



Testsysteme für die Zöliakie-Diagnostik

Umfangreiches Produktportfolio zur Unterstützung der
Diagnose, Diätbegleitung und Risikobewertung



- Anti-Gewebs-Transglutaminase- + Anti-Gliadin (GAF-3X)-ELISA
- Anti-Endomysium-IIFT + EUROPLUS Anti-Gliadin (GAF-3X)-IIFT
- EUROLINE Zöliakie-Profil + EUROLINE Autoimmune Gastrointestinalerkrankungen
- EUROArray HLA-DQ2/DQ8-h Direct

Definition und Klassifikation der Zöliakie

Die Zöliakie (auch glutensensitive Enteropathie (GSE)) ist eine systemische Autoimmunerkrankung, bei der eine entsprechende genetische Prädisposition eine wichtige Rolle spielt. Sie kann sich auf verschiedene Organsysteme erstrecken. Die Prävalenz der Erkrankung wird auf etwa 1% geschätzt, wobei Experten von einer hohen Dunkelziffer nicht diagnostizierter Fälle aufgrund „untypischer“ oder leichter Symptomatik ausgehen. Zöliakie wird durch die Aufnahme von Gluten ausgelöst, das etwa 90% des Proteingehalts vieler Getreidesamen ausmacht. Die Erkrankung manifestiert sich am häufigsten in einer schweren Entzündung und Schädigung der Dünndarmschleimhaut (Enteropathie). Zusammen mit der daraus resultierenden Störung der Nährstoffabsorption ergibt sich ein weites Spektrum klinischer gastrointestinaler und nicht gastrointestinaler Symptome (u. a. chronische Diarrhoe, Erbrechen, abdominaler Schmerz, Krämpfe, Minderwuchs, Gewichtsverlust, verspätete Pubertät, Fehlgeburten, Anämie und Osteoporose). Darüber hinaus kann es zu einem chronischen Hautausschlag in Form der Dermatitis herpetiformis Duhring kommen.

Klassifikation der Zöliakie*	Malabsorption	Unspezifische Symptome	Enteropathie	Spezifische Antikörper	Genetische Prädisposition
symptomatisch	-	+	+	+	+
klassisch	+	+/-	+	+	+
subklinisch	-	-	+	+	+
refraktär (nur Erwachsene)	+	+/-	+	+/-	+
potenziell	-	-	-	+	+

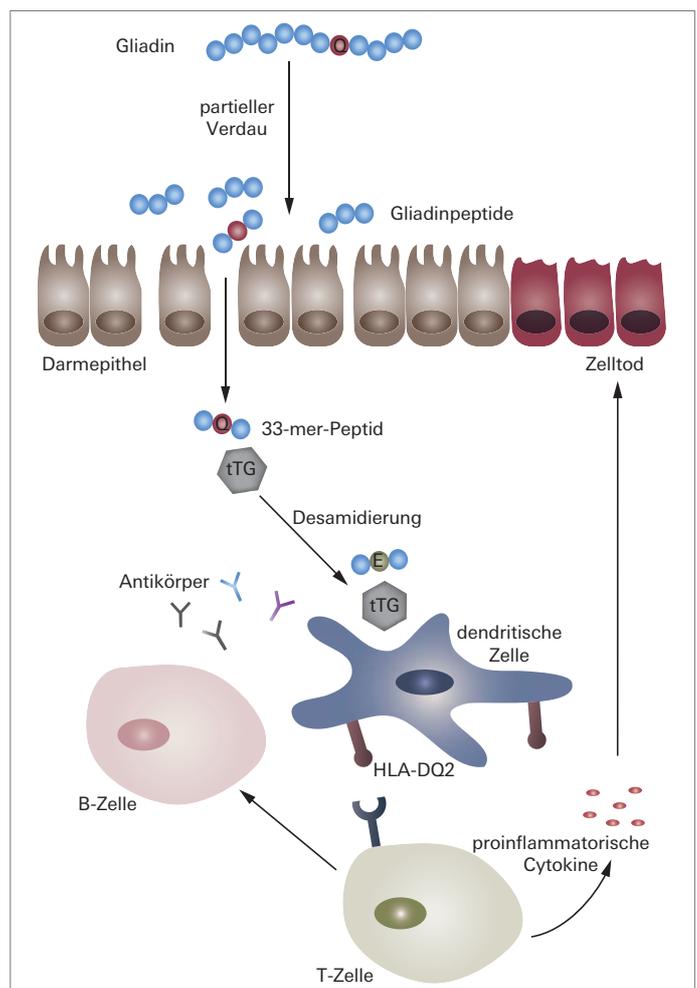
* OSLO-Klassifikation, Felber J, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) Dezember 2021 – AWMF-Registernummer: 021-021, angelehnt an Ludvigsson et al., Gut 62:43-52 (2013)

Pathogenese der Zöliakie

An der Entstehung der Zöliakie sind sowohl genetische Komponenten als auch Umweltfaktoren beteiligt. So wird die für Zöliakie typische Enteropathie durch eine Überreaktion des Immunsystems auf bestimmte Glutenbestandteile, speziell auf das sogenannte Gliadin, ausgelöst.

