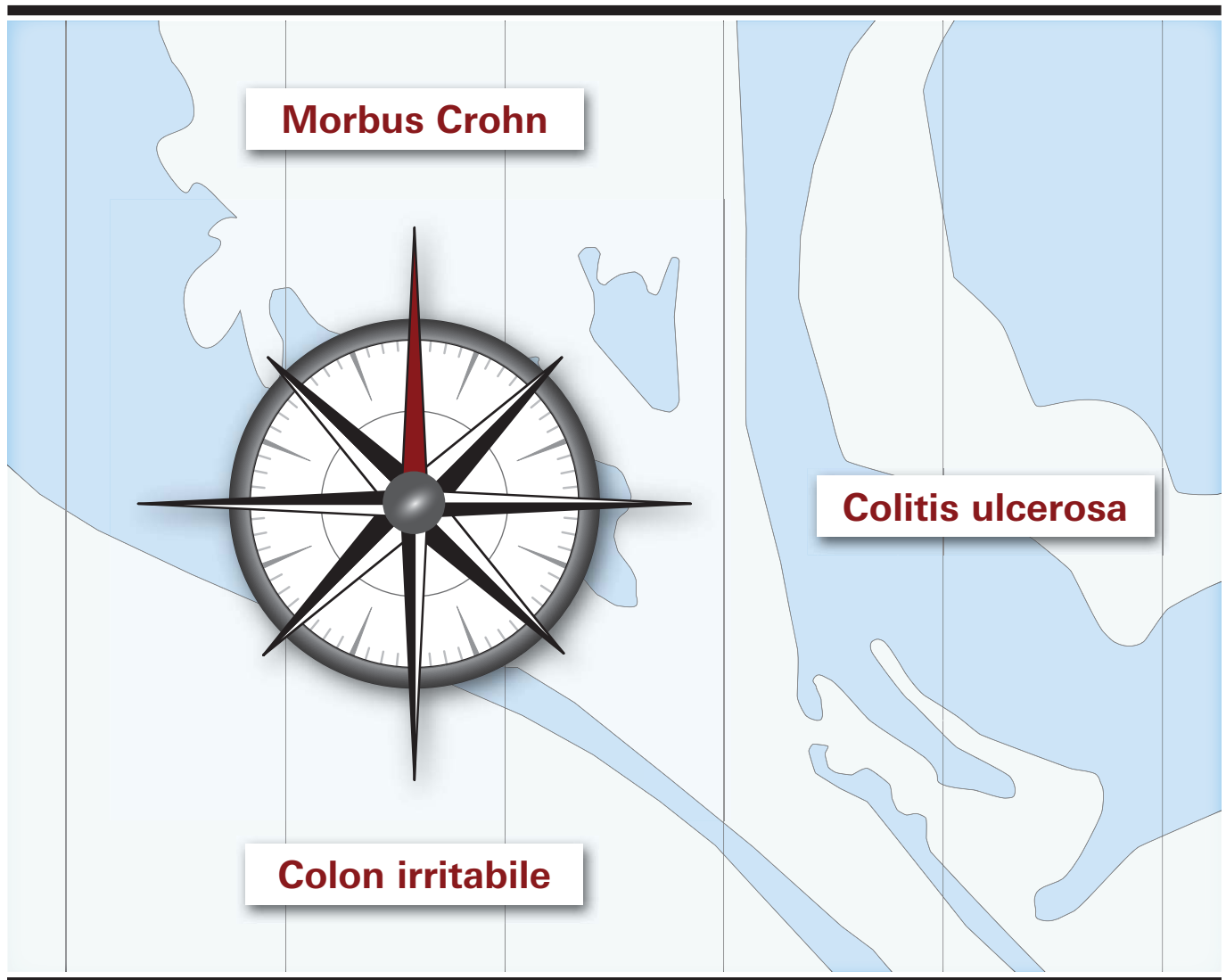




# Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

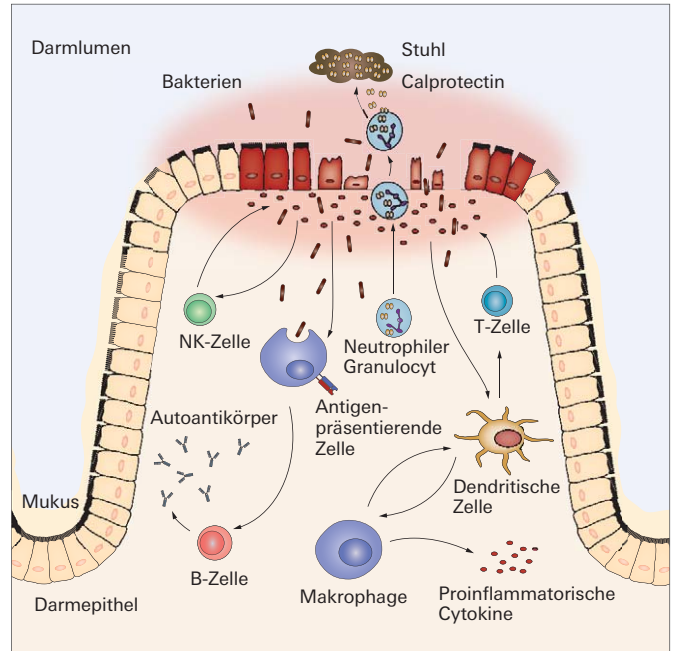
Fäkale und serologische Marker zur Unterstützung der  
Diagnose von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa


