

Zöliakie

Celiac disease

Zusammenfassung

Die Zöliakie ist eine häufige, durch Gluten induzierte immunologische Erkrankung des Dünndarms mit genetischer Disposition, die ein breites Spektrum an Art und Ausprägung von Symptomen einer Malabsorption zeigt. Bei einer Vielzahl z. T. isoliert auftretender extraintestinaler Befunde ist differenzialdiagnostisch an eine Zöliakie zu denken. Antikörpernachweis, Histologie und Therapieansprechen sichern die Diagnose. Einzige Therapie ist die konsequente, lebenslang glutenfreie Ernährung. Verschiedene andere Therapieansätze wurden in den letzten Jahren ohne entscheidende Fortschritte versucht.

Rosien, U.

Abstract

The celiac disease is a frequent, immunologic, gluten induced condition of the small intestine with genetic background which shows a wide spectrum of clinical manifestations of malabsorption. In many (monosymptomatic) extraintestinales symptoms celiac disease should be part of the differential diagnosis. Detection of specific antibodies, histology and response to treatment verify the diagnosis. The only therapy is consistent, lifelong gluten-free diet. Different other therapy attempts were made during the last years without substantial progress.

Einleitung

Die Zöliakie ist definiert aus einer Kombination von Malabsorption und charakteristischen histologischen Befunden, die sich unter einer glutenfreien Ernährung sowohl klinisch als auch histologisch bessern (1). Dabei sind die histologischen Befunde nicht spezifisch für die Erkrankung; so findet sich eine Zottenatrophie auch bei anderen Erkrankungen wie tropischer Sprue oder Parasitenbefall des Dünndarms. In den letzten Jahren hat die sogenannte „nicht-zöliakie-glutensensitive Enteropathie“ in der Laienpresse große Beachtung gefunden. Diese wird in einem zweiten Beitrag in dieser AVP-Ausgabe (S. 78 ff.) behandelt.

Epidemiologie

Die Zöliakie ist eine häufige immunologische Erkrankung. Die Prävalenz liegt in Deutschland bei 1 : 250 und zeigt weltweit große regionale Unterschiede von 1 : 1000 bis 1 : 200 (2). Die Erstmanifestation ist in jedem Alter möglich, findet sich jedoch gehäuft im frühen Kindesalter und in der 4. bis 5. Lebensdekade. Es besteht eine genetische Disposition mit familiärer Häufung. HLA-DQ2 oder HLA-DQ8 sind bei nahezu allen Betroffenen nachweisbar. Die Zöliakie ist assoziiert mit einer Reihe autoimmunologischer Erkrankungen (siehe Tabelle 1) und findet sich gehäuft bei Patienten mit Down-, Turner- und Williams-Syndrom.

Ätiologie und Pathogenese

Gluten, ein Protein aus Weizen, Roggen und Gerste, und Gliadin, ein alkoholischer Glutenextrakt, induzieren zirkulierende Antikörper gegen Gluten und seine Komponenten im Serum (1;3;4). Konsekutiv kommt es zu einer Vermehrung von sensibilisierten T-Lymphozyten und Plasmazellen in der Lamina propria des Dünndarms (auch intraepithelial). Die Gewebstransglutaminase, ein Bestandteil der Endomysiumstruktur, ist das Zielantigen

Tabelle 1: Autoimmunologischen Erkrankungen, die mit der Zöliakie assoziiert sind

Dermatitis herpetiformis
Diabetes mellitus Typ 1
Hyper- und Hypothyreose
chronisch entzündliche Darmerkrankungen
mikroskopische Kolitis
rheumatoide Arthritis

der durch die Aufnahme von Gliadin in die Mukosa induzierten autoimmunologischen Reaktion. Die immunologische Reaktion induziert eine Abflachung der mukosalen Oberfläche des Dünndarms mit verplumpten oder gar fehlenden Zotten bei gleichzeitiger Hyperplasie der Krypten. Hieraus ergibt sich eine Malabsorption durch eine verminderte Darmoberfläche, die verstärkt wird durch eine Maldigestion aufgrund der verminderten epithelialen Enzymaktivität und der gestörten Regulation der Galle- und Pankreassekretion. Fast immer besteht eine Laktoseintoleranz und häufig eine exokrine Pankreasinsuffizienz, die bei einem Teil der Patienten auch nach Restitution der intestinalen Zotten persistiert.

