

Zöliakie – immer daran denken!

Praxistipps für Diagnose und Behandlung bei Zöliakie

Neben den klassischen Anzeichen kann eine Zöliakie viele verschiedene Symptome bewirken, bei denen man nicht unbedingt spontan an diese Autoimmunerkrankung denkt. Wie man die Zöliakie trotzdem nicht verpasst und welche praktischen Tipps man den Betroffenen und ihren Familien geben kann, dies fasste Dr. Maria Stadler, Oberärztin an der Kinderklinik am Stadtspital Triemli, an einem Workshop anlässlich der SGP-Jahrestagung in St. Gallen zusammen.

Die Zöliakie kann vielerlei Symptome bewirken, auch «die abstrusesten Dinge», sagte Dr. Maria Stadler. Während die klassischen Symptome wie Gedeihstörung, unerklärlicher Gewichtsverlust mit chronischer Diarrhö oder rezidivierende abdominale Beschwerden mit Müdigkeit und Abgeschlagenheit vermutlich einige Ärztinnen und Ärzte (auch) an Zöliakie denken lassen, sieht das beispielsweise bei Zahnschmelzdefekten, Nagelauffälligkeiten oder häufigen Infektionen anders aus. Doch auch die letztgenannten Symptome können zöliakiebedingt sein: Die geschädigte Darmschleimhaut resorbiert die notwendigen Mikronährstoffe nur ungenügend.

Mehrmals im Jahr komme es vor, dass ihr hartnäckig obstipierte Kinder zugewiesen würden, die letztlich an einer Zöliakie leiden, berichtete Stadler: «Wenn sich eine hartnäckige Obstipation, die nicht zu einem typischen Zeitpunkt begonnen hat, über Jahre hinzieht und sich gar nicht lösen will, sollte man ein Basiscreening durchführen und neben der Kontrolle der Schilddrüsen- und Elektrolytwerte unbedingt auch nach einer Zöliakie suchen.»

Was genau die Zöliakie letztlich auslöst, weiss man bis heute nicht. Klar sind die genetische Prädisposition und die Risiko-HLA-Typen DQ2/DQ8, denn 95 Prozent aller Zöliakiepatienten haben DQ2, die restlichen 5 Prozent DQ8. Aber Vorsicht: 30 bis 40 Prozent der Gesamtbevölkerung ist HLA-DQ2- oder HLA-DQ8-positiv, und bei Weitem nicht jeder von ihnen erkrankt an Zöliakie. Genetische Befunde sind bei der Zöliakiediagnose darum mit Vorsicht und nur im Zusammenhang mit weiteren Befunden zu interpretieren.

Risikogruppen screenen

Auch asymptomatische Kinder sollte man mittels Antikörpertest auf Zöliakie screenen, falls eine der folgenden Situationen bei ihnen anzutreffen ist:

- Zöliakie bei Verwandten ersten Grades
- Immunglobulin-A-Mangel
- Autoimmunerkrankungen wie Typ-1-Diabetes, Autoimmunhepatitis oder -thyreoiditis, autoimmunhämolytische Anämie, juvenile rheumatoide Arthritis oder Kollagenosen

• Down- oder Turner-Syndrom.

Für das Screenen genügt die Zöliakie-Basisserologie: Gesamt-IgA (wichtig!) und Anti-Transglutaminase-IgA (tTGA-IgA). Ist der Befund negativ, sollte der Test mindestens alle fünf Jahre wiederholt werden, empfahl die Referentin.

Erst die Serologie, dann (vielleicht) eine Biopsie

Neben der Basisdiagnostik Gesamt-IgA und tTGA-IgA werden in einigen Labors noch immer gliadinspezifische Antikörper bestimmt. Diese sind jedoch nicht besonders spezifisch. «Allein aufgrund von Gliadin-Antikörpern kann ich keine Diagnose stellen, während der Dreh- und Angelpunkt die Transglutaminase-Antikörper sind», sagte Stadler.