Gliadin kann im Dünndarm nur partiell verdaut werden. Weist das Darmepithel, wie bei Zöliakie-Patienten typisch, Lücken auf, können die dabei entstehenden Gliadin-Fragmente (Peptide, bestehend aus 33 Aminosäuren, 33-mer) die Darmbarriere passieren und in das darunterliegende Bindegewebe gelangen. Das Enzym Gewebstransglutaminase (tTG) modifiziert (desamidiert) dort an spezifischen Stellen der Gliadinpeptide die Aminosäure Glutamin (Q) in die Aminosäure Glutamat (E). Mit der Modifikation erlangen die Peptide bei gegebener genetischer Prädisposition ihre immunologische Wirkung. Besonders zwei genetische Varianten (DQ2 und DQ8) des humanen Leukocytenantigen-Systems (HLA-System) stehen im Zusammenhang mit der Immunreaktion. Dendritische Zellen phagozytieren den Komplex aus Gewebstransglutaminase und desamidiertem Gliadinpeptid und können ihn, sofern sie HLA-DQ2 oder HLA-DQ8 auf ihrer Oberfläche exprimieren, zusammen mit den HLA-Molekülen den T-Zellen des Immunsystems präsentieren. Die T-Zellen ihrerseits aktivieren zum einen die B-Zellen, die schließlich Antikörper gegen die desamidierten Gliadinpeptide und gegen die körpereigene Gewebstransglutaminase produzieren. Zusätzlich sezernieren die T-Zellen proinflammatorische Cytokine, die eine Entzündungsreaktion im Gewebe auslösen.

Infolge der immunologischen Überreaktion und der Entzündung des Dünndarmepithels kommt es schließlich zum Zelltod der Enterocyten, einer Rückbildung der Darmzotten (Atrophie) und Verbreiterung der Darmkrypten (Hyperplasie). Die derart geschädigte Darmschleimhaut ist nicht mehr fähig, genügend Nährstoffe aus der verdauten Nahrung aufzunehmen und in den Blutkreislauf zu überführen.

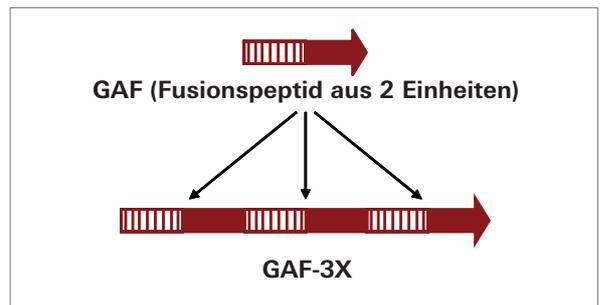


Parameter und Methoden der Zöliakie-Diagnostik im Überblick

Serologische Bestimmung zöliakiespezifischer Antikörper

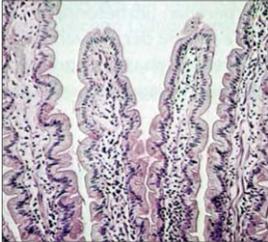
Antikörper gegen Endomysium (EmA) gelten in der Zöliakie-Diagnostik als sehr spezifische und sensitive Marker. Sie lassen sich im IIFT mit Gewebeschnitten der Leber, des Ösophagus oder des Darms (Primat) nachweisen. Das Zielantigen der EmA ist die Gewebs-transglutaminase (tTG). Anti-tTG-Antikörper können mit antigenbeschichteten ELISA-Mikrotiterstreifen oder EUROLINE-Immunblots bestimmt werden. Zu den zöliakieassoziierten Antikörpern gehören auch solche gegen desamidierte Epitope der Gliadin-Peptide (Anti-DGP-Antikörper). Ihr Nachweis kann ebenfalls mit ELISA oder EUROLINE sowie im IIFT mit EUROPLUS-Substrat erbracht werden. Insbesondere Anti-tTG-Antikörper und EmA der Immunglobulinklasse A (IgA) sind für die Diagnose ausschlaggebend. Liegt ein genereller IgA-Mangel vor – ein Zustand der überdurchschnittlich häufig bei Zöliakie-Patienten beobachtet wird –, gelten Anti-DGP-Antikörper der Immunglobulinklasse G (IgG) als wichtige alternative Indikatoren für die Zöliakie. Grundsätzlich muss der diagnostische Nachweis zöliakiespezifischer Antikörper bei normaler, glutenhaltiger Ernährung erfolgen, da diese unter glutenfreier Diät verschwinden.

Für den spezifischen und sensitiven Nachweis von Anti-DGP-Antikörpern hat EUROIMMUN das Antigensubstrat Gliadin (GAF-3X) entwickelt. Dieses besteht aus drei hintereinandergeschalteten desamidierten Gliadin-analogen Fusionspeptiden (GAF). GAF setzt sich wiederum aus zwei synthetischen Nonapeptiden zusammen, die sich unter 51 getesteten Peptiden aus dem Gliadin-Molekül als besonders spezifisch und sensitiv für den Nachweis zöliakiespezifischer Antikörper erwiesen haben.¹ Durch die Reduzierung des Substrats auf zwei kurze Gliadin-Peptide werden ungezielte Reaktionen vermieden und die Spezifität des Testsystems erhöht. Da GAF als Trimer statt als Monomer eingesetzt wird, ist auch die Sensitivität des Tests für den Nachweis der relevanten Antikörper optimiert.



Histologische Untersuchung einer Dünndarm-Biopsie

Gewebeproben werden im Rahmen einer Endoskopie in der Regel aus verschiedenen Abschnitten des Zwölffingerdarms entnommen. Die Läsionen werden nach den Marsh-Kriterien anhand der Anzahl intraepithelialer Leukocyten (IEL) und dem Zustand der Darmzotten und -krypten beurteilt. Sie sind jedoch nicht spezifisch für Zöliakie, sondern können sich auch bei anderen Enteropathien entwickeln.

