

# Die Rolle der Gastroskopie in der Zöliakiediagnostik

## Diagnostischer Overkill oder sinnvolle Massnahme?

Gerhard Rogler, Michael Fried

**Im vergangenen Jahr erschienen in TMJ mehrere Beiträge und Leserbriefe, die die Rolle der Gastroskopie in der Zöliakiediagnostik zum Thema hatten. Im Folgenden legen die Autoren nun die Sicht der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie SGG dar.**



Prof. G. Rogler

In einem Interview, das im TMJ im März 2007 erschien, bezweifelt Prof. Dr. med. Faruk Hadziselimovic von der Kindertagesklinik Liestal den Wert der Darmbiopsie zur Bestätigung einer Zöliakie (1). Er geht davon aus, dass bereits der Antikörperbefund in den allermeisten Fällen völlig zur Diagnose einer Zöliakie ausreicht. Professor Hadziselimovic postuliert zudem, dass die Bedeutung der Biopsie in den diversen diagnostischen Empfehlungen zur Zöliakie überschätzt werde (1).



Prof. M. Fried

Die histologischen Veränderungen, die sich in Biopsien fänden, seien nicht pathognomonisch. Er begründet die Ablehnung der Gastroskopie mit der Gefährlichkeit der Untersuchung bei Kindern. Vor 20 Jahren habe er diesbezüglich ein Schlüsselerlebnis gehabt, bei dem es bei einem 8-jährigen Knaben bei der Gastroskopie zu einem Herz- und Atemstillstand gekommen sei (1). Dieser Junge sei seither geistig und körperlich schwerstbehindert. Dies ist natürlich sicherlich eine Tragödie. Es gilt aber es zu bedenken, dass die Endoskopie in den letzten Jahren grosse Fortschritte gemacht hat und die sehr dünnen, flexiblen Kindergeräte nicht mehr mit den Geräten vor 20 Jahren vergleichbar sind. Ebenso hat sich die Praxis der Sedierung grundlegend geändert. Bereits 1974 war in einer Studie der American Society for Gastrointestinal Endoscopy bei 200 000 Ösophagogastroduodenoskopien nur

eine Gesamtkomplikationsrate von 0,15 Prozent und eine assoziierte Mortalität von 0,004 Prozent gefunden worden (2). Die PEDS-CORI-Studie, die aktuell publiziert wurde, untersuchte Komplikationen der Gastroskopie bei 9234 pädiatrischen Patienten und insgesamt 10 236 Endoskopien bei diesen Kindern (3). Komplikationen wurden bei 239 Endoskopien beschrieben (2,3%, 95%-Konfidenzintervall 2–2,6%). Hierzu zählten vor allem eine vorübergehende und reversible Hypoxie (157 [1,5%]) sowie Blutungen (28 [0,3%]). Sehr kleine Kinder zeigten eine höhere Komplikationsrate. Todesfälle traten in Zusammenhang mit diesen mehr als 10 000 Endoskopien nicht auf (3). Alle Komplikationen waren reversibel. Dies relativiert sicherlich den Punkt der Gefährlichkeit der Gastroskopie und Biopsiegewinnung.

Dennoch ist es zweifellos sinnvoll und notwendig, sich darüber Gedanken zu machen, ob diese Untersuchung im diagnostischen Algorithmus zur Diagnosefindung einer Zöliakie einen Stellenwert besitzt.

Zunächst gilt es, sich zu vergegenwärtigen, wie häufig eine Zöliakie absolut vorkommt, um anschliessend die Sinnhaftigkeit einer Gastroskopie einzuschätzen. Neuere Untersuchungen gehen von einer Prävalenz von bis zu 1 Prozent aus (4–9). Häufig wird postuliert, dass die Prävalenz unterschätzt ist. Allerdings zeigt zum Beispiel eine neuere Arbeit aus dem Februar 2007, dass gelegentlich auch eine Überschätzung auftritt (10). So ist nach dieser neuen Arbeit die Prävalenz in Finnland bei etwa 0,45 Prozent angesiedelt, während sie in Voruntersuchungen auf 1 Prozent geschätzt wurde. In der Schweiz wird von einer Prävalenz von 0,25 bis 0,5 Prozent der Bevölkerung ausgegangen (11, 12).