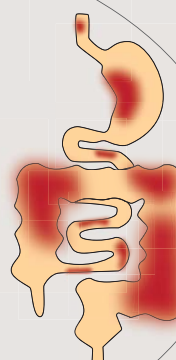


- **Calprotectin-ELISA** – Sichere Unterscheidung zwischen einer chronisch-entzündlichen und einer funktionellen Darmerkrankung
- **IIFT-CIBD-Mosaik** – Zuverlässige Suchtests zur effektiven Differenzialdiagnostik von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn
- **Anti-Saccharomyces-cerevisiae-ELISA** – Bietet hilfreiche Hinweise auf die Schwere der Erkrankungen
- **EUROLINE Autoimmune Gastrointestinalerkrankungen** – Abgrenzung eines Morbus Crohn von Zöliakie und Autoimmungastritis

# Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind geprägt durch Entzündungen in verschiedenen Bereichen des Magen-Darm-Traktes und verlaufen in Schüben. Beschwerdephasen (Rezidive) wechseln sich mit Zeiten ab, in denen die Erkrankung ruht (Remission). Die Stärke der Symptome und die Dauer der Schübe sind von Patient zu Patient verschieden. Die Ätiologie der CED ist noch recht unbekannt. Es wird jedoch angenommen, dass eine genetische Suszeptibilität und bestimmte Umwelteinflüsse (Einnahme von Antibiotika, Rauchen, „westliche“ Ernährung) die Krankheiten auslösen können. Die beiden wichtigsten CED-Formen sind Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC). In ca. 10% der Fälle tritt eine Mischform auf, die sich nicht eindeutig einem der beiden Krankheitsbilder zuordnen lässt (Colitis indeterminata).<sup>1</sup> Sowohl bei MC als auch bei CU ist die intestinale Barriere aus Mukusschicht und Darmepithel gestört. Dadurch können pathogene Bakterien aus dem Darmlumen in die Epithelzellen gelangen und dort eine Entzündungsreaktion hervorrufen. Für die Abgrenzung der unterschiedlichen CED voneinander sowie einer CED von einem Reizdarmsyndrom (Colon irritabile) ist eine gezielte Differenzialdiagnostik von großer Bedeutung.<sup>2,3</sup>



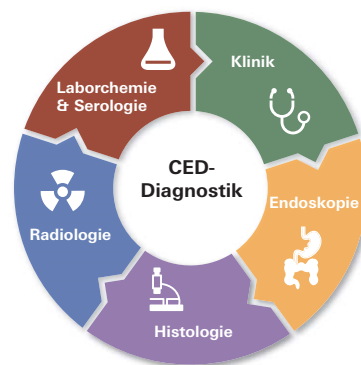
Colitis ulcerosa	Colitis indeterminata	Morbus Crohn
 <p>Inzidenz: 3,0–24 pro 100.000<sup>4</sup>                      Prävalenz: 90–500 pro 100.000<sup>4</sup>                      Ausbruch vor dem 18. Lebensjahr: 20–30% der Patienten<sup>4</sup>                      Latenzzeit bis zur Diagnose: 1,2 Jahre<sup>6</sup>                      Kolektomien bei 10–30% der Patienten notwendig<sup>7</sup></p>		 <p>Inzidenz: bis zu 12,7 pro 100.000<sup>5</sup>                      Prävalenz: bis zu 322 pro 100.000<sup>5</sup>                      Ausbruch vor dem 18. Lebensjahr: ca. 25% der Patienten<sup>5</sup>                      Latenzzeit bis zur Diagnose: 7,7 Jahre<sup>6</sup>                      Darmoperationen bei 80% der Patienten notwendig<sup>7</sup></p>

<p><b>Symptome der CU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Entzündung beschränkt sich zumeist auf den Dickdarm.</li> <li>Ausgehend vom After breitet sich die Entzündung das Kolon entlang aus.</li> <li>Nur die Darmschleimhaut ist von der Entzündung betroffen.</li> <li>Typische Symptome sind blutige Durchfälle (häufig nachts und postprandial) mit Eiter oder Schleimausflüssen sowie schwere Bauchkrämpfe während der Stuhlgänge.</li> <li>Zu den schwersten Komplikationen gehört das toxische Megakolon, bei dem sich der Darm extrem aufbläht und schließlich brechen kann.</li> </ul>	<p><b>Symptome des MC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Entzündung kann den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen – vom Mund bis zum After.</li> <li>Entzündete Darmabschnitte wechseln sich mit gesunden fleckenförmig ab, am häufigsten ist das terminale Ileum betroffen.</li> <li>Die Symptome sind häufig von der Lokalisation der Erkrankung abhängig und ähneln denen der CU.</li> <li>Die Entzündung kann alle Schichten der Darmwand durchdringen und sich auch darüber hinaus ausbreiten. Die Bildung von Fisteln und Abszessen ist die Folge.</li> <li>Durch vernarbtetes und geschwollenes Darmgewebe ist auch die Entstehung von Darmstenosen möglich.</li> </ul>
---	---