Beurteilung des histopathologischen Schweregrades nach Marsh			
Typ 0: IEL, Darmzotten und -krypten normal			
Typ 1: IEL erhöht, Darmzotten und -krypten normal			
Typ 2*: IEL erhöht, Darmkrypten hyperplastisch, Darmzotten normal			
Typ 3*: IEL erhöht, Darmkrypten hyperplastisch, Darmzotten atrophisch			
* für Zöliakie diagnostisch relevant			

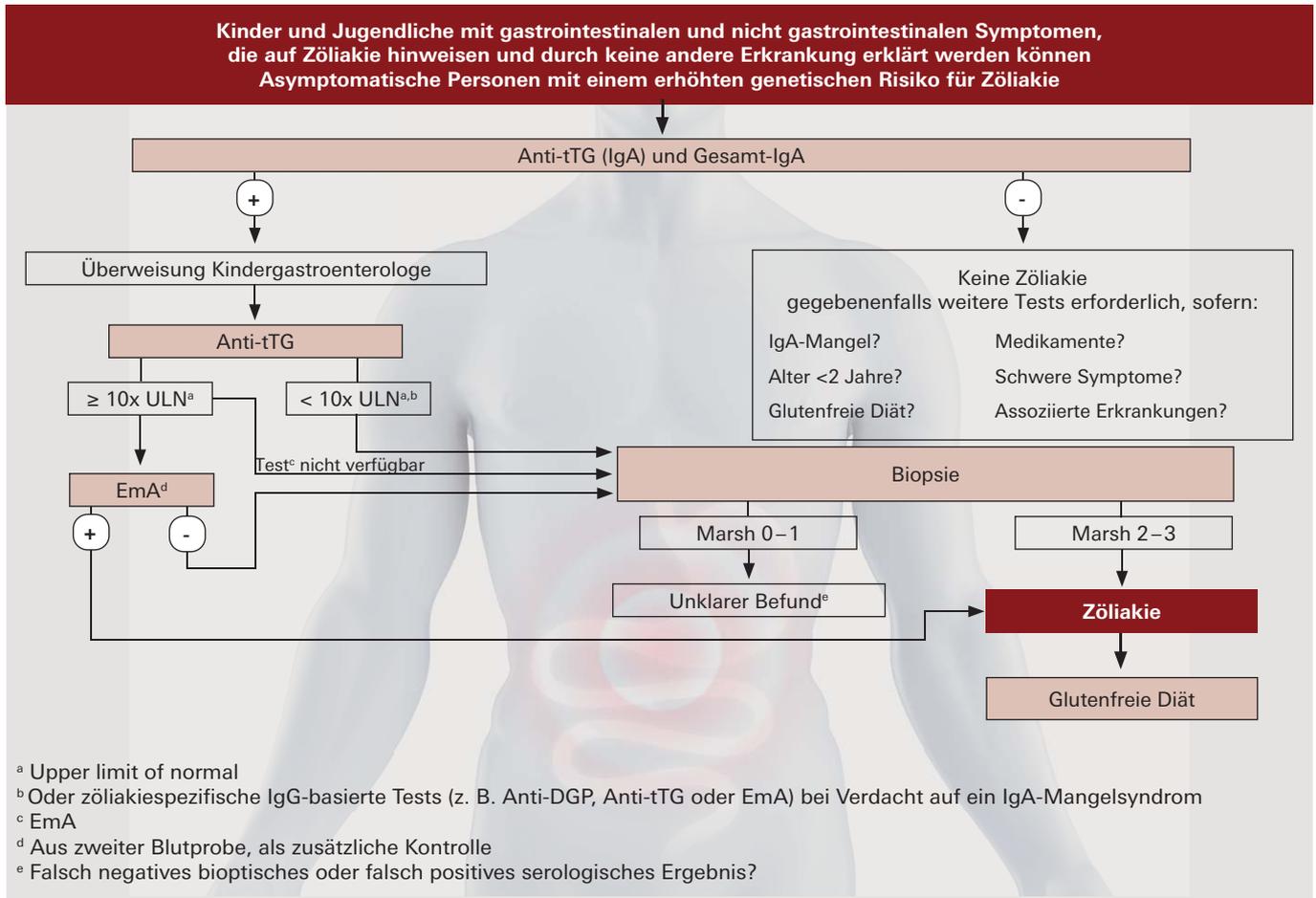
Fotos: Deutsche-Zöliakie-Gesellschaft e.V.

Bestimmung der HLA-Merkmale

Die Bestimmung der HLA-Merkmale mit molekulargenetischen Testsystemen, wie z.B. Microarrays, kann bei Patienten ohne erhöhten Anti-tTG-IgA-Titer oder Patienten, welche bereits mit einer glutenfreien Diät begonnen haben, sowie bei Angehörigen bestimmter Risikogruppen (z.B. Verwandte 1. Grades von Zöliakie-Patienten oder Patienten mit Down-Syndrom) die Diagnostik unterstützen. Da etwa auch ein Drittel der gesunden Bevölkerung die HLA-DQ2/HLA-DQ8-Allele trägt, kann ihre Detektion lediglich als Hinweis auf eine Zöliakie und für die Ausschlussdiagnostik herangezogen werden. Können die Allele nicht nachgewiesen werden, ist das Vorliegen einer Zöliakie sehr unwahrscheinlich.

