CoeliacForum
JOURNAL FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS ABOUT COELIAC DISEASE

DIAGNOSE DER ZÖLIAKIE: ES KANN NOCH MEHR GETAN WERDEN

Die Zöliakie, oder Glutenunverträglichkeit, ist eine der in der westlichen Welt (und nicht nur dort) meist verbreiteten Krankheiten; etwa 1 % der allgemeinen Bevölkerung ist betroffen, sowohl Kinder als auch Erwachsene. Die diagnostizierten Fälle liegen jedoch eindeutig unter 1 %, denn viele Fälle werden nicht entsprechend erkannt, da der klinische Verlauf der Krankheit wenig charakteristisch oder sogar asymptomatisch ist.

Diese Situation wurde in den letzten 20 Jahren mit dem Begriff Zöliakie-Eisberg beschrieben: Ein Teil der Zöliakiefälle (der „sichtbare" Teil des Eisbergs) wird korrekt diagnostiziert und mit einer glutenfreien Ernährung behandelt, der Großteil jedoch (der „unsichtbare" Teil des Eisbergs) wird nicht diagnostiziert und ist somit der Gefahr von Komplikationen ausgesetzt.[1] In Anbetracht dieser Situation haben sich die Experten gefragt, welche Strategie besser dazu geeignet ist, eine höhere Trefferquote bei der Zöliakiediagnose zu erzielen: Massenscreening oder einfach die Identifizierung der verdächtigen Fälle (Case-Finding)? In diesem Beitrag werden die Vor- und Nachteile dieser Optionen und die möglichen Lösungen dieses bedeutenden Problems der öffentlichen Gesundheit bewertet.

PRÄVALENZ IN DEUTSCHLAND

Wie bereits gesagt, ist durchschnittlich bis zu 1 % der gesamten Bevölkerung von Zöliakie betroffen. Dies trifft nicht nur für die Länder mit einer Bevölkerung vorwiegend europäischen Ursprungs zu (Europa, Nordamerika und teilweise Südamerika, Australien und Neuseeland), sondern auch für Gebiete wie Nordafrika, den Mittleren Osten und Teile des indischen Kontinents.[2] In den Ländern mit einem

CARLO CATASSI
Universita' Politecnica delle Marche und Center For Celiac Research, University of Maryland School of Medicine

UPDATE RESEARCH

HÄUFIGKEIT UND PRÄVALENZ VON DIAGNOSTIZIERTER ZÖLIAKIE IN FINNLAND

Um die Nachweisrate von Zöliakie zu erhöhen, wird in Finnland medizinisches Personal geschult und werden serologische Screenings bei Risikogruppen gefördert. Ziel der Studie war zu untersuchen, ob diese Vorgehensweise wirkungsvoll ist. Die Studie basierte auf einer Datenbank neudiagnostizierter Zöliakiepatienten mit einem Mindestalter von 16 Jahren, an die die Sozialversicherung seit 2002 monatliche Ausgleichszahlungen für den Mehraufwand für die glutenfreie Diät gezahlt hat. Die Häufigkeits- und Prävalenzzahlen wurden bis Ende 2006 berechnet. Die Gesamtbevölkerung über 16 Jahre betrug 4,31 Millionen. 2004-2006 wurden 5.020 Personen (64 % w) in der Datenbank identifiziert, die einen neuen Zuschuss erhielten. Die durchschnittliche jährliche Häufigkeit einer bestätigten Zöliakie betrug somit 39 pro 100.000. Insgesamt erhielten 23.553 Menschen einen Zuschuss. Dies ergibt eine landesweite Prävalenz der Zöliakie bei Erwachsenen von 0,55 % (0,70 % w, 0,38 % m). Nach unserem Kenntnisstand sind diese Zahlen die höchsten bislang gemeldeten. Die zunehmende Aufmerksamkeit für Zöliakie und das aktive Case-Finding haben diese effiziente Diagnostik ermöglicht.

