



Anti-CCP

Aplicación en el diagnóstico, tratamiento y manejo de la Artritis Reumatoidea

Frank A. Quinn, Ph.D.

Director, Global Scientific Affairs
Abbott Diagnostics



Traducción y Adaptación:

Lic. Alicia Banchero

Product Manager

Overview

Qué es artritis?

Qué es artritis reumatoidea (RA)?

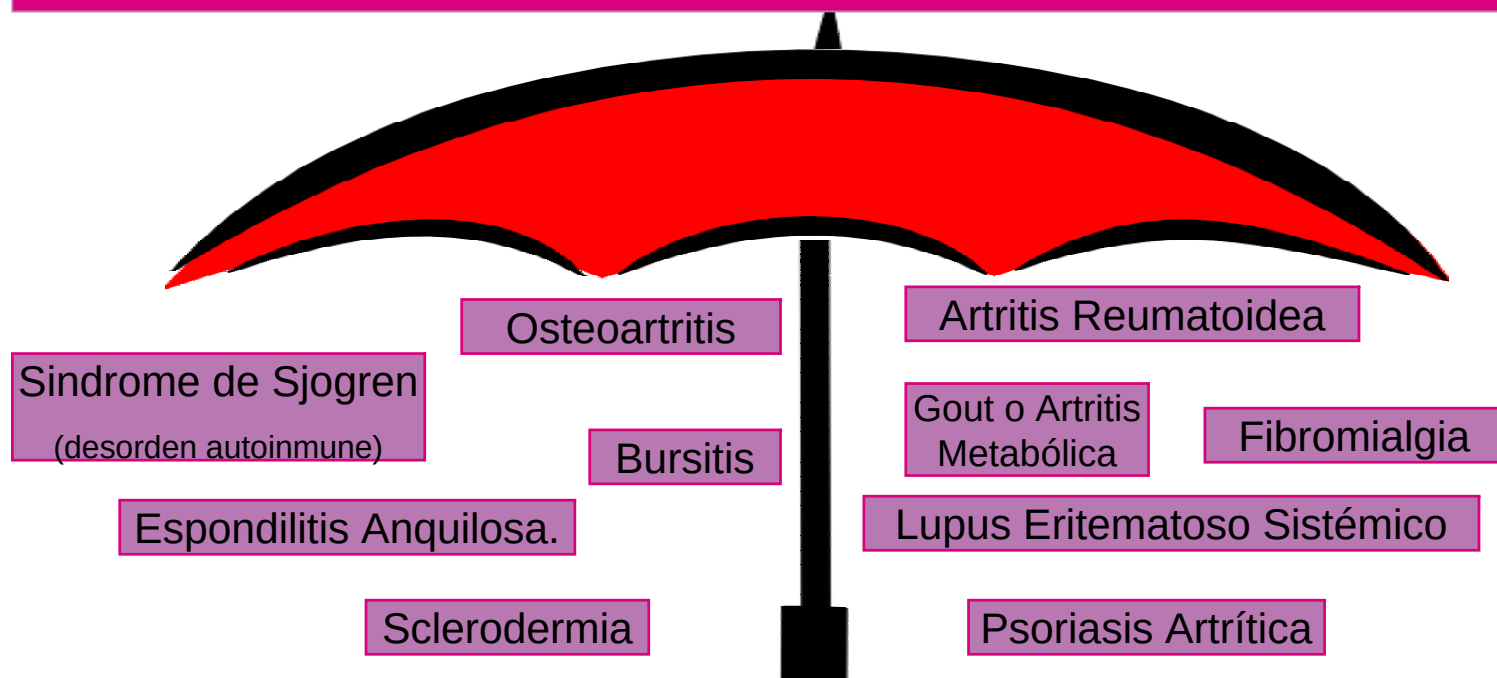
Cómo se diagnostica la RA?

Desafíos en el diagnóstico y tratamiento de la RA.

Qué es Anti-CCP y cuál su rol en el diagnóstico y manejo de la RA?

Qué es Artritis?

La palabra “**artritis**” significa “inflamación de las articulaciones” y es un término amplio que se refiere a más de 100 condiciones médicas diferentes.



Todas estas condiciones, afectan el sistema muscular esquelético y especialmente las articulaciones

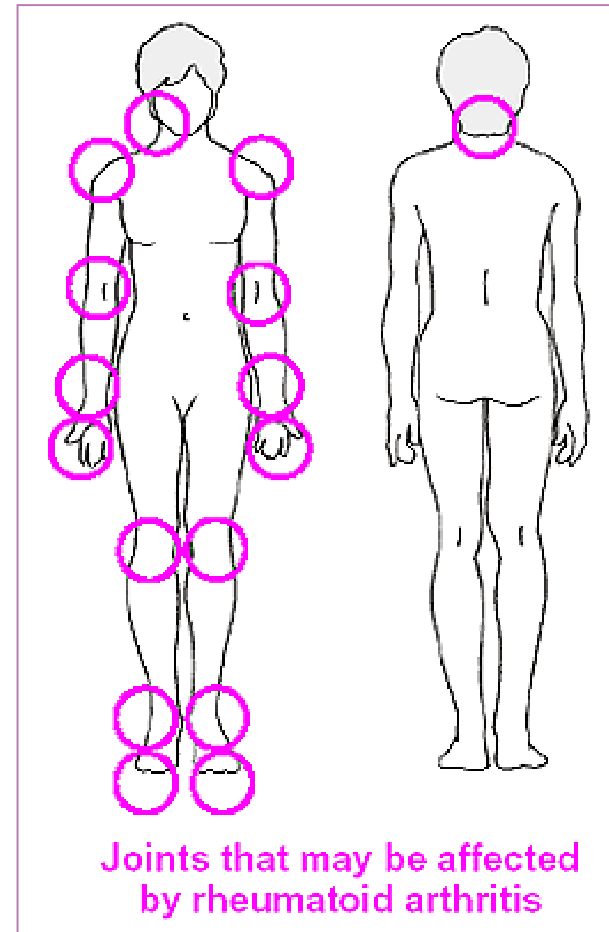
Adapted from: www.arthritis.org

Artritis Reumatoidea(RA)

RA es un desorden autoinmune y afecta al 1% de la población.

