

Diagnostik und Therapie der Zöliakie

Detlef Schuppan, Klaus-Peter Zimmer



Teilnahme nur im Internet möglich: aerzteblatt.de/cme

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die Zöliakie ist eine entzündliche Erkrankung des Dünndarms mit einer Prävalenz von etwa 0,5–1 %. Sie wird durch Verzehr von Gluten in genetisch disponierten Personen (HLA-DQ2/8) ausgelöst. Pathogenetisch beteiligtes Autoantigen der Zöliakie ist die Gewebetransglutaminase (TG2).

Methoden: Selektive Literaturrecherche unter Einschluss nationaler und internationaler Leitlinien.

Ergebnisse: Die Zöliakie kann sich in jedem Alter mit gastrointestinaler (beispielsweise Malabsorption) oder extraintestinaler Symptomatik (beispielsweise Dermatitis herpetiformis Duhring) oder in Assoziation mit anderen Erkrankungen (wie Typ-1-Diabetes) manifestieren. Ein Großteil der Erkrankungen verläuft oligosymptomatisch. Es gibt zahlreiche Differenzialdiagnosen, unter anderem Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Entzündungen des Darms, oder das Reizdarmsyndrom. Zur Diagnose sind der Nachweis der zöliakiespezifischen Autoantikörper gegen TG2 (Endomysium) mit einer Sensitivität und Spezifität > 90 %, charakteristische histologische Läsionen der Dünndarmschleimhaut und eine Remission unter glutenfreier Ernährung erforderlich.

Schlussfolgerung: Wegen ihrer Häufigkeit bei phänotypischer Heterogenität, einer effektiven Diagnostik, der leichten Behandlungsmöglichkeit und damit der Vermeidbarkeit akuter und langfristiger Komplikationen sollte die Zöliakie im klinischen Alltag aller Fachdisziplinen berücksichtigt werden. Die strikt glutenfreie Diät ist lebenslang einzuhalten.

► Zitierweise

Schuppan D, Zimmer KP: The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(49): 835–46. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0835

Erst vor etwa 10 000 Jahren wurde in Mesopotamien Getreide in die Ernährung des Menschen eingeführt und erreichte vor circa 7 000 Jahren Mitteleuropa. Aretaeus von Kappadokien berichtete erstmals im 2. Jahrhundert n. Chr. über eine (ernährungsabhängige) „bauchige“ Erkrankung. S. J. Gee (London, 1888) wird als Erstbeschreiber der Zöliakie angesehen. In den ersten Jahrzehnten des letzten Jahrhunderts war die hohe Letalität aufgrund der Zöliakie von bis zu 30 % gefürchtet (e1).

Erst der Pädiater K. W. Dicke (Den Haag/Utrecht) erkannte in den frühen 1930er-Jahren den Zusammenhang zwischen der Zufuhr von Weizen und der Erkrankung (e2). Er sah seine Vermutung bestätigt, als sich seine Patienten unter der Weizenverknappung im Verlauf der späten Jahre des 2. Weltkrieges erholten.

In den frühen 1950er Jahren identifizierten und charakterisierten Dicke, H.A. Weyers und J.H. van de Kamer Gluten, die Speicherproteine des Weizens, als Auslöser der Zöliakie (e2).

Das morphologische Korrelat der Zöliakie, die Zottenatrophie mit Kryptenhyperplasie, wurde von L.W. Paulley (Ipswich, 1954) und M. Shiner (London, 1956) detailliert untersucht, die Gliadin-Antikörper wurden von E. Berger (Basel, 1958) und der Endomysium-Antikörper von T.P. Chorzelski (Warschau, 1983) entdeckt. Ein weiterer Meilenstein war die Entdeckung des Autoantigens der Zöliakie, der Gewebetransglutaminase (TG2) (1).

Trotz der Möglichkeit einer differenzierten und rationalen Diagnostik ist die Zöliakie aufgrund ihres breiten klinischen Spektrums und bei fehlender Anwendung serologischer Screening-Methoden weit unterdiagnostiziert (2, 3).

Heute beträgt die diagnostische Latenz etwa vier Jahre (e3). Dies ist umso bedauerlicher, weil mit der glutenfreien Diät eine sehr effektive Therapiemöglichkeit mit präventivem Potenzial zur Verfügung steht.

Institut für Translationale Immunologie und Medizinische Klinik I, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Schuppan

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Justus-Liebig-Universität, Gießen: Prof. Dr. med. Zimmer

Definition

Die Zöliakie ist eine häufige entzündliche Dünndarmerkrankung, die durch glutenhaltige Nahrungsmittel ausgelöst wird.

Grundlage des Artikels sind evidenzbasierte Leitlinien, die in den letzten Jahren von der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, 2004), der American Gastroenterological Association (AGA, 2006), der North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NSPGHAN, 2005), dem National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2009) und der European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN, 2012) entwickelt wurden (3–7), und eine selektive Literaturrecherche. Die Suchstrategie beinhaltete alle Publikationen der letzten zehn Jahre, die in PubMed unter dem Begriff „celiac disease“ mit den Einschlusskriterien „diagnosis“, „therapy“, „epidemiology“, „pathogenesis“ und „guideline“ angezeigt wurden.

Lernziele

Lernziele für den Leser sind:

- neue Erkenntnisse zur Ätiopathogenese dieser Systemerkrankung zu gewinnen
- die heterogene Symptomatik dieser Systemerkrankung frühzeitig zu erkennen, eine fundierte Basisdiagnostik durchzuführen und die weiterführende Konfirmationsdiagnostik zu veranlassen
- Indikationen, Potenziale und Grenzen der glutenfreien Diät einschätzen zu können
- Komplikationsspektrum und Präventionsmöglichkeiten der Erkrankung zu kennen.

Definition

Die Zöliakie (Synonym: einheimische Sprue) ist eine häufige entzündliche (autoimmune) Dünndarmerkrankung mit systemischer Manifestationsmöglichkeit, die durch den Verzehr glutenhaltiger Nahrungsmittel (unter anderem Weizen, Gerste, Roggen, Dinkel) ausgelöst wird. Sie lässt sich bei HLA-DQ2/8-positiven Patienten durch Serum-Autoantikörper gegen Endomysium (EMA) oder Gewebetransglutaminase (TG2), eine charakteristische duodenale Histologie (entzündliches Infiltrat, Kryptenhyperplasie, Zottenatrophie) und eine Remission der klinischen und serologischen Befunde unter glutenfreier Ernährung belegen. Neben der klassischen Zöliakie mit schwerer Diarrhö und Malabsorption manifestiert sich die Zöliakie häufiger mit geringen oder atypischen Symptomen oder primär über die mit ihr assoziierten Autoimmunerkrankungen (5, 8).

Genetik

Nur Individuen mit dem Genotyp HLA-DQ2 oder -DQ8 können eine Zöliakie entwickeln.

Pathogenese

Die Zöliakie ist eine der am besten charakterisierten immunologischen Erkrankungen. Die betroffenen Patienten weisen Folgendes auf:

- HLA-DQ2 oder -DQ8 als genetische Prädisposition
- einen definierten Auslöser (Gluten)
- hochsensitive und spezifische Autoantikörper gegen das körpereigene Enzym Gewebetransglutaminase (TG2).

TG2 spielt als Autoantigen der Zöliakie eine zentrale Rolle in der Pathogenese, da es die immunogenen Glutenpeptide durch eine chemische Reaktion im Dünndarm (Deamidierung) in ihrer Immunogenität potenziert.

Gluten, die alkohollösliche Fraktion des Weizenproteins, wird in großen Mengen (10–20 g pro Tag) mit der normalen Nahrung aufgenommen. Einige Glutenpeptide werden durch die gastrointestinalen Enzyme (e4) nicht abgebaut und über die Dünndarm-Mukosa transepithelial aufgenommen (9). Sie werden dort auf den antigenpräsentierenden Zellen von Trägern des HLA-DQ2 oder HLA-DQ8 (etwa 90 % beziehungsweise 10 % der Zöliakiepatienten) präsentiert und stimulieren damit glutenspezifische T-Zellen (*Grafik 1*).

Das Enzym und Autoantigen TG2 wandelt dabei durch eine Deamidierung einen neutralen Glutaminrest in einen sauren Glutaminsäurerest um und verbessert damit die Bindung der Glutenpeptide an HLA-DQ2 oder -DQ8, was zur Potenzierung der entzündlichen T-Zellreaktion führt (8). Durch Zytotoxizität der in der Lamina propria (und intraepithelial) aktivierten T-Lymphozyten kommt es unter anderem zu einer Apoptose der Enterozyten, zum atrophischen Mukosa-Umbau und zur Malabsorption.

