

CAT: Anti-tissue-transglutaminase: belang bij de diagnose en follow-up van coeliakie

Author
Supervisor
Search verified by
Date
Expiry date

Britt Van Meensel
Prof. Dr. X. Bossuyt
Dr. J. Frans
09 - 03 - 2004
09 - 03 - 2006

Clinical bottom line

1. De bepaling van IgA tissue-transglutaminase (tTG) antistoffen is superieur aan de bepaling van endomysiumantistoffen (EMA) en antigliadine-antistoffen (AGA) bij de diagnose van coeliakie bij patiënten zonder IgA-deficiëntie.
2. We kunnen een daling van de IgA tTG-antistoffen zien tijdens een glutenvrij dieet en een stijging bij het maken van ernstige dieetfouten of bij gluten challenge. Het negativeren van de IgA tTG-antistoffen is echter geen goede indicator voor het histologische herstel van de ziekte. De enige goede test om dit aan te tonen is biopsie.
3. Totaal [IgA] zou steeds moeten bepaald worden bij het stellen van de diagnose van coeliakie. Voor de diagnosestelling van coeliakie bij IgA-deficiënte patiënten hebben we voorlopig onvoldoende argumenten om het bepalen van IgG-antistoffen tegen tTG te verkiezen boven het bepalen van IgG-antistoffen tegen gliadines.
4. Het bepalen van IgG tTG-antistoffen is geen goede test voor de follow-up van IgA-deficiënte coeliakiepatiënten. Voor deze groep patiënten behouden we de IgG AGA-test.
5. Wanneer we risicopopulaties zoals diabetes type 1 patiënten willen screenen, voeren we eerst een bepaling van totaal [IgA] uit. Afhankelijk van dit resultaat doen we vervolgens een bepaling van IgA tTG antistoffen (bij patiënten zonder IgA-deficiëntie) dan wel een bepaling van IgG AGA (bij IgA-deficiënte patiënten).
6. Er zijn voorlopig onvoldoende argumenten om een screening van de volledige populatie te rechtvaardigen.

Clinical/Diagnostic scenario

Coeliakie of glutenovergevoeligheid wordt gekenmerkt door een afwijkende dunnedarm-mucosa veroorzaakt door de gliadinefractie van tarwegluten en gelijkaardige alcohol-oplosbare eiwitten in rogge, gerst en waarschijnlijk ook haver. Coeliakie kan ontstaan op elke leeftijd. Er is een sterke associatie van coeliakie met bepaalde HLA-genen. Zo hebben bijna alle patiënten met coeliakie het HLA-DQ2 of het HLA-DQ8 haplotype (44). De belangrijkste risicogroepen voor coeliakie zijn eerstegraads verwanten van coeliakiepatiënten (26) en patiënten met diabetes mellitus type 1 (18).

Een klassieke coeliakiepatiënt presenteert zich op de leeftijd van 4 tot 24 maanden met diarree, groeivertraging en abdominale distentie (17). Coeliakie kan echter ook ontstaan op volwassen leeftijd en er is een grote groep coeliakiepatiënten die zich presenteert met atypische klachten (zoals ferriprievae anemie) of die zelfs volledig asymptomatisch is (19). Eén van de meest gevreesde complicaties van onbehandelde coeliakie is het ontwikkelen van maligniteiten zoals het non-Hodgkin lymfoom (45).

Doordat vele patiënten atypische of zelfs geen klachten hebben, is de echte prevalentie van coeliakie moeilijk in te schatten (ijsberg model). Door middel van screeningsonderzoeken, gebaseerd op het opsporen van antistoffen in het bloed, schat men dat 1 op 300 tot zelfs 1 op 100 Europeanen en Noord-Amerikanen lijdt aan coeliakie (20, 22).

De behandeling van coeliakie bestaat uit een glutenvrij dieet. Dit geeft een verbetering en/of verdwijnen van de symptomen (15) en vermindert het risico op maligniteiten aanzienlijk (46). Het is dan ook belangrijk tijdig de correcte diagnose te stellen.

Er zijn reeds verschillende richtlijnen verschenen betreffende de diagnose van coeliakie (addendum 1). Als gouden standaard wordt steeds een dunnedarmbioptie aanbevolen, in bepaalde gevallen gecombineerd met een gluten challenge. Serologie kan een extra hulp zijn bij het stellen van de diagnose van coeliakie, kan gebruikt worden om de respons op het glutenvrij dieet en de therapietrouw te beoordelen, kan fungeren als screeningsmethode en is nuttig om het tijdstip van bioptienamen te bepalen bij een gluten challenge. Tot voor kort werd het opsporen van IgA-antistoffen tegen endomysium via indirecte immunofluorescentie als de meest sensitieve en specifieke test beschouwd. De laatste jaren verschijnen er echter steeds meer publicaties over het opsporen van antistoffen tegen tissue-transglutaminase, het autoantigen dat door deze endomysium-antistoffen herkend wordt. Deze test zou een betere sensitiviteit hebben, is niet onderhevig aan subjectieve interpretatie, is gemakkelijker te organiseren, is kwantitatief en heeft geen ethische implicaties.

Opmerking: In de eerste generatie tTG ELISA's gebeurde de coating met tTG afkomstig van dieren (gp tTG). In de tweede generatie is men echter overgeschakeld op kits gebaseerd op humaan recombinant en gezuiverd humaan tTG (hu tTG) die een betere performantie vertonen in vergelijking met de eerste generatie (29-33, 41, 48, 53-54, 58). We beperken ons dan ook tot deze tweede generatie testen.

Questions

Patient: - patiënten bij wie men coeliakie wil uitsluiten of bevestigen
(met/zonder IgA-deficiëntie)

- gekende coeliakiepatiënten bij wie men de therapie(trouw) wil evalueren
(met/zonder IgA-deficiëntie)

Intervention: humaan IgA/IgG tissue-transglutaminase

Comparison: IgA/IgG gliadine-antistoffen, IgA endomysium-antistoffen, bioptie

Outcome: zijn antistoffen tegen tissue-transglutaminase een goede test voor een correcte diagnose/follow-up van coeliakie?

Search terms

- MESH terms: celiac disease (MESH), IgA deficiency (MESH), enzyme-linked immunosorbent assay (MESH), transglutaminases (MESH)
- Vrije tekst: celiac disease, gluten (-) (sensitive) enteropathy, c(o)eliac sprue, ELISA, tissue-transglutaminase

Databases: Medline, National Guideline Clearinghouse, Cochrane Library, SumSearch, www.uptodate.com, www.google.be, www.evidence-based-gastro.com

Relevant Article(s)/References

1. GUIDELINE: Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJ, De Rosa S, Maki M, Russell GJ, Troncone R. Celiac disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35 Suppl 2: S78-88.
2. GUIDELINE: Guidelines for the management of patients with celiac disease. British Society of Gastroenterology, 2002.

3. GUIDELINE: When is a coeliac a coeliac? Report of a working group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam, 2001. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(9): 1123-8.
4. GUIDELINE: Follow-up care of adult celiac disease. Primary Care Society for Gastroenterology, 2001.
5. GUIDELINE: Celiac Sprue. American Gastroenterological Association medical position statement: *Gastroenterology.* 2001;120(6):1522-5.
6. GUIDELINE: Management of diabetes, a national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2001.
7. GUIDELINE: Decision points in the management of adult celiac disease in primary care. Primary Care Society for Gastroenterology, 2000.
8. GUIDELINE: Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology. Gut.* 2000;46 Suppl 3-4:IV1-IV5.
9. GUIDELINE: Mearin ML, Kneepkens CM, Houwen RH. Diagnosis of celiac disease in children; guidelines for pediatric gastroenterologists. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1999;27;143(9): 451-5.
10. GUIDELINE: Leicestershire evidence-based guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease, 1999.
11. GUIDELINE: Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990;65:909-911.
12. REVIEW: Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet.* 2003;2;362(9381):383-91.
13. REVIEW: McLoughlin R, Sebastian SS, Qasim A, McNamara D, O'Connor HJ, Buckley M, O'Morain C. Coeliac disease in Europe. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18 Suppl 3:45-8.
14. REVIEW: Abdulkarim AS, Murray JA. Review article: The diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;15;17(8):987-95.
15. REVIEW: Ciclitira PJ, Moodie SJ. Coeliac disease. *Best practice & research clinical gastroenterology* 2003;17;2:181-195.
16. REVIEW: Reif S, Lerner A. Tissue-transglutaminase —the key player in celiac disease: a review. *Autoimmunity Reviews In Press, Uncorrected Proof, 2003.*
17. REVIEW: Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-8.
18. REVIEW: Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child.* 2002;87(6):495-8.
19. REVIEW: Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001;120(3):636-51.
20. REVIEW: Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review on Celiac Sprue. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2001;120(6):1526-40.
21. REVIEW: Holmes GK. Coeliac disease and Type 1 diabetes mellitus - the case for screening. *Diabet Med.* 2001;18(3):169-77.
22. ORIGINAL: Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Hopfl P, Knip M. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med.* 2003;19;348(25):2517-24.
23. ORIGINAL: Johnston SD, McMillan SA, Collins JS, Tham TC, McDougall NI, Murphy P. A comparison of antibodies to tissue-transglutaminase with conventional serological tests in the diagnosis of coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15(9):1001-4.
24. ORIGINAL: Tesei N, Sugai E, Vazquez H, Smecuol E, Niveloni S, Mazure R, Moreno ML, Gomez JC, Maurino E, Bai JC. Antibodies to human recombinant tissue-transglutaminase may detect coeliac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 1;17(11):1415-23.
25. ORIGINAL: Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, Kovacs JB, Maki M, Hansson T. Elevation of IgG antibodies against tissue-transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut.* 2003;52(11):1567-71.
26. ORIGINAL: Hogberg L, Falth-Magnusson K, Grodzinsky E, Stenhammar L. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(1):61-5.
27. ORIGINAL: Scoglio R, Di Pasquale G, Pagano G, Lucanto MC, Magazzu G, Sferlazzas C. Is intestinal biopsy always needed for diagnosis of celiac disease? *Am J Gastroenterol.* 2003;98(6): 1325-31.

