-keratin antikorları ilk kullanılanlardır. Bu iki antikor anti-filagrin antikorları olarak da bilinmektedir. Sitrüllin, filagrin molekülünde bulunan bir aminoasittir. Birçok çalışmada anti-CCP'nin hedefinin, memeli deri ve özefagus epitel hücrelerinin terminal diferansiyasyonunun ileri safhalarında eksprese edilen bir protein olan filagrinde bulunan sitrüllin olduğu ortaya çıkarılmıştır (7).

İnflamatuvar artritlerin prototipi olan RA'da, inflamatuvar bölgede apoptoza uğrayan hücre içerisine kalsiyum girişi olur ve hücre içi kalsiyum seviyesi normalden 100-1.000 kat fazla hale gelir. Bu durum aralarında kalsiyum bağımlı peptidil-arjinin deiminaz (PAD)'ın da bulunduğu bazı enzimleri aktive eder (8). PAD enzimi nötrofil ve monositlerde fazla miktarda bulunur ve otolog peptid/ proteinlerdeki belirli pozisyonlardaki arjininin sitrülline modifikasyonuna yol açar (9). Böylece pozitif yüklü arjinin, nötral sitrülline dönüşür. Sitrüllinlenmiş peptid/proteinlerin yapılarındaki bu değişimler bu antijenleri RA'deki IgG'lerin hedefi haline getirir. Bu

antikorlar genel olarak sitrüllinlenmiş peptid/protein antikorları (ACPA) olarak adlandırılmaktadır (4,5). Anti-CCP, fibrinojen peptidleri, mutant sitrülline vimentin (MCV), rat rekombinant filagrin, α -enolaz peptid, human IgG peptid, Epstein-Barr virus nükleer antijen kaynaklı peptid ACPA'lara örnek olarak verilebilecek antikorlardır.

Sentetik olarak üretilen sitrüllinlenmiş proteinlerin immünokimyasal yöntemlerde sabit fazda kullanılmasıyla anti-CCP enzim bağlı immün ölçüm (ELISA) testi geliştirilmiştir. İlk olarak filagrin bazlı proteinlerden sitrüllinlenmiş bu proteinler saflaştırılmaya çalışılmış ve birinci nesil anti-CCP testi geliştirilmiştir (10). Bu testler şimdilerde anti-CCP1 olarak adlandırılmaktadır. Filagrinin aslen sinoviyada bulunmaması, daha spesifik bir test geliştirilme çalışmalarına yol açmıştır. RA'li hastaların serumları taranarak filagrin veya benzeri proteinlerle homojeniteye sahip olmayan peptidler araştırılmış ve bu peptidler sabit fazda kullanılmıştır. Bunun sonucunda duyarlılığı daha yüksek anti-CCP2 testi geliştirilmiştir (11,12). Son yıllarda üçüncü nesil testler (anti-CCP3 ve anti-CCP3.1) de üretilmiştir (13-18). Yapılan çalışmalar sonucunda anti-CCP testleri içerisinde duyarlılık ve özgüllük açısından en iyisinin anti-CCP2 olduğu görülmüştür (19). Buna ilaveten, tüm ACPA testleri içerisinde pozitif prediktif değeri en yüksek olan test anti-CCP2 olarak bulunmuş ve bazı ACPA testlerinin kombinasyonunun tanısallık açısından daha değerli olmadığı ortaya konulmuştur (19). Halen ACPA testleri içerisinde tanısallık test olarak en çok kullanılan ve ACPA tespitinde altın standart olarak kabul edilen test anti-CCP2 testidir (10,19).

RA tanısında birinci ve ikinci jenerasyon anti-CCP'nin önemini inceleyen 68 çalışmanın 58'inde her iki anti-CCP testinin de tanıda etkin olduğu gösterilmiştir. İstatistiksel değerlendirme sonucunda da, tanısallık açısından en tatmin edici testin anti-CCP2 olduğu görülmüştür. Anti-CCP2 ve anti-CCP1'in özgüllükleri RF'e göre oldukça yüksek iken (sırasıyla %95, %96, %79) duyarlılık açısından en yüksek değer anti-CCP2'de bulunmuştur (sırasıyla %68, %53, %60) (20). Tablo 1'de anti-CCP testleri ve RF'ye ait duyarlılık ve özgüllük değerleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Anti-CCP ve RF'ün RA Tanısındaki Değerlilikleri

	Anti-CCP1	Anti-CCP2	Anti-CCP3	RF
Duyarlılık	44-68 ^(10,20,21)	54,8-89 ^(20,22,23,21)	51,5-82,9 ^(11,15,24)	59-79 ^(20,22,21)
Özgüllük	90-98 ^(10,20,21)	95-98,1 ^(20,22,23)	93,2-96,5 ^(11,15,16)	79-84 ^(22,20,21)

Anti-CCP: Anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid/protein, RF: Romatoid faktör, RA: Romatoid artrit
Parantez içerisindeki rakamlar kaynakları göstermektedir.