# Fäkale und serologische Marker chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

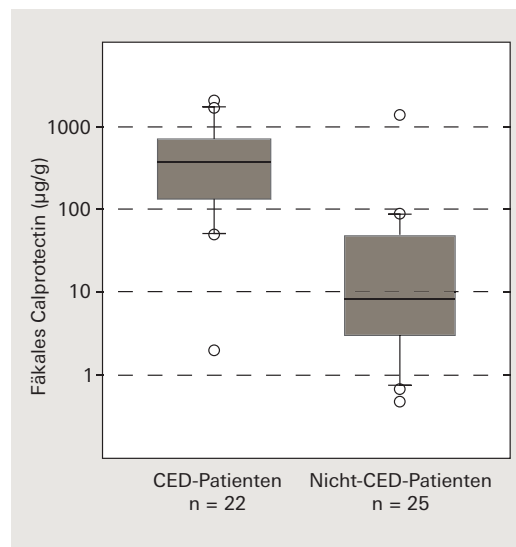
Für die Diagnostik einer CED sollten neben dem klinischen Erscheinungsbild des Patienten eine Kombination laborchemischer, endoskopischer, histologischer und radiologischer Untersuchungen herangezogen werden. Ein wichtiger laborchemischer Parameter ist der **fäkale Entzündungsmarker Calprotectin**. Er ermöglicht neben einer frühzeitigen Diagnosestellung die Abgrenzung einer CED von einer funktionellen Darmerkrankung wie dem Reizdarmsyndrom. Der **Nachweis CED-assoziiierter Autoantikörper (IgA und IgG) im Serum** kann die Diagnose zusätzlich sichern. Mithilfe von indirekten Immunfluoreszenztests (IIFT), Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) sowie blotbasierten Tests können Marker bestimmt werden, die für einen MC oder eine CU pathognomonisch sind und somit eine Unterscheidung beider Erkrankungen voneinander ermöglichen.



## Calprotectin – ein fäkaler CED-Marker

Calprotectin ist ein calcium- und zinkbindender Proteinkomplex, der von neutrophilen Granulocyten und Monocyten gebildet wird. Bei Vorliegen einer entzündlichen intestinalen Erkrankung wandern Neutrophile ins Darmlumen und setzen dort Calprotectin frei, welches mit dem Stuhl ausgeschieden wird. In der CED-Diagnostik stellt fäkales Calprotectin (FC) einen in vielfältiger Hinsicht idealen Marker dar:

- Calprotectin wird bereits zu Beginn einer Entzündung im Darm gebildet und ermöglicht somit eine frühzeitige Diagnosestellung.
- Erhöhte FC-Werte spiegeln ausschließlich Entzündungsprozesse des Gastrointestinaltraktes wider. FC ist daher ein besserer Marker bei der Diagnostik von CED als systemische Marker wie das C-reaktive Protein (CRP) oder die Erythrocyten-Sedimentationsrate (ESR).
- Ein positiver FC-Nachweis dient der Abgrenzung einer CED gegenüber einer funktionellen Erkrankung wie dem Reizdarmsyndrom. Konzentrationen  $>50\mu\text{g/g}$  sind als auffällig zu beurteilen. Der Entzündungsstatus sollte endoskopisch abgeklärt werden. Eine Unterscheidung zwischen MC und CU ermöglicht die FC-Bestimmung jedoch nicht.
- Die FC-Konzentration ist proportional zur Anzahl neutrophiler Granulocyten im Darmlumen – somit zur Intensität der Entzündung – und korreliert mit der Aktivität der CED (Rezidiv oder Remission). Sie unterstützt somit die Abschätzung der Schwere der Erkrankung sowie eine Reduktion kostenintensiver und unangenehmer Endoskopien und Biopsien – ein Vorteil insbesondere in der Pädiatrie.



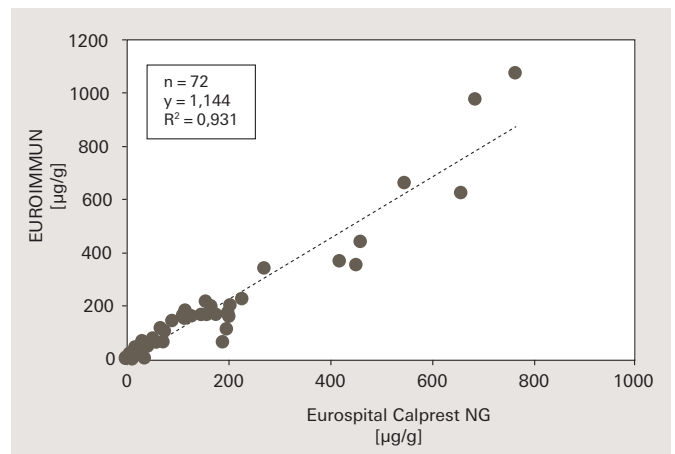
Alle aktuellen Leitlinien zur CED-Diagnostik empfehlen den Nachweis von FC im Rahmen der Diagnosestellung. Hervorgehoben wird vor allem die gute Korrelation des Markers mit der Entzündungsaktivität. Zudem kann der FC-Spiegel die Vorhersage von Rezidiven unterstützen.

Calprotectin in den internationalen Leitlinien zur CED-Diagnostik							
Jahr	2015	2018			2019	2020	2021
Organisation	WGO <sup>8</sup>	JSGE <sup>9</sup>	ACG <sup>10</sup>	ECCO <sup>11</sup>	BSG <sup>12</sup>	DGVS <sup>2</sup>	DGVS <sup>3</sup>
Land/Region	weltweit	JP	USA	EU	UK	D	D
Erkrankung	CED	CED	MC	CED	CED	CU	MC
Differenzialdiagnostik CED/Colon irritabile	■	■	■	■	■	■	■
Korrelation mit der Krankheitsaktivität	□	□	□	■	■	■	■
Prognose eines Rezidivs			□	■	■	■	■
Marker für Mukosaheilung				■*			□
Marker für postoperative Rezidive				■	■		■

