



# Nabespreking rondzendingen coeliakie 2019-2022

Hetty Bontkes, PhD

Klinische Chemie

Medische Immunologie

Amsterdam UMC, locatie VUmc

[hj.bontkes@amsterdamumc.nl](mailto:hj.bontkes@amsterdamumc.nl)

# Opzet rondzending



- 2x per jaar
- 5 samples/keer, streven naar 3 positieve monsters voor elke antistof en als het even kan minimaal 1 IgA deficiënt sample

## Uitdagingen:

- tTG/EMA IgA en IgG antistoffen meestal niet in hetzelfde serum aanwezig
- IgA deficiënte CD is zeldzaam bij volwassenen
- Meestal nodig om patiënten serum te verdunnen ten einde alle deelnemers van serum te voorzien, met name de DGP antistoffen komen dan vaak in het dubieuze/negatieve gebied
- Niet altijd mogelijk tTG IgA levels in meetbaar gebied door te verdunnen omdat dan DGP antistoffen te ver uitverdunden

=> Ook al doet u dit niet voor de diagnostiek, toch het verzoek samples die boven het meetbereik van uw test uitkomen te verdunnen en niet een waarde met > te rapporteren ivm met de statistiek.





**IFT reagentia zeer wisselend:**

**INOVA, Aesku, Menarini, SCIMEDX, in house, Euroimmun, binding site**

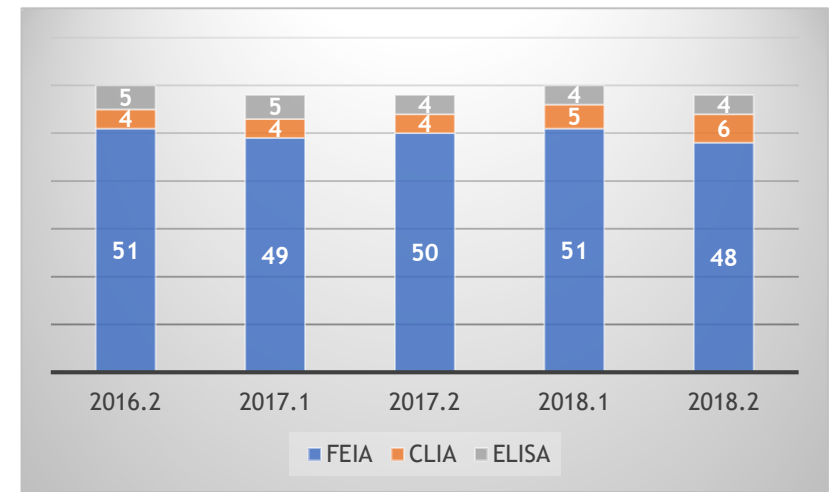
IFT: 8 labs zetten geautomatiseerd in; 20 beoordelen visueel, 1 software ondersteund