28. ORIGINAL: Lionetti P. The enteropathy of coeliac disease. *J of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002;34:S18-21.
29. ORIGINAL: Wong RCW, Wilson RJ, Steele RH, Radford-Smith G, Adelstein S. A comparison of 13 guinea pig and human anti-tissue-transglutaminase antibody ELISA-kits. *J Clin Pathol* 2002;55:488-494.
30. ORIGINAL: Blackwell PJ, Hill PG, Holmes GKT. Autoantibodies to human tissue-transglutaminase: superior predictors of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;11:1282-1285.
31. ORIGINAL: Wolters V, Vooijs-Moulaert AF, Burger H, Brooimans R, De Schryver J, Rijkers G, Houwen R. Human tissue-transglutaminase enzyme linked immunosorbent assay outperforms both the guinea pig based tissue-transglutaminase assay and anti-endomysium antibodies when screening for celiac disease. *Eur J Pediatr* 2002;161:284-287.
32. ORIGINAL: Carroccio A, Vitale G, Di Prima L, Chifari N, Napoli S, La Russa C, Gulotta G, Averna MR, Montalto G, Mansueto S, Notarbartolo A. Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: a prospective study. *Clin Chem.* 2002;48(9):1546-50.
33. ORIGINAL: Carroccio A, Di Prima L, Falci C, Le Moli C, Soresi M, Montalto G, Notarbartolo A. Predictive value of serological tests in the diagnosis of celiac disease. *Ann Ital Med Int.* 2002;17(2):102-7.
34. ORIGINAL: Osman AA, Richter T, Stern M, Conrad K, Henker J, Brandsch C, Zimmer KP, Mothes T. Production of recombinant human tissue-transglutaminase using the baculovirus expression system, and its application for serological diagnosis of coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(11):1217-23.
35. ORIGINAL: Martini S, Mengozzi G, Aimo G, Giorda L, Pagni R, Guidetti CS. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease diagnosis and follow-up. *Clin Chem.* 2002;48:960-3.
36. ORIGINAL: Basso D, Guariso G, Plebani M. Serologic testing for celiac disease. *Clin Chem.* 2002;48(11):2082-3.
37. ORIGINAL: Sjober K, Eriksson S, Tenngart B, Roth EB, Leffler H, Stenberg P. Factor XIII and tissue-transglutaminase antibodies in coeliac and inflammatory bowel disease. *Autoimmunity.* 2002;35(5):357-64.
38. ORIGINAL: Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, Dannaeus A, Hopfl P, Gut H, Kraaz W, Klareskog L. Recombinant human tissue-transglutaminase for diagnosis and follow-up of childhood coeliac disease. *Pediatr Res.* 2002;51(6):700-5.
39. ORIGINAL: Burgin-Wolff A, Dahlbom I, Hadziselimovic F, Petersson CJ. Antibodies against human tissue-transglutaminase and endomysium in diagnosing and monitoring coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(6):685-91.
40. ORIGINAL: Trevisiol C, Ventura A, Baldas V, Tommasini A, Santon D, Martellosi S, Torre G, Berti I, Spano A, Crovella S, Amoroso A, Sblattero D, Marzari R, Bradbury A, Not T. A reliable screening procedure for coeliac disease in clinical practice. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(6):679-84.
41. ORIGINAL: Osman AA, Richter T, Stern M, Conrad K, Henker J, Brandsch C, Zimmer KP, Mothes T. Production of recombinant human tissue-transglutaminase using the baculovirus expression system, and its application for serological diagnosis of coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(11):1217-23.
42. ORIGINAL: Shamir R, Lerner A, Shinar E, Lahat N, Sobel E, Bar-or R, Kerner H, Eliakim R. The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(10):2589-94.
43. ORIGINAL: Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Karnewska K, Farrell T, Jablonska S. Celiac disease and immunoglobulin a deficiency: how effective are the serological methods of diagnosis? *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9(6):1295-300.
44. ORIGINAL: Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(3):695-9.
45. ORIGINAL: Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM, Gabrielli A, Leoni P, Carroccio A, Baldassarre M, Bertolani P, Caramaschi P, Sozzi M, Guariso G, Volta U,

- Corazza GR; Italian Working Group on Coeliac Disease and Non-Hodgkin's-Lymphoma. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA*. 2002;20;287(11):1413-9.
46. ORIGINAL: Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, Sategna Guidetti C, Usai P, Cesari P, Pelli MA, Loperfido S, Volta U, Calabro A, Certo M; Club del Tenue Study Group. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet*. 2001; 4;358(9279):356-61.
47. ORIGINAL: Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterol* 2001;120:636-651.
48. ORIGINAL: Leon F, Camarero C, R-Pena R, Eiras P, Sanchez L, Baragano M, Lombardia M, Bootello A, Roy G. Anti-transglutaminase IgA ELISA: clinical potential and drawbacks in celiac disease diagnosis. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(8):849-53.
49. ORIGINAL: Martini S, Mengozzi G, Aimo G, Pagni R, Sategna-Guidetti C. Diagnostic accuracies for celiac disease of four tissue-transglutaminase autoantibody tests using human antigen. *Clin Chem*. 2001;47(9):1722-5.
50. ORIGINAL: Ashabani A, Errabtea H, Shapan A, Tuckova L, Tlaskalova-Hogenova H. Serologic markers of untreated celiac disease in Libyan children: antigliadin, antitransglutaminase, antiendomysial, and anticalreticulin antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33(3):276-82.
51. ORIGINAL: Vitoria JC, Arrieta A, Ortiz L, Ayesta A. Antibodies to human tissue-transglutaminase for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33(3): 349-50.
52. ORIGINAL: Leon F, Camarero C, R-Pena R, *et al*. Anti-transglutaminase IgA ELISA: clinical potential and drawbacks in celiac disease diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:849-53
53. ORIGINAL: Hansson T, Dahlbom I, Hall J, Holtz A, Elfman L, Dannaeus A, Klareskog L. Antibody reactivity against human and guinea pig tissue-transglutaminase in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(4):379-84.
54. ORIGINAL: Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, Marzari R, Tommasini A, Bradbury A, Fasano A, Ventura A, Not T. Human recombinant tissue-transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(5):1253-7.
55. ORIGINAL: Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C, Berti I, Fasano A, Sblattero D, Bradbury A, Marzari R, Barillari G, Ventura A, Not T. Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. *Gut*. 2000;47(5):628-31.
56. ORIGINAL: Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(3): 712-4.
57. ORIGINAL: Cataldo F, Lio D, Marino V, Picarelli A, Ventura A, Corazza GR. IgG(1) antiendomysium and IgG anti-tissue-transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. Working Groups on Celiac Disease of SIGEP and Club del Tenue. *Gut*. 2000;47(3):366-9.
58. ORIGINAL: Sardy M, Odenthal U, Karpati S, Paulsson M, Smyth N. Recombinant human tissue-transglutaminase ELISA for the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. *Clin Chem*. 1999;45(12):2142-9.
59. ORIGINAL: Troncone R, Maurano F, Rossi M, Micillo M, Greco L, Auricchio R, Salerno G, Salvatore F, Sacchetti L. IgA antibodies to tissue-transglutaminase: An effective diagnostic test for celiac disease. *J Pediatr*. 1999;134(2):166-71.
60. ORIGINAL: Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Czinner A, Goracz G, Vamos A, Szabo T. High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(1):26-30.
61. ORIGINAL: Bossuyt X, Schiettekatte G, Bogaerts A, Blanckaert N. Serum protein electrophoresis by CZE 2000 clinical capillary electrophoresis system. *Clin Chem*. 1998;44(4):749-59.
62. ORIGINAL: Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. *Gut*. 1998;42(3):362-5.
63. ORIGINAL: Dieterich W, Laag E, Schopper H, *et al*. Autoantibodies to tissue-transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.

64. ORIGINAL: Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr*. 1997;131(2):306-8.
65. ORIGINAL: Sategna-Guidetti C, Grosso S, Bruno M, Grosso SB. Reliability of immunologic markers of celiac sprue in the assessment of mucosal recovery after gluten withdrawal. *J Clin Gastroenterol*. 1996;23(2):101-4.
66. ORIGINAL: Rittmeyer C, Rhoads JM. IgA deficiency causes false-negative endomysial antibody results in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23(4):504-6.
67. ORIGINAL: Troncone R, Mayer M, Spagnuolo F, Maiuri L, Greco L. Endomysial antibodies as unreliable markers for slight dietary transgressions in adolescents with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;21(1): 69-72.
68. ORIGINAL: Valentini RA, Andreani ML, Corazza GR, Gasbarrini G. IgA endomysium antibody: a valuable tool in the screening of coeliac disease but not its follow-up. *Ital J Gastroenterol*. 1994; 26(6):279-82.
69. ORIGINAL: Volta U, Corazza GR, Frisoni M, Valentini RA, Molinaro N, Bianchi FB, Gasbarrini G. IgA antigliadin antibodies and persistence of jejunal lesions in adult coeliac disease. *Digestion*. 1990; 47(2):111-4.
70. ORIGINAL: Holt PD; Tandy NP; Anstee DJ. Screening of blood donors for IgA deficiency: a study of the donor population of south-west England. *J Clin Pathol* 1977;30(11):1007-10.
71. LETTER: Beutner EH, Kumar V, Chorzelski TP, Szaflarska-Czerwionka M. IgG endomysial antibodies in IgA-deficient patient with coeliac disease. *Lancet*. 1989;3;1(8649):1261-2.
72. EDITORIAL: Fasano A. Celiac disease--how to handle a clinical chameleon. *N Engl J Med*. 2003;19;348(25):2568-70.
73. PRESENTATION: Hiele M, dienst gastro-enterologie, UZ Gasthuisberg, Leuven, 2003. Coeliakie (bij de volwassene): nieuwe inzichten in diagnostiek, screening en voeding.

Study in Gasthuisberg

Coeliakiepatiënten uit de periode 1993-2003 werden geïdentificeerd op basis van de verslagen van de dienst anatomopathologie, de serologie-aanvragen en de KWS-verslagen.

Uit de immunotheek recupereerden we 70 serumstalen van onbehandelde coeliakiepatiënten zonder IgA-deficiëntie (28 kinderen en 42 volwassenen) en 5 serumstalen van onbehandelde coeliakiepatiënten met IgA-deficiëntie (5 volwassenen). De diagnose bij deze 75 patiënten was bevestigd door een biopsie. De controlepopulatie bestond uit 50 opeenvolgende sera (periode augustus - november 2003) van patiënten bij wie serologische testen voor coeliakie waren aangevraagd en bij wie een biopsie geen afwijkingen kon aantonen. Het betrof 21 kinderen en 29 volwassenen. We includeerden ook 20 stalen van Crohn patiënten bij wie een dunnedarmbiopsie was uitgevoerd en bij wie coeliakie was uitgesloten.

Naast de diagnostische stalen, recupereerden we ook een aantal follow-up stalen. Het betrof 30 stalen van coeliakiepatiënten zonder IgA-deficiëntie en 2 stalen van IgA-deficiënte coeliakiepatiënten. Bij 30 van deze 32 stalen gebeurde er een gelijktijdige biopsienamname.

We vonden 10 firma's bereid om ons hun humane IgA/IgG tTG ELISA-kit te laten evalueren (addendum 2). We volgden de instructies zoals voorgeschreven door de producent en alle ELISA's werden automatisch uitgevoerd op de PhD (Biorad). Berekeningen werden uitgevoerd met behulp van Analyse-It. Deze studie kreeg de toestemming van de ethische commissie.

Critical Appraisal

1. Diagnose van coeliakie bij patiënten zonder IgA-deficiëntie

1.1 Analytische performantie

1.1.1 Preanalytische factoren

Het opsporen van tTG-antistoffen gebeurt via een ELISA-methode op serumstalen. De stalen kunnen bewaard worden op 2-8°C gedurende enkele dagen of op -20°C gedurende een langere periode. Herhaaldelijk ontdooien en opnieuw invriezen moet vermeden worden. Na het ontdooien moeten de stalen goed gemengd worden. Microbieel gecontamineerde stalen, aan hitte blootgestelde stalen of stalen waarin zichtbare partikels aanwezig zijn, mogen niet gebruikt worden. Hemolytische, lipemische en icterische stalen worden best vermeden. Toevoegen van bewaarmiddelen aan het staal kan de test beïnvloeden.

In onze eigen studie hebben we interferenties door hemoglobine, bilirubine en triglyceriden nagegaan. We maakten hierbij gebruik van de methode beschreven door Bossuyt et al. (61).

Aan stalen negatief voor IgA tTG-antistoffen werden hemoglobine, bilirubine en triglyceriden in verschillende hoeveelheden toegevoegd. De finale concentraties varieerden van 0 tot 4.87 g/dL, 0 tot 300 mg/L en 0.25 tot 6.07 g/L respectievelijk. Toenemende concentraties hadden geen duidelijk effect op het resultaat van de IgA tTG-antistoffen (zie addendum 3).

1.1.2 Analytische factoren

- Meetbereik

Na het beëindigen van de ELISA worden de absorbanties (OD's) afgelezen bij een welbepaalde golflengte. Hieruit wordt dan de hoeveelheid antistoffen berekend, uitgedrukt in units/mL. Deze omrekening kan bij de meeste firma's slechts gebeuren tot een bepaalde grens. Valt de waarde hierbuiten dan wordt deze gerapporteerd als 'groter dan...'. Vanaf een welbepaalde cut-off (verschillend van firma tot firma) wordt het staal gecatalogeerd als positief of negatief.

- Calibratoren

Elke ELISA-kit bevat 1 tot 5 calibratoren, verschillend van firma tot firma (zie addendum 2).