L J Virta, K Kaukinen, and P Collin: Incidence and prevalence of diagnosed coeliac disease in Finland: results of effective case finding in adults. Scand J Gastroenterol, January 1, 2009; 44(8): 933-8.

höheren sozialwirtschaftlichen Niveau scheint die allgemeine Prävalenz der Zöliakie in den letzten Jahrzehnten aus bisher ungeklärten Gründen anzusteigen. In Deutschland werden, auf eine Bevölkerung von rund 82 Millionen Menschen, etwa 400.000 Zöliakiebetroffene geschätzt. Tatsächlich gibt es jedoch circa 55.000 gegenwärtig diagnostizierte Fälle, wodurch ersichtlich wird, dass der unsichtbare Teil des Eisbergs von erheblichem Ausmaß ist. Eine ähnliche Situation findet sich in anderen europäischen Ländern, wobei es zwar regionale Unterschiede aufgrund einer unterschiedlichen Prävalenz der Zöliakie in der Bevölkerung gibt, vor allem aber aufgrund der unterschiedlichen Kenntnisse dieser Krankheit bei Ärzten.

KOMPLIKATIONEN FEHLENDER DIAGNOSEN

Die Steigerung der Diagnoserate von Zöliakie ist zweifelsfrei ein wünschenswertes Ziel für die öffentliche Gesundheit. Tatsache ist, dass eine nicht diagnostizierte Zöliakie das Risiko irreversibler Komplikationen wie Infertilität, Osteoporose, neurologische Probleme und Krebs (insbesondere Darmlymphom) in sich birgt. In gesellschaftlicher Hinsicht bedeutet dies eine Zunahme der direkten und indirekten Kosten aufgrund nicht gestellter Diagnosen, die erheblich höher sind als die Kosten einer diätetischen Behandlung. Wie bereits erwähnt, kann das Ziel der Steigerung der Diagnoserate für Zöliakie durch (a) Massenscreening und (b) Case-Finding erreicht werden.

MASSENSCREENING ALS LÖSUNG?

Aus verschiedenen Gesichtspunkten scheint die Zöliakie die für ein Massenscreening notwendigen Erfordernisse zu erfüllen: (a) die Zöliakie ist eine in gesellschaftlicher Hinsicht relevante Krankheit, vor allem hinsichtlich der erhöhten Häufigkeit ihres Auftretens; (b) sie entgeht leicht der Diagnose; (c) wenn sie nicht erkannt wird, kann sie zu schweren und irreversiblen Komplikationen führen; (d) es sind einfache und zuverlässige diagnostische Tests verfügbar (insbesondere Untersuchungen auf Anti-Transglutaminase- und Anti-Endomysium der Klasse A-Antikörper im Blutserum); und es existiert eine erfolgreiche Behandlung: die glutenfreie Ernährung.[3] Der Hauptnachteil des Massenscreenings besteht in der Schwierigkeit, Fälle silenter Zöliakie klinisch zu behandeln. Zöliakiebetroffenen mit geringer Symptomatik kann es schwer fallen, den für die Behandlung notwendigen psychosozialen Einsatz zu erbringen und es besteht die Gefahr, dass die glutenfreie Ernährung nur unzureichend eingehalten wird. Ein weiterer umstrittener Aspekt bezieht sich auf das Alter, in dem das etwaige Screening durchgeführt werden sollte, da diese Krankheit bekanntlich in jedem Alter auftreten kann, sogar bei Senioren.

CASE-FINDING ALS LÖSUNG?

Die Strategie des Case-Findings besteht darin, Patienten auf Zöliakie zu untersuchen, die den Arzt mit Symptomen aufsuchen, die mit Zöliakie in Verbindung gebracht werden. Es würde daher dem Hausarzt die Aufgabe zufallen, all jenen Patienten ein Zöliakiescreening anzuraten (z.B. durch Untersuchung auf Anti-tTG), die ihn wegen Magen-Darmstörungen, Anämie oder anderen möglichen Zöliakiesymptomen oder Risikofaktoren (siehe Tabelle) aufsuchen, oder bei denen es Zöliakiefälle in der Familie gibt.[4]

Diese Vorgehensweise hat den Vorteil, dass sie ethisch vertretbar ist und geringere Kosten aufweist als das Screening. Der Hauptnachteil ist die beschränkte diagnostische Effizienz, insbesondere bezüglich der Sensitivität, da nachgewiesen ist, dass beim Case-Finding eine große Anzahl von Fällen nicht diagnostiziert wird, z.B. wenn die Symptomatik so geringfügig ist, dass der Arzt erst gar nicht aufgesucht wird.