Anti-CCP2 tayini için kullanılan ticari ELISA testlerinde, aynı antijen kullanılmasına karşın cut-off değerlerinde firmadan firmaya farklılıklar gözlenmiştir (13). Bu yüzden, anti-CCP2 referans materyali üretilmesine karar verilmiştir. Bu amaçla, Committee for the Standardization of Autoantibodies in Rheumatic and Related Diseases, the Center for Disease Control and Prevention (Atlanta, GA, A.B.D.) tarafından bir hastadan alınan kan ile romatoid faktör (RF +) ve (ACPA +) liyofilize referans materyal hazırlanmıştır ve sonuçların uluslararası ünite (international unit, IU) şeklinde değerlendirilmesi önerilmiştir (23). Birçok laboratuvar farklı ticari testlerle bu materyali çalışmıştır. Bu sayede daha önce yapılan ve yapılacak olan çalışmaları karşılaştırma açısından önemli ölçüde yol katedilmiştir. Ayrıca, European AutoCure konsorsiyumu RA ve diğer romatizmal hastalıklara sahip bireylerin serumlarını içeren çok geniş bir havuz oluşturmak için girişimlerde bulunmuştur. Bu durum tanıda kullanılan testlerin performansını değerlendirmek adına oldukça yardımcı olacak gibi görünmektedir.

RA tedavisinde strateji, hastalığın erken evresinde saldırgan tedavi niteliğindedir. Çoğu RA hastasında erken evrede semptomlar siliktir ve tanı kriterlerini karşılamaz. Bu nedenle hastalığa spesifik antikorları saptamak tanısal açıdan büyük önem arz etmektedir (25). Nishimura ve ark. (26) yaptıkları meta-analiz sonucunda anti-CCP1 ve anti-CCP2 testlerinin her ikisinin de, RA'nın erken tanısında, RF'e göre daha üstün olduklarını göstermişlerdir. Duyarlılık değerleri birbirine yakın çıkmış ancak anti-CCP testlerinin oldukça yüksek özgüllükleri tanıdaki üstünlüklerinin esas nedeni olarak görülmüştür. Başka çalışmalarda, anti-CCP antikorlarının klinik şikâyetlerin başlamasından çok önceleri de (18 yıla kadar) saptanabildiği gösterilmiştir (27-29).

Sağlıklı bir bireyde anti-CCP pozitifliği, ileride RA gelişime riskini gösteren çok önemli bir işaretir (29). Erken artrit olgularında anti-CCP pozitifliğinin bulunması, bu hastalarda 3 yıl içerisinde RA gelişme ihtimalini %90'a çıkarırken, negatif olması durumunda bu risk %30 civarında bulunmuştur (30,31). Bu durum semptomların ortaya çıkmasından çok daha önce, hastalığın gelişiminin tetiklendiği hipotezini desteklemektedir (29). RA gelişme riski yüksek (ortak epitop, genetik yatkınlık...) olan bireylerde yapılacak anti-CCP analizi, antikor pozitif bireylerin erken tedavisine olanak sağlayabilir. Böylece romatoloji polikliniğine ilk ziyaret ile tedavi arasındaki süre kısaltılmış olur (32).

Yapılan pekçok araştırmada anti-CCP seviyeleri ile RA'nın radyografik progresyonunun tahmini arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkiyi incelemek için yapılan çalışmalarda, klinik şikâyetlerin başlamasıyla beraber ileride oluşabilecek eklem hasarının radyografik takibinde anti-CCP'nin RF'e göre daha üstün olduğu görülmüştür (11,28,29,33). Yine farklı bir çalışmada, RF'ün tek başına eklem destrüksiyonunun tahmininde yeterli olmadığı (34,35), ancak anti-CCP varlığı ile eklem erozyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (22,36).

