

thermo scientific

EliA™

# EliA Testalgorithmen

für die Autoimmundiagnostik



**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC



## Vorwort

---

## EliA Testalgorithmen

---

### Systemisch rheumatische Autoimmunerkrankungen

---

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| ANA/ENA-Diagnostik                    | 1 |
| Systemischer Lupus erythematodes      | 4 |
| ENA Panels und Interpretationstabelle | 5 |
| Antiphospholipidsyndrom               | 6 |
| Rheumatoide Arthritis                 | 7 |
| ANCA-assoziierte Vaskulitiden         | 8 |

### Autoimmune Magen-Darm-Erkrankungen

---

|  |    |
|--|----|
| Autoimmune Gastritis / Perniziöse Anämie | 9  |
| Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen  | 10 |
| Zöliakie                                 | 11 |

### Autoimmune Lebererkrankungen

---

|   |    |
|---|----|
| Primär biliäre Cholangitis und Autoimmunhepatitis | 13 |
|---|----|

### Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen

---

|   |    |
|---|----|
| Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow | 14 |
|---|----|

## Inhaltsverzeichnis

### Wissenswertes

---

|  |    |
|--|----|
| EliA Testprinzip                                 | 15 |
| EliA Kalibrationsmethode und Phadia Laborsysteme | 16 |
| Produkt- und Antigenliste                        | 17 |
| Literatur  | 19 |

### Kontakt und weiterführende Informationen

---

[thermofisher.com/elia](https://thermofisher.com/elia)  
[thermofisher.com/phadia](https://thermofisher.com/phadia)  
[info.immunodiagnosics@thermofisher.com](mailto:info.immunodiagnosics@thermofisher.com)

# EliA Testalgorithmen für die Autoimmundiagnostik

Glückwunsch und vielen Dank! Sie halten hier die erste Ausgabe der EliA™ Testalgorithmen in den Händen. Damit folgen wir dem Wunsch unserer Kunden nach einer einfachen und kompakten Darstellung von Testalgorithmen für die Unterstützung in der Autoimmundiagnostik.

Dieses Ringbuch richtet sich grundsätzlich an alle, die sich im Berufsalltag mit der Autoantikörperdiagnostik beschäftigen: von der Testauswahl für die Laboranforderung, über die Organisation und Abarbeitung von EliA Tests in der Laborroutine bis zur Bewertung und Interpretation von Testergebnissen zur Unterstützung von Diagnosen und zur Planung sinnvoller Folgediagnostik.

Die hier verwendeten Referenzen wurden nach bestem Wissen sorgfältig aufgrund ihrer klinischen Relevanz ausgesucht. Für deren Richtigkeit wird jedoch keine Haftung übernommen. Die Verwendung des vorliegenden Ringbuchs ersetzt keine eigenverantwortliche Beschäftigung mit den einschlägigen Leitlinien und ärztlichen Empfehlungen und deren eventuelle Aktualisierung nach Herausgabe dieses Ringbuchs.

Allen Autoimmunerkrankungen liegt eine Störung des eigenen Immunsystems zugrunde. Sehr häufig überlagern sich dabei die klinischen Krankheitsmerkmale, was eine Differentialdiagnose nur anhand der Symptome nahezu unmöglich macht.

Eine grundsätzliche Gemeinsamkeit von Autoimmunerkrankungen ist die Bildung von Autoantikörpern gegen körpereigene Proteine und Zielstrukturen. Der Nachweis bzw. die korrekte Bestimmung dieser Autoantikörper kann die klinische Diagnose und eine damit verbundene zielgerichtete Therapie entscheidend unterstützen.

Auf den nächsten Seiten finden Sie Testalgorithmen auf Basis von internationalen und nationalen Leitlinien und Empfehlungen in Kombination mit aktuellen Forschungsergebnissen, die Sie bei der Diagnose von systemischen und organspezifischen Autoimmunerkrankungen unterstützen sollen. Es sei darauf hingewiesen, dass die hier dargestellten Testalgorithmen nur einen Teil der angezeigten bzw. möglichen Diagnostik beschreiben und für eine Diagnosestellung weitere klinische und labordiagnostische Untersuchungen notwendig sind.

Die EliA Testalgorithmen fokussieren sich auf die serologische Bestimmung von Autoantikörpern unter Verwendung von zum Beispiel EliA Tests und enthalten in einigen Fällen weitere, für die Labordiagnostik wichtige, Methoden und Parameter. Darüber hinaus finden Sie nützliche Informationen zu den verschiedenen Autoimmunerkrankungen und testspezifische Merkmale.

Im Kapitel Wissenswertes finden Sie allgemeine Informationen und Alleinstellungsmerkmale des EliA Testprinzips sowie eine vollständige Produkt- und Antigenliste.

Viel Erfolg mit Ihrer Autoimmundiagnostik!



Dr. Christian Fischer  
Senior Director Scientific & Medical Affairs

## Indikation

Abklärung eines klinischen Verdachts auf Kollagenosen bzw. Anforderung von antinukleären Antikörpern (ANA). Auf ein positives Screeningergebnis folgt eine Differenzierung der extrahierbaren, nukleären Antikörper (ENA), die klare Hinweise auf eine spezifische Kollagenose geben können.

## Erläuterungen

Kollagenosen sind Bindegewebserkrankungen die durch eine Autoimmunreaktion verursacht werden und prinzipiell jedes Organ betreffen können. Zu den Kollagenosen gehören der systemische Lupus erythematoses (SLE), das Sjögren-Syndrom (SjS), die systemische Sklerose (SSc), die autoimmune Myositis (PM/DM) und die Mischkollagenose (MCTD).<sup>1</sup> Diese Erkrankungen gehen oft mit unspezifischen Symptomen einher und sind deshalb schwierig zu diagnostizieren.<sup>2</sup> Daneben finden sich bei den meisten Kollagenosen Autoantikörper als Marker der Autoimmunerkrankung.

Die Bestimmung dieser antinukleären Antikörper bildet die Basis der Kollagenose- bzw. CTD-Diagnostik (englisch für connective tissue disease). Dafür kommt oft ANA-IFT, ein indirekter Immunfluoreszenztest (IFT) auf HEp-2-Zellen zum Einsatz. In den letzten Jahren hat die Verwendung von automatisierbaren Enzymimmunoassays (EIA), die bei einer vergleichbaren Sensitivität eine signifikant höhere Spezifität für Kollagenosen im Vergleich zu ANA-IFT aufweisen, an Bedeutung gewonnen.<sup>3-9</sup> EIAs können parallel oder alternativ zu ANA-IFT eingesetzt werden und aufgrund ihrer erhöhten Spezifität kann die Anzahl falsch positiver Testergebnisse deutlich verringert werden.<sup>8,10</sup> Zusätzlich zeigen EIAs für einige ENAs, z. B. Ro52 und Ro60, eine deutlich höhere Sensitivität.<sup>4, 7, 11</sup>

Falsch positive ANA-IFT-Testergebnisse kommen bei bis zu 32 % der Gesamtbevölkerung vor und können bei Patienten zu starker Verunsicherung und Ängsten führen.<sup>12</sup> Außerdem ziehen sie oft zeit- und kostenintensive Folgetests nach sich, bis eine systemisch rheumatische Autoimmunerkrankung tatsächlich ausgeschlossen werden kann.<sup>13</sup> Im schlimmsten Fall können eine Fehldiagnose und eine langfristige Fehlbehandlung die Folge sein.<sup>10</sup>



### ANAs kommen vor bei

Kollagenosen

Autoimmunen Lebererkrankungen

Rheumatoider Arthritis

Diabetes mellitus Typ I

Gastrointestinalen Erkrankungen

Lungen- und Hautkrankheiten

Infektionskrankheiten

Krebserkrankungen



### ANA-IFT-Positivität bei Gesunden<sup>12</sup>

32 % bei Titer 1:40

13 % bei Titer 1:80

5 % bei Titer 1:160

## Anforderung ANA

### ANA-IFT + EliA CTD Screen

Die Paralleltestung mit ANA-IFT und EliA CTD Screen kann die Anzahl falsch positiver und falsch negativer Testergebnisse im Vergleich zu Einzeltestungen signifikant verringern.<sup>10</sup> Der EliA CTD Screen umfasst neben den häufigsten ENA-Antigenen auch die selteneren, jedoch oft sehr spezifischen ENAs wie Fibrillarin oder Mi-2.

- 
- + Testung auf häufige und seltene ENAs
  - + wenig falsch positive und falsch negative Ergebnisse
- 

### ANA-IFT + EliA Symphony<sup>S</sup> + EliA dsDNA

Der EliA Symphony<sup>S</sup> Screen umfasst die bei Kollagenosen häufigsten ENA-Antigene. Die Paralleltestung zusammen mit ANA-IFT und EliA dsDNA liefert wichtige Ergebnisse für fokussierte diagnostische Folgetests und kann so bei der Diagnosestellung helfen.

- 
- + Testung auf die häufigsten ENAs
  - + Eingangsergebnis für anti-dsDNA-Antikörper
- 

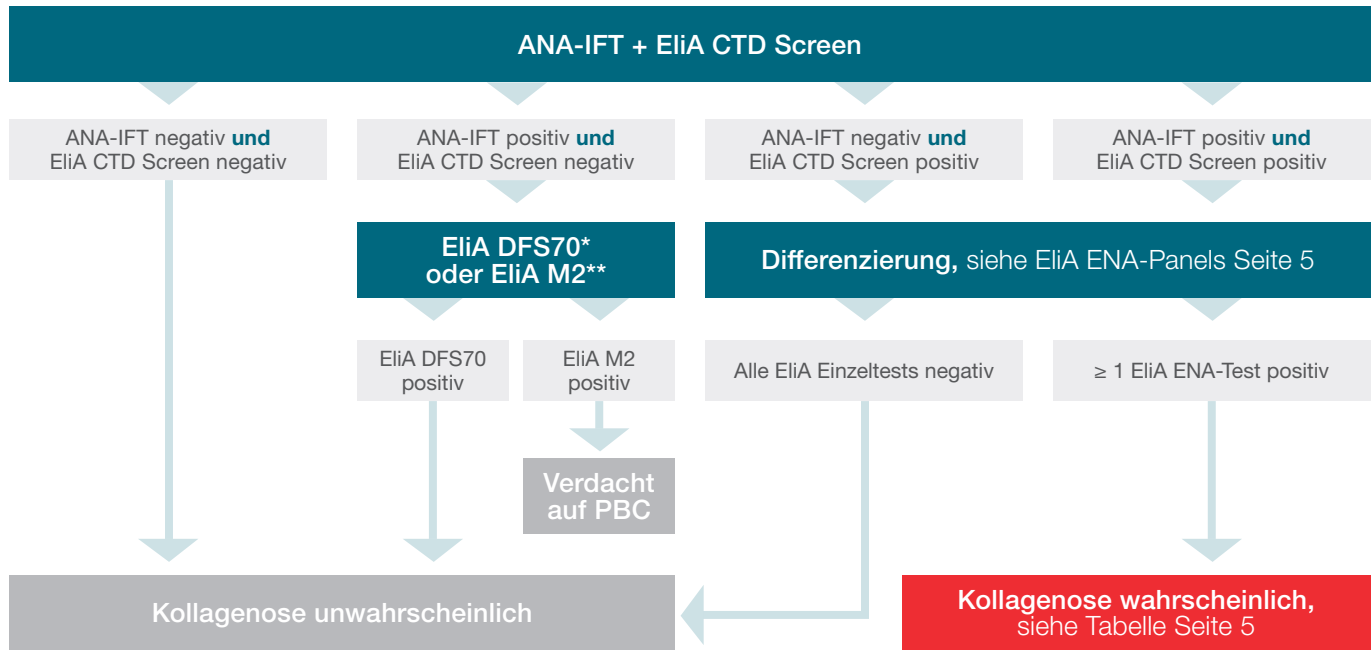
### EliA CTD Screen

Der EliA CTD Screen umfasst neben den häufigsten ENA-Antigenen auch die selteneren, jedoch oft sehr spezifischen ENAs wie Fibrillarin oder Mi-2. Aufgrund seiner hohen Spezifität, die in verschiedenen Studien bestätigt wurde, kann vor allem die Anzahl falsch positiver Testergebnisse im Vergleich zur Eingangstestung mit z. B. ANA-IFT signifikant verringert werden.<sup>10</sup>

- 
- + ein automatisierter Eingangstest
  - + wenig falsch positive Ergebnisse
- 

Die vollständigen Antigenlisten des EliA CTD Screen und von EliA Symphony<sup>S</sup> finden Sie ab Seite 17.