Indikationen zur Case-Finding-Strategie

- Zöliakie in der Familiengeschichte
- Chronische Darmstörungen
- Anämie
- Osteoporose
- Autoimmunerkrankungen
- Leberfunktionsstörungen
- Epilepsie oder andere neurologische Störungen
- Chronische Müdigkeit
- Infertilität
- Down-, Turner- und Williams-Beuren-Syndrom
- IgA-Mangel

VOR- UND NACHTEILE DER STRATEGIEN

Die Diskussion zwischen den Screening- und Case-Finding-Verfechtern scheint sich in absehbarer Zeit nicht zu erschöpfen. Zukünftig könnten sich die Positionen aufgrund eventueller diagnostischer Fortschritte ändern, von denen sich einige bereits abzeichnen. Zum Beispiel könnte ein „gezieltes" Screening bei Personen mit genetischer Prädisposition für Zöliakie eine annehmbare und effiziente Lösung darstellen. Derzeit können nur die prädisponierenden, an das HLA-System (DQ2 und DQ8) gebundenen Genotypen ermittelt werden, wobei die Aussagekraft dieser Faktoren recht beschränkt bleibt. Die Ermittlung von weiteren genetischen, prädisponierenden Markern könnte die Aussagekraft des Screenings erhöhen; dafür müsste eine ausgewählte Gruppe von Patienten periodisch auf Zöliakiemarker im Blutserum untersucht werden. Zurzeit bleibt jedoch die Politik des Case-Findings die vernünftigere Methode, wobei es auch hier Verbesserungsmöglichkeiten gibt.

Kürzlich in Italien[5] durchgeführte Nachforschungen haben ergeben, dass das Bewusstsein für die klinische Variabilität der Zöliakie bei Kinderärzten recht verbreitet ist, während es bei Allgemeinmedizinern und Fachärzten für Erwachsene nur beschränkt vorhanden ist. Die kontinuierliche Fortbildung der Ärzte und die Aufklärung der Öffentlichkeit sind deshalb die Hauptinstrumente für die genauere Erforschung der „Tiefen" des Zöliakie-Eisbergs.

BIBLIOGRAPHIE

1 **Fasano A**, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology. 2001; 120: 636-51.

2 **Catassi C**, Cobellis G. Celiac disease epidemiology is alive and kicking, especially in the developing world. Dig Liver Dis 2007; 39: 908-10.

3 **Fasano A**. Should we screen for coeliac disease? Yes. BMJ 2009; 339: 3592.

4 **Catassi C**, Fasano A. Celiac disease. Curr Opin Gastroenterol 2008; 24: 687-91.

5 **Valletta E**, Celiachia Notizie 2009;

DR. MED. MICHAEL SCHUMANN
Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie,
Campus Benjamin Franklin Charité – Universitätsmedizin Berlin

SICHERHEIT DURCH DIE RICHTIGEN DIAGNOSESCHRITTE

Den Diagnoseprozess haben wir hier für Sie zusammengefasst und erläutern die einzelnen Schritte zu einer eindeutigen Zöliakiediagnose.

Bei einem Patienten mit Verdacht auf Zöliakie führt in der Regel der Hausarzt die Antikörpertests durch und bestimmt die Transglutaminase (TG)-IgA und quantitative IgA.

Ergänzend sollte eine Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt werden, um mit diesen Parametern im folgenden Prozess die Diagnose stellen zu können. Diese ließe sich auch im Anschluss an die Tg-IgA-Bestimmung durchführen, da Letztere ausreichende Sensitivitätswerte aufweist. Da aber ein großer Teil der Differentialdiagnosen zur Zöliakie ebenfalls durch die Duodenalbiopsien abgeklärt werden kann, ist dies nicht gängige Praxis. Des Weiteren ist eine duodenale Histologie vor Therapiebeginn vor dem Hintergrund einer möglichen lebenslang einzuhaltenden glutenfreien Diät und möglicher Zöliakiekomplikationen von großer Bedeutung.