Bei positivem tTGA-IgA werden die Antikörper gegen Endomysium (EMA) sowie der HLA-Typ (DQ2/DQ8) bestimmt. Während früher die Dünndarmbiopsie als Goldstandard und Voraussetzung für IV-Anerkennung galt, sind seit 2012 die neuen Richtlinien der European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) in Kraft. Eine Biopsie kann man sich demnach in den folgenden Fällen sparen:

- typische Anamnese und Klinik
- tTGA-IgA mehr als zehnfach über der Norm
- EMA-IgA positiv
- HLA DQ2 und/oder DQ8 positiv
- Kind über 2 Jahre alt.

Kürzlich wurde in einer multizentrischen Studie bestätigt, dass die serologische Diagnose zuverlässig ist (s. *Kasten*). Trotzdem sollten Kinderärzte zumindest telefonisch einen pädiatrischen Gastroenterologen hinzuziehen, um die Notwendigkeit eine Biopsie zu diskutieren, riet Maria Stadler.

Laborwerte von Zeit zu Zeit kontrollieren

Nach der Erstdiagnose erfolgen klinische und laborchemische Nachkontrollen meist im Abstand von 3

Serologische Zöliakiediagnose ist zuverlässig

An der ProCeDE-Studie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Sibylle Koletzko, Universität München, nahmen insgesamt 33 Kliniken aus 21 Ländern teil. Sie sammelten prospektive Daten, Labor- und Gewebeprobe von mehr als 700 Kindern und Jugendlichen mit positiven Zöliakie-Autoantikörpern.

Die Studie konnte zeigen, dass die Kombination aus sehr hohen tTGA-IgA und positiven EMA-IgA in einer zweiten Blutprobe bei Kindern mit Symptomen eine sichere Zöliakiediagnose erlaubt. Die Zuverlässigkeit war unabhängig vom Land und dem verwendeten serologischen tTGA-IgA Test. Dabei kamen in den Kliniken 10 und bei Überprüfung im Zentrallabor 8 verschiedene Tests zum Einsatz.

Alle Patienten, die die Kriterien für eine Diagnose ohne Biopsien erfüllten (399/707), wiesen die genetischen Risikomarker auf, das heisst, ihre Bestimmung ist für die Diagnose überflüssig. Die Bestätigung der Autoantikörper in einer zweiten Blutprobe ist dagegen immer notwendig, um seltene, aber mögliche Verwechslungen auszuschliessen.

Ist der tTGA-IgA-Wert über die Norm erhöht, liegt aber unterhalb des Zehnfachen des Grenzwertes, wird nach wie vor eine Biopsie empfohlen. Die zusätzliche Bestimmung weiterer Antikörper, zum Beispiel gegen deamidierte Gliadinpeptide (DGP), vermindert die Anzahl notwendiger Biopsien nicht und hat daher keinen Nutzen für den Patienten.

red

Pressemitteilung der Universität München vom 10. Juli 2017.

und 6 Monaten, anschliessend bei guter Compliance alle 12 Monate. Der tTGA-Titer sollte deutlich sinken und sich nach etwa 1 Jahr unter dem Grenzwert befinden. Weiterhin auch nur leicht erhöhte Titer sprechen für Diätfehler und/oder Kontaminationsquellen, wie beispielsweise Schneidbretter oder Brotschneidemaschinen.

Bei der Jahreskontrolle werden weitere Laborwerte überprüft, wie Resorptionsparameter (Albumin, Ferritin), Transaminasen, Nierenretentionsparameter, die Versorgung mit Zink, Selen und Vitamin D sowie das TSH. Die Kontrollintervalle und -parameter können von Zentrum zu Zentrum leicht unterschiedlich sein.

Muss die strikte Glutenkarenz wirklich sein?

Die glutenfreie Ernährung sollte beginnen, sobald die Diagnose Zöliakie hieb- und stichfest gesichert ist, aber nicht früher. Der Grund: Wird Gluten weggelassen, gehen auch die Antikörper zurück und verschwinden. Ob sie aber tatsächlich da gewesen waren und somit tatsächlich eine Zöliakie besteht, kann dann nur eine Re-Exposition mit Gluten beweisen.