Klinische Manifestation

Vor dem Hintergrund der Variabilität des klinischen Bildes und des Erkrankungsverlaufes hat sich für die Zöliakie eine Differenzierung in unterschiedliche Manifestationsformen etabliert (3):

- Bei der *potenziellen Zöliakie* ist der Antikörpernachweis positiv. Histologische Veränderungen und Symptome fehlen jedoch. Diese Konstellation ist fast zehnmal so häufig wie die weiteren und findet sich bei mehr als einem Prozent der Bevölkerung. Eine Progression ist möglich, insgesamt aber selten.
- Bei der *subklinischen Zöliakie* sind Antikörper und Histologie positiv. Die Betroffenen sind im Alltag jedoch weitgehend asymptomatisch.
- Als *symptomatische Zöliakie* bezeichnet man eine zwischen subklinischer und klassischer Zöliakie ausgeprägte Manifestation mit wenigen bzw. nicht dominanten Symptomen.
- Die *klassische Zöliakie* ist geprägt vom Nachweis der Antikörper und positiver Histologie in Kombination mit klinischen Zeichen wie Diarrhoe, Flatulenz, Gewichtsverlust und/oder anderen, vor allem auch extraintestinalen Symptomen einer Malassimilation (siehe Tabelle 2).
- Die *refraktäre Zöliakie* ist charakterisiert durch Antikörpernachweis und positive Histologie mit Erkrankungsrezidiv bzw. primärem Versagen einer korrekt durchgeführten glutenfreien Ernährung. Unterschieden wird zwischen einem Typ I mit polyklonaler T-Zell-Infiltration der Mukosa und einem Typ II mit monoklonaler Infiltration. Die refraktäre Zöliakie betrifft typischerweise erwachsene Patienten.

Tabelle 2: Symptome einer Zöliakie außerhalb des Gastrointestinaltraktes

Anämie durch Mangel an Eisen, Folsäure, Vitamin B6 oder Vitamin B12
Blutungsneigung durch Vitamin-K-Mangel
Osteoporose bzw. sekundärer Hyperparathyreoidismus aufgrund von Mangel an Vitamin D und Kalzium
Neuropathie durch Mangel an Vitamin B1 oder Vitamin B12
Hyperkeratosen und Dermatitis durch Vitamin K und Vitamin-B-Mangel
Muskelatrophie bzw. Muskelschwäche
Transaminasenerhöhungen
Erhöhung der Pankreasenzyme/Pankreatitis
Schilddrüsenfunktionsstörung
sekundäre Amenorrhoe und eingeschränkte Fertilität
periphere Ödeme infolge der Malnutrition

Diagnostik

Für die sichere Diagnose einer Zöliakie müssen drei Kriterien erfüllt sein:

1. Nachweis von IgA-Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase oder gegen Endomysium unter ausreichender Glutenzufuhr (3 g täglich über mindestens zwei, möglichst acht Wochen). Bei erniedrigtem Gesamt-IgA zusätzliche Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen Gewebstransglutaminase oder Antikörpern gegen deamidierte Gliadinpeptide (dGP).
2. Positive Histologie mit Veränderungen Typ 2 und Typ 3 nach der modifizierten MARSH-Klassifikation (siehe Tabelle 3) (5) unter ausreichender Glutenzufuhr.
3. Abfall der Antikörpertiter unter glutenfreier Ernährung bis unter die Nachweisgrenze.