- Lineariteit

Lineariteiten werden bepaald aan de hand van lineaire regressie en zijn weergegeven in addendum 4. De kits hebben over het algemeen een goede lineariteit. Het beste resultaat werd bekomen bij de firma Euroimmun (R^2 : 0.996).

- Intra- en interrun variabiliteit

De bijsluiters van de verschillende firma's geven een intra- en een interrun variabiliteit aan van 1.3 tot 10.4% en van 1.8 tot 12% respectievelijk.

In onze studie hebben we de intrarun variabiliteit bepaald door twee stalen (één met een hoge en één met een lage waarde) elk 20 maal te testen in dezelfde run. De meeste CV's lagen tussen 5 en 15% (addendum 5). De interrun variabiliteit konden we niet op een betrouwbare manier beoordelen wegens een te beperkt aantal runs.

- Vergelijking van de verschillende kits

Om de lineaire correlatie tussen de verschillende kits te bepalen, hebben we de Pearson's correlatie toegepast (addendum 6). Over het algemeen was er een goede correlatie tussen de methodes, met een r-factor variërend van 0.80 tot 0.98. Enkel wanneer de verschillende kits vergeleken werden met de kit van Inova of de kit van D-tek, lagen de correlaties wat lager (0.58-0.89 en 0.43-0.75 respectievelijk).

Om het agreement tussen de verschillende kits te bekijken, hebben we de Altman-Bland analyse toegepast (addendum 7). Bij deze analyse wordt het verschil tussen twee metingen uitgezet tegenover het gemiddelde. Een goed agreement zou een horizontale curve moeten tonen, er op wijzend dat er een stabiel verschil is tussen metingen bij een toenemend gemiddelde. In tegenstelling tot de Pearson's correlatie houdt de Altman-Bland analyse wel rekening met de schaal die gehanteerd wordt.

De Altman-Bland analyse toonde aan dat het agreement tussen de verschillende kits minder goed is. Van alle curves toonde de curve Eurospital-Pharmacia het beste agreement met een absolute bias van 0.5, maar ook hier zien we een afbuigen van de curve bij toenemende gemiddelden.

- Controles en KAL-limieten:

Bij alle ELISA's werd een positieve en een negatieve controle meegenomen, welke steeds binnen de vooropgestelde grenzen (bepaald door de firma) lagen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over CV_I en de CV_G van anti-tTG-antistoffen (www.westgard.com). In deze gevallen wordt de KAL-limiet vastgelegd op 3.5 SD.

1.2 Diagnostische performantie

In verschillende studies werd reeds de diagnostische performantie van de hu IgA tTG ELISA-test geëvalueerd (23-24, 29-36, 38-40, 42, 49, 51-55). Bij sommige studies werd de ELISA 'in house' ontwikkeld, andere artikels evalueerden een commerciële ELISA-kit. Sommige kits zijn gebaseerd op humaan recombinant tTG, andere op gezuiverd humaan tTG. Verder verschilt de patiëntenpopulatie (criteria voor ziek/gezond, verhouding volwassenen/kinderen, includeren van patiënten met auto-immuunziekten/IBD, al dan niet opsporen van IgA-deficiënte patienten) en de keuze van de cut-off-waarde (voorgeschreven door de firma, gebaseerd op de ROC-curve, vastgelegde specificiteit). Het is dan ook moeilijk deze artikels onderling te vergelijken maar de meeste auteurs rapporteren zowel sensitiviteiten als specificiteiten tussen 90 en 100%. In enkele artikels werd bovendien aangetoond dat de IgA tTG-test een hogere sensitiviteit heeft dan de IgA EMA-test (24, 31, 53, 38). Hiertegenover staat wel dat de specificiteit vaak iets lager ligt.

Bij onze eigen studie hebben we sensitiviteiten, specificiteiten, predictieve waarden, likelihood ratio's, AUC's en 'numbers needed to diagnose' van de IgA tTG-testen berekend (zie addendum 8 en 9). In addendum 9a zijn de resultaten weergegeven wanneer we de cut-off gebruikten zoals voorgeschreven door de firma. Op basis van de ROC-curve kunnen we deze cut-off-waarde echter veranderen zodat we een optimale sensitiviteit en specificiteit bekomen, zoals weergegeven in addendum 9b.

De kits met de beste resultaten waren Inova en Genesis, met een AUC van 0.997 en 0.993, een sensitiviteit van 97% en 97% en een specificiteit van 96% en 100% respectievelijk (cut-off zoals voorgeschreven door de firma). Wanneer we de cut-off-waarde aanpassen, kan de specificiteit van Inova verbeterd worden tot 100%, terwijl de sensitiviteit van 97% behouden blijft. Op een totaal van 70 diagnostische stalen waren er bij Inova en Genesis dus twee stalen van coeliakiepatiënten die negatief waren voor IgA tTG-antistoffen. Het bleek hier tweemaal om dezelfde stalen te gaan. De kits van andere firma's konden evenmin IgA tTG-antistoffen aantonen en bovendien was ook de bepaling van IgA endomysium-antistoffen negatief. De bepaling van IgA AGA was wel tweemaal positief en de bepaling van IgG AGA was bij één van deze patiënten positief. Patiënten negatief voor zowel IgA tTG antistoffen als IgA endomysiumantistoffen werden reeds in de literatuur beschreven (24).

Ter vergelijking zijn ook de resultaten van de bepaling van endomysium- en gliadine-antistoffen weergegeven (addendum 9). De IgA EMA-test heeft een zeer hoge specificiteit (100%) maar de sensitiviteit bedraagt slechts 90%. De IgA AGA-test heeft een sensitiviteit en specificiteit van 87% en 91% respectievelijk. De sensitiviteit van de IgG AGA-test is beter (94%), maar hiertegenover staat een slechtere specificiteit van 76%. In addendum 10 zijn de resultaten grafisch weergegeven onder de vorm van nomogrammen van Fagan.

In addendum 11 tenslotte is het verband weergegeven tussen de IgA tTG-antistoftiter (Genesis) en het aantal plusjes bij de bepaling van IgA EMA. Alle stalen met 2+ of 3+ EMA hebben een tTG-antistoftiter van meer dan 100 units/mL. Stalen met 1+ EMA of stalen waar EMA negatief zijn gerapporteerd, hebben lagere tTG-antistoftiters.

Op deze regel zagen we één uitzondering. De betreffende patiënt had een IgA tTG-antistoftiter van >100 units/mL terwijl EMA als negatief waren gerapporteerd. We hebben op dit staal een tweede bepaling van IgA EMA uitgevoerd en er bleek een sterke aanwezigheid te zijn van anti-gladde spier antistoffen die de endomysiumantistoffen waarschijnlijk maskeren. De aanwezigheid van anti-gladde spier antistoffen kan dus een oorzaak zijn van een vals negatieve EMA-test.

1.3 Klinische impact

1.3.1 Diagnostisch

- Kunnen andere (evt. niet-labo) testen vermeden/vervangen worden?

Op basis van bovenstaande gegevens kan de bepaling van IgA endomysium-antistoffen vervangen worden door de IgA tTG ELISA. Ook in het rapport van het eerste wereldcongres van pediatrie gastroenterologie, hepatologie en nutritie in 2002 werd vermeld dat de IgA tTG-test de IgA EMA-test kan vervangen (1).

We moeten er echter rekening mee houden dat er niet-IgA-deficiënte coeliakiepatiënten bestaan, bij wie de bepaling van IgA EMA of IgA tTG-antistoffen negatief is. Bij deze patiënten kunnen IgA AGA bepaald worden.

De vraag kan gesteld worden of er nog een biopsie vereist is voor de diagnosestelling van coeliakie. Scoglio et al. (27) stelden dat bij een klassiek klinisch beeld en een positieve serologie, een biopsie niets meer kan bijbrengen tot de diagnose. Ook in het rapport van het eerste wereldcongres van pediatrie gastroenterologie, hepatologie en nutritie (1) stelt men dat de combinatie van een typische kliniek, een positieve serologie, een positieve HLA-typering en een verdwijnen van de symptomen onder glutenvrij dieet in bepaalde gevallen voldoende kan zijn om de diagnose te stellen. Zij vermelden echter expliciet dat zij deze werkwijze momenteel nog niet aanbevelen wegens het ontbreken van relevante studies die de betrouwbaarheid van deze werkwijze bevestigen.

- Levert de test supplementaire en/of meer adequate informatie, niet verkrijgbaar door andere onderzoeken?

De IgA tTG-test heeft een hogere sensitiviteit in vergelijking met de bepaling van AGA en IgA EMA. De specificiteit is vergelijkbaar met die van de IgA EMA-test en beter dan die van de AGA-testen.

1.3.2 Therapeutisch

- Kan een behandeling sneller gestart of juist vermeden worden door deze test?

Wanneer een patiënt klinisch verdacht is voor coeliakie zal de arts bijna altijd een dunnedarm-biopsie laten uitvoeren. De uiteindelijke diagnose en dus ook de therapie zal dan voornamelijk afhangen van het resultaat van het histologische onderzoek (gouden standaard) en veel minder van het serologische onderzoek.

De situatie waarin men serologie gebruikt als screeningstest is nader toegelicht in punt 5.

- Kan een behandeling optimaler worden toegediend?

Niet van toepassing

- Kan een toxisch effect van de behandeling vermeden worden?

Niet van toepassing

1.3.3 Outcome

Niet van toepassing

1.4 Organisatorische impact

Zie 1.5

1.5 Financiële impact

Zie 3.5

1.6 Impact/Decision making

Voorstel: vervangen van de IgA EMA-test door de IgA tTG-test in het kader van de diagnosestelling van coeliakie bij patiënten zonder IgA-deficiëntie. De IgA AGA-test zouden we willen reserveren voor coeliakie-patiënten zonder IgA-deficiëntie die negatief zijn voor de IgA tTG-test.

2. Follow-up van coeliakie bij patiënten zonder IgA-deficiëntie

2.1 Analytische performantie

Zie 1.1

2.2 Diagnostische performantie

Wat de follow-up van coeliakiepatiënten betreft, wordt EMA-seroconversie in de praktijk vaak beschouwd als indicator van een goede dieet compliance en van het normaliseren van de dunnedarmmucosa. Verschillende studies toonden echter aan dat het verdwijnen van de IgA EMA niet garandeert dat de mucosa genormaliseerd is. Persisteren van deze antistoffen is wel een goede indicator voor een slechte dieet compliance en voor het persisteren van mucosale letsels (3, 56, 65, 67-68). Voor IgA AGA geldt hetzelfde als voor IgA EMA (65-69). IgG AGA blijven langer aanwezig en worden eerder beschouwd als een immunologisch geheugen (69). In de literatuur zijn er slechts enkele artikels verschenen over de follow-up van coeliakie met behulp van hu IgA tTG-antistoffen. Burgin-Wolff et al. (39) toonden aan dat er een daling is van IgA tTG-antistoffen tijdens dieet en opnieuw een stijging tijdens gluten challenge. In dit artikel gebeurde er echter geen correlatie met biopsie. Hansson et al. (38) en Martini et al. (35) beschikten wel over gelijktijdige biopsienames. De correlatie tussen histologisch beeld en resultaat van de IgA tTG-antistoffen varieerde van 14 tot 76% voor verschillende ELISA-kits. Uit deze studies kunnen we besluiten dat het opsporen van hu IgA tTG-antistoffen wel kan gebruikt worden om de respons op het dieet te beoordelen maar geen goede test is om een histologisch herstel bij coeliakiepatiënten te voorspellen.

We hebben de IgA tTG-test bij de follow-up van coeliakiepatiënten ook bij onze eigen patiëntenpopulatie geëvalueerd. Van één patiënt vonden we in de serotheek 4 opeenvolgende serumstalen terug: het eerste bij diagnose, het tweede onder glutenvrij dieet, het derde tijdens gluten challenge en het vierde opnieuw onder dieet. Als we het niveau van de IgA tTG-antistoffen bij deze patiënt bekijken (addendum 12), zien we inderdaad een daling onder therapie en opnieuw een stijging onder gluten challenge.