■ empfohlen; □ erwähnt; \* nur CU

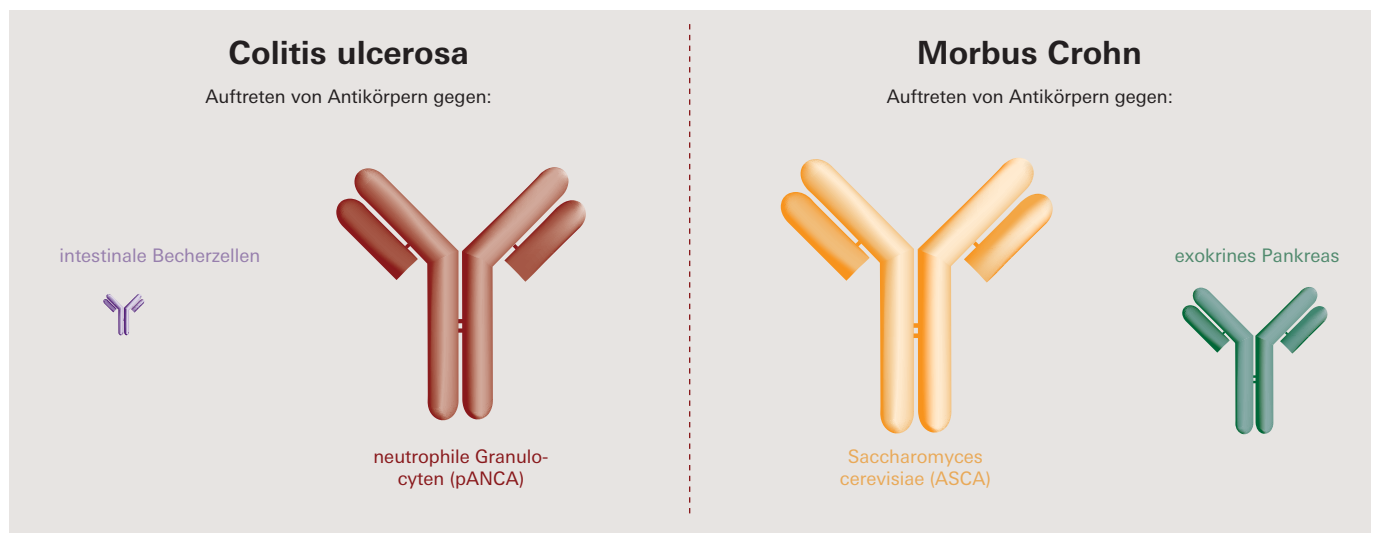
EUROIMMUN bietet für die zuverlässige Messung von FC in Stuhlproben den Calprotectin-ELISA an:

- Nicht-invasive, quantitative Bestimmung der FC-Konzentration
- Schnelle und einfache Abarbeitung in etwa 75 min
- Umfangreicher Messbereich von 1,9–2100 µg/g
- Gute Korrelation mit anderen etablierten Assays wie dem Calprotectin-ELISA des Herstellers Eurospital
- Vollautomatisierbar auf allen offenen ELISA-Plattformen
- Stuhldosierungsröhrchen für eine einfache Probenextraktion separat erhältlich

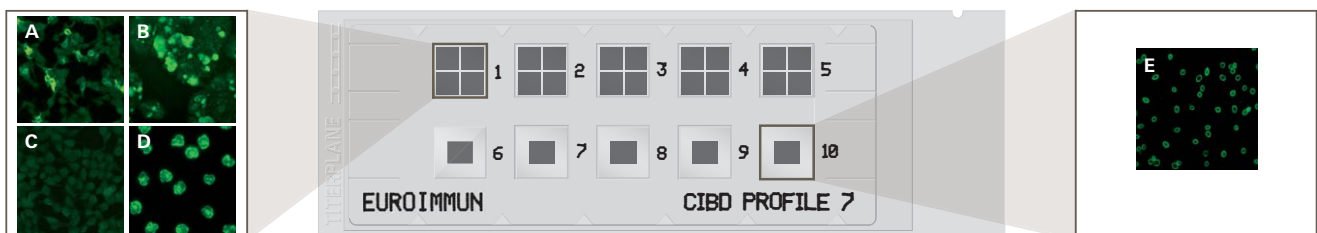


## Serologische Marker zum Nachweis einer CED

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen lassen sich bei der Mehrheit der Patienten anhand verschiedener pathognomischer Antikörper serologisch nachweisen. Eine Bestimmung dieser Antikörper unterstützt die Differenzialdiagnostik und ermöglicht Rückschlüsse auf das Vorliegen einer CU bzw. eines MC (Größenverhältnisse in der folgenden Abbildung geben Häufigkeitsunterschiede beispielhaft wieder):



**Indirekte Immunfluoreszenz (IIFT):** EUROIMMUN stellt BIOCHIP-Kombinationen mit unterschiedlichen IIFT-Substraten zur Verfügung, mit denen spezifische Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen, exokrines Pankreas, Anti-Neutrophilen-Cytoplasma-Antikörper (ANCA) sowie Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) detektiert werden können. Die Objektträger für die IIFT-Mosaik (z. B. CIBD-Profil) lassen sich flexibel mit den verschiedenen BIOCHIPS bestücken. Exemplarisch ist hier das CIBD-Profil 7 gezeigt:



A: Antikörper gegen exokrines Pankreas: rPAG1 (CUZD1)/rPAG2 (GP2); B: Antikörper gegen Becherzellen; C: Kontrolltransfizierte Zellen; D: Anti-Neutrophilen-Cytoplasma-Antikörper, perinukleärer Typ (pANCA); E: Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*.