ESPGHAN-Richtlinien zur Diagnose der Zöliakie

Gemäß der Leitlinie der European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN; Husby et al., 2020) sollten Patienten mit Verdacht auf Zöliakie zuerst auf Anti-tTG-Antikörper (IgA) sowie Gesamt-IgA-Antikörper getestet werden, da diese besonders spezifisch sind. Bei Vorliegen eines Anti-tTG-IgA-Titer von mindestens dem Zehnfachen des oberen Normalbereichs (10x upper limit of normal; $\geq 10x$ ULN) bestätigt mit einem positiven Ergebnis für Anti-Endomysium(EmA)-IgA in einer zu einem späteren Zeitpunkt entnommenen Probe kann auf eine ansonsten zur Diagnosesicherung notwendige Biopsie verzichtet werden. Darüber hinaus wird in den Leitlinien auch auf den zusätzlichen Nutzen zöliakiespezifischer IgG-basierter Tests hingewiesen, wie z. B. Tests zum Nachweis von Antikörpern gegen desamidierter Gliadinpeptide (DGP). Liegt ein genereller IgA-Mangel vor – ein Zustand, der überdurchschnittlich häufig bei Zöliakie-Patienten beobachtet werden kann – gelten vor allem Anti-DGP-Antikörper (IgG) als wichtige alternative Indikatoren für eine Zöliakie.



EUROIMMUN-Testsysteme für die Zöliakie-Diagnostik

I. ELISA-Testsysteme

Anti-Gewebs-Transglutaminase-ELISA

Der serologische Nachweis krankheitsassoziiierter Antikörper der Immunglobulinklasse IgA gegen tTG gilt als spezifischster Indikator für Zöliakie. Der Anti-Gewebs-Transglutaminase-ELISA ermöglicht neben dem qualitativen Antikörpernachweis auch die quantitative Bestimmung des Titers. Aus Untersuchungen diverser Kollektive ergab sich für den ELISA eine sehr hohe Sensitivität von 95,7% bei 98%iger Spezifität für den Nachweis von Anti-tTG-IgA-Antikörpern.

Bei Verdacht auf ein IgA-Mangelsyndrom kann alternativ der Anti-Gewebs-Transglutaminase-ELISA (IgG) mit einer sehr hohen klinischen Spezifität von 99,7% herangezogen werden. Aufgrund der geringen Prävalenz von Anti-tTG-Antikörpern der Immunglobulinklasse IgG ist ein negatives Testergebnis jedoch nicht hinreichend zum Ausschluss einer Zöliakie und es ist die Durchführung weiterer Tests, wie z. B. der Anti-Gliadin GAF-3X-ELISA (IgG), notwendig.

Kollektiv	n	anti-tTG-positiv (IgA)
Zöliakie (0–18 Jahre, bioptisch gesichert)	183	179 (97,8%)
Zöliakie (1–54 Jahre, bioptisch gesichert)	58	58 (100,0%)
Dermatitis herpetiformis Duhring	36	28 (77,8%)
Sensitivität	277	95,7%
Gastroenteropathien, bioptisch negativ für Zöliakie	243	12 (4,9%)
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, bioptisch negativ für Zöliakie	55	2 (3,6%)
Rheumatoide Arthritis	300	1 (0,3%)
Sjögren-Syndrom	200	3 (1,5%)
Systemischer Lupus erythematodes	150	0 (0,0%)
Progressive Systemsklerose	126	4 (3,2%)
Bullöses Pemphigoid	30	1 (3,3%)
Lineare IgA-Dermatose	22	0 (0,0%)
Spezifität	1126	98,0%

Anti-Gliadin (GAF-3X)-ELISA

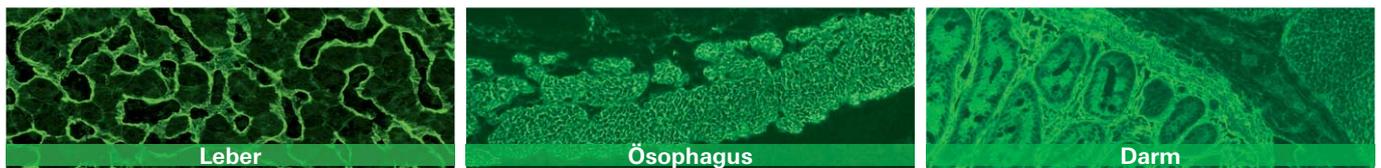
Konventionelle Anti-n(atives)-Gliadin-ELISA gelten als wenig spezifisch, da Antikörper gegen natives Gliadin auch bei gesunden Menschen auftreten. Antikörper gegen die im Anti-Gliadin (GAF-3X)-ELISA verwendeten Gliadin-Fragmente sind hingegen hochspezifisch für Zöliakie. In einer retrospektiven Studie von Prause et al. wurden die EUROIMMUN-Testsysteme Anti-Gliadin (GAF-3X)-ELISA, Anti-nGliadin-ELISA und Anti-tTG-ELISA miteinander verglichen.³ Dazu wurden Seren von 142 Kindern mit aktiver Zöliakie (bioptisch gesichert, Marsh 2 oder 3) und 160 Kontrollen (bioptisch gesichert, 19 Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen) auf IgA- und IgG-Antikörper untersucht. Dabei war der Anti-Gliadin (GAF-3X)-ELISA dem Anti-nGliadin-ELISA hinsichtlich Sensitivität und Spezifität sowohl für IgA- als auch für IgG-Antikörper überlegen. Zudem war der Anti-Gliadin (GAF-3X)-ELISA (IgG) sensitiver und spezifischer als der Anti-Gliadin (GAF-3X)-ELISA (IgA) und der Anti-tTG-ELISA (IgG) und lieferte Ergebnisse, die mit denen des Anti-tTG-ELISA (IgA) vergleichbar waren. Durch Kombination des Anti-Gliadin (GAF-3X)-ELISA (IgA) und des Anti-tTG-ELISA (IgA) konnte eine weitere Steigerung der Genauigkeit der Ergebnisse erreicht werden.

n = 302	ELISA	Sensitivität	Spezifität
IgA	Anti-nGliadin (nativ)	73,9%	91,9%
	Anti-Gliadin (GAF-3X)	87,3%	93,1%
	Anti-tTG	95,1%	98,1%
IgG	Anti-nGliadin (nativ)	88,0%	80,0%
	Anti-Gliadin (GAF-3X)	95,1%	94,4%
	Anti-tTG	87,3%	86,3%