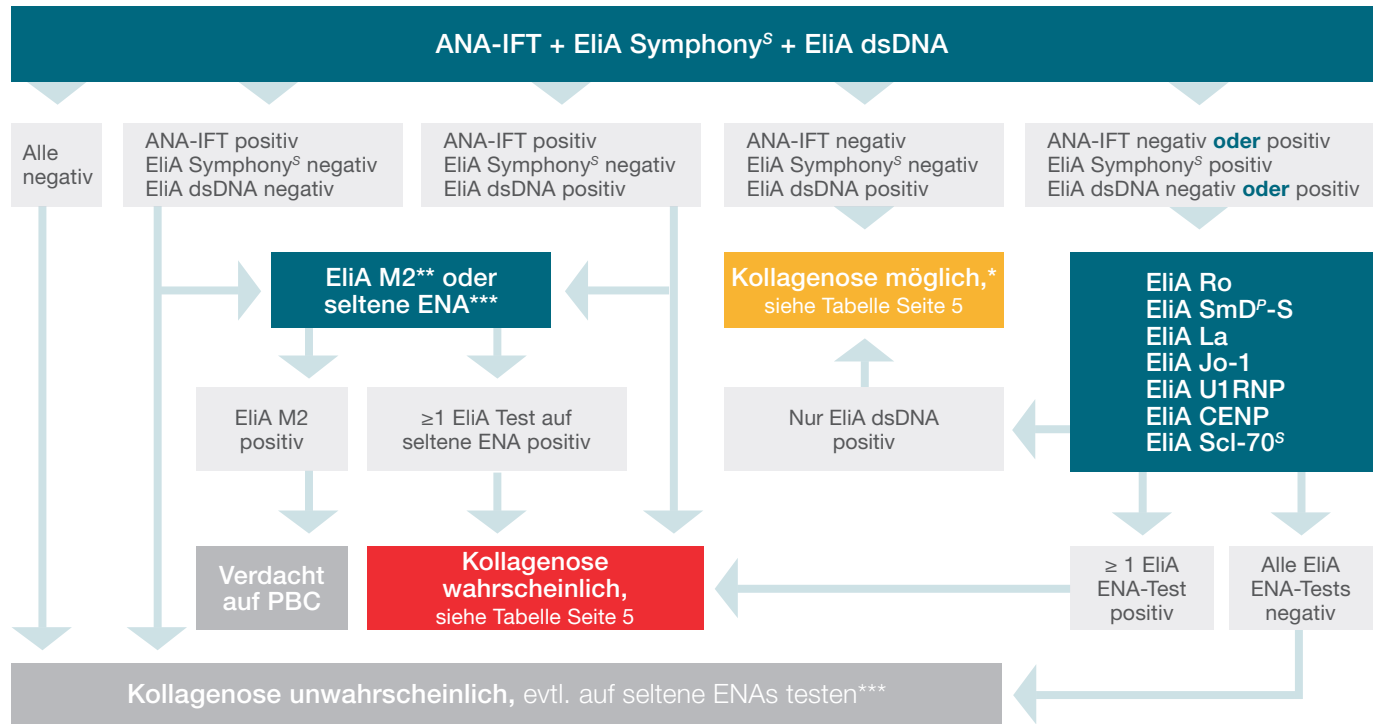


\* bei IFT-Muster „nukleär dicht fein gesprenkelt“ (AC-2) \*\* IFT-Muster „zytoplasmatisch retikulär passend zu AMA“ (AC-21)

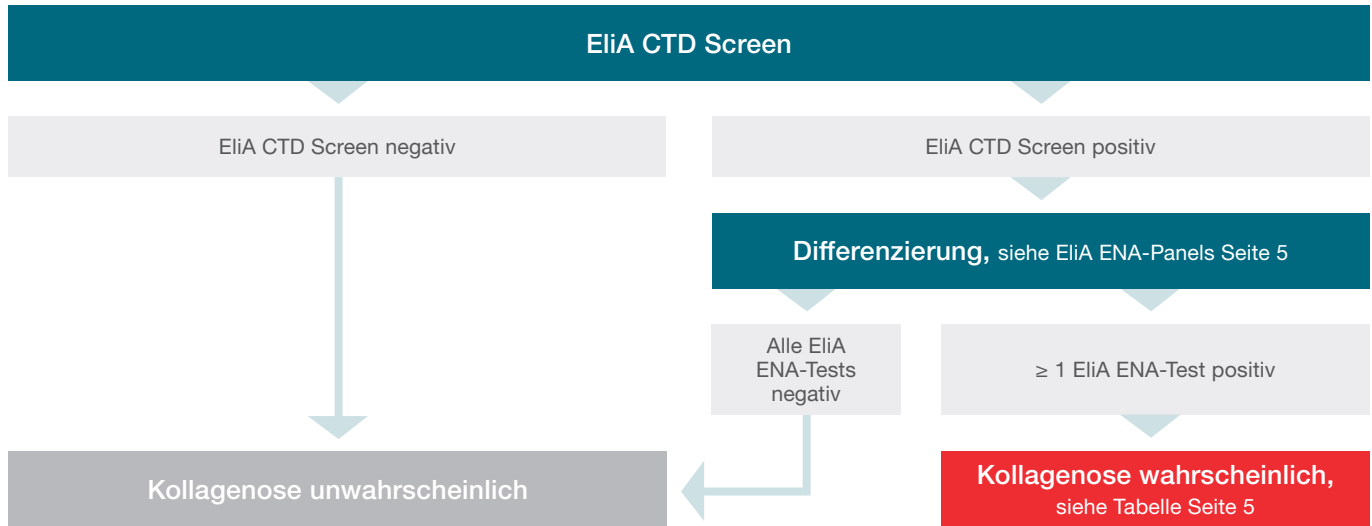
#### Ausgewählte relevante Literatur für diesen Testalgorithmus:

- „Screening for CTD-associated antibodies by automated immunoassay“, Willems et al. 2018<sup>9</sup>
- „The association of solid-phase assays to immunofluorescence increases the diagnostic accuracy for ANA screening in patients with autoimmune rheumatic diseases“, Bizzaro et al. 2018<sup>4</sup>

# ANA/ENA-Diagnostik



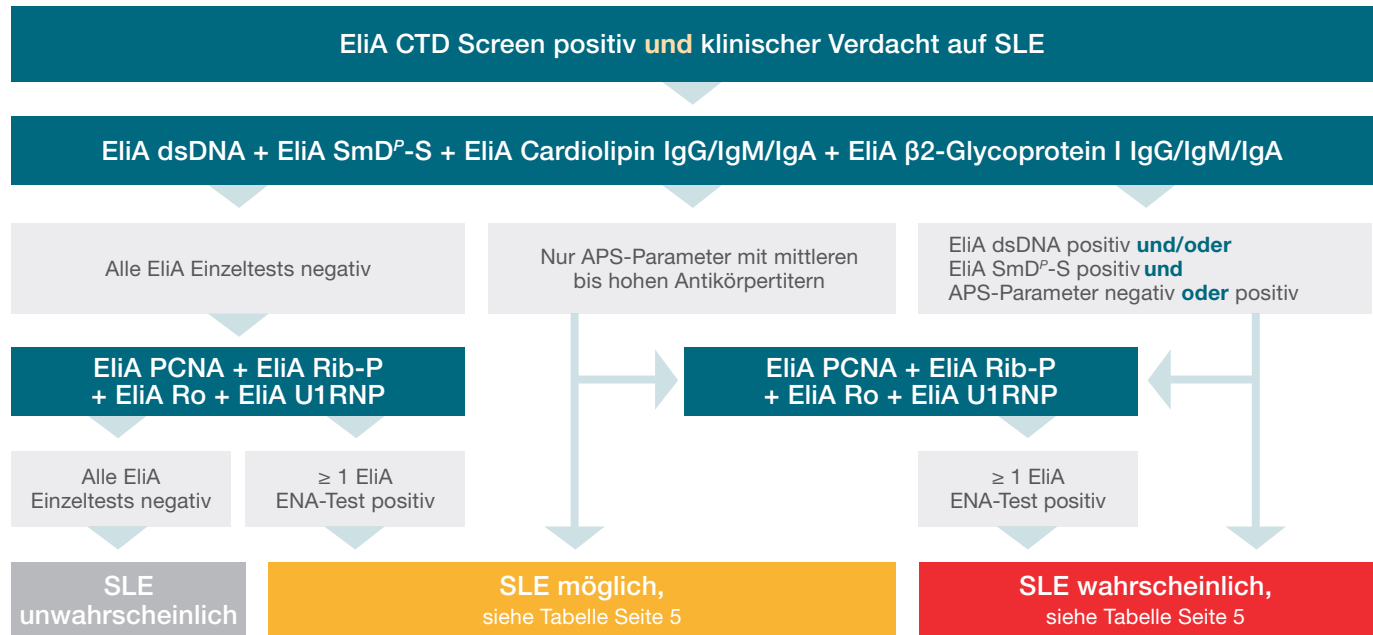
\* bei ANA-IFT negativ und EliA dsDNA positiv sollte ein Bestätigungstest für dsDNA in Betracht gezogen werden (z. B. CL-IFT, Farr RIA) \*\* IFT-Muster „zytoplasmatisch retikulär passend zu AMA“ (AC-21) \*\*\* Tests auf seltene ENAs (siehe auch ENA-Panels Seite 5): EliA RNA Pol III, EliA Fibrillarin, EliA Rib-P, EliA PM-Scl, EliA PCNA, EliA Mi-2



**Ausgewählte relevante Literatur für diesen Testalgorithmus:**

- „A comparison of a fluorescence enzyme immunoassay versus IIF for initial screening of CTD“, Orme et al. 2018<sup>10</sup>
- „Measurement of antinuclear antibodies and their fine specificities: time for a change in strategy?“, Otten et al. 2017<sup>5</sup>
- „Comparison of the clinical utility of the EiA CTD Screen to IIF on Hep-2 cells“, Robier et al. 2016<sup>7</sup>

# Systemischer Lupus erythematodes



## Ausgewählte relevante Literatur für diesen Testalgorithmus:

- „2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus“, Aringer et al. 2019 <sup>3</sup>
- „The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus“, Kuhn et al. 2015 <sup>14</sup>

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine prototypische Autoimmunerkrankung, die durch die Ausbildung von Antikörpern gegen Bestandteile des Zellkerns in Zusammenhang mit verschiedensten klinischen Manifestationen charakterisiert ist. Aufgrund der komplexen klinischen Darstellung und der unklaren Ätiologie des SLE wurden Klassifikationskriterien aufgestellt, die zuletzt 2019 in überarbeiteter Fassung veröffentlicht wurden. Eine Neuerung dabei ist die Empfehlung, dass alternativ zu ANA-IFT auch ein Festphasenimmunoassay mit vergleichbarer Performance für die Bestimmung von antinukleären Antikörpern (ANAs) verwendet werden kann.<sup>7</sup>

### Häufigkeit von relevanten Autoantikörpern bei SLE-Patienten

In einer 2019 veröffentlichten Studie mit einer Kohorte von 1.137 SLE-Patienten wurden 92,3 % ANA-IFT positiv, 6,2 % ANA-IFT negativ und 1,5 % mit einem isoliert positiven zytoplasmatischem oder mitotischen ANA-IFT-Muster (CMP) gefunden.<sup>15</sup> In der nebenstehenden Tabelle sind die Häufigkeiten der verschiedenen Autoantikörper, die mithilfe einer ENA-Differenzierung gefunden wurden, aufgelistet.

| Autoantikörper         | ANA-IFT positiv<br>N=1049 | ANA-IFT negativ<br>N=71 | CMP positiv<br>N=17 |
|------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------|
| Ro60                   | 47,3 %                    | 22,5 %                  | 29,4 %              |
| Ro52                   | 35,9 %                    | 21,1 %                  | 23,5 %              |
| anti-β2-Glycoprotein I | 15,0 %                    | 15,9 %                  | 12,5 %              |
| dsDNA                  | 28,4 %                    | 11,3 %                  | 17,7 %              |
| U1RNP                  | 32,4 %                    | 11,3 %                  | 11,8 %              |
| anti-Cardiolipin       | 12,6 %                    | 11,1 %                  | 12,5 %              |
| Sm                     | 24,7 %                    | 5,7 %                   | 11,8 %              |
| Rib-P                  | 16,1 %                    | 5,6 %                   | 11,8 %              |
| La/SS-B                | 15,9 %                    | 5,6 %                   | 11,8 %              |
| PCNA                   | 7,3 %                     | 1,4 %                   | 11,8 %              |

# ENA-Panels und Interpretationstabelle

## Standard-Testpanel

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| EliA dsDNA*              | EliA Jo-1*               |
| EliA Ro*                 | EliA U1RNP               |
| EliA SmD <sup>P</sup> -S | EliA CENP                |
| EliA La                  | EliA Scl-70 <sup>S</sup> |

## Weiterführendes Panel

|                  |             |
|------------------|-------------|
| EliA RNA Pol III | EliA PM-Scl |
| EliA Fibrillarin | EliA PCNA   |
| EliA Rib-P       | EliA Mi-2   |

## Testpanel nach ANA-IFT-Muster\*\*

### Nukleär

#### Homogen

EliA dsDNA\* (AC-1)  
EliA Ro\*

#### Nukleolär

EliA PM-Scl (AC-8)  
EliA Fibrillarin (AC-9)

#### Pleomorph

EliA PCNA (AC-13)

#### Zentromer

EliA CENP (AC-3)

### Zytoplasmatisch

#### Gesprenkelt

EliA Rib-P (AC-19)  
EliA Jo-1\* (AC-20)

#### Gesprenkelt

EliA DFS70 (AC-2)  
EliA Ro\* (AC-4)  
EliA La (AC-4)  
EliA Mi-2 (AC-4)  
EliA U1RNP (AC-5)  
EliA SmD<sup>P</sup>-S (AC-5)  
EliA RNA Pol III (AC-5)  
EliA RNP70 (AC-5)  
EliA Scl-70<sup>S</sup> (AC-29)

#### AMA

EliA M2 (AC-21)

## Testpanel nach Krankheitsindikation

### SjS

EliA Ro52\*  
EliA Ro60\*  
EliA La

### PM/DM

EliA Jo-1\*  
EliA Ro52\*  
EliA Ro60\*  
EliA Mi-2  
EliA PM-Scl

### SLE

EliA dsDNA\*  
EliA SmD<sup>P</sup>-S  
EliA Cardiolipin\*\*\*  
EliA  $\beta$ 2-Glycoprotein I\*\*\*  
EliA PCNA  
EliA Rib-P  
EliA Ro\*  
EliA U1RNP  
EliA RNP70

