

ANALYSE ANTI-SA PAR MÉTHODE ELISA

1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

1.1 Société, établissement ou organisme demandeur :

Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (Fleurimont)

1.2 Date de demande d'examen : 1^{er} mai 2012

1.3 Date de l'avis : 2 avril 2013

Mise en garde :

Le présent avis est fondé sur les informations scientifiques et commerciales [déposées par le(s) demandeur(s) ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire] selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE(S)

2.1 Nom de la technologie :

Dosage quantitatif de l'anti-Sa par méthode ELISA (*Enzyme-Labeled Immunosorbent Assay*).
Kit EIA test pour la détection des anticorps anti-Sa par méthode ELISA et analyseur EVOLIS (Biorad).

2.2 Description brève de la technologie :

L'antigène Sa (protéine de 50 kD) correspond à la vimentine¹ citrullinée², une protéine présente dans le liquide synoviale. La méthode de mesure du demandeur est une technique ELISA « maison » qui consiste à utiliser la MBP (Myelin Basique Protéine) qui présente avec la vimentine des proportions élevées d'arginine. La MBP bovine subit le processus de citrullination pendant trois heures à 37 degrés, puis elle est déposée dans des plaques de microtitration (96 puits) pour une nuit à 4 degrés. Une série d'incubations des échantillons dilués et du conjugué, séparées par des étapes de lavage, permet de supprimer des composants plasmatiques et sériques non spécifiques. L'IgG humaine est détectée avec un

¹ La vimentine « est une protéine présente dans la synoviale des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. C'est un constituant des filaments intermédiaires du cytosquelette de très nombreuses cellules et qui est plus fortement exprimé dans les cellules mésenchymateuses comme les cellules endothéliales, les fibroblastes, les chondrocytes... »

² La citrullination : « phénomène que l'on observe au niveau de plusieurs protéines présentes dans le liquide synovial. La citrullination est catalysée par la peptidyl-arginine désiminase (PAD) et aboutit à la transformation de l'arginine en citrulline. Pendant cette conversion, le groupe chargé positivement NH₂ terminal est hydrolysé en un groupe oxygène »

Disponible à l'adresse : http://www.orgentec.fr/doc/flyers/MCV_pres.pdf.

anticorps de chèvre conjugué à la phosphatase alcaline. La réaction est détectée avec un substrat ajouté, le p-nitrophenyl phosphate. L'absorbance A (ou densité optique) est lue à 450 nm avec un lecteur de plaque ELISA [Boire, 2005].

2.3 Société ou développeur :

Le demandeur utilise le kit EIA test pour la détection des anticorps anti-Sa par méthode ELISA et analyseur EVOLIS (Biorad) (Test « maison »).

2.4 Licence(s) :

2.5 Brevet, le cas échéant :

2.6 Statut d'homologation (*Santé Canada, FDA*) :

La technique semiquantitative et qualitative ELISA d'Orgentec Diagnostika GmbH, utilisée dans la plupart des études, a reçu l'approbation de la FDA³.

Le système Alegria anti-MCV, de la même compagnie Orgentec Diagnostika GmbH, est homologué par Santé Canada (homologation #75584).

La trousse ANTI-SA ELISA (IGG) de la compagnie EUROIMMUN MEDIZINISCHE LABORDIAGNOSTIKA AG est homologuée par Santé Canada (#89096).

2.7 Valeur pondérée :

La valeur pondérée est de 36,01 (information tirée du formulaire rempli par le requérant).

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés :

Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'apparition récente (moins d'une année).