II. Indirekte Immunfluoreszenztests (IIFT) für die Zöliakie-Diagnostik

Anti-Endomysium-Immunfluoreszenztest

Der Anti-Endomysium-IIFT (IgA) gilt als besonders spezifischer Test in der Zöliakie-Diagnostik. Das Endomysium ist eine Bindegewebsschicht, die die Muskelzellen der Skelettmuskulatur und der glatten Muskulatur in Hohlorganen und Blutgefäßen umgibt. Standardsubstrate für den Nachweis der EmA in der IIF sind Gewebeschnitte der Primatenleber, des Primatenösophagus oder auch des Primatendünndarms. Die Substrate werden in Form miniaturisierter BIOCHIPs angeboten, die variabel in einem Testfeld kombiniert werden können (BIOCHIP-Mosaik).



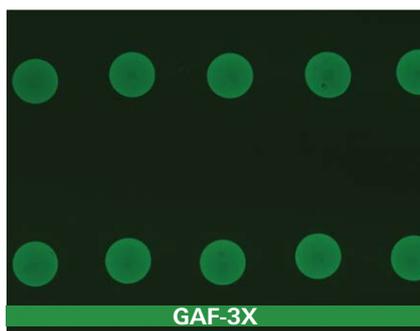
Leber: Fluoreszenz der Gefäßwände der intralobulären Sinusoide. **Ösophagus:** Breite fluoreszierende Schicht unter dem Schleimhautepithel; wabenartige Fluoreszenz in der Lamina muscularis mucosae. **Darm:** Fluoreszenz des Bindegewebes, das die Darmzotten und -krypten auskleidet, und der Submucosa-Endothelien; wabenartige Fluoreszenz in der Muskelschicht.

Vergleich von Leber- und Ösophagusgewebe im Anti-Endomysium-IIFT

In einer Studie mit 298 Proben von pädiatrischen Zöliakie-Patienten (bioptisch gesichert, > Marsh 2) und 574 Kontrollen (davon 53 Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung) wurden die Substrate Leber und Ösophagus mittels EUROIMMUN-Anti-Endomysium-IIFT (IgA und IgG) bezüglich ihrer Sensitivität und Spezifität untersucht.⁴ Dabei erzielte der EmA-IgA-Antikörpernachweis die höchste diagnostische Genauigkeit und es zeigte sich, dass beide Gewebe gleichermaßen für den Nachweis von EmA (IgA und IgG) geeignet sind. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Interpretation von EmA auf Leberendomysium im Vergleich zu Ösophagus-Endomysium dank einer geringeren Interferenz mit anderen Antikörpern, wie z.B. ASMA, einfacher ist.

Substrat		IIFT-Mosaik			
		n	IgA	n	IgG
Leber	Sensitivität	298	95,6%	298	63,1%
	Spezifität	574	97,2%	574	96,3%
Ösophagus	Sensitivität	298	95,3%	298	52,0%
	Spezifität	574	98,1%	574	99,5%

EUROPLUS Anti-Gliadin (GAF-3X)-IIFT

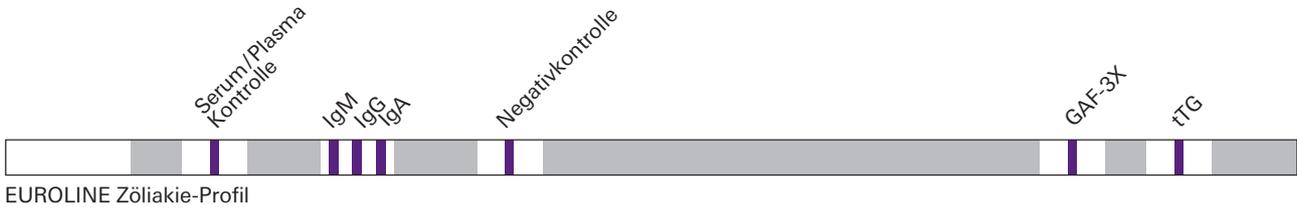


Mit den EUROPLUS-Immunfluoreszenztests werden Antikörper sowohl mit Gewebeschnitten oder Zellsubstraten als auch mittels monospezifischer Antigen-Dots erfasst. Für den EUROPLUS Anti-Gliadin (GAF-3X)-IIFT wird das Designer-Antigen Gliadin (GAF-3X) in kleinen Tröpfchen auf die BIOCHIPs aufgetragen. Die kreisförmigen Substrat-Spots zeigen im Falle eines positiven Testergebnisses eine deutlich sichtbare Fluoreszenz. Das monospezifische EUROPLUS-Substrat wird in Form von Mosaiken in Kombination mit Gewebesubstraten zum parallelen Nachweis von Anti-DGP-Antikörpern und EmA angeboten. Bei Verwendung des Anti-Gliadin (GAF-3X)-ELISA als Referenzmethode zeigte sich für den EUROPLUS Anti-Gliadin (GAF-3X)-IIFT eine Sensitivität von 95% für IgA (n = 122) und 100% für IgG (n = 114). In einem Kollektiv gesunder Blutspender wurde zudem eine Spezifität von 99% für IgA (n = 200) und 100% für IgG (n = 200) festgestellt.