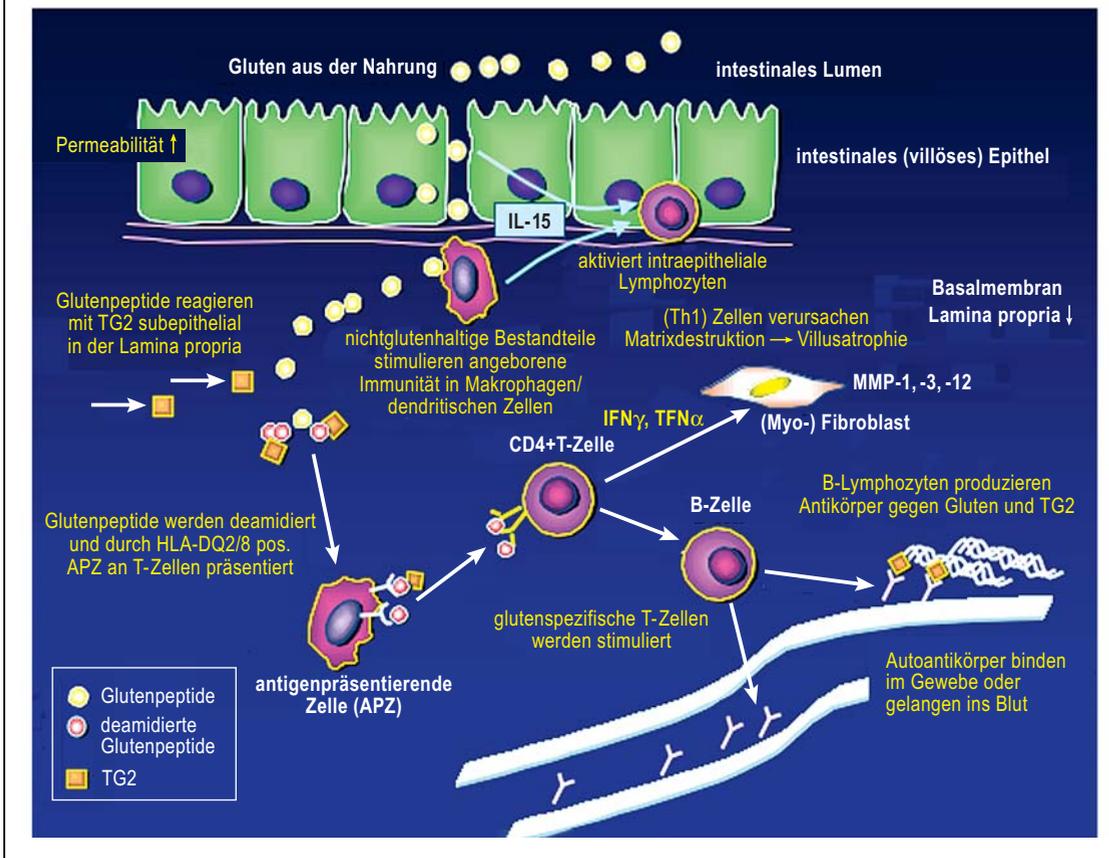
Kürzlich konnten Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI), Resistenzproteine aus Weizen, Roggen und Gerste, als Aktivatoren des angeborenen Immunsystems bei Patienten mit Zöliakie und Nicht-Zöliakie-bedingter Weizensensitivität identifiziert werden (10).

Da 30–40 % der gesamten Bevölkerung Träger von HLA-DQ2 oder -DQ8 sind und eine Vielzahl anderer kürzlich identifizierter genetischer Prädispositionen eine geringere Rolle spielen (insgesamt 3–4 % gegenüber circa 50 % für HL-DQ2/8), werden noch andere Faktoren, zum Beispiel eine frühe und massive Glutenexposition, Darminfektionen oder Medikamente als Auslöser einer Zöliakie verdächtig (8).

Autoantigen

Autoantigen der Zöliakie ist die Gewebetransglutaminase (TG2).

GRAFIK 1



Pathogenese der Zöliakie. Transepithelial aufgenommene Glutenpeptide werden durch die Gewebetransglutaminase (TG2) deamidiert und in der Lamina propria unter anderem durch dendritische Zellen präsentiert und aktivieren so glutenspezifische zytotoxische T-Zellen und T-Helfer-Zellen. Vom intestinalen Epithel und dendritischen Zellen gebildetes IL-15 stimuliert intraepitheliale Lymphozyten. Weitere Zytokine der Zöliakie-typischen Th1-Immunreaktion sind zum Beispiel IFN- γ , TNF- α , IL-8, IL-18 und IL-21 (modifiziert aus 8). Gelb unterlegt sind Prozesse, weiß Zellen beziehungsweise Proteine. MMP, Matrix-Metalloproteinase

Epidemiologie

Erst mit den hochsensitiven (96,1 beziehungsweise 93,1 %) und hochspezifischen (97,4 beziehungsweise 96,3 %) serologischen Tests (IgA-EMA und IgA-anti-TG2) und nachfolgender Bestätigung durch Endoskopie und Dünndarm-Histologie Antikörper-positiver Probanden konnte die wahre Prävalenz der Zöliakie abgeschätzt werden (7, e5). Sie beträgt um 0,5–1,0 % in der Bevölkerung Amerikas, Europas und Australiens, Nordafrikas, des mittleren Ostens, Indiens und wahrscheinlich auch Nord-

chinas (in Abhängigkeit der Prävalenz von HLA-DQ2 und -DQ8 (11). In einzelnen Populationen, unter anderem in Finnland, Mexiko oder bei den Saharawi-Kindern Nordafrikas liegt sie zwischen 2 und 5 % (11, 12). Die Zöliakie kann sich in jedem Alter manifestieren. Heute wird sie etwa zu gleichen Teilen bei Erwachsenen und Kindern diagnostiziert, bei Kindern inzwischen häufiger im Schulalter als im Kleinkindalter (11, e6–e7).

Gute epidemiologische Studien zur Zöliakie in Deutschland sind rar. Im Raum Dresden wurde 1995/96

Manifestationsalter

Die Zöliakie kann sich in jedem Alter manifestieren. Heute wird sie etwa zu gleichen Teilen bei Erwachsenen und Kindern diagnostiziert, bei Kindern inzwischen häufiger im Schulalter als im Kleinkindalter.

Epidemiologie

Gute epidemiologische Studien zur Zöliakie in Deutschland sind rar. Im Raum Dresden wurde 1995/96 für die bioptisch bestätigte Zöliakie eine Prävalenz von mindestens 0,2 % im Screening von 3 004 Schulkindern ermittelt.

KASTEN 1

Screening von Risikopatienten*

- **Asymptomatische/atypische Manifestationen**
 - erstgradige Verwandte 10–20 %
 - Down-Syndrom 5–12 %
 - Ullrich-Turner-Syndrom 2–5 %
 - Williams-Beuren-Syndrom 9 %
 - selektiver IgA-Mangel 2–8 %
 - Autoimmunthyreoiditis 3–7 %
 - Autoimmunhepatitis (Kinder) 12–13 %
 - Diabetes mellitus Typ 1 2–12 %
 - juvenile chronische Arthritis 1,5–2,5 %

- **oligosymptomatische Symptome**
 - Gedeihstörung
 - Gewichtsverlust
 - Kleinwuchs/Wachstumsretardierung
 - Pubertas tarda (Amenorrhö)
 - Eisenmangelanämie
 - Appetitverlust
 - dyspeptische Beschwerden (Erbrechen/Übelkeit)
 - chronisch rezidivierende Bauchschmerzen (Blähbauch)
 - chronische Obstipation
 - chronische Müdigkeit/verringerte Leistungsfähigkeit
 - rezidivierende Mundaphthen
 - chronische/intermittierende Diarrhö
 - Konzentrationsstörungen
 - depressive Verstimmung
 - chronische Kopfschmerzen
 - Transaminasenerhöhung
 - Zahnschmelzdefekte
 - Osteoporose/Osteopenie

Aufgrund der Häufigkeit der Zöliakie bei den oben genannten Erkrankungen (in Prozent) sollte ein Zöliakie-Screening (Untersuchung auf TG2-Antikörper oder HLA-DQ2/8) auch dann erfolgen, wenn diese Patienten keine klinischen Hinweise für eine Zöliakie bieten.