Eltern und Kinder fragen sich häufig, ob «der eine Keks» denn nicht doch erlaubt sei? Nein, das sei er nicht, denn es gebe gute Gründe für die strikte Karenz, sagte Stadler. Die Referentin wollte zwar nicht ausschliessen, dass sich diese Empfehlung auch einmal ändern könnte, «state of the art» sei heute aber nun einmal der völlige Verzicht auf glutenhaltige Lebensmittel. Als wichtige Argumente für den Verzicht nannte sie Mangelzustände (z.B. Eisen, Vitamin D, Selen, Zink), die durch das Wiederaufflackern der Zöliakiesymptome riskiert würden, sowie ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Tumoren (intraepitheliales T-Zell-Lymphom) und Autoimmunerkrankungen (z.B. Hashimoto, Diabetes Typ 1). Schwangere mit un-

behandelter Zöliakie gefährden ihr ungeborenes Kind, denn bei ihnen sind Frühgeburten und ein niedriges Geburtsgewicht wahrscheinlicher.

Das Angebot an glutenfreien Lebensmitteln ist mittlerweile recht gross, sodass der Verzicht leichter fällt. Als gute Informationsquelle für Betroffene und ihre Familien erwähnte die Referentin die Homepage der «IG Zöliakie der deutschen Schweiz» (www.zoeliakie.ch).

Timing der Glutenbeikost spielt für das Zöliakierisiko keine Rolle

Auch wenn ein anderes Familienmitglied Zöliakie hat, sollte die Beikosteinführung im Säuglingsalter prinzipiell ganz normal und auch mit glutenhaltigen Lebensmitteln erfolgen.

Früher hoffte man, eine Zöliakie verhindern zu können, wenn man Gluten nur in kleinen Mengen unter «Stillschutz» einführt. Ebenso hielt man eine lange Stillperiode sowie die Einführung von Gluten frühestens im 5., aber spätestens im 7. Lebensmonat für protektiv. Seit den vor drei Jahren publizierten Studien mit Hochrisikokindern in den Niederlanden (2) und in Italien (3) weiss man jedoch, dass Stillen keinen protektiven Effekt bezüglich der Zöliakieentwicklung hat und weder das frühe noch das verzögerte Einführen von Gluten das Zöliakierisiko für genetisch prädisponierte Kinder letztlich zu senken vermag. Eine verzögerte Einführung verzögert allenfalls die Manifestation der Zöliakie, kann sie aber nicht verhindern.

In der niederländischen Studie (2) wurden 944 Kinder mit HLA-DQ2 oder HLA-DQ8 untersucht, die mindestens einen Verwandten ersten Grades mit Zöliakie hatten. Sie wurden in zwei Gruppen randomisiert und erhielten vom 5. bis 6. Monat täglich 200 mg Weizen gluten (entspricht 100 mg immunologisch aktivem Gluten) oder Placebo. Vom 7. bis 10. Monat gab man allen Kindern Gluten in kleinen Mengen mit einer allmählichen Steigerung der Dosis. Ab dem 11. Monat gab es keine Ernährungsrestriktionen mehr. Im Alter von 3 Jahren hatten 80 von 944 Kindern die Diagnose Zöliakie, bei 77 von ihnen inklusive Biopsiebestätigung. Das Risiko war in beiden Gruppen gleich, auch das Stillen hatte keinen Einfluss.

In der italienischen Studie (3) wurde das Zöliakierisiko von 707 Neugeborenen über 5 Jahre verfolgt; auch diese Kinder hatten mindestens einen Verwandten ersten Grades mit Zöliakie. Im Alter von 2 Jahren fanden sich unter den Kindern mit der späten Einführung des Glutens statistisch signifikant weniger Zöliakieerkrankungen (12 vs. 5%; $p = 0,01$). Im Alter von 5 Jahren war jedoch kein Unterschied mehr feststellbar (16% in beiden Gruppen).

Renate Bonifer

Quellen: Referat von Dr. Maria Stadler am Workshop «Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten» anlässlich der Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie in St. Gallen, 1. Juni 2017, sowie die genannten Studien:

1. Werkstetter KJ et al.: Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology* 2017; online publiziert am 14. Juni 2017.
2. Vriezinga SL et al.: Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 1304–1315.
3. Lionetti E et al.: Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2014; 371: 1295–1303.