III. Immunblot-Testsysteme

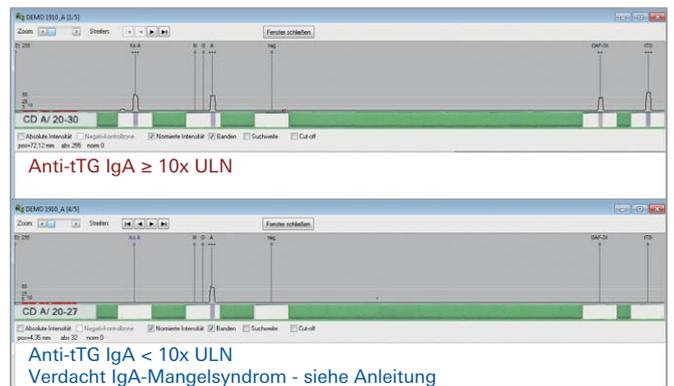
EUROLINE Zöliakie-Profil (IgA, IgG)

Die Kombination aus dem Nachweis von Antikörpern gegen tTG und gegen GAF-3X bietet die höchste diagnostische Leistungsfähigkeit.⁵ Durch die Kombination von tTG und GAF-3X auf dem EUROLINE Zöliakie-Profil (IgA, IgG) lässt sich simultan eine Reaktion gegen beide Antigene detektieren.



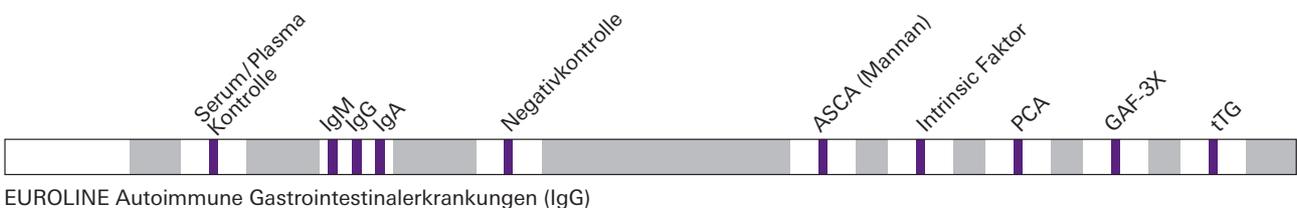
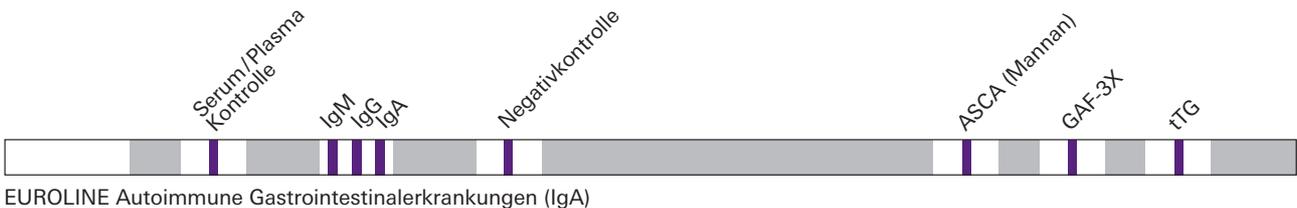
Mehrere Serumkollektive, die mit einem CE-gekennzeichneten Anti-GAF-3X- bzw. Anti-tTG-ELISA-Referenztest vorcharakterisiert worden waren, wurden hinsichtlich Anti-GAF-3X- und Anti-tTG-Antikörpern mit dem EUROLINE Zöliakie-Profil untersucht. In Bezug auf diese ELISA-Testsysteme ergaben sich für den EUROLINE jeweils Sensitivitäten von 88,9% für Anti-GAF-3X IgA (n = 45) und Anti-GAF-3X IgG (n = 46) bei Spezifitäten von 100,0% bzw. 97,0%. Für Anti-tTG konnten Sensitivitäten von jeweils 100,0% für IgA (n = 44) und IgG (n = 44) bei Spezifitäten von 100,0% bzw. 96,9% für den EUROLINE gezeigt werden. Zur Ermittlung des Referenzbereichs wurde ein Probenkollektiv gesunder Blutspender (n = 150) untersucht. Alle Proben reagierten korrekt negativ.

Erfolgt die Auswertung der Immunblotstreifen mit der Software EUROLineScan, ist eine quantitative Analyse der Messergebnisse (ermittelt anhand des Kriteriums „upper limit of normal“, ULN) möglich. Das Vorliegen eines $\geq 10 \times$ ULN wird automatisch angezeigt. Zudem verfügt der EUROLINE Zöliakie-Profil (IgA) über eine IgA-spezifische Serum-/Plasmakontrolle, die auf den gehäuft bei Zöliakie-Patienten auftretenden IgA-Mangel hinweisen kann. Detektiert EUROLineScan für die IgA-Konjugatkontrolle ein positives, jedoch für die Serum-/Plasmakontrolle ein negatives Signal, gibt das Programm eine Warnmeldung über einen Verdacht auf IgA-Mangelsyndrom aus. Falsch negative Ergebnisse lassen sich so wirksam vermeiden.



EUROLINE Autoimmune Gastrointestinalerkrankungen

Zusätzlich zur Detektion der zöliakiespezifischen Antikörper gegen tTG und GAF-3X und dem Ausschluss eines generellen IgA-Mangelsyndroms ermöglicht der EUROLINE Autoimmune Gastrointestinalerkrankungen (IgA) den Nachweis von Antikörpern gegen Mannan aus *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) und somit Abgrenzung der Zöliakie von einem Morbus Crohn. Mit dem EUROLINE Autoimmune Gastrointestinalerkrankungen (IgG) lassen sich darüber hinaus Anti-Parietalzell-Antikörper (PCA) und Antikörper gegen den Intrinsic-Faktor bestimmen, die typisch für eine Autoimmungastritis bzw. perniziöse Anämie sind.