Bei oligosymptomatischen Patienten, das heißt Patienten, die nur einzelne Symptome der Zöliakie zeigen, sollte eine Zöliakie-Serologie durchgeführt werden, wenn die Symptomatik differenzialdiagnostisch nicht hinreichend erklärt ist.

*modifiziert nach (7, e15)

für die bioptisch bestätigte Zöliakie eine Prävalenz von mindestens 0,2 % im Screening von 3 004 Schulkindern ermittelt (13). In Studienkollektiven von 9 201 (KORA/MONICA) und 2 157 (EMIL) Erwachsenen wurden im Raum Augsburg und Ulm Prävalenzen von 0,3 und 0,4 % beschrieben (2, e8). Unveröffentlichte Daten des bundesweiten Gesundheitssurvey (KIGGS), mit Einschluss von 17 000 Kindern und Jugendlichen 2003–2006 weisen auf eine höhere Seroprävalenz hin (RKI, persönliche Mitteilung).

Das seltenere Auftreten der Zöliakie in Deutschland im Vergleich zu anderen europäischen Ländern ist bisher nicht erklärt, möglicherweise nutritiv bedingt (höhere Stillrate und -dauer, geringere frühkindliche Glutenzufuhr), oder steht im Zusammenhang mit einer niedrigeren beziehungsweise höheren Prävalenz von Infektionen und Autoimmunerkrankungen (Hygienetheorie) (14, 15).

Symptomatik

Nur noch selten manifestiert sich die Zöliakie des Erwachsenen, aber auch des Kindes mit den klassischen Symptomen der profusen Diarrhö und den Folgen der schweren intestinalen Malabsorption in Form einer Gedeihstörung beziehungsweise eines Gewichtsverlustes (e9) (eTabelle). Mehr als die Hälfte der diagnostizierten Fälle sind oligosymptomatische oder atypische Formen, die zum Beispiel mit einer Anämie, Osteoporose, Störungen des muskuloskelettalen und neuralen Systems, mit Endokrinopathien oder Hauterscheinungen einhergehen (e3, e12). Symptomfreie beziehungsweise -arme Formen mit oder ohne Zöliakie-typische Veränderungen der Dünndarmschleimhaut, auch latente oder potenzielle Zöliakie genannt (7, e13), werden serologisch vor allem im Rahmen von Screening-Untersuchungen gefunden (16). Die unbehandelte Zöliakie kann exazerbieren und ist nach langer Laufzeit mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Malignome, insbesondere dem insgesamt sehr seltenen intestinalen T-Zell-Lymphom, assoziiert (e14).

Von besonderer Bedeutung sind die extraintestinalen Manifestationen der Zöliakie, die gegenüber intestinalen Symptomen im Vordergrund stehen können und bei früher Diagnosestellung häufig auf eine glutenfreie Diät (GFD) reagieren. Hierzu gehören zum Beispiel Hepatopathien, die Dermatitis herpetiformis Duhring, IgA-Nephropathie, Temporallappen-Epilepsie, zerebelläre Ataxie, periphere Neuropathie, Lungenhäm siderose oder „unspezifische“ Symptome wie Gelenkbeschwerden, Erschöpfung, Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen (Depression) und Obstipation (Kasten 1).

Extraintestinale Organbeteiligung

Neben der charakteristischen gastrointestinalen Symptomatik zeigen Zöliakie-Patienten häufig auch eine extraintestinale Organbeteiligung beziehungsweise Autoimmunität.

Komplikationen

Wird eine glutenfreie Ernährung nicht eingehalten, können sich neben einer Malabsorption auch extraintestinale Komplikationen entwickeln.

Assoziierte Autoimmunität

In einer größeren italienischen Studie fanden sich bei 30 % der erwachsenen Zöliakiepatienten Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1, Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis und M. Basedow) oder Autoimmunhepatitis. Somit kann eine Zöliakie geradezu als Indikator für eine erweiterte Autoimmundiagnostik dienen (17). Grund ist die gemeinsame primäre genetische Prädisposition für Zöliakie und diese Autoimmunerkrankungen (HLA-DQ2 oder HLA-DQ8, welche mit HLA-DR3 und HLA-DR4 vergesellschaftet sind) (18).

Komplikationen/refraktäre Zöliakie

Das Komplikationsspektrum der klassischen Zöliakie ist sehr breit (*Kasten 2*). Wird eine glutenfreie Ernährung nicht eingehalten, können sich neben einer Malabsorption auch extraintestinale Komplikationen entwickeln.

In seltenen Fällen spricht bei älteren Patienten eine Zöliakie nicht auf Glutenkarenz an oder die Symptome und Mukosaläsionen treten trotz glutenfreier Diät erneut auf. Hier müssen neben fehlender Diätadhärenz oder unbeabsichtigter Glutenaufnahme differenzialdiagnostisch seltenere atrophische oder entzündliche Darmerkrankungen ausgeschlossen werden. In etwa einem Drittel dieser Fälle liegt eine refraktäre Zöliakie mit Ausbildung einer Zottenatrophie vor (19). Während der Typ 1 einen normalen Phänotyp intraepithelialer Lymphozyten zeigt, mit milden Immunsuppressiva (Steroide, Azathioprin) behandelbar ist und eine gute Prognose hat, bietet der Typ 2 das Bild einer beginnenden Vermehrung atypischer, monoklonaler intraepithelialer Lymphozyten und ist schwerer behandelbar. Rund die Hälfte dieser Patienten entwickeln innerhalb von drei bis fünf Jahren ein manifestes intestinales T-Zell-Lymphom, dessen Prognose mit einem Überleben von wenigen Monaten bis Jahren sehr schlecht ist (8, 20, 21).

Serologische Diagnostik

Bei jedem (auch geringem) Verdacht auf Zöliakie und bei Personen mit Zöliakierisiko werden serologische Antikörpertests eingesetzt (22). Wie für die Biopsie gilt hier, dass die Patienten zumindest noch wenige Tage bis Wochen zuvor eine glutenhaltige Kost zu sich genommen haben sollen, weil die Halbwertszeit der Serum-Antikörper zwischen 30 und 60 Tagen liegt. Während alle Tests einen exzellenten negativen prädiktiven Wert nahe 100 % aufweisen, dass heißt

Serologische Diagnostik

Die serologische Diagnostik wird vorzugsweise mit IgA-Antikörpern gegen TG2 (gegebenenfalls auch gegen Endomysium und deamidierte Gliadinpeptide) durchgeführt.

KASTEN 2

Komplikationsspektrum der klassischen Zöliakie

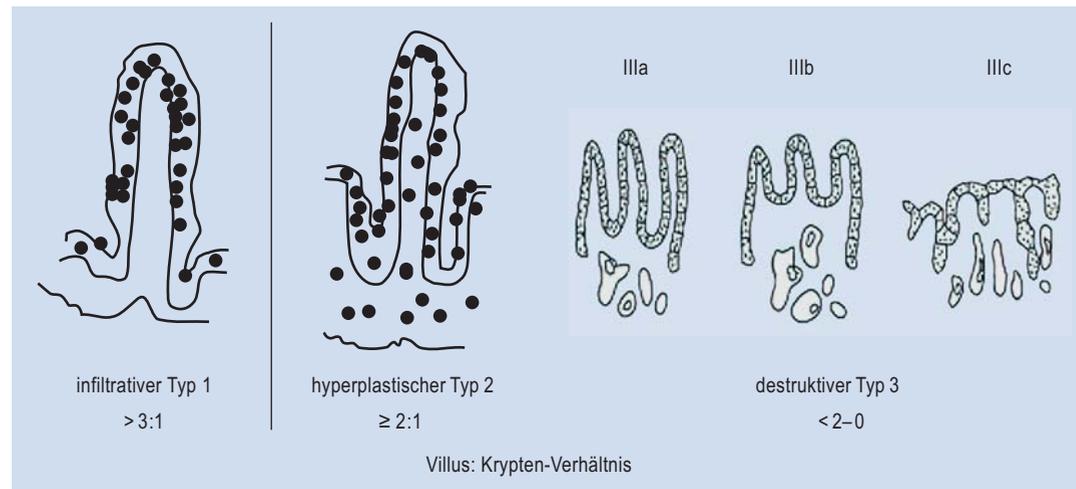
- akute globale/selektive Malabsorption (unter anderem Anämie)
- somatische und psychosoziale Retardierung
- Einschränkung der Lebensqualität
- Infertilität, Fehl-/Frühgeburt, hypotrophe Neugeborene (32)
- Osteoporose (37)
- extraintestinale Manifestationen, beispielsweise neurologisch (zerebelläre Ataxie, periphere Neuropathie), renal (IgA-Nephropathie), pulmonal (Lungenhämosiderose)
- Autoimmunität (Diabetes mellitus Typ 1, Autoimmun-Thyreoiditis) (17)
- Malignomentwicklung, insbesondere enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL) (38)
- erhöhte Mortalität (39, 40)