kwantitatief : negatief, dubieus, positief

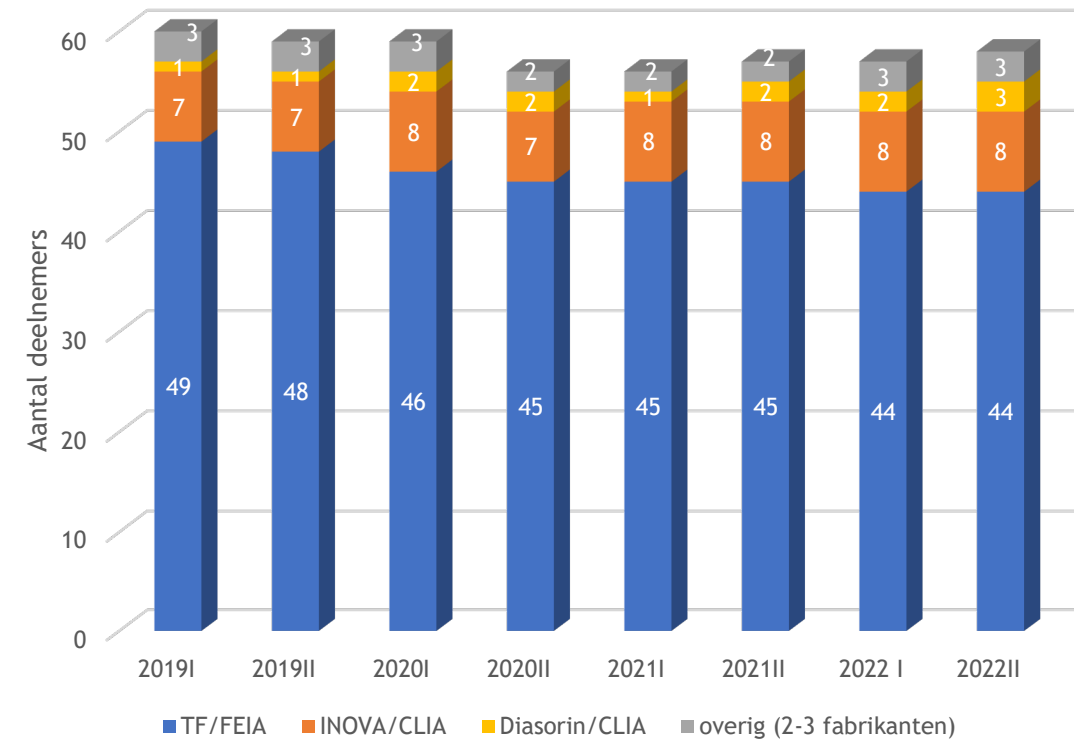
grenswaarde /cutoff = (start)verdunning!

kwantitatief: is niet langer nodig (niet van belang voor diagnostiek)

# Methoden tTG IgA testen



Method	Reagentia
overig	Menarini, Orgentec, Euroimmun
FEIA	Thermo Fisher
CLIA	INOVA/Diasorin





kwalitatief : negatief, dubieus, positief

kwantitatief: U/ml of KU/L of CU

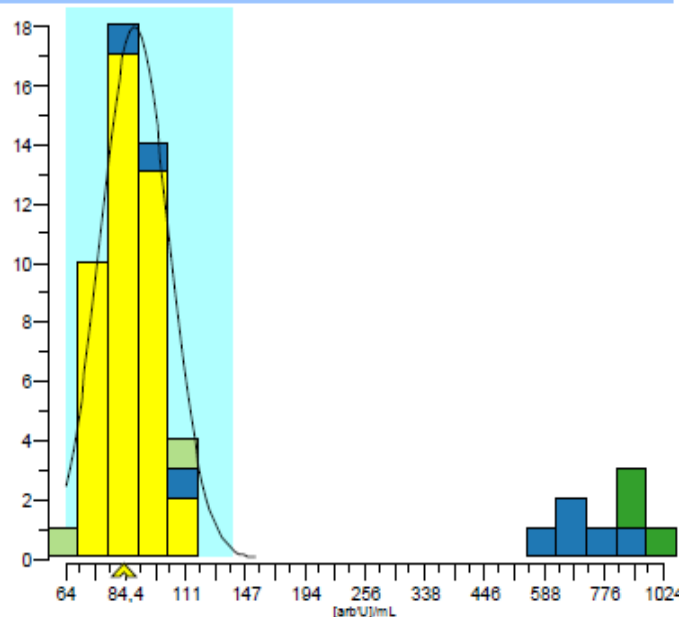
Grenswaarde /cutoff /**ULN** = voorheen was afspraak bovengrens dubieuze gebied van tTG IgA

