

# Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP)

---

Sinds augustus 2015 wordt de analyse van anti-CCP in het MCH uitgevoerd en niet langer extern verzonden. Naar aanleiding hiervan volgt wat meer informatie over deze test.

## Inleiding

### Geschiedenis

In 1964 werd de anti-perinucleaire factor (APF) voor het eerst beschreven als merker voor reumatoïde arthritis (RA). Deze APF was gericht tegen bestanddelen van de keratohyaline granules gesitueerd in de buurt van de celnuclei van stervende mondmucosacellen. Later bleek dat deze het 'filament aggregation protein' fillagrine bevatten. Ondanks de specificiteit voor RA, vond de wijdverspreide analyse van APF geen ingang wegens de technische moeilijkheden. In 1979 werden anti-keratine antistoffen (AKA) beschreven die bonden aan filaggrine gebonden aan keratine in verouderde oesofagale cellen. Ook hier was de specificiteit van AKA voor RA groter dan RF. In 1994 werden antistoffen tegen het Sa antigeen beschreven. Deze antistoffen bonden aan posttranslationeel gemodificeerd vimentine, een intermediair eiwit van het cytoskelet gevonden in mesenchymale cellen. Sinds 1998 werd duidelijk dat al deze antistoffen gericht waren tegen gecitrullineerde eiwitten.

### Citrulline

Citrulline is een niet-standaard aminozuur geproduceerd door de-iminatie van arginine residus in eiwitten onder invloed van het peptidylarginine deiminase (PAD). Er zijn verschillende isotypes van dit enzym en met name PAD2 en PAD4 zijn sterk aanwezig in het inflammatoir RA synovium. Deze enzymen zorgen lokaal voor de de-iminatie van verschillende eiwitten waaronder fibrine.

Gecitrullineerde eiwitten passen beter in de HLA-DR4 (DRB1\*0401 en DRB1\*0404) antigeen bindende groeven van anti-gen presenterende cellen dan de corresponderende arginine bevattende eiwitten. Deze bevindingen linken de immunrespons van RA patiënten aan de 'shared epitope hypothesis' van de RA fysiopathologie.

De citrulline component van eiwitten die herkend werden door APF, AKA en mogelijk anti-Sa is de werkelijke determinant voor reactiviteit.

Gedetailleerde studies van gecitrullineerd filaggrine hebben aangetoond dat verschillende patiënten verschillende lineaire gecitrullineerde peptiden herkennen, wat wijst op een polyclonale immuunrespons. De flankerende regio's rond het citrulline residu zijn belangrijk voor de reactiviteit. Niet alle patiëntensera reageren met alle peptiden. De eerste generatie anti-CCP assays (CCP1) gebruikten meerdere (verschillende) filaggrine epitopen en hadden een goede specificiteit voor RA en een gevoeligheid van 65-70%. De 2<sup>e</sup> generatie anti-CCP assays (CCP2) gebruiken cyclische epitopen die de werkelijke conformationele situatie beter imiteren. Deze tests hebben een vergelijkbare specificiteit maar verbeterde gevoeligheid.<sup>1</sup>

## Anti-CCP in de diagnostiek van RA

Het testen op de aanwezigheid van anti-cyclisch gecitrullineerd peptide antistoffen gebeurt routinematig in de **diagnostiek van reumatoïde artritis (RA)**. De bepaling van deze antistoffen maakt dan ook integraal deel uit van de 2010 ACR/EULAR criteria voor de diagnostiek van RA<sup>2</sup>.

De sensitiviteit is gelijkaardig aan deze van IgM reumafactor en varieert naargelang de assay en de studiepopulatie van 50 tot 75%, maar de **specificiteit is veel hoger**, boven de 90%.<sup>3,4</sup>

Bij vroege RA wijst de aanwezigheid van anti-CCP antistoffen op een mogelijk ernstiger verloop met meer **erosieve letsels** dan deze zonder anti-CCP antistoffen.

Bovendien suggereren recente studies dat de aanwezigheid van deze antistoffen bij asymptomatische patiënten eerder moet beschouwd worden als **voorspellend voor RA** dan als een vals positief resultaat, aangezien deze reeds positief kunnen zijn tot 10 jaar voor het verschijnen van symptomen<sup>5</sup>.