Tabelle 3: MARSH-Klassifikation der Dünndarmhistologie (modifiziert nach Oberhuber (5); es sind sowohl Proben aus dem Bulbus duodeni als auch aus dem postbulbären Duodenum zu untersuchen)

Typ 0: Krypten und Zotten normal, intraepitheliale Lymphozyten (IEL) < 25/100 Enterozyten.
Typ 1: Krypten und Zotten normal, nur Lymphozyteninvasion (IEL > 25/100).
Typ 2: IEL > 25/100, zusätzliche Kryptenhyperplasie.
Typ 3 IEL > 25/100, Kryptenhyperplasie und zusätzliche Zottenatrophie: 3a: partiell, 3b: subtotal, 3c: total.

Die europäische Fachgesellschaft für Pädiatrie erachtet in ausgewählten Situationen bei Kinder und Jugendlichen eine histologische Sicherung für verzichtbar (6). Voraussetzung ist eine qualitativ hochwertige Durchführung der serologischen Diagnostik und Bewertung in den Händen eines erfahrenen Kindergastroenterologen und in Absprache mit den Eltern. Die Umsetzbarkeit dieses Vorgehens im Alltag bzw. das Ausmaß der möglichen Einsparungen an endoskopischen Untersuchungen wurde in verschiedenen Studien kritisch diskutiert (7;8).

Angesichts der Verbreitung der genetischen Disposition in der Allgemeinbevölkerung sollte bei unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Leistungsschwäche, Appetitlosigkeit aber auch bei Verhaltensauffälligkeiten oder Depression im Erwachsenenalter auch an eine Zöliakie gedacht werden (9). Dies gilt insbesondere auch im Zusammenhang mit der Aufarbeitung autoimmunologischer Erkrankungen (Tabelle 1) und extraintestinaler Symptome/Mangelzustände (Tabelle 2). Die Zöliakie kann sich ausschließlich mit extraintestinalen Symptomen manifestieren; es ist daher wichtig, bei Patienten mit einem isolierten, in der Tabelle 2 aufgeführten Symptom/Befund differenzialdiagnostisch an eine Zöliakie zu denken.

Die Bestimmung von HLA-DQ2 und HLA-DQ8 ist in den wenigen Fällen mit unklaren Befunden hilfreich. Ein negativer Befund schließt eine Zöliakie mit hoher Sicherheit aus (10).

Therapie

Eine lebenslang glutenfreie Ernährung ist die bislang einzige effektive Therapie der Zöliakie. Dauerhaft muss auf Produkte wie Weizen, Roggen und Gerste verzichtet werden. Hafer ist initial verboten, wird aber von vielen Patienten später in geringen Mengen toleriert. Generell erlaubt sind Produkte mit Stärke aus Reis, Mais, Kartoffeln, Sojabohnen und Tapioka. Aufgrund der fehlenden Bürstensaumenzyme sind die Patienten initial intolerant für Milch und Milchprodukte. Eine Substitution von Pankreasenzymen ist in der Anfangsphase sinnvoll und muss bei einzelnen Patienten mit persistierender Pankreasinsuffizienz dauerhaft durchgeführt werden. In Ausnahmefällen ist initial eine parenterale Substitution von Vitaminen und Spurenelementen gegebenenfalls auch eine parenterale Ernährung notwendig.

Die Patienten müssen lernen, die Angaben zur Zusammensetzung von Nahrungsprodukten gründlich zu studieren. Tabelle 4 gibt einen Anhalt, in welchen Nahrungsmitteln des Alltags Gluten enthalten sein kann. Diätfehler sind meist unbeabsichtigt und häufig. Es ist heute einfacher, in einem Restaurant oder Kantine vegan zu essen, als ein gesichert glutenfreies Gericht zu bekommen (die Küche muss auch bei Zutaten und Würzen/Soßen auf Glutenfreiheit achten). Abgesehen von speziell für Zöliakie-Patienten angebotenen Zubereitungen, enthalten Fertiggerichte fast immer Gluten.