eine aktive Zöliakie (mit klassischer Histologie und unter normaler Glutenzufuhr) bei Normalwerten praktisch ausgeschlossen ist, haben Antikörper gegen natives Gliadin nur einen geringen positiv prädiktiven Wert von 18–31 % (bei einer angenommenen Prävalenz von 5 % bei Risikopatienten) (22). Dagegen liegt der positiv prädiktive Wert der endomysialen Autoantikörper (EMA) und der IgA-anti-TG2-Antikörper bei dieser Prävalenz im Mittel um 83 % beziehungsweise 72 % (22). Da der TG2-ELISA standardisiert in jedem klinischen Labor durchgeführt werden kann und TG2 das wesentliche Autoantigen der EMA ist, wird er als primärer serologischer Suchtest auf Zöliakie empfohlen. Da > 2 % der Zöliakiepatienten einen selektiven IgA-Mangel und damit auch bei aktiver Erkrankung negative IgA-Autoantikörpertests haben, sollte zu Beginn der IgA-Spiegel bestimmt werden. Bei erwiesenem IgA-Mangel empfiehlt sich die Untersuchung auf IgG-Antikörper gegen deamidierte Gliadinpeptide (IgG anti-DGP), die nach der oben erwähnten Deamidierung durch TG2 in der Dünndarm-Mukosa nur bei Zöliakie entstehen. Auch sie besitzen einen guten, aber geringeren positiv prädiktiven Wert (unter 70 %) für die Diagnose einer Zöliakie (22).

Antikörpernachweis im Stuhl und Speichel

Der Antikörpernachweis im Stuhl und Speichel sowie Antikörper gegen natives Gliadin sind ungeeignet.

GRAFIK 2



Mukosaläsionen der Zöliakie (Marsh-Oberhuber-Klassifikation): Die histologischen Veränderungen der Darmschleimhaut bestehen aus einer Vermehrung von Lymphozyten intraepithelial und in der Lamina propria, einer Hyperplasie der Krypten und einer Verminderung der Zottenhöhe. Für die Diagnosestellung ist mindestens eine Typ-2-Mukosaläsion erforderlich. Modifiziert nach (e16)

Zu beachten ist, dass gelegentlich bei genetisch prädisponierten Personen zöliakiespezifische Antikörper vorübergehend nachweisbar sind (23) und unter dem zweiten Lebensjahr die Sensitivität der IgA-Antikörper gegen Endomysium, TG2 und deamidierte Gliadinpeptide geringer ist (24, e16). Antikörperbestimmungen im Stuhl oder Speichel haben keinen Wert in der Diagnostik der Zöliakie. Von Antikörpertests gegen natürliches (nicht deamidiertes) Gliadin ist abzuraten (7). Schnelltests für TG2-Autoantikörper, ähnlich einem Schwangerschaftstest, die marketingmäßig geschickt platziert neben glutenfreien Nahrungsmitteln angeboten werden, erreichen nicht die Genauigkeit der Labortests und erzeugen ohne Bestätigung, Bewertung und Beratung durch den Facharzt mehr Verunsicherung als Klarheit, mit der Gefahr einer Über- oder Unterbehandlung.

Histologie

Die Zöliakie zeigt meist bereits während der Endoskopie makroskopische Auffälligkeiten im proximalen Dünndarm (Verminderung der Falten, Felderung und Atrophie der Schleimhaut). Eine histologische Beurteilung nach der Klassifikation von Marsh (e17) mit mindestens vier Biopsien aus den vier Quadranten des ab-

steigenden Duodenums und vorzugsweise ein bis zwei weiteren Proben aus dem Bulbus sichern die Diagnose. Vielfach sind die Schleimhautläsionen nur fleckförmig („patchy lesions“) ausgebildet. In der Mehrzahl findet sich die charakteristische Marsh-III-Läsion mit den Stadien III a–c (partielle bis totale Zottenatrophie) (25). Auch eine Kryptenhyperplasie mit ≥ 25 intraepithelialen Lymphozyten pro 100 Enterozyten bei fehlender Zottenatrophie (Marsh-II-Läsion) sichert bei positiven Autoantikörpern die Diagnose einer Zöliakie, während die Marsh-I-Läsion (alleinige Vermehrung der intraepithelialen Lymphozyten auf ≥ 25 pro 100 Epithelzellen) höchst unspezifisch ist (positiver Vorhersagewert um 15 %) (Grafik 2) (25, 26). Der Wert immunhistochemischer Methoden (IgA-TG2-Ablagerungen in der Mukosa) ist noch umstritten.

Wichtig ist, dass die duodenale Histologie zeitnah zur Zöliakie-Serologie (und Symptomatik) untersucht und keine glutenfreie Ernährung bereits vor Entnahme der Biopsien begonnen wird. Da eine normale Histologie der Mukosa eine Zöliakie ausschließt und eine Marsh-II-Läsion makroskopisch nicht zu erkennen ist, sollten vor dem Hintergrund der Häufigkeit der Erkrankung bei jeder Gastroduodenoskopie Biopsien entnommen werden.

Histologie

Die Dünndarmschleimhaut unbehandelter Zöliakie-Patienten zeigt primär eine Zottenatrophie (Marsh III), seltener auch eine isolierte Kryptenhyperplasie (Marsh II), jeweils mit Vermehrung der intraepithelialen Lymphozyten.

Zeitpunkt der Histologie

Wichtig ist, dass die duodenale Histologie zeitnah zur Zöliakie-Serologie (und Symptomatik) untersucht und keine glutenfreie Ernährung bereits vor Entnahme der Biopsien begonnen wird.

Die Proben müssen zur histologischen Aufarbeitung tangential eingebettet und differenziert nach Marsh beurteilt werden, was häufig noch nicht erfolgt. Bei klinischer und serologischer Normalisierung ist es nicht erforderlich, die Mukosa-Remission unter glutenfreier Diät mit einer erneuten Endoskopie zu belegen.

In komplizierten Fällen (zum Beispiel bei refraktärer Zöliakie) kann eine Kapselendoskopie wichtige Aufschlüsse über einen atypischen oder distalen Dünndarmbefall liefern.

Leitlinien-Empfehlungen der ESPGHAN

Die Europäische Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) hat 2012 eine dritte Version diagnostischer Leitlinien für die Zöliakie von Kindern und Jugendlichen erarbeitet (7, e18). Einige wichtige Punkte dieser Leitlinie sollen im Folgenden kurz dargestellt werden. Eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen für Erwachsene (und Kinder) ist derzeit in Bearbeitung.

Nicht-invasive Diagnostik

In die ESPGHAN-Leitlinie wurde als neuer diagnostischer (molekulargenetischer) Parameter aufgenommen (Cave: Gendiagnostikgesetz):

- HLA-DQ2 Heterodimer in cis-Konfiguration (HLA-DR3-DQA1*0501-DQB1*0201) oder in trans-Konfiguration (HLA-DR5-DQA1*0505-DQB1*0301 beziehungsweise und DR7-DQA1*0201-DQB1*0202) und
- HLA-DQ8 Heterodimer (HLA-DR4-DQA1*0301-DQB1*0302).

Dieser neue Diagnostikparameter schließt bei Negativität eine Zöliakie (weitestgehend) aus und bietet bei Positivität die Option an, auch ohne Biopsie die Zöliakie zu bestätigen, wenn alle folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:

- klassische (gastrointestinale) Manifestation
- 10-fach über dem Grenzwert erhöhte TG2-IgA-Titer
- Bestätigung der Seropositivität durch positiven Endomysium-Antikörper ($\geq 1:5$) in einem zertifizierten Labor
- Aufklärung der Eltern durch einen Kinder-Gastroenterologen über Vor- und Nachteile einer duodenalen Biopsie
- klinische und serologische Remission unter glutenfreier Diät.

Genetische Erkrankung

Einige genetische Erkrankungen (insbesondere Down- und Turner-Syndrom) sind mit der Zöliakie assoziiert.

Diese diagnostische Empfehlung basiert auf der Erkenntnis, dass hohe TG2-IgA-Titer eine Zottenatrophie voraussagen (27). Berücksichtigt man den hohen Anteil an silenten beziehungsweise oligosymptomatischen Formen, so wird diese Konstellation nur auf einen sehr kleinen Teil der Zöliakie-Patienten zutreffen.