RA es una enfermedad inflamatoria crónica y puede resultar en la destrucción, deformidad e inmovilidad de las articulaciones y también muerte prematura.

La causa de RA no está completamente comprendida.



Artritis Reumatoidea(RA)

Alrededor del 75% de las personas con RA son mujeres.

Comienza entre los 20 y 45 años de edad – pero puede ocurrir en niños, adolescentes y adultos mayores.

RA es una causa destacada de inmovilidad y más del 50% de las personas con RA, dejan de trabajar dentro de los 10 años del comienzo de la enfermedad.

RA severa en las manos

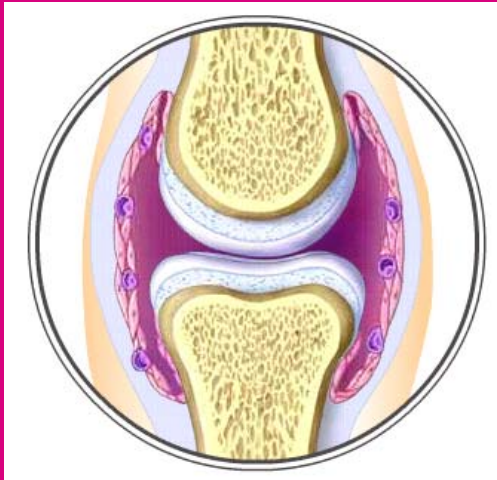


From: www.rheum.org.uk/health/rheumatoid.html (09/21/2006)

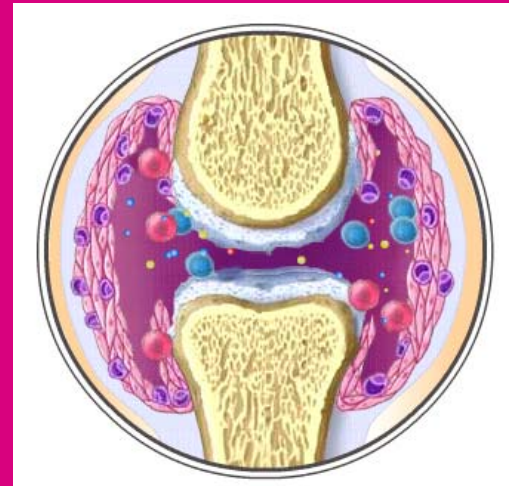
Destrucción de la articulación en la RA

En la RA, el sistema inmune del cuerpo ataca las articulaciones y sus estructuras.

Normal



RA



Los glóbulos blancos, entran en el espacio sinovial de la articulación y activan el sistema inmune, contribuyendo a la destrucción del cartílago, hueso y otros tejidos.

Diagnostico y clasificación de RA

Actualmente, el diagnóstico de RA cuenta con muchos parámetros clínicos, establecidos por la Asociación Americana de Reumatología. (ACR).

Estos criterios son relativamente insensibles.

La progresión de la enfermedad puede ser significativa previo a la realización del diagnóstico.

No “gold-standard” para el diagnóstico de RA

ACR criterios para el diagnóstico de RA

Rigidez matutina $\geq$ 1 hora
Artritis en más de 3 de 14 articulaciones o grupos de articulaciones
Artritis en las articulaciones de las manos.
Hinchazón de las articulaciones
Nódulos reumatoides en lugares específicos.
Factor Reumatoideo=Positivo
Cambios radiográficos insinuando erosión en las articulaciones.

At least 4 criteria needed to establish diagnosis; 1st 4 criteria must be present for $\geq$ 6 weeks. Adapted from: Arnett FC et al. Arthritis & Rheumatism 1988;31:315-328

Determinación de Laboratorio en el diagnóstico de RA

Diferentes ensayos de laboratorio son solicitados cuando el médico trata de hacer el diagnóstico de RA

- Factor Reumatoideo (RF) – marcador para actividad
- Eritrosedimentación (ESR) – marcador para inflamación
- Proteína C-reactiva (CRP) – marcador para inflamación
- Nivel de enzimas hepáticas
- Hemograma, orina, creatinina y electrolitos.

Ninguno de estos ensayos son específicos para RA

Limitaciones de RF como un marcador para RA

El Factor reumatoideo es un ensayo considerado importante para el diagnóstico de la RA.

El RF está presente en el 80% de los pacientes con RA establecida (buena sensibilidad))

Sin embargo ...

- RF está presente en el 10 – 15% de individuos sanos.
- RF está presente en otras enfermedades inflamatorias.
- Un resultado negativo de RF, no descarta definitivamente la enfermedad (etapa temprana, fase de remisión).

Dado que el RF tiene una tasa elevada de falsos positivos, la especificidad de este ensayo para RA es baja.

Early diagnosis and treatment of RA is critical

La aparición de los síntomas de esta enfermedad pueden ser variados, desde leves a severos, como enfermedad sistémica y destrucción de las articulaciones.

Las metas principales en el manejo de la RA son:

- Prevención y control del daño articular.
- Prevención de la pérdida de función.
- Disminución del dolor