3.2 Description de la ou des maladies visée(s) :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire auto-immune chronique qui, en absence de traitement, peut causer des érosions osseuses responsables de la destruction articulaire. Durant le stade précoce inflammatoire, le traitement est plus efficace; donc, un diagnostic précoce avant l'apparition des signes cliniques suivi d'un traitement approprié permettrait de prévenir les lésions articulaires irréversibles. La présence de nombreux anticorps témoigne d'un désordre auto-immunitaire et certains d'entre eux (facteur rhumatoïde, anticorps anti-peptides cycliques citrullinés) sont très spécifiques et présents avant la phase clinique de la maladie. En 2011, l'Alliance de l'arthrite du Canada rapportait que 0,9 % de la population canadienne adulte était atteinte et que ce pourcentage sera porté à 1,3 % au cours des 30 prochaines années [AAC, 2011].

3.3 Nombre de patients visés :

Selon les prévisions du requérant, le volume provincial annuel attendu pour les trois prochaines années est de 50 tests par année au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke avec une augmentation de 5 % dans trois ans.

³ Disponible à l'adresse : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/devicesatfda/index.cfm?db=pmn&id=K092399>.

3.4 Spécialités médicales concernées (et autres professionnels, le cas échéant) :

Médecins rhumatologues, hématologie-immunologie.

3.5 Modalités d'administration du test :

Prélèvement sanguin au laboratoire d'hématologie-immunologie et analyse dans un centre suprarégional (information tirée du formulaire rempli par le requérant).

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique :

Technique complémentaire au dosage immunologique de l'anti-CCP (anticorps anti-peptide cyclique citrulliné) (information tirée du formulaire rempli par le requérant), enregistré dans le répertoire québécois 2012-2013 (code 20718) pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle :

L'analyse utilisée actuellement en pratique clinique au stade précoce d'une arthrite rhumatoïde et dont l'utilité a été démontrée est la détection des anti-CCP.

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie* :

L'antigène SA et l'anticorps correspondant (l'anti-Sa) ont été identifiés pour la première fois par l'équipe de Boire [2005]. La détection des anti-Sa, en combinaison avec les signes cliniques et radiologiques présents à la première consultation, permet l'identification d'un sous-groupe de patients avec arthrite rhumatoïde récente à haut risque d'issues cliniques défavorables (progression rapide des dommages radiologiques, maladie persistante, atteinte fonctionnelle grave) (information fournie par le demandeur). En outre, selon certains auteurs, la technique de dosage de l'anti-Sa par méthode ÉLISA présente une performance supérieure à d'autres techniques (immunoblotting) [Hou, 2012, Dejaco, 2006].

4.4 Le coût de la technologie et des options : pas analysé.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 La pertinence clinique (validité et utilité cliniques) et la validité analytique

5.1.1 Remplacement d'un autre test :

Test complémentaire au dosage des anticorps anti-CCP.

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique :

La présence d'anticorps antiprotéines/peptides citrullinés constitue un facteur de mauvais pronostic en cas de PR d'apparition récente. Leur détection est donc importante et la présence d'autoanticorps tend à orienter le traitement plus intensif et à prévenir les lésions articulaires graves.

5.1.3 Valeur thérapeutique : s.o.

5.2 Validité clinique

Termes	Présence	Absence	Sans objet
Sensibilité	x		
Spécificité	x		
Valeur prédictive positive (VPP)	x		
Valeur prédictive négative (VPN)	x		
Rapport de vraisemblance (LR)	x		
Courbe ROC	x		
Exactitude	x		

Tableau 1 Résultats sur la performance clinique des anti-Sa (ou anti-MCV) et anti-CCP