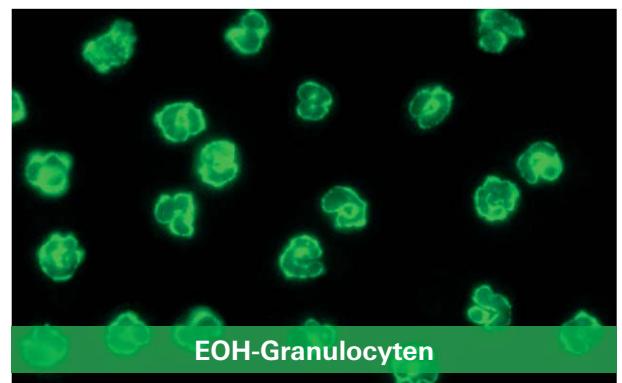
## Antikörper gegen intestinale Becherzellen

**IIFT:** Autoantikörper, die sich gegen intestinale Becherzellen richten, sind pathognomonisch für eine CU und treten bei 11% der Patienten auf.<sup>13,14</sup> Das maßgebliche Zielantigen wurde noch nicht identifiziert. Für die BIOCHIPs wird eine Primatendarmzelllinie verwendet, deren Zellen sich unter definierten Kulturbedingungen spontan zu Becherzellen differenzieren. Im IIFT zeigt sich bei einer positiven Reaktion eine wolkige, unscharf begrenzte Fluoreszenz. Werden sowohl Antikörper gegen Becherzellen als auch pANCA untersucht, ergibt sich eine kombinierte Trefferquote von 82% für CU.



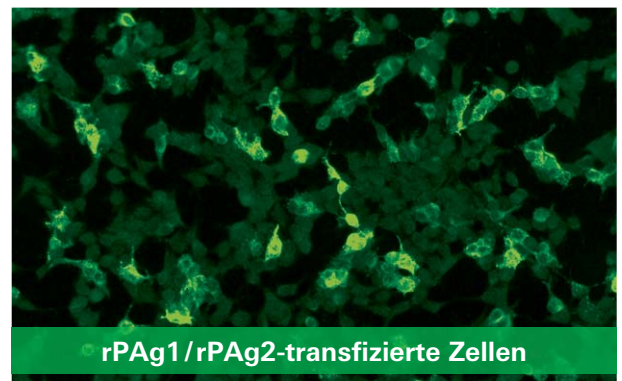
## Anti-Neutrophilen-Cytoplasma-Antikörper (ANCA)

**IIFT:** ANCA vom perinukleären Typ (pANCA) sind nicht nur für die Serologie verschiedener Vaskulitiden, sondern auch für die Differenzialdiagnostik von CED von großer Bedeutung. Sie treten bei der Mehrzahl der Patienten mit CU auf (67%), können jedoch auch bei einigen MC-Erkrankten vorkommen (7%).<sup>15</sup> Bei CED-Patienten zeigt sich auf Ethanol-fixierten Granulocytten ein pANCA, wohingegen Formalin-fixierte Zellen keine Reaktion erkennen lassen. Diese atypische Form des ANCA wird in der Literatur als DNA-ANCA (auch aANCA oder xANCA) bezeichnet.



## Antikörper gegen exokrines Pankreas

**IIFT:** Autoantikörper gegen exokrines Pankreas richten sich gegen Azinuszellen. Sie sind bei 39% der Patienten mit MC zu finden, während sie nur bei 2% der CU-Erkrankten vorkommen, und stellen daher ein Erkennungsmerkmal des MC dar.<sup>16,17</sup> Beim MC sind die Hauptzielantigene der Autoantikörper die Proteoglykane CUZD1 (rPAg1) und GP2 (rPAg2) im Pankreassekret.<sup>17</sup> Für den Nachweis dieser Antigene kommen transfizierte Zellen zum Einsatz, die eine gleichbleibende Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gewährleisten. Die Prävalenz der IgG-Autoantikörper gegen CUZD1 und GP2 beträgt im Durchschnitt 40%, bei einer länger als zwei Jahre andauernden MC-Erkrankung sogar 50%. Antikörper gegen rPAg1 erzeugen im Cytoplasma der Zellen eine flächige granuläre Fluoreszenz, die Zellkerne sind nur geringfügig angefärbt. Anti-rPAg2-Antikörper färben das Cytoplasma mit einer glatten bis feingranulären, kernständigen Fluoreszenz. Werden bei der Diagnostik eines MC sowohl Autoantikörper gegen Pankreasantigene als auch ASCA untersucht, kann die Trefferquote für MC auf 80% gesteigert werden.<sup>18,19</sup>



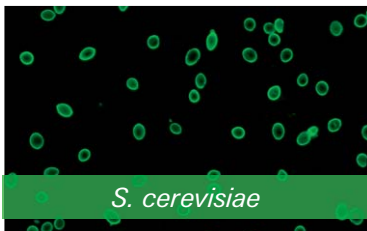


## STUDIE

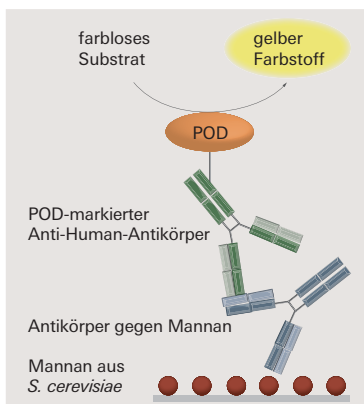
Autoantikörper gegen die Pankreasantigene CUZD1 und GP2 besitzen eine hohe Spezifität für die Diagnose eines MC. Michaels et al. zeigten in einer Studie mit 224 MC- und 136 CU-Patienten, dass beide Autoantikörper jeweils mit einem bestimmten klinischen Phänotyp assoziiert sind.<sup>20</sup> Sowohl Autoantikörper gegen GP2 als auch gegen CUZD1 waren signifikant häufiger bei MC- als bei CU-Patienten zu finden. Generell waren Antikörper gegen beide Antigene mit dem Vorhandensein von ASCA und der Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie assoziiert. Erkrankte mit Autoantikörpern gegen CUZD1 litten signifikant häufiger an einer ileokolischen und perianalen Erkrankung. Patienten mit Anti-GP2-Antikörpern hatten besonders häufig Darmstrikturen. Patienten mit Anti-CUZD1- wie auch mit Anti-GP2-Antikörpern waren zu Beginn der Erkrankung jünger als solche, die diese nicht aufwiesen.

