



Leser von APOTHEKE + MARKETING können hier **Fortbildungspunkte** sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten.

Die Fortbildung für Apotheker wurde am 01.10.2018 unter der Veranstaltungsnummer BAK/FB/2018/302-3 durch die Bundesapothekerkammer akkreditiert. Die Akkreditierung ist gültig vom 28.03.2019 bis 27.03.2020.

Zöliakie

Zertifizierte Fortbildung

von U. von Arnim und A. Canbay

Die Zöliakie stellt eine entzündliche Dünndarmerkrankung mit deutlich steigender Prävalenz in genetisch disponierten Betroffenen dar (humanes Leukozytenantigen HLA-DQ2 und -DQ8). Ausgelöst wird die Erkrankung durch das Weizenkleberprotein Gluten. Das Autoantigen der Zöliakie ist die Gewebetransglutaminase (tTG2). Die Zöliakie kann in jedem Alter auftreten und sich sehr heterogen klinisch manifestieren. Es werden intestinale von extraintestinalen Symptomen unterschieden. In der Primärdiagnostik steht die Bestimmung der zöliakiespezifischen Autoantikörper gegen tTG2 mit hohen Sensitivitäten und Spezifitäten an erster Stelle. Die histologische Sicherung der Diagnose erfolgt durch den Nachweis von typischen Duodenalschleimhautläsionen. Der Eintritt einer Remission unter glutenfreier Diät wird definitionsgemäß gefordert.

Die Therapie der Zöliakie besteht derzeit im Einhalten einer lebenslangen strikt glutenfreien Diät. Diese trägt dazu bei, Komplikationen durch die Malabsorption zu vermeiden.

Historischer Hintergrund

Das Krankheitsbild der Zöliakie (auch glutensensitive Enteropathie) wurde im 2. Jahrhundert n. Chr. von Aretaeus von Kappadokien erstbeschrieben [1]; etwa 1700 Jahre später wurde die Zöliakie wissenschaftlich erstmals von Samuel Gee (englischer Kinderarzt) im Jahre 1888 als „celiac affection“ aufgearbeitet [2, 3]. Der niederländische Kinderarzt Willem K. Dicke konnte die Assoziation von rezidivierenden Diarrhöen mit dem Genuss von Brot im Zusammenhang mit der Nahrungsknappheit während und nach dem Zweiten Weltkrieg aufzeigen [4]. Die Symptome seiner Patienten verschwanden in den Hunger-

jahren nach dem Zweiten Weltkrieg, in denen Brot durch nichtgetreidehaltige Speisen ersetzt wurde, und traten wieder auf, nachdem Brot wieder verfügbar war. Kurz darauf wurde das „toxische Agens“ Gluten, die alkohollösliche Fraktion des Weizens, identifiziert [5]. Die zöliakietypischen mukosalen Veränderungen im proximalen Dünndarm (mukosale Inflammation, Kryptenhyperplasie und villöse Atrophie) wurden im Jahr 1954 durch Paulley erstmals beschrieben [6].

Immunpathogenese

Die Zöliakie ist eine entzündliche (autoimmune) Erkrankung des Dünndarms mit einer Prävalenz von etwa 0,5–1 %. Sie wird durch Verzehr von Gluten in genetisch disponierten Personen (humanes Leukozytenantigen HLA-DQ2/-DQ8) ausgelöst. Gluten ist in vielen Getreidearten, wie Weizen, Gerste und Roggen u. v. m., enthalten.

Gluten besteht zu 90 % aus Proteinen (Gliadine und Glutenine), zu 8 % aus Lipiden und zu 2 % aus Kohlenhydraten. Bei genetisch disponierten (HLA-DQ2- oder -DQ8-Positivität) Betroffenen führen Gluten und verwandte Prolamine zu einer immunologisch vermittelten Entzündung der Dünndarmmukosa [7, 8]. Gluten und andere prolinreiche Proteine werden beim Gesunden aufgrund des Fehlens von Prolylendopeptidasen nur unzureichend verdaut. Daraus resultiert die Bildung von Glutenpeptiden mit einer Länge von 10–50 Aminosäuren. Gluten beinhaltet in einer größeren Menge die Aminosäure Glutamin (Glu), die nach Aufnahme in das Interstitium durch das im Endomysium lokalisierte Enzym Gewebetransglutaminase (tTG2) deamidiert wird. tTG2 stellt das Autoantigen der Zöliakie dar und spielt pathogenetisch eine Hauptrolle, da durch die Deamidierung der Glutenpeptide diese in ihrer Immunogenität potenziert werden [9]. Die Komplexe aus tTG und modifizierten Gliadinpeptiden binden an HLA-Klasse-II-DQ2- und -DQ8-Moleküle auf den antigenpräsentierenden Zellen und werden über den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC)-Klasse-II-Rezeptor den CD4-positiven T-Helfer(TH)-Zellen präsentiert [10]. Die Aktivierung der T-Helferzellen führt zu einer vermehrten Expression von TH1-Zytokinen wie Interleukin (IL-)2, IL-6 und Gamma-Interferon. Weiterhin werden zytotoxische CD8-positive Lymphozyten (z. B. intraepitheliale Lymphozyten, IEL) und über TH2-Zytokine (IL-4, IL-5 und IL-0) auch B-Lymphozyten stimuliert [7]. Daraus resultiert eine zytotoxische Reaktion, die zu einer Schädigung der Dünndarmmukosa, zur Einwanderung von Entzündungszellen in die Lamina propria und letztendlich zu einer Zottenatrophie unterschiedlicher Ausprägung führt [7, 8, 10]. Diese mukosalen immunreaktiven Veränderungen spiegeln sich in den typischen histologischen Befunden, wie der vermehrten Anzahl an IEL (>40 pro 100 Epithelzellen), der Zottenatrophie (partiell oder total) und der Kryptenhyperplasie, wider [7].