Études	Anticorps	Comparateur (groupe contrôle)	Sensibilité %	Spécificité %	VPP %	VPN %	RV positif
Hou, 2012	Anti-Sa Anti-CCP	Autres MR (n=112) et volontaires sains (n=60)	50 80,8	98,8 94,2	98,0 94,1	63,2 85,4	
Sizova, 2012	Anti-MCV	Autres MR (n=6)	53,3	83,3	96	19,2	
El-Barbary, 2011	Anti-MCV Anti-CCP3	Volontaires sains (n=100)	75 71	90 96	88,2 94,7	78,3 76,8	
Svard, 2011*	Anti-MCV Anti-CCP	Anticorps IgG ou IgA	40 40	92 98	60 86		
Liu, 2009	Anti-MCV Anti-CCP	Autres MR (n=66), MI (n=10) Volontaires sains (n=60)	78,2 61,8	93,4 96,3	93,7 95,5	77,4 66,8	
vanderLinder, 2009	Anti-MCV Anti-CCP-2 Anti-CCP-3	AI (n=201)	57,4 50 56,4	78,4 88,4 84,6	56,3 67,1 64	79,2 79 80	2,7 4,3 3,7
Mathsson, 2008	Anti-MCV Anti-CCP	Volontaires sains (n=100)	70,7 57,9	95 96			
Ursum, 2008	Anti-MCV Anti-CCP2	AI (n=39)	59,3 55,3	92,3 92,1	96,1 95,8		
Dejaco, 2006	Anti-MCV et anti-CCP2	AR établie (n=130)	62,5	N.R.			
Boire, 2005	Anti-Sa	Résultats à long terme†	34,4‡	95,8‡			8,3‡
			39,3§	72,7§			1,4§
			44,6	79,3			2,2
	Anti-CCP	Résultats à long terme¶	39,2‡	91,7‡			4,7‡
			39,3§	66,9§			1,2§
			42,9	70,7			1,5
Innala, 2008	Anti-MCV Anti-CCP2	Volontaires sains (n=102)	74,0 80,4	96,1 98,0			35,2 41,0¶

Abréviations : AR : arthrite rhumatoïde; AI : arthrite indifférenciée; MI : maladie infectieuse; MR : maladie rhumatismale; N : nombre de patients; NR : non rapporté; RC : rapport de cote; RV : rapport de vraisemblance (*likelihood ratio*); VPP : valeur prédictive positive; VPN : valeur prédictive négative.

* Il s'agit des résultats de la seconde cohorte de l'étude Kronoberg Arthritis Incidence cohort (n=67).

† La sensibilité, la spécificité et le RVP ont été calculés pour chacun des trois critères mesurés à 18 mois et à 30 mois et pour chacun des 13 marqueurs pronostiques présents à la visite d'inclusion : anti-Sa, anti-CCP, facteur rhumatoïde, sexe, âge (en années), la durée de la maladie (en mois), la durée de la raideur matinale (positif quand au moins une heure), la symétrie de l'enflure des

articulations, le nombre d'articulations avec synovite, M-HAQ score (positif si au moins 1,0), arthrite rhumatoïde associées à HLA-DRB1 (« épitope partagé »), taux de CRP (positives > supérieure à 8,0 mg/L), score SvH (érosions) d'au moins 5.

‡ Selon la persistance (présence d'au moins une articulation avec synovite et/ou utilisation courante de médicaments antirhumatismaux ou au moins 10 mg de prednisone par jour).

§ Selon les critères de PR.

|| Selon la gravité de la maladie.

¶ Calculé à une spécificité à 98 %.

Durant la phase précoce d'une arthrite rhumatoïde, l'anti-Sa (anti-MCV) a une sensibilité variant de 34 % à 78,2 % et une spécificité de 72,7 % à 98,8 %. Une étude présente une spécificité et une valeur prédictive positive élevées pour l'anti-CCP et une sensibilité similaire pour les deux anticorps, mais selon les auteurs, le nombre limité des patients serait la cause (n=67) [Svrad, 2011]. Il en est de même pour Dejaco et ses collaborateurs [2006], qui obtiennent une sensibilité similaire et qui évoquent comme limite le nombre réduit de patients (n=23). La spécificité est équivalente ou presque pour les deux anticorps (anti-MCV et anti-CCP) pour sept études (anti-MCV : entre 92 % et 98,8 % *versus* anti-CCP : entre 92 % et 98%). Ces deux anticorps présentent une spécificité et une sensibilité comparable pour quatre études [El-Barbary, 2011; Ursum, 2008; Svard, 2011; Boire, 2005]. Dans l'étude de Boire et ses collaborateurs [2005], l'anti-Sa se distingue comme le seul marqueur (RV positif 2,16) prédictif du développement de l'arthrite progressive à issue défavorable. À l'inverse, pour une autre étude [vanderLinder, 2009], l'anti-CCP (de seconde et de troisième générations : anti-CCP-2 et anti-CCP3) a une valeur prédictive de la progression de la maladie en une année supérieure (4,33 et 3,66 respectivement) à celle de l'anti-MCV (2,66).