In den vergangenen Jahren konnten wichtige Einsichten zur Pathophysiologie der Zöliakie gewonnen werden (13–15). Es ist klar, dass es sich bei der Zöliakie um eine immunvermittelte Enteropathie durch eine Übersensitivität gegenüber Gluten in genetisch suszeptiblen Personen handelt (15). Die Zöliakie ist bei Kindern und Erwachsenen sowohl mit gastrointestinalen als auch nicht gastrointestinalen Symptomen vergesellschaftet. Von Zöliakie betroffene Kinder haben häufig Durchfälle,

Bauchschmerzen, Erbrechen oder leiden an Blähungen. Die exakte Prävalenz dieser Symptome bei Kindern mit Zöliakie ist jedoch wenig untersucht. Eine erhöhte Prävalenz tritt bei Kindern mit Dermatitis herpetiformis, Typ-1-Diabetes, Down-Syndrom, Turner-Syndrom oder erstgradigen Verwandten von Patienten mit Zöliakie auf (15). Diese Erkrankungen erhöhen deutlich die Vortestwahrscheinlichkeit jeglicher Diagnostik für Zöliakie.

Die offiziellen Leitlinien der Nordamerikanischen Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung zur Diagnose und Behandlung von Zöliakie bei Kindern und Erwachsenen wurden zuletzt 2005 in einer aktualisierten Version publiziert (16). Darüber hinaus wurden 2006 aktualisierte Richtlinien für den Erwachsenen publiziert (17).

In der Tat wird in diesen Arbeiten der Nachweis von IgA-Antikörpern gegen humane Tissue-Transglutaminase als initialer Screeningtest für Zöliakie empfohlen. Zwar liegen Vergleichsstudien vor, die zeigen, dass der Nachweis von Endomysium-Antikörpern genauso spezifisch und sensitiv sein kann wie der für Transglutaminase-Antikörper, diese Ergebnisse sind jedoch abhängig von lokalen Faktoren, wie dem verwendeten Test und der Routine mit diesem Test, wodurch häufiger Fehler bei der Interpretation auftreten (18). Antigliadin-Antikörper weisen eine deutlich geringere Spezifität und Sensitivität auf und werden deshalb nicht mehr weiter empfohlen (16). Sie bringen keinen zusätzlichen Nutzen und keine zusätzliche diagnostische Sicherheit, auch in der Kombination mit den anderen serologischen Parametern. Daher ist die Nennung von Gliadin-IgA- und -IgG-Antikörpern im Diagnostikalgorithmus, den Professor Hadziselimovic vorschlägt, zu hinterfragen.

Wichtig ist dabei zu beachten, dass keine IgA-Defizienz vorliegen darf, die ebenfalls zu einer Zöliakie prädestiniert (16). Bei Vorliegen einer IgA-Defizienz werden natürlich keine IgA-Antikörper gegen Transglutaminase und Endomysium nachweisbar sein. Bei einer IgA-Defizienz sind also diese Antikörpertests nicht aussagekräftig. Epidemiologische Studien legen nahe, dass etwa 2 Prozent der Kinder mit Zöliakie gleichzeitig eine IgA-Defizienz auf-

weisen (16). In diesem Fall sollte für das Screening der IgG-Transglutaminase-Antikörper-Titer bestimmt werden. Auch ist in diesen Fällen natürlich der histologische Nachweis typischer Veränderungen für die Diagnostik sehr hilfreich.