Epidemiologie

Die Zöliakie tritt am häufigsten bei Weißen mit nordeuropäischer Herkunft auf. Andere Regionen mit relevanten Präva-

lenzen sind Mitteleuropa und Nordamerika (USA) [11]. Seit den 1970er-Jahren durch das zunehmende Bewusstsein für das Vorliegen einer Zöliakie auch bei oligosymptomatischen Patienten und der Verfügbarkeit von serologischen Antikörperassays gegen Gliadin und Endomysium zeigen sich die Prävalenzzahlen ansteigend. Auf dem Boden von Screeninguntersuchungen in Dänemark stieg die geschätzte Prävalenz der Zöliakie von 1:10 000 auf 1:300 an [12]. Epidemiologische Seroprävalenzstudien mit histologischer Bestätigung der Zöliakie durch Duodenalbiopsien berichten über Prävalenzen von 1:70 bis 1:300 in den meisten Ländern [13]. Populationsbasierte Studien lassen annehmen, dass diagnostizierte Zöliakiefälle nur die Spitze des sog. Zöliakieeisbergs repräsentieren. So konnte eine der größten Screeninguntersuchungen bei Kindern (6–15 Jahre) aus Italien zeigen, dass die Zöliakieprävalenz bei 1:184 und das Verhältnis von nichtdiagnostizierten zu diagnostizierten Zöliakiefällen bei 7:1 lag [14]. Die Prävalenz der Zöliakie nimmt mit dem Alter zu. Eine italienische Studie unterstreicht diese Aussage, in dem sie zeigt, dass 15 % der neu diagnostizierten Zöliakiefälle älter als 65 Jahre waren [15], eine finnische Untersuchung belegt eine Prävalenz von 2 % histologisch gesicherter Zöliakie bei Patienten zwischen 52 und 74 Jahren. Die Diagnoseverzögerung in dieser Arbeit betrug 11±19 Jahre [16].

Die Prävalenz der Zöliakie liegt in Deutschland bei etwa 0,3 %. Im Vergleich zu anderen europäischen Ländern liegt sie damit in der unteren Quartile [17].

Eine Zunahme der Prävalenz ist bei erstgradig Verwandten zu verzeichnen: So liegt das Zöliakierisiko bei erstgradig Verwandten bei 1:22 und bei zweitgradig Verwandten bei 1:39 [18].

Klassifikation, Formen und Nomenklatur

Der veraltete Ausdruck „einheimische Sprue“ soll nach der neuen Nomenklatur in allen Altersgruppen durch Zöliakie ersetzt werden. Die klassische Definition der Zöliakie beinhaltet:

- > villöse Atrophie,
- > Symptome der Malabsorption (Steatorrhö, Gewichtsverlust, Nährstoff- oder Vitaminmangel),
- > Beseitigung der Symptome und mukosalen Schädigung nach Einhaltung einer glutenfreien (GF-)Diät.

Da die klinischen Symptome und die Präsentation der Zöliakie sehr stark variieren können, spricht man auch vom „Chamäleon der Gastroenterologie“. Im klinischen Alltag sowie auch in der Literatur existieren unterschiedliche Bezeichnungen in Abhängigkeit der verschiedenen Ausprägungsgrade und Krankheitssituationen. Um Einheitlichkeit bei den Begrifflichkeiten der Definition der Zöliakie herzustellen, wird aktuell empfohlen, die folgenden Formen zu unterscheiden [19, 20]:

1. klassische
2. symptomatische,
3. subklinische,
4. refraktäre und
5. potenzielle Zöliakie (siehe Tab. 1; [19, 20]).

Tab. 1 Zöliakieformen nach OSLO-Klassifikation [19]

Zöliakieformen	Malabsorptionssyndrom	Unspezifische Symptome	Zöliakiespezifische AK (tTG-AK)	HLA-DQ2 HLA-DQ8	Marsh 2 oder 3
Klassische	+	+/-	+	+	+
Symptomatische	-	+	+	+	+
Subklinische	-	-	+	+	+
Refraktäre (nur bei Erwachsenen)	+	+/-	+	+	+
Potenzielle	-	-	+	+	-

Alte Begrifflichkeiten, wie „silente“, „overt“, „asymptomatische“, „latente“, „oligosymptomatische“ oder „atypische“ Zöliakie sollen nicht mehr verwendet werden [20].

Klassische Zöliakie

Eine sog. klassische Zöliakie liegt bei Betroffenen vor, die sich mit Zeichen der Malabsorption, wie Steatorrhö, Gewichtsverlust und anderen Mangelzuständen, vorstellen [19].