5.3 Validité analytique (ou technique)

Termes	Présence	Absence	Sans objet
Répétabilité			
Reproductibilité			
Sensibilité analytique			
Spécificité analytique			
Effet de matrice		x	
Concordance	x		
Corrélation	x		
Autres selon le type de test			

Concordance clinique

Tableau 2 Résultats sur la concordance clinique des anticorps (anti-MCV et anti-CCP)

Étude	Résultats concordants		Résultats discordants	
	Anticorps	N (%)	Anticorps	N (%)
El Barbary, 2011	Anti-MCV positifs et Anti-CCP positifs	65 (65)	Anti-MCV négatifs et Anti-CCP positifs	6 (6)
	Anti-MCV négatifs et Anti-CCP négatifs	19 (29)	Anti-MCV positifs et Anti-CCP négatifs	10 (10)
Svard, 2011	Anti-MCV (IgG) positifs et Anti-CCP (IgG) positifs	133 (61)	Anti-MCV (IgG) négatifs et Anti-CCP (IgG) positifs	4 (2)
	Anti-MCV (IgG) négatifs et Anti-CCP (IgG) négatifs	68 (32)	Anti-MCV (IgG) positifs et Anti-CCP (IgG) négatifs	10 (5)
Mathsson, 2008*	Anti-MCV positifs et Anti-CCP positifs	153 (56)	Anti-MCV négatifs et Anti-CCP positifs	5 (1,83)
			Anti-MCV positifs et Anti-CCP négatifs	40 (14,7)

Abréviation : N=nombre de patients

Il n'y a pas de norme de concordance, le résultat recherché est donc la proportion la plus élevée. Trois études présentent une bonne concordance clinique des deux anticorps pour les titres positifs (anti-CCP et anti-MCV) entre 56 % et 61 % (tableau 2).

Corrélation :

Cinq des six études présentées dans le tableau 3, qui ont analysé la corrélation entre l'anti-MCV ou anti-Sa et l'anti-CCP, montrent un résultat significatif avec un coefficient de corrélation de 0,70 ou plus [Hou, 2012; El Barbary, 2011; Svard, 2011; Mathsson, 2008; Ursum, 2008].

Tableau 3 Résultats de la corrélation entre l'anti-MCV (anti-Sa) et l'anti-CCP ainsi que la progression radiologique et la durée de l'arthrite rhumatoïde

Étude	Type de corrélation	Coefficient	r	Valeur de p
Hou, 2012	Anti-Sa et anti-CCP2	Pearson	0,766	< 0,001
Sizova, 2012	Anti-MCV positifs et durée de l'AR	Spearman	0,53	0,0077
El Barbary, 2011	Anti-MCV et anti-CCP3	Pearson	0,70	< 0,01
Svard, 2011	Anti-MCV et anti-CCP	Spearman	0,87	
Liu, 2009	Anti-MCV et anti-CCP2	Spearman	0,587	0,01
	Anti-MCV et évaluation radiologique (score Sharp-van der Heijde) ⁴		0,349	0,05
Mathsson, 2008	Anti-MCV et anti-CCP	Spearman	0,807	< 0,0001
Ursum, 2008	Anti-MCV et anti-CCP2	Spearman	0,85	< 0,01
	Anti-MCV au départ et progression radiologique selon le score de Sharp-van der Heijde d'au moins cinq points, après un suivi de deux ans		0,42	< 0,01

Abréviation : AR : arthrite rhumatoïde

La relation entre les titres positifs des anticorps anti-MCV et la durée de l'arthrite est modérée [Sizova, 2012]. Il n'y avait pas une grande différence entre les deux groupes anti-MCV (positifs et négatifs) sur la durée médiane de l'arthrite [de 5,5 mois (entre 1,5 et 7,1) et de 4 mois (entre 1,5 et 7,0) respectivement].