Nach wie vor wird in den Diagnostikempfehlungen der Nordamerikanischen Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie die Bestätigung des positiven Antikörpertests durch eine Biopsie in allen Fällen empfohlen (16). Da in der Tat, wie Professor Hadziselimovic anführt, die Veränderungen manchmal fleckförmig sein können, werden mehrere Biopsien empfohlen (16).

## Warum biopsieren, obwohl die Antikörpertests genau sind?

Hier ist zum einen anzuführen, dass das Ausmass der Villusatrophie sicherlich ein Hinweis auf die Dringlichkeit der Behandlung darstellt. Nach wie vor bestehen Bedenken, hier allein auf die Spezifität und Sensitivität serologischer Tests zu vertrauen, da letztlich eine lebenslange Diät eingehalten werden muss. Diese Diät bedeutet eine drastische Einschränkung der Lebensqualität von Kindern. Daher muss diese medizinische Massgabe auf einem sicheren diagnostischen Sockel stehen. Hierzu mag eine einfache Rechnung angestellt werden (siehe *Abbildung*): Wenn man von einer Prävalenz der Zöliakie von 0,25 Prozent ausgeht, bedeutet das etwa 3 Erkrankte pro 1000 Menschen. Der Tissue-Transglutaminase-Antikörper-Test weist eine Spezifität von etwa 97 bis 98 Prozent auf. Das bedeutet, dass bei einer Screeninguntersuchung von 1000 Menschen mit hoher Wahrscheinlichkeit die 3 Erkrankten durch den Test gefunden werden können. Allerdings würde der Test auch positiv bei 30 nicht an Zöliakie erkrankten, gesunden Probanden ausfallen ( $100\% - 97\% = 3\%$ ;  $3\%$  von 1000 = 30 Patienten). Bei einer solchen Screeninguntersuchung wäre also trotz der hohen Spezifität des Tests davon auszugehen, dass nur 1 von 10 positiv Getesteten tatsächlich an einer Zöliakie leidet.

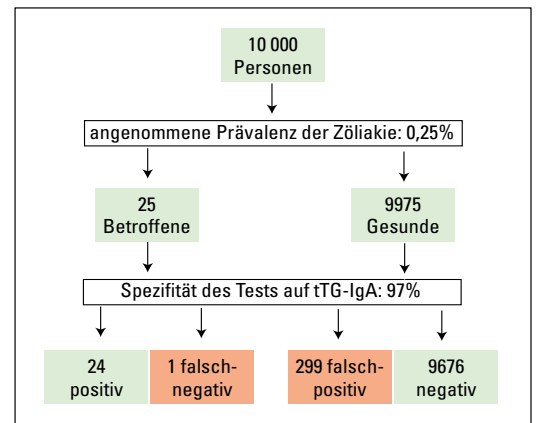
Durch die Beschränkung der Diagnostik auf Kinder mit Durchfallsymptomen oder andere gastrointestinale Symptome erhöht sich sicherlich die Prätestwahrscheinlichkeit für die durchzuführende Untersuchung. Dennoch ist aufgrund der Zahlen klar, dass sich zwar der Anteil der falschpositiv diagnostizierten Individuen erniedrigen wird, er wird jedoch nie null sein. Bei einer Screeninguntersuchung wäre der Anteil der falschpositiv gegenüber den richtig positiv diagnostizierten Patienten etwa 10:1. Unter günstigen Bedingungen lässt

sich die Häufigkeit sicherlich auf 1:1 reduzieren.

Ohne Zweifel werden jedoch Kinder im Anti-tTG-Test positiv diagnostiziert, bei denen sich keinerlei histologische Zeichen einer Zöliakie nachweisen lassen. Eine Besserung durch eine Diät mag auch passager sein und andere Ursachen haben. Die lebenslange Einhaltung einer Diät bedarf jedoch einer besseren diagnostischen Absicherung. Auch die endoskopische Biopsie ist aus vielen Gründen sicherlich nicht allein ausreichend. Es ist eben die Diagnostik, die aus der Zusammenschau beider Methoden mehr Evidenz und Sicherheit gewinnt.