Symptomatische Zöliakie

Die symptomatische Zöliakie umfasst Patienten, die eine typische Verlaufsform aufweisen, wie auch Betroffene, die sich mit untypischen Beschwerden wie z. B. extraintestinalen Manifestationen präsentieren. Das klinische Bild der Zöliakie hat sich in den letzten Jahren derart verändert, dass man heute am häufigsten eine symptomatische Form der Zöliakie diagnostiziert. Diese Patienten leiden häufig unter Flatulenzen, dyspeptischen Beschwerden und/oder wechselhaftem Stuhlgang. Weitere Symptome können Obstipation, Abgeschlagenheit und

Depressionen sein. Auch eine Hypertransaminasämie oder eine Schilddrüsenerkrankung können laborchemisch auffallen [19, 20].

Subklinische Zöliakie

Eine subklinische Zöliakie liegt bei Patienten mit typischen mukosalen Dünneränderungen und positiver Zöliakieserologie bei fehlenden klinischen und laborchemischen Auffälligkeiten vor. Diese Zöliakieform wird meist durch Screeninguntersuchungen, bei Testung von Verwandten ersten Grades oder im Rahmen eines klinischen „workup“ bei zöliakieassoziierten Komorbiditäten entdeckt [19]. Bei den in Tab. 2 aufgeführten Erkrankungen sollte eine Zöliakie ausgeschlossen werden [20].

Refraktäre Zöliakie

Der Nachweis einer neu aufgetretenen oder persistierenden villösen Atrophie und das Wiederauftreten malabsorptiver Symptome trotz Einhaltung einer GF-Diät über 12 Monate sprechen für das Vorliegen einer refraktären Zöliakie (RZ);

Tab. 2 Assoziierte Erkrankungen bei Zöliakie, bei denen der Ausschluss einer Zöliakie erfolgen sollte

Autoimmune Erkrankungen	Neurologisch-psychiatrische Erkrankungen	Hauterkrankungen	Genetische Syndrome	Weitere Erkrankungen/Symptome oder Symptomkomplexe
Diabetes mellitus Typ 1	Migräne	Dermatitis herpetiformis Dühring	Down-Syndrom	Asthma
Hashimoto-Thyreoiditis	Epilepsie	Psoriasis	Turner-Syndrom	Transaminasenerhöhung
Autoimmune Hepatitiden, primär biliäre Cholangitis (PBC)	Depression/Angststörungen			Selektiver Ig-A-Mangel
Kollagenosen				Osteopathien
Addison-Syndrom				Mikroskopische Kolitis
				Reizdarmsyndrom
				Lymphproliferative Erkrankungen

Tab. 3 Intestinale und extraintestinale Symptome bei Zöliakie. (Modifiziert nach [20])

Intestinale Symptome	Extraintestinale Symptome
Motilitätsstörungen (Diarrhö bis Obstipation)	Gewichtsverlust (allgemeine Malabsorption)
Flatulenz, chronische Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen	Wachstums- und Gedeihstörungen (beim Kind)
Aufgeblähtes Abdomen	Anämie (Eisenmangel)
	Osteomalazie/Osteoporose (Kalzium- und Vitamin-D-Mangel) Zahnschmelzveränderungen (Kalziummangel)
	Periphere Polyneuropathie (Vitamin-B12-Mangel)
	Tetanie/Muskelschwäche (Magnesium- und Kalziummangel)
	Nachtblindheit (Vitamin-A-Mangel)
	Hämatome (Vitamin-K-Mangel)
	Ödeme (Hypalbuminämie)
	Rezidivierende orale Aphten

Symptomatik der Zöliakie kann sehr unterschiedlich ausgeprägt sein, so dass es kein klinisches Bild gibt, das eine Zöliakie an sich ausschließt. Somit existiert bei der Zöliakie kein Leitsymptom und intestinale und extraintestinale Symptome werden unterschieden (Tab. 3 nach [20]). Weniger als die Hälfte der Patienten weisen die typischen Symptome der klassischen Zöliakie auf [8], vielmehr präsentieren sich die Betroffenen mit extraintestinalen Symptomen (siehe Tab. 3). Klinische Manifestationen wie Dermatitis herpetiformis Dühring, glutensensitive Ataxie, habituelle Aborte oder Depression kommen eher selten vor [23].

Serologie

Beim Verdacht auf das Vorliegen einer Zöliakie sollte primär eine serologische Untersuchung unter einer glutenhaltigen Diät durchgeführt werden. Sollten die Patienten bereits eigenständig eine GF-Diät begonnen haben, ist eine Diagnostik nach

[19]). In jedem dieser Fälle muss eine dezidierte Diätanamnese erfolgen, um etwaige Glutenexpositionen zu eruieren. Erst dann kann von einer RZ gesprochen werden. Bei der RZ unterscheidet man 2 Typen:
 > Typ I mit normaler intraepithelialer Lymphozytenanzahl (IEL);
 > Typ II mit klonaler Expansion von >20 % aberranter IEL (CD3- und CD8-negativ) und Nachweis einer T Zell-Rezeptor-Klonalität [21].

Potenzielle Zöliakie

Betroffene mit einer positiven zöliakiespezifischen Antikörperkonstellation und einem histologischen Normalbefund der Dünndarmmukosa werden einer potenziellen Zöliakie zugeordnet. Allgemein wird vorgeschlagen, dass der Begriff potenzielle Zöliakie für Betroffene, die ein erhöhtes Risiko haben, eine Zöliakie zu entwickeln, verwendet werden soll. Dies trifft nach Furgueson et al. auf alle erstgradig Verwandten von Zöliakieerkrankten zu [22].