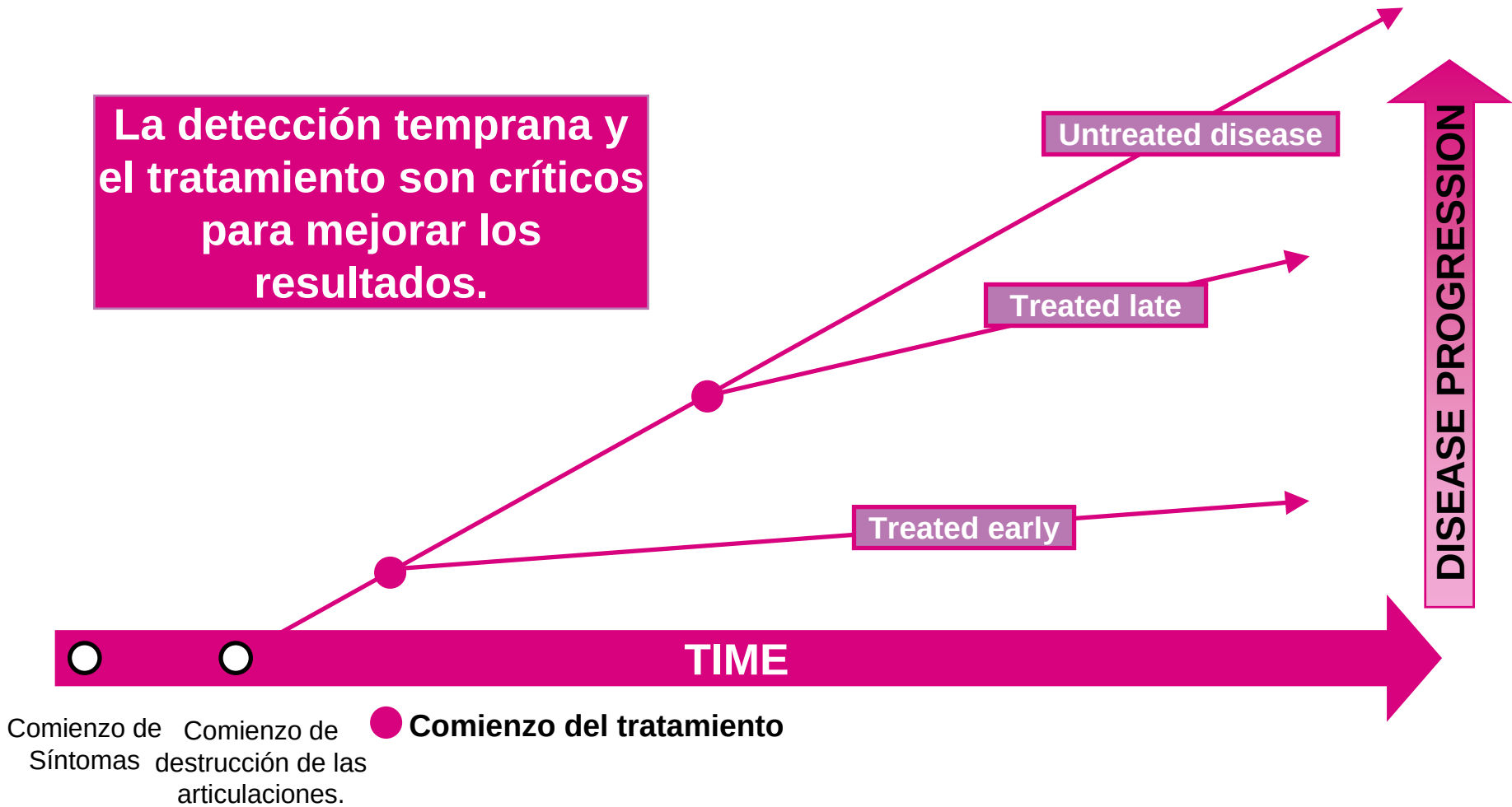
Progresion de la RA en manos



Adapted from (09/21/2006): www.cco.caltech.edu/~sciwrite/journal03/A-L2/Jacobi.html

La detección temprana, permite el tratamiento agresivo.

La detección temprana y el tratamiento son críticos para mejorar los resultados.



Es necesario diagnosticar a los pacientes con RA en forma temprana e identificar aquellos que están en riesgo de padecer una enfermedad erosiva severa.

Anti-CCP

Anti-CCP es el nombre dado a la familia de autoanticuerpos dirigidos contra las proteínas conteniendo citrulina.

Estos anticuerpos son también conocidos por otros nombres:

- APF (factor anti-perinuclear)
- AFA (autoanticuerpos anti-filaggrin)
- AKA (autoanticuerpos 'anti-keratina')

Qué es Citrulina?

Citrullina es un aminoácido “non-standard”.

- Los Amino acidos son los bloque de contrucción de las proteínas del cuerpo.
- 20 “standard” amino acidos son utilizados por el cuerpo para fabricar las proteínas.

Citrullina es formada por la modificación del aminoácido arginina y se sabe que muchas proteínas contienen citrulina.

Muchos pacientes con RA desarrollan inmuno-respuesta contra las proteínas que continen citrulina.

Adapted from: Vossenar ER Clin Applied Imm Rev 2004;4:239-262

Qué es anti-CCP-1? Anti-CCP-2?

Anti-CCP 1

Utilizaba péptidos derivados de filaggrin (filament aggregating protein)

Este test tienen una sensibilidad del 48% y una especificidad del 98%

La sensibilidad no fue comparable a RF (~ 80%).

Anti-CCP 1 assays are no longer available – when reading papers, be careful to notice what version of anti-CCP assay was used

Anti-CCP 2

Para mejorar la sensibilidad, los péptidos de citrulina fueron sintetizados para optimizar su uso en los inmunoensayos.

Estos péptidos fueron tamizados contra sueros con RA y los mejores fueron seleccionados para ser utilizados en los ensayos.

Mejor sensibilidad (equivalente a RF, ~ 80%); Mejor especificidad (~ 95% para anti-CCP vs. ~ 80% para RF)