### SSc

EliA CENP  
EliA Scl-70<sup>S</sup>  
EliA RNA Pol III  
EliA Ro52\*  
EliA Ro60\*  
EliA U1RNP  
EliA Fibrillarin  
EliA PM-Scl  
**MCTD** EliA U1RNP  
EliA RNP70

Ergebnisinterpretation siehe unten

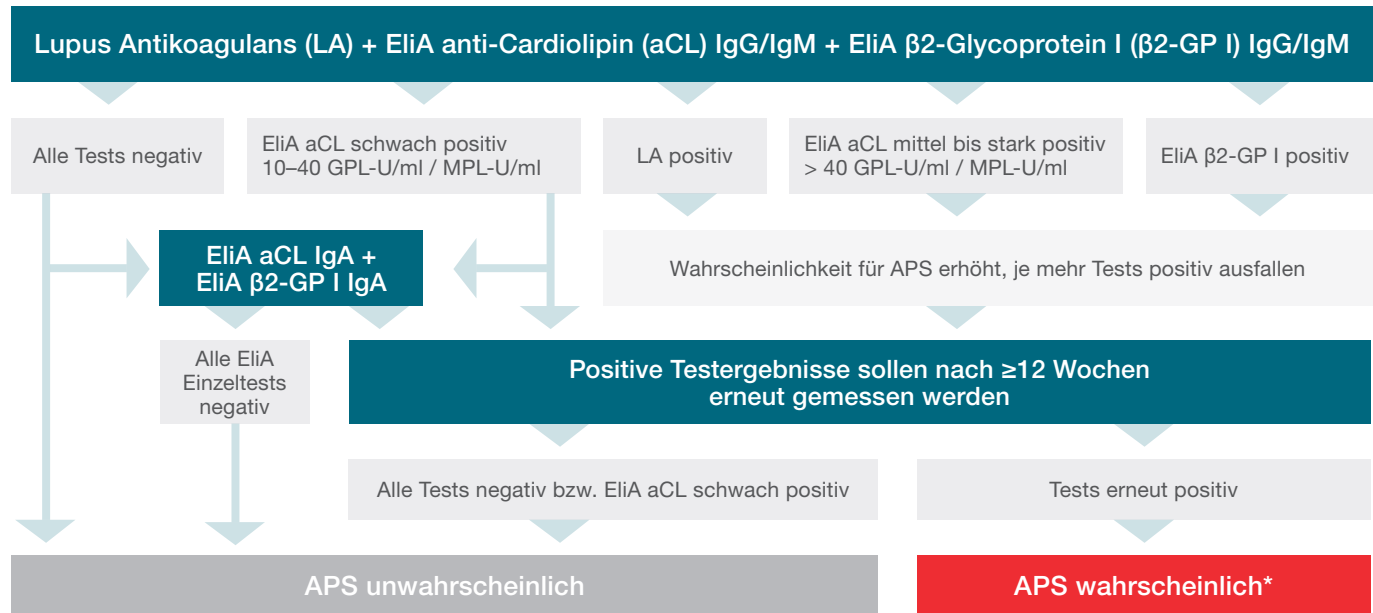
\* Autoantikörper gegen SS-A/Ro, dsDNA und Jo-1 können mit ANA-IFT übersehen werden. <sup>4,7,16-18</sup> \*\* Gemäß der Nomenklatur des International Consensus on ANA Patterns (ICAP)<sup>19</sup>

| Parameter / Test          | Sjögren-Syndrom (SjS) | Systemischer Lupus erythematodes (SLE) | Systemische Sklerose (SSc) | Polymyositis/ Dermatomyositis (PM/DM) | Mischkollagenosen (MCTD) |
|---------------------------|-----------------------|--|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| EliA dsDNA                |                       | +                                      |                            |                                       |                          |
| EliA U1RNP                |                       | +                                      | +                          |                                       | +                        |
| EliA RNP70                |                       | +                                      |                            |                                       | +                        |
| EliA SmD <sup>2</sup> -S  |                       | +                                      |                            |                                       |                          |
| EliA Ro (SS-A)            | +                     | +                                      | +                          | +                                     |                          |
| EliA Ro52                 | +                     | +                                      | +                          | +                                     |                          |
| EliA Ro60                 | +                     | +                                      | +                          | +                                     |                          |
| EliA La (SS-B)            | +                     | +                                      |                            |                                       |                          |
| EliA CENP                 |                       |  | +                          |                                       |                          |
| EliA Scl-70 <sup>2</sup>  |                       |  | +                          |                                       |                          |
| EliA RNA Pol III          |                       |  | +                          |                                       |                          |
| EliA Jo-1                 |                       |  |                            | +                                     |                          |
| EliA Fibrillarin          |                       |  | +                          |                                       |                          |
| EliA Rib-P                |                       | +                                      |                            |                                       |                          |
| EliA PM-Scl               |                       |  | +                          | +                                     |                          |
| EliA PCNA                 |                       | +                                      |                            |                                       |                          |
| EliA Mi-2                 |                       |  |                            | +                                     |                          |
| EliA Cardiolipin***       |                       | +                                      |                            |                                       |                          |
| EliA β2-Glycoprotein I*** |                       | +                                      |                            |                                       |                          |

+ Parameter bzw. Autoantikörper, die Bestandteil der entsprechenden Klassifikationskriterien sind. Übersicht adaptiert nach Conrad, Schöblier und Hiepe (2006)<sup>20</sup>

\*\*\* EliA Cardiolipin IgG, EliA Cardiolipin IgM, EliA Cardiolipin IgA, EliA β2-Glycoprotein I IgG, EliA β2-Glycoprotein I IgM, EliA β2-Glycoprotein I IgA

# Antiphospholipidsyndrom



\* Gemäß der Sydney-Kriterien für die Klassifikation eines APS muss mindestens ein klinisches und ein labor diagnostisches Kriterium erfüllt sein.<sup>21</sup>

## Ausgewählte relevante Leitlinien und Klassifizierungskriterien für diesen Testalgorithmus:

- „Sydney-Kriterien“ im Rahmen des „11th International Congress on antiphospholipid antibodies“, 2006<sup>21</sup>
- „International Consensus Guidelines on Anticardiolipin and Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein I Testing“, 2012<sup>22</sup>

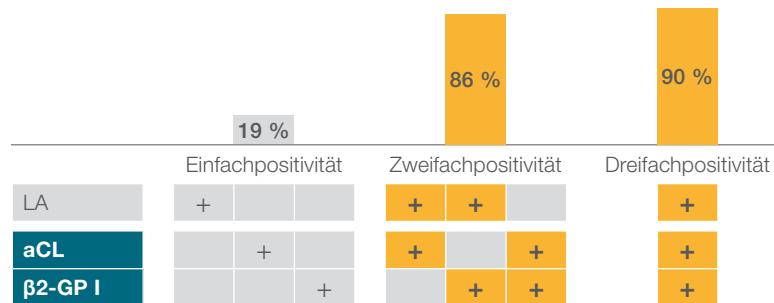


Das Antiphospholipidsyndrom (APS) ist eine autoimmunbedingte Thrombophilie, gekennzeichnet durch die Bildung von Antikörpern gegen Phospholipide oder Phospholipid-bindende Cofaktoren. Es kann als eigenständige Erkrankung auftreten, aber auch mit verschiedenen rheumatischen Erkrankungen wie z. B. SLE, SjS oder RA assoziiert sein.<sup>23</sup> Klinisch äußert sich das APS vor allem in venösen oder arteriellen Thrombosen und Spontanaborten. Für eine Klassifizierung als APS muss mindestens ein klinisches und ein labordiagnostisches Kriterium erfüllt sein. Ein labordiagnostisches Klassifikationskriterium gilt als erfüllt, wenn ein Test auf Lupus Antikoagulans (LA) oder Antiphospholipid-Antikörper (aPL) gegen Cardiolipin (IgG/IgM) oder  $\beta$ 2-Glycoprotein I (IgG/IgM), im Abstand von mindestens 12 Wochen wiederholt positiv ist.<sup>21</sup> Aufgrund einer möglichen Komorbidität empfiehlt die EULAR-Leitlinie von 2019 alle SLE-Patienten auf APS zu testen.<sup>7</sup>

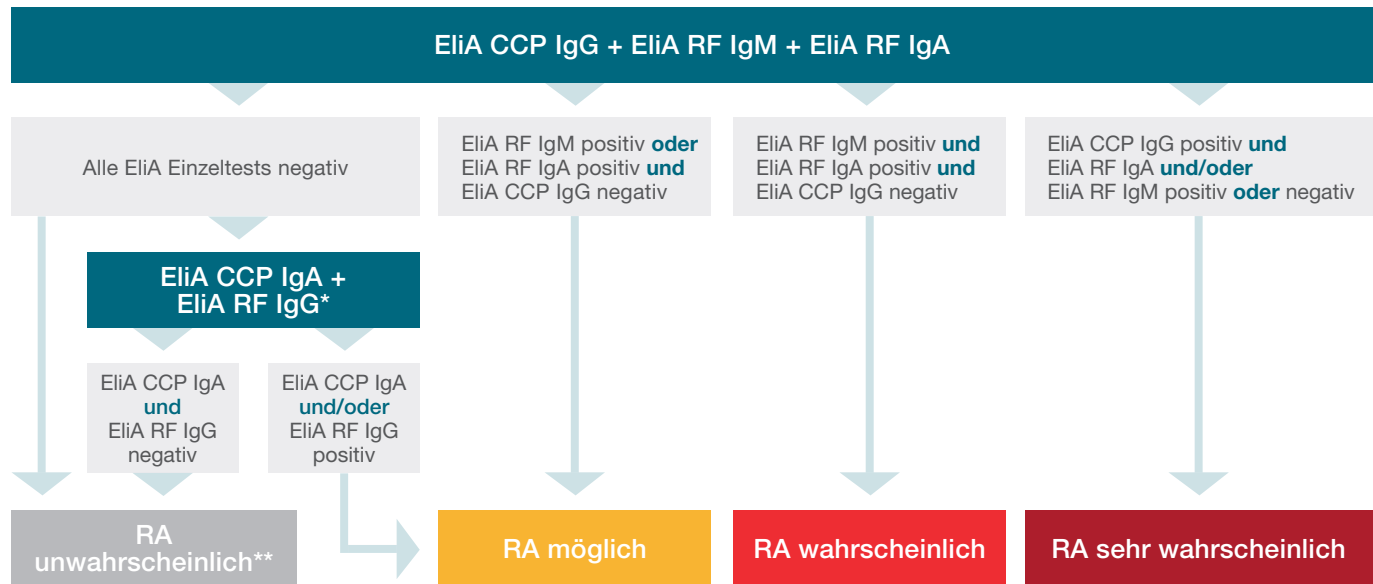
### Risikostratifizierung

aPL spielen eine pathogene Rolle bei APS-Patienten und können daher als Risikofaktor für die Entwicklung einer Thrombose oder eines Fetalverlustes verwendet werden. Der gleichzeitige Nachweis aller drei aPLs in hohen Konzentrationen hat für die Vorhersage dieser klinischen Ereignisse die höchste Bedeutung.<sup>24</sup> In einer Studie mit insgesamt 161 Personen konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von klinischen Kriterien sehr stark mit einer Zweifach- oder Dreifachpositivität assoziiert ist.<sup>25</sup>

Prozentualer Anteil der Personen mit aPL-Positivität, die mindestens ein klinisches Kriterium erfüllen und als APS-Patienten klassifiziert wurden



# Rheumatoide Arthritis



\* bei bestehendem klinischen Verdacht \*\* mögliche Seronegativität in Betracht ziehen

## Ausgewählte relevante Leitlinien für diesen Testalgorithmus:

- S3-Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“, 2019, AWMF-Registernummer: 060-002<sup>26</sup>
- „2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis“, Aletaha et al. 2010<sup>27</sup>