Screening von Risikopatienten

Dies betrifft asymptomatische Risikopatienten mit genetischer oder autoimmuner Grunderkrankung und bei oligosymptomatischer Manifestation (Kasten 1). Bei HLA-DQ2/8-Positivität sollte alle zwei bis drei Jahre TG2-IgA bestimmt werden. Wenn bei einem Patienten eine Zöliakie nachgewiesen wurde, empfiehlt es sich, Verwandte 1. Grades nach genetischer Beratung in Bezug auf den HLA-DQ2/8 Genotyp oder TG2-Antikörper zu untersuchen.

Glutenbelastung

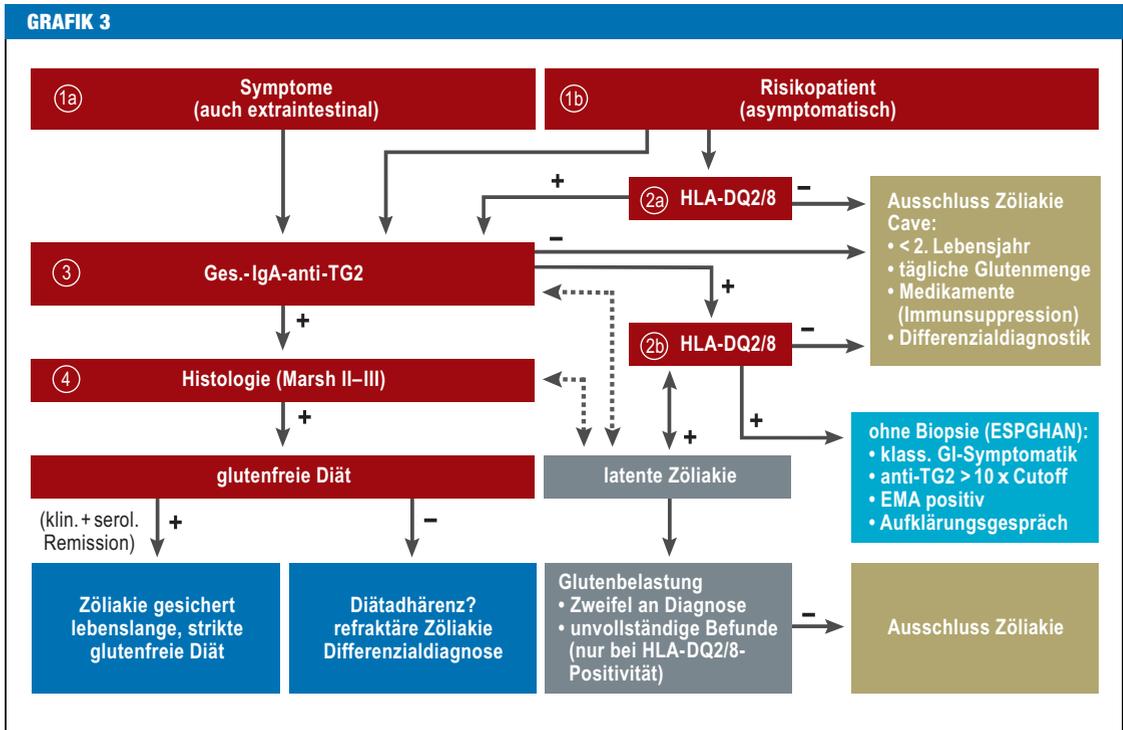
Bei Kindern unter dem zweiten Lebensjahr ist eine Glutenbelastung bis zum sechsten Lebensjahr (oder auch später) nicht erforderlich, wenn neben einer Marsh-II- bis III-Läsion, positivem HLA-DQ2/8 und hohem TG2-IgA-Titer EMA nachweisbar sind. Die medizinisch kontrollierte Glutenbelastung ist bei Zweifel an der Diagnose oder wenn die diagnostischen Kriterien nicht eindeutig erfüllt sind, indiziert. Die Glutenbelastung stellt ein sehr aussagekräftiges Instrument dar, um entweder eine frühere Fehldiagnose oder eine latente Zöliakie zu identifizieren. Vor Durchführung einer Glutenbelastung sollten eine HLA-Typisierung und eine aktuelle duodenale Histologie vorliegen. Die Glutenbelastung erfolgt mit Normalkost (das Äquivalent von drei bis fünf Scheiben Brot) oder verdeckt mit Glutenpulver, wobei je nach Alter eine tägliche Glutenmenge von mindestens 10–18 g angestrebt wird. Zöliakieserologie und Duodenalbiopsie werden durchgeführt, wenn sich im Rahmen der Glutenbelastung eine Symptomatik einstellt oder spätestens sechs Monate und erneut 24 Monate nach Beginn der Belastung (7, 28).

Differenzialdiagnostik

Neben infektiösen (parasitären) und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (M. Crohn, Autoimmunenteropathie), dem Reizdarmsyndrom und Nahrungsmittelallergien kommen insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern auch seltene, unter anderem kongenitale Durchfallerkrankungen (unter anderem Disaccharidasen-Mangel, zum Beispiel Lactoseintoleranz, Fructose-Malabsorption, Immundefekte) differenzialdiagnostisch in Frage.

Regelmäßige Kontrollen bei erhöhtem Risiko

Individuen mit einem erhöhten Risiko, eine Zöliakie zu entwickeln (unter anderem Verwandte 1. Grades), sollten bei HLA-DQ2/8-Positivität regelmäßig serologisch untersucht werden.



Entscheidungsprozesse der Zöliakie-Diagnostik (modifiziert aus 22); Die diagnostischen Parameter zum Nachweis der Zöliakie sind in rot und die Kriterien zum Ausschluss der Zöliakie sind in braun dargestellt. Bei der latenten Zöliakie ist es wichtig, die Positivität für HLA-DQ2/8 nachzuweisen und die Diagnose unter Fortführung glutenhaltiger Ernährung (gestrichelte Pfeile) serologisch und bioptisch zu bestätigen oder auszuschließen. In Hellblau sind die ESPGHAN-Kriterien aufgeführt, die bei Kindern und Jugendlichen die Diagnose einer Zöliakie ohne Durchführung einer duodenalen Biopsie erlauben. CAVE: In seltenen Fällen (z.B. IgA-Mangel) können bei einem Zöliakie-Patienten keine typischen Antikörper oder HLA-DQ2/8 nachgewiesen werden, so dass eine Zöliakie-Symptomatik im Rahmen der Differenzialdiagnose Anlass zu einer bioptischen Abklärung ist. EMA, Endomysium-Antikörper; GI, Gastrointestinaltrakt

Bei der differenzialdiagnostischen Abklärung ist unter anderem mit Hilfe der Ernährungsanamnese, des Gewichtsverlaufes und des klinischen Untersuchungsbefundes durch gezielte Labordiagnostik und gegebenenfalls Bildgebung und Endoskopie ein rationales Vorgehen zu planen (Grafik 3). Bei Jugendlichen und Erwachsenen fokussiert sich die Differenzialdiagnostik auf die nicht-zöliakiebedingte Weizensensitivität, die Glutenallergie, die Histamin-Intoleranz und die Unverträglichkeit gegenüber fermentierbaren Oligo-, Di-, Monosacchariden und Polyolen (FODMAP) (Tabelle).

Therapie

Die Therapie der Zöliakie ist die lebenslange strikt glutenfreie Diät (GFD) mit Verzicht auf Weizen, Roggen, Gers-

te, Dinkel, Kamut, Emmer, Einkorn, Grünkern und daraus hergestellten Fertigprodukten zum Beispiel Nudeln – eine schwere Bürde für die meisten Patienten, da Spuren von Gluten in nahezu allen verfeinerten Nahrungsmitteln vorkommen und die Patienten durch die strikte Diät in sozialen Aktivitäten eingeschränkt werden. Es sollte zu Beginn eine professionelle Diätberatung und die Anbindung an die deutsche Zöliakie-Gesellschaft erfolgen. Zunehmend sind auch glutenfreie Nahrungsmittel verfügbar und mehr Restaurants stellen sich auf glutenfreie Gerichte ein. Über den Codex alimentarius (www.wheat-free.org/ceeliac-disease-codex-alimentarius.html) wurde der Richtwert für glutenfreie Nahrungsmittel von 200 auf 20 ppm heruntersetzt. Dies bedeutet bei einer durchschnittlichen täglichen Glutenzufuhr von 10–20 g in 120–250 g Wei-

Zuverlässige Therapie

Die glutenfreie Ernährung stellt eine sichere und zuverlässige Therapie der Zöliakie dar, die strikt und lebenslang durchgeführt werden muss.