We hebben eveneens gezocht naar serumstalen van patiënten bij wie gelijktijdig een histologisch onderzoek was uitgevoerd. In onze serotheek vonden we 28 dergelijke stalen terug. Op deze stalen hebben we IgA tTG-antistoffen bepaald (addendum 13). Voor patiënten bij wie de histologie positief was, varieerde het aantal positieve serologiestalen tussen 67 en 79%. De beste concordantie werd bekomen bij Euroimmun, wanneer de aangepaste cut-off gebruikt werd zoals bepaald in punt 1.1 (88% concordantie).

We vonden in onze serotheek slechts 4 stalen terug van patiënten bij wie de histologie negatief was. Bij deze stalen bedroeg het aantal IgA tTG positieve stalen 0 of 1.

Als we kijken naar de bepaling van IgA EMA en IgA AGA zien we een respectievelijke concordantie van 58 en 37% in het geval van positieve histologie. De concordantie bij de bepaling van IgG AGA ligt hoger, maar we zien tevens dat de stalen van de patiënten bij wie de histologie normaal was, allemaal positief waren voor IgG AGA, wat een bevestiging is van IgG AGA als een soort immunologisch geheugen.

We kunnen dus besluiten dat we een daling van de IgA tTG-antistoffen kunnen zien bij het volgen van een glutenvrij dieet en een stijging bij het maken van ernstige dieetfouten of gluten challenge. Het negativeren van de IgA tTG-antistoffen is echter geen goede indicator voor het histologische herstel van de ziekte. De enige goede test om dit aan te tonen is biopsie.

2.3 Klinische impact

2.3.1 Diagnostisch

- Kunnen andere (evt. niet-labo) testen vermeden/vervagen worden?

De IgA tTG ELISA kan de IgA EMA-test vervangen.

De enige manier om echter het herstel van de dunnedarmmucosa met zekerheid aan te tonen is anatomopathologisch onderzoek. Daarom is het ook belangrijk bij diagnose steeds een dunne-darmbiopsie uit te voeren.

- Levert de test supplementaire en/of meer adequate informatie, niet verkrijgbaar door andere onderzoeken?

De IgA tTG-test vertoont een betere correlatie met APO in vergelijking met de IgA EMA-test en de AGA-testen.

2.3.2 Therapeutisch

Niet van toepassing

2.3.3 Outcome

- Kan een ziekte, complicatie, morbiditeit, mortaliteit vermeden worden door deze test?

Een stijging/persisteren van tTG-antistoffen kan wijzen op slechte dieet compliance. Wanneer een patiënt zich niet houdt aan het glutenvrij dieet kan dat het risico op complicaties verhogen.

2.4 Organisatorische impact

Zie 1.5

2.5 Financiële impact

Zie 3.5

2.6 Impact/Decision making

Voorstel: vervangen van de IgA EMA-test door de IgA tTG-test in het kader van de follow-up van niet-IgA-deficiënte coeliakiepatiënten. De IgA AGA-test reserveren we voor de follow-up van patiënten die bij diagnose negatief waren voor de IgA tTG-test (zie punt 1).

3. Diagnose van coeliakie bij IgA-deficiënte patiënten

3.1 Analytische performantie

Zie 1.1

3.2 Diagnostische performantie

A. Totaal [IgA]

Twee tot tien procent van de coeliakiepatiënten is IgA-deficiënt (17). Deze patiënten zijn negatief voor de IgA-gebaseerde testen. In de meeste richtlijnen wordt dan ook aangeraden steeds totaal [IgA] te bepalen wanneer er gezocht wordt naar coeliakie (5, 7, 9, 10). Als de patiënt IgA-deficiënt is, kan er dan een IgG-gebaseerde test toegepast worden. Alternatief is om in het panel van testen steeds een IgG-gebaseerde test mee te bepalen. Voor de niet-IgA-deficiënte patiënten heeft deze test echter weinig waarde, aangezien de specificiteit laag is (cf. supra).

B. IgG tTG

Over het gebruik van de IgG AGA-test voor de diagnose van coeliakie bij IgA-deficiënte patiënten zijn in de literatuur enkele studies verschenen, meestal met kleine patiëntenaantallen (57, 10, 62, 64, 66, 71). Het aantal patiënten dat met deze test gedetecteerd kon worden, bedroeg in deze studies respectievelijk 20/20, 1/2, 51/54, 12/12, 1/2, 1/1, 14/14. De specificiteit van de IgG AGA-test is echter laag. Over het nut van de humane IgG tTG-test voor de diagnose van coeliakie bij IgA-deficiënte patiënten vonden we in de literatuur slechts één artikel (25). Korponay-Szabo et al. testten hier 78 coeliakiepatiënten, 73 disease controls en 174 bloeddonoren, allen IgA-deficiënt. De bekomen sensitiviteit en specificiteit bedroegen respectievelijk 98.7 en 98.6%.

De resultaten van onze eigen studie zijn weergegeven in addendum 14. Hoewel we bij de meeste IgG tTG-kits een betere specificiteit zien in vergelijking met de IgG AGA-test, is de sensitiviteit lager.

3.3 Klinische impact

3.3.1 Diagnostisch

- Kunnen andere (evt. niet-labo) testen vermeden/vervangen worden?

A. Totaal [IgA]

Wanneer we standaard totaal [IgA] bepalen, kunnen IgA-gebaseerde testen vermeden worden bij IgA-deficiënte patiënten. Omgekeerd kan de IgG AGA-test vermeden worden bij niet-IgA-deficiënte patiënten. Deze test heeft een lage specificiteit en draagt bij deze patiënten niet bij tot de diagnose, aangezien er betere testen beschikbaar zijn.

B. IgG tTG

De hu IgG tTG-test kan de IgG AGA-test momenteel niet vervangen.

Aangezien de IgG AGA-test een lage specificiteit heeft, zal er steeds een dunnedarmbiopsie nodig zijn om de diagnose te bevestigen.

- Levert de test supplementaire en/of meer adequate informatie, niet verkrijgbaar door andere onderzoeken?

De hu IgG tTG-test heeft een hogere specificiteit dan de IgG AGA-test maar de sensitiviteit blijkt uit onze studie (weliswaar met beperkte gegevens) minder hoog te zijn.

3.3.2 Therapeutisch

Zie 1.3.2.

3.3.3 Outcome

Niet van toepassing

3.4 Organisatorische impact

Zie 3.5

3.5 Financiële impact

Aangezien er bij de tTG ELISA geen microscopie meer nodig is, is er een wekelijkse tijd-winst van ±1uur en 15 min.

Door het Riziv worden volgende testen terugbetaald:

- *opzoeken van antiweefselantilichamen door immunofluorescentie, per orgaan (maximum vier organen);*
- *opzoeken door Enzyme Immuno Assay of door immunofluorescentie van IgA of IgG antigliadine-antistoffen, per antigliadine-antistof (maximum 2).*

Er is reeds een voorstel ingediend om ook de tTG ELISA-test terugbetaalbaar te maken. Voorstel zou zijn twee testen (vrij te kiezen uit de tTG-test, de EMA-test en de AGA-test) terugbetaalbaar te maken.

€	Total consumable cost/test	Total TU+LOG cost/test	Total supporting cost/test	Total cost/test	B-waarde RIZIV
IgA AGA	18.86	3.28	1.89	24.03	4.83
IgG AGA	18.86	3.28	1.91	24.05	4.83
EMA	3.44	1.22	1.82	6.48	8.28
Totaal [IgA]	0.88	0.86	1.68	3.42	3.45
IgA tTG	5.48	1.05	1.82	8.35	-

Bron: boordtabellen; de waarden voor de tTG-test werden berekend in de veronderstelling dat deze test wekelijks wordt uitgevoerd op de PhD voor 70 stalen en dat de test in enkelvoud wordt uitgevoerd.

Momenteel worden de IgA AGA-, de IgG AGA- en de EMA-test frequent samen aangevraagd. Dit betekent een totale kost van 54.56 euro waarvan het labo 36.62 euro zelf moet betalen aangezien het Riziv slechts 17.94 euro terugbetaalt.

In de toekomst zouden we eerst een bepaling van totaal [IgA] uitvoeren. Wanneer een patiënt niet-IgA-deficiënt blijkt te zijn, voeren we aansluitend de IgA tTG-test uit. De totale kost bedraagt dan 11.77 euro, waarvan het labo 8.32 euro zelf moet betalen. Wanneer de patiënt daarentegen IgA-deficiënt blijkt te zijn, voeren we enkel de IgG AGA-test uit. Dit komt neer op een totale kost van 27.47 euro, waarvan het labo 19.19 euro zelf moet betalen.

3.6 Impact/Decision making

Voorstel:

A. Totaal [IgA]

Bij een serologieaanvraag voor coeliakie wordt eerst totaal [IgA] bepaald. Is de patiënt niet-IgA-deficiënt, dan voeren we een bepaling van IgA tTG (en evt. van IgA AGA) uit. Is de patiënt daarentegen wel IgA-deficiënt, dan beperken we ons tot de IgG AGA-test.

B. IgG tTG

Omdat in onze eigen studie de IgG tTG ELISA een lagere sensitiviteit vertoont ten opzichte van de IgG AGA ELISA, behouden we de IgG AGA-test voor diagnosestelling bij IgA-deficiënte patiënten.

4. Follow-up van coeliakie bij IgA-deficiënte patiënten

4.1 Analytische performantie

Zie 1.1

4.2 Diagnostische performantie

A. Totaal [IgA]

Zie 3.2

B. IgG tTG

Cataldo et al. (57) bestudeerden de aanwezigheid van IgG AGA bij de follow-up van IgA-deficiënte coeliakiepatiënten. De IgG-antistoffen waren bij 34 patiënten die sinds meer dan een jaar op een strikt glutenvrij dieet stonden negatief. Bij de 10 patiënten die niet op een strikt glutenvrij dieet stonden, waren de antistoffen positief. Er gebeurde echter geen correlatie met histologische bevindingen.

Korponay-Szabo et al. (25) evalueerden de humane IgG tTG-test bij de follow-up van 36 IgA-deficiënte coeliakiepatiënten. Zij bemerkten bij alle patiënten een daling onder glutenvrij dieet maar deze daling gebeurde slechts zeer traag. Over een periode van 4 jaar werden slechts 8 van de 36 patiënten negatief. Bij 17 patiënten (met negatieve of lage IgG EMA-titers) werd een biopsie verricht die telkens normaal was.

Resultaten van onze eigen studie zijn weergegeven in addendum 15. Gezien we slechts over twee stalen beschikken, kunnen we hieromtrent geen statistisch betrouwbare uitspraken doen. We zien echter wel dat het staal van een patiënt bij wie een gelijktijdige biopsie normaal was, positief is voor de IgG tTG-test, wat aansluit bij de bevindingen van Korponay-Szabo et al.

4.3 Klinische impact

4.3.1 Diagnostisch

- Kunnen andere (evt. niet-labo) testen vermeden/vervangen worden?

A. Totaal [IgA]

Zie 3.3.1

B. IgG tTG

De hu IgG tTG-test is geen goede test voor de follow-up van IgA-deficiënte coeliakiepatiënten wegens de trage normalisatie van de test onder glutenvrij dieet. De IgG AGA-test daalt sneller maar heeft een lage specificiteit. Een dunnedarmbiopsie is de enige goede methode om een herstel van de dunnedarmmucosa te kunnen beoordelen.

- Levert de test supplementaire en/of meer adequate informatie, niet verkrijgbaar door andere onderzoeken?

De hu IgG tTG-test blijkt geen goede parameter te zijn voor de follow-up van IgA-deficiënte coeliakiepatiënten.

4.3.2 Therapeutisch

Niet van toepassing

4.3.3 Outcome

- Kan een ziekte, complicatie, morbiditeit, mortaliteit vermeden worden door deze test?