- TF/FEIA gebruikers hanteren deels de ondergrens (7 U/ml) en deels de bovengrens (10 U/ml) als afkapwaarde. Een deel van de laboratoria hanteert een dubieus gebied (4-7 U/ml of 7-10 U/ml)
- INOVA/CLIA gebruikers hanteren deels een dubieus gebied (20-30 CU) en deels geen dubieus gebied waarbij of 20 CU of 30 CU als afkapwaarde wordt gebruikt.
- Diasorin/CLIA gebruikers hanteren deels een dubieus gebied van 3-8 U/ml, voor 10 x ULN wordt 70 of 80 U/ml gehanteerd
- Menarini heeft een afkapwaarde van 20U/ml, 10 xULN valt buiten bereik van de test (160 U/ml)

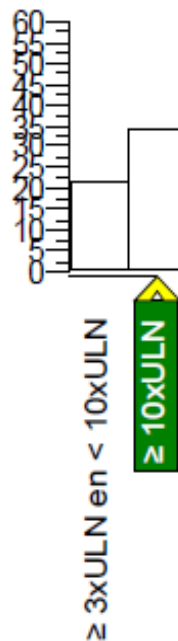
# Keuze ULN, effect op ULN categorie



2022.2 B



2022.2 B



TF/Phadia ULN: 7 U/ml of 10 U/ml  
 INOVA/CLIA ULN: 20 CU of 30 CU  
 Diasorin/CLIA ULN: 7 U/ml of 8 U/ml

	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	88	86	88	84
SD	15	11	16	
n	55	42	55	
nu	8	0	8	
rec.	95%	98%	95%	

FEIA Phadia

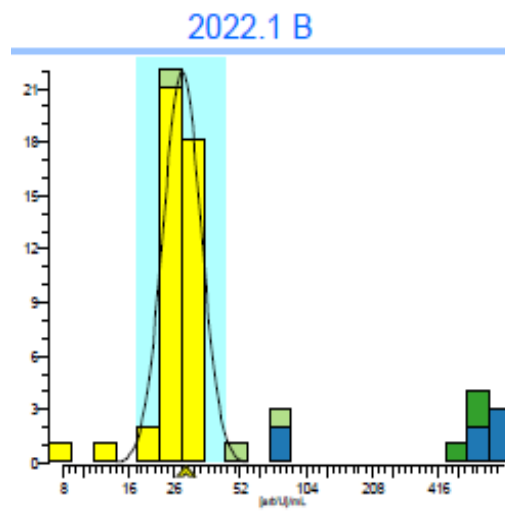
CLIA

ELISA

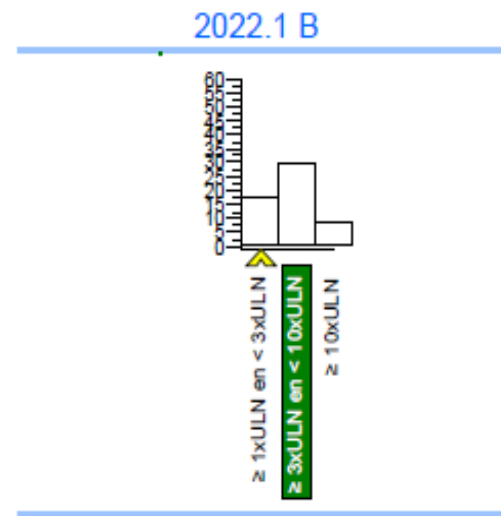
Luminescentie

Immunoblot

# Keuze ULN, effect op ULN categorie



	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	28.0	28.0	29.0	29
SD	6.1	6.1	7.4	
n	56	43	56	
nu	15	2	13	
rec.	104%	104%	100%	



TF/Phadia ULN: 7 U/ml of 10 U/ml  
 INOVA/CLIA ULN: 20 CU of 30 CU  
 Diasorin/CLIA ULN: 7 U/ml of 8 U/ml





# Cut off voor geen biopsie strategie hoger voor CLIA?



QUANTA Flash anti-tTG immunoglobulin A (IgA) test within –3 months of duodenal biopsy and before the start of gluten-free diet. A total of 827 patients fulfilled the criteria for selection.

