

Nachgefragt

«Wir sind nicht gegen Biopsien»

Interview mit Professor Faruk Hadziselimovic und Dr. Annemarie Bürgin-Wolff

The Medical Journal: Die Biopsie gilt als Goldstandard der Zöliakiediagnostik. Warum wollen Sie das ändern?

Prof. Faruk Hadziselimovic: Ich verstehe die Aufregung eigentlich nur zum Teil. Die Biopsie war der Goldstandard für die Zöliakiediagnostik, aber sie hat erheblich an Glanz verloren. Es ist heutzutage kein Problem, einen Teil der Biopsien durch die kombinierte Messung mehrerer Antikörper zu vermeiden. Hinzu kommt, dass die Schleimhautschädigung nicht pathognomonisch ist. Ausserdem gibt es nachgewiesenermassen Zöliakiepatienten mit normaler Mukosa und immer mehr Publikationen, die sich damit befassen.

Braucht es also keine Biopsien mehr für die Zöliakiediagnostik?

Hadziselimovic: Nein, das haben wir nie gesagt! Wir sind keinesfalls gegen Biopsien, wir wollen aber die Anzahl der Eingriffe reduzieren. Das können wir bei einem speziellen Krankengut, nämlich bei denjenigen, bei denen alle – und ich betone «alle» – drei Antikörpertests positiv oder negativ sind. Wenn alle positiv sind, heisst das zu 99,8 Prozent, dass dieser Patient eine Zöliakie hat. Wenn man einen solch hohen prädiktiven Wert für den Menigitest hätte, würde man auch keine Lumbalpunktion mehr machen, oder?

Dieser hohe prädiktive Wert wird von Kritikern aber angezweifelt...

Hadziselimovic: Man darf hier nicht Äpfel mit Birnen verwechseln. Wir reden nämlich nicht von einem Screening der Bevölkerung, das haben wir nie gesagt. Wir reden von dem Kollektiv der Patienten, die mit Zöliakiesymptomen zum Arzt kommen, und wir reden davon, dass alle Antikörper positiv oder negativ sein müssen, damit man auf eine Biopsie verzichten kann. Dann sieht die Rechnung nämlich ganz anders aus: Von den 642 Patienten mit Zöliakiesymptomen und dreifach positivem Antikörpertest hatten 641 eine mittels Biopsie bestätigte flache Mukosa (klassische Zöliakie; s. *Abbildung*).

In der genannten Studie von Hopper sah das weniger überzeugend aus. Klappt die Antikörperdiagnostik vielleicht nur in einem besonders erfahrenen Labor wie bei Ihnen?



Professor Faruk Hadziselimovic und Dr. Annemarie Bürgin-Wolff, Kindertagesklinik Liestal und Institut für Zöliakiediagnostik

Dr. Annemarie Bürgin-Wolff: Nein, das ist sicher nicht so. Erstens hat Hopper nicht mehrere Antikörper gemessen, sondern nur IgA-tTG, also die IgA-Antikörper gegen humane Gewebstransglutaminase. Zweitens haben seine Messungen eine mir unerklärlich schlechte Spezifität. Entweder hat er ein ganz schlechtes Testkit erwischt oder den Test nicht gut durchgeführt. Er hat nämlich ausserordentlich viele falschpositive Befunde. Ich begreife gar nicht, dass er sich auf so etwas abstützt. In der Literatur ist längst bekannt, dass die Sensitivität und Spezifität von IgA-tTG ähnlich ist wie bei Endomysium-Antikörpern, nämlich bei ungefähr 96 Prozent liegt. Davon kann bei Hopper keine Rede sein. Dabei sind die käuflichen Kits für den Antikörpernachweis heutzutage sehr viel besser als früher und alle von ähnlicher Qualität. Damit kann im Prinzip jedes gute Labor eine saubere Bestimmung der Serumantikörper durchführen. Für den Test auf Endomysium-Antikörper braucht man allerdings ein UV-Mikroskop, um die Fluoreszenz anzuschauen. Labors, die Autoimmuntests anbieten, haben in der Regel auch ein solches