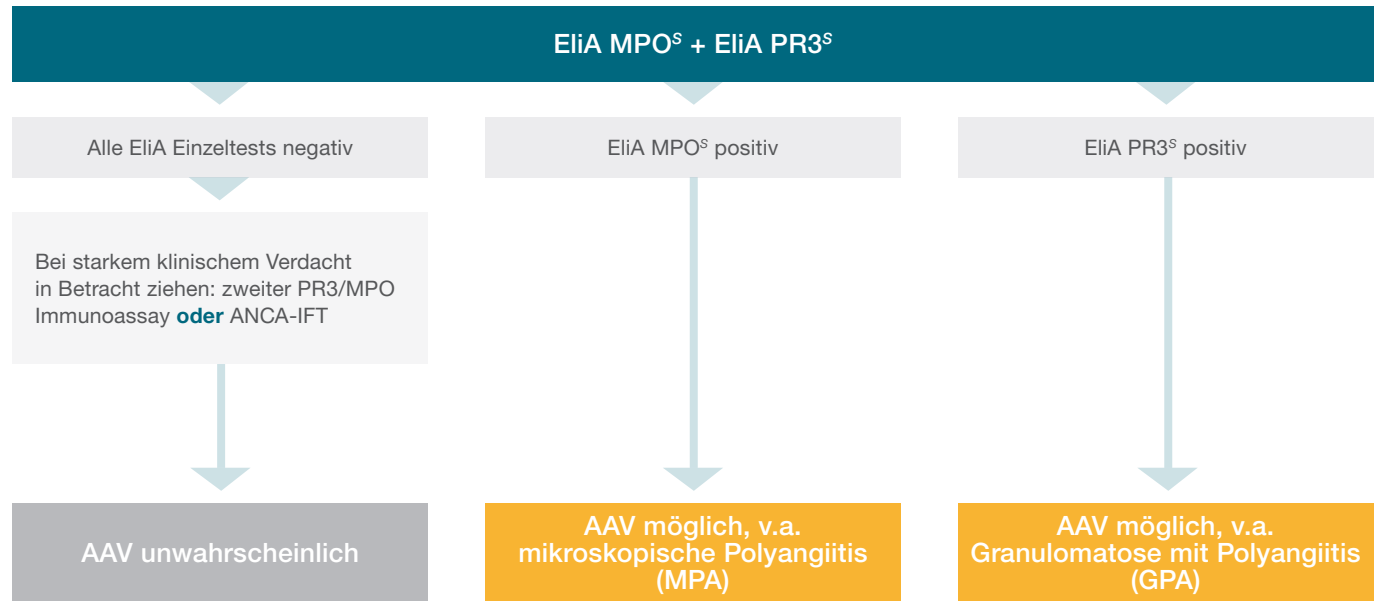
Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die durch eine chronische Entzündung der Gelenkinnenhaut gekennzeichnet ist und bei der es in späteren Erkrankungsstadien oft zu irreversiblen Gelenkverformungen und fortschreitender körperlicher Behinderung kommt.<sup>27</sup> Für bessere Behandlungsergebnisse ist eine frühe Diagnosestellung von zentraler Bedeutung.<sup>28,29</sup> Neben der klinischen Anamnese und körperlichen Untersuchung bieten bildgebende Verfahren und Labortests zusätzliche Spezifität für eine Diagnosestellung.<sup>30</sup> Internationale Leitlinien empfehlen dafür Primärtests auf Rheumafaktor (RF) IgM und auf Antikörper gegen CCP (ACPA).<sup>27</sup> CCP-Antikörper werden in den Frühstadien der Rheumaerkrankung gebildet.<sup>31</sup> Rheumafaktor IgM ist bei einer RA der wesentliche RF-Autoantikörper und bei 60–80 % aller RA-Patienten nachweisbar.<sup>32,33</sup> Positivität für mehr als einen RF Isotyp ist mit einem erhöhten Risiko für RA verbunden.<sup>34–36</sup>

### Methodenabhängige Differenzierung und Messung einzelner RF Isotypen

Obwohl dabei nicht zwischen den verschiedenen RF-Isotypen unterschieden werden kann, wird der RF häufig mithilfe der Nephelometrie oder Turbidimetrie bestimmt. Die Differenzierung, insbesondere zwischen RF IgA und RF IgM, kann jedoch wichtige Zusatzinformationen liefern.<sup>37–40</sup> So korrelieren hohe Titer von RF IgM mit der Krankheitsaktivität und dem Auftreten von extraartikulären Symptomen.<sup>30,41–43</sup> Hohe Titer von RF IgA sind prognostische Marker für einen schwereren Krankheitsverlauf und ein schlechtes Ansprechen auf TNF- $\alpha$  Inhibitoren.<sup>34,37,43</sup>

| Messverfahren             | Messsignal   | Differenzierung von RF Isotypen |
|---------------------------|--------------|---------------------------------|
| EliA RF IgM/IgA/IgG Tests | Fluoreszenz  | +                               |
| Nephelometrie             | Streulicht   | –                               |
| Turbidimetrie             | Transmission | –                               |

# ANCA-assoziierte Vaskulitiden



## Ausgewählte relevante Leitlinien für diesen Testalgorithmus:

- „Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in GPA and MPA“, 2017<sup>44</sup>
- S1-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden“ der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), 2017<sup>45</sup>

Die Gruppe der mit antineutrophilen zytoplasmatischen Autoantikörpern (ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibodies) assoziierten Vaskulitiden (AAVs) umfasst die mikroskopische Polyangiitis (MPA), die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). Alle diese Erkrankungen weisen die Merkmale einer Vaskulitis der kleinen Gefäße auf, bilden aber ansonsten eine heterogene Gruppe mit unterschiedlichen Zielorganen und unterschiedlicher ANCA-Positivität. Bei fast allen MPA- und GPA-Patienten liegen im aktiven Erkrankungsstadium ANCA gegen Myeloperoxidase (MPO) bzw. Proteinase 3 (PR3) vor. Bei einer EGPA finden sich ANCA bei weniger als 40 % der Patienten, wobei deren Vorkommen mit den typischen Manifestationen einer Vaskulitis wie z. B. einer Glomerulonephritis assoziiert ist. Die Miteinbeziehung der Antikörperkonzentrationen verbessert die klinische Interpretation.<sup>44,46</sup>

### „Gating“-Strategie

Der internationale Konsensus zur ANCA-Diagnostik bei AAV von 2017 empfiehlt, dass bei Verdacht auf MPA oder GPA die direkte Bestimmung der Antikörper gegen MPO und PR3 mittels hochspezifischer Immunoassays erfolgen soll.<sup>44</sup> Diese Vorgehensweise löst das herkömmliche Primärscreening mittels IFT ab.

Wichtig bei dieser Vorgehensweise ist die Einhaltung einer strikten „Gating“-Strategie, die auf klinischen Manifestationen beruht.<sup>47</sup>



### Klinische Manifestationen für die „Gating“-Strategie

---

Chronisch-destruktive Erkrankung der oberen Atemwege

---

Lungenknoten

---

Entzündliche Nieren- und Lungenerkrankungen

---

Rasch fortschreitende Glomerulonephritis

---

Hautvaskulitis mit systemischer Erkrankung

---

Mononeuritis multiplex

---

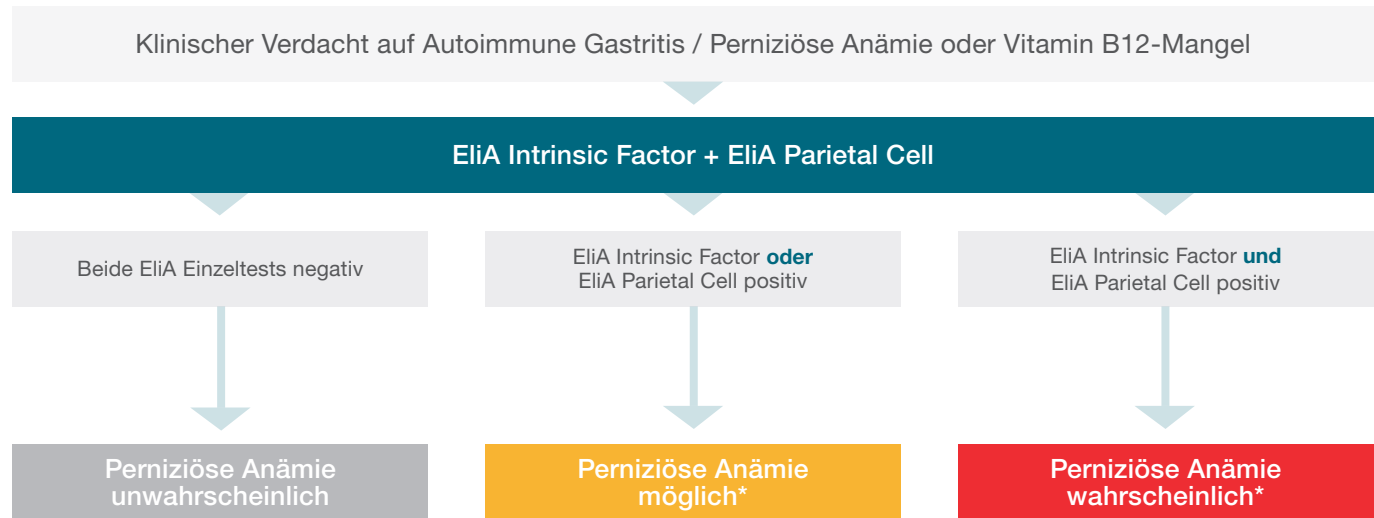
Subglottische Stenose der Luftröhre

---

Retroorbitale Raumforderung

---

# Autoimmune Gastritis / Perniziöse Anämie



\* Abklärung bzw. Bestätigung durch Endoskopie / Magenbiopsie

## Ausgewählte relevante Literatur für diesen Testalgorithmus:

- „Autoimmune Gastritis and Pernicious Anemia“, Toh, 2019<sup>48</sup>
- „Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders“, Devalia et al. 2014<sup>49</sup>

Die Perniziöse Anämie (PA) ist das Spätstadium einer autoimmunen metaplastischen atrophen Gastritis (AMAG) und ist in 20–50 % aller Fälle die Ursache für Vitamin B12-Mangel bei Erwachsenen.<sup>50</sup> In der Gesamtbevölkerung beträgt die Prävalenz der PA 0,1 %, steigt jedoch bei Personen über 60 Jahre auf 1,9 % an.<sup>51</sup> Die richtige Diagnose der PA ist sehr wichtig, da Patienten eine lebenslange Vitamin B12-Substitution benötigen.<sup>49,52</sup> Autoantikörper gegen Intrinsic Factor haben eine hohe diagnostische Spezifität für eine PA, Antikörper gegen Parietalzellen zeichnen sich durch eine hohe Sensitivität aus.<sup>49,51,53</sup> Deshalb kann die Kombination beider Tests zur Unterstützung einer frühzeitigen Diagnose von Vorteil sein.

## Entwicklung einer perniziösen Anämie

 Antikörper gegen Intrinsic Factor

Antikörper blockieren die Funktion von Intrinsic Factor

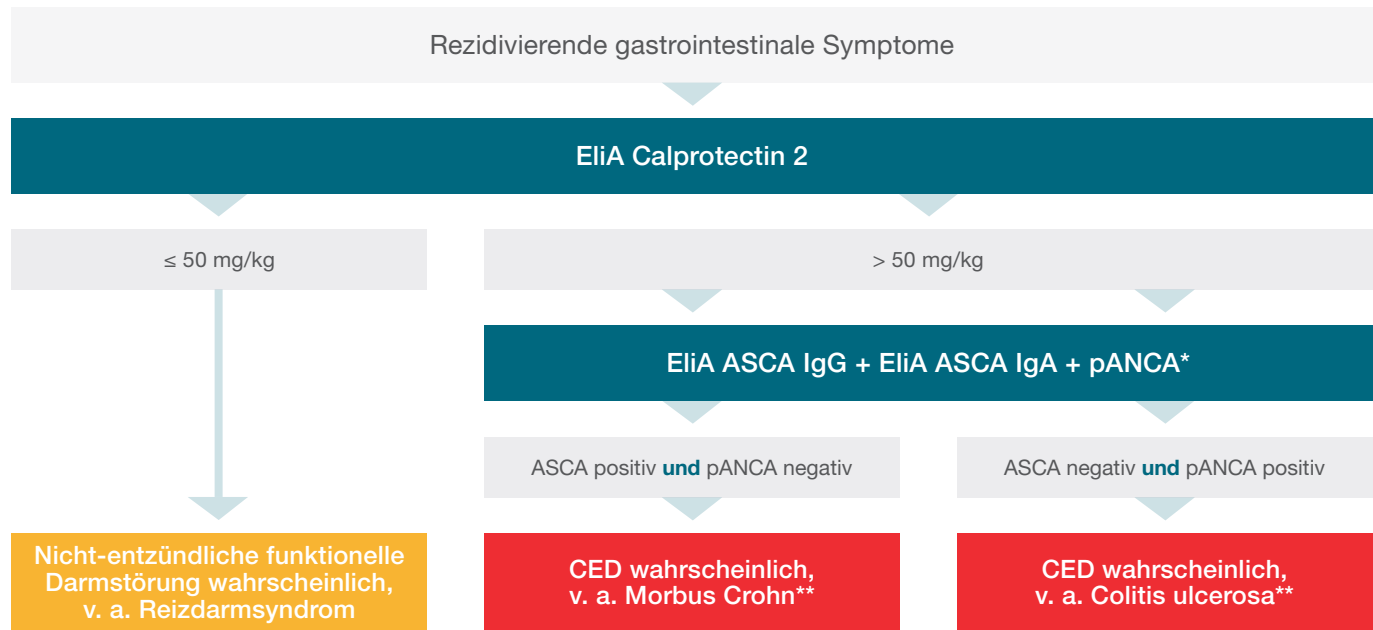
Verringerte Produktion des Intrinsic Factors durch Atrophie der Parietalzellen

 Antikörper gegen Parietalzellen

Verminderte  
Resorption  
von Vitamin B12

Perniziöse  
Anämie

# Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen



\* pANCA: Antikörper gegen Granulozyten mit unbekanntem Zielantigen \*\*Abklärung bzw. Bestätigung durch Koloskopie

## Ausgewählte relevante Leitlinien für diesen Testalgorithmus:

- S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“, 2014, AWMF-Registernummer: 021-004<sup>54</sup>
- S3-Leitlinie „Colitis ulcerosa“, 2019, AWMF-Registernummer: 021-009<sup>55</sup>