2010 yılında American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR) 1987 RA tanı kriterlerini güncellemek için ortak bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma sonrasında, ACPA güncel 2010 RA tanı kriterlerine dâhil edilmiştir (37). Anti-CCP2, ACPA'lar içerisinde en çok kullanılan ve analitik performansı en iyi olan testtir (20). Ayrıca ACPA tespiti için altın standart test anti-CCP2 olduğu kabul edilmektedir (19). Dolayısıyla 2010 RA tanı kriterleriyle birlikte, anti-CCP2 RA tanı kriterlerinden biri haline gelmiştir denilebilir. Bu kriterlere göre, ACPA seropozitifliği bazı klinik bulgulardan daha büyük risk taşımaktadır (37). Tablo 2'de 2010 RA tanı kriterleri gösterilmiştir.

DMARD grubu ilaçlar, hastalığın patogenezi üzerine etkili olan, bunları baskılayan ya da geciktiren ilaçlardır. Zendman ve ark. RA'nın infliksimab ile tedavisinde anti-CCP2'yi takip parametresi olarak düşünmüşler ancak takip parametresi olarak yeterli olmadığını göstermişlerdir (38,39). DeJaco ve ark. ise anti-TNF ile tedavide takip parametresi olarak anti-CCP2 ve anti-CCP3'ü kullanmışlar, ancak onlar da takip parametresi olarak her iki nesil anti-CCP'nin de yeterli olmadığını görmüşlerdir. Bunun yanında Roland ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, infliksimab tedavisine cevaben 18 ve 24. aylarda anti-CCP2 ve anti-MCV seviyelerinin düştüğü görülmüştür (40). Bu sonuçlar anti-CCP titrelerinin tedavi takip parametresi olarak kullanılabilirliğinin tartışmalı olduğunu göstermektedir.

Sonuç itibarıyla, anti-CCP RA'nın erken tanısında ve hastalığın progresyonunu göstermede diğer serolojik belirteçlere göre daha üstün olduğu görülmektedir. Sağlıklı bireylerde ya da tanımlanmamış artrit olan bireylerde saptanan anti-CCP varlığı RA gelişimi için büyük risk taşımaktadır. Son yıllarda klinisyenlerin RA tanısında yararlanabilecekleri en önemli parametrelerden biri haline gelmiştir. 2010 yılında RA tanı kriterlerinden biri haline gelen anti-CCP, önümüzdeki senelerde belki de tarama testi olarak karşımıza çıkabilecektir.

Tablo 2. ACR/EULAR 2010 Romatoid artrit tanı kriterleri

Kriterler	Puan
A. Eklem tutulumu	1 büyük eklem
	2-10 büyük eklem
	1-3 küçük eklem (büyük eklem var ya da yok)
	4-10 küçük eklem (büyük eklem var ya da yok)
	>10 eklem (en az 1 küçük eklem)
B. Seroloji (en az 1 sonuç gerekli)	Negatif RF ve negatif ACPA
	Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA
	Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA
C. Akut faz reaktanları (en az 1 sonuç gerekli)	Normal ESR ve normal CRP
	Anormal ESR veya anormal CRP
D. Semptom süresi	< 6 hafta
	≥ 6 hafta

RF: Romatoid faktör, ACPA: Sitrülinlenmiş peptid/protein antikorları,

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein

Romatoid artrit tanısı için A-B-C-D kategorilerindeki toplam skorun ≥ 6/10 olması gereklidir.

KAYNAKLAR

- Scott D, Symmons D, Coulton B, Popert A. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987;1(8542):1108.
- Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annual review of immunology* 1996;14(1):397-440.
- Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis & Rheumatism* 2005;14(6):706-720.
- Girbal-Neuhaus E, Durieux JJ, Arnaud M, et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro) filaggrin by deimination of arginine residues. *The Journal of Immunology* 1999;162(1):585-594.
- Schellekens GA, De Jong B, Van Den Hoogen F, Van de Putte L, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *Journal of Clinical Investigation* 1998;101(1):273.
- Van Boekel M, Vossenaar ER, Van Den Hoogen F, Van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis research* 2002;4(2): 87-93.
- Girbal-Neuhaus E, Durieux J-J, Arnaud M, et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro) filaggrin by deimination of arginine residues. *The Journal of Immunology* 1999;162(1):585-594.
- Vossenaar ER, Van Venrooij WJ. Citrullinated proteins: sparks that may ignite the fire in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy* 2004;6(3):107-111.
- Machold K, Stamm T, Nell V, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology* 2007;46(2):342-349.
- Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):155-63.
- van Gaalen FA, Visser H, Huizinga TWJ. A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-cyclic citrullinated peptides (CCP1 and CCP2) autoantibody tests for rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64(10):1510-1512.
- Lee D, Schur P. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases* 2003;62(9):870-874.
- Bizzaro N, Tonutti E, Tozzoli R, Villalta D. Analytical and diagnostic characteristics of 11 2nd- and 3rd-generation immunoenzymatic methods for the detection of antibodies to citrullinated proteins. *Clinical chemistry* 2007;53(8):1527-1533.