Relation entre l'anti-MCV et la progression radiologique selon le score de Sharp-van der Heijde : L'association n'est pas toujours claire puisque la corrélation est significative mais modérée pour une étude [Ursum, 2008]. Pour Liu, 2009, les patients en phase précoce de l'arthrite avec des anti-MCV positifs ont plus de dommages perçus à la radiographie que ceux qui présentent des résultats d'anti-MCV négatifs. Cependant, la corrélation entre ces deux variables est moindre et à la limite de la signification statistique [Liu, 2009].

⁴ Le score de Sharp modifié par van der Heijde correspond à la recherche de la présence d'érosion dans 16 sites articulaires (mains et 6 sites articulaires aux pieds). Un score d'érosion de 0 à 5 est donné aux mains de 0 à 10 aux pieds (score total d'érosion aux mains : 0-160; aux pieds 0-120). Un pincement articulaire est recherché sur 15 sites aux mains et 6 sites aux pieds avec une note de 0 à 4 en fonction du stade de pincement (score total de pincement aux mains 0-120; aux pieds 0-48). À l'échelon individuel, ce score permet d'apprécier les modifications radiographiques.

5.4 Les recommandations favorables d'introduction dans les autres juridictions

Dans le guide de la Colombie-Britannique [2012], il est mentionné que seul le médecin spécialiste est en mesure de prescrire l'anti-CCP. Il n'y pas de mention de l'anti-MCV ou de l'anti-Sa.

La *Canadian Rheumatology Association* (CRA) [2012] recommande que parmi les signes biologiques, des résultats positifs d'anti-CCP et du facteur rhumatoïde et d'autres signes cliniques sont suffisants pour une prise de décision thérapeutique.

Dans le guide du SIGN [2011], l'anti-CCP2 est recommandé en cas de suspicion de PR récente.

Il est recommandé dans le guide du *Royal College of physicians* [2009] de mesurer l'anti-CCP en cas de suspicion d'arthrite rhumatoïde, si la recherche du facteur rhumatoïde est négative et s'il existe le besoin d'éclairer la prise de décision sur une thérapie combinée.

Dans le guide du *Royal Australian College of General practitioners* [2009], l'anti-CCP est recommandé pour l'investigation diagnostique de PR.

6 RÉPERCUSSIONS À ANTICIPER DE L'INTRODUCTION ÉVENTUELLE DE L'ANALYSE

6.1 Impact sur les ressources matérielles et humaines : pas analysé.

6.2 Conséquences économiques d'une introduction dans le système de santé et de services sociaux québécois : pas analysées.

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique) : pas analysés.

7 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Anti-Sa par méthode ELISA

Le statut de la technologie diagnostique :

☐ *Établie*

☒ *Innovatrice*

☐ *Expérimentale (pour la recherche uniquement)*

☐ *Remplacement de la technologie : _____ qui devient obsolète*

La recommandation de l'INESSS :

☐ *Avis de recommandation d'introduction*

☐ *Avis de refus d'introduction*

☒ *Avis de réévaluation ou introduction conditionnelle* : des preuves supplémentaires sont nécessaires afin de démontrer les avantages cliniques d'analyser l'anti-Sa en complémentarité avec l'anti-CCP.