Adapted from: Vossenaar ER Clin Applied Imm Rev 2004;4:239-262

Anti-CCP como un marcador para RA

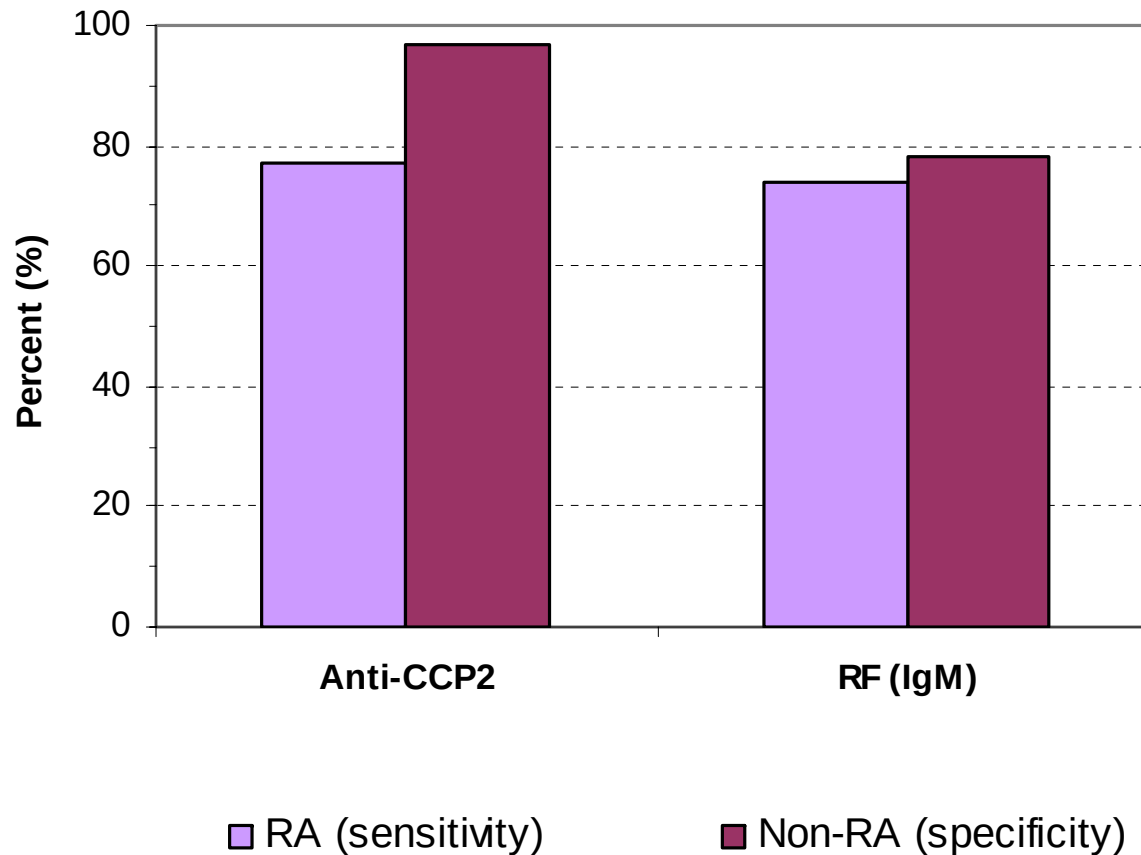
Un buen marcador debe ser:

- Sensible y altamente específico para la enfermedad.
- Detectable en el período temprano de la enfermedad.
- Útil para precedir el advenimiento de la enfermedad.

Anti-CCP satisface todos estos requerimientos.

Adapted from: Vossenar ER and van Venrooij WJ. Clin Applied Imm Rev 2004;4:239-262

Anti-CCP es sensible y muy específica para RA



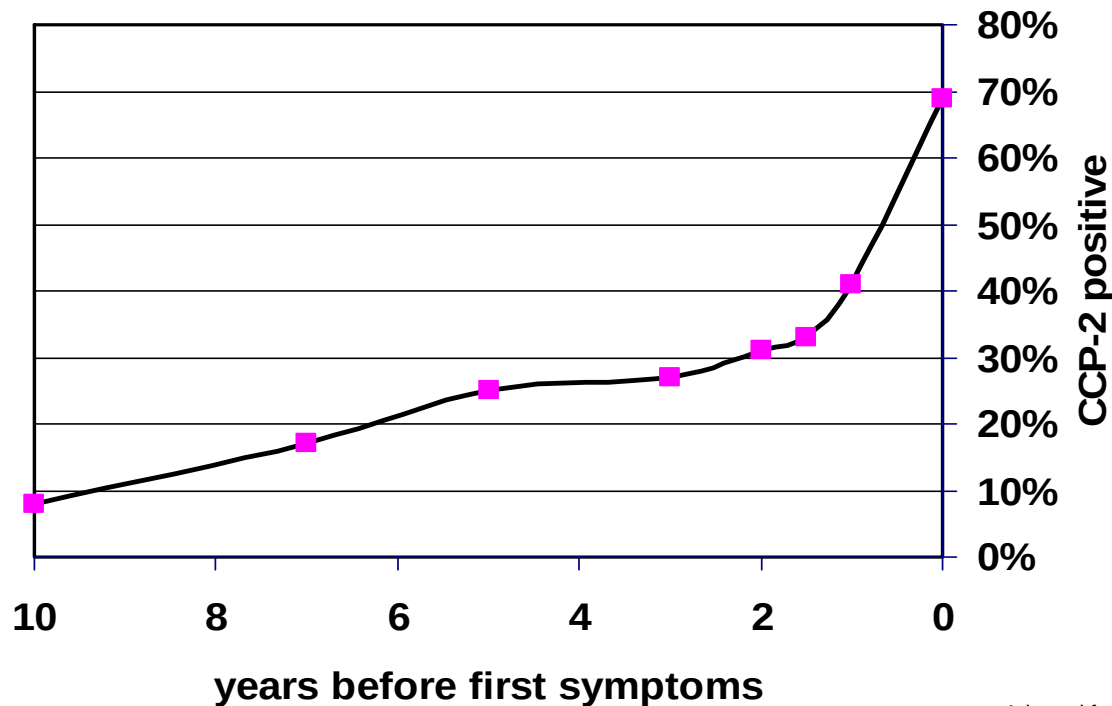
Adapted from: Vossenar ER and van Venrooij WJ. Clin Applied Imm Rev 2004;4:239-262

Anti-CCP está presente en etapas tempranas de la RA

83 early RA patients

All were former blood donors, so serum samples were available from bloodbank (up to 10 years before first symptoms.)

Anti-CCP2 levels were measured



Anti-CCP puede detectarse años anteriores a la aparición del primer síntoma.

Adapted from: Rantapää-Dahlqvist *et al*, Arth Rheum 2003;48:2741-49

Anti-CCP predice la progresión de la enfermedad.

Valor predictivo del test de anti CCP en relación a otros criterios diagnósticos de RA. ACR (American College of Rheumatology)

ACR Criteria	Odds Ratio	P-value
Morning stiffness >1 hour	2.1	0.108
Arthritis of three or more joints	5.0	0.001
Arthritis of wrist, MCP or PIP	1.2	0.762
Symmetric involvement of joints	6.1	0.002
Rheumatoid nodules	0.003	0.795
Radiographic erosions	8.7	0.001
Positive IgM rheumatoid factor	1.7	0.406
Positive anti-CCP2 antibody	38.6	<0.001

(1 year follow-up)

Presence of anti-CCP in Undifferentiated Arthritis patients accurately predicts future progression to RA.

Van Gaalen *et al.* Arthritis Rheum 2004, 50(3), 709-715

Dianóstico temprano y tratamiento es crítico.