Klinische Symptomatik und Diagnostik Symptomatik

Lange nahm man an, die Zöliakie würde ein pädiatrisches Syndrom repräsentieren. Dieses setzte sich aus dem Symptomkomplex von Diarrhö, Steatorrhö und Malabsorption verbunden mit Gedeihstörungen zusammen. In den letzten Jahrzehnten hat sich das klinische Bild und das Manifestationsspektrum der Zöliakie jedoch deutlich verändert. Die klinische

einer Glutenbelastung durchzuführen. Die Tests zum Nachweis von Immunglobulin(Ig)A-Antikörpern (IgA-AK) gegen tTG2 („enzyme-linked immunosorbent assay“, ELISA) bzw. Endomysiumantikörper (EMA-IgA; indirekte Immunfluoreszenz am Affenösoophagus) verfügen bei der Diagnostik der Zöliakie über ausreichend hohe Sensitivitäten und Spezifitäten (tTG2-IgA-AK: Sensitivität 74–100 %, Spezifität 78–100 %; EMA-IgA: Sensitivität 83–100 %, Spezifität 95–100 %; [24]). Die EMA-IgA sind den tTG2-IgA-AK hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen. Da jedoch bei der Immunfluoreszenzmethode eine ausreichende Erfahrung bei der Interpretation der Befunde notwendig ist, sollten diese nur in Laboren durchgeführt werden, die eine ausreichende Expertise (Ringversuche, externe Qualitätskontrollen) verfügen. Die europäischen Leitlinien empfehlen die EMA-IgA-Bestimmung als Referenzmethode [25]. Die Sensitivität und Spezifität der AK gegen natives Gliadin sind für die Diagnostik der Zöliakie unzureichend, diese AK sollten daher nicht mehr bestimmt werden [26]. Speichel, Stuhl- oder Blutschnelltests sollten ebenfalls nicht durchgeführt werden [24]. Da beim Vorliegen eines Ig-A-Mangels EMA-IgA und tTG2-IgA-AK falsch negativ ausfallen können, sollte ergänzend eine Gesamt-IgA-Bestimmung erfolgen. Wird ein erniedrigtes Gesamt-IgA gemessen, sollten zusätzlich IgG-Antikörper gegen tTG oder IgG-Antikörper gegen deamidierte Gliadinpeptide (dGP) bestimmt werden [20, 26]. Die dGP entstehen nur bei Zöliakieerkrankten nach Deamidierung durch tTG2 in der Dünndarmmukosa. Der positive prädiktive Wert für das Vor-

liegen einer Zöliakie liegt unter 70 % [26]. Ein selektiver IgA-Mangel in der Gesamtbevölkerung wird in der Literatur mit etwa 0,2 % angegeben, bei Zöliakieerkrankten jedoch mit einer Häufigkeit von 2–3 % [27]. Eine Positivität für HLA-DQ2 oder -DQ8 wird in der Gesamtbevölkerung mit 25–35 % gesehen, aber bei Zöliakiepatienten findet man in 85–90 % Positivität für HLA-DQ2 und in etwa 10–15 % für HLA-DQ8 [28]. Daher weist die Bestimmung des HLA-Genotyps einen hohen negativen prädiktiven Wert auf. Die Bestimmung des HLA-Genotyps kann in bestimmten Situationen sinnvoll sein, sollte aber von einem mit der Zöliakiegenetik vertrauten Gastroenterologen interpretiert werden. So empfehlen die deutschen Leitlinien eine HLA-Typisierung bei
 > Personen/Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Zöliakie;
 > Patienten mit diskrepanten Befunden;
 > Patienten mit fraglicher Zöliakiediagnose, die längere Zeit (>3 Monate) eine GF-Diät eingehalten haben und bei denen eine Glutenbelastung erwogen wird [20].

Histologie

Meistens können bereits distinkte makroskopische Zeichen bei der Endoskopie wie Atrophie der Schleimhaut und eine Faltenverminderung detektiert werden. Zur histologischen Sicherung der Diagnose Zöliakie sollen jedoch mindestens 4 Biopsien aus 4 Quadranten des absteigenden Duodenum und 2 weitere aus dem Bulbus duodeni entnommen werden [9, 20]. Da die Zöliakie ein fleckförmiges Verteilungsmuster („patchy disease“) aufweist, ist diese vergleichsweise hohe Anzahl an Biopsien notwendig, um eine ausreichend hohe histologische Ausbeute zu erzielen. Der Pathologe beurteilt die Gewebeproben anhand der modifizierten Oberhuber-Marsh-Klassifikation ([29, 30, 31, 32]; Abb. 1). Hierbei soll systematisch die Anzahl der IEL (>25 pro 100 Epithelzellen), Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie bestimmt und graduiert werden (Tab. 4). Während bei positiver Serologie und modifizierter Marsh-II- und -III-Klassifikation die Diagnose einer Zöliakie gestellt werden kann (Abb. 2), ist dies bei einem Marsh-I-Stadium nicht der Fall. Hier können Nahrungsmittelallergien, bakterielle oder virale Infektionen oder andere Erkrankun-

Abb. 1 Marsh-Oberhuber-Klassifikation der Zöliakie [31, 32]