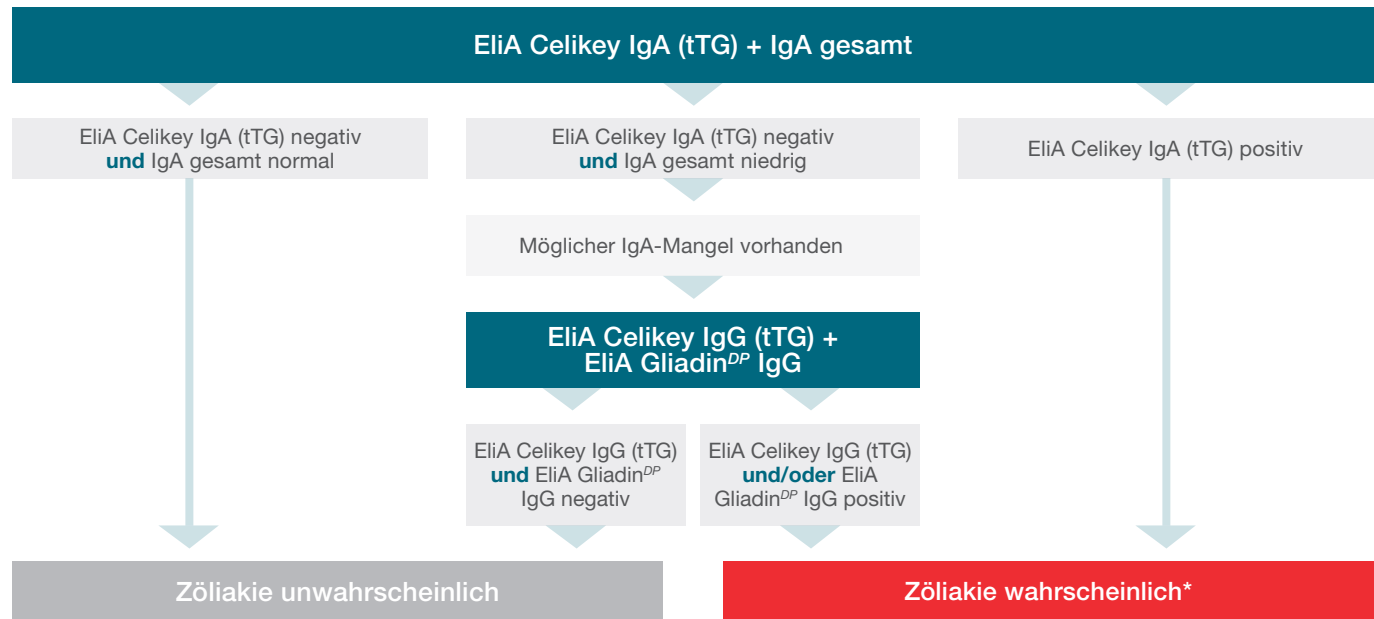


Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CEDs) sind eine Gruppe chronisch-entzündlicher Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, darunter insbesondere der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa.<sup>56</sup> Bei einer nicht-entzündlichen funktionellen Darmerkrankung handelt es sich in den meisten Fällen um ein Reizdarmsyndrom (RDS): eine chronische, rezidivierende und häufig lebenslange Erkrankung mit medizinisch ungeklärter Ursache.<sup>57</sup> Für die Differentialdiagnose ist Calprotectin als Ausschlussmarker von großer Bedeutung. Als sehr sensitiver Marker für entzündliche Darmerkrankungen schließt ein negatives Testergebnis eine CED mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit aus. Somit kann die Testung auf fäkales Calprotectin dazu beitragen, unnötige invasive Folgeuntersuchungen wie Koloskopien, die nicht selten mit Komplikationen bei den Patienten verbunden sind, zu vermeiden bzw. zu reduzieren.<sup>58,59</sup>

### Aussagekräftiges Monitoring anhand der Calprotectin-Konzentration bei Patienten mit CED<sup>60-64</sup>

| Konzentration von fäkalem Calprotectin...   | Colitis ulcerosa | Morbus Crohn |
|---|------------------|--------------|
| ...und Korrelation mit klinischer Aktivität   | hoch             | gering       |
| ...und Korrelation mit endoskopischen und histologischen Ergebnissen (z. B. mukosale Heilung) | hoch             |              |
| ...zur Vorhersage von Rezidiven   | möglich          |              |

# Zöliakie bei Erwachsenen



\* Abklärung bzw. Bestätigung durch Biopsie/Endoskopie

## Ausgewählte relevante Leitlinie für diesen Testalgorithmus:

- S2k-Leitlinie „Zöliakie“, 2014, AWMF-Registernummer: 021-021<sup>65</sup>

Die Zöliakie ist eine Erkrankung, die hauptsächlich den Magen-Darm-Trakt betrifft und durch chronische Entzündungen der Schleimhaut gekennzeichnet ist. Dies kann zu einer Darmzottenatrophie und Malabsorption führen. Zöliakie ist mit einer Prävalenz von ca. 1 % in der deutschen Bevölkerung eine unterdiagnostizierte, unterbehandelte Erkrankung, die nicht länger als klassische Darstellung einer Unterernährung im Kindesalter angesehen wird. Sie kann in jedem Alter als eines von mehreren unklaren Symptomen oder als Komorbidität auftreten.<sup>66–68</sup>



### Zu beachten

Nur bei einer glutenhaltigen Ernährung ist der Test auf Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase (tTG) aussagekräftig. Sollte zum Zeitpunkt der Probennahme bereits mit einer glutenfreien Kost, zum Beispiel im Selbstversuch, begonnen worden sein, ist eine Glutenbelastung über mehrere Wochen vor einer Testung zu befolgen.



### Zöliakie Risikogruppen

Verwandte 1. Grades  
von Zöliakiepatienten

Diabetes mellitus Typ 1

Autoimmune  
Schilddrüsenerkrankungen

Kollagenosen

Trisomie 21 (Down-Syndrom)

Reizdarmsyndrom



### Test auf Zöliakie sinnvoll bei

Anämie

Chronischem Erschöpfungssyndrom

Dyspepsie

Flatulenz

Gewichtsverlust

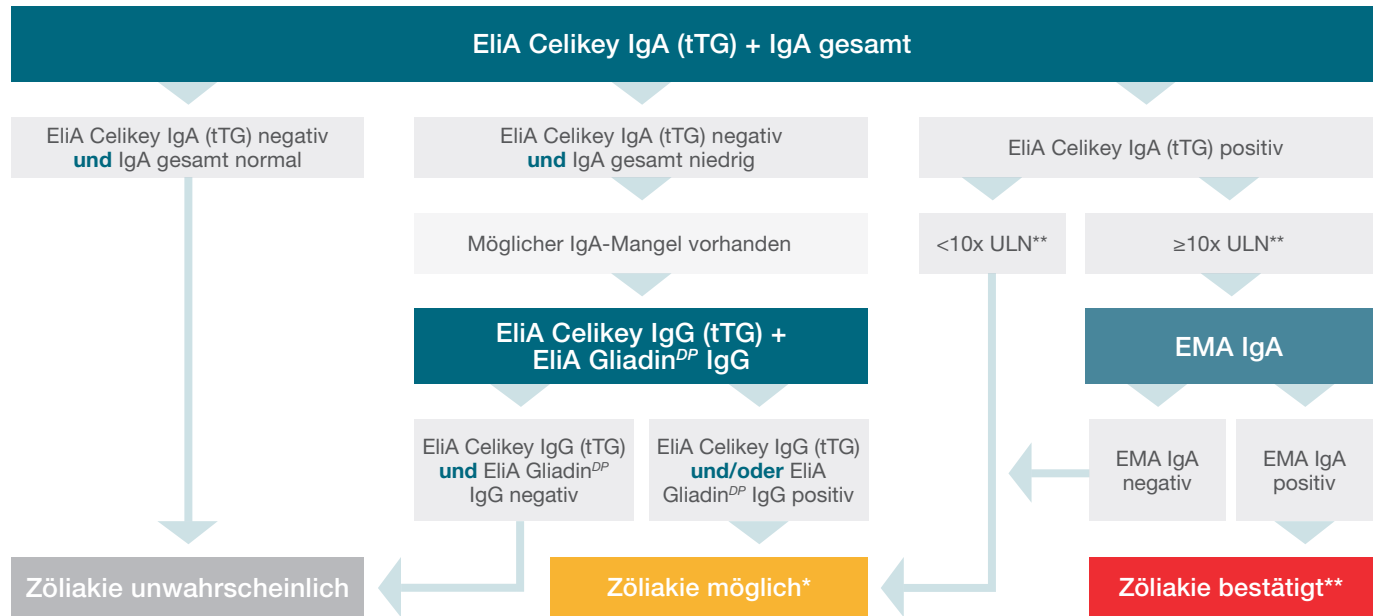
Migräne

Stomatitis

Transaminasenerhöhung

Wechsel der Stuhlgewohnheiten

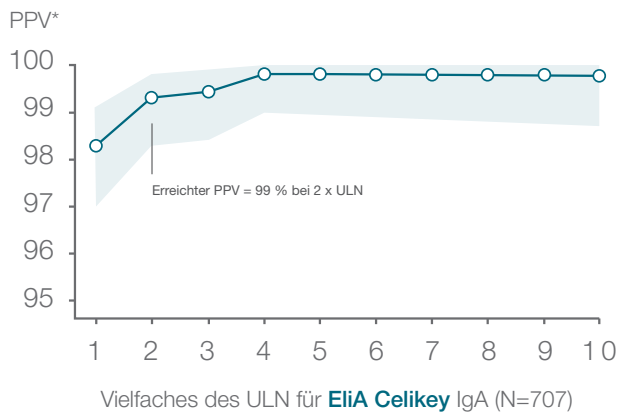
# Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen



## Ausgewählte relevante Leitlinien für diesen Testalgorithmus:

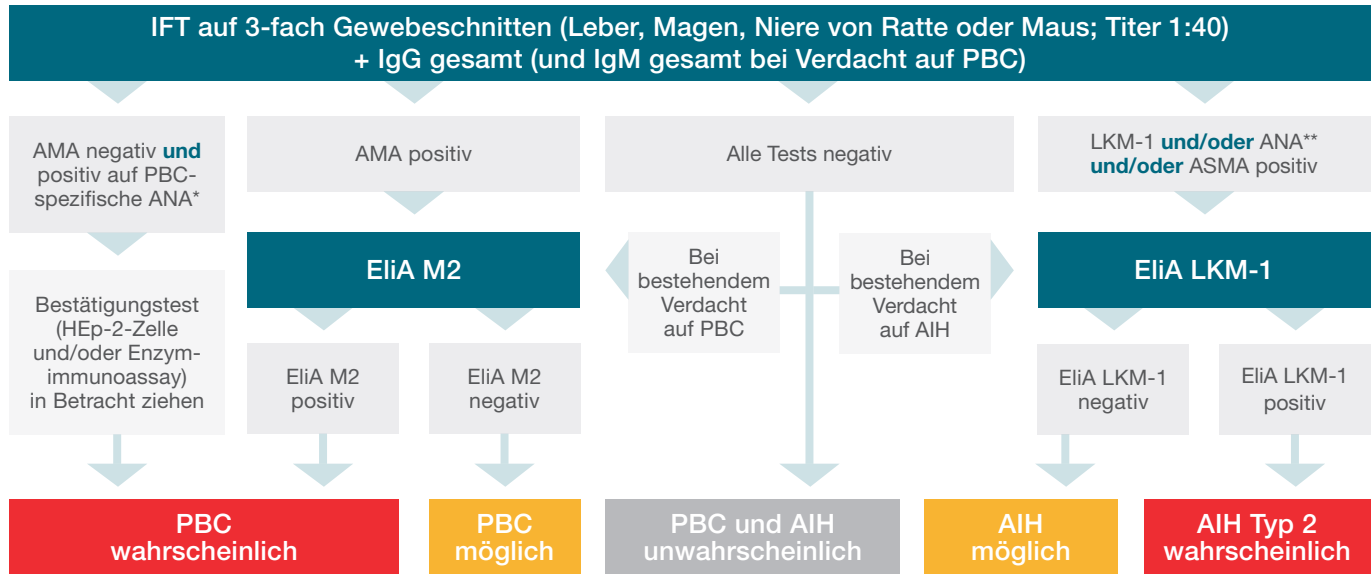
- S2k-Leitlinie „Zöliakie“, 2014, AWMF-Registernummer: 021-021<sup>65</sup>
- „Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease“ der European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), 2020<sup>69</sup>

\* Abklärung bzw. Bestätigung durch Biopsie/Endoskopie \*\* Gemäß der ESPGHAN-Leitlinie von 2020 kann auf eine Biopsie verzichtet werden, wenn der tTG IgA-Wert höher ist als 10x ULN (upper limit of normal, oberer Normwert) und ein Test auf Endomysium-IgA-Antikörper mit einer erneuten Patientenprobe positiv ausfällt. Der EliA Celikey IgA Test erreicht einen positiven Vorhersagewert (PPV) von 99 % bereits bei 2 x ULN (20 U/ml).<sup>70</sup>



Die ProCeDE (Prospective Celiac Disease Diagnostic Evaluation) ist eine großangelegte, internationale, prospektive Studie, die den ESPGHAN-Diagnosealgorithmus bestätigt.<sup>70</sup> Dieser zielt darauf ab, eine Zöliakieerkrankung auch ohne eine Biopsie zu diagnostizieren. In der repräsentativen Studie wurden tTG IgA Diagnostiktests verschiedener Hersteller, in über 33 Regionen und über mehrere Jahre hinweg, miteinander verglichen. Dabei wurden Proben von über 700 Patienten im Alter von 18 Jahren oder jünger untersucht.

# Primär biliäre Cholangitis und Autoimmunhepatitis



\* PBC-spezifische ANA können gegen die Kernmembran (AC-12, Zielantigen: gp210) oder gegen Kernproteine (AC-6, Zielantigen: sp100) gerichtet sein. Die spezifischen ANA-IFT-Muster können von hochtitrigen AMA-IFT-Mustern überdeckt werden.

\*\* Unspezifische, positive ANA-Ergebnisse sollen gemäß der deutschen AWMF-Leitlinie nur bei gleichzeitigem Verdacht einer Kollagenose differenziert werden.