American College of Rheumatology (ACR) lineamientos

“El último objetivo en el manejo de la Artritis Reumatoidea es, **prevención y control del daño en las articulaciones, prevenir la pérdida de función y disminuir el dolor.**”

Para alcanzar este objetivo, los lineamientos de ACR son, **diagnóstico temprano de RA**, educación del paciente y el uso de una variedad de medicinas, como así también la terapia física y ocupacional.

Adapted from: Arthritis & Rheumatism 2002;46:328-346

Tratamiento de RA

Manejo del dolor y la inflamación.

Drogas antiinflamatorias, no esteroideas.- Aspirina, Ibuprofeno, Naproxen, etc.

COX-2 inhibitors – e.g., Celecoxib (Celebrex ®)

Esteroides – ej., prednisona, dexametasona.

Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)

Drugs – ej., methotrexate, sales de oro, ciclosporina, sulfasalazine

Agentes Biológicos– ej., adalimumab (HUMIRA ®), etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®)

Anti-CCP test

Anti-CCP es sensible y específico para RA

Los tests de Anti-CCP pueden ayudar a identificar en forma temprana pacientes con RA y contribuyen a mejorar las manifestaciones clínicas.

Un ensayo automatizado de Anti-CCP, permitirá a más laboratorios realizar el test fácilmente.

Resumen

La Artritis Reumatoidea (RA) es un desorden autoinmune que puede causar destrucción y deformidad de las articulaciones.

RA es la causa lider de minusvalía alrededor del mundo.

Actualmente, el diagnóstico de RA cuenta profundamente sobre los síntomas clínicos. **Currently, diagnosis of RA relies heavily on clinical symptoms**

La progresión de la enfermedad puede ser significativa previamente al diagnóstico.

El diagnóstico temprano y el tratamiento de la RA es crítico para minimizar la destrucción de las articulaciones.



From (09/21/2006): www.glucosamine-arthritis.org/arthritis/RA-Hands.html

Summary (continued)



From: www.rheum.org.uk/health/rheumatoid.html (09/21/2006)

Los tests de laboratorio para RA, sufren de falta de especificidad. (ej. FR)

Anti-CPP es sensible y específico para RA



AxSYM[®] Anti-CCP Anti Cyclic Citrullinated Peptide

Información del Producto



Intención de Uso

AxSYM Anti-CCP es un enzimo-inmuno ensayo en micropartículas (MEIA) para la determinación cuantitativa de anticuerpos de clase IgG, específicos para “cyclic citrullinated peptide (CCP)” en suero humano en el sistema AxSYM.

La detección de anticuerpos anti-CCP se utiliza como ayuda en el diagnóstico de Artritis Reumatoidea (AR).



Source ; AxSYM® Anti-CCP Package insert TSG

AxSYM® Anti-CCP especificaciones (1)

Método	Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA)
Tiempo para el 1er resultado	19 minutos
Rendimiento	55 tests por hora
Rango del ensayo	0.0 – 200.0 U/mL 0.0 – 2000 U/mL (con del automática)
Dilución	Dilución automática 1:10, (muestras con valores de anti-CCP que exceden las 200.0 U/mL)
Calibradores	6 puntos: 0, 5, 25, 50, 100, 200 U/mL líquidos 2-8 °C
Estandarización	Los calibradores de Anti-CCP son en unidades Axis-Shield y no hay prparaciones de estándares internacionales para los Ac anti-
Controles (MCC controles)	2 botellas (7.0 mL c/u) Control (+) 14 – 34 U/mL Control (-) $\leq$ 3 U/mL
Vol de muestra	83 µL para urgencias, 150 µL para Rutina
Tipo de muestra	Plasma (EDTA, Litio Heparina PST, Heparina de sodio);
Sensibilidad analítica	$\leq$ 1 U/mL

Source ; AxSYM® Anti-CCP Package insert TSG

AxSYM® Anti-CCP especificaciones (2)

Interferencia	≤ +/-10 % average interference at the levels of : Bilirubin 0.2 mg/mL (3.42 µmol/l) Hemoglobin 500 mg/dL (5 g/l) Triglycerides 1500 mg/dL (16.95 mmol/l) Total protein 12 g/L Red blood cells 0.4 %
Precision Total %CV	El producto es diseñado para tener una precisión ≤ 15% total CV. Low panel : 3.8 – 15.0 U/mL Total %CV = 7.7 – 8.4 Positive control : 24.4 – 25.6 U/mL Total %CV = 8.3 – 8.6 High panel : 139.8 – 149.7 U/mL Total %CV = 8.5 – 10.0
Pacientes recibiendo Ac monoclonales anti ratón. (HAMA)	AxSYM Anti-CCP es un ensayo sandwich de 2 pasos. Con ésta técnica las interferencias son eliminadas durante los lavados y el riesgo del impacto por HAMA se minimiza.

Source ; AxSYM® Anti-CCP Package insert, immunoassay learning guide

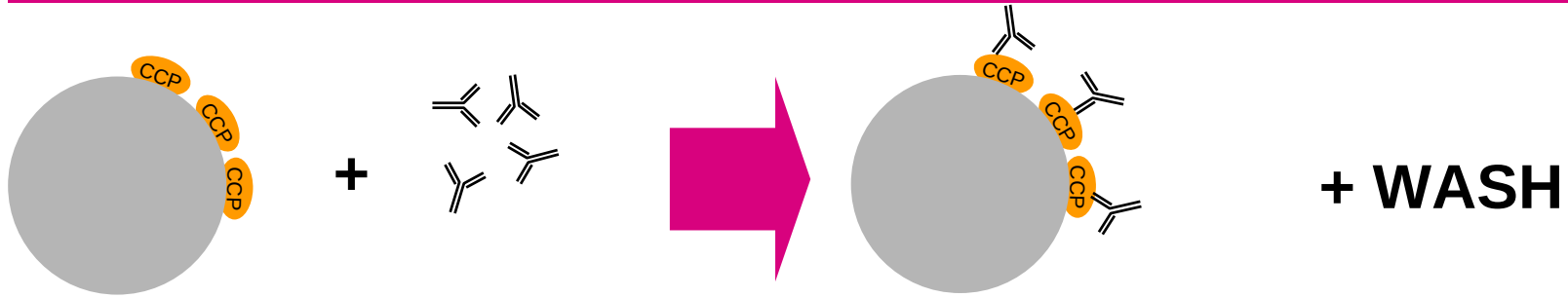
AxSYM® Anti-CCP especificaciones (3)