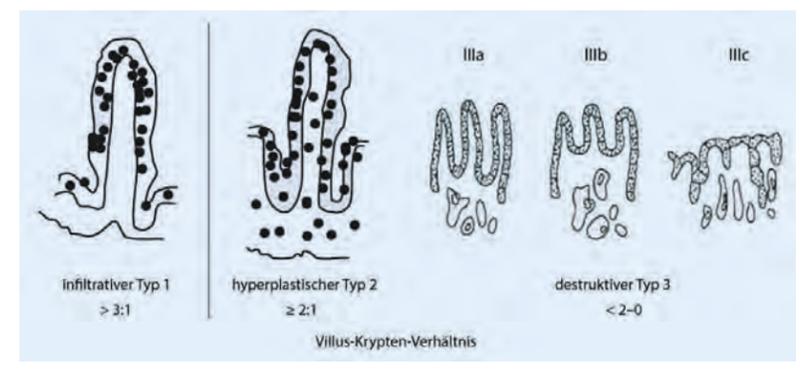
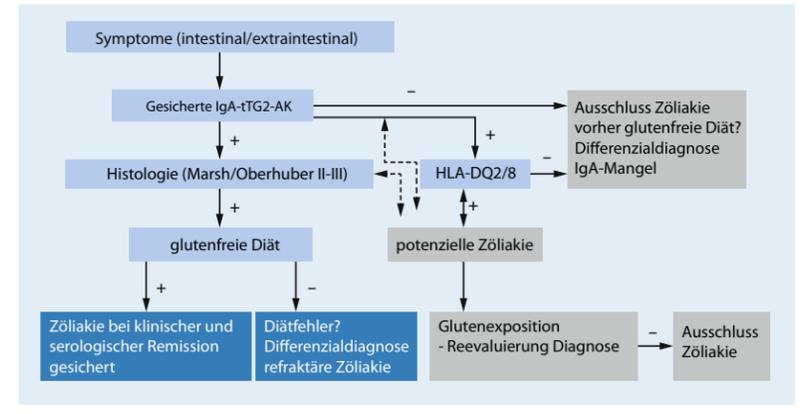


Abb. 2 Rationales Vorgehen beim symptomatischen Patienten. AK Antikörper, HLA humanes Leukozytenantigen, tTG Gewebetransglutaminase (Modifiziert nach [9])



gen vorliegen. Der positive prädiktive Wert einer Marsh-I-Läsion liegt bei etwa 15 % [33]. Am häufigsten wird bei unbehandelten Zöliakiepatienten die primäre histologische Klassifikation eines modifizierten Marsh-III-Stadiums gesehen [29]. Wie bei der serologischen Diagnostik soll auch die duodenale Histologiegewinnung unter einer glutenhaltigen Diät erfolgen. Eine Kapselendoskopie oder Ballonenteroskopie kann bei komplizierten oder refraktären Formen der Zöliakie hilfreich sein [20]. Bei serologischem und klinischem Ansprechen auf eine GF-Diät kann auf eine Verlaufsendoskopie mit Entnahme von Biopsien verzichtet werden.

Therapie

Bis zum heutigen Tage besteht die Therapie der Zöliakie im-

Tab. 4 Marsh-Oberhuber-Klassifikation [31, 32]

Marsh-Oberhuber-Klassifikation	Typ 1	Typ 2	Typ 3 a–c
Zotten	Normal	Normal	(a) partiell (b) subtotal (c) komplett Atrophie
Krypten	Normal	Hyperplastisch	Hyperplastisch bei a bis c
Intraepitheliale Lymphozyten (Anzahl/100 Epithelzellen)	< 25	> 25	> 25 bei a bis c

mer noch im Einhalten einer lebenslangen strikten GF-Diät. Ziele der Therapie bei symptomatischen Betroffenen bestehen in der Symptomverbesserung oder -beseitigung, Verhinderung von Langzeitkomplikationen, Lebensqualitätsverbesserung und der Reduktion der Folgeerscheinungen bei Nährstoffmangel (z. B. Anämie, Osteoporose, Polyneuropathie).

GF-Diät bedeutet Verzicht auf Weizen, Gerste, Roggen, Emmer, Triticale, Dinkel, Kamut, Einkorn und Grünkern oder Fertigprodukte. Erlaubt sind Hirse, Reis, Mais, Buchweizen, Quinoa, Maniok, Kartoffeln, Amaranth und Sorghum. Hafer enthält kein Gluten, kommerzielle Haferprodukte können jedoch mit Spuren von glutenhaltigen Getreidesorten verunreinigt sein, was den Verzehr dieser Getreideart einschränken kann. Mehrere Übersichtsarbeiten zu randomisierten und kontrollierten Studien über die Verträglichkeit von Hafer bei Zöliakieerkrankten konnten dies belegen [34, 35]. Sollten unter Hinzunahme von „sortenreinem“ Hafer bei Zöliakieerkrankten abdominale Symptome auftreten, müssen diese nicht unbedingt mit einer intestinalen immunologischen Reaktion in Zusammenhang stehen, sondern können auch durch den erhöhten Ballaststoffgehalt und die damit einhergehenden Stuhlgangsveränderungen bedingt sein. Persistieren diese Beschwerden, sollten Dünndarmbiopsien entnommen werden. „Sortenreiner“ Hafer kann unter ärztlicher Aufsicht in den alltäglichen Speiseplan aufgenommen werden [36]. Bei Beschwerdefreiheit sind keine routinemäßigen Biopsien zu entnehmen.