n = 360	Antikörper gegen pankreatische Glykoproteine	
	Antikörper-positiv	Antikörper-negativ
Ileokolische Erkrankung	44,1%	23,4%
Perianale Erkrankung	48,6%	31,1%
ASCA	43,1%	29,6%
Immunsuppressiva	43,6%	30,0%
	Anti-CUZD1-Antikörper	
Alter zu Erkrankungsbeginn	19,5 Jahre	27,5 Jahre
Ileokolische Erkrankung	30,3%	15,6%
Perianale Erkrankung	37,8%	18,9%
	Anti-GP2-Antikörper	
Alter zu Erkrankungsbeginn	20 Jahre	26 Jahre
Darmstrikturen	25,3%	12,2%

## Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper (ASCA)



**IIFT:** ASCA treten mehrheitlich bei Patienten mit MC auf. Betrachtet man ASCA der Klassen IgA und IgG in Kombination, haben sie eine Prävalenz von circa 73%.<sup>19</sup> Bei CU-Erkrankten sind ASCA, mit einer Prävalenz von ungefähr 18%, seltener.<sup>13</sup> Ein ASCA-Nachweis unterstützt daher die diagnostische Abgrenzung eines MC von einer CU. Als IIFT-Substrat wird ein Ausstrich der Hefe verwendet. Das Hauptantigen der ASCA ist das Phosphopeptidomannan, ein 200 kDa schweres Glykoprotein aus der Zellwand der Hefe. Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* rufen eine flächige bis randbetonte Fluoreszenz der Hefezellen hervor.



**ELISA:** ASCA können auch mittels ELISA zuverlässig nachgewiesen werden. Beim EUROIMMUN-Anti-Saccharomyces-cerevisiae-ELISA (IgA, IgG) ist dies in Serum oder Plasma möglich. Die vereinzelbaren Mikrotitergefäße des Testsystems sind mit Mannan, einem Kohlenhydrat der Hefe-Zellwand, beschichtet. Bei positiven Proben binden spezifische IgA- oder IgG-Antikörper an die Antigene. Um diese ASCA sichtbar zu machen, inkubiert man anschließend mit einem Peroxidase (POD)-markierten Anti-Human-Antikörper. Die POD katalysiert eine Farbreaktion, die photometrisch gemessen werden kann.

Die Prävalenzen der ASCA in einem klinisch vorcharakterisiertem Kollektiv mit 67 MC-Patienten betrug 43,3% für IgA- und 31,3% für IgG-Antikörper. In einem vorcharakterisiertem CU-Kontrollkollektiv (n=47) erzielte der Anti-Saccharomyces-cerevisiae-ELISA eine Spezifität von 100%.

## STUDIEN

Kim et al. untersuchten in einer Studie mit 115 MC-Patienten, ob das Auftreten von ASCA mit einem bestimmten Krankheitsverlauf assoziiert ist.<sup>21</sup> MC-Patienten, die ASCA aufwiesen, zeigten folgende Charakteristika:

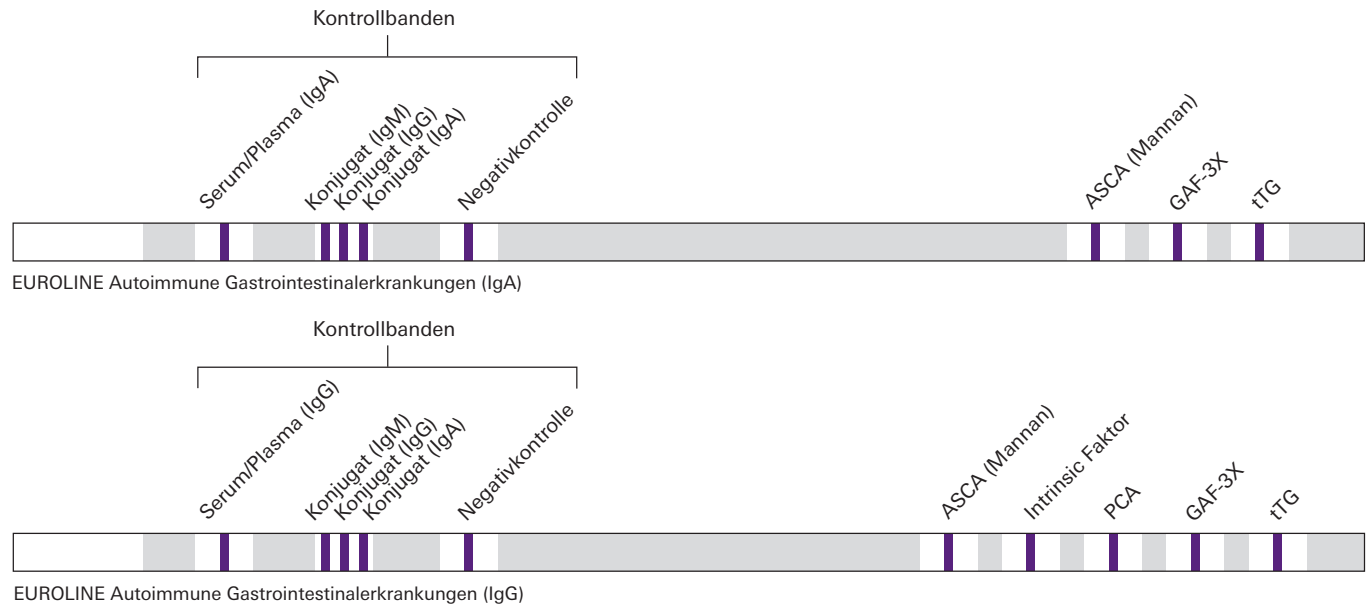
- vermehrte Fibrosenosen und Darmdurchbrüche (nach der Wien-Klassifikation),
- häufigere Krankenhausaufenthalte,
- höhere Werte gemäß des Harvey-Bradshaw-Index (einer Skala, mit der die Krankheitsaktivität einer CED quantifiziert wird).