Die Therapie wird überwacht durch die Anamnese bezüglich Symptomen und Therapietreue, körperlichen Befunden (u. a. Gewichtszunahme) sowie die Bestimmung der oben genannten Antikörper. Diese Parameter werden anfänglich vierteljährlich, später jährlich kontrolliert. Die Antikörpertiter sollten unter die Nachweisgrenze fallen.

Erneute Biopsien aus dem Dünndarm sind notwendig, wenn es trotz korrekt eingehaltener Diät zu keiner ausreichenden Besserung kommt.

Bei Diarrhoe über mehr als vier Wochen und Gewichtsabnahme, gegebenenfalls kombiniert mit Temperaturerhöhungen und einer B-Symptomatik mit Leistungsminderung, Müdigkeit und Nachtschweiß trotz strikt eingehaltener Diät muss an komplizierte Formen bzw. Komplikationen einer Zöliakie gedacht werden: refraktäre Zöliakie, Enteropathie-assoziiertes T-Zellen-Lymphom, ulzerative Jejunitis und Adenokarzinom des Dünndarms (3;11). Das Risiko ist bei langjährigem Verlauf insbesondere bei unzureichender diätetischer Compliance erhöht (insgesamt aber trotzdem gering).

Tabelle 4: Beispiel für Nahrungsmittel, die Gluten enthalten können

Bouillon
Eiscreme
Fertigsoßen/-suppen
Fleisch-/Gemüsekonserven
Fleischsoßen
Fruchtjoghurt
Imbissprodukte („Hamburger“ u. a.)
Instantkaffee/-tee
Ketchup
Kondensmilch
Pralinen
Salatdressings
Schokoladen-/Kakaogetränke
Senf
Streichkäse
Tomatensoße/-mark
Wurstwaren

Formal wird für die *refraktäre Zöliakie* neben der (immun-)histologischen Differenzierung in Typ I und II als ein Kriterium eine frustrane Diät über zwölf Monate gefordert. Gerade bei Symptomen wie im vorherigen Absatz benannt, wird man aber bereits nach wenigen Wochen konsequenter Diät die Verdachtsdiagnose stellen und prüfen. Der Typ I der refraktären Zöliakie spricht häufig auf eine Behandlung mit Budenosid oder eine systemische Immunsuppression an; der Typ II kann übergehen in ein T-Zell-Lymphom, in eine ulzerative Jejunitis oder eine kollagene Zöliakie. Budenosid ist hier deutlich weniger wirksam; die Behandlung erfordert oft den Einsatz von Zytostatika. Während der Typ I eine gute Prognose hat, liegt beim Typ II die Fünf-Jahres-Überlebensrate unter 60 %.

Vor dem Hintergrund der schwierig konsequent durchhaltbaren und einschränkenden glutenfreien Ernährung gab/gibt es *verschiedene pharmakologische Behandlungsansätze, die bislang klinisch nicht relevant sind*:

- Polymere, die Gluten/Gliadin binden, sind ein attraktiver Ansatz, in ihrer Wirkung aber bislang nicht ausreichend spezifisch und nur in Zellkultur und Tierversuch belegt (12).
- Der Abbau von Gluten im Darmlumen durch zugeführte Enzyme ist bislang nicht effizient genug, um eine Mukosaexposition mit dem Allergen konsequent zu verhindern. Eine Phase-2-Studie fand keine Wirksamkeit im Vergleich zu Plazebo (13).
- Für eine Vakzinierung im Sinne einer Desensibilisierung (wie z. B. bei Gräser-/Pollen-getriggertem Asthma) gibt es erste Toxizitätsdaten aber noch keine Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten (14).