14. Lutteri L, Malaise M, Chapelle JP. Comparison of second-and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays for detecting rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta* 2007;386(1):76-81.
15. Correia ML, Carvalho S, Fortuna J, Pereira MH. Comparison of three anti-CCP antibody tests and rheumatoid factor in RA and control patients. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2008;34(1):21-25.
16. Enriconi dos Anjos LM, Pereira IA, d 'Orsi E, Seaman AP, Burlingame RW, Morato EF. A comparative study of IgG second-and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) ELISAs and their combination with IgA third-generation CCP ELISA for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology* 2009;28(2):153-158.
17. Innala L, Kokkonen H, Eriksson C, Jidell E, Berglin E, RANTAPÄÄ-DAHLQVIST S. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. *The Journal of Rheumatology* 2008;35(6):1002-1008.
18. Vander Cruyssen B, Nogueira L, Van Praet J, et al. Do all anti-citrullinated protein/peptide antibody tests measure the same? Evaluation of discrepancy between anti-citrullinated protein/peptide antibody tests in patients with and without rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;67(4):542-546.
19. Pruijn G, Wiik A, van Venrooij W. The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy* 2010;12(1):203.
20. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65(7):845-851.
21. Niewold T, Harrison M, Paget S. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *QJM* 2007;100(4):193-201.
22. Tureson C, Jacobsson L, Sturfelt G, Matteson E, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2007;66(1):59-64.
23. Bizzaro N, Pregnotato F, van Boekel MAM, et al. Preliminary evaluation of the first international reference preparation for anticitrullinated peptide antibodies. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;71(8):1388-1392.
24. Luis Caro-Oleas J, Fernández-Suárez A, Reneses Cesteros S, Porrino C, Núñez-Roldán A, Wichmann Schlipf I. Diagnostic usefulness of a third-generation anti-cyclic citrulline antibody test in patients with recent-onset polyarthritis. *Clinical Chemical Laboratory Medicine* 2007;45(10):1396-1401.
25. İyidir ÖT, Erten Ş. Bağ Dokusu Hastalıklarında Otoantikörlerin Klinikte Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27:236-246.
26. Kawano S, Saigo K, Morinobu A, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:797-808.
27. Jørgensen KT, Wiik A, Pedersen M, et al. Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premorbid and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;67(6):860-866.
28. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis & Rheumatism* 2004;50(2):380-386.
29. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48(10):2741-2749.
30. van der Helm-vanMil AHM, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes REM, Huizinga TWJ. A prediction rule for disease outcome in patients with Recent-onset undifferentiated arthritis: How to guide individual treatment decisions. *Arthritis & Rheumatism* 2007;56(2):433-440.
31. Van Gaalen F, Linn-Rasker S, Van Venrooij W, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis & Rheumatism* 2004;50(3):709-715.
32. Pruijn GJM, Vossenaar ER, Drijfhout JW, van Venrooij WJ, Zendman AJW. Anti-CCP antibody detection facilitates early diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reviews* 2005;1(1):1-7.
33. Söderlin M, Kastbom A, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Strandberg G, Skogh T. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) and levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in very early arthritis: relation to diagnosis and disease activity. *Scandinavian journal of rheumatology* 2004;33(3):185-188.

TAF Preventive Medicine Bulletin, 2014:13(1)

34. Majka DS, Deane KD, Parrish LA, et al. Duration of preclinical rheumatoid arthritis-related autoantibody positivity increases in subjects with older age at time of disease diagnosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;67(6):801-807.
35. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;69(2):345-351.
36. López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, de la Torre I, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 2009;61(4):419-424.
37. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62(9):2569-2581.
38. Dejaco C, Duftner C, Klotz W, Schirmer M, Herold M. Third generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies do not predict anti-TNF- α treatment response in rheumatoid arthritis. *Rheumatology international* 2010;30(4):451-454.
39. Zendman A, Van Venrooij W, Pruijn G. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45(1):20-25.
40. Roland PN, Mignot SG, Bruns A, et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. *Arthritis Research and Therapy* 2008;10(6):142.