Zudem war bei ihnen ein vermehrter Einsatz von Steroiden und Immunsuppressiva zu Therapie Zwecken zu verzeichnen. ASCA können demnach beim MC auf einen schwereren Krankheitsverlauf hindeuten, infolge dessen aggressivere Therapien notwendig sind.

In einer prospektiven Studie von Kovacs et al. wurde zudem untersucht, ob das Auftreten von ASCA auch bei einer CU im Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf steht.<sup>13</sup> Insgesamt 187 klinisch diagnostizierte CU-Patienten (Herkunft: Ungarn), von denen 17,6% ASCA-positiv waren, wurden über einen Zeitraum von 135 Monaten begleitet. ASCA-IgA- positive Patienten hatten ein erhöhtes Risiko dafür, sich einer Langzeittherapie mit Immunsuppressiva unterziehen zu müssen.

## Die EUROLINE-Testsysteme für autoimmune Gastrointestinalerkrankungen

**Blot:** Die Differenzierung zwischen einem MC und anderen autoimmunen Gastrointestinalerkrankungen wie Zöliakie und Autoimmungastritis (AIG) bzw. perniziöser Anämie (PA) gestaltet sich aufgrund der unspezifischen klinischen Symptome schwierig. Speziell in solchen Fällen unterstützt die serologische Bestimmung krankheitsspezifischer Antikörper eine effiziente Diagnosestellung. Zu den Zöliakie-assoziierten Antikörpern gehören mit einer Prävalenz von nahezu 100% solche gegen Gewebstransglutaminase (tTG), die bei Gesunden und Patienten mit anderen Darm-erkrankungen praktisch nicht vorkommen. Zudem bilden Zöliakie-Patienten sehr spezifische Antikörper gegen desamidierte Gliadinfragmente, während im Blut von Patienten mit AIG bzw. PA Antikörper gegen Intrinsic Faktor (IF) und solche gegen Parietalzell-Antigene (PCA) vorliegen. Auf einen MC deutet hingegen das Auftreten von ASCA hin. EUROIMMUN bietet dafür zwei EUROLINE-Testsysteme. Die Teststreifen sind mit rekombinanter tTG, rekombinatem Gliadin-analogen Fusionspeptid (GAF-3X) sowie Mannan aus *S. cerevisiae* beschichtet. Darüberhinaus enthält der EUROLINE Autoimmune Gastrointestinalerkrankungen (IgG) rekombinanten IF sowie natives PCA:



### Auf einen Blick

- Bei der Diagnostik von CED sollten neben endoskopischen, histologischen und radiologischen Untersuchungen auch laborchemische und serologische Methoden hinzugezogen werden.
- Die Bestimmung von Calprotectin im Stuhl ermöglicht eine frühzeitige Diagnosestellung und die Abgrenzung einer CED von einem Reizdarmsyndrom. Unauffällige Calprotectin-Messwerte schließen eine CED weitgehend aus.
- Laut aktueller Leitlinien stellen die Calprotectin-Spiegel eine wertvolle Unterstützung bei der Überwachung der Krankheitsaktivität und Therapiekontrolle dar. Die Werte korrelieren mit dem klinischen Befund der Endoskopie oder Biopsie und stellen eine nicht-invasive und vor allem bei pädiatrischen Patienten vorteilhafte Untersuchungsmethode dar.
- Die Untersuchung von Patientenserum im IIFT unterstützt die sichere Abgrenzung eines MC von einer CU. Sie ist nicht-invasiv und weniger kostenintensiv als andere Methoden.
- Spezifische Marker für den Nachweis einer CU sind Antikörper gegen intestinale Becherzellen und pANCA. Hinweise auf einen MC geben Antikörper gegen exokrine Pankreasantigene und ASCA.
- Die Kombination verschiedener IIFT-Substrate im Mosaik erhöht die Trefferquote in der CED-Differenzialdiagnostik.
- Antikörper gegen CUZD1 waren in einer Studie von Michaels et al. mit einer ileokolischen und perianalen Erkrankung, Antikörper gegen GP2 mit Darmstrikturen assoziiert.<sup>20</sup> Beide Antikörper waren zudem begleitet von ASCA und der Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie.
- Das Vorhandensein von ASCA deutet auf einen schweren MC-Krankheitsverlauf hin und erhöht bei CU-Patienten das Risiko, sich einer Langzeittherapie mit Immunsuppressiva unterziehen zu müssen.
- Zum Ausschluss anderer autoimmuner Gastrointestinalerkrankungen wie Zöliakie und Autoimmungastritis bestimmt man differenzialdiagnostisch aussagekräftige Antikörper gegen tTG, desamidierte Gliadinfragmente, IF und PCA.