	Anti-tTG IgA cut off	Marsh $\geq 2$	PPV %	NPV %	LR+	LR–
Children	200 CU (10 $\times$ ULN*)	119/130	92	78	7.71	0.21
	➔ 560 CU (28 $\times$ ULN)	85/86 <sup>†</sup>	99	62	59.84	0.43
	1000 CU (50 $\times$ ULN)	78/78	100	55	$+\infty$	0.58
Adult	200 CU (10 $\times$ ULN*)	134/143	94	82	28.84	0.38
	➔ 350 CU (17.5 $\times$ ULN)	110/112	98	78	94.69	0.48
	400 CU (20 $\times$ ULN)	106/106	100	77	$+\infty$	0.5

CU = chemiluminescent units; LR = likelihood ratio; NPV = negative predictive value; PPV = positive predictive value; ULN = upper limit of normal.

\*Cut off suggested by ESPGHAN 2012 to avoid duodenal biopsy.

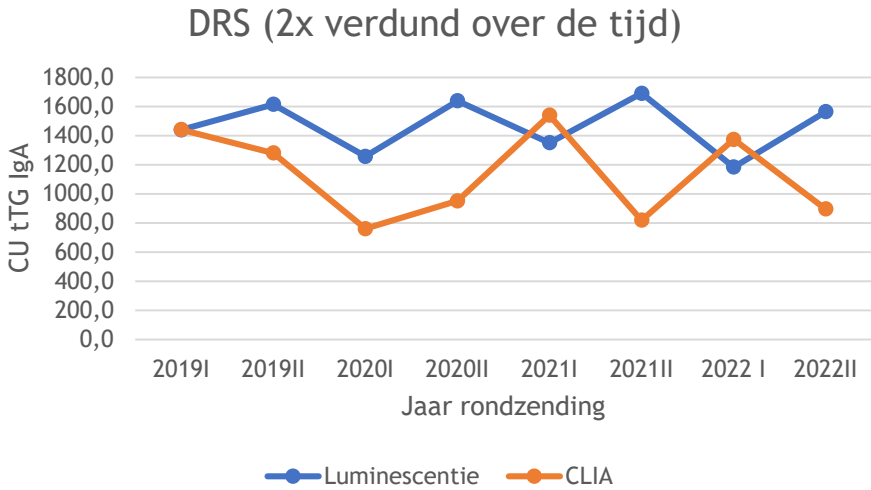
<sup>†</sup>One patient with anti-tTG IgA 960 CU, EMA 1:320; Marsh 1 on a small biopsy fragment.

The cut-off providing an optimized PPV for histological lesions compatible for celiac disease (Marsh  $\geq 2$ ) for the QUANTA Flash h-tTG IgA is 350 CU (17,5 $\times$ ) in adult and 560 CU (28 $\times$ ) in children.