Een stijging/persisteren van tTG-antistoffen wordt vaak gelijkgesteld met een slechte dieet compliance. De IgG tTG-test blijft echter lange tijd verhoogd, ook bij normaliseren van de dunnedarmmucosa en kan dus niet gebruikt worden voor follow-up.

4.4 Organisatorische impact

Zie 3.5

4.5 Financiële impact

Zie 3.5

4.6 Impact/Decision making

Voorstel:

A. Totaal [IgA]

Zie 3.6

B. IgG tTG

Omdat humane IgG tTG geen goede test blijkt te zijn voor de follow-up van IgA-deficiënte coeliakiepatiënten, behouden we voorlopig de IgG AGA-test.

5. Screening van risicogroepen

5.1 Analytische performantie

Zie 1.1

5.2 Diagnostische performantie

Meerdere auteurs pleiten voor het screenen van risicogroepen voor coeliakie, zoals bijvoorbeeld patiënten met diabetes mellitus type 1. Ook in het Scottish Intercollegiate Guidelines Network vinden we een richtlijn waarin wordt aanbevolen jonge mensen met diabetes op regelmatige tijdstippen te screenen voor coeliakie (6).

Verskillende screeningsstudies bij kinderen met diabetes toonden een prevalentie van coeliakie aan, variërend van 0.97 tot 16.4% (21). Bij 90% van de diabetespatiënten wordt de diagnose van diabetes gesteld vóór de diagnose van coeliakie (18). Malabsorptie, instabiele diabetes en groeiretardatie kunnen wijzen op de aanwezigheid van coeliakie. Soms zijn de symptomen subtieler (18). Bij patiënten met malabsorptiesymptomen is er een betere diabetescontrole na het starten van een glutenvrij dieet; bij coeliakiepatiënten ontdekt door screening is dit effect eerder controversieel. Verder kan men na de start van een glutenvrij dieet een verbetering zien van de subjectieve klachten, een verbeterde groei, een verbetering van biochemische en hematologische parameters en een herstel van de dunnedarmmucosa (18, 21).

Om te screenen naar coeliakie, zouden we voortaan de IgA tTG-test willen gebruiken. Ook in het rapport van het eerste wereldcongres van pediatrie gastroenterologie, hepatologie en nutritie stelt men dat de bepaling van IgA tTG-antistoffen de bepaling van IgA EMA kan vervangen als screeningsmethode. Zoals reeds toegelicht in punt 2, voegen we hier best een bepaling van totaal [IgA] aan toe.

Het heeft geen zin om aan een IgA tTG-bepaling een IgA AGA-test toe te voegen wanneer de IgA tTG-test negatief is. Het risico dat een patiënt met een negatieve tTG-test (en positieve IgA AGA-test) coeliakie heeft, is immers dermate klein (*) dat men bij deze patiënten geen biopsie zal overwegen.

(*) *Theorema van Bayes*: Indien we uitgaan van een coeliakieprevalentie van 5% bij diabetespatiënten, kunnen we de kans dat een negatieve IgA tTG-test afkomstig is van een coeliakiepatiënt als volgt berekenen:

$$\begin{aligned} P(B|A) &= \frac{P(A|B) \cdot P(B)}{P(A|B) \cdot P(B) + P(A|\bar{B}) \cdot P(\bar{B})} \\ &= \frac{0.03 \cdot 0.05}{0.03 \cdot 0.05 + 1 \cdot 0.95} \\ &= 0.16\% \end{aligned}$$

met A een negatieve tTG-test en B een patiënt met coeliakie.

De kans dat een negatieve IgA tTG-test gecombineerd met een positieve IgA AGA-test afkomstig is van een coeliakiepatiënt, wordt dan:

$$\begin{aligned} P(B|A\&C) &= \frac{P(A\&C|B) \cdot P(B)}{P(A\&C|B) \cdot P(B) + P(A\&C|\bar{B}) \cdot P(\bar{B})} \\ &= \frac{0.03 \cdot 1 \cdot 0.05}{0.03 \cdot 1 \cdot 0.05 + 1 \cdot 0.09 \cdot 0.95} \\ &= 1.7\% \end{aligned}$$

met C een positieve IgA AGA-test.

5.3 Klinische impact

5.3.1 Diagnostisch

- Kunnen andere (evt. niet-labo) testen vermeden/vervallen worden?

Door bij screening eerst totaal [IgA] te bepalen, kunnen overbodige testen vermeden worden (zie 3.3.1).

- Levert de test supplementaire en/of meer adequate informatie, niet verkrijgbaar door andere onderzoeken?

De IgA tTG-test heeft een hogere sensitiviteit in vergelijking met de IgA EMA-test.

5.3.2 Therapeutisch

- Kan een behandeling sneller gestart of juist vermeden worden door deze test?

Wanneer men een test gebruikt als screeningstest is het belangrijk dat deze test een zo hoog mogelijke sensitiviteit heeft. Indien de test negatief is, zal men immers niet overgaan tot het uitvoeren van een biopsie en loopt men het risico de diagnose te missen.

- Kan een behandeling optimaler worden toegediend?

Niet van toepassing

- Kan een toxisch effect van de behandeling vermeden worden?

Niet van toepassing

5.3.3 Outcome

- Kan een ziekte, complicatie, morbiditeit, mortaliteit vermeden worden door deze test?

Subjectieve klachten, groei, biochemische en hematologische parameters en de controle van diabetespatiënten kunnen verbeteren na starten van het glutenvrij dieet.

5.4 Organisatorische impact

Zie 1.5 en 3.5

5.5 Financiële impact

Zie 3.5

5.6 Impact/Decision making

Voorstel: Wanneer we risicopopulaties zoals patiënten met diabetes type 1 willen screenen, voeren we eerst een bepaling van totaal [IgA] uit. Afhankelijk van dit resultaat gaan we over tot de IgA tTG-test dan wel tot de IgG AGA-test.

6. Screening van de algemene populatie

Men kan zich de vraag stellen of men een systematische screening van de volledige populatie kan rechtvaardigen. Men kan zich hiervoor baseren op de richtlijnen van de WHO:

- (1) vroegtijdige detectie is moeilijk op basis van de kliniek;
- (2) de aandoening is frequent en veroorzaakt significante morbiditeit;
- (3) er bestaat een gevoelige en specifieke screeningstest;
- (4) er is een efficiënte behandeling beschikbaar;
- (5) indien niet herkend, kan de ziekte aanleiding geven tot ernstige complicaties.

Over dit laatste punt bestaat er echter nog geen zekerheid. Het verhoogde risico op maligniteiten werd immers steeds beschreven bij symptomatische coeliakiepatiënten. Bij asymptomatische coeliakiepatiënten ontdekt door screening, is dit risico nog niet bewezen (46). Ook in het rapport van het eerste wereldcongres van pediatrie gastroenterologie, hepatologie en nutritie (1) staat vermeld dat screening beperkt moet blijven tot risicopopulaties. Screening van de volledige populatie wordt nog niet aanbevolen. Bovendien vermeld men in dit rapport dat er evenmin duidelijkheid bestaat over het risico van potentiële coeliakiepatiënten (bioptie negatief en serologie positief) en van patiënten bij wie de bioptie slechts minimale veranderingen aantoont.

Comments

Om de diagnose coeliakie te stellen volgen de gastro-enterologen in ons ziekenhuis de herziene ESPGHAN-criteria, m.a.w. een biopsie bij diagnose en verbetering van de kliniek onder dieet. De pediaters daarentegen volgen de originele ESPGHAN-criteria waarbij standaard een gluten challenge wordt uitgevoerd (in totaal drie biopsies). Bij kinderen met diabetes mellitus type 1 wordt er bovendien eenmaal per jaar gescreend naar coeliakie. Er wordt een biopsie verricht indien de IgA EMA-test positief is.

Wat de serologie betreft, worden in ons ziekenhuis momenteel de IgA AGA-, IgG AGA- en IgA EMA-test uitgevoerd. De bepaling van AGA gebeurt met een ELISA, de bepaling van EMA gebeurt via indirecte immunofluorescentie met apenslokdarm als substraat. Het aflezen van de EMA-plaatjes vereist enige ervaring, is semi-kwantitatief en gebeurt in het UZ Gasthuisberg telkens door twee laboranten.

Per week zijn er ongeveer 70 aanvragen voor het bepalen van EMA. Bij ongeveer 60% van deze stalen zijn ook IgA en IgG AGA aangevraagd. De helft van al de aanvragen zijn afkomstig van de periferie en 40% van de aanvragen zijn pediatrische stalen. Bij de aanvragen binnen het ziekenhuis zijn er jaarlijks ongeveer 13 stalen afkomstig van nieuw gediagnosticeerde coeliakiepatiënten (0.8% van de stalen of 1/125 stalen).

Als we met deze prevalentie het risico berekenen dat een negatief IgA tTG-resultaat afkomstig is van een niet-IgA-deficiënte coeliakiepatiënt, bekomen we een kans van 0.03% (theorem van Bayes). De kans dat een staal met een negatief IgA tTG-resultaat gecombineerd met een positief IgA AGA-resultaat afkomstig is van een coeliakiepatiënt bedraagt in dat geval 0.3%.

Bij de pediatrische aanvragen wordt er standaard ook een bepaling van totaal [IgA] aangevraagd; bij de aanvragen voor volwassen patiënten gebeurt dit niet standaard.

To do

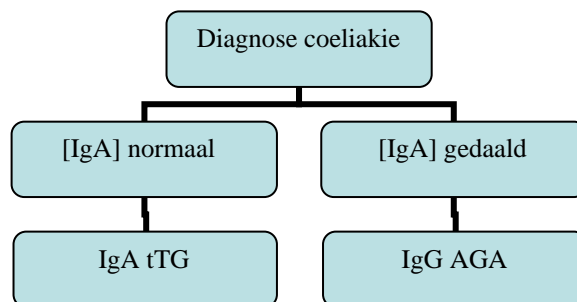
- Implementatie van de IgA tTG-test:

De kits met de beste sensitiviteit en specificiteit waren Inova en Genesis. De Genesis-kit toonde echter een betere technische performantie, zodat we voor deze kit gekozen hebben.

- Aanpassing van het aanvraagformulier:

In plaats van de verschillende testen afzonderlijk aan te bieden, zouden we een pakket testen willen aanbieden:

- Serologie coeliakie



Eén van de problemen die zich bij deze aanpak stelt, is dat we op deze wijze niet-IgA-deficiënte coeliakie-patiënten die negatief zijn voor de IgA tTG-test, missen. We kunnen ons de vraag stellen of er een bijkomende IgA AGA-test moet worden uitgevoerd wanneer de IgA tTG-test negatief is. Wanneer we screenen naar coeliakie heeft een bijkomende bepaling van IgA AGA een te lage meerwaarde om de diagnose coeliakie daaruit af te leiden (cf. supra). IgA AGA zouden wel nuttig kunnen zijn voor de follow-up van niet-IgA-deficiënte patiënten die negatief zijn voor de tTG-test en bij wie de diagnose bewezen werd aan de hand van biopsie. Aangezien deze patiënten zeldzaam zijn, zou de uitvoerfrequentie van de IgA AGA-test zeer laag zijn en dus praktisch niet haalbaar. We zouden deze test dan moeten doorsturen naar een labo dat een hogere uitvoerfrequentie heeft voor deze test. Een bijkomend probleem is de identificatie van patiënten bij wie deze IgA AGA-test moet uitgevoerd worden. We zouden hierbij gebruik kunnen maken van de resultaten van anatomopathologisch onderzoek. Wanneer de resultaten van de biopsie gekend zijn, zouden we voor elke patiënt de correlatie kunnen nagaan tussen histologisch en serologisch onderzoek. Merken we dat een patiënt negatief is voor de IgA tTG-test en toch histologische afwijkingen heeft die passen bij coeliakie, dan voeren we de IgA AGA-test uit. Een andere optie is dat de clinicus ons contacteert met een goed gedocumenteerde vraag om toch de antigliadine-antistoffen te laten bepalen.