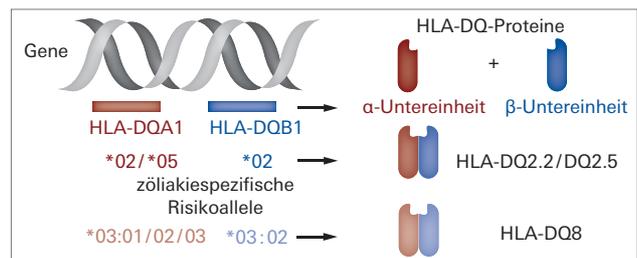


Die Sensitivität und Spezifität der EUROLINEs wurden anhand mehrerer Probenkollektive, die zuvor mit einem CE-gekennzeichneten Test charakterisiert wurden, getestet. Für den Nachweis von Anti-tTG-Antikörpern (n=44) wurde jeweils eine Sensitivität von 100,0%, bei einer Spezifität von 100% (IgA) bzw. 96,9% (IgG), ermittelt. Die Sensitivität des Anti-GAF-3X-Nachweises beträgt für den EUROLINE 88,9% bei einer Spezifität von 100% (IgA, n=45) bzw. 97% (IgG, n=46). ASCA der Klasse IgA wurden mit einer Sensitivität von 90,9% bei einer Spezifität von 91,3% (n=49) bestimmt. Für ASCA-IgG lagen beide Werte bei 100% (n=30). Der Nachweis der Antikörper gegen Parietalzellen und den Intrinsic-Faktor gelang mit jeweils 100% Sensitivität (n=30) bei Spezifitäten von 90 bzw. 100%.

IV. Molekulargenetische Bestimmung der HLA-Merkmale

EUROArray HLA-DQ2/DQ8-h Direct

Mithilfe des EUROArray HLA-DQ2/DQ8-h Direct lassen sich einfach und schnell die für Zöliakie klinisch relevanten HLA-DQ-Merkmale bestimmen. Die HLA-DQ-Moleküle sind Heterodimere, die sich aus einer α - und einer β -Untereinheit zusammensetzen. α - und β -Untereinheit werden durch die Gene HLA-DQA1 bzw. HLA-DQB1 kodiert. In der menschlichen Population existiert eine Vielzahl verschiedener Varianten dieser Gene (Allele). Die Allel-Kombinationen, die für HLA-DQ2.2, -DQ2.5 und -DQ8 kodieren, gelten als Risikofaktoren für die Entstehung der Zöliakie.



Der EUROArray HLA-DQ2/DQ8-h Direct erfasst alle klinisch wichtigen HLA-DQA1- und HLA-DQB1-Allele und erlaubt eine bessere Risikoabschätzung durch die Differenzierung zwischen homo- bzw. heterozygotem Vorliegen der für die α - bzw. β -Untereinheiten kodierenden Allele von HLA-DQ2.2 und -DQ2.5. So werden die HLA-DQ2- und HLA-DQ8-Merkmale eindeutig identifiziert und eine sichere Befundung ermöglicht. Wenn keines der zwei Merkmale bei einem Patienten nachgewiesen wurde, kann Zöliakie mit einer Wahrscheinlichkeit von nahezu 100% (negativer Vorhersagewert: mind. 98%) ausgeschlossen werden. Der Test kann sehr einfach unter Verwendung von EDTA-Blut oder isolierter genomischer Patienten-DNA durchgeführt werden. Die Auswertung, Befunderstellung sowie Datenarchivierung des Systems erfolgen objektiv und automatisch mithilfe der EUROArrayScan-Software.

EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG		Automatische Auswertung mit der EUROArrayScan-Software	
Teilergebnis	Ergebnis		
Kreuzkontaminationskontrolle	valide		
Hybridisierungsspezifitätskontrolle	valide		
Positivkontrolle I	valide		
Positivkontrolle II	valide		
α -Untereinheit HLA-DQ2.2	positiv		
α -Untereinheit HLA-DQ2.5	positiv		
α -Untereinheit HLA-DQ8	negativ		
β -Untereinheit HLA-DQ2.2/DQ2.5	positiv		
β -Untereinheit HLA-DQ8	negativ		
Testergebnis	Ergebnis		
HLA-DQ2.2	positiv*		
HLA-DQ2.5	positiv**		
HLA-DQ8	negativ		

EUROIMMUN-Testsysteme für die Zöliakie-Diagnostik im Einsatz

Sichere Diagnose ohne Biopsie

- In einer Studie mit 1.071 getesteten Proben trug der Anti-tTG-ELISA (IgA) zu einer eindeutigen Diagnostik bei. Die zusätzliche Bestimmung von Anti-DGP-Antikörpern mittels Anti-Gliadin (GAF-3X)-ELISA (IgG) konnte die statistische Genauigkeit weiter steigern, sodass sich der Anteil der Probanden, die sich einer Biopsie unterziehen müssen, auf unter 11% verringerte.⁶
- Die Kombination des Anti-tTG-ELISA (IgA) und des Anti-Gliadin (GAF-3X)-ELISA (IgG) bietet die höchste Leistungsfähigkeit zur Bestätigung und zum Ausschluss einer Zöliakie. In der ersten internationalen prospektiven Studie mit 898 Patienten wurde belegt, dass mit dieser Strategie eine erhebliche Anzahl Biopsien vermieden werden konnte.⁵
- Der Wert des diagnostischen Kriteriums „Anti-tTG-IgA $\geq 10 \times$ ULN“ bestätigte sich in einer internationalen multizentrischen Studie mit 707 pädiatrischen Patienten. Durch Beachtung des Kriteriums konnten über 50% der Biopsien vermieden werden.⁷
- Im Mitbewerbervergleich erzielte der Anti-tTG-ELISA (IgA) in einer biopsisch gesicherten Kohorte von 59 Patienten am häufigsten das Ergebnis „ $\geq 10 \times$ ULN“ nach.⁸

n = 59	$\geq 10 \times$ ULN (IgA)
Anti-tTG-ELISA	53
Mitbewerber 1	45
Mitbewerber 2	42
Mitbewerber 3	27