Verhinderung langfristiger Komplikationen

Die glutenfreie Ernährung kann langfristige Komplikationen (Osteoporose, Anämie, Malignome) und einige extraintestinale Manifestationen verhindern.

TABELLE

Engere Differenzialdiagnose der Zöliakie

	Zöliakie	Weizen-Sensitivität	Weizen-Allergie	Histamin-Intoleranz	FODMAP-Intoleranz
Prävalenz	0,5–1,0 (2,5) %	3–7 % ?	selten	selten	? (häufig mild)
Anamnese	Symptome bei Einführung von Weizen, Roggen, Gerste, Dinkel (Hafer)	Besserung unter glutenfreier Diät	multiple, unter anderem Gluten	Histamin aus Fisch, Käse, Salami, Sauerkraut, Rotwein, Sekt	FODMAPs z. B. Weizen, Roggen, Knoblauch, Zwiebel, Milch, Honig, Apfel, Birne, Pilze, Salizylat
Symptomatik-Beginn	Wochen – Jahre	Stunden – Tage	Minuten – Stunden	Minuten – Stunden	Stunden – Tage
Pathogenese	(Auto-)Immunität TG2/ATI	? (ATI)	Allergie	Diaminoxidase-Mangel	vermehrte Vergärung im Darm Mikrobiota?
HLA-Restriktion	HLA-DQ2/8	negativ	negativ	negativ	negativ
Serologie	IgA-anti TG2, EMA IgG-DGP	negativ	speziell IgE gegen Weizen (RAST)	negativ	negativ
Histologie	Marsh II bis III	negativ (Gewebeeosinophilie)	Gewebeeosinophilie	negativ	negativ
Klinik	(extra-)intestinal oder oligosymptomatisch	intestinal	(extra-)intestinal	(extra-)intestinal	intestinal: Blähungen, Bauchschmerzen, Diarrhö
Diagnose	Symptome, Serologie, HLA-DQ2/8, Histologie	DBPC-Belastung (idealerweise)	IgE-RAST, Pricktest DBPC-Belastung	(Diaminoxidase↓) (Histamin Plasma/Urin↑) DBPC-Belastung	DBPC-Belastung (idealerweise)
Therapie	strikt glutenfrei lebenslang	Reduktion glutenhaltiger Nahrungsmittel (um > 90 %?)	strikte Meidung glutenhaltiger Nahrungsmittel	histaminfreie Diät	FODMAP-arme Diät
Komplikationen	Malabsorption (Langzeitkomplikationen) (refraktäre Zöliakie?)	negativ	allergische/anaphylaktische Reaktionen	anaphylaktoide Reaktionen	negativ

ATI, Amylase-/Trypsin-Inhibitoren aus glutenhaltigen Getreiden; DBPC, doppelblind und placebokontrolliert; FODMAP, fermentierbare Oligo-, Di-, Monosacchride und Polyole; TG2, Gewebe-transglutaminase; EMA, Endomysium-Antikörper; DGP, Antikörper gegen deamidierte Gliadinpeptide; RAST, Radio-Allergo-Sorbens-Test; Weizen-Sensitivität: die diagnostischen Kriterien der Zöliakie sind nicht erfüllt, aber die Symptome verbessern sich unter glutenfreier Diät

zenmehl eine Menge von weniger als 10 mg Gluten täglich, was als sicher gilt. Die strikt glutenfreie Diät führt bei circa 70 % der Patienten mit klassischer Symptomatik innerhalb von zwei Wochen zu einer Besserung der Beschwerden. Innerhalb von drei bis zwölf Monaten normalisiert sich die Zöliakie-Serologie und langsamer bildet sich auch die intestinale Entzündung zurück (8). Viele Leitlinien schließen reinen (nicht mit Gluten kontaminierten) Hafer nicht mehr in der GFD aus und empfehlen, die meist gute Verträglichkeit des Hafers unter ärztlicher Aufsicht zu prüfen (29, e19). Für die klassische Form der Zöliakie inklusive der Dermatitis herpetiformis Dühring wurde der protektive Effekt der glutenfreien Diät

für alle Komplikationen (inklusive Osteoporose) gezeigt. Bei nicht-klassischen (oligosymptomatischen) Zöliakie-Formen ist dieser Effekt weniger klar, allerdings scheint eine Beziehung zur Ausprägung der Mukosa-Läsion zu bestehen (30).

Eine Beobachtungsstudie deutet darauf hin, dass bei einem Patient mit Typ-1-Diabetes, der gleichzeitig von einer Zöliakie betroffen ist, die Diabetes-Einstellung bei Einhaltung einer glutenfreien Diät Vorteile aufweist (31). Auch für zöliakiebedingte Infertilität und Schwangerschaftskomplikationen (Frühgeburt, hypotrophe Neugeborene) sind ähnlich positive Effekte der GFD beschrieben worden (32).

Einführung von glutenhaltiger Nahrung

Stillen und die Einführung von glutenhaltiger Nahrung noch unter Muttermilchernahrung besitzt einen protektiven Effekt gegenüber der Zöliakie.

Differenzialdiagnose

Es sind andere entzündlich bedingte Darmerkrankungen, angeborene Durchfallerkrankungen, weitere Nahrungsmittelunverträglichkeiten, aber auch das Reizdarmsyndrom abzugrenzen.

Da die Adhärenz-Raten einer GFD (insbesondere bei oligosymptomatischen Patienten) unbefriedigend sind und einige Patienten auf kleinste Glutenmengen (zum Teil 50 mg pro Tag, das Äquivalent einer Nudel) reagieren, wird nach einer unterstützenden pharmakologischen Therapie gesucht. Derartige Therapien werden zurzeit entwickelt (8, 33), insbesondere:

1. Abbau der immundominanten Glutenpeptide, die sonst dem intestinale proteolytischen Abbau entgegen, durch sogenannte Glutenasen
2. Verringerung der intestinalen Permeabilität
3. Induktion einer oralen Toleranz durch sogenannte Glutenvakzination
4. Inhibition der intestinalen TG2 durch spezifische TG2-Blocker
5. Blockierung des antigen-präsentierenden HLA-DQ2 (-DQ8)
6. Modulation proinflammatorischer intestinaler Zytokine durch Biologika.

Zu 1. bis 3. wurden Phase-I- bis -II-Studien durchgeführt, die insbesondere für den Einsatz einer Kombination von Glutenasen bei Patienten in Remission nach Zufuhr kleinerer Mengen Gluten einen klinischen Vorteil zeigen. Ob diese Enzyme in der Praxis die antigenen Glutenpeptide schnell genug abbauen, bevor sie den oberen Dünndarm erreichen, ist allerdings fraglich. Noch spekulativ ist die Vakzination mit immundominanten Glutenepitopen, in der Hoffnung, damit eine Toleranz zu induzieren. Vielversprechend ist die Entwicklung eines spezifischen TG2-Inhibitors.

Prävention

Der protektive Effekt des Stillens ist hinreichend bekannt (e20). Einen zusätzlichen Schutzfaktor scheint die Einführung kleinerer Glutenmengen vorzugsweise zwischen dem fünften und siebten Lebensmonat darzustellen (34, 35, e21); eine europaweite prospektive Studie untersucht zurzeit diese Hypothese. Ob auch die Entwicklung zum Beispiel eines Typ-1-Diabetes in prädisponierten Familien durch eine vorsichtige Einführung von Gluten reduziert wird, ist unklar. Eine kleine Studie an 150 Risikokindern zeigte keinen signifikanten Effekt (36).

Ausblick

Die Zöliakie ist eine häufige autoimmunologische Erkrankung mit primär intestinaler aber auch extraintestinaler Symptomatik. Die diagnostischen Möglichkeiten sind, unter anderem aufgrund des rasanten pathogeneti-

schen Erkenntnisfortschritts exzellent (Autoantikörper gegen TG2, HLA-DQ2/8 und duodenale Histologie nach Marsh). Damit kann bei Aufmerksamkeit trotz des sehr breiten klinischen Spektrums der Zöliakie frühzeitig die glutenfreie Diät eingeleitet werden, die in der Regel vor Komplikationen der Malabsorption und extraintestinaler Beteiligung schützt.

Protektive Ansätze und experimentelle Therapieansätze werden in Studien geprüft. Das Screening von Personen mit erhöhtem Risiko, eine Zöliakie zu entwickeln, ist sinnvoll.

Interessenkonflikt

Prof. Schuppan hält ein Patent für den Anti-TG2-Test und bezieht dafür Lizenzgebühren. Erstattung von Teilnahmegebühren für Kongresse sowie Reise- und Übernachtungskosten und Honorare für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen bekam er von Firma Schär, Merckle Recordati und Instrumentation Laboratory.