La décision de l'INESSS quant aux travaux indiqués, le cas échéant :

☐ *Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon*

☐ *Décision de production d'un guide d'usage optimal*

☐ *Production d'indicateurs, dans le cas d'un besoin de vigilance*

☐ *Aucun*

RÉFÉRENCES

- Alliance de l'arthrite du Canada (AAC). L'impact de l'arthrite au Canada: aujourd'hui et au cours des 30 prochaines années. Auteurs : Bombardier C, Hawker G, Mosher D. Automne, 2011.
- BC Guidelines.ca. Rheumatoid Arthritis: Diagnosis, Management and Monitoring. 2012.
- Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, Khraishi M, et al. J Rheumatol 2012;39 (8):1559-82.
- da Mota LM, dos Santos Neto LL, Burlingame R, Ménard HA, Laurindo IM. Laboratory characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol 2010;50(4):375-88.
- da Mota LM, Santos Neto LL, Pereira IA, Burlingame R, Ménard HA, Laurindo IM. Autoantibodies in early rheumatoid arthritis: Brasilia cohort: results of a three-year serial analysis. Rev Bras Reumatol 2011;51(6):564-71.
- da Mota LM, Dos Santos Neto LL, de Carvalho JF, Pereira IA, Burlingame R, Ménard HA, Laurindo IM. The presence of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) and rheumatoid factor on patients with rheumatoid arthritis (RA) does not interfere with the chance of clinical remission in a follow-up of 3 years. Rheumatol Int 2012;32:3807-12.
- Dejaco C, Klotz W, Larcher H, Duftner C, Schirmer M, Herold M. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2006;8(4):R119.
- El-Barbary AM, Kassem EM, El-Sergany MA, Essa SA, Eltomey MA. Association of anti-modified citrullinated vimentin with subclinical atherosclerosis in early rheumatoid arthritis compared with anti-cyclic citrullinated peptide. J Rheumatol 2011;38(5):828-34.
- Guzian MC, Carrier N, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, Liang P, Ménard HA, Boire G. Outcomes in recent-onset inflammatory polyarthritis differ according to initial titers, persistence over time, and specificity of the autoantibodies. Arthritis Care Res 2010;62(11):1624-32.
- Hou YF, Sun GZ, Sun HS, Pan WP, Liu WB, Zhang CQ. Diagnostic value of anti-Sa and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2012;39(8):1506-8.
- Innala L, Kokkonen H, Eriksson C, Jidell E, Berglin E, Dahlqvist SR. 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. J Rheumatol 2008;35(6):1002-8.
- Liu, X., R. Jia, Zhao J, Li Z. The role of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in the diagnosis of early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2009;36(6):1136-42.
- Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC, Sjöberg O, van Vollenhoven R, Klareskog L, et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as

- compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):36-45.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians, February 2009.
- Kuna AT. Mutated citrullinated vimentin antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2012;413:66-73.
- National Health and Medical Research Council. Recommendations for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. The Royal Australian College of General Practitioners. (NHMRC), August 2009.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis. Edinburgh: SIGN; 2011. (SIGN publication no. 123). Disponible à: <http://www.sign.ac.uk>
- Svärd A, Kastbom A, Söderlin MK, Reckner-Olsson Å, Skogh T. A comparison between IgG- and IgA-class antibodies to cyclic citrullinated peptides and to modified citrullinated vimentin in early rheumatoid arthritis and very early arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1265-72.
- Sizova L. Diagnostic value of antibodies to modified citrullinated vimentin in early rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 2012;73(4):389-92.
- Ursum J, Nielen MM, van Schaardenburg D, van der Horst AR, van de Stadt RJ, Dijkmans BA, Hamann D. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2008;10(1):R12.
- van der Linden MP, der Woude DV, Ioan-Facsinay A, Levarht EW, Stoeken-Rijsbergen G, Huizinga TW, et al. Value of Anti-Modified Citrullinated Vimentin and Third-Generation Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Compared With Second-Generation Anti-Cyclic Citrullinated Peptide and Rheumatoid Factor in Predicting Disease Outcome in Undifferentiated Arthritis and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(8):2232-41.
- Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, 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(7):456-64.