Een tweede mogelijkheid is dat we de bepaling van IgA AGA volledig afschaffen. De clinicus zal hierbij de coeliakiepatiënt die negatief is voor de tTG-test moeten opvolgen door middel van kliniek en histologisch onderzoek.

Een gelijkaardig probleem stelt zich voor de IgG AGA-test. Aangezien IgA-deficiëntie een lage prevalentie heeft in de algemene populatie (studie in Engeland: 1/875 personen; (70)), zullen we per jaar slechts een vijftal stalen van IgA-deficiënte patiënten ontvangen. De prevalentie bij coeliakiepatiënten is weliswaar hoger maar het aantal nieuwe diagnoses van coeliakie dat jaarlijks gesteld wordt, is beperkt. Hierbij komen dan nog enkele follow-up stalen van gekende coeliakiepatiënten. Globaal genomen kunnen we stellen dat de uitvoerfrequentie van de IgG AGA-test eveneens zeer laag zou zijn en dus praktisch eveneens niet haalbaar. Mogelijke voorstellen hieromtrent zijn:

- Stalen voor de IgG AGA-test doorsturen naar een labo met hogere uitvoerfrequentie;
- Indienen van een voorstel bij het RIZIV om de IgG AGA-test enkel terugbetaalbaar te maken bij IgA-deficiënte patiënten. In dit geval zal er één referentielabo moeten komen voor het uitvoeren van de IgG AGA-test.

- *Nomenclatuuraanvraag bij het RIZIV:*

Er is reeds een aanvraag ingediend door Prof. Dr. X. Bossuyt. Voorstel is in het kader van coeliakie twee testen (te kiezen uit de EMA-, de AGA- en de tTG-test) terugbetaalbaar te maken. We zouden nog een bijkomend voorstel willen indienen om de IgG AGA-test enkel terugbetaalbaar te maken bij bewezen IgA-deficiëntie.

Addendum 1: guidelines i.v.m. de diagnose/follow-up van coeliakie

1. 1970: originele ESPGHAN guidelines voor het stellen van de diagnose coeliakie (11)

In een eerste fase moet de patiënt gastro-intestinale symptomen vertonen compatibel met coeliakie en een dunnedarmbioptie moet een afgeplatte mucosa aantonen. In een tweede fase, wanneer de patiënt op een glutenvrij dieet staat, moeten de symptomen verdwijnen en moet het histologische beeld normaliseren. De derde fase bestaat uit een gluten challenge waarbij de symptomen en het histologische beeld opnieuw moeten verschijnen.

2. 1990: herziene ESPGHAN guidelines voor het stellen van de diagnose coeliakie (11)

Als de symptomen suggestief zijn, is één dunnedarmbioptie gevolgd door een goede respons op een glutenvrij dieet voldoende om de diagnose coeliakie te stellen. De aanwezigheid van antistoffen op het tijdstip van presentatie kan de diagnose extra kracht bijzetten. Enkel wanneer er twijfel bestaat over de diagnose en bij kinderen jonger dan twee jaar, worden de originele criteria nog gehanteerd. Bepaling van antistoffen kan het tijdstip van bioptienamname bij gluten challenge mee helpen bepalen.

3. 1999: Nederlandse guidelines van kindergastro-enterologen (9)

- Kind jonger dan 2 jaar met bij coeliakie passende klachten en histologische afwijkingen: de diagnose coeliakie staat vast als tijdens het glutenvrij dieet de klachten verdwijnen en de histologie verbetert en als gluten challenge opnieuw tot histologische afwijkingen leidt.

- Kind ouder dan 2 jaar met bij coeliakie passende klachten en serologische en histologische afwijkingen: de diagnose coeliakie staat vast als tijdens glutenvrij dieet de klachten verdwijnen en de serologische uitslagen sterk verbeteren.

- Bij screening naar coeliakie staat de diagnose vast als aanvankelijk sprake was van serologische afwijkingen en duidelijke histologische veranderingen, terwijl tijdens glutenvrij dieet de eventuele klachten verdwijnen en zowel het serologische als het histologische beeld sterk verbetert.

3. 1999: Leicester evidence-based guidelines (10)

Deze guidelines volgen de herziene ESPGHAN criteria en stellen bovendien dat men patiënten kan screenen met behulp van serologische testen (IgA AGA en IgA EMA).

4. 2000: guidelines van de Primary Care Society for Gastroenterology (PCSG) (7)

- De beste methode om te screenen is de combinatie van IgA EMA met totaal [IgA].

- Opeenvolgende metingen van IgA EMA zijn een goede merker om dieet compliance op te volgen.

5. 2001: guidelines van de American Gastroenterological Association (AGA) (5)

- Bioptie is de hoeksteen van de diagnose. Er zou een tweede bioptie moeten gebeuren 4 tot 6 maanden na de start van het glutenvrij dieet. Als er geen verbetering is van het histologische beeld, moet de diagnose in vraag gesteld worden. Bij twijfel wordt er best een gluten challenge uitgevoerd.

- Antistoffen zijn voornamelijk nuttig bij het screenen naar coeliakie; bepaling van EMA is heden de beste serologische test maar moet gecombineerd worden met een bepaling van totaal [IgA].

6. 2001: guidelines van de Primary Care Society for Gastroenterology (PCSG) (4)

AGA en EMA kunnen gebruikt worden om significante dieetfouten op te sporen.

7. 2001: guidelines van de working group van de United European Gastroenterology Week in Amsterdam (3)

- Gouden standaard voor diagnose is de bioptie.

- Bepaling van EMA is momenteel de beste serologische test; de performantie van de tTG-test dient nog afgewacht te worden.

- Het verdwijnen van antistoffen kan gebruikt worden als een marker van respons op het dieet maar het verdwijnen van antistoffen mag niet gelijkgesteld worden aan histologisch herstel van de dunnedarmmucosa.

8. 2002: guidelines van de British Society of Gastroenterology (BSG) (2)

- Bioptie is de hoeksteen van de diagnose. Een tweede bioptie 4 tot 6 maanden na de start van het glutenvrij dieet wordt aanbevolen maar is zeker vereist in geval van twijfel en bij kinderen jonger dan twee jaar. Als de diagnose dan nog onduidelijk is, wordt er best een gluten challenge uitgevoerd.

- Serologie (EMA, AGA of tTG-antistoffen) is nuttig als screeningsmethode en bij het opvolgen van patiënten onder dieet.

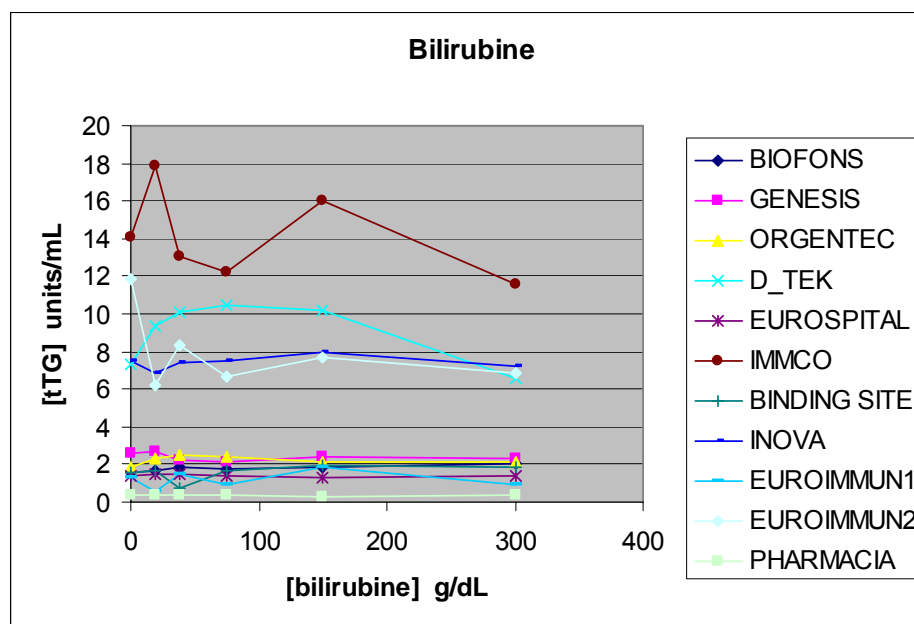
9. 2002: Rapport over het eerste wereldcongres van pediatrie gastroenterologie, hepatologie en nutritie (1)

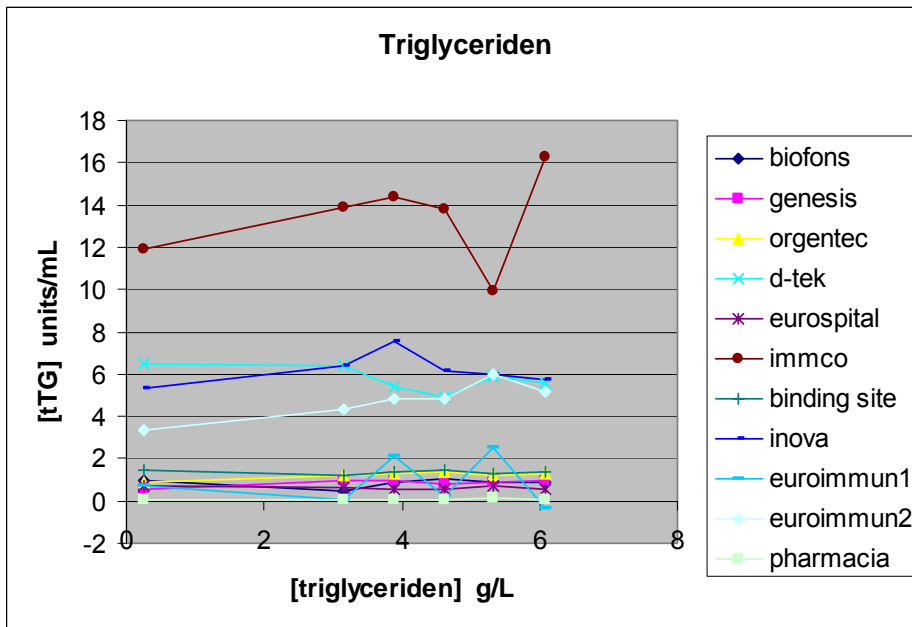
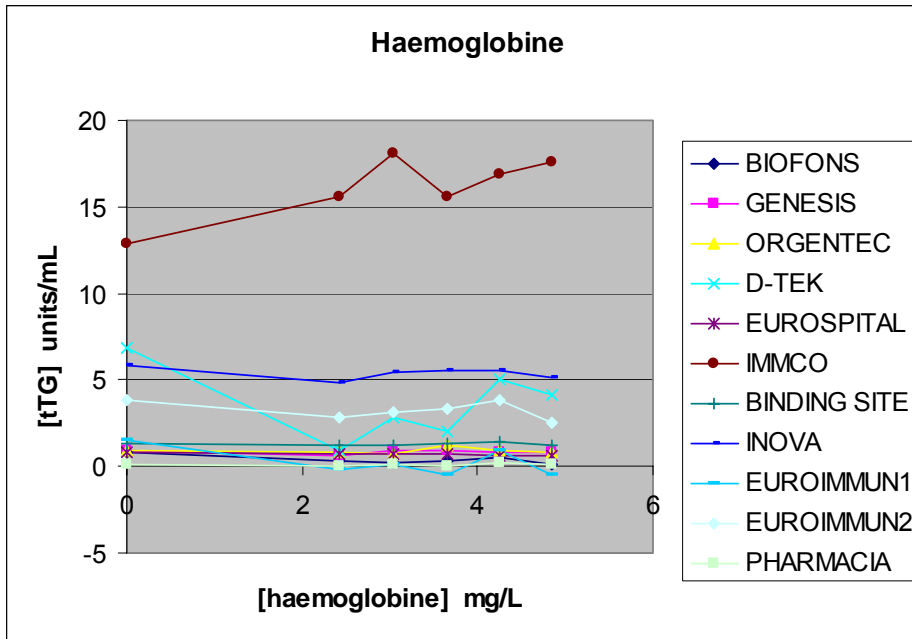
Deze richtlijnen volgen de herziene ESPGHAN criteria en stellen dat serologie voornamelijk belangrijk is als screeningstest. Antistoffen tegen tTG kunnen de EMA vervangen.