Comparisión de Métodos	AxSYM Anti-CCP vs. DIASTAT™(Anti-CCP2 assay by Axis-Shield)							
			DIASTAT Anti-CCP		Disease Group		n	% concordance
			POS		NEG			
	AxSYM Anti-CCP	POS	405	1	Non-RA		402	99.5%
		NEG	24	501	RA		529	95.6%
					All samples		931	97.3%
Clinical sensitivity	With the cut-off of 5 U/mL, overall sensitivity was 72.6 %.							
	Disease Group		n		Anti-CCP Positive (n)		% Positive	
	Established RA		331		255		77.0%	
	Early RA		72		48		66.7%	
	Date of Diagnosis unknown		126		81		64.3%	
	All RA Samples		529		384		72.6%	
Clinical specificity	A total 402 specimens, overall specificity in asymptomatic and the various disease groups was 94.5 %.							
					Confirmed Diagnosis			
					POS		NEG	
	AxSYM Anti-CCP	POS	384	22				
		NEG	145	380				

Source ; AxSYM® Anti-CCP Package insert TSG

AxSYM® Anti-CCP reacción esquemática

MEIA Sandwich en 2 pasos



Antígeno CCP
sintético, pegado
sobre la micropartícula
de latex.

Muestra con Ac
Anti-CCP

La muestra se une al
antígeno.

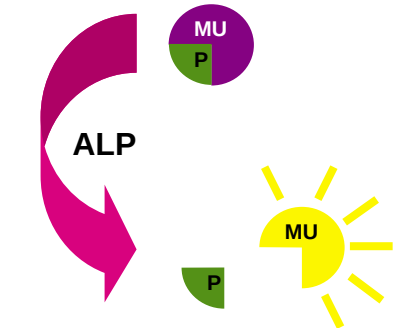
La suspensión se vuelca
sobre la matrix de fibra de
vidrio y el lavado remueve lo
no unido.



Agregado de Anti-Human
IgG:ALP (mouse, monocl)
conjugado.

Conjugado unido a la IgG
humana se une a la fase
sólida.

El lavado remueve lo
no unido.



Velocidad de aparición de
fluorescencia es directamente
proporcional a [Anti-CCP] en la
muestra.

Source ; AxSYM® Anti-CCP TSG

AxSYM® Anti-CCP

Estabilidad de la muestra:

- Separada del coágulo, puede ser guardada por 3 días a 2-8 °C, 25 °C, or -20 °C, después del día de la extracción. Para períodos mayores puede ser conservada a -20 °C.

Valores de Referencia:

<1.0 U/mL to 2.9 U/mL

Se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios rangos de referencia.

Source ; AxSYM® Anti-CCP Package insert TSG

AxSYM® Anti-CCP – Sensibilidad Clínica

Disease Group	n	Anti-CCP Positivo(n)	% Positivo
RA establecida	331	255	77.0%
RA temprana	72	48	66.7%
Día del Diagnostico desconocido	126	81	64.3%
Todas la muestras	529	384	72.6%

Sensibilidad total: 72.6 %

El cut-off usado: 5 U/mL

AR temprana fue clasificada como < a 2 años desde la confirmación del diagnóstico..

AR establecida fue clasificada como > a 2 años desde la confirmación del diagnóstico.

Todos los pacientes fueron clasificados de acuerdo a los criterios del “American College of Rheumatology (ACR)”.

Source ; AxSYM® Anti-CCP Package insert TSG

AxSYM® Anti-CCP – Especificidad Clínica

Un total de 402 muestras de pacientes (302 provenientes de varios estadios de la enfermedad y 100 de individuos asintomáticos sanos) se testearon de pacientes con:

- Epstein-Barr Virus
- Varias enfermedades infecciosas
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome de Sjogren
- Esclerodermia
- Polimiositis/Dermatomiositis
- Osteoartritis
- Artritis Psoriasica
- Poloartritis Inflamatoria
- Espondilitis anquilósica

		Diagnóstico Confirmado	
		POS	NEG
AxSYM Anti-CCP	POS	384	22
	NEG	145	380

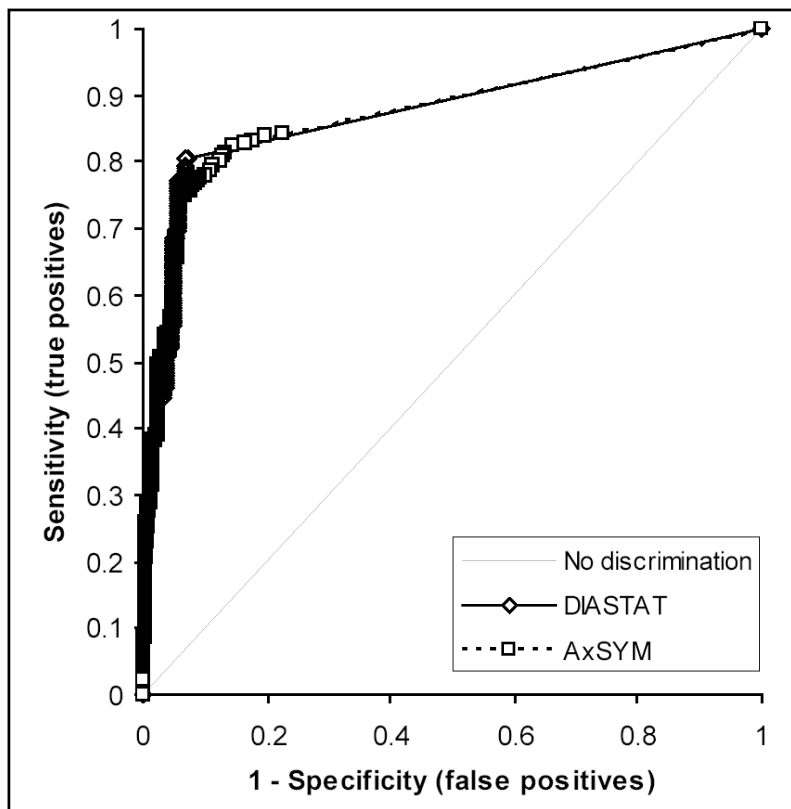
**These disease groups gave 100% concordance with the comparison assay (DIASTAT™).*