Ein Problem der als GF gekennzeichneten Getreide ist die Kontamination während der Herstellungs- und Verarbeitungsprozesse. Der sog. Codex alimentarius definiert GF-Produkte, wenn diese <20 mg Gluten/kg enthalten. Die tolerierte tägliche Glutenmenge für einen Zöliakieerkrankten beträgt etwa 10 mg (entspricht etwa 10 Brotkrümeln!). Die Patienten sollten einer Diätberatung zugeführt werden und es sollte ein Kontakt zur Deutschen Zöliakie-Gesellschaft [37] angeboten werden. Bei Medikamenten werden von den Behörden keine

Angaben über den Glutengehalt verlangt. Sie können glutenhaltige Zusatzstoffe enthalten. Die zur Herstellung von pharmazeutischen Produkten verwendete Dextrose, welche durch Hydrolyse von Stärke erzeugt wird, kann hier beispielhaft genannt werden.

Symptomatische und asymptomatische Patienten mit gesicherter Zöliakie sollen auch unabhängig von etwaigen Begleiterkrankungen mit einer GF-Diät behandelt werden. Patienten mit einer gesicherten subklinischen Zöliakie sollen unabhängig ihrer Begleiterkrankungen über die Möglichkeit einer GF-Diät informiert werden [20]. Die Einhaltung einer GF-Diät kann sich positiv auf zöliakiebedingte Schwangerschaftskomplikationen und Infertilität auswirken [38]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und einer koexistenten Zöliakie kann die Einstellung des Diabetes bei gleichzeitiger GF-Diät Vorteile aufweisen [39]. Patienten mit einer klassischen Zöliakie sprechen klinisch innerhalb von 1–2 Wochen nach Einhalten einer GF-Diät an. Nach etwa 3–12 Monaten haben sich die serologischen Parameter normalisiert, die Entzündung der Dünndarmmukosa benötigt allerdings mehr Zeit, manchmal Jahre, bis zur Normalisierung [40].

Bei Zöliakiepatienten mit einer klinisch manifesten Malabsorption sind in der Anfangsphase der GF-Diät noch weitere Aspekte zu beachten. So können als Folge der entzündlichen Dünndarmveränderungen vorübergehend eine sekundäre Laktose- und Fruktosemalabsorption auftreten. Diese Unverträglichkeiten verschwinden jedoch relativ rasch nach Beginn und Einhaltung einer GF-Diät. Es kann notwendig werden, dass verschiedene Vitamin-, Eisen- und Elektrolytmangelsituationen vorübergehend parenteral substituiert werden müssen.

Pharmakologisch unterstützende Therapieansätze werden derzeit in klinischen Studien untersucht [41]. So wurden Phase-I-Studien mit Glutenasen (Prolylendopeptidasen von *Aspergillus niger* und *Sphingomonas capsulata*), die die Glutenpeptide intestinal proteolytisch abbauen, durchgeführt [42, 43]. Ein anderer Therapieansatz mithilfe von Oktapeptiden (AT-1001) im Sinne der Verringerung der intestinalen Permeabilität wurde bei Zöliakieerkrankten untersucht. Diese Substanz blockiert den Zonulinrezeptor und kann so die Integrität der „tight junctions“ nach Glutenaufnahme erhalten [44]. In-vitro-Studien mit spezifischen tTG2-Blockern zeigten einige hoffnungsvolle Ergebnisse [45]. Die Blockierung des antigenpräsentierenden HLA-DQ2 (und -DQ8) stellt einen ambitionierten Therapieansatz zur Verhinderung der Immunaktivierung bei Zöliakie dar [46].

Komplikationen und refraktäre Zöliakie

Einige Studien konnten zeigen, dass Zöliakiepatienten ein erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) haben [47]. Ein 8 bis 30-fach erhöhtes Risiko wird für das enteropathieassoziierte T-Zell-Lymphom (EATL) bei Zöliakiepatienten gesehen. Das EATL gilt deshalb auch als typische Komplikation der Zöliakie. Das Risiko für eine lymphoproliferative Erkrankung ist deutlich höher, wenn die Zöliakie nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wird, und die mittlere Überlebensrate von Zöliakieerkrankten mit einem T-Zell-Lymphom ist niedriger als von Patienten mit einem B-Zell-Lymphom [48]. Bei der refraktären Zöliakie (RZ) werden 2 Typen unterschieden (siehe oben). Nur bei einer Minderheit der Patienten werden tTG2-AK nachgewiesen. Die meisten Patienten mit RZ sind älter als 50 Jahre und Frauen sind häufiger betroffen als Männer [49]. Die kumulative Inzidenz beträgt 1,5 %, wobei die RZ Typ 1 in Deutschland laut Studien häufiger vorkommt als die RZ Typ 2. Letztere gilt als erster Schritt in Richtung einer malignen lymphoiden Transformation von IEL und wird mittlerweile als „low grade“ T-Zell-Lymphom bezeichnet. Die Wahrscheinlichkeit für ein overtes T-Zell-Lymphom im Sinne eines EATL liegt bei 33–52 % innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose einer RZ Typ 2 und bei 14 % nach RZ Typ 1. Dies erklärt auch die unterschiedlichen 5-Jahres-Überlebensraten, die mit 80–96 % für RZ Typ 1 und 44–58 % für RZ Typ 2 beschrieben werden. Bei Diagnosebestätigung sollte eine immunsuppressive Therapie eingeleitet und diese Patienten an ein Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung der RZ überwiesen werden [20].