Prof. Zimmer erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 2. 5. 2013, revidierte Fassung angenommen: 11. 9. 2013

LITERATUR

1. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al.: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797–801.
2. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al.: The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42: 587–95.
3. Rostom A, Dube C, Cranney A, et al.: Celiac Disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 104. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2004.
4. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al.: Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005; 40: 1–19.
5. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF: American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981–2002.
6. (UK) CfCPaN: Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK)2009.
7. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2012; 54: 136–60.
8. Schuppan D, Junker Y, Barisani D: Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009; 137: 1912–33.
9. Zimmer KP, Fischer I, Mothes T, et al.: Endocytotic segregation of gliadin peptide 31–49 in enterocytes. *Gut* 2010; 59: 300–10.
10. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, et al.: Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *The Journal of Experimental Medicine* 2012; 209: 2395–408.
11. Reilly NR, Green PH: Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Seminars in immunopathology* 2012; 34: 473–8.
12. Barada K, Abu Daya H, Rostami K, Catassi C: Celiac disease in the developing world. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 2012; 22: 773–96.
13. Henker J, Losel A, Conrad K, Hirsch T, Leupold W: Prävalenz der asymptomatischen Zöliakie bei Kindern und Erwachsenen in der Region Dresden. [Prevalence of asymptomatic coeliac disease in children and adults in the Dresden region of Germany]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2002; 127: 1511–5.
14. Croese J, Gaze ST, Loukas A: Changed gluten immunity in celiac disease by *Necator americanus* provides new insights into autoimmunity. *International Journal for Parasitology* 2013; 43: 275–82.

Zukunftsperspektiven

Neue Therapien für die klassische sowie die refraktäre Zöliakie sind in Entwicklung.

15. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al.: Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *The American Journal of Gastroenterology* 2006; 101: 2333–40.
16. Zimmer KP: Klinische Bedeutung nichtklassischer Zöliakieformen. *Dtsch Arztebl* 2001; 98(49): A 3285–92.
17. Ventura A, Magazzu G, Greco L: Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297–303.
18. Dittmar M, Kahaly GJ: Genetics of the autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 2010; 20: 737–43.
19. Roshan B, Leffler DA, Jamma S, et al.: The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north american referral center. *The American Journal of Gastroenterology* 2011; 106: 923–8.
20. Rubio-Tapia A, Murray JA: Classification and management of refractory celiac disease. *Gut* 2010; 59: 547–57.
21. Malamut G, Meresse B, Cellier C, Cerf-Bensussan N: Refractory celiac disease: from bench to bedside. *Seminars in immunopathology* 2012; 34: 601–13.
22. Leffler DA, Schuppan D: Update on serologic testing in celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2010; 105: 2520–4.
23. Simell S, Hoppu S, Hekkala A, et al.: Fate of five celiac disease-associated antibodies during normal diet in genetically at-risk children observed from birth in a natural history study. *The American Journal of Gastroenterology* 2007; 102: 2026–35.
24. Richter T, Bossuyt X, Vermeersch P, et al.: Determination of IgG and IgA antibodies against native gliadin is not helpful for the diagnosis of celiac disease in children up to 2 years old. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2012; 55: 21–5.
25. Oberhuber G, Caspary WF, Kirchner T, Borchard F, Stolte M, German Society for Pathology Task Force on Gastroenterologic P: Empfehlungen zur Zöliakie-/Spruediagnostik (Arbeitsgemeinschaft für gastroenterologische Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie). [Diagnosis of celiac disease and sprue. Recommendations of the German Society for Pathology Task Force on Gastroenterologic Pathology]. *Der Pathologe* 2001; 22: 72–81.
26. Chang F, Mahadeva U, Deere H: Pathological and clinical significance of increased intraepithelial lymphocytes (IELs) in small bowel mucosa. *APMIS* 2005; 113: 385–99.
27. Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Szalai Z, Maki M, Hansson T: Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2010; 50: 140–6.
28. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, et al.: Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with celiac disease. *Gut* 2012.
29. Zimmer KP: Nutrition and celiac disease. *Current problems in pediatric and adolescent health care* 2011; 41: 244–7.
30. Elfstrom P, Granath F, Ekstrom Smedby K, et al.: Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *Journal of the National Cancer Institute* 2011; 103: 436–44.
31. Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E, et al.: Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease: a population-based screening study with 2 years' follow-up. *Diabetes care* 2006; 29: 2452–6.
32. Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, et al.: The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: A Danish population-based cohort study. *Hum Reprod* 2010; 25: 528–34.
33. Mukherjee R, Kelly CP, Schuppan D: Nondietary therapies for celiac disease. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 2012; 22: 811–31.
34. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al.: Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005; 293: 2343–51.
35. Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, et al.: Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000; 89: 165–71.
36. Hummel S, Pfluger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler AG: Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for Type 1 Diabetes: The BABYDIET study. *Diabetes care* 2011.
37. Bianchi ML, Bardella MT: Bone in celiac disease. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2008; 19: 1705–16.
38. Kane EV, Newton R, Roman E: Non-Hodgkin lymphoma and gluten-sensitive enteropathy: estimate of risk using meta-analyses. *Cancer Causes Control* 2011.
39. Metzger MH, Heier M, Maki M, et al.: Mortality excess in individuals with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: the KORA/MONICA Augsburg cohort study 1989–1998. *European Journal of Epidemiology* 2006; 21: 359–65.
40. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al.: Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 88–93.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Klaus-Peter Zimmer
 Abteilung Allgemeine Pädiatrie & Neonatologie, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Justus-Liebig-Universität, Feulgenstraße 12, 35385 Gießen
 klaus-peter.zimmer@paediat.med.uni-giessen.de

Zitierweise

Schuppan D, Zimmer KP: The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(49): 835–46. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0835



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit4913

eKasustik:
www.aerzteblatt.de/13m0835

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Weitere Informationen zu cme

Dieser Beitrag wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung zertifiziert. Die erworbenen Fortbildungspunkte können mit Hilfe der Einheitlichen Fortbildungsnummer (EFN) verwaltet werden.

Unter cme.aerzteblatt.de muss hierfür in der Rubrik „Persönliche Daten“ oder nach der Registrierung die EFN in das entsprechende Feld eingegeben werden und durch Bestätigen der Einverständniserklärung aktiviert werden.

Die 15-stellige EFN steht auf dem Fortbildungsausweis.

Wichtiger Hinweis

Die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung ist ausschließlich über das Internet möglich: cme.aerzteblatt.de. Einsendeschluss ist der 9. 3. 2014.

Einsendungen, die per Brief oder Fax erfolgen, können nicht berücksichtigt werden.

Die Bearbeitungszeiten der folgenden cme-Einheiten sind:

- „Das fiebernde Kind“ (Heft 45/2013) bis zum 9. 2. 2014
- „Akute Vergiftungen“ (Heft 41/2013) bis zum 12. 1. 2014
- „Degenerative lumbale Spinalkanalstenose im höheren Lebensalter“ (Heft 37/2013) bis zum 8. 12. 2013

Bitte beantworten Sie folgende Fragen für die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung. Pro Frage ist nur eine Antwort möglich. Bitte entscheiden Sie sich für die am ehesten zutreffende Antwort.

Frage Nr. 1

Wodurch wird die Zöliakie ausgelöst?

- a) durch glutenhaltige Nahrungsmittel
- b) durch einen selektiven IgA-Überschuss
- c) durch eine allergische Mukosaläsion
- d) durch tierische Proteine
- e) durch Lactose-Intoleranz

Frage Nr. 2

Bei wie viel Prozent der Patienten mit klassischer Zöliakie führt eine strikt eingehaltene glutenfreie Diät zu einer Besserung innerhalb von zwei Wochen?

- a) 50 %
- b) 60 %
- c) 70 %
- d) 80 %
- e) 90 %

Frage Nr. 3

Welche der folgende Autoimmunerkrankungen sind mit der Zöliakie assoziiert?

- a) Diabetes mellitus Typ 1, Glomerulonephritis, Psoriasis
- b) Diabetes mellitus Typ 2, multiple Sklerose, Myasthenia gravis
- c) Diabetes mellitus Typ 1, Colitis ulcerosa, Lupus erythematoses
- d) Diabetes mellitus Typ 1, Autoimmunthyreoiditis, Autoimmunhepatitis
- e) Diabetes mellitus Typ 2, Autoimmunenteropathie, Morbus Crohn

Frage Nr. 4

Welche Erkrankung entwickelt etwa die Hälfte aller Patienten mit einer refraktären Zöliakie Typ 2?