Mikroskop. Ich finde diesen Test auf Endomysium-Antikörper übrigens ausgezeichnet, denn die positive Reaktion ist an die Morphologie der Zellstrukturen gebunden. Man sieht ganz deutlich einen hellgrünen, extrazellulären Rand. Bei unspezifischer Anfärbung, die manchmal vorkommen kann, sind die ganzen Zellen grün, aber das ist eben kein positiver Befund. Den Unterschied sieht jede Laborantin mit etwas Übung auf den ersten Blick. Leider ist der Test ein wenig aus der Mode gekommen, nicht zuletzt, weil die Industrie ihre IgA-tTG-Test-Kits sehr gepusht hat. Da wurde immer und überall behauptet, der Fluoreszenztest auf Endomysium-Antikörper sei subjektiv und nicht objektiv ablesbar. Das stimmt überhaupt nicht. Dieser Test ist im Gegenteil sehr gut objektiv ablesbar, aber eben nicht in der Maschine.

Die Gliadin-Antikörper sind eher unspezifisch. Warum sollte man sie überhaupt noch messen?

Bürgin-Wolff: Unsere Kritiker vergessen leider immer wieder, dass wir von Kombinationen sprechen. Die Gliadin-Antikörper sind, je-

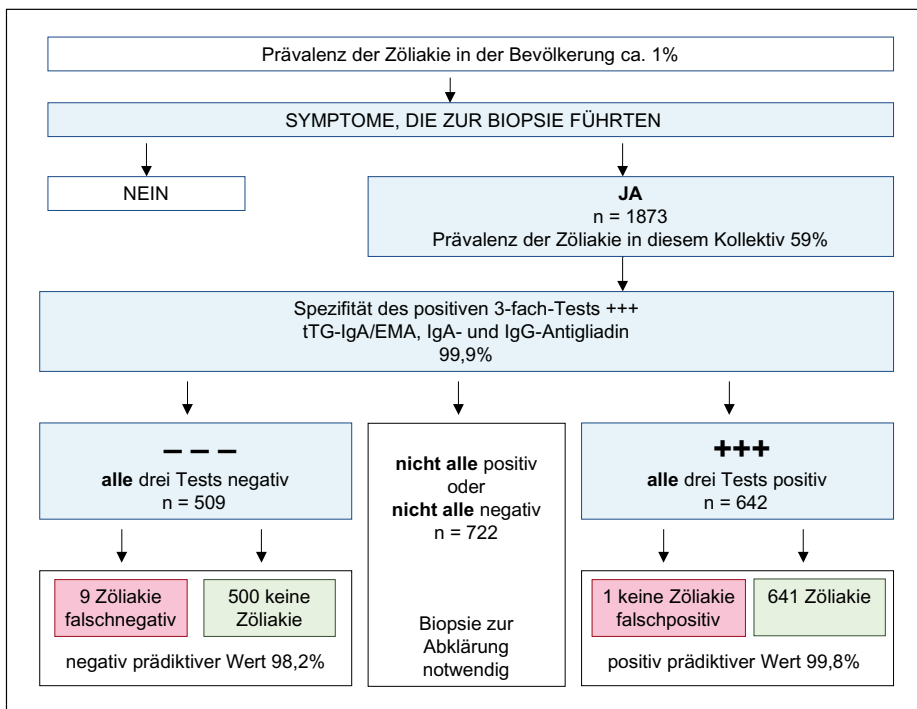


Abbildung: Spezifität und positiv prädiktiver Wert in einem Kollektiv von Patienten mit Zöliakieverdacht; bei allen Patienten wurde das Vorliegen einer Zöliakie per Biopsie überprüft; Daten gemäss Hadziselimovic F., Bürgin-Wolff A.: Diagnose der Zöliakie. Bedeutung von Antikörperbefund und Dünndarmbiopsie. Swiss J Intern Med TMJ 2007; 4: 35–38. Prädiktiver Wert errechnet nach der Formel von Bayes.