Fazit

- > Die Zöliakie stellt eine an Inzidenz und Prävalenz zunehmende immunologisch vermittelte Dünndarmerkrankung dar.
- > Das klinische Erscheinungsbild kann sich asymptomatisch, oligosymptomatisch oder mit dem Vollbild eines Malabsorptionssyndroms präsentieren.
- > Die einfachen diagnostischen serologischen Möglichkeiten (tTG2-IgA-AK, HLA-DQ2/-8, Histopathologie der Duodenalbiopsie) sollten breit angewendet werden, um auch potenzielle und subklinische Formen der Zöliakie zu diagnostizieren und eventuell zu behandeln.
- > Die strikte Einhaltung einer glutenfreien Diät stellt die Therapie der Wahl dar und serologische Kontrollen sind bei Beschwerdefreiheit ausreichend.
- > Die Einhaltung einer strikten glutenfreien Diät kann die durch die Malabsorption verursachten Komplikationen langfristig verhindern

INTERESSENSKONFLIKT

U. von Arnim und A. Canbay geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Autoren

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Ulrike von Arnim, Prof. Dr. med. Ali Canbay
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Erstpublikation

Gastroenterologie 2018;13:143–153
DOI 10.1007/s11377-018-0230-4
Online publiziert: 5. März 2018
©Springer Medizin Verlag GmbH,
ein Teil von Springer Nature 2018

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Ulrike von Arnim
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
Universitätsklinik Magdeburg AöR
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

ulrike.vonarnim@med.ovgu.de

Literatur:

1. Aretaeus the Cappadocian (1856) The extant works of Aretaeus the Cappadocian
2. Lewkonis RM (1974) Letter: Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *BrMedJ*2(5916):442
3. Paveley WF (1988) From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ*297(6664):1646–1649
4. Dicke WK, Weijers HA, van de Kamer JH (1953) Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 42(1):34–42
5. Van de Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK (1953) Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr*42(3):223–231
6. Paulley JW (1954) Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhea; jejunal and lymph-node biopsies. *BrMedJ*2(4900):1318–1321
7. Schuppan D, Hahn EG (2002) Biomedicine. Gluten and the gut lessons for immune regulation. *Science*297(5590):2218–2220
8. Tack GJ, Verbeek WHM, Schreurs MWJ, Mulder CJJ (2010) The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*7(4):204–213
9. Schuppan D, Zimmer K (2013) The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int* 110(49):835–846
10. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF (2006) American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 131(6):1981–2002
11. Catassi C et al (2014) The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastr Nutr* 59:7–9. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000450393.23156.59>
12. Ascher H, Kristiansson B (1994) Childhood coeliac disease in Sweden. *Lancet* 344(8918):340–341
13. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR (2012) Celiac disease: prevalence, diagnosis pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 18(42):6036–6059
14. Catassi C, Fabiani E, Rätschl M et al (1996) The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr* 412:29–35
15. Pate ID, Kalkat P, Baisch D, Zipser R (2005) Celiac disease in the elderly. *Gerontology*51(3):213–214
16. Vilppula A, Collin P, Mäki M et al (2008) Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-proven population-based study. *Dig Liver Dis*40(10):809–813
17. Kratzer W, Kibele M, Akinli A et al (2013) Prevalence of celiac disease in Germany: a prospective follow-up study. *World J Gastroenterol* 19(17):2612–2620
18. Fasano A, Bertl I, Gerarduzzi T et al (2003) Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicentre study. *ArchInternMed* 163(3):286–292
19. Ludvigsson JF, Leffer DA, Bai JC et al (2013) The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*62(1):43–52
20. Felber J, Aust D, Baas S et al (2014) Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. *ZGastroenterol*52(7):711–743
21. Verbeek WHM, Goerres MS, von Blomberg BME et al (2008) Flow Cytometric determination of aberrant intra-epithelial lymphocytes predicts T-cell lymphoma development more accurately than T-cell clonality analysis in refractory celiac disease. *Clin Immunol* 126(1):48–56
22. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S (1993) Clinical and pathological