- a) ein Rhabdomyosarkom
- b) ein T-Zell-Lymphom
- c) ein Guillain-Barré-Syndrom
- d) ein Chondrosarkom
- e) ein Leiomyosarkom

Frage Nr. 5

Welches diagnostische Kriterium wird für die Zöliakie angewandt?

- a) HLA-B27
- b) Kryptenabzesse der Darmmukosa
- c) DNA-Antikörper
- d) Antikörper gegen natives Gliadin
- e) Antikörper gegen Gewebetransglutaminase (TG2)

Frage Nr. 6

Eine Mutter stellt ihren 4-jährigen Sohn, bei dem kürzlich eine Zöliakie diagnostiziert wurde, vor und berichtet, dass sie zwei weitere gesunde Kinder hat. Was empfehlen Sie der Mutter?

- a) eine molekulargenetische Bestimmung von HLA-DQ2/8 bei ihren beiden Kindern nach genetischer Beratung
- b) die Gastroduodenoskopie mit histologischer Untersuchung duodener Biopsien
- c) eine FODMAP-arme Diät
- d) den Nachweis von IgA-anti-Gliadin im Speichel
- e) das Screening von anti-Gliadin-Antikörper im Stuhl

Frage Nr. 7

Welches Nahrungsmittel enthält Gluten?

- a) Kartoffeln
- b) Quinoa
- c) Amaranth
- d) Wildreis
- e) Nudeln

Frage Nr. 8

Was scheint ein zusätzlicher Schutzfaktor zur Prävention der Zöliakie zu sein?

- a) glutenfreie Beikost bis zum 12. Lebensmonat
- b) vegetarische Beikost bis zum 8. Lebensmonat
- c) vegane Ernährung der Mutter während der Schwangerschaft
- d) vollwertige Ernährung der Mutter während der Schwangerschaft
- e) die Einführung kleiner Glutenmengen zwischen dem 5. und 7. Lebensmonat beim gestillten Kind

Frage Nr. 9

Welche(r) diagnostische(n) Parameter ist/sind im Verlauf einer glutenfreien Ernährung zu prüfen?

- a) Normalisierung der duodenalen Mukosa
- b) klinische und serologische Remission
- c) klinische, serologische und histologische Remission
- d) klinische Remission
- e) serologische Remission

Frage Nr. 10

Welches ist das Autoantigen der Zöliakie?

- a) basisches Myelinprotein
- b) Th0
- c) TG2
- d) CTL
- e) Th2

Diagnostik und Therapie der Zöliakie

Detlef Schuppan, Klaus-Peter Zimmer



Teilnahme nur im Internet möglich:
aerzteblatt.de/cme

eLITERATUR

- e1. Hardwick C: Prognosis in coeliac disease: A Review of Seventy-Three Cases. *Archives of disease in childhood* 1939; 14: 279–94.
- e2. van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ: Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905–1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut* 1993; 34: 1473–5.
- e3. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH: Trends in the presentation of celiac disease. *The American journal of medicine* 2006; 119: 355 e9–e14.
- e4. Shan L, Molberg O, Parrot I, et al.: Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275–9.
- e5. Giersiepen K, Legemann M, Stuhldreher N, et al.: Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2012; 54: 229–41.
- e6. Lurz E, Scheidegger U, Spalinger J, Schoni M, Schibli S: Clinical presentation of celiac disease and the diagnostic accuracy of serologic markers in children. *European journal of pediatrics* 2009; 168: 839–45.
- e7. Stordal K, Bakken IJ, Suren P, Stene LC: Epidemiology of coeliac disease and co-morbidity in Norwegian Children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2013.
- e8. Kratzer W, Kibele M, Akinli A, et al.: Prevalence of celiac disease in Germany: a prospective follow-up study. *World journal of gastroenterology: WJG* 2013; 19: 2612–20.
- e9. Whyte LA, Jenkins HR: The epidemiology of coeliac disease in South Wales: a 28-year perspective. *Archives of disease in childhood* 2013; 98: 405–7.
- e10. Hurley JJ, Lee B, Turner JK, Beale A, Jenkins HR, Swift GL: Incidence and presentation of reported coeliac disease in Cardiff and the Vale of Glamorgan: the next 10 years. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2012; 24: 482–6.
- e11. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, et al.: Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *The American journal of gastroenterology* 2008; 103: 2360–5; quiz 6.
- e12. Telega G, Bennet TR, Werlin S: Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2008; 162: 164–8.
- e13. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al.: The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43–52.
- e14. Chandesris MO, Malamut G, Verkarre V, et al.: Enteropathy-associated T-cell lymphoma: a review on clinical presentation, diagnosis, therapeutic strategies and perspectives. *Gastroenterologie clinique et biologique* 2010; 34: 590–605.
- e15. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A: Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004; 113: 1672–6.
- e16. Richter T, Bossuyt X, Vermeersch P, et al.: Determination of IgG and IgA antibodies against native gliadin is not helpful for the diagnosis of coeliac disease in children up to 2 years old. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2012; 55: 21–5.
- e17. Marsh MN: Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102: 330–54.
- e18. Koletzko S: Diagnose und Therapie der Zöliakie im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013; 161: 63–798.
- e19. Rashid M, Butzner D, Burrows V, et al.: Consumption of pure oats by individuals with celiac disease: a position statement by the Canadian Celiac Association. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2007; 21: 649–51.
- e20. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF: Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Archives of disease in childhood* 2006; 91: 39–43.
- e21. Szajewska H, Chmielewska A, Piescik-Lech M, et al.: Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2012; 36: 607–18.

eTABELLE

Häufigste Symptome der Zöliakie-Patienten in Prozent

	Kinder/Jugendliche (n = 251)	Erwachsene (n = 359)
Diarrhö	28–55	18–47
Bauchschmerzen	12–33	18–28
ausladendes Abdomen	12–29	26
Anämie	2–19	38–51
Gedeihstörung	13–26	34*
Wachstumsstörung	9–16	-

*Gewichtsverlust
(modifiziert nach 11, e11, e12 [Prozentangaben sind stark abhängig unter anderem von Alter, Patientenkollektiv, Anwendung von Screening-Indikationen])

Diagnostik und Therapie der Zöliakie

Detlef Schuppan, Klaus-Peter Zimmer



Teilnahme nur im
Internet möglich:
aerzteblatt.de/cme

Die Kasuistik

Ein sieben Jahre altes Mädchen, das sich bisher normal entwickelte und anamnestisch keine Hinweise auf Nahrungsunverträglichkeiten bietet, wird von ihren Eltern in einer kinderpneumologischen Ambulanz vorgestellt, weil es seit längerem unter nächtlichem Bluthusten leidet. Da der Hämoglobin-Wert wiederholt (auf minimal 3,8 g/dL) abfällt, erhält es mehrere Transfusionen. Die Vitalkapazität ist auf 46 % reduziert. In der Bronchiallavage werden bei der Patientin eisenbeladene Makrophagen nachgewiesen, so dass die Diagnose einer pulmonalen Häm siderose gestellt wird. Bei der weiteren Abklärung wird ein Heiner-Syndrom ausgeschlossen, aber positive Endomysium- und Gewebetransglutaminase-Antikörper gefunden. Daraufhin wird das Mädchen ösophagogastroduodenoskopiert. Bei der histologischen Aufarbeitung der duodenalen Biopsien wird eine Marsh III-Läsion bestätigt. Eine

gastrointestinale Symptomatik, zum Beispiel in Form von Durchfall, liegt nicht vor. Daraufhin wird eine glutenfreie Ernährung begonnen. Darunter sistiert der Bluthusten und die Lungenfunktion normalisiert sich. Innerhalb eines halben Jahres sind die zöliakietyptischen Antikörper nicht mehr nachweisbar. Bei stabilem Hämoglobin-Wert fällt laborchemisch lediglich noch (als Folge der Transfusionen) ein Ferritin-Wert von 500–600 ng/mL auf. Die biopsische Bestätigung der duodenalen Schleimhautheilung unter glutenfreier Diät oder die Durchführung einer Glutenbelastung sind nicht erforderlich. Die Patientin ist HLA-DQ2 positiv. Mit den Eltern wird die Notwendigkeit einer lebenslangen und strikt einzuhaltenden glutenfreien Ernährungsweise besprochen und eine jährliche Verlaufskontrolle vereinbart.

Zitierweise

Schuppan D, Zimmer KP: The diagnosis and treatment of celiac disease. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(49): 835–46. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0835