## Terugbetaling

Er is terugbetaling voorzien in de RIZIV nomenclatuur mits inachtneming van **diagnoseregulering 89**: *“aanrekenbaar aan het RIZIV 1 maal per kalenderjaar en dit uitsluitend in het kader van de **diagnose van reumatoïde polyarthritis.**”*

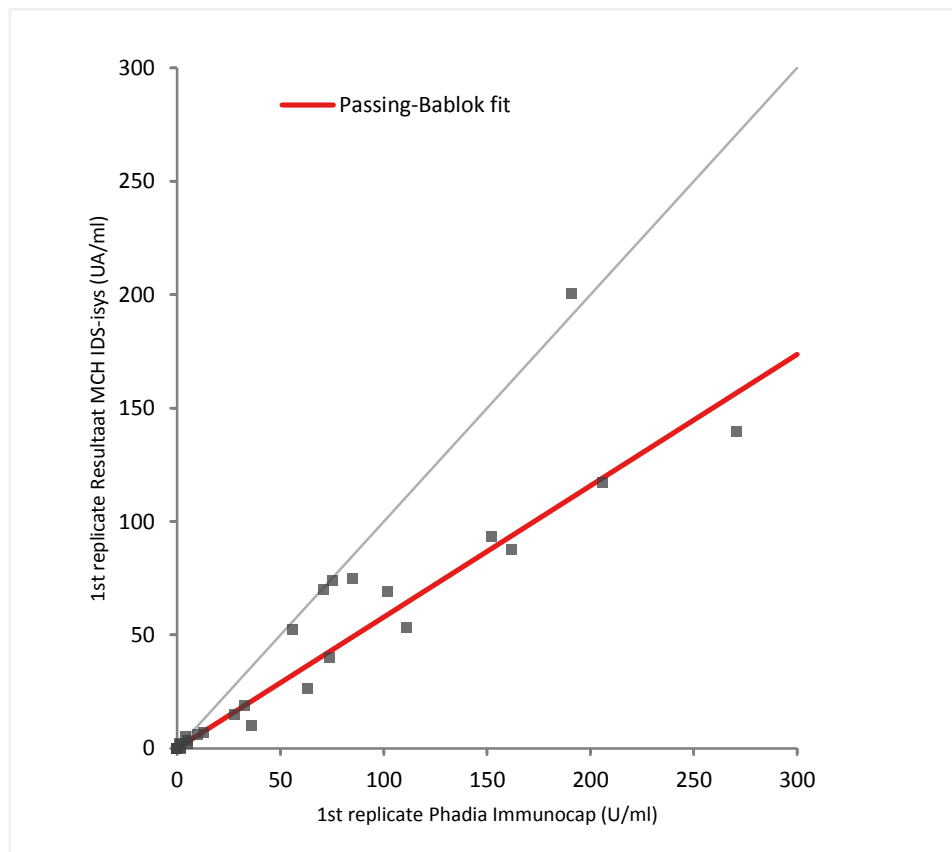
## Methodevergelijking

Aangezien de analyse op een ander toestel (IDS iSYS) en met een ander reagens zal worden uitgevoerd dan voorheen, zullen ook de referentiewaarden veranderen. De methodevergelijking toont aan dat de kwantitatieve resultaten ongeveer 58% bedragen van de resultaten met de vroegere meetmethode. Er waren **geen significante kwalitatieve verschillen** tijdens de evaluatieperiode, waarbij moet opgemerkt worden dat deze nieuwe methode geen 'grijze zone' voor resultaten definieert, in tegenstelling tot de vroegere methode. Resultaten rond de cutoff dienen dan ook, zoals steeds, met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

Deze analysemethode had bovendien een **excellente performantie** bij externe kwaliteitscontrole (UKNEQAS).

Tabel 1: vergelijking referentiewaarden

Oud (Phadia Immunocap UZLeuven)	Nieuw (IDS iSYS)
< 7: negatief; 7-10: dubieus; > 10: positief.	< 5: negatief; ≥ 5 positief



Figuur 1: Methodevergelijking IDS iSYS vs. UZ Leuven

## Referenties

- 1 Kavanagh A, Matteson E, Cush J. The use of anti-cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) antibodies in RA. *Am. Coll. Rheumatol. Hotline*. 2003; : 1–2.
- 2 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; **62**: 2569–2581.
- 3 Taylor PC, Maini B. *Clinically useful biologic markers in the diagnosis and assessment of outcome in rheumatoid arthritis*. 11th ed. UpToDate, 2014.
- 4 Whiting PF, Smidt N, Sterne JAC, Harbord R, Burton A, Burke M *et al.* Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2010; **152**: 456–64; W155–66.
- 5 Rantapää-Dahlqvist S, De Jong B a W, 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**: 2741–2749.

C. Indevuyst, L. Van Campen

Klinisch biologen MCH