## Ausgewählte relevante Leitlinie für diesen Testalgorithmus:

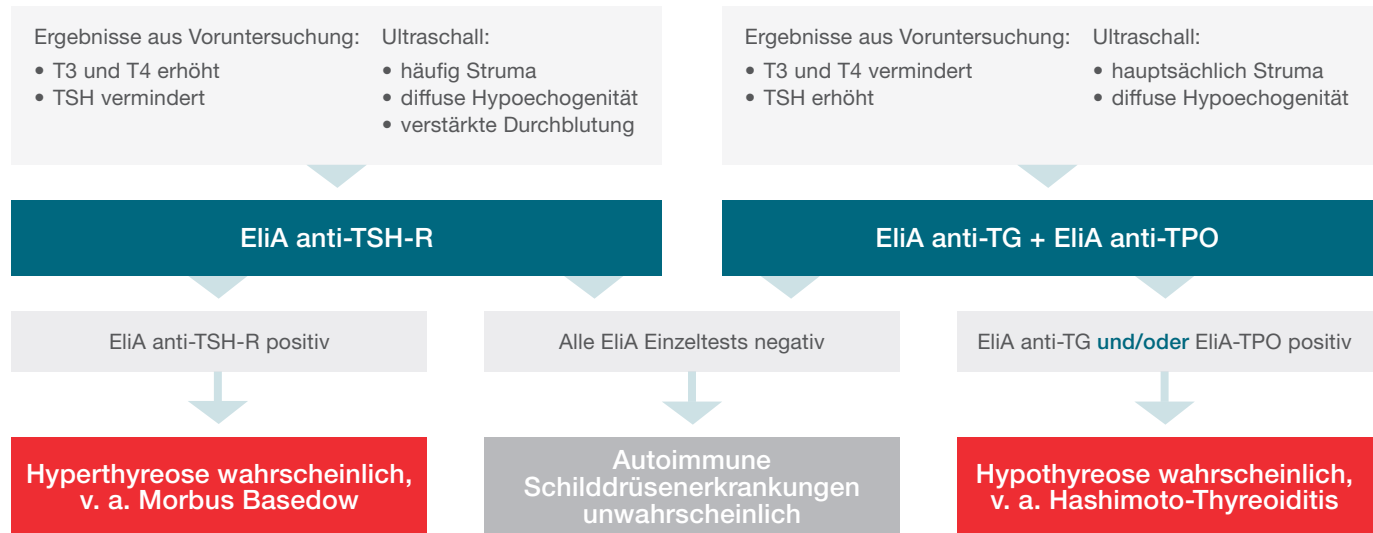
- S2k-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“, 2017, AWMF-Registernummer: 021-027<sup>71</sup>

Zu den autoimmunen Lebererkrankungen zählen die Autoimmunhepatitis (AIH), die primär biliäre Cholangitis (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), wobei die genaue Ätiologie dieser Erkrankungen bis heute unklar ist. Eine frühzeitige Diagnose und eine individuelle, oft lebenslange Therapie kann irreversible Schäden oder mögliche Folgeerkrankungen verhindern.<sup>72,73</sup> In den Kriterien der aktuellen deutschen S2k Leitlinie für die Diagnose einer AIH bzw. PBC ist die Bestimmung von spezifischen Autoantikörpern von besonderer Bedeutung. So ist der positive Nachweis von AMA oder PBC-spezifischen ANA ein hinreichendes von mindestens zwei notwendigen Diagnosekriterien für eine PBC.<sup>72</sup> Im AIH-Diagnose-Score nach Hennes können AIH-spezifische Antikörper mit 2 Punkten zur Diagnosestellung beitragen (ab einer Punktzahl von 10 ist eine AIH wahrscheinlich).<sup>74</sup>

| Parameter / Test                      | AIH Typ 1 | AIH Typ 2 | PBC | PSC | Andere   |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-----|-----|--|
| EiA M2                                |           |           | +   |     |  |
| EiA LKM-1                             |           | +         |     |     | HCV  |
| EiA CENP                              |           |           | +   |     | Sklerodermie (CREST-Syndrom), Raynaud-Syndrom    |
| ASMA/anti-Aktin                       | +         |           |     |     |  |
| SLA/LP                                | +         |           |     |     |  |
| LC-1                                  |           | +         |     |     | HCV  |
| Sp100, gp210<br>(PBC-spezifische ANA) |           |           | +   |     |  |
| ANA                                   | +         |           | +   | +   | HBV, HCV, NAFLD, medikamentös-toxische Hepatitis |

HBV: chronische Hepatitis B; HCV: chronische Hepatitis C; NAFLD: nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

# Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow



## Ausgewählte relevante Leitlinien für diesen Testalgorithmus:

- S2k-Leitlinie „Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis“, 2016, AWMF-Registernummer: 053-046<sup>75</sup>
- „European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves’ Hyperthyroidism“, 2018<sup>76</sup>
- „European Thyroid Association Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism“, 2018<sup>77</sup>



Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen umfassen verschiedene Erkrankungen, bei denen es aufgrund von pathologischen Zell- oder Immunreaktionen zu Störungen der Schilddrüsenfunktion kommt. Dabei sind aus klinischer Sicht die Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow die beiden wichtigsten Krankheitsformen.<sup>78</sup> Mit einer Prävalenz von bis zu 4,6 % bei Frauen und 2,8 % bei Männern gehören autoimmune Schilddrüsenerkrankungen zu den häufigsten Autoimmunerkrankungen.<sup>78,79</sup> Trotz der möglichen schweren Folgen einer nicht diagnostizierten autoimmunen Schilddrüsenerkrankung, wie beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteoporose und Unfruchtbarkeit, sind sich viele Betroffenen ihrer Erkrankung nicht bewusst.<sup>80</sup>

### Differentialdiagnose

Patienten, die an einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung leiden, haben möglicherweise nur ein einzelnes positives Antikörper-Testergebnis. Anti-TSH-R hat bei unbehandeltem Morbus Basedow die höchste Prävalenz, während anti-TPO am häufigsten bei der Hashimoto-Thyreoiditis festgestellt wird.<sup>81,82</sup> Bei 6 % der Hashimoto-Patienten liegt eine isolierte anti-TG-Positivität vor.<sup>83</sup> Anti-TG-Antikörper können die Messung der TG-Protein-Spiegel für die Schilddrüsenkarzinomdiagnostik negativ beeinflussen.<sup>84</sup>

| Auto-antikörper | M. Basedow (unbehandelt) | Hashimoto-Thyreoiditis | Normalbevölkerung |
|-----------------|--------------------------|------------------------|-------------------|
| Anti-TSH-R      | +++                      | +                      | ±                 |
| Anti-TPO        | ++                       | +++                    | +                 |
| Anti-TG         | +                        | ++                     | ±                 |

Prävalenz:

± negativ bis sehr niedrig; + niedrig; ++ moderat; +++ hoch

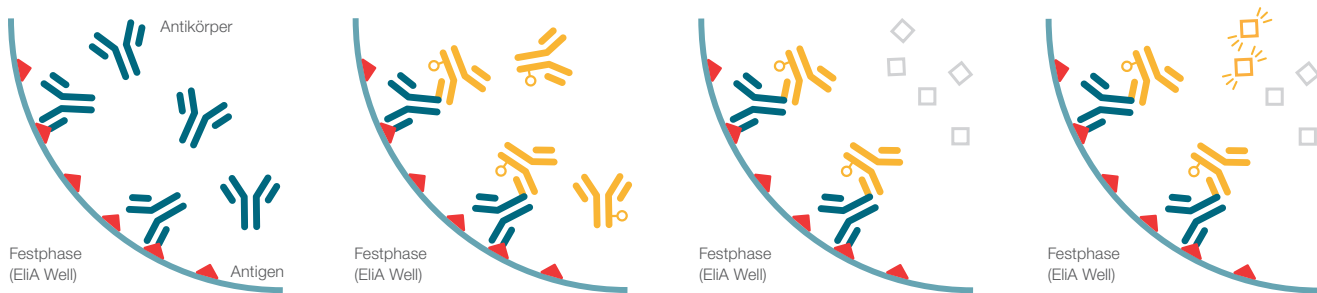
# EliA Testprinzip

Der EliA Test ist ein Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay (FEIA) auf Basis eines indirekten Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA).

Dabei ist das EliA Well mit einem oder mehreren Zielantigenen beschichtet, die von spezifischen Autoantikörpern erkannt und gebunden werden. Diese Autoantikörper sind meistens spezifische Marker für bestimmte Autoimmunerkrankungen. Testspezifisch kommen dabei verschiedene Kopplungs- und Beschichtungsverfahren zum Einsatz, um eine optimale Präsentation der relevanten Epitope zu gewährleisten.

Befinden sich spezifische Autoantikörper in der Patientenprobe, binden diese an die entsprechenden Zielantigene des EliA Wells. Nach einem ersten Waschschrift, bei dem ungebundene und unspezifische Patientenantikörper entfernt werden, binden enzymkonjugierte sekundäre Antikörper spezifisch an den Fc-Teil der Patientenantikörper der IgA-, IgG- oder IgM-Klasse. Diesem sogenannten Antigen-Antikörper-Komplex wird nach einem zweiten Waschschrift, bei dem überschüssige sekundäre Antikörper entfernt werden, ein Entwicklerreagenz zugesetzt. Dieses Entwicklerreagenz wird in einer enzymatischen Reaktion zu einem fluoreszierenden Substrat umgesetzt. Nach einer definierten Inkubationszeit wird die Enzymreaktion mithilfe einer Stopp-Lösung abgebrochen und die Fluoreszenz im EliA Well mit einem Fluoreszenzdetektor gemessen.

Anhand einer zuvor erstellten, standardisierten Kalibrationskurve wird die Konzentration der Patientenantikörper bestimmt und ein quantitatives Ergebnis zusammen mit der Klassifikation negativ, grenzwertig oder positiv ausgegeben.





**1** Die (krankheits)spezifischen Antikörper aus der Patientenprobe binden an die Zielantigene, mit denen das EliA Well beschichtet ist. Durch testspezifische Kopplungs- und Beschichtungsverfahren wird die Präsentation der relevanten Zielantigenepitope gewährleistet.

**2** Nachdem ungebundene und unspezifische Antikörper aus der Patientenprobe in einem Waschschritt entfernt wurden, binden enzymkonjugierte Antikörper spezifisch an die Patientenantikörper der IgA-, IgG- oder IgM-Klasse.


**3** Nach einem weiteren Waschschritt wird das zugesetzte Entwicklerreagenz von den gebundenen enzymkonjugierten Antikörpern in eine fluoreszierende Substanz umgesetzt, die einfach und robust zu detektieren ist.

**4** Durch Zugabe der Stopp-Lösung wird die Enzymreaktion inhibiert und die Fluoreszenz im EliA Well bestimmt. Die gemessene Fluoreszenz korreliert innerhalb eines definierten Messbereichs mit der in der Patientenprobe vorhandenen Konzentration spezifischer Antikörper.

 spezifische Antikörper aus Patientenprobe

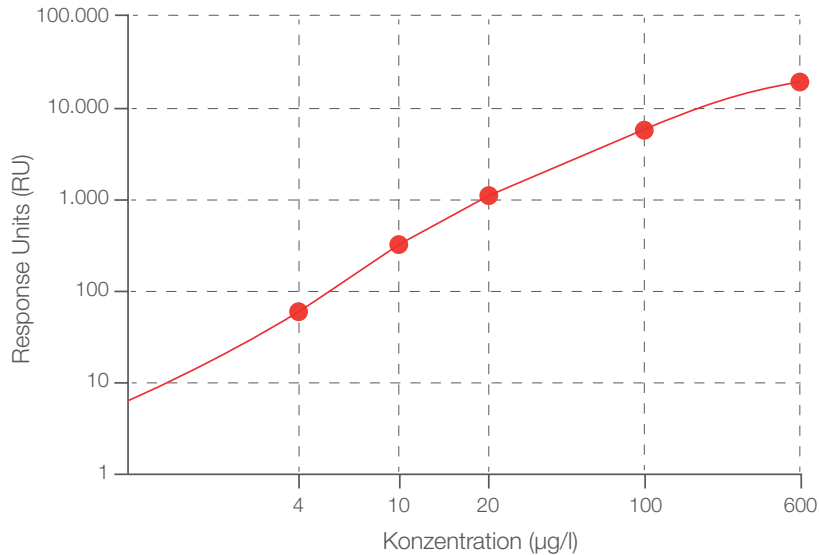
 enzymkonjugierter Antikörper (spezifisch für IgA, IgG oder IgM)

 Antigen

 Entwicklerreagenz (FluoroC)

 fluoreszierendes Entwicklerreagenz

# EliA Kalibrationsmethode und Phadia Laborsysteme



## Vorteile auf einen Blick:

- Immunglobulin-spezifische Kalibrationskurve im Gerät erstellt und hinterlegt
- Immunglobulin-Kurve auf WHO-Standard rückführbar
- Es werden nur 5 verschiedene Kalibrationen für über 50 EliA Tests benötigt
- Quantitative Ergebnisse ohne test-spezifische Kalibrationskurve
- Isotypenspezifische Messung
- Vollautomatische Laborsysteme mit minimaler Hands-on-Zeit
- Lückenlose Verfolgbarkeit aller Reagenzienchargen

Die vollautomatisierten **Phadia™ Laborsysteme** wurden speziell für diagnostische Tests entwickelt, die die Diagnose von Allergien und Autoimmunerkrankungen unterstützen können. Sie können an moderne Laborinformationssysteme (LIS) und automatisierte Laborstraßen (LAS) angeschlossen werden und ermöglichen einen hocheffizienten Einsatz der laborindividuellen Ressourcen durch minimierte manuelle Arbeitsschritte. Die Phadia Laborsysteme bieten außerdem ein hohes Maß an Flexibilität durch individuelle Reflex-Testungen, Random-Access Funktion und die Möglichkeit, kurze Serienlängen effizient abzuarbeiten. Für einen schnellen und optimalen Service ermöglicht die Softwareerweiterung **Phadia™ LabCommunity** eine direkte Verbindung und Kommunikation mit den zuständigen Servicetechnikern und Applikationsspezialisten.