## Bestellung

Testsystem	Antigen	Substrat	Bestell-Nr.
Calprotectin-ELISA	Calprotectin	Antikörperbeschichtete Mikrotitergefäße	EQ 6831-9601 W
Stuhldosierungsröhrchen (SDR), vorgefüllt mit Extraktionspuffer, 45 Stück	–	–	ZE 6010-4501-2
Stuhldosierungsröhrchen (SDR), nicht vorgefüllt mit Extraktionspuffer, 100 Stück	–	–	ZE 6010-0100-3
Testsystem	Antikörper gegen	Substrat/Antigen	Bestell-Nr.
CIBD-Mosaik	Intestinale Becherzellen	Becherzellen (Kultur)	FA 1391-1005-3 FA 1391-1005-7
	Pankreas-Antigene rPAG1 (CUZD1)/rPAG2 (GP2)	Transfizierte Zellen	
	pANCA	Granulozyten (EOH)	
	<i>S. cerevisiae</i>	Pilzausstrich	
Anti-Saccharomyces-cerevisiae-IIFT (IgA, IgG)	<i>S. cerevisiae</i>	Pilzausstrich	FV 2841-1010 A/G
Anti-Saccharomyces-cerevisiae-ELISA (IgA, IgG)	<i>S. cerevisiae</i>	Gereinigtes Mannan aus der Zellwand von <i>S. cerevisiae</i>	EV 2841-9601 A/G
Testsystem	Antikörper gegen	Bestell-Nr.	
EUROLINE Autoimmune Gastrointestinal-erkrankungen (IgA)	tTG, GAF-3X, Mannan aus <i>S. cerevisiae</i>	DL 1360-1601 A	
EUROLINE Autoimmune Gastrointestinal-erkrankungen (IgG)	tTG, GAF-3X, PCA, IF, Mannan aus <i>S. cerevisiae</i>	DL 1360-1601 G	

## Referenzen

<sup>1</sup>Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV e.V.); www.dccv.de. <sup>2</sup>Kucharzik T, et al. **Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa.** Z Gastroenterol. 58:241-326 (2020). <sup>3</sup>Sturm A, et al. **Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Z Gastroenterol. 60:332-418 (2022). <sup>4</sup>Conrad K, et al. **Diagnosis and classification of ulcerative colitis.** Autoimmun Rev. 13:436-466 (2014). <sup>5</sup>Laass M, et al. **Diagnosis and classification of Crohn's disease.** Autoimmun Rev. 13:467-471 (2014). <sup>6</sup>Pimentel M, et al. **Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis.** Am J Gastroenterol 95:3458-3462 (2000). <sup>7</sup>Cosnes J, et al. **Epidemiology and natural history of inflammatory bowel disease.** Gastroenterology 140:1785-1794 (2011). <sup>8</sup>Bernstein C, et al. **World gastroenterology organisation global guidelines inflammatory bowel disease: Update August 2015.** J Clin Gastroenterol 50:803-818 (2016). <sup>9</sup>Matsuoka K, et al. **Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease.** J Gastroenterol 53:305-353 (2018). <sup>10</sup>Lichtenstein GR, et al. **ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults.** Am J Gastroenterol 113:481-517 (2018). <sup>11</sup>Maaser C, et al. **ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications.** J Crohns Colitis 13(2):144-164 (2019). <sup>12</sup>Lamb CA, et al. **British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults.** Gut 68: s1-s106 (2019). <sup>13</sup>Kovacs G, et al. **Significance of serological markers in the disease course of ulcerative colitis in a prospective clinical cohort of patients.** PLoS ONE 13:e0194166 (2018). <sup>14</sup>Homsak E, et al. **Autoantibodies pANCA, GAB and PAB in inflammatory bowel disease: prevalence, characteristics and diagnostic value.** Wien Klin Wochenschr 122:19-25 (2010). <sup>15</sup>Stöcker W, et al. **Autoantibodies to granulocytes in chronic inflammatory bowel disease are not correlated with antibodies to intestinal goblet cells in ulcerative colitis and to pancreatic juice in Crohn's disease.** Immunobiology 186:96 (1992). <sup>16</sup>Stöcker W, et al. **Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease.** Scand J Gastroenterol 139:41-52 (1987). <sup>17</sup>Komorowski L, et al. **Autoantibodies against exocrine pancreas in Crohn's disease are directed against two antigens: The glycoproteins CUZD1 and GP2.** Journal of Crohn's and Colitis 7:780-790 (2013). <sup>18</sup>Teegen B, et al. **Prevalence of antibodies against *Saccharomyces cerevisiae* in the diagnosis of chronic-inflammatory bowel disease.** J Lab Med 24:494 (2000). <sup>19</sup>Kovacs M, et al. **Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric patients with inflammatory bowel disease.** JPGN 55:429-435 (2012). <sup>20</sup>Michaels MA, et al. **Pancreatic autoantibodies against CUZD1 and GP2 are associated with distinct clinical phenotypes of Crohn's disease.** Inflamm Bowel Dis 21:2864-2872 (2015). <sup>21</sup>Kim BC, et al. **Clinical significance of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody (ASCA) in Korean patients with Crohn's disease and its relationship to the disease clinical course.** Dig Liver Dis 39:610-616 (2007).