Je nach Ergebnis der beiden Untersuchungen stellt sich die Diagnose folgendermaßen dar:

a | Tg-IgA positiv und die Ergebnisse der Histologie positiv: Zöliakie hochwahrscheinlich. Die eigentliche Diagnosestellung erfolgt jedoch formal erst nach klinischer Besserung auf eine glutenfreie Kost (ESPGHAN-Kriterien von 1990).

b | Tg-IgA negativ und die Ergebnisse der Histologie negativ: Eine Zöliakie ist unwahrscheinlich. Bei positiver Familienanamnese oder klinisch weiterhin bestehendem Verdacht (chronische Diarrhoe, Malabsorptionssymptome) kann mit dem Verdacht auf eine latente Verlaufsform der Zöliakie eine HLA-DQ2/8-Bestimmung durchgeführt werden. Ist diese negativ, ist eine Zöliakie extrem unwahrscheinlich. Ein positiver HLA-DQ2/8-Befund ist in dieser Situation allerdings nur ein schwacher Hinweis, da ca. 10–15% der Population HLA- DQ2/8-positiv sind. Hier sollte nach Ausschluss der Differentialdiagnosen der Zöliakie zu einem späteren Zeitpunkt die Gastroskopie unter Glutenbelastung wiederholt werden.

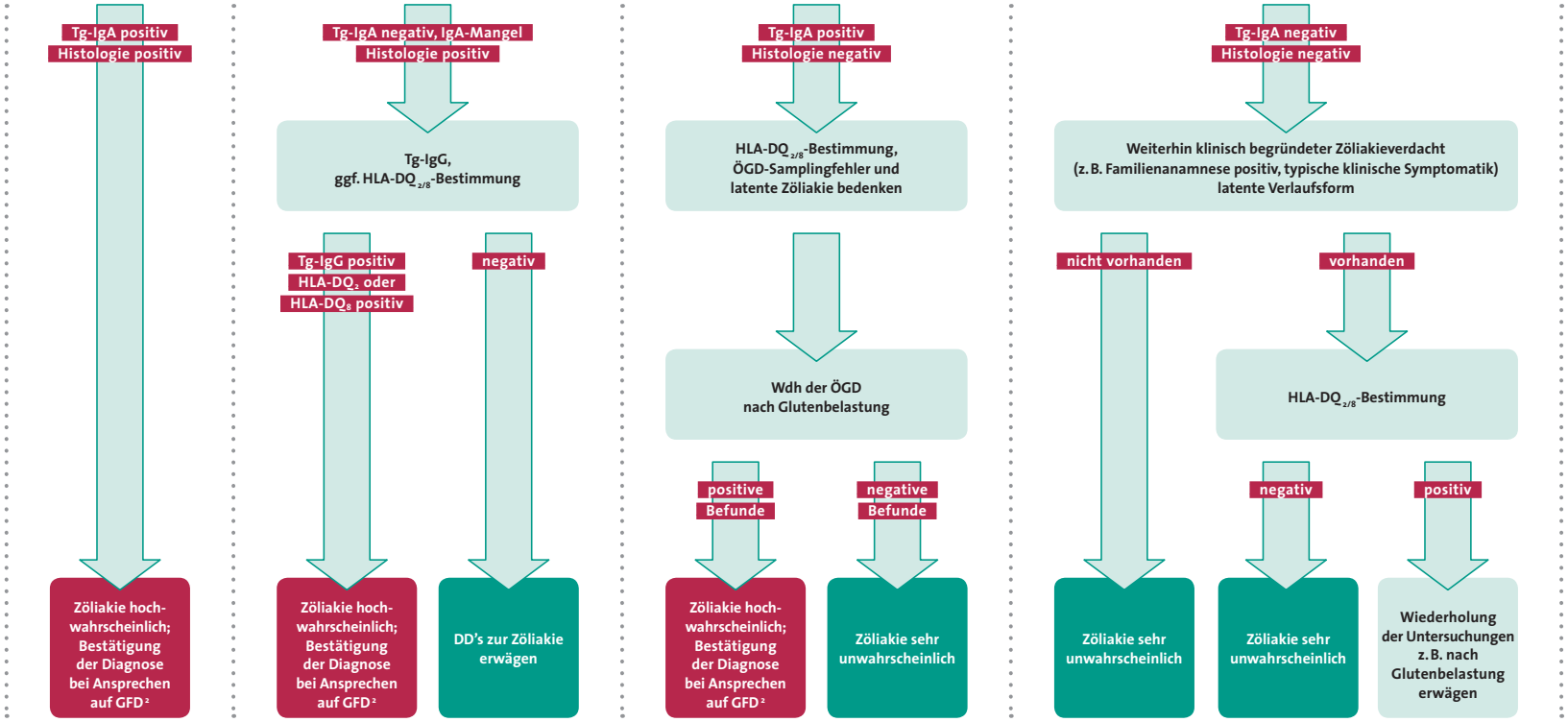
c | Tg-IgA positiv und die Ergebnisse der Histologie negativ: Es empfiehlt sich, eine HLA-DQ2/8-Bestimmung durchzuführen, einen Samplingfehler der Dünndarmbiopsie und eine latente Zöliakie zu bedenken. Entsprechend sollte nach Glutenbelastung die Wiederholung der Gastroskopie erwogen werden. Fällt diese negativ aus, ist eine Zöliakie sehr unwahrscheinlich. Bei einem positiven Befund, ist eine Zöliakie hingegen hochwahrscheinlich