- Die Blockade eines für die bei Zöliakie gesteigerten Darmpermeabilität wesentlichen Rezeptors bessert nach bisheriger Datenlage bei einem Teil der Studienprobanden die Symptome, aber nicht Permeabilität oder Antikörpertiter (15).
- Hemmung von HLA-DQ2 oder Transglutaminase sind in frühen (prä-)klinischen Studienphasen an fehlender Spezifität/Nebenwirkungen gescheitert.
- Antikörpertherapien wie z. B. T-Zell-Inhibierung durch z. B. Integrinantikörper. Diese Ansätze, die auf eine Suppression der immunologischen Antwort wie bei rheumatoider Arthritis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen abzielen, müssen vor dem Hintergrund potenzieller Nebenwirkungen einer lebenslangen Therapie sehr kritisch bewertet werden, da ja mit der glutenfreien Diät eine wirksame, nebenwirkungsfreie Behandlung etabliert ist. Es gibt keine Daten zur Wirksamkeit bei Zöliakiepatienten.

Fazit für die Praxis

An die glutenindizierte Zöliakie sollte auch bei monosymptomatischen Manifestationen einer intestinalen Malabsorption gedacht werden. Auf eine histologische Sicherung als Teil des diagnostischen Standards sollte

nur bei Kindern in definierten Ausnahmefällen verzichtet werden. Therapieoptionen außerhalb der einschränkenden glutenfreien Ernährung konnten bislang nicht etabliert werden.

Literatur

- 1 Ciarán P, Kelly CP, Bai JC, et al.: Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 1175-1186.
- 2 Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH et al.: The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 553-560.
- 3 Felber J, Aust D, Baas S, et al.: 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. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 711-743.
- 4 Stein J, Schulzke JD, Schuppan D: Medikamentöse Therapie der Zöliakie – „from bench to bedside“. *Z Gastroenterol* 2018; 56: 151-164.
- 5 Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H: The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-1194.
- 6 Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-160.
- 7 Araya M, Diaz J, Oyarzun A et al.: Avoiding small intestinal biopsies for diagnosis of celiac disease in children: A reliable strategy for all patients? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017: Epub ahead of print.
- 8 Smarrazzo A, Misak Z, Costa S et al.: Diagnosis of celiac disease and applicability of ESPGHAN guidelines in Mediterranean countries: a real life prospective study. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 17.
- 9 Aikoye SA, Osuagwu FC, Khalid Z et al.: Exacerbation of depression symptoms in the presence of dermatitis herpetiformis rash, celiac disease, and low cholesterol. *Prim Care Companion CNS Disord* 2017; 19: 17102134.
- 10 Sarna VK, Lundin KEA, Morkrid L et al.: HLA-DQ-Gluten Tetramer Blood Test accurately identifies patients with and without celiac disease in absence of gluten consumption. *Gastroenterology* 2017: Epub ahead of print.
- 11 Parihar V, Crotty P, McNamara D: A tale of two lymphomas. *Case Rep Gastroenterol* 2017; 11: 593-598.
- 12 Pinier M, Fuhrmann G, Galipeau HJ et al.: The copolymer P(HEMA-co-SS) binds gluten and reduces immune response in gluten-sensitized mice and human tissues. *Gastroenterology* 2012; 142: 316-325.e1-12.
- 13 Murray JA, Kelly CP, Green PHR et al.: No difference between latiglutenase and placebo in reducing villous atrophy or improving symptoms in patients with symptomatic celiac disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 787-798.e2.
- 14 Goel G, King T, Daveson AJ et al.: Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 479-493.
- 15 Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ et al.: A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1554-1562.

Interessenkonflikte

U. Rosien erhielt Honorare für Fortbildungsveranstaltungen und Vorträge von Falk Foundation und Olympus.

Dr. med. Ulrich Rosien, Hamburg
u.rosien@ik-h.de

Dieser Artikel basiert auf einem Buchbeitrag in „Facharztwissen Gastroenterologie“, erschienen im Elsevier-Verlag 2017.