Addendum 2: tTG-kits

Firma	Bron tTG	IgA/ IgG	Serum- dilutie (SE)	Incubatie- tijden (min.) (SE, C, SU)	Aantal calibra- toren	Conjugaat (C)	Substr (SU)
Binding Site	Recomb. hu	IgA	1/100	30, 30, 30	5	Pur. peroxidase anti hu IgA	TMB
		IgG	1/100	30, 30, 30	5	Pur. peroxidase anti hu IgG	TMB
Biofons	Recomb. hu	IgA	1/100	30, 30, 30	5	Goat Alk. Phos. anti hu IgA	pNPP
		IgG	1/100	30, 30, 30	1	Goat Alk. Phos. anti hu IgG	pNPP
D-tek	Recomb. hu	IgA	1/50	30, 30, 10	6	Rabbit HRP anti hu IgA	TMB
		IgG	1/50	30, 30, 10	6	Rabbit HRP anti hu IgG	TMB
Euro-immun	Hu extract	IgA	1/200	30, 30, 15	3	Rabbit HRP anti hu IgA	TMB
		IgG	1/200	30, 30, 15	1	Rabbit HRP anti hu IgG	TMB
Euro-spital	Recomb. hu	IgA	1/25	60, 60, 30	1	Goat HRP anti hu IgA	TMB
		IgG	1/200	60, 30, 30	1	Goat HRP anti hu IgG	TMB
Genesis	Recomb. hu	IgA	1/100	30, 30, 30	5	Rabbit HRP anti hu IgA	TMB
		IgG	1/100	30, 30, 30	4	Rabbit HRP anti hu IgG	TMB
Immco	Recomb. hu	IgA	1/50	60, 30, 30	4	Alk. Phos. anti hu IgA	pNPP
		IgG	1/50	30, 30, 30	4	Alk. Phos. anti hu IgG	pNPP
Inova	Recomb. hu	IgA	1/100	30, 30, 30	1	Goat HRP anti hu IgA	TMB
		IgG	1/100	30, 30, 30	1	Goat HRP anti hu IgG	TMB
Orgentec	Recomb. hu	IgA	1/100	30, 15, 15	6	Rabbit HRP anti hu IgA	TMB
		IgG	1/100	30, 15, 15	6	Rabbit HRP anti hu IgG	TMB
Pharmacia	Recomb. hu	IgA IgG	1/100	30, 30, 10	6	HRP anti hu IgA	TMB

Addendum 3: Interferenties ten gevolge van hemoglobine, bilirubine en triglyceriden





Addendum 4: lineariteit (R^2) van de verschillende IgA tTG-kits

	BIOFONS	GENESIS	ORGENTEC	D-TEK	EUROSPITAL	IMMCO	BINDING SITE	INOVA	EUROIMMUN 1	EUROIMMUN 2	PHARMACIA
R^2	0.974	0.991	0.995	0.918	0.844	0.976	0.986	0.603	0.996	0.996	0.950

Opm.: Bij de Inova-kit was er één outlier aanwezig. Als we dit punt buiten beschouwing laten, bekommen we een resultaat van 0.9485.

Addendum 5: intrarun variabiliteit voor de verschillende tTG IgA-kits

Waarde van het staal	CV (%)	BIOFONS	GENESIS	ORGENTEC	D-TEK	EUROSPITAL	IMMCO	BINDING SITE	INOVA	EUROIMMUN 1	EUROIMMUN 2	PHARMACIA
laag	CV INTRA	5.8	4.6	8.1	15	5	11.9	6.1	6.4	7.5	10.2	8.8
hoog	CV INTRA	15	6.1	6	21.1	4.2	12.4	5.9	5.1	7.3	6.4	5.2

Addendum 6: Pearson's correlatie van de IgA tTG-kits: r- factor en 95% CI

	BIOFONS	GENESIS	ORGENTEC	D-TEK	EUROSPITAL	IMMCO	BINDING SITE	INOVA	EUROIMMUN 1	EUROIMMUN 2
BIOFONS										
GENESIS	0.89 0.83-0.93									
ORGENTEC	0.94 0.91-0.96	0.98 0.96-0.98								
D-TEK	0.54 0.36-0.68	0.60 0.44-0.73	0.64 0.49-0.76							
EUROSPITAL	0.95 0.92-0.97	0.94 0.90-0.96	0.97 0.95-0.98	0.64 0.48-0.75						
IMMCO	0.88 0.82-0.92	0.95 0.92-0.96	0.93 0.89-0.95	0.55 0.38-0.69	0.93 0.89-0.95					
BINDING SITE	0.8 0.71-0.87	0.97 0.95-0.98	0.92 0.87-0.95	0.5 0.32-0.65	0.9 0.84-0.93	0.92 0.88-0.95				
INOVA	0.87 0.81-0.92	0.74 0.62-0.82	0.84 0.76-0.89	0.75 0.63-0.83	0.83 0.75-0.89	0.69 0.56-0.79	0.58 0.42-0.71			
EUROIMMUN1	0.97 0.95-0.98	0.90 0.85-0.94	0.93 0.89-0.95	0.43 0.23-0.59	0.93 0.89-0.95	0.87 0.80-0.91	0.85 0.77-0.90	0.79 0.70-0.86		
EUROIMMUN2	0.98 0.97-0.99	0.90 0.85-0.93	0.95 0.92-0.97	0.59 0.43-0.72	0.93 0.89-0.95	0.88 0.81-0.92	0.8 0.71-0.87	0.89 0.83-0.93	0.95 0.92-0.97	
PHARMACIA	0.85 0.87-0.90	0.96 0.93-0.97	0.94 0.91-0.96	0.51 0.33-0.66	0.92 0.88-0.95	0.88 0.82-0.92	0.97 0.95-0.98	0.67 0.53-0.78	0.90 0.85-0.93	0.85 0.77-0.90

Addendum 7: Altman-Bland analyse van de IgA tTG-kits: bias, 95% limits of agreement en trend van de curve

	Referentiekits									
	BIOFONS	GENESIS	ORGENTEC	D-TEK	EUROSPITAL	IMMCO	BINDING SITE	INOVA	EUROIMMUN 1	EUROIMMUN 2
BIOFONS										
GENESIS	1.43 32.723 opw.									
ORGENTEC	-1.456 15.501 /	-2.887 29.026 neerw.								
D-TEK	21.554 102.453 opw.	20.123 95.505 opw.	23.01 99.166 opw.							
EURO-SPITAL	-3.888 31.986 neerw.	-5.319 52.582 neerw.	-2.432 25.379 neerw.	-25.442 111.176 neerw.						
IMMCO	12.005 42.572 opw.	10.575 25.791 /	13.461 42.879 ± opw.	-9.549 100.209 neerw.	15.893 63.741 opw.					
BINDING SITE	-2.725 29.288 neerw.	-4.156 42.833 neerw.	-1.269 19.319 neerw.	-24.279 109.57 neerw.	1.163 12.784 /	-14.73 55.266 neerw.				
INOVA	10.289 63.84 opw.	8.858 67.594 opw.	11.745 70.158 opw.	-11.265 80.24 neerw.	14.177 88.012 opw.	-1.716 71.904 /	13.014 87.514 opw.			
EURO-IMMUN 1	6.545 94.746 opw.	5.114 83.591 opw.	8.001 102.754 opw.	-15.009 138.078 neerw.	10.433 124.812 opw.	-5.46 80.705 /	9.27 118.124 opw.	-3.744 84.084 /		
EURO-IMMUN 2	9.695 72.194 opw.	8.265 63.592 opw.	11.151 79.777 opw.	-11.859 105.831 /	13.583 102.732 opw.	-2.31 61.034 /	12.42 97.499 opw.	-0.594 53.105 /	3.15 45.856 /	
PHARMACIA	-4.366 32.378 neerw.	-5.797 50.441 neerw.	-2.91 24.347 neerw.	-25.92 112.147 neerw.	-0.478 6.17 neerw.	-16.371 62.943 neerw.	-1.641 9.308 neerw.	-14.655 89.278 neerw.	-10.911 123.529 neerw.	-14.061 102.356 neerw.

Addendum 8: AUC's van de IgA tTG-kits

	BIOFONS	GENESIS	ORGENTEC	D-TEK	EUROSPITAL	IMMCO	BINDING SITE	INOVA	EUROIMMUN 1	EUROIMMUN 2	PHARMACIA
AUC	0.991	0.993	0.989	0.986	0.993	0.980	0.980	0.997	0.991	0.993	0.996

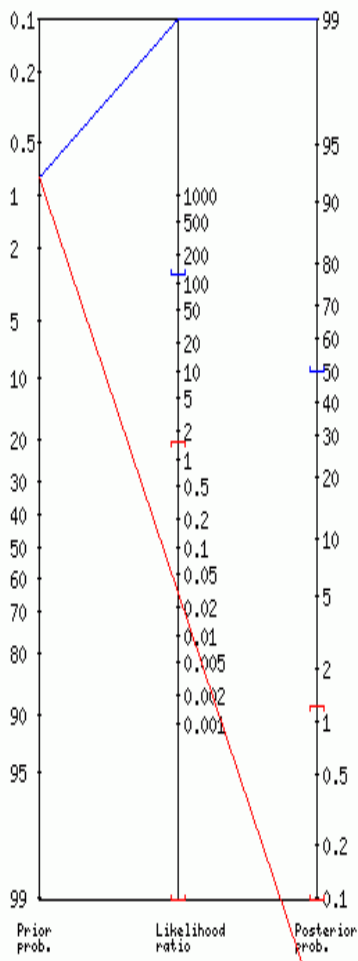
Addendum 9: sensitiviteit, specificiteit, positief predictieve waarde, negatief predictieve waarde, positieve likelihood ratio, negatieve likelihood ratio en number needed to diagnose van de IgA tTG-kits, IgA EMA en IgA/IgG AGA

IgA tTG	BIOFONS	GENESIS	ORGENTEC	D-TEK	EUROSPITAL	IMMCO	BINDING SITE	INOVA	EUROIMMUN 1	EUROIMMUN 2	PHARMACIA
a. Cut-off firma											
SENS	94	97	94	93	91	96	93	97	93	97	93
SPEC	100	100	100	93	100	96	99	96	100	96	99
PPW	100	100	100	93	100	96	98	96	100	96	98
NPW	95	97	95	93	92.1	96	93	97	93	97	93
+ LR	∞	∞	∞	13	∞	22	65	23	∞	23	65
- LR	0.06	0.03	0.06	0.08	0.09	0.04	0.07	0.03	0.07	0.03	0.07
NND	1.06	1.03	1.06	1.16	1.10	1.09	1.09	1.08	1.08	1.08	1.09
b. Aangepaste cut-off (*)											
SENS	96	97	94	91	96	93	96	97	99	97	96
SPECIF	100	100	100	99	100	100	99	100	99	99	99
PPW	100	100	100	98	100	100	99	100	99	99	99
NPW	96	97	95	92	96	93	99	97	99	97	96
+ LR	∞	∞	∞	64	∞	∞	67	∞	69	68	67
- LR	0.04	0.03	0.06	0.09	0.04	0.07	0.04	0.03	0.01	0.03	0.04
NND	1.04	1.03	1.06	1.11	1.04	1.08	1.05	1.03	1.02	1.04	1.05

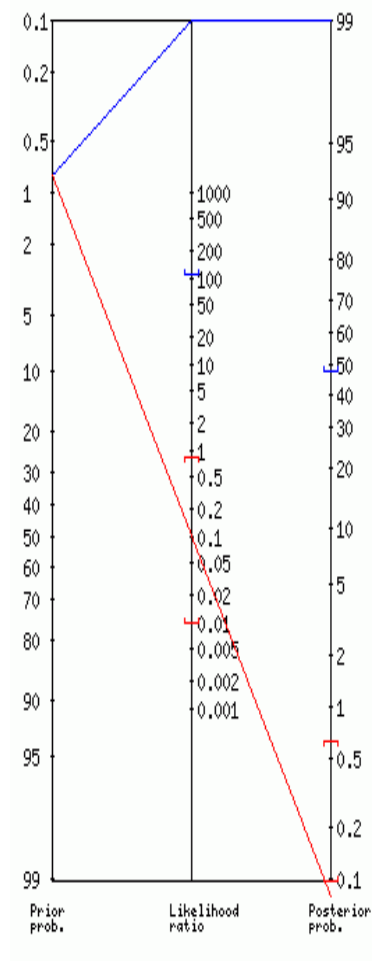
(*) Waarden werden zodanig gekozen dat een optimale sensitiviteit en specificiteit bekomen werden.