d | Tg-IgA negativ, IgA-Mangel und die Ergebnisse der Histologie positiv: zusätzlich eine Tg-IgG und eine HLA-DQ2/8-Bestimmung durchführen. Fallen diese Ergebnisse negativ aus, sollten Differentialdiagnosen zur Zöliakie erwogen werden. Bei einem positiven Tg-IgG, HLA-DQ2 oder HLA-DQ8 ist eine Zöliakie hochwahrscheinlich.

Bei einer positiven Zöliakiediagnose muss mit einer glutenfreien Diät begonnen werden.

ZÖLIAKIE: DER WEG ZUR DIAGNOSE

Serum: Bestimmung der Transglutaminase (Tg)-IgA und quantitative IgA und
Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit mind. 4 Biopsien Pars desc. duodeni (oder 3 x Pars desc. duodeni + 1 x Bulbus duodeni)[1]



1) Die ÖGD ließe sich auch im Anschluss an die Tg-IgA-Bestimmung durchführen, da letztere ausreichende Sensitivitätswerte aufweist. Da aber ein großer Teil der Differentialdiagnosen (DD) zur Zöliakie ebenfalls durch eine ÖGD mit Duodenalbiopsien abgeklärt werden kann, ist dies nicht gängige Praxis.
2) Glutenfreie Diät

GIUSEPPE CAULA
Gastroenterologe im Krankenhaus Valdese in Turin, Italien,
Berater der italienischen Zöliakievereinigung AIC
(Piemonte und Valle d'Aosta)

DIAGNOSEMETHODEN IM ÜBERBLICK

Die Zöliakie oder Glutenunverträglichkeit (GU) ist eine häufig auftretende und insofern heimtückische Krankheit, als sie (mit Ausnahme der typischen Verlaufsform) oft einer Diagnose entgeht, und mitunter schwere und mit hohen Gesundheitskosten verbundene Komplikationen zur Folge hat. Andererseits handelt es sich um eine heilbare Krankheit, die mit einfachen und zuverlässigen Tests diagnostiziert werden kann.

Die Diagnose kann durch Blutuntersuchungen gestellt und durch eine Darmbiopsie bestätigt werden. Besteht ein Verdacht auf Zöliakie, wird das Blut auf die Antikörper Anti-Transglutaminase (Anti-tTG AK), Antigliadin (AGA) und Anti-Endomysium (EMA) untersucht; jüngeren Datums und noch nicht so stark verbreitet ist die Suche nach Antikörpern gegen deamidierte Gliadinpeptide (DPG-AGA).