** Representative data, results in individual laboratories may vary from these data.*

Especificidad total: 94.5 %

Source ; AxSYM® Anti-CCP Package insert TSG

AxSYM® Anti-CCP – Comparación de Metodos



		DIASTAT Anti-CCP	
		POS	NEG
AxSYM Anti-CCP	POS	405	1
	NEG	24	501

Disease Group	n	% concordance
Non-RA	402	99.5%
RA	529	95.6%
All samples	931	97.3%

Curve	Area	SE	p	95% CI of Area
DIASTAT	0.870	0.0124	<0.0001	0.846 to 0.895
AxSYM	0.875	0.0119	<0.0001	0.852 to 0.898

Contrast	Difference	p
DIASTAT v AxSYM	-0.005	0.6938

Overall concordance vs. DIASTAT was 97.3 %

El ensayo AxSYM Anti-CCP es comparable al ensayo DIASTAT™ Anti-CCP ambos en términos de cut-off y valores de muestras.

Source ; AxSYM® Anti-CCP Package insert TSG

AxSYM[®] Anti-CCP

Características	Beneficios
Flexibilidad en la muestra	Fácil adaptabilidad al laboratorio de rutina.
Random Access y rápido TAT	• Resultados en menos de 19 minutos
Estabilidad de la calibración	• Costo eficiencia
1:10 Autodilución	• Menos intervenciones manuales. • Rango dinámico extendido. • Mayor precisión y exactitud en los reportes de muestras con valores altos.
Reactivos, Cal y Ctl., listos para usar.	• Fácil de usar y menos variaciones.
AxSYM Analyser platform	• Disponible en muchos laboratorios.



AxSYM[®] Anti-CCP Anti Cyclic Citruillinated Peptide

Ordering Information



AxSYM® Anti-CCP – Ordering Information

Producto		L/N
AxSYM® Anti-CCP Reagent Kit	100 tests	3L91-20
AxSYM® Anti-CCP Calibrators	6 x 4.3 ml	3L91-01
AxSYM® Anti-CCP Controls	2 x 7.0 ml	3L91-10
AxSYM® Anti-CCP Assay Disk	1 disk	3L92-01



AxSYM[®] Anti-CCP Anti Cyclic Citrullinated Peptide

Competencia



Anti-CCP vs. Factor Reumatoideo

El beneficio diagnóstico del ensayo de Anti-CCP respecto del ensayo de Factor Reumatoideo es significativamente el incremento de especificidad.

El posicionamiento del ensayo Anti-CCP, no sugiere reemplazar completamente al ensayo de Factor Reumatoideo.

Ensayos basados en Peptidos Citrulinados

CCP 2 – todos usan peptidos CCP2

- | | |
|-----------------------|-------------------------------|
| • Axis-Shield | DIASTAT Anti-CCP ELISA |
| • Inova | QUANTALITE CCP (Claims CCP-3) |
| • Eurodiagnostica | IMMUNOSCAN RA (Mark2) ELISA |
| • Euroimmune (A-S) | EUROIMMUN Anti-CCP ELISA |
| • Pharmacia ImmunoCAP | ELiA CCP |

Anti-mutated citrullinated vimentin (Anti-MCV)

- Orgentec (Germany)
- Very limited data / publications

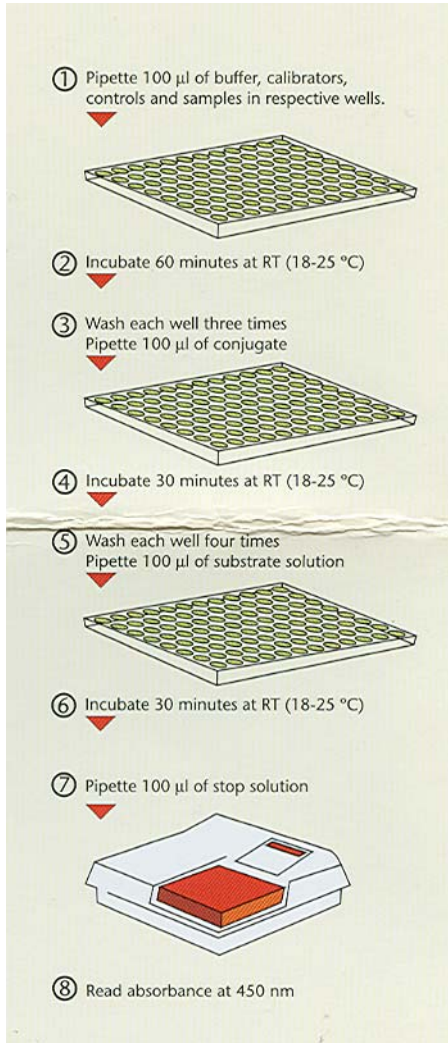
Anti-Citrullinated Fibrinogen (ACF)

- Biomerieux (VIDAS) - Under development
- (Rumor says development stopped)

Futura Competencia

- Roche – Elecsys (en desarrollo)
- DPC – Immulite (en desarrollo)
- Dade Behring – BN systems (en desarrollo)
- Abbott - ARCHITECT
 - Anti-CCP es un producto estratégico para ADD
 - ARCHITECT Anti-CCP está en desarrollo (2008)

Descripción del protocolo del ensayo típico-ELISA-



Tipicamente los ensayos en micro-placa ELISA consisten 12 filas x 8 pocillos.

- Las muestras deben correrse (de 8)
- Calibración durante la corrida es necesaria , (require 2x5-6 calibradores y controles = 12-15 tests).
 - El precio para un test, depende del tamaño del batch.

Procedimiento manual

- Opcionalmente un lector de placas es necesario.
- Tiempo de incubación tipicamente es de 1.5 – 3 horas.

AxSYM Anti-CCP vs. ELISA CCP-2

Conclusión

- Axsym tiene una ventaja absoluta sobre ELISA: Más exacto, más rápido y menos labor.