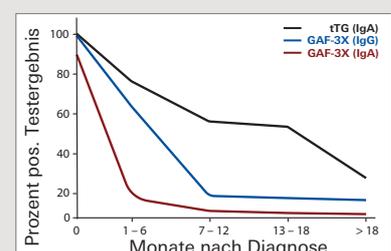
Zuverlässige Serologie bei IgA-Mangel-Patienten

- Der Nachweis GAF-3X-spezifischer Anti-DGP-Antikörper (IgG) stellt bei Patienten mit IgA-Mangelsyndrom eine sinnvolle Alternative zu IgA-spezifischen Tests dar.⁵
- Die Sensitivität des Anti-Gliadin (GAF-3X)-ELISA (IgG) erwies sich in einem Kollektiv mit 34 Patienten mit selektivem Immunglobulin-A-Mangel (sIgAD) als deutlich höher im Vergleich zur Sensitivität des EmA-IIFT (IgG) und ist der Sensitivität des Anti-tTG-ELISA (IgG) überlegen.⁹
- Im Gegensatz zur klinischen Sensitivität des Anti-EmA-IIFT (IgG) in Kollektiven mit normaler sIgAD-Prävalenz (⁵, vgl. Seite 6) zeigt sich bei isolierter Betrachtung eines reinen sIgAD-Kollektivs eine höhere Sensitivität des Anti-tTG-ELISA (IgG).⁹

n = 34	Sensitivität	Spezifität
Anti-GAF3X-ELISA (IgG)	88,2%	97,5%
Anti-tTG-ELISA (IgG)	82,4%	99,9%
EmA-IIFT (IgG)	75,8%	99,0%

Zöliakie-assoziierte Antikörper korrelieren mit der Einhaltung der glutenfreien Diät

- Die glutenfreie Diät (GFD) ist für die Gesundheit von Zöliakie-Patienten von essenzieller Bedeutung. In einer 18-monatigen Studie verzeichnete die Mehrzahl von 78 getesteten Patienten unter GFD einen signifikanten Rückgang der zöliakieassoziierten IgA- und IgG-Antikörper. Zudem reagierte der EUROIMMUN-Anti-tTG-ELISA (IgA) im Vergleich zu Tests anderer Hersteller am sensitivsten auf ansteigende Titer bei nicht eingehaltener GFD.⁸





Bestellung

Testsystem	Testname	Substrat	Bestellnummer
ELISA	Anti-Gewebs-Transglutaminase-ELISA	Gewebs-Transglutaminase (tTG)	EA 1910-9601 A oder G
	Anti-Gliadin (GAF-3X)-ELISA	Gliadin (GAF-3X)	EV 3011-9601 A oder G
IIFT	IIFT Primatenösophagus	Endomysium	FA 1911-#### A oder G
	IIFT Primatendarm		FA 1913-#### A
	IIFT Primatenleber		FA 1914-#### A oder G
	EUROPLUS Gliadin (GAF-3X) mit Primatenösophagus	Gliadin (GAF-3X)	FA 1911-####-1 A
	EUROPLUS Gliadin (GAF-3X) mit Primatendarm		FA 1913-####-1 A
	EUROPLUS Gliadin (GAF-3X) mit Primatenleber		FA 1914-####-1 A oder G
EUROLINE	EUROLINE Zöliakie-Profil	tTG/Gliadin (GAF-3X)	DL 1910-1601 A oder G
	Autoimmune Gastrointestinalerkrankungen (IgA)	tTG, GAF-3X, Mannan	DL 1360-#### A
	Autoimmune Gastrointestinalerkrankungen (IgG)	tTG, GAF-3X, PCA, Intrinsic-Faktor, Mannan	DL 1360-#### G
EUROArray	EUROArray HLA-DQ2/DQ8-h Direct	DNA-Microarray	MN 5320-####-V

Referenzen

¹Schwartz E, et al. **Serologic assay based on gliadin-related nonapeptides as a highly sensitive and specific diagnostic aid in celiac disease.** Clin Chem 50(12):2370-5 (2004); ²Husby S, et al. **European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 70(1):141-156 (2020); ³Prause C, et al. **Antibodies against deamidated gliadin as new and accurate biomarkers of childhood coeliac disease.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 49(1):52-8 (2009); ⁴Wolf J, et al. **Primate liver tissue as an alternative substrate for endomysium antibody immunofluorescence testing in diagnostics of paediatric coeliac disease.** Clin Chim Acta 460:72-7 (2016); ⁵Wolf J, et al. **Validation of antibody-based strategies for diagnosis of paediatric coeliac disease without biopsy.** Gastroenterol 153(2):410-9 (2017); ⁶Wolf J, et al. **Antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-controlled, international, multicentre study of 376 children with coeliac disease and 695 controls.** PLOS One 9(5):e97853 (2014); ⁷Werkstetter KJ, et al. **Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice.** Gastroenterol 153(4):924-935 (2017); ⁸Bufler P, et al. **Diagnostic performance of three serologic tests in childhood coeliac disease.** Z Gastroenterol 53(2):108-14 (2015); ⁹Villalta et al. **IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of coeliac disease in patients with IgA deficiency.** Clin Chem 56(3):464-8 (2010).