	Endomysium IgA	Gliadine IgA	Gliadine IgG
SENS	90	87	94
SPEC	100	91	76
PPW	100	91	79
NPW	91	88	93
+ LR	∞	10	3.87
- LR	0.1	0.15	0.08
NND	1.11	1.28	1.43

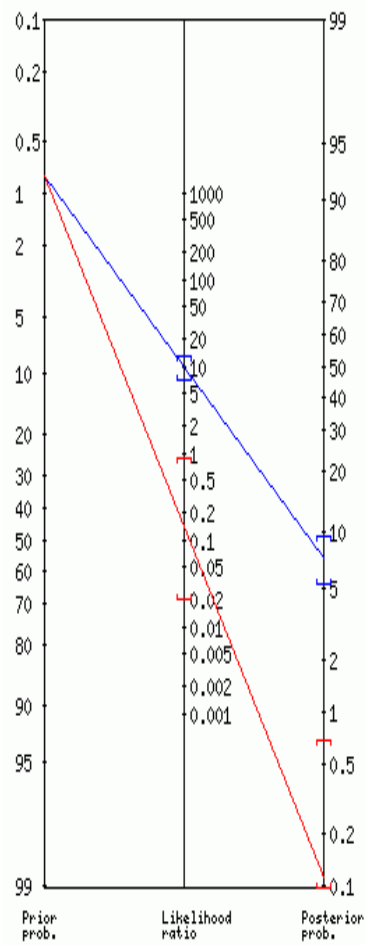
Addendum 10: nomogrammen (<http://araw.mede.uic.edu/cgi-alansz/testcalc.pl>)



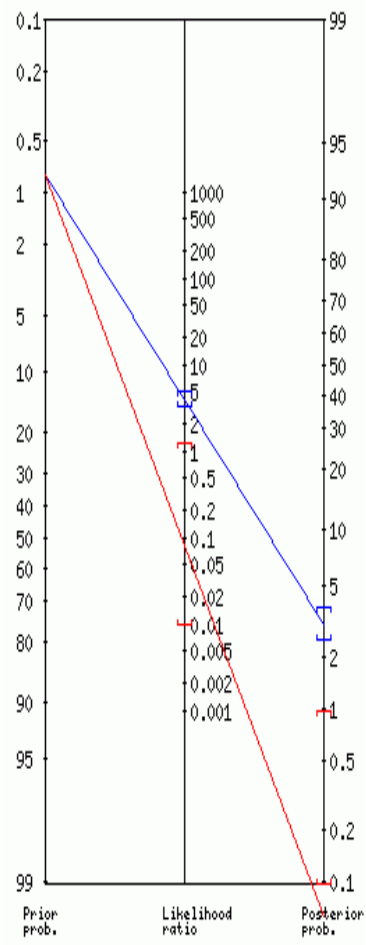
IgA tTG (Genesis)



EMA

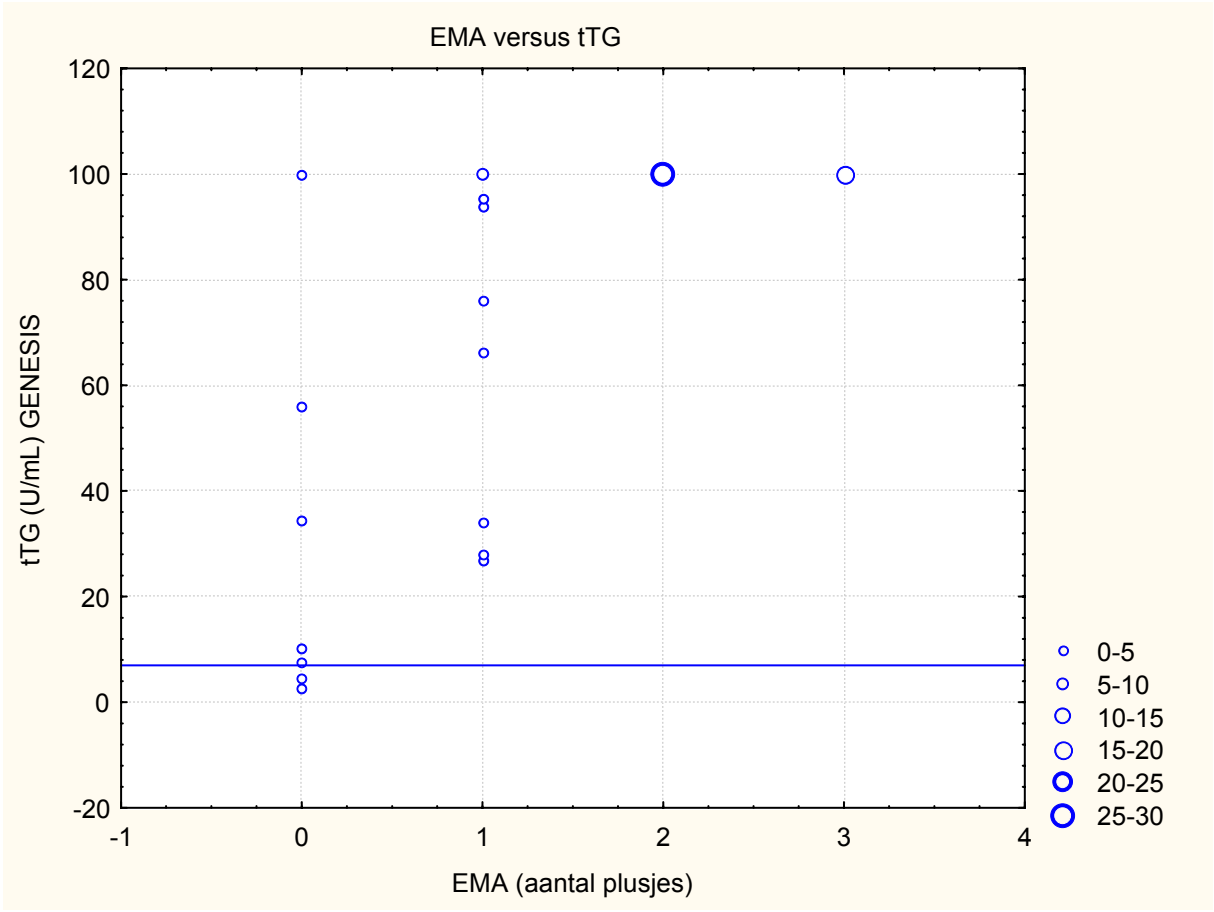


IgA AGA

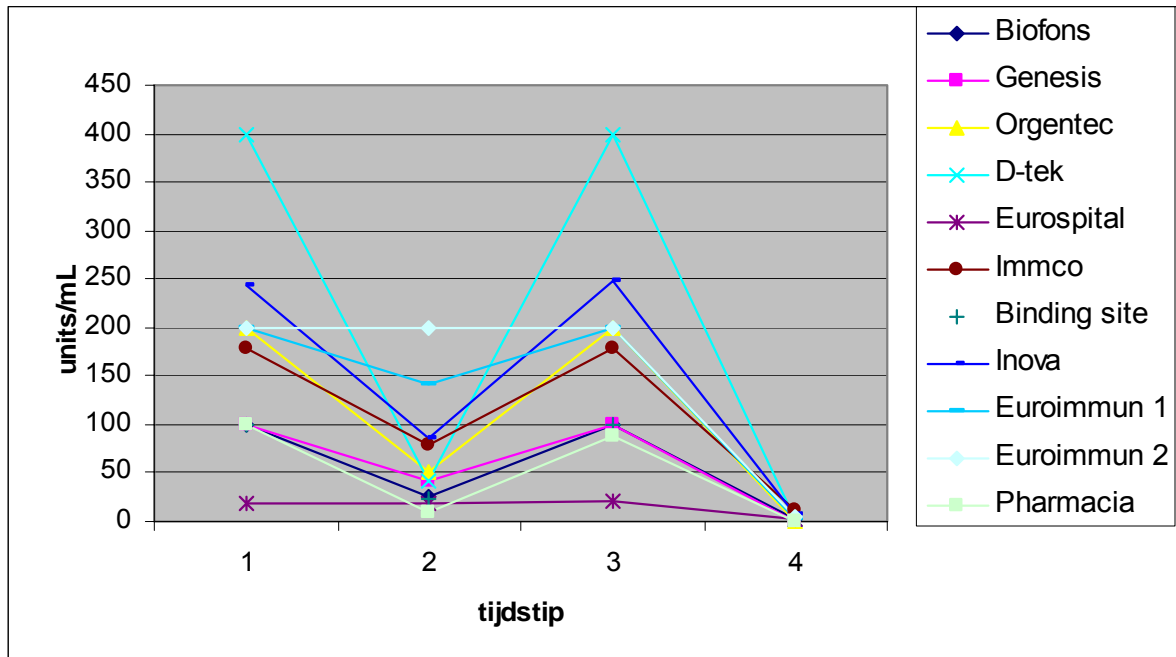


IgG AGA

Addendum 11: verband tussen tTG-titer bij Genesis (positief vanaf 7 units/mL) en aantal plusjes EMA



Addendum 12: follow-up van IgA tTG-antistoffen bij een patiënt op tijdstip 1 (diagnose), 2 (dieet), 3 (gluten challenge) en 4 (dieet)



Bij Euroimmun 2 bedroegen de antistoffen bij diagnose, onder dieet en tijdens gluten challenge >200 units. Als we de OD's bekijken, zien we wel een duidelijk verschil (2.9 bij diagnose, 0.9 onder dieet en 2.9 tijdens gluten challenge).

Addendum 13: IgA tTG-antistoffen bij de follow-up van niet-IgA-deficiënte coeliakiepatiënten: concordantie met anatomopathologisch onderzoek (APO)

<i>cut-off firma</i>	tTG: aantal pos	APO positief: 24 stalen	APO negatief: 4 stalen
Biofons		16 (67%)	0
Genesis		19 (79%)	1
Orgentec		16 (67%)	0
D-tek		19 (79%)	0
Eurospital		17 (71%)	0
Immco		17 (71%)	0
Binding Site		17 (71%)	0
Inova		19 (79%)	1
Euro-immune 1		17 (71%)	0
Euro-immune 2		17 (71%)	1
Pharmacia		16 (67%)	0

<i>aangepaste cut-off</i>	tTG: aantal pos	APO positief: 24 stalen	APO negatief: 4 stalen
Biofons		17 (71%)	0
Genesis		19 (79%)	1
Orgentec		16 (67%)	0
D-tek		18 (75%)	0
Eurospital		17 (71%)	1
Immco		17 (71%)	0
Binding Site		17 (71%)	1
Inova		19 (79%)	1
Euroimmun 1		21 (88%)	1
Euroimmun 2		17 (71%)	0
Pharmacia		17 (71%)	0

EMA: aantal pos	APO positief: 24 stalen	APO negatief: 4 stalen
	14 (58%)	0

AGA: aantal pos	APO positief: 24 stalen	APO negatief: 4 stalen
IgA	16 (37%)	0
IgG	20 (83%)	4