AGA sind gegen das Alpha-Gliadin im Weizengluten gerichtete Antikörper. Im Blutserum von Zöliakiebetroffenen treten AGA-AK vom Typ IgA und IgG auf. Die Bestimmung der IgA dient zur Diagnose der Krankheit in der aktiven Phase sowie zur Überwachung der Ernährungsgewohnheiten nach der Einführung der glutenfreien Diät. Sie weisen eine 66–90%ige Sensitivität und eine 80–100%ige Spezifizität auf. Die IgG sind Marker mit einer höheren Sensitivität bei niedrigerer Spezifizität. Ihre Bestimmung dient jedoch zur Ermittlung der IgA-Mangelfälle, da bei bestehender Zöliakie dieser Mangel anscheinend zehnmal höher ist als bei der übrigen Bevölkerung. Sie weisen eine 86–94%ige Sensitivität und eine 70–87%ige Spezifizität auf.

EMA: Sensitivität und Spezifizität liegen annährend bei 100 %; die Sensitivität erreicht nicht 100 %, da bei angeborenem IgA-Mangel oder niedrigen IgA-Werten (in diesem Fall sollten die IgG bestimmt werden) sich falsch negative Befunde ergeben können. Die Ermittlung der EMA ist jedoch hinsichtlich des Zeitaufwands und der notwendigen Erfahrung des Untersuchers anspruchsvoller.

Anti-tTG-AK: weisen ebenfalls eine annähernd 100%ige Sensitivität und Spezifizität auf, sind aber weniger „untersucherabhängig" als die EMA.

Antikörper gegen deamidierte Gliadinpeptide (IgA und IgG); sind bei sehr jungen Zöliakiebetroffenen noch früher bestimmbar als die Transglutaminase und das herkömmliche Gliadin. Besonders wenn sie der IgG-Klasse angehören, weisen sie anscheinend eine der Anti-tTG IgA ähnliche Sensitivität und Spezifizität auf.

Zur Diagnose der Zöliakie bleibt jedoch die **Dünndarmbiopsie** grundlegend, da nur durch diese die histologischen Anomalien festgestellt werden können, die die Basis für die Bestimmung der Krankheit darstellen. Ebenso wird die Unersetzbarkeit der Biopsie dadurch bestätigt, dass, auch wenn optimale nichtinvasive Tests vorliegen, kein Test eine 100%ige Sensitivität und Spezifizität aufweist.

Die Darmbiopsie wird im Laufe einer Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt. Es ist sehr wichtig, mehrfache Darmbiopsien vorzunehmen, da bei der Zöliakie der Schweregrad der histologischen Läsion nicht gleichmäßig ist.

Zurzeit ist die meistverwendete histologische Klassifizierung zur Definition einer Schädigung der Darmschleimhaut die Marsh-Oberhuber-Klassifizierung, die in folgende Stadien eingeteilt ist:

Typ 1:
Zunahme der intraepithelialen Lymphozyten (Erhöhung 30/100 Zellen)

Typ 2:
Kryptenhyperplasie

Typ 3a:
leichte Zottenatrophie

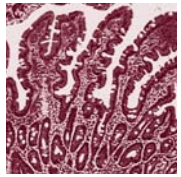
Typ 3b:
subtotale Zottenatrophie

Typ 3c:
totale Zottenatrophie

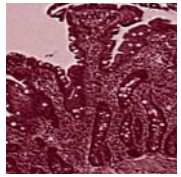
Noch ein Hinweis zum **genetischen Test** auf GU-Prädisposition: Die Zöliakie ist mit bestimmten HLA-Antigenen verbunden; das sind Proteinmoleküle, die sich auf der Oberfläche des Großteils der Organismuszellen und somit auch der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) befinden, wo sie leichter ermittelt werden können. Die Bezeichnung HLA steht für Human Leucocyte Antigenes (humane leukozytäre Antigene). 90 % der Zöliakiebetroffenen sind HLA-DQ2-Antigen-Träger, während bei dessen Fehlen das Antigen HLA-DQ8 vorhanden ist. Dieser Test ist als Test zweiter Wahl zur Bewertung der Übereinstimmung mit einer nicht eindeutigen Zöliakiediagnose zu betrachten.