Tabla Comparativa

	<u>AxSYM</u>	<u>Eurodiagnostika Anti-CCP Mk2</u>	<u>ImmunoCAP ELiA</u>
Antigen	CCP2	CCP2	CCP2
Assay technology	Automated MEIA	Manual ELISA microplate	Automated ELiA
Sample Type	Serum/Plasma	Serum/Plasma	Serum/Plasma
Sample Dilution	Automated 1:10	Manual	Automated 1:100
Calibration Stability	Min 14 days	Calibrate every run	1 month
Controls	2 (+/-)	3	2 (+/-)
Sample Volume	150 µl , 83 µl (STAT)	10 µl, manually diluted ad 500 µl	(?)
Primary tube compatible	Yes	No	Yes
Std Curve	6 calibrators	6 calibrators	6 calibrators
Qualitative Option	No	Yes	No
Pack Size	100 tests	96 tests	48 tests
Conjugate	IgG	IgG	IgG
Time to 1 st result	19 mins	2-3 h	2 h
Throughput	Up to 55 tests/hr	96 tests (2-3h)	30 tests/hr (Batch only)
Cutoff value	5 U/ml	25 U/ml	10 U/ml
Clinical specificity	94.5%	97.6%	96.9%
Clinical Sensitivity	72.6%	70%	87.8%
Precision	7.7 - 10.0%CV	6.0 – 12.8%CV	6.6 – 7.0 %CV

Competitive Comparison Table

	<u>AxSYM</u>	<u>Inova QuantaLite CCP</u>	<u>Inova QuantaLite CCP3</u>
Antigen	CCP2	CCP2	"CCP3"
Assay technology	Automated MEIA	Manual ELISA microplate	Manual ELISA microplate
Sample Type	Serum/Plasma	Serum	Serum/Plasma
Sample Dilution	Automated 1:10	Manual	Manual
Calibration Stability	Min 14 days	Calibrate every run	Calibrate every run
Controls	2 (+/-)	2 (+/-)	2 (+/-)
Sample Volume	150 µl , 83 µl (STAT)	5 µl, manually diluted ad 505 µl	5 µl, manually diluted ad 505 µl
Primary tube compatible	Yes	No	No
Std Curve	6 calibrators	5 calibrators	5 calibrators
Qualitative Option	No	No	No
Pack Size	100 tests	96 tests	96 tests
Conjugate	IgG	IgG	IgG
Time to 1 st result	19 mins	90-120 min	90-120 min
Throughput	Up to 55 tests/hr	96 tests (90-120 min)	96 tests (90-120 min)
Cutoff value	5 U/ml	20 U/ml	20 U/ml
Clinical specificity	94.5%	94.8% (98%*)	96%
Clinical Sensitivity	72.6%	76%	74%
Precision	7.7 - 10.0%CV	5 – 11%CV	3 – 8%CV

Competitive Comparison Table

	<u>AxSYM</u>	<u>Euroimmun Anti-CCP</u>	<u>DIASTAT Anti-CCP</u>
Antigen	CCP2	CCP2	CCP2
Assay technology	Automated MEIA	Manual ELISA microplate	Manual ELISA microplate
Sample Type	Serum/Plasma	Serum/Plasma	Serum/Plasma
Sample Dilution	Automated 1:10	Manual	Manual
Calibration Stability	Min 14 days	Calibrate every run	Calibrate every run
Controls	2 (+/-)	?	2 (+/-)
Sample Volume	150 µl , 83 µl (STAT)	?	1-2 µl, use 100 µl 1:100 dilution
Primary tube compatible	Yes	No	No
Std Curve	6 calibrators	5 calibrators	5 calibrators
Qualitative Option	No	?	Yes
Pack Size	100 tests	96 tests	96 tests
Conjugate	IgG	IgG	IgG
Time to 1 st result	19 mins	2 hours +	2 hours +
Throughput	Up to 55 tests/hr	96 tests (over 2 hours)	96 tests (over 2 hours)
Cutoff value	5 U/ml	5 RU/mL	5 U/mL
Clinical specificity	94.5%	98.2%	97%
Clinical Sensitivity	72.6%	78.5%	78%
Precision	7.7 - 10.0%CV	6.3 – 7.2 %	7.6 – 13.6%

Competitive Comparison Table

	<u>AxSYM</u>	<u>Orgentec Anti-MCV</u>
Antigen	CCP2	MCV (mutated citrullinated vimentin)
Assay technology	Automated MEIA	Manual ELISA microplate
Sample Type	Serum/Plasma	Serum
Sample Dilution	Automated 1:10	Manual
Calibration Stability	Min 14 days	Calibrate every run
Controls	2 (+/-)	2 (+/-)
Sample Volume	150 µl , 83 µl (STAT)	10 µl, manually diluted ad 1000 µl
Primary tube compatible	Yes	No
Std Curve	6 calibrators	6 calibrators
Qualitative Option	No	
Pack Size	100 tests	96 tests
Conjugate	IgG	IgG
Time to 1 st result	19 mins	60-90 minutes
Throughput	Up to 55 tests/hr	96 (60-90 min)
Cutoff value	5 U/ml	20 U/ml
Clinical specificity	94.5%	98.7%* *Dejaco et al
Clinical Sensitivity	72.6%	53.7%* *Dejaco et al
Precision	7.7 - 10.0%CV	1.9 – 2.7%CV

AxSYM Anti-CCP Competitors Summary

	<u>ELISA</u>	<u>ImmunoCAP (ELiA)</u>	<u>AxSYM</u>
Antigen	CCP2/CCP3?	CCP2	CCP2
Sample Type	Suero/plasma	Suero/plasma	Suero/plasma
Sample Dilution	Manual	Automated	Automated
Calibration Curve	Cada corrida	Cada 4 semanas	cada 2 a 4 semanas
Software	N/A	Customised	Customised
Sample Dilution	1:100	1:100 (automated)	1:10 (automated)
Sample Volume	10µl	??	150 µl
Primary tube compatible	NO	Yes	Yes
Std Curve	6 Standards	6 Standards	6 calibrators
Qualitative Option	Yes	No	N/A
Pack Size	96 tests	48 tests	100 tests
Conjugate	IgG	IgG	IgG
Time to 1 st result	100-130 mins	120 mins	19 mins
Throughput	30-40 tests/hr	30 tests/hr (Batch only)	53 tests/hr (random)
Bar Coding	No	Yes	Yes
Systems	N/A	~4000 worldwide	>8000 Europe only >16000 worldwide

Muchas Gracias!