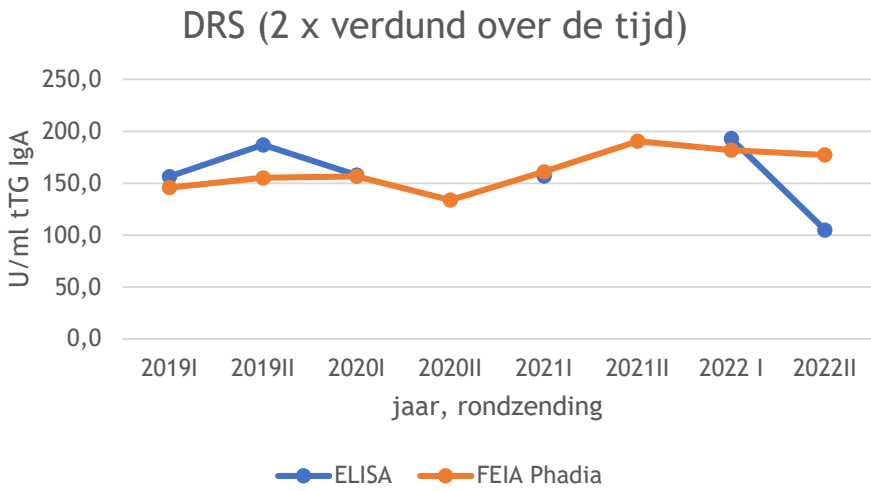


- Test is van invloed op ULN categorie
- Keuze afkapwaarde is van invloed op ULN categorie
- Als de fabrikant 2 afkapwaarden geeft:
  - Voorstel voor de te hanteren afkapwaarde
    - eigen afkapwaarde indien zelf bepaald
    - ondergrens van dubieuze gebied voor TF/Phadia
    - Bovengrens of ondergrens dubieuze gebied voor CLIA testen?

# DRS in de tijd



Luminiscentie en CLIA kunnen beide Bioflash/INOVA of LIAson/Diasorin betreffen



Deel van Phadia gebruikers en ELISA gebruikers verdund niet door daarom vergelijking gemiddelde over de tijd minder informatief



Overall een zeer goede consensus in 2019-2022 (8 rondzendingen):

tTGA IgA: geen bijzonderheden

tTGA IgG: enkele samples fout positief in een ELISA

EmA IgA: enkele samples fout positief of gemist door een enkel lab

EmA IgG: enkele samples fout positief of gemist door een enkel lab

DGPA IgA: Nagenoeg 100% muv monsters rond cut off (geen punten)

DGPA IgG: Nagenoeg 100% muv monsters rond cut off (geen punten)

ULN: alleen negatieve monsters 100% consensus



*Charles Barsotti*

*"Then, gentlemen, it is the consensus of this meeting that we say nothing, do nothing, and hope it all blows over before our next meeting."*

# Graag uw aandacht voor:



- Check altijd de Qbase instellingen; ook als er niets veranderd is in uw labtechnieken.
  - Bijvoorbeeld enkele deelnemers hebben Pharmacia & Upjohn bij reagens nog niet aangepast
- Gebruik de juiste benaming voor methode, techniek, reagentia, en eenheden [U/ml versus CU] ook tbv de statistiek.
  - CLIA ipv luminescentie [CU] => maakt eigen methodegroep mogelijk*
  - TFS Phadia ipv ELISA [U/ml of kU/L]*
- Grenswaarde / cut-off / ULN = grens **neg/dub** (voor Phadia/TF gebruikers is dit dus **7 U/ml**), voor CLIA gebruikers?
- Geef een getal door tbv de statistiek, dus geen “groter dan bovengrens” van de assay: bij waarden boven de bovengrens van uw test, indien mogelijk doorverdunnen.  
*(sturen van voorverdunde samples tot binnen meetbereik niet altijd wenselijk mbt uitverdunnen DGP antistoffen)*



- Heeft u een volwassen (IgA deficiënte) patiënt met coeliakie gerelateerde antistoffen?
- *Wij houden on aanbeloven voor materiaal voor de rondzending! Per rondzending hebben we 17 ml serum nodig dus het liefst materiaal van een extra bloedafname.*
- *U kunt mij bereiken op [hj.bontkes@amsterdamumc.nl](mailto:hj.bontkes@amsterdamumc.nl) of 06-27023726*



Op dit moment doen wij een studie naar bepaling van gluten specifieke T-cellen om bij patiënten op een langdurig glutenvrij dieet de diagnose te kunnen stellen, zonder of na een korte challenge met lage dosis gluten.

- Bent u of kent u een coeliakie patiënt die minimaal 5 jaar een glutenvrij dieet gebruikt?
- Wij zoeken patiënten die bereid zijn dagelijks gluten in te nemen voor minimaal 8 dagen en maximaal 4 weken
- *Voor vragen kunt mij bereiken op [hj.bontkes@amsterdamumc.nl](mailto:hj.bontkes@amsterdamumc.nl) of 06-27023726*

# Met dank aan



Jolien Hollander  
Saida Tonouh-Aajoud  
Dani Yoganathan  
Tracy Eisdén  
Petra Bonnet  
Kim de Buck  
Marine Reijm