weils für sich alleine genommen, tatsächlich weniger spezifisch als tTG-Antikörper. Aber man muss die Kombination der beiden Gliadin-Antikörper zusammen mit den tTG- und Endomysium-Antikörpern anschauen, um die extrem hohe Spezifität von 99,9 Prozent zu erreichen. Dass die Gliadin-Antikörper in Misskredit geraten sind, hat schlicht den Grund, dass sie meist nur im Anfangsstadium der Zöliakie auftreten. Zuerst entstehen die IgG-Gliadin-Antikörper. Die bleiben eine Weile nachweisbar, und plötzlich gehen sie aus irgendeinem Grund zurück. Die IgA-Gliadin-Antikörper entstehen etwas später und verschwinden auch wieder, so etwa nach einem Jahr. Die tTG-Antikörper hingegen kommen später und bleiben bestehen. Darum sind bei einem erwachsenen Zöliakiepatienten, der in seiner Kindheit einmal eine Diät eingehalten hatte und dann möglicherweise jahrelang nicht, eben keine Gliadin-Antikörper mehr nachweisbar, wenn er 20 Jahre später wieder zum

Arzt geht. Man findet nur noch tTG-Antikörper. Darum wurden mit der Zeit die Gliadin-Antikörper als diagnostisches Hilfsmittel verworfen, doch das war ein Fehler.

Hadziselimovic: Hier muss man noch etwas ganz Wichtiges ergänzen. Wir haben nur ein bestimmtes Zeitfenster, in dem überhaupt alle drei Antikörper gleichzeitig nachweisbar sind, nämlich am Beginn der Erkrankung, wann immer im Leben das sein mag. Ausserdem ist wichtig, dass der Patient auch die typischen Symptome hat.

Bürgin-Wolff: Deshalb sagen wir ja, dass man biopsieren muss, wenn man nur einen Antikörper findet oder zwei. Aber bei den dreifach positiven Patienten kann man sich diesen Eingriff sparen, genauso wie bei den dreifach negativen, was ja bereits Konsens ist.

Hadziselimovic: Eigentlich erstaunt es mich ein wenig, dass man uns zustimmt, bei den dreifach negativen auf die Biopsie zu verzichten, bei den dreifach positiven aber nicht.

Schliesslich ist der Vorhersagewert bei den dreifach positiven sogar noch besser als bei den dreifach negativen Tests (s. Abbildung).

Trotzdem ist ein falscher Befund auf Zöliakie nicht völlig ausgeschlossen. Dann hält der Patient eine strenge Diät, die er gar nicht zu halten bräuchte. Wie sehen Sie dieses Problem?

Hadziselimovic: Es ist sicher eine einschneidende Diät, die von den Leuten ein sehr bewusstes Leben verlangt. Aber an und für sich schadet eine glutenfreie Diät nicht. Man sieht ja dann auch, ob die Diät überhaupt etwas bringt, und wenn es nun doch keine Zöliakie war, hilft auch die Diät nichts.

Was halten Sie von dem Argument, dass eine Besserung durch eine Diät eintreten und trotzdem andere Ursachen haben könnte?

Hadziselimovic: Ja, das kommt selten einmal vor. Aber wenn man die Patienten langfristig beobachtet, sieht man schon, woran man ist.

Sie haben mit Ihrer Publikation erheblichen Wirbel ausgelöst. Wie sehen Sie die Chance, dass sich Ihre Empfehlungen in der Praxis durchsetzen werden?

Hadziselimovic: Ich habe auch viele positive Rückmeldungen von Kolleginnen und Kollegen aus der Praxis erhalten. Es ist natürlich nicht einfach, jemanden zu überzeugen, wenn internationale Guidelines noch nicht dem neusten Stand der Erkenntnis entsprechen. Wir müssen uns aber nicht immer an den Amerikanern orientieren. Gerade hier handelt es sich in der Tat einmal um einen Bereich, in dem die Pionierarbeit in der Schweiz geleistet wurde, nämlich am Kinderspital in Basel. Dort war Frau Bürgin an der weltweit ersten Entdeckung der Gliadin-Antikörper beteiligt. Wir haben wirklich eine sehr grosse Erfahrung auf diesem Gebiet. Erst langsam beginnt man, den Wert der Antikörperdiagnostik in der Zöliakie auch in Übersee zu erkennen. Ich würde die Thematik wirklich gerne einmal mit den Gastroenterologen diskutieren und fände es zum Beispiel ausgezeichnet, wenn wir dies an einer ihrer kommenden Jahrestagungen vielleicht in einer Pro-und-Kontra-Session tun könnten. ♦

Das Interview führte Dr. Renate Bonifer.