Ähnliche Überlegungen haben Lewis und Scott zu einem anders gerichteten Vorschlag geführt, der im Jahr 2006 in «Alimentary Pharmacology and Therapeutics» publiziert wurde (18). Aufgrund eines systematischen Reviews und einer Metaanalyse kommen sie zum Schluss, dass sowohl Anti-Endomysium-Antikörper als auch tTG-Antikörper eine hohe Sensitivität (95% bei beiden) und Spezifität (98%) für die Diagnose einer typischen Zöliakie haben (allerdings bedeutet das, dass auch mit diesen Tests 7% der Erkrankten nicht diagnostiziert werden) (18). Daher schlagen die Autoren vor, dass serologische Tests bevorzugt für das Screening asymptomatischer Patienten und für den Ausschluss einer Zöliakie in symptomatischen Patienten mit einer niedrigen Prätestwahrscheinlichkeit (z.B. < 25%) für Zöliakie angewandt werden sollten (mit dem erwähnten Risiko eines hohen Anteils falschpositiver Befunde). Die Autoren schlagen aber vor, bei einer Prätestwahrscheinlichkeit von > 25 Prozent sofort zur Endoskopie zu schreiten, da die Posttestwahrscheinlichkeit einer Zöliakie mit einem negativen serologischen Test immer noch grösser sei als 2 Prozent (18).

Im März diesen Jahres wurde im «British Medical Journal» ein Clinical Decision Tool publiziert, das einerseits die serologischen Untersuchungen und andererseits klinische Daten einschliesst (19). Die Autoren definieren «Low-Risk»- und «High-Risk-Symptome». Die Sensitivität, Spezifität, der positive und negative prädiktive Wert für die Serologie allein waren 90,9 Prozent, 90,9 Prozent, 28,6 Prozent und 99,6 Prozent in dieser Untersuchung (19) (man beachte hier wieder den schlechten Wert für den «positive predictive value»!). Mithilfe des Clinical Decision Tool wurden für die Sensitivität 100 Prozent, für die Spezifität 60,8 Prozent, für den positiv-prädiktiven Wert 9,5 Prozent und den negativ-prädiktiven Wert 100 Prozent erzielt (19). Ganz offensichtlich besteht hier



**Abbildung:** Testergebnisse des tTG-IgA-Serum-Tests bei einer angenommenen Prävalenz der Zöliakie von 0,25 Prozent und einer Testspezifität von 97 Prozent

ein Problem bei der Spezifität und dem positiv-prädiktiven Wert des Vorgehens. Serologie und klinische Zeichen dienten hier dazu, unnötige Gastroskopien zu vermeiden bei Patienten, bei denen eine Zöliakie unwahrscheinlich ist. Diese Werte zeigen aber andererseits, dass bei einem positiven serologischen Test und dem gleichzeitigen Vorliegen von Symptomen letztlich trotzdem keine ausreichende Sicherheit der Diagnose erreicht werden kann.

Letztlich wird jeder daran interessiert sein, unnötige Gastroskopien bei Kindern zu vermeiden. Daher ist der hohe negative prädiktive Wert einer Zusammenschau von Klinik und serologischen Tests sicher zu beachten. Bei nicht typischen Syndromen und negativ-serologischen Tests scheint eine Gastroskopie nicht notwendig (19). Hier kann Prof. Hadziselimovic vollkommen zugestimmt werden. Andererseits belegen die Zahlen, dass nach wie vor bei positivem serologischem Testergebnis die endoskopische Diagnostik erfolgen sollte, deren Risiko inzwischen sehr limitiert ist und deren Nachteil sicher gegenüber dem Nachteil einer unnötigen, lebenslangen einschränkenden Diät aufgewogen wird. ♦

## Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler  
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie  
Department für Innere Medizin  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich

**Potenzielle Interessenkonflikte:** keine

Literatur auf Anfrage beim Verlag.