## Phadia™ 200

Mit einer Standfläche von weniger als 0,5 m<sup>2</sup> besonders für Labore mit begrenztem Raum geeignet.



## Phadia™ 250

Weltweit sind mehr als 2.000 Systeme im Routineeinsatz und überzeugen durch eine hohe Zuverlässigkeit und reproduzierbare Ergebnisse.



## Phadia™ 2500+

Labore mit einem sehr hohen Probenaufkommen profitieren von zwei unabhängigen Prozesslinien für einen maximalen Probendurchsatz.

# Produkt- und Antigenliste

| Produkt                                     | Art.-Nr.   | Antigen  | Cut-Off     |               |             | Kurzname |
|---|------------|--|-------------|---------------|-------------|----------|
|   |            |  | Negativ     | Grenzwertig   | Positiv     |          |
| <b>Bindegewebskrankungen (Kollagenosen)</b> |            |  |             |               |             |          |
| EliA CTD Screen Well                        | 14-5596-01 | Human rekombinantes U1RNP (RNP70, A, C), SS-A/Ro (60 kDa, 52 kDa), SS-B/La, CENP-B, Scl-70, Jo-1, Fibrillarin, RNA Pol III, Rib-P, PM-Scl, PCNA, Mi-2, Sm-Proteine und native gereinigte dsDNA | < 0,7 Ratio | 0,7-1,0 Ratio | > 1,0 Ratio | ctd      |
| EliA Symphony Well**                        | 14-5508-01 | Human rekombinantes U1RNP (RNP70, A, C), SS-A/Ro (60 kDa, 52 kDa), SS-B/La, CENP-B, RNP70, Scl-70, Jo-1, nativ gereinigte Sm-Proteine  | < 0,7 Ratio | 0,7-1,0 Ratio | > 1,0 Ratio | sy       |
| EliA Symphony <sup>s</sup> Well             | 14-5671-01 | Human rekombinantes U1RNP (RNP70, A, C), SS-A/Ro (60 kDa, 52 kDa), SS-B/La, CENP-B, Scl-70, Jo-1, synthetisches SmD <sub>3</sub> Peptid  | < 0,7 Ratio | 0,7-1,0 Ratio | > 1,0 Ratio | sys      |
| EliA dsDNA Well                             | 14-5500-01 | Doppelsträngige Plasmid-DNA  | < 10 IU/ml  | 10-15 IU/ml   | > 15 IU/ml  | dn       |
| EliA ssDNA Well                             | 14-5629-01 | Synthetische Einzelstrang-DNA (ssDNA)  | < 7 U/ml    | 7-10 U/ml     | > 10 U/ml   | sdn      |
| EliA U1RNP Well                             | 14-5501-01 | Human rekombinante U1RNP (RNP70, A, C)-Proteine  | < 5 U/ml    | 5-10 U/ml     | > 10 U/ml   | rn       |
| EliA RNP70 Well                             | 14-5511-01 | Human rekombinantes RNP70-Protein  | < 7 U/ml    | 7-10 U/ml     | > 10 U/ml   | 70       |
| EliA SmD <sup>3</sup> Well                  | 14-5624-01 | Synthetisches SmD <sub>3</sub> Peptid  | < 7 U/ml    | 7-10 U/ml     | > 10 U/ml   | smd      |
| EliA SmD <sup>3</sup> -S Well               | 14-5672-01 | Synthetisches SmD <sub>3</sub> Peptid  | < 7 U/ml    | 7-10 U/ml     | > 10 U/ml   | sms      |
| EliA Ro Well                                | 14-5503-01 | Human rekombinante SS A/Ro (60 kDa, 52 kDa)-Proteine   | < 7 U/ml    | 7-10 U/ml     | > 10 U/ml   | ro       |
| EliA Ro52 Well                              | 14-5598-01 | Human rekombinantes SS A/Ro (52 kDa)-Protein   | < 7 U/ml    | 7-10 U/ml     | > 10 U/ml   | ro52     |
| EliA Ro60 Well                              | 14-5525-01 | Human rekombinantes SS A/Ro (60 kDa)-Protein   | < 7 U/ml    | 7-10 U/ml     | > 10 U/ml   | ro60     |
| EliA La Well                                | 14-5504-01 | Human rekombinantes SS B/La (48 kDa)-Protein   | < 7 U/ml    | 7-10 U/ml     | > 10 U/ml   | la       |
| EliA CENP Well                              | 14-5505-01 | Human rekombinantes CENP-B-Protein   | < 7 U/ml    | 7-10 U/ml     | > 10 U/ml   | ce       |
| EliA Scl-70 <sup>s</sup> Well               | 14-5637-01 | Human rekombinantes Scl-70 (Topoisomerase-I)-Protein   | < 7 U/ml    | 7-10 U/ml     | > 10 U/ml   | scs      |
| EliA RNA Pol III Well*                      | 14-5599-01 | Human rekombinantes RNA-Polymerase III-Protein   | < 7 U/ml    | 7-10 U/ml     | > 10 U/ml   | pol3     |
| EliA Jo-1 Well                              | 14-5507-01 | Human rekombinantes Jo-1-Protein   | < 7 U/ml    | 7-10 U/ml     | > 10 U/ml   | jo       |
| EliA Fibrillarin Well                       | 14-5605-01 | Human rekombinantes Fibrillarin-Protein  | < 7 U/ml    | 7-10 U/ml     | > 10 U/ml   | fib      |

|   |            |  |               |                   |              |      |
|---|------------|--|---------------|-------------------|--------------|------|
| EliA Rib-P Well                           | 14-5521-01 | Human rekombinante Rib-P-Proteine (P0, P1, P2)                 | < 7 U/ml      | 7-10 U/ml         | > 10 U/ml    | rp   |
| EliA PM-Scl Well                          | 14-5602-01 | Human rekombinantes PM-Scl-Protein                             | < 7 U/ml      | 7-10 U/ml         | > 10 U/ml    | pmsc |
| EliA PCNA Well                            | 14-5603-01 | Human rekombinantes PCNA-Protein                               | < 7 U/ml      | 7-10 U/ml         | > 10 U/ml    | pcna |
| EliA Mi-2 Well                            | 14-5604-01 | Human rekombinantes Mi-2-Protein                               | < 7 U/ml      | 7-10 U/ml         | > 10 U/ml    | mi   |
| EliA DFS70 Well*                          | 14-5673-01 | Human rekombinantes DFS70-Protein                              | < 7 U/ml      | 7-10 U/ml         | > 10 U/ml    | dfs  |
| <b>Rheumatoide Arthritis</b>              |            |  |               |                   |              |      |
| EliA CCP Well                             | 14-5515-01 | Citrullinierte synthetische Peptide, Antigen der 2. Generation | < 7 U/ml      | 7-10 U/ml         | > 10 U/ml    | cp   |
| EliA CCP IgA Well                         | 14-5615-01 | Citrullinierte synthetische Peptide, Antigen der 2. Generation | < 7 U/ml      | 7-10 U/ml         | > 10 U/ml    | Acp  |
| EliA RF IgM Well                          | 14-5600-01 | Aggregiertes Kaninchen-IgG                                     | < 3,5 IU/ml   | 3,5-5,0 IU/ml     | > 5,0 IU/ml  | Mrf  |
| EliA RF IgA Well                          | 14-5601-01 | Aggregiertes Kaninchen-IgG                                     | < 14 IU/ml    | 14-20 IU/ml       | > 20 IU/ml   | Arf  |
| EliA RF IgG Well                          | 14-5617-01 | Kaninchen-IgG  | < 28 IU/ml    | 28-40 IU/ml       | > 40 IU/ml   | Grf  |
| <b>Vaskulitis und Goodpasture-Syndrom</b> |            |  |               |                   |              |      |
| EliA PR3 <sup>®</sup> Well                | 14-5536-01 | Humane, gereinigte Proteinase 3                                | < 2,0 IU/ml   | 2,0-3,0 IU/ml     | > 3,0 IU/ml  | prs  |
| EliA MPO <sup>®</sup> Well                | 14-5537-01 | Humane, gereinigte Myeloperoxidase                             | < 3,5 IU/ml   | 3,5-5,0 IU/ml     | > 5,0 IU/ml  | mps  |
| EliA GBM Well                             | 14-5514-01 | Human rekombinante α3-Kette des Kollagen IV                    | < 7 U/ml      | 7-10 U/ml         | > 10 U/ml    | gb   |
| <b>Antiphospholipidsyndrom</b>            |            |  |               |                   |              |      |
| EliA Cardiolipin IgG Well                 | 14-5529-01 | Bovines Cardiolipin und bovines β2-Glycoprotein I als Cofaktor | < 10 GPL-U/ml | 10-40 GPL-U/ml*** | >40 GPL-U/ml | Gcl  |
| EliA Cardiolipin IgM Well                 | 14-5530-01 | Bovines Cardiolipin und bovines β2-Glycoprotein I als Cofaktor | < 10 MPL-U/ml | 10-40 MPL-U/ml*** | >40 MPL-U/ml | Mcl  |
| EliA Cardiolipin IgA Well                 | 14-5528-01 | Bovines Cardiolipin und bovines β2-Glycoprotein I als Cofaktor | < 14 APL-U/ml | 14-20 APL-U/ml    | >20 APL-U/ml | Acl  |
| EliA β2-Glycoprotein I IgG Well           | 14-5532-01 | Humanes, gereinigtes β2-Glycoprotein I-Antigen                 | < 7 U/ml      | 7-10 U/ml         | > 10 U/ml    | Gb2  |
| EliA β2-Glycoprotein I IgM Well           | 14-5533-01 | Humanes, gereinigtes β2-Glycoprotein I-Antigen                 | < 7 U/ml      | 7-10 U/ml         | > 10 U/ml    | Mb2  |
| EliA β2-Glycoprotein I IgA Well           | 14-5531-01 | Humanes, gereinigtes β2-Glycoprotein I-Antigen                 | < 7 U/ml      | 7-10 U/ml         | > 10 U/ml    | Ab2  |

\* nicht verfügbar auf Phadia 100 \*\* nicht verfügbar auf Phadia 200 \*\*\* hier: Cut-off schwach positiv anstatt grenzwertig

# Produkt- und Antigenliste

| Produkt                              | Art.-Nr.   | Antigen  | Cut-Off    |              |            | Kurzname |
|--------------------------------------|------------|--|------------|--------------|------------|----------|
|                                      |            |  | Negativ    | Grenzwertig  | Positiv    |          |
| <b>Zöliakie</b>                      |            |  |            |              |            |          |
| EliA Celikey IgA Well                | 14-5517-01 | Human rekombinante Gewebstransglutaminase              | < 7 U/ml   | 7-10 U/ml    | > 10 U/ml  | Acy      |
| EliA Celikey IgG Well                | 14-5518-01 | Human rekombinante Gewebstransglutaminase              | < 7 U/ml   | 7-10 U/ml    | > 10 U/ml  | Gcy      |
| EliA Gliadin <sup>OP</sup> IgA Well  | 14-5538-01 | Synthetische, deamidierte Gliadinpeptide               | < 7 U/ml   | 7-10 U/ml    | > 10 U/ml  | Agp      |
| EliA Gliadin <sup>OP</sup> IgG Well  | 14-5539-01 | Synthetische, deamidierte Gliadinpeptide               | < 7 U/ml   | 7-10 U/ml    | > 10 U/ml  | Ggp      |
| <b>Entzündliche Darmerkrankungen</b> |            |  |            |              |            |          |
| EliA Calprotectin Well**             | 14-5610-01 | Monoklonale Calprotectin-Antikörper                    | ≤ 50 mg/kg | -            | > 50 mg/kg | cn       |
| EliA Calprotectin 2 Well*            | 14-6748-01 | Monoklonale Calprotectin-Antikörper                    | ≤ 50 mg/kg | -            | > 50 mg/kg | cn2      |
| EliA ASCA IgG Well                   | 14-5635-01 | <i>S. cerevisiae</i> -Mannan                           | < 7 U/ml   | 7-10 U/ml    | > 10 U/ml  | Gsc      |
| EliA ASCA IgA Well                   | 14-5633-01 | <i>S. cerevisiae</i> -Mannan                           | < 7 U/ml   | 7-10 U/ml    | > 10 U/ml  | Asc      |
| <b>Perniziöse Anämie</b>             |            |  |            |              |            |          |
| EliA Intrinsic Factor Well*          | 14-5668-01 | Humaner Intrinsic Factor                               | < 7 U/ml   | 7-10 U/ml    | > 10 U/ml  | inf      |
| EliA Parietal Cell Well*             | 14-5669-01 | H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase aus Magenzellen | < 7 U/ml   | 7-10 U/ml    | > 10 U/ml  | par      |
| <b>Schilddrüsenerkrankungen</b>      |            |  |            |              |            |          |
| EliA anti-TG Well*                   | 14-5642-01 | Humanes, gereinigtes Thyreoglobulin                    | < 40 IU/ml | 40-60 IU/ml  | > 60 IU/ml | thg      |
| EliA anti-TPO Well*                  | 14-5641-01 | Human rekombinante Thyroidperoxidase                   | < 25 IU/ml | 25-35 IU/ml  | > 35 IU/ml | tpo      |
| EliA anti-TSH-R Well*                | 14-5639-01 | Human rekombinanter TSH-Rezeptor                       | < 2,9 IU/l | 2,9-3,3 IU/l | > 3,3 IU/l | tsr      |







| Lebererkrankungen  |            |  |           |           |           |      |
|--------------------|------------|--|-----------|-----------|-----------|------|
| EliA LKM-1 Well*   | 14-6648-01 | Human rekombinantes LKM-1-Protein (Cytochrom P450 2D6)                                     | < 7 U/ml  | 7-10 U/ml | > 10 U/ml | lkm  |
| EliA M2 Well       | 14-5649-01 | Nativer Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex aus Mitochondrien und human rekombinantes M2-Protein | < 4 IU/ml | 4-6 IU/ml | > 6 IU/ml | m2G  |
| Immundefizienz     |            |  |           |           |           |      |
| EliA Anti-IgA Well | 14-5535-01 | Humane, gereinigte IgA-Antikörper  | < 7 U/ml  | 7-10 U/ml | > 10 U/ml | aiga |

\* nicht verfügbar auf Phadia 100 \*\* nicht verfügbar auf Phadia 200

Die Antigene und EliA Tests werden im Biotechnikum der Phadia GmbH in Freiburg, Deutschland, entwickelt und unter GMP-Bedingungen produziert. Die hohen Anforderungen, die mit der CE- und FDA-Zulassung an die EliA Tests gestellt werden, werden über eine sorgfältige Dokumentation aller Produktionsschritte und verschiedene Qualitätskontrollen gewährleistet.