spectrum of coeliac disease—active ,silent,latent,potential.Gut34(2):150–151

23. Ford AC, Chey WD, Talley NJ et al (2009) Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*169(7):651–658
24. Giersiepen K, Leigemann M, Stuhldreher N et al (2012) Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54(2):229–241
25. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó R et al (2012) European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54(1):136–160
26. Leffer DA, Schuppan D (2010) Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 105(12):2520–2524
27. McGowan KE, Lyon ME, Butzner JD (2008) Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic. *Clin Chem*54(7):1203–1209
28. Megiorni F, Mora B, Bonamico M et al (2009) HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol* 70(1):55–59
29. Oberhuber G, Caspary WF, Kirchner T et al (2001) Empfehlungen zur Zöliakie-/Spruediagnostik. Arbeitsgemeinschaft für gastroenterologische Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. *Pathologie*22(1):72–81
30. Oberhuber G, Caspary WF, Kirchner T et al (2001) Arbeitsgemeinschaft für gastroenterologische Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Empfehlungen zur Zöliakie-/Spruediagnostik. *Z Gastroenterol*39(2):157–166
31. Marsh MN (1992) Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of glutensensitivity („celiacsprue“). *Gastroenterology* 102(1):330–354
32. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H (1999) The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*11(10):1185–1194
33. Chang F, Mahadeva U, Deere H (2005) Pathological and clinical significance of increased intraepithelial lymphocytes (IELs) in small bowel mucosa. *APMIS* 113(6):385–399
34. Haboubi NY, Taylor S, Jones S (2006) Coeliac disease and oats: a systematic review *Postgrad Med J* 82(972):672–678
35. Garsed K, Scott BB (2007) Can oats be taken in a gluten-free diet? A systematic review. *Scand J Gastroenterol*42(2):171–178
36. Zimmer K (2011) Nutrition and celiac disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc HealthCare* 41(9):244–247
37. Deutsche Zöliakie-Gesellschaft e.V. www.dzg-online.de. Zugegriffen: 27. Januar 2018
38. Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen P B et al (2010) The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod*25(2):528–534
39. Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E et al (2006) Clinical benefit of agluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease: a population-based screening study with 2 years' follow-up. *Diabetes Care* 29(11):2452–2456
40. Tuirel, Marja-Leena L, Teea S et al (2012) Persistent duodenal intraepithelial lymphocytosis despite long-term strict gluten-free diet in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 107(10):1563–1569
41. Mukherjee R, Kelly CP, Schuppan D (2012) Non dietary therapies for celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*22(4):811–831
42. Stepniak D, Spaenij-Dekking L, Mitea C et al (2006) Highly efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endoprotease: implications for celiac disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291(4):G621–G629
43. Gass J, Vora H, Bethune MT et al (2006) Effect of barley endoprotease EP-B2 on gluten digestion in the intact rat. *J Pharmacol Exp Ther* 318(3):1178–1186
44. Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC et al (2007) The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther* 26(5):757–766
45. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I et al (2005) Unexpected role of surface transglutaminase type II in celiac disease. *Gastroenterology* 129(5):1400–1413
46. Xia J, Bergseng E, Fleckenstein B et al (2007) Cyclic and dimeric gluten peptide analogues inhibiting DQ2 mediated antigen presentation in celiac disease. *Bioorg Med Chem* 15(20):6565–6573
47. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ et al (2014) Incidence of malignancies in diagnosed celiac patients: a population-based estimate. *Am J Gastroenterol*109(9):1471–1477
48. Leslie LA, Leibold B, Neugut AI et al (2012) Incidence of lymphoproliferative disorders in patients with celiac disease. *Am J Hematol* 87(8):754–759
49. Malamut G, Meresse B, Cellier C, Cerf-Bensussan N (2012) Refractory

celiac disease: from bench to bedside. *Semin Immunopathol* 34(4):601–613

CME-Fragebogen

Zöliakie

Welche der folgenden Aussagen ist korrekt?

- Die Prävalenz von Zöliakie nimmt mit steigendem Lebensalter zu.
- Die Prävalenz von Zöliakie nimmt mit steigendem Lebensalter ab.
- Die Prävalenz von Zöliakie bleibt über alle Altersstufen konstant.

Welche der folgenden Aussagen trifft nicht zu?

- Einer Zöliakie liegt eine genetische Disposition zugrunde.
- Eine Zöliakie tritt ausschließlich bei jungen Erwachsenen auf.
- Bei der Pathogenese spielt das Weizeneiweiß Gluten eine entscheidende Rolle.

Welche der folgenden Aussagen trifft nicht zu? Das klinische Bild einer Zöliakie ...

- ist seit 1954 unverändert stabil.
- hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verändert.
- kann intestinale und extraintestinale Symptome aufweisen.

Auf den Nachweis welches Parameters stützt sich die serologische Diagnostik einer Zöliakie nicht?

- Gesamtmenge an Immunglobulin E (IgE)
- Autoantikörper gegen das Endomysium (EMA-IgA)
- Gesamtmenge an Immunglobulin A (IgA)

Wie wird eine Zöliakie behandelt?

- durch eine lebenslange glutenfreie Diät.
- Kausal beteiligt an der Pathologie der Zöliakie ist der alkohollösliche Teil des Glutens.
- Gluten verfügt über beim Backen erwünschte Kleb- und Bindeeigenschaften.

Welche der folgenden Aussagen trifft nicht zu?

- Zöliakiepatienten weisen häufig Defizite an Vitaminen, Eisen und Elektrolyten auf.
- Zöliakiepatienten können vorübergehend eine sekundäre Laktose- und Fruktosemalabsorption entwickeln.
- Unter einer glutenfreien Diät regeneriert sich die Dünndarmmukosa sehr schnell.

Welche der folgenden Aussagen trifft nicht zu?

- Gluten ist ausschließlich in Weizen enthalten.
- Eine unkomplizierte akute Bronchitis soll nicht mit Antibiotika behandelt werden.
- Zur Abklärung der Ursachen wird ein Erregernachweis angestrebt.

Wie definiert der Codex alimentarius glutenfreie Lebensmittel? Durch einen Gehalt von weniger als ...

- 2 Milligramm Gluten pro Kilogramm.
- 20 Milligramm Gluten pro Kilogramm.
- 200 Milligramm Gluten pro Kilogramm.

Welches der folgenden Getreide darf nicht auf dem Menüplan eines Zöliakiepatienten stehen

- Hirse
- Reis
- Emmer

Welche der folgenden Aussagen zu Gluten trifft nicht zu?

- Hafer enthält kein Gluten und kann deshalb problemlos verzehrt werden.
- Zöliakiepatienten tolerieren etwa 10 Milligramm Gluten täglich.
- Symptomatische und asymptomatische Zöliakie-Patienten sollen sich glutenfrei ernähren.