Neuerdings ist in Apotheken ein sogenannter **Schnelltest** zur Zöliakiediagnose erhältlich, für den nur ein aus der Fingerspitze entnommener Bluttropfen notwendig ist. Dieser wird auf Anti-Transglutaminase-Antikörper des Typs IgA untersucht. Allerdings sollte dieser Test nur unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden und keinesfalls alleine zu Hause. Denn nur geschulte Personen können den Test richtig anwenden, andernfalls kommt es leicht zu falschen Ergebnissen. Sollte der Test positiv ausfallen, wird der Arzt den herkömmlichen Diagnoseweg einleiten, d.h. Blutuntersuchungen auf weitere Antikörpertypen zur Bestätigung der Testbefunde und abschließend evtl. eine Dünndarmbiopsie.

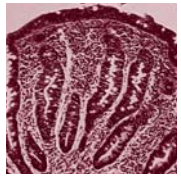
Sollte der Test negativ ausfallen, kann eine Glutenunverträglichkeit nicht vollständig ausgeschlossen werden, da es eine, wenn auch geringe Anzahl von Zöliakiefällen gibt, bei denen der Test auf Anti-Transglutaminase-Antikörper negativ ausfällt. Daher ist es ratsam, bei Auftreten der typischen auf Zöliakie hinweisenden Symptome den herkömmlichen Diagnoseweg zu durchlaufen.



Dünndarmschleimhaut mit Darmzotten



Dünndarmschleimhaut mit teilweise zurückgebildeten Darmzotten



Dünndarmschleimhaut mit vollständig zurückgebildeten Darmzotten

NEWS

VORSCHAU
Die nächste Ausgabe erscheint im Juni 2010 mit dem Thema: Nährwertprofile und ausgewogene Ernährung bei Zöliakie

WISSENSCHAFTLICHES KOMITEE ZU ZÖLIAKIE GEGRÜNDET

Um den Austausch mit der Wissenschaft zu fördern und die Awareness für Zöliakie zu steigern, hat Dr. Schär ein international besetztes wissenschaftliches Komitee einberufen, dem u.a. Prof. Dr. Carlo Catassi und Dr. med. Michael Schumann angehören. Die Details finden Sie unter www.coeliaccentre.org.

ZÖLIAKIE – DAS CHAMÄLEON IN DER MEDIZIN

So lautet das Motto eines Satellitensymposiums im Rahmen der Dreiländertagung in Leipzig am 18. Juni, zu dem wir Sie herzlich einladen. Insbesondere die weniger bekannten Seiten der Zöliakie werden in den Vorträgen unter die Lupe genommen – von der Diagnostik bis zur praktischen Ernährungstherapie. Das ausführliche Programm finden Sie unter www.coeliaccentre.org. Die Teilnahme am Satellitensymposium ist für Tagungsbesucher kostenfrei. Um Anmeldung per E-Mail an professional@schaer.com wird bis zum 31. Mai 2010 gebeten.

DR. SCHÄR VOR ORT

Wir sind in diesem Jahr wieder auf verschiedenen Fachkongressen präsent – wie immer eine gute Gelegenheit, mit Ihnen in Dialog zu treten und Ihnen unsere neuen Produkte zu präsentieren. Begleitend können Sie sich in einem Vortrag zum Thema Zöliakie eingehend informieren. Alle Termine finden Sie unter www.coeliaccentre.org.

ERNÄHRUNGSBERATUNG DIGITAL

„Die 3-Stufen-Beratung bei Zöliakie“ liegt nun auch als CD-ROM vor. Aktualisiert und ergänzt um weitere Kopiervorlagen, erleichtern die Unterlagen die Beratung von Zöliakiebetroffenen. Sowohl der Leitfaden durch das Beratungsgespräch als auch die Kopiervorlagen und didaktischen Hinweise für den Berater können als einzelne Dokumente aufgerufen und bei Bedarf ausgedruckt werden. Die CD-ROM kann gegen eine Schutzgebühr von 5 Euro (gegen Rechnung) bei Dr. Schär bestellt werden – unter www.coeliaccentre.org oder per E-Mail an professional@schaer.com.

Kommunikation und PR:
Dr. Schär Professionals, Winkelau 9, I-39014 Burgstall
professional@schaer.com, www.coeliaccentre.org

Texte: zweiblick, Dr. Schär Professionals
Übersetzung: eurocom translation services
Layout: zweiblick
Druck: Athesia