Ein hochautomatisierter Produktionsablauf führt zu der hohen Chargenkonstanz, die vor allem im Routinelabor von hoher Wichtigkeit ist. Phadia GmbH ist für „Design und Entwicklung und Herstellung von In-Vitro-Diagnostika Autoimmunität“ nach ISO 13485 zertifiziert.

|   |  |
|---|--|
|  | Rekombinante Antigenproduktion in Insektenzellen (Sf9) für höchste Reinheit und bei komplexen Epitopen, die z. B. posttranslationale Modifikationen benötigen. |
|  | Rekombinante Antigenproduktion in Bakterien ( <i>E. coli</i> ) für hohe Reproduzierbarkeit und große Produktionsmengen.  |
|  | Synthetische Antigenproduktion mit chemischer Peptidherstellung für höchste Reinheit und Reproduzierbarkeit.   |
|  | Native Antigenproduktion durch Verwendung humaner oder tierischer Ausgangsmaterialien wie zum Beispiel Blutplasma bei komplexen Epitopen.                      |

1. Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 Suppl 3(3):iii3-4.
2. Damoiseaux J, Olschowka N, Shoenfeld Y. EASI - European Autoimmunity Standardisation Initiative: facing the challenges of diagnostics in autoimmunity. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(10):1620-3.
3. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-9.
4. Bizzaro N, Brusca I, Previtali G, Alessio MG, Daves M, Platzgummer S, et al. The association of solid-phase assays to immunofluorescence increases the diagnostic accuracy for ANA screening in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2018;17(6):541-7.
5. Otten HG, Brummelhuis WJ, Fritsch-Stork R, Leavis HL, Wisse BW, van Laar JM, et al. Measurement of antinuclear antibodies and their fine specificities: time for a change in strategy? *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2017;35(3):462-70.
6. Robier C, Amouzadeh-Ghadikolai O. The clinical significance of borderline results of the Elia CTD Screen assay. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(12):2088-92.
7. Robier C, Amouzadeh-Ghadikolai O, Stettin M, Reich G. Comparison of the clinical utility of the Elia CTD Screen to indirect immunofluorescence on Hep-2 cells. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(8):1365-70.
8. van der Pol P, Bakker-Jonges LE, Kuijpers J, Schreurs MWJ. Analytical and clinical comparison of two fully automated immunoassay systems for the detection of autoantibodies to extractable nuclear antigens. *Clin Chim Acta*. 2018;476:154-9.
9. Willems P, De Langhe E, Claessens J, Westhovens R, Van Hoeyveld E, Poesen K, et al. Screening for connective tissue disease-associated antibodies by automated immunoassay. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(6):909-18.
10. Orme ME, Andalucia C, Sjolander S, Bossuyt X. A comparison of a fluorescence enzyme immunoassay versus indirect immunofluorescence for initial screening of connective tissue diseases: Systematic literature review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(4):521-34.
11. Op De Beeck K, Vermeersch P, Verschueren P, Westhovens R, Marien G, Blockmans D, et al. Detection of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and by solid phase assay. *Autoimmun Rev*. 2011;10(12):801-8.
12. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1601-11.
13. Fritzler MJ. The antinuclear antibody test: last or lasting gasp? *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):19-22.
14. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(25):423-32.
15. Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, Romero-Diaz J, et al. Antinuclear Antibody-Negative Systemic Lupus Erythematosus in an International Inception Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(7):893-902.
16. Bossuyt X, Luycckx A. Antibodies to extractable nuclear antigens in antinuclear antibody-negative samples. *Clin Chem*. 2005;51(12):2426-7.
17. Pourmand N, Blomberg S, Ronnlom L, Karlsson-Parra A, Pettersson I, Wahren-Herlenius M. Ro 52kD autoantibodies are detected in a subset of ANA-negative sera. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(2):116-23.
18. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):35-45.
19. Chan EK, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PL, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014-2015. *Front Immunol*. 2015;6:412.
20. Conrad K, Schöbfler W, Hiepe F. Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen: Ein diagnostischer Leitfaden (3. Auflage): Pabst Science Publishers; 2006. 250 p.
21. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.

22. Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN, Meroni PL, Tincani A, Wong RC, et al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):1-10.
23. Saigal R, Kansal A, Mittal M, Singh Y, Ram H. Antiphospholipid antibody syndrome. *J Assoc Physicians India.* 2010;58:176-84.
24. Sciascia S, Cosseddu D, Montaruli B, Kuzenko A, Bertero MT. Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1517-8.
25. Pengo V, Ruffatti A, Del Ross T, Tonello M, Cuffaro S, Hoxha A, et al. Confirmation of initial antiphospholipid antibody positivity depends on the antiphospholipid antibody profile. *J Thromb Haemost.* 2013;11(8):1527-31.
26. Schneider M, Baseler G, Funken O, Heberger S, Kiltz U, Klose P, et al. Management der frühen rheumatoiden Arthritis: Interdisziplinäre Leitlinie. *Z Rheumatol.* 2020;79(S1):1-38.
27. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1580-8.
28. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77.
29. Suresh E. Diagnosis of early rheumatoid arthritis: what the non-specialist needs to know. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 2004;97(9):421-4.
30. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care.* 2018;45(2):237-55.
31. Bizzaro N. Antibodies to citrullinated peptides: a significant step forward in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(2):150-7.
32. Berglin E, Padyukov L, Sundin U, Hallmans G, Stenlund H, Van Venrooij WJ, et al. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(4):R303-8.
33. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):155-63.
34. de Brito Rocha S, Baldo DC, Andrade LEC. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):2.
35. Jaskowski TD, Hill HR, Russo KL, Lakos G, Szekanecz Z, Teodorescu M. Relationship between rheumatoid factor isotypes and IgG anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *J Rheumatol.* 2010;37(8):1582-8.
36. Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Elevation of only one rheumatoid factor isotype is not associated with increased prevalence of rheumatoid arthritis--a population based study. *Scand J Rheumatol.* 2000;29(3):190-1.
37. Bas S, Perneger TV, Kunzle E, Vischer TL. Comparative study of different enzyme immunoassays for measurement of IgM and IgA rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):505-10.
38. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C, Avale S, Epis OM, Klersy C, et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):302-7.
39. Shakiba Y, Koopah S, Jamshidi AR, Amirzargar AA, Massoud A, Kiani A, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor isotypes in Iranian patients with rheumatoid arthritis: evaluation of clinical value and association with disease activity. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2014;13(3):147-56.
40. Sieghart D, Platzer A, Studenic P, Alasti F, Grundhuber M, Swinarski S, et al. Determination of Autoantibody Isotypes Increases the Sensitivity of Serodiagnostics in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2018;9:876.
41. de Angelis V, Meroni PL. Rheumatoid Factors. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL, editors. *Autoantibodies* (Second Edition); Elsevier; 2007. p. 755-62.
42. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA, Parrish LA, Arend WP, Norris JM, et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3776-82.

43. Song YW, Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *QJM*. 2010;103(3):139-46.
44. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suarez LF, Guillevin L, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(11):683-92.
45. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K, Hellmich B, Holle JU, Kneitz C, et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Z Rheumatol*. 2017;76(Suppl 3):77-104.
46. Csernok E, Moosig F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):494-501.
47. Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol*. 1999;111(4):507-13.
48. Toh B-H. Autoimmune Gastritis and Pernicious Anemia. In: Rose NR, Mackay IR, editors. *The Autoimmune Diseases (Sixth Edition)*: Academic Press; 2019. p. 833-47.
49. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166(4):496-513.
50. Toh BH, Alderuccio F. Pernicious anaemia. *Autoimmunity*. 2004;37(4):357-61.
51. Andres E, Serraj K. Optimal management of pernicious anemia. *J Blood Med*. 2012;3:97-103.
52. Varbanova M, Frauenschlager K, Malfertheiner P. Chronic gastritis - an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(6):1031-42.
53. Rusak E, Chobot A, Krzywicka A, Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies - diagnostic significance. *Adv Med Sci*. 2016;61(2):175-9.
54. Preiss JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignass A, Hauser W, Hartmann F, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. *Z Gastroenterol*. 2014;52(12):1431-84.
55. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa. *Z Gastroenterol*. 2019;57(11):1321-405.
56. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.
57. Harkness EF, Harrington V, Hinder S, O'Brien SJ, Thompson DG, Beech P, et al. GP perspectives of irritable bowel syndrome--an accepted illness, but management deviates from guidelines: a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2013;14:92.
58. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology*. 2002;123(2):450-60.
59. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3369.
60. Chew TS, Mansfield JC. Can faecal calprotectin predict relapse in inflammatory bowel disease: a mini review. *Frontline Gastroenterol*. 2018;9(1):23-8.
61. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*. 2005;54(3):364-8.
62. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(10):1017-20.
63. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummer M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(12):1851-8.
64. Theede K, Holck S, Ibsen P, Kallelose T, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Fecal Calprotectin Predicts Relapse and Histological Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1042-8.
65. Felber J, Aust D, Baas S, Bischoff SC, Bläker H, Daum S, et al. Neue S2k-Leitlinie „Zöliakie“. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2014;52(6):614.

66. Choung RS, Khaleghi S, Cartee AK, Marietta EV, Larson JJ, King KS, et al. Community-Based Study of Celiac Disease Autoimmunity Progression in Adults. *Gastroenterology*. 2020;158(1):151-9 e3.
67. Felber J, Stallmach A. Zöliakie — Das Chamäleon der Gastroenterologie. *Cme*. 2016;13(6):51-8.
68. von Arnim U, Canbay A. Zöliakie. *Der Gastroenterologe*. 2018;13(2):143-53.
69. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141-56.
70. Werkstetter KJ, Korponay-Szabo IR, Popp A, Villanacci V, Salemm M, Heilig G, et al. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2017;153(4):924-35.
71. DGVS. S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. *Z Gastroenterol*. 2017;55(11):1135-226.
72. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-72.
73. Sebode M, Hartl J, Vergani D, Lohse AW, International Autoimmune Hepatitis G. Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda. *Liver Int*. 2018;38(1):15-22.
74. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-76.
75. Voigt K, Bergmann A, K.-H. B, Schübel J. Erhöhter TSH-Wert bei erwachsenen Patienten in der Hausarztpraxis. Vorstellung der neuen DEGAM-Leitlinie (S2k). *Z Allg Med*. 2017;93(4):150-5.
76. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-86.
77. Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(5):225-37.
78. Bliddal S, Nielsen CH, Feldt-Rasmussen U. Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity. *F1000Res*. 2017;6:1776.
79. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillen-Grima F, Galofre JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):923-31.
80. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun*. 2009;32(3-4):231-9.
81. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(2):315-37, viii.
82. Zophel K, Roggenbuck D, Schott M. Clinical review about TRAb assay's history. *Autoimmun Rev*. 2010;9(10):695-700.
83. Tozzoli R, Villalta D, Kodermaz G, Bagnasco M, Tonutti E, Bizzaro N. Autoantibody profiling of patients with autoimmune thyroid disease using a new multiplexed immunoassay method. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(7):837-42.
84. Ringel MD, Nabhan F. Approach to follow-up of the patient with differentiated thyroid cancer and positive anti-thyroglobulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3104-10.





thermo**scientific**

Jetzt mehr erfahren unter **[thermofisher.com/elia](https://thermofisher.com/elia)**

© 2020 Thermo Fisher Scientific Inc. Alle Rechte vorbehalten. Alle Warenzeichen sind das Eigentum von Thermo Fisher Scientific und seiner Tochtergesellschaften, falls nicht anders angegeben. Rechtmäßiger Hersteller: Phadia AB, Uppsala, Schweden 123808.AI.EU2.DE.v1.20 84215146

**Thermo Fisher Diagnostics GmbH**, Munzinger Str. 7, D-79111 Freiburg, Tel. +49 761 47 805 0, Fax +49 761 47 805 338

**Thermo Fisher Diagnostics Austria GmbH**, Dresdner Str. 89, A-1200 Wien, Tel. +43 1 270 20 20, Fax +43 1 270 20 20 20

**Thermo Fisher Diagnostics AG**, Neuhofstr. 11, CH-4153 Reinach, Tel. +41 43 343 40 50



**Thermo Fisher**  
SCIENTIFIC